

## Proses Penyembuhan pada Tikus Luka Bakar Setelah Pemberian Makanan Formula Cair Nano Tinggi Protein Berbahan Lele-Kelor

### *Healing Process in Rat with Burns after Feeding a High Protein Nano Liquid Food Formula from Catfish-Moringa*

N.A. Shofiyyatunnisaak<sup>1,4\*</sup>, Clara M. Kusharto<sup>2</sup>, Faisal Anwar<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Departemen Gizi Masyarakat, Fakultas Ekologi Manusia, IPB University, Bogor, Indonesia

<sup>4</sup> Program Studi Gizi Program Sarjana, Universitas Kusuma Husada Surakarta, Surakarta, Indonesia

#### Abstract

Burn injury is severe trauma that is mainly caused by fire that affects in various organ systems. The metabolic response caused by burn injury is catabolism of energy, protein, and lipid, so a high quality nutrition with high bioavailability is needed to accelerate wound healing process. The purpose of this study was to analyze the effect of food intervention of liquid food formula from catfish (*Clarias gariepinus*)-moringa (*Moringa oleifera*) that have been processed by nanoparticle technology and the effect of body weight and wound healing process through the number of fibroblasts in rats with burn. This study used an experimental design with completely randomized design with ethical number 203-2021 IPB. The samples were 3 month old male Sprague Dawley rats weighing 200-300 grams. There are 6 intervention treatments: control group (aquades), commercial liquid food formula 30%, non-nano liquid food formula 15%, non-nano liquid food formula 30%, nano liquid food formula 15%, and nano liquid food formula 30%. The intervention was carried out for 14 days. Statistical analysis for the difference test used One Way ANOVA. The body weight of rats continued to decrease from day 0,6 to 15. There was no significant difference between groups in the average body weight of rats on days 0,6, and 15 ( $p\text{-value} > 0,05$ ). There was a tendency that nano liquid food formula was accelerated the wound healing process in burn rats after 14 days of intervention, but no significantly ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

**Keywords:** burn injury, catfish-moringa flour, fibroblast, liquid food formula, nano technology

#### Article history:

Submitted 10 Agustus 2022

Accepted 30 Agustus 2023

Published 31 Agustus 2023

#### PUBLISHED BY:

Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

#### Address:

Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru,  
Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

#### Email:

[info@salnesia.id](mailto:info@salnesia.id), [jika@salnesia.id](mailto:jika@salnesia.id)

#### Phone:

+62 85255155883



### Abstrak

Luka bakar merupakan trauma parah yang kebanyakan disebabkan oleh api sehingga berdampak pada berbagai sistem organ. Respon metabolik yang ditimbulkan dari trauma luka bakar adalah katabolisme energi, protein dan lemak, sehingga diperlukan asupan gizi yang bermutu dengan bioavailabilitas yang tinggi untuk mempercepat proses penyembuhan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis intervensi makanan formula cair berbahan lele (*C. gariepinus*)-kelor (*M. oleifera*) yang telah dinanokan dan efeknya terhadap berat badan serta proses penyembuhan secara histopatologi melalui jumlah fibroblas pada tikus dengan trauma luka bakar. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan rancangan acak lengkap dengan nomor etik 203-2021 IPB. Sampel penelitian merupakan tikus albino *Sprague Dawley* jantan berusia 3 bulan dengan berat 200-300 gram. Terdapat 6 perlakuan intervensi yang diterapkan berdasarkan persentase kebutuhan energi, yaitu kelompok kontrol (aquades), makanan formula cair komersil 30%, makanan formula cair biasa 15%, makanan formula cair biasa 30%, makanan formula cair nano 15%, dan makanan formula cair nano 30%. Pelaksanaan intervensi selama 14 hari. Analisis statistik untuk uji beda antar kelompok menggunakan *One Way ANOVA*. Berat badan tikus terus mengalami penurunan dari hari ke-0, 6, hingga 15. Tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok pada rata-rata berat badan tikus hari ke-0, 6, dan 15 ( $p\text{-value} > 0,05$ ). Terdapat kecenderungan bahwa makanan formula cair nano mampu mempercepat proses penyembuhan luka pada tikus trauma luka bakar setelah intervensi selama 14 hari akan tetapi tidak signifikan ( $p\text{-value} > 0,05$ ).

**Kata Kunci:** luka bakar, tepung lele-kelor, fibroblas, makanan formula cair, teknologi nano

\*Penulis Korespondensi:

N.A. Shofiyyatunnisaak, email: [nashofiyya@gmail.com](mailto:nashofiyya@gmail.com)



This is an open access article under the *CC-BY* license

### PENDAHULUAN

Luka bakar adalah salah satu bentuk trauma parah yang berdampak pada berbagai sistem organ (Abdullahi *et al.*, 2014). Penyebab terbanyak dari luka bakar menurut KMK No. 01.07/ Menkes/555/2019 tentang tata laksana luka bakar adalah api, yaitu sebesar 53,1 %. Proporsi cedera karena luka bakar di Indonesia sebesar 1,3% yang merupakan jumlah yang cukup tinggi dibandingkan dengan cedera lainnya (Kemenkes RI, 2018). Keparahan luka bakar dapat ditentukan berdasarkan kedalaman luka, luas luka/ *Total Body Surface Area* (TBSA), dan area tubuh yang terkena cedera (Yasti *et al.*, 2015).

Respon metabolik yang timbul karena cedera luka bakar diantaranya adalah katabolisme yang terjadi pada seluruh tubuh, meningkatnya metabolisme basal, pemecahan protein otot, insulin resisten, disfungsi multi organ, dan meningkatnya resiko infeksi (Williams and Herndon, 2017). Pemecahan protein dari otot rangka diperlukan untuk keperluan sintesis protein fase akut dan sumber energi melalui proses glukoneogenesis (Effendy *et al.*, 2015). Peningkatan metabolisme selama cedera membutuhkan dukungan gizi yang baik terutama dengan bioavailabilitas yang tinggi. Beberapa zat gizi yang dibutuhkan untuk cedera luka bakar diantaranya adalah karbohidrat, protein, lemak, vitamin (A, C, D), dan mineral (Fe, Cu, Zn, Se) (Clark *et al.*, 2017). Proses penyembuhan luka bakar terdiri dari tiga tahapan, yaitu inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Fibroblas merupakan sel yang ada pada jaringan ikat serta berperan aktif pada fase proliferasi (Rowan *et al.*, 2015). Menurut Abdullahi (2014)

mekanisme penyembuhan luka pada tikus adalah melalui *wound contraction* sehingga prosesnya berlangsung lebih cepat jika dibandingkan dengan hewan lain yang lebih besar.

Pasien luka bakar seringkali mengalami kesulitan makan secara oral yaitu gangguan mengunyah dan menelan, sehingga diperlukan makanan formula cair untuk membantu memenuhi kebutuhan zat gizi pasien. Tepung ikan lele mempunyai kandungan protein yang terdiri dari asam amino yang beragam, selain itu juga mengandung zat gizi lainnya yang diperlukan untuk proses penyembuhan pasien luka bakar, seperti, omega 6, omega 3, serta vitamin dan mineral (Mustapha *et al.*, 2014). Bahan utama lainnya yang digunakan dalam produk makanan formula cair ini adalah tepung daun kelor yang mengandung protein, vitamin, dan mineral yang tinggi pula (Razis *et al.*, 2014).

Beberapa penelitian terdahulu terkait makanan cair berbahan tepung ikan lele (*C. gariepinus*) dan tepung daun kelor (*M. oleifera*) telah dikembangkan oleh Huda (2014) yang mengembangkan makanan cair tinggi protein berbahan tepung ikan lele (*C. gariepinus*) dan terbukti mampu mencukupi kebutuhan protein pasien bedah sebesar 20% di RSUD Cibinong (Huda *et al.*, 2014). Wibisono (2015) mengujicobakan makanan cair yang sama pada pasien pasca bedah dan terbukti mampu meningkatkan kadar prealbumin sebesar 57,14% (Wibisono, 2015). Marta (2017) melakukan modifikasi pada makanan cair dengan menambahkan tepung daun kelor (*M. oleifera*) dan mengujicobakan kepada anak usia 1-3 tahun dan terbukti mampu memberi kontribusi sebesar 36,2% protein berdasarkan Angka Kecukupan Gizi (AKG) (Marta, 2017). Penggunaan teknologi nano yang diterapkan pada tepung ikan lele dan tepung daun kelor pada makanan formula cair ini bertujuan untuk mendapatkan produk dengan ukuran partikel lebih kecil agar kemampuan untuk mencerna zat gizi yang terkandung dalam produk meningkat sehingga proses penyembuhan pada pasien luka bakar menjadi lebih cepat (Pereira *et al.*, 2014).

Kebutuhan gizi yang meningkat menyebabkan tubuh memerlukan asupan dengan mutu dan bioavailabilitas yang baik, sehingga diterapkan proses nanoteknologi pada bahan untuk pembuatan makanan formula cair. Teknologi nano mampu mengecilkan ukuran partikel bahan sehingga diharapkan bioavailabilitas dan daya serap dari zat gizi yang terkandung dalam bahan tersebut semakin meningkat (Pereira *et al.*, 2014). Bioavailabilitas dan daya serap yang tinggi diharapkan mampu mempercepat proses penyembuhan pada cedera luka bakar (Syahrial *et al.*, 2019). Berdasarkan berbagai alasan yang telah dikemukakan perlu adanya penelitian pra klinis pada hewan coba untuk menganalisis efek intervensi makanan formula cair nano berbahan lele-kelor terhadap berat badan dan proses penyembuhan pada tikus dengan trauma luka bakar.

## METODE

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus albino *Sprague Dawley* jantan dengan usia 3 bulan dan berat 200-350 gram (Kurnianto *et al.*, 2017). Penelitian dilaksanakan pada Desember 2020 hingga Juni 2021 di Pusat Studi Biofarmaka dan Pusat Studi Satwa Primata IPB. Penelitian ini telah memperoleh ijin etik dari Komisi Etik Hewan (KEH) IPB dengan No. 203-2021 IPB. Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya adalah kandang dengan botol minum serta tempat makan, dan pakan berupa pelet untuk keperluan pemeliharaan tikus. Pelat besi, stopwatch, kompor gas, termometer, clipper, dan anestesi untuk proses pembuatan luka bakar. Sonde digunakan untuk melakukan pencekakan bahan intervensi. Timbangan

digital digunakan untuk pengukuran berat badan selama masa intervensi. Sputit, kapas, alkohol, sarung tangan, seperangkat alat bedah, oven, freezer, waterbath, mikrotom, dan mikroskop digunakan untuk proses pembuatan preparat dan analisis histopatologi (jumlah fibroblas).

Desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan acak lengkap (RAL). Tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 2 minggu (Ridwan, 2013). Tikus diberi tindakan anestesi kemudian dicukur bulu pada bagian dorsal dekstra setelah masa aklimatisasi selesai (Davenport et al., 2021). Tindakan pemberian luka bakar dilakukan dengan menempelkan plat besi yang telah dipanaskan 15 menit ke punggung tikus selama 5 detik dengan luka yang dihasilkan adalah 5 x 2,5 cm yang masuk dalam kategori luka bakar derajat III (Pratiwi et al., 2020). Terdapat 6 kelompok perlakuan dengan masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus yang didapatkan dari perhitungan minimal sampel (Arifin dan Zahiruddin, 2017).

Perlakuan yang diberikan adalah kontrol (K) diberikan placebo berupa aquades, makanan cair komersil 30% (C30), makanan cair biasa 15% (B15), makanan cair biasa 30% (B30), makanan cair nano 15% (N15), makanan cair nano 30% (N30). Persentase yang diberikan berdasarkan persen kebutuhan energi per hari. Intervensi diberikan selama 14 hari dengan pemberian satu kali per hari. Pengukuran berat badan dilakukan pada hari ke-0, 6, dan 15. Tikus dianestesi dengan kombinasi ketamine-xylazine pada hari ke-15 (Hiyama et al., 2013). Kulit tikus dieksisi sampai 5 mm dari bagian tepi luka sampai lapisan dermis, kemudian jaringan kulit dimasukkan ke dalam Buffer Neutral Formalin (BNF) 10%. Analisis histopatologi dimulai dari proses dehidrasi jaringan kulit, proses clearing, proses embedding, pewarnaan dengan Hematoxyline Eosin (HE), pengamatan preparat blok jaringan dilakukan dengan mikroskop pada pembesaran 40 kali pada lensa objektif dan diamati pada 10 lapang pandang, selanjutnya jumlah fibroblas dihitung menggunakan aplikasi imageJ (Winarsih et al., 2013).

Pengolahan dan analisis data menggunakan Microsoft Excell 2019 for Windows dan SPSS for Windows 18.0 version. Uji normalitas terlebih dahulu diterapkan pada semua data menggunakan uji Shapiro-Wilk. Uji beda antar kelompok menggunakan uji One Way ANOVA.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Perubahan berat badan tikus luka bakar

Berat badan tikus diukur selama intervensi diukur sebanyak tiga kali, yaitu pada hari ke-0, 6, dan 15. Penimbangan berat badan dilakukan setiap pagi hari sebelum pemberian intervensi. Rata-rata perubahan berat badan tikus disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Rata-rata perubahan berat badan tikus selama intervensi**

Kelompok	Hari ke-			p-value
	0 (gram)	6 (gram)	15 (gram)	
K	218,0±11,8	221,7± 8,0	217,7±5,0	0,766
C30	249,7±38,6	248,7±58,8	227,3±79,4	0,422
B15	282,0±54,5	282,7±75,4	279,7±110,7	0,995
B30	278,7±32,1	269,7±33,6	245,0±15,1	0,071
N15	243,3±74,2	242,0±91,3	248,7±114,9	0,931
N30	252,3±38,2	226,7±25,7	219,0±22,9	0,061
<b>p-value</b>	<b>0,566</b>	<b>0,749</b>	<b>0,900</b>	

Keterangan: Data disajikan dalam rata-rata  $\pm$  SD, uji beda antar kelompok *One Way Anova*, signifikan jika  $p < 0,05$ .

Kontrol (K), Makanan Cair Komersil (C30), Makanan Cair Biasa 15% (B15), Makanan Cair Biasa 30% (B30), Makanan Cair Nano 15% (N15), Makanan Cair Nano 30% (N30)

Secara keseluruhan semua kelompok mengalami penurunan berat badan berdasarkan Tabel 1. Berat badan terus mengalami penurunan dari hari ke-0, 6, sampai 15. Hasil analisis uji beda *One Way ANOVA* antar kelompok perlakuan pada masing-masing hari menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ( $p > 0,05$ ), yang berarti semua kelompok baik kontrol, intervensi makanan cair komersil, biasa, dan nano semuanya mengalami penurunan akan tetapi penurunannya tidak berbeda nyata antar kelompok. Respon metabolisme pasca trauma luka bakar dimulai dengan fase *ebb* yang terjadi pada 24-48 jam pasca cedera. Fase selanjutnya adalah fase *flow* yang terjadi pada 5 hari pertama hingga beberapa minggu setelah cedera. Fase *flow* ditandai dengan hipermetabolisme terutama katabolisme parah, ekskresi nitrogen meningkat, dan konsumsi oksigen meningkat (Christie et al., 2018). Fase *flow* ini menyebabkan krisis energi sehingga laju proteolisis meningkat yang menyebabkan massa tubuh tanpa lemak terus menurun dan berdampak pada turunnya berat badan tikus (Mendez-Romero et al., 2018).

Penurunan berat badan sudah terlihat dari hari-ke 6 dan terus berlanjut sampai hari ke-15 karena fase *flow* masih terus berlanjut sampai hari ke-15 pada penelitian ini. Intervensi makanan formula cair tinggi protein dengan kandungan protein secara berurutan untuk makanan cair biasa dan nano adalah 28,25 dan 26,90 g/100 g selama 14 hari diduga hanya mampu meningkatkan sintesis protein akan tetapi belum mampu menurunkan pemecahan protein pada otot rangka. Intervensi produk dengan kandungan protein yang tinggi selama dua minggu setelah luka bakar belum mampu meningkatkan berat badan tikus. Peningkatan berat badan baru terjadi setelah minggu ketiga sampai minggu kelima dikarenakan pada masa ini telah memasuki fase anabolik (Christie et al., 2018). Hal ini sejalan dengan penelitian Hampton (2021) yang menyatakan bahwa tingginya protein dalam makanan yang diberikan pada pasien luka bakar tidak menunjukkan penurunan pada pemecahan simpanan protein endogen, akan tetapi dapat meningkatkan sintesis protein dan menurunkan keseimbangan nitrogen negatif (Hampton et al., 2021).

### Efek intervensi terhadap proses penyembuhan tikus luka bakar

Proses penyembuhan luka yang diamati adalah proses penyembuhan secara mikroskopis melalui parameter histopatologi yaitu jumlah fibroblas. Proses penyembuhan luka terdiri dari tiga fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Tabel 2 menyajikan rata-rata jumlah fibroblas pada hari ke-15.

**Tabel 2. Rata-rata jumlah fibroblas hari ke-15**

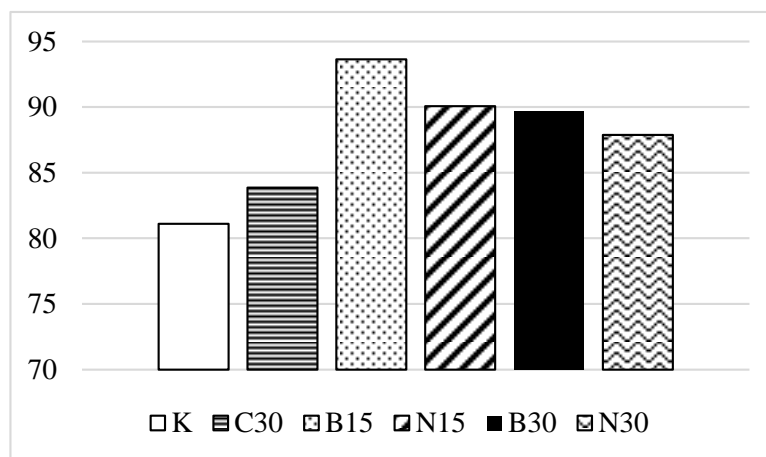
Kelompok	Rata-rata Jumlah Fibroblas
K	81,10 $\pm$ 40,73
C30	83,87 $\pm$ 10,29
B15	93,63 $\pm$ 19,09
B30	89,73 $\pm$ 29,82
N15	90,07 $\pm$ 12,14
N30	87,87 $\pm$ 32,20
<i>p-value</i>	<b>0,993</b>



Keterangan: Data disajikan dalam rata-rata ± SD, uji beda *One Way Anova*, signifikan ( $p < 0,05$ )  
 Kontrol (K), Makanan Cair Komersil (C30), Makanan Cair Biasa 15% (B15), Makanan Cair Biasa 30% (B30), Makanan Cair Nano 15% (N15), Makanan Cair Nano 30% (N30)

Hasil analisis statistik uji beda *one way ANOVA* diperoleh nilai  $p=0,993$  yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada rata-rata jumlah fibroblas antar kelompok perlakuan pada hari ke-15. Fibroblas adalah sel penyusun jaringan ikat yang bertanggung jawab menghasilkan matriks ekstraseluler dan menyintesis kolagen (Puspitasari, 2016). Peran fibroblas dalam proses penyembuhan luka adalah memecah bekuan fibrin dan berperan dalam kontraksi luka. Fibroblas bermigrasi ke daerah luka dan mulai berproliferasi pada hari ke-3 hingga ke-5 sampai jumlahnya lebih banyak dari sel radang. Fibroblas berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang aktif pada fase proliferasi. Miofibroblas berfungsi memberikan kekuatan pada kontraksi luka karena mengandung aktin dan miosin. Kontraksi luka adalah gerakan sentripetal dari tepi luka menuju arah tengah luka (Suryadi *et al.*, 2013; Darby *et al.*, 2014). Kadar fibroblas akan kembali ke tingkat sebelum cedera setelah luka dirombak secara memadai dan masuk ke fase *remodeling* (Bainbridge, 2013).

Jumlah fibroblas yang tinggi menunjukkan fase proliferasi sedang berlangsung, sedangkan jumlah fibroblas yang rendah menunjukkan fase inflamasi akhir dan fase proliferasi akhir akan selesai serta mulai memasuki fase *remodeling*. Berikut disajikan rata-rata jumlah fibroblas dalam Gambar 1.



Gambar 1. Rata-rata jumlah fibroblas pada hari ke-15

Berdasarkan Gambar 1 diduga kelompok kontrol dan C30 sedang berada pada fase inflamasi akhir yang ditandai dengan rata-rata jumlah fibroblas yang baru akan naik. Kelompok B15 mempunyai rata-rata jumlah fibroblas paling tinggi, sehingga diduga berada pada fase puncak proliferasi. Kelompok N15, B30, dan N30 telah mengalami penurunan jumlah fibroblas sehingga diduga berada pada fase akhir proliferasi dan mulai memasuki fase *remodeling*. Kelompok N30 menunjukkan hasil penyembuhan yang cenderung lebih baik dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal ini karena kandungan protein dan antioksidan dengan bioavailabilitas yang tinggi pada N30 cenderung mampu meningkatkan aktivitas fibroblas sehingga mempercepat proses penyembuhan dengan menurunkan jumlah fibroblas pada hari ke-15. Kandungan asam

amino dan albumin pada tepung ikan lele serta antioksidan dan seng pada tepung daun kelor dengan bioavailabilitas dan daya serap yang tinggi cenderung mampu mempercepat proses penyembuhan luka (Tungadi, 2019).

Suplementasi protein secara efektif membantu mempercepat fase proliferasi dan migrasi dari fibroblas apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok yang diberikan suplementasi protein terjadi kemunculan fibroblas dan epitel yang lebih cepat sehingga mampu mempercepat proses penyembuhan luka apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol (Zhang *et al.*, 2020).

Asam amino yang dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka adalah arginin dan glutamin. Glutamin adalah sumber utama energi untuk metabolisme sel-sel yang berkembang secara cepat, salah satunya adalah fibroblas. Suplementasi glutamin terbukti bermanfaat untuk proses penyembuhan luka, salah satunya adalah luka bakar (Kurniawati, 2014). Kadar glutamin pada makanan formula cair nano lebih tinggi dibandingkan dengan formula cair biasa (Srimiati, 2021). Glutamin mempunyai dampak positif terhadap proses penyembuhan luka, diantaranya berperan dalam meningkatkan sintesis kolagen, kontraksi luka, dan epitelisasi (Goswami *et al.*, 2016).

Penelitian Sutrisno *et al.* (2017). menyatakan bahwa kandungan antioksidan pada bahan gel kuercentin mampu menurunkan reaksi inflamasi sehingga mempercepat proses penyembuhan luka. Gothai *et al.*, (2016). menyatakan bahwa ekstrak daun kelor (*M. oleifera*) dengan konsentrasi 12,5 µg/mL mampu meningkatkan proliferasi dan migrasi fibroblas lebih cepat daripada konsentrasi yang lebih tinggi (25 dan 50 µg/mL) secara *in vitro*. Proliferasi fibroblas pada area luka bertujuan untuk memastikan untuk bermigrasi dan menutupi area luka. Hasil penelitian *in vitro* menunjukkan ekstrak daun kelor terbukti mampu mempercepat angiogenesis pada konsentrasi yang lebih rendah. Pada konsentrasi yang lebih tinggi ekstrak daun kelor memberikan efek anti-proliferasi yang kuat. Hal ini kemungkinan terjadi karena akumulasi senyawa fenolik dari ekstrak daun kelor yang berhubungan dengan induksi apoptosis sel. Flavonoid pada daun kelor berfungsi sebagai anti inflamasi yang menyebabkan reaksi inflamasi berlangsung lebih singkat sehingga fase proliferasi segera terjadi (Zulfa, 2020).

## KESIMPULAN

Intervensi makanan formula cair berbahan tepung ikan lele (*C. garipepinus*) dan tepung daun kelor (*M. oleifera*) nano cenderung mampu mempercepat proses penyembuhan luka dilihat dari penurunan jumlah fibroblas pada hari ke-15, akan tetapi belum mampu meningkatkan berat badan tikus selama 14 hari intervensi. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menambah durasi intervensi agar lebih diketahui dampaknya terutama terhadap berat badan tikus trauma luka bakar.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Pusat Studi Biofarmaka dan Pusat Studi Satwa Primata IPB yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullahi A, Amini-Nik S, Jeschke MG. 2014. Animal Models in Burn Research. Cellular and Molecular Life Sciences, 71(17): 3241–3255. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1612-5>.
- Arifin WN, Zahiruddin WM. 2017. Sample Size Calculation in Animal Studies Using

- Resource Equation Approach. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5): 101–105. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.11>.
- Bainbridge P. 2013. Wound Healing and The Role of Fibroblasts. *Journal of Wound Care*, 22(8): 407–412. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.8.407>.
- Christie CD, Dewi R, Pardede SO, Wardhana A. 2018. Luka Bakar pada Anak Karakteristik dan Penyebab Kematian. *Medical Journal of the Christian University of Indonesia*, 34(3): 131–143. <https://doi.org/10.33541/mkvol34iss2pp60>
- Clark A, Imran J, Madni T, Wolf SE. 2017. Nutrition and Metabolism in Burn Patients. *Burns & Trauma. Burns and Trauma*, 5(1): 1–12. <https://doi.org/10.1186/s41038-017-0076-x>
- Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. 2014. Fibroblasts and Myofibroblasts In Wound Healing. *Clinical, Cosmetics and Investigational Dermatology*, (7): 301–311. <https://doi.org/10.2147/CCID.S50046>
- Davenport L, Dobson G, Letson H. 2021. A New Model for Standardising and Treating Thermal Injury in the Rat. *MethodsX*, 6: 2021–2027. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2019.09.006>.
- Effendy S, Bukhari A, Taslim NA. 2015. Pengaruh Zink, Vitamin C dan Ekstrak Ikan Gabus terhadap Keseimbangan Nitrogen Pasien Luka Bakar Grade II A-B. *Jurnal Sains dan Teknologi*, 5(2): 169–176.
- Gothai S, Arulselvan P, Tan WS, Fakurazi S. 2016. Wound Healing Properties of Ethyl Acetate Fraction of Moringa Oleifera In Normal Human Dermal Fibroblasts. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(1): 1–6. <https://doi.org/10.5455%2Fjice.20160201055629>
- Goswami S, Kandhare A, Zanwar AA, Hegde MV, Bodhankar SI, Shinde S, *et al.* 2016. Oral L-Glutamine Administration Attenuated Cutaneous Wound Healing in Wistar Rats. *International Wound Journal*, 13(1): 116–124. doi: 10.1111/iwj.12246
- Hampton V, Hampton T, Dheansa B, Falder S, Emery P. 2021. Evaluation of High Protein Intake to Improve Clinical Outcome and Nutritional Status for Patients with Burns: a Systematic Review. *Burns*, 47: 1714–1729. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2021.02.028>.
- Hiyama Y, Marshall AH, Kraft R, Arno A, Herndon DN, Jeschke MG. 2013. Effects of Metformin on Burn-Induced Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress in Male Rats. *Molecular Medicine*, 19(17): 1–6. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00330>.
- Huda N, Kusharto CM, Aitonam M. 2014. Formulasi Makanan Cair Alternatif Berbasis Tepung Ikan Lele (*C. gariipinus*) sebagai Sumber Protein. [skripsi]. Bogor: IPB University.
- Kemendes RI. 2018. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kurnianto S, Kusnanto, Padoli. 2017. Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih dengan Menggunakan Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) 25% dan Ekstrak Daun Petai Cina (*Leucaena leucocephala*) 30%. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 10(2): 250–255. <https://doi.org/10.33086/jhs.v10i2.137>
- Kurniawati E. 2014. Tatalaksana Nutrisi pada Pasien Luka Bakar Berat. [skripsi]. Depok: Universitas Indonesia.
- Marta EO. 2017. Modifikasi Makanan Cair Instan Tinggi Protein dan Kalsium dengan



- Penambahan Tepung Ikan Lele (*C. gariepinus*) dan Daun Kelor (*M. oleifera*). [skripsi]. Bogor: IPB University.
- Mendez-Romero D, Clark AT, Christie A, Wolf SE. 2018. Weight Changes and Patterns of Weight Measurements in Hospitalized Burn Patients: A Contemporary Analysis. *Burn and Trauma*, 6:1–7. <https://doi.org/10.1186/s41038-018-0131-2>
- Mustapha RA, Bolajoko O, Akinola OO. 2014. Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids Potential of Smoked and Boiled Catfish (*Clarias Gariepinus*). *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 2(2): 94–97. <http://dx.doi.org/10.12944/CRNFSJ.2.2.06>
- Pereira DIA, Bruggaber SFA, Faria N, Poots LK, Tagmount MA, Aslam MF, *et al.* 2014. Nanoparticulate Iron (III) Oxo-Hydroxide Delivers Safe Iron That is Well Absorbed and Utilised in Humans. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 10: 1877–1886. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.06.012>
- Pratiwi L, Prasetyawan S, Vidiastuti D. 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. <https://doi.org/10.20473/mkh.v31i2.2020.52-63>.
- Puspitasari L. 2016. Pengaruh Ekstrak dan Serbuk Mentimun (*Cucumin sativus*) terhadap Jumlah Fibroblas pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Wistar. [skripsi]. Jember: Universitas Jember.
- Razis AFA, Ibrahim MD, Kntayya. 2014. Health Benefit of Moringa Oleifera. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(20): 8571-8576. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.8571>
- Ridwan E. 2013. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *Jurnal Indonesian Medicine Association*. 63(3): 112–116.
- Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, *et al.* 2015. Burn Wound Healing and Treatment : Review and Advancements. *Critical Care*. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0961-2>
- Srimati M, Kusharto CM, Anwar F, Rachmawati H, Kartini UY, Shofiyyatunnisaak N. 2021. Application of Nano Technology on Liquid Food Formula Containing Catfish (*C. Gariepinus*) Flour And *M. Oleifera* Leaves Flour. *International Conference on Social Determinants of Health*, 249-256.
- Suryadi IA., Asmarajaya AAGN, Maliawan S. 2013. Wound Healing Process and Wound Care. *E-Jurnal Medika Udayana*, 2(2): 254-272.
- Sutrisno T, Huda N, Nurlely N, Cahaya N, Srikartika VM. 2016. Efektivitas Gel Kuersetin pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat IIA. *Media Pharmaceutica Indonesiana*, 1(1): 1–11. <http://dx.doi.org/10.24123/mpi.v1i1.22>
- Syahrial, Rimbawan, Damayanthi E, Astuti DA, Suptijah P. 2019. Pengaruh Pemberian Nano Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Kadar Mineral Serum dan Tulang pada Tikus *Sprague Dawley* Jantan Tumbuh. *Jurnal Gizi Indonesia*, 7(2): 114-120.
- Tungadi R. 2019. Potensi Ikan Gabus (*Ophiocephalus Striatus*) dalam Mempercepat Penyembuhan Luka. *Jambura Fish Processing Journal*, 1(1): 46–55. <https://doi.org/10.37905/jfpj.v1i1.4505>
- Wibisono G. 2015. Makanan Cair Alternatif Tinggi Protein Berbasis Tepung Ikan Lele (*C. gariepinus*) dan Pengaruhnya terhadap Kadar Prealbumin Pasien Pasca

- Bedah di RSUD Cibinong. [skripsi]. Bogor: IPB University.
- Williams FN, Herndon DN. 2017. Metabolic and Endocrine Considerations After Burn Injury. *Clinics in Plastic Surgery*, 44: 541–553. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2017.02.013>
- Winarsih W, Wientarsih I, Sutardi LN. 2013. Aktivitas Salep Ekstrak Rimpang Kunyit dalam Proses Penyembuhan Luka pada Mencit yang Diinduksi Diabetes. *Jurnal Veteriner*, 13(3): 242–250.
- Yastı AÇ, Şenel E, Saydam M, Özok G, Çoruh A, *et al.* 2015. Guideline and Treatment Algorithm for Burn Injuries. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi*, 21(2): 79-89. doi: 10.5505/tjtes.2015.88261.
- Zhang J, Fu X, Li W, Li H, Ying Z, Liu X, *et al.* 2020. Enhancement Of Nutritional Soy Protein and Peptide Supplementation on Skin Repair in Rats. *Journal of Functional Foods*, 75: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104231>
- Zulfa I. 2020. Efektivitas Ekstrak Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai Anti Inflamasi pada Penyembuhan Luka Paska Pencabutan Gigi: Literature Review. [skripsi]. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.