



POTENSI KOLAGEN IKAN TERHADAP PENYEMBUHAN SOKET PASCA PENCABUTAN GIGI

THE POTENTIAL OF FISH COLLAGEN ON SOCKET HEALING AFTER TOOTH EXTRACTION

Angelina Natalia Ricardo¹, Debby Handayati Harahap², Ayesah Augusta Rosdah^{2*}

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

(*Email korespondensi : arosdah@unsri.ac.id)

ABSTRAK

Latar Belakang: Pencabutan gigi merupakan prosedur perawatan invasif yang merangsang proses penyembuhan luka yang terdiri dari fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*. Dalam berbagai fase penyembuhan, kolagen berperan mempercepat penyembuhan luka dengan cara menghentikan perdarahan, mencegah inflamasi yang berkepanjangan, mendukung angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, dan kontraksi luka. Kolagen umumnya diekstraksi dari kulit atau tulang sapi atau babi, namun kontroversi agama dan risiko penularan penyakit memicu pencarian sumber kolagen alternatif, yaitu ikan. Pemanfaatan kolagen yang diekstraksi dari produk limbah ikan membantu menambah nilai ekonomi dan mengurangi masalah lingkungan. Kolagen ikan bersifat biokompatibel dan memiliki komposisi asam amino yang setara dengan kolagen sapi atau babi. **Kesimpulan:** Kolagen ikan berpotensi sebagai bahan terapi tambahan untuk mempercepat penyembuhan luka pasca pencabutan gigi karena bersifat biokompatibel, tidak berisiko menularkan penyakit, dan mengandung asam amino yang berperan dalam mendukung proliferasi makrofag, fibroblas, dan epitel, sintesis kolagen, angiogenesis, dan kontraksi luka.

Kata kunci : Kolagen ikan, pencabutan gigi, penyembuhan luka, soket gigi

ABSTRACT

Background : *Tooth extraction is an invasive treatment procedure that stimulates the wound healing process, consisting of the hemostasis, inflammation, proliferation, and remodelling phases. In the wound healing phases, collagen plays a role in accelerating wound healing by stopping bleeding, preventing prolonged inflammation, promoting angiogenesis, the formation of granulation tissue, and wound contraction. Generally, collagen is extracted from the skin or bone of bovine or porcine, but religious controversies and the risk of disease transmission have triggered the search for alternative sources of collagen, namely fish. Extracting collagen from fish waste products helps to increase economic value and reduce environmental problems. Fish collagen is biocompatible and have similar amino acid composition to bovine and porcine collagen.* **Conclusion :** *Fish collagen has the potential to be an additional therapeutic material to accelerate after tooth extraction healing because that collagen is biocompatible, low risk of disease transmission, and contains amino acids that play role in promoting the proliferation of macrophage, fibroblast, and epithelial cells, collagen sintesis, angiogenesis, and wound contraction.*

Keywords : *Fish collagen, tooth extraction, tooth socket, wound healing*



PENDAHULUAN

Kolagen merupakan protein yang terdapat dalam matriks ekstraseluler jaringan ikat tubuh, seperti kulit, ligamen, otot, tulang, kartilago, pembuluh darah, dan dentin gigi yang jumlahnya mencapai 25-30% dari total protein dalam tubuh.^{1,2} Matriks ekstraseluler merupakan komponen non-seluler dari suatu jaringan yang terdiri dari kolagen, elastin, fibronektin, proteoglikan, dan laminin yang mendukung adhesi, migrasi, proliferasi, dan metabolisme sel sehingga berperan dalam mendukung perbaikan jaringan saat luka.^{3,4} Sebagai salah satu bahan yang biokompatibel dengan sifat imunogenitas rendah, kolagen dimanfaatkan sebagai terapi tambahan dalam penyembuhan luka.³ Penyembuhan luka merupakan respon tubuh yang relatif cepat, efektif, terjadi secara berurutan, dan kompleks yang bertujuan untuk mengembalikan struktur dan fungsi suatu jaringan yang mengalami cedera.^{4,5}

Pencabutan gigi merupakan salah satu prosedur perawatan invasif yang menyebabkan perdarahan dan terbentuknya luka. Luka pasca pencabutan gigi akan memicu fase biologis penyembuhan luka yang terdiri dari fase koagulasi dan hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* yang bertujuan untuk mengembalikan tulang dan mukosa alveolar seperti sebelumnya.⁶ Pasca pencabutan gigi, kolagen berperan dalam mendukung agregasi platelet pada area soket setelah darah mengisi area soket segera pasca luka agar terbentuk bekuan darah untuk menghentikan perdarahan. Kolagen juga berperan dalam pembentukan jaringan baru dan tulang alveolar di area soket dengan mendukung proliferasi fibroblas dan sintesis faktor pertumbuhan yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru atau angiogenesis dan reepitelisasi, serta berperan dalam meningkatkan kekuatan tarik luka agar soket tertutup sempurna.^{4,7} Pentingnya peranan kolagen dalam penyembuhan luka menjadi pertimbangan untuk memanfaatkan kolagen dalam kedokteran gigi sebagai terapi tambahan untuk mempercepat penyembuhan soket pasca pencabutan gigi.

Kolagen umumnya diperoleh dari hasil ekstraksi kulit dan tulang hewan ternak, seperti sapi dan babi, namun pemanfaatan produk dari

hewan ternak tersebut masih menjadi kontroversi yang berkaitan dengan kepercayaan agama tertentu seperti Islam dan Hindu. Kolagen yang berasal dari hewan ternak ini juga berisiko menjadi agen penularan penyakit sapi gila dan penyakit tangan, kaki, dan mulut atau yang dikenal sebagai flu Singapura, serta sekitar 2,4% pengguna produk kolagen sapi atau babi menunjukkan reaksi hipersensitivitas.^{8,9} Akibat permasalahan tersebut, maka pemanfaatan kolagen yang berasal dari produk limbah ikan mulai dikembangkan untuk mencari sumber kolagen alternatif.¹⁰ Pertimbangan pemanfaatan produk limbah ikan sebagai sumber kolagen berkaitan dengan produksi ikan yang secara global mencapai 175 ton pada tahun 2017 dan diperkirakan pada tahun 2026 akan mencapai 194 ton. Dari jumlah produksi tersebut, sekitar 75-85% merupakan produk limbah karena umumnya hanya daging ikan yang dikonsumsi masyarakat, sedangkan kulit, kepala, sirip, tulang, ekor, sisik, dan jeroannya merupakan produk limbah.^{9,11} Produk limbah ikan mengandung protein berkualitas yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber kolagen, pemanfaatan ini juga bertujuan untuk menambah nilai ekonomi dan mengurangi limbah yang dapat mengganggu kebersihan lingkungan.¹¹

Produk limbah ikan merupakan sumber kolagen yang potensial karena bersifat biokompatibel dengan ketersediaan sumber daya yang mudah diperoleh, ramah lingkungan, prosedur ekstraksi sederhana, tidak risiko menjadi agen penularan penyakit, mudah diabsorpsi, dan memiliki komposisi asam amino yang setara dengan kolagen sapi atau babi, serta tidak berkaitan dengan larangan kepercayaan agama tertentu.^{12,13} Potensi kolagen yang berasal dari produk limbah ikan sebagai terapi tambahan yang biokompatibel untuk mempercepat penyembuhan luka mendorong penulisan artikel ulasan ini. Artikel ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan mengenai potensi dari pengaplikasian kolagen ikan terhadap penyembuhan soket pasca pencabutan gigi.



TINJAUAN PUSTAKA

1. KOLAGEN IKAN

Kolagen merupakan makromolekul dari jaringan ikat berupa protein yang tersebar di dalam matriks ekstraseluler jaringan kulit, ligamen, otot, tulang, dan kartilago.^{14,15} Kolagen dapat diekstraksi dari berbagai sumber, namun umumnya berasal dari kulit, otot, dan tulang sapi atau babi.¹⁵ Keterbatasan agama mengenai pemanfaatan produk sapi atau babi dan risiko penularan penyakit sapi gila dan flu singapura menjadi pertimbangan untuk memanfaatkan produk limbah ikan, seperti kulit, tulang, atau kantong renang sebagai sumber alternatif kolagen.^{3,8} Kolagen hasil ekstraksi dari produk limbah ikan memiliki beberapa keunggulan dibandingkan kolagen yang berasal dari kulit atau otot sapi atau babi antara lain sumber daya mudah diperoleh, ramah lingkungan, prosedur ekstraksi sederhana, larut air, tidak berisiko menularkan penyakit, biokompatibel, sekitar 1,5 kali lebih mudah diabsorpsi dalam aliran darah karena ukuran partikel yang kecil dan berat molekul yang ringan, dan komposisi asam amino yang setara dengan kolagen sapi atau babi, namun ketahanan mekanis dan suhu denaturasi kolagen ikan cukup rendah yaitu berkisar antara 25-30°C. Hal ini menyebabkan pemanfaatan kolagen ikan dalam dunia medis masih terbatas.^{12,13}

Reaksi imun tubuh terhadap komposisi kimia dan struktur kolagen ikan lebih rendah dibandingkan kolagen sapi atau babi, namun penyebabnya masih belum diketahui secara pasti.¹⁶ Dari seekor ikan, hanya sekitar 25% yang dikonsumsi, sedangkan sisanya dianggap sebagai limbah, oleh karena itu pengolahan produk limbah ikan menjadi kolagen berperan dalam menjaga kelestarian lingkungan dan menambah nilai ekonomi dari suatu produk limbah.¹²

Berdasarkan struktur, fungsi, dan sifat molekulernya, kolagen dikelompokkan menjadi 28-29 tipe. Kolagen tipe I memiliki struktur heliks rangkap tiga dan menjadi tipe kolagen yang paling banyak ditemukan pada jaringan hewan mamalia dan ikan. Pada ikan, kolagen tipe ini umumnya ditemukan pada jaringan kulit, sisik, tulang, dan sirip.¹⁷ Kolagen umumnya mengandung sekitar 20 jenis asam

amino dengan glisin, prolin, hidroksiprolin, dan alanin sebagai asam amino khas dari kolagen tipe I. Pada kolagen ikan, kadar asam amino glisin mencapai lebih dari 30% dari total asam amino, sedangkan kadar prolin, dan hidroksiprolin mencapai 40-48% dari total asam amino.⁸ Kadar asam imino yang terdiri dari hidroksiprolin, hidroksilisin, prolin, dan hidroksiprolin pada kolagen sapi atau babi lebih tinggi menyebabkan suhu denaturasi pada kolagen ikan lebih rendah dibandingkan kolagen sapi atau babi.¹⁷

2. METODE EKSTRAKSI KOLAGEN IKAN

Pengolahan produk limbah ikan menjadi kolagen membutuhkan beberapa tahapan, seperti tahap persiapan, ekstraksi, dan pembaruan.¹⁸ Tahap persiapan bertujuan untuk mengurangi kontaminasi pada bahan baku kolagen dengan mencuci dan membersihkan bahan baku kolagen, serta memperkecil ukuran bahan baku. Pada tahap ini, zat non-kolagen seperti lemak, protein, dan pigmen pada bahan baku dihilangkan dengan menggunakan larutan asam atau basa agar dapat menghasilkan kolagen murni yang berkualitas.¹⁷ Larutan yang biasa digunakan pada tahap ini yaitu natrium hidroksida, kalsium hidroksida, hidrogen peroksida, dan alkohol butil. Natrium hidroksida dengan konsentrasi 0,05 – 0,1 M dan hidrogen peroksida 3% merupakan bahan yang paling umum digunakan. Asam etilendiamintetraasetat (EDTA) dan asam klorida juga sering digunakan dalam tahap ini untuk mendemineralisasi tulang atau sisik ikan sebelum diekstraksi.^{17,18}

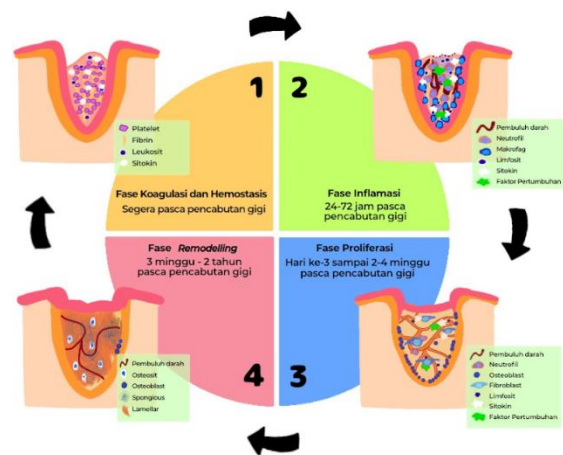
Prosedur ekstraksi kolagen dibagi menjadi dua, yaitu ekstraksi dengan larutan asam dan ekstraksi secara enzimatik.¹ Metode ekstraksi yang digunakan akan berpengaruh pada jumlah dan sifat kolagen yang dihasilkan.¹⁷ Pada prosedur ekstraksi dengan larutan asam, interaksi antara larutan seperti asam klorida, asam asetat, asam sitrat, dan asam laktat dengan kolagen akan memecah ikatan silang yang terdapat

pada struktur heliks rangkap tiga kolagen dan melarutkannya dalam larutan asam sehingga terjadi depolimerisasi protein.^{10,18} Asam asetat dengan konsentrasi antara 0,2 – 1,0 M dapat digunakan untuk ekstraksi kolagen ikan, namun umumnya menggunakan konsentrasi 0,5 M. Hal ini dikarenakan semakin tinggi molaritas suatu bahan akan memicu degradasi peptida yang menyebabkan menurunnya kemurnian kolagen yang dihasilkan.¹⁸ Prosedur ekstraksi dengan menggunakan larutan asam dianggap lebih efisien, sedangkan prosedur dengan enzim menghasilkan kolagen dengan tingkat kemurnian yang lebih tinggi karena proses hidrolisis antara enzim dan kolagen lebih terkontrol, namun harga enzim masih relatif mahal.¹⁰ Prosedur ekstraksi dengan menambahkan enzim pepsin atau papain memungkinkan terjadinya pembelahan telopeptida pada struktur heliks rangkap tiga kolagen untuk menghilangkan sisa-sisa protein pada matriks sehingga jumlah kolagen yang dihasilkan lebih banyak.^{10,18} Setelah prosedur ekstraksi selesai dilakukan, natrium klorida digunakan untuk mengendapkan kolagen, selanjutnya endapan disentrifugasi dilarutkan dalam larutan asam asetat, dilakukan dialisis, dan dikeringkan dengan alat pengeringan beku.¹²

3. PENYEMBUHAN SOKET PASCA PENCABUTAN GIGI

Respon penyembuhan luka pasca pencabutan gigi terjadi relatif cepat, efektif, dan kompleks yang bertujuan untuk mengembalikan fungsi dan keutuhan struktur jaringan periodontal. Respon ini terdiri dari fase koagulasi dan hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* (Gambar 1).¹⁹ Pasca prosedur pencabutan gigi dilakukan, darah akan mengisi area soket sehingga terbentuk bekuan darah yang terdiri dari sel darah merah, sel darah putih, dan platelet dalam jaringan fibrin. Terbentuknya bekuan darah pada soket gigi membantu menghentikan perdarahan pasca cabut gigi dan sebagai matriks ekstraseluler sementara untuk migrasi

sel-sel inflamasi.^{6,19} Sekitar 24-72 jam pasca pencabutan gigi, neutrofil dan makrofag sebagai respon terhadap *interleukin-1* (IL-1), *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *transforming growth factor-beta* (TGF- β) akan memfagositosis debris dan jaringan nekrotik pada soket yang berlangsung selama 3-5 hari pasca pencabutan.^{6,20} Pada fase ini, makrofag selain melakukan fagositosis, juga mensintesis TGF- β , TGF- α , *fibroblast growth factor* (FGF), serta *epidermal growth factor* (EGF) yang akan mengaktifkan fibroblas dan osteoblas.⁶ Sekitar 1-2 minggu pasca pencabutan gigi, jaringan epitel di sekitar soket akan tumbuh di atas permukaan matriks ekstraseluler sementara, sedangkan angiogenesis mulai terjadi di area ligamen periodontal, kemudian menembus matriks sementara untuk mendukung fibroplasia dan pembentukan tulang woven oleh trabekula osteoid yang diawali dengan resorpsi puncak tulang alveolar dan tepi korteks oleh osteoklas.^{6,19} Pada minggu ke-3, jaringan granulasi akan mengisi area soket disertai



reepitelisasi pada permukaan soket.¹⁹ Pada tahap akhir penyembuhan yaitu terjadi *remodelling* tulang dan jaringan lunak luka. Pada fase ini, tulang woven akan digantikan oleh sumsum tulang dan tulang lamelar yang dimulai dari bagian 1/3 apikal pada minggu ke-4 hingga mencapai 1/3 koronal pada minggu ke-12 sehingga menghasilkan soket yang terisi penuh dengan tulang korteks.⁶ Tepi-tepi jaringan lunak soket akan berkontraksi untuk mengurangi diameter soket hingga tertutup sempurna.²⁰

Gambar 1. Skema fase penyembuhan soket gigi yang terdiri dari fase (1) koagulasi dan



hemostasis, (2) inflamasi, (3) proliferasi, dan (4) *remodelling*.

4. POTENSI KOLAGEN IKAN TERHADAP PENYEMBUHAN SOKET GIGI

Penyembuhan soket pasca pencabutan gigi terdiri dari fase hemostasis dan koagulasi, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling* yang dipengaruhi oleh berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan. Pemanfaatan kolagen ikan sebagai terapi tambahan untuk mempercepat penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dapat dilakukan karena peranan kolagen dalam setiap fase penyembuhan luka, selain itu kolagen ikan juga mengandung bahan aktif yang bersifat anti-inflamasi, antioksidan, dan antimikroba.^{4,12} Kolagen berperan dalam mendukung terbentuknya bekuan darah sehingga mencegah terjadinya kehilangan darah lebih lanjut. Kolagen juga berperan sebagai kemoatraktan bagi neutrofil dan makrofag untuk memulai fase inflamasi dengan tujuan untuk membersihkan area luka dari mikroba dan jaringan nekrotik sehingga mencegah infeksi.⁴ Pada fase ini, selain mengaktifkan sel imun, kolagen juga memicu migrasi fibroblas, epitel dan endotel yang berperan dalam fase proliferasi.⁷ Dalam hal ini, kolagen membantu transisi fase inflamasi-proliferasi yang menjadi fase penting dalam penyembuhan luka karena inflamasi yang berkepanjangan menyebabkan terhambatnya fase-fase penyembuhan luka normal dan memicu terbentuknya luka kronis.²¹

Pada fase proliferasi, sinyal angiogenik dikirimkan oleh kolagen untuk mendukung angiogenesis yang diperlukan untuk mengirimkan nutrisi dan oksigen selama proses penyembuhan soket berlangsung. Kolagen juga mendukung proliferasi fibroblas dan migrasi keratinosit untuk reepitelisasi luka.⁴ Pada fase *remodelling*, kolagen menambah kekuatan tarik luka untuk penutupan soket gigi melalui pergantian antara kolagen tipe III dengan tipe I.⁷ Kolagen ikan juga mengandung bahan aktif berupa asam amino seperti glutamin, arginin, dan glisin yang mempercepat penyembuhan luka. Glutamin berperan sebagai prekursor antioksidan yang menjaga kestabilan membran sel dan mendukung transportasi asam amino, selain itu pada fase inflamasi glutamin ini

membantu mengatur apoptosis dan fungsi fagositosis sel imun. Glutamin juga menyediakan sumber energi untuk mendukung proliferasi makrofag, fibroblas, limfosit, dan epitel yang berperan dalam penyembuhan luka. Arginin mengatur pelepasan sel imun, sekresi hormon, dan faktor pertumbuhan yang mendukung penyembuhan luka, serta berperan sebagai prekursor nitrat oksida dan prolin yang diperlukan dalam proses inflamasi, pendedapan kolagen, angiogenesis, dan kontraksi luka.²² Asam amino glisin bekerja sama dengan faktor pertumbuhan untuk mendukung proliferasi sel endotel sehingga meningkatkan angiogenesis yang diperlukan untuk menyediakan oksigen dan nutrisi bagi sel-sel yang berperan dalam penyembuhan luka.²³

Penelitian mengenai pengaplikasian kolagen ikan sebagai terapi tambahan untuk mempercepat penyembuhan luka pasca pencabutan gigi telah dilakukan, namun masih terbatas dan dirangkum dalam tabel 1. Studi hasil penelitian Fredy dkk.²⁴ menunjukkan bahwa pemberian gel gelatin (hidrolisat kolagen) yang berasal dari kulit *Pangasius djambal* pada soket gigi insisivus mandibula kiri selama 3 dan 7 hari pasca pencabutan gigi tikus Wistar dapat meningkatkan jumlah kolagen secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa asam amino glutamin yang terdapat di dalam hidrolisat kolagen *Pangasius djambal* berperan dalam meningkatkan laju proliferasi fibroblas sehingga mendukung sintesis kolagen pada area soket pasca pencabutan gigi.²⁴ Penelitian Fredy dkk.²³ juga menunjukkan bahwa pengaplikasian gelatin *Pangasius djambal* dengan konsentrasi 100% pada soket gigi tikus Wistar selama 3, 5, dan 7 hari meningkatkan jumlah makrofag, fibroblas, epitel, angiogenesis, dan kolagen secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Berdasarkan hasil studi ini diketahui bahwa pengaplikasian kolagen ikan pada soket gigi tikus Wistar pasca pencabutan gigi akan meningkatkan jumlah makrofag, fibroblas, epitel, angiogenesis, dan kolagen untuk mempercepat penyembuhan luka. Peningkatan jumlah sel-sel tersebut berkaitan dengan peranan glutamin dan arginin yang masing-masing berperan dalam mendukung proliferasi fibroblas, epitel, endotel, dan menstimulasi sintesis kolagen. Selain kedua asam amino tersebut, glisin bersama dengan VEGF akan



meningkatkan proliferasi endotel sehingga mempercepat angiogenesis pada area soket.²³ Sejalan dengan kedua studi sebelumnya, studi Varella dkk.²⁵ juga menunjukkan bahwa gelatin *Pangasius djambal* dapat meningkatkan ekspresi PDGF, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), FGF-2, dan EGF secara signifikan pada hari ke-3, 5, dan 7 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan tersebut berkaitan dengan peranan asam amino, seperti arginin yang berikatan reseptor PDGF sehingga meningkatkan ekspresi PDGF yang mendukung proliferasi dan diferensiasi fibroblas. Peranan glisin dalam mendukung angiogenesis mungkin berkaitan dengan adanya peningkatan ekspresi VEGF dalam studi ini, selain itu peningkatan faktor pertumbuhan lainnya seperti FGF-2 dan EGF berkaitan dengan kandungan arginin dan glutamin. Arginin berperan sebagai anti-

inflamasi dan mendukung proliferasi fibroblas, sedangkan glutamin berperan dalam mendukung sintesis kolagen, kontraksi luka, dan epitelisasi yang bertujuan untuk mempercepat penyembuhan luka.²⁵ Studi hasil penelitian Chiquita dkk.²⁶ menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan dari ekspresi molekul *bone morphogenetic protein-4* (BMP-4) dan FGF-2 pasca pengaplikasian kolagen sisik gurami (*Osphronemus goramy*) pada soket gigi insisivus mandibula kiri selama 7 dan 14 hari pasca pencabutan gigi tikus Wistar dibandingkan kelompok kontrol negatif. Berdasarkan penelitian tersebut, peningkatan ekspresi BMP-4 yang berfungsi untuk merangsang diferensiasi osteoblas dan FGF-2 yang mendukung angiogenesis menunjukkan bahwa kolagen ikan dapat mempercepat penyembuhan luka pasca pencabutan gigi dengan mendukung pembentukan tulang dan angiogenesis.²⁶

Tabel 1. Studi mengenai potensi kolagen ikan terhadap penyembuhan soket pasca pencabutan gigi

No.	Referensi	Sediaan	Metode	Hasil
1.	Fredy dkk (2019) <i>Histopathological characteristics of dental socket healing on collagen density following use of pangas catfish (Pangasius djambal) gelatin</i> ²⁴	Gel gelatin (hidrolisat kolagen)	Studi eksperimental laboratorium <i>in vivo</i> menggunakan 28 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi kelompok yang diberi gel gelatin <i>Pangasius djambal</i> dengan konsentrasi 100% pada soket gigi insisivus mandibula kiri dan kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan. Setiap kelompok akan dieutanasia pada hari ke-3 dan ke-7 untuk dilakukan analisis densitas kolagen menggunakan pewarnaan hematoksilin eosin, selanjutnya dilakukan analisis data.	Berdasarkan pemeriksaan histopatologi hari ke-3 dan ke-7, terdapat peningkatan jumlah nilai rata-rata kolagen secara signifikan pada kelompok yang diberi gel gelatin <i>Pangasius djambal</i> dibandingkan kelompok kontrol negatif.
2.	Fredy dkk (2021) <i>Potential effect of djambal catfish (Pangasius djambal) gelatin as biomaterial product on healing socket after tooth</i>	Gelatin (hidrolisat kolagen)	Studi eksperimental laboratorium <i>in vivo</i> dengan desain <i>randomized post test only control group</i> . Pada penelitian ini, tikus Wistar dibagi menjadi kelompok yang diberi gelatin <i>Pangasius djambal</i> dengan konsentrasi 100% pada soket	Berdasarkan pemeriksaan histopatologi hari ke-3, dan ke-5 terdapat peningkatan jumlah sel makrofag secara signifikan pada kelompok perlakuan yang diberikan gelatin



No.	Referensi	Sediaan	Metode	Hasil
	<i>extraction in rats</i> ²³		gigi insisivus mandibula kiri dan kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan. Setiap kelompok akan dieutanasia pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 untuk dilakukan analisis kuantitas sel makrofag, fibroblas, epitel, kolagen, dan angiogenesis menggunakan pewarnaan hematoksilin eosin, selanjutnya dilakukan analisis data.	<i>Pangasius djambal</i> dibandingkan kelompok kontrol negatif. Pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 jumlah fibroblas, epitel, kolagen, dan angiogenesis juga mengalami peningkatan secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif.
3.	Varellia dkk (2023) <i>Stimulation of dental socket healing by Pangasius djambal gelatin: evaluation of growth factor expression</i> ²⁵	Gelatin (hidrolisat kolagen)	Studi eksperimental laboratorium <i>in vivo</i> dengan desain <i>randomized post test only control group</i> yang menggunakan 24 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi kelompok yang diberi gelatin <i>Pangasius djambal</i> pada soket gigi insisivus mandibula kiri dan kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan. Setiap kelompok akan dieutanasia pada hari ke-3 dan ke-7 untuk melakukan analisis ekspresi PDGF, VEGF, FGF-2, dan EGF dengan pewarnaan imunohistokimia, selanjutnya dilakukan analisis data.	Berdasarkan hasil pemeriksaan dengan pewarnaan imunohistokimia, terdapat peningkatan ekspresi PDGF, VEGF, FGF-2, dan EGF secara signifikan pada kelompok yang diberi gelatin <i>Pangasius djambal</i> dibandingkan kelompok kontrol negatif dan mencapai ekspresi tertinggi pada hari ke-7.
4.	Chiquita dkk (2022) <i>The expression of BMP-4 and FGF-2 in Wistar rats (Rattus norvegicus) post application of gourami fish (Osphronemus goramy) collagen</i> ²⁶	Kolagen	Studi eksperimental laboratorium <i>in vivo</i> dengan desain <i>randomized post test only</i> yang menggunakan 32 ekor tikus putih jantan yang dibagi menjadi kelompok yang diberi 30 mg kolagen sisik gurami pada soket gigi insisivus mandibula dan kelompok kontrol negatif tanpa perlakuan. Setiap kelompok akan dieutanasia pada hari ke-7 dan ke-14 untuk melakukan analisis ekspresi BMP-4 dan FGF-2 dengan pewarnaan imunohistokimia, selanjutnya dilakukan analisis data.	Berdasarkan hasil pemeriksaan dengan pewarnaan imunohistokimia, terdapat peningkatan ekspresi BMP-4 dan FGF-2 secara signifikan pada kelompok yang diberi kolagen sisik gurami dibandingkan kelompok kontrol negatif dan mencapai ekspresi tertinggi pada hari ke-14.



KESIMPULAN

Kolagen yang berasal dari produk limbah ikan memiliki beberapa keunggulan, seperti bersifat biokompatibel, tidak berisiko menularkan penyakit, mudah diabsorpsi, dan memiliki komposisi asam amino yang serupa dengan kolagen sapi atau babi. Kolagen ikan mengandung asam amino yang berperan dalam mendukung penyembuhan luka, seperti mendukung proliferasi makrofag, fibroblas, dan epitel, sintesis kolagen, angiogenesis, dan kontraksi luka. Keunggulan dan kandungan asam amino dalam kolagen ikan serta pentingnya peranan kolagen dalam penyembuhan luka menunjukkan bahwa kolagen ikan berpotensi untuk dimanfaatkan sebagai bahan terapi tambahan untuk mempercepat penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Penelitian mengenai pemanfaatan kolagen ikan dalam penyembuhan soket pasca pencabutan gigi masih terbatas, sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi kolagen ikan dalam mempercepat penyembuhan soket pasca pencabutan gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rajabimashhadi Z, Gallo N, Salvatore L, Lionetto F. Collagen Derived from Fish Industry Waste: Progresses and Challenges. *Polymers* 2023;15:544. <https://doi.org/10.3390/polym15030544>.
2. Silvipriya K, Kumar K, Bhat A, Kumar B, John A, Lakshmanan P. Collagen: Animal Sources and Biomedical Application. *J App Pharm Sci* 2015:123–7. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50322>.
3. Wang H. A Review of the Effects of Collagen Treatment in Clinical Studies. *Polymers* 2021;13:3868. <https://doi.org/10.3390/polym13223868>.
4. Mathew-Steiner SS, Roy S, Sen CK. Collagen in Wound Healing. *Bioengineering* 2021;8:63. <https://doi.org/10.3390/bioengineering8050063>.
5. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol* 2020;10:200223. <https://doi.org/10.1098/rsob.200223>.
6. 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* 2023;10:1145. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101145>.
7. Ghofrani A, Hassannejad Z. Collagen-Based Therapies for Accelerated Wound Healing. *Biochemistry*, vol. 0, IntechOpen; 2024. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1004079>.
8. Nurilmala M, Suryamarevita H, Husein Hizbullah H, Jacob AM, Ochiai Y. Fish skin as a biomaterial for halal collagen and gelatin. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2022;29:1100–10. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.09.056>.
9. Gaikwad S, Kim MJ. Fish By-Product Collagen Extraction Using Different Methods and Their Application. *Marine Drugs* 2024;22:60. <https://doi.org/10.3390/md22020060>.
10. Afifah A, Suparno O, Haditjaroko L, Tarman K. Utilisation of fish skin waste as a collagen wound dressing on burn injuries: a mini review. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci* 2019;335:012031. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/335/1/012031>.
11. Meganathan G, Balasubramanian B, Meyyazhagan A, Paul J, Chaudhary A, Pappuswamy M. Review on the fish collagen-based scaffolds in wound healing and tissue engineering. *NRFHH* 2023;4:1–23. <https://doi.org/10.53365/nrfhh/175205>.
12. Furtado M, Chen L, Chen Z, Chen A, Cui W. Development of fish collagen in tissue regeneration and drug delivery. *Engineered Regeneration* 2022;3:217–31. <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.05.002>.
13. Lim Y-S, Ok Y-J, Hwang S-Y, Kwak J-Y, Yoon S. Marine Collagen as A Promising



- Biomaterial for Biomedical Applications. *Marine Drugs* 2019;17:467. <https://doi.org/10.3390/md17080467>.
14. Wang T, Yang L, Wang G, Han L, Chen K, Liu P, et al. Biocompatibility, hemostatic properties, and wound healing evaluation of tilapia skin collagen sponges. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 2021;36:44–58. <https://doi.org/10.1177/0883911520981705>.
 15. Zata HF, Chiquita P, Shafira K. Collagen from marine source for regenerative therapy: A literature review, Surabaya, Indonesia: 2020, p. 050017. <https://doi.org/10.1063/5.0036110>.
 16. Xu X, Sui B, Liu X, Sun J. Superior low-immunogenicity of tilapia type I collagen based on unique secondary structure with single calcium binding motif over terrestrial mammals by inhibiting activation of DC intracellular Ca²⁺-mediated STIM1-Orai1/NF-κB pathway. *Materials Science and Engineering: C* 2021;131:112503. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112503>.
 17. Oslan SNH, Li CX, Shapawi R, Mokhtar RAM, Noordin WNMd, Huda N. Extraction and Characterization of Bioactive Fish By-Product Collagen as Promising for Potential Wound Healing Agent in Pharmaceutical Applications: Current Trend and Future Perspective. *International Journal of Food Science* 2022;2022:1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/9437878>.
 18. Jafari H, Lista A, Siekapen MM, Ghaffari-Bohlouli P, Nie L, Alimoradi H, et al. Fish Collagen: Extraction, Characterization, and Applications for Biomaterials Engineering. *Polymers* 2020;12:2230. <https://doi.org/10.3390/polym12102230>.
 19. Peterson LJ. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. PMPH-USA; 2012.
 20. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. *Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery - E-Book: Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2013.
 21. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:3861–85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
 22. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *IJMS* 2019;20:1119. <https://doi.org/10.3390/ijms20051119>.
 23. Fredy Mardiyantoro, Nenny Prasetyaningrum, Miftakhul Cahyati, Zefry Zainal Abidin, Norifumi Nakamura. Potential Effect of Djambal Catfish (*Pangasius djambal*) Gelatin as Biomaterial Product on Healing Socket after Tooth Extraction in Rats. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* 2021;15:2379–87. <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i2.14728>.
 24. 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;5:120. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.39830>.
 25. 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;19:9–14.
 26. Prahasanti C, Arini NL, Wulan KD, Hendro OV, Wijaksana IKE, Ulfah N, et al. The expression of BMP4 and FGF2 in Wistar rats (*Rattus norvegicus*) post application of gourami fish (*Osphronemus goramy*) collagen. *Dent J* 2023;56:115–21. <https://doi.org/10.20473/j.djmkg.v56.i2.p115-121>.