

Peran Metabolit Sekunder Tumbuhan dalam Pembentukan Kolagen pada Kulit Tikus yang Mengalami Luka Bakar

Role of Plant Secondary Metabolites in Collagen Formation of Burned Rats Skin

I Made Deny Sapta Giri^{a,1}, I.G.A.A Kusuma Wardani^{b,2*}, Ni Made Dharma Shantini Suena^{c,3}

^{a,b,c} Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jl. Kamboja 11 A Denpasar, 80233, Indonesia

¹saptadeny23@gmail.com; ²kusumawardani210488@gmail.com*; ³dharmashantini@unmas.ac.id

*Corresponding author

Abstrak

Luka bakar (*Combustio*) merupakan sebuah kerusakan atau kehilangan jaringan yang terjadi karena adanya panas (api, cairan/lemak panas, uap panas), radiasi, sengatan listrik dan bahan kimia. Kolagen merupakan protein yang memiliki peranan penting dalam proses penyembuhan luka bakar. Kolagen berfungsi sebagai agen hemostatis, pembentuk matriks ekstraseluler, pembentukan *scar*, meningkatkan *growth factor* dan mendorong proses fibroplasia. Senyawa metabolit sekunder tumbuhan merupakan senyawa yang diketahui berfungsi untuk meningkatkan kepadatan kolagen pada kulit tikus yang mengalami luka bakar. Artikel review ini bertujuan untuk membahas peran metabolit sekunder tumbuhan untuk meningkatkan kepadatan kolagen kulit tikus yang mengalami luka bakar. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *literatur review* yang dipublikasikan di *database* seperti Google Scholar, PUBMED, NCBI, Research Gate dan Science Direct. Hasil pencarian dan review artikel diperoleh beberapa senyawa yang diketahui berperan dalam meningkatkan kepadatan kolagen kulit tikus yang mengalami luka bakar yaitu senyawa flavonoid, saponin, alkaloid dan tannin.

Kata Kunci: luka bakar, metabolit sekunder, sintesis kolagen

Abstract

Burns (*Combustio*) is a damage or loss of tissue that occurs due to heat (fire, hot liquids, fats, hot steam), radiation, electric shock, and chemicals. Collagen is a protein that has an essential role in the healing process of burns. Collagen functions as a hemostatic agent, forming the extracellular matrix, scar formation, increasing growth factors, and promoting fibroplasia. Plant secondary metabolites are compounds known to function to increase the density of collagen in the skin of rats with burns. This review article aims to discuss the role of plant secondary metabolites to increase collagen density in burn rat skin. The method used in this research is a literature review published in databases such as Google Scholar, PUBMED, NCBI, Research Gate, and Science Direct. The results of the article review obtained several compounds known to play a role in increasing the density of collagen in the skin of rats with burns, such as flavonoids, saponins, alkaloids, and tannins.

Keywords: burns, collagen synthesis, secondary metabolites

PENDAHULUAN

Luka bakar (*Combustio*) merupakan sebuah kerusakan atau kehilangan jaringan yang terjadi karena adanya panas (api, cairan, lemak panas, uap panas), radiasi, sengatan listrik dan bahan kimia [1]. Kejadian luka bakar merupakan jenis trauma yang mengakibatkan kematian sekitar 180.000 setiap tahunnya [2]. Luka bakar merupakan jenis trauma dengan jumlah morbiditas, mortalitas dan gangguan psikologi yang tinggi sehingga menimbulkan gangguan kualitas hidup [3]

Penyembuhan luka bakar merupakan fenomena yang alami dimana tubuh akan melakukan proses penyembuhannya sendiri dalam jangka waktu yang lama [4]. Penyembuhan luka bakar dibagi menjadi 3 fase besar yaitu fase inflamasi, proliferasi dan maturase [5]. Dalam proses penyembuhan luka, kolagen merupakan salah satu komponen dalam mempercepat penyembuhan luka. Kolagen merupakan protein penyusun matriks ekstraseluler yang memiliki peran penting dalam pembentukan *scar* pada penyembuhan luka [6]. Segera setelah terjadinya

² email korespondensi: kusumawardani210488@gmail.com

luka, paparan kolagen fibril menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit, serta melepaskan faktor kemotaksis yang berperan dalam penyembuhan luka [7].

Hasil penelitian Kusmana dan Hikmat (2015) menyatakan bahwa Indonesia merupakan negara beriklim tropis yang terletak diantara dua benua (Asia dan Australia) dan dua Samudra (Samudra Hindia dan Samudra Pasifik dengan megabiodiversitas [8]. Beragamnya jenis flora yang tumbuh di Indonesia memiliki potensi besar dalam pemanfaatannya sebagai obat [9].

Tanaman berpotensi digunakan sebagai obat karena memiliki kandungan metabolit sekunder. Senyawa metabolit sekunder merupakan senyawa yang digunakan untuk perkembangbiakan dan pertahanan tanaman karena umumnya bersifat seperti racun bagi hewan. Senyawa metabolit sekunder yang banyak dikenal adalah senyawa golongan alkaloid, golongan fenol, saponin, tannin dan terpenoid. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya diketahui terdapat beberapa tumbuhan dengan kandungan metabolit sekunder yang diketahui berfungsi meningkatkan kepadatan kolagen kulit tikus yang mengalami luka yaitu *Aloe vera*, daun Binahong, daun Sirih, jahe, daun Sukun [10-13].

Pada tulisan ini disajikan dan dibahas peranan senyawa metabolit sekunder dalam meningkatkan kepadatan kolagen kulit tikus yang mengalami luka bakar.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini merupakan *literature review*. Pada *literature review* ini dilaksanakan serangkaian kegiatan yang berkenaan dengan metode pengumpulan data pustaka, membaca dan mencatat, serta mengolah bahan penelitian. Data dikumpulkan dengan menggunakan teknik studi literatur atau studi pustaka. Data yang dikumpulkan berasal dari artikel ilmiah, buku, skripsi, tesis, disertasi, dan jurnal ilmiah. Pencarian dilakukan dengan menggunakan *search engine* Google Scholar, Pubmed, NCBI, Research Gate, Science Direct

dengan kata kunci: *Collagen AND Secondary Metabolites, Collagen Syntesis AND Flavonoid, Alkaloid, Tannin, Saponin, Triterpenoid, Collagen Syntesis AND Burn Healing, Collagen syntesis AND Plant AND Secondary Metabolites*, Peran Metabolit Sekunder AND Kolagen AND Luka Bakar. Kriteria inklusi pada artikel review ini yaitu 1). Artikel menggunakan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, 2). Jurnal tersedia dalam teks yang lengkap, 3). Penelitian menjelaskan pengaruh senyawa metabolit sekunder terhadap sekresi dan peningkatan kepadatan kolagen. Sedangkan kriteria eksklusi dari review artikel ini yaitu: 1). Jurnal tidak membahas secara langsung pengaruh senyawa metabolit sekunder terhadap sintesis kolagen.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kolagen merupakan protein utama fibrosa dari matriks ekstraseluler yang tersusun atas tiga rantai peptida yang terpisah dan terayam menjadi satu pilinan rangkap tiga menyerupai tali dimana rantai peptida memiliki glisin pada setiap posisi ketiga yang mampu memberikan jalinan erat pada setiap rantai [14]. Kolagen berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Kolagen berfungsi untuk hemostatis, berinteraksi dengan trombosit dan fibrinektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan *growth factor*, mendorong proses fibroplasia dan berperan dalam proliferasi epidermis [12].

Segera setelah terjadinya luka, tubuh akan mengalami fase inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya kadar B endorfin disekresi oleh kelenjar pituitary yang kemudian mensupresi makrofag sehingga aktifitas makrofag yang dipengaruhi INF- γ menurun. Penurunan aktivitas makrofag menyebabkan aktivasi sitokin-sitokin yang dilepaskan makrofag seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, TGF mengalami penurunan. Penurunan sitokin sitokin faktor pertumbuhan tersebut menyebabkan penyembuhan luka terhambat [7]. Sehingga apabila terdapat zat-zat yang dapat meningkatkan sekresi sitokin-sitokin yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan maka

produksi kolagen pada jaringan luka akan mengalami peningkatan. Berdasarkan penelitian sebelumnya dapat diketahui bahwa senyawa metabolit sekunder tertentu diketahui dapat meningkatkan kepadatan kolagen kulit tikus yang mengalami luka [15,16].

Berdasarkan hasil review artikel diperoleh, senyawa metabolit sekunder yang berperan dalam meningkatkan kepadatan kolagen kulit tikus yang mengalami luka seperti flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin. Hasil review artikel disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Hasil Review Senyawa Metabolit Sekunder yang Berperan Dalam Sintesis Kolagen

No	Nama Tumbuhan	Senyawa yang berfungsi meningkatkan kepadatan kolagen
1	Kayu Secang (<i>Caesalpinia sappan</i> L) [17]	Flavonoid, Saponin, Alkaloid, Tannin
2	Daun Binahong (<i>Anredera cordifolia</i> (Ten) Steenis) [12,18,19,20]	Flavonoid, Saponin, Tannin
3	Daun Afrika (<i>Vernonia amygdalina</i>) [16]	Flavonoid
4	Daun Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Aiton) Hassk) [15]	Flavonoid dan Saponin
5	Daun Kembang Sepatu Gantung (<i>Hibiscus micranthus</i> Linn) [21]	Flavonoid, Tannin, Saponin, Alkaloid
6	Tekomaria (<i>Tecomaria capensis</i> (Aurea)) [22]	Flavonoid (Miristin)
7	Manja Lawai (<i>Terminalia chebula</i> Retz) [23]	Asiaticosida (Saponin)
8	Pegagan (<i>Centela asiatica</i> L) [24]	Tannin
9	Jahe (<i>Zingiber officinale</i> (Roscoe)) [13]	Tannin dan Alkaloid
10	Kucing Galak (<i>Acalypha indica</i>) [25]	Tannin
11	Tapak Dara (<i>Catharanthus roseus</i> L.) [26]	Flavonoid
12	Mengkudu (<i>Morinda citrifolia</i> L.) [27]	Flavonoid
13	Gandu (<i>Entada phaseoloides</i> (L.) Merr.) [28]	Tannin
14	Murbei (<i>Morus alba</i>) [29]	Flavonoid (Quersetin, Isoquersetin)
15	Ginseng Merah (<i>Panax ginseng</i> CA Meyer) [30]	Saponin
16	Bunga Mallow (<i>Malva sylvestris</i>) [31]	Flavonoid
17	Tumbuhan Flaks (<i>Linum usitatissimum</i> L.) [32]	Flavonoid, Saponin dan Tannin
18	Teripang Emas (<i>Stichopus hermannii</i>) [33]	Flavonoid
19	Tumbuhan Kaper (<i>Cappariss spinosa</i>) [34]	Flavonoid
20	Tumbuhan Akasia (<i>Acacia caesia</i> L) [35]	Flavonoid, Saponin dan Tannin

Berdasarkan hasil pencarian dan review literatur diketahui terdapat beberapa senyawa metabolit sekunder tumbuhan yang berperan dalam meningkatkan kepadatan kolagen pada kulit tikus yang mengalami luka bakar yaitu senyawa flavonoid, alkaloid, saponin dan tannin.

1. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan dengan cara menetralkan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS). Pada saat terjadinya luka, terjadi proses inflamasi yang ditandai dengan aktivasi neutrofil dan makrofag [24]. Aktivasi neutrofil dan makrofag menghasilkan radikal bebas yang bernama *Reactive Oxygen Spesies*. ROS dalam tubuh dapat menjadi sinyal untuk memodulasi jalur pensinyalan untuk meregulasi trombosis, koagulasi darah, migrasi, proliferasi, fibrosis dan angiogenesis pada proses penyembuhan luka [13]. Pada kejadian luka bakar,

kadar ROS dalam tubuh akan meningkat karena adanya pengaruh infeksi mikroorganisme dan oksigen lingkungan. ROS yang tinggi dalam jaringan dapat merusak jaringan secara berat yang menimbulkan cedera oksidatif dan memperlambat proses penyembuhan luka. Sehingga flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan bereaksi dengan ROS secara stokiometri dan diubah menjadi bentuk tidak aktif [36]. Flavonoid juga diketahui berperan dalam aktivasi makrofag. Aktivasi makrofag akan meningkatkan sekresi TGF- β (*Transforming Growth Factor*- β) yang memicu proliferasi fibroblas, penyimpanan matriks ekstraseluler dan stimulasi sel endothel untuk membentuk pembuluh darah baru. Peningkatan sekresi TGF- β menyebabkan peningkatan proliferasi fibroblas yang menyebabkan peningkatannya jumlah fibroblast dalam jaringan. Peningkatan jumlah fibroblas akan memproduksi

kolagen dalam jumlah yang besar untuk proses remodeling [13,37]. Senyawa flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi dengan menurunkan peningkatan kadar IL-1 (*Interleukin-1*) dan TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) serta mempercepat peralihan dari respon inflamasi ke anti-inflamasi yang mendorong penyembuhan luka [22].

2. Saponin

Senyawa metabolit sekunder saponin berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Saponin berperan penting dalam menstimulus fibronectin oleh fibroblas dan merubah ekspresi gen dari reseptor TGF- β . TGF- β merupakan suatu faktor pertumbuhan yang dilepaskan oleh platelet yang terdegranulasi pada saat terjadinya proses penutupan pembuluh darah yang rusak [15]. Pada fase inflamasi, TGF- β bersama dengan PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang akan bergabung menjadi sebuah gel yang dikenal dengan matriks fibrin. Matriks fibrin akan digunakan sebagai jembatan untuk migrasi sel pada proses penyembuhan luka. TGF- β juga menarik mediator inflamasi seperti neutrofil, monosit, leukosit dan makrofag kedalam matriks fibrin [15]. Fibronectin merupakan glikoprotein besar yang memiliki area untuk berikatan dengan makromolekul seperti kolagen, proteoglikan, fibrin dan heparin. Bila fibronectin terstimulasi oleh fibroblas maka migrasi fibroblas ke jaringan akan menjadi cepat sehingga semakin banyak fibroblas bermigrasi ke celah luka, maka semakin banyak kolagen yang disintesis oleh fibroblas [13]. Saponin juga diketahui meningkatkan proliferasi monosit yang menyebabkan meningkatnya jumlah makrofag dan mensekresi *growth factor* dalam menghasilkan fibroblas. Pembentukan fibroblas baru yang distimulasi oleh saponin juga meningkatkan jumlah kolagen yang disintesis oleh fibroblas [17].

3. Tannin

Senyawa tannin juga berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Tannin berfungsi sebagai agen astringen yang menyebabkan mengecilnya pori-pori kulit, menghentikan pendarahan ringan dan eksudat sehingga mampu mencegah pendarahan pada luka. Kombinasi senyawa tannin dan saponin diketahui berperan dalam migrasi dan proliferasi fibroblas sehingga menyebabkan kontraksi luka lebih cepat dan menghasilkan keropeng. Selain itu tannin dilaporkan berfungsi sebagai agen angiogenik melalui ekspresi gen VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor-A*) untuk meningkatkan jumlah pembuluh kailer baru [23]. Selain itu senyawa tannin juga diketahui memiliki aktivitas sebagai antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumonia* yang sering ditemui pada luka. Mekanisme antibakteri tannin terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Klebsiella pneumonia* adalah menghancurkan dinding sel bakteri [23].

4. Alkaloid

Senyawa alkaloid juga diketahui berperan dalam penyembuhan luka. Senyawa alkaloid pada fase awal penyembuhan luka berperan dalam merangsang pembentukan prekursor fibroblas. Perangsangan fibroblas akan meningkatkan sekresi fibroblast, dengan meningkatnya sekresi fibroblast akan meningkatkan juga produksi kolagen pada jaringan. Terbentuknya fibroblas berbanding lurus dengan sintesis kolagen pada jaringan luka. Selain itu, alkaloid juga diketahui bersifat sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dengan nilai zona hambat $22,67 \pm 1,202$ mm, nilai MIC (*Minimum Inhibitori Concentration*) 2.5mg/ml dan nilai MBC (*Minimum Bactericidal Concentration*) 5mg/ml. Mekanisme antibakteri dari alkaloid dilaporkan bekerja dengan interkalasi dinding sel atau DNA (*Deoksiribonukleat*) bakteri [21]

SIMPULAN

Berdasarkan hasil studi literatur yang diperoleh dari beberapa database seperti PUBMED, google scholar, NCBI dan Research gate dapat disimpulkan bahwa senyawa metabolit sekunder tumbuhan yang berperan dalam meningkatkan kepadatan kolagen adalah flavonoid, saponin, tannin dan alkaloid

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis ingin berterimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar yang sudah memberikan dukungan sarana dan prasarana selama menyusun artikel ilmiah ini sehingga artikel ini dapat tersusun dengan baik

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Anggowarsito JL. Luka Bakar Sudut Pandang Dermatologi. J Widya Med Surabaya [Internet]. 2014;2(2):115–20. Available from: <http://journal.wima.ac.id/index.php/JWM/article/view/852>
- [2] Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan RI. 2018;53(9):1689–99.
- [3] Dewi N, Adnyana S, Sanjaya H, Hamid H. Epidemiologi pasien luka bakar di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2018-2019. Intisari Sains Medis. 2021;12(1):219–23.
- [4] Eriawan Rismana, Idah Rosidah, Prasetyawan Y. Efektivitas Khasiat Pengobatan Luka Bakar Sediaan Gel Mengandung Fraksi Ekstrak Pegagan Berdasarkan Analisis Hidroksiprolin Dan Histopatologi Pada Kulit Kelinci. J Penelit Kesehatan. 2013;Vol 41(1):45–60.
- [5] Savitri N, Kurniawaty E, Warganegara E. 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(*Rattusfile:///Users/yosefinadventa/Downloads/schickewei 2019.pdf norvegicus*) Gal. Majority. 2019;8:181–6.
- [6] Isrofah, Sagiran, Afandi M. Muhammadiyah Journal of Nursing. muhammadiyah J Nurs. 2011;(11):27–39.
- [7] Hasyim D, Samodro R, Sasongko H, Leksana E. Jurnal Anestesiologi Indonesia. J anestesi [Internet]. 2012;5(2):22–33. Available from: http://janesti.com/uploads/default/files/1.2-full_.pdf
- [8] Kusmana, Hikmat A. The Biodiversity of Flora in Indonesia. J Nat Resour Environ Manag. 2015;5(2):187–98.
- [9] Mabe J, Simbala HE., Koneri R. Identifikasi Dan Pemanfaatan Tumbuhan Obat Suku Dani Di Kabupaten Jayawijaya Papua. J MIPA. 2016;5(2):103.
- [10] Alfiaturrohman A, Herbani M, Andriana D, Alfiaturrohman A, Herbani M, Andriana D. The Effect of *Aloe vera* Linn . Juice on Epithelial Thickness and Collagen Density in Wistar Rats Wound Incision. J Bio komplementer Med. 2020;7(2):1–9.
- [11] Palumpun EF, Wiraguna AAGP. Pemberian ekstrak daun sirih (*Piper betle*) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis , jumlah fibroblas , dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Pangkahila . 2017;5.
- [12] Paramita A. Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) Terhadap Kepadatan Kolagen Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Mengalami Luka Bakar. 2016;1–66.
- [13] Suharto P, Etika AN. Ekstrak Jahe (*Zingiber Officinale* Roscoe) Berpengaruh Terhadap Kepadatan Serabut Kolagen Luka Insisi. J Ilm Ilmu Kesehat Vol. 2019;8487(1):27–36.
- [14] Miranda. Sintesis Makroporus Komposit Kolagen - Hidroksiapatit Sebagai Kandidat Bone Graft. 2012;1–14.
- [15] Nugraha AF. Efek Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Karamunting (*Rhodomlyrtus Tomentosa* (Aiton) Hassk) Topikal Terhadap Gambaran Histopatologi Ketebalan Serat Kolagen Penyembuhan Luka Insisi Kulit Tikus Putih Galur Wistar. 2016;147:11–40.
- [16] Rachmanita RT, Primarizky H, Fikri F, Setiawan B, Agustono B, Saputro AL. Efektivitas Ekstrak Daun Afrika (*Vernonia amygdalina*) Secara Topikal Terhadap Kepadatan Kolagen dalam Penyembuhan

- Luka Insisi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). J Med Vet. 2019;2(1):36.
- [17] Sucita RE, Hamid IS, Fikri F, Purnama MTE. Ekstrak Etanol Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Secara Topikal Efektif pada Kepadatan Kolagen Masa Penyembuhan Luka Insisi Tikus Putih. J Med Vet. 2019;2(2):119.
- [18] Yuniarti WM, Lukiswanto BS. Effects of herbal ointment containing the leaf extracts of Madeira vine (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) for burn wound healing process on albino rats. Vet World. 2017;10(7):808–13.
- [19] Astuti SM, Sakinah A.M M, Andayani B.M R, Risch A. Determination of Saponin Compound from *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Plant (Binahong) to Potential Treatment for Several Diseases. J Agric Sci. 2011;3(4):224–32.
- [20] Hanafiah OA, Surgery M. Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X <http://www.jidmr.com> Wound Healing Activity of Binahong Olivia Avriyanti Hanafiah and et al. :854–8.
- [21] Begashaw B, Mishra B, Tsegaw A, Shewamene Z. Methanol leaves extract *Hibiscus micranthus* Linn exhibited antibacterial and wound healing activities. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):1–11.
- [22] Elshamy AI, Ammar NM, Hassan HA, El-Kashak WA, Al-Rejaie SS, Abd-ElGawad AM, et al. Topical wound healing activity of myricetin isolated from *Tecomaria capensis* v. aurea. Molecules. 2020;25(21):1–13.
- [23] Li K, Diao Y, Zhang H, Wang S, Zhang Z, Yu B. Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats. BMC Complement Altern Med. 2011;11:86.
- [24] MacKay D, Miller AL. Nutritional Support for Wound Healing. Altern Med Rev. 2003;8(4):359–77.
- [25] Yeng NK, Shaari R, Nordin ML, Sabri J. Investigation of wound healing effect of *Acalypha indica* extract in Sprague Dawley rats. Biomed Pharmacol J. 2019;12(4):1857–65.
- [26] Nayak BS, Pinto Pereira LM. Catharanthus roseus flower extract has wound-healing activity in Sprague Dawley rats. BMC Complement Altern Med. 2006;6:1–6.
- [27] Nayak BS, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. leaf. Evidence-based Complement Altern Med. 2009;6(3):351–6.
- [28] Su X, Liu X, Wang S, Li B, Pan T, Liu D, et al. Wound-healing promoting effect of total tannins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in rats. Burns. 2017;43(4):830–8.
- [29] Bhatia N, Singh A, Sharma R, Singh A, Soni V, Singh G, et al. Evaluation of burn wound healing potential of aqueous extract of *Morus alba* based cream in rats. J Phytopharm [Internet]. 2014;3(6):378–83. Available from: www.phytopharmajournal.com
- [30] Kimura Y, Sumiyoshi M, Kawahira K, Sakanaka M. Effects of ginseng saponins isolated from Red Ginseng roots on burn wound healing in mice. Br J Pharmacol. 2006;148(6):860–70.
- [31] Nasiri E, Hosseinimehr SJ, Azadbakht M, Akbari J, Enayati-Fard R, Azizi S. Effect of *Malva sylvestris* cream on burn injury and wounds in rats. Avicenna J phytomedicine [Internet]. 2015;5(4):341–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26909337> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4587603>
- [32] Beroual K, Agabou A, Abdeldjelil MC, Boutaghane N, Haouam S, Hamdi-Pacha Y. Evaluation Of Crude Flaxseed (*Linum Usitatissimum* L) Oil In Burn Wound Healing In New Zealand Rabbits. African J Tradit Complement Altern Med AJTCAM. 2017;14(3):280–6.
- [33] Zohdi RM, Zakaria ZAB, Yusof N, Mustapha NM, Abdullah MNH. Sea cucumber (*Stichopus hermanii*) based hydrogel to treat burn wounds in rats. J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater. 2011;98 B(1):30–7.
- [34] Kalantar M, Goudarzi M, Forouzandeh H, Siahpoosh A, Khodayar MJ, Koshkghazi SM. The topical effect of *Capparis spinosa* L. extract on burnwound healing. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2018;13(1):1–7.
- [35] Suriyamoorthy S, Subramaniam K, Jeevan Raj Durai S, Wahaab F, Pemila Edith

- Chitraselvi R. Evaluation of wound healing activity of *Acacia caesia* in rats. *Wound Med* [Internet]. 2014;7:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wndm.2015.03.001>
- [36] Kurahashi T, Fujii J. Roles of antioxidative enzymes in wound healing. *J Dev Biol.* 2015;3(2):57–70.
- [37] Prastika DD, Setiawan B, Saputro AL, Yudaniyanti IS, Wibawati PA, Fikri F. Pengaruh Kitosan Udang Secara Topikal Terhadap Kepadatan Kolagen dalam Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih. *J Med Vet.* 2020;3(1):101.