

EFEK MAKANAN FORMULA CAIR NANO BERBAHAN TEPUNG LELE DAN KELOR TERHADAP STRES OKSIDATIF DAN PENGURANGAN LUAS LUKA BAKAR PADA TIKUS

The Effect of Nano Liquid Food Formula Made from Catfish and Moringa Flours on Oxidative Stress and Reduction of Burn Size in Rats

Utari Yunitaningrum^{1*}, Clara M. Kusharto¹, Katrin Roosita¹

¹Departemen Gizi Masyarakat, Fakultas Ekologi Manusia, IPB University, Bogor, Indonesia

*E-mail: utariyunitaningrum@gmail.com

ABSTRAK

Tingginya katabolisme dan respon inflamasi akibat trauma luka bakar dapat berdampak pada peningkatan radikal bebas yang mengakibatkan keadaan stress oksidatif sehingga memperlambat proses penyembuhan luka. Pemberian protein dapat membantu memperbaiki kehilangan protein selama katabolisme, adapun antioksidan dapat mencegah terjadinya keadaan stress oksidatif. Salah satu jenis produk sumber protein dan antioksidan yang telah dikembangkan adalah makanan formula cair berbahan tepung ikan lele dan kelor yang diproses menggunakan teknologi nano. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh makanan formula cair berbahan tepung ikan lele dan kelor yang diproses menggunakan teknologi nano pada tikus *Sprague dawley* dengan trauma luka bakar, terutama terhadap kadar *malondialdehyde* dan pengurangan luas luka. Desain penelitian ini merupakan *experimental study* menggunakan 6 kelompok percobaan yaitu tikus dengan intervensi aquades (K), makanan formula cair 15% (MCB 15), makanan formula cair 30% (MCB 30), makanan cair nano 15% (MCN 15), dan makanan cair nano 30% (MCN 30) yang diberikan selama 14 hari. Uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar *malondialdehyde* antar semua kelompok percobaan, namun penurunan kadar *malondialdehyde* tertinggi terjadi pada kelompok MCN 30. Adapun kelompok MCN 30 juga menunjukkan pengurangan luas luka tertinggi dan berbedanya nyata dengan kelompok kontrol, MCB 15, MCN 15, dan MCK 30, namun tidak berbeda nyata dengan kelompok MCB 30 berdasarkan uji *One Way Anova* dan uji lanjut *Duncan*. Penggunaan teknologi nano perlu dipertimbangkan terkait efisiensi dan efektivitasnya. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan durasi pengamatan yang lebih panjang dan sampel yang lebih banyak.

Kata kunci: ikan lele, kelor, luka bakar, *Sprague dawley*

ABSTRACT

The high catabolism and inflammatory responses due to the burn injury can affect the increase of free radicals resulting in oxidative stress condition that delays the healing process of wounds. Providing protein can help to improve protein loss during catabolism, as for antioxidants, they prevent the occurrence of oxidative stress situation. One product of protein and antioxidants source that have been developed is a liquid food formula made from Catfish and Moringa flour which were processed using nanotechnology. This study aims to analyze the effect of liquid food formula made from Catfish and Moringa flour processed using nanotechnology on Sprague Dawley rats with burn injury, especially on malondialdehyde levels and reduction in wound area. The design of this study was an experimental study with 6 experimental groups, namely rats with aquadest intervention (K), 15% liquid food formula (MCB 15), 30% liquid food formula (MCB 30), 15% nano liquid food (MCN 15), and 30% nano liquid food (MCN 30) that given for 14 days. The One Way ANOVA test indicated that there was no significant difference in malondialdehyde levels among all experimental groups. However, the highest decrease in malondialdehyde levels occurred in the MCN 30 group. Moreover, the MCN 30 group also showed the highest reduction in the wound area and was significantly different from the control group, MCB 15, MCN 15, and MCK 30, but didn't show a significant difference from the MCB 30 group based on the One Way ANOVA test and a further test of Duncan. The use of nanotechnologies needs to be considered regarding their efficiency and effectiveness. Thus, further research can be carried out with a longer duration of observation and larger sample.

Keywords: burns, catfish, moringa, *Sprague dawley*

PENDAHULUAN

Trauma luka bakar adalah salah satu masalah kesehatan pada masyarakat global yang menyebabkan 180.000 kematian per tahun (World Health Organization, 2018). Sekitar 195.000 kematian per tahun di dunia terjadi akibat cedera luka bakar yang disebabkan oleh api (WHO, 2012). Adapun di Indonesia, kejadian trauma luka bakar memiliki proporsi yang lebih tinggi dibandingkan trauma lainnya, yaitu sebesar 1,3% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Tingginya katabolisme akibat trauma luka bakar dan respon inflamasi dapat berdampak pada peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan mengakibatkan keadaan stress oksidatif pada tubuh. Keadaan stres oksidatif kemudian dapat mengakibatkan kerusakan berbagai jaringan dan memperlambat proses penyembuhan luka (Kurahashi & Fujii, 2015).

Berbagai penanganan perlu dilakukan untuk menangani trauma luka bakar, salah satunya adalah penatalaksanaan gizi. Penatalaksanaan gizi pada penderita luka bakar dilakukan untuk pemenuhan kebutuhan protein yang tinggi akibat tingginya katabolisme (Jeschke, 2013), serta pemenuhan kebutuhan antioksidan. Pemberian protein dapat membantu memperbaiki kehilangan protein pada *skeletal muscle* selama katabolisme, adapun antioksidan dapat mencegah terjadinya keadaan stres oksidatif (Rollins *et al.*, 2017).

Tata laksana diet luka bakar yang dilakukan di rumah sakit pada umumnya adalah pemberian makanan formula cair tinggi protein sebesar 30% dari kebutuhan energi per hari. Asupan dari pemberian makanan cair ini penting bagi pasien untuk memenuhi kebutuhan gizi harian yang sering kali tidak terpenuhi jika hanya diperoleh dari makanan biasa rumah sakit akibat tingginya kebutuhan pasien luka bakar (Kurniawati, 2014).

Tepung daun kelor merupakan pangan sumber protein dan antioksidan dengan kandungan protein 26,3 g/100 g, seng 16 mg/kg, selenium 0,10 mg/kg, vitamin A 186 IU/100 g, vitamin E 87,3 mg/100 g, dan vitamin C >2 mg/kg (Krisnadi, 2015). Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan adalah penelitian pemberian intervensi ekstrak daun kelor pada tikus diabetes yang menunjukkan terjadi penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA) secara signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan

dengan kontrol (Owoade *et al.*, 2017). Selain itu, penelitian lain dilakukan pada kambing menunjukkan bahwa kadar *superoxide dismutase* (SOD) setelah pemberian diet berupa daun kelor signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kadar SOD kambing kontrol (Moyo *et al.*, 2012). Adapun penelitian pada wanita pasca menopause menunjukkan penurunan yang signifikan pada kadar MDA setelah suplementasi tepung daun kelor selama 3 bulan (Kushwaha *et al.*, 2014).

Tepung ikan lele merupakan salah satu pangan tinggi protein. Tepung ikan lele mengandung protein sebesar 63,83% basis kering (Mervina *et al.*, 2012). Salah satu produk yang dikembangkan dari tepung daun kelor dan tepung ikan lele adalah makanan formula cair (Marta, 2017). Produk ini mengandung protein 28,25 g, lemak 14,99 g, karbohidrat 46,15 g, selenium 56,56 µg, dan seng 3,44 mg per 100 g produk (Srimiati *et al.*, 2020).

Makanan formula cair berbahan tepung ikan lele dan tepung daun kelor diharapkan dapat menjadi salah satu pilihan makanan cair dari bahan pangan lokal untuk konsumsi pasien luka bakar. Tepung ikan lele yang terkandung pada makanan cair dapat menjadi sumber protein hewani dan tepung daun kelor dapat menjadi sumber protein nabati serta antioksidan. Zat gizi tersebut merupakan zat gizi penting bagi pasien luka bakar untuk membantu mempercepat penyembuhan luka.

Makanan formula cair berbahan tepung ikan lele dan tepung daun kelor diproses menggunakan teknologi nano. Teknologi nano merupakan teknologi yang dapat memperkecil ukuran partikel hingga berukuran nano sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari senyawa antioksidan (Wang *et al.*, 2014). Peningkatan bioavailabilitas tersebut dapat terjadi akibat peningkatan luas permukaan partikel, peningkatan kemampuan aktivitas fungsional, dan kelarutan partikel (Malrianti *et al.*, 2020). Adapun penelitian Affandi *et al.*, (2012) mengungkapkan bahwa peningkatan bioavailabilitas antioksidan setelah proses nano mencapai 30%. Selain itu teknologi nano juga dapat meningkatkan kelarutan (Kumar *et al.*, 2021), sehingga makanan formula cair diharapkan dapat memenuhi standar makanan cair rumah sakit yang dapat diberikan melalui *nasogastric tube* (NGT).

Pengaruh dari daun kelor sebagai sumber antioksidan telah dibuktikan pada penelitian sebelumnya (Kushwaha *et al.*, 2014; Moyo *et al.*, 2012; Owoade *et al.*, 2017), namun belum ditemukan hasil penelitian yang mengungkapkan pengaruh makanan cair berbahan tepung ikan lele dan tepung daun kelor yang tinggi protein dan sumber antioksidan pada trauma luka bakar. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian terkait pengaruh makanan formula cair berbahan tepung ikan lele dan tepung ikan daun kelor yang diproses menggunakan teknologi nano pada tikus dengan trauma luka bakar, terutama terkait keadaan stres oksidatif yang ditandai dengan kadar MDA dan penyembuhan luka yang diamati dari pengurangan luas luka, dimana diduga intervensi makanan cair berbahan tepung ikan lele dan tepung daun kelor yang diproses menggunakan teknologi nano dapat menurunkan kadar MDA dan memperkecil luas luka setelah 14 hari intervensi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental study*, dimana penelitian dilakukan untuk melihat pengaruh intervensi makanan formula cair nano berbahan tepung ikan lele dan tepung daun kelor pada tikus dengan trauma luka bakar. Penelitian dilaksanakan di Pusat Studi Biofarmaka Institut Pertanian Bogor (IPB) pada bulan Desember 2020 hingga Oktober 2021. *Ethical clearance* diperoleh dari komisi etik hewan IPB dengan nomor 203-2021 IPB.

Hewan coba pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dengan kriteria inklusi berat badan tikus 200-300 gram dan berusia 3 bulan (Purnama *et al.*, 2013; Savitri *et al.*, 2019). Adapun kriteria *drop out* pada penelitian ini adalah apabila tikus mati atau tikus mengalami perubahan perilaku (tidak aktif seperti biasanya, bergerak tidak stabil, atau tidak mengkonsumsi pakan) (Prasetya & Suhaymi, 2020). Perlakuan terdiri dari 6 kelompok dengan jumlah sampel per kelompok sebesar 3 ekor tikus. Dasar perhitungan sampel minimal menggunakan rumus perhitungan sampel Arifin & Zahiruddin (2017) yaitu jumlah sampel minimal 10 ekor per jumlah perlakuan + 1, sehingga jumlah sampel minimal pada penelitian dengan jumlah perlakuan

sebanyak 6 kelompok adalah $10/6 + 1 = 3$ ekor tikus.

Terdapat 6 jenis kelompok perlakuan yang diamati pada penelitian ini, 6 kelompok perlakuan tersebut adalah sebagai berikut: Kelompok perlakuan tikus dengan luka bakar yang diberi intervensi berupa makanan cair komersil 3,40 gram/hari setara 30% kebutuhan energi per hari (MCK 30); Kelompok perlakuan tikus kontrol dengan luka bakar yang diberi placebo berupa aquades 4 mL/hari (K); Kelompok perlakuan tikus dengan luka bakar yang diberi intervensi berupa makanan formula cair berbahan lele dan kelor 1,54 gram/hari setara 15% kebutuhan energi per hari (MCB 15); Kelompok perlakuan tikus dengan luka bakar yang diberi intervensi berupa makanan formula cair berbahan lele dan kelor 3,09 gram/hari setara 30% kebutuhan energi per hari (MCB 30); Kelompok perlakuan tikus dengan luka bakar yang diberi intervensi berupa makanan formula cair berbahan lele dan kelor nano 1,59 gram/hari setara 15% kebutuhan energi per hari (MCN 15); dan kelompok perlakuan tikus dengan luka bakar yang diberi intervensi berupa makanan formula cair berbahan lele dan kelor nano 3,18 gram/hari setara 30% kebutuhan energi per hari (MCN 30).

Jumlah bahan intervensi yang diberikan per hari dihitung berdasarkan dosis 15% dan 30% dari jumlah kebutuhan energi per hari, dimana kebutuhan energi pasien luka bakar per hari (2.500 kkal) kemudian dikonversikan dengan faktor konversi tikus (0,018) (Makalalag & Wullur, 2013) untuk mengetahui kebutuhan energi per hari pada tikus. Dosis pemberian intervensi ditetapkan berdasarkan standar pemberian makanan cair pada pasien luka bakar yang sedang mendapatkan perawatan di rumah sakit, yaitu sebesar 30% dari kebutuhan energi per hari. Adapun dosis tersebut dikurangi menjadi 15% untuk melihat efek dari pemberian makanan cair berbahan tepung ikan lele dan kelor dengan dosis yang lebih rendah.

Hasil perhitungan kebutuhan energi pada tikus tersebut kemudian dikonversikan dengan berat bahan intervensi yang akan diberikan pada tiap kelompok perlakuan berdasarkan kandungan energi dari makanan formula cair tersebut. Intervensi dilakukan selama 14 hari. Intervensi selama 14 hari diharapkan dapat memperbaiki keadaan stress oksidatif pada tikus dengan luka bakar yang

umumnya tampak pada hari pertama hingga hari ke-15 setelah luka bakar (Pintaudi *et al.*, 2000). Bahan intervensi dipersiapkan dengan dilarutkan menggunakan aquadest. Intervensi diberikan menggunakan sonde dengan frekuensi 1 kali sehari pada pukul 09.00 WIB untuk keteraturan waktu dan sinkronisasi jadwal kerja paramedis yang bertugas.

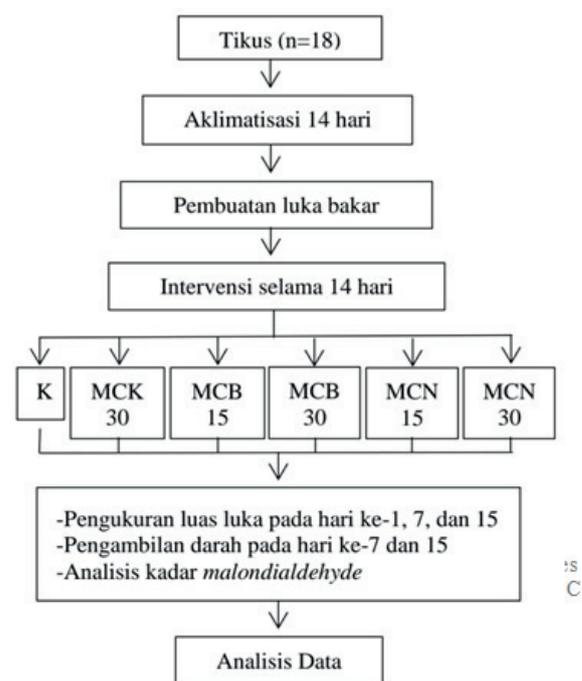
Hewan coba yang akan digunakan dalam penelitian diaklimatisasi terlebih dahulu. Bobot awal tikus ditimbang dan tikus dikandangkan secara berkelompok pada saat masa aklimatisasi yang berlangsung selama dua minggu. Selama masa aklimatisasi tikus hanya diberikan pakan standar serta minum secara *ad libitum*, pengaturan cahaya (siklus gelap terang) diterapkan secara bergantian selama masing-masing 12 jam, dan suhu lingkungan pada rentang 21-23°C (Ridwan, 2013). Setelah masa aklimatisasi selesai, bobot tikus ditimbang kembali kemudian tikus diberikan perlakuan luka bakar. Sebelum dilakukan proses perlakuan, hewan coba diberikan tindakan anestesi dengan menggunakan kombinasi *ketamine-xylazine* sebanyak 80 mg/kgBB *ketamine* dan 5 mg/kgBB *xylazine* (Abdullahi *et al.*, 2014), lalu dilakukan pencukuran dan pembersihan pada bagian dorsal dekstra yang merupakan area yang akan diberi perlakuan (Purnama *et al.*, 2013). Proses perlakuan dilakukan dengan menggunakan plat besi berbentuk persegi dengan ukuran 2,5 cm x 2,5 cm. Plat besi tersebut kemudian dipanaskan selama 15 menit di atas api, selanjutnya plat besi panas ditempelkan pada area kulit tikus yang telah disiapkan selama 5 detik sebanyak dua kali penempelan sehingga ukuran luka setelah perlakuan sekitar 2,5 cm x 5 cm (Pratiwi, 2020; Rahmadhani *et al.*, 2020; Yuniati & Lukiswanto, 2019).

Pengambilan darah hewan coba dilakukan pada hari ke-7 dan setelah intervensi selesai (14 hari) oleh tenaga medis profesional. Sebelum pengambilan darah, tikus ditempatkan pada kandang dengan lampu agar terjadi dilatasi pembuluh darah. Adapun proses pengambilan darah dilakukan menggunakan *sputit* secara intravena yaitu melalui vena perifer pada ekor tikus (Lee & Goosens, 2015). Tikus terlebih dahulu dimasukkan ke dalam *rat restrainer* kemudian ekor tikus diinjeksi menggunakan *sputit* dan darah

ditampung lalu disimpan dalam *vacutainer plain*. Darah tersebut kemudian diproses menjadi serum. Serum darah kemudian dibawa ke Laboratorium Biokimia dan Biologi Molekuler, FKUI Jakarta untuk dilakukan analisis *malondialdehyde* (MDA).

Metode yang digunakan dalam analisis *malondialdehyde* (MDA) serum darah hewan coba pada penelitian ini adalah metode Will's. Analisis dilakukan dengan bahan-bahan yaitu standar MDA/TEP 1:80.000 (50 nmol/mL), *aquadest*, sampel serum darah, TCA 20%, dan TBA 0,67%. Tetraetoksipropiran (TEP) merupakan perkursor MDA yang digunakan sebagai standar MDA. Analisis kadar MDA dilakukan dengan mereaksikan asam tiobarbiturat (TBA) pada supernatan serum sehingga menghasilkan kromofor berwarna merah muda yang kemudian dibaca pada panjang gelombang 530 nm. Persamaan yang digunakan adalah $Y = aX + b$. Dimana Y merupakan absorbansi rata-rata dan X adalah kadar MDA dalam satuan nmol/mL (Catherine & Ferdinal, 2018).

Pengamatan luas luka pada hewan percobaan penelitian ini dilakukan dengan mengukur panjang (mm) dan lebar (mm) luka pada kulit hewan coba



Gambar 1. Rancangan Penelitian

menggunakan jangka sorong (Hendy & Lister, 2019). Hasil pengukuran panjang dan lebar tersebut kemudian dikalkulasikan sehingga didapatkan data luas luka dengan satuan mm². Pengamatan luas luka dilakukan pada tiga titik waktu, yaitu pada hari pertama intervensi, hari ke-7 dan setelah 14 hari masa intervensi.

Data yang diperoleh dari masing-masing hewan percobaan dirata-ratakan per kelompok perlakuan, kemudian dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Uji statistik yang digunakan untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan adalah uji *One Way Anova* dengan uji lanjut *Duncan* untuk data berdistribusi normal dan uji *Kruskall Wallis* untuk data yang tidak berdistribusi normal. Adapun uji statistik *Paired T-Test* digunakan untuk uji beda berpasangan pada masing-masing kelompok perlakuan yang berdistribusi normal dan uji *Wilcoxon* untuk data yang tidak berdistribusi normal. Uji *Repeated Measure Anova* dilakukan untuk menguji perbedaan antar 3 waktu pengamatan. Hipotesis diterima jika $p \leq 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Inflamasi dan hipermetabolisme yang terjadi pada luka bakar dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas. Peningkatan radikal bebas tanpa disertai antioksidan yang memadai menimbulkan keadaan stres oksidatif yang kemudian menghambat proses penyembuhan luka (Kurahashi & Fujii, 2015). Parameter yang dapat

digunakan untuk mengamati kondisi stres oksidatif adalah kadar *malondialdehyde* (MDA) (Prauchner, 2017). MDA merupakan produk akhir dari proses peroksidasi lipid. Adapun peroksidasi lipid merupakan proses yang disebabkan oleh kondisi stress oksidatif, dimana radikal bebas menyerang ikatan karbon rangkap pada asam lemak tak jenuh dengan mengambil hidrogen dari ikatan hidrogen sehingga terbentuk *lipid free radical*. *Lipid free radical* kemudian menjadi *lipid peroxy radical* karena mengalami oksidasi, radikal peroksida kemudian mengabstraksi elektron sehingga menjadi lipid hidroperoksida, fragmentasi dari lipid hidroperoksida yang tidak stabil menghasilkan MDA (Ayala et al., 2014).

Sampel yang digunakan untuk analisis kadar MDA pada penelitian ini adalah serum darah. Analisis kadar MDA serum darah tikus dilakukan sebanyak dua kali yaitu pada masa intervensi hari ke-7 dan setelah 14 hari intervensi (hari ke-15). Hasil analisis kadar MDA serum tikus percobaan ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan hasil analisis data kadar MDA serum tikus dengan uji *One Way Anova* sebagai uji beda antar kelompok dan *Paired T-Test* sebagai uji beda berpasangan hari ke-7 dan hari ke-15 pada masing-masing kelompok. Kadar MDA serum tikus percobaan pada hari ke-7 berkisar antara 1,487-1,686 nmol/mL, kelompok kontrol merupakan kelompok dengan kadar MDA terendah dan kelompok MCN 15 merupakan kelompok dengan kadar MDA tertinggi pada hari ke-7 masa intervensi. Namun hasil uji

Tabel 1. Kadar MDA Serum Tikus Percobaan

Kelompok	Kadar MDA (nmol/mL) hari ke-		Selisih kadar MDA (nmol/mL)	p-value
	7	15		
Kontrol	1,487±0,045	1,600±0,346	0,113±0,301	0,583
MCB 15	1,626±0,127	1,673±1,125	0,048±0,999	0,942
MCB 30	1,553±0,239	1,467±0,408	-0,086±0,242	0,601
MCN 15	1,686±0,117	1,459±0,344	-0,227±0,253	0,260
Kelompok	Kadar MDA (nmol/mL) hari ke-		Selisih kadar MDA (nmol/mL)	p-value
	7	15		
MCN 30	1,644±0,031	1,194±0,507	-0,450±0,512	0,268
MCK 30	1,554±0,222	1,645±0,030	0,091±0,197	0,508
p-value	0,640	0,907	0,719	

Data disajikan dalam rata-rata ± SD. *Signifikan jika $p \leq 0,05$. Kontrol (K), Makanan cair komersil setara 30% kebutuhan energi (MCK 30), Makanan cair biasa setara 15% kebutuhan energi (MCB 15), Makanan cair biasa setara 30% kebutuhan energi (MCB 30), Makanan cair nano setara 15% kebutuhan energi (MCN 15), Makanan cair nano setara 30% kebutuhan energi (MCN 30)

beda statistik menunjukkan bahwa kadar MDA antar kelompok percobaan pada hari ke-7 tidak berbeda secara signifikan. Kadar MDA serum tikus percobaan setelah 14 hari masa intervensi (hari ke-15) berkisar antara 1,194-1,673 nmol/mL. Kelompok perlakuan MCN 30 memiliki kadar MDA serum terendah dan kelompok perlakuan MCB 15 memiliki kadar MDA serum tertinggi. Namun hasil uji beda statistik menunjukkan bahwa kadar MDA antar kelompok percobaan hari ke-15 tidak berbeda secara signifikan.

Tabel 1 menunjukkan penurunan kadar MDA pada tiga kelompok perlakuan yaitu kelompok MCB 30, MCN 15, dan MCN 30 jika dibandingkan dari hari ke-7 hingga hari ke-15. Penurunan tersebut berkisar antara 0,086-0,450 nmol/mL. Kelompok perlakuan MCN 30 merupakan kelompok dengan penurunan kadar MDA serum tertinggi. Hal ini dapat disebabkan oleh bahan intervensi, dimana kelompok MCB 30 diberikan makanan cair biasa dengan dosis 30% dan kelompok MCN 15 serta MCN 30 diberikan bahan intervensi berupa makanan cair yang telah dinanokan dengan dosis 15% dan 30% dari total kebutuhan hewan coba. Salah satu bahan yang digunakan pada pembuatan makanan cair ini adalah tepung daun kelor yang merupakan sumber antioksidan.

Flavonoid yang merupakan salah satu senyawa antioksidan pada daun kelor memiliki gugus hidroksil pada karbon cincin aromatik yang memiliki kemampuan menyumbangkan satu atom hidrogen untuk menstabilkan radikal bebas sehingga mencegah terjadinya peroksidasi lipid dan mencegah terbentuknya MDA. Radikal bebas dapat

menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian meningkatkan tingkat degradasi protein serta asam nukleat sehingga sel lisis dan proses penyembuhan luka terganggu (Rahmadhani *et al.*, 2020). Selain flavonoid, daun kelor juga mengandung senyawa antioksidan lainnya, yaitu tanin. Tanin dapat menghambat produksi oksidan asam hipoklorida (HOCl) dan radikal hidroksil (OH) baik secara langsung maupun melalui penghambatan produksi oksidan pada neutrofil, monosit, dan makrofag (Ulviani *et al.*, 2016). Adapun tampak kenaikan kadar MDA pada tiga kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol, MCB 15, dan MCK 30. Hal ini dapat disebabkan karena terdapat banyak radikal bebas dan antioksidan dari bahan intervensi tidak memadai sehingga MDA masih terbentuk. Uji beda berpasangan kadar MDA serum hewan coba hari ke-7 dan hari ke-15 pada masing-masing kelompok perlakuan tidak berbeda nyata dan uji beda antar selisih kadar MDA pada masing-masing kelompok pun tidak berbeda nyata. Hal ini dapat terjadi akibat kurangnya titik pengamatan, sehingga perlu dilakukan kembali penelitian dengan menggunakan titik pengamatan yang lebih banyak agar dapat menggambarkan kenaikan serta penurunan kadar MDA pada tiap kelompok. Titik kenaikan dan penurunan kadar MDA pada tiap kelompok dapat berbeda sesuai dengan fase penyembuhan yang sedang terjadi akibat stres oksidatif, dimana stres oksidatif dapat memperpanjang fase inflamasi sehingga memperlambat awal dari fase proliferasi (Arief & Widodo, 2018).

Penyembuhan luka dapat diamati dari pengurangan luas luka yang terjadi akibat adanya proses kontraksi dan re-epitelisasi pada luka (Jeschke

Tabel 2. Luas Luka Tikus Percobaan

Kelompok	Luas luka (mm ²) hari ke-			Selisih luas luka hari ke-1 dan hari ke-15 (mm ²)	p-value
	1	7	15		
Kontrol	1408±169	1168±176	941±125	-467±192 ^c	0,013*
MCB 15	1461±62	1311±35	903±127	-558±132 ^{bc}	0,003*
MCB 30	1746±373	1345±243	911±379	-835±223 ^{ab}	0,005*
MCN 15	1573±45	1337±12	969±102	-604±57 ^{bc}	0,050*
MCN 30	1616±100 ^a	1191±62 ^b	705±208 ^b	-911±130 ^a	0,001*
MCK 30	1427±142	1191±189	883±62	-544±171 ^{bc}	0,013*
p-value	0,257	0,304	0,653	0,029*	

Data disajikan dalam rata-rata ± SD. *Signifikan jika $p \leq 0,05$. Kontrol (K), Makanan cair komersial setara 30% kebutuhan energi (MCK 30), Makanan cair biasa setara 15% kebutuhan energi (MCB 15), Makanan cair biasa setara 30% kebutuhan energi (MCB 30), Makanan cair nano setara 15% kebutuhan energi (MCN 15), Makanan cair nano setara 30% kebutuhan energi (MCN 30).

et al., 2020). Hasil pengamatan terhadap luas luka tikus percobaan ditampilkan pada Tabel 2.

Berdasarkan data luas luka bakar tikus percobaan yang ditampilkan pada Tabel 2, seluruh tikus percobaan mengalami pengurangan luas luka. Adapun tikus percobaan pada kelompok MCN 30 mengalami rata-rata pengurangan luas luka tertinggi yaitu sebesar 911 mm² serta berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol, MCK 30, MCB 15, dan MCN 15, namun tidak berbeda signifikan dengan kelompok MCB 30 berdasarkan uji *One Way Anova* dengan uji lanjut *Duncan*. Hal ini dapat disebabkan karena makanan formula cair berbahan tepung ikan lele dan tepung daun kelor yang merupakan produk intervensi memiliki kandungan protein yang tinggi dari ikan lele dan kandungan antioksidan dari kelor baik dengan teknologi nano maupun tidak.

Protein dibutuhkan dalam penyembuhan luka untuk pembentukan dan aktifitas sel-sel yang terlibat (Barchitta *et al.*, 2019). Selain itu protein dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan tubuh yang tinggi akibat hipermetabolisme pada luka bakar (Jeschke, 2013). Adapun antioksidan mempercepat penyembuhan luka dengan memperbaiki keadaan stres oksidatif yang diakibatkan oleh banyaknya radikal bebas. Keadaan stres oksidatif merupakan keadaan yang dapat berpengaruh pada keterlambatan proses penyembuhan luka bakar (Akbari *et al.*, 2015). Radikal bebas dalam jumlah yang banyak dapat mengakibatkan kerusakan jaringan, adapun antioksidan dapat mengurangi kemungkinan kerusakan tersebut dengan menangkalkan radikal bebas sehingga mempercepat proses penyembuhan luka. (Sterling & Lombardi, 2021). Senyawa flavonoid, tanin, dan saponin yang terdapat pada daun kelor merupakan metabolit sekunder yang dapat menurunkan luas luka bakar (Erwiyani *et al.*, 2020). Selain itu flavonoid dapat menghambat sekresi mediator inflamasi yaitu enzim lisosom. Penghambatan mediator inflamasi pada luka dapat mempercepat terjadinya fase proliferasi yang merupakan fase setelah inflamasi, sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka (Sukmawati *et al.*, 2015). Fungsi penyembuhan luka pada ekstrak kelor yang dapat mempercepat penyembuhan luka secara signifikan berkaitan dengan fungsi antioksidan terutama fenol dan vitamin yang terkandung pada kelor (Yadav *et al.*, 2021).

Penelitian lain mengungkapkan bahwa pemberian intervensi ekstrak daun kelor secara oral mampu meningkatkan kontraksi luka sehingga memperkecil luas luka dan rata-rata kontraksinya berbeda nyata dengan kelompok kontrol. Selain itu intervensi ekstrak daun kelor secara oral mempercepat waktu penutupan luka dan hasilnya tidak berbeda signifikan dengan kelompok yang diberikan intervensi primer dressing transparan film (Lasmadasari, 2013). Peningkatan persen kontraksi luka juga tampak pada penelitian dengan pemberian ekstrak moringa 100 mg/kg v.o. pada tikus dengan luka insisi dan hasil tersebut berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol (Azevedo *et al.*, 2018). Adapun penggunaan teknologi nano pada bahan intervensi dapat meningkatkan bioavailabilitas zat gizi yang terdapat pada bahan intervensi tersebut, sehingga zat gizi pada bahan intervensi dapat terserap dan digunakan oleh tubuh secara optimal (Arshad *et al.*, 2021). Hasil uji beda berpasangan antar waktu menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata pengurangan luas luka hari ke-1, 7, dan 15 pada semua kelompok perlakuan. Adapun uji *pairwise comparison* antar waktu menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan hanya pada kelompok MCN 30, dimana luas luka pada hari ke-1 dan hari ke-7 berbeda secara signifikan, namun luas luka hari ke-7 tidak berbeda secara signifikan dengan luas luka hari ke-15. Hal ini disebabkan oleh proses kontraksi miofibroblas dan epitelisasi pada fase proliferasi yang terjadi dimulai pada hari ke-3 (Gauglitz, 2013; Jeschke *et al.*, 2020), hal tersebut sejalan dengan penelitian (Wu *et al.*, 2021) dimana sebagian besar luas luka pada tikus dengan trauma luka bakar mengecil pada hari ke-7. Selain itu, penelitian Zhang *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa pemberian makanan sumber protein dapat meningkatkan fibroblas yang mengikat kolagen perifer sehingga berperan dalam pengurangan luas luka.

Adapun pengurangan luas luka pada MCB 30 lebih tinggi dibandingkan dengan pengurangan luas luka pada kelompok MCN 15. Hal ini dapat menggambarkan bahwa peningkatan dosis sebanyak dua kali lipat lebih memperlihatkan efek terhadap pengurangan luas luka dibandingkan dengan penggunaan teknologi nano. Teknologi nano dapat meningkatkan bioavailabilitas namun

hanya sebesar 30% dari nilai bioavailabilitas sebelumnya (Affandi *et al.*, 2012).

Luas luka tikus antar kelompok pada hari ke-7 dan hari ke-15 secara statistik tidak berbeda signifikan, hal ini dapat terjadi karena proses penyembuhan belum maksimal pada hari ke-14. Penelitian intervensi terhadap pengurangan luas luka bakar pada tikus menggunakan salep krim berbahan dasar kunyit menunjukkan hasil yang berbeda secara signifikan pada pada hari ke-21 (Mehrabani *et al.*, 2015).

Adapun pada penelitian ini, durasi intervensi dan pengamatan hanya sampai 14 hari merupakan limitasi penelitian yang disebabkan oleh tingkat kematian tikus yang tinggi, sehingga untuk mencapai jumlah sampel minimal penelitian ditargetkan hanya hingga 14 hari. Pertimbangan yang diambil adalah tikus telah melewati fase inflamasi dan memasuki fase proliferasi menuju fase *remodeling* (fase akhir) pada hari ke-14, dimana lambatnya penyembuhan pada umumnya terjadi akibat memanjangnya durasi inflamasi sehingga menghambat fase selanjutnya. Adapun parameter stres oksidatif dan pengurangan luas luka merupakan parameter yang telah dapat diamati dalam waktu 14 hari dimana fase penyembuhan telah sampai pada fase proliferasi (Gauglitz, 2013). Hal yang dilakukan untuk mengurangi dampak keterbatasan adalah dengan mengambil dua titik pengamatan sehingga dapat dianalisis bagaimana perbedaan dari selisih pengamatan awal dan akhir dari tiap kelompok.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian intervensi makanan formula cair berbahan tepung ikan lele dan tepung daun kelor yang diproses menggunakan teknologi nano pada tikus *Sprague dawley* dengan trauma luka bakar memiliki kecenderungan untuk memperbaiki keadaan stres oksidatif dilihat dari penurunan kadar *malondialdehyde* sebesar 27% dan mempercepat penyembuhan dilihat dari pengurangan luas luka sebesar 56%, namun hasil belum menunjukkan perbedaan yang signifikan. Penggunaan teknologi nano perlu dipertimbangkan terkait efisiensi dan efektivitasnya. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan dengan durasi pengamatan yang lebih panjang dan sampel yang lebih banyak.

ACKNOWLEDGEMENT

Penelitian ini merupakan bagian dari tesis dengan judul Efek Makanan Formula Cair Nano Berbahan Tepung Lele dan Kelor terhadap Stres Oksidatif pada Tikus dengan Luka Bakar. Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) sebagai pemberi beasiswa.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullahi, A., Amini-Nik, S., & Jeschke, M. G. (2014). Animal models in burn research. NIH Public Access. *Cell Mol Life Sci.*, 49(18), 1841–1850. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5. Animal.
- Affandi, M. M. R. M. M., Julianto, T., & Majeed, A. B. A. (2012). Enhanced oral bioavailability of astaxanthin with droplet size reduction. *Food Sci. Technol. Res*, 18(4), 549–554. doi: 10.3136/fstr.18.549.
- Akbari, H., Fatemi, M. J., Iranpour, M., & Khodarahmi, A. (2015). The healing effect of nettle extract on second degree burn wounds. *World J Plast Surg*, 4(1), 3–8.
- Arief, H., & Widodo, M. A. (2018). Peranan stres oksidatif pada proses penyembuhan luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), 22–29.
- Arifin, W. N., & Zahiruddin, W. M. (2017). Sample size calculation in animal studies using resource equation approach. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5), 101–105. doi: 10.21315/mjms2017.24.5.11.
- Arshad, R., Gulshad, L., Haq, I. U., Farooq, M. A., Al-Farga, A., Siddique, R., & Karrar, E. (2021). Nanotechnology: A novel tool to enhance the bioavailability of micronutrients. *Food Science & Nutrition*, 9(6), 3354–3361. doi: 10.1002/fsn3.2311.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation : production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 2014(6), 1–31. doi: 10.1155/2014/360438.
- Azevedo, I. M., Araujo-Filho, I., Teixeira, M. M. A., Moreira, M. D. F. C., & Medeiros, A. C. (2018). Wound healing of diabetic rats treated with Moringa. *Acta Cir Bras*, 33(9), 799–805. doi: 10.1590/s0102-865020180090000008.
- Barchitta, M., Mageri, A., Favara, G., Lio, R. M. S., Evola, G., Agodi, A., & Basile, G. (2019).

- Nutrition and wound healing: An overview focusing on the beneficial effects of curcumin. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(5), 1-14. doi: 10.3390/ijms20051119.
- Catherine, C., & Ferdinal, F. (2018). Pengaruh hipoksia sistemik kronik terhadap kadar malondialdehid (MDA) pada darah dan jaringan ginjal tikus Sprague dawley. *Tarumanagara Medical Journal*, 1(1), 54-58.
- Erwiyani, A. R., Haswan, D., Agasi, A., & Karminingtyas, S. R. (2020). Pengaruh sediaan gel dan krim ekstrak etanol daun kelor terhadap penurunan luas luka bakar pada tikus. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 3(2), 41–52. doi: 10.35473/ijnp.v3i2.666.
- Gauglitz, G. G. (2013). Wound healing and wound care. In M. G. Jeschke, L. P. Kamolz & S. Shahrokhi (Eds.), *Burn care and treatment* (pp. 31-42). Wien, Austria: Springer.
- Hendy, H., & Lister, I. N. E. (2019). Tingkat efektivitas penyembuhan luka bakar derajat IIA dengan pemberian madu dan pemberian salep nebacetin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 15(2), 130-134. doi: 10.24853/jkk.15.2.130-134.
- Jeschke, M. G. (2013). Nutrition of the burned patient and treatment of the hypermetabolic response. In M. G. Jeschke, L. P. Kamolz & S. Shahrokhi (Eds.), *Burn care and treatment* (pp. 91-110). Wien, Austria: Springer.
- Jeschke, M. G., Baar, M. E., Choudhry, M. A., Chung, K. K., Gibran, N. S., & Logsetty, S. (2020). Burn injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(11), 1-25. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Laporan Nasional RISKESDAS 2018. *Kemertrian Kesehatan RI*, 1–582. Diakses dari <https://dinkes.kalbarprov.go.id/wp-content/uploads/2019/03/Laporan-Riskesdas-2018-Nasional.pdf>
- Krisnadi, D. (2015). *Kelor super nutrisi*. Blora, Indonesia: Moringa Indonesia LSM-MEPELING.
- Kumar, R., Thakur, A. K., Chaudhari, P., & Banerjee, N. (2021). Particle size reduction techniques of pharmaceutical compounds for the enhancement of their dissolution rate and bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 17, 333-352. doi: 10.1007/s12247-020-09530-5.
- Kurahashi, T., & Fujii, J. (2015). Roles of antioxidative enzymes in wound healing. *Journal of Developmental Biology*, 3(2), 57–70. doi: 10.3390/jdb3020057.
- Kurniawati, E. (2014). Tatalaksana nutrisi pada pasien luka bakar berat. (Serial kasus, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia). Diakses dari <https://adoc.pub/tatalaksana-nutrisi-pada-pasien-luka-bakar-berat-serial-kasus.html>
- Kushwaha, S., Chawla, P., & Kochhar, A. (2014). Effect of supplementation of drumstick (*Moringa oleifera*) and amaranth (*Amaranthus tricolor*) leaves powder on antioxidant profile and oxidative status among postmenopausal women. *Journal of Food Science and Technology*, 51(11), 3464–3469. doi: 10.1007/s13197-012-0859-9.
- Lasmadasari. (2013). Efektifitas pemberian oral dan topikal gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dalam penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Master's thesis, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia). Diakses dari <http://thesis.ummy.ac.id/datapublik/t29886.pdf>
- Lee, G., & Goosens, K. A. (2015). Sampling blood from the lateral tail vein of the rat. *Journal of Visualized Experiments*, 2015(99), 1–5. doi: 10.3791/52766.
- Makalalag, I. W., & Wullur, A. (2013). Uji ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia steen.*) terhadap kadar gula darah pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi sukrosa. *Pharmakon*, 2(1), 28–35.
- Marlianti, Y., Kasim, A., Asben, A., & Yeni, G. (2020). Kenaikan nilai aktivitas antioksidan nanokatekin dibanding katekin sediaan konvensional dan peluang aplikasinya pada *hard candy*. *Jurnal Litbang Industri*, 10(1), 7-14. doi: 10.24960/jli.v10i1.6111.7-14.
- Marta, E. O. (2017). Modifikasi makanan cair instan tinggi protein dan kalsium dengan penambahan tepung ikan lele (*Clarias gariepinus*) dan daun kelor (*Moringa oleifera*) (Undergraduate thesis, IPB University, Bogor, Indonesia). Diakses dari <https://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/88939>
- Mehrabani, D., Farjam, M., Geramizadeh, B., & Tanideh, N. (2015). The healing effect of curcumin on burn wounds in rat. *World J Plast Surg*, 4(1), 29-35.
- Mervina, Kusharto C. M., & Marliyati S. A. (2012). Formulasi biskuit dengan substitusi tepung ikan lele dumbo (*Clarias gariepinus*) dan isolat protein kedelai (*Glycine max*) sebagai makanan potensial untuk anak balita gizi kurang. *Jurnal*

- Teknologi Dan Industri Pangan*, 23(1), 9-16. Diakses dari <https://journal.ipb.ac.id/index.php/jtip/article/view/5287>
- Moyo, B., Oyedemi, S., Masika, P. J., & Muchenje, V. (2012). Polyphenolic content and antioxidant properties of Moringa oleifera leaf extracts and enzymatic activity of liver from goats supplemented with Moringa oleifera leaves/sunflower seed cake. *Meat Science*, 91(4), 441–447. doi: 10.1016/j.meatsci.2012.02.029.
- Owoade, A. O., Adetutu, A., & Aborisade, A. B. (2017). Protective effects of moringa oleifera leaves against oxidative stress in diabetic rats. *World J Pharm Sci*, 5(11), 64-71.
- Pintaudi, A. M., Tesoriere, L., D'Arpa, N., D'Amelio, L., D'Arpa, D., Bongiorno, A., Masellis, M., & Livrea, M. A. (2000). Oxidative stress after moderate to extensive burning in humans. *Free Rad. Res*, 33(2), 139-146. doi: 10.1080/1071576000300691.
- Prasetya, A., & Suhaymi, E. (2020). Perbandingan efektivitas povidone iodine 10% dengan sari kurma terhadap lama penyembuhan luka bakar pada tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) jantan galur wistar. *Jurnal Pandu Husada*, 1(3), 178-183. doi: 10.30596/jph.v1i3.4909.
- Pratiwi, L. (2020). Pengaruh pemberian salep kolagen hidrolisat ikan sebagai penyembuhan luka bakar derajat IIb berdasarkan ekspresi fibroblast growth factor 2 (FGF-2) dan fibroblas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Media Kedokteran Hewan*, 31(2), 52-63. doi: 10.20473/mkh.v31i2.2020.52-63.
- Prauchner, C. A. (2017). Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*, 43(3), 471–485. doi: 10.1016/j.burns.2016.09.023.
- Purnama, D., Masdar, H., & Rahayu, W. (2013). Perbandingan pemberian krim ekstrak etanol daun senduduk, MEBO, dan moist dressing terhadap penyembuhan luka bakar pada tikus putih. *Jurnal Fakultas Kedokteran Unri*, 1–14.
- Rahmadhani, N., Yudaniayanti, I. S., Saputro, A. L., Triakoso, N., Wibawati, P. A., & Yudhana, A. (2020). Efektivitas krim ekstrak buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dalam meningkatkan jumlah sel fibroblas luka bakar derajat II pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Medik Veteriner*, 3(1), 65-75. doi: 10.20473/jmv.vol3.iss1.2020.65-75.
- Ridwan, E. (2013). Etika pemanfaatan hewan percobaan dalam penelitian kesehatan Ethical use of animals in medical research. *J Indon Med Assoc*, 63(3), 112–116. Diakses dari <http://docshare01.docshare.tips/files/30994/309947046.pdf>
- Rollins, C., Huettner, F., & Neumeister, M. W. (2017). Clinician's guide to nutritional therapy following major burn injury. *Clinics in Plastic Surgery*, 44(3), 555–566. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.014.
- Savitri, N. M. A., Kurniawaty, E., & Warganegara, E. (2019). Perbedaan epitel dan kolagen pada luka bakar derajat II antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan silver sulfadiazine pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*. *Medical Journal of Lampung University*, 8(2), 181-186.
- Srimati, M., Kusharto, C. M., Dewi, M., Yunitaningrum, U., Shofiyyatunnisaak, N. A., & Aitonam, M. (2020). Characterization of high protein liquid food formula containing catfish (*Clarias gariepinus* sp) flour and moringa (*Moringa oleifera*) leaf powder for burn patients. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 16(4), 148–152.
- Sterling, J. P., & Lombardi, V. C. (2021). Decreasing the likelihood of multiple organ dysfunction syndrome in burn injury with early antioxidant treatment. *Antioxidants*, 10(8), 1-11. doi: 10.3390/antiox10081192.
- Sukmawati, Yuliet, & Hardani, R. (2015). Uji aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun pisang ambon (*Musa paradisiaca L.*) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus L.*) yang diinduksi karagenan. *GALENKA Journal of Pharmacy*, 1(2), 126–132. doi: 10.22487/j24428744.2015.v1.i2.6244.
- Ulviani, F., Yusriadi, Y., & Khaerati, K. (2016). Pengaruh gel ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) terhadap penyembuhan luka bakar pada kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 2(2), 103–110. doi: 10.22487/j24428744.2016.v2.i2.5977.
- Wang, S., Su, R., Nie, S., Sun, M., Zhang, J., Wu, D., & Moustaid-Moussa, N. (2014). Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(4), 363–376. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.10.002.
- WHO. (2012). *WHO biennial report 2010/2011: Violence, injury and disability*. Geneva, Switzerland: WHO.

- World Health Organization. (2018). *Burns* | WHO. Diakses dari <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>
- Wu, K., Wu, X., Guo, J., Jiao, Y., & Zhou, C. (2021). Facile polyphenol–europium assembly enabled functional poly (l-Lactic Acid) nanofiber mats with enhanced antioxidation and angiogenesis for accelerated wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 2100793, 1–13. doi: 10.1002/adhm.202100793.
- Yadav, S., Mishra, A. P., Kumar, S., Negi, A., Asha, & Maurya, V. K. (2021). Herbal wound healing agents. In C. Egbuna, A. P. Mishra & M. R. Goyal (Eds.), *Preparation of phytopharmaceuticals for the management of disorders* (pp. 169–184). Cambridge, United States: Academic Press.
- Yuniati, W. M., & Lukiswanto, B. S. (2019). Potensi salep epigallocatechin gallate terhadap proses kesembuhan luka bakar derajat II pada kulit tikus putih . *Jurnal Veteriner*, 20(1), 1. doi: 10.19087/jveteriner.2019.20.1.1.
- Zhang, J., Fu, X., Li, W., Li, H., Ying, Z., Liu, X., & Yin, L. (2020). Enhancement of nutritional soy protein and peptide supplementation on skin repair in rats. *Journal of Functional Food*, 75(9), 1-9. doi: 10.1016/j.jff.2020.104231.