

# **Pengaruh Ekstrak Tepung Tempe Kedelai Terhadap Sel Fibroblas Pada Penyembuhan Ulkus Traumatik Tikus *Sprague Dawley* Betina Yang Mengalami Defisiensi Estrogen**

## ***The Effect Of Soy Tempe Flour Extracts On Fibroblas Cells On The Healing Of Traumatic Ulkus Dawley Sprague Rats Which Have Deficiency Estrogen***

Dyah Triswari<sup>1</sup>

Billy Oddie Arveydo<sup>2</sup>

Dosen PSKG FKIK UMY<sup>1</sup>, Mahasiswa PSKG UMY<sup>2</sup>

**Abstract:** Estrogen has an important role in regulating the menstrual cycle and reproduction. Decreased estrogen hormone and secretions from the hormone progesterone can occur during menopause. The hormone estrogen can affect vascular permeability that has vasodilation. This change in permeability can cause bacterial invasion which causes irritation or infection in the oral cavity and can eventually cause ulcers. The role of fibroblasts on wound healing is responsible for preparing the production of protein structure products that will be used in the process of tissue reconstruction. To help overcome the problem regarding the deficiency of the hormone estrogen, namely by using phytoestrogen compounds in plants. Phytoestrogens can be classified as isoflavonoids and lignans. Isoflavones are a group of phytoestrogens which are similar to chemical structures similar to those of estrogen in mammals. Phytoestrogens have the same structure and function as endogenous estrogens. So it can be concluded that phytosterogen can reduce menopausal symptoms. Besides being able to reduce menopausal symptoms, the flavonoid content in phytoestrogens can inhibit cyclooxygenase or lipookigenase and inhibit leukocyte accumulation so that it can become anti-inflammatory in the process of wound healing. **Method:** This type of research is Experimental Laboratory in experimental animals with Sprague Dawley rats totaling 20 individuals divided into 4 treatment groups and 1 control group observed in several times namely 1 day, 3 days, 5 days and 7 days then seen changes in cell number fibroblasts in each group with a light microscope with a magnification of 100x with staining of hematoxylin-eosin (HE). **Results:** In the four samples of each treatment group when tested the statistical data showed that on the seventh day the statistical data showed that the significance value was 0.748 so that there were no significant differences between the five groups. **Conclusion:** Tempe Flour Extract Soybean has a significant effect on the traumatic ulcer healing process.

**Keywords:** Estrogen, Fitostrogen, Fibroblasts, Isoflavones, Lignans.

**Abstrak:** Estrogen memiliki peranan penting dalam mengatur siklus menstruasi dan reproduksi. Berkurangnya hormon estrogen dan sekresi dari hormon progesterone dapat terjadi pada masa menopause. Hormon estrogen dapat mempengaruhi permeabilitas vaskuler yang mengalami vasodilatasi. Perubahan permeabilitas ini dapat menyebabkan terjadinya invasi bakteri yang menjadi penyebab iritasi atau infeksi pada rongga mulut dan akhirnya dapat menyebabkan ulkus. Peran Fibroblas pada penyembuhan luka adalah bertanggungjawab dalam persiapan penghasilan produk struktur protein yang akan digunakan dalam proses rekonstruksi jaringan. Untuk membantu mengatasi permasalahan mengenai bekurnya hormon estrogen yaitu dengan menggunakan senyawa fitoestrogen pada tumbuhan. Fitoestrogen dapat digolongkan menjadi isoflavonoid dan lignan. Isoflavon merupakan suatu kelompok fitoestrogen yang memiliki kemiripan dengan struktur kimia yang mirip dengan estrogen pada mamalia. Fitoestrogen memiliki struktur dan fungsi yang sama dengan estrogen endogen. Sehingga dapat disimpulkan bahwa fitosterogen dapat mengurangi gejala menopause. Selain dapat mengurangi gejala menopause, kandungan flavonoid dalam fitoestrogen dapat menghambat siklooksigenase atau lipooksigenase dan menghambat akumulasi leukosit sehingga dapat menjadi antiinflamasi dalam proses penyembuhan luka. **Metode :** Jenis penelitian ini bersifat Eksperimental Laboratoris pada hewan coba tikus *Sprague Dawley* yang berjumlah 20 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok perlakuan dan 1 kelompok control yang diamati dalam beberapa waktu yaitu 1 hari, 3 hari, 5 hari dan 7 hari kemudian dilihat perubahan jumlah sel fibroblas pada masing-masing kelompok tersebut dengan mikroskop cahaya perbesaran 100x dengan pewarnaan *hematoksilin-eosin* (HE). **Hasil :** Pada keempat sampel masing masing kelompok perlakuan bila diuji data statistik menunjukkan pada hari ketujuh data statistik menunjukkan bahwa nilai signifikansi adalah 0,748 sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelima kelompok. **Kesimpulan :** Ekstrak Tepung Tempe Kedelai memiliki pengaruh yang signifikan terhadap proses penyembuhan ulkus traumatik .

**Kata Kunci :** Estrogen, Fitoestrogen, Fibroblas, Isoflavon, Lignan.

## PENDAHULUAN

Estrogen memiliki peranan penting dalam mengatur siklus menstruasi dan reproduksi (Jordan, V.C., 2004). Berkurangnya hormon estrogen dan sekresi dari hormon progesterone dapat terjadi pada masa menopause. Penurunan tersebut akan dapat mengakibatkan penurunan kepadatan dan kekuatan tulang diseluruh tubuh termasuk mandibular<sup>1</sup>.

Salah satu manifestasi pada rongga mulut pada wanita menopause adalah sensasi rasa terbakar, perubahan indraperasa, mulut kering (Xerostomia) dan gingiva bengkak, memerah serta mudah berdarah<sup>2</sup>.

Hormon estrogen dapat mempengaruhi permeabilitas vaskuler yang mengalami vasodilatasi. Perubahan permeabilitas ini dapat menyebabkan terjadinya invasi bakteri yang menjadi penyebab iritasi atau infeksi pada rongga mulut dan akhirnya dapat menyebabkan ulkus<sup>3</sup>. Ulkus Traumatik sering dianggap sebagai bentuk mekanis dari cedera akut maupun kronis yang dapat mengakibatkan hilangnya seluruh lapisan epitel. Gambaran klinis dari ulkus adalah memiliki permukaan yang halus, eritema dengan dasar kekuningan dan memiliki tepian yang berwarna merah tanpa indurasi<sup>4</sup>.

Dalam proses penyembuhan luka atau peradangan terdiri dari beberapa fase yaitu: Fase homeostatis, inflamasi, proliferasi dan maturasi. Pada fase proliferasi akan terjadi peningkatan jumlah sel salah satunya pada sel fibroblas. Fibroblas akan menghasilkan

kolagen yang berfungsi membentuk cikal bakal suatu jaringan baru dan fibroblas juga mempengaruhi dalam proses reepitelisasi yang nantinya akan menutup luka. Peran Fibroblas pada penyembuhan luka adalah bertanggungjawab dalam persiapan penghasilan produk struktur protein yang akan digunakan dalam proses rekonstruksi jaringan<sup>5</sup>.

Untuk membantu mengatasi permasalahan mengenai bekurangnya hormon estrogen yaitu dengan menggunakan senyawa fitoestrogen pada tumbuhan. Fitoestrogen dapat digolongkan menjadi isoflavonoid dan lignan. Isoflavonoid terdapat pada kedelai dan semua olahan dari padi, kentang, buah dan sayur. Sedangkan lignan adalah komponen minor dari dinding sel, serat pada biji, buah, sayur, padi dan kacang-kacangan<sup>6</sup>. Fitoestrogen memiliki struktur dan fungsi yang sama dengan estrogen endogen. Sehingga dapat disimpulkan bahwa fitosterogen dapat mengurangi gejala menopause<sup>7</sup>. Selain dapat mengurangi gejala menopause, kandungan flavonoid dalam fitoestrogen dapat menghambat siklooksigenase atau lipooksigenase dan menghambat akumulasi leukosit sehingga dapat menjadi antiinflamasi dalam proses penyembuhan luka<sup>8</sup>.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti merasa tertarik untuk meneliti bagaimana pengaruh Ekstrak Tepung Tempe Kedelai terhadap sel Fibroblas pada proses Inflamasi Ulkus Traumatik Tikus Sprague Dawley betina yang mengalami Defisiensi Estrogen.

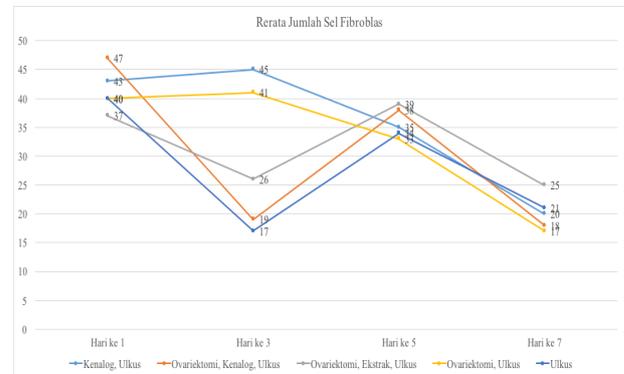
## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian yang bersifat *eksperimental* pada hewan coba. Subyek dari penelitian ini adalah hewan uji dengan tikus *Sprague-Dawley* betina umur 3 bulan dengan berat badan  $\pm$  170-200 gram sebanyak 20 tikus. Subyek penelitian ini akan di bagi menjadi 5 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol dan 4 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Kelompok kontrol (tanpa ovariectomi, induksi ulkus traumatik, tanpa diberi kenalog dan tanpa ekstrak tepung tempe kedelai), kelompok perlakuan 1 (tanpa ovariectomi, induksi ulkus traumatik, diberi kenalog, tanpa diberi ekstrak tepung tempe kedelai), kelompok perlakuan 2 (ovariectomi, induksi ulkus traumatik, diberi kenalog dan tanpa ekstrak tepung tempe kedelai), kelompok perlakuan 3 (ovariectomi, induksi ulkus traumatik, tanpa kenalog dan diberi ekstrak tepung tempe kedelai), kelompok 4 (ovariectomi, induksi ulkus traumatik, tanpa kenalog, tanpa ekstrak tepung tempe kedelai). Kemudian diamati pada hari ke 1, 3, 5 dan 7 paska induksi ulkus. Proses pengamatan ini dilihat menggunakan *mikroskop* cahaya dengan perbesaran 100x melalui sel fibroblas yaitu sel besar, gepeng, bercabang-cabang, dari samping terlihat berbentuk gelendong atau fusiform. Cabang-cabangnya berbentuk langsing. Pada kebanyakan sediaan histologi, batas sel tidak nyata dan ciri inti merupakan pedoman untuk mengenalnya. Inti lonjong atau memanjang dan diliputi membran inti

halus dengan satu atau dua anak inti jelas, dan sedikit granula kromatin halus.

## HASIL

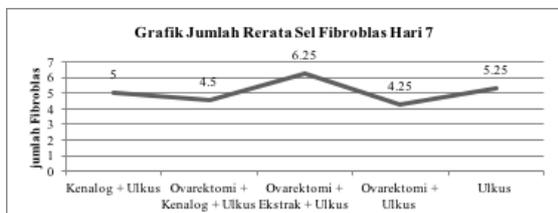
**Gambar 1.** Grafik Perbedaan Jumlah Rata-Rata sel Fibroblas



Berdasarkan gambar 1 diatas menunjukkan perbedaan jumlah sel fibroblas pada masing masing kelompok pada hari ke 1,3,5 dan 7 paska induksi ulkus traumatik. Kelompok ovariectomi, kenalog dan ulkus merupakan kelompok dengan jumlah sel fibroblas terbanyak pada hari ke-1 dan terjadi penurunan pada hari ke-3 dan meningkat pada hari ke-5 serta menurun pada hari selanjutnya. Kelompok dengan perlakuan kenalog dan ulkus menempati urutan kedua tertinggi pada hari pertama, kemudian meningkat pada hari ke-3 dan menurun pada hari selanjutnya. Kelompok ovariectomi dan ulkus serta kelompok perlakuan ulkus berada pada urutan ketiga tertinggi dihari ke-1. Kedua kelompok perlakuan ini berbeda polanya. Pada kelompok perlakuan ovariectomi dan ulkus meningkat pada hari ke-3 dan menurun pada hari selanjutnya, sedangkan pada kelompok perlakuan ulkus menurun pada ke-3 dan meningkat pada hari ke-5 serta menurun pada hari selanjutnya. Pada kelompok ovariectomi, ekstrak dan ulkus menempati urutan terendah dibandingkan dengan kelompok lainnya pada hari ke-1

kemudian terjadi penurunan pada hari ke-3 dan meningkat pada hari ke-5 serta menurun pada hari selanjutnya.

**Gambar 2.** Grafik jumlah Rata-Rata sel Fibroblas di Hari ke 7



Hasil rerata jumlah sel Fibroblast menunjukkan kelompok perlakuan Ovariektomi, Ekstrak Tepung Tempe Kedelai dan Ulkus memiliki nilai lebih tinggi dibandingkan kelompok lain dilihat bila dilihat dari hari ke 7 yaitu sebanyak 6,25 yang diperoleh dari rerata 4 lapang pandang. Data tersebut kemudian dianalisa menggunakan Oneway ANOVA jika distribusi data normal, dan menggunakan kruskal wallis jika data yang didapat tidak normal. Uji normalitas data adalah untuk menguji apakah data penelitian terdistribusi normal atau tidak.

**Tabel 1.** Hasil Uji Normalitas Sapiro Wilk jumlah Sel Fibroblas hari ke 7

kelompok		Shapiro-Wilk		
jumlah_sel		Statistic	df	Sig.
Kenalog, Ulkus		,927	4	,577
Ovariektomi, Kenalog, Ulkus		,993	4	,972
Ovariektomi, Ekstrak, Ulkus		,849	4	,224
Ovariektomi, Ulkus		,849	4	,224
Ulkus		,789	4	,084

Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa status uji masing-masing sampel kelompok Kenalog dan Ulkus adalah 0,577 , kelompok Ovariektomi, Kenalog dan Ulkus adalah 0,972 , Kelompok Ovariektomi, Ekstrak Tepung Tempe Kedelai dan Pemberian Ulkus adalah 0,224 , Kelompok

Ovariektomi dan Ulkus adalah 0,224 dan Kelompok Ulkus adalah 0,084. Hasil nilai probabilitas pada tabel menunjukkan bahwa seluruh kelompok nilai  $P > 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak yang berarti hasil distribusi data normal sehingga menggunakan uji data One Way ANOVA

**Tabel 2.** Uji Statistik One Way ANOVA hari ke 7

	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2,425	,483	,748
Within Groups	5,017		
Total			

Berdasarkan tabel 3 uji Oneway Anova menunjukkan nilai Sig. Untuk kelima kelompok adalah 0,748 , dimana p value  $> 0,05$  nilai tersebut menunjukkan bahwa  $H_0$  di terima sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelima kelompok.

**Gambar 3.** Rata-rata Konsentrasi Estrogen Darah Hewan Uji

Kelompok	Rata-rata konsentrasi estrogen dalam darah (ng/L)		
	Hari ke-8	Hari ke-16	Hari ke-47
Kenalog, Ulkus	16.0425	-	14.3625
Ovariektomi, Kenalog, Ulkus	11.1525	10.6425	10.4125
Ovariektomi, Ekstrak, Ulkus	12.9500	9.4800	13.7975
Ovariektomi, Ulkus	11.5625	11.1925	6.4200
Ulkus	15.0125	-	13.8400

Keterangan :

Kelompok 1 : Kelompok perlakuan Kenalog dan Ulkus

Kelompok 2 : Kelompok perlakuan Ovariektomi, Kenalog dan Ulkus

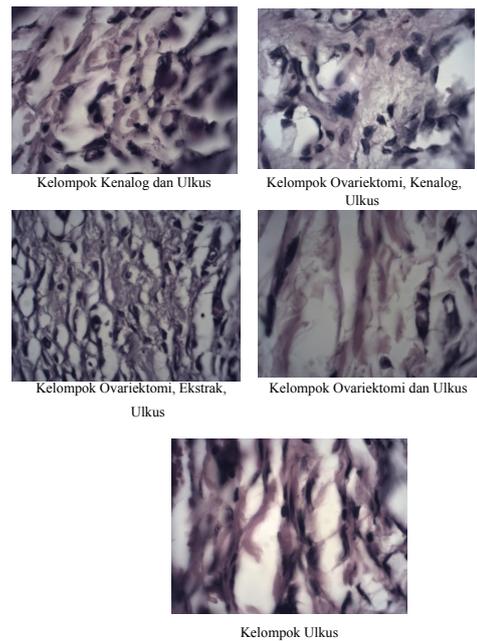
Kelompok 3 : Kelompok perlakuan Ovariektomi, Ekstrak dan Ulkus

Kelompok 4 : Kelompok perlakuan Ovariectomi dan Ulkus

Kelompok 5 : Kelompok perlakuan Ulkus (Kontrol)

Pada tabel diatas didapatkan rata-rata konsentrasi estrogen tertinggi pada hari ke-8 adalah kelompok 1 (Kenalog dan Ulkus) sebesar 16.0425 diikuti oleh kelompok 5 (Ulkus) sebesar 15.0125 kemudian kelompok 3 (Ovariectomi, Ekstrak dan Ulkus) sebesar 12.9500 lalu kelompok 4 (Ovariectomi dan Ulkus) sebesar 11.5625 serta kelompok 2 (Ovariectomi, Kenalog dan Ulkus) sebesar 11.1525. Pada hari ke-16 kelompok 2 (Ovariectomi, Kenalog dan Ulkus) mengalami penurunan rata-rata konsentrasi estrogen menjadi 10.6425 sedangkan kelompok 3 (Ovariectomi, Ekstrak dan Ulkus) mengalami penurunan menjadi 9.4800 serta kelompok 4 (Ovariectomi dan Ulkus) mengalami penurunan menjadi 11.1925. Pada hari ke-47 kelompok 1 (Kenalog dan Ulkus) mengalami penurunan rata-rata konsentrasi estrogen menjadi 14.3625 kemudian pada kelompok 2 (Ovariectomi, Kenalog dan Ulkus) juga mengalami penurunan menjadi 10.4125 lalu pada kelompok 3 (Ovariectomi, Ekstrak dan Ulkus) mengalami penurunan menjadi 13.7975 dan pada kelompok 4 (Ovariectomi dan Ulkus) mengalami penurunan menjadi 6.4200 serta pada kelompok 5 (Ulkus) mengalami penurunan pada rata-rata konsentrasi hormon estrogen menjadi 13.8400.

Tabel 3. Hasil Preparat Histologi Sel Fibroblas perbesaran 100x Hari ke 7



## PEMBAHASAN

Berdasarkan gambar 1 ditemukan persamaan bahwa seluruh kelompok meingkat pada hari ke 5, namun tidak untuk kelompok 1 (Kenalog dan Ulkus) dan kelompok 4 (Ovariectomi dan Ulkus). Kedua kelompok tersebut meningkat pada hari ke 3 dan menurun pada hari selanjutnya. Pada kelompok 1 yaitu pemberian kenalog dan ulkus memiliki perubahan pola penyembuhan luka yang mengalami peningkatan jumlah sel fibroblas yang dilihat dari hari ke 1 hingga ke 3 dan pada hari selanjutnya mengalami penurunan. Hal ini disebabkan karena pengaruh kenalog yang mengandung *Triamcinolone Acetonide* yaitu Kortikosteroid sintetik yang memiliki efek anti inflamasi, anti gatal dan anti alergi. Kenalog merupakan steroid topical yang berfungsi sebagai anti inflamasi yaitu meredakan peradangan seperti lesi inflamasi dan lesi ulseratif oral serta *covering agent* yang dapat mengurangi

rasa sakit<sup>9</sup>. Sedangkan pada kelompok 2 yaitu pemberian ovariektomi, Kenalog dan ulkus mengalami penurunan pada hari ke 3 lalu pada hari selanjutnya mengalami peningkatan yang dilihat dari jumlah sel fibroblasnya. Hal ini disebabkan karena tidak adanya hormon estrogen pada tikus tersebut karena proses ovariektomi, sehingga sedikit mengalami keterlambatan pada proses penyembuhan luka ulkus. Hormon estrogen dapat mempengaruhi permeabilitas vaskuler yang mengalami vasodilatasi. Perubahan permeabilitas ini dapat menyebabkan terjadinya invasi bakteri yang menjadi penyebab iritasi atau infeksi pada rongga mulut<sup>10</sup>.

Kelompok 3 yaitu pemberian Ovariektomi, Ekstrak Tepung Tempe Kedelai dan Ulkus serta Kelompok 5 yaitu perlakuan ulkus memiliki persamaan hasil yaitu terjadi penurunan pada hari ke 3 dan meningkat pada hari selanjutnya. Hal ini membuktikan bahwa pengaruh fitoestrogen pada ekstrak tepung tempe kedelai memiliki persamaan dengan estrogen alami didalam tubuh. Hal ini juga dibuktikan dengan data estrogen antara kelompok 3 dan kelompok 5 yang memiliki persamaan hasil yang hampir mirip pada hari ke-47 (Paska Pemberian Ekstrak Tepung Tempe Kedelai). Fitoestrogen dapat digolongkan menjadi isoflavonoid dan lignin. Kandungan flavonoid dalam fitoestrogen dapat menghambat siklooksigenase atau lipooksigenase dan menghambat akumulasi leukosit sehingga dapat menjadi antiinflamasi dalam proses penyembuhan luka<sup>11</sup>. Struktur kimia fitoestrogen yang paling khas yaitu adanya cincin fenolik yang

merupakan syarat ikatan pada reseptor estrogen. Cincin fenolik inilah yang menjadikan fitoestrogen dapat bekerja seperti estrogen di dalam tubuh. Fitoestrogen ini bersifat paradoxal yang memiliki efek estrogenic dan antiestrogenik (antagonis terhadap estrogen) tergantung pada kadar estrogen dalam tubuh. Kadar estrogen yang tinggi dapat menyebabkan fitoestrogen memiliki efek antiestrogenik dengan cara mengikat reseptor dan mengadakan blocking terhadap molekul estrogen. Sebaliknya dalam keadaan defisiensi estrogen, fitostrogen akan mempunyai efek estrogenic dengan menggantikan estrogen untuk mengikat reseptor<sup>6</sup>.

Berdasarkan hasil uji Normalitas dapat diketahui bahwa data hari ke 7 berdistribusi normal sehingga menggunakan uji One Way ANOVA. Hasil pada hari ke 7 adalah tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada masing-masing kelompok. Hal ini disebabkan karena sel fibroblas meningkat secara signifikan pada masing-masing kelompok, sehingga jumlah sel fibroblast hampir sama pada masing-masing kelompok. Sintesis kolagen oleh fibroblas dimulai sejak awal proses penyembuhan luka (hari ke-3 sampai hari ke-5) dan berlanjut selama beberapa minggu tergantung pada ukuran lukanya<sup>12</sup>.

## **KESIMPULAN**

Ekstrak Tepung Tempe Kedelai memiliki pengaruh pada penyembuhan Ulkus Traumatik dilihat dari jumlah sel Fibroblas yang mengalami peningkatan dan penurunan. Pemberian ovariektomi

terbukti dapat menurunkan hormon estrogen dilihat dari masing-masing kelompok selama 30 hari.

## **SARAN**

Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan pengamatan dengan waktu lebih lama terkait penyembuhan luka hingga sembuh. Perlu diperhatikan pada saat melakukan proses penyayatan luka (Ulkus Traumatik) mengenai ukuran dan panjang luka pada masing-masing tikus. Perlu diperhatikan mengenai pemotongan atau pengambilan sampel gingiva pada masing-masing tikus terkait lebar dan panjang.

## DAFTAR PUSTAKA

---

- <sup>1</sup> Meurman, J.H., Tarkkila, L., and Tiitinen, A. 2009. The Menopause and Oral Health. *Maturitas*. 63: 56-62.
- <sup>2</sup> Raudah, Laillyza, M., & Kaidah, S. 2014. Gambaran Klinis Xerostomia pada Wanita Menopause Di Kelurahan Sungai Paring Kecamatan Martapura. *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi*. Vol 2. No 2. September 2014.
- <sup>3</sup> Sumintarti & Marlina. 2012. Hubungan antara level Estradiol dan Progesterone dengan Stomatitis aftosa Rekuen. Makassar: FKG Universitas Hasanuddin.
- <sup>4</sup> Sella & Rizal, M.F. 2011. Treatment of Lingual Traumatic Ulcer Accompanied with Fungal Infections. Jakarta: Faculty of Dentistry Indonesia University.
- <sup>5</sup> Sumbayak, E.M. 2016. Fibroblas : Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. Jakarta: FK UKRIDA. Vol. 21, No. 57.
- <sup>6</sup> Whitten, Patricia L. dan H.B. Pattisaul, 2001. Cross-species dan interassay Comparison of Phytoestrogen Action. *Environmental Health Perspectives Supplements*. Volume 109. Departemen Anthropology and Center for Behavioural Neuroscience Emory University. Atlanta. Georgia USA.
- <sup>7</sup> Ariyanti, H. . 2016. Pengaruh Fitoesterogen Terhadap Gejala Menopause. Vol 5 No 5. Desember 2016. <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/download/914/728>
- <sup>8</sup> Ramadhani, N. & Sumiwi, S.A. 2017. Aktivitas Antiinflamasi berbagai Tanaman diduga berasal dari Flavonoid. Bandung: Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.
- <sup>9</sup> Tantawi A dkk. 2014. Stomatitis Aphthosa Rekuren (SAR) Minor Multiple Pre Menstruasi (Laporan Kasus). FKG Universitas Baiturrahmah. *ODONTO Dental Jurnal*. Vol. 1, No. 2.
- <sup>10</sup> Sumintarti & Marlina. 2012. Hubungan antara level Estradiol dan Progesterone dengan Stomatitis aftosa Rekuen. Makassar: FKG Universitas Hasanuddin
- <sup>11</sup> Ramadhani, N. & Sumiwi, S.A. 2017. Aktivitas Antiinflamasi berbagai Tanaman diduga berasal dari Flavonoid. Bandung: Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.
- <sup>12</sup> Ambiyani, W. 2013. Pemberian salep ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L) meningkatkan proses regenerasi jaringan luka pada tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. Tesis Bidang Ilmu : Biomedik, Universitas Udayana, Bali.