

Efektivitas Pemberian Gel Supernatan Bakteri Asam Laktat Terhadap Luas Luka Insisi pada Tikus Wistar

Olvaria Misfa^{1*}, Atifa Aliya Nur Rahmah², Eliya Mursyida³, Nursal Hasbi⁴

^{1,3} Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrab, Kota Pekanbaru, Indonesia.

² Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrab, Kota Pekanbaru, Indonesia.

⁴ Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrab, Kota Pekanbaru, Indonesia.

*E-mail: olvaria.misfa@univrab.ac.id

Article Info:

Received: 19 Februari 2024

in revised form: 29 April 2024

Accepted: 21 Mei 2024

Available Online: 1 Juni 2024

Keywords:

Wound healing;

Lactid acid bacteria;

Supernatant gel

Corresponding Author:

Olvaria Misfa

Jurusan Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Abdurrab

Kota Pekanbaru

Indonesia

E-mail:

olvaria.misfa@univrab.ac.id

ABSTRACT

Wounds are a disruption of tissue continuity due to physical, thermal, chemical, medical treatments, and physiological conditions. In 2014, in the United States there were 17,200,000 hospital visits by outpatients (57.8%) and inpatients (42.2%) resulting from acute wounds with scar tissue formation and post-operative wound infections. Infection by normal flora is one of the factors inhibiting wound healing. Lactic acid bacteria are known to have the ability to heal wounds so its can be used as another alternative in wound treatment. This research was to analyze the effectiveness of lactic acid bacteria supernatant gel on the area of incision wounds in Wistar rats. This study used a randomized posttest only with control group. The samples used were 21 Wistar rats which were divided into 3 groups randomly (randomization), namely the positive control group (C1) given 10% povidone iodine, the negative control group (C2) given gel base, and the treatment group (P) given bacterial supernatant gel. lactic acid. The mean wound area (mm²) in groups C1, C2, and P on day 3 was 23.79; 24.85; 29.69, on the 7th day it was 8.58; 27.88; 20.01, and the 14th day is 0.15; 5.64; 0.16. The One Way ANOVA and Kruskal Wallis tests did not show significant differences between groups with a p value > 0.05. Lactic acid bacteria supernatant gel was able to minimize the incision wound area of Wistar rats.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Misfa, O., Nur Rahmah A.A., Mursyida, E., Hasbi, N. (2024). Efektivitas Pemberian Gel Supernatan Bakteri Asam Laktat Terhadap Luas Luka Insisi pada Tikus Wistar. *Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 4(2), 195-204.

ABSTRAK

Luka merupakan gangguan kontinuitas jaringan tubuh akibat trauma fisik, termal, kimia, dan tindakan medis. Pada tahun 2014, di Amerika Serikat didapatkan 17.200.000 kunjungan rumah sakit oleh pasien rawat jalan (57,8%) dan rawat inap (42,2%) yang diakibatkan luka akut dengan pembentukan jaringan parut dan infeksi luka pasca operasi. Infeksi oleh flora normal merupakan salah satu faktor penghambat penyembuhan luka. Terapi luka bertujuan untuk menghilangkan barrier pada luka melalui debridement dan menghambat infeksi bakteri dengan antibiotik. Bakteri asam laktat diketahui memiliki kemampuan dalam proses penyembuhan luka sehingga dapat dijadikan alternatif lain dalam pengobatan luka. Penelitian ini untuk menganalisis efektivitas pemberian gel supernatan bakteri asam laktat terhadap luas luka insisi pada tikus Wistar. Penelitian ini menggunakan *randomized posttest only with control group*. Sampel yang digunakan 21 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi 3 kelompok secara acak (randomisasi) yaitu kelompok kontrol positif (C1) diberikan *povidone iodine* 10%, kelompok kontrol negatif (C2) diberikan basis gel, dan kelompok perlakuan (P) diberikan gel supernatan bakteri asam laktat. Rerata luas luka (mm²) kelompok C1, C2, dan P pada hari ke-3 adalah 23,79; 24,85; 29,69, pada hari ke-7 adalah 8,58; 27,88; 20,01, dan hari ke-14 adalah 0,15; 5,64; 0,16. Pada uji *One Way ANOVA* dan *Kruskal Wallis* tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antar kelompok dengan nilai $p > 0,05$. Gel supernatan bakteri asam laktat mampu memperkecil luas luka insisi pada tikus Wistar.

Kata Kunci: Penyembuhan luka; bakteri asam laktat; gel supernatan

1. Pendahuluan

Luka merupakan gangguan terhadap kontinuitas jaringan tubuh oleh sebab-sebab fisik, termal, kimia, tindakan medis, dan kondisi fisiologis [1]. Pada tahun 2014, di Amerika Serikat didapatkan 17.200.000 kunjungan rumah sakit oleh pasien rawat jalan (57,8%) dan rawat inap (42,2%) yang diakibatkan oleh luka akut yang melingkupi pembentukan scar dan fibrosis serta infeksi luka pasca operasi. Berdasarkan *Central of Disease Control* (CDC) pada tahun 2019, terdapat peningkatan sekitar 1.000.000 pasien rawat inap tambahan setiap tahunnya akibat infeksi luka pasca operasi [2].

Proses penyembuhan luka melalui beberapa fase antara lain yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Jika salah satu fase penyembuhan terutama angiogenesis mengalami kegagalan maka dapat mengakibatkan luka gagal sembuh sepenuhnya, bahkan luka kronis [3].

Proses penyembuhan luka dapat dihambat salah satunya akibat adanya infeksi. Infeksi terjadi akibat bakteri mampu dengan cepat berkolonisasi pada luka. Mikroba yang mengkolonisasi luka biasanya merupakan flora normal atau bisa saja akibat kontak dengan benda-benda yang terkontaminasi bakteri. Adanya biofilm bakteri juga menjadi penyebab gagalnya penyembuhan luka dengan mengganggu kestabilan protein penyambung sel yang penting dalam pembentukan barrier selama proses penutupan luka [2].

Pengobatan infeksi pada luka lokal menggunakan cairan pembersih luka dan antimikroba topikal dapat mempercepat penyembuhan luka [4]. Agen topikal dalam perawatan luka di antaranya adalah larutan salin steril dan hidrogel yang mengandung povidone iodine, cadexomer iodine, asam hipoklorit, dan kolagenase. Selain itu, ada pula agen kortikosteroid sebagai antiinflamasi seperti triamsinolon asetat dan agen antimikroba topikal seperti nano gel silver. Namun, obat-obatan tersebut memiliki efek samping terhadap tubuh, misalnya penggunaan antibiotik yang tidak diaplikasikan dengan benar dapat meningkatkan risiko resistensi dan memperlambat proses

penyembuhan luka. Penggunaan nano gel silver secara jangka panjang juga dapat bersifat toksik terhadap tubuh sementara itu, kandungan dari povidone iodine 10% dapat menimbulkan iritasi pada luka [1,5].

Selain penggunaan obat-obatan antimikroba topikal, saat ini bakteri asam laktat (BAL) maupun probiotik diketahui memiliki kemampuan dalam proses penyembuhan luka sehingga dapat dijadikan alternatif lain dalam pengobatan luka [5,6]. Bakteri ini mampu menghasilkan asam laktat yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen dan dapat berperan sebagai antiinflamasi dengan menginduksi interleukin-10 (IL-10) serta tumor growth factor- β (TGF- β) sehingga mampu mempercepat regenerasi serta pemulihan sel yang rusak [7].

Berdasarkan penelitian sebelumnya oleh Zhao, et al (2021) telah menunjukkan aplikasi secara langsung *Lactococcus lactis* yang merupakan salah satu bakteri sama laktat terhadap luka meningkatkan penyembuhan luka sekaligus meningkatkan kecepatan kontraksi, formasi epitel, dan maturasi luka [5]. Selain itu, menurut penelitian oleh Id, et al (2022) aplikasi supernatan *L. lactis* mampu meningkatkan penutupan, kontraksi, dan inisiasi formasi jaringan neo-dermal luka lewat peningkatan proliferasi endotel, fibroblas, serta keratinosit diikuti stimulasi angiogenesis, granulasi dan epitelisasi [6].

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni dengan rancangan penelitian *randomized posttest only with control group design* menggunakan hewan coba *Rattus norvegicus* sebagai objek penelitian.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah tabung reaksi, beaker glass, erlenmeyer, cawan petri, pipet, *autoclave*, bunsen, korek api, lumpang, timbangan, tabung reaksi, mikroskop, spektrofotometer UV-Vis, sentrifus, rak tabung, kaca objek, marker/label, inkubator, pisau bedah, mesin cukur, penggaris, aplikasi ImageJ, kandang, tempat makanan, dan botol berpipet.

Bahan yang digunakan adalah Isolat BAL, *Man Rogosa Sharpe Agar* (MRSA), *Man Rogosa Sharpe Broth* (MRSB), *povidone iodine* 10%, alkohol 70%, reagen warna Gram, minyak imersi, *Carbopol* 940, metilparaben, propilen glikol, TEA, *aquadest*, dan eter. Bakteri asam laktat (BAL) diremajakan pada medium MRSA dengan metode streak kuadran, lalu diinkubasi selama 24-48 jam pada suhu 37°C. Selanjutnya dilakukan uji pewarnaan Gram untuk mengetahui bentuk dan warna sel, kemudian akan digunakan untuk uji selanjutnya [8].

Sebanyak 1 ose BAL diletakkan di atas kaca objek lalu difiksasi dan dilakukan pewarnaan Gram sesuai dengan prosedur Cappuccino dan Welsh (2019)[9]. Pengamatan sel bakteri menggunakan mikroskop pembesaran 100x yang ditetesi minyak imersi. Hasil BAL ditunjukkan dengan bentuk sel kokus berwarna ungu [10].

BAL dikultur selama 24 jam pada suhu 37°C dalam 25mL medium MRSB. Setelah 18-24 jam diamati menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan *optical density* (OD) 600nm hingga mencapai 1×10^9 CFU/mL, yang mana pada BAL 1 OD600 = 1×10^9 CFU/mL. Selanjutnya disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 10.000rpm untuk mendapatkan supernatan bebas sel [11,12,13].

Sediaan gel dibuat sebanyak 50g gel supernatan BAL untuk kelompok perlakuan dan 50g basis gel untuk kelompok kontrol negatif. Pembuatan basis gel diawali dengan menimbang bahan yang diperlukan yaitu *Carbopol* 940, metilparaben, propilen glikol, TEA, lalu menyiapkan *aquadest* (tabel 1).

Tabel 1. Formula Gel

Bahan	Formula		
	Gel Supernatan	Basis Gel	
Supernatan BAL	BAL 25mL	-	-
Carbopol 940	5%	5%	-
TEA	3%	3%	-
Propilen glikol	15%	15%	-
Metilparaben	0,2%	0,2%	-
Aquadest	25mL	50mL	-
Povidone iodine 10%	-	-	2 tetes

Sebanyak 21 ekor tikus Wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan berkisar 150-250g diaklimatisasi selama 7 hari di dalam kandang. Kemudian rambut tikus dicukur pada bagian punggung dan didiamkan selama 24 jam lalu dilakukan pembiusan dengan eter pada tiap tikus agar tikus-tikus tersebut tidak terlalu merasakan sakit saat proses pembuatan luka [11,14].

Bagian punggungnya seluas 3cm x 2,5cm, kemudian dilakukan pembiusan dengan eter dan setelah itu dilakukan insisi dari arah distal ke kaudal menggunakan pisau bedah sepanjang 2cm dengan kedalaman 0,25cm. Pisau bedah dipegang menggunakan tangan kanan dengan membentuk sudut 30-40° dari kulit [15].

Selanjutnya, tikus Wistar secara acak dibagi menjadi empat kelompok yang masing-masing berisi 6 ekor tikus, yaitu kelompok kontrol positif diberikan *povidone iodine* 10% (C1), kelompok kontrol negatif diberikan basis gel (C2), dan kelompok perlakuan dioleskan gel supernatan BAL (P) yang tiap kelompok diberikan dosis dua kali sehari pada pagi dan sore menggunakan cotton bud dengan sekali oles [16].

Perubahan yang dinilai adalah luas luka pada hari ke 3, 7, dan 14 setelah perlakuan [17]. Perhitungan waktu dimulai sejak pemberian gel supernatan BAL hari pertama setelah tikus dilukai. Ukuran luka dinilai dengan mengukur luas luka menggunakan ImageJ.

Setelah data dari luas luka pada hari ke-14 terkumpul, data hasil penelitian diolah dalam bentuk grafik dan tabel. Dilakukan uji normalitas data dilakukan uji normalitas menggunakan *Saphiro Wilk*. Bila data terdistribusi normal maka dilakukan uji *One Way ANOVA* untuk melihat adanya perbedaan luas luka pada keempat kelompok perlakuan. Pada data yang sebarannya tidak normal dan varians data tidak homogen meskipun sudah ditransformasikan, maka digunakan uji *Kruskal Wallis* untuk melihat adanya perbedaan luas luka pada ketiga kelompok perlakuan.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian ini didapatkan dari penelitian yang dilakukan di laboratorium Mikrobiologi dan Parasitologi, laboratorium Farmasetika, dan laboratorium *Animal House* di Universitas Abdurrab, Pekanbaru. Analisis univariat dilakukan untuk menganalisis karakteristik dari setiap variabel penelitian. Hasil analisis univariat terhadap kelompok kontrol dan kelompok perlakuan didapatkan bahwa luas luka insisi mengalami perbedaan rerata luas luka.

Tabel 2. Analisis deskriptif data jumlah rerata luas luka pada hari ke-3

Kelompok	N	Min (mm ²)	Max (mm ²)	Rerata ± SD
C1	6	12,84	31,57	23,79 ±6,92
C2	6	8,57	44,91	24,85 ±16,62
P	6	13,91	48,47	29,69 ±14,29

Berdasarkan tabel 2 di atas menunjukkan bahwa jumlah rerata luas luka terkecil oleh kelompok kontrol positif yang diberikan *povidone iodine* 10%, sedangkan rerata tertinggi adalah kelompok perlakuan dengan gel supernatan BAL.

Tabel 3. Analisis deskriptif data jumlah rerata luas luka pada hari ke-7

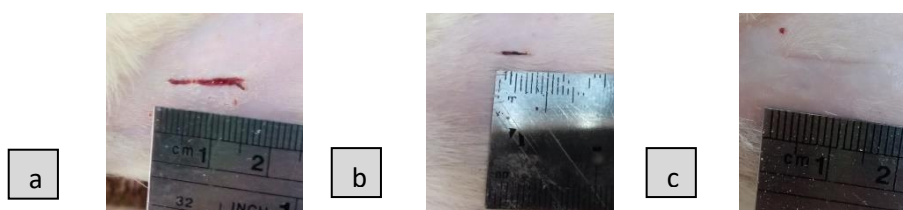
Kelompok	N	Min (mm ²)	Max (mm ²)	Rerata ± SD
C1	6	4,11	14,50	8,58 ±4,50
C2	6	8,08	54,34	27,88 ±16,63
P	6	2,52	41,64	20,01 ±15,98

Pada hari ke-7 (tabel 3), jumlah rerata terendah oleh kelompok kontrol positif yang diberikan *povidone iodine* 10%, sedangkan rerata tertinggi adalah kelompok kontrol negatif yang diberikan basis gel.

Tabel 4. Analisis deskriptif data jumlah rerata luas luka pada hari ke-14

Kelompok	N	Min (mm ²)	Max (mm ²)	Rerata ± SD
C1	6	0,00	0,64	0,15 ±0,26
C2	6	0,00	18,52	5,64 ±8,57
P	6	0,00	0,58	0,16 ±0,23

Pada hari ke-14 (tabel 4) menunjukkan bahwa jumlah rerata terendah oleh kelompok kontrol positif yang diberikan *povidone iodine* 10%, sedangkan rerata tertinggi adalah kelompok kontrol negatif yang diberikan basis gel. Berikut adalah gambar luas luka insisi setelah diberi gel supernatant BAL pada hari ke 3, ke 7, dan ke 14.



Gambar 1. Luka Insisi Kelompok Gel Supernatan BAL pada hari ke-3 (a), ke-7 (b), dan ke-14 (c).

Hasil uji normalitas luas luka tikus pada hari ke-3 terdistribusi normal dengan hasil $p > 0,05$, lalu pada hari ke-7 awalnya data tidak terdistribusi normal, namun setelah ditransformasikan data dapat terdistribusi normal dengan hasil $p > 0,05$, dan pada hari ke-14 data tidak terdistribusi normal walaupun data sudah ditransformasikan yang

mana hasil $p < 0,05$. Saat uji homogenitas didapatkan hasil yang homogen pada hari ke-3 dan ke-7 yang ditunjukkan dengan $p > 0,05$, sedangkan pada hari ke-14 data tidak homogen dimana hasil yang didapatkan adalah $p < 0,05$. Bagi data yang terdistribusi normal dan homogen akan dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*, sedangkan data yang tidak terdistribusi normal akan dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis*.

Tabel 5. Hasil analisis uji *One Way ANOVA* pada hari ke-3 dan ke-7

Luas Luka	<i>P value</i>
Hari ke-3	0,712
Hari ke-7	0,076

Seperti yang terlihat pada tabel 5 di atas tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang ditandai dengan nilai $p > 0,05$.

Tabel 6. Hasil analisis uji *Kruskal Wallis* pada hari ke-14

Luas Luka	<i>P value</i>
Hari ke-14	0,319

Berdasarkan hasil uji *Kruskal Wallis* tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang ditandai dengan nilai $p > 0,05$.

Berdasarkan hasil penelitian, pada peremajaan isolat BAL yang dilakukan menggunakan medium MRSA setelah masa inkubasi selama 48 jam didapatkan pertumbuhan koloni berbentuk sirkular kecil berwarna putih pada media tersebut. Hal ini sesuai dengan Booney et al., (2015) yang menyatakan bahwa pertumbuhan koloni akan menghasilkan koloni kecil translusen hingga keputihan yang sirkular, halus, dan utuh dalam waktu inkubasi selama satu hingga dua hari ketika dikultur [18].

Pada uji pewarnaan Gram, BAL pada penelitian ini menunjukkan bentuk ovoid dan berwarna ungu yang menandakan bakteri tersebut merupakan bakteri Gram positif (gambar 2). Menurut Booney et al., (2015) BAL dapat merupakan Gram positif, fakultatif anaerob, tidak motil, tidak berspora, homofermentatif, selnya berbentuk kokus atau ovoid, dapat ditemukan secara tunggal, berpasangan, atau berantai, tidak β -hemolitik, dan katalase negatif [18]. Bakteri Gram positif merupakan bakteri yang dinding selnya memiliki peptidoglikan tebal dan menyerap kristal violet dengan baik sehingga akan tampak berwarna ungu ketika dilakukan uji pewarnaan Gram [9].



Gambar 2. Pewarnaan Gram dari Bakteri Asam Laktat

Supernatan yang disentrifugasi berasal dari bakteri asam laktat yang dikultur pada medium MRSB yang kekeruhannya telah mencapai 1 OD600 ketika diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis yang mana menurut Zahirović et al., (2022) [13] $1 \text{ OD600} = 1 \times 10^9 \text{ CFU/mL}$ setelah dilakukannya pengenceran serial terhadap BAL.

Proses penyembuhan luka terdiri dari fase penyembuhan yang saling berkesinambungan yakni hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling [3]. Penyembuhan luka pada penelitian ini didasarkan pada pengecilan luas luka insisi tikus. Pengukuran penyembuhan luka dilakukan pada hari ke-3, ke-7, dan hari ke-14 terhadap kelompok kontrol positif (*povidone iodine* 10%), kelompok kontrol negatif (basis gel), dan kelompok perlakuan (gel supernatan BAL). Berdasarkan hasil analisis univariat pada tiap kelompok tikus menunjukkan bahwa jumlah rerata luas luka luka insisi mengalami pengecilan baik pada hari ke-3, hari ke-7, maupun hari ke-14.

Pada hari ke-3 rerata luas luka insisi yang paling cepat mengalami pengecilan adalah kelompok yang diberikan *povidone iodine* 10%. Menurut Bigliardi et al., (2017), *povidone iodine* 10% memiliki aktivitas antibakteri dengan mengoksidasi nukleotida asam lemak dan asam amino pada membran sel bakteri, selain itu enzim sitosolik yang terlibat dalam rantai respirasi sel yang menyebabkan sel bakteri terdenaturasi dan ternonaktifkan [19]. Selain aktivitas antibakteri yang membantu mempercepat proses inflamasi, *povidone iodine* 10% juga memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat mediator inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan β -galaktosidase sekaligus meningkatkan sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh monosit, limfosit T, dan makrofag. Rerata luas luka insisi lebih kecil pada kelompok basis gel dibandingkan kelompok gel supernatan *L. lactis*. Kelompok perlakuan gel supernatan BAL memiliki aktivitas antibakteri karena mengandung asam laktat dan bakteriosin nisin Z, serta aktivitas antiinflamasi [5,20]. Berdasarkan penelitian oleh Zhao et al., (2021), asam laktat tidak hanya mencegah pertumbuhan bakteri patogen dengan menurunkan pH, tetapi juga bertindak sebagai

molekul pensinyalan yang menginduksi polarisasi dari makrofag M1 menjadi M2 yang pro-perbaikan [5]. Menurut Saravanan et al., (2023) nisin Z dapat memodulasi respons imun non-spesifik dengan menginduksi sintesis kemokin dan menekan sitokin proinflamasi [20]. Sejalan dengan penelitian oleh Zurita-Turk et al., (2020) supernatan *Lactococcus lactis* yang merupakan BAL mampu meningkatkan produksi IL-10 sekaligus menurunkan produksi sitokin-sitokin proinflamasi [21]. Selain itu, metilparaben pada basis gel kelompok kontrol negatif juga memiliki kemampuan antibakteri. Metilparaben memiliki aktivitas antimikroba pada spektrum yang luas [22].

Pada pengukuran hari ke-7, rerata luas luka insisi terkecil adalah pada kelompok perlakuan *povidone iodine* 10%. Seperti yang terdapat pada literatur Bigliardi et al., (2017)[19], *povidone iodine* 10% mampu membantu penyembuhan luka lewat TGF- β sehingga meningkatkan granulasi dan neovaskularisasi. Rerata luas luka insisi terkecil berikutnya diikuti oleh kelompok perlakuan gel BAL, dan terakhir oleh kelompok basis gel. Berdasarkan penelitian oleh Lu et al., (2021), supernatan *L. lactis* mampu membantu proses penyembuhan luka dan meningkatkan angiogenesis [23]. Rerata luas luka C2 pada hari ke-7 mengalami peningkatan dan luas luka pada beberapa ekor tikus mengalami pembesaran. Menurut Bakar et al., (2013)[24] luka tikus mengalami pembesaran pada hari ke-7 dikarenakan inflamasi, lalu berdasarkan Giusto et al., (2017)[25], terjadinya pembesaran area luka dapat diakibatkan oleh tekanan gravitasi yang melebarkan luka dari garis tengah ke tepi abaksial. Pada penelitian oleh Cai et al., (2022)[26], pelebaran luka terjadi akibat kontraksi muskulus dan infliksi dari luka terhadap kulit di sekitarnya.

Pada pengukuran hari ke-14, rerata luas luka insisi terkecil merupakan rerata dari kelompok perlakuan *povidone iodine* 10%, diikuti oleh kelompok perlakuan gel supernatan BAL, dan kelompok basis gel, Apabila diperhatikan rerata luas luka masing-masing kelompok secara keseluruhan maka dapat diketahui bahwa penyembuhan luka pada kelompok *povidone iodine* 10% terjadi lebih cepat diikuti oleh kelompok gel supernatan BAL dan kelompok basis gel. Pada penelitian ini didapatkan bahwa gel supernatan BAL memiliki kemampuan mengecilkan luas luka yang diketahui dari rerata luas luka yang mengecil dari hari ke-3 (29,69mm²), hari ke-7 (20,01mm²), dan hari ke-14 (0,16mm²).

4. Kesimpulan

Pemberian gel supernatan BAL dapat membantu dalam penyembuhan luka dilihat dari luas luka yang mengecil pada pengukuran hari ke-3, ke-7, dan ke-14. Penyembuhan luka pada kelompok *povidone iodine* 10% terjadi lebih cepat diikuti oleh kelompok gel supernatan BAL, diikuti oleh kelompok basis gel. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan yang diberi gel supernatan BAL dengan kelompok kontrol pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Universitas Abdurrah atas segala dukungannya pada penelitian ini dan semua pihak yang telah membantu dalam jalannya penelitian ini.

Referensi

- [1] Nugroho AA, Adianto C, Patria Y. (2020) Nano-Androcerum. Inovasi Wound Healing Gel dari Nanopartikel Daun Binahong dan Kayu Manis pada Luka Kronis. *B I M F I*. 7(1), 26-42.
- [2] Sen CK. (2021) Human Wound and Its Burden, Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care*. 5(9), 281-292.
- [3] Singh S, Young A, McNaught CE. (2017) *The physiology of wound healing*. Surg (United Kingdom) [Internet]. 35(9), 473-487. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.06.004>.
- [4] Wintoko R, Dwi A, Yadika N. (2020) Manajemen Terkini Perawatan Luka Update Wound Care Management. *JK Unila (e-Journal)*. 4, 183-189.
- [5] Zhao X, Li S, Ding J, Wei J, Tian P, Wei H. (2021) Combination of an engineered *Lactococcus lactis* expressing CXCL12 with light-emitting diode yellow light as a treatment for scalded skin in mice. *Microb Technol (e-Journal)*. 14, 2090-100.
- [6] Id JK, Mierau I, Wirth T, Samaranyake H, Smith W. (2022) Four in one Combination therapy using live *Lactococcus lactis* expressing three therapeutic proteins for the treatment of chronic non-healing wounds. *PLoS One*. 1-26.
- [7] Ashraf R, Vasiljevic T, Day SL, Smith SC, Donkor ON. (2013) Lactic acid bacteria and probiotic organisms induce different cytokine profile and regulatory T cells mechanisms. *J Funct Foods* [Internet]. 1-15 Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2013.11.006>.
- [8] Hasan AEZ, Artika IM, Abidin S. (2016) Produksi Asam Laktat dan Pola Pertumbuhan Bakteri Asam Laktat dengan Pemberian Dosis Rendah Propolis *Trigona* spp asal Pandeglang Indonesia. *Curr Biochem*. 1(3), 126-135.
- [9] Cappuccino JG, Welsh C. (2019) *Microbiology : a Laboratory Manual*. Student. New York: Pearson.
- [10] Hutkins RW. (2019) *Microbiology and Technology of Fermented Foods*. 2nd ed. USA: Wiley Blackwell.
- [11] Sinha A, Sagar S, Madhumathy M, Osborne WJ. (2019) Probiotic bacteria in wound healing; an in-vivo study. *Iran J Biotechnol*. 17(4), 11-15.
- [12] Dubey AK, Podia M, Priyanka, Raut S, Singh S, Pinnaka AK, et al. (2021) Insight Into the Beneficial Role of *Lactiplantibacillus plantarum* Supernatant Against Bacterial Infections, Oxidative Stress, and Wound Healing in A549 Cells and BALB/c Mice. *Front Pharmacol*. 12(11), 1-14.
- [13] Zahirović A, Plavec TV, Berlec A. (2022) Dual Functionalized *Lactococcus lactis* Shows Tumor Antigen Targeting and Cytokine Binding in Vitro. *Front Bioeng Biotechnol*. 10(1), 1-17.
- [14] Fuadi MI, Elfiah U, Misnawi. (2015) Jumlah Fibroblas pada Luka Bakar Derajat II pada Tikus dengan Pemberian Gel Ekstrak Etanol Biji Kakao dan Silver Sulfadiazine (The Total Fibroblast on the Second Degree Burns of Rats after Treatment using Ethanolic Extract of Cocoa Beans). *Pustaka Kesehatan*. 3(2),244-248.
- [15] Misfa O, Yuniati R, Prajoko YW. (2020) Effectiveness of *Spirulina platensis* Extract on Wound Area and TNF- α Levels on Blood : Experimental Studies In Wistar Rats Made Artificially by *Vulnus Scissum* and Infected by *Staphylococcus aureus*. *Indonesian Journal Environmental Management and Sustain (e-Journal)*. 4, 55-58.
- [16] Nasution MFW, Yenita. (2021) Uji Efektivitas Madu Dibandingkan dengan Povidone Iodine terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Mencit (*Mus Musculus*). *JIMKI (e-Journal)*. 8(3), 47-53.

- [17] Barzegari AA, Hashemzaei M, Alihemmati A, Soltani S, Naseri B. (2018) Effects of *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 7469) ointment on second-degree burn wound in Wistar rat. *J Bas Res Med Sci (e-Journal)*. 5(1), 1-9.
- [18] Booney DR, Castenholz RW, Garrity GM. (2015) *Lactococcus*. Vol. 3. New York: Springer. 1-21.
- [19] Bigliardi PL, Abdul S, Alsagoff L, El-kafrawi HY, Pyon K, Tse C, et al. (2017) *Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices*. *Int J Surg* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.06.073>.
- [20] Saravanan P, Nanditaa PR, Kesav B, Singh R, Rupachandra KSS. (2023) *Anti-inflammatory and wound healing properties of lactic acid bacteria and its peptides*. *Folia Microbiol (Praha)* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12223-022-01030-y>.
- [21] Zurita-Turk M, Mendes Souza B, Prósperi De Castro C, Bastos Pereira V, Pecini Da Cunha V, Melo Preisser T, et al. (2020) Attenuation of intestinal inflammation in IL-10 deficient mice by a plasmid carrying *Lactococcus lactis* strain. *BMC Biotechnol (e-Journal)*. 20(1), 1-12.
- [22] Sheskey PJ, Cook WG, Cable CG. (2017) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 8th ed. Washington DC: Pharmaceutical Press; 2017.
- [23] Lu Y, Li H, Wang J, Yao M, Peng Y, Liu T, et al. (2021) Engineering Bacteria-Activated Multifunctionalized Hydrogel for Promoting Diabetic Wound Healing. vol. 31, *Advanced Functional Materials*.
- [24] Bakar A, Hilmi M, Halim AS, Jaafar H, Asiah AB, Hassan A. (2013) *Chitosan Dermal Substitute and Chitosan Skin Substitute Contribute to Accelerated Full-Thickness Wound Healing in Irradiated Rats*. *Biomed Res Int* [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/795458>.
- [25] Giusto G, Vercelli C, Comino F, Caramello V, Tursi M, Gandini M. (2017) A New, Easy-to-make Pectin-Honey Hydrogel Enhances Wound Healing in Rats. *BMC Complement Altern Med*. 17(266), 1-7.
- [26] Cai EZ, Ang CH, Raju A, Tan KB, Chor E, Hing H, et al. (2022) Creation of Consistent Burn Wounds : A Rat Model. *Arch Plast Surg*. 41, 317-324.
- [27] Lu YF, J Deng JW, Luo GX. (2020) *Effects and mechanism of Lactococcus lactis thermosensitive hydrogel on the wound healing of full-thickness skin defects in diabetic mice*. *Chin J Burn* [Internet]. 20(2), 1-23 Available from: https://www.yiigle.com/LinkIn.do?linkin_type=DOI&DOI=10.3760%2Fcmaj.cn501120-20201004-00427.