

## Efektivitas ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) terhadap pembentukan sel fibroblas soket gigi tikus wistar

Mellisa Sim<sup>1\*</sup>, Shieny Lokanata<sup>1</sup>, Putri Anggie Adrisya Lubis<sup>1</sup>, T. Nurul Rian Ananda<sup>1</sup>, Rosa Paradita Dalimunthe<sup>1</sup>, Tara Suryantika<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia, Medan

### INFO ARTIKEL

\*Corresponding Author

Email: [mellisasimdr@gmail.com](mailto:mellisasimdr@gmail.com)

DOI: 10.34012/primajods.v5i1.2400

### ABSTRAK

Pencabutan gigi merupakan suatu tindakan yang sering dilakukan oleh dokter gigi dan akan menimbulkan luka. Tanaman herbal sudah terbukti khasiatnya sebagai alternatif pengobatan luka. Pada penelitian ini digunakan ekstrak *Zingiber officinale*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak *Zingiber officinale* terhadap pembentukan sel fibroblas soket gigi tikus wistar. Ekstrak jahe merah dibuat dengan metode maserasi dan diubah ke dalam sediaan konsentrasi 2,5%, 5%, 7,5%, 10%, kemudian dibuat dalam bentuk gel dengan CMC Na sebagai bahan dasar gel. Uji statistik oneway ANOVA menunjukkan angka yang signifikan  $p < 0,001$  berarti ada perbedaan jumlah sel fibroblas pada soket gigi tikus wistar setelah diberi perlakuan ekstrak *Zingiber officinale*, diduga aktivitas senyawa aktif melalui mekanisme berbeda dimana konsentrasi 10% paling efektif.

**Kata kunci:** *Zingiber officinale*, penyembuhan luka, sel fibroblas

### ABSTRACT

Tooth extraction is an action that is often carried out by dentists and will cause injury. Herbal plants have proven efficacy as an alternative wound treatment. In this study, *Zingiber officinale* extract was used. This study aims to determine the effectiveness of *Zingiber officinale* extract on the formation of fibroblast cells in the tooth socket of wistar rats. Red ginger extract was made by maceration method and converted into preparations with a concentration of 2.5%, 5%, 7.5%, 10%, then made into a gel with CMC Na as a gel base material. One-way ANOVA statistical test showed a significant number  $p < 0.001$  meaning that there was a difference in the number of fibroblast cells in the tooth sockets of wistar rats after being treated with *Zingiber officinale* extract.

**Keywords:** *Zingiber officinale*, wound healing, fibroblast cells

### PENDAHULUAN

Pencabutan gigi merupakan suatu tindakan yang tersering dilakukan oleh dokter gigi sebagai upaya akhir pada kondisi gigi pasien yang rusak dan tidak bisa dirawat kembali. Pada proses pencabutan gigi akan menimbulkan jaringan luka dan kerap terjadi komplikasi, dengan demikian tindakan pencabutan gigi ini harus dengan teknik yang benar.<sup>1,2,3,4</sup>

Luka yang disebabkan oleh pencabutan gigi dapat sembuh dengan sendirinya, namun dengan proses yang lambat. Fenomena ini dikenal dengan regenerasi jaringan yang rusak ke jaringan yang baru. Secara umum ada 3 fase penyembuhan luka yaitu inflamasi, proliferasi dan maturasi. Fase inflamasi dimulai saat terjadinya luka, kemudian pada hari ke-6 sampai dengan hari ke-11 terjadi fase proliferasi sel fibroblas. Sementara fase maturasi berlangsung di minggu ke-3 sampai dengan 12 bulan. Fungsi penting dari fibroblas adalah menghasilkan struktur protein yang bermanfaat untuk proses perbaikan jaringan.<sup>5,6,7</sup>

Berdasarkan penelitian terdahulu mengenai fase penyembuhan luka, antiseptik yang terdapat pada kandungan atsiri jahe berfungsi untuk mempersingkat fase inflamasi karena, senyawa ini mampu menghambat masuknya kuman yang dapat mengganggu proses penyembuhan luka. Dalam penelitian lainnya didapati hasil bahwa kelompok perlakuan dari hari pertama hingga hari kelima terjadi peningkatan sel fibroblas, kemudian pada hari kelima hingga kesepuluh terjadi penurunan jumlah sel fibroblas. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kecepatan penyembuhan luka normal dengan penyembuhan luka yang diberikan intervensi.<sup>8,9</sup>

Banyak tanaman herbal yang mengandung zat aktif serta bermanfaat terhadap percepatan penyembuhan luka. Indonesia merupakan negara yang memiliki tanaman herbal dan sudah terbukti khasiatnya sebagai alternatif pengobatan luka diantaranya adalah jahe. Berdasarkan bentuk, ukuran, warna rimpang dan kandungan kimianya, jahe dibedakan menjadi 3 jenis antara lain : jahe badak, jahe sunti dan jahe merah. Dari ketiga jenis jahe tersebut, kandungan minyak atsiri jahe merah lebih tinggi dari jenis jahe lainnya.<sup>10,11,12</sup>

Jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc var. *rubrum*) merupakan salah satu jenis herbal yang sering dan mudah ditemui, Warna rimpang jahe merah adalah merah hingga jingga muda yang memiliki rasa pedas sekali dan aroma yang tajam. Unsur kimia yang ada pada *Zingiber officinale* memiliki efek secara farmakologi berupa analgesik, antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, non-toksik non-mutagenik, dan antikarsinogenik. Pemanfaatan jahe merah ini umumnya dijadikan sebagai bahan baku obat karena mengandung zat aktif antara lain Flavonoid, Saponin, gingerol, shogaol, triterpenoid. Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang kuat untuk melindungi tubuh dan berfungsi menjalankan makrofag untuk fagositosis. Saponin berfungsi untuk mengaktifkan TGF- $\beta$ , peningkatan nilai TGF- $\beta$  akan menambah proliferasi fibroblas. Gingerol dan shogaol mempunyai aktivitas antiinflamasi yang mampu menurunkan proses inflamasi dengan cara membatasi pembentukan prostaglandin, dan akhirnya berpengaruh terhadap pertumbuhan sel fibroblas maka dari itu dapat mempercepat proses penyembuhan luka.<sup>13,14,15,16,17,18,9</sup>

Dalam kurun waktu 4 tahun kebelakang telah terdapat beberapa penelitian yang menggunakan ekstrak jahe dan salep jahe untuk proses penyembuhan luka. Hasil yang dikemukakan dari penelitian-penelitian tersebut menyatakan bahwa pada hari ke-3 ekstrak etanol jahe merah mampu mengurangi jumlah sel fibroblas secara signifikan namun tidak berbeda secara bermakna pada jumlah pembuluh darah, pemberian jahe mampu mengurangi jumlah sel neutrofil, menambah jumlah sel fibroblas dan meningkatkan epitelisasi luka insisi pada mencit putih, ekstrak jahe menyebabkan penghambatan edema dikaki terutama pada dosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan obat referensi. Penelitian tentang efektivitas salep *Zingiber officinale* pada sayatan penyembuhan luka tikus putih, menghasilkan data bahwa salep ekstrak jahe 10% lebih efektif untuk mempercepat proses penyembuhan luka. Beberapa hasil penelitian yang telah diuraikan di atas dapat disimpulkan bahwa penggunaan tanaman jahe merah untuk penyembuhan luka memiliki dampak yang bermakna.<sup>19,9,20,21</sup>

Berbagai penelitian efektivitas ekstrak jahe merah telah dilakukan, namun masih sedikit yang meneliti mengenai efektivitas ekstrak jahe merah terhadap luka soket pasca pencabutan gigi. Konsentrasi ekstrak jahe merah yang efektif berdasarkan penelitian terdahulu adalah 1% - 20% terhadap penyembuhan luka sayat, pada konsentrasi diatas 20% memiliki efek toksisitas lebih tinggi. Sehingga pada penelitian ini akan diuji efektivitas ekstrak jahe merah terhadap luka soket pasca pencabutan gigi pada konsentrasi 2,5%, 5%, 7,5% dan 10%.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium secara in vivo, dengan rancangan penelitian *post test only control group design*.<sup>22</sup> Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat ASPETRI Pengda Sumatera Utara, Pusat Pengembangan Hewan Untuk Penelitian Sumatera Utara dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran USU. Sampel pada penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Tikus wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi meliputi tikus wistar jantan yang sehat, berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Kriteria eksklusi yaitu tikus wistar dalam kondisi sakit, tidak mau makan, berat badan menurun dan tikus wistar mati.<sup>23,24,25</sup> Berdasarkan rumus didapatkan jumlah minimal untuk 6 kelompok adalah 24 ekor tikus. Sampel ditambah 10% dengan tujuan mengantisipasi jika terdapat tikus yang mati. Maka, total sampel dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus. Data dari hasil penelitian dianalisis dengan program SPSS. Normalitas suatu data dapat diuji dengan uji Shapiro Wilk, jika menunjukkan ( $p > 0,05$ ) dapat disimpulkan data terdistribusi normal, serta dilakukan uji homogenitas dengan uji *Levene's test*. Dilanjutkan dengan uji *One-Way* ANOVA untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok perlakuan. Uji non parametrik Kruskal-Wallis bisa dilakukan bila data tidak berdistribusi normal.

HASIL

Penelitian ini bertujuan menguji efektivitas ekstrak jahe merah terhadap luka soket pasca pencabutan gigi pada konsentrasi 2,5%, 5%, 7,5% dan 10%. Senyawa bioaktif yang terkandung di dalam *Zingiber officinale* berdasarkan hasil skrining fitokimia pada Tabel 1.

Tabel 1. Golongan senyawa ekstrak *Zingiber officinale*

Metabolit Sekunder	Pereaksi	Ekstrak Etanol
Alkaloid	Dragendorff,	-
	Bouchardat,	+
	Mayer,	-
	Wagner	+
Flavonoid	Mg <sub>(s)</sub> + HCl <sub>(p)</sub>	-
	FeCl <sub>3</sub> 5%	+
	NaOH 10%	-
	H <sub>2</sub> SO <sub>4(p)</sub>	+
Glikosida	Molish	+
Saponin	Aquades + Alkohol 96%	+
Tanin	FeCl <sub>3</sub>	+
Triterpenoid/Steroid	Lieberman-Bourchat	-
	Salkowsky	-

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa mean ± standar deviasi jumlah fibroblas soket tikus wistar pada kelompok ekstrak *Zingiber officinale* konsentrasi 2,5%, 5%, 7,5% dan 10%, kontrol positif (povidone iodine) dan kontrol negatif (*placebo*) seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata jumlah sel fibroblas pada setiap kelompok

Kelompok	Sampel				Mean ± SD
	1	2	3	4	
Kontrol positif	69,6	49,4	44,6	40,2	50,95 ± 12,99
Kontrol negatif	69,6	33,6	44,6	44,6	48,80 ± 16,57
Ekstrak 2,5%	54,0	57,4	35,0	86,8	58,30 ± 21,40
Ekstrak 5%	60,8	78,0	89,6	79,6	77,00 ± 11,96
Ekstrak 7,5%	93,8	120,2	89,6	130,6	108,56 ± 19,99
Ekstrak 10%	167,8	203,2	229,2	221,8	205,50 ± 27,41

Berdasarkan hasil uji normalitas dengan statistik *Shapiro wilk* didapatkan data penelitian ini berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ), maka analisis data dapat dilanjutkan menggunakan uji statistik oneway ANOVA (tabel 3).

Tabel 3. Hasil uji normalitas dengan *Shapiro wilk*

Kelompok	<i>p value</i>	Keterangan
Kontrol positif	0,304	Normal
Kontrol negatif	0,274	Normal
Ekstrak 2,5%	0,726	Normal
Ekstrak 5%	0,642	Normal
Ekstrak 7,5%	0,360	Normal
Ekstrak 10%	0,483	Normal

Dari hasil pengujian homogenitas menggunakan statistik *Levene test* didapatkan bahwa data penelitian ini homogen (0,566) ( $p > 0,05$ ), maka analisis data dapat dilanjutkan menggunakan uji statistik oneway ANOVA. Dari hasil uji dapat dinyatakan ada perbedaan jumlah sel fibroblas pada soket gigi tikus wistar setelah diberi perlakuan ekstrak *Zingiber officinale* (tabel 4). Sampel diberi perlakuan ekstrak *Zingiber officinale* konsentrasi 2,5%, 5%, 7,5% dan 10%.

Tabel 4 Perbedaan jumlah sel fibroblas pada soket gigi tikus wistar setelah diberi perlakuan

Kelompok	Mean $\pm$ SD	<i>p value</i>
Kontrol positif	50,95 $\pm$ 12,99	
Kontrol negatif	48,80 $\pm$ 16,57	
Ekstrak 2,5%	58,30 $\pm$ 21,40	<0,001*
Ekstrak 5%	77,00 $\pm$ 11,96	
Ekstrak 7,5%	108,56 $\pm$ 19,99	
Ekstrak 10%	205,50 $\pm$ 27,41	

## PEMBAHASAN

Dari hasil skrining fitokimia didapatkan ada beberapa senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak *Zingiber officinale*. Satu di antaranya adalah senyawa tanin. Tanin merupakan antioksidan yang berpotensi meningkatkan angiogenesis, pembentukan fibroblas, deposisi kolagen, dan meningkatkan kontraksi luka. Selain itu, tanin juga menginduksi Transformasi Growth Factor- $\beta$  untuk proliferasi fibroblas. Transformasi Growth Factor- $\beta$  adalah salah satu faktor pertumbuhan yang akan meningkatkan perbanyakan atau proliferasi sel yang akan menjadi kerangka kerja untuk reepitelisasi dan proliferasi fibroblas.<sup>26</sup>

Senyawa aktif lainnya yang terkandung dalam ekstrak jahe merah dari hasil skrining fitokimia adalah flavonoid dan saponin. Flavonoid membantu mengurangi durasi peradangan, meningkatkan Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ ) yang memicu proliferasi dan migrasi fibroblas, penyimpanan matriks ekstraseluler, dan stimulus sel endotel yang berperan untuk pembentuk pembuluh darah yang baru.<sup>27</sup> Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ ) diproduksi oleh seluruh sel radang.<sup>28</sup> Sedangkan saponin memicu endotel vaskular dan menaikkan jumlah migrasi makrofag, dan akibatnya dapat menambah produksi sitokin serta membuat fibroblas menjadi aktif di jaringan luka. Senyawa ini juga bertindak menjadi agen angiogenesis dengan mengatur endotel vaskular di pembuluh darah selama fase proliferasi.<sup>29,26,30</sup>

Pemeriksaan fibroblas pada soket tikus wistar dilakukan pada hari ke-7 pasca diberikan perlakuan dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler pembesaran 400 kali dalam 5 lapang pandang.<sup>31,32</sup> Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa mean  $\pm$  standar deviasi jumlah fibroblas soket tikus wistar pada kelompok ekstrak *Zingiber officinale* konsentrasi 2,5%, 5%, 7,5% dan 10%. Dari hasil penelitian terlihat bahwa semakin bertambah konsentrasi ekstrak *Zingiber officinale*, maka semakin meningkatkan jumlah fibroblas. Berdasarkan hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Ariesanti et al (2021) ada peningkatan rata-rata jumlah sel fibroblas setelah diberikan alpukat (*Persea americana Mill*). Penelitian Rahayu et al (2020) juga menunjukkan hasil penelitian yang sama dengan penelitian ini bahwa ada peningkatan jumlah sel fibroblas setelah pemberian ekstrak jahe.

Pada penelitian ini, ada dua kelompok kontrol yaitu kontrol positif menggunakan povidone iodine, dan kontrol negatif yaitu *placebo*. Dari hasil pengukuran jumlah sel fibroblas, berdasarkan hasil penelitian menunjukkan jumlah sel fibroblas pada kelompok tikus wistar yang diberi perlakuan dengan ekstrak *Zingiber officinale* lebih banyak dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu 50,95  $\pm$  12,99 (povidone iodine) dan 48,80  $\pm$  16,57 (*placebo*). Berdasarkan hasil uji Oneway ANOVA dapat dinyatakan ada perbedaan yang signifikan jumlah sel fibroblas soket gigi tikus wistar antar seluruh kelompok ( $p < 0,05$ ). Berdasarkan hasil penelitian dapat dinyatakan ada efektivitas ekstrak *Zingiber officinale* terhadap pembentukan sel fibroblas soket gigi tikus wistar. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan ekstrak alpukat efektif dalam meningkatkan sel fibroblas.<sup>33</sup>

Proses penyembuhan luka pada soket gigi dan bagian tubuh lainnya secara umum sama, namun proses penyembuhan luka soket gigi mengalami pembentukan tulang kembali.<sup>29</sup> Pembentukan fibroblas memainkan peran penting dalam proses penyembuhan luka, dan fibroblas dapat menyatukan tepi luka, mendekatkan dan menempelkannya.<sup>33</sup> Fibroblas bermigrasi ke dalam luka, 48 jam setelah luka terjadi dan berproliferasi.<sup>34</sup> Awal kemunculan fibroblas pertama kali secara signifikan pada hari ketiga dan mencapai puncaknya pada hari ketujuh.<sup>29</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian ini bahwa perhitungan fibroblas dilakukan pada hari ke-7 setelah diberi perlakuan.

Zat antioksidan yang dimiliki oleh jahe merah berkemampuan untuk menurunkan serta menghambat terbentuknya senyawa radikal yang bebas. Obat herbal ini memiliki efek samping minimal sehingga dapat

digunakan.<sup>35</sup> Berdasarkan hasil penelitian terlihat ekstrak jahe merah konsentrasi 10% paling efektif dalam meningkatkan sel fibroblas soket gigi tikus wistar dibandingkan dengan konsentrasi-konsentrasi lainnya. Hal ini sejalan dengan penelitian Lestari et al (2021) yang menyatakan kelompok perlakuan dengan salep ekstrak jahe 10% lebih efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka pada tikus wistar putih. Peningkatan sel fibroblas soket gigi tikus wistar setelah perlakuan dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh kandungan senyawa aktif ekstrak rimpang jahe merah yang memiliki kemampuan dalam penyembuhan luka dengan mekanisme berbeda.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat efektivitas ekstrak *Zingiber officinale* terhadap pembentukan sel fibroblas soket gigi tikus wistar. Adanya peningkatan jumlah fibroblas soket tikus wistar dengan p value <0,001. Terdapat efektivitas ekstrak *Zingiber officinale* 2,5%, 5%, 7,5% dan 10% terhadap pembentukan sel fibroblas soket gigi tikus wistar dibandingkan dengan kontrol negatif. Ekstrak *Zingiber officinale* 10% paling efektif dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas soket gigi tikus wistar dengan diameter jumlah sel fibroblas sebanyak  $205,50 \pm 27,41$ .

## REFERENSI

1. Sim, M., Nauli, H.T., Khanh, D.P, Novelya, & Nicoline, F.F. (2021). The Effectiveness of The Combination of Nanoparticles from *Carica papaya* L. Leaf and Chitosan 1% Against Fibroblasts in The Tooth Socket of Wistar Rats. *Biomedical Journal of Indonesia*, 7(2), 388–394.
2. Mardiyantoro, F., et al. (2020). Pengaruh Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) terhadap Jumlah Fibroblas Pada Soket Gigi *Rattus Norvegicus* Fredy. *E-Prodenta Journal of Dentistry*, 4(2), 307–313.
3. Hutagalung, M. H., & Tarigan, S. (2018). Efektifitas Gel Ekstrak Putih Telur Ayam Kampung terhadap Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Tikus Wistar Jantan melalui Pengamatan Jumlah Sel Makrofag. *Jurnal Mutiara Kesehatan Masyarakat*, 3(1), 80–89.
4. Wiantari, N., Anggaraeni, P. H.S. (2018). Gambaran Perawatan Pencabutan Gigi dan Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Kesehatan Gigi dan *Mulut di Wilayah Kerja Puskesmas Mengwi II*. *Bali Dental Journal*, 2(2), 100–104.
5. Saputro, I. D., Rizaliyana, S., & Noverta, D. A. (2021). Pengaruh *Allogenic Freeze-Dried Platelet-Rich Plasma* (Prp) Dalam Meningkatkan Jumlah Fibroblas dan Neovaskularisasi pada Penyembuhan Luka. *Jurnal Rekonstruksi & Estetik*, 6(1), 4–13.
6. Dewi, P. S. (2018). Efektifitas ekstrak lidah buaya terhadap jumlah sel fibroblast pada proses penyembuhan luka insisi marmut. *Intisari Sains Medis*, 9(3), 51–54.
7. Fakhurrhazi, F., Hakim, R. F., & Chairunissa, A. (2020). Efek Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) terhadap Penyembuhan Luka Mukosa Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Cakradonya Dental Journal*, 12(2), 119–125. <https://doi.org/10.24815/cdj.v12i2.18443>
8. Luthfiyati, Y., Rossalia, I., Puteri, P., & Maydianasari, L. (2020). Efektivitas Pemberian Minyak Jahe (*Zingiber officinale*) untuk Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Betina (*Rattus norvegicus*). 05, 140–145.
9. Rahayu, K. I. N., Suharto, I. P. S., Etika, A. N., & Nurseskasatmata, S. E. (2020). The Effect of Ginger Extract (*zingiber officinale roscoe*) on the Number of Neutrophil Cells, Fibroblast and Epithelialization on Incision Wound. *Journal of Physics: Conference Series*, 1569(3).
10. Jauhary, H. (ed 1.) 2020. Sehat Tanpa Obat Khasiat Tersembunyi Jahe, *Rapha Publishing*, Yogyakarta.
11. Supu, R. D., Diantini, A., & Levita, J. (2018). Red Ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*): Its Chemical Constituents, Pharmacological Activities And Safety. *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 23–29.
12. Syafitri, D. M., Levita, J., Mutakin, M., & Diantini, A. (2018). A Review: Is Ginger (*Zingiber officinale* var. *Roscoe*) Potential for Future Phytomedicine? *Indonesian Journal of Applied Sciences*, 8(1), 8–13.
13. Munir, N. F., & Munir, N. W. (2020). Infused Water Jeruk Lemon (*Citrus limon*) dan Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roxb.var. *Rubrum*). *Jurnal Ilmiah Kesehatan Iqra*, 8(2), 94–99.
14. Fransiska, A.G.N., et al. (2020). Review Artikel : Potensi Jahe (*Zingiber officinale Rosc.*) untuk Antiinflamasi dan Antioksidan. Universitas Singaperbangsa Karawang.
15. Huyen, T. T., & Quoc, L. P. T. (2020). Optimization of Microwave-assisted Extraction of Phenolic Compounds from Ginger (*Zingiber officinale Rosc.*) Using Response Surface Methodology. *Herba Polonica*, 66(2), 19–27.
16. Suharto, I.P.S., Etika, A.N., Nurseskasatmata, S.E., & Yunalia, E.M. (2020). The Effect of the Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) on the Density of Collagen Incision Wounds. *Journal of Physics: Conference Series*, 1899 (2021), 1-5.

17. Herawati, I. E., & Saptarini, N. M. (2019). Studi Fitokimia pada Jahe Merah (*Zingiber officinale* Roscoe Var. Sunti Val). *Majalah Farmasetika*, 4(Suppl 1), 22–27.
18. Jayanudin, et al. (2019). Peluang Oleoresin Jahe sebagai Sumber Bahan Baku berkelanjutan untuk Obat – obatan. *Jurnal Integrasi Proses*, 8(2), 82–90.
19. Sadikim, R. Y., Sandhika, W., & Saputro, I. D. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) terhadap Jumlah Sel Makrofag dan Pembuluh Darah pada Luka Bersih Mencit (*Mus musculus*) Jantan (Penelitian Eksperimental pada Hewan Coba). *Jurnal Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin*, 30(2), 121–127.
20. Shaban, N.Z., Sadek, O.M., & Andraws, E.A. (2019). The anti-inflammatory effect of ethanolic ginger extract against carrageenan-induced rat paw edema. *Biochemistry Letters*, 14(9), 114–125.
21. Lestari, A., Ode, W., Monica, S., & Jamaluddin, A. W. (2021). Effectiveness of Ginger Ointment (*Zingiber officinale roscoe*) on incision Wound Healing in White Rats (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Riset Veteriner Indonesia*, 5(1), 20–26. [journal.unhas.ac.id/index.php/jrvi/](http://journal.unhas.ac.id/index.php/jrvi/)
22. Rizqi, J., & Amestiasih, T. (2020). Pengaruh Kombinasi Madu dan Lidah Buaya (*Aloe vera*) Terhadap Proliferasi pada Sel Line Fibroblast NIH3T3: Studi In Vitro. *Seminar Nasional UNRIYO*, 535–541.
23. Putriarnirma, R., Triakoso, N., Yunita, M.N., Yudaniayanti, I.S., & Hamid, I.S. (2019). Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Secara Topikal Untuk Reepitelisasi Penyembuhan Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medik Veteriner*, 2(1), 30.
24. Harsa, I. M. S. (2020). Efek Pemberian Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 9(1), 21.
25. Siregar, L.H.R.M., & Hariaji, I. (2021). Efek Salep Campuran Biji Kelengkeng (*Dimocarpus Longan Louri*), Minyak Zaitun dan Lilin Lebah terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Ilmiah Simantek*, 5(3), 32–40.
26. Rifasanto, M.I., Apriasari, M.L., & Taufiqurrahman, I. (2018). The Effect of Mauli Banana (*Musa acuminata*) Stem Extract Gel Application with 37.5% Concentration on Fibroblast Cell Count. *Dentino*, 3(1), 1-6
27. Suharto, I.P.S., & Etika, A.N. (2019). Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale Roscoe*) Berpengaruh terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Luka Insisi. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 7(1).
28. Minutti, I.C.M., Modak, R.V., Macdonald, F., Li, F., Smyth, D.J., Dorward, D.A., et al. A Macrophage-Pericyte Axis Directs Tissue Restoration via Amphiregulin-Induced Transforming Growth Factor Beta Activation. *Immunity*, 50, 645–654.
29. Khoswanto, C., & Soehardjo, I. (2018). The Effect of bBinahong gel (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) in Accelerating the Escalation Expression of Hif-1 $\alpha$  and fgf-2. *J Int Dent and Med Res*, 11(1), 303-5.
30. Setiawan, I., Lindawati, N. Y., & Amalia, B. (2018). Formulasi dan Uji Antiinflamasi Sediaan Hidrogel Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale*). *Media Farmasi Indonesia*, 13(1), 1330–1334.
31. Riyani, N. J., Pasaribu, R., & Mardiyantoro, F. (2021). Evaluasi Jumlah Limfosit Pasca Aplikasi Lendir Bekicot (*Achatina fulica*) pada Soket Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Sinnun Maxillofacial Journal*, 3(01), 42–49.
32. Liestia, L.B., Prasetyarini, S., & Indriana, T. (2020). The Potency of anchovy (*Stolephorus* Sp.) to increase fibroblast cell in socket after tooth extraction. *Makassar Dental Journal*, 9(1), 44–47.
33. Ariessanti, Y., Sandra, F., Claresta, B., & Alvita, L. (2021b). *Coffea canephora* Bean Extract iInduces NIH3T3 Cell Migration. *Indones Biomed J*, 13(2), 216–20.
34. Rinaldi, D.H., Kamadjaja, D.B., & Sumarta, N.P.M. (2018). The Effects of Breadfruit Leaf (*Artocarpus Altilis*) Extract on Fibroblast Proliferation in the Tooth Extraction Sockets of Wistar Rat. *Dent J*, 51(3), 143–6.
35. Irawati, N.B.U., Sutriningsih., & Anggraini, W.S. (2019). Efek Pemberian Ekstrak Jahe Merah terhadap Jumlah Sel Spermatogenik Mencit (Diiinduksi Cyproterone Acetate. *Wellness and Healthy Magazine*, 1(2), 295-304.