



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Pengaruh pemberian *patch* hidrogel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 9% terhadap penyembuhan luka akut pada kulit tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan berdasarkan ekspresi kolagen dan *vascular endothelial growth factor*



CrossMark

Luh Gede Melia Puspita Sari¹, Ketut Kwartantaya Winaya^{1,2*},
Ni Made Dwi Puspawati^{1,3}

ABSTRACT

Introduction: Hydrogel as a wound dressing option can be combined with several other active ingredients such as antioxidants found in *Moringa oleifera* (MO). This combination is expected to accelerate the wound healing process through increased vascularisation and collagenesis. This study aimed to determine the effect of hydrogel in combination with MO extract on epithelial thickness, collagen expression and VEGF in acute wounds of Wistar rats.

Methods: An experimental study involving 36 Wistar rats that divided into 3 groups (positive control (C); hydrogel alone (P1); and hydrogel with 9% MO leaf extract (P2)). Wound evaluation was performed on days 1, 7, and 14 by assessing epithelial thickness, collagen expression and VEGF through histopathological examination, hematoxylin eosin staining and immunohistochemistry. Analysis was performed with

SPSS program and analyzed using Kruskal-Wallis and Post-hoc test.

Results: On day 7 evaluation, the mean epithelial thickness of group P2 ($54.62 \pm 9.31 \mu\text{m}$) was found to be significantly lower than the control and P1 ($p=0.018$). On day 14, epithelial thickness of group P2 ($27.97 \pm 1.22 \mu\text{m}$) significantly lower than the control and P1 groups ($p=0.02$). Significant differences in collagen expression were found between the three groups on day 14 ($p=0.044$), where group P2 had significantly higher collagen expression than control ($p=0.029$) and P1 ($p=0.014$). The VEGF expression in group P2 was significantly higher than the control on day 7 ($p=0.029$), but not significantly different on day 14.

Conclusion: The combination of hydrogel and 9% MO extract can provide better wound healing than hydrogel alone and 0.9% NaCl compress.

Keywords: collagen, extract, hydrogel, *Moringa oleifera*, VEGF.

Cite This Article: Sari, L.G.M.P., Winaya, K.K., Puspawati, N.M.D. 2024. Pengaruh pemberian *patch* hidrogel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 9% terhadap penyembuhan luka akut pada kulit tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan berdasarkan ekspresi kolagen dan *vascular endothelial growth factor*. *Intisari Sains Medis* 15(1): 349-354. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1936

ABSTRAK

Pendahuluan: Hidrogel sebagai pilihan balutan luka dapat dikombinasikan dengan beberapa bahan aktif lainnya seperti antioksidan yang dapat ditemukan pada *Moringa oleifera* (MO). Adanya kombinasi ini diharapkan dapat mempercepat proses penyembuhan luka melalui peningkatan vaskularisasi dan kolagenesis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian hidrogel kombinasi ekstrak MO terhadap tebal epitel, ekspresi kolagen dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada luka akut tikus wistar.

Metode: Penelitian eksperimental melibatkan 36 tikus wistar yang terbagi ke dalam 3 kelompok (kontrol positif (K); hidrogel saja (P1); dan hidrogel dengan ekstrak daun MO 9% (P2)). Evaluasi luka dilakukan

pada hari ke-1, ke-7, dan ke-14 dengan menilai tebal epitel, ekspresi kolagen, dan VEGF melalui pemeriksaan histopatologi dan pengecatan *hematoxylin eosin* serta imunohistokimia. Analisis dilakukan dengan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) dengan uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Post-hoc*.

Hasil: Pada hari ke-7, didapatkan rerata tebal epitel kelompok P2 ($54,62 \pm 9,31 \mu\text{m}$) signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol dan P1 ($p=0,018$). Pada hari ke-14 dengan rerata tebal epitel kelompok P2 ($27,97 \pm 1,22 \mu\text{m}$) signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol dan P1 ($p=0,02$). Perbedaan signifikan pada ekspresi kolagen ditemukan antara ketiga kelompok pada hari ke-14 ($p=0,044$),

¹Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia;

²Rumah Sakit Universitas Udayana, Jimbaran, Bali, Indonesia;

³Rumah Sakit Umum Pusat Prof. dr. I Gusti Ngoerah Gde Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia.

*Korespondensi:

Ketut Kwartantaya Winaya;
Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia;
dr.kwartantayaw@unud.ac.id

Diterima: 04-01-2024
Disetujui: 12-03-2024
Diterbitkan: 05-04-2024

ekspresi kolagen kelompok P2 signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol ($p=0,029$) dan P1 ($p=0,014$). Peningkatan ekspresi VEGF pada kelompok P2 secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol pada hari ke-7 ($p=0,029$), namun tidak berbeda secara

signifikan pada hari ke-14.

Simpulan: Kombinasi hidrogel dan ekstrak MO 9% dapat memberikan penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan dengan hanya hidrogel saja dan kompres NaCl 0,9%.

Kata kunci: daun kelor, hidrogel, *Moringa oleifera*, kolagen, VEGF.

Sitasi Artikel ini: Sari, L.G.M.P., Winaya, K.K., Puspawati, N.M.D. 2024. Pengaruh pemberian *patch* hidrogel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) 9% terhadap penyembuhan luka akut pada kulit tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan berdasarkan ekspresi kolagen dan *vascular endothelial growth factor*. *Intisari Sains Medis* 15(1): 349-354. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1936

PENDAHULUAN

Kulit sebagai sawar perlindungan terhadap faktor eksternal memiliki kemungkinan terjadinya luka.¹ Penyembuhan luka merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan mekanisme yang saling berkaitan satu sama lain dan terjadi secara tumpang tindih.^{2,3} Balutan luka diharapkan dapat menutupi luka dan mempercepat proses penyembuhan.⁴ Balutan luka tradisional, seperti kasa, perban adalah balutan klinis yang paling banyak digunakan karena biayanya yang murah dan proses pembuatannya yang sederhana. Namun, beberapa kekurangan membatasi penerapannya, seperti kesulitan untuk mempertahankan kelembapan dasar luka dan kecenderungan untuk melekat pada jaringan granulasi.⁵ Balutan modern memiliki biokompatibilitas, degradabilitas, dan retensi kelembapan yang lebih baik.^{5,6} Balutan modern yang paling umum digunakan dalam praktik klinis adalah hidrogel, hidrokoloid, alginat, *foam*, dan film.⁵

Hidrogel sebagai *wound dressing* dapat dikombinasikan dengan beberapa bahan aktif seperti antioksidan. Kombinasi ini dapat mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) dalam lingkungan sekitar luka yang dapat menurunkan jumlah stress oksidatif dan mempercepat proses penyembuhan luka.⁷ Kadar ROS yang rendah juga dapat menstimulasi migrasi sel dan memicu timbulnya angiogenesis yang juga dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Salah satu sumber antioksidan yang dapat ditemukan luas di Indonesia adalah daun kelor (*Moringa oleifera*). Daun kelor diketahui mengandung beberapa senyawa fitokimia

seperti flavonoid, tanin, steroid, alkaloid, dan saponin yang dapat memberikan efek positif terhadap penyembuhan luka.⁸ Polifenolik seperti flavonoid dapat memicu penyembuhan luka karena efek antimikroba dan antioksidatif yang dicapai melalui pencegahan peroksidasi lipid.⁹ Seluruh bagian tumbuhan *Moringa oleifera* (MO) ini telah banyak diteliti dan dimanfaatkan dalam bidang kedokteran, namun daunnya memiliki kandungan fitokimia yang paling superior.¹⁰⁻¹³ Ekstrak *Moringa oleifera* juga telah terbukti mampu menginduksi ekspresi gen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *transforming growth factor* (TGF- β 1), serta meningkatkan aktivitas proliferasi jaringan luka pada tikus diabetes.¹⁴

Berdasarkan uraian tersebut dengan mempertimbangkan potensi hidrogel dan MO sebagai salah satu pilihan tatalaksana luka akut, penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian *patch* hidrogel ekstrak daun MO 9% terhadap penyembuhan luka akut melalui parameter tebal epitel, ekspresi kolagen dan VEGF pada luka akut tikus wistar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan hewan coba dengan metode *post-test only control group*. Kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan usia 8-12 minggu, berat 150 – 300 gram, sehat ditandai dengan gerakan aktif dan kriteria eksklusi yaitu cacat pada tikus, tikus dalam keadaan sakit (gerak tidak aktif, nafsu makan menurun). Penelitian ini menggunakan 36 tikus wistar yang dibagi menjadi tiga kelompok

yaitu: kelompok kontrol positif (K) yang diberikan perawatan luka dengan kompres NaCl 0.9% setiap 8 jam; kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan *patch* hidrogel saja; dan kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan kombinasi *patch* hidrogel dan ekstrak MO 9%. Kelompok P1 dan P2 dilakukan penggantian *patch* setiap 3 hari. Kriteria *drop out* bila ditemukan tikus mati sebelum dilakukan evaluasi luka pada waktu yang ditentukan.

Patch hidrogel disusun atas kombinasi polimer CMC-NA, polivinilpirolidone K-30 (PVP K30), polivinilalkohol, dan kitosan. Komponen lain penyusun hidrogel berupa cosolvent (etanol 96%, propilen glikol, dan tween 80), pelarut kitosan (larutan asam asetat glasial 1,5%), dan aquades. *Patch* hidrogel dibentuk dengan ukuran 1 x 1 cm² dan diberikan secara topikal dengan balutan berupa elastomul.

Luka akut tikus wistar dilakukan dengan pembuatan luka sirkuler dengan biopsi plong ukuran 5 mm dengan kedalaman 2-3 mm dan diberikan perawatan luka sesuai pembagian kelompoknya. Evaluasi luka dilakukan pada hari ke-1, ke-7, dan ke-14 melalui pengambilan jaringan berukuran 2 x 2 cm serta pemeriksaan histologi dengan pengecatan hematoxylin-eosin (HE) dan imunohistokimia. Tikus yang telah dilakukan pengambilan jaringan dilakukan terminasi.

Variabel penelitian yaitu tebal epitel, ekspresi kolagen dan VEGF. Tebal epitel diukur melalui rerata tiga lapang pandang dengan mengukur ketebalan epidermis dalam satuan μ m. Ekspresi kolagen merupakan persentase pixel jaringan kolagen berupa jaringan berwarna merah terang dan dibandingkan dengan pixel

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik subjek	Kelompok K (n=12) rerata±SB	Kelompok P1 (n=12) rerata±SB	Kelompok P2 (n=12) rerata±SB
Usia (minggu)	10,33±0,492	10,33±0,492	10,33±0,492
Berat (gram)	205,42±22,60	211,67±23,77	228,33±27,74
Tebal epitel (µm)			
Hari ke-1	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Hari ke-7	99,07±22,62	83,27±11,90	54,62±9,31
Hari ke-14	60,22±6,71	39,27±4,26	27,97±1,22
Ekspresi kolagen (%)			
Hari ke-1	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Hari ke-7	24,62±12,22	30,35±14,55	33,47±16,47
Hari ke-14	51,87±22,72	71,45±6,02	79,90±2,70
Ekspresi VEGF (kapiler/LPB)			
Hari ke-1	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Hari ke-7	13,75±2,167	23,91±2,98	26,75±10,81
Hari ke-14	6,58±6,02	4,83±1,77	2,66±0,86

SB: simpangan baku; VEGF: *vascular endothelial growth factor*; LPB: lapang pandang besar

Tabel 2. Uji normalitas data

Variabel	Nilai p
Usia	0.000*
Berat tikus	0.538
Tebal epitel	0.005*
Ekspresi kolagen	0.000*
Ekspresi VEGF	0.000*

*nilai $p > 0.05$ dianggap distribusi data normal, berdasarkan uji *Saphiro-Wilk*

Tabel 3. Uji homogenitas

Variabel	Nilai p
Tebal epitel	0.127*
Ekspresi kolagen	0.111*
Ekspresi VEGF	0.054*

Uji homogenitas $p > 0,05$ menunjukkan varians pada setiap kelompok homogen dengan uji *Levene*.

seluruh jaringan yang tampak pada foto sediaan histologi dan dinyatakan dalam persen (%). Jumlah ekspresi VEGF dihitung berdasarkan pembuluh kapiler di lapisan endotel yang terekspresi berwarna coklat, dengan tiga lapang pandang dari kiri ke kanan dengan pembesaran 400 kali, dinyatakan dalam jumlah kapiler/lapang pandang besar (LPB). Data dianalisis dengan menggunakan *Statistical Package for The Social Sciences* (SPSS) versi 25 dengan analisis deskriptif dan analitik melalui uji *Kruskal-Wallis* dan uji *Post-hoc*.

HASIL PENELITIAN

Pada kelompok K, P1, maupun P2, usia rerata sampel yaitu 10,33±0,492 minggu. Berat wistar pada kelompok K yaitu

205,42±22,60 gram, sedangkan pada kelompok P1 yaitu 211,67±23,77 gram dan kelompok P2 yaitu 228,33±27,74 gram. Seluruh tikus dalam keadaan baik hingga waktu evaluasi luka pada masing-masing kelompok serta tidak ditemukan efek samping pada ketiga kelompok.

Terdapat perbedaan tebal epitel pada setiap kelompok di hari ke-7 maupun hari ke-14. Pada hari ke-7, tebal epitel kelompok K yaitu 99,07±22,62 µm, sedangkan pada kelompok P1 83,27±11,90 µm dan P2 yaitu 54,62±9,31 µm. Begitu pula pada hari ke-14 terjadi perbedaan tebal epitel pada setiap kelompok, dengan tebal epitel terendah yaitu pada kelompok P2. Ekspresi kolagen tertinggi terdapat pada kelompok P2, dibandingkan dengan P1 dan kontrol pada hari ke-7 dan ke-14. Pada hari ke-7, ekspresi VEGF tertinggi tampak pada kelompok P2, dibandingkan dengan P1 dan kelompok K. Sementara itu, ekspresi VEGF pada hari ke-14 tertinggi pada kelompok K dibandingkan kelompok P1 dan P2. Hasil karakteristik dasar subjek disajikan dengan lengkap pada [Tabel 1](#).

Hasil uji normalitas data pada variabel usia, tebal epitel, ekspresi kolagen dan VEGF menunjukkan nilai $p \leq 0,05$ yang berarti distribusi atau sebaran data tidak normal. Sementara itu pada variabel berat tikus memiliki nilai $p > 0,05$ yang berarti data terdistribusi normal yang menandakan karakteristik dasar subjek yang sama pada ketiga kelompok ([Tabel 2](#)). Uji homogenitas dengan uji *Levene* menunjukkan ketiga variabel homogen

($p > 0,05$) ([Tabel 3](#)).

Pada [Tabel 4](#) disajikan data uji komparasi perbedaan tebal epitel, ekspresi kolagen, dan ekspresi VEGF pada setiap kelompok. Terdapat perbedaan signifikan pada tebal epitel ($p = 0,018$) di hari ke-7 antar kelompok kontrol dan perlakuan. Didapatkan pula perbedaan signifikan pada tebal epitel ($p = 0,007$) dan kolagen ($p = 0,044$) di hari ke-14 antar kelompok kontrol dan perlakuan. Pada [Tabel 5](#) didapatkan bahwa pada variabel tebal epitel, kelompok yang memiliki perbedaan signifikan yaitu pada kelompok K dengan P2 ($p = 0,029$) dan antara kelompok P1 dan P2 ($p = 0,029$). Sementara itu, pada variabel ekspresi VEGF, didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok K dengan P2 ($p = 0,029$). Pada hari ke 14, seperti tampak pada [Tabel 6](#), kelompok yang memiliki perbedaan signifikan yaitu antara kelompok K dengan P1 ($p = 0,029$), antara kelompok K dengan P2 ($p = 0,029$) dan antara kelompok P1 dan P2 ($p = 0,029$) pada variabel tebal epitel. Sementara itu, pada variabel ekspresi kolagen, didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok K dengan P2 ($p = 0,029$) dan P1 dengan P2 ($p = 0,014$).

Analisis *post-hoc* dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut kelompok yang memiliki perbedaan rata-rata pada hari ke-7 ([Tabel 5](#)) dan hari ke-14 ([Tabel 6](#)). Secara keseluruhan, terdapat perbedaan signifikan terhadap tebal epitel kelompok P2 pada hari ke-7 dan ke-14 dibandingkan kelompok lainnya. Ekspresi kolagen pada kelompok P2 berbeda signifikan pada hari

Tabel 4. Uji komparasi perbedaan tebal epitel, ekspresi kolagen dan ekspresi VEGF pada setiap kelompok

Variabel	Kelompok K rerata±SB	Kelompok P1 rerata±SB	Kelompok P2 rerata±SB	Nilai p
Hari ke-1				
Tebal epitel	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	1,000
Kolagen	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	
VEGF	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	
Hari ke-7				
Tebal epitel	99,07±22,62	83,27±11,90	54,62±9,31	0,018*
Kolagen	24,62±12,22	30,35±14,55	33,47±16,47	0,874
VEGF	13,75±2,167	23,91±2,98	26,75±10,81	0,049*
Hari ke-14				
Tebal epitel	60,22±6,71	39,27±4,26	27,97±1,22	0,007*
Kolagen	51,87±22,72	71,45±6,02	79,90±2,70	0,044*
VEGF	6,58±6,02	4,83±1,77	2,66±0,86	0,469

*Signifikan secara statistik dengan uji *Kruskal-Wallis* bila $p \leq 0,05$.

Tabel 5. Analisis *post hoc* perbandingan tebal epitel, ekspresi kolagen dan VEGF pada hari ke-7 antar kelompok

Variabel	Beda rerata	IK 95% (min-maks)	Nilai p
Tebal epitel			
Kontrol vs. P1	15,80	-16,77 – 48,37	0,343
Kontrol vs. P2	44,45	11,87-77,02	0,029*
P1 vs. P2	28,65	-3,97 – 61,22	0,029*
Ekspresi kolagen			
Kontrol vs. P1	-5,72	-34,77 – 23,32	0,886
Kontrol vs. P2	-7,92	-36,97 – 21,12	0,686
P1 vs. P2	-2,2	-31,24 – 26,84	1,000
Ekspresi VEGF			
Kontrol vs. P1	-10,16	-23,68 – 3,51	0,200
Kontrol vs. P2	-13,00	-26,68 – 0,68	0,029*
P1 vs. P2	-2,83	-16,51 – 10,85	0,343

*Signifikan secara statistik dengan analisis *post-hoc* bila $p \leq 0,05$. IK: interval kepercayaan; min-maks: nilai minimum-maksimum

Tabel 6. Analisis *post hoc* perbandingan tebal epitel, ekspresi kolagen dan VEGF pada hari ke-14 antar kelompok

Variabel	Beda rerata	KI 95% (min-maks)	Nilai p
Tebal epitel			
Kontrol vs P1	20,95	11,31-30,58	0,029*
Kontrol vs P2	32,25	22,61-41,88	0,029*
P1 vs P2	11,30	1,66-20,93	0,029*
Ekspresi kolagen			
Kontrol vs P1	-19,57	-47,91 – 8,76	0,486
Kontrol vs P2	-28,02	-56,36 – 0,31	0,029*
P1 vs P2	-8,45	-36,79 – 19,89	0,014*
Ekspresi VEGF			
Kontrol vs P1	1,175	-5,84 – 9,34	1,000
Kontrol vs P2	3,91	-3,67 – 11,51	0,886
P1 vs P2	2,16	-5,42 – 9,76	0,114

*Signifikan secara statistik dengan analisis *post-hoc* bila $p \leq 0,05$. IK: interval kepercayaan; min-maks: nilai minimum-maksimum

ke-14 sementara VEGF berbeda signifikan pada hari ke-7 dibandingkan kelompok lainnya.

DISKUSI

Pada penelitian ini ditemukan tebal epitel pada kelompok P2 pada hari ke-7 dan ke-14 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P1 dan kelompok K.

Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan kadar faktor-faktor yang berperan dalam proses proliferasi sehingga berdampak pada tingkat ketebalan epitel seperti VEGF dan *platelet growth factor* (PDGF). Selain itu, secara biomolekular kekurangan *plasmacytoid dendritic cells* (pDC) selama proses penyembuhan luka berdampak signifikan dalam merusak signal jalur sitokin proinflamasi sehingga menghambat proses reepitelisasi.¹⁵

Perbedaan kadar faktor-faktor yang berperan dalam proses penyembuhan luka akan berdampak pula pada lama proses penyembuhan luka sehingga berdampak pula dengan tingkat ketebalan epitel saat diambil. Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian sebelumnya. Hal ini dikarenakan adanya perbedaan pemberian dosis ekstrak daun kelor. Pada penelitian Al-Ghanayem *et al.* kadar ekstrak daun kelor yang digunakan sebesar 10% dan 20%,¹⁶ sedangkan pada penelitian ini menggunakan kadar ekstrak daun kelor 9%.

Hasil penelitian ini menunjukkan temuan yang berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya dapat disebabkan karena adanya faktor molekuler yang mempengaruhi proses penyembuhan luka. Hasil penelitian ini juga menemukan bahwa ketebalan epitel justru lebih tebal pada kelompok kontrol, dibandingkan kelompok perlakuan. Sejalan dengan kadar VEGF yang juga lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok perlakuan. Meskipun demikian, hasil penelitian ini tetap dapat dipertimbangkan, mengingat kemampuan ekstrak daun kelor dalam penyembuhan luka. Daun kelor memiliki efek untuk meningkatkan sintesis kolagen. Deposisi kolagen pada lokasi luka ini akan membantu meningkatkan kekuatan tensil pada jaringan luka. Peningkatan ketebalan epidermis menunjukkan regenerasi epitel yang menandakan terjadinya proses penyembuhan luka.^{17,18}

Pada penelitian ini, didapatkan juga perbedaan signifikan pada ekspresi kolagen antara ketiga kelompok pada hari ke-14 ($p=0,044$). Pada analisis *post-hoc*, ditemukan bahwa kelompok hewan coba yang diberikan hidrogel kombinasi dengan ekstrak MO memiliki nilai ekspresi kolagen yang secara signifikan lebih tinggi

dibandingkan kelompok K ($p=0,029$) dan P1 ($p=0,014$). Hal ini menunjukkan bahwa efek hidrogel yang dikombinasikan dengan ekstrak MO terbukti dapat meningkatkan ekspresi kolagen pada luka di kulit dan dapat memberikan efek peningkatan yang signifikan setelah digunakan selama 14 hari. Ali *et al.* (2021) pada penelitiannya menggunakan mencit Swiss albino menggunakan kombinasi hidrogel dengan ekstrak biji MO dan diberikan pada subjek penelitian dengan luka insisi dan luka eksisi tersebut untuk melihat bagaimana efikasi penyembuhan luka dari hidrogel kombinasi tersebut. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa formulasi hidrogel dan MO memberikan penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol baik pada subjek dengan luka eksisi ataupun luka insisi. Selain adanya percepatan regenerasi jaringan, penurunan sel inflamasi, dan peningkatan vaskularisasi jaringan luka, pada kelompok subjek dengan luka insisi juga teramati adanya peningkatan konsentrasi kolagen pada preparat subjek yang diberikan hidrogel kombinasi.¹⁹

Penelitian sebelumnya di Indonesia oleh Andy *et al.* (2022) yang meneliti efek pengaplikasian ekstrak etanol MO secara topikal pada tikus wistar yang mengalami luka bakar juga menunjukkan hal serupa. Mereka menemukan adanya perbedaan signifikan pada tingkat kepadatan kolagen pada kulit hewan coba yang mengalami luka bakar setelah diberikan perlakuan selama 10 hari. Meskipun jenis luka yang diberikan perlakuan pada hewan coba berbeda dengan penelitian ini, namun pemberian ekstrak etanol MO secara topikal terbukti dapat meningkatkan ekspresi dan kepadatan kolagen pada kulit hewan coba.²⁰

Berdasarkan proses penyembuhan luka tersebut, terdapat banyak komponen yang perlu diperhatikan dalam mengukur tingkat penyembuhan luka salah satunya VEGF sebagai faktor pertumbuhan. Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Valentina *et al.* yang mengevaluasi kadar VEGF setelah penggunaan MO terhadap 24 tikus wistar yang terdiri dari 4 kelompok dengan luka bakar. Pada kelompok I mendapat ekstrak etanolik daun MO 10% topikal, kelompok II mendapat kombinasi ekstrak etanolik daun MO 10% + silver

sulfadiazin (SSD) topikal, kelompok III mendapat SSD secara topikal, dan kelompok IV mendapat *vehiculum* topikal. Berdasarkan hasil penelitian tersebut ditemukan kadar VEGF pada kelompok ke III paling tinggi, yaitu $7,80 \pm 0,447$, kemudian diikuti oleh kelompok ke IV yaitu sebesar $7,60 \pm 0,548$, kemudian kelompok II dan I yaitu $7,40 \pm 0,548$. Sayangnya pada penelitian tersebut tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik ($p=0,550$).²¹

Selain itu, penelitian lainnya yang memformulasikan biji MO dalam bentuk hidrogel untuk mengevaluasi efektivitasnya terhadap proses penyembuhan luka dilakukan oleh Ali *et al.* Pada penelitian tersebut terdiri atas kelompok, yaitu kelompok I sebagai kontrol: diobati dengan hidrogel karbopol plasebo (tanpa ekstrak MO); kelompok II sebagai standar: diobati dengan povidon 5%; kelompok III sebagai ekstrak MO 5%: hidrogel 5% dari ekstrak biji heksana MO; kelompok IV sebagai ekstrak 10%: hidrogel 10% dari ekstrak biji heksana MO ekstrak biji heksana dari MO. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa evaluasi setiap hari menunjukkan tingkat penyembuhan luka pada kelompok III lebih baik dibandingkan dengan kelompok lainnya ($p<0,001$), meskipun pada evaluasi hari ke 13 dan 14 tampak tingkat penyembuhan luka pada kelompok ke 3 dan 4 sama. Namun sayangnya pada penelitian ini tidak mengevaluasi ekspresi VEGF.¹⁹

Pada hasil penelitian ini tampak adanya peningkatan ekspresi VEGF pada hari ke-7 dan menurun pada hari ke-14. Ekspresi VEGF pada hari ke-7 paling tinggi ditemukan pada kelompok P2, yaitu sebesar $26,75 \pm 10,81$ kapiler/LPB, kemudian diikuti dengan kelompok P1 ($23,91 \pm 2,98$ kapiler/LPB) dan kelompok K ($13,75 \pm 2,167$ kapiler/LPB). Perbedaan signifikan didapatkan antara kelompok K dengan P2 ($p=0,029$). Berdasarkan hasil ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan *patch* hidrogel yang telah dikombinasikan dengan ekstrak MO lebih baik digunakan dalam proses penyembuhan luka yang dilihat dari aspek ekspresi VEGF dibandingkan dengan kelompok P1 dan kelompok kontrol pada hari ke-7. Namun sayangnya perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik,

dilihat dari perbedaan ekspresi VEGF hari pertama ($p=1,000$) dan hari ke-14 ($p=0,469$). Ekspresi VEGF pada penelitian ini mencapai puncak pada hari ke-7 dan mengalami penurunan pada hari ke-14. Hal ini dapat disebabkan karena kadar mRNA VEGF mencapai puncak setelah hari ke-2 dan ke-3, sejalan dengan puncak permeabilitas vaskuler, dan terus terjaga hingga tingkat penutupan epidermis tercapai sempurna. Kadar mRNA VEGF kemudian akan menurun setelah hari ke-7, seiring dengan tercapainya penyembuhan luka *full-thickness* dan selama proses pembentukan jaringan granulasi. Pada fase ini, VEGF hanya terkonsentrasi pada fibroblas dan makrofag.²² Temuan ini tetap menunjukkan bahwa ekstrak MO memiliki potensi dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Hal ini menandakan bahwa selama proses proliferasi, penggunaan *patch* hidrogel kombinasi yang telah dicampur dengan ekstrak MO tidak memberikan efek yang berlebihan dalam menginduksi ekspresi VEGF sehingga proses penyembuhan luka dapat berjalan dengan baik.

Variasi hasil tersebut dapat diakibatkan oleh beberapa faktor seperti penggunaan hidrogel dan kandungan antioksidan MO. Adanya kandungan hidrogel memberikan banyak keuntungan termasuk menyediakan lingkungan lembab yang diperlukan pada area luka, bertindak sebagai pembawa yang baik untuk aplikasi topikal berbagai substrat, dapat menahan air dalam strukturnya, memiliki daya tembus yang rendah pada kulit, membantu tindakan lokal debridemen autolitik sehingga membantu penyembuhan luka. Selain itu, hidrogel ini mudah didistribusikan ke lesi tanpa melebihi batasnya, dengan mudah dihilangkan dan tanpa meninggalkan residu. Hidrogel juga berkontribusi pada fase *remodelling*.²³ Kelebihan penelitian ini ialah menggunakan bahan alam di Indonesia dan melakukan pengembangan yang dikombinasikan untuk balutan luka modern. Namun, kelemahan penelitian ini ialah tidak dilakukan evaluasi terhadap variabel lain seperti jumlah fibroblas, jumlah sel polimorfonuklear, serta variabel sitokin lainnya yang berhubungan dengan penyembuhan luka.

SIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tebal epitel pada kelompok hewan coba yang mendapat *patch* hidrogel kombinasi ekstrak *Moringa oleifera* secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok hewan coba yang mendapat *patch* hidrogel saja dan kelompok kontrol pada hari ke-7 dan ke-14, ekspresi kolagen pada hari ke-7 tidak berbeda secara signifikan, sedangkan ekspresi kolagen kelompok hewan coba yang mendapat *patch* hidrogel kombinasi ekstrak *Moringa oleifera* pada hari ke-14 lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang mendapat *patch* hidrogel saja dan kelompok kontrol, serta ekspresi VEGF pada hari ke-7 pada kelompok yang mendapat *patch* hidrogel kombinasi ekstrak *Moringa oleifera* secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, namun ekspresi VEGF antar kelompok pada hari ke-14 tidak berbeda secara signifikan.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof. dr. I G. N. G. Ngoerah Denpasar dengan nomor surat persetujuan 1757/UN14.2.2.VII.14/LT/2023.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terkait publikasi penelitian ini.

PENDANAAN

Penelitian dengan menggunakan dana dari pihak peneliti.

KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berkontribusi dalam perancangan penelitian, pelaksanaan, serta pembuatan naskah publikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. *Eur Surg Res.* 2017;58(1-2):81-94.
- Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *Life.* 2021;11(7):1-15.
- Purnama H, Sriwidodo, Ratnawulan S. Review Sistematis: Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka. *Farmaka.* 2017;15(2):251-6.
- Vowden K, Vowden P. Wound dressings: principles and practice. *Surgery.* 2014;32:462-467.
- Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8(March):1-17.
- Okuma CH, Andrade TAM, Caetano GF, Finci LI, Maciel NR, Topan JF, et al. Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a potential modern wound dressing. *Eur J Pharm Sci.* 2015;71(February):62-72.
- Qu J, Zhao X, Liang Y, Xu Y, Ma PX, Guo B. Degradable conductive injectable hydrogels as novel antibacterial, anti-oxidant wound dressings for wound healing. *Chem Eng J.* 2019;362(December 2018):548-60.
- Gebregiorgis Amabye T, Mekonen Tadesse F. Phytochemical and Antibacterial Activity of *Moringa Oleifera* Available in the Market of Mekelle. *J Anal Pharm Res.* 2016;2(1):23-6.
- Vitale S, Colanero S, Placidi M, Diemidio G, Tatone C, Amicarelli F, et al. Phytochemistry and Biological Activity of Medicinal Plants in Wound Healing: An Overview of Current Research. *Molecules.* 2022;27(11):1-30.
- Kurang RY, Koly FVL, Kafolapada DI. Aktivitas antioksidan ekstrak etil asetat daun kelor (*Moringa oleifera* L.). *J-Pham.* 2020;3(1):13-20.
- Maria YMK, Rissa L V. Kajian literatur aktivitas antioksidan ekstrak dan minyak biji kelor (*Moringa oleifera* L.) menggunakan metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) (Tesis). Universitas Ngudi Waluyo; 2021.
- Minh TN, Minh BQ, Duc THM, Van Thinh P, Anh LV, Dat NT, et al. Potential Use of *Moringa oleifera* Twigs Extracts as an Anti-Hyperuricemic and Anti-Microbial Source. *Processes.* 2022;10(3):1-11.
- Vats S, Gupta T. Evaluation of bioactive compounds and antioxidant potential of hydroethanolic extract of *Moringa oleifera* Lam. from Rajasthan, India. *Physiol Mol Biol Plants.* 2017;23(1):239-48.
- Al-Ghanayem AA, Alhussaini MS, Asad M, Joseph B. *Moringa oleifera* Leaf Extract Promotes Healing of Infected Wounds in Diabetic Rats: Evidence of Antimicrobial, Antioxidant and Proliferative Properties. *Pharmaceuticals.* 2022;15(5):1-15.
- Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706.
- Al-Ghanayem AA, Alhussaini MS, Asad M, Joseph B. Effect of *Moringa oleifera* Leaf Extract on Excision Wound Infections in Rats: Antioxidant, Antimicrobial, and Gene Expression Analysis. *Molecules.* 2022;27:1-18.
- Lambole V, Kumar U. Effect of *Moringa oleifera* Lam. on normal and dexamethasone suppressed wound healing. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(1 SUPPL.):S219-23.
- Shafie NM, Shah RNIRS, Krishnan P, Haleem NA, Tan TYC. Scoping Review: Evaluation of *Moringa oleifera* (Lam.) for Potential Wound Healing in In Vivo Studies. *Molecules.* 2022;27:1-15.
- Ali A, Garg P, Goyal R, Kaur G, Li X, Negi P, et al. A Novel Herbal Hydrogel Formulation of *Moringa oleifera* for Wound Healing. *South African Med J.* 2021;10(25):1-13.
- Andy S, Najatullah, Nugroho Trilaksana, Neni Susilaningsih. The Effect of Ethanolic Extract from *Moringa oleifera* Leaves in Collagen Density and Numbers of New Capillary Vessel Count on Wistar Rats Burn Wound. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2022;6(6):1936-41.
- Valentina AS, Najatullah, Trilaksana Nugroho, Neni Susilaningsih. The Effect of Ethanolic Extract of *Moringa oleifera* Leaves on the Macrophage Count and VEGF Expression on Wistar Rats with Burn Wound. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2022;6(6):1959-64.
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res.* 2009;153(2):347-56.
- Dos Santos TM, de Sousa DSE, Di Piero KC, Todeschini AR, Dias WB, Oliveira CA, et al. Development and clinical application of hydrogel formulations containing papain and urea for wound healing. *Brazilian J Pharm Sci.* 2023;59:1-18.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution