

PENGARUH PEMBERIAN GEL PROPOLIS 10% DAN FOTOTERAPI NEAR INFRARED PADA PENYEMBUHAN LUKA PASCA KURETASE

Erna Dwi Agustin*, Suryono**, Anggun Feranisa Akbar***, Millania Murtikasari****

* Departemen Psikologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

** Departemen Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada

*** Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

**** Program Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Islam Sultan Agung

Correspondence: ernadwi@unissula.ac.id

Keywords:

Periodontitis, Collagen Fibers, Propolis, Near Infrared

ABSTRACT

This study aims to specify the effect of topical administration of 10% propolis gel and near infrared phototherapy on post-curettage wound healing in terms of the thickness of the collagen fibers. This is an Experimental Laboratories using a Post Test Only Control Group design. The samples used were 36 male Sprague Dawley rats divided into 4 groups, namely: a group given 10% propolis gel, NIR, 10% propolis gel + NIR, and a control group. Preparations were made on the 3rd, 7th, 14th day, and stained using Sirius red paint. One Way Anova test with the Tukey HSD advanced test was used as data analysis. The results revealed that the average amount of collagen fibers in the 10% + NIR propolis gel group had the highest results on days 3, 7, and 14. Based on the One Way Anova test, it was found that there was a difference between day 3 and day 7 $p = 0.027$, day 3 and day 14 $p = 0.000$ and day 7 and 14 $p = 0.000$. The test between the propolis and NIR groups had $p > 0.05$. This conclusion is that there is an effect of using 10% propolis gel and near infrared on post-curettage wound healing seen from the increase in collagen fibers.

PENDAHULUAN

Periodontitis merupakan penyakit periodontal yang berupa peradangan kronis yang disebabkan oleh bakteri dan plak. Akibat dari inflamasi tersebut bias mengakibatkan kerusakan jaringan ikat, ulserasi pada gingiva, kehilangan tulang alveolar hingga kehilangan gigi. Salah satu pengobatan periodontitis ialah kuretase¹.

Setelah pembedahan selesai dengan menggunakan sinar infrared terbentuklah luka luar yang disebut dengan diskontinuitas. Apabila terjadi luka maka tubuh berusaha menormalkan kondisi tersebut dalam proses penyembuhan luka hingga saat ini masalah penyembuhan luka masih menjadi masalah

dan seringkali terjadi rujukan yang kompleks dan berkepanjangan².

Pengobatan pada saat ini banyak yang merujuk kembali menggunakan sejumlah bahan alami. Hal ini disebabkan karena pengobatan menggunakan bahan alami lebih aman dan memiliki harga terjangkau. Salah satu bahan alami yang sudah terkenal mengobati berbagai macam penyakit ialah propolis³. Propolis banyak mengandung manfaat salah satunya ialah dapat mengurangi pembengkakan, mengurangi nyeri dan penyembuhan luka⁴.

Propolis memiliki banyak kandungan yang bermanfaat bagi tubuh. Hasil penelitian menunjukkan propolis berpengaruh terhadap fibroblas melalui pemerataan makrofag.

Selanjutnya propolis juga memiliki sifat imunogenitas dengan cara mengaktifkan makrofag, yang kemudian menstimulasi untuk memproduksi serabut kagen.^{2,4}

Propolis memiliki berbagai macam kandungan yang bermanfaat bagi manusia, diantaranya propolis kaya akan zat esensial yang amat bermanfaat bagi manusia. Kandungan kimia propolis sangat bervariasi dari segi warna serta aroma, hal ini berhubungan erat dengan letak geografis asal propolis⁵. Secara umum propolis mengandung esin dan balsam sekitar 50-70%, lilis sebanyak 30-50% dan sebuk sari sebanyak 5-10%. Penelitian yang dilakukan oleh Akbar menyebutkan bahwasanya propolis efektif dalam penyembuhan luka bakar pada mencit dilihat berdasarkan diameter luka bakar. Penelitian lebih lanjut menyebutkan bahwasanya penambahan propolis 10% secara topikal mampu mempercepat penyembuhan luka setelah pencabutan gigi.²

Propolis memiliki dampak meningkatkan penebaran dan mobilitas makrofag murine. Makrofag tersebut dapat memproduksi *interleukin 1 (TL-1) fibroblas grow factor (FGF)* dan *tumor necrotizing factor (TNF)*, dimana diketahui bahwasanya FTF memiliki kemampuan menginduksi proliferasi fibroblas mencit. Sedangkan TL-1 memediasi, remodeling, reparasi dan inflamasi melalui proses fisiologis dan patofisiologis. TL-1 dan TNF dapat memicu terjadinya proliferasi fibroblas. Keduanya memiliki sifat kemotaksis terhadap fibroblas dan selanjutnya menstimulasi serabut kolagen. Berkaitan dengan latar belakang yang diungkapkan maka penelitian berikut bertujuan guna mengetahui

pengaruh penggunaan gel berbahan aktif propolis 10% terhadap kepadatan serabut kolagen dalam penyembuhan luka pasca kuretase dengan sinar *near infred*.

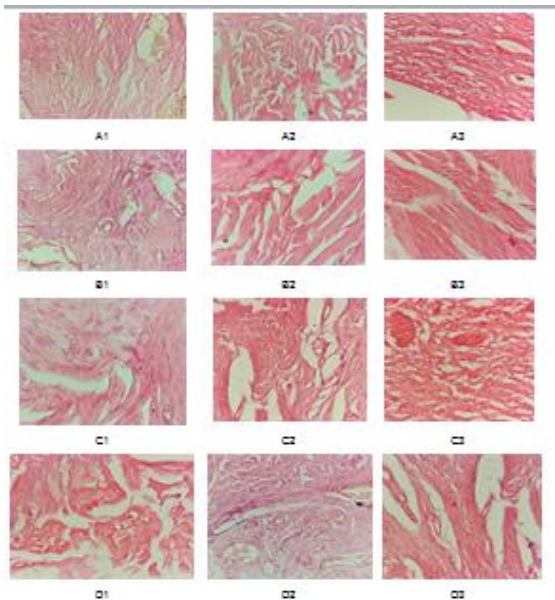
METODE

Penelitian berikut menggunakan jenis analitik dengan rancangan *true experimental laboratories post test only*. Dengan sampel penelitian tikus *Sprague Dawley*. Pada penelitian berikut terdapat satu kelompok kontrol negatif serta tiga kelompok perlakuan yang masing – masingnya diberi gel berbahan aktif propolis 10%, gel propolis 10% dengan *near infrared*, dan pemberian *near infrared*. *simple random sampling* dan penghitungan jumlah sampel mempergunakan rumus Frederer didapatkan sejumlah 48 sampel. Uji hipotesis menggunakan *One Way Anova*, yang diteruskan menggunakan uji *Post Hoc Tukey Honestly Significant Difference*.

HASIL

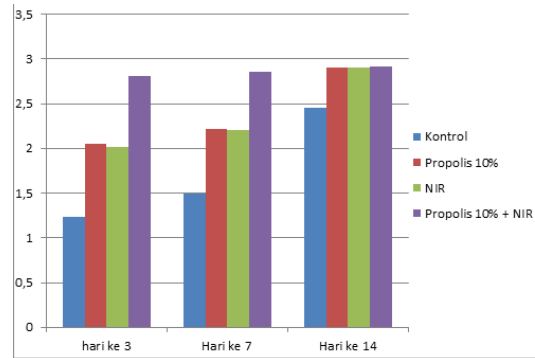
Penelitian berikut melihat pengaruh pemberian gel propolis 10% dan *near infrared (NIR)* terhadap penyembuhan luka pasca kuretase, ditinjau dari kepadatan serabut kolagen. Penelitian berikut menggunakan sampel berupa 48 tikus *Sprague Dawley* jantan yang terbagi menjadi 4 kelompok yakni: kelompok yang diberi gel propolis 10%, *near infrared*, gel propolis 10% + *near infrared*, serta kelompok kontrol yang hanya dilakukan kuretase. Kepadatan serabut kolagen diamati di hari ke 3, 7, serta 14 sehingga setiap subkelompok terdiri dari 4 ekor tikus kemudian 3 ekor tikus sebagai sampel dan 1 ekor tikus sebagai cadangan. Pengamatan dijalankan melalui penggunaan mikroskop cahaya dari preparat yang diatur dengan perbesaran 400x. Pengukuran

ketebalan serat kolagen serta lebar jarak antar serat kolagen diukur di 5 lapang pandang guna menentukan skor kepadatan serat kolagen tiap preparat dan didapatkan gambar sebagai berikut:



Gambar 1 Gambar Preparat histologi hari ke 3, 7, dan 14 pada kelompok gel propolis 10% (A), *near infrared* (B), gel propolis 10% + *NIR* (C), dan kelompok kontrol (D).

Berdasarkan gambar tersebut diketahui bahwasanya kelompok gel propolis 10% yang terdapat pada gambar A di atas pada pengukuran hari ke 3, 7, serta 14 tidak mengalami perubahan serabut kolagen dengan skor rata-rata 2. Pada kelompok *near infrared* (B) skor yang diperoleh pada pengukuran hari ke 3 ialah 2, hari ke 7 ialah 2 serta hari ke 14 mendapat skor 3. selanjutnya gel propolis 10% + *NIR* (C), skor yang diperoleh pada pengukuran hari ke 3 ialah 3, hari ke 7 ialah 3 dan hari ke 14 mendapat skor 3 dan kelompok kontrol (D) skor rata-rata ialah 1.



Gambar 2 Rerata jumlah kepadatan serabut kolagen di kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

Hasil rerata dan standar deviasi kerapatan serabut kolagen pada kelompok kontrol yang hanya dilakukan kuretase hari ke-3 yakni $1,24 \pm 0,196$, kontrol hari ke-7 yakni $1,50 \pm 0,11$, kontrol hari ke-14 yakni $2,45 \pm 0,19$, gel propolis 10% di hari ke-3 sebesar $2,05 \pm 0,22$, propolis 10% hari ke-7 sebesar $2,22 \pm 0,11$, propolis 10% hari ke-14 sebesar $2,90 \pm 0,11$, *NIR* hari ke-3 sebesar $2,01 \pm 0,63$, *NIR* hari ke-7 sebesar $2,20 \pm 0,20$, *NIR* hari ke-14 sebesar $2,90 \pm 0,11$, propolis 10% + *NIR* hari ke-3 sebesar $2,81 \pm 0,63$, propolis 10% + *NIR* hari ke-7 sebesar $2,86 \pm 0,11$, dan propolis 10% + *NIR* hari ke-14 sebesar $2,92 \pm 0,10$.

Tabel 1 Uji pada *One Way Anova* hari ke 3,7 serta 14 pada kelompok kontrol, propolis 10%, *NIR*, dan propolis 10% + *NIR*

Kelompok	Sig	Keterangan
Serabut kolagen hari ke-3 Serabut kolagen hari ke-7	0,027	Berbeda bermakna
Serabut kolagen hari ke-3 Serabut kolagen hari ke-14	0,000	
Serabut kolagen hari ke-7 Serabut kolagen hari ke-14	0,000	

Berdasarkan tabel 4.3 dapat diketahui bahwasanya ada perbedaan bermakna kepadatan serabut kolagen hari ke-3 dengan hari ke-7 dengan signifikansi 0,027 ($<0,05$), terdapat perbedaan yang bermakna kepadatan serabut kolagen hari ke-3 dengan hari ke-14 signifikansi 0,000 ($<0,05$). Ada perbedaan yang bermakna

kepadatan serabut kolagen hari ke-7 dengan hari ke-14 signifikansi 0,000 (<0,05).

Tabel 2 Uji Tukey HSD pada kelompok kontrol, propolis 10%, NIR, dan propolis 10% + NIR

	Kelompok	Sig
Kontrol hari ke-3	Kontrol hari ke-7	0,006*
	Kontrol hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% hari ke-3	0,021*
	Propolis 10% hari ke-7	0,000**
	Propolis 10% hari ke-14	0,000*
	NIR hari ke-3	0,006*
	NIR hari ke-7	0,000*
	NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
Kontrol hari ke-7	Kontrol hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% hari ke-3	0,763
	Propolis 10% hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% hari ke-14	0,000*
	NIR hari ke-3	1,000
	NIR hari ke-7	0,000*
	NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,019*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*
Kontrol hari ke-14	Propolis 10% hari ke-3	0,000*
	Propolis 10% hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% hari ke-14	0,000*
	NIR hari ke-3	0,000*
	NIR hari ke-7	0,029*
	NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,001*
Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*	
Propolis 10% hari ke-3	Propolis 10% hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% hari ke-14	0,000*
	NIR hari ke-3	0,763
	NIR hari ke-7	0,000*
	NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,015*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*
Propolis 10% hari ke-14	0,000*	

Propolis 10% hari ke-7	NIR hari ke-3	0,000*
	NIR hari ke-7	0,130
	NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,004*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
Propolis 10% hari ke-14	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*
	NIR hari ke-3	0,000*
	NIR hari ke-7	0,000*
	NIR hari ke-14	1,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,000*
NIR hari ke-3	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,763
	Propolis 10% + NIR hari ke-14	1,000
	NIR hari ke-7	0,000*
	NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,019*
NIR hari ke-7	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*
	NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
NIR hari ke-14	Propolis 10% + NIR hari ke-3	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,763
	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*
Propolis 10% + NIR hari ke-3	Propolis 10% + NIR hari ke-7	0,000*
	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,000*
Propolis 10% + NIR hari ke-7	Propolis 10% + NIR hari ke-14	0,763

Hasil uji *Tukey HSD* menunjukkan perbandingan antara kelompok kontrol dengan propolis 10%, NIR, dan propolis 10% + NIR mempunyai nilai sig <0,05, sehingga bisa disimpulkan bahwasanya ada perbedaan bermakna rerata kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dengan kelompok propolis 10%, NIR, dan propolis 10% + NIR. Perbandingan antara propolis 10% dengan NIR pada hari yang

sama menunjukkan tak ada perbedaan yang bermakna, dengan nilai sig > 0,05. Hal tersebut memperlihatkan bahwasanya propolis 10% dan NIR mempunyai nilai efektivitas yang sama.

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan luka setelah dilakukannya tindakan kuretase berlangsung selama 2 sampai dengan 7 hari.⁸ terdapat tiga fase pada tahap penyembuhan luka yakni fase inflamasi, proliferasi serta fase maturasi.⁹

Terjadinya pembentukan serabut kolagen terjadi pada fase penyembuhan luka proliferasi. Pada fase proliferasi kolagen berfungsi dalam pembentukan cikal bakal jaringan baru (*connective tissue matrix*) selanjutnya dikeluarkannya substrat oleh fibroblast, memberikan informasi bahwasanya makrofag, pembuluh darah baru serta fibroblas bersiap memasuki kawasan luka. Sbeberapa sel pada pembuluh darah baru yang tertanam di jaringan baru dinamakan dengan jaringan granulasi, sementara prosesi proliferasi fibroblas yang melibatkan aktifitas sintetik disebut dengan fibroblasia. Selanjutnya sebuah respon yang dilakukan oleh fibroblas terhadap proses fibroblasia merupakan proliferasi, diferensiasi dan migrasi, deposit jaringan matrik dan terjadi kontraksi luka.

Propolis mempunyai dampak meningkatkan penebaran dan mobilitas makrofag murine. Makrofag tersebut dapat memproduksi *interleukin 1* (TL-1) *fibroblas grow factor* (FGF) dan *tumor necrotizing factor* (TNF), dimana diketahui bahwasanya FTF mempunyai kemampuan menginduksi proliferasi fibroblas mencit. Sedangkan TL-1 memediasi, remodeling, reparasi dan inflamasi melalui proses fisiologis dan patofisiologis. TL-1 dan TNF dapat memicu terjadinya proliferasi fibroblas. Keduanya memiliki sifat kemotaksis terhadap fibroblas dan selanjutnya menstimulasi serabut kolagen¹⁰

Kandungan flavonoid dalam propolis juga dapat membantu mempercepat penyembuhan luka melalui efek anti inflamasi. Flavonoid dalam propolis juga dapat berfungsi menstimulasi makrofag dan PMN pada fase akhir inflamasi, yang kemudian makrofag tersebut akan berdiferensiasi menjadi makrofag reparatif.¹⁰ kemudian makrofag tersebut akan mengeluarkan *Growth Factor* salah satunya ialah FGF kemudian akan memberikan reseptor FGFR-2 yang terjadi pada permukaan fibroblas sehingga menyebabkan meningkatnya ekspresi FGF-2, dimana FGF-2 ini berperan aktif dalam sintesis kolagen¹¹. Selain itu makrofag juga mengeluarkan VEGF yang berperan dalam proses angiogenesis yang berperan meningkatkan proliferasi, diferensiasi dan migrasi dari sel endotel¹².

Keberadaan serabut kolagen dalam tahap penyembuhan luka sangatlah dibutuhkan. Dikarenakan serabut kolagen tersebut memberi kemampuan pada jaringan dalam melakukan perbaikan jaringan dan pembentukan jaringan baru. Pemanfaatan propolis mampu meningkatkan produksi TGF β -1, yang berfungsi memicu proliferasi fibroblas dan mensintesis serabut kolagen. TGF β -1 ini mempunyai kemampuan untuk meningkatkan proliferasi fibroblas pada daerah yang terdapat luka. Keberadaan fibroblas ini yang bertanggung jawab dalam meningkatkan produksi fibronektin serta pembentukan serabut kolagen. Selanjutnya TGF β 1 juga mampu meningkatkan jaringan granulasi di awal proses penyembuhan luka.¹³

Penambahan *near Infrared* (NIR) dapat mempercepat penyembuhan luka hal ini dikarenakan NIR dapat meningkatkan *Nitric Oxide* (NO) pada darah dan plasma. NO merupakan vasodilator yang cukup kuat dan dapat lepas dari hemoglobin apabila terpapar panjang gelombang energi tertentu. NO terikat pada rantai beta hemoglobin sel darah merah, hemoglobin

kemudian mengangkut oksigen dan NO eseluruh tubuh. NO mempunyai fungsi membantu kinerja pembuluh darah dengan dilatasi arteri sehingga dapat meningkatkan oksigen dalam jaringan, pengiriman nutrisi, pembuangan produk sisa metabolisme dan mempercepat penyembuhan luka¹⁴.

Mitochondria akan merespon cahaya yang tampak yakni cahaya kuning dan merah dengan panjang gelombang (580-700nm). Energi yang dilepaskan kemudian ditangkap oleh *Cytochrome Oxidase* (CCO) yang akan memulai kaskade fotokimia dengan pembentukan ATP melalui *ATP synthase* (ATP_{sy}) dengan koenzim *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) yang merangsang penggabungan *inorganic phosphate* (Pi) dan *adenosin difosfat* (ADP). Kemudian akan melepaskan sebagian kecil *nitrit oksida* (NO), ion kalsium (Ca²⁺), dan proton (H⁺) kedalam sitosol sebagai persinyalan. Pada saat senyawa penyinaran meningkat dalam sistole kemudian mekanisme transportasi membran khususnya pompa natrium-kalium (Na⁺ K⁺ - ATPase) distimulasi kemudian terjadi pertukaran cairan antara intraseluler dan ekstraseluler, pada saat yang bersamaan pesan nukleus dan terjadilah proses proliferasi sel yang kemudian mempercepat penyembuhan luka¹⁵.

Penelitian menunjukkan rerata dan standar deviasi kerapatan serabut kolagen pada kelompok kontrol yang hanya dilakukan kuretase hari ke-3 yakni 1,24 ± 0,196, kontrol hari ke-7 yakni 1,50 ± 0,11, kontrol hari ke-14 yakni 2,45 ± 0,19, gel propolis 10% di hari ke-3 yakni 2,05 ± 0,22, propolis 10% hari ke-7 yakni 2,22 ± 0,11, propolis 10% hari ke-14 yakni 2,90 ± 0,11, NIR hari ke-3 yakni 2,01 ± 0,63, NIR hari ke-7 yakni 2,20 ± 0,20, NIR hari ke-14 yakni 2,90 ± 0,11, propolis 10% + NIR hari ke-3 yakni 2,81 ± 0,63, propolis 10% + NIR hari ke-7 yakni 2,86 ± 0,11, dan propolis 10% + NIR hari ke-14 yakni 2,92 ± 0,10. Berdasarkan hasil

penelitian tersebut menunjukkan terdapat peningkatan kepadatan serabut kolagen pada semua kelompok terjadi di hari ke-14. Jumlah kepadatan serabut kolagen terendah terjadi pada kelompok kontrol hari ke-3 dan tertinggi pada kelompok propolis 10% + NIR di hari ke-14.

Hasil uji *One Way Anova* memperlihatkan perbandingan antara kelompok kontrol dengan propolis 10%, NIR, dan propolis 10% + NIR mempunyai nilai sig <0,05, sehingga bias disimpulkan bahwasanya ada perbedaan bermakna rerata kepadatan serabut kolagen antara kelompok kontrol dengan kelompok propolis 10%, NIR, dan propolis 10% + NIR. Perbandingan antara propolis 10% dengan NIR pada hari yang sama memperlihatkan tak ada perbedaan yang bermakna, dengan nilai sig > 0,05. Hal tersebut memperlihatkan propolis 10% dan NIR mempunyai nilai efektivitas yang sama. Dapat disimpulkan propolis 10% + NIR dapat mempercepat penyembuhan luka dilihat dari kepadatan serabut kolagen yang terbentuk.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dijalankan mengenai "Pengaruh Pemberian Gel Propolis 10% Dan Fototerapi *Near Infrared* Pada Penyembuhan Luka Pasca Kuretase (Studi terhadap Tikus Sprague Dawley ditinjau dari Kepadatan Serabut Kolagen)" diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Gel berbahan aktif propolis 10% efektif terhadap penyembuhan luka pasca kuretase dilihat dari kepadatan serabut kolagen
2. Gel berbahan aktif propolis 10% dan penambahan *near infrared* efektif terhadap penyembuhan luka pasca kuretase dilihat dari kepadatan serabut kolagen

3. *Near infrared* efektif terhadap penyembuhan luka pasca kuretase dilihat dari kepadatan serabut kolagen
4. Propolis 10 % + *NIR* paling efektif dalam penyembuhan luka dilihat dari rerata kepadatan kolagen tertinggi

REFERENSI

Bibliography

1. Zulfa L, Mustaqimah DN. Terapi periodontal non-bedah Non-surgical periodontal therapy. *J Dentomaxillofacial Sci.* 2011;10(1):36. doi:10.15562/jdmfs.v10i1.250
2. Iswanto H, Kuswandari S, Mahendra PKW. Pengaruh Aplikasi Topikal Propolis 10% Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Desidui Persistensi (Kajian Pada Anak Usia 6-10 Tahun). *J Kedokt gigi.* 2016;7(2):80-85.
3. Mukhi C, Krishnakumar R, Marathe P, Bhagwat V, Mukhi R, Advani K. International Journal of Advances in Case Reports: Treatment of Exodontia Wounds With High Functional Gel Made From Nano-Emulsion Containing Vitamin C , E and Propolis Extract . 2016;3(5):216-219.
4. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Potential role of propolis in wound healing : Biological properties and therapeutic activities Biomedicine & Pharmacotherapy Potential role of propolis in wound healing : Biological properties and therapeutic activities. *Biomed Pharmacother.* 2017;98(June 2018):469-483. doi:10.1016/j.biopha.2017.12.069
5. Hk H, Koushan Y, Mohajeri M. iMedPub Journals Dose Topically Administration of Propolis Could Improve the Impaired Wound Healing in Diabetic Rats ? Published online 2018:1-5.
6. Akbar MF Al. Perbandingan Efektivitas Madu dan Propolis dalam Perbaikan Luka Bakar pada Mencit Berdasarkan Diameter Luka Bakar. *Repos Institusi USU.* Published online 2016.
7. HIMANSHU DESWAL, Yogender Singh, H.S.Grover, Amit Bhardwaj SV. Healing Effect of Propolis in Medicine and Dentistry: a Review. *Innovare J Ayurvedic Sci.* 2016;4(1):1-4.
8. Dinyati M, Adam AM. Kuretase gingiva sebagai perawatan poket periodontal. *Makassar Dent J.* 2016;5(2):58-64.
9. Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Med.* 2019;3(1):31-43. doi:10.30651/jqm.v3i1.2198
10. Kresnoadi U, Halim R, Putri HO, Aryanita M, Azhar IS. Tissue repair in post extraction sockets of *Cavia cobaya* induced by a combination of propolis and graft. *Berk Penelit Hayati.* 2020;25(2):64-70. doi:10.23869/bphjbr.25.2.20209
11. Puspasari A, Harijanti K, Soebadi B, Hendarti HT, Radithia D, Ernawati DS. Effects of topical application of propolis extract on fibroblast growth factor-2 and fibroblast expression in the traumatic ulcers of diabetic *Rattus norvegicus*. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;22(1):54-58.
12. Ernawati DS, Puspa A. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in *Apis mellifera* Lawang propolis extract gel-treated traumatic ulcers in diabetic rats. *Vet World.* 2018;11(3):304-309. doi:10.14202/vetworld.2018.304-309
13. Damayanti SA, Yuwono B, Merry D, Robin C. Efek Pemberian Kurkumin terhadap Peningkatan Pembentukan Kolagen pada Soket Gigi Tikus Wistar Pasca Pencabutan (The Effect of Curcumin Administration to Increase the Collagen Formation on Wistar Rat ' s Post Extraction Tooth Sockets). *Artik Ilm Has Penelit Mhs Univ Jember.* Published online 2012:5-8.
14. Han S-K. Increasing Tissue Oxygenation for Diabetic Wound Healing. *J Wound Manag Res.* 2017;13(1):2-7. doi:10.22467/jwmr.2017.00080
15. Calderhead RG, Tanaka Y. Photobiological Basics and Clinical Indications of Phototherapy for Skin Rejuvenation. In: *Photomedicine-Advances in Clinical Practice.* ; 2017:215-252. doi:http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68723
16. Keshri GK, Gupta A, Yadav A, Sharma SK, Singh SB. Photobiomodulation with Pulsed and Continuous Wave Near-Infrared Laser (810 nm , Al-Ga-As) Augments Dermal Wound Healing in Immunosuppressed Rats. *PLoS One.* 2016;11(11):1-21. doi:10.1371/journal.pone.0166705