

Pemanfaatan Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera lamk*) untuk Penyembuhan Luka Tikus Ovariectomi yang Diberi Diet Tinggi Lemak

Utilization of Moringa Leaf (Moringa oleifera lamk) Extract for Wound Healing in Ovariectomized Rats Given a High Fat Diet

Sucia Fadillah¹, Dhirgo Adji², Devita Anggraeni^{2*}

¹Program Studi Sain Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Departemen Ilmu Bedah dan Radiologi, Fakultas Kedokteran Hewan,
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

*Email: devita_vet@ugm.ac.id

Diterima : 19 Agustus 2022, direvisi : 9 Desember 2022, disetujui : 12 Desember 2022

Abstract

The objective of this experiment was to study the effect of 20% moringa leaf ethanol extract ointment (EEDK 20%) in wound healing of ovariectomized rats given a high fat diet based on histopathological figures, tissue leukocyte count, and epithelial thickness. Sixteen female ovariectomized rats (3-4 months) divided into 4 groups of 4 (A,B,C and D). Group A and C were fed normal diet, while group B and D were fed high fat diet for 8 weeks. After 8 weeks of treatment, blood was collected for lipid analysis (cholesterol and triglycerides) and skin biopsy was also done by using biopsy punch (8 mm) on the back of rats. Treatment was done by giving ointment for 7 days and antibiotic injection. Group A and B were given base ointment, while group C and D were given 20% moringa leaf ethanol extract (EEDK 20%) ointment. On the 7th day, wounded skin was taken for histopathological analysis (Haematoxylin Eosin). Cholesterol and triglyceride level were analyzed statistically using one way ANOVA, while tissue leucocyte count and epithelial thickness were analyzed statistically using two way ANOVA. The result of this study was showed that tissue leucocyte count was affected by ointment ($P<0,05$), while epithelial thickness was affected by ointment and diet ($P<0,05$). In conclusion, application of 20% moringa leaf ethanol extract on wound of ovariectomized rats fed a high-fat diet ameliorates wound healing by decreased tissue leucocyte count, increased epithelial thickness and improved histopathologic figures.

Key words: healing; high fat diet; ointment; moringa leaves; wound

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian salep ekstrak etanol daun kelor 20% (EEDK 20%) pada penyembuhan luka tikus ovariectomi yang diberi pakan tinggi lemak berdasarkan gambaran histopatologi, jumlah leukosit pada jaringan luka dan ketebalan epitel. Enam belas ekor tikus *Sprague-Dawley* betina, umur 3-4 bulan, dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan (A,B,C dan D) secara acak. Seluruh tikus diovariectomi dan diberi perlakuan pakan selama 8 minggu. Kelompok A dan C diberi pakan normal, sedangkan kelompok B dan D diberi pakan tinggi lemak. Setelah 8 minggu, dilakukan pengambilan darah untuk analisis kadar lemak (kolesterol dan trigliserida) dan pembuatan luka di area punggung dengan *biopsy punch* (8 mm). Perawatan dilakukan dengan pemberian salep selama 7 hari dan injeksi antibiotik. Kelompok A dan B diberi salep basis, sedangkan C dan D diberi salep EEDK 20%. Hari ke-7 dilakukan pengambilan jaringan kulit untuk analisis histopatologi dengan pengecatan Hematoksilin Eosin. Kadar lemak darah (kolesterol dan trigliserida) dianalisis secara statistik dengan *one way ANOVA*, sedangkan jumlah leukosit di jaringan dan

ketebalan epitel dianalisis dengan *two way ANOVA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah leukosit di jaringan dipengaruhi oleh jenis salep ($P < 0,05$), sedangkan ketebalan epitel dipengaruhi oleh jenis salep dan pakan ($P < 0,05$). Kesimpulan, aplikasi salep EEDK 20% pada luka tikus yang diovariectomi dan diberi pakan tinggi lemak dapat mempercepat penyembuhan luka dengan menurunkan jumlah leukosit di jaringan, meningkatkan ketebalan epitel dan menunjukkan gambaran histopatologi kulit yang lebih baik.

Kata kunci: daun kelor; luka; penyembuhan; salep; tinggi lemak diet

Pendahuluan

Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks untuk memperbaiki integritas struktural dan fungsional melalui kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan (Purnama *et al.*, 2017). Proses penyembuhan luka meliputi interaksi sel yang berkelanjutan dan sel matriks yang menyebabkan terjadinya proses inflamasi, kontraksi luka, re-epitelisasi, remodeling jaringan, dan pembentukan jaringan granulasi dengan angiogenesis (Isrofah *et al.*, 2015). Proses penyembuhan luka tidak selalu berjalan dengan normal. Beberapa faktor diketahui dapat menghambat proses penyembuhan luka sehingga proses penyembuhan berlangsung lama, diantaranya adalah infeksi, kurang nutrisi, trauma, pengaruh obat-obatan, oksigenasi dan sirkulasi darah yang buruk, kelebihan kadar lemak (kegemukan dan obesitas) dan kadar gula tinggi dalam darah (Guo dan DiPietro, 2010).

Obesitas dan kegemukan merupakan kondisi adanya penumpukan lemak abnormal atau berlebihan di dalam tubuh dan berisiko bagi kesehatan akibat tidak seimbangnya jumlah energi yang masuk dan dikeluarkan (WHO, 2019). Diet tinggi lemak juga dapat menyebabkan terjadinya obesitas karena asupan lemak yang melebihi kebutuhan, sehingga terjadi penumpukan lemak di tubuh (Pence dan Woods, 2014). Menurut Iwasa *et al.* (2018), selain pemberian diet tinggi lemak, ovariectomi juga dapat meningkatkan risiko terjadinya penambahan berat badan dan peningkatan kadar lemak tubuh. Pendapat ini didukung oleh Fitriani (2016) yang menyatakan bahwa penurunan kadar estrogen disertai penambahan berat badan dan penurunan pengeluaran energi. Estrogen juga memiliki efek menyerupai leptin dimana dapat mempengaruhi asupan makanan (Medina, 2019).

Individu yang mengalami obesitas karena diet tinggi lemak maupun ovariectomi dapat mengalami gangguan dalam penyembuhan luka (Iwasa *et al.*, 2018). Kadar lemak yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan sirkulasi darah tidak lancar. Sirkulasi darah yang buruk dapat mengurangi suplai darah ke jaringan luka sehingga menyebabkan proses penyembuhan luka menjadi lebih lama, karena darah berperan membawa nutrisi dan oksigen yang dibutuhkan untuk pertumbuhan sel-sel baru (Pence dan Woods, 2014; Balqis *et al.*, 2014). Di samping itu, Guo dan DiPietro (2010) juga menjelaskan bahwa jaringan lemak mensekresikan substansi bioaktif adipokin dalam jumlah besar. Adipokin diketahui memiliki dampak negatif terhadap sistem imun, seperti terganggunya fungsi sel mononuklear, penurunan proliferasi limfosit, dan perubahan level sitokin perifer yang dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka.

Kecepatan penyembuhan luka dapat dipengaruhi oleh zat-zat yang terdapat dalam obat yang diberikan dan memiliki kemampuan meningkatkan penyembuhan dengan cara merangsang pertumbuhan sel-sel baru pada kulit (Rahim *et al.*, 2011). Daun kelor (*Moringa oleifera lamk*) merupakan tanaman herbal yang tumbuh di daerah tropis seperti di Indonesia. Kelor memiliki banyak khasiat sehingga sering dimanfaatkan bagi kesehatan. Tanaman herbal ini digunakan untuk mengobati penyakit dan meningkatkan kesehatan tubuh (Cahyani, 2017). Menurut Aminah *et al.* (2015), manfaat dan khasiat tanaman kelor (*Moringa oleifera lamk*) terdapat pada semua bagian tanaman, namun daun pada umumnya yang paling banyak digunakan karena kaya akan protein, mineral, β karoten dan senyawa antioksidan. Zat hijau daun (klorofil) pada daun kelor juga dapat mempercepat penyembuhan luka (Maria *et al.*, 2016). Menurut Berawi *et al.* (2019), daun kelor mengandung berbagai *phytochemical* seperti

alkaloid, flavonoid, steroid, tanin, saponin, polifenol dan lain-lain yang dapat digunakan sebagai antimikroba, antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antidiabetes dan manfaat lainnya. Senyawa seperti flavonoid, saponin dan senyawa polifenol diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi (Maria *et al.*, 2016).

Penelitian mengenai penyembuhan luka dengan pemanfaatan daun kelor, baik yang diberikan secara topikal maupun oral pada berbagai macam jenis luka, telah banyak dilakukan dan terbukti dapat membantu penyembuhan luka. Akyun *et al.* (2019) menjelaskan bahwa keadaan obesitas dengan kadar estrogen yang rendah dapat menghambat penyembuhan luka karena penurunan kadar estrogen menyebabkan terganggunya sintesis kolagen oleh fibroblas dalam dermis. Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas daun kelor pada penyembuhan luka tikus dalam kondisi berat badan berlebih akibat ovariectomi dan pemberian diet tinggi lemak.

Materi dan Metode

Enam belas ekor tikus *Sprague-Dawley* betina umur 3-4 bulan dengan berat badan 150-200 gram, ditempatkan dalam kandang individu dan diadaptasikan selama 7 hari dengan pemberian pakan normal dan minum *ad libitum*. Setelah masa adaptasi, seluruh tikus kemudian diovariectomi dan dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan (A, B, C, dan D) secara acak, masing-masing 4 ekor. Sebelum dioperasi, tikus dianestesi menggunakan campuran *ketamine* (50 mg/kg) dan *xylazine* (5 mg/kg) secara intramuskular. Pencukuran rambut dilakukan pada area ventral/abdomen, kemudian kulit diolesi dengan alkohol 70% dan iodine. Insisi dimulai dari kulit, subkutan, dan muskulus dinding abdomen. Setelah rongga abdomen terbuka, ovarium diekspos kemudian dilakukan ligasi pada bagian *cranial* dan *caudal* ovarium. Pembedahan dilakukan di antara ovarium dan ligasi. Uterus kemudian dikembalikan ke dalam rongga abdomen. Pengambilan ovarium kanan dan kiri dilakukan dengan cara yang sama. Selanjutnya penutupan dinding abdomen dilakukan dengan menjahit menggunakan benang *cat gut*, kemudian kulit dijahit menggunakan benang *silk*.

Setelah ovariectomi, tikus diberi perlakuan pakan selama 8 minggu. Tikus Kelompok A dan C diberi pakan normal, sedangkan tikus kelompok B dan D diberi pakan tinggi lemak (Tabel 1).

Tabel 1. Komposisi pakan normal dan tinggi lemak

| Komponen Pakan | Normal (g/100g) | Tinggi Lemak (g/100g) |
|----------------|-----------------|-----------------------|
| Vitamin | 5 | 5 |
| Selulosa | 5 | 5 |
| Lemak Hewani | 4 | 15 |
| Sukrosa | 10 | 10 |
| Tepung Jagung | 62 | 51 |
| Kasein | 14 | 14 |
| Total | 100 | 100 |

Setelah 8 minggu perlakuan pakan, dilakukan pengambilan darah melalui medial *canthus sinus orbitalis* untuk analisis lemak darah (total kolesterol dan trigliserida) dan pembuatan luka di area punggung dengan *biopsy punch* (8 mm). Tikus dianestesi terlebih dahulu dengan campuran ketamin (50 mg/kg) dan xylazine (5 mg/kg) secara intramuskular, kemudian dilakukan pencukuran rambut di daerah *dorsolateral* punggung. Kulit di area punggung diolesi alkohol 70% dan iodine, kemudian dilakukan pembuatan luka eksisi menggunakan *punch biopsy* berdiameter 8 mm dengan ketebalan sampai subkutan (Kintoko *et al.*, 2017; Lasmadasari, 2013).

Perawatan luka dilakukan dengan injeksi antibiotik setelah pembuatan luka pada seluruh tikus dan pemberian salep selama 7 hari. Kelompok A dan B diberi salep basis, sedangkan kelompok C dan D diberi salep EEDK 20% (Tabel 2).

Tabel 2. Komposisi salep basis dan salep ekstrak etanol daun kelor 20% (EEDK 20%)

| Formulasi | Salep | |
|--------------------|-------|----------|
| | Basis | EEDK 20% |
| Ekstrak daun kelor | 0 g | 20 g |
| Adeps Lanae | 15 g | 12 g |
| Vaselin Album | 85 g | 68 g |
| m.f unguenta | 100 g | 100 g |

Pada hari ke-7 setelah pembuatan luka, jaringan kulit luka diambil dan difiksasi dalam

formalin 10% untuk pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan Hematoksin Eosin, penghitungan jumlah leukosit di jaringan dan pengukuran ketebalan epitel.

Kadar lemak darah (kolesterol total dan trigliserida) dianalisis statistic menggunakan *One Way ANOVA*, sedangkan jumlah leukosit di jaringan dan ketebalan epitel dianalisis secara statistik dengan *Two Way ANOVA* (pola faktorial 2 x 2). Analisis histopatologi dilakukan secara deskriptif.

Seluruh prosedur dalam kegiatan penelitian ini telah disetujui oleh Komisi *Ethical Clearance* Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, dengan Surat Keterangan Kelaikan Etik No 012/EC-LPPT/Int./2022.

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian pakan tinggi lemak dapat meningkatkan kadar kolesterol total dan trigliserida. Kadar kolesterol total kelompok tikus ovariektomi yang diberi pakan normal ($187,32 \pm 7,45$) secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok tikus ovariektomi yang diberi pakan tinggi lemak ($207,50 \pm 2,50$), demikian juga dengan kadar trigliserida kelompok tikus ovariektomi yang diberi pakan normal ($123,70 \pm 3,36$) juga secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok tikus ovariektomi yang diberi pakan tinggi lemak ($140,57 \pm 1,82$) dengan nilai $P < 0,05$ (Tabel 3).

Tablel 3. Rata-rata kadar lemak darah (kolesterol total dan trigliserida) tikus ovariektomi yang diberi pakan normal dan tinggi lemak selama 8 minggu

| | Tikus diberi pakan normal | Tikus diberi pakan tinggi lemak |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Kolesterol Total (g/dL) | $187,32 \pm 7,45^b$ | $207,50 \pm 2,50^a$ |
| Trigliserida (g/dL) | $123,70 \pm 3,36^b$ | $140,57 \pm 1,82^a$ |

^(a,b) Superskrip huruf yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$)

Asupan lemak tinggi dari pakan dapat menyebabkan peningkatan aktifitas lipogenesis dan peningkatan produksi asam lemak bebas, kemudian terjadi mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak menuju hepar dan berikatan dengan gliserol membentuk trigliserida, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida. Adanya asam lemak jenuh dalam sel

juga dapat menyebabkan peningkatan kolesterol bebas intraseluler (Febriyatna *et al.*, 2019; Ruanpang *et al.*, 2018).

Berdasarkan hasil analisis data jumlah leukosit jaringan menunjukkan bahwa jumlah leukosit jaringan dipengaruhi oleh jenis salep. Jumlah leukosit jaringan pada tikus yang diberi salep EEDK 20% ($85,00 \pm 24,57$) secara signifikan lebih rendah dibandingkan tikus yang diberi salep basis ($187,12 \pm 26,85$) ($P < 0,05$). Di samping itu, terdapat interaksi antara pakan dan salep yang berpengaruh terhadap jumlah leukosit jaringan ($P < 0,05$). Jumlah leukosit di jaringan pada kelompok tikus yang diberi pakan normal dan salep basis ($203,25 \pm 13,93$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi pakan normal dan salep EEDK 20% ($71,00 \pm 16,95$). Demikian juga dengan jumlah leukosit di jaringan pada kelompok tikus yang diberi pakan tinggi lemak dan salep basis ($171,00 \pm 28,20$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi pakan tinggi lemak dan salep EEDK 20% ($99,00 \pm 24,46$) (Tabel 4).

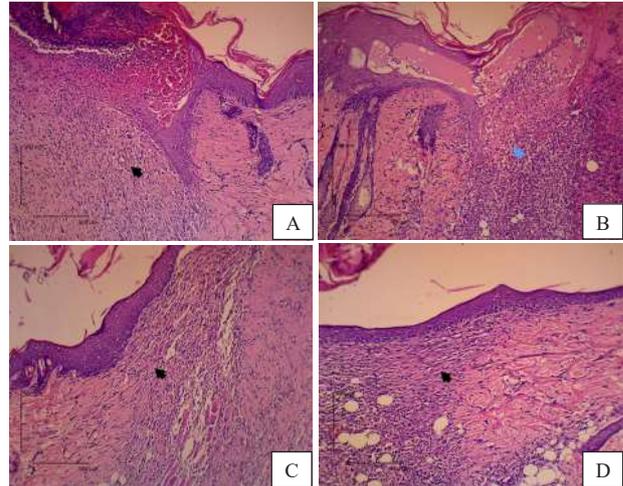
Aplikasi salep EEDK 20% secara signifikan dapat menurunkan jumlah leukosit di jaringan luka baik pada kelompok tikus yang diberi pakan normal maupun pakan tinggi lemak. Hal tersebut disebabkan karena salep EEDK 20% mengandung sejumlah senyawa fitokimia yang memiliki efek antiinflamasi. Senyawa tersebut antara lain flavonoid (berkerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase), tanin (berkerja dengan menghambat produksi prostaglandin dan asam arakidonat yang merupakan mediator inflamasi), dan saponin (menghambat pelepasan asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endotelial sehingga menyebabkan kurang tersedianya substrat arakidonat bagi jalur siklooksigenase dan jalur lipooksigenase) (Asmawati *et al.*, 2021; Poernomo dan Setiawan, 2019). Terhambatnya siklooksigenase dan lipooksigenase yang merupakan enzim utama dalam terjadinya inflamasi, menyebabkan terjadi pembatasan jumlah sel radang yang bermigrasi ke jaringan yang mengalami luka sehingga dapat mempercepat kesembuhan luka (Padmalochana *et al.*, 2018).

Pada penelitian ini diketahui peningkatan ketebalan epitel dipengaruhi oleh faktor salep ($P < 0,05$), dimana ketebalan epitel pada kelompok tikus ovariektomi yang diberi salep EEDK 20% ($104,22 \pm 11,98$) secara signifikan lebih tebal dibandingkan dengan kelompok tikus ovariektomi yang diberi salep basis ($38,72 \pm 23,40$) (Tabel 5). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian salep EEDK 20% dapat meningkatkan ketebalan epitel pada jaringan luka. Daun kelor mengandung senyawa saponin yang dapat merangsang pembentukan sel epitel baru dan mendukung proses epitelisasi dengan mempercepat migrasi keratinosit sehingga dapat menyebabkan pengecilan ukuran luka (Kurnianto *et al.*, 2017). Penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh re-epitelisasi, semakin cepat proses re-epitelisasi maka semakin cepat pula luka tertutup. Re-epitelisasi terjadi karena proses mobilisasi, migrasi, mitosis, dan diferensiasi sel epitel. Semakin tebal epitel, maka proses re-epitelisasi akan semakin cepat sehingga proses penyembuhan luka juga semakin singkat (Pastar *et al.*, 2014).

Di samping itu, ketebalan epitel juga dipengaruhi oleh faktor pakan ($P < 0,05$), dimana ketebalan epitel pada kelompok tikus ovariektomi yang diberi pakan normal ($82,06 \pm 34,72$) secara signifikan lebih tebal dibandingkan dengan kelompok tikus ovariektomi yang diberi pakan tinggi lemak ($38,72 \pm 23,40$) (Tabel 5). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian pakan tinggi lemak mengganggu penebalan epitel pada jaringan luka. Peningkatan jaringan lemak di tubuh karena pemberian pakan tinggi lemak dapat meningkatkan sekresi adipositokin yang akan merangsang sekresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan (Kiran *et al.*, 2022). Hal ini akan menyebabkan diperpanjangnya tahap inflamasi sehingga dapat memperlambat tahap regenerasi

(proliferasi) dimana proses re-epitelisasi terjadi setelah pengisian area luka oleh jaringan granulasi (Wijaya, 2018).

Gambaran histopatologi kulit luka pada tikus ovariektomi yang diberi perlakuan pakan normal dan tinggi lemak serta dikombinasi dengan salep basis dan salep ekstrak etanol daun kelor (EEDK 20%) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histopatologi kulit pada hari ketujuh setelah pembuatan luka. Tikus kelompok A (A), kelompok C (C) dan kelompok D (D) menunjukkan celah luka diisi oleh jaringan granulasi (), sedangkan pada tikus kelompok B (B), celah luka diisi cairan berisi sel-sel radang (edema) ().

Berdasarkan gambaran histopatologi kulit pada Gambar 1, terlihat kelompok A, C, dan D celah luka sudah mulai diisi oleh jaringan granulasi yang terdiri dari sel radang, fibroblas, kolagen, dan pembuluh darah sedangkan kelompok B celah luka berisi cairan dengan infiltrasi sel radang yang masih dominan. Jaringan granulasi yang sudah terbentuk akan dilanjutkan dengan proses migrasi sel epitel dari tepi luka sampai menutupi luka keseluruhannya (Arisanty, 2013). Jaringan granulasi yang mengalami peningkatan berkontribusi dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Fibroblas, kolagen

Tabel 5. Rata-rata ketebalan epitel (μm) tikus ovariektomi yang diberi perlakuan pakan normal dan tinggi lemak yang dikombinasi dengan salep basis dan salep ekstrak etanol daun kelor (EEDK 20%)

| | Salep basis | Salep EEDK 20% | Mean Total |
|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Pakan normal | $53,51 \pm 25,22$ | $110,62 \pm 1,47$ | $82,06 \pm 34,72^x$ |
| Pakan tinggi lemak | $23,94 \pm 7,67$ | $97,83 \pm 14,96$ | $60,88 \pm 41,00^y$ |
| Mean Total | $38,72 \pm 23,40^b$ | $104,22 \pm 11,98^a$ | |

(a,b) Superskrip huruf yang berbeda pada baris yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$)

(x,y) Superskrip huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$)

dan pembuluh darah kecil akan terus meningkat ketika memasuki fase proliferasi. Sel pembuluh darah pada fase proliferasi menyuplai nutrisi dan oksigen ke jaringan luka, meningkatkan pematangan fibroblas dan mendukung produksi kolagen di area luka (Abas *et al.*, 2020). Pada proses penyembuhan luka, jumlah sel-sel radang yang ditemukan semakin lama akan menurun hingga tahap inflamasi berakhir dan masuk ke tahap selanjutnya. Banyaknya sel radang yang ditemukan menandakan tingkat inflamasi yang dialami pada luka (Gunawan *et al.*, 2019). Semakin cepat berkurangnya sel radang, semakin cepat berakhirnya fase inflamasi sehingga mempercepat proses penyembuhan luka.

Kesimpulan

Pemberian salep ekstrak etanol daun kelor 20% pada luka tikus ovariektomi yang diberi pakan tinggi lemak dapat mempercepat penyembuhan luka dengan menurunkan jumlah leukosit di jaringan, meningkatkan ketebalan epitel, serta menunjukkan gambaran histopatologi yang lebih baik.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada kepala dan teknisi Laboratorium Gizi, Pusat Studi Pangan dan Gizi, Pusat Antar Universitas Pascasarjana, Universitas Gadjah Mada; Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, UGM; Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM yang telah membantu jalannya penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Abas, M, El-Masry, M., dan Elgharably, H. (2020). Collagen in diabetic wound healing: Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes. *United States: Elsevier Inc.* 393–401.
- Aminah, S., Ramdhan, T. dan Yanis, M. (2015). Kandungan nutrisi dan sifat fungsional tanaman kelor (*Moringa oleifera*). *Buletin Pertanian Perkotaan.* 5(2): 35-44.
- Akyun, I.K., Fajariyah, S. dan Mahriani. (2019). Efek ekstrak etanol kedelai hitam (*Glycine soja*) terhadap ketebalan dermis mencit (*Mus musculus* L.) pasca unilateral ovariektomi. *J. Biologi Udayana.* 23(2): 80-87.
- Arisanty, I. P. (2014). *Konsep Dasar Manajemen Perawatan Luka.* Jakarta: EGC.
- Asmawati, Thalib, B., Natsir, N., Fajriani, Thalib, A.M., dan Reni, D.S. (2021). Potential of moringa fruit (*moringa aloifera lamk*) seeds as an anti-inflammatory agent of oral cavity lesion. *Journal of Dentomaxillofacial Science.* 6(2): 94-97.
- Balqis, U., Masyitha, D. dan Febrina, F. (2014). Proses penyembuhan luka bakar dengan gerusan daun kedondong (*Spondias dulcis* F.) dan vaselin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara histopatologis. *J. Medika Veterinaria.* 8(1): 9-14.
- Berawi, K.N., Wahyudo, R. dan Pratama, A.A. (2019). Potensi terapi Moringa oleifera (Kelor) pada penyakit degenerative. *J. Kedokteran Universitas Lampung,* 3(1): 210-214.
- Cahyani, G.A. (2017). Efektivitas Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L.), Daun Kelor (*Moringa oleifera*) dan Kombinasi Keduanya Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Pada Mencit (*Mus musculus*). Skripsi, Universitas Hasanuddin.
- Febriyatna, A., Damayati, R.P. dan Agustin, F. (2019). The effect of high fat diet (HFD) of HDL cholesterol level and body weight on male white wistar rats. *The Second International Conference on Food and Agriculture.* 74-78.
- Fitriani, D., Meliala, A. dan Agustiningsih, D. (2016). The effect of long-term high-fat diet in ovariectomized Wistar rat on leptin serum levels. *J Med Sci,* 48(2): 69-80.
- Gunawan, S.A., Berata, I.K. dan Wirata, I.W. (2019). Histopatologi kulit pada kesembuhan luka insisi tikus putih pasca pemberian *Extracellular Matrix* (ECM) yang berasal dari *Vesica Urinaria* babi. *Indonesia Medicus Veterinus.* 8(3): 313-324.
- Guo, S. dan DiPietro, L.A., (2010). Factors affecting wound healing. *J. Dental Research.* 89(3): 219–229.

- Isrofah, I. (2015). Efektifitas salep ekstrak daun binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten) Steenis) terhadap proses penyembuhan luka bakar derajat 2 termal pada tikus putih (*Rattus Novergicus*). *Indonesian Journal of Nursing Practices*. 2(1): 27-39.
- Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K. dan Irahara, M. (2018). The effects of ovariectomy and lifelong high-fat diet consumption on body weight, appetite, and lifespan in female rats. *Elsevier: Hormones and Behavio*. 97: 25-30.
- Kintoko, K., Karimatulhadj, H., Elfasyari, T. Y., Ihsan, E. A., Putra, T. A., Hariadi, P. dan Nurkhasanah, N. (2017). Effect of diabetes condition on topical treatment of binahong leaf fraction in wound healing process. *Majalah Obat Tradisional*. 22(2): 103-110.
- Kiran, S., Rakib, A., Kodidela, S., Kumar, S., dan Singh, U.P. (2022). High-fat diet-induced dysregulation of immune cells correlates with macrophage phenotypes and chronic inflammation in adipose tissue. *Cells*. 11: 1327.
- Kurnianto, S., Kusnanto dan Padoli. (2017). Penyembuhan luka bakar pada tikus putih dengan menggunakan ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica*) 25% dan ekstrak daun petai cina (*Leucaena leucocephala*) 30%. *J. Ilmiah Kesehatan*. 10(2): 250-255.
- Lasmadasari, N. (2013). Efektivitas pemberian oral dan topikal gel ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) dalam penyembuhan luka sayat pada tikus putih (*Rattus novergicus*). Tesis, Universitas Muhammadiyah, Yogyakarta.
- Maria, U, Wahyu, H. Dan Novelin, M.P. (2016). Formulasi gel ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera Lam.*) sebagai anti inflamasi topikal pada tikus (*Rattus novergicus*). *J. Pharmaceutical Medicinal Sci*. 2(1): 30–5.
- Medina, F. 2019. *Analisis kadar neuropeptida Y terhadap perubahan berat badan pada pasien bangkitan epileptik anak pengguna monoterapi asam valproate*. Tesis, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Padmalochana. (2018). Anti-inflammatory activity and phytochemical analysis of *Moringa oleifera* ethanol and acetone leaves extract. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 8(6): 269-273.
- Pastar, I., Stojadinovic, O., Yin, N.C., Ramirez, H., Nusbaum, A.G., Sawaya, A., Patel, S.B., Khalid, L., Isseroff, R.R., dan Tomic-Canic, M. (2013). Epithelialization in wound healing: A comprehensive review. *Advances In Wound Care*. 3(7): 445-464.
- Poernomo, H. dan Setiawan. (2019). The effect of moringa leaf (*Moringa oleifera*) gel on the bleeding time and collagen density of gingival incision wound healingin marmot (*Cavia porcellus*). *Interdental Jurnal Kedokteran Gigi*. 15(1): 34–39.
- Purnama, H., Sriwidodo, R.S. dan Ratnawulan, S., 2017. Review sistematik: proses penyembuhan dan perawatan luka. *Farmaka*. 15(2): 251-256
- Rahim, F., Aria, M. dan Aji, N.P. (2011). Formulasi krim ekstrak etanol daun ubi jalar (*Ipomoeae Batatas L.*) untuk pengobatan luka bakar. *J. Scientia*. 1(1): 21-26.
- Ruanpang, J., Pleumsamran, A., Pleumsamran, J., dan Mingmalarai, S. (2018). Effect of a high-fat diet and cholesterol levels on depression-like behavior in mice. *Journal of Natural Sciences*. 17(2): 161-173.
- WHO. (2019). What causes obesity and overweight? Retrieved from <<https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>>
- Wijaya, B.A., Gayatri, C. dan Frenly, W. 2014. potensi ekstrak etanol tangkai daun talas (*Colocasia esculenta L*) sebagai alternatif obat luka pada kulit kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT*. 218.