

## **POTENSI PROPOLIS TERADAP PENINGKATAN KADAR FIBRINOGEN PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA PASCA PENCABUTAN GIGI**

### **PROPOLIS POTENTIAL TO ENHANCE FIBRINOGEN LEVELS IN WOUND HEALING PROCESSES POST TOOTH EXTRACTION**

**Nisa Aqila Zulfa<sup>1</sup>, Nur Faizah Zahirah<sup>1</sup>, Arina Manasikana Eska<sup>1</sup>, Nadya Loverina G.P<sup>1</sup>, Nabilah Annisa R<sup>1</sup>, Artha Arum P<sup>1</sup>, Haryani Devi R<sup>1</sup>, Elisabeth Lorna Dona<sup>1</sup>, Ayu Intan Nur A<sup>1</sup>, Pratiwi Nur Widyaningsih<sup>2</sup>, Ryana Budi Purnama<sup>3</sup>, Tirta Wardana<sup>4,\*</sup>**

*1Mahasiswa Pendidikan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No.1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

*2Departemen Konservasi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

*3Ilmu Material dan Teknologi Kedokteran Gigi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

*4Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Dr. Gumbreg No,1 Purwokerto, Jawa Tengah, Indonesia*

#### **ABSTRAK**

Proses pencabutan gigi dilakukan untuk mengeluarkan gigi yang utuh atau sisa akar tanpa meninggalkan trauma rasa sakit. Pencabutan gigi termasuk dalam tindakan bedah minor yang melibatkan jaringan keras gigi. Penyembuhan luka sangat erat kaitanya dengan peran thrombin untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin untuk menghasilkan pembekuan darah sehingga menyebabkan pendarahan berhenti. Namun, Proses penyembuhan luka soket pasca pencabutan normalnya membutuhkan waktu yang lama sehingga dibutuhkan satu alternative terapi untuk mempercepat penyembuhan luka. Propolis dianggap sebagai substansi resin lebah yang mengandung berbagai senyawa organik berperan untuk meningkatkan penyembuhan luka melalui perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Penelitian dilakukan sedangkan studi in silico untuk mempelajari kandungan senyawa propolis yang dapat memengaruhi peningkatan pembentukan fibrin untuk mempercepat penyembuhan luka. Crystal struktur dari human fibrinogen didapatkan dari <http://rscb.org/>. senyawa asam sinamat sebagai agen koagulan dar propolis dilakukan analisis menggunakan <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. analisis mekanisme hubungan interaksi senyawa dengan protein yang berperan proses penyembuhan luka menggunakan <http://stitch.embl.de/>. pada penelitian ini kami menemukan 11 protein yang dipengaruhi ekspresinya oleh senyawa asam sinamat (Cinnamic acid). Protein F2, F9, SERPIND, SERPIND1, CDK8, MED1, MED6, MED7, MED10, MED 12, MED14, MED18, MED21. Analisis fungsi menunjukan bahwa protein F2 dalam asam sinamat mengaktifkan reseptor trombin yang kemudian mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Kesimpulan pada penelitian ini diketahui bahwa kandungan senyawa asam sinamat pada propolis dapat memengaruhi aktivasi reseptor thrombin untuk mempercepat penyembuhan luka.

**Kata kunci:** penyembuhan luka, fibrinogen, pencabutan gigi, propolis, penyembuha luka

---

**ABSTRACT**

The tooth extraction process is carried out to remove intact teeth or remaining roots without leaving painful trauma. Tooth extraction is included in minor surgical actions that involve the hard tissue of the teeth. Wound healing is closely related to the role of thrombin to convert fibrinogen to fibrin to produce blood clots, causing bleeding to stop. However, healing socket wounds after extraction usually takes a long time, so an alternative therapy is needed to accelerate wound healing. Propolis is considered a bee resin substance containing various organic compounds that play a role in improving wound healing through converting fibrinogen to fibrin. The research was conducted while the *in silico* study was to study the content of propolis compounds that can affect the increase in fibrin formation to accelerate wound healing. Crystal structure of human fibrinogen obtained from <http://rscb.org/>. asam sinamat compounds as coagulant agents from propolis was analyzed using <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. analysis of the mechanism of the interaction of compounds with proteins that play a role in the wound healing process using <http://stitch.embl.org/>. In this study, We found 11 proteins whose expression was affected by asam sinamat compounds. Protein F2, F9, SERPIND, SERPIND1, CDK8, MED1, MED6, MED7, MED10, MED12, MED14, MED18, MED21. Functional analysis showed that the F2 protein in asam sinamat activates the thrombin receptor, converting fibrinogen to fibrin. This study concludes that the content of asam sinamat compounds in propolis can affect the activation of thrombin receptors to accelerate wound healing.

**Keywords:** wound healing, fibrinogen, tooth extraction, propolis, wound healing.

---

***Penulis korespondensi:***

Nama: Tirta Wardana

Institusi: Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

Alamat institusi. Jl. Dr. Gumbreg No. 1 Purwokerto, Jawa Tengah Indonesia

Email: [tirta.wardana@unsoed.ac.id](mailto:tirta.wardana@unsoed.ac.id)

**PENDAHULUAN**

Pencabutan gigi adalah pengeluaran gigi yang utuh atau sisa akar tanpa menyebabkan rasa sakit dan trauma (Mamoun and Napoletano 2015). Pencabutan gigi termasuk dalam tindakan bedah minor yang melibatkan jaringan keras gigi. Proses penyembuhan luka soket pasca pencabutan normalnya membutuhkan waktu 4-6 bulan (Gomes et al. 2019; Srinivas et al. 2018). Penyembuhan luka merupakan suatu proses dinamis dan kompleks yang terbagi menjadi 4 tahapan, yaitu fase hemostatis, fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling (Sports, Dilemma, and Strategy 2019; Srinivas et al. 2018; Tottoli et al. 2020). Fase hemostatis berfungsi untuk membersihkan bakteri dan/atau antigen dari luka. Trombosit memiliki peran penting pada fase hemostatis. Trombosit yang beredar ke jaringan kolagen daerah yang terluka menyebabkan aktivasi, agregasi, dan adhesi pada endothelium yang rusak (Periyah, Halim, and Saad 2017; Ruggeri and Mendolicchio 2007). Setelah aktivasi proses koagulasi, fibrinogen diubah menjadi fibrin. Fibrinogen pada daerah luka memunculkan mekanisme penggumpalan sehingga menghasilkan koagulasi (darah tanpa sel dan trombosit) dan bersamaan dengan pembentukan jaringan fibrin, menghasilkan pembekuan pada luka yang menyebabkan perdarahan berhenti (Pratama, Wathoni, and Rusdiana 2017).

Salah satu bahan alam yang sudah dikenal untuk menjaga kesehatan dan mengobati berbagai penyakit adalah propolis. Propolis (lem lebah) adalah zat yang diekstrak dari resin yang dikumpulkan oleh lebah pekerja khusus yang bertugas mencari resin dari daun yang baru tumbuh dan bagian kulit batang pohon tertentu. Propolis memiliki peran bagi lebah sebagai membungkus hewan mati yang masuk ke sarang lebah agar tidak menyebarkan penyakit. Beberapa komponen propolis seperti flavonoid dan etanol berfungsi sebagai antioksidan serupa dengan vitamin E (Yusuf, Djamal, and Asterina 2015). Flavonoid dalam propolis berperan sebagai antinyeri (anestetik), anti inflamasi, antioksidan dan antibakteri (Iswanto, Kuswandari, and Mahendra 2016).

Salah satu kandungan senyawa yang dianggap berperan penting pada penyembuhan luka yang terkandung pada propolis yaitu asam cinnamic yang bersifat anti koagulan (Abad et al. 2014; Pasupuleti et al. 2017).

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang dinamis melibatkan proses biokimia, seluler, molekuler dan fisiologi yang dinamis sehingga terbentuklah regenerasi sel. Asam sinamat yang diketahui merupakan senyawa alami yang ditemukan pada propolis dan banyak tanaman dengan efek berbagai aktivitas biologis dan rendah toksik, sehingga sangat potensi untuk dapat dikembangkan. Senyawa asam sinamat menunjukkan perannya sebagai antikanker (De, Baltas, and Bedos-Belval 2011), antibakteri (Amaliyah et al. 2018), anti-inflamasi (Pontiki et al. 2014; Sova 2012), dan digunakan untuk kosmetik perlindungan UV dan fungsi pewangi (Gunia-Krzyżak et al. 2018; Rao and Gan 2014). Ditambah lagi, Penelitian yang dilakukan oleh (Wagh 2013) menyatakan bahwa propolis aman dikonsumsi jangka panjang dan tidak menimbulkan efek pada darah, organ hati dan ginjal. Propolis relatif non toksik, dengan dosis aman pada manusia yaitu 1,4 mg/kg BB/hari atau sekitar 70 mg/hari. Gel propolis tidak toksik pada aplikasi rongga mulut binatang uji tikus dan menunjukkan efek anti inflamasi.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai kandungan senyawa pada propolis terutama senyawa sinamat untuk mengaktivasi fibrinogen pada penyembuhan luka pascapencabutan gigi. Selanjutnya akan dilakukan uji aktivitas secara *in silico* karena efisien dan efektif dalam waktu dan biaya, selektif langsung diuji pada reseptor atau sel target dan akurat. Penelitian *in silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target. Interaksi senyawa dengan molekul target dapat divisualisasikan dengan metode komputasi dan dapat mengetahui pharmacophore suatu senyawa (Setiawan and Istyastono 2015).

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan menggunakan laptop dengan windows 10 Pro 2015 dengan prosesor AMD E1-1200 APU dengan Radeon™ HD Graphics 1.40 GHz, dengan memori yang terinstal (RAM) 4 GB dan tipe system 64 bit. Analisis secara *in silico* diinterpretasikan data menggunakan software berbasis web server. Penelitian diawali dengan mencari struktur tiga dimensi (3D) fibrinogen yang diperoleh dari RSCB data bank protein (<http://rcsb.org/>). Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu propolis yang mengandung senyawa spesifik bernama asam sinamat sebagai agen koagulan. Informasi senyawa cinnamic acid tersebut diperoleh dari PUBCHEM bank data <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Protein-protein penyusun cinnamic acid yang berperan dalam proses penyembuhan luka, data diperoleh dari STICH dengan menggunakan bank data <http://stitch.embl.de/> dimana protein yang terkandung salah satunya adalah F2. Protein F2 diketahui memiliki interaksi dengan protein lain yang terkandung dalam homo sapiens (signalling pathway). Hal tersebut didapatkan dari STRING dengan bank data <http://string-db.org/>. Menurut bank data, protein F2 berperan dalam penyembuhan luka yaitu sebagai thrombin-activated receptor activity. Setelah didapatkan informasi mengenai struktur protein F2 yang terkandung dalam asam sinamat, dilakukan pengumpulan dan analisis data menggunakan SPSS.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

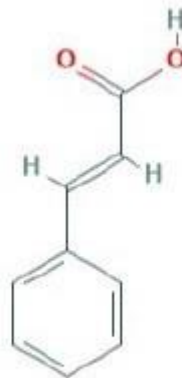
Propolis merupakan sumber zat gizi alami dan *nutraceutical* yang berasal dari substrat resin dan dikumpulkan lembah dari sari tunas daun dan kulit batang tanaman yang dicampur dengan enzim dan lilin dari sarang lebah (Halim et al. 2013). Propolis mengandung arginin (jenis asam amino) dan asam ferulat (turunan senyawa sinamat) yang memacu pembentukan kolagen. Kolagen menjadi kunci dari faktor penyembuhan luka. Ketika plasma darah terdapat zat yang membantu dalam terjadinya pembekuan darah yaitu Ca<sup>2+</sup> dan fibrinogen (Palta, Saroa, and Palta 2014; Weisel and Litvinov 2017). Fibrinogen akan bekerja apabila terjadinya luka, darah akan keluar maka trombosit pecah dan mengeluarkan zat yang dinamakan trombokinase. Trombokinase akan bertemu dengan protrombin (Coagulation factor II) (Palta et al. 2014; Periyah et al. 2017). Faktor II atau protrombin adalah protein stabil yang akan digunakan kira-kira 70% selama proses

pembekuan. Protrombin dengan pertolongan  $\text{Ca}^{2+}$  akan menjadi trombin. Trombin akan bertemu fibrin yang merupakan benang-benang halus, bentuk yang tidak teratur dan akan menahan sel darah jadilah pembekuan (Halim et al. 2013; Hilaria and Uhe 2014; Setiawan and Istyastono 2015).



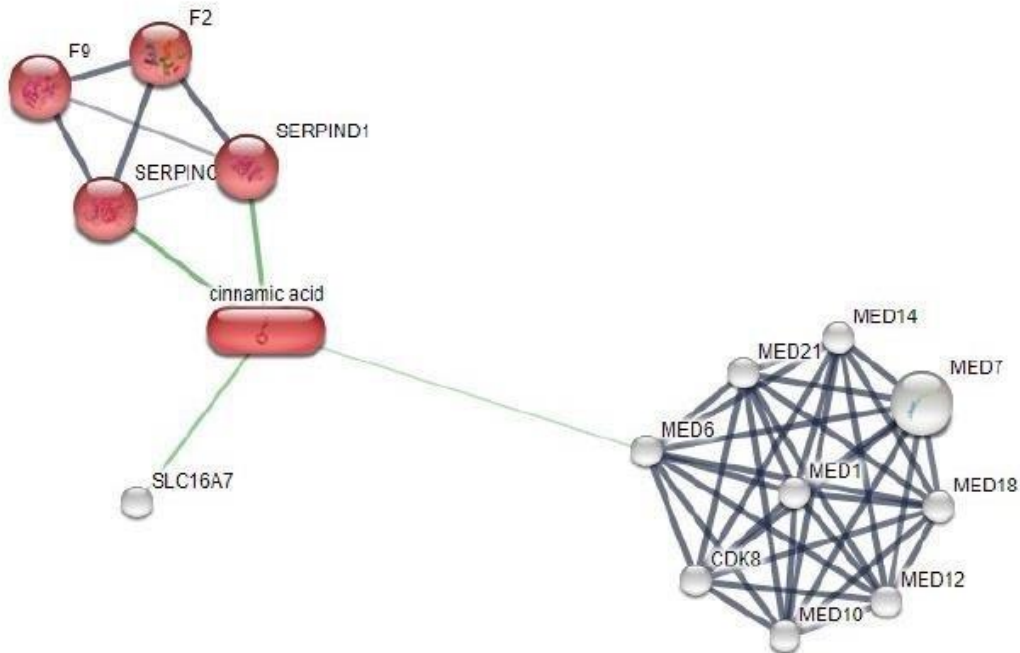
Gambar 1. Struktur Fibrinogen Manusia

Pengerjaan dengan menggunakan web <https://www.rcsb.org/> dapat diketahui bahwa berikut ini merupakan Crystal Structure of Human Fibrinogen. Kandungan utama propolis adalah asam sinamat. Asam sinamat merupakan agen koagulan yang terdiri dari protein F9, F2, SERPINC 1, dan SERPIND 1. Protein F2 dipilih karena dapat mengaktifkan reseptor trombin sebagai penyembuhan luka. Trombin adalah protein yang berperan sebagai agen pengaktifan faktor prokoagulan V, VII, XI, XIII sehingga dapat membantu proses penyembuhan dalam luka (Palta et al. 2014; Periyah et al. 2017). Kontraksi luka dan epitelialisasi terutama terjadi pada fase proliferasi, sehingga penyembuhan luka dapat diartikan dengan berjalannya fase proliferasi. Efek anti inflamasi propolis berperan penting dalam proses fase inflamasi menuju ke fase proliferasi (Sports et al. 2019).



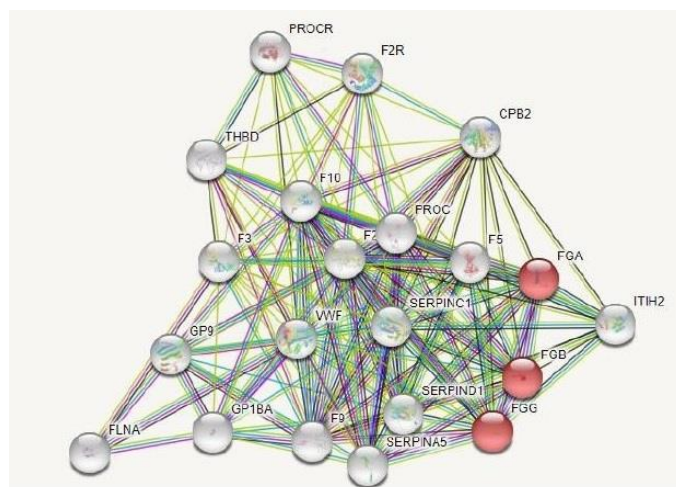
Gambar 2. Struktur Senyawa asam sinamat

Pengerjaan dengan menggunakan web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dapat diketahui bahwa berikut ini kandungan spesifik dari propolis adalah asam sinamat (asam sinamat). Asam sinamat memiliki fungsi sebagai complement and coagulation cascades.



Gambar 3. Struktur Protein Asam sinamat

Analisis menggunakan web <https://string-db.org/> untuk mengetahui struktur protein dari asam sinamat yang dapat berpengaruh dalam penyembuhan luka (berwarna merah). Asam sinamat menargetkan secara langsung beberapa protein yang berhubungan dengan penyembuhan luka yaitu F2, SERPIND dan F9. Protein F2 bersifat essential pada proses penyembuhan luka yang berfungsi sebagai aktivitas reseptor yang diaktifkan oleh trombin.



#### Gambar 4. Protein Homo Sapiens yang berhubungan dengan Protein F2 (signalling pathway)

Hubungan interaksi protein analisis menggunakan <https://string-db.org/> didapatkan bahwa protein asam sinamat dari protein F2 didapatkan total 11 nodes dan 43 edges. Nodes merupakan gambaran protein yang berinteraksi dan edges yang menghubungkan nodes menunjukkan adanya hubungan antar protein di homo sapiens dengan F2 (*signaling pathway*). Perubahan ekspresi dari protein F2 akan mempengaruhi mekanisme *signaling pathway* melalui protein FGA, SERPIND, SERPINA5, GP18A, FLNA, GP9, VWF, FROC, THBD, CPB2, PROCR2 dan PROC. Perubahan ekspresi F2 akan mempengaruhi aktivitas thrombin. Thrombin akan memutuskan ikatan setelah ARG dan Lys dengan mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan mengaktifkan factor V, VII, VIII, XIII. Disamping itu, dalam kompleks trombomodulin, protein C berfungsi dalam homeostasis darah, peradangan dan penyembuhan luka (Califano et al. 2000; Chuklin, Pidhirnyi, and Chuklin 2017; Palta et al. 2014; Polderdijk, Baglin, and Huntington 2017).

#### KESIMPULAN

Kandungan senyawa propolis berupa asam sinamat menarget banyak protein terutama F2 yang berkaitan erat dengan pembentukan fibrin. Asam sinamat memengaruhi aktivasi reseptor thrombin untuk mempercepat penyembuhan luka. Oleh karena itu, perlu dikembangkan alternative terapi baru berbasis asam sinamat pada propolis untuk mengaktifkan pembentukan fibrin untuk penyembuhan luka pasca pencabutan gigi

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini merupakan luaran dari tugas di materi bioinformatika pada blok elektif. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada para pengampu dan pengelola blok elective Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abad, Maria José, A. L. Bessa, B. Ballarin, O. Aragón, E. Gonzales, Paulina Bermejo, Lynn S. S. Adler, Huguette Albrecht, JI. John I. Yoder, DA Phillips, Asjad Ali, Julie C. Zinnert, Balasubramaniam Muthukumar, et al. 2014. "Perfil Metabólico y Marcadores Químicos de Castilleja Tenuiflora Benth . En Diferente Altitud." *Journal of Ethnopharmacology* 20(1).
- Amaliyah, Nur, Purbowatiningrum Ria Sarjono, Ngadiwiyana Ngadiwiyana, and Ismiyanto Ismiyanto. 2018. "Antibacterial Activity of Cinnamic Acid - Chitosan Encapsulation." *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi* 21(1):8–12. doi: 10.14710/jksa.21.1.8-12.
- Califano, F., T. Giovannello, P. Pantone, E. Campana, C. Parlapiano, F. Alegiani, G. M. Vincentelli, and P. Turchetti. 2000. "Clinical Importance of Thrombomodulin Serum Levels." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 4(3):59–66.
- Chuklin, S. M., B. Y. Pidhirnyi, and S. S. Chuklin. 2017. "Hemostasis Disturbances in Patients with Acute Pancreatitis and the Ways of Their Correction." *Bulletin of the Club of Pancreatologists* 36(2):11–19. doi: 10.33149/vkp.2017.02.02.
- De, P., M. Baltas, and F. Bedos-Belval. 2011. "Cinnamic Acid Derivatives as Anticancer Agents-A Review." *Current Medicinal Chemistry* 18(11):1672–1703. doi: 10.2174/092986711795471347.
- Gomes, Pedro de Sousa, Povilas Daugela, Lukas Poskevicius, Lorena Mariano, and Maria Helena Fernandes. 2019. "Molecular and Cellular Aspects of Socket Healing in the Absence and Presence of Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: A Focused Review." *Journal of Oral and Maxillofacial Research* 10(3). doi: 10.5037/jomr.2019.10302.
- Gunia-Krzyżak, A., K. Słoczyńska, J. Popiół, P. Koczurkiewicz, H. Marona, and E. Pękała. 2018. "Cinnamic Acid Derivatives in Cosmetics: Current Use and Future Prospects." *International Journal of Cosmetic Science* 40(4):356–66.
- Halim, Eliza, Hardinsyah Hardinsyah, Noorwati Sutandyo, Ahmad Sulaeman, Made Artika, and

- Yahdiana Harahap. 2013. "KAJIAN BIOAKTIF DAN ZAT GIZI PROPOLIS INDONESIA DAN BRASIL." *Jurnal Gizi Dan Pangan* 7(1):1. doi: 10.25182/jgp.2012.7.1.1-7.
- Hilaria, Maria, and Adrianus L. Uhe. 2014. "Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Propolis Terhadap Efek Penyembuhan Luka Bakar Pada Kulit Punggung Kelinci Newzealand." *Jurnal Info Kesehatan* 13(2).
- Iswanto, H., S. Kuswandari, and P. K. W. Mahendra. 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):80–85.
- Mamoun, John S., and Donato Napoletano. 2015. "Cracked Tooth Diagnosis and Treatment: An Alternative Paradigm." *European Journal of Dentistry* 9(2):293–303. doi: 10.4103/1305-7456.156840.
- Palta, Sanjeev, Richa Saroa, and Anshu Palta. 2014. "Overview of the Coagulation System." *Indian Journal of Anaesthesia* 58(5):515–23.
- Pasupuleti, Visweswara Rao, Lakshmi Sammugam, Nagesvari Ramesh, and Siew Hua Gan. 2017. "Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017.
- Periyah, Mercy Halleluyah, Ahmad Sukari Halim, and Arman Zaharil Mat Saad. 2017. "Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis." *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 11(4):319–27.
- Polderdijk, Stéphanie G. I., Trevor P. Baglin, and James A. Huntington. 2017. "Targeting Activated Protein C to Treat Hemophilia." *Current Opinion in Hematology* 24(5):446–52.
- Pontiki, Eleni, Dimitra Hadjipavlou-Litina, Konstantinos Litinas, and George Geromichalos. 2014. "Novel Cinnamic Acid Derivatives as Antioxidant and Anticancer Agents: Design, Synthesis and Modeling Studies." *Molecules* 19(7):9655–74. doi: 10.3390/molecules19079655.
- Pratama, Arvenda Rezky, Nasrul Wathoni, and Taofik Rusdiana. 2017. "Peranan Faktor Pertumbuhan Terhadap Penyembuhan Luka Diabetes : Review." *Farmaka* 15(2):43–53.
- Rao, Pasupuleti Visweswara, and Siew Hua Gan. 2014. "Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014.
- Ruggeri, Zaverio M., and G. Loredana Mendolicchio. 2007. "Adhesion Mechanisms in Platelet Function." *Circulation Research* 100(12):1673–85.
- Setiawan, Felicia Fraulein, and Enade Perdana Istyastono. 2015. "Uji In Silico Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa." *Jurnal Farmasi Sains Dan Komunitas* 12(2):77–80.
- Sova, M. 2012. "Antioxidant and Antimicrobial Activities of Cinnamic Acid Derivatives." *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 12(8):749–67. doi: 10.2174/138955712801264792.
- Sports, Snow, Consumption Dilemma, and Promotion Strategy. 2019. "EVALUASI JARINGAN DALAM STUDI IN VIVO PEMBERIAN EKSTRAK PROPOLIS PADA MODEL LUKA INFEKS." *Artikel Majalah Biomorfologi* 5(7):21–36.
- Srinivas, Baratam, Pradipta Das, Moumita Maity Rana, Abdul Qahar Qureshi, Kedar C. Vaidya, and Shaikh Junaid Ahmed Raziuddin. 2018. "Wound Healing and Bone Regeneration in Postextraction Sockets with and without Platelet-Rich Fibrin." *Annals of Maxillofacial Surgery* 8(1):28–34. doi: 10.4103/ams.ams\_153\_17.
- Tottoli, Erika Maria, Rossella Dorati, Ida Genta, Enrica Chiesa, Silvia Pisani, and Bice Conti. 2020. "Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration." *Pharmaceutics* 12(8):1–30.
- Wagh, Vijay D. 2013. "Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials." *Advances in Pharmacological Sciences* 2013.
- Weisel, John W., and Rustem I. Litvinov. 2017. "Fibrin Formation, Structure and Properties." *Sub-Cellular Biochemistry* 82:405–56. doi: 10.1007/978-3-319-49674-0\_13.
- Yusuf, Bangun Azhari, Aziz Djamal, and Asterina Asterina. 2015. "Perbedaan Daya Hambat Bakteri Dari Propolis Cair Yang Ada Di Pasaran Terhadap Escherichia Coli Dan Staphylococcus Aureus Secara In Vitro." *Jurnal Kesehatan Andalas* 4(3). doi: 10.25077/jka.v4i3.373.