IJKG INTERDENTAL Jurnal Kedokteran Gigi

Interdental Jurnal Kedokteran Gigi
Website: https://e-journal.unmas.ac.id/index.php/interdental
ISSN 1979-9144 (print), ISSN 2685-5208 (online)

Research Article

Fingerroot (Boesenbergia pandurate roxb.) Extract Gel Increasing Fgf-2 Expression and Accelerating The Healing Process in Oral Mucosal Ulcers of Wistar Rats

Ida Ayu Draupadi Darmadewi Agung, Susy Purnawati, I Made Krisna Dinata

Magister Program of Biomedical Sciences, Faculty of Dentistry, Universitas Udayana

Received date: July 8, 2024 **Accepted date: April 13, 2025** **Published date: April 22, 2025**

KEYWORDS

boesenbergia pandurate roxb, fibroblast growth factor-2, healing process, ulcer diameter.

DOI : 10.46862/interdental.v21i1.9516

ABSTRACT

Introduction: The human oral cavity plays an important role in daily activities such as eating and speaking. The occurrence of oral problems such as oral ulcers known as canker sores will make it difficult to speak, chew food and discomfort when swallowing which will be felt in the inflammatory phase. The purpose of this study was to prove that the administration of fingerroot extract gel (Boesenbergia pandurata Roxb.) 10% can increase FGF-2 expression and can reduce the diameter of ulcers in the healing process of oral mucosal ulcers of Wistar rats.

Material and Methods: Fingerroot extract gel 10% was obtained by macerating the base material, then evaporated with a rotary evaporator to obtain a thick temu kunci extract and then mixed with the gel base material (CMC-Na). A total of 30 Wistar rats (Rattus norvegicus) were made ulcers on the labial mucosa and the control group was given 3% CMC-Na, the positive control group was given triamcinolone acetonide gel, and the treatment group was given 10% fingerroot extract gel. Ulcer diameter was measured on the 1st, 3rd, 5th and 8th day. On the 8th day, the animals were killed and the labial mucosa was taken, then the tissue was processed into preparations to calculate the amount of FGF-2 expression.

Result and Discussion: After topical application of 10% fingerroot extract on traumatic ulcers on the oral mucosa of rats, there was an increase and shrinkage of ulcer diameter which showed significant differences with $p < 0.05$.

Conclusion: There was an increase in FGF-2 expression and reduced ulcer diameter in Wistar rats after application of 10% temu kunci extract gel.

Corresponding Author:
Ida Ayu Draupadi Darmadewi Agung
Magister Program of Biomedical Sciences
Faculty of Dentistry, Universitas Udayana
Email: dayudraupadi@unmas.ac.id

How to cite this article: Agung IADD, Purnawati S, Dinata IMK. (2025). Fingerroot (Boesenbergia pandurate roxb.) Extract Gel Increasing Fgf-2 Expression and Accelerating The Healing Process in Oral Mucosal Ulcers of Wistar Rats. Interdental Jurnal Kedokteran Gigi 21(1), 20-6. DOI: 10.46862/interdental.v21i1.9516

Copyright: ©2025 **Ida Ayu Draupadi Darmadewi Agung** This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License. Authors hold the copyright without restrictions and retain publishing rights without restrictions.

Ekstrak Temu Kunci (Boesenbergia pandurate roxb.) Meningkatkan Ekspresi Fgf-2 Dan Mempercepat Proses Penyembuhan Pada Ulcer Mukosa Mulut Tikus Wistar

ABSTRAK

Pendahuluan: Rongga mulut manusia sangat berperan penting dalam menjalani aktivitas sehari-hari seperti makan dan berbicara. Terjadinya masalah dirongga mulut seperti *ulcer* rongga mulut yang dikenal sebagai sariawan akan menyulitkan dalam berbicara, mengunyah makanan dan rasa tidak nyaman saat menelan yang akan dirasakan pada fase inflamasi. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan pemberian gel ekstrak temu kunci (*Boesenbergia pandurata Roxb*.) 10% dapat meningkatkan ekspresi FGF-2 dan dapat mengecilkan diameter ulcer dalam proses penyembuhan ulcer mukosa mulut tikus wistar.
Bahan dan Metode: Gel ekstrak temu kunci 10% di dapatkan dengan memaserasi bahan dasar, lalu dievaporasi dengan *rotary evaporator* sehingga mendapatkan ekstrak kental temu kunci dan kemudian dicampur dengan bahan dasar gel (CMC-Na). Sebanyak 30 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dibuatkan *ulcer* pada mukosa labial dan pada kelompok kontrol diberikan CMC-Na 3%, kelompok kontrol positif diberikan gel triamsinolon asetonid, dan kelompok perlakuan diberikan gel ekstrak temu kunci 10%. Diameter *ulcer* di ukur pada hari ke-1, ke-3, ke-5 dan ke-8. Dihari ke-8 hewan coba dimatikan dan diambil mukosa labialnya, kemudian jaringan tersebut diproses menjadi preparat untuk melakukan penghitungan jumlah ekspresi FGF-2.
Hasil dan Pembahasan: Setelah pemberian aplikasi topikal ekstrak temu kunci 10% pada *traumatic ulcer* pada mukosa mulut tikus, terjadi peningkatan dan mengecilnya diameter ulcer yang menunjukkan perbedaan bermakna dengan $p<0,05$.
Simpulan: Terjadi peningkatan ekspresi FGF-2 dan mengecilnya diameter ulcer pada tikus wistar setelah aplikasi gel ekstrak temu kunci 10%.

KATA KUNCI: Boesenbergia pandurate roxb., diameter ulcer, fibroblast growth factor-2, proses penyembuhan

PENDAHULUAN

Rongga mulut manusia sangat berperan penting dalam menjalani aktivitas sehari-hari seperti makan dan berbicara. Sehingga keadaan rongga mulut menjadi sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup seseorang. Terjadinya masalah dirongga mulut seperti sariawan akan menyulitkan dalam berbicara, mengunyah makanan dan rasa tidak nyaman saat menelan. *Ulcer* rongga mulut dapat disebabkan karena trauma fisik atau iritasi bahan kimia, iritasi thermal, infeksi bakteri, infeksi virus, alergi, keganasan atau merupakan manifestasi oral dari penyakit sistemik dan penyakit kulit. *Ulcerasi* yang sering terjadi biasanya disebabkan oleh trauma geligi pada saat pengunyahan ataupun karena makanan yang sedang dikunyah dan akibat dari luka bakar.[1] Sejumlah *growth factor* berperan dalam proses penyembuhan *ulcer*. *Fibroblas growth factor* (FGF) adalah *factor* pertumbuhan yang mempunyai efek potensial dalam perbaikan dan regenerasi jaringan. *Fibroblast growth factor* (FGF) dapat diidentifikasikan sebagai protein yang mampu merangsang proliferasi, deposisi fibroblas, pembentukan jaringan granulasi, pembentukan pembuluh darah baru, reepitelisasi dan deposisi protein matriks ekstraselular. Beberapa FGF terpenting dalam proses penyembuhan adalah FGF-2, FGF-7, dan FGF-10.[2,3] Sel fibroblas dan FGF-2 berperan dalam tiga dari empat fase penyembuhan, yaitu fase inflamasi hingga fase terakhir *remodelling* jaringan. FGF-2 terutama diproduksi oleh makrofag dan sel endotel pada hari ke-2 hingga ke-4 dan bertahan sampai 6 minggu setelah terjadi trauma, sedangkan sel fibroblas aktif berproliferasi pada hari ke-3 hingga ke-7 setelah terjadi *ulcer* dan mencapai puncaknya pada minggu ke-1.[4]

Terdapat berbagai jenis terapi topikal untuk *traumatic ulcer* yang dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi yaitu obat anti-inflamasi, antimikroba, anastetikum, antiseptik, bahan pembentuk selaput pelindung pada lesi serta laser. Obat anti-inflamasi seperti kortikosteroid maupun NSAID (*Non steroidal anti-inflammatory drugs*) telah banyak digunakan tetapi tidak sedikit pula dari obat-obat tersebut dapat menimbulkan efek samping sehingga banyak dikembangkan penggunaan obat herbal sebagai alternatif terapi.[5] Selama beberapa

dekade terakhir di Indonesia terjadi peningkatan penelitian pada obat herbal rimpang temu kunci. *Boesenbergia rotunda Roxb.* atau yang dikenal dengan nama temu kunci adalah spesies yang dimanfaatkan oleh berbagai etnis sebagai bahan obat. Temu kunci adalah tanaman asli (native) Indonesia khususnya di pulau Sumatera, Jawa dan masih ditemukan hidup liar di hutan-hutan daerah Jawa Tengah dan Jawa Timur.[4] Temu kunci juga memiliki khasiat sebagai antibakteri, antiinflamasi dan beberapa kasiat lainnya.[6] Dari beberapa penelitian dan uji fitokimia yang telah dilakukan sebelumnya temu kunci mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, flavonoid, fenol, dan kuinon. Sedangkan ekstrak etil asetat temu kunci tidak mengandung saponin. Hal ini mengkonfirmasi bahwa temu kunci mengandung golongan senyawa yang cukup banyak.[4,7] Sebuah penelitian yang dilakukan pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya dengan memberikan terapi gel ekstrak rimpang temu kunci 10% pada stomatitis aftosa rekuren (SAR) dan dibandingkan dengan triamsinolon asetonid dengan hasil bahwa gel ekstrak temu kunci 10% juga mampu mengurangi ukuran lesi SAR.[8] Flavonoid mempunyai mekanisme antiinflamasi, aktivitas antimikroba, dan peningkatan sintesis kolagen dalam proses penyembuh luka pada rongga mulut dengan. Banyak penelitian yang telah dilakukan tentang efektivitas flavonoid dalam menghambat respons inflamasi dalam berbagai kondisi patologis, termasuk luka pada rongga mulut. Proses antiinflamasi flavanoid dapat mengurangi ekspresi mediator peradangan dan enzim inflamasi, serta menekan reaksi imun yang berlebihan.[9] Flavanoid juga terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang dapat membantu melawan pertumbuhan bakteri dan mikroorganisme lain yang terlibat dalam infeksi pada luka rongga mulut.[10] Penelitian mengenai efektivitas ekstrak rimpang temu kunci dengan melihat biomarker *fibroblast growth factor*-2 (FGF-2) dalam proses mempercepat penyembuhan *ulcer* mukosa mulut tikus wistar belum pernah dilakukan. Sehingga dalam penelitian ini, *ulcer* yang diterapi dengan menggunakan gel ekstrak rimpang temu kunci 10% akan dilakukan pengecekan ekspresi FGF-2 dengan menggunakan pengecatan imunohistokimia dan akan dilihat apakah terjadi peningkatan yang menandakan percepatan penyembuhan *ulcer* daripada proses penyembuhan secara fisiologis. Dengan melihat tampilan klinis dari diameter ulcer mukosa tikus wistar yang mengecil, juga sebagai penanda bahwa telah terjadinya proses penyembuhan *ulcer* mukosa tikus wistar.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eskperimental dangan rancangan *Randomized post test only control group design*. Penelitian ini telah lulus uji kelayakan etik (*ethical clearance*) oleh Komisi Etik Penelitian Hewan Coba Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana. Sampel penelitian berjumlah 30 ekor tikus wistar dengan kreterian inklusi berumur 2-3 bulan, berjenis kelamin jantan, berat badan 200-250 gram,sehat dan ukuran *ulcer* pada mukosa sebesar 5mm. Untuk kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu tidak terbentuknya *ulcer* selama 24 jam, diameter *ulcer* kurang dari 5 mm dan berat badan tikus kurang dari 200gram.

Temu kunci yang digunakan dalam penelitian ini adalah temu kunci yang didapat dari pedagang bumbu di pasar sanglah. Temu kunci diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan etanol 95%. Filtrat yang didapat lalu dievaporasi dengan *rotary evaporator* dan mendapatkan ekstrak kental temu kunci. Kemudian ekstrak kental temu kunci 10% dicampurkan bahan dasar gel yaitu CMC-Na 5%, 0,001% *tween* atau surfaktan non ionik 80,8% propilen glikol, dan aquades dicampur dan diaduk hingga terbentuk *gel*.[11,12] Gel ektrak temu kunci 10% akan diberikan pada 10 ekor kelompok perlakuan, 10 ekor kelompok kontrol akan diberikan gel CMC-Na 3% dan 10 ekor pada kelompok kontrol positif diberikan gel triamsinolon asetonid 0,1% (Kenalog in oral base). Setiap gel akan diaplikasikan pada masing-masing kelompok sampel 2kali sehari selama 7 hari. Pemeriksaan klinis dengan mengukur diameter *ulcer* mukosa tikus dengan menggunakan kaliper digital pada hari ke-1, ke-3, ke-5, dan ke-8. Pada hari ke-8 dilakukan pengambilan jaringan *ulcer* mukosa tikus wistar dengan metode eksisi. Jaringan kemudian akan dilakukan pemeriksaan ekspresi FGF-2 dengan pengecatan imunohistokimia.

Data dianalisis secara statistik menggunakan uji *Shaphiro-Wilk* dengan jumlah total sampel penelitian ≤50 (30 sampel). Hasil $p>0,05$ data dikatakan berdistribusi normal. Uji homogenitas dengan uji *Levene's test* dan jika nilai $p>0,05$ menunjukkan varian data homogen dan jika $p<0,05$ maka data menunjukkan varian tidak homogen. Kemudian dilanjutkan dengan melihat beda antara 3 variable dengan uji *ANOVA* jika data yang didapat berdistribusi normal dan memakai uji *Kruskal wallis* jika data yang didapat tidak normal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data ukuran diameter lesi dan ekpresi FGF-2 dilakukan uji normalitas dengan uji *Shaphiro-Wilk* dengan nilai signifikansi >0,05. Hasil menunjukkan bahwa uji normalitas dari data diameter *ulcer* berdistribusi normal dan uji normalitas dari data ekspresi FGF-2 berdistribusi tidak normal. Selanjutnya dilakukan uji homogenitas dari diameter *ulcer* mukosa dan ekspresi FGF-2 *ulcer* mukosa pada masing-masing kelompok dengan uji *Levene's statistic*. Hasil uji mendapatkan sebaran data diameter *ulcer* mukosa homogen dan pada sebaran data ekspresi FGF-2 tidak homogen. Dilanjutkan dengan melihat beda dari 3 variable dengan uji ANOVA pada kelompok data diameter *ulcer* mukosa dan uji Kruskal Wallis pada kelompok data ekspresi FGF-2.

Tabel 1 Rerata diameter *ulcer* mukosa pengamatan hari ke-8 antar kelompok

Kelompok	N	Rerata (mm)	*p*
P1	10	3,85 ± 0,64	
P2	10	2,75 ± 0,48	0,001
P3	10	2,00 ± 0,65	

N = jumlah sampel

Dalam Tabel 1 menunjukkan rerata diameter pada kelompok perlakuan (P3) lebih kecil dibandingna dengan rerata pada kelompok kontrol (P1) dan kelompok kontrol positif (P2). Analisis kemaknaan menggunakan *one way* ANOVA didapatkan nilai $p = 0,001$. Hal ini menunjukkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok rerata diameter *ulcer* mukosa yang memiliki perbedaan bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 2 Ekspresi rerata FGF-2 antar kelompok

Kelompok	N	Rerata (%)	*p*
P1	10	40,06 ± 16,37	
P2	10	56,86 ± 5,23	0,001
P3	10	72,20 ± 6,34	

N = jumlah sampel

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata pada kelompok perlakuan (P3) lebih tinggi dibandingna dengan rerata pada kelompok kontrol (P1) dan kelompok kontrol positif (P2) . Analisis kemaknaan dengan menggunakan *Kruskal Wallis* didapatkan nilai p = 0,001. Hal ini menunjukkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok rerata rangking ekspresi FGF-2 yang memiliki perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Pada penelitian ini *ulcer* mukosa labial mulai terbentuk 24 jam setelah pembuatan *ulcer traumatic*, hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menyatakan bahwa *ulcer* terbentuk 24 jam setelah *ulcer traumatic* baik menggunakan *punch biopsy* (trauma mekanis) ataupun menggunakan burnisher yang telah dipanasi.[13] *Ulcer* pada kelompok perlakuan menunjukkan proses penyebuhan yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol, yang ditandai dengan ukuran *ulcer* lebih kecil pada kelompok perlakuan yang diukur dengan kaliper digital pada hari ke-7. Hal ini juga dapat membuktikan bahwa *ulcer* pada mulut tikus wistar yang mengalami peradangan dan tidak diobati menyebabkan proses penyembuhan *ulcer* lebih lambat. Proses makan dan minum menjadi terganggu sehingga daya tahan tubuh memburuk dan mempengaruhu keadaan umum dari tikus wistar. Pada kelompok perlakuan dan kontrol positif, keadaan umum dari tikus wistar baik dengan tampilan *ulcer* yang mengalami proses penyembuhan dengan baik. Sebaliknya pada *ulcer* kelompok kontrol, terdapat tampilan peradangan disertai *ulcer* kekuningan dan proses penyembuhan yang lambat.

Penggunaan gel ekstrak temu kunci 10% yang diaplikasikan pada *ulcer* mukosa labial tikus wistar, yang diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan *ulcer traumatic*. Kandungan aktif ekstrak temu kunci seperti flavonoid, alkanoid, terpenoid, fenol, dan kuinon merupakan bahan alami yang kaya akan manfaat.[4]

Hasil pengamatan diameter *ulcer traumatic* pada akhir penelitian di hari ke-8 menunjukkan bahwa rerata

pada kelompok perlakuan dengan gel ekstrak temu kunci 10% memiliki diameter *ulcer traumatic* lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan CMC-Na 3% dan kelompok kontrol positif dengan gel triamsinolon asetonid 0,1%. Hasil uji statistic didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat pengaruh yang bermakna terhadap ukuran diameter *ulcer traumatic* yang mendapat perlakuan dengan gel ekstrak temu kunci 10%. Diameter *ulcer* yang mengecil merupakan tanda dari terjadinya proses penyembuhan *ulcer* disertai dengan berkurangnya inflamasi, terbentuknya lebih banyak kolagen dan terjadinya angiogenesis. Antiinflamasi yang terdapat pada kandungan temu kunci seperti flavonoid diketahui menghambat mediator-mediator inflamasi. Pada penelitian sebelumnya secara *in vivo* melaporkan aplikasi topical temu kunci dapat mengkatkan jumlah fibroblast, sintesis kolagen dan presentase kontaksi luka sehingga terjadi percepatan penutupan luka.[12]

Hasil pengamatan ekspresi FGF-2 pada akhir penelitian di hari ke-8 menunjukkan bahwa rerata pada kelompok perlakuan dengan gel ekstrak temu kunci 10% lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan CMC-Na 3% dan kelompok kontrol positif dengan gel triamsinolon asetonid 0,1%. Hasil uji statistic di dapatkan nilai $p < 0,001$ yang berarti terdapat pengaruh yang bermakna terhadap kelompok perlakuan dengan gel ekstrak temu kunci 10%.

Hasil pengamatan dari pemeriksaan secara mikroskopis dengan pengecatan immunohistokima menggunakan antibody polyclonal FGF-2 pada 3 lapang pandang menunjukan gambaran FGF-2 yang terbentuk lebih banyak pada kelompok perlakuan dengan menggunakan gel ekstrak temu kunci 10%. Hal inilah yang berperan dalam pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi dan remodeling jaringan. Studi in vitro sebelumnya juga menunjukkan bahwa FGF-2 meregulasi sintesis dan deposit berbagai macam komponen *extracellular matrix* (ECM), meningkatkan pergerakan keratinosit selama re-epitelisasi, dan merangsang pembentukan kolagen.[3] sehingga menjadi tanda terjadinya proses penyembuhan pada *ulcer traumatic* pada mukosa mulut tikus wistar

Kandungan flavonoid dari gel ekstrak temu kunci pada penelitian ini terbukti merangsang agen-agen penyembuh luka seperti FGF-2 sehingga mempercepat proses penyembuhan.[4] Pada penelitian ini membuktikan bahwa bahan alami dapat menstimulai FGF-2 dalam menjalankan perannya untuk membentuk pembuluh darah baru (angiogenesis), membantu makrofag, fibroblast dan sel endotel dari jaringan yang rusak serta perpindahan sel epitel untuk membuat jaringan mukosa yang baru.[14,15]

Kandungan flavonoid pada gel ekstrak temu kunci 10% juga terbukti menjadi agen antimikroba yang dapat membantu melawan pertumbuhan bakteri dan mikroorganisme lain yang terlibat dalam infeksi pada luka rongga mulut[16] yang dapat dibuktikan dengan tidak adanya infeksi pada *ulcer* kelompok perlakuan gel ekstrak temu kunci 10%. Hal berbeda terjadi pada kelompok kontrol dengan gel CMC-Na 3% yang mengalami infeksi pada *ulcer* mukosa mulut tikus wistar. Pada kelompok kontrol terdapat lesi kekuningan dan pembengkakan pada hari terakhir penelitian. Pada kelompok kontrol menggunakan triamsinolon asetonid yang merupakan obat yang umumnya digunakan untuk pengobatan *ulcer* rongga mulut karena memiliki efek antiinflamasi sehingga dapat membantu mempercepat penyembuhan *ulcer* rongga mulut. Pemeriksaan secara histokimia dari eskpresi FGF-2 pada kelompok kontrol positif menunjukkan peningkatan, hanya saja pada kelompok perlakuan dengan gel ekstrak temu kunci 10% lebih banyak memperlihatkan eskpresi FGF-2 dari pada dengan gel triamsinolon asetonid. Sehingga pada penelitian ini pemberian gel ekstrak temu kunci 10% yang mengandung kandungan aktif flavonoid terbukti efektif dalam mempercepat proses penyembuhan *ulcer* mukosa mulut dengan mekanisme peningkatan FGF-2 yang merupakan fasilitator dalam perpindahan makrofag, fibroblast, dan sel endotel dari jaringan yang rusak serta perpindahan sel epitel untuk membuat jaringan mukosa yang baru, dimana hal ini ditandai dengan percepatan mengecilkan diameter *ulcer* pada mukosa mulut tikus wistar. Dengan demikian bahwa gel ekstrak temu kunci memiliki potensi dijadikan sebagai bahan alternatif dalam penyembuhan *ulcer* mukosa mulut. Kandungan flavonoid yang ada pada tumbuhan herbal

lainnya juga efektif dalam proses penyembuhan lupa pada gingiva.[16]

SIMPULAN

Pemberian gel ekstrak temu kunci (*Boesenbergia pandurate Roxb*.) 10% terbukti dapat mengecilkan diameter *ulcer* dalam penyembuhan *ulcer* mukosa mulut tikus wistar yang telah diukur pada hari ke-1, ke-3, ke-5, dan ke-8. Pemberian gel ekstrak temu kunci (*Boesenbergia pandurate Roxb*.) 10% juga terbukti dapat meningkatkan ekspresi FGF-2 dalam proses penyembuhan *ulcer* mukosa tikus wistar yang telah diukur dengan teknik imunohistokimia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi J, Siubba J, Jordan, R. Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations Seventh Edition. St. Louise: Elsevier; 2012. p. O-6.
2. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. Wound Repair Regen 2009;17(2):153-62 https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x
3. Yun Y, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, Jang H, Shin US, Kim H. Fibroblast growth factors : biology , function , and application for tissue regeneration. Journal of Tissue Engineering 2010; 1(1): 1-18. doi: https://doi.org/10.4061/2010/218142
4. Nanci. (2012). Ten Cate's oral Histology : development, structure dan function (8th ed.). Canada: Elsevier; 2012.
5. Ornitz DM, Itoh N. (2015). The fibroblast growth factor signaling pathway. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol 2015; 4(3): 215-66. doi: https://doi.org/10.1002/wdev.176
6. Eng-chong T, Yean-kee L, Chin-fei C, Choon-han H. Boesenbergia rotunda: from ethnomedicine to drug discovery. Evid Based Complement Alternat Med 2012;1(1): 1-25. doi: https://doi.org/10.1155/2012/473637
7. Ali H. Principle of drug therapy in dentistry 1st ed. New Delhi: Jaypee Brother Medical Publishers; 2012.
8. Rante A, Chairani S, Hestiningsih T. Perbandingan gel ekstrak temu kunci dan triamsinolon asetonid terhadap penyembuhan stomatitis aftosa rekuren. Jurnal Kesehatan Gigi dan Mulut 2019;1(1): 3–6.
9. Adamczyk J, Chwałowska M, Gębka N, Stós K, Jakubowicz N, Gabryś-Kwolek A, Rój R. The role of flavonoids in the treatment of periodontal diseases – literature review. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research 2022;16(4): 153–156. https://doi.org/10.26444/jpccr/156979
10. Sierra JM, Soriano A, Mensa J, Piera C, Vila J. Accumulation of 99mTc ciprofloxacin in staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52(7): 2691–2692. doi: https://doi.org/10.1128/AAC.00217-08
11. Jitvaropas R, Saenthaweesuk S, Somparn N, Thuppia A, Sireeratawong S. Phoolcharoen, W. Antioxidant antimicrobial and wound healing activities of boesenbergia rotunda. Natural Product Communications Journal 2012;7(1): 909–912. https://doi.org/10.1177/1934578X1200700727
12. Mahmood AA, Mariod AA, Abdelwahab SI, Ismail S. Potential activity of ethanolic extract of Boesenbergia rotunda (L .) rhizomes extract in accelerating wound healing in rats. Journal of Medicinal Plants 2010; 4(15): 1570-1576.
13. Cavalcante IGM, Janaína R, Paula SD, Peres L, Ii DS, BituF, Iii S, Rogério M. Alimentary tract experimental model of traumatic ulcer in the cheek mucosa of rats 1 modelo experimental. Acta Cir Bras 2011;26(3): 227–234. doi: https://doi.org/10.1590/s0102-86502011000300012
14. Hidayah T, Barlian A. Peran Ekstrak Kulit Batang Leea angulata Pada Tahap Proliferasi dalam Proses Penyembuhan Luka Kulit Mencit (Mus musculus). Jurnal Sumberdaya Hayati 2022;7(2): 71–77. https://doi.org/10.29244/jsdh.7.2.71-77

15. Cushnie TPT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. International Journal of Antimicrobial Agents 2005:26(5): 343–356. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002

16. Poernomo H, Setiawan. The effect of moringa leaf (Moringa Oleifera) gel on the bleeding time and collagen density of gingival incision wound healing in marmot (Cavia porcellus). Interdental Jurnal Kedokteran Gigi 2019;15(1):34–9. doi: https://doi.org/10.46862/interdental.v15i1.342