

Plasma Medis dan Sirih dalam Penyembuhan Luka Diabetes

Ns. Eka Sakti Wahyuningtyas, M.Kep.



PLASMA MEDIS DAN SIRIH DALAM PENYEMBUHAN LUKA DIABETES

Penulis:

Ns Eka Sakti Wahyuningtyas, MKep

Editor:

Isabella Meliawati Sikumbang, S.Farm

Plasma Medis dan Sirih dalam Penyembuhan Luka Diabetes

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

ISBN: 978-623-7261-41-4

viii, 52 hlm, uk. 15,5 x 23 cm

Hak Cipta 2020 pada Penulis

Hak penerbitan pada UNIMMA PRESS. Bagi mereka yang ingin memperbanyak sebagian isi buku ini dalam bentuk atau cara apapun harus mendapatkan izin tertulis dari penulis dan penerbit UNIMMA PRESS.

Penulis:

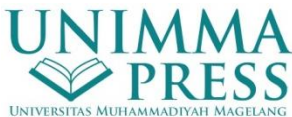
Ns Eka Sakti Wahyuningtyas, M.Kep.

Editor:

Isabella Meliawati Sikumbang, S.Farm

Layout:

Muhammad Latifur Rochman, A.Md.



Penerbit:

UNIMMA PRESS

Gedung Rektorat Lt. 3 Kampus 2 Universitas Muhammadiyah Magelang

Jalan Mayjend Bambang Soegeng km.05, Mertoyudan, Magelang 56172

Telp. (0293) 326945

E-Mail: unimmapress@ummgl.ac.id

Hak Cipta dilindungi Undang-undang

All Right Reserved

Cetakan I, November 2020

Kata Pengantar

Angka kejadian luka setiap tahun semakin meningkat, baik luka jenis akut maupun luka kronis. Semua jenis luka tersebut dapat dialami semua orang dalam kehidupan sehari-harinya, karena berbagai macam peristiwa contohnya luka karena benda tajam, gigitan hewan, atau jatuh dari kendaraan, serta penyebab luka lainnya yang terjadi secara tiba-tiba maupun tidak disengaja. Maka perawatan pada luka harus tepat supaya proses penyembuhannya pun cepat. Salah satu teknologi yang memiliki potensi sebagai perawatan luka adalah plasma medis (*Plasma medicine*). Sirih (*Piper betle*) telah dikenal untuk menyembuhkan berbagai penyakit termasuk dalam penyembuhan luka. Ekstrak daun sirih dalam bentuk cairan akan diuji untuk berinteraksi secara sinergisme dengan plasma medis dalam proses penyembuhan luka.

Terdapat beberapa kelompok perlakuan dan kelompok control pada pengujian efektivitas penyembuhan luka pada penelitian ini dengan menggunakan kelompok kontrol tanpa perlakuan plasma dimana luka hanya dibalut dengan *hydrocolloid dressing* dan *oxoferin*. Kelompok perlakuan menggunakan pembalut luka *hydrocolloid dressing*, plasma medis/plasma jet, serta formula ekstrak daun Sirih.

Hasil pengujian efektivitas terapi kombinatif Plasma Medis dan Daun Sirih (*Piper Betle*) dalam proses penyembuhan luka menunjukkan bahwa menunjukkan bahwa kombinasi plasma medis dengan ekstrak etanol

daun sirih tidak menunjukkan efek sinergisme pada fase inflamasi dan proliferasi. Kandungan etanol dalam ekstrak sirih justru dapat menghambat kinerja dari plasma medis. Namun perlakuan dengan ekstrak etanol daun sirih saja dapat menunjukkan proses penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Kami mengucapkan terima kasih kepada (DRPM) Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Kemenristekdikti yang telah membiayai penelitian ini melalui skema PDUPT. Kami menyadari, monograf ini masih banyak kekurangan dalam segi substansi maupun penyajiannya. Untuk itu, kami mengharapkan saran dari para pembaca.

Magelang, November 2020

Penulis

Daftar Isi

Kata Pengantar.....	iii
Daftar Isi	v
Acknowledgement	vii
Daftar Singkatan.....	viii
1. Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Daun Sirih (Piper Betle), kandungan zat aktif, khasiatnya dan kegunaannya	7
1.3 Inovasi Teknologi Plasma Jet dengan Kombinasi Bahan Alam Daun Sirih (Piper Betle)	9
1.4 Konsep Pengujian Teknologi Plasma Jet kombinasi Daun Sirih (Piper Betle)	9
1.5 Tujuan dan Urgensi Inovasi Teknologi Plasma Kombinasi Daun Sirih (Piper Betle)	11
2. Kajian Pustaka.....	13
2.1 Konsep Luka dan Penyembuhan Luka	13
2.2 Plasma Medis dalam Penyembuhan Luka	15
3. Metode.....	19
3.1 Sistem Jet Plasma Medis	19
3.2 Populasi dan Sampel.....	20
3.3 Pembuatan Ekstrak Piper Betle	20
3.4 Pemberian Induksi untuk Mencit dengan Luka Diabetes.....	22
3.5 Prosedur Pemberian Intervensi pada Sampel	23
3.6 Metode Pengambilan Data	26
3.7 Pemrosesan jaringan dan analisis Histologis	27
3.8 Alur Pengujian	28
4. Hasil dan Pembahasan.....	29

4.1 Observasi Luka Secara Makroskopik	29
4.2 Pola Penyembuhan Luka	30
4.3 Neo-epitelisasi	34
4.4 Pembentukan Kolagen.....	35
5. Kesimpulan dan Rekomendasi.....	37
Daftar Referensi.....	38
Glosarium	44
Indeks.....	48
Foto-foto penelitian.....	51
Profil Penulis dan Editor	52

Acknowledgement

Monograf ini merupakan luaran dari Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi (PDUPT) tahun 2018 yang dibiayai oleh Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat. Sebagian isi monograf ini diambil dari artikel yang diterbitkan dalam *Jurnal Clinical Plasma Medicine (Begell House)*.

Daftar Singkatan

C	Control
PB	Piper Betle
EPB	Perlakuan Ekstra Sirih
P	Perlakuan Plasma
P-EBP	Perlakuan Plasma kemudian Ekstra Sirih
EBP-P	Perlakuan dengan Ekstra Sirih kemudian Plasma
RONs	Reactive Oxygen and Nitrogen Species

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang



Angka kejadian luka setiap tahun semakin meningkat, baik luka jenis akut maupun luka kronis. Semua jenis luka tersebut dapat dialami semua orang dalam kehidupan sehari-

harinya, karena berbagai macam peristiwa contohnya luka karena benda tajam, gigitan hewan, atau jatuh dari kendaraan, serta penyebab luka lainnya yang terjadi secara tiba-tiba maupun tidak disengaja. Kejadian Luka yang ringan maupun berat memiliki resiko terinfeksi bakteri apabila tidak diperhatikan dengan baik dan menimbulkan efek-efek yang tidak diinginkan. Perawatan pada luka harus dilakukan secara tepat sehingga proses penyembuhannya dapat optimal untuk memberikan rasa nyaman dan meminimalkan efek yang ditimbulkan pada luka seperti nyeri, perdarahan, serta infeksi.

Kemajuan teknologi kesehatan telah menunjang dan memberikan perkembangan yang pesat pada perawatan dalam dua dekade terakhir (Primasari, 2020). Disisi lain, kondisi penyakit kronik degeneratif dan kelainan metabolik merupakan isu terkini dan pentingnya manajemen perawatan luka untuk mengatasinya (Setyowati, Rahayu, Nasruddin, Hayu, & Darmawati,

2019). Perawatan luka yang tepat dalam kondisi tersebut dapat meningkatkan proses penyembuhan secara optimal. Manajemen perawatan luka modern sangat mengedepankan isu tersebut yang ditunjang dengan makin banyaknya inovasi terbaru produk-produk perawatan luka, dengan mempertimbangkan biaya (*cost*), kenyamanan (*comfort*), dan keamanan (*safety*), akan menentukan produk perawatan luka yang tepat (Setyowati et al., 2019) (Sari, Purnawan, Sumeru, & Taufik, 2018).

Perawatan Luka memiliki manajemen penatalaksanaan perawatan yang berbeda-beda dengan memanfaatkan berbagai macam metode yang terus berkembang hingga saat ini. Proses penyembuhan luka merupakan proses yang bersifat biologis dan bertujuan untuk memulihkan jaringan dari tatalaksana medis pada manajemen perawatan luka. Penyembuhan luka juga merupakan proses yang berlangsung secara dinamis yang tiga tahapan seperti fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi.

Metode perawatan luka menjadi bahan kajian yang berkembang hingga saat ini, dimulai dengan perawatan luka menggunakan metode konvensional hingga berkembang menjadi metode perawatan luka yang menggunakan teknologi modern beserta bahan obat luka inovatif yang terus bertambah. Kemajuan teknologi mencetuskan metode-metode dalam manajemen perawatan luka dengan baik serta optimal. Seiring dengan perkembangan pengetahuan dan teknologi tentang cara-cara perawatan maupun penyembuhan luka modern. Perubahan metode maupun manajemen perawatan luka yang semula bersifat konvensional bergeser menjadi trend

perawatan luka modern. Pembalut luka tradisional atau konvensional mempergunakan bahan penutup luka seperti kain kasa, serat, plester, perban (alami atau sintesis), dan kapas yang dikeringkan dan digunakan sebagai pembalut primer atau sekunder untuk melindungi luka dari kontaminasi. Perban kasa memberikan semacam perlindungan terhadap infeksi bakteri pada teknik perawatan luka konvensional atau tradisional. Perban sebagai penutup luka ini perlu sering diganti untuk melindungi dari maserasi jaringan sehat. Perban kasa kurang hemat dalam segi biaya pada manajemen perawatan luka. Akibat drainase luka yang berlebihan, balutan menjadi lembab dan cenderung melekat pada luka sehingga terasa nyeri saat dilepas.

Sedangkan pembalut luka modern saat ini telah dikembangkan untuk memfasilitasi fungsi luka dan hanya untuk menutupinya. Balutan ini difokuskan untuk menjaga luka dari dehidrasi dan mempercepat penyembuhan. Perkembangan balutan luka sebagai penutup luka antibakterial yang umum digunakan untuk penyembuhan luka salah satunya adalah *hidrocolloid dressing* (Dhivya et al., 2015). *Hidrocolloid dressing* adalah salah satu balutan moderen yang paling banyak digunakan dan terdiri dari dua lapisan, lapisan koloid bagian dalam dan lapisan kedap air bagian luar. Hidrokoloid dapat ditembus oleh uap air tetapi tidak dapat ditembus oleh bakteri dan juga memiliki sifat meluruhkan dan menyerap eksudat luka. Hidrokoloid digunakan pada luka ringan sampai sedang seperti luka tekan, luka bakar ringan dan luka traumatis. Balutan ini juga direkomendasikan untuk manajemen perawatan luka pediatrik, karena tidak

menyebabkan rasa sakit saat pengangkatan. Ketika hidrokoloid ini bersentuhan dengan eksudat luka, mereka membentuk gel dan memberikan lingkungan lembab yang membantu melindungi jaringan granulasi dengan menyerap dan menahan eksudat (Dhivya et al., 2015).

Salah satu teknologi yang memiliki potensi sebagai perawatan luka modern adalah plasma medis (*Plasma medicine*). Plasma medis bukanlah plasma darah, plasma medis adalah gas terionisasi yang merupakan sebuah materi ke empat, setelah materi cair, padat, dan gas. Teknologi yang melibatkan beberapa disiplin ilmu seperti kajian sains plasma, kajian sains hayati (*life science*), farmasi, biomedis dan kajian kesehatan klinis ini telah dikembangkan oleh beberapa ilmuwan atau peneliti untuk dapat diterapkan sebagai terapi pada manusia. Kemampuannya memproduksi molekul biologis yaitu spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RONS) dapat dimanfaatkan sebagai terapi kesehatan dalam dosis yang tepat. Penelitian yang telah dilakukan oleh Nasruddin et al (2014), yang meneliti mengenai efek penyembuhan luka akut pada mencit yang diberi paparan plasma, menunjukkan hasil bahwa plasma mempengaruhi fase inflamasi, reepitalisasi, dan kontraksi luka sehingga mampu meningkatkan proses penyembuhan luka (et al Nasruddin et al., 2014).

Luka berdasarkan lama penyembuhannya dapat dibedakan menjadi akut dan kronis. Luka disebut akut apabila penyembuhan terjadi dalam 2-3 minggu, sedangkan luka kronis adalah segala jenis luka yang tidak ada tanda-tanda sembuh dalam jangka lebih dari 4-6 minggu (Purnama & Ratnawulan, 2017). Sebagai sebuah

fakta, prevalensi pasien luka di Indonesia menurut Departemen Kesehatan RI tahun 2018 sebesar 8.2% dan jenis luka tertinggi adalah luka lecet sebesar 70.9% (Riskesdas, 2018). Proses penyembuhan luka secara umum merupakan suatu mekanisme seluler yang kompleks dan berfokus pada pengembalian kontinuitas jaringan yang rusak (Enoch & Leaper, 2007). Luka kronis seperti ulkus diabetes mengalami proses penyembuhan yang lama dan perlu mendapatkan perawatan dan penanganan untuk mencegah kerusakan jaringan yang luas. Sehingga perlunya pengelolaan luka yang dapat mempercepat proses penyembuhan dan meningkatkan kualitas hidup penderita ulkus diabetes atau luka kaki diabetes. Salah satu inovasi dari teknologi yang dikembangkan dan potensial dalam proses penyembuhan luka yaitu plasma medis (*plasma medicine*).

Plasma medis adalah ilmu pengetahuan yang relatif baru dan bersifat multidisiplin ilmu dengan melibatkan kajian sains plasma, kajian sains hayati (*life science*), farmasi, biomedis dan kajian kesehatan klinis yang bertujuan untuk mengaplikasikan plasma di bidang terapi kesehatan manusia (Laroussi, Mendis, & Rosenberg, 2003). Plasma yang dimaksud dalam hal ini bukan plasma darah tetapi plasma sebagai fase zat ke empat, setelah zat padat, cair dan gas. Aspek medis dari plasma adalah terkait kemampuan plasma untuk memproduksi molekul biologis, yaitu *Reactive Oxygen and Nitrogen Spesies* (RONS), yang jika dikontrol secara cermat dan dalam dosis yang tepat dapat berkhasiat untuk terapi kesehatan (Weltmann & Woedtke, 2017). Plasma medis berpotensi besar melahirkan pergeseran paradigma dalam pengembangan

teknologi kesehatan modern terutama dalam penyembuhan luka (Von Woedtke, Schmidt, Bekeschus, Wende, & Weltmann, 2019). Berdasarkan penelitian sebelumnya, Nasruddin et al (2014), telah melaporkan bahwa plasma jet mampu mempercepat penyembuhan luka akut tipe full-thickness pada hewan uji mencit (*in vivo*) dengan mempromosikan inflammasi, re-epithelialisasi dan kontraksi luka (Nasruddin et al., 2014).

Sirih (*Piper betle*) telah dikenal secara empiris untuk menyembuhkan berbagai penyakit termasuk dalam penyembuhan luka (Arambewela, Arawwawala, & Rajapaksa, 2006). Beberapa penelitian dasar dengan menggunakan daun sirih sebagai penyembuh luka diabetes telah dilakukan, seperti yang dilakukan oleh Ghazali et al (2016), aplikasi topikal ekstrak *Piper betle* menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kandungan hidroksiprolin, tingkat superoksida dismutase (SOD) dan penurunan tingkat malondialdehid (MDA), ekspresi enzim 11b-HSD-1 pada luka diabetes dibandingkan dengan luka diabetes yang tidak diobati. Hasil tersebut didukung oleh pengamatan berdasarkan gambaran histologis dan ultrastruktural dari jaringan luka yang dioleskan dengan ekstrak *Piper Betle*.

Penerapan plasma medis dan bahan alam juga telah dilaporkan oleh Wahyuningtyas et al (2018) yang mengkombinasikan teknologi plasma dengan bahan alam madu dan telah memberikan kesimpulan bahwa madu turut mendukung penerapan plasma medis selama fase proliferasi penyembuhan luka pada hewan uji mencit Balb c (Wahyuningtyas, Iswara, Sari, Kamal, & Santosa, 2018). Oleh karena itu, monograf ini akan membahas hasil

penelitian untuk mengetahui efektivitas kombinasi teknologi modern yaitu plasma medis dan bahan alam yaitu ekstrak daun sirih (*Piper betle*) dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes.

1.2 Daun Sirih (*Piper Betle*), kandungan zat aktif, khasiatnya dan kegunaannya

Sirih (*Piper betle*) merupakan salah satu tanaman yang banyak tumbuh dan mudah ditemui di Indonesia. Spesies *Piper* juga telah



digunakan dalam berbagai obat tradisional seperti pengobatan tradisional Tiongkok, sistem Ayurvedic dan obat rakyat Amerika Latin dan Hindia Barat. Sirih telah digunakan secara empiris dengan cara direbus dan digunakan sebagai obat keputihan, sariawan, radang tenggorokan, batuk, perdarahan pada hidung atau mimisan, malaria, asma, penyembuhan luka dan lain-lain (Dwivedi & Tripathi, 2014). Tanaman sirih juga digunakan untuk banyak tujuan lain seperti makanan dan rempah-rempah, umpan ikan, racun ikan, halusinogen, insektisida, minyak, ornamen, parfum dll. Sirih memiliki agen anti wormal dan anti infeksi yang efektif, membantu dalam menormalkan saluran pencernaan sehingga sangat efektif dalam menjaga sistem pencernaan karena sifatnya yang ringan, membantu dalam mengusir lendir, bronkitis, sembelit, kemacetan, batuk dan asma.

Banyak investigasi penelitian hingga saat ini telah memberikan banyak informasi potensial tentang Piper Betle dan aktivitasnya seperti aktivitas anti-malaria, aktivitas antibakteri, studi antijamur, kegiatan insektisida, aktivitas antioksidan, aktivitas anti-diabetes, aktivitas pelindung gastro, aktivitas antinociceptive, Aktivitas sitotoksik, anti-trombosit dll. Pelarut seperti etanol, metanol, kloroform, n-heksana, etil asetat, diklorometana, aseton, minyak bumi, benzena dan air digunakan untuk ekstraksi berbagai bagian tanaman dari Piper Betle (Rekha, Kollipara, Srinivasa Gupta, Bharath, & Pulicherla, 2014).

Kemampuan tanaman sirih yang dapat menyembuhkan berbagai penyakit dikaitkan dengan banyaknya biokonstituen atau senyawa bioaktif di seluruh tanaman (Azahar, Mokhtar, & Arifin, 2020). Biokonstituen dalam Piper betle terdiri dari berbagai bahan aktif seperti tanin, flavonoid (quercetin), eugenol, hydroxychavicol dan chavibetol (Azahar et al., 2020; Narayan Singh, Singh, Mukharjee, & Kumar, 2021; Pradhan, Suri, Pradhan, & Biswasroy, 2013; A. Roy & Guha, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Nilugal et al (2014) melaporkan bahwa pemberian ekstrak Piper betle 10% dapat meningkatkan proses penyembuhan luka dengan meningkatkan tingkat penutupan luka dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Pengamatan histologis juga menunjukkan jaringan yang lebih terorganisir dan serat kolagen yang lebih banyak pada kelompok perlakuan sirih 10%. Hasil ini sangat mendokumentasikan efek signifikan dari ekstrak batang sirih 10% untuk mempercepat laju penyembuhan dan penutupan luka pada

tikus yang diinduksi secara eksperimental (Nilugal, Perumal, & Ugander, 2014).

1.3 Inovasi Teknologi Plasma Jet dengan Kombinasi Bahan Alam Daun Sirih (*Piper Betle*)

Dari latar belakang yang telah dijabarkan maka diperlukan sebuah riset dasar untuk pengujian terapi kombinatif plasma medis dengan ekstrak daun sirih pada penyembuhan luka diabetes untuk memperoleh bukti atau *evidence based* pada teknik perawatan luka sehingga dengan data-data tersebut dapat memberikan kepastian dalam proses penyembuhan luka. Indonesia membutuhkan suatu inovasi atau terobosan baru pada aspek medis, maka pengembangan teknologi plasma merupakan suatu inovasi yang menjanjikan dan akan bermanfaat bagi masyarakat karena plasma disini akan dikombinasikan dengan bahan alam yaitu daun sirih yang telah familiar di kalangan masyarakat dan pengobatan dengan bahan alam tersebut telah menjadi budaya masyarakat Indonesia. Disisi lain, plasma yang dikombinasikan dengan ekstrak daun sirih merupakan suatu strategi baru yang dapat mengoptimalkan fungsi plasma medis sebagai terapi penyembuhan luka.

1.4 Konsep Pengujian Teknologi Plasma Jet kombinasi Daun Sirih (*Piper Betle*)

Dasar pemikiran dalam pengujian efektivitas pada riset ini yaitu mengenai pentingnya inovasi dalam manajemen

terkini penyembuhan luka dengan teknologi yang dikombinasikan bahan alam, sebagaimana diuraikan berikut:

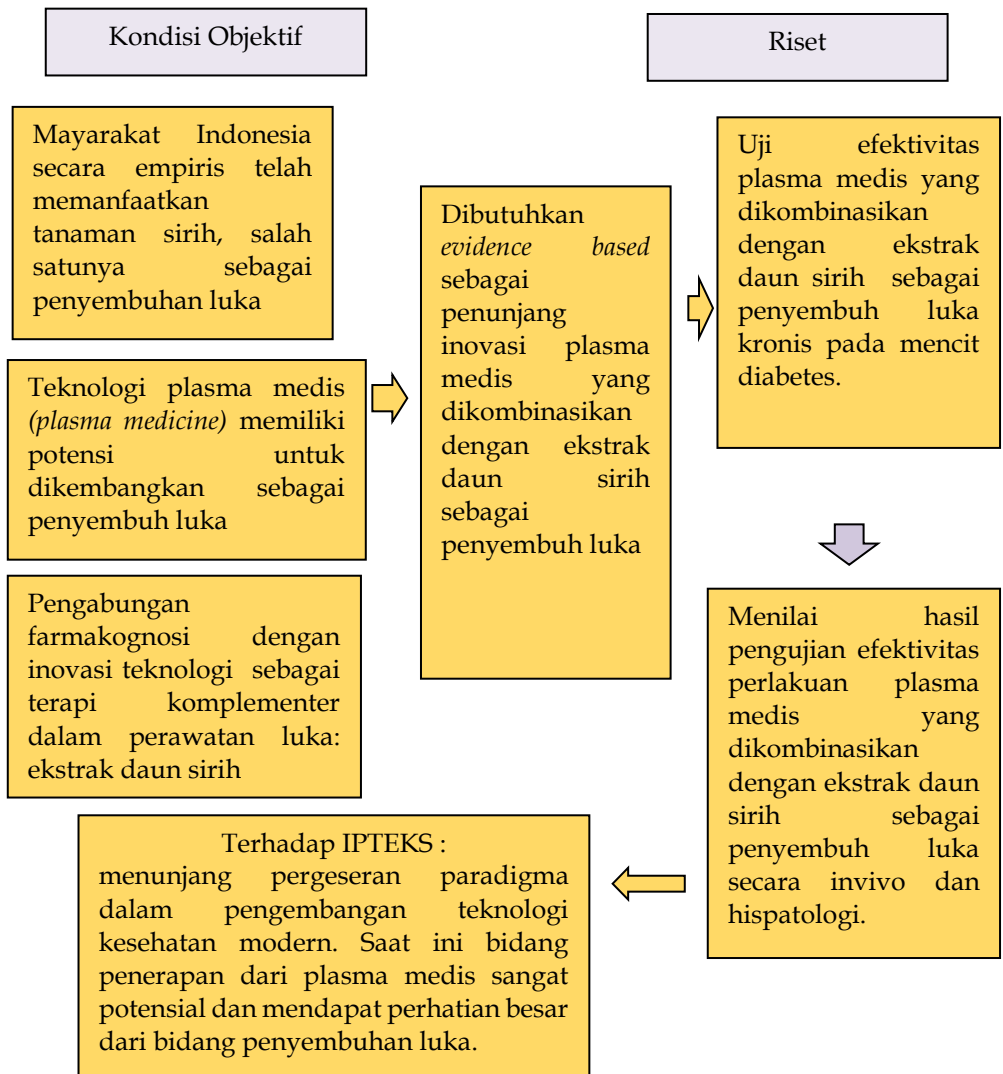
- a. Sirih (*Piper betle*) memiliki kemampuan penyembuhan luka, anti fungi, anti bakteri, antioksidan dan anti diabetes. Selain itu, kandungan senyawa pada *Piper betle* berkhasiat sebagai penyembuh luka secara topikal, dapat menginduksi proliferasi sel fibroblast dan mendorong penyembuhan luka serta menurunkan kadar MDA.
- b. Teknologi terkini yang memiliki potensi dan dapat dikembangkan sebagai suatu inovasi dalam penyembuhan luka adalah teknologi plasma medis (*plasma medicine*).

Pemecahan masalah:

- a. Pengembangan terapi komplementer akan menghasilkan inovasi produk penyembuh luka dan diperlukan sebuah riset dasar dalam pengujian efektivitas ekstrak sirih sebagai penyembuh luka jenis kronis pada diabetes.
- b. Ekstrak daun sirih dalam bentuk cairan akan berinteraksi secara sinergisme dengan plasma medis dalam proses penyembuhan luka.
- c. Teknologi plasma medis memiliki potensi dalam proses penyembuhan luka.

1.5 Tujuan dan Urgensi Inovasi Teknologi Plasma Kombinasi Daun Sirih (*Piper Betle*)

Tujuan dan urgensi dari uji efektivitas terapi kombinatif penyembuhan luka ini disajikan dalam **Gambar 1.1** sebagai berikut.



Gambar 1.1 Tujuan spesifik dan urgensi studi

2.1 Konsep Luka dan Penyembuhan Luka

Sebuah trauma yang disebabkan karena pengaruh dari luar dapat mengakibatkan luka atau terputusnya kontinuitas struktur anatomi jaringan



tubuh mulai dari yang paling sederhana seperti lapisan epitel dari kulit, sampai lapisan yang lebih dalam seperti jaringan subkutis, lemak dan otot bahkan tulang beserta struktur lainnya seperti tendon, pembuluh darah dan syaraf (Velnar & Ailey, 2009). Ketika mengalami luka, tubuh akan mengeluarkan suatu mekanisme penyembuhan. Penyembuhan luka melibatkan tiga fase, yang akan sembuh sesuai tahapan spesifik yang dapat terjadi tumpang tindih, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase remodeling (Singer & Clark, 1999).

a. Fase Inflamasi

Fase inflamasi hanya berlangsung selama hari ke 0-5 dan setelah itu akan terjadi vasodilatasi. Fase ini merupakan respon vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan yang menyebabkan rusaknya jaringan lunak. Dalam fase ini pendarahan akan di hentikan dan area luka

akan dibersihkan dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan proses penyembuhan. Pada fase ini akan berperan platelet yang berfungsi hemostasis, dan leukosit serta makrofag yang mengambil fungsi fagositosis. Fase inflamasi dapat terjadi singkat bila tidak terjadi infeksi.

b. Fase Proliferasi atau Epitelisasi

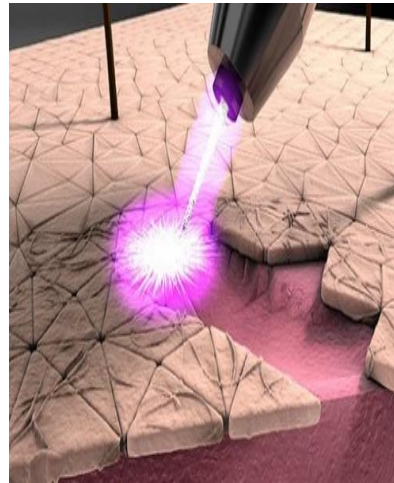
Fase ini merupakan lanjutan dari fase inflamasi. Dalam fase proliferasi terjadi perbaikan dan penyembuhan luka yang ditandai dengan adanya jaringan granulasi, yang terdiri dari fibroblas yang bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan, sel inflamasi, pembuluh darah baru, fibronectin, dan asam hialuronat. Epitelisasi ditandai dengan penebalan lapisan epidermis pada tepian luka.

c. Fase Pematangan atau *Remodeling*

Fase ini berlangsung dari beberapa minggu sampai kurang lebih 2 tahun. Dalam fase ini terjadi penyempurnaan terbentuknya jaringan baru menjadi jaringan yang lebih kuat. Terjadi sintesis kolagen dan pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase. Penyembuhan akan tercapai secara optimal jika terjadi keseimbangan antara kolagen yang diproduksi dengan kolagen yang dipecahkan. Kelebihan kolagen pada fase ini akan menyebabkan terjadinya penebalan jaringan parut atau hypertrophic scar. Sedangkan produksi kolagen yang terlalu sedikit juga dapat mengakibatkan turunnya kekuatan jaringan parut sehingga luka akan selalu terbuka.

2.2 Plasma Medis dalam Penyembuhan Luka

Plasma merupakan gas terionisasi dan sering disebut sebagai materi keempat (selain padat, cair, dan gas) karena memiliki karakteristik yang berbeda dibandingkan dengan gas netral biasa (Bernhardt et al., 2019). Plasma dapat dibangkitkan dengan menambahkan energi (panas atau medan elektromagnetik) ke gas netral sampai zat gas terionisasi menjadi semakin konduktif secara elektrik. Plasma memancarkan radiasi elektromagnetik, terutama radiasi UV dan cahaya tampak, dan mengandung molekul gas tereksitasi, ion bermuatan positif dan negatif, elektron bebas, spesies oksigen / nitrogen reaktif netral (ROS / RNS), radikal bebas, dan fragmen molekul. Plasma memiliki berbagai bentuk dan dapat dibuat dengan berbagai cara, yaitu plasma termal dan non-termal (Fridman et al., 2008; Laroussi et al., 2003; Matsumoto et al., 2012).



Plasma termal dapat dibangkitkan oleh medan listrik, elektron menerima energi eksternal jauh lebih cepat daripada ion yang jauh lebih berat dan mengalami pemanasan hingga beberapa ribu derajat sebelum lingkungannya memanaskan. Sedangkan plasma non-termal, dapat digunakan dalam pengobatan baik untuk pengobatan langsung atau tidak langsung. Baik plasma

langsung maupun tidak langsung memaparkan sel atau permukaan jaringan pada atom dan molekul netral berumur pendek dan panjang, termasuk ozon (O₃), radikal NO, OH, dan oksigen singlet. Namun, plasma langsung memungkinkan fluks partikel bermuatan signifikan, termasuk elektron dan ion positif dan negatif seperti radikal superoksida O₂⁻, untuk mencapai permukaan.

Suhu dan komposisi plasma non-termal dapat diubah untuk mengontrol produk plasma. Pada plasma non-termal terjadi pendinginan ion dan molekul yang tidak bermuatan lebih efektif daripada transfer energi dari elektron dan gas tetap pada suhu rendah, plasma non-termal juga disebut plasma non-ekuilibrium. Sebaliknya, dalam plasma termal, fluks energi dari elektron ke partikel berat menyeimbangkan fluks energi dari partikel berat ke lingkungan hanya jika suhu partikel berat menjadi hampir sama dengan suhu electron (Fridman et al., 2008; Fridman et al., 2007; Kalghatgi et al., 2010).

Pengontrolan produksi *Reactive Oxygen and Nitrogen Spesies* (RONS) dalam plasma secara cermat dan dalam dosis yang tepat dapat berkhasiat untuk terapi kesehatan, hal tersebut merupakan aspek medis dari plasma (N. C. Roy, Hafez, & Talukder, 2016). Aplikasi plasma dalam medis telah mengalami perkembangan sampai saat ini. Secara umum, pengobatan plasma didefinisikan sebagai penerapan plasma buatan manusia untuk tujuan medis (Fridman et al., 2008), antara lain membunuh mikroba atau bakteri patogen (Darmawati et al., 2019; Laroussi et al., 2003), sebagai terapi kanker (Gay-Mimbrera et al., 2016), menghambat pertumbuhan tumor (Rafiei et al., 2020), dan penyembuhan luka (et al Nasruddin, 2017). Pengembangan

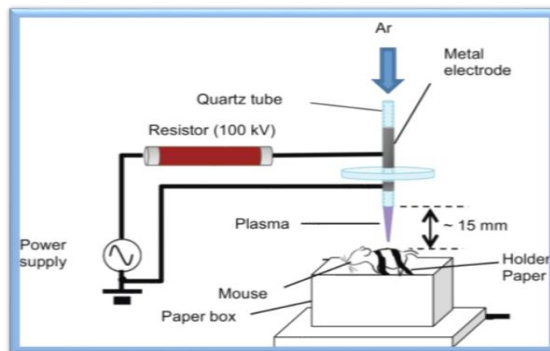
masa depan berfokus pada generasi baru perangkat plasma non-termal yang memiliki sifat kimia unik, yang membuatnya sangat bermanfaat dalam pengobatan luka akut dan kronis, yaitu pengembangan metode pembangkitan plasma dengan melibatkan gas karier (carrier gas), salah satunya dengan gas Argon (Lloyd et al., 2010).

Metode yang saat ini sedang dikembangkan sebagai koagulasi jaringan selama endoskopi (dalam gastroenterologi, bedah umum dan viseral, urologi, atau ginekologi) adalah Argon Plasma Coagulation (APC) (Raiser & Zenker, 2006). APC merupakan teknik monopolar yang diperkenalkan pada tahun 1970-an, di mana energi listrik ditransfer ke jaringan target sebagai arus melalui plasma argon. Teknik ini bersaing dengan ablasi laser tradisional. Studi perbandingan telah menunjukkan bahwa APC lebih efektif untuk kerusakan jaringan karena konsentrasi energinya yang superior dan terdiri dari sistem elektroda bipolar dengan argon aliran rendah sebagai gas pembawa (Raiser & Zenker, 2006). Penggunaan Argon sebagai gas *carrier* plasma telah dibuktikan melalui penelitian-penelitian sebelumnya yang meneliti efek plasma pada luka dan diketahui bahwa plasma dapat mempercepat fase penyembuhan luka secara *in vivo* (et al Nasruddin, 2017). Potensi tinggi dari jet plasma Ar untuk aplikasi medis khususnya di bidang regenerasi jaringan, penyembuhan luka dan dekontaminasi kulit serta keamanan aplikasinya telah dibuktikan dengan beberapa laporan kasus klinis, uji klinis dan aplikasi pada hewan (et al Nasruddin, 2017; Weltmann & Woedtke, 2017). Namun disisi lain, terdapat efek yang

tidak diinginkan dalam proses penyembuhan luka menggunakan plasma, yaitu efek kering pada luka. Sesungguhnya, dalam prinsip penyembuhan luka, luka akan lebih efektif apabila berada dalam kondisi lembab daripada kering, luka yang kering justru dapat menghambat proses penyembuhan dan menghalangi proses reepithelisasi secara normal (Gallagher & Gray, 1961). Untuk mengurangi efek dari keringnya luka, kita dapat memodifikasi lingkungan area luka, salah satunya menggunakan *moisture balancer* seperti *hydrocolloid dressing*.

3.1 Sistem Jet Plasma Medis

Sistem plasma jet pada penelitian ini merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh Nasruddin et al (2019) yang mengembangkan plasma medis tipe jet bertekanan atmosfer dan memiliki suhu rendah, dengan sudut inklinasi 90° seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.1. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Penelitian Penyembuhan Luka Eksperimental, Universitas Muhammadiyah Magelang. Plasma jet dibangkitkan dengan sumber tegangan tinggi sebesar 6,67 kilovolt. Gas karier atau pembawa plasma jet menggunakan gas Argon medical grade 99,999% yang diperoleh dari Perusahaan Samator Indonesia. Pembangkitan plasma jet menggunakan 2 slm (*standard liters per minute*) gas Argon, dan jarak antara ujung plasma jet dengan luka pada mencit sejauh 5 mm dengan lama pemberian terapi plasma medis selama 3 menit setiap luka.



Gambar 3.1. Perangkat Sistem Reaktor Plasma tipe Jet

3.2 Populasi dan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang dipakai pada penelitian ini adalah teknik total sampling. Teknik tersebut menggunakan semua subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Penelitian ini menggunakan 15 ekor mencit galur BALB/c jantan yang berusia 5-7 pekan dengan berat 25-30 gram yang diperoleh dari LPPT Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (00004/04/LPPT/III/2018) . Setelah di aklimatisasi selama 1 pekan, mencit tersebut dibagi dalam 5 (lima) kelompok masing-masing mencit memiliki 2 luka, dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Pengelompokkan Sampel Uji

No	Kelompok	Kode	Perlakuan
1.	Kontrol (-) (3 ekor)	C	Mencit DM + Luka + <i>Hidrocoloid Dressing</i>
2.	Perlakuan 1 (3 ekor)	EPB	Mencit DM + Luka + <i>Hidrocoloid Dressing</i> + ekstrak etanol sirih
3.	Perlakuan 2 (3 ekor)	P	Mencit DM + Luka + <i>Hidrocoloid Dressing</i> + Plasma
4.	Perlakuan 3 (3 ekor)	P-EPB	Mencit DM + Luka + <i>Hidrocoloid Dressing</i> + Plasma kemudian ekstrak etanol sirih
5.	Perlakuan 4 (3 ekor)	EPB-P	Mencit DM + Luka + <i>Hidrocoloid Dressing</i> + Ekstrak etanol sirih kemudian Plasma

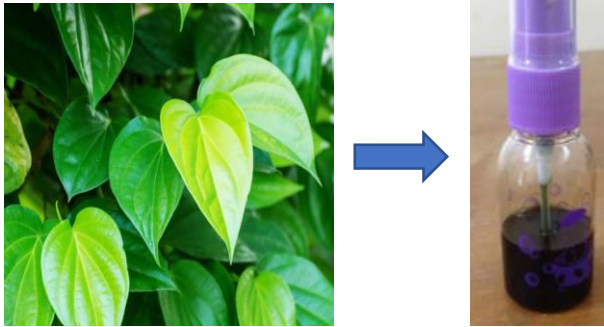
3.3 Pembuatan Ekstrak *Piper Betle*

Tanaman Daun Sirih di dapatkan di daerah Magelang, Jawa Tengah. Tanaman merambat ini bisa mencapai tinggi 15 m. Batang sirih berwarna coklat kehijauan, berbentuk bulat, beruas, dan merupakan tempat keluarnya akar. Daunnya yang tunggal berbentuk jantung, berujung

runcing, tumbuh berselang-seling, bertangkai, dan mengeluarkan bau yang sedap bila diremas.

Daun sirih segar dikumpulkan setelah melalui proses pengeringan (dikeringkan) di dan dihaluskan dalam penghancur tangan, daun bubuk kering (600 g) diekstraksi tiga kali dengan etanol absolut (1800 mL setiap kali) dan filtrat yang dihasilkan dilarutkan dengan pelarut dengan distilasi dalam peralatan Soxhlet. Ekstrak pekat, disebut sebagai ekstrak etanol daun sirih (EPB), digunakan sebagai larutan ekstrak dalam penelitian ini.

Tahapan pembuatan ekstrak etanol daun sirih mengacu pada penelitian Lawrence (2009) yang telah dimodifikasi. Serbuk daun sirih diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan perbandingan serbuk dan pelarut 1:5 artinya 1 bagian serbuk simplisia dilarutkan dalam 5 bagian pelarut. Ekstraksi dilakukan menggunakan pelarut etanol 70% dan diaduk selama 3 jam kemudian didiamkan selama 24 jam. Filtrat disaring kemudian dievaporasi di waterbath pada suhu 50°C sampai diperoleh ekstrak kental (Lawrence, P, & Jeyakumar, 2009). Kemudian selanjutnya ekstrak Piper betle dilarutkan dalam larutan DMSO dan dihomogenisasi hingga homogen, kemudian dikemas dalam botol spray.



Gambar 3.2. Ekstrak Piper betle

3.4 Pemberian Induksi untuk Mencit dengan Luka Diabetes

Streptozotocin digunakan untuk induksi mencit diabetes. Mencit Balb/C jantan yang akan diinduksi STZ dipuasakan selama 12 jam. Sebelum diinduksi STZ, semua mencit Balb/C diukur kadar glukosa darah (KGD) dengan glukometer (Easy Touch®). Dosis STZ yang diberikan 100 mg/kgBB yang dilarutkan dalam buffer sitrat dengan konsentrasi 0,01 M pH 4,5 secara intraperitoneal (i.p). Setelah induksi, mencit diberi minum glukosa 10 % untuk mencegah hipoglikemia. Pembuatan buffer sitrat dilakukan dengan mencampurkan asam sitrat 0,01 M sebanyak 2,35 gram dengan Na sitrat 0,01 M sebanyak 2,65 gram, masing-masing dilarutkan dalam aquadest bebas CO₂. Proses pelarutan STZ dilakukan pada kondisi dingin di dalam penangas yang telah diisi es. Pemeriksaan KGD dilakukan 72 jam setelah induksi STZ. Mencit Balb/C dengan KGD > 250 mg/dL dinyatakan mengalami hiperglikemia (Akbarzadeh et al., 2007; Sholikah, Wulandari, Ariesta, Hakim, & Hafizhan, 2020).

3.5 Prosedur Pemberian Intervensi pada Sampel

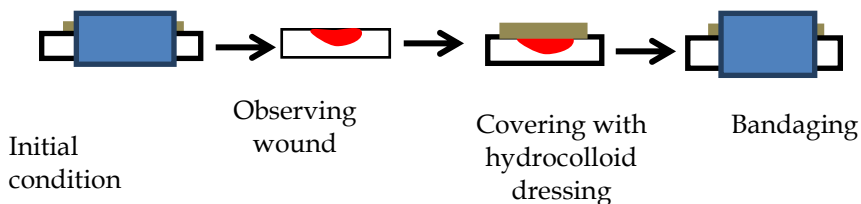
Pelaksanaan intervensi pada kelompok pengujian dibagi menjadi 5 kelompok (C, EPB, P, P-EPB, EPB-P). Prosedur penelitian dimulai dari hari ke-0 (nol) hingga hari ke-14. Mencit jenis BALB/c dianestesi secara intraperitoneal dengan formula Ketamine-Xylazine (50 mg/kg + 5 mg/kg). Mencit yang teranestesi, dicukur rambutnya hingga batas kepala dan ekor. Kemudian dibuat 2 luka berbentuk lingkaran (berdiameter 4 mm) pada punggung mencit dengan menggunakan Punch Biopsy ukuran 4 mm. Kemudian mencit dibagi menjadi beberapa kelompok berikut:

- I. Kelompok Kontrol Negatif (C): luka kronik yang hanya ditutup dengan hydrocolloid dressing kemudian dibalut dengan menggunakan plester.
- II. Kelompok Ekstrak Sirih (EPB) : luka kronik yang diberi ekstrak etanol sirih kemudian ditutup dengan hydrocolloid dressing dan dibalut dengan menggunakan plester.
- III. Kelompok Plasma Medis (P) : luka yang diberi paparan plasma medis kemudian ditutup dengan hydrocolloid dressing dan dibalut dengan menggunakan plester.
- IV. Kelompok Plasma Medis dan Ekstrak Etanol Sirih (P-EPB) : luka yang diberi perlakuan plasma medis kemudian disemprot dengan ekstrak etanol sirih lalu ditutup dengan hydrocolloid dressing dan dibalut dengan menggunakan plester.
- V. Kelompok Ekstrak etanol Sirih dan Plasma Medis (EPB-P) : luka yang disemprot dengan ekstrak etanol sirih kemudian diberi perlakuan plasma medis lalu

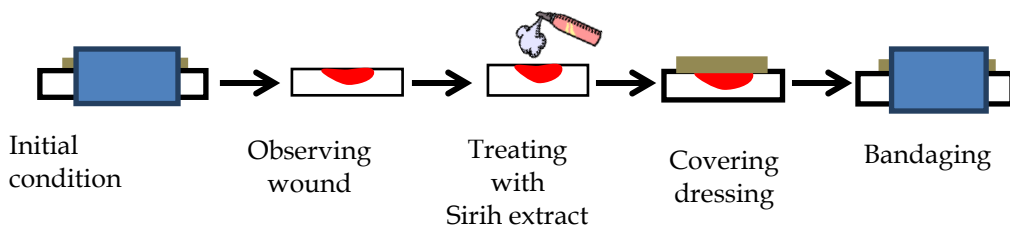
ditutup dengan hydrocolloid dressing dan dibalut dengan menggunakan plester.

Hari ke-0 (nol) merupakan hari dimana peneliti membuat luka pada mencit. Selanjutnya proses penyembuhan luka diobservasi setiap hari mulai hari ke-0 hingga hari ke-14. Adapun prosedur penelitian setelah hari ke-0 ditunjukkan pada Gambar 3.3.

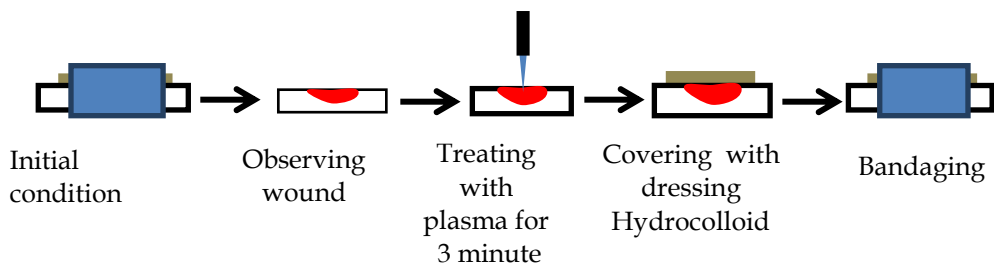
- a. *Negative Control 1 (C)* (Mencit luka kronik tanpa perlakuan)



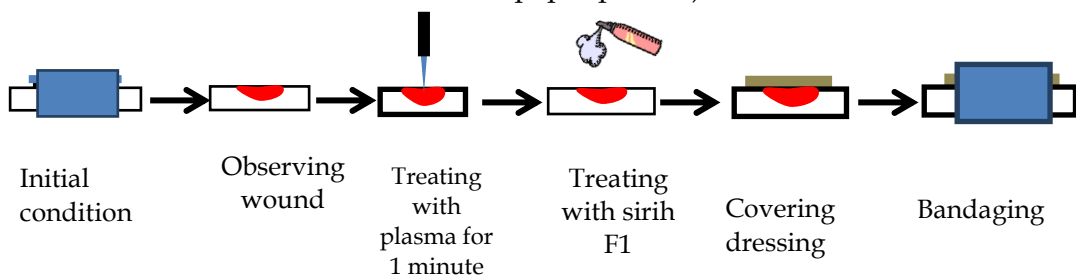
- b. Perlakuan 1 (EPB) (Mencit luka kronik diberi ekstrak sirih)



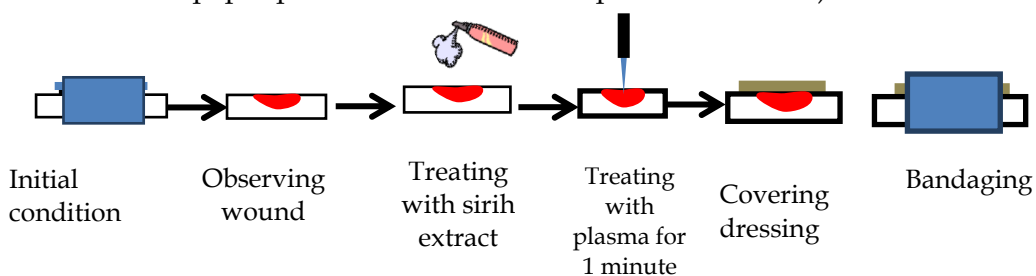
c. *Plasma followed by dressing hydrocolloid (P)* (mencit luka akut diberi paparan plasma)



d. *Plasma followed by Sirih (P-EPB)* (mencit luka kronik diberi ekstrak sirih kemudian dipapar plasma)



e. *Sirih extract followed by Plasma (EPB-P)* (mencit luka kronik dipapar plasma kemudian disemprot ekstrak sirih)



Gambar 3.3. Prosedur Pemberian Perlakuan dalam penelitian

3.6 Metode Pengambilan Data

Hari pembuatan luka disebut hari ke-0 (nol) dan proses penyembuhan luka diobservasi setiap hari, dari hari ke-0 hingga hari ke-14. Metode pengambilan data yang digunakan yaitu secara kuantitatif dan kualitatif. Metode pengambilan data secara kuantitatif yaitu dengan menggambar tepi luka di atas plastik mika setelah area luka dibersihkan dengan menggunakan larutan NaCl. Lembaran mika tersebut setelah discan, kemudian diolah dengan program komputer *Adobe Photoshop Elements 7.0* dan luas daerah luka kemudian dianalisis dengan menggunakan program komputer *Scion Image Beta 4.02*.

Pengambilan data secara kualitatif dilakukan dengan cara pengambilan gambar kondisi luka yang dilakukan setiap hari dengan menggunakan kamera digital. Kamera digital digunakan untuk mendokumentasikan kondisi sebelum, saat penelitian dan setelah melakukan observasi pada luka. Gambar-gambar luka yang diperoleh kemudian dibandingkan satu dengan yang lain terkait perubahan warna dan perubahan lain yang tampak selama proses penyembuhan berlangsung.



Gambar 3.4. Teknik pengukuran luas luka secara makroskopik



Gambar 3.5. Teknik menggambar tepi luka / tracing menggunakan mika

3.7 Pemrosesan jaringan dan analisis Histologis

Pada hari ke 7, 11 dan 14 setelah pembuatan luka, hewan percobaan di eutanasia secara massal dengan injeksi ketamin-xylazine, diberikan melalui injeksi Intra Peritoneal. Pembedahan jaringan dilakukan pada luka dan kulit di sekitarnya. Pemrosesan jaringan kemudian dilakukan dengan menggunakan teknik yang dijelaskan sebelumnya (et al Nasruddin, 2017). Jaringan luka yang dipanen—dijepit pada lembaran polipropilen untuk mencegah hiperkontraksi sampel dan kemudian difiksasi selama kurang lebih 24 jam dalam larutan formalin 10% buffer netral pada pH 7.4. Pembelahan jaringan dilakukan di pusat luka. Selanjutnya, bagian-bagian didehidrasi dalam seri alkohol, dibersihkan dalam xilena, dan ditanam dalam parafin untuk menyiapkan bagian seri 5 m. Bagian yang berisi pusat luka diwarnai dengan hematoxylin-eosin (HE) dan Azan untuk analisis histologis umum. Berdasarkan hasil pewarnaan hematoksilin-eosin dari sampel histologis pada hari ke 7, 11 dan 14 dihitung

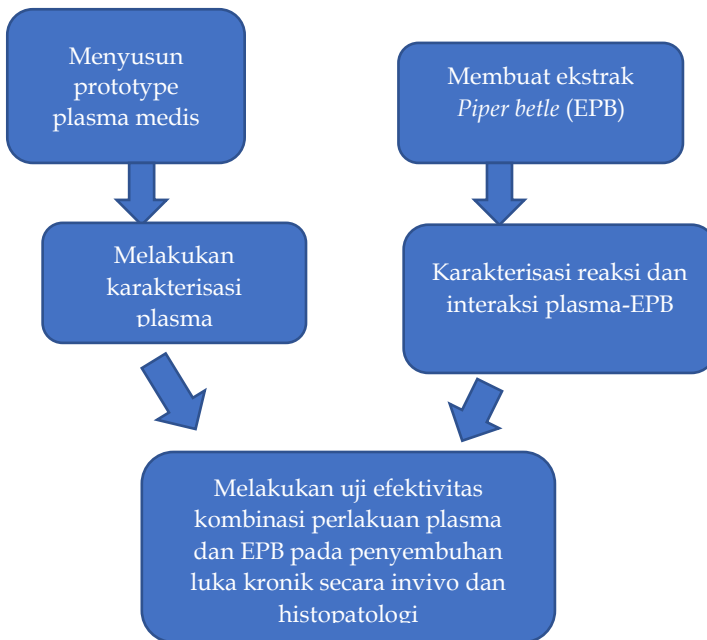
persentase neoeptelisasi dengan menggunakan rumus berikut :

$$\text{Neo - epithelialisation (\%)} = \frac{\text{length of new epithelium}}{\text{length of wound between wound edges}} \times 100\%$$

Menggunakan hasil pewarnaan Azan dari sampel histologi pada hari 7 dan 11, persentase pembentukan kolagen baru dihitung menggunakan rumus berikut:

$$\text{New collagen formation (\%)} = \frac{\text{portion of new collagen}}{\text{portion of wound between wound edges}} \times 100\%$$

3.8 Alur Pengujian



Hasil dan Pembahasan

4.1 Observasi Luka Secara Makroskopik

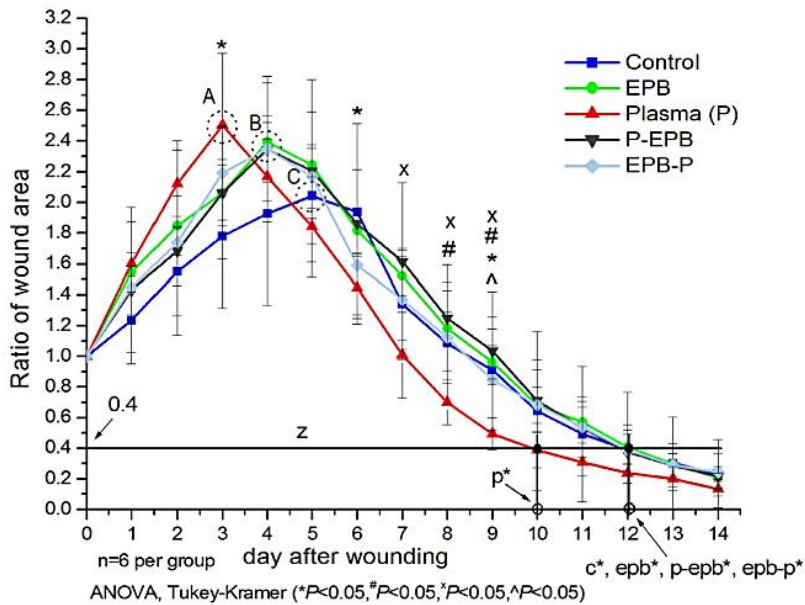
Pemberian ekstrak daun sirih dilakukan selama 14 hari dengan melihat diameter luka yang terbentuk pada masing-masing kelompok perlakuan. Gambar 3.1 menunjukkan luka yang diamati pada hari ke 0, 3, 7, 9, 11 dan 14 untuk setiap kelompok. Kelompok C memiliki ukuran luas luka yang lebih besar dibandingkan semua kelompok pada fase inflamasi sampai fase remodeling yaitu hari ke 3 sampai 14. Kelompok C juga menunjukkan adanya eksudat pada hari ke 7 yang menandakan bahwa terjadi kontaminasi pada luka. Ukuran luka pada hari ke 5, 7, 9, dan 11 pada kelompok P nampak lebih kecil dari pada kelompok lainnya. Kelompok EPB, P-EPB, dan EPB-P memiliki luas luka yang lebih besar bila dibandingkan dengan kelompok P. Warna kekuningan pada kelompok EPB, EPB-P dan P-EPB disebabkan oleh adanya residu dari ekstrak etanol daun sirih. Namun pada hari ke 14, luka pada semua kelompok nampak sama kecuali kelompok kontrol yang nampak jauh lebih besar.

C							
EPB							
P							
P-EPB							
EPB-P							
DAY	0	3	5	7	9	11	14

Gambar 4.1. Observasi Luka secara Makroskopik

4.2 Pola Penyembuhan Luka

Penurunan luas area luka pada kelompok eksperimen dan kelompok kontrol memiliki pola yang berbeda.



Gambar 4.2. Rasio area luka berdasarkan fase penyembuhan luka

Grafik dalam Gambar 4.2 menunjukkan perubahan luas luka selama observasi. Grafik tersebut merupakan hasil perhitungan rasio luas luka pada hari observasi terhadap luas luka awal (hari ke-0) dari hari ke-0 sampai 14.

Gambar 4.2 menunjukkan pola penyembuhan luka pada semua kelompok memiliki pola yang sama, dimana luka bertambah besar selama fase inflamasi dan kemudian menurun secara bertahap selama fase proliferasi dan maturasi. Semua kelompok sembuh dengan pola yang sama. Luka meningkat drastis selama fase inflamasi (dari hari ke 0-3,4, atau 5), dan kemudian berkurang secara bertahap hingga hari ke 14. Puncak inflamasi untuk kelompok C, P, EPB, P-EPB dan EPB-P masing-masing

adalah hari ke 3, 4 dan 5. Area luka pada puncak inflamasi pada kelompok P (lihat A dengan lingkaran garis putus-putus) lebih besar daripada kelompok yang diobati dengan ekstrak etanol daun sirih (lihat B dengan lingkaran garis putus-putus), sedangkan luka area pada kelompok yang diberi perlakuan P dan EBP lebih besar dari pada kelompok C (lihat C dengan lingkaran bergaris putus-putus).

Dari hari ke 3 sampai 14, area luka yang diamati pada kelompok P secara signifikan lebih kecil dibandingkan pada kelompok C pada hari ke 6 dan 9; Kelompok P secara signifikan lebih kecil dibandingkan kelompok P-EBP pada hari ke 7, 8 dan 9; kelompok P secara signifikan lebih kecil dibandingkan kelompok EPB pada hari ke-8 dan ke-9; dan kelompok P secara signifikan lebih kecil daripada kelompok EBP-P. Hari penyembuhan luka pada kelompok P (p^*) diperkirakan pada Hari ke 10, sedangkan pada kelompok C (c^*) dan kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirih (epb^* , $p-epb^*$ dan $epb- p^*$) diperkirakan terjadi pada hari yang sama, yaitu hari ke 12. Prediksi menunjukkan bahwa hari penyembuhan luka pada kelompok P lebih cepat dibandingkan dengan kelompok lain. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sirih dapat menurunkan efektivitas plasma jet dalam mempercepat penyembuhan luka.

Hasil penyembuhan luka menggunakan plasma pernah dilaporkan oleh Nasruddin et al (2019) bahwa luka yang diberi perlakuan plasma mempunyai dampak penurunan luas luka secara jelas selama fase inflamatori dan proliferasi (Nasruddin et al., 2019). Karena plasma memproduksi ROS dan RONS, pada penyembuhan luka plasma dapat mempromosikan inflammasi, re-

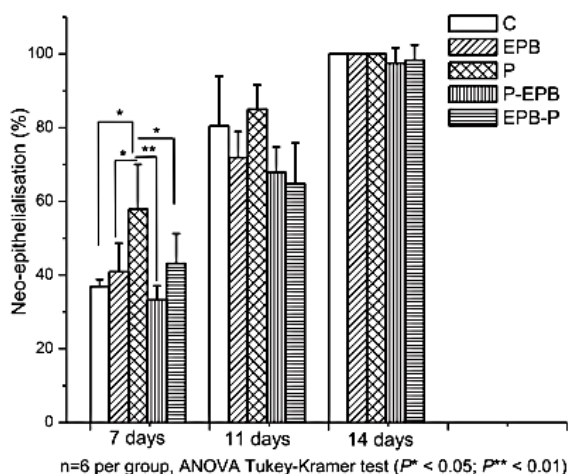
epithelialisasi dan kontraksi luka dan apabila dikombinasikan dengan zat aktif cair dapat berinteraksi secara sinergisme. Oleh karena itu, zat-zat aktif yang terkandung pada Daun sirih dan senyawa yang dihasilkan oleh Plasma Medis tersebut dapat berperan dalam proses penyembuhan luka akut pada mencit (*Mus musculus*) Balb/C jantan pada penelitian ini.

Ekstrak etanol daun sirih memiliki kandungan zat berkhasiat yaitu minyak atsiri yang terdiri atas fenol dan senyawa turunannya yaitu chavicol yang memiliki efek bakterisida lima kali lebih kuat dibandingkan dengan fenol. Selain itu juga terdapat senyawa eugenole, estragole, monoterpene, seskuiterpene yang berpotensi sebagai antiseptic, analgesic, dan antiinflamasi sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Pada penelitian ini, kelompok yang diberi ekstrak etanol daun sirih menunjukkan hasil diameter luas luka yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut membuktikan bahwa ekstrak etanol daun sirih berpotensi sebagai penyembuh luka.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Pramana et al (2014), juga menunjukkan hasil bahwa ekstrak etanol daun sirih dengan konsentrasi 10%, 20%, dan 30% dapat mempercepat penyembuhan luka sayat pada mencit (Pramana, Darsono, Evacuasiany, & S, 2014). Namun ketika ekstrak etanol daun sirih dikombinasikan dengan plasma medis, tidak menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian plasma medis saja, hal tersebut dapat dikarenakan kandungan etanol dalam ekstrak sirih dapat meningkatkan fase inflamasi sehingga luka pada fase inflamasi lebih luas dibandingkan dengan

tanpa kombinasi. Kandungan etanol dalam ekstrak sirih dapat menghambat kinerja dari plasma medis. Sehingga penelitian selanjutnya dapat mempertimbangkan penggunaan pelarut dalam ekstraksi yang tepat supaya dapat berinteraksi secara sinergisme dengan plasma medis dalam proses penyembuhan luka.

4.3 Neo-epitelisasi

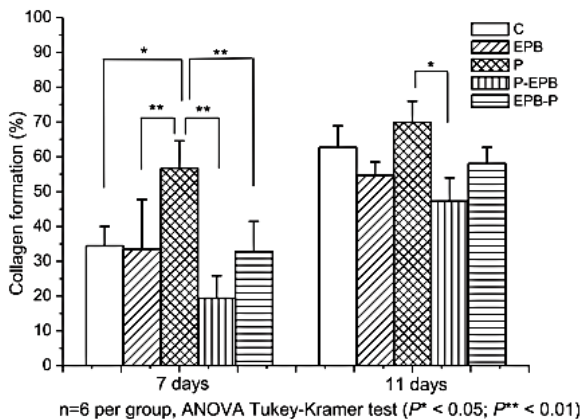


Gambar 4.3. Neo-epitelisasi pada hari ke 7, 11, dan 14

Pada hari ke 7, 11 dan 14 setelah pembuatan luka, persentase neoepitelisasi untuk setiap kelompok dihitung. Pada gambar 3.3 menunjukkan pada hari ke 7, terlihat keunggulan persentase neoepitelisasi pada kelompok P. Persentase neoepitelisasi pada kelompok P secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain (P vs $C=P < 0,05$; P vs $EPB = P < 0,05$; P vs $P-EPB = P < 0,01$; P vs $EPB-P=P < 0,05$), sedangkan pada kelompok yang mengandung ekstrak etanol daun sirih tidak berbeda nyata

dengan Kontrol (C vs $EPB = P > 0,05$; C vs $P-EPB = P > 0,01$; P vs $EPB-P = P > 0,05$). Dari hari ke 7 sampai 11, persentase neoepitelisasi untuk semua kelompok meningkat secara dramatis. Namun, pada hari ke-11, untuk semua kelompok tidak berbeda secara signifikan. Pada hari ke-14, luka pada kelompok C , EPB dan P seluruhnya tertutup oleh neoepitel, sedangkan pada kelompok $P-EPB$ dan $EPB-P$ lebih dari 90% tertutup oleh neoepitel. Persentase neoepitelisasi untuk semua kelompok tidak berbeda secara signifikan.

4.4 Pembentukan Kolagen



Gambar 4.4. Persentase pembentukan kolagen baru

Pada hari ke 7 dan 11 setelah pembuatan luka, persentase pembentukan kolagen pada setiap kelompok dihitung. Gambar 4.4 menunjukkan bahwa pada hari ke 7, persentase pembentukan kolagen baru pada kelompok P secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lain (P vs $C = P < 0,05$; P vs $EPB = P < 0,01$; P vs $P-EPB = P < 0,01$; P vs $EPB-P = P < 0,01$), sedangkan pada

kelompok yang mengandung ekstrak etanol daun sirih tidak berbeda nyata dengan Kontrol (C vs $EPB = P > 0,05$; C vs $P-EPB = P > 0,01$; P vs $EPB -P = P > 0,05$). Pada hari ke-11 persentase pembentukan kolagen baru kelompok P lebih tinggi secara nyata dibandingkan dengan kelompok $P-EPB$, namun untuk kelompok C , P dan $EPB-P$ tidak berbeda nyata.

Berdasarkan temuan ini, dihipotesiskan bahwa plasma jet dengan parameter seperti yang diterapkan dalam desain penelitian ini efektif dalam meningkatkan penyembuhan luka, tetapi efektivitas tersebut mungkin dapat terhambat dengan penggunaan ekstrak etanol daun sirih. Dalam konteks ini, pelarut etanol mungkin menjadi faktor dalam pengurangan efektivitas. Efek merugikan pada penyembuhan luka dari paparan etanol telah dipelajari sebelumnya. Radek et al (2009) melaporkan bahwa salah satu efek yang paling signifikan dari paparan etanol pada penyembuhan luka terjadi selama respon inflamasi, dan perubahan produksi sitokin. Paparan etanol juga mengganggu respon proliferasi selama penyembuhan, menyebabkan keterlambatan neoepitelisasi, pembentukan kolagen, dan angiogenesis (Radek, Ranzer, & DiPietro, 2009). Singkatnya, penelitian ini menunjukkan bahwa pengobatan topikal yang terdiri dari plasma jet saja memiliki kemampuan untuk mempercepat penyembuhan luka akut melalui promosi peradangan, neoepitelisasi dan pembentukan kolagen baru. Namun, kombinasi dengan EPB dapat menghambat keefektifan tersebut. Konsentrasi tinggi pelarut etanol dapat berperan sebagai faktor obstruktif.

Kesimpulan dan Rekomendasi

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi plasma medis dengan ekstrak etanol daun sirih tidak menunjukkan efek sinergisme pada fase inflamasi dan proliferasi. Kandungan etanol dalam ekstrak sirih justru dapat menghambat kinerja dari plasma medis. Namun perlakuan dengan ekstrak etanol daun sirih saja dapat menunjukkan proses penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol negatif.

Teknologi plasma medis ini diharapkan mampu menjadi suatu terobosan yang inovatif bagi dunia kesehatan dan peneliti sehingga mampu memberi solusi bagi permasalahan kesehatan akibat fenomena luka di masyarakat Indonesia serta mampu mengembangkan teknologi plasma secara mandiri. Perlu adanya penelitian lanjutan mengenai pemilihan pelarut yang sesuai supaya dapat mengetahui efektivitas dari plasma yang dikombinasikan dengan ekstrak daun sirih.

Daftar Referensi

- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M. R., Jamshidi, S., Farhangi, A., Allah Verdi, A., ... Lame Rad, B. (2007). Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(2), 60–64. <https://doi.org/10.1007/BF02913315>
- Arambewela, L., Arawwawala, M., & Rajapaksa, D. (2006). Piper betle: A potential natural antioxidant. *International Journal of Food Science and Technology*, 41(SUPPL. 1), 10–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2006.01227.x>
- Azahar, N. I., Mokhtar, N. M., & Arifin, M. A. (2020). Piper betle: a review on its bioactive compounds, pharmacological properties, and extraction process. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 991(1). <https://doi.org/10.1088/1757-899X/991/1/012044>
- Bernhardt, T., Semmler, M. L., Schäfer, M., Bekeschus, S., Emmert, S., & Boeckmann, L. (2019). Plasma Medicine: Applications of Cold Atmospheric Pressure Plasma in Dermatology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 10–13. <https://doi.org/10.1155/2019/3873928>
- Darmawati, S., Hayu, L., & Evy, M. (2019). When plasma jet is effective for chronic wound bacteria inactivation, is it also effective for wound healing?, 14(18). <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2019.100085>
- Dwivedi, V., & Tripathi, S. (2014). Review study on potential activity of Piper betle. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry JPP*, 93(34), 9398.
- Enoch, S., & Leaper, D. J. (2007). Basic science of wound healing. *Elsevier*, 26(2).
- Fridman, G., Brooks, A. D., Balasubramanian, M., Fridman,

- A., Gutsol, A., Vasilets, V. N., ... Friedman, G. (2007). Comparison of direct and indirect effects of non-thermal atmospheric-pressure plasma on bacteria. *Plasma Processes and Polymers*, 4(4), 370–375. <https://doi.org/10.1002/ppap.200600217>
- Fridman, G., Friedman, G., Gutsol, A., Shekhter, A. B., Vasilets, V. N., & Fridman, A. (2008). Applied plasma medicine. *Plasma Processes and Polymers*, 5(6), 503–533. <https://doi.org/10.1002/ppap.200700154>
- Gallagher, J., & Gray, M. (1961). EVIDENCE-BASED REPORT CARD FROM THE CENTER FOR CLINICAL INVESTIGATION Is Aloe Vera Effective for Healing Chronic Wounds?, 68–71. <https://doi.org/10.1067/mjw.2003.16>
- Gay-Mimbrera, J., García, M. C., Isla-Tejera, B., Rodero-Serrano, A., García-Nieto, A. V., & Ruano, J. (2016). Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. *Advances in Therapy*, 33(6), 894–909. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0338-1>
- Kalghatgi, S., Friedman, G., Fridman, A., & Clyne, A. M. (2010). Endothelial cell proliferation is enhanced by low dose non-thermal plasma through fibroblast growth factor-2 release. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(3), 748–757. <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9868-x>
- Laroussi, M., Mendis, D. A., & Rosenberg, M. (2003). Plasma interaction with microbes. *New Journal of Physics*, 5. <https://doi.org/10.1088/1367-2630/5/1/341>
- Lawrence, R., P, T., & Jeyakumar, E. (2009). ISOLATION, PURIFICATION AND EVALUATION OF ANTIBACTERIAL AGENTS FROM ALOE VERA. *Brazilian Journal of Microbiology*, 906–915.
- Lloyd, G., Friedman, G., Jafri, S., Schultz, G., & Fridman, A. (2010). Gas Plasma : Medical Uses and Developments

- in Wound Care Gas Plasma: Medical Uses and Developments in Wound Care, (March). <https://doi.org/10.1002/ppap.200900097>
- Matsumoto, T., Douyan, W., Takao, N., & Hidenori, A. (2012). *Non-Thermal Plasma Technic for Air Pollution Control*. <https://doi.org/10.5772/67291>
- Narayan Singh, S., Singh, G., Mukharjee, A., & Kumar, N. (2021). Phytochemistry, Pharmacological Property & Medicinal Uses of Piper Betle L: a Review. *Journal of Natural Remedies*, 21(11 (1)).
- Nasruddin, et al. (2017). Evaluation the effectiveness of combinative treatment of cold plasma jet, Indonesian honey, and micro-well dressing to accelerate wound healing. *Clinical Plasma Medicine*, 6(March), 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2017.03.001>
- Nasruddin, et al, Nakajima, Y., Mukai, K., Setyowati, H., Rahayu, E., & Nur, M. (2014). Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation , re-epithelialization and wound contraction. *Clinical Plasma Medicine*, 2, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2014.01.001>
- Nasruddin, N., Setyowati, H., Rahayu, E., Wahyuningtyas, E. S., Sikumbang, I. M., Nurani, L. H., ... Setya, G. (2019). Efektivitas Perlakuan Irisan Daun Lidah Buaya yang Teraktivasi Plasma Jet untuk Mempercepat Penyembuhan Luka Akut Fase Proliferasi. *Prosiding Seminar Nasional Unimus*, 2, 18–25.
- Nilugal, K. C., Perumal, K., & Ugander, R. E. (2014). Evaluation of Wound Healing Activity of Piper Betle Leaves and Stem Extract In Experimental Wistar Rats. *American Journal of Pharmtech Research*, 4(3), 443–452.
- Pradhan, D., Suri, K. a, Pradhan, D. K., & Biswasroy, P. (2013). Golden Heart of the Nature : Piper betle L . *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(6), 147–167.
- Pramana, K. A., Darsono, L., Evacuasiany, E., & S, S. (2014).

- Ekstrak Daun Sirih (Piper betle Linn.) dalam Mempercepat Penyembuhan Luka. *Global Medical and Health Communnication*.
- Primasari, M. (2020). Pencegahan dan Tatalaksana Jaringan Parut Abnormal. *J. Contin. Prof. Dev*, 47(2), 87–91.
- Purnama, H., & Ratnawulan, S. (2017). Review Sistematis : Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka. *Farmaka*, 15(2), 251–258.
- Radek, K. A., Ranzer, M. J., & DiPietro, L. A. (2009). Brewing complications: the effect of acute ethanol exposure on wound healing. *Journal of Leukocyte Biology*, 86(5), 1125–1134. <https://doi.org/10.1189/jlb.0209103>
- Rafiei, A., Sohbatazadeh, F., Hadavi, S., Bekeschus, S., Alimohammadi, M., & Valadan, R. (2020). Inhibition of murine melanoma tumor growth in vitro and in vivo using an argon-based plasma jet. *Clinical Plasma Medicine*, 19–20(May). <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2020.100102>
- Raiser, J., & Zenker, M. (2006). Argon plasma coagulation for open surgical and endoscopic applications : state of the art. *JOURNAL OF PHYSICS D: APPLIED PHYSICS*, 39, 3520. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/39/16/S10>
- Rekha, V. P. B., Kollipara, M., Srinivasa Gupta, B. R. S. S., Bharath, Y., & Pulicherla, K. K. (2014). A Review on Piper betle L.: Nature's Promising Medicinal Reservoir. *American Journal of Ethnomedicine*, 1(5), 276–289. Retrieved from www.ajethno.com
<http://www.ajethno.com>
- Riskesdas, K. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), 1–220.
- Roy, A., & Guha, P. (2021). Traditional and functional uses of betel leaf (Piper betle L .) pertaining to food sector : A review. *Journal of Postharvest Technology*, 9(1), 72–85.
- Roy, N. C., Hafez, M. G., & Talukder, M. R. (2016).

- production of OH and O radicals Characterization of atmospheric pressure H₂O / O₂ gliding arc plasma for the production of OH and O radicals. *PHYSICS OF PLASMAS*, 083502(23).
<https://doi.org/10.1063/1.4960027>
- Sari, Y., Purnawan, I., Sumeru, A., & Taufik, A. (2018). Quality of Life and Associated Factors in Indonesian Diabetic Patients with Foot Ulcers, 8(1), 13–24.
- Setyowati, H., Rahayu, E., Nasruddin, N., Hayu, L., & Darmawati, S. (2019). Ethanolic extract of the natural product of Daun sirih (Piper betle) leaves may impede the effectiveness of the plasma jet contact style for acute wounds. *Clinical Plasma Medicine*, 15(18).
<https://doi.org/10.1016/j.cpme.2019.100090>
- Sholikah, T. A., Wulandari, S., Ariesta, I., Hakim, M. A. R., & Hafizhan, M. (2020). The hypoglycemic effects of tapak liman (Elephantopus scaber L) plant extract on albino rat (Rattus novergicus) models of diabetes mellitus. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 11(2), 172–179.
<https://doi.org/10.20885/jkki.vol11.iss2.art10>
- Singer, A. J., & Clark, R. A. F. (1999). Cutaneous Wound Healing. *The New England Journal of Medicine*.
- Velnar, T. V., & Ailey, T. B. (2009). The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *The Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542.
- Von Woedtke, T., Schmidt, A., Bekeschus, S., Wende, K., & Weltmann, K. D. (2019). Plasma medicine: A field of applied redox biology. *In Vivo*, 33(4), 1011–1026.
<https://doi.org/10.21873/invivo.11570>
- Wahyuningtyas, E., Iswara, A., Sari, Y., Kamal, S., & Santosa, B. (2018). Comparative study on Manuka and Indonesian honeys to support the application of plasma jet during proliferative phase on wound healing. *Clinical Plasma Medicine*, 12(18), 1–9.

<https://doi.org/10.1016/j.cpme.2018.08.001>
Weltmann, K., & Woedtke, T. Von. (2017). Plasma medicine
- current state of research and medical application.
Plasma Physics and Controlled Fusion, 59.
<https://doi.org/10.1088/0741-3335/59/1/014031>

Glosarium

Aklimatisasi	Upaya penyesuaian fisiologis atau adaptasi terhadap suatu lingkungan baru yang akan dimasuki
Analgesic	Sekelompok obat yang digunakan sebagai pereda nyeri.
Antibakteri	Zat yang dapat mengganggu pertumbuhan atau bahkan mematikan bakteri dengan cara mengganggu metabolisme mikrob yang merugikan
Aantinociceptive	Aktivitas peredam rasa nyeri
Antioksidan	Zat yang dapat mencegah atau memperlambat kerusakan sel akibat radikal bebas.
Ayurvedic	Salah satu metode pengobatan tertua di dunia, yang mulai dipraktikan di India sejak ribuan tahun lalu. Dalam pandangan Ayurveda, kesehatan manusia dipengaruhi oleh keseimbangan antara tubuh, pikiran, dan jiwa manusia itu sendiri.
Eksudat	Cairan yang dipancarkan oleh suatu organisme melalui pori-pori atau luka.
Enzim	Biokatalisator yang berfungsi untuk mempercepat reaksi biologis tanpa ikut bereaksi.
Halusinogen	Jenis psikotropika yang dapat menimbulkan efek halusinasi yang

	bersifat mengubah perasaan maupun pikiran.
Hematoksilin-eosin	Salah satu jenis pewarnaan jaringan umum digunakan dalam pewarnaan jaringan.
Hidroksiprolin	Asam amino utama kolagen untuk meningkatkan kualitas kulit dan melakukan optimalisasi pada proses perawatan kulit.
Induksi	Proses untuk menginisiasi, dalam hal ini membuat mencit diabetes.
Inflamasi	Peradangan merupakan mekanisme tubuh dalam melindungi diri dari infeksi mikroorganisme asing, seperti virus, bakteri, dan jamur.
Insektisida	Bahan-bahan kimia bersifat racun yang dipakai untuk membunuh serangga.
Intra Peritoneal	Rongga perut yang meliputi peritoneum vesiceral dan organ ekstraperitoneal (retroperitoneal).
Kolagen	Protein yang memiliki fungsi memberi struktur, kekenyalan, dan peregangan pada kulit.
Luka	Kerusakan anatomi, keadaan pemisahan jaringan karena kekerasan atau trauma
Luka Akut	Luka akut terjadi akibat adanya jaringan yang rusak karena trauma. Luka jenis ini bisa didapatkan secara disengaja, seperti dalam luka prosedur bedah, atau

karena kecelakaan yang disebabkan oleh benda tumpul, proyektil, panas, listrik, bahan kimia, atau gesekan.

Luka Kronis

Luka lama sembuh ditandai dengan luka yang tidak kunjung sembuh setelah lebih dari 12 minggu. Kondisi ini disebut sebagai luka kronis, dan dapat disebabkan oleh berbagai hal. Luka lama sembuh terjadi saat proses penyembuhan luka terhambat.

Malondialdehid

Senyawa dialdehida yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh, konsentrasi MDA yang tinggi menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel.

Maserasi

Proses perendaman sampel menggunakan pelarut organik pada temperatur ruangan.

Maturasi

Proses penyembuhan luka yang terakhir untuk menguatkan jaringan yang baru terbentuk.

Patogen

Mikroorganisme parasit yang dapat menyebabkan penyakit pada inangnya seperti tubuh manusia.

Reepitelisasi

Proses pembentukan epitel secara berulang sebagai parameter keberhasilan penyembuhan luka.

Simplisia

Bahan alami yang digunakan untuk obat dan belum mengalami perubahan proses apapun, dan

kecuali dinyatakan lain umumnya berupa bahan yang tidak dikeringkan.

Sitotoksis

Suatu senyawa atau zat yang dapat merusak sel normal atau sel kanker, serta digunakan untuk menghambat pertumbuhan dari sel tumor.

Termal

Suhu

Topikal

Jenis obat yang cara pakainya dioleskan langsung pada permukaan kulit.

Ulkus Diabetes

Salah satu komplikasi kronis dari penyakit diabetes melitus berupa luka.

Indeks

A

Adobe Photoshop Elements
7.0, 25
akut, iii, 1, 4, 6, 17, 24, 33, 36
analgesic, 33
anti fungi, 9
antidiabetes, 10
antiinflamasi, 33
antinociceptive, 7
antioksidan, 7, 9
antiseptic, 33
anti-trombosit, 8
Argon medical grade, 19
Argon Plasma Coagulation,
17
aseton, 8
Ayurvedic, 7

B

benzena, 8
biomedis, 4
bronkitis, 7
buffer sitrat, 22

E

endoskopi, 17
Epitelisasi, 14, 44
etanol, iii, 8, 20, 21, 23, 29,
32, 33, 34, 35, 36, 37

F

fase inflamasi, 4
flavonoid, 8

G

gas terionisasi, 4
gastroenterologi, 17
glukometer, 22
granulasi, 4, 14

H

halusinogen, 7
hematoksilin-eosin, 27
hidrokoloid, 3
hipoglikemia, 22
histologis, 6, 8, 27
hydrocolloid dressing, iii, 18,
23
hydroxychavicol, 8
hypertrophic scar, 14

I

in vivo, 6, 17, 41
inflamasi, iv, 2, 13, 14, 29,
31, 33, 36, 37, 44
insektisida, 7
intraperitoneal, 22

K

Ketamine, 22
kloroform, 8
kolagen, 8, 14, 27, 35, 36
kolagenase, 14, 44
kontraksi luka, 4
Kontrol Negatif, viii
Kontrol Positif, viii
kronis, iii, 1, 4, 10, 17

L

luka, iii, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
9, 10, 13, 14, 16, 17, 19, 20,
22, 23, 24, 25, 26, 27, 29,
30, 31, 32, 33, 34, 35, 36,
37, 44, 46, 49, 50
luka akut, 4

M

makroskopik, 26
maserasi, 3, 21
maturasi, 2, 31
Maturasi, 14
metabolik, 1
metanol, 8
moisture balancer, 18

N

neoeptelisasi, 27, 34, 36

O

oxoferin, iii

P

patogen, 16
Piper betle, iii, 6, 7, 8, 9, 21,
38, 40, 41, 42
plasma, iii, 4, 5, 6, 9, 10, 15,
16, 17, 19, 23, 24, 25, 32,
33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42
plasma jet, iii, 19
Plasma medicine, iii, 4
Plasma medis, 4, 5
plasma non-termal, 15, 16
proliferasi, iv, 2, 6, 10, 13,
14, 31, 32, 36, 37
Proliferasi, 14, 40
Punch Biopsy, 22

R

Reactive Oxygen and
Nitrogen Spesies, viii, 5,
16
reepitalisasi, 4
reepithelisasi, 18
remodeling, 13, 29

S

sains hayati, 4
sains plasma, 4
Scion Image Beta 4.02., 26
simplisia, 21
Soxhlet, 21
spesies nitrogen reaktif
(RONS), 4

spesies oksigen reaktif
(ROS), 4
Streptozotocin, 22, 38

U

ulkus diabetes, 5

V

Vigas, iii

W

wormal, 7

X

Xylazine, 22

Foto-foto Penelitian

Proses pembuatan luka



Observasi luka

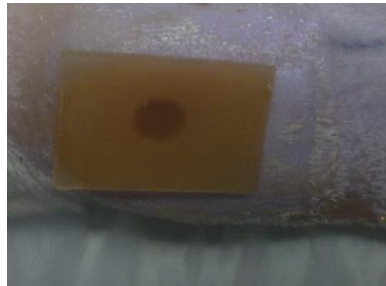
Hasil pembuatan luka



Tracing luka



Penyemprotan spray



Luka dengan HCD



HCD bekas



Mencit dengan plaster

Profil Penulis dan Editor

Penulis



Eka Sakti Wahyuningtyas ✎

Universitas Muhammadiyah Magelang

Email yang diverifikasi di ummgl.ac.id

[Keperawatan Medikal Bedah](#) [Perawatan Luka](#) [Plasma Medicine](#)

Editor



Isabella Meliawati Sikumbang

Universitas Muhammadiyah Magelang

Email yang diverifikasi di ummgl.ac.id

[pharmacology](#) [wound healing](#) [plasma medicine](#)

