PENGARUH GEL EKSTRAK ETANOL BIJI KEDELAI (*Glycine max* (L.) Merill) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG PADA PENYEMBUHAN ULKUS TRAUMATIK MUKOSA LABIAL TIKUS PUTIH

Erni Widhi Astuti*, Nenny Prasetyaningrum, Miftakhul Cahyati**, Nur Permatasari****

*Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

**Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Brawijaya

Email: widhierniast@gmail.com, nennyprasetyaningrum@ymail.com, mifta.cahyati@yahoo.com, nungky.permatasari@gmail.com

ABSTRAK

Ulkus traumatik merupakan ulkus pada rongga mulut yang disebabkan oleh trauma. Sel makrofag pada penyembuhan luka berperan dalam fagositosis, sekresi sitokin dan growth factor. Gel ekstrak etanol biji kedelai mengandung isoflavon yang dapat meningkatkan TGF- β. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah gel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine max* (L.) Merill) berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih. Metode yang digunakan adalah true experimental menggunakan *Randomized Post Test Only Controlled Group design* secara in vivo. Penelitian ini dibagi menjadi 8 kelompok dengan 2 time series yaitu 2 dan 6 hari. Dosis gel ekstrak etanol biji kedelai yang digunakan yaitu 0%, 40%, 60%, dan 80%. Setelah pengorbanan, jaringan ulkus diambil dan dilakukan pewarnaan *Hematoxylin Eosin*, kemudian sel makrofag diamati menggunakan mikroskop digital. Hasil *Post Hoc Tukey* menunjukkan bahwa gel ekstrak etanol biji kedelai dengan konsentrasi 80% secara signifikan berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih dibandingkan kelompok lain pada hari ke-2 dan 6. Makrofag mencapai puncak pada hari ke-2 dan menurun pada hari ke-6. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak etanol biji kedelai berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih dan konsentrasi 80% efektif untuk penyembuhan ulkus traumatik.

Kata Kunci : Gel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine max* (L.) Merill), makrofag, ulkus traumatik.

ABSTRACT

Traumatic ulcers are oral ulcers caused by trauma. Macrophage cells in wound healing play a role in phagocytosis, cytokine secretion and growth factor. The soybean seeds ethanol extract gel contains isoflavones which can increase TGF-β. The aim of this study was to determine whether the soybean seeds (Glycine max (L.) Merill) ethanol extract gel had an effect on the number of macrophages in labial mucosa traumatic ulcer healing of white rats. The method used is true experimental using Randomized Post Test Only Controlled Group design in vivo. This study was divided into 8 groups with 2 time series, 2 and 6 days. The doses of ethanol extract of soybean seeds used were 0%, 40%, 60%, and 80%. After sacrifice, the ulcer tissue was taken and Hematoxylin Eosin staining was performed, then macrophage cells were observed using an digital microscope. The Post Hoc Tukey results showed that 80% soybean seeds ethanol extract gel with a significant effect on the number of macrophages in labial mucosa traumatic ulcer healing of white rats compared to other groups on days 2 and 6. Macrophages reach a peak on day 2 and decrease on day 6. Based on the results of the study, it can be concluded that the soybean seeds ethanol extract gel affects the number of macrophages in labial mucosa traumatic ulcer healing of white rats and an 80% concentration effective for healing traumatic ulcers.

Keywords: *Soybean seeds (Glycine max (L.) Merill) ethanol extract gel, macrophages, traumatic ulcers.*

repository.ub.ac.id

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Ulkus adalah lesi rongga mulut yang sering terjadi di jaringan lunak rongga mulut.[1] Ulkus yang disebabkan oleh trauma disebut ulkus traumatik. Ulkus traumatik dapat disebabkan oleh trauma fisik/mekanik, kimia, dan panas.[2] Ulkus traumatik biasanya berbentuk soliter yang disertai rasa nyeri dengan kemerahan disekitar tepi lesi dan putih-kekuningan pada bagian tengah lesi.[3] Proses penyembuhan ulkus traumatik berlangsung dalam beberapa hari sampai dengan dua minggu setelah faktor utama penyebab ulkus dihilangkan.[4]

Proses penyembuhan luka terdiri dari fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling.[5] Pada fase inflamasi, makrofag yang sebelumnya adalah monosit, bermigrasi ke ruang ekstraseluler dengan stimulasi dari faktor kemotaksis seperti TGF-β, fibronektin, komplemen, serum faktor, elastin, dan thrombin.[6] Makrofag dalam proses penyembuhan luka berperan penting dalam memfagositosis bakteri dan material asing serta memproduksi sitokin dan *growth factors* seperti TGF-β, TNF-α, PDGF, FGF2, VEFG, dan IL yang dapat mempengaruhi migrasi dan proliferasi fibroblas, produksi kolagen, reepitelisasi, dan angiogenesis.[5]

Kedelai merupakan salah satu tanaman yang mempunyai efek sebagai antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan yang didapatkan dari kandungan senyawa flavonoid khususnya isoflavon.[7] DEVON1 merupakan varietas kedelai yang memiliki kandungan isoflavon sebesar 2219,74 µg/g.[8] Kandungan isoflavon dalam kedelai khususnya glycitein dapat meningkatkan TGF-β.[9] TGF-β merupakan salah satu agen kemotaktif makrofag yang menarik makrofag ke daerah luka.[10]. Aplikasi obat topikal pada rongga mulut yang sering digunakan adalah dalam bentuk sediaan gel karena memiliki efek pendingin, terasa nyaman, daya lekat tinggi, tampilan jernih dan elegan.[11]

Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui pengaruh gel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine max* (L.) Merill) terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih.

METODOLOGI PENELITIAN

Rancangan dan Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *true experimental laboratorik* dengan rancangan *Randomized Post test Only Controlled Group Design* di laboratorium secara in-vivo. Penelitian ini dibagi menjadi 8 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 3 tikus dengan 2 *time* series. Sampel dipilih dengan menggunakan random sampling menggunakan teknik "Random *Assignment*". Kelompok K-(2) (kontrol negatif) adalah kelompok tikus dengan pemberian gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai selama 2 hari, kelompok P1(2), P2(2), dan P3(2) (kelompok perlakuan) adalah kelompok dengan pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai dengan konsentrasi berturut-turut 40%, 60%, dan 80% selama 2 hari. Kelompok K-(6) (kontrol negatif) adalah kelompok tikus dengan pemberian gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai selama 6 hari, kelompok P1(6), P2(6), dan P3(6) (kelompok perlakuan) adalah kelompok dengan pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai dengan konsentrasi berturut-turut 40%, 60%, dan 80% selama 6 hari.

Pembuatan Gel Ekstrak Etanol Biji Kedelai

Gel ekstrak etanol biji kedelai dibuat dari ekstrak biji kedelai DEVON1 dengan menggunakan teknik maserasi dengan pelarut etanol 96%. Pembuatan gel ekstrak etanol biji kedelai diawali dengan mendispersikan *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) kedalam akuades pada suhu 80°C, diaduk hingga terbentuk basis gel. Ekstrak etanol dan akuades ditambahkan kedalam basis dan diaduk hingga homogen, kemudian menambahkan metil paraben dan propil paraben, kemudian diaduk hingga homogen. Formulasi sediaan gel kedelai sebagai berikut[12]:

Tabel 1. Formulasi Gel Ekstrak Etanol Biji Kedelai

Bahan	Formula		
	40%	60%	80%
Ekstrak etanol biji kedelai (%)	40	60	80
HPMC (%)	5	5	5
Gliserin (%)	10	10	10
Metil Paraben (%)	0,3	0,3	0,3
Propil Paraben (%)	0,3	0,3	0,3
Aquadest (%)	100	100	100

Pembuatan Ulkus Traumatik

Hari pertama setelah masa adaptasi, hewan coba dianastesi menggunakan ketamin 1000 mg/10ml sebanyak 0,1 cc dan xylazin 20 mg/ml sebanyak 0,01 cc injeksi peritoneal. Selanjutnya, dilakukan pembuatan ulkus dengan menggunakan amalgam *stopper* yang penampangnya berukuran ±3 mm selama 1 detik yang telah dipanaskan di atas bunsen berbahan bakar spiritus selama 15 detik. Keesokan harinya dilakukan pengamatan, apabila sudah terbentuk ulkus ditandai dengan adanya lesi berbentuk bulat, berwarna putih dengan sentral kekuningan yang berisi eksudat fibrinosa dengan tepi kemerahan.[13]

Pemberian Gel Ekstrak Etanol Biji Kedelai

Pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai dilakukan setelah terbentuknya ulkus dengan mengoleskan tipis-tipis (0,05 ml) menggunakan *cotton buds* dengan frekuensi 2 kali sehari setiap pagi dan sore selama 2 dan 6 hari pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3). Sedangkan pada kelompok kontrol negatif, pemberian gel dilakukan dengan mengoleskan gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai tipis-tipis (0,05 ml) menggunakan *cotton buds* dengan frekuensi 2 kali sehari setiap pagi dan sore selama 2 dan 6 hari.

Pembedahan Hewan Coba

Setelah pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai selama 2 dan 6 hari, hewan coba dikorbankan dengan menggunakan ketamin dosis letal yaitu 0,9 ml injeksi peritoneal. Jaringan ulkus diswab dengan alkohol 70% lalu dilakukan eksisi pada bibir bawah daerah ulkus, kemudian dimasukkan ke dalam tabung berisi formalin 10% untuk fiksasi jaringan dan diberi label. Tikus dikuburkan dalam tanah dengan bantuan tenaga ahli dari laboratorium.

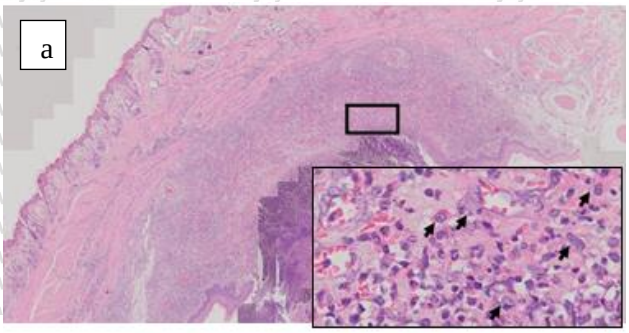
Penghitungan Jumlah Makrofag

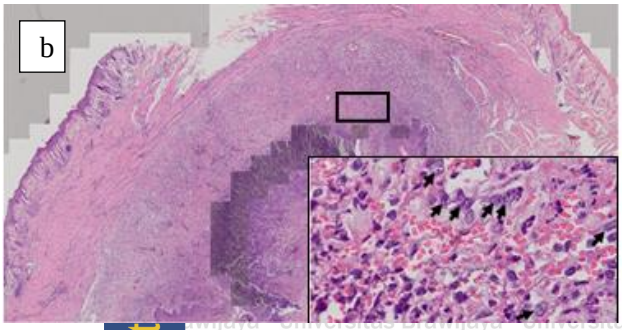
Makrofag memiliki ukuran 10-20 µm dengan bentuk oval, berinti bulat atau ginjal yang berwarna keunguan, dan bergranula.[14] Jumlah makrofag dihitung pada daerah radang mukosa oral tikus putih yang telah dibuat preparat/sediaan mikroskopis dengan pewarnaan *Haematoxcylin-Eosin* dan dilihat pada lima lapang pandang dengan menggunakan mikroskop digital OLYMPUS seri XC10 yang dilengkapi dengan software OLYVIA (*Viewer for Imaging Application*) dengan perbesaran 400x tiap lapang pandangnya. Hasil perhitungan dari lima pandang tersebut dirata-rata dari masing-masing kelompok tersebut.

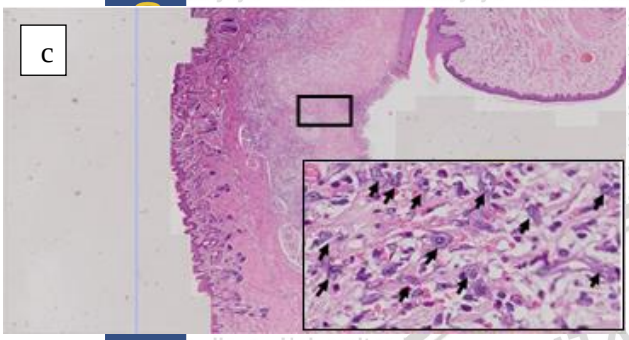
HASIL PENELITIAN

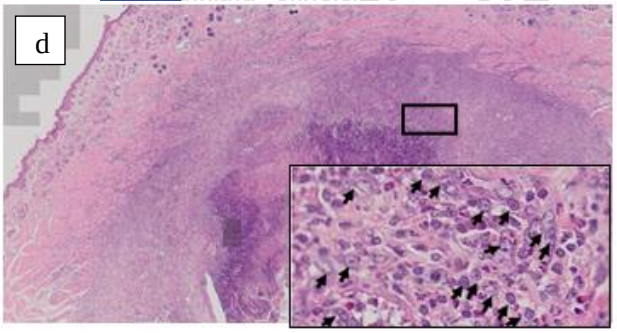
Berdasarkan hasil penelitian didapatkan penghitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 8,6 pada kelomok K-(2), kelompok P1(2) sebesar 10,8, kelompok P2(2) sebesar 13,6, sedangkan kelompok P3(2) sebesar 16,67. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag paling banyak pada hari ke-2 yaitu kelompok perlakuan P3(2) dan jumlah makrofag paling sedikit yaitu kelompok kontrol K-(2).

Gambar 1. Gambaran histologi sel makrofag hari ke-2 menggunakan mikroskop digital perbesaran 400x dengan pewarnaan *Haematoxcylin-Eosin*







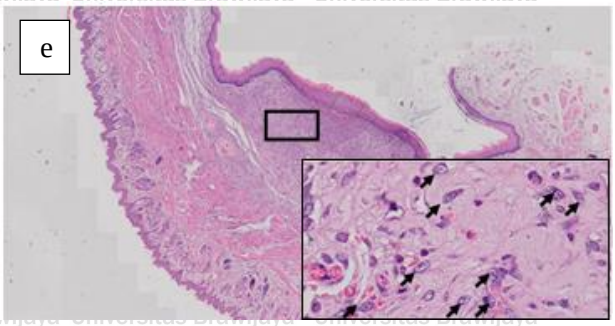


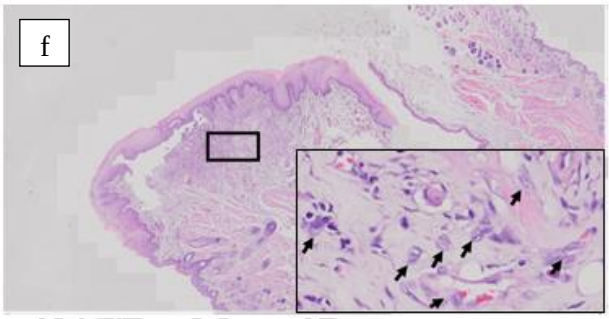
Keterangan:
Tanda panah hitam pada inset menunjukkan sel makrofag

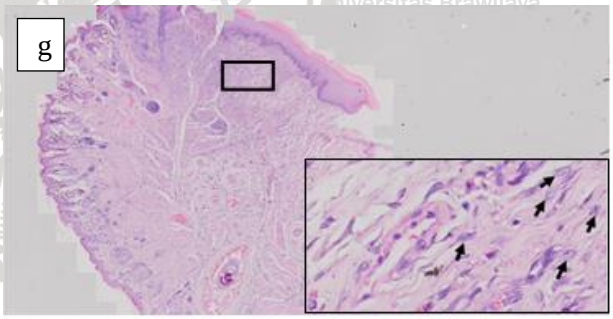
a) Kelompok kontrol negatif (K-(2)); pemberian gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai
b) Kelompok perlakuan 1 (P1(2)); pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai konsentrasi 40%
c) Kelompok perlakuan 2 (P2(2)); pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai konsentrasi 60%
d) Kelompok perlakuan 3 (P3(2)); pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai konsentrasi 80%

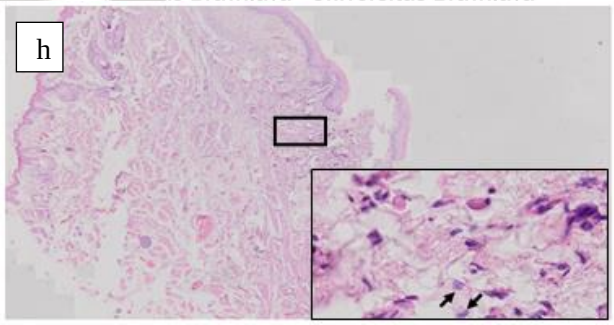
Pada kelompok K-(6) didapatkan penghitungan rata-rata jumlah makrofag sebesar 7,2, kelompok P1(6) sebesar 5,3, kelompok P2(6) sebesar 5, sedangkan kelompok P3(6) sebesar 2,2. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag paling banyak pada hari ke-6 yaitu kelompok kontrol K-(6) dan jumlah makrofag paling sedikit yaitu kelompok perlakuan P3(6).

Gambar 2. Gambaran histologi sel makrofag hari ke-6 menggunakan mikroskop digital perbesaran 400x dengan pewarnaan *Haematoxcylin-Eosin*







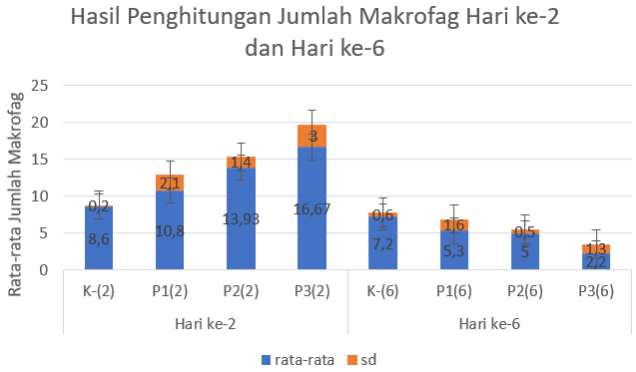


Keterangan:
Tanda panah hitam pada inset menunjukkan sel makrofag

e) Kelompok kontrol negatif (K-(6)); pemberian gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai
f) Kelompok perlakuan 1 (P1(6)); pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai konsentrasi 40%

g) Kelompok perlakuan 2 (P2(6)); pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai konsentrasi 60%
h) Kelompok perlakuan 3 (P3(6)); pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai konsentrasi 80%

Gambar 3. Diagram hasil penghitungan jumlah makrofag hari ke-2 dan hari ke-6



Uji *One Way* Anova

Uji *One Way* ANOVA bertujuan untuk mengevaluasi perbedaan nilai jumlah makrofag masing-masing kelompok. Uji *One Way* ANOVA menunjukkan nilai signifikasi pada hari ke-2 sebesar 0.005 dan hari ke-6 sebesar 0.004 ($p<0.05$), maka terdapat perbedaan rata-rata jumlah makrofag pada hari ke-2 dan 6.

Uji *Post Hoc* Tukey

Uji Pos Hoc Tukey menujukkan bahwa pada kelompok perlakuan 3 yang diberi gel ekstrak etanol biji kedelai 80% menunjukkan jumlah makrofag yang berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif yang diberi gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai dan kelompok perlakuan 1 yang diberi gel ekstrak etanol biji kedelai 40%, baik selama 2 maupun 6 hari.

Tabel 2. Hasil Uji *Post Hoc* Tukey Hari ke-2

Kelompok	Kelompok Pembanding	Nilai Sig.	Keterangan
K-(2)	P1(2)	0.552	Tidak Signifikan
	P2(2)	0.057	Tidak Signifikan
	P3(2)	0.004	Signifikan
P1(2)	P2(2)	0.366	Tidak Signifikan
	P3(2)	0.027	Signifikan
P2(2)	P3(2)	0.299	Tidak Signifikan

Keterangan:

K-(2); kelompok tikus dengan ulser dan pemberian gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai.

P1(2), P2(2),P3(2); kelompok tikus dengan ulser dan pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai dosis berturut-turut 40%, 60%, dan 80%.

Tabel 3. Hasil Uji *Post Hoc* Tukey Hari ke-6

Kelompok	Kelompok Pembanding	Nilai Sig.	Keterangan
K-(6)	P1(6)	0.258	Tidak Signifikan
	P2(6)	0.159	Tidak Signifikan
	P3(6)	0.003	Signifikan
P1(6)	P2(6)	0.983	Tidak Signifikan
	P3(6)	0.039	Signifikan
P2(6)	P3(6)	0.064	Tidak Signifikan

Keterangan:

K-(6); kelompok tikus dengan ulkus dan pemberian gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai.

P1(6), P2(6),P3(6); kelompok tikus dengan ulkus dan pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai dosis berturut-turut 40%, 60%, dan 80%.

Uji *Independent T-Test*

Berdasarkan uji *Independent T-Test* didapatkan perbedaan yang signifikan antar kelompok yang sama pada hari kedua dan keenam. Perbedaan nilai signifikansi terkecil (*2-tailed*) ditunjukkan kelompok perlakuan gel ekstrak etanol biji kedelai 60%, kemudian gel ekstrak etanol biji kedelai 80%, kelompok kontrol negatif dan terakhir kelompok gel ekstrak etanol biji kedelai 40%.

PEMBAHASAN

Tujuan dalam penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh gel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine max* (L.) Merill) terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih.

Pada penelitian hari ke-2, kelompok gel ekstrak etanol biji kedelai 80% memiliki jumlah makrofag yang paling signifikan dibandingkan kelompok lain

dihari kedua (lihat tabel 2). Peningkatan jumlah makrofag pada kelompok gel ekstrak etanol biji kedelai 80% dikarenakan oleh stimulasi dari kandungan biji kedelai yaitu isoflavon yang dapat meningkatkan produksi TGF-β.[9] TGF-β yang dilepaskan oleh platelet yang terdegranulasi merupakan salah satu agen kemotaktif makrofag yang akan menarik makrofag ke daerah luka.[5] Peningkatan pelepasan TGF-β oleh platelet akan membuat peningkatan infiltrasi sel makrofag ke daerah luka. Setelah menuju daerah luka, makrofag mulai aktif melakukan proses fagositosis dalam 48-72 jam setelah terjadinya luka. Makrofag pada fase inflamasi berperan memfagositosis bakteri dan material asing serta melepaskan sitokin dan *growth factor* yang akan menstimulasi fase proliferasi.[10] Peningkatan jumlah makrofag pada hari kedua secara berurutan dari kelompok gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai, kelompok gel ekstrak etanol biji kedelai 40%, 60%, kemudian 80%.

Pada hari ke-6, kelompok gel ekstrak etanol biji kedelai 80% memiliki jumlah makrofag yang paling signifikan dibandingkan kelompok lain pada hari ke-6 (lihat tabel 3). Sel makrofag pada fase inflamasi yang mengalami peningkatan, secara bertahap akan mengalami penurunan setelah 5 hari pasca luka. Apabila jumlah makrofag tidak menurun hal ini menandakan proses inflamasi masih terus berlanjut.[10] Penurunan jumlah makrofag dikarenakan jumlah makrofag telah mengalami kenaikan sehingga makrofag sebagai agen fagositosis mengalami apoptosis.[15]

Peningkatan jumlah makrofag oleh kandungan isoflavon biji kedelai pada hari kedua membuat peningkatan produksi sitokin dan *growth factor* seperti TNF-α dan TGF-β. Fase penyembuhan saling berkesinambungan, TGF-β selain sebagai *growth factor* juga memiliki peran sebagai *inhibitor* ataupun *activator*.[16] TGF-β dapat menurunkan migrasi makrofag dan TNF-α merupakan salah satu penginduksi kematian sel.[16][17] Jumlah makrofag menurun juga dikarenakan produksi TNF-α dan TGF-β yang diduga terstimulasi oleh isoflavon telah mencapai maksimal, sehingga akan menjadi *inhibitor* makrofag dengan cara mengambat RhoA. RhoA merupakan protein yang berperan dalam migrasi sel.[16] Penurunan jumlah makrofag pada hari keenam secara berurutan dari kelompok gel tanpa ekstrak etanol biji kedelai, kelompok gel ekstrak etanol biji kedelai 40%, 60%, kemudian 80%. Penurunan jumlah makrofag ini menandakan bahwa proses penyembuhan luka telah memasuki fase proliferasi sehingga proses penyembuhan luka juga semakin lebih cepat dari normalnya.

Hasil perbandingan antar kelompok yang sama pada hari kedua dan keenam terdapat perbedaan rata-rata yang siginifikan pada tiap kelompok yang dibandingkan. Hal ini membuktikan bahwa pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai yang mengandung isoflavon selama enam hari dapat menurunkan jumlah makrofag sehingga proses penyembuhan luka menjadi lebih cepat. Namun, dalam beberapa penelitian kandungan isoflavon dikhawatirkan memiliki efek negatif seperti karsinogenesis dan atrofi thymus.[7]

KESIMPULAN

1. Pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine Max* (L.) Merill) berpengaruh terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik tikus putih
2. Pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai 80% mempunyai rata-rata jumlah makrofag yang berbeda signifikan dibandingkan gel tanpa esktrak etanol biji kedelai, gel ekstrak etanol biji kedelai 40% dan 60% pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih hari ke-2.
3. Pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai 80% mempunyai rata-rata jumlah makrofag yang berbeda signifikan dibandingkan gel tanpa esktrak etanol biji kedelai, gel ekstrak etanol biji kedelai 40% dan 60% pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih hari ke-6.
4. Rata-rata jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial tikus putih memiliki perbedaan yang signifikan antara jumlah makrofag pada hari kedua dan pada hari keenam.
5. Hubungan dosis pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial

repository.ub.ac.id
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

tikus putih yaitu semakin tinggi konsentrasi gel ekstrak etanol biji kedelai, jumlah makrofag semakin mengalami penurunan.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek samping gel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine Max* (L.) Merill) terhadap penyembuhan ulkus traumatik apabila diaplikasikan pada manusia.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai variable lain yang terkait dan berperan dalam penyembuhan ulkus traumatik mukosa labial dengan pemberian gel ekstrak etanol biji kedelai (*Glycine Max* (L.) Merill).

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi J.A., Sciubba J.J, dan Jordan R.C. (2003). Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations, 4th Ed., Missouri: Saunders.
2. Greenberg M.S., Glick M., dan Ship J.A. (2008). Burket's Oral Medicine, 11th Ed., Hamilton: BC Daker Inc.
3. Laskaris, G. (2016). Atlas Saku Penyakit Mulut. (P.Siswasugiwnya, Trans.) Jakarta: EGC.
4. Langlais R.P., Miller C.S., dan Nield-Gehrig J.S. (2017). Atlas Berwarna Lesi Mulut yang Sering Ditemukan, 4th Ed., (T.Suta, Trans.) Jakarta: EGC.
5. Miloro M., Ghalli G.E., Larsen P.E., dan Waite P.D. (2004). Peterson's Principle of Oral and Maxillofacial Surgery, 2nd Ed., London: BC Deker Inc.
6. Monaco J.L., Lawrence W.T. (2003). Acute Wound Healing An Overview. Clinic in Plastic Surgery, 30: 1-12.
7. Yu J., X B., dan D C. (2016). Isoflavones: Anti-inflammatory Benefit and Possible Caveat. Nutrient, 6: 361.
8. Adie M. (2015). Devon1: Calon Varietas Kedelai mengandung Isoflavon Tinggi. [Online], http://balitkabi.litbang.pertanian.go.id/infotek/devon-1-calon-varietas-kedelai-mengandung-isoflavon-tinggi/ diakses pada 1 Agustus 2018.
9. Kim, Y.M., Huh, J.S., Lim, Y., Cho, M. (2015). Soy Isoflavone Glycitin (4'-Hydroxy-6-Methoxyisoflavone-7-D-Glucoside) Promotes Human Dermal Fibroblast Cell Proliferation and Migration via TGF-β Signaling, *Phytother Res*, 29: 757–769.
10. Velnar T., Bailey T., dan Smrkolj V. (2009). The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanism. The Journal of International Medical Research, 37: 1528-1542.
11. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. (2007). Buku Ajar Patologi. 7nd, Vol.1. Jakarta: EGC.
12. Ulfa N.R. (2016). Formulasi Ekstrak Biji Kedelai (Glycine max L.) dalam Sediaan Gel Menggunakan Basis HPMC: Uji Stabilitas Fisik dan Efek pada Kulit Manusia. [Online] http://eprints.ums.ac.id/40929/1/NASKAH%20PUBLIKASI.pdf diakses pada 23 Februari 2018.
13. Mendrofa, A.N., Karsini I., Mulawarmanti, D. (2015). Ekstrak Daun Mangrove (A. marina) Mempercepat Kesembuhan Ulkus Traumatikus. Dentofasial,14 (1): 11-14.
14. Ross M.H., Wojciech P. (2011). Histology: A Text and Atlas, 6th ed. Philadelphia.
15. Wynn T.A., Chawla A., dan Pollard J.W. (2014). Origin and Hallmarks of Macrophages: Development, Homeostasis, and Disease. Nature, 496(7446): 445-455.
16. Kim J.S., Kim J.G., Moon M.Y., Jeon C.Y., Won H.Y., Kim H.J., Jeon Y.J., Seo J.Y., Kim J.I., Kim J., Lee J.Y., Kim P.H., Park J.B. (2006). Transforming growth factor-β1 regulates macrophage migration via RhoA. BLOOD, 108(6):1821-1829.
17. Soeroso A. (2007). Sitokin. Jurnal Oftalmologi Indonesia, 3(5): 171-180.