

Jumlah Osteoblas Dan Osteoklas Pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Ekstraksi Gigi Setelah Aplikasi Gel Putih Telur *Gallus Domesticus* (Studi In Vivo Pada Tikus Sprague Dawley)

(The Number Of Osteoblasts And Osteoclast In The Post Tooth Extraction Wound Healing Process After Application Of Gallus Domesticus Egg White Gel (Study In Vivo In Sprague Dawley Rats))

Sartika Pupita¹ Nisrina Nur'aini²

¹Bagian Biologi Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia

²Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Salah satu tindakan yang sering dilakukan di bidang kedokteran gigi adalah ekstraksi gigi. Komplikasi pasca ekstraksi gigi yang tidak boleh terjadi adalah infeksi, trauma soket, hingga resorpsi tulang alveolar. Bahan alternatif yang memiliki efek penyembuhan luka yaitu putih telur *Gallus Domesticus* yang mengandung asam amino yang memiliki fungsi untuk mempercepat proses penyembuhan luka, pembentukan jaringan baru dan pemulihan jaringan tubuh. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui jumlah sel osteoblas dan osteoklas setelah aplikasi gel putih telur *Gallus Domesticus* terhadap iod gliserin pada penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi hari ke-3 dan ke-7. Metode penelitian adalah eksperimental laboratoris menggunakan 32 ekor tikus *Sprague dawley* dibagi menjadi 4 kelompok (kelompok I basis gel, kelompok II gel putih telur, kelompok III iod gliserin, kelompok IV saline). Hewan coba diekstraksi gigi insisivus centralis mandibularis kiri dan diamati soket pasca aplikasi bahan uji dan kontrol setelah hari ke-3 dan ke-7 dengan teknik pewarnaan HE. Hasil penelitian terdapat perbedaan jumlah osteoblas dan osteoklas setelah aplikasi gel putih telur *Gallus Domesticus* pada hari ke-3 dibanding hari ke-7 ($p < 0,05$) namun tidak terdapat perbedaan jumlah osteoblas dan osteoklas terhadap bahan aplikasi kontrol positif (iod gliserin) maupun kontrol negatif (basis gel dan saline). Kesimpulan penelitian ini adalah Gel putih telur mampu meningkatkan jumlah sel osteoblas dan osteoklas pada hari ke-7 dibandingkan hari ke-3 namun tidak terdapat perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata kunci: Ekstraksi gigi, Gel putih telur, Osteoblas, Osteoklas, Penyembuhan luka

Abstract

One of the most frequently procedures in dentistry is tooth extraction. Complications after tooth extraction often occur, such as swelling due to infection, socket trauma, to alveolar bone resorption which can make the patient feel uncomfortable. Alternative ingredients that have an effect on wound healing is *Gallus Domesticus* egg white which contains amino acids for formation of new tissue and accelerated recovery of damaged body tissue. The aim of this study is determine the effect and number of osteoblast and osteoclast cells after application of *Gallus Domesticus* egg white gel on glycerin iodine on wound healing after tooth extraction on day 3 and 7. The method of this study is laboratory experimental used 32 male *Sprague Dawley* white rats and it was divided into 4 groups (group I base gel, group II egg white gel, group III iodine glycerin, group IV saline). On the 3rd and 7th day, each group was sacrificed under anesthesia to make and observe histological preparations. The Results of this research is the Egg white gel was able to increase the number of osteoblasts and osteoclasts on days 3 and 7 based on observations using a light microscope. The conclusion is there are no differences in the number of osteoblasts and osteoclasts after the application of *Gallus Domesticus* egg white gel than glycerin iodine in wound healing after tooth extraction on day 3 and 7.

Keywords: Egg white gel, Osteoblasts, Osteoclasts, Tooth extraction, Wound healing

Korespondensi (Correspondence): Sartika Puspita. Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. JL. Brawijaya, Kasihan, Bantul, Yogyakarta, Indonesia, Email: sartika.puspita@umy.ac.id.

Pencabutan gigi merupakan prosedur yang umum dilakukan di kedokteran gigi.^[1] Prosedur ini dapat mengakibatkan luka pada soket dan dapat sembuh dengan baik, tetapi dapat juga mengalami komplikasi yang akan memperlambat proses penyembuhan. Dampak yang dapat ditimbulkan cukup besar seperti rasa sakit, bau yang tidak sedap, dan keluarnya eksudat sehingga dapat menurunkan produktivitas pasien. Proses penyembuhan luka pasca ekstraksi dapat dipercepat dengan penggunaan medikamen agar menghindari terjadinya infeksi.^[2]

Medikamen yang digunakan adalah povidone iodine dan iod gliserin. Kandungan utama dari kedua bahan medikamen tersebut adalah iod yang berperan dalam membunuh mikroorganisme, bersifat antiinflamasi dan mengurangi perdarahan akibat trauma. Namun, kekurangan dari bahan dari iod yaitu dapat menimbulkan reaksi sensitivitas pada sebagian orang yang hipersensitif, eritema lokal serta nyeri apabila digunakan dalam jangka panjang.^[3,4]

Bahan alternatif yang diharapkan menjadi obat penyembuh luka dan dapat mengatasi kekurangan dari iod dapat bersumber dari bahan alami, salah satunya yaitu putih telur ayam kampung. Selain harganya terjangkau, putih telur halal dikonsumsi dan mengandung protein tinggi sebagai dasar untuk regenerasi sel.^[5] Kadar protein telur ayam kampung lebih tinggi jika dibandingkan ayam ras.^[6] Putih telur ayam kampung dengan sediaan gel diharapkan dapat mempercepat penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi dikarenakan memiliki kandungan albumin yang tinggi yang memiliki peran dalam pembentukan dan pemulihan jaringan sel tubuh yang rusak. Selain itu senyawa aktif dalam putih telur seperti ovotransverin, lisosom, dan ovomisin memiliki aktivitas antibakteri dan antivirus.^[7] Tujuan penelitian ini adalah untuk pengembangan bahan alternatif baru yaitu gel putih telur sebagai bahan medikamen luka pasca ekstraksi gigi dengan melihat perbandingan jumlah osteoblas dan osteoklas pada penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi, yang sampai saat ini belum pernah dilakukan dan diketahui.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian adalah eksperimental laboratoris in vivo dengan *post test only control group design* menggunakan 32 ekor tikus Sprague dawley jantan dengan usia 2-3 bulan dan berat badan 200-300 gram dibagi dalam 4 kelompok. Gigi insisivus centralis mandibularis kiri diekstraksi di bawah anestesi, kemudian berdasarkan kelompok diaplikasikan bahan basis gel sebagai kontrol negatif, gel putih telur sebagai kelompok perlakuan, iod gliserin sebagai kontrol positif, dan saline sebagai kontrol negative. Pengamatan jumlah osteoblas dan osteoklas menggunakan teknik pewarnaan hematoksilin eosin pada pada hari ke-3 dan ke-7. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan izin dari Komite Etik FKIK UMY No. 222/EC-KEPK FKIK UMY/XI/2022. Data dianalisis dengan uji nonparametrik *kruskal wallis* dan *mann whitney* menggunakan *software SPSS.26*.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah sel osteoblas dan osteoklas setelah aplikasi gel putih telur *Gallus Domesticus* terhadap iod gliserin pada penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi hari ke-3 dan ke-7. Dibawah ini adalah ringkasan hasil uji statistik jumlah sel osteoblas dan osteoklas pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi:

Tabel 1. Hasil uji statistik kruskal wallis jumlah sel osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi pada hari ke-3 dan 7 setelah aplikasi gel putih telur dan iod gliserin

	Hari	Bahan
Kruskal-Wallis H	25.935	2.308
df	1	3
Asymp. Sig.	0,000*	0,511

Keterangan: (*) = p < 0,05 (terdapat perbedaan yang signifikan).

Berdasarkan tabel 1 dan 2 dapat diketahui bahwa pada kelompok hari ke-3 dan ke-7 pasca ekstraksi gigi terdapat perbedaan jumlah jumlah sel osteoblas dan osteoklas (p<0,05). Sedangkan pada kelompok bahan/medikamen (gel putih telur, iod gliserin, basis gel dan salin steril), jumlah sel osteoblas dan osteoklas tidak terdapat perbedaan yang bermakna (p>0,05).

Tabel 2. Hasil uji statistik kruskal wallis jumlah sel osteoklas pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi pada hari ke-3 dan 7 setelah aplikasi gel putih telur dan iod gliserin

	Hari	Bahan
Kruskal-Wallis H	26.620	0.690
df	1	3
Asymp. Sig.	0,000*	0,876

Keterangan: (*) = p < 0,05 (terdapat perbedaan yang signifikan).

Tabel 3. Hasil uji post hoc *mann whitney* jumlah sel osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi berdasarkan kelompok hari ke-3 dan ke-7

	Hari ke-3	Hari ke-7
Hari ke-3	-	0.00*
Hari ke-7	0,00*	-

Keterangan: (*) = p < 0,05 berarti terdapat perbedaan yang signifikan.

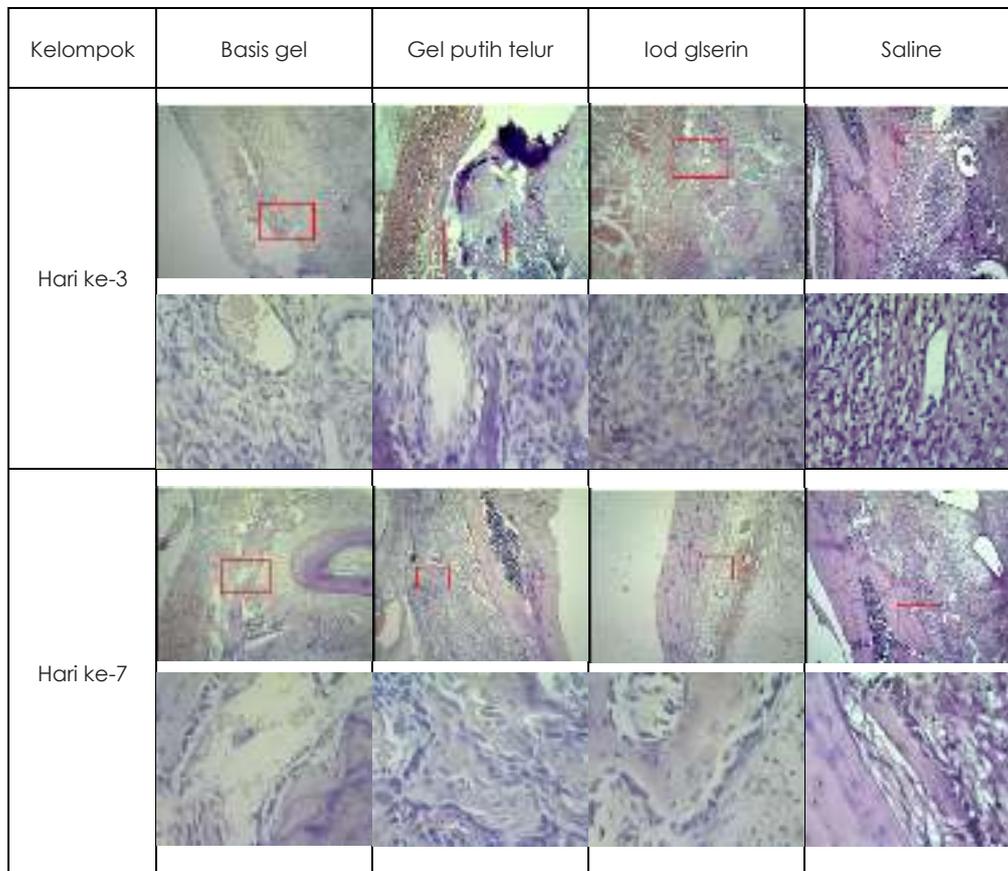
Tabel 4. Hasil uji post hoc *mann whitney* jumlah sel osteoklas pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi pada kelompok hari ke-3 dan ke-7

	Hari ke-3	Hari ke-7
Hari ke-3	-	0.00*
Hari ke-7	0,00*	-

Keterangan: (*) = p < 0,05 berarti terdapat perbedaan yang signifikan

Berdasarkan uji statistik pada tabel 3 dan 4 dapat diketahui bahwa terdapat peningkatan jumlah sel osteoblas dan osteoklas pada hari ke-3 dan hari ke-7 pada semua bahan/medikamen pasca cabut gigi (gel putih telur, iod gliserin, basis gel dan salin steril). Berdasarkan hasil pengamatan pada gambar 1 dapat diketahui bahwa jumlah sel osteoblas dan osteoklas pada soket pasca ekstraksi gigi hari ke-3 dan hari ke-7 terdapat peningkatan jumlah yang signifikan pada semua kelompok bahan perlakuan.

Jumlah osteoblas paling banyak terdapat pada kelompok perlakuan gel putih telur *Gallus Domesticus* dengan rata-rata 72,9. Sedangkan, rata-rata jumlah sel osteoklas paling sedikit terdapat pada kelompok bahan basis gel, kelompok gel putih telur sampel tikus dan kelompok saline dengan rata-rata masing-masing 0,2. Jumlah osteoklas paling banyak terdapat pada kelompok kontrol yaitu iod gliserin dengan rata-rata 2,8. Rata-rata jumlah sel osteoblas paling sedikit terdapat pada kelompok kontrol bahan basis gel dengan rata-rata 26,3.



Gambar 1. Soket Gigi Pasca Ekstraksi dengan Pewarnaan Hematoxilin Eosin pada Penyembuhan Luka Hari ke-3 dan ke-7 dengan Pembesaran 400x

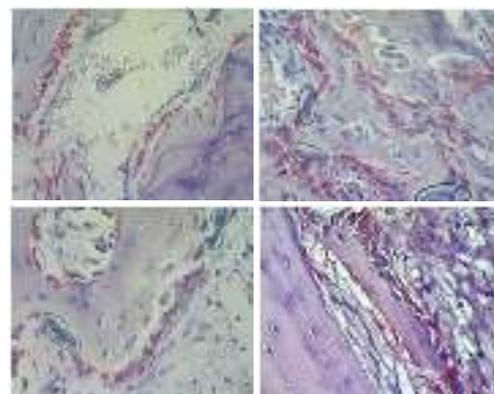
PEMBAHASAN

Remodeling tulang pada penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi merupakan proses yang sangat kompleks diawali dengan fase inisiasi yaitu resorpsi tulang oleh osteoklas, fase transisi (periode pembalikan) dari resorpsi ke pembentukan tulang baru, dan fase pembentukan tulang oleh osteoblas. Proses ini terjadi karena adanya tindakan yang terkoordinasi dari sel osteoblas, osteoklas, osteosit dan bone lining cells.^[8]

Sel osteoblas dan osteoklas bekerjasama dalam proses penyembuhan luka. Hal ini sejalan dengan Florencio et al (2015) yang menyatakan bahwa osteoklas menghasilkan faktor yang disebut klastokin yang mengontrol osteoblas selama siklus remodeling tulang.

Osteoklas bukan hanya sel peresorpsi tulang, tetapi juga sumber sitokin yang mempengaruhi aktivitas sel lain.^[9] Hari ke-3 pasca ekstraksi gigi pada semua kelompok kontrol positif dan kontrol negatif menunjukkan belum terlihat adanya sel osteoblas dan sel osteoklas yang baru dan masih terdapat banyak sel inflamasi (Gambar 1). Temuan ini sejalan dengan

penelitian yang dilakukan Sa'diyah et al (2020) bahwa sel osteoblas yang baru belum terlihat pada soket pasca ekstraksi gigi hari ke-3.^[4] Namun, berbeda halnya dengan kelompok perlakuan dengan bahan gel putih telur *Gallus Domesticus* pada sampel tikus ke 3 sudah terlihat sel osteoblas di bagian apikal soket gigi, seperti pada Gambar 2.



Gambar 2. Hasil Pengamatan Preparat Histologi Pasca Ekstraksi Gigi Setelah Aplikasi Gel Putih Telur

Pada Hari Ke-3 Dengan Perbesaran 400x (Sudah Terlihat Sel Odontoblas Pada Apikal Soket Gigi) Hal ini menandakan sudah ada proses penulangan yang terjadi di tepi tulang baru dan masih ada sedikit sel inflamasi. Selain itu, mulai terbentuk sel progenitor disertai dengan sebaran sel fibroblas dan matriks kolagen yang berperan dalam proses remodeling tulang pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi (Gambar 3).



Gambar 3. Hasil Pengamatan Preparat Histologi Pasca Ekstraksi Gigi Setelah Aplikasi Gel Putih Telur Pada Hari Ke-3 dengan Perbesaran 40x dan 400x.

Hari ke-7 pasca ekstraksi gigi proses inflamasi sudah mulai menurun, terjadi pembentukan fibroblas serta sel osteoblas dan sel osteoklas sudah mulai terlihat ada semua kelompok. Hal ini sejalan dengan penelitian Sa'diyah *et al* (2020) bahwa pada ke- 5 pasca ekstraksi gigi sudah nampak adanya sel osteoblas yang baru di bagian tepi soket pada masing-masing kelompok dan terjadi proliferasi sel osteoprogenitor menjadi sel osteoblas.^[4]

Kemudian, hari ke-7 pasca ekstraksi gigi masih terjadi proliferasi sel osteoblas dan dari bagian tepi soket terjadi pembentukan woven bone atau fase penulangan awal yang terdiri dari jaringan kolagen irregular. Selain itu, muncul bone lining cells dengan ciri inti sel datar atau sedikit ovoid, menutupi permukaan tulang. *Bone lining cells* berasal dari sel induk mesenchymal atau sel osteoprogenitor, yang merupakan bentuk sel osteoblas yang relatif inaktif (*resting osteoblasts*).^[10]

Penelitian yang dilakukan Matic *et al.*, (2016) menyatakan bahwa *Bone lining cells* atau sel selapis tulang mampu berproliferasi dan memberikan kontribusi besar pada pembentukan tulang baru serta berfungsi dalam penghilangan demineralisasi matriks pada permukaan tulang sebelum pembentukan tulang.^[11] Uji kruskal-wallis menunjukkan antara kelompok perlakuan, kontrol positif dan kontrol negatif memiliki nilai sig. $p > 0,05$ sehingga tidak terdapat perbedaan jumlah osteoblas dan osteoklas antar kelompok perlakuan, kontrol positif dan kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa gel putih telur *Gallus Domesticus* mempunyai kemampuan yang setara dengan bahan basis gel, iod gliserin, dan saline. Hal itu disebabkan karena gel putih telur memiliki banyak kandungan protein yang terdiri dari ovomucin, ovalbumin, ovotransferin, ovomucid, lisozim, dan avidin. Kandungan ovomucin, ovotransferin, dan lisozim telah dilaporkan memiliki efek anti bakteri dan antivirus. Zat lain yang terkandung dalam putih telur yaitu ovalbumin yang berpotensi sebagai pembawa obat dan sumber asam amino untuk *growth*

factor. Kontribusi faktor pertumbuhan dalam penyembuhan luka dengan merangsang sel fibroblas (sel jaringan ikat) untuk mensintesis lebih banyak kolagen di area luka.^[12] Fibroblas mensintesis protein matriks ekstraseluler seperti glikosaminoglikan, fibronektin dan susunan kolagen yang merupakan struktur protein jaringan ikat periodontal. Kemudian diikuti dengan proliferasi fibroblas di area ligamen periodontal dan sel osteoprogenitor pada dinding soket dalam waktu singkat.^[13] Sel osteoprogenitor akan berdiferensiasi menjadi sel pembentuk tulang yaitu osteoblas.^[14] Kemampuan yang setara antara kelompok basis gel dan iod gliserin dalam proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi disebabkan karena keduanya mengandung bahan gliserin. Gliserin merupakan tri-alkohol tiga karbon sederhana yang digunakan sebagai pelarut dan humektan yang dapat menahan kelembaban pada bekas luka. Studi menunjukkan gliserin pada penyembuhan luka memiliki efek positif sebagai agen bakteriostatik pada konsentrasi tinggi yang menurunkan kepadatan mikroba pada luka.^[15]

Penelitian lainnya menyatakan bahwa gliserin berperan dalam memperpanjang kontak zat pada area luka sehingga iod dapat berpenetrasi dengan baik ke dalam jaringan yang mengalami luka. Ketika terjadi reduksi koloni mikroba dalam soket pasca operasi, peradangan dapat berkurang dan proses penyembuhan luka dapat berlangsung lebih baik.^[16]

Munculnya sel osteoblas dan osteoklas sebagai tanda adanya proses penyembuhan luka juga terjadi pada kelompok saline. Saline merupakan cairan isotonis berfungsi sebagai antiseptik, aman bagi tubuh, tidak bersifat iritan, melindungi granulasi jaringan dari kondisi kering, mempertahankan kelembaban di sekitar luka dan membantu luka dalam proses penyembuhan. Selain itu, kemampuan saline dalam menarik cairan luka melalui proses osmosis dapat membantu menurunkan gejala edema. Fungsi lain dari saline yaitu sebagai antiinflamasi sehingga dapat menurunkan eritema dan nyeri pada luka, aliran darah ke area luka dapat meningkat sehingga mempercepat penyembuhan.^[17]

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi host sehingga proses penyembuhan luka akan menjadi lebih cepat antara lain usia, hormonal, nutrisi, dan lain-lain. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus jantan putih galur *Sprague-Dawley*. Tikus tergolong sebagai hewan mamalia sehingga memungkinkan tidak akan jauh berbeda jika dibanding mamalia lain terhadap suatu perlakuan. Alasan dipilihnya tikus putih jantan sebagai hewan coba karena karena tidak dipengaruhi oleh siklus kehamilan ataupun menstruasi sehingga dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil jika dibandingkan tikus betina. Terjadinya pembentukan osteoblas dan osteoklas pada hari ke-7 di semua kelompok perlakuan juga bisa di pengaruhi oleh faktor biologis ataupun respon imun dari hewan coba. Tikus jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat lebih cepat dan kondisi

biologis tubuh yang lebih stabil dibanding tikus betina.^[18]

Penyembuhan luka juga bisa dipengaruhi oleh kondisi mental dari host/individu. Hewan coba yang dijadikan subyek penelitian ini memiliki kondisi ideal di bawah kontrol yakni makanan dan minumannya steril, berada di ruangan khusus dengan suhu sekitar 18-25°C, tikus diberi antibiotik sebelum tindakan pencabutan. Selain itu, kondisi sistemik individu baik dan tidak ada perubahan hormonal karena yang dipilih ada jenis kelamin jantan. Kondisi oral hygiene individu juga baik, tidak ada karies dan dipengaruhi oleh adanya protein saliva yang merupakan sumber *growth factor* pemicu fase proliferasi dalam penyembuhan luka. Faktor pertumbuhan pada saliva seperti *epidermal growth factor* (EGF) mampu mendorong sel inflamasi ke area luka, menginduksi proses proliferasi fibroblas, angiogenesis serta jaringan granulasi.^[19] Selain itu, saliva juga mengandung komponen antimikroba seperti histatin yang bertugas sebagai modulator penting dalam penyembuhan luka epitel dengan Histatin-1 berperan menginduksi angiogenesis dan deposisi kolagen.^[20] Histatin juga merupakan imunitas bawaan yang memiliki efek antiinflamasi. Substansi antibakterial lain pada saliva seperti lisozim berperan dalam mendegradasi dan mengikat bakteri; laktoferin bertugas mengurangi fe yang dibutuhkan bakteri; serta laktoperoxidase untuk membentuk agen oksidasi dari H₂O₂ sehingga sistem enzim pada bekteri dapat rusak.^[19] Maka, luka di dalam rongga mulut juga akan sembuh dengan sendirinya.

Kesimpulan penelitian ini adalah Gel putih telur *Gallus domesticus* mampu meningkatkan jumlah sel osteoblas dan osteoklas pada hari ke-7 dibandingkan hari ke-3 namun tidak terdapat perbedaan bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kami sampaikan kepada Lembaga Riset dan Inovasi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (ILRI UMY) atas biaya penelitian yang diberikan serta kepada laboratorium Molekular Medicine and Therapy Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (MMT UMY) atas fasilitas penelitian yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Taiwo AO, Ibikunle AA, Braimah RO, Sulaiman OA, Gbotolorun OM. Tooth extraction: Pattern and etiology from extreme Northwestern Nigeria. *Eur J Dent*. 2017;11(3):335-9.
- Soviana RA, Femala D, Susatyo JH, Suryana B. Pengetahuan Pengunjung Tentang Instruksi Pasca Pencabutan Gigi Di Pusat Pengobatan Mata Dan Gigi: Pengetahuan Pengunjung Tentang Instruksi Pasca Pencabutan Gigi Di Pusat Pengobatan Mata Dan Gigi. *Dent Ther J*. 2021;3(1):41-9.
- Silva JR, Burger B, Kühl CMC, Candreva T, Anjos MBP Dos, Rodrigues HG. Wound Healing and Omega-6 Fatty Acids: From Inflammation to Repair. *Mediators Inflamm*. 2018;2018.
- Sa'diyah JS, Septiana DA, Farih NN, Ningsih JR. Pengaruh gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) 5% terhadap peningkatan osteoblas pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus strain Wistar Effect of 5% binahong (*Anredera cordifolia*) leaf extract in increasing the osteoblast amount . *J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran*. 2020;32(1):9-15.
- Widyaningsih W, Yuliani S, Wulandari A, Salsabila R. Efektivitas Putih Telur Ayam Negeri Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Mencit. In: *Seminar Nasional Farmasi UAD 2021*. 2022.
- Planten JT, Hoppenbrouwers R. Experiments on intra-ocular hyaluronidase administration. *Ophthalmologica*. 1954;127(2):17-121.
- Nugranti Y, Seba WE, Hutagalung MHP. Efektivitas gel ekstrak putih telur ayam kampung terhadap penyembuhan luka pasca pencabutan gigi tikus wistar jantan melalui pengamatan jumlah sel makrofag. *Prima J Oral Dent Sci*. 2019;2(1):15-9.
- Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):1-5.
- Florencio-Silva R, Sasso GRDS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
- Sari GM. the Effect of Long Term Administration of Glucocorticoid To Bone Lining Cells Apoptosis. *Folia Medica Indones*. 2017;52(4):251.
- Matic I, Matthews BG, Wang X, Dymant NA, Worthley DL, Rowe DW, et al. Quiescent Bone Lining Cells Are a Major Source of Osteoblasts During Adulthood. *Stem Cells*. 2016;34(12):2930-42.
- Saleh E, Puspita S, Utami MD. The Fibroblast Cell Numbers After Tooth Extraction by Topical Application of Egg White Gel Toward Iod Glycerin. In: *Proceedings of the International Conference on Sustainable Innovation on Health Sciences and Nursing (ICOSI-HSN 2022)* [Internet]. Atlantis Press; 2022. p. 302-7. Available from: https://doi.org/10.2991/978-94-6463-070-1_36

13. Handayani B, Mardanus L. The Effect of Propolis Extract To Increase Fibroblast In Remodeling Process at Tension Side of Orthodontic Tooth Movement. *DENTA*. 2017;11:62.
14. Maryani I, Rochmah YS, Parmana AD. Analisa Gel Kombinasi Platelet Rich Plasma Dan Chitosan Terhadap Peningkatan Jumlah Osteoblas Sebagai Bone Regeneration Pada Luka Pasca Ekstraksi Gigi Tikus Wistar. *ODONTO Dent J*. 2018;5(2):89.
15. Afsahi M, Ahmadi Ashtiani HR, Askari Pour AH, Hazrati E. Diabetic Wound Care: A Concise Review of Diabetic Wound and Skincare Ingredients. *J Arch Mil Med*. 2020;8(2).
16. Ningsih JR, Haniastuti T, Handajani J. Re-epitelisasi luka soket pasca pencabutan gigi setelah pemberian gel getah pisang raja (*Musa sapientum* L) kajian histologis pada marmut (*Cavia cobaya*). *JIKG (Jurnal Ilmu Kedokt Gigi)*. 2019;2(1).
17. Evangeline, Supriadi D, Sunarya W. Perbedaan Kompres NaCl 0 , 9 % dengan Kompres Alkohol 70 % Terhadap Penurunan Intensitas Nyeri Pada Pasien Flebitis rekomendasi dari The Infusion Nursing Standards of Practice dapat dipertahankan Sedangkan rekomendasi dari The Center yang terjadi akibat b. *J Kedokt dan Kesehatan*. 2015;2(3):245–51.
18. Ruslim AK, Anitasari S, Ismail S, Yani S, Program D, Program D, et al. Effect Of African Leaves Extract (*Vernonia Amygdalina* Del.) On Wound Healing Velocity After Tooth Extraction In *Rattus norvegicus*. *J Sains dan Kesehatan*. 2018;1(8):408–14.
19. Azizah SN, Mustajib M, Agustiar AB, Akmalia HA. Kajian Etnosains Pada Potensi Penggunaan Saliva untuk Penyembuhan Luka Ringan di Lampung. *Al-Hayat J Biol Appl Biol*. 2021;4(1):43–54.
20. Arab A, Aghila Rani KG, Altell RT, Ismail AA, Alkawas S, Samsudin AR. The efficacy of salivary Histatin-1 protein in wound closure of nicotine treated human periodontal ligament fibroblast cells – In vitro study. *Arch Oral Biol*. 2022;141:105486.