

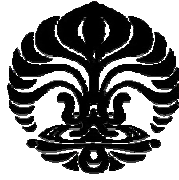
UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN SIRIH MERAH
(*Piper cf. fragile*, Benth) SECARA TOPIKAL TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIBUAT DIABETES**

SKRIPSI

**AYU FIMANI
0606070573**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH PEMBERIAN INFUSA DAUN SIRIH MERAH
(*Piper cf. fragile*, Benth) SECARA TOPIKAL TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIBUAT DIABETES**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**AYU FIMANI
0606070573**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
PROGRAM STUDI FARMASI
DEPOK
JULI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Ayu Fimani

NPM : 0606070573

Tanda Tangan :

Tanggal : 14 Juli 2010

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Ayu Fimani
NPM : 0606070573
Program Studi : Farmasi
Judul Skripsi : Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth) secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan telah diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

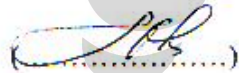
Pembimbing I : Dra. Azizahwati, MS.


(.....)

Pembimbing II : Dr. Abdul Mun'im, M.Si.

(.....)

Penguji : Prof. Dr. Atiek Soemiati, MS.


(.....)

Penguji : Dra. Maryati Kurniadi, M.Si.


(.....)

Penguji : Sutriyo, M.Si.


(.....)

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 14 Juli 2010

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena atas berkat, rahmat dan perlindungan-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini disusun dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia. Penulis menyadari adanya bantuan dan bimbingan yang sangat berarti dari berbagai pihak dalam penyusunan skripsi ini, oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Yahdiana Harahap, MS., selaku Ketua Departemen Farmasi, FMIPA UI, yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Dra. Azizahwati, MS., selaku pembimbing yang selalu memberikan bimbingan arahan, saran, nasehat, dukungan, dan solusi terhadap berbagai permasalahan yang dihadapi selama penelitian berlangsung.
3. Bapak Dr. Abdul Mun'im, M.Si., selaku pembimbing yang selalu memberikan bimbingan, saran, nasehat, dan masukan untuk pengembangan skripsi ini.
4. Ibu DR. Katrin, MS., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan, bantuan, dan dukungan selama penulis menjalani perkuliahan hingga penelitian.
5. Ibu Dr. Retnosari Andrajati, Apt, selaku Kepala Laboratorium Farmakologi Departemen Farmasi, FMIPA UI, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melaksanakan penelitian di laboratorium penelitian farmakologi.
6. Seluruh dosen pengajar serta karyawan Departemen Farmasi, FMIPA, UI, atas bantuannya selama penulis menjalani perkuliahan.
7. Ibu Sri Sunarti dan Bapak Sarto tersayang, Mas Redi, Kak Irma, dan keponakanku Alfin yang tercinta atas kasih sayang, perhatian,

dukungan, doa, semangat, saran dan bantuan yang selalu diberikan kepada penulis.

8. Riyan Saputra yang selalu memberi dukungan, perhatian, doa, keceriaan dan semangat yang menguatkan selama menyelesaikan skripsi ini.
9. Teman-teman seperjuangan: Erny, Dyah, dan Farida dan Akma yang menjadi sahabat terbaik hingga saat ini.
10. Teman-teman belajar bersama KOBELCIN yang telah memberikan motivasi, kritik, dan saran yang membangun selama penulis menimba ilmu hingga menjalani penelitian.
11. Rekan-rekan satu tim di laboratorium penelitian Farmakologi: Lita, Rianti, Sherly, Sandi, Abi, Atma, Visto, Oliph, Celly, Uni, Chiro, Kak Anti, Kak Yuni, Kak Reni, Kak Dwitya, Kak Ama, Kak Wicin, Kak Titik, Kak Kamel yang selalu memberikan motivasi dan keceriaan selama penelitian.
12. Adik-adik kelas: Desi, Febby, Purwa, Hanna, Elsa, Elsa Y, dan Dini atas doa dan bantuannya yang diberikan.
13. Sahabat-sahabatku dan teman-teman farmasi 2006 atas bantuan dan dukungan yang diberikan selama penelitian.
14. Semua pihak, yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari dalam pelaksanaan dan penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna, tetapi penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi.

Penulis

2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ayu Fimani

NPM : 0606070573

Program studi : Farmasi

Departemen : Farmasi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth) secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 14 Juli 2010

Yang menyatakan

(Ayu Fimani)

ABSTRAK

Nama : Ayu Fimani
Program Studi : Farmasi
Judul : Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth) secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes

Sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) merupakan salah satu tanaman Indonesia yang dimanfaatkan secara tradisional untuk pengobatan luka pada penderita diabetes melitus. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek penyembuhan luka dari sediaan infusa daun sirih merah pada tikus yang dibuat diabetes menggunakan metode Morton yang dimodifikasi. Kondisi diabetes pada tikus diciptakan dengan cara penginduksian aloksan. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok ($n = 4$), dimana 3 kelompok kontrol dan 3 kelompok bahan uji. Kelompok I, II, dan III merupakan kelompok kontrol normal (NaCl 0,9%), kontrol perlakuan (NaCl 0,9%), dan kontrol pembanding (*povidone-iodine* 10%). Kelompok IV, V, VI merupakan kelompok bahan uji 1, 2, dan 3. Bahan uji diberikan secara topikal dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% selama 12 hari. Luas daerah luka dan persentase penyembuhan luka diukur setiap hari selama 12 hari pengamatan. Hasil pengujian menunjukkan bahwa infusa daun sirih merah memiliki pengaruh secara signifikan terhadap penyembuhan luka pada tikus yang dibuat diabetes ($\alpha = 0,05$). Persentase penyembuhan luka meningkat secara signifikan setiap hari pada kelompok bahan uji ketika dibandingkan dengan kontrol perlakuan. Sedangkan luas daerah luka berkurang secara signifikan ketika dibandingkan dengan kontrol perlakuan.

Kata kunci : Diabetes melitus, penyembuhan luka, *Piper cf. fragile*, Benth.
xiii+73 halaman : 10 gambar; 9 tabel; 16 lampiran
Daftar acuan : 54 (1963-2009)

ABSTRACT

Name : Ayu Fimani
Program Study : Pharmacy
Title : Wound Healing Effect of Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth)
Leaves Infusion Topically on Experimentally Diabetic Rats

Sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) is one of the Indonesian plants which is traditionally used for diabetes mellitus wound treatment. The objective of this study was to find out the wound healing activity of infusion of sirih merah leaves in diabetic rats using modification Morton method. Diabetes condition in rats was created by alloxan induction. The animals were divided into 6 groups (n = 4), they were 3 control groups and 3 infusion treated groups. The I, II, and III groups were the normal control (NaCl 0,9%), the negative control (NaCl 0,9%), and the positive control (*povidone-iodine* 10%). The IV, V, and VI groups were the 1, 2, and 3 infusion treated groups. The tested infusions were given topically at concentration of 10%, 20%, dan 40% for 12 days respectively. Wound area and healing percentage were measured everyday for 12 days. The results showed that the infusion of sirih merah leaves had a significant effect on wound healing in diabetic rats ($\alpha = 0,05$). The wound healing percentage increased significantly everyday when compared with the negative control group. Whereas, the wound area reduced significantly when compared with the negative control group.

Keywords : Diabetes mellitus, *Piper cf. fragile*, Benth, wound healing
xiii+ 73 pages : 10 figures; 9 tables; 16 appendices
Bibliography : 54 (1963-2009)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Penelitian	3
1.3 Hipotesis.....	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tanaman Sirih Merah.....	4
2.2 Diabetes Melitus	7
2.3 Kulit	11
2.4 Luka dan Penyembuhannya	13
2.5 Aloksan	16
BAB 3. METODE PENELITIAN	18
3.1 Bahan	18
3.2 Alat	19
3.3 Cara Kerja	19
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	26
4.1 Kadar Glukosa Darah Puasa (P_0) dan <i>Post Prandial</i> (P_2)...	26
4.2 Pengamatan Penyembuhan Luka	28
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	37
5.1 Kesimpulan	37
5.2 Saran.....	37
DAFTAR ACUAN	38

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Tanaman sirih merah (<i>Piper cf. fragile</i> , Benth).....	43
Gambar 2.2. Proses penyembuhan luka.....	44
Gambar 3.1. Pengukuran arah diameter luka.....	44
Gambar 3.2. Proses pembuatan infusa daun sirih merah.....	45
Gambar 4.1. Grafik kadar glukosa darah puasa.....	46
Gambar 4.2. Grafik luas luka selama 12 hari pengamatan.....	47
Gambar 4.3. Grafik persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan.....	48
Gambar 4.4. Gambaran luka tikus (<i>Sprague Dawley</i>) kelompok kontrol normal dan kontrol perlakuan pada hari ke-0, ke-4, ke-6, ke-8, ke-10, dan ke-12.....	49
Gambar 4.5. Gambaran luka tikus (<i>Sprague Dawley</i>) kelompok kontrol pembanding dan dosis 1 pada hari ke-0, ke-4, ke-6, ke-8, ke-10, dan ke-12.....	50
Gambar 4.6. Gambaran luka tikus (<i>Sprague Dawley</i>) kelompok dosis 2 dan dosis 3 pada hari ke-0, ke-4, ke-6, ke-8, ke-10, dan ke-12.....	51

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1. Pembagian kelompok hewan uji	20
Tabel 4.1. Data rerata kadar glukosa darah puasa (P_0).....	26
Tabel 4.2. Data rerata kadar glukosa darah <i>post prandial</i> (P_2)	26
Tabel 4.3. Data rerata luas luka selama 12 hari pengamatan	28
Tabel 4.4. Data rerata persentase penyembuhan selama 12 hari pengamatan	29
Tabel 4.5. Kadar glukosa darah.....	52
Tabel 4.6. Kadar glukosa darah setelah 12 hari pengamatan penyembuhan luka	53
Tabel 4.7. Luas luka selama 12 hari pengamatan	54
Tabel 4.8. Persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan.....	56



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil determinasi tanaman sirih merah (<i>Piper cf. fragile</i> , Benth).....	58
Lampiran 2. Sertifikat analisis.....	59
Lampiran 3. Skema kerja penelitian.....	60
Lampiran 4. Perhitungan dosis induksi aloksan monohidrat secara intraperitoneal.....	61
Lampiran 5. Uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0).....	62
Lampiran 6. Uji homogenitas Levene terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0).....	63
Lampiran 7. Uji Kruskal-Wallis terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0).....	64
Lampiran 8. Uji perbandingan berganda Mann-Whitney terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0).....	65
Lampiran 9. Uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0).....	66
Lampiran 10. Uji homogenitas Levene terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0).....	67
Lampiran 11. Uji analisis varians satu arah terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0).....	68
Lampiran 12. Uji BNT terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0).....	69
Lampiran 13. Uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0).....	70
Lampiran 14. Uji homogenitas Levene terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0).....	71
Lampiran 15. Uji Kruskal-Wallis terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0).....	72
Lampiran 16. Uji perbandingan berganda Mann-Whitney terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0).....	73

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Bangsa Indonesia telah lama mengenal dan menggunakan tanaman obat dalam menanggulangi masalah kesehatan. Menurut WHO, obat herbal telah diterima luas di hampir seluruh negara di dunia sebagai pengobatan alternatif maupun pelengkap. Saat ini, hampir 80% populasi di beberapa negara di Asia dan Afrika menggunakan pengobatan herbal sebagai pengobatan primer, salah satunya Indonesia (Sari, 2006; WHO, 2008).

Pengobatan tradisional digunakan untuk pemeliharaan kesehatan, pencegahan, dan pengobatan penyakit, terutama penyakit kronis dan degeneratif, salah satunya yaitu diabetes melitus (WHO, 2008). Diabetes melitus (DM) atau dikenal dengan penyakit kencing manis merupakan penyakit yang disebabkan oleh kelainan defisiensi insulin, baik relatif maupun absolut. Survey WHO pada tahun 2001 melaporkan jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia mencapai 17 juta orang dan menduduki urutan terbesar ke-4 setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Berdasarkan studi epidemiologi, pada tahun 2030 diperkirakan prevalensi diabetes melitus di Indonesia mencapai 21,3 juta orang (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2009; Soegondo, *et al.*, 2007).

Penderita diabetes melitus sangat beresiko mengalami komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik. Selain itu, penderita DM memiliki kecenderungan mengalami luka. Luka sering disadari penderita jika telah menjadi ulkus atau gangren karena adanya kerusakan saraf sensoris akibat neuropati diabetik. Pada beberapa kasus yang terjadi, penanganan luka diabetes yang sulit disembuhkan adalah amputasi (Tsang, *et al.*, 2003).

Telah banyak penelitian yang dilakukan mengenai pemanfaatan tanaman obat untuk penyembuhan luka diabetes. Beberapa tanaman tersebut, diantaranya adalah lidah buaya (Rajendran, *et al.*, 2007), pepaya (Nayak, *et al.*, 2007), pegagan (Kimura, *et al.*, 2008), dan tapak dara (Nayak, 2006). Selain itu, tanaman

obat Indonesia yang juga telah diteliti manfaatnya untuk penyembuhan luka adalah tanaman sirih (*Piper betle*, L) (Rahma, 2009).

Di Indonesia dikenal ada beberapa varietas sirih, yaitu: sirih kuning, sirih hijau, sirih hitam, dan sirih merah. Jenis sirih yang akhir-akhir ini banyak dibicarakan sebagai tanaman obat multifungsi adalah sirih merah. Tanaman sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) merupakan salah satu tanaman obat potensial yang secara empiris diketahui memiliki khasiat untuk menyembuhkan berbagai penyakit, antara lain: hipertensi dan diabetes melitus (Manoi, 2007).

Penelitian terhadap tanaman sirih merah sampai saat ini masih sangat sedikit. Beberapa penelitian yang telah dilakukan berkaitan dengan manfaat daun sirih merah, yaitu: ekstrak etanol daun sirih merah memiliki kemampuan antibakteri (Juliantina, 2009) dan berpotensi sebagai antioksidan (Suratmo, 2008). Penelitian lain membuktikan bahwa ekstrak metanol daun sirih merah dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara manusia (Wicaksono, *et al.*, 2009). Selain itu, ekstrak air daun sirih merah menunjukkan efek hipoglikemik (Safithri & Fahma, 2005).

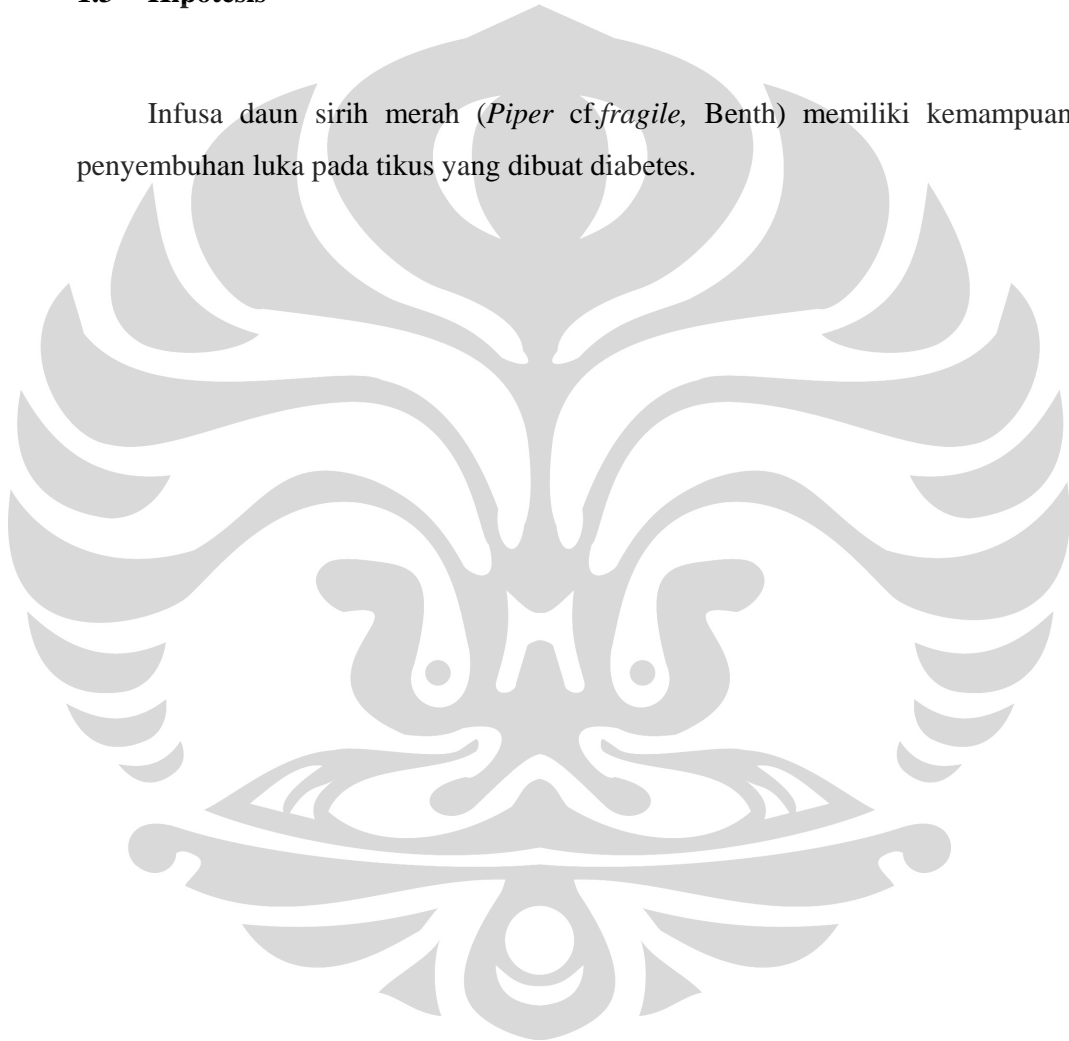
Sirih merah dipilih dalam penelitian ini karena secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan luka pada penderita diabetes, akan tetapi belum ada penelitian yang berkaitan dengan kemampuan tanaman sirih merah untuk penyembuhan luka. Efek farmakologis sirih merah sebagai antioksidan dan antibakteri merupakan potensi yang mungkin dapat digunakan untuk penyembuhan luka. Selain itu, berdasarkan penelitian Wirahardja, *et al.*, tidak ditemukan perbedaan mendasar antara sirih merah dengan sirih hijau, hanya kadar minyak atsiri pada sirih merah lebih rendah dari sirih hijau (Wirahardja, *et al.*, 2001). Adanya kemiripan tersebut, maka memungkinkan tanaman sirih merah juga dapat dimanfaatkan sebagai obat luka diabetes, seperti halnya sirih hijau. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian yang dilakukan adalah untuk mengetahui ada atau tidak pengaruh infusa daun sirih merah yang diberikan secara topikal terhadap penyembuhan luka pada tikus yang dibuat diabetes.

1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek penyembuhan luka dari pemberian infusa daun sirih merah secara topikal pada tikus yang dibuat diabetes.

1.3 Hipotesis

Infusa daun sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) memiliki kemampuan penyembuhan luka pada tikus yang dibuat diabetes.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Sirih Merah

Sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) secara tradisional telah lama dimanfaatkan untuk kesehatan tubuh dan kecantikan. Tanaman tersebut diketahui tumbuh di berbagai daerah di Indonesia, seperti: Aceh, Jawa Barat, Jawa Tengah, Yogyakarta, dan beberapa daerah lainnya (Sudewo, 2008).

2.1.1 Taksonomi dan Morfologi Tanaman

Sirih termasuk dalam familia *Piperaceae* yang memiliki banyak jenis dan varietas. Penelitian Nikam dan Mahadik di India (dalam Prahastuti & Tambunan, 2004) menyatakan bahwa varietas sirih dibedakan berdasarkan bentuk, warna, rasa, dan aroma daun. Purseglove menyatakan bahwa bentuk daun, kehalusan dan kepedasan, aroma serta kualitas pemutihan yang membedakan varietas sirih (Purseglove, 1968). Sedangkan Rumphius (dalam Heyne, 1987) membedakan beberapa jenis sirih berdasarkan aroma dan rasanya.

Berdasarkan bentuk daun, warna dan kepedasannya, terdapat 4 genotip sirih, yaitu: daun sirih berwarna hijau tua dengan rasa pedas merangsang terdapat di Jawa Tengah dan Jawa Timur, sirih kaki merpati (sirih merah) dengan tulang daun berwarna merah, daun sirih berwarna kuning di Sumatera dan Jawa Barat, dan sirih hitam yang dibudidayakan untuk keperluan pengobatan (Prahastuti & Tambunan, 2004).

Klasifikasi dari tanaman sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) adalah sebagai berikut (Backer & Van Den Brink, 1963):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Sub Divisi	: <i>Angiospermae</i>

Klas	: <i>Magnoliopsida</i>
Ordo	: <i>Piperales</i>
Famili	: <i>Piperaceae</i>
Genus	: <i>Piper</i>
Spesies	: <i>Piper cf. fragile</i> , Benth

Sirih merah merupakan tumbuhan perdu yang tumbuhnya merambat atau menjalar. Tanaman ini memiliki batang yang bulat berwarna hijau keunguan. Selain itu, batangnya bersulur dan beruas dengan jarak buku 5-10 cm serta setiap ruas ditumbuhi bakal akar. Daun sirih merah berbentuk jantung dengan ujung meruncing. Permukaan atas daun sirih rata, mengkilap, dan tidak berbulu. Panjang daunnya dapat mencapai 15-20 cm. Daun bagian atas berwarna hijau bercorak putih keabuan. Daun bagian bawah berwarna merah hati cerah. Daunnya berlendir, berasa sangat pahit, dan beraroma khas sirih (Sudewo, 2008).

2.1.2 Ekologi

Pertumbuhan tanaman sirih dipengaruhi oleh beberapa faktor ekologi, yaitu: iklim, jenis tanah, dan tinggi tempat. Intensitas cahaya berpengaruh terhadap pertumbuhan tanaman sirih. Tanaman tersebut tidak dapat tumbuh subur di daerah panas. Tanaman sirih dapat tumbuh dengan baik di tempat yang teduh dan mendapatkan 60-75% sinar matahari pada daerah yang beriklim sedang hingga basah. Jika banyak terpapar sinar matahari, batangnya cepat mengering dan warna daunnya menjadi pudar sehingga kurang menarik. Pemeliharaan dengan memodifikasi perbaikan ekologi tanaman perlu dilakukan untuk mendapatkan pertumbuhan optimal tanaman sirih dengan cara pemupukan, pengaturan kebutuhan air, dan penggunaan naungan (Sudewo, 2008; Prahastuti & Tambunan, 2004).

2.1.3 Kandungan Kimia dan Khasiat

Hasil pemeriksaan penapisan fitokimia dengan menggunakan kromatografi lapis tipis menyimpulkan bahwa sampel daun sirih merah mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, senyawa polifenolat, tanin, dan minyak atsiri. Kandungan minyak atsiri dalam tanaman sirih berkisar 1-4,2%. Minyak atsiri dari tanaman sirih merah terdiri dari beberapa senyawa kimia, yaitu kavikol, kavibetol, estragol, sineol, karvakrol, fenil propada, terpen, eugenol, metileugenol, kariofilen, dan arecolin (Manoi, 2007; Prahastuti & Tambunan, 2004).

Berdasarkan kepustakaan, selain mengandung komponen minyak atsiri, sirih merah juga mengandung air, protein, lemak, karbohidrat, serat, kalsium, fosfor, besi, karoten (dalam bentuk vitamin A), tiamin, riboflavin, asam nikotinat, dan vitamin C (Darwis, 1992).

Kandungan alkaloid dan flavonoid dalam tanaman sirih merah memiliki aktivitas hipoglikemik (Manoi, 2007). Kavikol merupakan salah satu senyawa fenol yang terkandung dalam tanaman sirih merah yang memiliki daya antibakteri lima kali lebih kuat dari fenol biasa. Derivat fenol lainnya yang memiliki daya antibakteri seperti kavikol adalah kavibetol. Karvakrol berkhasiat untuk stimulan, antiseptik, dan antispasmodik. Eugenol dan metil eugenol memiliki khasiat antiseptik dan analgesik sehingga dapat digunakan untuk penghilang rasa sakit. Kardinen dan seskuioterpen merupakan golongan hidrokarbon yang berkhasiat sebagai antiseptik, diuretik, dan karminatif. Secara umum, minyak atsiri yang terkandung dalam tanaman sirih bersifat antiseptik dan antimikroba (Prahastuti & Tambunan, 2004; Rawat, *et al.*, 1989).

Arecolin yang terkandung di seluruh bagian tanaman sirih bermanfaat untuk merangsang saraf pusat dan daya pikir. Yodium pada tanaman ini berkhasiat sebagai antijamur. Tanin berkhasiat sebagai astringen. Kandungan terpen dalam tanaman sirih memiliki khasiat sebagai desinfektan (Prahastuti & Tambunan, 2004).

Secara empiris, daun sirih merah dalam pemakaian tunggal atau kombinasi dengan tanaman obat lainnya mampu mengobati berbagai penyakit, seperti diabetes melitus, peradangan akut organ tubuh tertentu (radang paru, tenggorokan,

payudara, dan hati), luka yang sulit sembuh, kanker payudara dan rahim, TBC, lemah syahwat, wasir, jantung koroner, hipertensi, dan asam urat. Selain itu, daun sirih merah juga berkhasiat untuk obat kumur, keputihan akut, gatal-gatal, dan pembersih luka (Prahastuti & Tambunan, 2004; Sudewo, 2008).

2.2 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan sistem metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia yang berkaitan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Diabetes melitus dapat disebabkan berbagai macam faktor, diantaranya adalah obesitas, riwayat penyakit keluarga, usia, ras, infeksi virus dan pola hidup (Dipiro, *et al.*, 2005; WHO, 1999).

2.2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

2.2.1.1 Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 dikenal sebagai *insulin-dependent diabetes mellitus* (IDDM). Diabetes tipe ini merupakan penyakit yang disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas yang mengakibatkan terjadinya defisiensi insulin secara absolut (Dipiro, *et al.*, 2005). Penyebab kerusakan sel β pankreas yang terbanyak adalah reaksi autoimunitas. Serangan autoimun dapat dipicu oleh adanya infeksi virus (Dipiro, *et al.*, 2005; Corwin, 1996; Price & Wilson, 2005).

Diabetes tipe 1 terjadi sekitar 10% dari semua kasus diabetes. Hiperglikemia terjadi ketika 80%-90% sel rusak. Penyakit DM tipe 1 dapat menjadi penyakit menahun yang menimbulkan resiko komplikasi dan kematian. Diabetes tipe 1 biasanya dijumpai pada usia anak-anak dan remaja, sehingga sering dikenal sebagai *diabetes juvenilis*. Namun, tidak menutup kemungkinan penyakit tersebut timbul pada segala usia (Dipiro, *et al.*, 2005; Price & Wilson, 2005).

2.2.1.2 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 dikenal sebagai *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM), terjadi pada sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Penyakit DM tipe 2 terjadi karena kombinasi dari resistensi insulin dan defisiensi sekresi insulin. Resistensi insulin ditandai dengan adanya peningkatan lipolisis, produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa, dan penurunan pengambilan glukosa pada otot skeletal. Pada tahap awal, abnormalitas yang sering terjadi adalah berkurangnya sensitivitas respon reseptor insulin di membran sel yang ditandai dengan terjadinya kenaikan kadar insulin dalam darah (Dipiro, *et al.*, 2005; WHO, 1999).

Diabetes tipe 2 umumnya disebabkan karena gaya hidup yang kurang sehat (kurang olahraga dan obesitas) dibandingkan penyebab faktor genetik. Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 sering asimtomatis. Diagnosis yang sering muncul adalah polifagi, poliuria, nokturia, dan polidipsi (Corwin, 1996).

2.2.1.3 Diabetes Gestasional

Diabetes melitus gestasional (GDM) ditandai dengan adanya intoleransi glukosa yang melibatkan kombinasi dari kemampuan sekresi insulin yang tidak cukup. Diabetes tersebut terjadi pada sekitar 7% dari semua kasus. Pendeteksian sejak dini perlu dilakukan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal. Sekitar 50% penderita akan kembali ke status nondiabetes setelah kehamilan berakhir. Akan tetapi, resiko mengalami diabetes tipe 2 pada waktu mendatang lebih besar daripada normal (Corwin, 1996; WHO, 1999).

Faktor resiko terjadinya GDM adalah usia tua, obesitas, dan riwayat keluarga. Penyebab penyakit tersebut diduga karena terjadi peningkatan sekresi berbagai hormon yang memiliki efek metabolik terhadap toleransi glukosa. Pasien yang memiliki predisposisi diabetes secara genetik mungkin akan memperlihatkan manifestasi klinis diabetes pada saat kehamilan (Burtis, *et al.*, 1999).

2.2.1.4 Diabetes Tipe Lainnya

Diabetes tipe lain merupakan jenis diabetes yang bukan disebabkan oleh penyebab pada DM tipe 1, 2, maupun gestasional. Penyebab tersebut diantaranya,

yaitu: defek genetik fungsi sel β (kromosomal atau mitokondria), defek genetik fungsi insulin, penyakit kelenjar eksokrin pankreas (pankreatitis), penyakit endokrin (sindrom *Cushing*), pengaruh obat-obatan atau zat kimia (glukokortikoids), dan sindrom genetik lain yang terkadang terkait diabetes (sindrom *Down*) (Dipiro, *et al.*, 2005).

2.2.2 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah dan tidak hanya didasarkan pada adanya glukosuria saja. Secara klinis, diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya keluhan berupa poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan yang tidak diketahui sebabnya, dan keluhan penyerta penyebab diabetes lainnya. Berdasarkan WHO, pemeriksaan diabetes melitus dianjurkan dengan pengambilan darah plasma vena puasa dan dua jam *post prandial* (Soegondo, 2007; WHO, 2006).

Kriteria glukosa puasa terganggu jika glukosa plasmanya lebih dari 100 mg/dl dan kurang dari 126 mg/dl. Kriteria pemeriksaan tersebut berkaitan dengan toleransi glukosa terganggu, dimana nilai glukosa setelah 2 jam yaitu lebih dari 140 mg/dl, namun kurang dari 200 mg/dl selama tes toleransi glukosa oral (TTGO). Pasien dengan glukosa puasa atau toleransi glukosa terganggu disebut dengan kondisi prediabetes karena beresiko tinggi mengidap penyakit diabetes melitus di kemudian hari. Pemeriksaan glukosa darah sewaktu melebihi 200 mg/dl disertai keluhan yang khas sudah cukup digunakan untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus (Dipiro, *et al.*, 2005; WHO, 2006).

2.2.3 Komplikasi Diabetes Melitus

Penderita diabetes melitus memiliki resiko tinggi mengalami komplikasi. Komplikasi diabetes dapat bersifat akut dan kronis. Komplikasi akut dapat terjadi secara mendadak. Keluhan dan gejala yang terjadi secara cepat dan biasanya berat. Komplikasi akut umumnya terjadi akibat kadar glukosa darah yang terlalu

rendah (hipoglikemia) atau terlalu tinggi (hiperglikemia). Penanganan komplikasi akut harus cepat karena merupakan kondisi yang membahayakan jiwa (Price & Wilson, 2005).

Komplikasi kronis melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil (mikroangiopati) serta pembuluh-pembuluh darah sedang dan besar (makroangiopati). Mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler dan arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik), dan saraf-saraf perifer (neuropati diabetik). Makroangiopati diabetik memiliki gambaran histopatologis berupa aterosklerosis yang pada akhirnya mengakibatkan penyumbatan vaskular. Jika penyumbatan terjadi di arteri-arteri perifer, maka mengakibatkan insufisiensi vaskular perifer yang disertai gangren pada ekstremitas. Apabila terjadi di arteria koronaria dan aorta, maka dapat mengakibatkan serangan jantung (Price & Wilson, 2005).

Salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes adalah masalah luka. Menurut stadium Wagner, luka diabetes diklasifikasikan menjadi 6 stadium, dimulai dari stadium 0 hingga stadium 5. Stadium 0 ditandai dengan adanya selulitis namun belum ada lesi terbuka. Stadium 1 disebut dengan stadium *superficial ulcer* ditandai dengan adanya lesi hingga lapisan kulit dermis. Stadium 2 disebut *deep ulcer* dimana luka yang terjadi hingga mencapai tulang, tendon, dan sendi. Stadium 3 dinamakan *localized infection* yang ditandai dengan adanya abses dan osteomielitis. Stadium 4 dan 5 merupakan stadium *gangrene* ditandai dengan adanya kematian pada jaringan tubuh tertentu yang terluka. Pada stadium 5, gangren yang terjadi telah meluas tidak hanya pada bagian yang terluka dan biasanya terjadi pembusukan (Lee, 2005).

Luka pada penderita diabetes merupakan jenis luka kronis karena proses penyembuhannya lebih lama dibanding luka biasa. Hal ini terjadi karena adanya faktor-faktor yang menyebabkan keterlambatan penyembuhan luka diabetes. Faktor-faktor tersebut adalah faktor intrinsik (neuropati dan patologi vaskular) dan faktor ekstrinsik (infeksi). Kerusakan saraf pada penderita DM mempengaruhi saraf motorik, sensorik, dan otonom. Kombinasi neuropati sensorik, motorik, dan otonom menyebabkan hilangnya kemampuan proteksi dari kulit yang dapat

mempermudah timbulnya infeksi sehingga dapat menghambat penyembuhan luka (Harold, 2004).

Penyebab lainnya yaitu sirkulasi darah yang menurun dan kerusakan endotel pembuluh darah. Abnormalitas pembuluh darah pada penderita diabetes umumnya terjadi penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah perifer. Gangguan mikrosirkulasi tersebut mengakibatkan berkurangnya aliran darah dan hantaran oksigen pada serabut saraf. Hal ini menyebabkan gangguan metabolisme sel yang secara langsung menghambat kelangsungan hidup jaringan dan proses penyembuhan luka (Chao & Cheing, 2009; Misnadiarly, 2006).

Viskositas darah yang tinggi pada penderita diabetes mengakibatkan aliran darah melambat sehingga terjadi penurunan suplai nutrisi yang digunakan untuk proliferasi sel epitel dan fibroblas. Selain itu, peningkatan viskositas darah juga dapat menghambat kemotaksis, fagositosis, dan sifat bakterisidal dari granulosit sehingga menyebabkan luka sulit sembuh (Chao & Cheing, 2009; Jeffcoate, *et al.*, 2004).

2.3 Kulit

Kulit merupakan organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasinya dengan lingkungan hidup manusia. Luas kulit orang dewasa 1,5 m² dengan berat kira-kira 15% berat badan. Kulit bekerja melindungi struktur dibawahnya dan berfungsi sebagai cadangan kalori. Kulit merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Kulit juga sangat kompleks, elastis, dan sensitif, bervariasi pada kondisi iklim, umur, seks, ras, serta bergantung pada lokasi tubuh (Wasitaatmadja, 2007).

Kulit terbagi atas tiga lapisan yang masing-masing terdiri dari berbagai jenis sel dan memiliki fungsi yang berbeda-beda. Lapisan epidermis merupakan lapisan kulit terluar. Sel-sel epidermis terus-menerus mengalami mitosis dan diganti yang baru sekitar 30 hari. Lapisan epidermis terdiri atas *stratum corneum*, *stratum lusidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum basale* (Corwin, 1996). *Stratum corneum* merupakan lapisan terluar epidermis. Lapisan tersebut terdiri atas beberapa lapis sel gepeng mati, tidak berinti, dan protoplasmanya telah

berubah menjadi keratin. Membran plasma *stratum corneum* mengandung zat keratin yang tebal yang menutupi bagian di bawahnya (Shier, *et al.*, 2002; Wasitaatmadja, 2007).

Stratum lusidum merupakan lapisan kedua terluar dari epidermis. Lapisan ini terdapat di antara *stratum corneum* dan *stratum granulosum*. Sel-sel pada *stratum lusidum* terlihat jernih, dan memiliki inti. Lapisan tersebut hanya terdapat pada telapak tangan dan kaki. Lapisan epidermis berikutnya adalah *stratum granulosum*. Lapisan ini terdiri dari 3-5 lapis sel bergranul yang mengandung serat keratin dan inti yang mengerut (Shier, *et al.*, 2002).

Stratum spinosum merupakan lapisan di bawah *stratum granulosum*. Lapisan tersebut terdiri atas beberapa lapis sel yang berbentuk poligonal yang besarnya berbeda dan merupakan lapisan yang paling tebal dari epidermis. Sel-sel pada *stratum spinosum* berbentuk duri (sel spina) dan mendatar, serta inti selnya berbentuk oval terletak ditengah-tengah. Lapisan terdalam dari epidermis adalah *stratum basale*, juga sering disebut dengan *stratum germinativum*. *Stratum basale* terdiri dari dua jenis sel, yaitu sel yang berbentuk kubus (kolumnar) dengan inti lonjong dan besar yang tersusun vertikal. Kedua, sel pembentuk melanin (melanosit) dengan inti gelap yang mengandung butir pigmen (Shier, *et al.*, 2002; Wasitaatmadja, 2007).

Dermis merupakan lapisan di bawah epidermis yang jauh lebih tebal dibandingkan epidermis. Lapisan dermis terdiri dari lapisan elastik dan fibrosa padat dengan elemen-elemen seluler folikel rambut. Secara garis besar, lapisan dermis terdiri dari dua bagian, yaitu *pars papilare* dan *pars retikulare*. *Pars papilare* merupakan bagian yang menonjol ke epidermis, berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah. *Pars retikulare* merupakan bagian yang cenderung menonjol ke lapisan subkutan. Bagian tersebut terdiri atas serabut-serabut penunjang, yaitu: serabut kolagen, elastin, dan retikulin (Corwin, 1996; Shier, *et al.*, 2002).

Subkutis merupakan lapisan yang terletak di bawah lapisan dermis. Lapisan ini berupa lapis jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak didalamnya. Pada lapisan sel lemak atau *panniculus adiposus* terdapat ujung-ujung saraf tepi, pembuluh darah, dan getah bening. Ketebalan *panniculus adiposus* tidak sama di

setiap tempat bergantung lokasinya. Jaringan adiposa di abdomen dapat mencapai ketebalan 3 cm, sedangkan di daerah kelopak mata sangat tipis. *Panniculus adiposus* berfungsi sebagai tempat penyimpanan kalori dan mempertahankan suhu tubuh (Shier, *et al.*, 2002; Wasitaatmadja, 2007).

Kulit memiliki peranan yang sangat penting, selain fungsi utama menjamin kelangsungan hidup juga memiliki arti lain, yaitu: estetika, dan sarana komunikasi non-verbal antara individu yang satu dengan yang lain. Secara umum, kulit berfungsi sebagai pelindung tubuh dari gangguan mekanis dan kimia, alat ekskresi, indera peraba, pengaturan suhu tubuh, serta pembentukan pigmen dan vitamin D. Selain fungsi-fungsi tersebut, kulit juga dapat mengekspresikan emosi karena adanya pembuluh darah, kelenjar keringat, dan otot-otot di bawah kulit (Wasitaatmadja, 2007).

2.4 Luka dan Penyembuhannya

Luka dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori umum, yaitu luka akut dan kronik. Luka akut merupakan luka yang proses perbaikannya terjadi secara cepat apabila penanganannya segera dilakukan dan dikarakterisasikan dengan tiga pola fase penyembuhan yang saling melengkapi, yaitu inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Selain itu, luka akut merupakan hasil dari kemampuan pemulihan anatomi dan fungsional kulit secara normal, misalnya: luka trauma dan operasi. Luka kronik yaitu luka yang mengalami kegagalan untuk memproduksi integritas anatomi dan fungsional kulit dari waktu yang telah diperkirakan atau merupakan luka yang proses penyembuhannya sulit dan memiliki kecenderungan untuk timbul kembali, yaitu: ulkus diabetik dan vena (Diegelmann & Evans, 2004; Schwartz & Galloway, 1999).

2.4.1 Tahap Penyembuhan Luka

Pada kondisi normal, fase penyembuhan luka terbagi atas tiga tahap spesifik, yaitu sebagai berikut (Diegelmann & Evans, 2004; Sabiston, 1981; Schwartz & Galloway, 1999):

2.4.1.1 Fase Inflamasi

Luka dapat menyebabkan pendarahan akibat dari rusaknya pembuluh darah. Vasokonstriksi terjadi akibat adanya pengeluaran komponen vasoaktif (bradikinin, serotonin, dan histamin) dari jaringan sel *mast*. Setelah terjadi vasokonstriksi, kemudian akan diikuti dengan dilatasi pembuluh darah. Hal tersebut memulai terjadinya proses *diapedesis*, proses dimana terjadi perpindahan sel intravaskular melewati dinding pembuluh dan masuk ke bagian ekstrasvaskular dari luka. Proses ini dinamakan respon vaskular yang terjadi pada awal fase inflamasi.

Proses selanjutnya yang terjadi adalah respon hemostasis. Proses ini diawali dengan terbentuknya platelet akibat adanya pendarahan. Agregasi platelet akan menghasilkan faktor pembeku darah dengan terbentuknya benang-benang fibrin pada tempat luka. Benang fibrin inilah yang dapat menghentikan pendarahan.

Respon inflamasi yang terakhir adalah respon seluler. Dalam waktu 48 jam setelah terjadinya luka, makrofag merupakan sel yang mendominasi daerah luka. Makrofag berfungsi dalam proses fagositosis untuk membersihkan debris, jaringan nekrotik, dan bakteri yang masih terdapat pada luka. Adanya hambatan pada fungsi makrofag akan menunda terjadinya penyembuhan luka. Keberadaan makrofag pada daerah luka merupakan penanda akan berakhirnya fase inflamasi dan awal mulainya fase proliferasi.

2.4.1.2 Fase Proliferasi

Fase ini juga sering disebut dengan fase fibroplasia, mulai terjadi pada hari ketiga hingga hari ke-21 setelah terjadinya luka. Fase proliferasi terdiri dari tiga tahapan. Proses pertama adalah epitelisasi, merupakan proses dimana terjadi migrasi sel-sel epitel di seluruh tepi luka dan menjadi bagian yang tebal untuk melapisi permukaan yang kehilangan kulit atau mukosa. Tahap epitelisasi bertujuan untuk penutupan luka.

Proses kedua adalah kontraksi luka, merupakan mekanisme penutupan luka yang terjadi secara spontan dengan adanya penebalan dan penyempitan pada kulit yang terluka. Proses terakhir dari fase proliferasi adalah pembentukan kolagen oleh fibroblas. Kolagen pertama kali terbentuk 4-5 hari setelah terjadi luka. Bagian yang terluka secara cepat terisi oleh serat-serat kecil dan halus yang lama

kelamaan menjadi berkas serat. Selanjutnya, berkas serat berangsur membesar dan menghasilkan struktur kolagen yang kuat dan padat. Setelah itu, proses yang terjadi adalah pertautan antara kolagen dan matriks protein yang menyebabkan adanya kekuatan dan integritas pada tepi luka.

2.4.1.3 Fase Maturasi

Fase maturasi merupakan fase terakhir pada proses penyembuhan luka. Pada fase ini, inflamasi akut dan kronik berangsur berkurang serta angiogenesis dan fibroplasia berhenti. Rasio sintesis kolagen dan degradasi kolagen dalam keadaan seimbang. Fase ini merupakan fase terpanjang karena dapat berlangsung berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Tujuan fase maturasi adalah untuk menyempurnakan jaringan baru agar menjadi jaringan yang kuat dan keras.

2.4.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan interaksi yang berkesinambungan antara tipe sel yang berbeda, mediator sitokin, dan matriks ekstraseluler. Fase normal penyembuhan luka, yaitu meliputi: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Proses penyembuhan luka juga dipengaruhi faktor internal dan eksternal, antara lain: usia, riwayat penyakit, status imunologi, nutrisi, dan infeksi. Untuk mendapatkan hasil penyembuhan luka yang optimal dibutuhkan suplai darah dan nutrisi yang cukup. Secara umum, status nutrisi dari pasien mempengaruhi hasil penyembuhan jaringan yang rusak. Defisiensi nutrisi dapat menghambat proses penyembuhan luka (Molnar, 2007).

Nutrisi, seperti: protein, karbohidrat, vitamin, dan mineral sangat dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka yang berguna untuk meningkatkan aktivitas seluler untuk sintesis kolagen. Keast dan Orsted (dalam Mackay & Miller, 2003) menyatakan bahwa terdapat beberapa nutrisi yang terlibat dalam regenerasi jaringan pada proses penyembuhan luka, antara lain: vitamin A, C, dan E, seng, arginin, dan glutamin. Vitamin A dibutuhkan untuk pembentukan epitel dan produksi kolagen. Vitamin C dan E terlibat dalam sintesis kolagen, berkaitan

dengan fungsi imun, dan sebagai antioksidan jaringan. Seng dibutuhkan untuk proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, serta proses epitelisasi. Arginin berfungsi untuk meningkatkan respon limfosit. Sedangkan, glutamin merupakan salah satu sumber energi untuk proliferasi (Mackay & Miller, 2003; Molnar, 2007).

2.5 Aloksan

Induksi diabetes secara eksperimental pada hewan coba umumnya menggunakan zat kimia yang secara selektif dapat merusak sel β pankreas. Hal tersebut merupakan cara yang mudah dan umum digunakan. Zat yang paling banyak digunakan untuk penginduksian diabetes pada hewan adalah aloksan dan *streptozotocin*. Kedua zat tersebut bersifat diabetogenik sehingga sering digunakan pada penelitian berkaitan dengan diabetes (Szkudelski, 2001).

Aloksan (*2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 5,6-dioxyuracil*) pertama kali ditemukan oleh Brugnattelli pada tahun 1818. Aloksan merupakan zat kimia yang tidak stabil dan bersifat hidrofilik. Sifat diabetogenik dari aloksan telah dilaporkan oleh Dunn, *et al.* (dalam Lenzen, 2008), yang mempelajari efek pemberian aloksan pada kelinci dan melaporkan adanya spesifik nekrosis pada pulau Langerhans pankreas kelinci (Lenzen, 2008).

Aloksan bekerja secara selektif merusak sel β pankreas. Hal tersebut diduga karena adanya efek sitotoksik yang melibatkan absorpsi cepat dari aloksan serta adanya pembentukan radikal oksigen dan peroksida. Reduksi dari aloksan menghasilkan asam dialurat, dimana senyawa ini akan membentuk radikal oksigen jika bereaksi dengan senyawa thiol tertentu, khususnya *glutation*. Otoksidasi dari asam dialurat menghasilkan radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil. Radikal hidroksil yang terbentuk akan merusak sel β pankreas. Kerusakan sel inilah yang menyebabkan kondisi diabetes akibat insulin tidak dapat dihasilkan lagi (Gorus, *et al.*, 1982; Lenzen, 2008).

Pemberian aloksan pada hewan percobaan secara parenteral, intravena, intraperitoneal, atau subkutan akan menyebabkan kondisi diabetes. Sebelum kondisi diabetes secara permanen tercapai, pemberian aloksan akan menyebabkan terjadinya beberapa tahapan fluktuatif dengan adanya fase hiperglikemik dan fase

hipoglikemik pada hewan. Tahapan-tahapan sebagai respon glukosa darah akibat pemberian aloksan adalah sebagai berikut (Lenzen, 2008; Szkudelski, 2001):

1. Fase pertama, hipoglikemia awal terjadi pada 1 hingga 30 menit setelah injeksi aloksan. Hipoglikemia awal terjadi sebagai respon adanya rangsangan sekresi insulin sementara. Hal tersebut ditandai dengan peningkatan konsentrasi insulin di plasma. Fase ini berlangsung singkat, akan tetapi dapat menyebabkan kematian hewan.
2. Fase kedua dimulai dengan adanya peningkatan konsentrasi glukosa darah dan penurunan insulin plasma terjadi pada 1 jam setelah pemberian aloksan. Fase awal hiperglikemia terjadi karena adanya inhibisi sekresi insulin yang menyebabkan kondisi hipoinsulinemia, biasanya berlangsung 2 hingga 4 jam. Selama fase ini, sel-sel beta menunjukkan perubahan morfologi sel, seperti: pembesaran retikulum endoplasma kasar, penyempitan area badan Golgi, dan pembengkakan mitokondria.
3. Fase ketiga terjadi kembali fase hipoglikemia dan berlangsung pada 4-8 jam setelah pemberian aloksan. Pada fase ini, hewan dapat mencapai keadaan yang lebih parah daripada fase hipoglikemia sebelumnya. Kondisi tersebut dapat menyebabkan konvulsi dan kematian jika tidak ada asupan glukosa.
4. Fase keempat terjadi fase awal hiperglikemia permanen. Tahap tersebut terjadi pada 12-48 jam setelah pemberian aloksan, yang ditandai dengan rusaknya sel-sel beta.

Kondisi diabetes yang terjadi diperkirakan karena adanya inaktivasi sebagian besar sel-sel β pankreas. Tetapi dipastikan bahwa tidak semua sel β sudah rusak, namun hanya fungsinya yang sudah tidak ada lagi.

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Bahan

3.1.1 Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian adalah tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* berumur 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 g. Tikus diperoleh dari Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.

3.1.2 Bahan Uji

Daun sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) diperoleh dari Badan Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITTRO), Jl. Tentara Pelajar no.3, Bogor, Jawa Barat. Tanaman yang digunakan adalah sirih merah yang memiliki batang berwarna hijau keunguan dan minimal berumur 4 bulan. Tanaman sirih merah kemudian dideterminasi oleh Pusat Penelitian Biologi Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), Jl. Raya Jakarta-Bogor Km.46, Cibinong. Kriteria daun yang dipilih adalah daun kelima sampai ke sepuluh dari pucuk, berwarna hijau bercorak warna putih abu-abuan, panjang daun 8-15 cm.

3.1.3 Bahan Kimia dan Habis Pakai

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah aloksan monohidrat (Sigma), larutan NaCl 0,9% (Otsuka), larutan *povidone-iodine* 10% (Betadine[®]), strip glukometer (Accu chek), dietil eter (Merck), akuades (Brataco), alkohol 70% (Jayamas Medica), plester (Leukoplast), dan kain kassa steril (Husada).

3.2 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini, sebagai berikut: timbangan analitik (OHAUS), satu set peralatan bedah (Renz), jarum dan alat suntik (Terumo), alat-alat gelas (Pyrex), *aluminium foil*, jangka sorong (Tricle), dan glukometer (Accu chek).

3.3 Cara Kerja

3.3.1 Penyiapan Hewan Uji

Hewan percobaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*. Pemilihan tikus galur *Sprague Dawley* karena mudah didapat dan dipelihara serta merupakan hewan yang relatif sehat dan tahan terhadap infeksi. Tikus betina pada penelitian ini tidak diikutsertakan karena kondisi adanya fluktuasi hormonal sehingga dikhawatirkan memberikan respon berbeda yang dapat mempengaruhi variasi data hasil penelitian (Loeb, *et al.*, 1989).

Tikus putih jantan diaklimatisasi terlebih dahulu selama 14 hari agar dapat menyesuaikan dengan kondisi lingkungan yang baru. Tikus putih yang diaklimatisasi sebanyak 35 ekor. Selama proses aklimatisasi, dilakukan pengamatan terhadap kondisi tikus, seperti kondisi mata yang jernih, bulu bersih dan tidak berdiri. Selain itu, dilakukan penimbangan berat badan setiap tiga hari sekali. Tikus yang digunakan dalam percobaan sebanyak 24 ekor. Pemilihan tikus dilakukan secara acak. Tikus yang dipilih untuk penelitian adalah tikus yang sehat dan mengalami peningkatan berat badan hingga 150-200 g selama proses aklimatisasi. Tikus yang sakit tidak diikutsertakan dalam penelitian.

3.3.2 Rancangan Percobaan

Penelitian yang dilakukan bersifat eksperimental. Rancangan percobaan yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) untuk selanjutnya dibagi menjadi enam kelompok. Penentuan jumlah tikus tiap kelompok ($n=4$) dihitung berdasarkan rumus Federer, yaitu $(t-1)(n-1) \geq 15$, dengan t = jumlah kelompok hewan dan n = jumlah ulangan.

Pada penelitian ini digunakan tiga kelompok kontrol, yaitu kontrol normal, kontrol perlakuan, dan kontrol pembanding. Kontrol normal diperlukan untuk mengetahui proses kesembuhan luka pada tikus yang tidak mengalami diabetes. Kontrol perlakuan diperlukan untuk mengetahui penyembuhan luka pada tikus dalam kondisi diabetes tanpa diberi larutan bahan uji. Sedangkan, kontrol pembanding diperlukan untuk melihat perbandingan pengaruh antara obat yang berkhasiat menyembuhkan luka (*povidone-iodine* 10%) dengan infusa daun sirih merah.

Tabel 3.1. Pembagian kelompok hewan uji

Kelompok	Perlakuan	Jumlah Tikus Jantan (ekor)
I	Kontrol normal, luka dicuci dengan NaCl 0,9% dan ditutup dengan kain kassa.	4
II	Kontrol perlakuan, dibuat diabetes dan luka dicuci dengan NaCl 0,9% serta ditutup dengan kain kassa.	4
III	Kontrol pembanding, dibuat diabetes dan luka dicuci dengan NaCl 0,9%, diberikan larutan <i>povidone-iodine</i> 10%, ditutup dengan kain kassa.	4
IV	Dibuat diabetes, luka dicuci dengan NaCl 0,9%, diberikan infusa daun sirih merah konsentrasi 10%, luka ditutup dengan kain kassa.	4
V	Dibuat diabetes, luka dicuci dengan NaCl 0,9%, diberikan infusa daun sirih merah konsentrasi 20%, luka ditutup dengan kain kassa.	4
VI	Dibuat diabetes, luka dicuci dengan NaCl 0,9%, diberikan infusa daun sirih merah konsentrasi 40%, luka ditutup dengan kain kassa.	4

3.3.3 Penetapan Dosis

3.3.3.1 Dosis Infusa Daun Sirih Merah

Dosis yang digunakan berdasarkan penelitian sebelumnya (Rahma, 2009). Dosis infusa yang digunakan untuk pemakaian luar adalah konsentrasi 10% (dosis 1), konsentrasi 20% (dosis 2), dan konsentrasi 40% (dosis 3).

3.3.3.2 Dosis Aloksan Monohidrat

Dosis aloksan yang digunakan berdasarkan orientasi pada uji pendahuluan sebesar 160 mg/kg bb. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-3 dan ke-7 untuk memastikan pada dosis tersebut dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia tetapi tidak menyebabkan kematian.

3.3.4 Penyiapan Bahan Uji

3.3.4.1 Pembuatan Serbuk Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth)

Daun sirih merah yang memenuhi kriteria pemilihan dicuci bersih dengan air, kemudian ditiriskan dan dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di tempat yang terhindar dari cahaya matahari langsung. Pengeringan dilakukan hingga bobot daun sirih relatif konstan, sehingga tidak terdapat pengurangan bobot daun sirih merah dari proses pengeringan yang masih berlangsung. Simplisia berupa daun sirih merah yang telah kering merupakan bahan pembuatan infusa daun sirih merah.

3.3.4.2 Pembuatan Infusa Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth)

Pembuatan infusa daun sirih merah pada penelitian ini dilakukan berdasarkan standar prosedur pembuatan infusa bahan obat alam yang terdapat dalam Farmakope Indonesia. Infusa daun sirih merah dibuat dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40%. Simplisia ditimbang 20 g dan dicukupkan volumenya dengan akuades hingga 50 ml. Simplisia direbus diatas penangas air selama 15 menit terhitung saat suhu 90°C sambil sesekali diaduk menggunakan batang

pengaduk. Setelah dingin, larutan disaring menggunakan kain flanel dan ditambahkan akuades hingga mencapai volume 50 ml. Konsentrasi infusa yang didapatkan adalah 40% (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Infusa dengan konsentrasi 20% diperoleh dengan cara pengenceran dari larutan konsentrasi 40%, yaitu dengan mengambil setengah bagian (25 ml) dari 50 ml larutan konsentrasi 40%, kemudian dicukupkan menggunakan akuades hingga 50 ml. Untuk mendapatkan infusa dengan konsentrasi 10% diperoleh dari pengenceran larutan infusa 20%, yaitu dengan mengambil 25 ml larutan infusa daun sirih merah konsentrasi 20%, kemudian dicukupkan dengan akuades hingga volumenya 50 ml.

3.3.4.3 Pembuatan Larutan Aloksan

Aloksan monohidrat dilarutkan dalam larutan NaCl 0,9% hingga konsentrasinya 40 mg/ml (Osinubi, 2006).

3.3.5 Pengukuran Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah hewan uji diukur sehari sebelum diinduksi aloksan, hari ke-3 dan ke-7 setelah penginduksian, serta sehari setelah hari ke-12 pengamatan luka. Cuplikan darah diambil dari vena ekor. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan dengan menggunakan glukometer. Hewan dipuasakan terlebih dahulu selama 16-18 jam sebelum dilakukan pengukuran glukosa darah.

3.3.6 Induksi Aloksan pada Hewan Uji

Hewan uji dipuasakan dahulu sebelumnya selama 16-18 jam. Kemudian, disuntikkan larutan aloksan monohidrat secara intraperitoneal dengan dosis 160 mg/kg bb pada kelompok II hingga kelompok VI yang masing-masing terdiri dari 4 hewan uji. Volume penyuntikkan maksimal 1ml/200g bb. Setelah penyuntikkan, tikus diberi makan dan minum seperti biasa (Departemen Kesehatan Republik

Indonesia, 1993). Parameter keberhasilan penginduksian apabila terjadi kenaikan glukosa darah puasa yang melebihi 150 mg/dl.

3.3.7 Pembuatan Luka

Penentuan efek penyembuhan luka dilakukan menggunakan metode Morton yang telah dimodifikasi (Morton & Malone, 1972). Luka dibuat berbentuk lingkaran, dimaksudkan agar kecepatan penyembuhan luka mudah diamati dengan mengukur diameternya. Alasan pemilihan metode ini karena pelaksanaannya yang mudah, yaitu pengukuran diameter luka menggunakan jangka sorong dan cara penilaian persentase penyembuhan luka menggunakan hitungan rumus yang sederhana.

Pembuatan luka dilakukan pada hari ke-8 setelah induksi aloksan. Cara pembuatan luka menurut metode Morton yang telah dimodifikasi (Morton & Malone, 1972), yaitu sebagai berikut:

- a. Hewan uji dicukur rambutnya di daerah punggung bagian atas (dilakukan sehari sebelum pembuatan luka).
- b. Pada saat akan dibuat luka, tikus dibius terlebih dahulu menggunakan eter.
- c. Daerah yang akan dibuat luka dibersihkan dengan alkohol 70%.
- d. Luka dibuat berbentuk lingkaran dengan diameter 2 cm, dengan cara mengangkat kulit dengan pinset dan gunting kulit menggunakan gunting bedah hingga bagian subkutan, yaitu hingga bagian *panniculus carnosus* (seluruh tebal kulit) beserta jaringan ikat yang terkait dengannya.

3.3.8 Pemberian Bahan Uji

Bahan uji diberikan setelah luka dicuci dengan cara memberikan larutan NaCl 0,9% pada luka dengan menggunakan *syringe*. Volume yang diberikan untuk setiap hewan uji adalah 0,5 ml dilakukan secara triplo. Setelah itu dilakukan pembersihan eksudat pada luka dengan cara dibersihkan menggunakan kassa steril.

Pemberian bahan uji dilakukan dengan memberikan infusa daun sirih merah pada permukaan luka dengan menggunakan *syringe*. Bahan uji diberikan setiap hari selama 12 hari. Pemberian dilakukan sehari dua kali sebanyak 0,5 ml tiap pemakaiannya. Setelah pemberian bahan uji, luka ditutup dengan kassa steril. Hal ini dimaksudkan untuk mencegah adanya kontaminasi oleh mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi.

3.3.9 Pengamatan Percobaan

Pengamatan dilakukan dengan pengukuran luas luka atau persentase penyembuhan luka, dengan cara mengukur rata-rata diameter luka pada arah vertikal, horisontal, dan kedua diagonal (Morton & Malone, 1972).

Cara penilaian luka:

Luas luka dianggap berbentuk lingkaran sehingga dihitung sebagai berikut:

$$L = \frac{1}{4} \times \pi \times D^2$$

$$L = 0,7854 \times D^2$$

Sedangkan, persentase penyembuhan luka dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\frac{d_1^2 - d_2^2}{d_1^2} \times 100\% \quad (3.1)$$

dimana d_1 adalah diameter sehari setelah pembuatan luka dan d_2 adalah diameter luka pada hari dilakukan pengamatan.

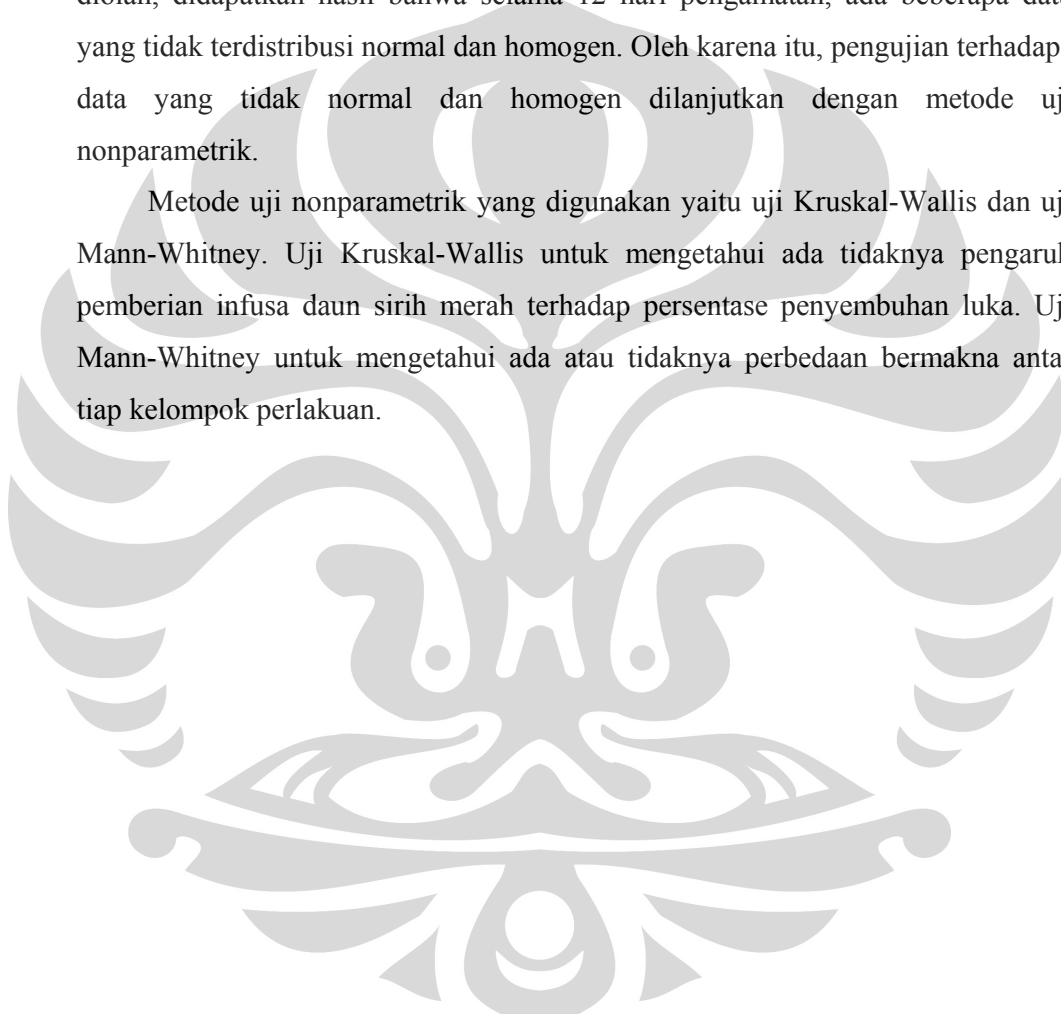
Diameter awal yang menjadi dasar perhitungan persentase penyembuhan luka adalah diameter satu hari setelah tikus dilukai, karena setelah 24 jam terjadi kestabilan diameter luka (Kusmiati, 2006). Pengamatan persentase penyembuhan luka dilakukan dari hari ke-1 (sehari setelah pemberian bahan uji) sampai hari ke-12.

3.3.10 Analisis Data

Hasil perhitungan persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan dianalisis secara statistik. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan uji

normalitas Shapiro-Wilk dan homogenitas Levene (Dahlan, 2008). Jika data terdistribusi normal dan homogen, maka dilanjutkan dengan uji analisis varians satu arah (ANAVA) untuk melihat adanya pengaruh pemberian infusa daun sirih merah terhadap penyembuhan luka. Apabila terdapat perbedaan secara bermakna antar kelompok perlakuan, pengujian dilanjutkan dengan uji beda nyata terkecil (BNT) untuk mengetahui hasil yang lebih baik antar kelompok. Setelah data diolah, didapatkan hasil bahwa selama 12 hari pengamatan, ada beberapa data yang tidak terdistribusi normal dan homogen. Oleh karena itu, pengujian terhadap data yang tidak normal dan homogen dilanjutkan dengan metode uji nonparametrik.

Metode uji nonparametrik yang digunakan yaitu uji Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney. Uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian infusa daun sirih merah terhadap persentase penyembuhan luka. Uji Mann-Whitney untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan bermakna antar tiap kelompok perlakuan.



BAB 4
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Kadar Glukosa Darah Puasa (P_0) dan *Post Prandial* (P_2)

Tabel. 4.1. Data rerata kadar glukosa darah puasa (P_0)

Kelompok	Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)			
	H0	H3	H7	H12
KN	87,25 ± 15,391	84,5 ± 9,882	102,25 ± 22,954	82,25 ± 11,441
KK1	79,75 ± 16,214	396,75 ± 197,677	327,75 ± 138,473	278,25 ± 65,245
KK2	85,5 ± 11,09	502,5 ± 233,838	423,75 ± 136,531	241,75 ± 43,52
KD1	81,75 ± 16,317	579,25 ± 193,17	381,5 ± 115,043	261 ± 94,383
KD2	110,5 ± 21,205	505,5 ± 170,843	423 ± 167,7	282,5 ± 69,782
KD3	87 ± 25,927	420,25 ± 187,86	346,75 ± 138,155	377,5 ± 138,281

Tabel 4.2. Data rerata kadar glukosa darah *post prandial* (P_2)

Kelompok	Kadar glukosa darah <i>post prandial</i> (mg/dl)			
	H0	H3	H7	H12
KN	129,25 ± 7,889	124,5 ± 8,185	137,5 ± 21,205	107,75 ± 13,073
KK1	128 ± 29,518	462 ± 88,65	482,75 ± 75,312	316 ± 55,325
KK2	135,5 ± 20,434	536,5 ± 170,347	553,5 ± 82,794	281,75 ± 86,821
KD1	124 ± 15,154	600 ± 0	497,75 ± 104,624	379,75 ± 174,243
KD2	147,5 ± 21,671	526 ± 148	560,25 ± 73,622	390 ± 69,689
KD3	127 ± 32,877	484,25 ± 103,586	470 ± 153,234	445 ± 128,118

Keterangan :

- H0 : Sehari sebelum induksi aloksan
- H3 : Hari ke-3 setelah induksi aloksan
- H7 : Hari ke-7 setelah induksi aloksan
- H12 : Sehari setelah hari ke-12 pengamatan penyembuhan luka
- KN : Kelompok kontrol normal (nondiabetes + NaCl 0,9%)
- KK1 : Kelompok kontrol perlakuan (diabetes + NaCl 0,9%)
- KK2 : Kelompok kontrol pembanding (diabetes + *povidone-iodine* 10%)
- KD1 : Kelompok dosis 1 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 10%)
- KD2 : Kelompok dosis 2 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 20%)
- KD3 : Kelompok dosis 3 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 40%)

Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa (P_0) dan *post prandial* (P_2) selama 3 kali pengukuran, yaitu sehari sebelum induksi aloksan, tiga hari setelah induksi aloksan, dan tujuh hari setelah induksi aloksan dapat dilihat selengkapnya pada Tabel 4.5 dan 4.6. Sedangkan, grafik kadar glukosa darah puasa (P_0) tiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 4.1.

Pada H_0 (sehari sebelum induksi aloksan), data rerata kadar P_0 dan P_2 (Tabel 4.1 dan 4.2) menunjukkan bahwa semua hewan uji tiap kelompok dalam keadaan normal, yaitu berkisar kurang dari 126 mg/dl untuk P_0 dan 200 mg/dl untuk P_2 .

Pada H_3 (hari ke-3 setelah induksi aloksan) dan H_7 (hari ke-7 setelah induksi aloksan), data rerata P_0 dan P_2 semua kelompok hewan uji yang diinduksi (KK1, KK2, KD1, KD2, dan KD3) menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa darah melebihi 325 mg/dl dan 450 mg/dl, sedangkan kelompok hewan uji KN (tanpa induksi) tetap dalam keadaan normal berkisar kurang dari 126 mg/dl untuk P_0 dan 200 mg/dl untuk P_2 . Pengukuran kadar glukosa darah pada sehari setelah hari ke-12 pengamatan penyembuhan luka menunjukkan hasil bahwa kadar glukosa darah puasa melebihi 240 mg/dl.

Kadar glukosa darah puasa normal tidak melebihi 126 mg/dl (WHO, 2006). Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa pada kelompok hewan uji yang diinduksi aloksan pada hari ketiga dan ketujuh setelah penginduksian menunjukkan rerata kadar glukosa darah melebihi 325 mg/dl. Hal tersebut menunjukkan jika hewan coba telah mengalami kondisi diabetes. Metode yang digunakan untuk menciptakan kondisi diabetes pada hewan adalah dengan cara penginduksian menggunakan aloksan.

Aloksan merupakan zat kimia yang secara selektif merusak sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas akibat induksi aloksan diduga karena reduksi aloksan menghasilkan radikal hidroksil yang dapat menyebabkan kematian sel β pankreas. Hal tersebut dapat menyebabkan kondisi '*alloxan diabetes*' (Lenzen, 2008; Szkudelski, 2001). Berdasarkan orientasi pada uji pendahuluan, dosis aloksan yang digunakan adalah 160 mg/kg bb. Dosis tersebut merupakan dosis yang dapat membuat kondisi hiperglikemia pada tikus tetapi tidak menyebabkan kematian.

4.2 Pengamatan Penyembuhan Luka

Tabel 4.3. Data rerata luas luka selama 12 hari pengamatan

Hari ke-	Luas luka (cm ²)		
	KN	KK1	KK2
0	3,664 ± 0,213	3,530 ± 0,304	3,809 ± 0,139
1	3,445 ± 0,259	3,578 ± 0,546	3,6 ± 0,131
2	3,191 ± 0,310	3,327 ± 0,469	2,94 ± 0,266
3	2,940 ± 0,260	2,919 ± 0,587	2,753 ± 0,317
4	2,708 ± 0,349	2,681 ± 0,447	2,555 ± 0,213
5	2,371 ± 0,360	2,664 ± 0,364	1,998 ± 0,319
6	1,859 ± 0,176	2,218 ± 0,198	1,547 ± 0,194
7	1,317 ± 0,180	2,266 ± 0,478	1,198 ± 0,320
8	1,009 ± 0,267	1,989 ± 0,539	1,032 ± 0,411
9	0,527 ± 0,132	1,777 ± 0,523	0,586 ± 0,361
10	0,413 ± 0,128	1,561 ± 0,581	0,327 ± 0,436
11	0,328 ± 0,124	1,459 ± 0,580	0,224 ± 0,276
12	0,247 ± 0,080	1,170 ± 0,663	0,341 ± 0,239

Tabel 4.3 (lanjutan). Data rerata luas luka selama 12 hari pengamatan

Hari ke-	Luas luka (cm ²)		
	KD1	KD2	KD3
0	3,394 ± 0,256	3,880 ± 0,238	3,587 ± 0,131
1	3,064 ± 0,194	3,371 ± 0,270	3,145 ± 0,375
2	2,969 ± 0,474	3,132 ± 0,329	2,900 ± 0,490
3	2,675 ± 0,162	2,725 ± 0,578	2,441 ± 0,305
4	2,522 ± 0,100	2,585 ± 0,539	2,173 ± 0,293
5	2,198 ± 0,252	2,344 ± 0,476	1,949 ± 0,160
6	2,005 ± 0,536	1,875 ± 0,251	1,675 ± 0,143
7	1,336 ± 0,588	1,42 ± 0,337	1,184 ± 0,131
8	0,917 ± 0,747	1,161 ± 0,396	0,961 ± 0,319
9	0,767 ± 0,687	0,91 ± 0,476	0,779 ± 0,408
10	0,707 ± 0,745	0,562 ± 0,421	0,587 ± 0,316
11	0,498 ± 0,586	0,374 ± 0,209	0,262 ± 0,126
12	0,412 ± 0,272	0,280 ± 0,182	0,148 ± 0,064

Tabel 4.4. Data rerata persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan

Hari ke-	Persentase penyembuhan (%)		
	KN	KK1	KK2
1	5,99 ± 4,219	2,95 ± 11,967	9,86 ± 5,875
2	12,81 ± 8,658	5,7 ± 13,675	18,29 ± 8,852
3	19,59 ± 7,562	22,74 ± 13,105	23,23 ± 10,199
4	26 ± 9,756	24,01 ± 12,685	31,19 ± 2,165
5	35,4 ± 8,193	26,4 ± 11,142	38,06 ± 10,451
6	49,25 ± 3,966	34,5 ± 8,217	49,2 ± 9,882
7	63,89 ± 6,072	47,38 ± 15,707	61,98 ± 7,244
8	72,16 ± 8,835	43,39 ± 16,783	68,51 ± 9,127
9	85,72 ± 3,010	49,31 ± 15,976	79,76 ± 9,278
10	88,83 ± 2,988	55,37 ± 16,970	86,93 ± 9,447
11	91,17 ± 2,912	58,26 ± 16,827	90,1 ± 6,992
12	93,33 ± 1,827	62,94 ± 15,115	91,5 ± 5,951

Tabel 4.4 (lanjutan). Data rerata persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan

Hari ke-	Persentase penyembuhan (%)		
	KD1	KD2	KD3
1	10,17 ± 2,590	13,17 ± 2,962	11,2 ± 10,60
2	23,45 ± 8,751	19,31 ± 6,433	26,77 ± 3,436
3	22,13 ± 2,782	29,7 ± 14,318	32,15 ± 9,725
4	18,09 ± 7,575	35,13 ± 12,318	39,47 ± 7,974
5	28,5 ± 10,530	41,28 ± 10,540	43,53 ± 4,953
6	42,89 ± 15,702	51,74 ± 4,879	53,28 ± 4,881
7	60,23 ± 17,294	63,18 ± 9,356	67,32 ± 4,367
8	70,55 ± 22,276	70,08 ± 9,843	73,49 ± 8,884
9	75,93 ± 20,433	76,44 ± 12,025	79,86 ± 9,370
10	82,04 ± 22,094	85,39 ± 10,736	86,3 ± 7,029
11	84,27 ± 17,110	90,18 ± 5,615	92,43 ± 3,425
12	84,87 ± 7,882	92,35 ± 4,355	96,16 ± 1,794

Data rerata luas luka dan persentase penyembuhan luka dapat dilihat pada Tabel 4.3 dan 4.4. Bahan uji setiap hari dibuat baru, diberikan sehari dua kali selama 12 hari pengamatan. Konsentrasi infusa sirih merah yang digunakan sebesar 10%, 20%, dan 40%.

Berdasarkan hasil percobaan dan analisis statistik dapat diketahui bahwa persentase penyembuhan luka pada kelompok yang diberikan bahan uji berupa infusa daun sirih merah tidak memberikan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol normal dan pembanding. Sedangkan kelompok yang diberikan bahan uji memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol perlakuan (kondisi diabetes yang hanya diberi larutan NaCl 0.9%).

Penurunan luas daerah luka (Gambar 4.2 dan Tabel 4.3) terjadi mulai hari ke-1 hingga hari ke-12. Luas luka terkecil pada hari ke-12 pengamatan tercapai pada kelompok KD3 sebesar $0,148 \text{ cm}^2 \pm 0,064$ dan luas luka terbesar tercapai pada KK1 sebesar $1,17 \text{ cm}^2 \pm 0,663$. Rerata persentase penyembuhan luka (Gambar 4.3 dan Tabel 4.4) memperlihatkan bahwa ada peningkatan persentase kesembuhan setiap hari pada tiap kelompok. Persentase penyembuhan terbesar pada hari ke-12 pengamatan tercapai pada KD3 sebesar $96,16\% \pm 1,794$ dan yang terkecil terjadi pada KK1 sebesar $62,94\% \pm 15,115$.

Berdasarkan data (Gambar 4.3), persentase penyembuhan mencapai lebih dari 50% pada setiap kelompok terjadi pada hari yang berbeda-beda. Persentase penyembuhan luka pada KN, KK2, dan KD1 mencapai lebih dari 50% di hari ke-7, KD2 dan KD3 pada hari ke-6, serta KK1 pada hari ke-10. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian infusa daun sirih merah dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% dapat mempengaruhi waktu dan meningkatkan persentase penyembuhan luka.

Berdasarkan kecenderungan yang terlihat pada grafik persentase penyembuhan (Gambar 4.3), menunjukkan bahwa rerata persentase penyembuhan KD3 lebih tinggi dibandingkan KN. Sedangkan nilai persentase penyembuhan KD1 dan KD2 lebih rendah dibandingkan KN pada hari ke-12 pengamatan. Persentase penyembuhan terbesar pada hari ke-12 pengamatan dicapai oleh KD3 ($96,16\% \pm 1,794$), selanjutnya KN ($93,33\% \pm 1,827$), KD2 ($92,35\% \pm 4,355$), dan KD1 ($84,87\% \pm 7,882$). Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara KD1, KD2, dan KD3 dengan KN selama 12 hari pengamatan.

Data rerata dan grafik persentase penyembuhan (Gambar 4.3 dan Tabel 4.4) menunjukkan kelompok dosis memiliki nilai persentase lebih tinggi

dibandingkan kelompok kontrol perlakuan. Grafik persentase penyembuhan (Gambar 4.3) menunjukkan nilai persentase penyembuhan luka hari ke-12 pada KD1 lebih tinggi dibandingkan nilai persentase yang diperoleh KK1. Persentase penyembuhan KD1 mengalami penurunan pada hari ke-3 dan ke-4 pengamatan. Penurunan persentase penyembuhan tersebut diduga karena adanya respon individu tikus yang berbeda terhadap bahan uji sehingga menimbulkan variasi biologik yang tidak dapat dihindarkan. Nilai persentase kesembuhan luka pada KD2 dan KD3 lebih tinggi dibandingkan KK1 selama 12 hari pengamatan. Persentase penyembuhan hari ke-12 pada KD2 dan KD3 berturut-turut mencapai $92,35\% \pm 4,355$ dan $96,16\% \pm 1,794$, sedangkan KK1 sebesar $62,94\% \pm 15,115$.

Analisis statistik dilakukan selama 12 hari pengamatan antara kelompok dosis dengan kontrol perlakuan untuk mengetahui adanya perbedaan terhadap penyembuhan luka. Infusa daun sirih merah dengan konsentrasi 20% dan 40% memberikan efek penyembuhan yang bermakna mulai hari ke-4 hingga hari ke-12. Infusa dengan konsentrasi 10% memberikan efek penyembuhan bermakna mulai hari ke-8 terhadap kontrol perlakuan. Berdasarkan hasil tersebut, memperlihatkan bahwa pemberian infusa sirih merah berpengaruh terhadap penyembuhan luka. Hal tersebut diduga karena adanya perbedaan pengaruh senyawa yang terkandung dalam infusa daun sirih merah dan larutan NaCl 0,9% terhadap penyembuhan luka.

Berdasarkan data rerata persentase penyembuhan luka (Tabel 4.4) pada hari ke-2 hingga ke-4 pengamatan, menunjukkan bahwa peningkatan persentase penyembuhan pada KD2 dan KD3 lebih tinggi dibandingkan persentase pada KK1. Hal tersebut diduga karena infusa daun sirih merah berpengaruh lebih baik daripada larutan NaCl 0,9% pada tahap inflamasi. Tahap inflamasi merupakan fase pembersihan luka dari mikroorganisme berlangsung mulai hari ke-1 hingga hari ke-4 setelah perlakuan. Pada tahap ini dibutuhkan senyawa-senyawa yang berperan mampu menyingkirkan dan membunuh mikroorganisme pada luka. Daun sirih merah mengandung minyak atsiri yang pada umumnya terdiri dari senyawa fenol, yaitu kavikol dan kavibetol. Derivat fenol ini bersifat bakterisid maupun bakteriostatik dengan cara merusak dinding dan membran sitoplasma sel bakteri serta denaturasi protein sel bakteri. Selain itu, menurut Suprihati, *et al.*

(dalam Prahastuti & Tambunan, 2004) daya antibakteri senyawa fenol dari minyak atsiri lima kali lebih efektif dibandingkan dengan fenol biasa (Prahastuti & Tambunan, 2004). Sifat antiseptik senyawa fenol tersebut diduga berperan penting dalam fase inflamasi pada proses penyembuhan luka. Sedangkan larutan NaCl 0,9% tidak memiliki daya bakterisid dan bakteriostatik, tetapi hanya dapat mengurangi adanya mikroorganisme (Towler, 2001). Oleh karena itu, pemberian infusa daun sirih merah pada konsentrasi 20%, dan 40% memperlihatkan efek dan persentase penyembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian larutan NaCl 0,9% pada luka.

Pengaruh senyawa yang bersifat antiseptik dari infusa daun sirih merah terhadap penyembuhan luka juga terlihat pada data persentase penyembuhan. Data hasil pengamatan (Tabel 4.4 dan 4.8) menunjukkan bahwa nilai persentase pemberian infusa daun sirih merah konsentrasi 10%, 20%, dan 40% tidak memiliki selisih yang besar dengan nilai persentase penyembuhan luka KK2. Perhitungan statistik menunjukkan tidak terjadi perbedaan yang bermakna antara KD2 dan KD3 dengan KK2 selama 12 hari pengamatan. Perbandingan antara KD1 terhadap KK2 menunjukkan ada perbedaan bermakna pada hari ke-4 dan ke-5. Adanya perbedaan bermakna pada KD1 terhadap KK2 tersebut diduga karena terjadi variasi biologik pada kelompok dosis 1 yang ditunjukkan oleh simpangan yang cukup besar. Berdasarkan analisis statistik KD1, KD2, dan KD3 terhadap KK2, hasil yang diperoleh menunjukkan jika daya antiseptik yang dimiliki infusa daun sirih merah tidak memberikan perbedaan pengaruh dengan daya antiseptik *povidone-iodine* 10%. *Povidone-iodine* telah digunakan secara luas di masyarakat sebagai obat luka. Zat ini merupakan antiseptik topikal yang mampu membunuh mikroorganisme dalam waktu 3-5 menit. Selain itu, *povidone-iodine* memiliki kemampuan penetrasi yang cepat menembus membran sel mikroorganisme dan menginaktivasi substrat sitoplasma dari mikroorganisme (Sheila & Kramer, 1999).

Data rerata (Gambar 4.3 dan Tabel 4.4) menunjukkan persentase penyembuhan KD2 dan KD3 lebih tinggi dibandingkan KK2. Hal ini diduga berkaitan dengan sifat kandungan senyawa yang berperan dalam penyembuhan

luka, seperti: astringen dan antioksidan yang terdapat pada infusa daun sirih merah namun tidak ada pada *povidone-iodine* 10%.

Penyakit degeneratif seperti halnya diabetes melitus merupakan penyakit yang melibatkan peranan radikal bebas. Radikal bebas mampu mengganggu integritas, struktur, dan fungsi sel sehingga dibutuhkan antioksidan untuk menetralkan dampak negatif radikal bebas tersebut (Singh, *et al.*, 2008). Infusa daun sirih merah mengandung zat berkhasiat yang bersifat sebagai antioksidan, antara lain: senyawa polifenol. Kerja antioksidan adalah dengan memutus reaksi berantai dari radikal bebas sehingga dapat mencegah kerusakan pada jaringan. Hal inilah yang diduga dapat berperan dalam kecepatan proses penyembuhan luka dengan pemberian infusa daun sirih merah. Selain daun sirih merah memiliki efek antioksidan dan antibakteri, tetapi juga mengandung nilai nutrisi yang dibutuhkan untuk peningkatan proses penyembuhan, misalnya: vitamin A dan C (Prahastuti & Tambunan, 2004). Kandungan-kandungan tersebut diduga bekerja secara sinergis sehingga dapat menghasilkan penyembuhan luka secara optimal pada kondisi diabetes. Oleh karena itu, penyembuhan luka pada pemberian infusa sirih merah konsentrasi 20% dan 40% menunjukkan persentase penyembuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian *povidone-iodine* 10%.

Berdasarkan pengamatan makroskopik (Gambar 4.4-4.6), seluruh kelompok perlakuan pada hari ke-4 pengamatan menunjukkan terbentuknya keropeng. Adanya keropeng pada luka menandakan bahwa luka telah memasuki fase proliferasi. Secara normal, fase proliferasi berlangsung mulai dari hari ke-4 hingga hari ke-21 setelah perlukaan (Jeffcoate, *et al.*, 2004). Rerata persentase penyembuhan luka (Gambar 4.3) pada hari ke-5 hingga ke-12 memperlihatkan adanya kecenderungan kelompok yang diberikan infusa daun sirih merah konsentrasi 10%, 20%, dan 40% memiliki nilai persentase penyembuhan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberikan pencucian luka dengan larutan NaCl 0,9%. Hal ini diduga karena pemberian infusa sirih merah tidak hanya berpengaruh pada fase inflamasi, tetapi juga memiliki pengaruh pada fase proliferasi. Fase proliferasi terdiri dari tiga tahap, yaitu fibroplasia, angiogenesis, dan epitelisasi. Hasil akhir yang diharapkan dari fase proliferasi adalah terbentuknya jaringan baru dengan kaya pembuluh darah. Untuk

mendukung pencapaian pembentukan jaringan baru secara optimal, diperlukan asupan nutrisi yang cukup selama fase proliferasi berlangsung (Mackay & Miller, 2003).

Daun sirih merah tidak hanya mengandung komponen minyak atsiri, tetapi juga komponen lain seperti vitamin A, vitamin C, protein, karbohidrat, serta seng (Prahastuti & Tambunan, 2004). Komponen-komponen tersebut merupakan nutrisi yang dibutuhkan untuk membantu mempercepat proses penyembuhan luka. Pada proses penyembuhan luka, vitamin A berperan meningkatkan pembentukan kolagen, diferensiasi sel epitel, dan meningkatkan imunitas. Selain itu, vitamin A berperan mempercepat fase inflamasi ke fase proliferasi dengan meningkatkan monosit dan makrofag ke daerah luka (Mackay & Miller, 2003). Makrofag berasal dari monosit yang berfungsi untuk membersihkan bakteri dan debris dari daerah luka. Makrofag menghasilkan faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk fibroplasia dan angiogenesis. Selain itu, makrofag berperan dalam regenerasi dermis dan proliferasi epidermis (Jeffcoate *et al.*, 2004).

Vitamin C merupakan komponen penting yang diperlukan untuk proses hidroksilasi prolin dan lisin menjadi prokolagen, dimana bahan ini penting untuk sintesis kolagen. Selain berperan dalam sintesis kolagen, vitamin C juga berperan meningkatkan fungsi neutrofil dan angiogenesis (Mackay & Miller, 2003). Karbohidrat dan protein merupakan sumber energi terpenting yang diperlukan dalam sintesis kolagen. Bahan mineral, yaitu seng berperan dalam sintesis kolagen dan proses epitelisasi (Barbul & Purtill, 1994).

Pada grafik persentase penyembuhan terlihat bahwa tingkat penyembuhan selama 12 hari pengamatan berbeda-beda pada tiap kelompok dosis. KD1 memiliki persentase penyembuhan yang paling rendah dibandingkan dengan KD2 dan KD3. Hal tersebut menunjukkan efek penyembuhan luka yang lebih lambat terjadi pada konsentrasi infusa yang rendah, yaitu konsentrasi 10%. Secara statistik, KD1 mulai bermakna pada hari ke-8. Hal ini diduga karena konsentrasi senyawa berkhasiat dan jumlah nutrisi yang membantu proses penyembuhan luka tidak mencukupi kebutuhan bagi pertumbuhan sel-sel dan pembuluh darah baru di daerah luka sehingga proses penyembuhan pada KD1 tidak berlangsung optimal.

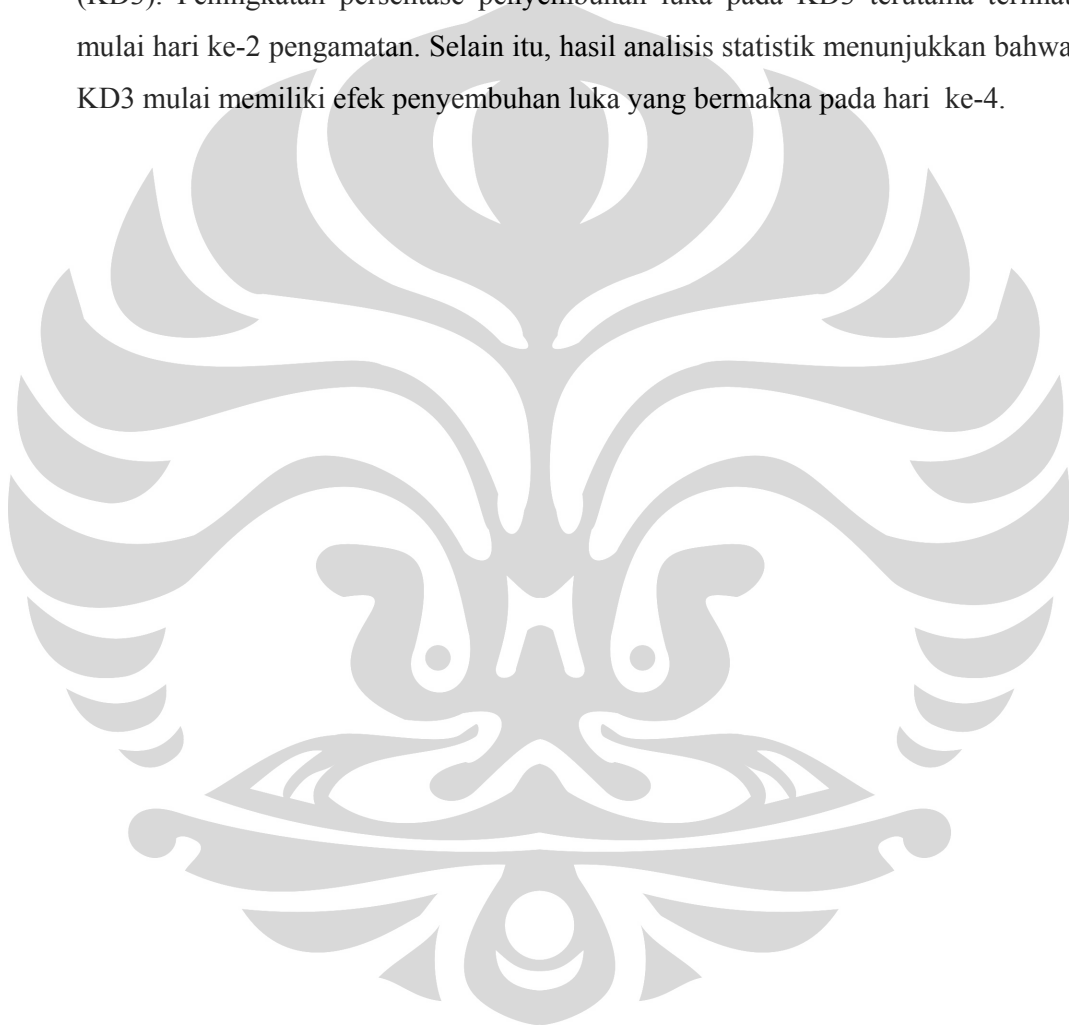
Berdasarkan data rerata (Tabel 4.4 dan Gambar 4.3) selama 12 hari pengamatan, KD3 cenderung memperlihatkan nilai persentase penyembuhan tertinggi dibandingkan dengan kelompok lain. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa KD1, KD2, dan KD3 mulai memiliki efek penyembuhan yang bermakna pada waktu yang berbeda-beda. KD2 dan KD3 menunjukkan efek penyembuhan lebih cepat daripada KD1, yaitu mulai bermakna pada hari ke-4. Hal ini menunjukkan pemberian infusa daun sirih merah konsentrasi 20% dan 40% memiliki efek penyembuhan yang lebih cepat dibandingkan dengan pemberian infusa daun sirih merah 10%.

Hasil analisis statistik menunjukkan penyembuhan pada KD2 dan KD3 terlihat mulai bermakna pada hari yang sama. Akan tetapi, data persentase (Gambar 4.3 dan Tabel 4.4) menunjukkan rerata persentase penyembuhan KD3 lebih tinggi dari KD2 mulai hari ke-2. Dari hasil tersebut terlihat bahwa KD3 memiliki peningkatan persentase penyembuhan lebih cepat dibandingkan KD2. Adanya perbedaan kecepatan penyembuhan luka antar kelompok dosis diduga karena adanya perbedaan konsentrasi senyawa berkhasiat dalam tiap larutan infusa daun sirih merah.

Proses penyembuhan luka yang terjadi pada KD3 berlangsung lebih optimal dibandingkan KD1 dan KD2. Hal ini diduga karena kadar nutrisi yang terdapat dalam infusa konsentrasi 40% mencukupi kebutuhan metabolik bagi penyembuhan luka, terutama pada fase proliferasi dimana terjadi proses epitelisasi yang membutuhkan banyak asupan energi. Selain itu, infusa daun sirih merah konsentrasi 40% diduga mengandung konsentrasi senyawa yang berkhasiat terhadap penyembuhan luka lebih tinggi dibandingkan pada konsentrasi 10% dan 20%. Senyawa berkhasiat tersebut, seperti: tanin, flavonoid, dan eugenol. Tanin merupakan senyawa yang mudah larut dalam air. Senyawa ini berkhasiat sebagai astringen yang mampu menciutkan luka, menghentikan pendarahan dan mengurangi peradangan. Flavonoid merupakan turunan senyawa fenol yang memiliki aktivitas antioksidan dan antibakteri. Sedangkan, eugenol merupakan komponen senyawa fenol pada minyak atsiri yang berkhasiat mengurangi rasa sakit (Prahastuti & Tambunan, 2004; Rawat, *et al.*, 1989). Oleh karena itu, pemberian infusa daun sirih merah konsentrasi 40% memiliki peningkatan

persentase penyembuhan paling cepat dibandingkan dengan pemberian infusa daun sirih merah konsentrasi 10% dan 20%.

Berdasarkan analisis statistik dan data persentase penyembuhan (Tabel 4.4) terlihat bahwa konsentrasi infusa yang memiliki efek lebih baik terhadap waktu penyembuhan, luas luka, dan peningkatan persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan adalah kelompok infusa daun sirih merah konsentrasi 40% (KD3). Peningkatan persentase penyembuhan luka pada KD3 terutama terlihat mulai hari ke-2 pengamatan. Selain itu, hasil analisis statistik menunjukkan bahwa KD3 mulai memiliki efek penyembuhan luka yang bermakna pada hari ke-4.



BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, diperoleh kesimpulan bahwa pemberian infusa daun sirih merah secara topikal dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 40% memiliki efek penyembuhan luka pada tikus yang dibuat diabetes. Konsentrasi infusa daun sirih merah 40% memiliki pengaruh lebih baik terhadap peningkatan persentase penyembuhan luka dibandingkan konsentrasi infusa daun sirih merah 10% dan 20%.

5.2 Saran

Untuk mengetahui pengaruh pemberian infusa daun sirih merah terhadap kondisi jaringan yang dilukai perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi kulit, terutama untuk melihat gambaran re-epitelisasi kulit pada tikus yang dibuat diabetes.

DAFTAR ACUAN

- Backer, A., & R.C.B. Van Den Brink. (1963). *Flora of Java: Spermatophytes only* (Vol.3, pp.167). Groningen: Wolters-Noordhoff N.V.
- Burtis, C.A., Edward, R., & Shwood, A. (1999). *Clinical chemistry* (Ed. ke-2) (pp. 947-953). Philadelphia: Saunders Company.
- Chao, C. Y. L., & Cheing, G. L. Y. (2009). Microvascular dysfunction in diabetic foot disease and ulceration. *Diabetes Metab Res Rev*, 25, 604-614.
- Corwin, E. J. (1996). *Handbook of pathophysiology* (pp. 542-556). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Dahlan, M.S., (2008). *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Darwis, S. N. (1992). Potensi sirih (*Piper betle*, L) sebagai tanaman obat. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, 1, 9.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1993). *Penapisan farmakologi, pengujian fitokimia, dan pengujian klinik* (pp. 15-17). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia* (Ed. ke-4). Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2009). Tahun 2030 Prevalensi diabetes melitus di indonesia mencapai 21,3 juta orang. Januari 12, 2010. <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/414-tahun-2030-prevalensi-diabetes-melitus-di-indonesia-mencapai-213-juta-orang.html>.
- Diegelmann, R., & Evans, M. C. (2004). Wound healing: an overview of acute, fibrotic, and delayed healing. *Bioscience*, 9, 283–289.
- Dipiro., et al. (2005). *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach* (Ed. ke-6). Amerika Serikat: Mc-Graw Hill.
- Gorus, F.K., Malaisse, W. J., & Pipeleers, D. G. (1982). Selective uptake of alloxan by pancreatic B-cells. *Biochem J*, 208, 513-515.
- Harold Brem, M. D., et al. (2004, Mei). Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *American J Surg*, 187, 1S–10S.

- Heyne, K. (1987) *Tumbuhan berguna Indonesia*. Jilid II (pp. 622-628). Jakarta: Badan Litbang Kehutanan, Departemen Kehutanan.
- Jeffcoate, W.J., Price, P., & Harding, K. G. (2004). Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*, 20(1), S78-S89.
- Juliantina, R.F., *et al.* (2009). Manfaat sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai agen anti bakterial terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. Januari 9, 2010 <http://journal.ui.ac.id/index.php/JKKI/article/view/543/467>.
- Kimura., *et al.* (2008). Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *Europ J Pharmacol*, 584, 415-423.
- Kusmiati., *et al.* (2006). Produksi beta-1,3 glukukan dari *Agrobacterium* dan aktivitas penyembuhan luka terbuka pada tikus putih. *Makara Sains*, 10(1), 24-29.
- Lee, B.Y. (2005). *The wound management manual* (pp. 7-14). Amerika Serikat: Mc-Graw Hill.
- Lenzen, S. (2008). The Mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetol*, 51, 216-226.
- Loeb, W. F., Quimby, & Fred, W. (1989). *The clinical of laboratory animals*. New York: Pergamon.
- Mackay, D., & Miller, A. L. (2003). Nutritional support for wound healing. *Alternat Medicine Rev*, 8(4), 359-377.
- Manoi, F. (2007). Sirih merah sebagai tanaman obat multifungsi. Desember 30, 2009. <http://litbang.deptan.go.id>.
- Misnadiarly. (2006). *Diabetes melitus: gangren, ulcer, infeksi. mengenal gejala, menanggulangi glukosa, dan mencegah komplikasi*. Jakarta: Pustaka Populer Obor.
- Molnar, J.(ed). (2007). *Nutrition and wound healing*. New York: CRC Press.
- Morton, J. J. P., & Malone. (1972). Evaluation of vulnerary activity by an open wound procedure in rats. *Arch Internat Pharmacodyn*, 196, 117-128.

- Rahma, M. (2009). Pengaruh air rebusan sirih (*Piper betle*, L) sebagai obat luka terhadap mencit (*Mus musculus*, L) jantan diabetes. Skripsi. Depok: Departemen Biologi FMIPA UI.
- Nayak, S. (2006). Influence of ethanol extract of *Vinca rosea* on wound healing in diabetic rats. *J Biol Scie*, 6, 51-55.
- Nayak, B.S., Pereira, L. P., & Maharaj, D. (2007). Wound healing activity of *Carica papaya*, L in experimentally induced diabetic rats. *Indian J Experiment Biol*, 45, 739-743.
- Osinubi, A. A., Ajavi, O. G., & Adesiyun, A. E. (2006). Evaluation of anti-diabetic effect of aqueous leaf extract of *Tapinanthus butungii* in male sprague-dawley rats. *Medical J Islamic World Acad Scie*, 16, 41-47.
- Prahastuti, S., & Tambunan, K. (2004). *Tinjauan literatur sirih*. Jakarta: Pusat Dokumentasi dan Informasi Ilmiah (PDII).
- Price, S.A., & Wilson, L. M. (2005). *Patofisiologi konsep klinis proses – proses penyakit* (Ed. ke-6) (Brahm U. Pendit *et al*, Penerjemah). Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Purseglove, J. W. (1968). *Tropical crops. Dicotyledons* (pp. 436-440). New York: John Wiley & Sons.
- Rajendran, A., Narayanan, V., & Gnanavel, I. (2007). Evaluation of therapeutics efficacy of *Aloe vera* Sap in diabetes and treating wounds and inflammation in animals. *J Appl Scie Res*, 3(11), 1434-1436.
- Rawat, A. K. S., *et al.* (1989). Essential oil components as markers for identification of *Piper betle*, L. cultivars. *Biochem System Ecol*, 17(1), 35-38.
- Sabiston, D.C. (1981). *Textbook of surgery: The biological of modern surgical practice* (Ed. ke-12) (pp. 265-268). Philadelphia: Saunders.
- Safithri, M., & Fahma, F. (2005). Uji fitokimia dan toksisitas ekstrak air daun sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai penurun glukosa darah pada tikus putih hiperglikemik. Laporan Penelitian Dosen Muda. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Sari, L. O. R. K. (2006). Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 3(1), 1-7.

- Schwartz, S. S., & Galloway, D. F. (1999). *Principles of surgery* (Ed. ke-7) (pp. 263-278). Amerika Serikat: Mc-Graw Hill.
- Sheila, A., & Kramer, R. N. (1999). Effect of povidone iodine on wound healing: a review. *J Vascular Nurs*, 17, 17-21
- Shier, D., Butler, J., & Lewis, R. (2002). *Hole's human anatomy & physiology* (Ed. ke-9) (pp. 169-175). New York: McGraw-Hill.
- Singh, S. K., Sahay, R. K., & Krishna, A. (2008). Oxidative stress in diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndrome Clin Res Rev*, 2, 109-113.
- Soegondo, *et al.* (2007). Diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus terkini. In S. Soegondo, P. Soewondo, & I. Subekti (ed.). *Penatalaksanaan diabetes melitus terpadu* (pp. 17-28). Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Sudewo, B. (2008). *Basmi penyakit dengan sirih merah*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Suratmo. (2008). Potensi ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai antioksidan. Januari 1, 2010 [http://fisika.brawijaya.ac.id/bss-ub/PDF%20FILES/BSS 205 1.pdf](http://fisika.brawijaya.ac.id/bss-ub/PDF%20FILES/BSS%205%201.pdf).
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of rat pancreas. *Physiolog Res*, 50, 536-546.
- Towler, J. (2001). Cleansing traumatic wounds with swabs, water or saline. *J Wound Care*, 10, 231-234.
- Tsang, *et al.* (2003). Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. *Diabet Care*, 26(6), 1856-1861.
- Wasitaatmadja, S. M. (2007). *Ilmu penyakit kulit dan kelamin* (pp. 3-8). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- WHO. (1999). *Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications*. Geneva: Departments of Noncommunicable Disease Surveillance.
- WHO. (2006). *Definition, and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia*. Geneva: WHO Press.
- WHO. (2008). Traditional medicine. Mei 11, 2010. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>.

Wicaksono, B. D., *et al.* (2009). Antiproliferative effect of the methanol extract of *Piper crocatum*, Ruiz & Pav leaves on human breast (T47D) cells in-vitro. *Tropic J Pharmaceutic Res*, 8, 345.

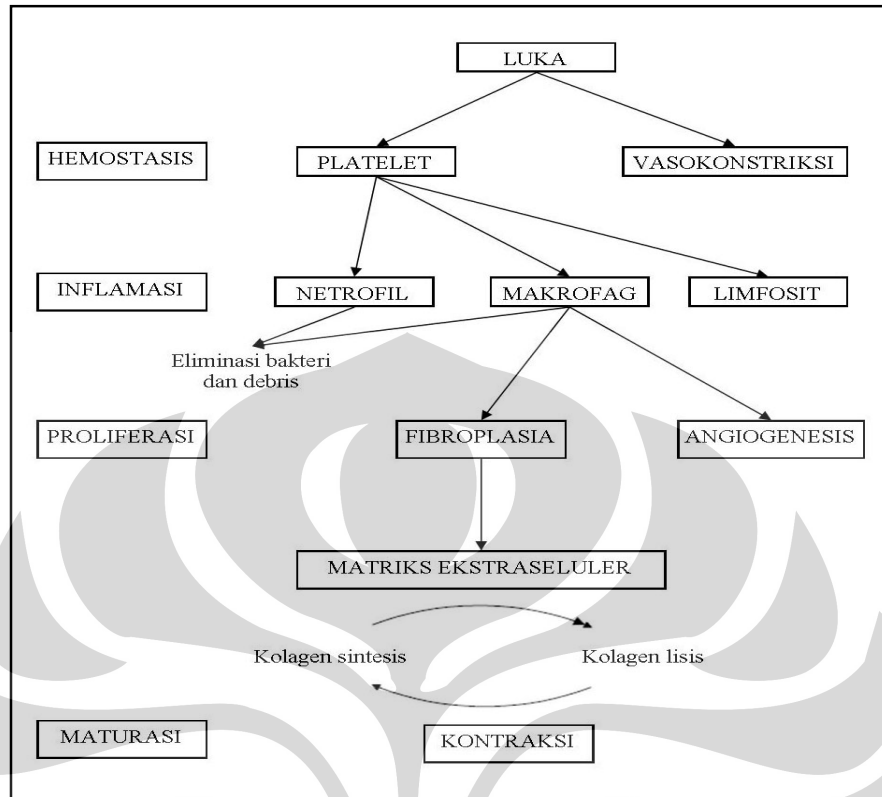
Wirahardja, T., Moelyono, M. W., Adriana, R. K. (2001). Telaah farmakognostik beberapa varietas tanaman sirih (*Piper betle*, L) (pp. 224-227). Kumpulan Makalah Kongres Ilmiah XIII. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.





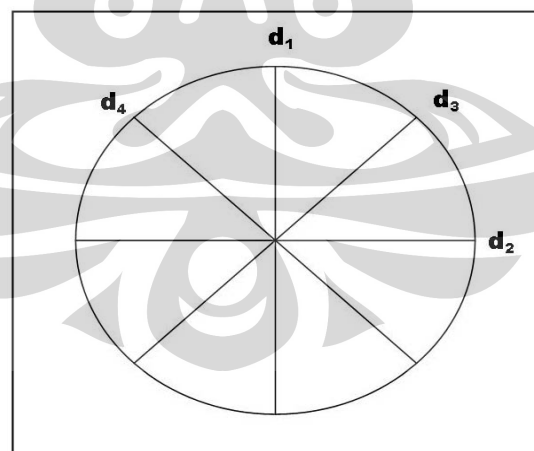
[Sumber: Dokumentasi pribadi]

Gambar 2.1. Tanaman sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth)



[Sumber: Jeffcoate, *et al.*, 2004]

Gambar 2.2. Proses penyembuhan luka (telah diolah kembali)

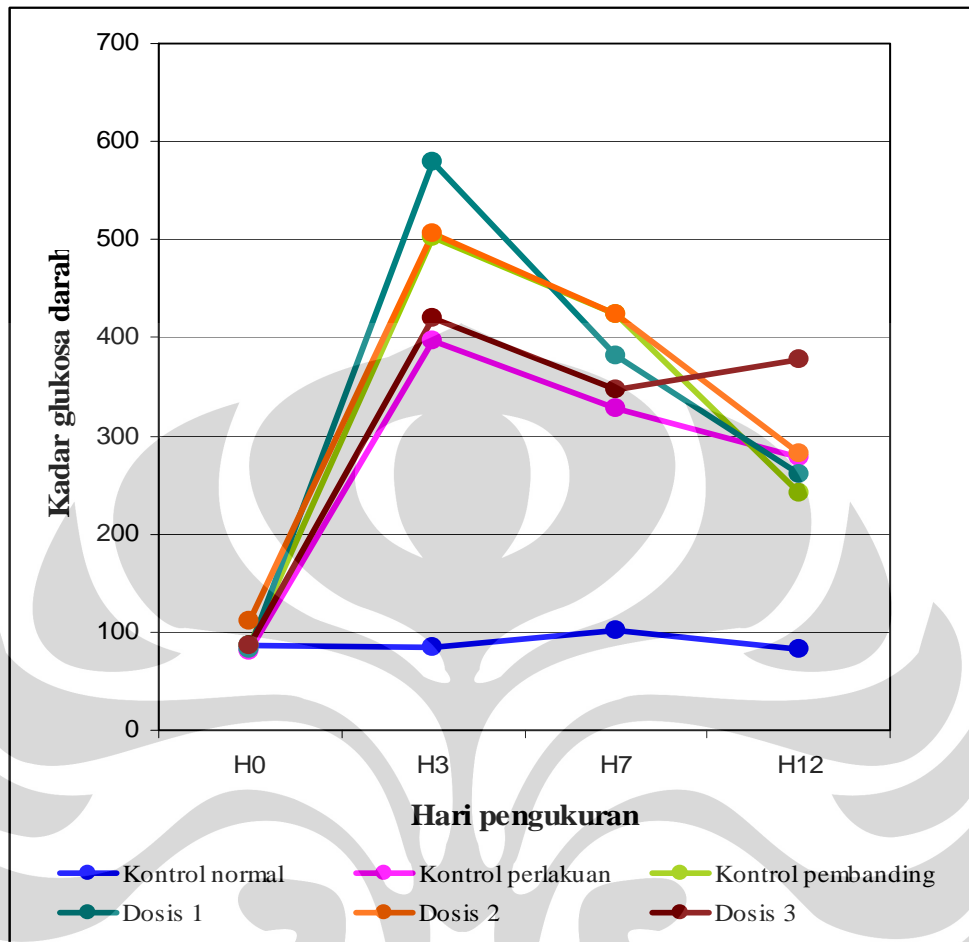


Gambar 3.1. Pengukuran arah diameter luka



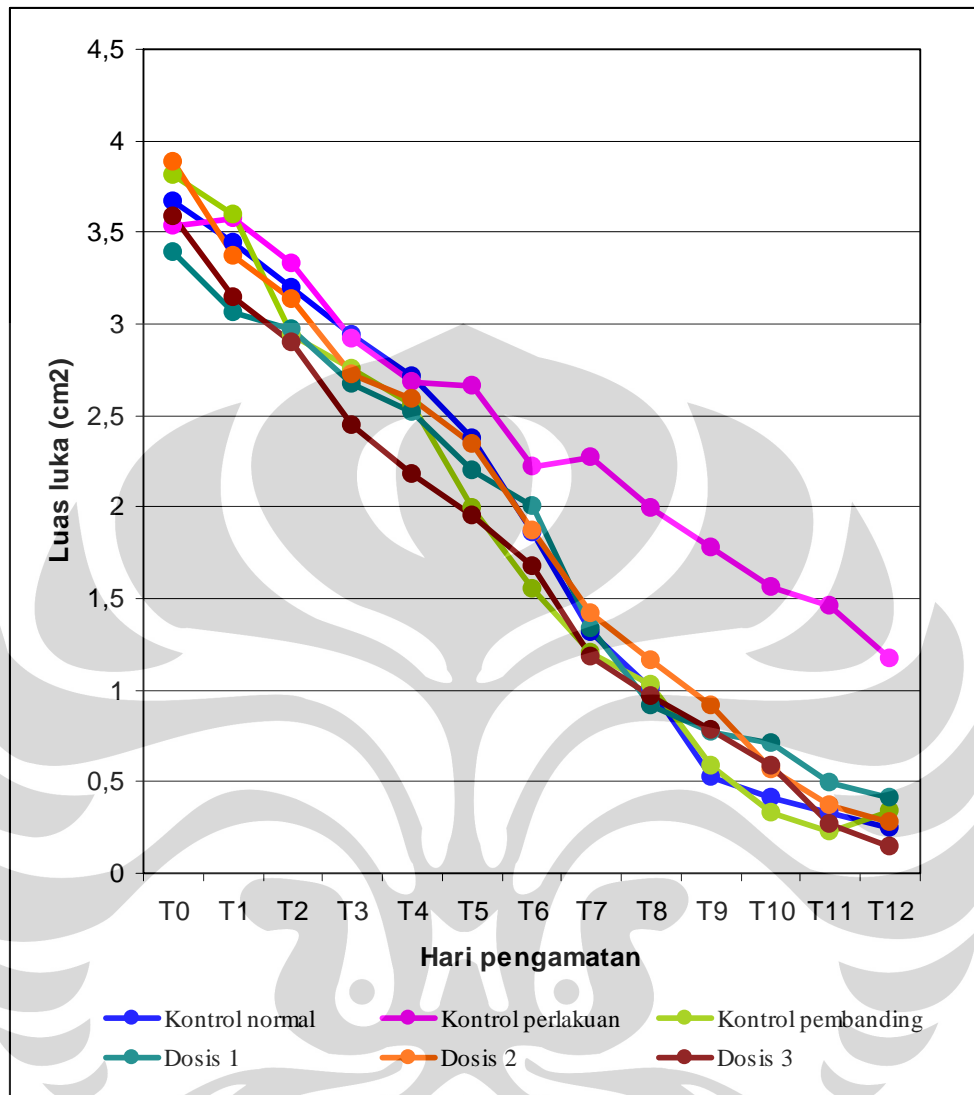
Keterangan: (a) Daun sirih merah segar; (b) Simplisia daun sirih merah yang sudah dikeringkan; (c) Erlenmeyer ditutup dengan *aluminium foil*; (d) Simplisia direbus pada suhu mulai 90°C selama 15 menit; (e) Penyaringan infusa daun sirih merah; (f) Sediaan infusa daun sirih merah.

Gambar 3.2. Proses pembuatan infusa daun sirih merah



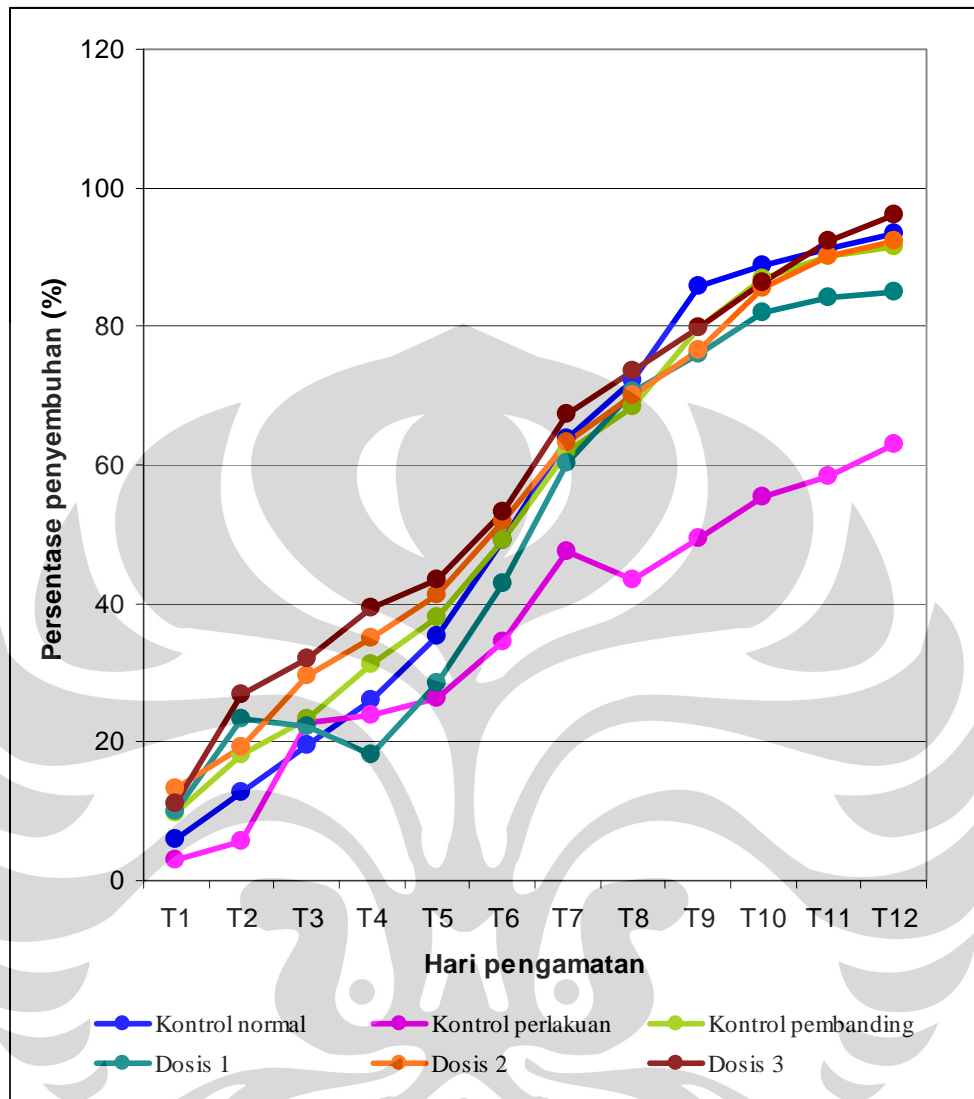
Keterangan: Kontrol normal (nondiabetes + NaCl 0,9%); Kontrol perlakuan (diabetes + NaCl 0,9%); Kontrol pembanding (diabetes + *povidone-iodine* 10%); Dosis 1 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 10%); Dosis 2 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 20%); Dosis 3 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 40%); Sehari sebelum induksi aloksan (H0); Hari ke-3 setelah induksi aloksan (H3); Hari ke-7 setelah induksi aloksan (H7); Sehari setelah hari ke-12 pengamatan penyembuhan luka (H12).

Gambar 4.1. Grafik kadar glukosa darah puasa




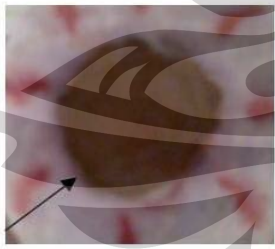

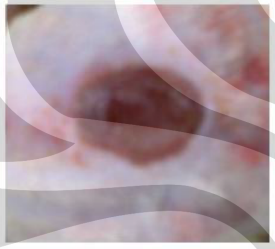



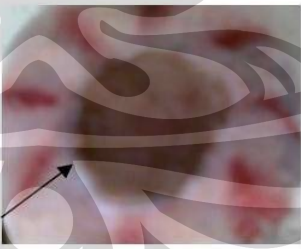




Keterangan: Kontrol normal (nondiabetes + NaCl 0,9%); Kontrol perlakuan (diabetes + NaCl 0,9%); Kontrol pembanding (diabetes + *povidone-iodine* 10%); Dosis 1 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 10%); Dosis 2 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 20%); Dosis 3 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 40%).

Gambar 4.2. Grafik luas luka selama 12 hari pengamatan




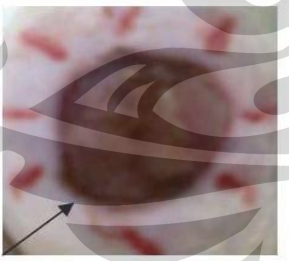
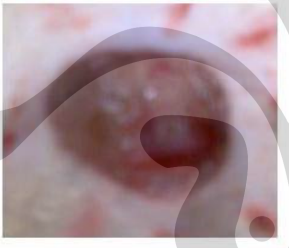




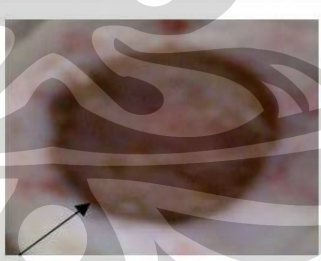




Keterangan: Kontrol normal (nondiabetes + NaCl 0,9%); Kontrol perlakuan (diabetes + NaCl 0,9%); Kontrol pembanding (diabetes + *povidone-iodine* 10%); Dosis 1 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 10%); Dosis 2 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 20%); Dosis 3 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 40%).

Gambar 4.3. Grafik persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan

	T0	T4	T6	T8	T10	T12
Kontrol normal						
Kontrol perlakuan						

T0 - T12 : Hari pengamatan luka
 ↑ : Keropeng

Gambar 4.4. Gambaran luka tikus (*Sprague Dawley*) kelompok kontrol normal dan kontrol perlakuan pada hari ke-0, ke-4, ke-6, ke-8, ke-10, dan ke-12.

	T0	T4	T6	T8	T10	T12
Kontrol pembanding						
Dosis 1						

T0 - T12 : Hari pengamatan luka
 → : Keropeng

Gambar 4.5. Gambaran luka tikus (*Sprague Dawley*) kelompok kontrol pembanding dan dosis 1 pada hari ke-0, ke-4, ke-6, ke-8, ke-10, dan ke-12.

		T0	T4	T6	T8	T10	T12
Dosis 2							
Dosis 3							

T0 - T12 : Hari pengamatan luka
 ↑ : Keropeng

Gambar 4.6. Gambaran luka tikus (*Sprague Dawley*) kelompok dosis 2 dan dosis 3 pada hari ke-0, ke-4, ke-6, ke-8, ke-10, dan ke-12.

Tabel 4.5. Kadar glukosa darah

	Kadar glukosa darah puasa H0							Kadar glukosa darah <i>post prandial</i> H0					
	1	2	3	4	Rerata	SD		1	2	3	4	Rerata	SD
KN	81	106	92	70	87,25	15,391	KN	136	121	124	136	129,25	7,889
KK1	64	96	61	98	79,75	16,214	KK1	95	122	135	160	128	29,518
KK2	88	75	100	79	85,5	11,09	KK2	124	162	142	114	135,5	20,434
KD1	75	89	95	68	81,75	16,317	KD1	104	146	115	131	124	15,154
KD2	131	81	112	118	110,5	21,205	KD2	146	122	147	175	147,5	21,671
KD3	93	61	73	121	87	25,927	KD3	102	126	101	179	127	32,877

	Kadar glukosa darah puasa H3							Kadar glukosa darah <i>post prandial</i> H3					
	1	2	3	4	Rerata	SD		1	2	3	4	Rerata	SD
KN	85	98	80	75	84,5	9,882	KN	135	118	127	118	124,5	8,185
KK1	212	600	301	474	396,75	197,677	KK1	387	600	353	508	462	88,65
KK2	600	600	210	600	502,5	233,838	KK2	600	600	346	600	536,5	170,347
KD1	600	600	517	600	579,25	193,17	KD1	600	600	600	600	600	0
KD2	250	600	600	572	505,5	170,843	KD2	304	600	600	600	526	148
KD3	270	600	285	526	420,25	187,86	KD3	432	600	360	545	484,25	103,586

	Kadar glukosa darah puasa H7							Kadar glukosa darah <i>post prandial</i> H7					
	1	2	3	4	Rerata	SD		1	2	3	4	Rerata	SD
KN	112	112	117	68	102,25	22,954	KN	145	131	162	112	137,5	21,205
KK1	184	466	298	363	327,75	138,473	KK1	493	499	388	551	482,75	75,312
KK2	332	432	450	481	423,75	136,531	KK2	600	600	488	526	553,5	82,794
KD1	443	254	421	408	381,5	115,043	KD1	600	367	464	560	497,75	104,624
KD2	184	430	527	551	423	167,7	KD2	450	600	591	600	560,25	73,622
KD3	196	465	260	466	346,75	138,155	KD3	481	600	287	512	470	153,234

Tabel 4.6. Kadar glukosa darah setelah 12 hari pengamatan penyembuhan luka

	Kadar glukosa darah puasa							Kadar glukosa darah <i>post prandial</i>					
	1	2	3	4	Rerata	SD		1	2	3	4	Rerata	SD
KN	92	91	78	68	82,25	11,441	KN	126	106	95	104	107,75	13,073
KK1	213	290	291	319	278,25	65,245	KK1	301	320	311	332	316	55,325
KK2	173	305	277	212	241,75	43,52	KK2	224	328	319	256	281,75	86,821
KD1	187	243	220	394	261	94,383	KD1	382	257	280	600	379,75	174,243
KD2	201	361	314	254	282,5	69,782	KD2	448	441	372	299	390	69,689
KD3	448	482	219	361	377,5	138,281	KD3	461	600	302	417	445	128,118

Keterangan :

H0 : Sehari sebelum induksi aloksan

H3 : Hari ke-3 setelah induksi aloksan

H7 : Hari ke-7 setelah induksi aloksan

KN : Kelompok kontrol normal (nondiabetes + NaCl 0,9%)

KK1 : Kelompok kontrol perlakuan (diabetes + NaCl 0,9%)

KK2 : Kelompok kontrol pembanding (diabetes + *povidone-iodine* 10%)

KD1 : Kelompok dosis 1 (NaCl 0,9% + infusa siri merah 10%)

KD2 : Kelompok dosis 2 (NaCl 0,9% + infusa siri merah 20%)

KD3 : Kelompok dosis 3 (NaCl 0,9% + infusa siri merah 40%)

Tabel 4.7. Luas luka selama 12 hari pengamatan

		Luas Luka (cm ²)												
		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
KN	1	3,839	3,573	3,165	2,94	2,764	2,725	1,867	1,435	0,833	0,582	0,493	0,439	0,321
	2	3,533	3,513	3,529	3,233	3,113	2,536	1,975	1,194	0,87	0,539	0,395	0,262	0,204
	3	3,853	3,633	3,287	2,989	2,696	2,337	1,988	1,134	0,926	0,647	0,525	0,425	0,307
	4	3,433	3,063	2,785	2,601	2,261	1,886	1,608	1,504	1,406	0,34	0,238	0,185	0,155
	Rerata	3,664	3,445	3,191	2,94	2,708	2,371	1,859	1,317	1,009	0,527	0,413	0,328	0,247
	SD	0,213	0,259	0,310	0,260	0,349	0,360	0,176	0,180	0,267	0,132	0,128	0,124	0,080
KK1	1	3,64	3,583	3,569	3,166	3,323	3,023	2,51	2,607	2,502	2,357	2,323	2,125	1,883
	2	3,674	4,1	3,732	3,088	2,544	2,193	2,102	2,143	2,073	1,862	1,687	1,665	1,544
	3	4,216	4,039	3,255	3,368	2,761	2,533	2,084	1,444	1,208	1,103	1,06	0,857	0,424
	4	3,539	2,916	2,667	2,056	2,269	2,841	2,179	2,013	1,862	1,59	1,153	1,049	0,829
	Rerata	3,53	3,578	3,327	2,919	2,681	2,664	2,218	2,266	1,989	1,777	1,561	1,459	1,17
	SD	0,304	0,546	0,469	0,587	0,447	0,364	0,198	0,478	0,539	0,523	0,581	0,580	0,663
KK2	1	4,209	3,44	2,986	2,618	2,94	2,746	2,018	1,831	1,805	0,713	0,57	0,469	0,474
	2	3,933	3,753	3,499	3,342	2,725	2,251	1,968	1,755	1,272	1,142	1,17	0,758	0,612
	3	3,912	3,569	3,48	3,226	3,069	2,519	2,01	1,161	0,805	0,34	0,208	0,174	0,152
	4	3,951	3,64	3,079	3,057	2,592	2,01	1,612	1,354	1,192	1,038	0,284	0,185	0,128
	Rerata	3,809	3,6	2,94	2,753	2,555	1,998	1,547	1,198	1,023	0,586	0,327	0,224	0,341
	SD	0,139	0,131	0,266	0,317	0,213	0,319	0,194	0,320	0,411	0,361	0,436	0,276	0,239

Keterangan: T0 – T12 : Hari pengamatan luka
 KN : Kelompok kontrol normal (nondiabetes + NaCl 0,9%)
 KK1 : Kelompok kontrol perlakuan (diabetes + NaCl 0,9%)
 KK2 : Kelompok kontrol pembanding (diabetes + povidone-iodine 10%)

(lanjutan)

Tabel 4.7. Luas luka selama 12 hari pengamatan

		Luas Luka (cm ²)												
		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
KD1	1	3,404	3,188	3,017	2,859	2,916	2,871	2,72	2,312	2,122	1,84	1,814	1,416	0,701
	2	3,208	3,082	2,288	2,853	2,88	2,435	1,427	0,921	0,646	0,413	0,217	0,11	0,049
	3	3,759	3,391	3,223	3,1	2,72	2,353	1,874	1,296	0,833	0,629	0,486	0,358	0,287
	4	3,691	3,513	3,349	3,166	2,946	2,331	2,000	1,574	0,484	0,401	0,314	0,326	0,422
	Rerata	3,394	3,064	2,969	2,675	2,522	2,198	2,005	1,336	0,917	0,767	0,707	0,498	0,412
	SD	0,256	0,194	0,474	0,162	0,100	0,252	0,536	0,588	0,747	0,687	0,745	0,586	0,272
KD2	1	3,536	3,048	2,895	2,621	2,575	2,315	1,674	1,456	0,926	0,766	0,524	0,469	0,285
	2	3,965	3,307	2,841	1,948	1,845	1,711	1,662	1,28	1,41	1,065	0,409	0,298	0,193
	3	4,082	3,698	3,546	3,176	2,811	2,502	2,177	1,075	0,733	0,342	0,164	0,124	0,028
	4	3,94	3,433	3,246	3,157	3,11	2,85	1,988	1,869	1,576	1,469	1,153	0,608	0,465
	Rerata	3,88	3,371	3,132	2,725	2,585	2,344	1,875	1,42	1,161	0,91	0,562	0,374	0,28
	SD	0,238	0,270	0,329	0,578	0,539	0,476	0,251	0,337	0,396	0,476	0,421	0,209	0,182
KD3	1	3,905	3,603	3,275	2,688	2,65	2,206	1,771	1,153	0,686	0,479	0,294	0,166	0,087
	2	3,78	2,768	2,229	2,259	2,018	1,926	1,557	1,358	1,178	1,033	0,651	0,364	0,171
	3	3,613	3,506	3,255	3,001	2,595	2,275	1,904	1,296	0,772	0,433	0,387	0,141	0,105
	4	3,657	3,388	2,841	2,696	2,291	2,028	1,778	1,467	1,351	1,258	0,999	0,379	0,229
	Rerata	3,587	3,145	2,9	2,441	2,173	1,949	1,675	1,184	0,961	0,779	0,587	0,262	0,148
	SD	0,131	0,375	0,490	0,305	0,293	0,160	0,143	0,131	0,319	0,408	0,316	0,126	0,064

Keterangan: T0 – T12 : Hari pengamatan luka
 KD1 : Kelompok dosis 1 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 10%)
 KD2 : Kelompok dosis 2 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 20%)
 KD3 : Kelompok dosis 3 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 40%)

Tabel 4.8. Persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan

		Persentase penyembuhan (%)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
KN	1	6,93	17,56	23,4	28	29	51,36	62,61	78,3	84,84	87,13	88,55	91,62
	2	0,56	0,09	8,3	11,88	28,21	44,08	66,2	75,35	84,76	88,79	92,57	94,21
	3	5,69	14,67	22,41	30,01	39,35	48,4	70,55	75,96	83,19	86,36	88,95	92,01
	4	10,78	18,9	24,24	34,13	45,05	53,16	56,19	59,05	90,09	93,05	94,59	95,47
	Rerata	5,99	12,81	19,59	26	35,4	49,25	63,89	72,16	85,72	88,83	91,17	93,33
SD	4,219	8,658	7,562	9,756	8,193	3,966	6,072	8,835	3,010	2,988	2,912	1,827	
KK1	1	1,61	1,94	13,01	8,71	16,95	31,03	28,38	31,26	35,28	36,17	41,62	48,3
	2	-11,59	-1,57	15,95	30,74	40,31	43,25	52,28	43,55	49,3	54,06	54,68	57,98
	3	4,18	22,78	20,1	34,51	39,91	50,57	65,74	71,35	73,84	74,84	79,65	80,03
	4	17,61	24,63	41,91	35,87	27,95	38,42	43,13	47,38	55,07	67,4	70,35	76,55
	Rerata	2,95	5,7	22,74	24,01	26,4	34,5	47,38	43,39	49,31	55,37	58,26	62,94
SD	11,967	13,675	13,105	12,685	11,142	8,217	15,707	16,783	15,976	16,970	16,827	15,115	
KK2	1	18,26	29,04	37,78	30,13	24,74	52,05	56,49	57,16	83,05	86,45	88,85	88,73
	2	4,59	11,02	15,02	30,7	42,77	49,96	55,37	67,64	70,96	73,78	80,7	84,43
	3	8,75	11,05	17,52	29,58	35,61	35,61	70,32	79,4	91,31	94,67	95,55	96,11
	4	7,86	22,07	22,62	34,37	49,11	59,18	65,73	69,83	73,71	92,82	95,3	96,73
	Rerata	9,86	18,29	23,23	31,19	38,06	49,2	61,98	68,51	79,76	86,93	90,1	91,5
SD	5,875	8,852	10,199	2,165	10,451	9,8824	7,244	9,127	9,278	9,447	6,992	5,951	

Keterangan: T1 – T12 : Hari pengamatan luka
 KN : Kelompok kontrol normal (nondiabetes + NaCl 0,9%)
 KK1 : Kelompok kontrol perlakuan (diabetes + NaCl 0,9%)
 KK2 : Kelompok kontrol pembanding (diabetes + *povidone-iodine* 10%)


(lanjutan)

Tabel 4.8. Persentase penyembuhan luka selama 12 hari pengamatan

		Persentase penyembuhan (%)											
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
KD1	1	6,33	11,37	16,01	14,33	15,66	20,1	32,07	37,65	45,93	46,7	58,93	79,4
	2	3,91	28,65	11,05	10,21	24,07	55,51	71,28	79,85	87,13	93,22	96,55	98,45
	3	9,8	14,25	17,52	27,66	37,41	50,14	65,51	77,84	83,27	87,06	90,45	91,35
	4	4,82	9,27	14,21	20,17	36,83	45,8	57,41	86,88	89,12	91,47	91,14	88,56
	Rerata	10,17	23,45	22,13	18,09	28,5	42,89	60,23	70,55	75,93	82,04	84,27	84,87
	SD	2,590	8,7514	2,782	7,575	10,53	15,702	17,294	22,276	20,433	22,094	17,110	7,882
KD2	1	13,81	18,13	25,87	27,16	34,53	52,66	58,8	73,81	78,32	85,18	86,73	91,82
	2	16,6	28,35	50,86	53,45	56,85	58,07	67,7	64,47	73,11	89,68	92,48	95,12
	3	9,42	13,13	22,2	31,13	38,7	46,67	73,67	82,05	91,62	95,98	96,95	98,32
	4	12,86	17,62	19,88	28,8	35,06	49,55	52,55	59,98	62,7	70,72	84,56	88,18
	Rerata	13,17	19,31	29,7	35,13	41,28	51,74	63,18	70,08	76,44	85,39	90,18	92,35
	SD	2,962	6,433	14,318	12,318	10,540	4,879	9,356	9,843	12,025	10,736	5,615	4,355
KD3	1	7,73	16,15	31,17	32,14	43,51	54,63	70,46	82,42	87,73	92,47	95,73	97,77
	2	26,77	41,01	40,24	46,61	49,05	58,81	64,07	68,83	72,67	82,76	90,37	95,47
	3	2,96	9,9	16,93	28,16	37,04	47,31	64,11	78,61	88	89,29	96,07	97,07
	4	7,36	22,31	26,26	37,36	44,54	51,36	59,87	63,03	70,72	76,67	89,62	93,74
	Rerata	11,2	26,77	32,15	39,47	43,535	53,28	67,32	73,49	79,86	86,3	92,43	96,16
	SD	10,600	13,436	9,725	7,974	4,953	4,881	4,367	8,884	9,370	7,029	3,425	1,794

Keterangan: T1 – T12 : Hari pengamatan luka
 KD1 : Kelompok dosis 1 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 10%)
 KD2 : Kelompok dosis 2 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 20%)
 KD3 : Kelompok dosis 3 (NaCl 0,9% + infusa sirih merah 40%)

Lampiran 1. Hasil determinasi sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth)



LEMBAGA ILMU PENGETAHUAN INDONESIA
(Indonesian Institute of Sciences)
PUSAT PENELITIAN BIOLOGI
(Research Center for Biology)

Jl. Raya Jakarta - Bogor Km. 46 Cibinong 16911, Indonesia P.O Box 25 Cibinong
Telp. (021) 87907636 - 87907604 Fax. 87907612

Cibinong, 18 Februari 2010

Nomor : 151 /IPH.1.02/If.8/II/2010
Lampiran : -
Perihal : Hasil identifikasi/determinasi Tumbuhan


Kepada Yth.
Bpk./Ibu/Sdr(i). Ayu Fimani


Dengan hormat,

Bersama ini kami sampaikan hasil identifikasi/determinasi tumbuhan yang Saudara kirimkan ke "Herbarium Bogoriense", Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor, adalah sebagai berikut :

No.	No. Kol.	Jenis	Suku
1	Sirih Merah	<i>Piper cf. fragile</i> Benth.	Piperaceae

Demikian, semoga berguna bagi Saudara.


Kepala Bidang Botani
Pusat Penelitian Biologi-LIPI,

Prof. Dr. Eko Baroto Walujo
NIP. 195111041975011001



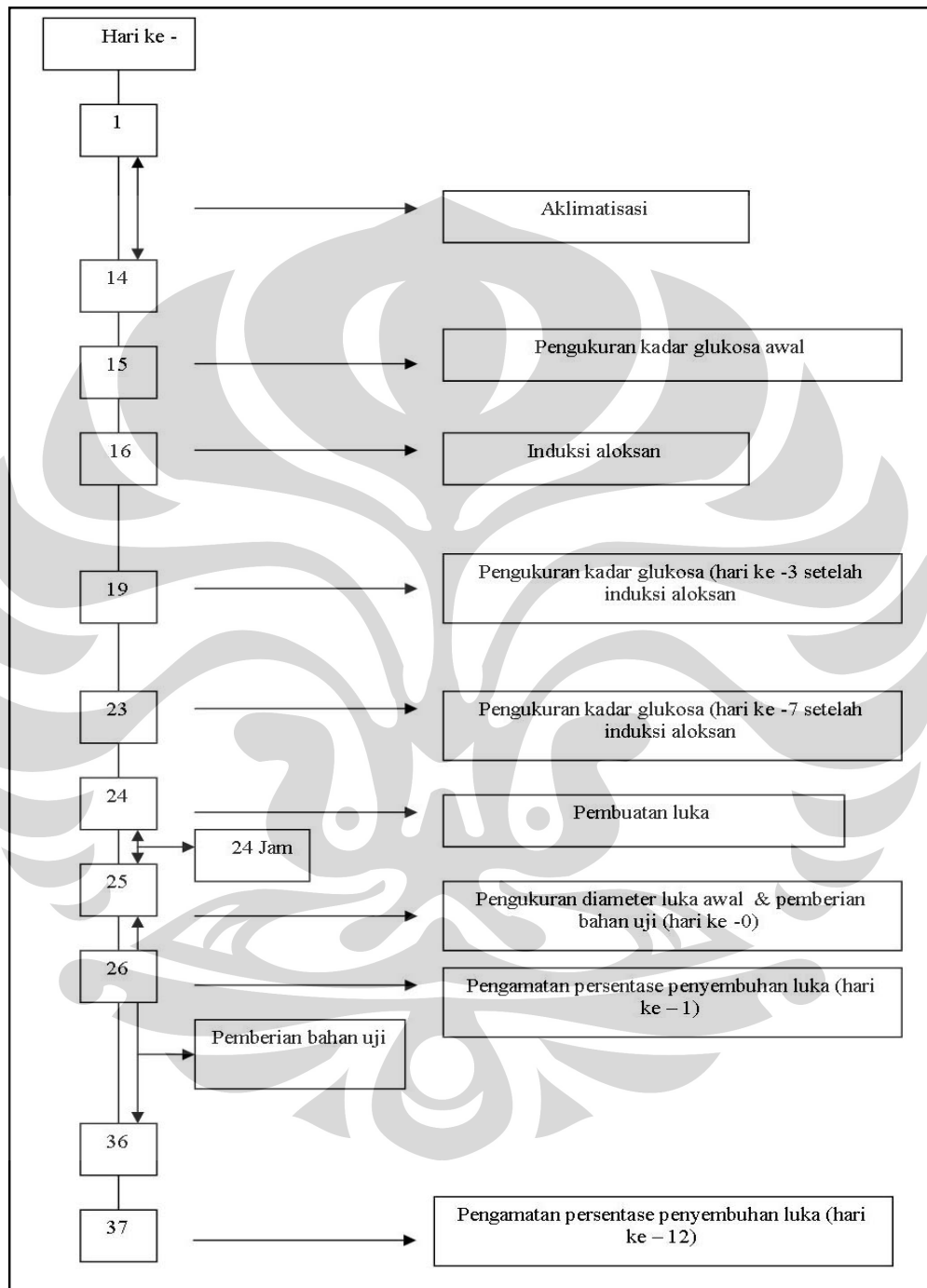
D:\Ident 2010\Ayu Fimani.doc\JJA-Abdul R.

Page 1 of 1

Lampiran 2. Sertifikat analisis

SIGMA-ALDRICH		ALDRICH
		Industriestrasse 25, CH-9471 Buchs (SG), Switzerland Tel: +41 81 755 2511 Fax: +41 81 756 5449
Certificate of Analysis		
Product Name:	ALLOXAN MONOHYDRATE	
Product Number:	A7413	
Product Brand:	Aldrich	
Molecular Formula:	$C_4H_2N_2O_4 \cdot H_2O$	
Molecular Mass:	160.08	
CAS Number:	2244-11-3	
TEST	SPECIFICATION	LOT 1437802 RESULTS
APPEARANCE (COLOR)	WHITE TO TAN	TAN
APPEARANCE (FORM)	POWDER OR FINE CRYSTALS	FINE CRYSTALS
PURITY (TLC AREA %)	≥ 98.0 %	99.3 %
SOLUBILITY (COLOR)	COLORLESS TO FAINT YELLOW	COLORLESS
SOLUBILITY (TURBIDITY)	CLEAR TO SLIGHTLY HAZY	CLEAR
SOLUBILITY (METHOD)	50 MG/ML IN WATER	50 MG/ML IN WATER
CARBON CONTENT	29.3 % - 30.7 %	29.9 %
NITROGEN CONTENT	17.1 % - 17.9 %	17.4 %
PROTON NMR SPECTRUM	CONSISTENT WITH STRUCTURE	CONFORMS
QC RELEASE DATE	04/MAY/09	
 Edeltraud Schwärzler, Manager Quality Control Buchs, Switzerland		
Sigma-Aldrich warrants, that its products conform to the information contained in this and other Sigma-Aldrich publications. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice for additional terms and conditions of sale. The values given on the 'Certificate of Analysis' are the results determined at the time of analysis.		
Sigma-Aldrich	Certificate of Analysis - Product A7413 Lot 1437802	Page 1 of 1

Lampiran 3. Skema kerja penelitian



Lampiran 4. Perhitungan dosis induksi aloksan monohidrat secara intraperitoneal

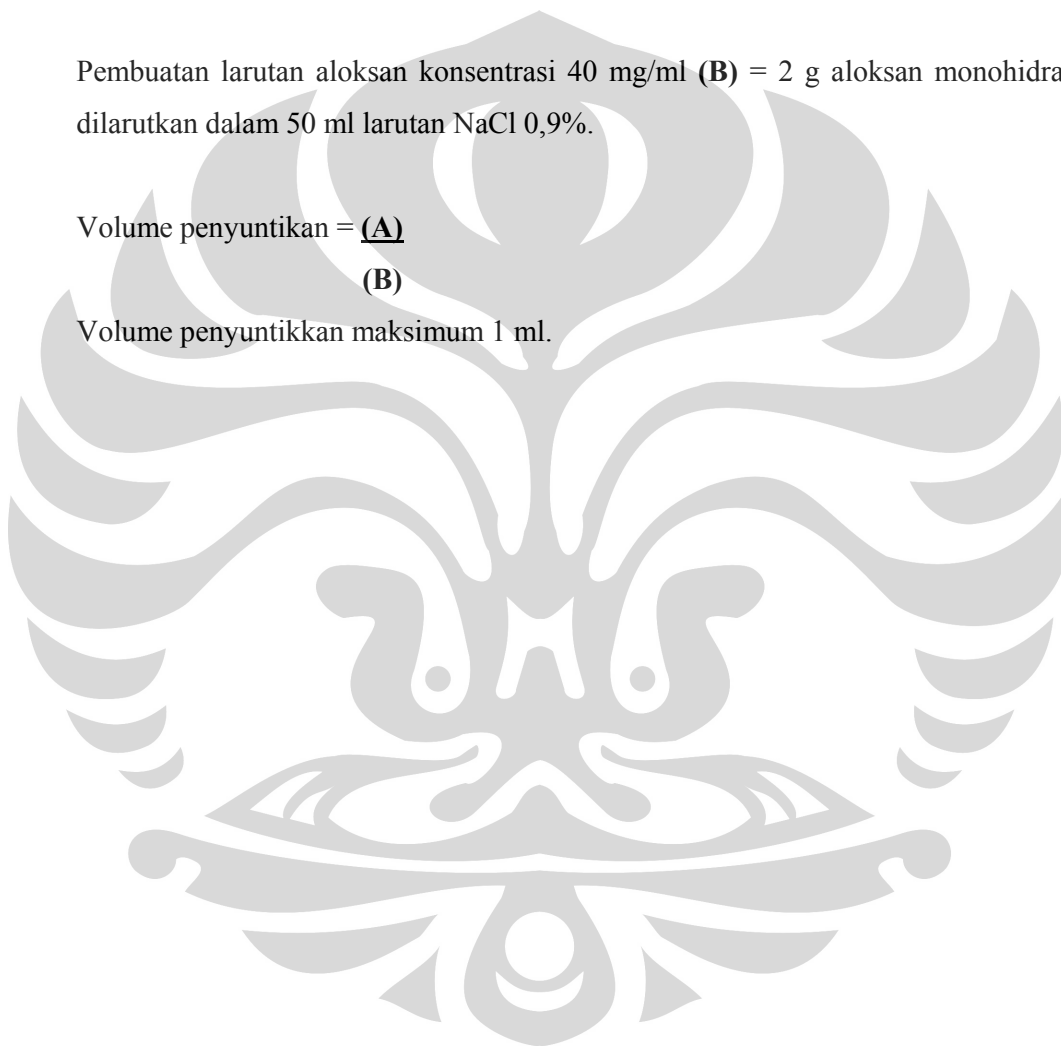
Dosis aloksan yang digunakan = 160 mg / kg bb ~ 32 mg / 200 g bb

Dosis aloksan untuk 1 ekor tikus (A) = $\frac{32 \text{ mg}}{200 \text{ g}}$ x bb

Pembuatan larutan aloksan konsentrasi 40 mg/ml (B) = 2 g aloksan monohidrat dilarutkan dalam 50 ml larutan NaCl 0,9%.

Volume penyuntikan = $\frac{\text{(A)}}{\text{(B)}}$

Volume penyuntikkan maksimum 1 ml.



Lampiran 5. Uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui apakah data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 terdistribusi normal atau tidak.

Hipotesis :

Ho = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 terdistribusi normal.

Ha = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 terdistribusi tidak normal.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi 2 kelompok $< \alpha$

Kesimpulan :

Ho ditolak sehingga data terdistribusi tidak normal

Hasil uji normalitas :

KELOMPOK	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
1	,855	4	,243
2	,883	4	,350
3	,815	4	,133
4	,976	4	,880
5	,748	4	,037
6	,710	4	,015

Lampiran 6. Uji homogenitas Levene terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui homogenitas variansi data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4.

Hipotesis :

Ho = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 bervariasi homogen.

Ha = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 tidak bervariasi homogen.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi = 0,224 $> \alpha$

Kesimpulan :

Ho diterima sehingga data bervariasi homogen

Hasil uji homogenitas :

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,551	5	18	,224

Lampiran 7. Uji Kruskal-Wallis terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4.

Hipotesis :

Ho = Tidak ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4.

Ha = Ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi = 0,028 $< \alpha$

Kesimpulan :

Ho ditolak sehingga ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4.

Hasil uji Kruskal-Wallis :

	HARI KE - 4
Chi-Square	12,520
df	5
Asymp. Sig.	,028

Lampiran 8. Uji perbandingan berganda Mann-Whitney terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-4 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna terhadap persentase penyembuhan hari ke-4 antar kelompok.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $\leq \alpha$; maka ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan.

Hasil uji Mann-Whitney :

Perbandingan		Sig.
KN →	KK1	1,000
	KK2	0,248
	KD1	0,149
	KD2	0,564
	KD3	0,021
KK1 →	KK2	0,773
	KD1	0,386
	KD2	0,386
	KD3	0,021
KK2 →	KD1	0,021
	KD2	0,773
	KD3	0,248
KD1 →	KD2	0,043
	KD3	0,021
KD2 →	KD3	0,248

Kesimpulan :

Terdapat perbedaan bermakna penyembuhan luka antara KN dengan KD3; KK1 dengan KD3; KK2 dengan KD1; KD1 dengan KD2 dan KD3.

Lampiran 9. Uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui apakah data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 terdistribusi normal atau tidak.

Hipotesis :

Ho = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 terdistribusi normal.

Ha = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 terdistribusi tidak normal.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi keenam kelompok $> \alpha$

Kesimpulan :

Ho diterima sehingga data terdistribusi normal

Hasil uji normalitas :

KELOMPOK	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
1	,824	4	,154
2	,950	4	,714
3	,980	4	,901
4	,907	4	,465
5	,962	4	,791
6	,957	4	,757

Lampiran 10. Uji homogenitas Levene terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui homogenitas variansi data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8.

Hipotesis :

Ho = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 bervariasi homogen.

Ha = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 tidak bervariasi homogen.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi = 0,685 $> \alpha$

Kesimpulan :

Ho diterima sehingga data bervariasi homogen

Hasil uji homogenitas :

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,622	5	18	,685

Lampiran 11. Uji analisis varians satu arah terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8.

Hipotesis :

Ho = Tidak ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8.

Ha = Ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi = 0,000 $< \alpha$

Kesimpulan :

Ho ditolak sehingga ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8.

Hasil uji:

	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5	777,377	10,104	,000

Lampiran 12. Uji BNT terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-8 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna terhadap persentase penyembuhan hari ke-8 antar kelompok.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $\leq \alpha$; maka ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan.

Hasil uji:

Perbandingan	Sig.
KN → KK1	0,000
KN → KK2	0,111
KN → KD1	0,679
KN → KD2	0,171
KN → KD3	0,394
KK1 → KK2	0,000
KK1 → KD1	0,000
KK1 → KD2	0,000
KK1 → KD3	0,000
KK2 → KD1	0,225
KK2 → KD2	0,329
KK2 → KD3	0,656
KD1 → KD2	0,803
KD1 → KD3	0,329
KD2 → KD3	0,588

Kesimpulan :

Terdapat perbedaan bermakna penyembuhan luka antara KK1 dengan KN, KK2, KD1, KD2, dan KD3.

Lampiran 13. Uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui apakah data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 terdistribusi normal atau tidak.

Hipotesis :

Ho = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 terdistribusi normal.

Ha = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 terdistribusi tidak normal.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi keenam kelompok $> \alpha$

Kesimpulan :

Ho diterima sehingga data terdistribusi normal

Hasil uji normalitas :

KELOMPOK	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
1	,905	4	,458
2	,903	4	,449
3	,882	4	,347
4	,986	4	,936
5	,993	4	,973
6	,953	4	,738

Lampiran 14. Uji homogenitas Levene terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui homogenitas variansi data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12.

Hipotesis :

Ho = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 bervariasi homogen.

Ha = data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 tidak bervariasi homogen.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi = 0,0002 $< \alpha$

Kesimpulan :

Ho ditolak sehingga data tidak bervariasi homogen

Hasil uji homogenitas :

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
8,621	5	18	,000

Lampiran 15. Uji Kruskal-Wallis terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12.

Hipotesis :

Ho = Tidak ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12.

Ha = Ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $< \alpha$; maka Ho ditolak

Jika nilai signifikansi $> \alpha$; maka Ho diterima

Hasil uji :

Nilai signifikansi = 0,046 $< \alpha$

Kesimpulan :

Ho ditolak sehingga ada pengaruh pemberian infusa sirih merah pada konsentrasi yang berbeda terhadap persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12.

Hasil uji Kruskal-Wallis :

	HARI KE-12
Chi-Square	11,302
df	5
Asymp. Sig.	,046

Lampiran 16. Uji perbandingan berganda Mann-Whitney terhadap data persentase penyembuhan luka tikus pada hari ke-12 (SPSS 15.0)

Tujuan :

Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna terhadap persentase penyembuhan hari ke-12 antar kelompok.

α : 0,05

Syarat uji :

Jika nilai signifikansi $\leq \alpha$; maka ada perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan.

Hasil uji Mann-Whitney :

Perbandingan	Sig.
KN → KK1	0,021
KK2	1,000
KD1	0,248
KD2	1,000
KD3	0,11
KK1 → KK2	0,021
KD1	0,043
KD2	0,021
KD3	0,021
KK2 → KD1	0,773
KD2	0,773
KD3	0,248
KD1 → KD2	0,564
KD3	0,248
KD2 → KD3	0,386

Kesimpulan :

Terdapat perbedaan bermakna penyembuhan luka antara KN dengan KK1; KK1 dengan KN, KK2, KD1, KD2, dan KD3; KK2 dengan KK1; KD1 dengan KK1; KD2 dengan KK1; dan KD3 dengan KK1.