

PENGARUH KOMBINASI KOLAGEN DAN PLATELET RICH PLASMA PADA BEDAH FLEP PERIODONTAL TERHADAP PERAWATAN POKET INFRABONI

(Kajian pada kedalaman poket, *Clinical Attachment Level* dan ketinggian tulang)

Pati Tangsupati*, drg. Kwartarini Murdiastuti, Sp.Perio(K), Ph.D**,
drg. Sri Pramestri Lastianny, MS, Sp.Perio(K)**

*Residen Program Studi Periodonsia, ** Bagian Periodonsia FKG UGM
Korespondensi e-mail : pati.tangsupati@gmail.com

ABSTRAK

Perawatan poket periodontal dilakukan untuk menghasilkan perlekatan jaringan periodontal melalui proses regenerasi. Regenerasi jaringan periodontal memungkinkan terjadi bila tersedia sel progenitor, mediator biologis, suplai darah yang adekuat dan *scaffold*. Penelitian ini menggunakan terapi kombinasi kolagen + *Platelet Rich Plasma (PRP)* yang diharapkan dapat menstimulasi proses regenerasi jaringan periodontal. Tujuannya adalah untuk melihat pengaruh kombinasi kolagen dan *PRP* terhadap keberhasilan perawatan poket infraboni.

Tiga puluh enam poket infraboni dibagi dalam dua kelompok, 18 poket dirawat dengan bedah flep ditambah kolagen dan *PRP* sebagai kelompok perlakuan dan 18 poket dirawat dengan bedah flep debridemen saja, menggunakan *split mouth design*. *PRP* diperoleh dari darah pasien yang diambil sebanyak 9 ml lalu diolah dengan metode *double sentrifuse*. Kolagen yang digunakan adalah kolagen spon dari tendon achilles sapi. *Pocket Depth (PD)* *Clinical attachment level (CAL)* diukur menggunakan probe modifikasi *UNC 15* pada baseline, 21 hari, 3 bulan dan 6 bulan. Evaluasi radiografis dilakukan 6 bulan setelah perawatan dengan foto roentgen *Cone Beam Computed Tomography (CBCT)* pada bidang sagital, longitudinal dan axial.

Hasil uji Anava dua jalur menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada parameter *CAL*, ketinggian tulang bidang sagital dan longitudinal antara kelompok kontrol dan perlakuan dan antar waktu pengamatan. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara *PD* dan ketinggian tulang axial antar kelompok. Kesimpulan penelitian ini adalah kombinasi *PRP* dan kolagen pada bedah flep dapat meningkatkan *CAL*, ketinggian tulang bidang sagital dan longitudinal.

Kata Kunci : *Poket infraboni, Platelet-Rich Plasma, kolagen, flep periodontal, regenerasi periodontal*

ABSTRACT

Periodontal pocket treatment is intended to produce periodontal tissue attachment through the regeneration process. Progenitor cells, biological mediators, adequate blood supply and the scaffold are required for periodontal tissue regeneration. This study used a combination therapy of collagen + platelet-rich plasma (PRP) that was expected to stimulate the regeneration of periodontal tissue. The aim of this study was to evaluate the combination therapy of collagen and PRP to treat infrabony pocket.

Thirty-six infrabony pockets divided into two groups, with a split mouth design, 18 pockets were treated with periodontal flap surgery and combination of collagen + PRP and 18 pockets were treated with periodontal flap surgery alone. PRP obtained from 9 ml patient's blood and processed with double centrifuge method. Collagen is collagen sponge from bovine tendon. Pocket depth (PD) and Clinical attachment level (CAL) were measured using a modified probe UNC 15 at baseline, 21 days, 3 months and 6 months. Radiographic evaluation performed 6 months after treatment with Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the sagittal, longitudinal and axial plane.

Statistical analysis with two way Anova showed significant differences in the parameters CAL and bone height on sagittal and longitudinal plane between control and treatment groups. No significant difference was found between PD and axial bone height between the groups. The conclusion of this study was combination of PRP and collagen can increased CAL and bone height on sagittal and longitudinal plane, but neither decreased PD nor increased axial bone height.

Keywords : *Infrabony Pocket, Platelet-Rich Plasma, collagen, periodontal flap, periodontal regeneration.*

PENDAHULUAN

Poket periodontal merupakan gejala klinis utama dari penyakit periodontal. Poket infraboni dan poket supraboni merupakan dua tipe poket periodontal yang dikenal, supraboni poket ialah poket dengan dasar poket terletak lebih ke koronal dari puncak tulang alveolar yang tersisa, sementara infraboni poket merupakan poket

dengan dasar poket terletak lebih ke apikal dari tulang alveolar disebelahnya sehingga dinding lateral poket terletak antara permukaan akar gigi dengan tulang alveolar¹.

Tujuan utama perawatan penyakit periodontal adalah untuk meregenerasi jaringan periodontal yang hilang akibat proses infeksi, termasuk tulang alveolar, ligamen periodontal dan sementum². Beberapa teknik perawatan

penyakit periodontal telah dikembangkan, teknik bedah flep merupakan teknik yang paling sering digunakan¹.

Bedah flep mukoperiosteal dan debridemen yang dilakukan untuk mencapai daerah defek periodontal di daerah sekitar gigi akan diikuti dengan proses penyembuhan yakni pembentukan perlekatan baru. Perlekatan yang terbentuk sebagian besar merupakan perlekatan epitel berupalong *junctional epithelium* sepanjang permukaan gigi, sedangkan perlekatan periodontal terbentuk pada porsi kecil di bagian apikal dari gigi. Pada perlekatan periodontal ditemukan serat ligamen periodontal yang baru, melekat pada sementum dan tulang alveolar³.

Bidang rekayasa jaringan terus berbenah, para peneliti menemukan kombinasi beberapa teknik memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan satu teknik saja, misalnya aplikasi *bone graft* dikombinasikan dengan *guided tissue regeneration (GTR)* atau aplikasi *growth factor* pada *GTR*. Akhir akhir ini *bone graft* sebagai *scaffold* diberi tambahan mediator biologis, yakni senyawa yang dapat mempengaruhi sel-sel yang bertanggungjawab dalam pembentukan aparatus perlekatan baru. Contoh mediator biologis ini adalah *growth factor* dari *platelet-rich plasma (PRP)*, *BMP2*, *enamel matrix protein*, dll.^{4,5,6}

Platelet rich plasma (PRP) merupakan platelet konsentrasi tinggi yang dapat melepaskan molekul sitokin dan *growth factor*. Molekul-molekul tersebut berfungsi sebagai mediator biologis untuk meregulasi rangkaian interaksi pada level seluler. Akhir akhir ini *PRP* sering diteliti secara *in vitro* maupun *in vivo* dalam kaitan dengan kemampuannya menstimulasi regenerasi jaringan periodontal. Beberapa penelitian menunjukkan keberhasilan dalam mendorong regenerasi, sementara penelitian lain tidak mendapati adanya manfaat tambahan. Penelitian secara *in vitro*, telah melibatkan berbagai tipe sel, demikianpun penelitian *in vivo* telah melibatkan berbagai tipe defek jaringan, tetapi masih menunjukkan hasil yang bertentangan. Metode yang digunakan selama proses persiapan *PRP* akan menentukan seberapa besar konsentrasi platelet dan *growth factor* yang diperoleh, hal ini dapat menjelaskan perbedaan hasil klinis yang dicapai⁷. Hasil penelitian secara *in vitro* menunjukkan penambahan kolagen pada *PRP* merupakan alternatif yang aman dan efektif, selain berfungsi menstimulasi pelepasan *growth factor* dari granula platelet,

juga meningkatkan konsistensi *PRP* sehingga lebih mudah diaplikasikan, serta mampu mengurangi retraksi bekuan *PRP*, penemuan yang terakhir ini menjadi penting dalam kaitan penggunaan kolagen sebagai *scaffold*^{8,9}.

Komposisi *PRP* yang diperoleh tergantung pada teknik dan peralatan yang digunakan, kandungan eritrosit, leukosit, platelet dan plasma bisa bervariasi. Telah ditemukan empat kategori konsentrat platelet: *leukocyte poor/ pure PRP*, *leukocyte PRP*, *Pure platelet rich-fibrin clot* dan *leukocyte platelet rich-fibrin clot*. Faktor-faktor seperti kekuatan sentrifugasi dan durasi sentrifugasi dapat menghasilkan konsentrasi dan komposisi *PRP* yang berbeda. Meskipun keempat komposisi tersebut bisa memberikan efek biologis dan potensi penggunaan yang berbeda tetapi belum ada klasifikasi *evidence-based scheme* maupun *guideline* yang menetapkan penggunaan optimal masing-masing kategori¹⁰.

Konsentrasi rata-rata platelet dalam darah lengkap adalah 200.000 platelet per μL , rentang normalnya adalah 150-350 μL . Definisi kerja dari *PRP* adalah yang mengandung 1 000 000 platelet per μL , atau sekitar lima kali dari kandungan platelet darah lengkap¹⁰. Untuk disebut *Platelet Rich* konsentrasi platelet harus lebih tinggi minimal lima kali dari nilai *baseline* atau darah lengkap⁷. Sementara peneliti lain mengatakan konsentrasi platelet sekitar 3 – 4 kali lebih tinggi dari konsentrasi *baseline*⁴.

Platelet mengandung beberapa tipe granula yang terlibat dalam proses koagulasi, inflamasi, aterosklerosis, *antimicrobial host defense* dan angiogenesis. Platelet memberikan efek biologisnya melalui proses degranulasi, melepaskan molekul-molekul bioaktif dari tiga kompartemen yang dimilikinya, terutama dari *alpha granule*. Berbagai jenis *growth factor* seperti TGF- β , PDGF, IGF, FGF, VEGF, EGF, disekresikan selama proses degranulasi. *Dense granule* mensekresikan molekul-molekul *non-growth factor* seperti katekolamin, histamin, serotonin, ADP, ATP, ion kalsium, dan dopamin yang aktif dalam vasokonstriksi, peningkatan permeabilitas kapiler, merekrut dan mengaktifasi makrofag, dan regenerasi⁷.

Hormon dan *growth factor* memegang peranan penting dalam perkembangan regio maksilofasial. Beragam penelitian telah menguji efek hormon sistemik dan *growth factor* pada metabolisme jaringan lunak dan tulang. *growth factor* meregulasi peristiwa-peristiwa seluler

dalam proses penyembuhan luka, seperti proliferasi, diferensiasi, kemotaksis dan morfogenesis jaringan dan organ¹⁰. *Growth factor* dapat bertindak dengan cara autokrin, parakrin dan endokrin. Pada sel target, *growth factor* berinteraksi dengan reseptor lalu mengaktifkan *signaling pathway* yang menginduksi transkripsi mRNA dan protein yang dibutuhkan untuk proses regenerasi. Di sisi lain *growth factor* bekerjasama dengan faktor transkripsi yang lain akan mengaktifkan gen-gen. Pada level seluler, *growth factor* juga menginduksi perubahan-perubahan spesifik. Semua proses ini dikontrol oleh mekanisme respon yang melibatkan ikatan protein dan *growth factor* yang lain. Pada level yang lebih spesifik, penyembuhan luka periodontal melibatkan osteoblas dan fibroblas ligamen periodontal, fibroblas gingiva, dan sel epitel gingiva⁴.

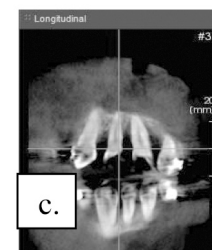
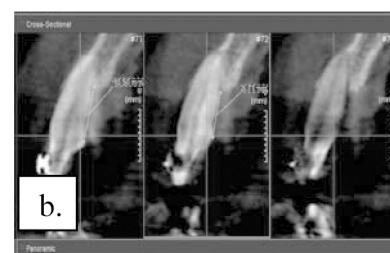
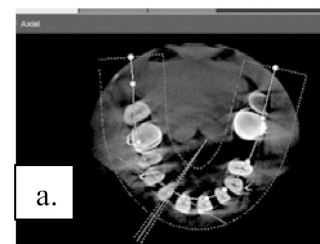
Interaksi kompleks *growth factor* dengan *differentiation factor* bersama protein adhesif seperti fibronectin dan vitronektin merupakan proses yang bertanggungjawab dalam respon penyembuhan; mendorong proses regeneratif yang panjang, kemotaksis, proliferasi sel, angiogenesis, pembentukan matriks ekstraseluler, produksi osteoid dan sintesis kolagen¹⁰.

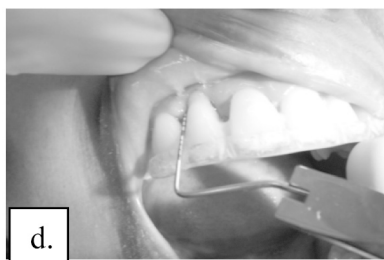
Biomaterial berbahan dasar kolagen sekarang ini menjadi material yang paling penting dalam bidang *tissue engineering* dan regenerasi karena biokompabilitasnya yang tinggi serta imunogenisitasnya yang rendah. Selain itu kolagen dapat diperoleh dari berbagai sumber mengingat kolagen adalah jenis protein paling banyak di bumi. Kolagen dapat diperoleh dari hampir semua mahluk hidup. Kolagen juga dapat dikombinasikan dengan molekul lain dalam aplikasi bidang medis¹². *Absorbable Collagen Sponge (ACS)* atau kolagen spon yang dapat diabsorpsi, biomaterial ini digunakan di dalam dunia kedokteran gigi sebagai hemostat maupun sebagai *scaffold* dalam proses regenerasi jaringan. Kolagen digunakan sebagai *scaffold* dan pembawa *recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP2)* dalam merawat defek di kepala hewan coba, hasilnya menunjukkan adanya peningkatan pembentukan tulang¹².

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental yang menggunakan subjek dengan poket infraboni pada gigi anterior rahang atas dengan

disain *split mouth design*. Satu sisi dirawat dengan bedah flep periodontal dan kombinasi kolagen + PRP (kelompok perlakuan), satu sisi lagi dirawat dengan bedah flep (kontrol). Darah pasien diambil sebanyak 9 ml, lalu dimasukkan ke dalam tabung berisi 1 ml anti koagulan, disentrifus dengan metode *double sentrifuse* untuk memperoleh PRP. Kolagen yang digunakan adalah *absorbable collagen sponge (ACS)*. Parameter yang diukur adalah kedalaman poket, *clinical attachment level (CAL)* dan ketinggian tulang. Kedalaman poket dan CAL diukur dengan probe UNC 15 yang dimodifikasi, sedangkan ketinggian tulang diukur pada hasil *roentgen photo Cone Beam Computed Tomography (CBCT)* pada bidang sagital, longitudinal dan axial. Kedalaman poket dan CAL diukur sebelum dilakukan bedah (baseline), 21 hari, 3 bulan dan 6 bulan sesudah bedah, sedangkan roentgen photo untuk mengukur ketinggian tulang, dilakukan sebelum operasi dan 6 bulan sesudah operasi.





Hasil Roentgen *Cone Beam Computed Thomography* :
 a. Bidang Axial; b. Bidang Sagital;
 c. Bidang Longitudinal; dan d. Pengukuran Kedalaman Poket dan CAL dengan *Modified Probe UNC 15*

HASIL PENELITIAN

Hasil pengukuran parameter klinis pada dua kelompok pasien dapat di lihat pada tabedi bawah ini.

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku kedalaman poket menurut waktu pengamatan dan kelompok perlakuan

Waktu	N	Rerata dan simpangan baku	
		Perlakuan (mm)	Kontrol (mm)
Baseline	36	5,61±0,78	5,67±0,91
21 hari	36	3,78±1,01	4,00±1,03
3 bulan	36	3,06±0,64	3,06±0,94
6 bulan	36	2,44±0,78	3,00±0,91

Tabel 2. Rerata dan Simpangan baku CAL menurut waktu pengamatan dan kelompok perlakuan

Waktu	N	Rerata dan simpangan baku	
		Perlakuan (mm)	Kontrol (mm)
Baseline	36	6,56±1,04	6,67±0,84
21 hari	36	4,44±0,98	5,33±1,24
3 bulan	36	4,28±1,01	5,72±1,07
6 bulan	36	3,72±0,89	4,89±1,02

Foto Roentgen *CBCT* memungkinkan pengukuran ketinggian tulang dari beberapa aspek, dalam penelitian ini pengukuran ketinggian tulang dilakukan pada bidang cross-sectional atau sagital, bidang longitudinal dan bidang axial. Hasil pengukurannya dirangkumkan dalam tabel berikut ini :

Tabel 3. Rerata ketinggian tulang bidang sagital menurut kelompok perlakuan dan waktu pengamatan

Waktu	n	Rerata dan simpangan baku	
		Perlakuan (mm)	Kontrol (mm)
Baseline	36	7,16±2,05	5,63±1,57
6 bulan	36	5,58±1,86	5,04±1,60

Tabel 4. Rerata ketinggian tulang bidang longitudinal menurut kelompok perlakuan dan waktu pengamatan

Waktu	N	Rerata dan simpangan baku	
		Perlakuan (mm)	Kontrol (mm)
Baseline	40	8,84±1,21	6,18±0,82
6 bulan	40	7,52±1,26	5,85±1,11

Tabel 5. Rerata ketinggian tulang bidang axial menurut kelompok perlakuan dan waktu pengamatan

Waktu	n	Rerata dan simpangan baku	
		Perlakuan (mm)	Kontrol (mm)
Baseline	42	1,55±0,77	2,81±1,35
6 bulan	42	0,58±0,67	2,58±1,43

Uji Anava dua jalur menunjukkan ada perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan bila dilihat dari parameter CAL, ketinggian tulang bidang sagital dan bidang longitudinal. Tidak ada perbedaan bermakna untuk parameter kedalaman poket dan ketinggian tulang axial

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini dibahas berurutan menurut parameter yang diukur, yaitu kedalaman poket, CAL, ketinggian tulang bidang sagital, ketinggian tulang bidang longitudinal dan ketinggian tulang bidang axial.

Data deskriptif kedalaman poket yang disajikan dalam Tabel 1. memperlihatkan adanya kecenderungan penurunan kedalaman poket pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol pada setiap waktu pengamatan, mulai dari baseline menurun setelah 21 hari, menurun lagi setelah 3 bulan dan 6 bulan. Hasil uji ANAVA dua jalur menunjukkan tidak ada pengaruh kombinasi kolagen dan *Platelet Rich Plasma* pada kedalaman poket. Terjadinya penurunan menandakan terbentuknya perlekatan baru dengan permukaan akar gigi, namun

secara histologis perlekatan kedua kelompok bisa berbeda, penelitian ini tidak melakukan pengamatan histologis sehingga perbedaan perlekatan antara kedua kelompok tidak dapat diamati. Penelitian terdahulu dapat memberikan penjelasan mengenai hasil yang dicapai dalam penelitian sekarang, perlekatan baru yang terjadi dalam proses penyembuhan setelah bedah flep periodontal sebagian besar merupakan perlekatan epitel yakni dengan terbentuknya *long junctional epithelium* sepanjang permukaan gigi. Perlekatan baru yang dibentuk oleh perlekatan serat ligamen periodontal pada tulang alveolar dan cementum terjadi di bagian paling apikal dalam porsi yang kecil. Penelitian *in vitro* tentang proliferasi fibroblast ligamen periodontal membuktikan *PRP* dan kolagen mampu menstimulasi angka proliferasi ligamen periodontal empat kali lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Kolagen dan *PRP* juga menstimulasi deposisi matriks ekstraseluler sehingga perlekatan yang terjadi pada pasien yang dirawat dengan kombinasi kolagen dan *PRP* mampu meningkatkan proliferasi ligamen periodontal sebagai sel progenitor yang bisa berdiferensiasi menjadi fibroblas maupun menjadi osteoblas karena adanya *osteoblast-like fibroblast* serta mampu menstimulasi sintesis matriks ekstraseluler yang pada akhirnya membentuk perlekatan baru yang merekonstitusi jaringan sesuai dengan jaringan sehat^{3,13}.

Rerata hasil pengukuran *CAL* yang dipaparkan dalam Tabel 2, menunjukkan adanya perbaikan kondisi klinis pada kedua kelompok pasien, ditandai dengan adanya penurunan angka *CAL* pada akhir perawatan. Hasil uji Anava dua jalur terlihat ada perbedaan bermakna antara penurunan *CAL* pada pasien yang dirawat kombinasi kolagen dan *PRP* dengan flep periodontal dibanding pasien yang hanya dirawat bedah flep debridemen saja. Angka *CAL* dalam penelitian ini merupakan gabungan dari dua komponen pengukuran yaitu kedalaman poket dan resesi gingiva, sehingga penurunan *CAL* secara langsung dipengaruhi oleh dua komponen tersebut. Hasil penelitian ini sejalan dengan pernyataan sebelumnya bahwa beberapa poket bisa memiliki kedalaman yang sama tetapi memiliki *CAL* yang berbeda, sebaliknya poket dengan kedalaman yang berbeda bisa memiliki *CAL* yang sama karena *CAL* juga dipengaruhi oleh resesi gingiva¹. Penelitian sebelumnya menunjukkan pengaruh signifikan kombinasi *PRP* dan kolagen pada *Coronally Advanced Flap* dalam upaya koreksi

resesi gingiva⁶.

Terlihat adanya perbedaan bermakna di setiap waktu pengamatan antara penambahan tulang bidang sagital dan longitudinal kelompok pasien yang dirawat terapi kombinasi flep periodontal ditambah kolagen+*PRP* dengan pasien yang hanya dirawat bedah flep periodontal debridemen, tetapi tidak ada perbedaan bermakna pada ketinggian tulang bidang axial. Ini berarti kombinasi kolagen dan *PRP* pada bedah flep periodontal debridemen dapat menstimulasi pertumbuhan tulang baru. Hasil terapi kombinasi dalam penelitian sekarang, sejalan dengan penelitian pada hewan coba yang diberi *PRP* dengan tambahan kolagen setelah dilakukan osteotomi. Pembentukan tulang baru yang diamati dengan *Mikro Computed Tomography* (μ CT) juga lebih tinggi pada kelompok yang diberi *PRP* dan kolagen sebelum dilakukan implan¹⁴. *Absorbable collagen sponge* (*ACS*) telah digunakan sebagai *scaffold* untuk tendon, kartilago dan tulang, hasilnya menunjukkan terjadinya proliferasi, perlekatan sel, maturasi sel dan deposisi matriks ekstraseluler, dengan ekspresi *alkaline phosphatase* yang tinggi.

Aplikasi *PRP* menyebabkan amplifikasi gelombang mediator biologis ke *microenvironment* area injuri. *Platelet rich plasma* mengeluarkan sitokin dan *growth factor* pada masa awal kaskade pembekuan darah. Selain *growth factor* reaksi inflamasi melibatkan inflamatory cytokines yg dilepaskan *PRP* seperti histamin dan serotonin yang berfungsi meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, membuka akses sel-sel inflamatory ke area luka dan mengaktivasi makropag. *TNF- α* dan *IL-1 β* yang juga dilepaskan dari platelet mempunyai kemampuan merekrut osteoblas¹⁶.

Penambahan tulang kelompok perlakuan pada bidang axial dalam penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, meskipun demikian analisis statistik terhadap interaksi perlakuan dan waktu menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna. Hal ini bisa disebabkan oleh tingkat densitas tulang yg berbeda 6 bulan setelah operasi¹⁷; Defek yang dalam dan sempit lebih gampang terisi tulang baru, sehingga setelah dilakukan debridemen tanpa tambahan *scaffold* dan mediator biologis, tetap terjadi regenerasi tulang. Semakin sempit defek tulang semakin dekat dengan sel progenitor¹⁸; Penyebab yang lain adalah penambahan tulang secara horisontal yang belum mencapai permukaan akar gigi belum dapat terukur pada

potongan longitudinal tetapi terukur pada potongan axial.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh kombinasi kolagen dan PRP pada bedah flep terhadap perawatan poket infraboni dapat disimpulkan bahwa : Kombinasi kolagen dan PRP pada bedah flep tidak dapat menurunkan kedalaman poket; Kombinasi kolagen dan PRP pada bedah flep dapat meningkatkan CAL; Kombinasi Kolagen dan PRP pada bedah flep dapat meningkatkan ketinggian tulang bidang sagital dan longitudinal tetapi tidak meningkatkan ketinggian tulang bidang axial.

DAFTAR PUSTAKA

- V. Newman, M.G., Takei, H.H., Carranza, F.A., and Klokkevold, P.R., 2012, *Carranza's Clinical Periodontology*, 11th ed., W.B.Saunders Co., Philadelphia, 550-555, 587.
- VI. Scheyer, E.T. and McGuire, M.K., 2011, The New Era of Periodontal Regeneration, *Dimension of Dental Hygiene*; (9)7.
4. Yilmaz, A., Cakar, G., and Ipci, S.D., 2011, Platelet Rich Plasma in Reconstructive Periodontal Theory, *Intechopen.com. Open Science/Openminds*; 269-283.
5. Saini, N. and Sikri, P., 2011, Evaluation of the Relative Efficacy of Autogenous PRP in Combination with β -TCP Alloplast Vs Alloplast Alone In The Treatment of Human Periodontal Infrabony Defects : A Clinical and Radiological Study, *Indian Journal of Dental Research*, Vol 22;107-11
6. Naik, A.R., Ramesh, A.V., and Dwarkanath, C.D., 2013, Use of Autologous Platelet Rich Plasma to Treat Gingival Recession in Esthetic Periodontal Surgery, *J Indian Soc Periodontol* ;17(3):345-353
7. González, D.J.S., Méndez-Bolaina, E., and Trejo-Bahena, N.I., 2012, Platelet-Rich Plasma Peptides: Key for Regeneration, Hindawi Publishing Corporation, *International Journal of Peptides*; 1 – 10.
8. Fufa, D., Shealy, B., Jacobson, M., Kevy, S., and Murray, M.M., 2008, Activation of Platelet-Rich Plasma Using Soluble Type I Collagen, *J. Oral Maxillofac. Surg.*; 66(4): 684-690.
9. Harrison, S., Vavken, P., Kevy, S., Jacobson, M., Zurakowski, D., and Murray, M.M., 2011, Platelet Activation by Collagen Provides Sustained Release of Anabolic Cytokines, *Am J Sports Med.*;39(4): 729-734
10. Lee, K.S., Wilson, J.J., Rabago, D.P., Baer, G.S., Jacobson, J.A., and Borrero, G.C., 2011, Musculoskeletal Applications of Platelet-Rich Plasma: Fad or Future?, *AJR*;19: 628-636.
11. Bareil, R.P., Gauvan, R., and Berthod, F., 2010, Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications, *Materials*; 3(3)1863-1887.
12. Mariner, D.P., Wudel, J.M., and Miller, D.E., 2013, Synthetic Hydrogel Scaffold is An Effective Vehicle for Delivery of INFUSE (rhBMP-2) to Critical-sized Calvaria Bone Defects in Rats, *J Orthop Res.*;31(3):401-416.
13. Murdiastuti, K., Lastianny, S.P., Tangsupati, T., and Suprianto, K., 2014, Pengaruh aktivasi Platelet Rich Plasma dengan kolagen terhadap aktivitas seluler fibroblas ligamen periodontal, *Enhancing Professionalism in Dental Treatment Based on Periodontal Consideration in Dentistry, Proceeding Book of Nassip 3*; 181-189.
14. Keogh, M.B., O'Brien, F.J., and Daly, J.S., 2010, A Novel Collagen Scaffold Supports Human Osteogenesis-application for Bone Tissue Engineering, *Cell Tissue Res* Apr; 340 (1). 169-77
15. Oliveira, S.M., and Ringshia, R.A. 2010. An Improved Collagen Scaffold for Skeletal Regeneration, *J of Biomedical Materials Research* , Part A, 371-379.
16. Zhang N., Wu, Y., Qian, S., Teng, C., Chen, S., Li, H., 2013, Research Progress in the Mechanism of Effect of PRP in Bone Deficiency Healing, *The Scientific World Journal*, vol 2013, 134582
17. Hallman, M., Lungdren, S., and Sennerby, L., 2001, Histologicals Analysis of Clinical Biopsies Taken 6 Months and 3 years with 80 % Bovine Hydroxyapatite and 20% Autogenous Bone Mixed with Fibrin Glue. *Clinical Implant Dent Relat Res*.3(2):87-96.
18. Larjava Hannu, 2012, *Oral Wound Healing, Cell Biology and Clinical Management*, John Wiley & Sons, Inc.