

APLIKASI CHLORINE DIOXIDE GEL PADA PERIODONTITIS KRONIS PASKA KURETASE (Kajian Pada Pocket Depth, Clinical Attachment Level dan Bleeding on Probing)

*Anton Kusumo Widagdo, **Dahlia Herawati, dan **Ahmad Syaify
*Program Studi Periodonsia Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis FKG UGM
**Bagian Periodonsia FKG UGM

INTISARI

Periodontitis adalah peradangan pada jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen yang menyebabkan kerusakan jaringan periodontal dan tulang. Kuretase merupakan tindakan pembersihan secara mekanis dalam terapi periodontitis untuk menghilangkan jaringan inflamasi, kalkulus dan koloni bakteri. *Chlorine dioxide gel* (CDG) memiliki efek antimikroba yang efektif untuk hampir semua jenis bakteri, jamur, ragi, virus dan protozoa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aplikasi *chlorine dioxide gel* terhadap perbaikan *pocket depth* (PD), *clinical attachment level* (CAL) dan *bleeding on probing* (BOP) pada pasien periodontitis kronis paska kuretase dengan tinjauan pada jenis kelamin dan umur.

Subjek penelitian merupakan pasien yang memiliki periodontitis kronis dengan kedalaman poket 4-6mm. Terdapat 240 sampel untuk pengukuran PD dan CAL serta 160 sampel untuk pengamatan BOP yang terbagi 2 kelompok yaitu kuretase dengan penambahan CDG dan tanpa penambahan CDG. Pengambilan data PD, CAL dan BOP dilakukan hari ke-0, ke-21 dan hari ke-30. Data dianalisis menggunakan *anova mixed design* untuk PD dan CAL serta *repeated measured anova* untuk BOP dengan signifikansi 95%.

Hasil uji statistik menunjukkan perbaikan PD, CAL dan BOP pada kedua kelompok perlakuan ($p < 0,05$) dan terdapat perbedaan bermakna diantara kedua kelompok ($p < 0,05$). Perbaikan PD, CAL dan BOP pada pria dan wanita memberikan hasil tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$). Pengamatan antar kelompok umur juga memberikan hasil yang tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan kelompok umur yang lain. Kesimpulan dari penelitian ini adalah aplikasi CDG pada periodontitis kronis paska kuretase dapat memperbaiki kondisi klinis periodontal dengan parameter PD, CAL dan BOP yang lebih besar dibandingkan kuretase tanpa penambahan CDG.

Kata kunci: *periodontitis kronis, kuretase, gel klorin dioksida, PD, CAL, BOP*

ABSTRACT

Periodontitis is the inflammation of the supporting tissues of the teeth caused by pathogen microorganism, which result in the destruction of periodontal tissues and alveolar bone. Curettage is a mechanical cleaning procedure in the periodontitis therapy for eliminating inflammation tissues, calculus and bacteria colonies. Chlorine dioxide gel has antimicrobial effect for almost bacteria, fungi, yeast, virus and protozoa. The aim of this study was to determine the effect of chlorine dioxide gel application to repair pocket depth (PD), clinical attachment level (CAL) and bleeding on probing (BOP) in patients with chronic periodontitis after curettage with an overview on gender and age

Research subjects were patients who had chronic periodontitis with pocket depth 4-6mm. There were 240 samples for PD and CAL and 160 samples for BOP examination divided into two groups, curettage with and without the addition of CDG. Data retrieval count on PD, CAL and BOP performed on days 0, 21st and 30th. Data were analyzed using a mixed design ANOVA for PD and CAL and repeated anova for BOP with significance of 95%.

Statistics analysis showed improvements PD, CAL and BOP in both treatment groups ($p < 0,05$) and there has significant difference between two groups ($p < 0,05$). PD, CAL and BOP improvements in men and women did not provide significantly different result ($p < 0,05$). Observation between groups also did not provide significantly different result ($p < 0,05$) compared to other age groups. The conclusion of this study was the application of CDG on post- curettage of chronic periodontitis can improve periodontal condition with parameters PD, CAL and BOP greater than curettage without adding CDG.

Keywords: *chronic periodontitis, curettage, chlorine dioxide gel, pocket depth, clinical attachment level, bleeding on probing*

PENDAHULUAN

Periodontitis kronis didefinisikan sebagai penyakit infeksi yang mengakibatkan peradangan dalam jaringan pendukung gigi, hilangnya perlekatan gingiva yang progresif, dan kehilangan tulang. Definisi ini menguraikan karakteristik utama secara klinis dan etiologi dari penyakit tersebut, yaitu : 1) pembentukan plak mikrobial,

2) inflamasi periodontal, dan 3) kehilangan perlekatan dan tulang alveolar¹. Periodontitis kronis memiliki banyak variasi yang berkaitan dengan tingkat keparahan, macam perawatan dan lamanya penyembuhan. Faktor-faktor ini dipengaruhi antara lain oleh umur dan jenis kelamin².

Pemeriksaan kondisi jaringan periodontal harus dilakukan untuk menentukan derajat

keparahan suatu penyakit periodontal. Beberapa metode sederhana dan dapat dipercaya untuk membantu dokter gigi dan peneliti mengukur status periodontal seseorang, antara lain pengukuran kedalaman poket periodontal/*probing depth* (PD), pengukuran *clinical attachment level* (CAL), pemeriksaan *bleeding on probing* (BOP) dan lain-lain¹.

Perawatan periodontal merupakan tindakan yang dilakukan untuk menghilangkan penyakit yang ada dan mencegah kembalinya penyakit tersebut, dengan cara perawatan yang sesuai. Tindakan skeling, *root planing*, kuretase dan menjaga kebersihan rongga mulut yang baik, akan memperbaiki keadaan peradangan dan poket, bahkan pada pasien tertentu dapat menghilangkan seluruh penyakit yang ada. Perawatan poket periodontal dengan kuretase memiliki keterbatasan pada kedalaman poket yang cukup dangkal dijangkau instrumen kuret³.

Agen kemoterapis sebagai terapi tambahan pada kasus penyakit periodontal telah meningkat pesat dengan dibuktikannya melalui studi klinis bahwa tambahan terapi antimikroba lebih efektif dan mempercepat penyembuhan dibanding terapi tunggal dengan kuretase⁴. *Oxyfresh Dental Gel* (ODG) adalah gel antibakteri dengan Oxygene® yang beredar di pasaran dan merupakan salah satu bahan antimikroorganisme yang mengandung *chlorine dioxide* yang mampu membunuh hampir semua jenis bakteri, jamur, alga dan virus⁵.

Oxyfresh Dental Gel selain mengandung *chlorine dioxide gel* sebagai bahan antibakteri yang dapat menghilangkan faktor utama penyebab periodontitis, juga mengandung bahan lain yang dapat memperbaiki faktor lain yang mempengaruhi periodontitis, antara lain: *folic acid* yang membantu regenerasi sel tubuh dan *Aloe vera* yang berfungsi mempercepat penyembuhan luka⁵.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimental semu dengan menggunakan 20 subjek penelitian berusia 21-50 tahun, memiliki poket periodontal dengan kedalaman 4-6mm kontra lateral pada rahang bawah.

BAHAN DAN ALAT PENELITIAN

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah poket periodontal pada penderita periodontitis dan alat utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah *probe* periodontal model BPEUNC15, merk Osung.

Jalannya penelitian ini meliputi tahap persiapan, tahap perlakuan dan tahap pengamatan serta tahap pengambilan data.

1. Tahap persiapan

Pengajuan *ethical clearance* sebagai isyarat kelainan penelitian, *Informed consent* untuk tindakan bedah periodontal, serta dilakukan SRP pada rahang atas dan bawah pada seluruh subjek penelitian.

2. Tahap perlakuan

Pada kunjungan pertama, penelitian dimulai dengan pemeriksaan klinis subjek penelitian, pengisian rekam medik pasien serta *informed consent*. Kemudian dilakukan penempatan stent pada area yang ditentukan dan dilakukan pengambilan data awal PD, CAL dan BOP. Anestesi dilakukan sebelum kuretase pada poket periodontal dengan kedalaman 4-6 mm menggunakan kuret gracey no. 5-6 dan 7-8 dengan cara mengerok dinding lateral gingiva dari apikal ke arah koronal. Kuretase dilakukan hingga daerah tersebut bersih dari jaringan granulasi dan salah satu tanda adalah keluarnya darah segar. Aplikasi *Chlorine dioxide gel* dilakukan pada daerah yang ditentukan serta pemberian *oral health education* pada pasien

Pada kunjungan hari ke-21 dan ke-30 dilakukan pengisian rekam medik pasien, kontrol hasil tindakan perawatan dengan anamnesis dan dilakukan pencatatan hasil pengukuran PD dan CAL serta pemeriksaan BOP dengan prosedur seperti pengambilan data sebelum tindakan perawatan

3. Tahap pengamatan dan pengambilan data

Pengukuran PD dengan *probe* periodontal yang dimasukkan pada titik disto-vestibular, vestibular, mesio-vestibular, mesio-lingual, lingual dan disto-lingual. Pengukuran CAL dengan *probe* periodontal yang dimasukkan pada titik disto-vestibular, vestibular, mesio-vestibular, mesio-lingual, lingual dan disto-lingual. Pengukuran dicatat hingga titik tetap yang telah ditentukan pada *stent*.

Pemeriksaan BOP dengan *probe* periodontal yang dimasukkan pada 4 titik yaitu margin gingiva lingual dan vestibular serta papila mesial dan distal vestibular. Skor perdarahan dicatat sesuai dengan kriteria dari Mühlemann dan Son. Data pengamatan diambil pada hari ke-0, hari ke-21 dan hari ke-30.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 240 poket periodontal yang terbagi menjadi 2 kelompok perlakuan, yaitu kelompok pertama yang diberi perlakuan kuretase dengan penambahan gel klorin dioksida (CDG) dan kelompok kedua dengan perlakuan kuretase tanpa penambahan gel klorin dioksida (CDG) sebagai kontrol. Pengelompokan data juga berdasarkan kelompok jenis kelamin, umur, serta kelompok parameter kondisi klinis periodontal yaitu pengukuran *pocket depth*, *clinical attachment level* dan *bleeding on probing* pada pengamatan hari ke-0, ke-14 dan ke-30, tersaji pada Tabel 1.

Tabel 2 menyajikan uji interaksi menggunakan uji *anova mixed design* didapatkan hasil signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti perubahan nilai pengamatan berdasarkan waktu pada kedua kelompok adalah berbeda signifikan.

Terdapat perbedaan bermakna pada pengukuran *pocket depth* dan CAL pada ke-

lompok yang diberi perlakuan kuretase dengan penambahan CDG dengan kelompok perlakuan kuretase tanpa penambahan CDG. Kedua perlakuan dapat menurunkan PD dan CAL secara bermakna pada setiap waktu pengamatan. Interaksi waktu pengamatan dengan kelompok umur pada kedua pengukuran PD dan CAL juga terdapat perbedaan bermakna pada pengukuran PD dan CAL pada kedua kelompok.

Interaksi waktu pengamatan dengan kelompok umur dan jenis kelamin tidak terdapat perbedaan bermakna untuk pria dan wanita pada pengukuran PD dan CAL pada kedua kelompok.

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian tentang pengaruh aplikasi *chlorine dioxide gel* terhadap kondisi klinis jaringan periodontal yaitu PD, CAL dan BOP pada pasien periodontitis kronis paska kuretase didapatkan hasil :

Aplikasi CDG dapat menurunkan *pocket depth* (PD), meningkatkan *clinical attachment level* (CAL) dan menurunkan *bleeding on probing* (BOP). Pada hari ke-0 hingga ke-30 terlihat terjadi penurunan PD pada tindakan kuretase dengan penambahan CDG ($4,69 \pm 0,74$ menjadi $2,48 \pm 0,50$), penurunan PD pada tindakan kuretase tanpa penambahan CDG ($4,91 \pm 0,73$

Tabel 1. Rerata dan simpang baku pengukuran *pocket depth* dan *clinical attachment level*

Pemeriksaan	Kelompok	N	Hari ke-0	Hari ke-21	Hari ke-30
PD	Kuretase dengan CDG	120	$4,69 \pm 0,74$	$2,57 \pm 0,63$	$2,48 \pm 0,50$
	Kuretase tanpa CDG	120	$4,91 \pm 0,73$	$3,53 \pm 0,66$	$2,88 \pm 0,43$
CAL	Kuretase dengan CDG	120	$8,78 \pm 1,20$	$6,65 \pm 1,36$	$6,65 \pm 1,36$
	Kuretase tanpa CDG	120	$8,03 \pm 1,04$	$6,74 \pm 1,23$	$6,68 \pm 1,19$

Keterangan :

CDG : *Chlorine Dioxide Gel*

Tabel 2. Hasil uji interaksi

Sumber variasi	Signifikansi
Uji <i>Mauchly's</i>	
<i>Pocket depth</i>	0,000
<i>Clinical attachment level</i>	0,000
<i>Greenhouse-Geisser</i> :	
Waktu pengamatan	0,000
Interaksi Waktu pengamatan dengan kelompok perlakuan	0,000
Interaksi Waktu pengamatan dengan kelompok umur (PD)	0,060
Interaksi Waktu pengamatan dengan kelompok umur (CAL)	0,092
Interaksi Waktu pengamatan dengan kelompok umur dan jenis kelamin (PD)	0,051
Interaksi Waktu pengamatan dengan kelompok umur dan jenis kelamin (CAL)	0,112

menjadi $2,88 \pm 0,43$), peningkatan CAL pada tindakan kuretase dengan penambahan CDG ($8,78 \pm 1,20$ menjadi $6,65 \pm 1,36$) dan CAL pada tindakan kuretase tanpa penambahan CDG ($8,03 \pm 1,04$ menjadi $6,68 \pm 1,19$) serta penurunan BOP pada tindakan kuretase dengan maupun tanpa penambahan CDG (nilai paling tinggi $3,00 \pm 0,16$ menjadi $0,00 \pm 0,00$). Walaupun kedua kelompok perlakuan memiliki kecenderungan penurunan PD dan peningkatan CAL, namun keduanya berbeda secara signifikan. Hal ini dapat dikatakan bahwa kelompok perlakuan kuretase dengan penambahan CDG memberikan hasil penurunan PD dan peningkatan CAL secara signifikan dibandingkan kelompok perlakuan kuretase tanpa penambahan CDG.

Chlorine dioxide gel yang terkandung pada sediaan *Oxyfresh Dental Gel*, memiliki kemampuan sebagai antimikroorganisme. Kandungan lain dari *Oxyfresh* diantaranya adalah *Matricaria Extract (Chamomilla recutita)* yang membantu meredakan pembengkakan, *Glycerin* yang berfungsi membantu mengatasi infeksi dan membantu gel saat dioleskan pada permukaan luka, serta mempercepat penyerapan bahan aktif, *folic acid* atau vitamin B yang berfungsi membantu regenerasi sel tubuh, *zinc acetate* yang memiliki kemampuan menetralkan efek racun dan bau dari VSC (*volatile sulfur compounds*) yang biasanya terbentuk pada luka, serta *Aloe vera* yang memiliki peran besar berfungsi mengurangi rasa sakit dan mempercepat penyembuhan luka. Efek farmakologis *Aloe vera* yang menonjol adalah kemampuan anti-inflamasi, anti-mikroba, dan penyembuhan⁶. Kemampuan *Aloe vera* untuk mengobati beragam penyakit disebabkan karena lapisan dalam daun *Aloe vera* mengandung berbagai bahan aktif yang memiliki efek farmakologis yang menguntungkan⁷. Kombinasi *chlorine dioxide* dan bahan-bahan inimempunyai beberapa keuntungan, sebagai agen antimikroorganisme sekaligus mempercepat penyembuhan luka⁵.

Penggunaan CDG secara topikal terbukti efektif terhadap penyembuhan jaringan periodontal. Penggunaan bahan antibakteri secara lokal dapat mengurangi kedalaman *probing*, *clinical attachment loss*, dan meminimalkan perdarahan sehingga memungkinkan kontrol yang lebih baik dari penyakit⁸. Pengurangan bakteri patogen penyebab penyakit periodontal akan memungkinkan terjadinya fase regenerasi jaringan periodontal. Hal tersebut tercermin pada penurunan *probing depth* dan *clinical attachment loss*⁹.

Penurunan PD dan CAL menunjukkan fase *remodelling* yang terjadi pada proses penyembuhan jaringan periodontal. Pada fase remodeling terjadi proliferasi dan migrasi fibroblas yang kemudian merangsang sintesis kolagen sebagai matriks ekstraseluler. Fibroblas dan kolagen yang terbentuk pada jaringan periodontal menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan jaringan sehingga meningkatkan tahanan jaringan terhadap tekanan *probing* yang secara klinis menyebabkan berkurangnya PD dan meningkatnya CAL¹⁰.

Pada patogenesis periodontitis kronis, infeksi bakteri subgingiva merangsang respon inflamasi *host* dengan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang secara klinis ditandai oleh BOP. Terapi periodontal dengan pembersihan deposit subgingiva dapat menyebabkan berkurangnya inflamasi jaringan periodontal¹¹. Penurunan inflamasi jaringan merupakan salah satu fase penyembuhan jaringan periodontal paska terapi sehingga penurunan inflamasi yang ditandai oleh penurunan BOP menunjukkan terjadinya proses penyembuhan jaringan periodontal paska terapi¹⁰.

Aplikasi CDG dapat menurunkan PD, meningkatkan CAL dan menurunkan BOP pada pasien dari kelompok umur yang lebih muda tidak berbeda dibandingkan kelompok umur yang lebih tua. Penambahan CDG yang menyertai kuretase pada pasien periodontitis kronis memberikan efek yang baik terhadap penurunan PD, peningkatan CAL dan penurunan BOP namun tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok umur dengan nilai signifikansi 0,060 dan 0,092 ($p > 0,05$).

Penyembuhan luka adalah faktor penting paska operasi yang selalu dihadapi dan merupakan fenomena kompleks yang melibatkan berbagai proses meliputi inflamasi akut menyusul terjadinya kerusakan jaringan, regenerasi sel parenkim, migrasi dan proliferasi sel, sintesis protein *extra cellular matrix*, remodeling jaringan ikat dan komponen parenkim, kolagenasi dan akuisisi kekuatan luka¹². Pada proses penyembuhan luka, pembentukan dan perkembangan pembuluh darah atau angiogenesis merupakan hal yang sangat penting. Tepi sel endotel pembuluh darah mengalami proliferasi cepat, terjadi pertumbuhan baru dari endotel pembuluh darah yang sudah ada membentuk jaringan vaskularisasi baru¹³. Kecepatan penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain adalah tingkat

keparahan dari luka. Tidak adanya perbedaan yang signifikan ini dimungkinkan karena kondisi periodontitis sedang dengan kedalaman poket 4-6mm masih mampu direpon dengan cukup baik oleh tubuh dari berbagai kelompok usia¹⁴.

Pada penelitian ini, diharapkan aplikasi *Chlorine Dioxide Gel* sebagai bahan tambahan terapi fase awal pada pasien periodontitis kronis dengan kedalaman poket 4-6mm dapat meningkatkan perbaikan jaringan periodontal pada pasien wanita dan pria dari berbagai kelompok umur.

Aplikasi CDG dapat menurunkan PD, meningkatkan CAL dan menurunkan BOP pada pasien pria tidak berbeda dibandingkan wanita. Interaksi waktu pengamatan dengan kelompok umur dan jenis kelamin menunjukkan nilai signifikansi 0,051 dan 0,112 ($p > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian sediaan CDG yang mengikuti tindakan kuretase sama efektifnya antara pria maupun wanita. Dalam tinjauan secara biologis, respon pada periodontitis yang berbeda antar jenis kelamin tetap ada². Variasi hormonal pada wanita dalam kondisi fisiologis dan non-fisiologis (terapi hormon dan penggunaan kontrasepsi hormonal) memberikan hasil yang signifikan pada perubahan periodonsium dan respon periodontitis. Perubahan tingkat hormonal terjadi selama masa pubertas, menstruasi, kehamilan dan menopause².

Paska tindakan kuretase, daerah sekitar luka sering terasa nyeri karena adanya kerusakan jaringan. Nyeri akut sering menimbulkan keadaan yang tidak menguntungkan bagi penderita seperti kegelisahan, perubahan hemodinamik, gangguan pernafasan, retensi urin, dan lain-lain¹⁵. Rasa nyeri merupakan salah satu pencetus peningkatan sekresi hormon glukokortikoid yang merupakan salah satu faktor penghambat penyembuhan luka¹⁶. Beberapa pendapat menyatakan bahwa jenis kelamin wanita memiliki kemampuan penyembuhan rata-rata lebih rendah daripada pria belum dibuktikan secara nyata, bahkan beberapa penelitian terkini menyatakan bahwa *sex hormone* wanita memegang peranan penting pada penyembuhan luka. Estrogen sangat berperan pada fase remodeling pada penyembuhan luka¹⁷. Estrogen dapat mempengaruhi jumlah kolagen, kekuatan regang dan keberadaan makroskopis jaringan parut. Kondisi ini menyebabkan pada wanita terkadang mempunyai kemampuan penyembuhan luka yang sangat baik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh aplikasi *chlorine dioxide gel* terhadap kondisi klinis jaringan periodontal yaitu *pocket depth* (PD), *clinical attachment level* (CAL) dan *bleeding on probing* (BOP) pasien periodontitis kronis paska kuretase, dapat disimpulkan :

1. Aplikasi CDG dapat memperbaiki kondisi klinis jaringan periodontal yaitu menurunkan PD, meningkatkan CAL dan menurunkan BOP.
2. Aplikasi CDG pada kelompok usia muda tidak memberikan hasil yang berbeda dalam menurunkan PD, meningkatkan CAL dan menurunkan BOP dibandingkan dengan kelompok umur lebih tua.
3. Aplikasi CDG dapat menurunkan PD, meningkatkan CAL dan menurunkan BOP pada pasien pria dan wanita

SARAN

Perlu dilakukan penelitian yang mengamati pengulangan aplikasi *chlorine dioxide gel* secara serial sebagai terapi kombinasi perawatan periodontitis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Novak, M.J. and Novak, K.F., 2012, *Chronic Periodontitis*, dalam Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R. and Carranza, F.A., 2012, *Carranza's Clinical Periodontology* 11th Edition, Elsevier Inc., W.B. Saunders Co., 160
2. Papapanou, P.N. and Lindhe, J., 2008, *Epidemiology of Periodontal Disease*, 5thed., Blackwell, Munksgaard, Blackwell Publishing Company, 129-179
3. Carranza, F.A. and Takei, H.H., 2012, *Rationale for Periodontal Treatment*, dalam Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R. and Carranza, F.A., 2012, *Carranza's Clinical Periodontology* 11th Edition, Elsevier Inc., W.B. Saunders Co. 387 – 391.
4. Johnson, D.K. and Perez, M., 2000, *Local Delivery of Chemotherapeutic Agents in Periodontal Therapy*, Naval Postgraduated Dental School, National Naval Dental Center, Bethesda, Maryland, vol. 22 no. 7 : 15 – 16.
5. Anonim, 2012, *Oxyfresh Dental Gel*, www.oxydental.com, diakses tanggal 7 September 2012.
6. Surjushe, A., Vasani, R. dan Saple, D.G., 2008, Aloe Vera: A Short Review. *Indian J. Dermatol.*, 53(4):163-166.

7. Joseph and Raj, 2010, Pharmacognostic and Phytochemical Properties of Aloe Vera Linn – An Overview, *International Journal of Pharmaceutical Review and Research* 4(2):106-110.
8. Divya P.V. dan Nandakumar K., 2006, "Local Drug Delivery—Periocol" In Periodontics, *Trends Biomater. Artif. Organs*, Vol 19(2):74-80.
9. Illueca, A.F.M., Vera, B.P., Cabanilles, G.P., Fernandez, F.V. and Loscos, G.F.J., 2006, Periodontal Regeneration in Clinical Practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*;11:E382-92.
10. Polimeni, G., Xiropaidis, A.V. and Wikesjo, U.M.E., 2006, Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration, *Periodontology* 2000 41:30-47.
11. Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R. and Carranza, F.A., 2012, *Carranza's Clinical Periodontology* 11th Edition, Elsevier Inc., W.B. Saunders Co.
12. Bultmann, M., Streich, R., Risse A. and Kohn, T., 2009, Postoperative Analgesia in Children After Hernioplasty, Wound Infiltration with different Concentration of Bupivacaine, *Anaesthetist* ; 48 : 439-43.
13. Cotran, R.S., Kumar, V. and Collins, T., 2009, *Pathology basic of Disease*, 6th ed., Philadelphia, WB Saunders Co. : 20-21
14. Wolf, H. F., Edith, M., Rateitschak, K. H., and Hassell, T.M., 2005, *Color Atlas of Dental Medicine Periodontology*, Thieme, Germany, 256-258.
15. Mast, A.B., 2005, *Normal Wound Healing, Plastic Surgery, Indications, Operations and Outcomes*, St, Louis, Mosby, 37-53.
16. Webster, E.L., Torpy, D.J., Elenkov, I.J and Chrousos, G.P., 2008, Corticotropin Releasing Hormone and Inflammation, *Annals of The New York Academy of Sciences*, 840 : 21-32.
17. May, D. and Phillips, T.J., 2006, Sex Hormones and Wound Healing, *Wounds*, 18: 8-18.