



## EFEK ANGIOGENESIS EKSTRAK TULANG IKAN PATIN PASCA EKSTRAKSI GIGI TIKUS WISTAR

### ANGIOGENESIS EFFECT OF CATFISH BONE EXTRACT AFTER TOOTH EXTRACTION IN WISTAR RATS

Shela Herfina<sup>1</sup>, Valentino Haksajiwo<sup>2</sup>, Shanty Chairani<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Bagian Kedokteran Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya  
(email penulis korespondensi: shanty.c@fk.unsri.ac.id)

#### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Ekstraksi gigi adalah prosedur bedah yang biasa dilakukan oleh dokter gigi. Proses penyembuhan soket ekstraksi terdiri dari beberapa tahap yang dapat dipercepat prosesnya oleh zat aktif dari bahan alam. Tulang ikan patin (*Pangasius pangasius*) mengandung kolagen dan arginin, yang dilaporkan dapat meningkatkan pembuluh darah baru dalam proses penyembuhan luka. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek angiogenesis dari ekstrak tulang ikan patin pada luka ekstraksi gigi di tikus Wistar.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian in vivo. Sebanyak 24 tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan dibagi menjadi 6 kelompok. Setelah dilakukan pencabutan pada gigi insisivus bawah, tikus pada 3 kelompok perlakuan diberikan ekstrak tulang ikan patin dan 3 kelompok kontrol diberikan akuades. Bahan uji diteteskan pada soket gigi sekali dalam sehari. Bahan uji diberikan selama 3 hari pada kelompok 1 dan 4, selama 5 hari pada kelompok 2 dan 5, dan selama 7 hari pada kelompok 3 dan 6. Setelahnya tikus dilakukan eutanasia dan dilakukan pembuatan preparat histologi. Banyaknya pembuluh darah baru yang terbentuk dihitung menggunakan mikroskop dengan lima bidang pandang dan dianalisis secara statistik.

**Hasil:** Jumlah pembuluh darah baru mengalami peningkatan pada pada hari ke-3 dan ke-7 dengan jumlah yang lebih banyak secara bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Hasil uji one way ANOVA terlihat perbedaan bermakna dari jumlah pembuluh darah baru pada kelompok ekstrak tulang ikan patin antara hari ke-3 dan hari ke-7 ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Ekstrak tulang ikan patin memiliki efek angiogenesis sehingga berpotensi dalam mempercepat proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.

**Kata kunci :** Angiogenesis, ekstraksi gigi, penyembuhan, tulang ikan patin

#### ABSTRACT

**Background:** Extracted the teeth is a common minor surgical procedure. The healing process of extraction socket involved several stages, which can be accelerated by active compounds from nature. Catfish (*Pangasius pangasius*) bone contain collagen and arginine, which can increase new vessels formation. The aim of this study was to determine the angiogenesis effect of catfish bone extract after tooth extraction in Wistar rats.

**Methods:** This study was an in vivo laboratory experiment. A total of 24 male Wistar rats were divided into 6 groups. After the mandibular incisor was extracted, rats in 3 treatment groups were given catfish bone extract while 3 control groups were given aquadest, which were dropped on socket once a day. Groups 1 and 4 were treated for 3 days, groups 2 and 5 were treated for 5 days, and groups 3 and 6 were treated for 7 days, then the rats were euthanized and made histological preparations. The number of new blood vessels was counted using microscope with 5 fields of view and analyzed statistically.

**Results:** The number of new vessels were increased on the 3th and 7th day which significantly higher in treatment groups than the control groups ( $p < 0.05$ ). ANOVA test showed a significant difference in the mean number of new blood vessels in the treatment groups between 3th day and 7th day ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** : Catfish bone extract promotes angiogenesis, which have potential in accelerating wound healing process after tooth extraction.

**Keywords:** Angiogenesis, catfish bone, tooth extraction, wound healing



## PENDAHULUAN

Pencabutan gigi adalah perawatan di bidang kedokteran gigi yang dilakukan untuk mengatasi kondisi gigi yang tidak dapat diperbaiki seperti akibat infeksi, trauma, atau karies yang besar. Survei Kesehatan Indonesia 2023 melaporkan bahwa tindakan pencabutan gigi di Indonesia termasuk tindakan yang cukup sering dilakukan yaitu sebesar 31,9%.<sup>1</sup> Prosedur pencabutan gigi akan mengakibatkan luka pada soket gigi yang akan membutuhkan proses penyembuhan yang terstruktur melalui beberapa tahap, yaitu tahap hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodelling.<sup>2</sup> Proses angiogenesis yang terjadi pada tahap proliferasi merupakan salah satu tahap penting dalam proses penyembuhan luka.

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru yang berfungsi menyuplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang terluka.<sup>3</sup> Pembentukan pembuluh darah berperan penting untuk mempercepat proses regenerasi jaringan dengan mengangkut zat-zat yang diperlukan melalui percabangan dari kapiler yang telah ada, melalui proses rekonstruksi pembuluh darah, dan melalui diferensiasi monosit yang bergabung membentuk sel endotel.<sup>3,4</sup> Angiogenesis pada jaringan luka mulai terlihat pada hari ke-3. Pembuluh darah baru yang terbentuk akan semakin meningkat pada hari ke-5 hingga hari ke-7.<sup>5</sup> Proses angiogenesis dapat distimulasi menggunakan bahan alam yang kaya akan kandungan zat aktif. Pemberian ekstrak gelatin kulit ikan patin pada luka pasca pencabutan gigi tikus Wistar yang dilakukan oleh Mardiyantoro, dkk (2021) menunjukkan bahwa pembuluh darah baru pada hari ke-3 terjadi peningkatan yang signifikan dan semakin meningkat seiring lama pemberian.<sup>6</sup>

Masyarakat Indonesia telah mengenal dan memakai obat alami sebagai salah satu upaya untuk pengobatan. Sumber daya alam yang bisa dimanfaatkan salah satunya adalah ikan patin (*Pangasius pangasius*). Ikan patin adalah salah satu jenis ikan air tawar yang mudah ditemukan di Indonesia, terutama di Sumatera Selatan.<sup>7,8</sup> Nilai produksi perikanan budidaya komoditas Patin yang dilaporkan oleh Badan Pusat Statistik provinsi Sumatera Selatan pada tahun 2022 berkisar 70 ribu ton.

Bagian dari ikan patin, yaitu tulangnya diketahui memiliki kandungan yang dapat dimanfaatkan untuk kesehatan seperti gelatin,

kolagen, dan arginin.<sup>6,9</sup> Kandungan tersebut diketahui dapat mendukung proses penyembuhan luka, termasuk proses angiogenesis.<sup>10,11</sup> Kandungan yang banyak didapati pada gelatin ikan patin adalah asam amino yang dilaporkan dapat membantu proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi pada tikus.<sup>6</sup> Proses angiogenesis dilaporkan dapat meningkat dengan adanya arginin yang terlihat dari peningkatan densitas mikrovaskular.<sup>11</sup> Arginin dapat merangsang angiogenesis dengan cara berperan sebagai prekursor dari nitrit oksida yang merupakan molekul penting dalam pembentukan pembuluh darah baru.<sup>12</sup> Kandungan kolagen dan arginin pada tulang ikan patin memiliki potensi untuk dapat meningkatkan proses angiogenesis, sehingga diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi. Pemberian ekstrak tulang ikan patin akan dapat membantu percepatan penyembuhan tulang pasca ekstraksi gigi pada pasien berusia tua yang kemampuan regenerasi selnya sudah mengalami penurunan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek angiogenesis dari ekstrak tulang ikan patin terhadap proses angiogenesis pada luka ekstraksi gigi di tikus Wistar.

## METODE

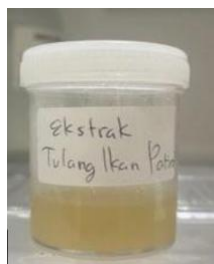
Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat persetujuan etik dengan nomor protokol 090-2022 yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Jenis penelitian ini berupa eksperimen laboratorium *in vivo* dengan desain *post test only control group*.

Ikan patin yang digunakan pada penelitian ini didapat dari kelompok budidaya ikan patin PT Gelora Optima Lautan Damai di Desa Harapan, Kecamatan Pemulutan Barat, Kabupaten Ogan Ilir, Sumatera Selatan. Pembuatan ekstrak tulang ikan patin mengikuti prosedur penelitian yang dilakukan oleh Mahmoodani.<sup>13</sup> Tulang ikan patin dibersihkan dan dikeringkan, lalu dihaluskan menggunakan *meat grinder*. Tulang tersebut kemudian direndam dalam larutan asam klorida (HCl) 3% pada suhu 4°C dengan perbandingan 1:8 (g/ml) selama 21 jam, lalu dinetralkan dengan larutan NaOH dan dikeringkan. Ossein yang terbentuk diekstraksi dalam larutan akuades selama 5 jam



menggunakan *water bath*, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 10.000 rpm selama 20 menit lalu disaring. Hasil saringan dipekatkan dengan alat *rotary evaporator*

sehingga didapatkan ekstrak tulang ikan patin. Hasil ekstrak tulang ikan patin ditunjukkan pada gambar 1.



**Gambar 1. Ekstrak Tulang Ikan Patin**

Subjek pada penelitian ini menggunakan tikus galur Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yaitu sebanyak 24 ekor. Kriteria tikus yang digunakan adalah berusia 8-12 minggu dengan berat badan 150-200 gram. Subjek penelitian dibagi menjadi enam kelompok, yang terdiri dari tiga kelompok yang diberikan ekstrak tulang ikan patin selama 3 hari, selama 5 hari dan selama 7 hari dan tiga kelompok kontrol yang diberikan akuades selama 3 hari, selama 5 hari dan selama 7 hari. Tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Seluruh tikus dilakukan proses adaptasi terhadap perubahan lingkungan selama 7 hari. Pakan dan minum diberikan kepada tikus tiga kali sehari. Hewan percobaan dipastikan bebas dari rasa

ketakutan, nyeri, cedera, dan penyakit dengan pemberian pengobatan yang sesuai.

Tikus yang telah diadaptasikan lalu dianestesi secara intramuskular berupa cairan ketamine 0,3 ml/ekor. Selanjutnya gigi insisivus tikus diekstraksi menggunakan *needle holder* dan *elevator*, dilanjutkan kontrol perdarahan pada soket dengan cairan akuades beserta kasa steril, lalu tikus diberikan analgesik secara oral berupa metamizole dengan dosis 500 mg/ml dengan menggunakan pipet. Soket ekstraksi diberikan bahan uji sesuai kelompoknya selama 3 hari, 5 hari, dan 7 hari dengan cara penetasan menggunakan pipet, seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.



**Gambar 2. Penetasan Bahan Uji pada Soket Gigi Tikus Wistar**

Proses selanjutnya adalah dilakukan euthanasia pada tikus satu hari setelah waktu uji sesuai dengan kelompok masing-masing,

dengan gas kloroform, kemudian jaringan soket gigi mandibular kemudian dipotong menggunakan gunting bedah dan dimasukkan

ke dalam wadah sampel yang berisi formalin. Preparat luka pasca ekstraksi dibuat dengan cara jaringan soket difiksasi dalam formalin 10% kemudian dilakukan pewarnaan menggunakan *hematoxylin eosin* (HE).

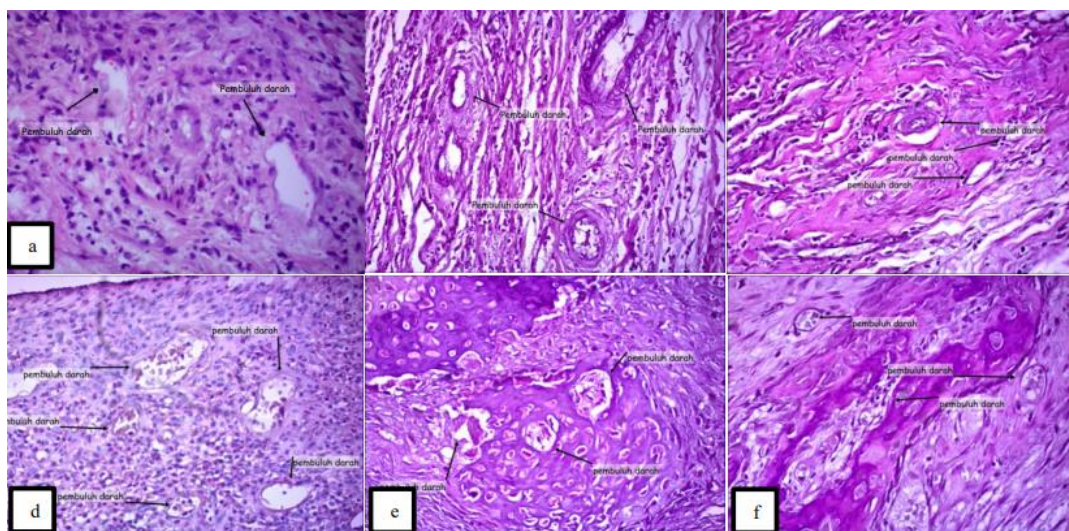
Preparat yang telah dibuat kemudian diamati di bawah mikroskop cahaya Olympus MD 130 dengan pembesaran 400 kali pada 5 lapangan pandang dan dibuat foto untuk tiap lapangan pandang. Foto jaringan kemudian dilakukan perhitungan terhadap jumlah pembuluh darah dengan bantuan dokter

spesialis patologi anatomi. Pembuluh darah baru dikenali dari bentuk bulat yang berisi eritrosit berwarna merah yang menempel pada lapisan sel endotel. Jumlah pembuluh darah baru dihitung nilai rata-rata dan standar deviasinya, kemudian dilakukan analisis menggunakan uji statistik parametrik, yaitu uji T-Independen dan uji One Way ANOVA. Analisis dilanjutkan dengan uji post hoc untuk mengetahui perbedaan yang lebih spesifik, dengan tingkat signifikansi ditetapkan pada  $p < 0,05$ .

## HASIL

Gambaran histologi dari pembuluh darah baru pada soket pasca ekstraksi gigi tikus dari kelompok perlakuan yang diberi ekstrak tulang ikan patin dan kelompok kontrol yang diberi akuades ditunjukkan pada gambar 3. Hasil analisis statistik dengan uji *T-independent* terhadap nilai rata-rata pembuluh darah baru pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ditunjukkan pada tabel 1.

**Gambar 2. Gambaran Histologi Pembuluh Darah Baru:** (a) Kelompok kontrol hari ke-3, (b)



Kelompok kontrol hari ke-5, (c) Kelompok kontrol hari ke-7, (d) Kelompok perlakuan hari ke-3, (e) Kelompok perlakuan hari ke-5, (f) Kelompok perlakuan hari ke-7.

**Tabel 1. Rata-Rata Jumlah Pembuluh Darah Baru pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol, serta Nilai p-value Hasil Uji *T-Independent***

Hari Perlakuan	Kelompok Penelitian	Rata-Rata $\pm$ SD Jumlah Pembuluh Darah Baru	p-value
Hari ke-3	Kelompok Perlakuan	2,15 $\pm$ 0,34	<b>0,02*</b>
	Kelompok Kontrol	1,55 $\pm$ 0,19	
Hari ke-5	Kelompok Perlakuan	3,45 $\pm$ 1,14	0,17
	Kelompok Kontrol	2,30 $\pm$ 0,94	
Hari ke-7	Kelompok Perlakuan	4,45 $\pm$ 1,08	<b>0,01*</b>
	Kelompok Kontrol	2,55 $\pm$ 0,08	

Tabel 1 menunjukkan adanya peningkatan jumlah pembuluh darah baru baik



pada kelompok perlakuan maupun kontrol seiring bertambahnya hari. Jumlah pembuluh darah baru pada kelompok perlakuan juga terlihat lebih banyak daripada pada kelompok kontrol. Terdapat perbedaan bermakna dari rata-rata jumlah pembuluh darah baru antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada hari ke-3 dan hari ke-7 ( $p < 0,05$ ), sedangkan pada hari ke-5 tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Hasil uji

uji one way ANOVA antara kelompok perlakuan pada hari ke-3, hari ke-5, dan hari ke-7 menunjukkan nilai  $p$ -value  $< 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan signifikan. Hasil uji *post hoc* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan jumlah pembuluh darah baru antara hari ke-3 dan ke-5 serta hari ke-5 dan hari ke-7, namun terdapat perbedaan signifikan antara hari ke-3 dan ke-7.

## PEMBAHASAN

Proses angiogenesis merupakan salah satu proses penting pada proses penyembuhan luka pasca ekstraksi gigi. Pembuluh darah baru yang terbentuk pada proses angiogenesis akan memungkinkan aliran nutrisi dan oksigen yang dapat meningkatkan proliferasi selular dan regenerasi jaringan yang dibutuhkan untuk proses penyembuhan luka.<sup>3</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak tulang ikan patin mampu meningkatkan proses angiogenesis, terbukti dengan bertambahnya jumlah pembuluh darah baru pada kelompok yang diberi ekstrak tulang ikan patin dibandingkan dengan kelompok yang diberi akuades. Hal tersebut serupa dengan penelitian Mardiyantoro, dkk (2021) yang menyatakan bahwa pemberian gelatin kulit ikan patin pada luka soket pasca pencabutan gigi tikus dapat meningkatkan jumlah pembuluh darah baru.<sup>6</sup>

Pembuluh darah baru normalnya mulai terbentuk pada hari ke-3, yang kemudian meningkat pada hari ke-5 hingga hari ke-7, namun seiring masuknya fase remodelling pembuluh darah baru akan berangsur menghilang.<sup>3</sup> Hal tersebut sesuai dengan temuan pada penelitian ini bahwa pemberian ekstrak tulang ikan patin menunjukkan pembentukan pembuluh darah baru sejak hari ke-3, dengan peningkatan jumlah hingga hari ke-7. Penelitian oleh Mardiyantoro et al. (2021), juga menunjukkan bahwa gelatin kulit ikan patin yang diberikan pada luka soket pasca pencabutan gigi tikus mampu meningkatkan jumlah pembuluh darah baru pada hari ke-3 hingga hari ke-7.<sup>6</sup> Sebaliknya, penelitian lain yang menggunakan ekstrak ikan Haruan menunjukkan peningkatan pembuluh darah baru pada hari ke-3 dan mencapai puncaknya pada hari ke-5, dan menurun pada hari ke-7.<sup>14</sup>

Perbedaan tersebut bisa disebabkan perbedaan posisi luka yang terdapat di mukosa bukal pada penelitian tersebut, sedangkan pada penelitian ini luka terjadi pada soket gigi pasca ekstraksi.

Adanya peningkatan pembuluh darah baru yang ditunjukkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa tulang ikan patin memiliki kandungan yang dapat mendukung proses tersebut. Tulang ikan patin dilaporkan kaya akan asam amino dan kolagen.<sup>9</sup> Salah satu asam amino yang terdapat pada tulang ikan patin adalah arginin. Arginin memiliki banyak peran penting dalam proses penyembuhan luka.<sup>15</sup> Arginin dilaporkan dapat meningkatkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan nitrit oksida, sehingga mempercepat proses angiogenesis.<sup>12,16</sup> Pemberian gelatin ikan patin pada luka pasca ekstraksi gigi dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi VEGF.<sup>17</sup> Adanya kolagen pada tulang ikan patin juga berperan dalam proses angiogenesis dengan cara memfasilitasi proses migrasi sel endotel dan membantu mempertahankan integritas pembuluh darah yang esensial bagi proses angiogenesis di area luka.<sup>3,10</sup> Penelitian Mardiyantoro (2020) menunjukkan bahwa kandungan kolagen dari gelatin ikan patin dapat mempercepat penyembuhan luka soket pada tikus Wistar.<sup>18</sup> Gelatin ikan patin juga dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi VEGF yang dapat meningkatkan proliferasi sel endotel dan mempercepat proses angiogenesis.<sup>19</sup>

Penelitian ini merupakan penelitian awal dan masih memiliki sejumlah kekurangan. Penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan terhadap kandungan aktif yang terdapat pada tulang ikan patin yang digunakan dan juga tidak diketahui persentase dari tiap kandungan aktif tersebut. Perbedaan ikan patin yang digunakan bisa saja memiliki persentase kandungan zat aktif yang berbeda. Ikan patin yang didapat dari



hasil budidaya dan yang diambil secara bebas dari habitatnya dilaporkan memiliki perbedaan persentase zat aktif.<sup>20</sup> Perbedaan persentase tersebut dapat mempengaruhi potensinya dalam proses angiogenesis.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Ekstrak tulang ikan patin memiliki efek angiogenesis pada soket ekstraksi gigi tikus Wistar. Efek angiogenesis dari ekstrak tulang

ikan patin akan dapat mempercepat proses penyembuhan luka pasca ekstraksi. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk mengevaluasi jumlah pembuluh darah baru yang terbentuk pada durasi pemberian ekstrak tulang ikan patin yang lebih panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2023. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 Dalam Angka. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
2. Udeabor SE, Heselich A, Al-Maawi S, Alqahtani AF, Sader R, Ghanaati S. Current Knowledge on the Healing of the Extraction Socket: A Narrative Review. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(10):1145.
3. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):665-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.20>.
4. Carmeliet P, Jorpes M. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. *Circulation Research*. 2020;127(2):188-220. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAH.A.120.316851>.
5. Luthfi, M, Juliastuti WS, Risky YA. Angiogenesis of extracted tooth wound on wistar rats after application of okra (*Abelmoschus esculentus*) gel extract. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada*. 2020; 20:Article e5087. <https://doi.org/10.1590/pboci.2020.037>.
6. Mardiyantoro F, Prasetyaningrum N, Cahyati M, Abidin ZZ, Nakamura N. Potential Effect of Djambal Catfish (*Pangasius djambal*) Gelatin as Biomaterial Product on Healing Socket After Tooth Extraction in Rats. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2021;15(2):2379-87.
7. Direktorat Produksi dan Usaha Budidaya. 2016. Peta Sentra Produksi Perikanan Budidaya. Jakarta. Kementerian Kelautan dan Perikanan.
8. Badan Pusat Statistik Provinsi Sumatera Selatan. Produksi dan Nilai Produksi Perikanan Budidaya Menurut Kabupaten/Kota dan Komoditas Utama di Provinsi Sumatera Selatan, 2022. Diakses pada 1 November 2025, dari <https://sumsel.bps.go.id/id/statistics-table/3/TkdGeFN5OUJVVMxVTjBScIZrbFROaUzVW5KQmR6MDkjMw==/volume-produksi-dan-nilai-produksi-perikanan-budidaya-menurut-kabupaten-kota-dan-komoditas-utama1-di-provinsi-sumatera-selatan--2022.html?year=2022>.
9. Wijaya A, Junianto. Review Article: Fish Bone Collagen". *Asian Journal of Fisheries and Aquatic Research*. 2021;11(6):33-39. <https://doi.org/10.9734/ajfar/2021/v11i630222>.
10. Senk A, Djonov V. Collagen Fibers Provide Guidance Cues for Capillary Regrowth during Regenerative Angiogenesis in Zebrafish. *Scientific Report*. 2021;11(1):1-7. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98852-6>.
11. Caron FC, Repka JCD, Milgioransa VG, Timi JRR. Effects of Arginine on Abdominal Wall Wound Healing in Wistar Rats. *Rev Col Bras Cir*. 2019;46(6):1-11.



12. Arce-Recatala C, Oberkersch RE. Endothelial Arginine Metabolism in Angiogenesis: Mechanistic Insights from Tissue Repair to Tumor Progression. *Metabolites*. 2025; 15(11):694. <https://doi.org/10.3390/metabo15110694>.
13. Mahmoodani F, Ardekani VS, See SF, Yusop SM, Babji AS. Optimization and Physical Properties of Gelatin Extracted from Pangasius Catfish (*Pangasius sutchi*) Bone. *J Food Sci Technol*. 2014;51(11):3104-13.
14. Setiawan MR, Dewi N, Oktaviyanti IK. Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) Meningkatkan Jumlah Neokapiler pada Penyembuhan Luka. *J Dentomaxillofacial Sci*. 2015;14(1):1-5.
15. Lopez EA, Zand N, Ojo O, Snowden MJ, Kochhar T. The Effect of Amino Acids on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis on Arginine and Glutamine. *Nutrients*. 2021;13:1-26.
16. Gram DY, Şentürk M, Özocak GK, Doğan ND, Ekebaş G, Atasever A, Eren M. Effect of Dietary L-Arginine Supplementation on The Expression of Vascular Endothelial Growth Factor A, Its Receptors, and Nitric Oxide System Components in The Pancreas of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Tissue and Cell*. 2025;97:103072.
17. Kardikadewi VAW, Mardiyantoro F, Prasetyaningrum N, Hidayat LH, Andriani DH, Dianti SP, et al. Stimulation of Dental Socket Healing by *Pangasius Djambal* Gelatin: Evaluation of Growth Factor Expression. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2023; 19(SUPP5): 9-14.
18. Mardiyantoro F, Prasetyaningrum N, Rahmastuti HT. Histopathological Characteristics of Dental Socket Healing on Collagen Density Following Use of Pangas Catfish (*Pangasius djambal*) Gelatin. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2020;5(3):120-5.
19. Ricardo AN, Debby Harahap D, Rosdah AA. Potensi Kolagen Ikan terhadap Penyembuhan Soket Pasca Pencabutan Gigi. *Jurnal Kesehatan Gigi dan Mulut (JKGM)*. 2024;6(2):139-47. <https://doi.org/10.36086/jkgm.v6i2.2577>.
20. Chakma S, Rahman MA, Siddik MAB, Hoque MS, Islam SM, Vatsos IN. Nutritional Profiling of Wild (*Pangasius pangasius*) and Farmed (*Pangasius hypophthalmus*) Pangasius Catfish with Implications to Human Health. *Fishes*. 2022; 7(6):309. <https://doi.org/10.3390/fishes7060309>.