Literature Article Review: Aplikasi Ekstrak Propolis Dalam Meningkatkan Kadar Fibrinogen Untuk Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi

Zilzala Irqon Ambiya[1], Muhammad Hibban Qadhafi[2]
[1]Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga
[2]Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Airlangga
E-mail: zilzala.anbiya@gmail.com

Article History:
Received: 28 September 2024
Revised: 11 Oktober 2024
Accepted: 14 Oktober 2024

Keywords: *propolis, pencabutan gigi, fibrinogen*

Abstract: *Masih sedikitnya literature article review mengenai aplikasi ekstrak propolis dalam meningkatkan kadar fibrinogen dalam penyembuhan luka pencabutan gigi.* ***Tujuan:*** *Penelitian adalah untuk menyajikan ringkasan literature review untuk menyatukan informasi keseluruhan tentang aplikasi ekstrak propolis dalam meningkatkan kadar fibrinogen untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi.* ***Metode:*** *Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur (Literature Article Review) dengan mengumpulkan dan mengevaluasi artikel yang membahas mengenai efek ekstrak propolis terhadap kadar fibrinogen dan penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Pencarian dilakukan pada basis data akademik dalam rentang 10 tahun terakhir.* ***Hasil:*** *Berdasarkan hasil literature review article menunjukkan kadar fibrinogen yang tinggi dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan mengurangi risiko infeksi. Proses ini melibatkan konversi fibrinogen menjadi fibrin yang membentuk jaringan bekuan Propolis adalah bahan resin yang dihasilkan oleh lebah madu dari getah tanaman.* ***Kesimpulan:*** *Penggunaan ekstrak propolis dalam bentuk salep, gel, atau larutan yang diterapkan langsung pada area luka dapat meningkatkan kadar fibrinogen untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Penggunaan ekstrak propolis mengurangi peradangan dan meningkatkan penyembuhan jaringan gusi, tetapi lebih banyak penelitian diperlukan untuk memahami efek spesifiknya pada kadar fibrinogen dan proses penyembuhan luka oral.*

PENDAHULUAN

Pencabutan gigi adalah salah satu prosedur medis yang sering dilakukan dalam kedokteran gigi untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan gigi dan mulut. Pencabutan gigi yang ideal

adalah prosedur yang dilakukan dengan minimal rasa sakit dan trauma. Gigi atau akar gigi dicabut secara utuh, tanpa merusak jaringan di sekitarnya. Ini memungkinkan proses penyembuhan yang cepat dan sempurna, meminimalkan risiko komplikasi setelah operasi (Lande et al., 2015). Di sisi lain, terdapat penelitian yang menunjukkan adanya kecenderungan jumlah pasien perempuan yang menjalani prosedur pencabutan gigi lebih tinggi dibandingkan dengan pasien laki-laki, dengan persentase masing-masing 56% dan 44%. Temuan ini mengindikasikan bahwa perempuan mungkin lebih sering mengalami masalah gigi yang memerlukan pencabutan atau mungkin lebih proaktif dalam mencari perawatan gigi dibandingkan dengan laki-laki (Dewi et al., 2022). Dalam beberapa kasus, pencabutan gigi tidak dapat dilakukan langsung dan memerlukan penanganan awal sebelum prosedur pencabutan dapat dilakukan. Prosedur ini melibatkan pengangkatan gigi dari soketnya di tulang rahang. Meskipun pencabutan gigi merupakan prosedur yang umum dan relatif aman, pemahaman mendalam mengenai proses, indikasi, dan mekanisme penyembuhan pasca pencabutan sangat penting untuk memastikan hasil yang optimal dan meminimalkan risiko komplikasi (Lande et al., 2015). Penyembuhan luka setelah dilakukan pencabutan gigi pada dasarnya sama dengan penyembuhan jaringan lainnya yang terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling. Dari ketiga fase tersebut melibatkan proses vaskuler, seluler, dan proses biokimia. Fase inflamasi terjadi segera setelah terjadi luka. Pada fase ini terjadi pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan yang diikuti proses proliferasi, diferensiasi sel mesenkim, revaskularisasi, dan remodeling jaringan (Mercandetti & Cohen., 2017). Ketika awal fase inflamasi, platelet melepaskan factor pertumbuhan, *Transforming Growth Factor*-β1 (TGF-β1), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF), dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF). Faktor pertumbuhan ini terlibat ketika awal terjadinya perbaikan jaringan (Wulandari et al., 2021). *Transforming Growth Factor*-β1, *Insulin-Like Growth Factors* (IGFs) dan *Bone Morphogenetic Protein superfamily* (BMPs) mempengaruhi aktivitas dari osteoblas dalam menginduksi, memodulasi pembentukan tulang, (Wozney., 1992) sedangkan VEGF dan *Fibroblast growth factor*-2 (FGF-2) terlibat dalam proses angiogenesis dan pembentukan tulang (Kresnoadi et al., 2020).

Fibrinogen, protein plasma yang dihasilkan oleh hati adalah faktor penting dalam proses koagulasi darah. Saat luka terjadi, fibrinogen diubah menjadi fibrin oleh enzim thrombin, membentuk jaringan bekuan yang membantu menutup luka dan menyediakan kerangka untuk pembentukan jaringan baru. Kadar fibrinogen yang adekuat sangat penting untuk memastikan pembentukan bekuan yang efektif dan mendukung proses penyembuhan. Fibrinogen adalah salah satu komponen kunci dalam proses koagulasi darah dan penyembuhan luka. Ketika terjadi luka, fibrinogen berfungsi untuk membentuk bekuan darah yang pertama kali menutup luka (Zulfa et al., 2021). Proses ini melibatkan konversi fibrinogen menjadi fibrin yang membentuk jaringan bekuan yang menyekat aliran darah dan menyediakan dasar bagi pertumbuhan sel-sel baru. Kadar fibrinogen yang tinggi dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan mengurangi risiko infeksi (Lunardhi et al., 2019).

Propolis adalah bahan resin yang dihasilkan oleh lebah madu dari getah tanaman. Propolis telah digunakan dalam pengobatan tradisional selama ribuan tahun karena sifat anti-inflamasi, antibakteri, dan antijamurnya (El-Sakhawy et al., 2024). Komposisi propolis bervariasi tergantung pada sumber tanaman, tetapi umumnya mengandung flavonoid, fenolik, dan senyawa aktif lainnya yang berkontribusi pada aktivitas terapeutiknya (Jacob et al., 2015). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa propolis dapat mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan kualitas jaringan, dan mengurangi peradangan (Silva et al., 2023). Senyawa aktif dalam propolis telah terbukti memiliki kemampuan untuk meningkatkan produksi kolagen,

mengurangi pembengkakan, dan melawan infeksi, semua faktor yang penting dalam proses penyembuhan luka (Zulfa et al., 2021).

Penelitian tentang efek propolis pada penyembuhan luka telah dilakukan dalam berbagai konteks, termasuk luka kulit dan luka bedah. Beberapa studi menunjukkan bahwa aplikasi topikal propolis dapat mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan kadar fibrinogen, dan mengurangi waktu penyembuhan. Penelitian ini biasanya melibatkan penggunaan ekstrak propolis dalam bentuk salep, gel, atau larutan yang diterapkan langsung pada area luka (Lisbona-González et al., 2021; El-Sakhawy et al., 2024). Di sisi lain, penelitian mengenai penggunaan propolis untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi masih terbatas. Beberapa studi awal menunjukkan potensi manfaat propolis dalam mengurangi peradangan dan meningkatkan penyembuhan jaringan gusi, tetapi lebih banyak penelitian diperlukan untuk memahami efek spesifiknya pada kadar fibrinogen dan proses penyembuhan luka oral (El-Sakhawy et al., 2024; Jacob et al., 2015; Lunardhi et al., 2019).

Penelitian ini penting karena dapat memberikan wawasan baru tentang penggunaan propolis sebagai terapi tambahan dalam penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Dengan mengevaluasi bukti-bukti yang ada, penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah untuk penerapan propolis dalam praktik klinis, mengidentifikasi manfaat, dan keterbatasannya, serta memberikan arah untuk penelitian lebih lanjut. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengevaluasi bukti-bukti yang ada mengenai aplikasi ekstrak propolis dalam meningkatkan kadar fibrinogen untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Penelitian ini akan mengumpulkan, menilai, dan menganalisis studi-studi terkini untuk menentukan efektivitas propolis dalam konteks ini dan memberikan rekomendasi untuk penggunaan propolis dalam praktik kedokteran gigi.

METODE PENELITIAN

Metode pada penelitian kali ini adalah *Literature Article Review* dengan cara mengumpulkan dan mengevaluasi artikel. Studi yang diterbitkan dalam jurnal dalam bentuk artikel asli atau tinjauan literatur yang mengevaluasi efek ekstrak propolis pada kadar fibrinogen dan penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Artikel harus tersedia dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia yang dapat diterjemahkan dengan akurat. Penelusuran dilakukan pada basis data akademik dalam rentang 10 tahun terakhir. Pencarian dilakukan pada bulan September 2024. Data yang didapatkan dikumpulkan dalam bentuk tabel (Tabel 1).

Berdasarkan hasil tinjauan literatur yang dilakukan melalui tinjauan dalam artikel 10 tahun penelitian terakhir. Hasil tinjauan pustaka menunjukkan bahwa ekstrak propolis dapat meningkatkan kadar fibrinogen untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. Rangkuman bahan penelitian ada pada Tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. *Literature Article Review*

No.	Judul	Peneliti	Metode	Hasil
1.	*Applications of propolis- based*	(El-Sakhawy et al., 2024)	Metode *solvent-casting* menyiapkan	Bahan berbasis propolis mungkin merupakan

No.	Judul	Peneliti	Metode	Hasil
	materials in wound healing		campuran ekstrak propolis dengan pati dan asam hialuronat.	pembalut baru untuk oklusi luka dan perbaikan jaringan karena bersifat antibakteri, antijmur, antivirus, antiradang antikanker dan antitumor.
2.	*Effect of Propolis Paste and Mouthwash Formulation on Healing after Teeth Extraction in Periodontal Disease*	(Lisbona-González et al., 2021)	Studi pasta propolis terdiri dari populasi 60 pasien dengan penyakit periodontal, dan total 120 pencabutan gigi simetris dilakukan. Obat kumur kontrol, obat kumur klorheksidin 0,2% (v/v), obat kumur propolis 2% (w/v), dan obat kumur propolis + klorheksidin	Propolis menunjukkan aktivitas antimikroba terutama dengan asosiasi klorheksidin. Tiga hari setelah operasi pada gigi yang dirawat dengan pasta kontrol, hanya 13,4% yang telah sembuh total; namun, dengan pasta propolis, pada 90% soket periodontal, penyembuhannya lengkap. Selain itu, pengurangan jumlah Streptococci mutans dan Lactobacilli diamati dengan propolis khususnya dengan kombinasi klorheksidin + propolis.
3.	Potensi Propolis Teradap Peningkatan Kadar Fibrinogen Pada Proses Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi	(Zulfa et al., 2021)	Studi in silico dengan menggunakan http://stitch.embl.de/	Propolis mengandung senyawa asam sinamat yang dapat mempengaruhi aktivasi reseptor thrombin. Hal ini memicu perubahan fibrinogen menjadi fibrin, yang pada akhirnya mempercepat proses penyembuhan luka.
4.	Pengaruh Aplikasi Topikal	(Iswanto et	Penelitian ini menggunakan	Penggunaan propolis 10% secara topikal

No.	Judul	Peneliti	Metode	Hasil
	Propolis 10% Terhadap Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Desidui Persistensi (Kajian Pada Anak Usia 6-10 Tahun)	al., 2016)	desain eksperimental semu dengan melibatkan 24 luka pasca pencabutan. Sebanyak 16 luka diberi perlakuan topikal propolis, sementara 8 luka lainnya dijadikan kelompok kontrol tanpa aplikasi propolis.	dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka setelah pencabutan gigi susu yang terlambat tanggal.
5.	*The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process*	(Jacob et al., 2015)	In vitro pada garis sel fibroblas manusia normal CRL-7522. Uji migrasi dan proliferasi sel dilakukan menggunakan konsentrasi propolis 1, 10, 100, 250, 500 dan 1000µg/mL. Data dianalisis menggunakan ANOVA satu arah dan uji Bonferroni post hoc (α= 0,05).	Propolis merah Malaysia dan Brasil menunjukkan potensi untuk membantu penyembuhan luka terhadap migrasi dan proliferasi sel fibroblas.
6.	*The Effect of Oral Consumption of Propolis Alone and in Combination With Silver Nanoparticles on Wound Healing in Male Wistar Rats*	(Gheib et al., 2020)	Analisis varians satu arah, uji Tukey, uji Kruskal-Wallis, uji t, dan uji Mann-Whitney U untuk memeriksa perbedaan antar kelompok.	Propolis oral saja dan dalam kombinasi dengan 30 ppm SNP tampaknya memberikan efek anti-inflamasi dan meningkatkan proliferasi fibroblas dan deposisi kolagen pada luka eksperimental, yang dapat menjelaskan perbedaan yang diamati dalam penyembuhan. Propolis + 60 ppm SNP tampaknya memiliki

No.	Judul	Peneliti	Metode	Hasil
				efek sitotoksik.
7.	*Grade IV oral mucositis treatment with Brazilian green propolis mucoadherent gel*	(Silva et al., 2023)	Percobaan in vitro terhadap mikroorganisme dan studi uji klinis sebelumnya	Propolis hijau mampu memulihkan kualitas hidup pasien dan menurunkan biaya pengobatan kanker pengobatan mukositis oral (OM) pada pasien kanker yang menjalani radioterapi di daerah kepala dan leher.
8.	*The effect of a combination of propolis extract and bovine bone graft on the quantity of fibroblasts, osteoblasts and osteoclasts in tooth extraction sockets*	(Lunardhi et al., 2019)	Analisis statistik dilakukan dengan uji ANOVA satu arah dan uji Tukey HSD	Kombinasi ekstrak propolis dan BBG dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas dan osteoblas, sekaligus mengurangi jumlah sel osteoklas pada soket pencabutan gigi yang diberi konsentrasi zat aktif 2%.
9.	*Proliferation of odontoblast-like cells following application of a combination of calcium hydroxide and propolis*	(Widjiastuti et al., 2019)	Penelitian eksperimental laboratorium dengan desain kelompok kontrol pasca-uji ANOVA	Pemberian kombinasi ekstrak Ca(OH)2-propolis dapat meningkatkan proliferasi fibroblas mirip odontoblas pada jaringan pulpa pada hari ke-3 dan ke-7.
10.	*Propolis extract and bovine bone graft combination in the expression of VEGF and FGF2 on the preservation of post extraction socket*	(Kresnoadi et al., 2020)	Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji ANOVA satu arah dan Tukey.	Kombinasi ekstrak propolis dengan BBG dan PEG dalam preservasi soket efektif dalam meningkatkan ekspresi terhadap jumlah *fibroblast growth factor* 2 (FGF2), VEGF, dan osteoblas

Pembahasan

Berdasarkan hasil *Literature Article Review*, aplikasi propolis dalam penyembuhan luka dari tabel yang diambil dari beberapa literatur yang berbeda, terdapat berbagai metode yang digunakan untuk menilai efek propolis pada penyembuhan luka, khususnya pasca pencabutan gigi. Penelitian oleh Lisbona-González et al. (2021) yang mengamati efek pasta propolis dan obat kumur klorheksidin pada penyembuhan luka periodontal setelah pencabutan gigi pada pasien dengan penyakit periodontal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa propolis, terutama dalam kombinasi dengan klorheksidin, meningkatkan tingkat penyembuhan luka dan menurunkan tingkat bakteri patogen seperti *Streptococci mutans* dan *Lactobacilli*. Temuan ini mengindikasikan aktivitas antimikroba signifikan dari propolis, yang selanjutnya mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian lainnya oleh Iswanto et al. (2016) berfokus pada aplikasi topikal propolis 10% pada anak-anak setelah pencabutan gigi desidui, menunjukkan bahwa propolis mampu mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian eksperimental semu ini menunjukkan bahwa aplikasi propolis memberikan perbaikan signifikan dalam waktu penyembuhan dibandingkan kelompok kontrol, memperkuat potensi terapeutik propolis dalam pengobatan luka pasca pencabutan gigi.

Beberapa metode yang digunakan dalam penelitian-penelitian tersebut melibatkan uji in vitro, studi klinis, dan metode eksperimental lainnya. Sebagai contoh, penelitian oleh Jacob et al. (2015) yang menggunakan propolis dari Malaysia dan Brasil menilai potensi propolis dalam membantu penyembuhan luka pada fibroblas. Melalui uji in vitro pada garis sel fibroblas manusia, penelitian ini menunjukkan bahwa propolis memiliki efek proliferasi dan migrasi fibroblas, dua faktor penting dalam proses penyembuhan jaringan. Variasi lain dapat dilihat dalam penelitian oleh Gheib et al. (2020), yang mengkaji efek konsumsi oral propolis dalam kombinasi dengan nanopartikel perak (SNP) pada tikus Wistar jantan. Studi ini menggunakan analisis varians satu arah dan uji statistika lainnya untuk menilai efek propolis pada penyembuhan luka eksperimen. Hasilnya menunjukkan bahwa propolis, baik dikonsumsi secara mandiri maupun dalam kombinasi dengan SNP, mempercepat penyembuhan luka dengan meningkatkan proliferasi fibroblas dan deposisi kolagen.

Berbagai studi yang dianalisis menunjukkan bahwa propolis memiliki potensi besar dalam mempercepat penyembuhan luka, baik melalui peningkatan kadar fibrinogen, proliferasi fibroblas, maupun pengurangan peradangan. Sebagai contoh, penelitian oleh El-Sakhawy et al. (2024) menyoroti aplikasi propolis sebagai bahan berbasis yang dapat digunakan dalam pembalut luka karena dapat membantu perbaikan jaringan. Lebih jauh, hasil penelitian seperti yang dilakukan oleh Kresnoadi et al. (2020) yang mempelajari kombinasi propolis dan cangkok tulang sapi (BBG) dalam soket pasca pencabutan menunjukkan bahwa propolis secara signifikan meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan fibroblas (FGF2) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Ini menunjukkan peran propolis tidak hanya dalam penyembuhan luka, tetapi juga dalam regenerasi tulang, sebuah temuan yang relevan dalam konteks pencabutan gigi.

Temuan ini juga memberikan wawasan lebih dalam mengenai mekanisme aksi propolis dalam proses penyembuhan.

1. Percepatan proliferasi sel dan regenerasi jaringan: Jacob et al. (2015) dan Widjiastuti et al. (2019), menunjukkan bahwa propolis mempercepat proliferasi fibroblas, sel yang berperan penting dalam regenerasi jaringan. Konsisten dengan hasil Lunardhi et al. (2019) dan Kresnoadi et al. (2020) yang menunjukkan bahwa propolis meningkatkan jumlah fibroblas

dan osteoblas, yang diperlukan untuk regenerasi jaringan setelah pencabutan gigi. Dengan demikian, propolis tidak hanya membantu penyembuhan jaringan lunak, tetapi juga mendukung regenerasi tulang, yang sangat penting dalam konteks pencabutan gigi.

2. Aktivitas antimikroba dan anti-inflamasi: Lisbona-González et al. (2021) menunjukkan bahwa propolis memiliki efek antimikroba yang signifikan, yang membantu mencegah infeksi pada luka pasca pencabutan gigi. Hal ini diperkuat oleh studi Silva et al. (2023) yang menunjukkan kemampuan propolis untuk mengurangi peradangan dan mempercepat penyembuhan mukositis oral, yang juga dapat diaplikasikan dalam konteks pencabutan gigi.
3. Peningkatan kadar fibrinogen dan koagulasi: Zulfa et al. (2021) mengidentifikasi bahwa asam sinamat pada propolis berperan dalam meningkatkan kadar fibrinogen, yang mendukung proses koagulasi dan mempercepat penyembuhan luka. Relevan dengan temuan Iswanto et al. (2016), yang menunjukkan bahwa propolis topikal mempercepat penyembuhan luka pada anak-anak, yang mungkin sebagian besar disebabkan oleh efeknya pada fibrinogen.
4. Kombinasi dengan agen lain: Gheib et al. (2020) dan Kresnoadi et al. (2020), mengeksplorasi kombinasi propolis dengan agen lain seperti nanopartikel perak dan BBG. Hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat memberikan efek sinergis, tetapi juga memperingatkan bahwa ada potensi efek sitotoksik jika dosis tidak diatur dengan benar, seperti yang ditunjukkan dalam studi Gheib et al. (2020). Temuan ini menekankan pentingnya mengatur dosis dan kombinasi bahan untuk memaksimalkan manfaat propolis tanpa menimbulkan efek samping.

Berdasarkan sintesis ini, jelas bahwa propolis memiliki potensi besar dalam mendukung penyembuhan luka pasca pencabutan gigi melalui berbagai mekanisme, termasuk percepatan proliferasi fibroblas, peningkatan kadar fibrinogen, dan pengurangan infeksi serta peradangan. Studi-studi yang menggunakan berbagai metodologi, mulai dari uji in vitro hingga eksperimen klinis, menunjukkan konsistensi dalam temuan yang telah mereka lakukan, mendukung penggunaan propolis sebagai terapi tambahan yang aman dan efektif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *Literature Article Review* dapat disimpulkan bahwa Kadar fibrinogen yang tinggi dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan mengurangi risiko infeksi. Proses ini melibatkan konversi fibrinogen menjadi fibrin yang membentuk jaringan bekuan yang dapat menyekat aliran darah dan menyediakan dasar bagi pertumbuhan sel-sel baru. Propolis adalah bahan resin yang dihasilkan oleh lebah madu dari getah tanaman. Propolis bersifat anti-inflamasi, antibakteri, dan antijamur. Penelitian ini biasanya melibatkan penggunaan ekstrak propolis dalam bentuk salep, gel, atau larutan yang diterapkan langsung pada area luka. Komposisi propolis mengandung senyawa aktif yang berkontribusi pada aktivitas terapeutiknya. Efektivitas propolis dalam konteks spesifik seperti penyembuhan luka pasca pencabutan gigi perlu diteliti lebih lanjut untuk memastikan dosis dan bentuk aplikasi yang optimal.

DAFTAR REFERENSI

Dewi, C. D., Syamsudin, E., & Hadikrishna, I. (2022). Karakteristik pasien dan diagnosis pencabutan gigi pada pasien di klinik eksodonsia RSGM Universitas Padjadjaran. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran, 34(2), 152-158. https://doi.org/10.24198/jkg.v34i2.37719

Wulandari, P., Hutagalung, M. R., & Perdanakusuma, D.S. DETEKSI KADAR

TRANSFORMING GROWTH FACTOR (TGF-B) PADA LUKA AKUT. Jurnal Rekonstruksi Dan Estetik, 2021. 6(1), 1-3.

El-Sakhawy, M., Salama, A., & Tohamy, H. A. S. (2024). Applications of propolis-based materials in wound healing. In *Archives of Dermatological Research* (Vol. 316, Issue 1). https://doi.org/10.1007/s00403-023-02789-x

Gheib, N., Farzam, A., Habibian, Z., & Samiee-Rad, F. (2020). The effect of oral consumption of propolis alone and in combination with silver nanoparticles on wound healing in male wistar rats. *Wound Management and Prevention*, *66*(4). https://doi.org/10.25270/wmp.2020.4.3846

Wozney, J. M. (1992). The bone morphogenetic protein family and osteogenesis. *Molecular reproduction and development*, *32*(2), 160-167.

Iswanto, H., Kuswandari, S., & Mahendra, P. K. W. (2016). Pengaruh Aplikasi Topikal Propolis 10% terhadap Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Desidui Persistensi (Kajian Pada Anak Usia 6-10 Tahun). *Ked Gi*, *7*(2).

Jacob, A., Parolia, A., Pau, A., & Davamani Amalraj, F. (2015). The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *15*(1). https://doi.org/10.1186/s12906-015-0814-1

Kresnoadi, U., Lunardhi, L. C., & Agustono, B. (2020). Propolis extract and bovine bone graft combination in the expression of VEGF and FGF2 on the preservation of post extraction socket. *Journal of Indian Prosthodontic Society*, *20*(4). https://doi.org/10.4103/jips.jips_106_20

Lande, R., Kepel, B. J., & Siagian, K. V. (2015). Gambaran faktor risiko dan komplikasi pencabutan gigi di RSGM PSPDG-FK Unsrat.

Jurnal e-GiGi (eG), 3(2), 476-481.Lisbona-González, M. J., Muñoz-Soto, E., Lisbona-González, C., Vallecillo-Rivas, M., Diaz-Castro, J., & Moreno-Fernandez, J. (2021). Effect of propolis paste and mouthwash formulation on healing after teeth extraction in periodontal disease. *Plants*, *10*(8). https://doi.org/10.3390/plants10081603

Lunardhi, L. C., Kresnoadi, U., & Agustono, B. (2019). The effect of a combination of propolis extract and bovine bone graft on the quantity of fibroblasts, osteoblasts and osteoclasts in tooth extraction sockets. *Dental Journal*, *52*(3). https://doi.org/10.20473/j.djmkg.v52.i3.p126-132

Mercandetti, M., & Cohen, A. J. (2017). Wound healing and repair. Emedicine, 14(1), 12-20.

Zulfa, N. A., Zahirah, N. F., Eska, A. M., Loverina G.P., N., Annisa R., N., Arum P., A., Devi R., H., Dona, E. L., Nur A., A. I., Nur Widyaningsih, P., Purnama, R. B., & Wardana, T. (2021). Potensi propolis teradap peningkatan kadar fibrinogen pada proses penyembuhan luka pasca pencabutan gigi. *Medical And Health Journal*, 1(1).

Silva, D. A., Caldeira, P. C., de Sousa, S. F., & Santos, V. R. (2023). Grade IV oral mucositis treatment with Brazilian green propolis mucoadherent gel. *Exploration of Drug Science*. https://doi.org/10.37349/eds.2023.00022

Widjiastuti, I., Kunarti, S., Retnaningsih, F. D., Ningtyas, E. K., Suryani, D. F., & Kusuma, A. H. (2019). Proliferation of odontoblast-like cells following application of a combination of calcium hydroxide and propolis. *Dental Journal*, *52*(4). https://doi.org/10.20473/j.djmkg.v52.i4.p183-186