

RESEARCH ARTICLE

Efektivitas ekstrak etanol teripang emas terhadap ekspresi endoglin pada fase maturasi penyembuhan tikus yang mengalami ulkus traumatikus

(The Effectiveness of Golden Sea Cucumber Ethanol Extract on The Expression of Endoglin in The Maturation Phase of Healing Mice With Traumatic Ulcers)

Rima Parwati Sari, Endah Wahjuningsih
Department of Oral Biology, University of Hang Tuah
Surabaya, Indonesia

ABSTRACT

Background: The traumatic ulcer is the most common oral soft tissue lesion that cause physiologic disorder (pain) in patients, so it need a medicine to improving healing process. *Stichopus hermanii* contains glycosaminoglycans, omega-3 and other agents that accelerate wound healing. Their influence againts signaling cell for proliferation and angiogenic for healing procces. Endoglin plays in a number of cellu- lar processes and the elevated expression during wound healing. **Purpose:** Knowing the effectivity of ethanol extract of *Stichopus hermanii* towards the expression on traumatic ulcer maturation phase in oral mucosa. **Materials and Methods:** The research subjects were forty eight wistar rats divided into 6 groups. Traumatic ulcer was made in the center-rat's-labial-mucosa. The X_1 group was smeared with sterilized aquades as the control group. The X_2 was smeared with 0,2% hialuronic acid, X_3 with 60% ethanol extract, and X_4 with 80% ethanol extract. They were smeared once a day during 4 days. On the sixth day, the rat's labial mucosa was biopsied to make histological preparation in order to study the amount of fibroblast. **Results:** Kruskal-Wallis test showed not significant difference ($p=0,000$) after applying *Stichopus hermanii* extract for expression of endoglin in **Conclusions:** ethanol extract *Stichopus hermanii* not effective for expression of endoglin on traumatic ulcer maturation phase in healing procces.

Keywords: *Stichopus hermanii*, ulcer healing, endoglin and traumatic ulcer.

Correspondence: Rima Parwati Sari, Bagian Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim No. 150, Surabaya, Email: rima.sari@yahoo.com

PENDAHULUAN

Ulser merupakan lesi umum yang dijumpai pada pasien kedokteran gigi, didefinisikan sebagai erosi yang umumnya berupa kerusakan superfisial yang menyebabkan hilangnya epitel rongga mulut oleh karena berbagai penyebab.¹

Ulser yang paling sering terjadi dalam masyarakat adalah ulkus traumatikus dan *Stomatitis Aphthosa Recurrent* (SAR). Masyarakat sering menganggap kedua ulser ini sama dan menyebut keduanya sebagai sariawan, karena ulkus traumatikus dan SAR memiliki gambaran klinis yang serupa.² Perbedaannya pada ulkus traumatikus harus ada riwayat trauma atau penyebab trauma, sedangkan pada SAR biasanya timbul dengan sendirinya karena keadaan yang multifaktorial, walaupun terkadang juga dapat dipicu oleh trauma.¹

Lesi ini dapat sembuh dengan sendirinya dalam waktu 7 sampai 10 hari, namun karena berada di rongga mulut, maka dapat menyebabkan nafsu makan menurun dan kemungkinan proses penyembuhan luka terganggu. Pengobatan yang dapat dilakukan hanyalah bersifat simptomatis, dengan mengurangi rasa sakit dan mengeliminasi faktor kemungkinan penyebab terjadinya ulser.³ Upaya mempercepat penyembuhan luka mulai digunakan dengan menggunakan obat kimia yang berbahan dasar asam hyaluronat yang merupakan suatu komponen glykosaminoglikan (GAGs) yang banyak ditemukan pada matriks ekstraseluler.⁴ Selain asam hyaluronat, komponen lain dari GAGs yang banyak ditemukan pada matriks ekstraseluler adalah kondroitin sulfat. Namun pemanfaatannya masih digunakan

dalam pengobatan nyeri sendi, seperti osteoarthritis.⁵

Teripang merupakan kekayaan alam yang belum banyak dieksplorasi terutama di bidang kedokteran gigi. Teripang ini banyak jenisnya, diantaranya adalah teripang pasir, teripang keling, teripang emas. Namun dari berbagai macam teripang tersebut yang banyak kandungan protein dan kolagennya adalah teripang emas ($\pm 80\%$), selain kandungan tersebut juga terdapat GAGs (kondroitin sulfat) dan CGF.^{6,7} Hal ini terbukti pada penelitian sebelumnya dimana pada uji karakterisasi menunjukkan hasil dimana teripang emas mempunyai kandungan GAGs yang lengkap, yaitu Asam Hialuronat, Kondroitin Sulfat, Dermatan Sulfat, Heparin, Heparan Sulfat, dimana konsentrasi yang paling tinggi adalah dermatan sulfat.⁸

MATERI DAN METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah *true experimental*. Rancangan penelitian adalah *the post test only control group design*. Penelitian ini menggunakan parameter jumlah fibroblas pada fase maturasi. Sampel yang digunakan adalah tikus wistar yang memiliki kesehatan fisik yang berjumlah 48 ekor, sampel diambil secara *simple random sampling* dan terbagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol (X_1), kelompok asam hyaluronat 0,2% (X_2), kelompok ekstrak kasar teripang emas 60% (X_3) dan 80% (X_4) serta kelompok ekstrak etanol teripang emas 60% (X_5) dan 80% (X_6). Tikus yang digunakan berjenis kelamin jantan, berat badan 200-300 g dengan usia sekitar 3 bulan. Tikus wistar diadaptasi selama 1 minggu dengan diberi makan dan

minum tiap hari. Lokasi penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah.

Alat-alat yang digunakan adalah timbangan tikus, tabung kaca besar tempat pemberian anestesi secara inhalasi, kapas, gunting kecil, *cotton buds*, pinset anatomi, *amalgam stopper*, *plastic filling instrument*, tabung untuk spesimen, mikroskop cahaya, kamera digital, *burner* dengan spiritus, rotari evaporator dan *freeze dryer*. Bahan yang digunakan adalah ekstrak kasar dan etanol teripang emas, NaCMC, gel asam hialuronat 0,2%, aquades steril, eter, alkohol 70%, etanol 96%, formalin 10%, DMSO 5% dan bahan untuk membuat sediaan histopatologi anatomi beserta bahan pewarna gram *Hematoxylin Eosin* (HE).

Prosedur pembuatan ekstrak teripang emas diawali dengan membersihkan teripang segar dari kotoran-kotoran kemudian teripang dicuci dengan air bersih. Teripang emas diletakkan di bawah air mengalir pada ayakan dengan ukuran partikel 30-40 mesh dan diremas-remas untuk mengeluarkan saponin yang berbentuk busa. Setelah itu teripang emas dicuci dan diblender sampai diperoleh konsistensi halus. Teripang emas tersebut dilakukan pengeringan dengan alat *freeze dryer* sehingga menghasilkan ekstrak kasar teripang emas⁹. Ekstrak kasar dilarutkan lagi dengan pelarut polar, yaitu etanol 96%. Kemudian diuapkan dengan alat rotari evaporator dengan suhu 50°C. Hasil penguapan didinginkan sehingga menghasilkan ekstrak etanol teripang emas.

Pembuatan *traumatic ulcer* pada mukosa labial tikus dengan menggunakan *amalgam stopper*. Diameter *amalgam stopper* $\pm$ 2 mm dan

batas kedalaman antara 0,06 mm sampai 1 mm.^{10,11} Tikus dianestesi dengan eter secara inhalasi. *Amalgam stopper* disterilkan dan dipanaskan dengan api *burner* selama $\pm$ 45 detik kemudian disentuhkan ke mukosa labial tikus selama 1 detik. Pada hari kedua dilakukan pengamatan ulser sudah terbentuk atau belum. Setelah itu tiap kelompok diolesi sesuai pembagian kelompok selama 4 hari. Pada hari keenam semua kelompok dikorbankan untuk pengambilan mukosa labial tikus untuk dilakukan pengamatan jumlah fibroblas dengan pewarnaan HE (*Hematoxylin Eosin*). Pengamatan menggunakan sistem skoring dengan metode melihat sebaran (0=0=tidak terdeteksi imunoreaktivitas / negatif ;1= kurang dari 10% sel yang terdeteksi; 2 = 10-50% sel yang terdeteksi; 3 = 51-80% sel yang terdeteksi; 4 = >80% sel yang terdeteksi) dan intensitas warnanya(0=tidak terdeteksi imunoreaktivitas / negatif; 1= pewarnaan lemah; 2 = pewarnaan sedang; 3 = pewarnaan kuat)¹²

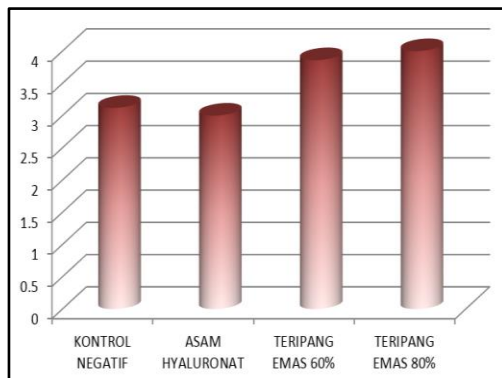
HASIL

Pembuktian untuk melihat efektivitas ekstrak etanol teripang emas terhadap pemulihan jaringan mukosa rongga mulut, maka perlu dilakukan pengamatan ekspresi CD 105 sebagai indikator. Data hasil penelitian mencakup data variabel tergantung, kemudian data tersebut dianalisis secara statistik deskriptif yang bertujuan untuk memperoleh gambaran distribusi dan peringkasan data guna memperjelas penyajian hasil.

Tabel 5.1. Rerata dan Simpangan Baku ekspresi CD 105

KELOMPOK	CD 105
KONTROL NEGATIF	3,12 ± 0,991
ASAM HYALURONAT	3,00 ± 1,773
TERIPANG EMAS 60%	3,86 ± 0,69
TERIPANG EMAS 80%	4,00 ± 0,926

Hasil pengamatan pada penelitian ini dapat divisualisasikan dengan grafik sebagai berikut :

**Gambar 1.** Grafik Rerata ekspresi CD 105, Kolagen tipe I dan MMP-9

Sebelum melakukan analisis data hasil penelitian dengan Anova, maka data diuji normalitas distribusinya dengan uji Shapiro-Wilk seperti pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil uji normalitas

KELOMPOK	CD 105
KONTROL NEGATIF	.156
ASAM HYALURONAT	.876
TERIPANG EMAS 60%	.099
TERIPANG EMAS 80%	.030

Berdasarkan tabel 5.2 dapat dilihat bahwa ekspresi CD 105 tidak berdistribusi normal ($p < 0.05$), maka untuk proses selanjutnya dilakukan uji non parametrik dengan menggunakan Kruskal Wallis

Tabel 5.3. Hasil uji KRUSKAL WALLIS

	Chi-Square	Asymp. Sig.
CD 105	4.776	.189

Hasil analisis *Kruskall Wallis* menunjukkan bahwa ekspresi CD 105 tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) seperti terlihat pada tabel 5.3.

PEMBAHASAN

Secara fisiologi, penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks meliputi koordinasi temporal dan spasial berbagai sinyaling, kekuatan biomekanikal dan jalur sinyaling biokimiapada kondisi hipoksia dan non hipoksia. Meskipun banyak faktor yang mempengaruhi kesuksesan perbaikan jaringan secara fisiologi, ekspresi *transforming growth factor beta (TGF-β)* berperan dalam mengatur banyak proses yang terlibat dalam perbaikan jaringan, termasuk produksi matriks ekstra seluler (MES), proteases, protease inhibitors, migrasi, kemotaksis, dan proliferasi makrofag, fibroblas, epitel dan pembuluh darah kapiler. TGF-β memediasi efek-efek ini dengan menstimulasi jalur sinyaling melalui suatu reseptor kompleks yang mengandung endoglin (CD 105). Endoglin diekspresikan dalam spektrum proliferasi yang luas dan meregulasi fungsi seluler yang penting seperti proliferasi dan adesi melalui sinyaling Smad.¹³

Endoglin merupakan koreseptor penunjang tipe III (TβRIII) untuk TβRII, ALK1 dan activin like kinase 5 (ALK5), dan berinteraksi dengan anggota TGF-β family yang lain.

Endoglin diekspresikan pada permukaan sel sebagai 180 kDa homodimeric protein transmembran. Banyak sekali interaksi yang diprakarsai oleh endoglin yang mengatur sejumlah fungsi sel seperti adhesi sel, migrasi, permeabilitas, apoptosis dan proliferasi dari berbagai jenis sel.¹⁴

Teripang emas yang banyak mengandung glikosaminoglikan pada penelitian ini ternyata cukup mampu mempertahankan keberadaan endoglin pada tahap maturasi, untuk dapat memberikan sinyaling pada sel terkait untuk tetap mengadakan proses remodeling hingga akhir penyembuhan luka. Karena meskipun secara klinis luka dinyatakan sembuh, namun pada jaringan granulasi masih ada aktivitas dalam proses penyembuhan luka. Hal ini juga berkaitan dengan pernyataan Valuru¹³ yang menyebutkan bahwa sirkulasi ekspresi endoglin pada sel progenitor mesenkim juga dapat terlihat pada kondisi normal dan meningkat selama adanya induksi karena luka bakar yang berperan dalam proses penyembuhan, juga terlihat pada hasil penelitian yang mana pada tahap maturasi pun, endoglin ini masih sangat banyak pada kelompok.

Glikosaminoglikan yang terdapat pada teripang emas cukup lengkap. Hal ini membuat kinerja yang saling berkaitan satu sama lain dalam berkolaborasi pada proses penyembuhan dan meningkatkan ekspresi endoglin.¹⁵ Hal ini tidak sebanding dengan yang terlihat pada kelompok asam hyaluronat, dimana pada kelompok ini ekspresi endoglin hampir sama pada kelompok kontrol negatif.

Pemberian teripang emas dengan konsentrasi yang lebih tinggi pun ternyata tidak menunjukkan hasil yang

baik. Hal ini mungkin disebabkan karena pada kelompok teripang emas 80%, selain glikosaminoglikan juga terdapat triterpene glikosida yang dapat menghambat jalur sinyaling pada famili TGF β .

Dalam kelompok TGF β , TGF β 1 berperan penting dalam proses inflamasi, angiogenesis, regulasi pembentukan jaringan ikat, remodeling matriks ekstraseluler dan proses reepitelisasi.¹² TGF β juga menstimulasi proses kemotaksis fibroblas, inhibisi produksi kolagen dan fibronectin, menghambat degradasi kolagen karena peningkatan atau penurunan inhibitor protease.

Remodeling merupakan fase terakhir dalam proses penyembuhan luka dan melibatkan regresi pembuluh darah dan pembentukan jaringan ikat yang direkatkan oleh matriks ekstra seluler.¹⁶ Fibroblas dan fibrosit berperan penting dalam rekonstruksi matriks ekstraseluler, dengan mengganti kolagen tipe III yang sudah tua dengan kolagen tipe I dan berikatan dengan molekul kolagen. Segera setelah matrik ekstrasel terbentuk, dimulailah reorganisasi. Serabut elastin juga diturunkan dan kekuatan tarik pada luka meningkat ke arah yang normal.¹⁷ Bagaimanapun, kekuatan akhir penyembuhan luka tetap kurang dibanding dengan kulit yang tidak pernah terluka, dengan kekuatan tahanan maksimal jaringan parut hanya 70 % dari kulit utuh.

Pada proses remodeling jaringan faktor pertumbuhan seperti PDGF, FGF, TGF β dan IL 1, TNF α selain menstimulasi sintesis kolagen serta jaringan ikat lain yang selanjutnya sitokin dan faktor pertumbuhan memodulasi sintesis dan aktivasi metaloproteinase, suatu enzim yang berfungsi untuk degradasi komponen

ECM. Proses degradasi kolagen dan protein ECM lain dilaksanakan oleh metaloproteinase. Metaloproteinase terdiri atas interstitial kolagenase dan gelatinase, diproduksi oleh beberapa macam sel : fibroblas, makrofag, netrofil, sel sinovial dan beberapa sel epitel.

Remodeling kolagen selama fase maturasi tergantung pada berlangsungnya sintesis kolagen dan adanya degradasi kolagen. Kolagenase dan metalloproteinase di dalam luka membuang kelebihan kolagen sementara sintesis kolagen yang baru tetap. Sintesa kolagen dimulai hari ke-3 setelah injuri dan berlangsung secara cepat sekitar minggu ke 2 – 4. Sintesis kolagen dikontrol oleh kolagenase dan faktor-faktor lain yang merusak kolagen sebagai kolagen yang baru.¹⁸

Ada banyak matriks metalloproteinase yang disintesis, namun yang paling banyak berfungsi untuk mendegradasi kolagen, terutama kolagen tipe I adalah MMP-9 yang banyak ditemukan di epitel dan juga banyak ditemukan di sekitar fibroblas, dimana MMP-9 ini bergabung dengan MMP-2 terlibat pada proses angiogenesis pada tahap awal terjadinya luka.¹³

Pada penelitian ini ekstrak etanol teripang emas dengan konsentrasi 60% menunjukkan hasil yang tinggi dibanding yang lain dalam mempercepat pembentukan kolagen tipe I. Hal ini disebabkan kandungan polisakarida glikosaminoglikan yang terdapat pada teripang sangat lengkap.

Komponen *glycosaminoglycans* sangat diperlukan pada proses penyembuhan luka. Hal ini berkaitan karena komponen-komponen *glycosaminoglycans*, seperti asam hyaluronat, dermatan sulfat, kondroitin sulfat, heparin dan heparin sulfat sangat

dibutuhkan dalam penyembuhan luka.⁸ Asam hialuronat penting pada proses inflamasi awal karena dapat memicu peningkatan infiltrasi sel radang dan produk sitokin proinflamasi, serta penting dalam pengontrolan angiogenesis selama perbaikan jaringan berfungsi melindungi jaringan granulasi dari kerusakan akibat ROS (*Reactive Oxygen Species*).¹⁹

Kondroitin sulfat berperan dalam pengaturan pembentukan jaringan granulasi selama penyembuhan luka. Kondroitin sulfat ini memiliki kemampuan berikatan dengan *Fibroblast Growth Factor-2* (FGF-2) sehingga dapat membantu FGF-2 dalam memicu terjadinya proliferasi sel terutama sel fibroblast.²⁰

Heparan sulfat dan dermatan sulfat diproduksi dalam keadaan aktif secara fungsional. Heparan sulfat dan dermatan sulfat merupakan komponen besar dalam cairan luka dan menjadi larut. Dermatan sulfat yang larut ini memiliki kemampuan untuk mengaktifkan faktor pertumbuhan, seperti FGF-2 dan FGF-7 dan juga *keratinocyte growth factor* sehingga memicu proliferasi sel. Apabila terjadi defisiensi dermatan sulfat akan mengakibatkan kerapuhan luka (20). Ukuran minimal dari dermatan sulfat yang dibutuhkan untuk memicu pertambahan FGF-2 adalah oktasakarida.²¹

Selain itu, rantai dermatan sulfat dapat meregulasi koagulasi awal dalam proses inflamasi, karena adanya ikatan dermatan sulfat dengan HCII (Heparin Cofactor II), sebuah inhibitor protease serine yang menghambat efek-efek prokoagulan dari trombin. Regulasi awal oagulasi juga dapat terjadi karena ikatan dermatan sulfat dengan *platelet factor-4* (PF-4).²²

Pada respon tubuh secara normal, apabila terjadi luka, omega-3 dihasilkan dari pelepasan komponen fosfolipid bilayer dari membran sel, sehingga omega-3 ini yang berperan dalam pengontrolan proses inflamasi akibat terjadinya luka.²³ Peran dari EPA dan DHA banyak terjadi pada fase inflamasi. EPA dan DHA ini merupakan mediator kunci dalam mengontrol proses inflamasi pada proses penyembuhan luka.²⁴ Pada penelitian McDaniel dkk²³ menyatakan bahwa EPA dan DHA dapat menyebabkan peningkatan IL-1, dimana IL-1 ini mengatur proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen sehingga akan menghasilkan kolagen yang sehat. Keuntungan yang didapat adalah meminimalkan pembentukan jaringan parut dan meningkatkan kekuatan jaringan ikat. IL-1 juga berperan meningkatkan pertumbuhan keratinosit untuk reepitelisasi dan menstimulasi angiogenesis.

Selain itu kandungan beberapa mineral yang terkandung di dalam tubuh *Stichopus hermannii* berperan dalam proses penyembuhan luka. Seng merupakan kofaktor esensial yang secara fisiologis berperan dalam pertumbuhan dan replikasi sel normal dan banyak terlibat dalam reaksi enzim yang berbeda. Secara langsung seng berperan dalam proses epitelisasi dan proliferasi fibroblas sebagai enzim metal, seperti RNA polimerase, DNA polimerase, dan DNA transkriptase.²⁵

Mineral lain, seperti tembaga dan magnesium memicu VEGF. Tembaga dapat mempercepat proses penyembuhan luka untuk stimulasi angiogenesis. Dalam penelitian *in vitro*, tembaga dan seng menstimulasi ekspresi integrin pada keratinosit pada lapisan basal yang diketahui

merupakan bagian dari proses penyembuhan luka.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathologic Clinical Pathologic Correlations, edisi 5. St. Louis: WB Saunders; 2008. p. 21-24.
2. DeLong L, Burkhart N. General and Oral Pathology for The Dental Hygienist. Philadelphia, US: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 295-297
3. Harmani SR. Efektifitas ekstrak daun jambu monyet (*Anacardium occidentale*) untuk mempercepat waktu penyembuhan ulkus traumatikus [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2006.
4. Schultz SG, Ladwig G Wysocki A. *Extraceluler matrix99: Review of its Role in Acute and Chronic Wounds*. 2005 [cited 25 Juni 2011]. Available from <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html>
5. Reginster JY, Bruyere O, Lecart MP, Henrotin Y. Naturocetic (glucosamine and chondroitin sulfate) compounds as structure-modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2003;15(5):651-5.
6. Sendih SG. Keajaiban Teripang Penyembuh Mujarab Dari Laut. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2006.
7. Ismail, Zaidul A. Gamat Emas Program Ilmu Cemerlang. 2009 [cited 2 Juli 2010]. Available from <http://www.ithpa.net/wp-content/upload/2009/10/MANFAAT-TERIPANG-EMAS.pptx>.
8. Rizal B. 2012. Komposisi Senyawa Organik dan Anorganik Ekstrak Teripang Pasir dan Teripang Emas yang Biokompatibel Terhadap Jaringan Pulpa [Skripsi]. Surabaya: Universitas Hang Tuah; 2012.
9. Ridzwan BH, Leong TC, Idid SZ. The Antinociceptive Effect Of Water Extracts From Sea Cucumber *Holothuria leucospileta* Brandt, *Bohadscia marmorata* vitiensi Jaeger and Coelomic Fluid from *Stichopus Hermannii*. Pakistan Journal Of Biological Science.2003;6(24): 2072-2068.
10. Nicolazzo JA, Finnin BC. In Vivo and In Vitro Models for Assessing Drug Absorption Across the Buccal Mucosa. Biotechnology: Pharmaceutical Aspects. 2008;7:111-89.

11. Ali ZH, Dahmouh HM. Propolis Versus Daktarin in Mucosal Wound Healing. *Life Science Journal*. 2012;9(2): 636-624.
12. Boxler S, Djonov V, Kessler TM, Hlushchuk R, Bachmann LM, Held U, Markwalder R, Thalmann GN. Matrix Metalloproteinases and Angiogenic Factors : Predictors of Survival after Radical Prostatectomy for Clinically Organ-Confined Prostate Cancer? *The American Journal of Pathology*. 2010; 177(5): 2224-2216.
13. Manoj Valluru, Carolyn A. Staton, Malcolm W. R. Reed and Nicola J. Brown. Transforming growth factor- β and endoglin signaling orchestrate wound healing. *Frontiers in Physiology*. 2011;2(89): 12-1.
14. Duff S. E., Li C., Garland J. M., Kumar S. CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications. *FASEB J*. 2003. 17(9): 992-984.
15. Heng BC, Bezerra PP, Meng QR, Chin DW, Koh LB, Li H, Zhang H, Preiser PR, Boey FY Venkatraman SS. Adhesion, proliferation, and gene expression profile of human umbilical vein endothelial cells cultured on bilayered polyelectrolyte coatings composed of glycosaminoglycans. *Biointerphases*. 2010; 5(3): FA 62-53.
16. Dabiri G., DiPersio C. M. "Matrix metalloproteinases (MMPs)," in *Wound Healing*, eds Falabella A. F., Kirsner R. S., editors. Boca Raton: Taylor and Francis Group; 2005. p. 49–56.
17. Hinz B¹, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol*. 2007;170(6):1807-16.
18. Triyono B. Perbedaan Tampilan Kolagen di Sekitar Luka Insisi pada Tikus Wistar yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain dan yang Tidak Diberi Levobupivakain [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2005.
19. Raoudi MD, Tranchepain F, Deschrevel B, Vincent JC, Bogdanowicz P, Boumediene K and Pujol JP. Differential Effects of Hyaluronan and Its Fragments on Fibroblast: Relation to Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2008; 16: 287-274.
20. Zou XH, Foong WC, Cao T, Bay BH, Ouyang HW and Yip GW. Chondroitin Sulfate in Palatal Wound Healing. *Journal of Dental Research*. 2004; 83(11): 885-880.
21. Lee PHA, Trowbridge JM, Taylor KR, Morhen VB and Gallo RL. Dermatan Sulfate Proteoglycan and Glycosaminoglycan Synthesis Is Induced in Fibroblasts by Transfer to a Three-dimensional Extracellular Environment. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279(47): 48646–48640.
22. Taylor KR and Gallo RL. Glycosaminoglycans and Their Proteoglycans: Host-associated Molecular Patterns for Initiation and Modulation of Inflammation. *FASEB Journal*. 2006; 20: 22-9.
23. McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K and Blakely W. ω -3 Fatty Acids Effect on Wound Healing. *Wound Repair Regen*. 2008; 16(3): 345-337.
24. Collins N and Sulewski C. Omega-3 Fatty Acids and Wound Healing. 2017 [cited 2 Juli 2012]. p. 13-10. Available from <http://www.o-wm.com/content/omega-3-fatty-acids-and-wound-healing>. Accesed
25. Burns JL, Mancoll JS dan Phillips LG. Impairments to Wound Healing. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003; 30: 56-47.