

**EFEK PENYEMBUHAN EKSTRAK DAUN KIRINYUH
(*CHROMOLAENA ODORATA L.*) TERHADAP LUKA
DIABETES PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS
NORVEGICUS*)**

SKRIPSI



WAHYU HUZNULI KHOIRI

NIM :1504050

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA
PADANG
2021**

PERNYATAAN ORISINILITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wahyu Huznuli Khoiri

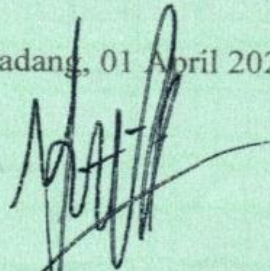
NIM : 1504050

Judul Skripsi : Efek Penyembuhan Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromonela Odorata L.*) Terhadap Luka Diabetes Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, terhindar dan unsure plagiaris, dan data beserta seluruh isi skripsi tersebut adalah benar adanya.
2. Saya menyerahkan hak cipta dari skripsi tersebut Universitas Perintis Indonesia Padang untuk dapat dimanfaatkan dalam kepentingan akademis.

Padang, 01 April 2021



Wahyu Huznuli Khoiri

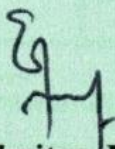
Lembar Pengesahan Skripsi

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wahyu Huznuli Khoiri
NIM : 1504050
Judul Skripsi : Efek Penyembuhan Ekstrak Daun Kirinyuh (*Chromone la Odorata L.*) Terhadap Luka Diabetes Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Telah diuji dan disetujui skripsinya sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) melalui ujian sarjana yang diadakan tanggal 01 Maret 2021 berdasarkan ketentuan yang berlaku

Ketua Sidang



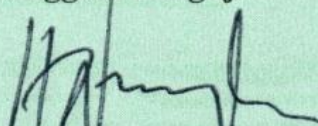
apt. Elmitra, M.Farm

Pembimbing I



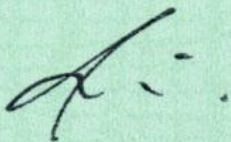
Dr. apt. Eka Fitrianda, M.Farm

Anggota Penguji I



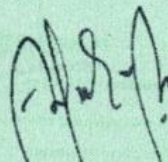
Prof. Dr. Hazli Nurdin, M. Sc

Pembimbing II



apt. Ringga Novelni, M. Farm

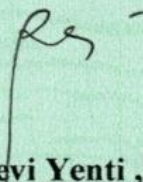
Anggota Penguji II



apt. Nessa S.Farm, M.biomed

Mengetahui :

Ketua Program Studi S1 Farmasi



apt. Revi Yenti, M.Si

PESEMBAHAN



“Sungguh.. atas kehendak Allah semua ini terwujud, tiada kekuatan kecuali dengan pertolongan Allah” (QS. Al-Kahfi : 39)

”Niscaya Allah akan mengangkat (derajat) orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat” (QS. Al-Mujadilah : 11)

Syukur alhamdulillah saya ucapkan kepada Allah SWT yang telah mengizinkan, memberikan kesempatan dan kelancaran dalam menyelesaikan pendidikan S1 farmasi ini. Semoga ilmu yang saya dapatkan atas ridhoMu ya Allah . . .

Ayah (Suroso) . . Ibu (Nilawati, S.Pd) . .

Terimakasih telah memberikan semangat dan dukungan dalam melalui hari-hari , semua ini berkat do'a dan air mata disetiap sujud kepada Allah SWT. Skripsi ini wahyu pesembahkan untuk Ayah dan Ibu tercinta.

Untuk Kakakku “Sri Dewi Purnama, S.Pd” Abang iparku “Yazuli” dan keponakanku “Abraham Wahid” terima kasih atas segala kasih sayang, semangat, hiburan serta dukungan yang kalian berikan yang menjadikan ku kuat disetiap langkah ku. Dan aku ucapkan terimakasih untuk keluarga dan kerabat-kerabatku yang tidak bisa aku sebutkan satu persatu yang telah mendoakan dan memberikan semangat untukku.

Teruntuk semua dosen dan staf Universitas Perintis Indonesia terimakasih untuk ilmu yang sangat berarti semoga berguna didunia dan akhirat. Teristimewa kepada Ibu Dr. apt. Eka Fitrianda, M.Farm dan Ibu apt. Ringga Novelni, M. Farm, sebagai pembimbing yang telah banyak membimbing saya dengan penuh kesabaran dari awal sampai saat ini serta Ibu Hj. apt. Diana Agustin, MM, M.Si sebagai pembimbing akademik yang sudah sangat membantu, membimbing serta menasehati wahyu selama ini.

Untuk Ades “Sri Oktavia” terimakasih banyak atas dukungan selama ini mulai dari awal sampai mendapatkan gelar sarjana. Do'a ku untukmu semoga kamu bisa selalu sukses disetiap nafas perjuanganmu dalam menggapai cita-citamu.

Untuk teman-temanku “Angkatan 15 (Quindecim)” terimakasih telah memberikan semangat, dukungan, nasehat dan membantu penulis dalam menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi ini. Dan juga memberikan banyak kenangan suka dan duka selama kita kenal hingga saat ini dan semoga kita selalu menjadi keluarga.

Terimakasih ya Allah karena engkau telah mempertemukanku kepada mereka yang selalu setia menemaniku disini, semoga kita semua bisa mendapatkan apa yang kita cita-citakan. Aamiin ya robbal alamin.

From: Wahyu Huznuli Khoiri, S.Farm

KATA PENGANTAR



Puji syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya yang tiada henti-hentinya. Sehingga penulis telah dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “**EFEK PENYEMBUHAN EKSTRAK DAUN KIRINYUH (*Chromolaena Odorata L.*) TERHADAP LUKA DIABETES PADA TIKUS PUTIH (*Rattus Norvegicus*)**”. Skripsi ini dimaksudkan sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan program pendidikan sarjana strata satu di Universitas Perintis Indonesia.

Penulis sadar bahwa dalam penulisan skripsi ini sangat jauh dari kata sempurna dan tidak akan terwujud tanpa partisipasi dan dukungan yang tak terhingga dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Bapak PLT Dr. (Cand) Yendrizal Jafri S.Kp, M.Biomed selaku Rektor Universitas Perintis Indonesia.
2. Ibu Dr. apt. Eka Fitrianda, M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia.
3. Ibu apt. Revi Yenti, M. Si selaku ketua Prodi S1 Farmasi Universitas Perintis Indonesia.
4. Ibu Dr. apt. Eka Fitrianda, M.Farm dan ibu apt. Ringga Novelni, M.Farm selaku dosen pembimbing saya yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan saya bimbingan, ilmu, inspirasi nasehat dan

pengarahan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan skripsi ini.

5. Ibu Hj. apt. Diana Agustin, MM, M.Si selaku Pembimbing akademik, yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam kegiatan akademis penulis di Universitas Perintis Indonesia.
6. Bapak dan Ibu Dosen Program Studi Universitas Perintis Indonesia yang telah mendidik dan memberikan ilmu selama ini kepada penulis dan Staf Karyawan/karyawati serta analis labor Universitas Perintis Indonesia.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda atas segala kebaikan yang telah Bapak dan Ibu berikan. Penulis berharap semoga skripsi ini menjadi sumbangan yang bernilai ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi kita semua. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi perbaikan penyempurnaan skripsi ini. Akhirnya, hanya kepada Allah SWT penulis serahkan segalanya mudah-mudahan dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan umumnya bagi kita semua.

Padang, Maret 2021

Penulis

ABSTRAK

Daun kirinyuh secara ilmiah telah terbukti memiliki aktivitas penyembuhan beberapa jenis luka seperti luka eksisi dan luka bakar. Namun hingga saat ini belum ada data mengenai efek penyembuhannya pada luka diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun kirinyuh dengan peningkatan dosis dalam penyembuhan luka diabetes pada tikus putih yang diinduksi aloksan. Dua puluh lima ekor tikus putih di bagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol (vaselin), kelompok pembanding (Salep Betadine), kelompok ekstrak konsentrasi 10%, kelompok ekstrak konsentrasi 15%, dan kelompok ekstrak konsentrasi 20% yang diinduksi aloksan. Setelah tikus dinyatakan diabetes lalu tikus di lukai pada daerah punggung. pemberian perlakuan kelompok dilakukan selama 14 hari. Pengukuran luka dilakukan pada hari ke-7 dan hari ke-14. Berdasarkan uji ANOVA dua arah menunjukkan bahwa hari dan kelompok berpengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka diabetes, kelompok perlakuan yang memiliki efek penyembuhan luka yang paling baik adalah kelompok dengan pemberian ekstrak daun kirinyuh 20%.

Kata kunci : Ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena odorata L.*), Luka diabetes, aloksan.

ABSTRACT

Kirinyuh leaves have been scientifically proven to have healing activities for several types of wounds such as excision wounds and burns. However, until now there is no data regarding its healing effect on diabetic wounds. This study aims to determine the effect of kirinyuh leaf ethanol extract with increasing doses in healing diabetic wounds in alloxan-induced rats. Twenty-five white rats were divided into 5 groups, namely the control group (vaseline), the comparison group (Betadine Salve), the 10% concentration extract group, the 15% concentration extract group, and the 20% concentration extract group induced by alloxan. After the rats were declared diabetic, the rats were injured on the back. giving group treatment was carried out for 14 days. Wound measurements were carried out on day 7 and day 14. Based on the two-way ANOVA test, it showed that day and group had a significant effect on diabetic wound healing, the treatment group that had the best wound healing effect was the group with 20% kirinyuh leaf extract.

Key words : Ethanol extract of kirinyuh leaves (*Chromolaena Odorata L.*), diabetic wounds, alloxan.

DAFTAR ISI

JUDUL
PERNYATAAN ORSINALITAS DAN PENYERAHAN HAK CIPTA.....	i
PENGESAHAN	ii
PESEMBAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Tinjauan Botani Tumbuhan Kirinyuh	3
2.1.1 Klasifikasi	3
2.1.2 Morfologi	3
2.2 Kandungan Kimia	4
2.2.1 Flavonoid	4
2.2.2 Steroid.....	5
2.3 Kegunaan.....	5
2.4 Tinjauan Farmakologi Daun Kirinyuh	5
2.5 Diabetes Melitus.....	5
2.5.1 Defenisi.....	5
2.5.2 Klasifikasi	6
2.5.3 Patofisiologi.....	7
2.5.4 Etiologi	8
2.5.5 Epidemiologi.....	9
2.5.6 Gejala	10
2.5.7 Diagnosa	10
2.5.8 Komplikasi.....	11
2.5.9 Tatalaksana Terapi.....	12
2.6 Luka Diabetes Mellitus	17
2.6.1 Pengertian	17
2.6.2 Patofisiologi.....	17
2.6.3 Klasifikasi	18
2.6.4 Penatalaksanaan	19
2.7 Luka.....	20
2.7.1 Pengertian Luka	20
2.7.2 Klasifikasi Luka.....	21
2.7.3 Penyembuhan Luka	22
2.7.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka.....	24
BAB III. METODE PENELITIAN	26
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2 Alat dan Bahan	26

3.2.1 Alat	26
3.2.1 Bahan	26
3.2.3 Hewan Percobaan	26
3.3 Prosedur Penelitian.....	27
3.3.1 Pengambilan Sampel	27
3.3.2 Identifikasi Sampel	28
3.4 Metode Penelitian.....	28
3.4.1 Persiapan Hewan Percobaan.....	28
3.4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh.....	28
3.4.3 Cara Pembuatan Ekstrak 10%, 15%, dan 20%	29
3.4.4 Evaluasi Ekstrak Daun Kirinyuh	29
3.4.5 Penetapan Kadar Aloksan.....	32
3.5 Metode Pengujian Penyembuhan Luka Diabetes.....	32
3.5.1 Perlakuan	32
3.5.2 Parameter yang Diukur Pada Penyembuhan Luka	34
3.5.2.1 Persentase Luas Penyembuhan Luka	34
3.5.2.2 Waktu Epitelisasi.....	34
3.6 Hispatologi	34
3.6.1 Prosesing Jaringan	34
3.6.2 Pewarnaan Hematoksin-eosin	35
3.6.3 Pemeriksaan Mikroskopi Sediaan Hispatologi	35
3.6.4 Pemeriksaan Jumlah Fibroblast dan Re-epitelisasi.....	36
3.7 Analisis Data	36
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	37
4.1 Hasil Penelitian	37
4.2 Pembahasan.....	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daun Kirinyuh	54
Lampiran 2. Surat Identifikasi.....	55
Lampiran 3. Surat Kaji Etik	56
Lampiran 4. Skema Kerja	57
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Ekstrak	60
Lampiran 6. Perhitungan	61
Lampiran 7. Hasil Pengukuran Diabetes.....	63
Lampiran 8. Hasil Pengamatan Luas Luka Pada Tikus	64
Lampiran 9. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Jaringan Kulit.....	68
Lampiran 10. Hasil Pemeriksaan Sel Fibroblast Dan Reepitelisasi.....	69
Lampiran 11. Hasil Uji Statistik Dengan SPSS23	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Tanaman Kirinyuh.....	3
Gambar 2. Diagram Rata-Rata Persentase Luas Penyembuhan Luka	42
Gambar 3. Diagram Waktu Epitelisasi.....	43
Gambar 4. Hispatologi Efek Ekstrak Daun Kirinyuh Pada Kulit Tikus	44
Gambar 5. Tanaman Kirinyuh.....	54
Gambar 6. Daun Kirinyuh.....	54
Gambar 7. Perbandingan.....	54
Gambar 8. Identifikasi Sampel.....	55
Gambar 9. Ethical Clearance.....	56
Gambar 10. Skema Kerja	57
Gambar 11. Skema Perlakuan Hewan Coba	58
Gambar 12. Skema Kerja Hispatologi	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kadar Glukosa Darah Normal.....	10
Tabel 2. Klasifikasi Texas.....	18
Tabel 3. Klasifikasi Wagner Meggit	19
Tabel 4. Cara Pembuatan Ekstrak 10%, 15%, dan 20%.	29
Tabel 5. Skor Dan Kriteria Jumlah Sel Fibroblast Dan Reepitelisasi	36
Tabel 6. Hasil Pemeriksaan Organoleptis	60
Tabel 7. Hasil Uji Skrining	60
Tabel 8. Hasil Randemen	61
Tabel 9. Hasil Kadar Abu	61
Tabel 10. Hasil Susut Pengerinan	62
Tabel 11. Hasil Pengukuran Diabetes	63
Tabel 12. Bentuk Luka Awal, Hari Ke-7 dan Hari Ke-14	64
Tabel 13. Waktu Epitelisasi	65
Tabel 14. Hasil Pengukuran Penyembuhan Luka	66
Tabel 15. Hasil Uji Kolagen.....	68
Tabel 16. Skor Sel Fibroblast.....	69
Tabel 17. Skor Reepitelisasi.....	69
Tabel 18. Hasil Descriptive Statistic Persentase Penyembuhan Luka	70
Tabel 19. Test of Between-Subjects Effects Persentase Penyembuhan Luka	72
Tabel 20. Hasil Uji Lanjut Duncan Persentase Penyembuhan Luka	73

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes militus (DM) merupakan penyakit metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Menurut Internasional Diabetes Fedration (IDF, 2015) terdapat 382 juta orang yang hidup dengan DM di dunia pada tahun 2013 dan diperkirakan jumlah tersebut akan meningkat menjadi 592 juta orang di tahun 2035. Kasus DM di Indonesia berada pada peringkat ke-9 dengan jumlah sekitar 6.963500 penderita dengan angka kematian 147.390 pada kelompok usia 20-79 tahun (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014; Suyono, 2015).

Sebanyak 25% penderita DM mengalami luka diabetes dan 85% diantaranya mengalami amputasi. Hal tersebut dapat terjadi karena 50% penderita DM mengalami neuropati yaitu kehilangan sensitifitas di daerah seperti tidak dapat merasakan panas, dingin, ataupun nyeri. Hilangnya sensitifitas tersebut akan menyebabkan penurunan terhadap benda yang dapat melukai kaki yang dapat memicu terjadinya luka dan infeksi. Di sisi lain, peningkatan kadar gula darah juga akan menghambat kerja dari leukosit sehingga luka akan menjadi ulkus dan terjadi perluasan (Chin & Boulton, 2009; Sari, 2015).

Selama ini, sejumlah jenis tumbuhan telah digunakan secara tradisional sebagai obat luka, salah satunya adalah daun Kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*). Daun segar kirinyuh atau rebusannya telah digunakan oleh praktisi obat tradisional untuk pengobatan luka bakar manusia, luka jaringan lunak, luka borok, luka bakar, luka pasca melahirkan dan juga untuk pengobatan gigitan lintah, gangguan pencernaan dan infeksi kulit (Panyaphu *et al*, 2011). Ekstrak air dari

daun kirinyuh mengandung berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, fenol, tanin, steroid, saponin serta minyak esensial (Inya-agma *et al*, 1987; Yuliani, 2012).

Daun kirinyuh secara ilmiah telah terbukti memiliki aktivitas penyembuhan beberapa jenis luka seperti luka eksisi dan luka bakar (Kumar *et al*, 2007; Marks *et al*, 2008). Namun hingga saat ini belum ada data mengenai efek penyembuhannya pada luka diabetes. Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti ingin melihat apakah ekstrak etanol daun kirinyuh dapat menyembuhkan luka pada tikus diabetes.

1.2 Perumusan Masalah

1. Apakah ekstrak daun kirinyuh dapat meningkatkan proses penyembuhan luka diabetes?
2. Apakah peningkatan dosis ekstrak daun kirinyuh dapat meningkatkan proses penyembuhan luka diabetes?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah ekstrak etanol daun kirinyuh dapat meningkatkan proses penyembuhan luka diabetes
2. Untuk mengetahui apakah peningkatan dosis dapat meningkatkan proses penyembuhan luka diabetes

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat mengembangkan ilmu pengetahuan tentang daun kirinyuh.
2. Dapat menambah pengetahuan dan wawasan penulis mengenai penelitian terhadap aktivitas ekstrak daun kirinyuh dalam menyembuhkan luka diabetes.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Botani Tumbuhan Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.)

2.1.1 Klasifikasi

Klasifikasi tumbuhan kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) sebagai berikut (ITIS, 2010):

Kingdom	: Plantae Super D
Divisi	: Spermatophyta
Phylum	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Asteridae
Ordo	: Asterales
Famili	: Asteraceae
Genus	: <i>Chromolaena</i>
Spesies	: <i>Chromolaena odorata</i> L. King & H.E. Robins.

2.1.2 Morfologi



Gambar 1. Daun Kirinyuh *C. odorata* L. King & H.E. Robins. (Nasution, 1986)

Tanaman kirinyuh merupakan tanaman perdu yang tumbuh tegak dan bercabang banyak. Tinggi tumbuhan kirinyuh sekitar 2-6 m. Diameter batang (*Chromolaena odorata L.*) sekitar 2 cm (Heyne, 1987). Daun tunggal, berhadapan, bulat telur, tepi bergerigi, ujung dan pangkal runcing, permukaan berbulu halus pertulangan menyirip, berwarna hijau muda dengan panjang 4-5 cm dan lebar 1-1,5 cm, serta bertangkai pendek. Bunga majemuk, malai, tumbuh di ujung batang, kelopak bentuk lonceng dan mahkota bunga berbentuk jarum. Buah kecil, berbulu coklat kehitaman dengan biji berbentuk jarum, kecil dan berwarna hitam (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006).

2.2 Kandungan Kimia

Kirinyuh merupakan salah satu jenis tumbuhan dari famili Asteraceae. Daunnya mengandung beberapa senyawa utama seperti tanin, fenol, flavonoid, saponin dan steroid. Minyak essensial dari daun kirinyuh memiliki kandungan α pinen, cadinen, kampora, limonen, β -karyopilen dan candinol isomer (Benjamin *et al*, 1987)

2.2.1 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polar yang umumnya mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, methanol, butanol, dan aseton (Markham, 1998). Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol, mempunyai sifat menghambat pertumbuhan virus, bakteri dan jamur. Senyawa-senyawa flavonoid umumnya bersifat antioksidan dan banyak yang telah digunakan sebagai salah satu komponen bahan baku obat-obatan. Bahwa senyawa flavonoid dan senyawa turunannya memiliki dua fungsi fisiologis tertentu yaitu sebagai bahan kimia

untuk mengatasi serangan penyakit sebagai antibakteri dan anti virus bagi tanaman (Khunaifi, 2010)

2.2.2 Steroid

Steroid adalah senyawa triterpenoid yang kerangka dasarnya system cincin siklopentanoperhidropentantren. Senyawa ini tersebar luas di alam dan mempunyai fungsi biologis yang sangat penting misalnya untuk antiinflamasi (Arifin *et al*, 2003)

2.3 Kegunaan

Secara tradisional daun kirinyuh digunakan sebagai obat dalam penyembuhan luka, obat kumur untuk pengobatan sakit pada tenggorokan, obat batuk, obat malaria, antimikroba, sakit kepala, antidiare, astringen, antispasmodik, antihipertensi, anti inflamasi, dan diuretik (Vital and Rivera, 2009). Daun kirinyuh juga telah diaplikasikan pada manusia untuk membantu pembekuan darah akibat luka bisul atau borok (Hadiroseyani *et al*, 2005).

2.4 Tinjauan Farmakologi Daun Kirinyuh

kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) dimanfaatkan sebagai obat luka bakar, penyembuhan luka, infeksi kulit, antimalaria, antihipertensi, antiprotozoa, antibakteri, antijamur, antiinflamasi (Vital dan Rivera, 2009).

2.5 Diabetes Melitus (DM)

2.5.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelainan klinis metabolik ditandai oleh adanya hiperglikemia akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif (Suyono, 2015).

2.5.2 Klasifikasi

Klasifikasi DM menurut American Diabetes Association (ADA) tahun

2009 terdapat 4 jenis DM yaitu :

1. DM tipe 1 yaitu adanya destruksi pada sel β pankreas yang disebabkan oleh penyakit autoimun. Sel β pankreas merupakan penghasil insulin, apabila terjadi kerusakan maka produksi insulin akan menurun dan kadar glukosa dalam tubuh akan meningkat .
2. DM tipe 2 yaitu DM yang disebabkan oleh resistensi insulin yaitu kondisi otot, lemak, dan sel hati tidak menggunakan insulin secara efektif. Pada DM ini terjadi penurunan kemampuan insulin di jaringan perifer dan disfungsi sel β sehingga pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengatasi resistensi insulin.
3. Diabetes dalam kehamilan terjadi karena peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa. Pada kondisi ini terjadi peningkatan resistensi insulin. Pada umumnya terjadi pada trimester kedua atau ketiga.
4. DM tipe lainnya yakni penderita yang mengalami hiperglikemia karena kelainan genetik fungsi sel β pankreas, kelainan genetik kerja insulin, endokrinopati, pengaruh obat/zat kimia, sindroma genetik lainnya seperti syndromdown, syndromklineferter, syndromturner, dan sebagainya (Suyono, 2015)

2.5.3 Patofisiologi

a. Patofisiologi DM tipe 1

Terjadinya DM tipe 1 utamanya disebabkan oleh defisiensi insulin. Defisiensi insulin dapat menyebabkan gangguan metabolisme lipid, protein, dan glukosa (Ozougwueta, 2013). Gangguan metabolisme lipid terjadi karena meningkatnya asam lemak bebas dan benda keton sehingga penggunaan glukosa berkurang dan menyebabkan hiperglikemia. Gangguan metabolisme protein terjadi karena meningkatnya kecepatan proteolisis yang menyebabkan asam amino dalam plasma tinggi dan peningkatan proses katabolisme protein. Gangguan metabolisme glukosa terjadi karena peningkatan proses glukoneogenesis sehingga glukosa hepatik meningkat.

b. Patofisiologi DM tipe 2

Terjadinya DM tipe 2 utamanya disebabkan oleh resistensi insulin. Selain itu, terjadinya DM tipe 2 bisa terjadi karena resistensi insulin dan defisiensi insulin (Ozougwueta, 2013).

Umumnya patofisiologi DM tipe 2 dipengaruhi oleh beberapa keadaan yaitu:

- 1) Resistensi insulin dikarenakan obesitas dan penuaan (Fatimah, 2015).
- 2) Disfungsi sel β pankreas sehingga menyebabkan defisiensi insulin yang terjadi melalui 3 jalur yaitu (Fatimah, 2015) :
 - a) Pengaruh luar yang menyebabkan rusaknya sel β pankreas seperti virus dan zat kimia.
 - b) Penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas.
 - c) Kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer.

- 3) Terjadinya peningkatan glukosa hepatic yang tidak disertai kerusakan sel β pankreas. Resistensi insulin dan defisiensi insulin merupakan penyebab utama DM tipe 2. Terjadinya lipolisis dan peningkatan glukosa hepatic merupakan karakteristik dari resistensi insulin (Dipiroetal, 2015).

2.5.4 Etiologi

Kombinasi antara faktor genetik, faktor lingkungan, resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan penyebab DM tipe 2. Faktor lingkungan yang berpengaruh seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, stres, dan pertambahan umur (KAKU, 2010). Faktor risiko juga berpengaruh terhadap terjadinya DM tipe 2.

Beberapa faktor risiko diabetes melitus tipe 2 antara lain berusia ≥ 40 tahun, memiliki riwayat prediabetes (A1C 6,0 % - 6,4 %), memiliki riwayat diabetes melitus gestasional, memiliki riwayat penyakit vaskuler, timbulnya kerusakan organ karena adanya komplikasi, penggunaan obat seperti glukokortikoid, dan dipicu oleh penyakit seperti HIV serta populasi yang berisiko tinggi terkena diabetes mellitus seperti penduduk Aborigin, Afrika, dan Asia (Ekoe *et al*, 2013).

Klasifikasi etiologi diabetes melitus adalah sebagai berikut (Perkeni, 2011):

- a. Tipe 1 (destruksi sel β).
- b. Tipe 2 (dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif, dan disertai resistensi insulin).
- c. Diabetes tipe lain, yaitu:
 - 1) Defek genetik fungsi sel β
 - 2) Defek genetik kerja insulin
 - 3) Penyakit eksokrin pankreas

- 4) Endokrinopati
- 5) Pengaruh obat
- 6) Infeksi
- 7) Immunologi
- 8) Sindrom genetik lain seperti sindrom down

d. Diabetes melitus gestasional.

2.5.5 Epidemiologi

Kasus diabetes tipe 1 terjadi sebesar 10 % dari keseluruhan kasus diabetes melitus, sedangkan kasus diabetes tipe 2 terjadi sebesar 90% dari keseluruhan kasus diabetes. Kasus diabetes idiopatik atau tidak diketahui penyebabnya terjadi sekitar 1 – 2 % kasus (Dipiro *et al*, 2015).

Penderita diabetes di Indonesia adalah pasien dengan rentang usia 20-79 tahun yaitu sekitar 9.116.030 orang dan 4.854.290 orang diantaranya tidak terdiagnosa. Jumlah penderita diabetes akan terus bertambah setiap tahunnya, bahkan pada tahun 2035 diperkirakan jumlah penderita diabetes meningkat hingga 205 juta orang (IDF, 2014).

Penderita diabetes di Indonesia adalah pasien dengan rentang usia 20-79 tahun yaitu sekitar 10 juta orang dan 5.286.200 orang diantaranya tidak terdiagnosa. Jumlah penderita diabetes akan terus bertambah setiap tahunnya, bahkan pada tahun 2040 diperkirakan jumlah penderita diabetes meningkat hingga 16,2% (IDF, 2015).

2.5.6 Gejala

Beberapa gejala DM tipe 2 yaitu sering berkemih (poliuria), meningkatnya rasa haus (polidipsia), banyak makan (polifagia), kehilangan berat badan secara drastis, pandangan kabur, dan merasa kelelahan (fatigue). Selain itu, ditandai dengan sering buang air kecil pada malam hari (nokturia) dan lesu (lethargy) (Dipiro *et al*, 2015).

Gejala yang dikeluhkan pada penderita antara lain kesemutan, penurunan berat badan, serta 3 gejala khas DM yaitu polidipsia, poliuria, dan polifagia (Hakim *et al*, 2010 dalam Fatimah, 2015)

2.5.7 Diagnosa

Apabila penderita telah menunjukkan gejala diabetes melitus yang khas yaitu poliuria dan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu diperiksa >200 mg/dl telah cukup untuk menegakkan diagnosa diabetes mellitus. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa >126 mg/dl dapat juga digunakan sebagai patokan diabetes mellitus (Ratimanjari, 2011) (Tabel 1.).

Tabel 1. Kadar glukosa darah normal, prediabetes, dan diabetes mellitus

Kelompok	Glukosa darah puasa (mg/dl)	Glukosa darah 2 jam setelah makan (mg/dl)
Normal	<100	<140
Pradiabetes	100-125	140-199
Diabetes Mellitus	>126	>200

(Sumber: Dipiro *et al*, 2015)

2.5.8 Komplikasi

Komplikasi akan mempengaruhi berbagai organ dan sering terjadi pada pasien DM tipe 2 karena tingginya kadar glukosa dalam darah. Komplikasi DM tipe 2 ada yang bersifat akut dan kronis. Diabetes ketoasidosis, hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia merupakan komplikasi akut, sedangkan komplikasi kronis yang bersifat menahun, yaitu (Audehm *et al*, 2014 dan Perkeni, 2011):

a. Makroangiopati, ditandai dengan komplikasi pada pembuluh darah besar seperti otak dan jantung. Selain itu, sering terjadi penyakit arteri perifer.

b. Mikroangiopati, ditandai dengan komplikasi pada pembuluh darah kecil.

Terdapat 2 bentuk komplikasi mikroangiopati, yaitu:

1) Retinopati, yaitu gangguan penglihatan bahkan sampai kebutaan pada retina mata. Selain itu, gangguan lainnya seperti kebutaan, makulopati (meningkatnya cairan di bagian tengah retina), katarak, dan kesalahan bias (adanya perubahan ketajaman lensa mata yang dipengaruhi oleh konsentrasi glukosa dalam darah) (Perkeni, 2011).

2) Nefropatidiabetik, yaitu komplikasi yang ditandai dengan kerusakan ginjal sehingga racun didalam tubuh tidak bisa dikeluarkan dan proteinuria (terdapat protein pada urin) (Ndraha, 2014).

c. Neuropati, yaitu komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM tipe 2 yang ditandai dengan hilangnya sensasi distal dan berisiko tinggi mengalami amputasi. Selain itu, sering dirasakan nyeri pada malam hari, bergetar dan kaki terasa terbakar (Perkeni, 2011). Penyempitan pembuluh darah pada jantung merupakan ciri dari penyakit pembuluh darah perifer yang diikuti dengan neuropati (Ndraha, 2014).

2.5.9 Tatalaksana Terapi

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia atau Perkeni (2011), terdapat 4 pilar dalam penatalaksanaan DM tipe 2 yaitu edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani, dan intervensi farmakologis. Pada segi edukasi seperti memberikan pengetahuan pemantauan glukosa mandiri. Pada segi terapi gizi medis seperti pengaturan makan yang benar dan tepat baik dalam hal jadwal, jenis serta jumlah makanan. Pada segi latihan jasmani, melakukan latihan sekitar 3-4 kali dalam seminggu dengan durasi kurang lebih 30 menit. Intervensi farmakologis dilakukan apabila sasaran glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama 2-4 minggu. Intervensi farmakologis yang diberikan dapat berbentuk oral maupun suntikan.

a. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi lima golongan, yaitu:

1) Pemicu sekresi insulin

a) Sulfonilurea

Mekanisme aksi sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin endogen dengan cara berikatan dengan reseptor sulfonilurea spesifik pada sel β pankreas. Sulfonilurea yaitu mampu menurunkan kadar A1C sekitar 0,8 %. Contoh obat golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid, klorpropamid, glimepirid, dan gliburid. Efek samping golongan sulfonilurea adalah hipoglikemia, ruam, diare, muntah. Penggunaan glibenklamid dan glimepirid pada pasien yang berusia tua dan pasien dengan komplikasi

neuropati atau nefropati memiliki risiko besar mengalami hipoglikemia (Audehm *et al*, 2014; Harper, 2013).

b) Glinid

Glinid memiliki mekanisme aksi yang sama dengan golongan sulfonilurea yaitu meningkatkan sekresi insulin. Glinid mampu menurunkan nilai A1C sekitar 0,7 %. Contoh obat golongan ini adalah repaglinid dan nateglinid. Efek samping hipoglikemia golongan glinid lebih ringan daripada sulfonilurea karena durasinya pendek (Audehmetal., 2014 dan Harper, 2013).

2) Meningkatkan sensitivitas terhadap reseptor insulin

a) Tiazolidindion

Mekanisme aksi golongan tiazolidindion adalah meningkatkan sensitivitas reseptor insulin di jaringan dan hati dengan berikatan pada peroxisome proliferativ eactivated receptor gamma (PPAR). Tiazolidindion mampu menurunkan nilai A1C sekitar 0,8 %. Contoh obat golongan ini adalah pioglitazon. Efek samping umum golongan tiazolidindion yaitu gagal jantung, patah tulang, dan retensi cairan (Audehm *et al*, 2014; Harper, 2013).

3) Menghambat glukoneogenesis

a) Biguanid

Mekanisme aksi golongan biguanid adalah mengurangi produksi glukosa hati atau disebut glukoneogenesis. Contoh obat golongan ini yaitu metformin. Golongan obat ini dikontra indikasikan pada pasien DM tipe 2 yang mengalami gangguan ginjal dengan nilai

GFR < 30 mL/menit dan gangguan hati. Metformin biasanya diresepkan untuk pasien DM tipe 2 yang mengalami obesitas. Metformin mampu menurunkan nilai A1C sekitar 1,0-1,5%. Efek samping metformin adalah gangguan gastrointestinal seperti diare dan kram perut. Selain itu, metformin juga menyebabkan mual sehingga diberikan pada saat makan atau sesudah makan (Harper *et al*, 2013; Nathan *et al*, 2009).

4) Penghambat absorpsi glukosa: penghambatan *alfa glukosidase*

Mekanisme aksi golongan ini adalah mengurangi absorpsi glukosa di usus halus. Contoh obatnya yaitu akarbose. Akarbose mampu menurunkan nilai A1C sebesar 0,6 %. Efek samping yang sering terjadi adalah kembung dan flatulens (Perkeni, 2011).

5) DPP-IV inhibitor

Sel L di mukosa usus menghasilkan hormon peptida GLP-1, perangsang kuat pelepasan insulin dan menghambat sekresi glukagon (Perkeni, 2011). Mekanisme aksi golongan obat ini adalah menghambat enzim DPP-IV sehingga meningkatkan GIP dan GLP-1 dalam bentuk aktif dalam sirkulasi darah yang pada akhirnya akan memperbaiki sekresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah linagliptin dan sitagliptin. Obat tersebut mampu menurunkan nilai A1C sebesar 0,7 %. Meningkatkan kontrol postprandial dan jarang terjadi pankreatitis. Apabila pasien memiliki gangguan ginjal dengan nilai GFR < 60 ml/min/1,73 m² maka dosis sitagliptin harus

dikurangi, kecuali linagliptin (Audehm *et al*, 2014; Harper *et al*, 2013).

b. Insulin dan agonis GLP-1

1) Insulin Terapi dengan menggunakan insulin diperlukan dalam keadaan berikut ini (Perkeni, 2011):

- a) Penurunan berat badan yang cepat
- b) Ketoasidosis diabetik
- c) Hiperglikemia berat yang disertai ketosis
- d) Hiperglikemia dengan asidosis laktat
- e) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik
- f) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal
- g) Stress berat seperti infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke

Berdasarkan jenis dan lama kerja insulin, maka insulin dibagi dalam beberapa jenis, yaitu (Dipiro *et al*, 2015; Perkeni, 2011):

- a) Insulin aksi cepat (rapid acting insulin) adalah insulin yang memiliki durasi aksi yang pendek dan diserap dengan cepat. Insulin tipe ini diberikan saat 10 menit pasien sedang makan karena insulin memiliki efikasi yang baik dalam menurunkan kadar glukosa postprandial serta meminimalkan efek hipoglikemia. Insulin lisipro, insulin glisine, dan insulin aspart merupakan contoh rapid acting insulin.
- b) Insulin aksi pendek (short acting insulin) adalah insulin yang onsetnya pendek, diberikan secara subkutan dan digunakan 30 menit sebelum makan untuk mencapai target glukosa darah

postprandial yang optimal dan untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Insulin reguler merupakan contoh short acting insulin.

c) Insulin aksi menengah (inter mediate acting insulin) memiliki onset 2-4 jam dan durasi aksi 8-12 jam. NPH (neutral protamine hagedorn) merupakan contoh inter mediate acting insulin. NPH yang diberikan pada jam tidur dapat menimbulkan hipoglikemia nokturnal.

d) Insulin aksi panjang (long acting insulin) memiliki puncak aksi yang relatif rendah. Insulin glargine dan insulin detemir merupakan contoh long acting insulin. Efek hipoglikemia nokturnalnya lebih ringan.

2) Agonis reseptor GLP-1 (glucagon-like peptide-1) Mekanisme aksi golongan obat ini yaitu berikatan dengan reseptor GLP-1 sehingga meningkatkan sekresi insulin. Contoh obat golongan ini adalah liraglutid. Agonis reseptor GLP-1 mampu menurunkan nilai A1C sebesar 1,0 %. Efek samping yang mungkin terjadi adalah kehilangan berat badan, mual dan muntah (Audehm *et al*, 2014; Harper *et al*, 2013).

2.6 Luka Diabetes Melitus

2.6.1 Pengertian

Luka pada penderita diabetes dapat terjadi karena komplikasi dari DM yang tidak tertangani yaitu adanya gangguan mikrovaskular berupa neuropati, nefropati, dan retinopati. Penderita DM akan kehilangan sensitivitas di daerah tertentu sehingga kewaspadaan terhadap benda-benda yang dapat melukai tubuh berkurang. Selain itu, kondisi hiperglikemi menghambat kerja leukosit dalam mengatasi infeksi. Penurunan sirkulasi darah pada daerah tersebut juga dapat menghambat proses penyembuhan luka yang mengakibatkan kuman masuk ke dalam luka dan terjadi infeksi. Luka akan menjadi ulkus dan terjadi perluasan bila tidak diobati (Nurlitasari, 2015).

2.6.2 Patofisiologi

Terjadinya luka pada penderita diabetes diawali adanya hiperglikemia pada penyandang DM yang menyebabkan kelainan neuropati baik neuropatisensorik, motorik, maupun autonomik dan kelainan pembuluh darah. Kondisi tersebut akan menyebabkan gangguan fungsi sel imun, respon inflamasi menjadi tidak efektif, disfungsi sel endotel, gangguan neovaskularisasi, penurunan sintesis kolagen, memburuknya epitelisasi dan penurunan proses angiogenesis pada fase proliferasi serta fibroblas yang tidak membentuk ekstraseluler matriks secara maksimal hal ini menyebabkan kurangnya sirkulasi darah dan oksigen ke daerah luka sehingga luka sulit sembuh dan mudah terjadi perluasan ulkus (Agustina, 2011; Waspadji, 2015).

2.6.3 Klasifikasi

Luka pada penderita diabetes dapat diklasifikasi dengan metodeklasifikasi sebagai berikut :

a. Klasifikasi Texas

Klasifikasi luka pada penderita diabetes berdasarkan TEXAS ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Luka Pada Penderita Diabetes TEXAS

Tingkat				
Stadium	0	1	2	3
A	Tanpa Tukak atau pasca tukak, kulit intak/utuh tulang	Luka Superfisial tidak sampai tendon atau kapsul sendi	Luka sampai tendon atau kapsul sendi	Luka sampai tulang/sendi
B	Dengan infeksi			
C	Dengan iskemik			
D	Dengan infeksi dan iskemik			

(Sumber: kartika, 2017)

b. Klasifikasi Wagner Meggit

Klasifikasi luka pada pendrita diabetes berdasarkan Wagner Meggit ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Klasifikasi Luka Pada Penderita Diabetes Wagner Meggit

Derajat 0	Simptom pada kaki seperti nyeri
Derajat 1	Ulkus superficial
Derajat 2	Ulkus dalam
Derajat 3	Ulkus sampai mengenai tulang
Derajat 4	Gangren telapak kaki
Derajat 5	Gangren seluruh kaki

(Sumber: kartika, 2017)

2.6.4 Penatalaksanaan

Pengelolaan luka pada penderita diabetes dapat dibagi mejadi 2 kelompok besar yaitu pencegahan terjadinya luka pada penderita diabetes dan terjadinya ulkus (pencegahan primer sebelum terjadi perlukaan pada kulit) dan pencegahan agar tidak terjadi kecacatan yang lebih parah (pencegahan sekunder dan pengelolaan ulkus gangren yang sudah terjadi) (Waspadji, 2015).

a. Pencegahan primer

Penyuluhan cara terjadinya kaki diabetes sangat penting, harus selalu dilakukan setiap saat. Berbagai usaha pencegahan sesuai dengan tingkat risiko dengan melakukan pemeriksaan dini setiap ada luka pada kaki secara mandiri ataupun ke dokter terdekat (Kartika, 2017).

b. Pencegahan sekunder

Menurut Waspadji (2015), pengelolaan holistik ulkus/gangren diabetes kerja sama multi disiplin sangat diperlukan. Berbagai hal harus ditangani dengan baik dan dikelola bersama, meliputi :

1. *Woundcontrol*

Dengan melakukan debridement dan dressing bertujuan mengurangi jaringan nekrotik, sehingga akan mengurangi produksi pus/cairan dari ulkus/gangren

2. *Microbiologicalcontrol-infectioncontrol*

Pemberian antibiotik untuk mengontrol infeksi pada luka

3. *Mechanicalcontrol-pressurecontrol*

Jika luka terdapat di kaki dan tetap dipakai untuk berjalan (menahan berat badan/weight bearing) dimana luka selalu mendapat tekanan sehingga akan menghambat proses penyembuhan, terutama bila terletak di plantar seperti pada kaki Charcot. Berbagai metode pembedahan dapat dilakukan untuk mengurangi tekanan pada luka seperti:

- a) Dekompresi ulkus/gangren dengan insisi abses
- b) Prosedur koreksi bedah seperti operasi untuk *hammer toe*, *metatarsal headresection*, *Achilles tendon lengthening*, *partialcalcanectomy*

2.7 Luka

2.7.1 Pengertian Luka

Berdasarkan *Wound Healing Society*, luka adalah kerusakan fisik sebagai akibat dari terbukanya atau hancurnya kulit yang menyebabkan ketidakseimbangan fungsi dan anatomi kulit normal (Nagori & Solanki, 2011). Luka didefinisikan sebagai gangguan dari kontinuitas seluler dan anatomi dari jaringan. Luka dapat dihasilkan oleh fisik, kimia, termal, mikroba atau penurunan imunologi terhadap jaringan (Bairy, 2001).

Luka adalah kerusakan dari integritas epitel kulit diikuti dengan terganggunya struktur dan fungsi jaringan normal sebagai akibat dari luka memar, luka lebam, luka koyak, atau luka lecet (Soni & Singhai, 2012).

2.7.2 Klasifikasi Luka

1. Berdasarkan penyebabnya, klasifikasi luka adalah (Ambarwati, 2009) :
 - a. Luka disengaja, contoh : luka terkena radiasi atau luka bedah
 - b. Luka tidak disengaja, dibagi menjadi 2 yaitu :
 - Luka tertutup : luka tertutup jika tidak terjadi robekan
 - Luka terbuka : luka terbuka jika terjadi robekan dan kelihatan seperti luka abrasi, yaitu luka akibat gesekan, luka *puncture*, yakni luka akibat tusukan *hauration* (luka akibat alat-alat peralatan luka).
2. Berdasarkan kedalaman dan luasnya luka (Prabakti, 2005):
 - a. Stadium I : Luka “Superfisial” (Non-Blanching Erythema) : yaitu luka yang terjadi pada lapisan epidermis kulit.
 - b. Stadium II : Luka “Partikal Thickness” : yaitu hilangnya lapisan kulit pada lapisan epidermis dan bagian atas dari dermis, adanya tanda klinis seperti lubang yang dangkal.
 - c. Stadium III : Luka “Full Thickness” : yaitu hilangnya kulit keseluruhan meliputi kerusakan atau nekrosis jaringan subkutan yang dapat meluas sampai bawah tetapi tidak melewati jaringan yang mendasarinya. Luka sampai pada lapisan epidermis, dermis, dan fascia tetapi tidak mengenai otot. Luka timbul secara klinis sebagai suatu lubang yang dalam dengan atau tanpa merusak jaringan sekitarnya.

- d. Stadium IV : Luka “Full Thickness” yang telah mencapai lapisan otot, tendon dan tulang dengan adanya kerusakan yang luas.
3. Berdasarkan waktu penyembuhan luka (Prabakti, 2005) :
- a. Luka akut : luka dengan masa penyembuhan sesuai dengan konsep penyembuhan yang telah disepakati. Kriteria luka akut adalah luka baru, mendadak dan penyembuhannya sesuai dengan waktu yang diperkirakan, contoh: luka sayat, luka bakar, luka tusuk.
 - b. Luka kronis: luka yang mengalami kegagalan dalam penyembuhan, dapat terjadi karena faktor endogen dan eksogen. Pada luka kronik gagal sembuh pada waktu yang diperkirakan, tidak berespon baik terhadap terapi dan punya tendensi timbul kembali, contoh: ulkus dekubitus, ulkus venous dan lain-lain.

2.7.3 Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks dan dinamis karena merupakan suatu kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi saling berkesinambungan (Morison, 2004).

Proses penyembuhan luka memiliki 3 fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi dan maturasi (Morison, 2004).

- a. Fase inflamasi merupakan reaksi tubuh terhadap luka yang dimulai setelah beberapa menit dan berlangsung selama 3 hari setelah cedera. Pada fase inflamasi terjadi vasokonstriksi pada pembuluh darah yang rusak dengan membentuk trombosit dan diperkuat dengan serabut fibrin untuk membentuk bekuan. Pada jaringan yang rusak akan melepaskan histamin dan mediator lain sehingga menyebabkan vasodilatasi pada pembuluh darah yang tidak rusak

untuk memberikan suplai darah ke daerah yang rusak sehingga pada daerah tersebut terasa hangat dan berwarna kemerahan. Permeabilitas kapiler meningkat dan cairan yang kaya protein mengalir ke ruang interstisial, menyebabkan edema lokal dan mungkin kehilangan fungsinya. Leukosit polimorfonuklear dan makrofag bermigrasi keluar dari kapiler dan masuk ke daerah yang rusak sebagai reaksi terhadap agens kemotaktik yang dipicu dengan adanya cedera.

- b. Fase Proliferasi terjadi sekitar 3-24 hari, fibroblas mulai meletakkan substansi dasar dan serabut-serabut kolagen serta pembuluh darah mulai menginfiltrasi luka. Setelah terbentuk kolagen maka akan terjadi peningkatan yang cepat pada kekuatan regangan luka. Kapiler-kapiler dibentuk oleh endotelial, yang disebut angiogenesis dan dengan adanya kapiler baru tersebut maka bekuan fibrin akan dikeluarkan. Tanda-tanda inflamasi mulai berkurang. Granulasi mulai terbentuk dan berwarna merah terang.
- c. Fase maturasi atau remodelling terjadi sekitar 24-365 hari setelah cedera. Hilangnya kulit, sel epitel pada pinggir luka dan sisa-sisa folikel rambut, serta glandula sebacea dan glandula sudorifera, yang diakibatkan oleh cedera membelah dan mulai bermigrasi di atas jaringan granula baru. Dan karena jaringan tersebut hanya bisa bergerak di atas jaringan yang hidup maka mereka lewat dibawah dermis yang mengering. Kontraksi luka disebabkan karena miofibrolas kontraktil yang membantu menyatukan tepi-tepi luka. Terdapat suatu penurunan progresif dalam vaskularitas jaringan parut yang berubah warnanya dari merah kehitaman menjadi putih. Serabut-serabut kolagen mengadakan reorganisasi sehingga kekuatan regangan meningkat.

2.7.4 Faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Menurut Suriadi (2004) faktor yang mempengaruhi pada penyembuhan luka dapat dibagi menjadi dua faktor, yaitu :

1. Faktor sistemik

- **Usia**

Pada usia lanjut proses penyembuhan luka lebih lama dibandingkan dengan usia muda, faktor ini karena kemungkinan adanya proses degenerasi, tidak maksimalnya pemasukan makanan, menurunnya kekebalan dan menurunnya sirkulasi.

- **Nutrisi**

Faktor nutrisi sangat penting dalam penyembuhan luka. Pada pasien yang mengalami penurunan tingkat serum albumin, total limfosit dan transferin adalah menurunkan resiko terhambatnya proses penyembuhan luka. Selain protein, Vitamin A, E dan C juga mempengaruhi dalam proses penyembuhan luka. Kekurangan Vitamin A menyebabkan berkurangnya produksi makrofag yang konsekuensinya menjadi rentan terhadap infeksi dan sintesis kolagen. Defisiensi Vitamin E mempengaruhi produksi kolagen. Sedangkan defisiensi Vitamin C menyebabkan kegagalan fibroblas untuk memproduksi kolagen.

- **Insufisiensi vascular**

Seringkali pada kasus luka ekstremitas bawah seperti luka diabetik, pembuluh arteri dan atau vena kemudian decubitus karena faktor tekanan yang semuanya yang akan berdampak pada penurunan atau gangguan sirkulasi darah

- Obat-obatan

Terutama pada pasien yang menggunakan terapi steroid, kemoterapi dan imunosupresi.

2. Faktor lokal

- Suplai darah

- Infeksi

Infeksi sistemik atau lokal dapat menghambat penyembuhan luka.

- Nekrosis

Luka dengan jaringan yang mengalami nekrosis akan menjadi penghambat dalam proses penyembuhan luka.

- Adanya benda asing pada luka.

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan \pm 3 bulan dari bulan Oktober 2020 sampai bulan Desember 2020 di Laboratorium Farmakologi Universitas Perintis Indonesia Padang, Herbarium Universitas Andalas, Kota Padang, Sumatera Barat.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Kandang tikus, kapas, pencukur bulu, gunting, tabung reaksi, pipet tetes, penggaris, *rotary evaporator*, timbangan digital, timbangan hewan, oven, batang pengaduk, krus, pisau, pinset, erlenmeyer, gelas ukur, beaker glass (®pyrex), penjepit, spatel, sudip, wadah gelap, lumpang, stamfer, cawan penguap, kertas pH meter, krus porselin, plat tetes, pipet 10 mL, labu ukur 10 mL, labu ukur 100 mL, labu ukur 250 mL.

3.2.2 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah makanan tikus, daun kirinyuh, etanol, aquadest, alkohol 70%, alkohol 96%, aloksan, kloroform, vaselin flavum, salep betadine.

3.2.3 Hewan Percobaan

Usia tikus yang digunakan untuk penelitian ini yaitu usia 2-3 bulan karena pada usia tersebut organ hewan coba terutama pankreas telah matur baik secara anatomis maupun fisiologi (Julianto, 2015; Noel, 2013). Dan jenis kelamin yang digunakan adalah tikus jantan karena untuk mengurangi efek hormonal (Julianto, 2015). Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan jalur wistar berumur 3 bulan dengan berat badan 150-

200 gram, memiliki aktivitas normal dan tidak tampak kelainan tubuh. Tikus putih diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu. Sebelum percobaan tikus putih dipuasakan selama 10 jam dengan tetap diberikan air minum.

Besarnya ulangan pada setiap perlakuan pada penelitian ini berdasarkan rumus federer (1963) :

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan : t = banyaknya perlakuan

n = banyaknya ulangan

Maka banyaknya ulangan pada penelitian ini adalah :

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq (15+4)/4$$

$$n \geq 4,75$$

jadi, banyaknya pengulangan adalah 5 karna lebih dari 4,75

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan adalah daun tumbuhan kirinyuh sebanyak 2 kg. Pengambilan dan pengumpulan sampel dilakukan di Lubuk Minturun, Padang, Sumatera Barat.

3.3.2 Identifikasi Sampel

Identifikasi tanaman dilakukan untuk memastikan jenis tanaman yang digunakan untuk penelitian. Identifikasi dilakukan di Herbarium Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Andalas Padang.

3.4 Metode penelitian

3.4.1 Persiapan Hewan Percobaan

Hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan berat badan 150-200 gram, berumur tiga bulan, dan berjumlah 25 ekor dimasukkan ke dalam lima buah kandang berukuran 40 cm x 60 cm. Tiap kandang diisi lima ekor tikus putih yang di pilih secara acak. Tikus putih diadaptasikan selama satu minggu dengan tujuan untuk meminimalisir efek stres pada tikus putih yang dapat berpengaruh pada metabolisme tubuh dan dapat mengganggu penelitian karena berada di lingkungan yang baru. Tikus putih yang digunakan dalam penelitian ini harus sehat dengan tanda-tanda bulu normal, warna putih bersih, mata jernih, tingkah laku normal dan tidak terdapat kelainan atau cacat tubuh. Selama diadaptasikan tikus putih diberi pakan ayam dan minum ad libitum.

3.4.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh

Metode ekstraksi yang digunakan untuk mengambil ekstrak yaitu maserasi. Sampel dibersihkan, ditimbang sebanyak 2 Kg lalu dirajang kemudian dimaserasi dengan etanol 95% selama lima hari. Maserat disaring, lakukan sebanyak 3 kali, kemudian dipekatkan dengan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak kental (Voight, 1995)

3.4.3. Cara Pembuatan Ekstrak 10%, 15%, dan 20%.

Tabel 4. Cara Pembuatan Ekstrak 10%, 15%, dan 20%.

No.	Komposisi	F1 (10%)	F2 (15%)	F3 (20%)
1.	Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh	2gr	3gr	4gr
2.	Vaselín Flávum ad 20gr	18gr	17gr	16gr

Keterangan :

F1 = Salep Ekstrak Daun Kirinyuh 10%

F2 = Salep Ekstrak Daun Kirinyuh 15%

F3 = Salep Ekstrak Daun Kirinyuh 20%

Masukkan ekstrak etanol daun kirinyuh kedalam lumpang, kemudian timbang dasar salep masukkan kedalam lumpang. Lalu digerus ad homogen. Keluarkan dari lumpang, masukkan dalam wadah yang telah disiapkan.

3.4.4 Evaluasi Ekstrak Daun Kirinyuh

1. Pemeriksaan organoleptis (Depkes, 1995)

Pemeriksaan dilakukan dengan cara visual yaitu dengan mengamati bentuk, warna dan bau.

2. Pemeriksaan susut pengeringan (Depkes, 1995)

Krus porselen bersih dikeringkan dalam oven selama 1 jam pada suhu 105°C, Dinginkan dalam desikator, setelah dingin kemudian timbang. Masukkan sampel sebanyak 1 gram kedalam cawan porselen. Krus porselen yang berisi sampel dimasukkan kedalam oven pada suhu 105° C selama 1 jam. Setelah itu krus dikeluarkan dari oven dan pindahkan ke dalam desikator selama 10-15

menit dan kemudian ditimbang. Pemanasan dilanjutkan sampai berat tetap.

Kandungan air sampel diperoleh dengan menggunakan rumus :

$$\% \text{ Susutpengerinan} = \frac{(B-A)-(C-A)}{(B-A)} \times 100\%$$

Keterangan : A = Berat cawan kosong (g)

B = Berat cawan + sampel sebelum dipanaskan (g)

C = Berat cawan + sampel setelah dipanaskan (g)

3. Penentuan Rendemen Ekstrak

Rendemen ekstrak dihitung dengan cara membandingkan berat ekstrak etanol yang didapat dengan berat sampel awal.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Berat ekstrak}}{\text{Berat sampel awal}} \times 100\%$$

4. Penetapan Kadar Abu (Depkes RI, 2008)

Krus porselin ditara terlebih dahulu dan ditimbang tambahkan ekstrak sebanyak 2 gram, kemudian ditimbang. Krus dimasukkan kedalam furnes suhu 600⁰C samapai berat konstan. Setelah dingin, ditimbang hitung kadar abu terhadap bahan yang telah dikeringkan. Kadar abu total di hitung terhadap berat bahan uji yang dinyatakan dalam % b/b.

$$\text{Kadar Abu} = \frac{(C - A)}{(B - A)} \times 100\%$$

Keterangan: A = Berat cawan kosong (g)

B = Berat cawan + sampel sebelum dipanaskan (g)

C = Berat cawan + sampel setelah dipanaskan (g)

5. Pemeriksaan Pendahuluan Kandungan Kimia (Harborne, 1987)

Ekstrak dari daun kirinyuh dimasukkan ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 5 ml aquadest dan 5 ml kloroform asetat, dibiarkan sampai terbentuk 2 lapisan, lapisan air dan kloroform.

- Uji Flavonoid (Metode “Sianidin Test”)

Ambil lapisan air 1 – 2 tetes, teteskan pada plat tetes lalu tambahkan serbuk Mg dan HCl (p), terbentuknya warna merah menandakan adanya flavonoid.

- Uji Saponin

Ambil lapisan air, kocok kuat – kuat dalam tabung reaksi, terbentuknya busa yang permanen (± 15 menit) menunjukkan adanya saponin.

- Uji Terpenoid dan Steroid (Metode “Simes”)

Ambil sedikit lapisan kloroform dengan menggunakan pipet tetes yang didalamnya telah terdapat kapas dan norit. Teteskan filtrat pada plat tetes, biarkan mengering. Residu ditambah 1 tetes asam asetat anhidrat dan 2 tetes H_2SO_4 (p), terbentuknya warna biru ungu menandakan adanya steroid, sedangkan bila terbentuk warna merah menunjukkan adanya terpenoid.

- Uji Alkaloid (Metode “Culvenore – Fristgerald”)

Ambil sedikit lapisan kloroform tambahkan 10 mL kloroform amoniak 0,05 N, aduk perlahan tambahkan 2-3 tetes H_2SO_4 2N kemudian dikocok perlahan, biarkan memisah. Lapisan asam ditambahkan 2 tetes pereaksi mayer, reaksi positif alkaloid ditandai dengan adanya kabut putih hingga gumpalan putih.

3.4.5 Penetapan dosis aloksan

Menurut (Nugroho, 2006) tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan aloksan dengan dosis 120 – 150 mg/kg BB secara intraperitoneal. Sehingga dosis aloksan yang diperlukan untuk satu ekor tikus putih dengan berat badan 150 gram adalah :

$$150 / 1000 \times 120 \text{ mg/kg BB} = 18 \text{ mg/150 gram BB}$$

3.5 Metoda pengujian penyembuhan luka diabetes

3.5.1 Perlakuan

Pada hari pertama seluruh tikus putih diukur kadar glukosa darahnya untuk memastikan kadar glukosa darah normal. Selanjutnya seluruh tikus putih diinduksi aloksan dosis 18 mg / 150 gram BB secara intraperitoneal. Pemberian aloksan dilakukan satu kali pada hari pertama perlakuan. Setelah lima hari dari proses induksi aloksan (untuk mendapatkan kenaikan kadar glukosa darah konstan) kemudian diukur kembali kadar glukosa darahnya. Setelah terjadi kenaikan kadar glukosa darah, 25 ekor tikus putih galur wistar ini dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, tiap kelompok berisi lima ekor tikus putih. Perlakuan terdiri dari kelompok I yang diberikan vaselin flavum sebagai kontrol positif, lalu pada kelompok II diberikan salep Betadine sebagai pembanding , sedangkan kelompok III, IV, dan V diberikan ekstrak daun krinyuh dengan konsentrasi 10%, 15%, dan 20 %.

Masing-masing tikus yang telah diabetes dibuat luka sayat pada bagian punggung. Cara pembuatan luka mula-mula tikus dicukur rambut di daerah punggung bagian atas. Pada saat akan dibuat luka, tikus dianestesi menggunakan kloroform. Setelah itu mengoleskan alkohol 70% pada daerah punggung yang

telah dicukur bulunya, kemudian dilukai dengan menggunakan scalpel steril dengan kedalaman luka 0,3 cm atau mencapai dermis, ditandai dengan keluarnya darah (Eriadi *et al*, 2015).

Perlakuan pada hewan coba dilakukan sebagai berikut :

- Kelompok I: Kontrol positif diinduksi aloksan 18 mg/ 150 gram BB selama 14 hari dan pemberian vaselin flavum
- Kelompok II: Kontrol pembanding diinduksi aloksan 18 mg/ 150 gram BB dan pemberian Salep betadine selama 14 hari
- Kelompok III: Perlakuan 1 diinduksi aloksan 18 mg/ 150 gram BB dan pemberian ekstrak daun krinyuh dengan konsentrasi 10% selama 14 hari.
- Kelompok IV: Perlakuan 2 diinduksi aloksan 18 mg/ 150 gram BB dan pemberian ekstrak daun krinyuh dengan konsentrasi 15% selama 14 hari
- Kelompok V: Perlakuan 3 diinduksi aloksan 18 mg/ 150 gram BB dan pemberian ekstrak daun krinyuh dengan konsentrasi 20% selama 14 hari

Pengujian Aktivitas Penyembuhan Luka

- a. Pemberian sediaan salep dengan cara dioleskan pada bagian punggung tikus, pemakaian 2 kali sehari yang diberikan pada jam 8 pagi dan jam 4 sore selama 14 hari
- b. Sediaan diberikan pada masing-masing kelompok sesuai dengan pengelompokkannya.
- c. Lalu setiap hari dilakukan pengamatan pengukuran diameter penyembuhan luka untuk menghitung persentase penyembuhan luka.

3.5.2 Parameter Yang Diukur Pada Penyembuhan Luka

3.5.2.1 Persentase Luas Penyembuhan Luka

Persentase luas penyembuhan luka dengan menghitung luas luka pada hari pertama setelah dilukai dan pada hari ke-14 pada masing-masing kelompok.

Dicari persentase luas penyembuhan lukanya dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ Luas Penyembuhan Luka} = \frac{\text{Luas luka awal} - \text{Luas luka akhir}}{\text{Luas luka awal}} \times 100\%$$

3.5.2.2 Waktu Epitelisasi

Waktu yang diperlukan untuk terbentuknya epitel baru yang sempurna menutupi daerah luka. Dalam hal ini dicatat hari ke-7 pengelupasan krusta dari luka tanpa meninggalkan sisa luka di area eksisi.

3.6 Histopatologi

Dilakukan pengamatan terhadap serabut kolagen pada jaringan luka. Dari tiap kelompok diambil 2 tikus, yaitu tikus yang penyembuhannya paling bagus yang akan dilakukan pada hari ke-14

3.6.1 Prosesing jaringan (Bancroft, 2001)

Pemotongan Jaringan basah, jaringan dipotong dengan ketebalan \pm 4mm, dan dimasukkan kedalam kaset jaringan, kemudian difiksasi dengan menggunakan formalin 10% buffer fosfat pada pH normal (7), dehidrasi dalam bertingkat masing-masing 30 menit dalam larutan ethanol 70%, 95% dan 100%, clearing dalam larutan Xylene I, dan Xylene II masing masing 30 menit, lalu diimpregnasi dalam parafin cair (paraplast) I, dan II, pada suhu 54°C selama masing masing 1 jam, blocking jaringan dengan parafin cair dalam tissue mold, kemudian didinginkan pada suhu ruang, selanjutnya pemotongan block dengan

rotary mikrotom dengan ketebalan $\pm 4\mu\text{m}$, kemudian di tempelkan pada kaca objek.

3.6.2 Pewarnaan hematoksin-eosin (Bancroft, 2001)

Panaskan slide di oven 65°C selama 30 menit, rendam slide dalam Xylene I, dan II (masing-masing 1-3 menit), rehidrasi dengan merendam slide pada larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi tinggi ke rendah, EtOH (ethanol alkohol) 100% (2-3 menit), EtOH (ethanol alkohol) 96% (2-3 menit), EtOH(ethanol alkohol) 70% (2-3 menit), aquadest 3 menit, hematoxylin, 5-10 menit , bilas aquadest 5-10 menit, rendam Eosin Y ; 3 menit, bilas dalam Alkohol 70% 3 menit, dehidrasi dengan merendam slide pada larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi rendah ke tinggi, EtOH(ethanol alkohol) 96% (menit), absolut 100% ethanol, (3 menit), clearing dalam; Xylene, 3 menit, Mounting dengan entelan dan tutup sediaan dengan cover slip.

3.6.3 Pemeriksaan Mikroskopis Sediaan histologi jaringan Luka

Sediaan yang telah ditutup dengan cover slip kemudian diamati dibawah mikroskop dan dibuat skor dengan kriteria (Burkitt *et al*, 1995) :

- 0 : tidak tampak serabut kolagen
- 1 : serabut kolagen menyebar tipis atau sedikit
- 2 : serabut kolagen menyebar sedang dan tampak penyatuan
- 3 : serabut kolagen menyebar banyak dan terikat sempurna

3.6.4 Pemeriksaan jumlah fibroblast dan re-epitelisasi

Pengamatan Histopatologi Pemeriksaan jumlah fibroblast dan re-epitelisasi menggunakan metode skor. Adapun tabel skor jumlah fibroblast dan re-epitelisasi dapat dilihat pada tabel 5. Karimi *et al*, (2013) & Roodbari *et al*, (2012).

Tabel 5. Skor dan kriteria jumlah sel fibroblast dan reepitelisasi

Parameter	Skor			
	0	1	2	3
Fibroblast	Tidak ada	5-10 Sel	10-50 Sel	> 50 Sel
Re-Epitelisasi	<i>Absent</i>	<i>Starting</i>	<i>Incomplete</i>	<i>Complete</i>

Keterangan Skor Re-epitelisasi :

0=*absent* (kerusakan menyeluruh pada bagian epidermis)

1=*starting* (mulai terbentuk lapisan epidermis)

1=*Incomplete* (lapisan epidermis sudah terbentuk, tetapi masih ada penebalan)

1=*complete* (lapisan epidermis sudah terbentuk secara sempurna dan tidak ditemukan penebalan pada lapisan epidermis).

3.7 Analisis Data.

Hasil pengamatan panjang penutupan luka diuji secara statistik menggunakan uji analisis varian dua arah (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% dan jika terdapat perbedaan yang nyata antar pelakuan, maka dilanjutkan dengan uji jarak berganda Duncan (Sudjana, 2012).

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

Dari hasil penelitian yang dilakukan tentang efek penyembuhan ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) terhadap luka diabetes pada tikus putih yang diinduksi aloksan di dapatkan hasil sebagai berikut.

1. Identifikasi daun kirinyuh dilakukan di Herbarium Jurusan Biologi, Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Andalas, Padang. Berdasarkan hasil identifikasi diperoleh bahwa sampel yang digunakan adalah daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata (L.) R. M. King & H. Rob*) yang memiliki sinonim (*Eupatorium Odoratum L.*) dan family compositae (Lampiran 1. Gambar 7).
2. Hasil pemeriksaan ekstrak etanol daun kirinyuh
 - a. Hasil pengamatan secara organoleptis ekstrak daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) menunjukkan bentuk kental dengan warna hijau kehitaman, bau yang khas aromatik dan rasa pahit (Lampiran 5. Tabel 6).
 - b. Hasil uji skrining ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) positif terhadap adanya kandungan flavonoid, fenolik, terpenoid, saponin, steroid dan alkaloid (Lampiran 5. Tabel 7).
 - c. Dari 670 gram simplisia kering daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) diperoleh ekstrak etanol sebanyak 99,682 gram dengan persentase rendemen 14,87% (Lampiran 6. Tabel 8).
 - d. Hasil uji kadar abu terhadap ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) adalah sebesar 11,53 % (Lampiran 6. Tabel 9).

- e. Hasil uji susut pengeringan terhadap ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) adalah sebesar 6,23 % (Lampiran 6. Tabel 10).
3. Hasil gambar pengamatan luka diabetes pada tikus hari pertama, hari ke-7, dan hari ke-14 (Lampiran 7. Tabel 11).
 4. Hasil waktu epitelisasi dari kelompok kontrol, pembanding, 10%, 15%, dan 20% adalah 9, 7, 8, 7, dan 6,4 hari (Lampiran 7. Tabel 12).
 5. Hasil pengukuran persentase rata-rata luas penyembuhan luka diabetes setelah pemberian ekstrak etanol (*Chromolaena Odorata L.*) secara berurutan pada hari ke-7 dengan kelompok kontrol, pembanding, 10%, 15%, dan 20%, dapat dilihat dalam didapatkan hasil secara berurut 30,97%, 47,41%, 34,27%, 40,66%, 47,13%. Pada hari ke-14 di dapatkan hasil secara berurutan yaitu 80,96%, 88,77%, 88,36%, 91,33%, 93,68% (Lampiran 7. Tabel 13).
 6. Skor pemeriksaan histopatologi serabut kolagen kelompok kontrol, pembanding, 10%, 15%, dan 20% berturut-turut adalah 1, 3, 1, 3, dan 3 (Lampiran 8. Tabel 14).
 7. Skor pemeriksaan histopatologi sel fibroblast kelompok kontrol, pembanding, 10%, 15%, dan 20% berturut-turut adalah 2, 3, 2, 3, dan 3 (Lampiran 9. Tabel 15).
 8. Skor pemeriksaan histopatologi reepitelisasi kelompok kontrol, pembanding, 10%, 15%, dan 20% berturut-turut adalah 2, 2, 2, 2, dan 3 (Lampiran 9. Tabel 16).

4.2. Pembahasan

Pada penelitian ini uji aktivitas penyembuhan luka diabetes didasarkan pada penurunan luas luka, persentase penyembuhan luka diabetes dan parameter histopatologi. Dimana sampel yang digunakan adalah daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) yang diambil di Lubuk Minturun Padang, Sumatera Barat. Pemilihan daun sebagai sampel dalam penelitian dikarenakan dari hasil penelitian sebelumnya (Thang *et al*,1998 dan 2001) daun kirinyuh terbukti memiliki efek menyembuhkan luka. Sebelum dilakukan penelitian, sampel diidentifikasi di Herbarium Biologi, Fakultas MIPA Universitas Andalas (Lampiran 2. Gambar 10).

Ekstrak daun kirinyuh diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Maserasi dipilih karena baik untuk senyawa-senyawa yang tidak tahan terhadap panas dan memiliki beberapa keuntungan diantaranya peralatan yang digunakan sederhana dan proses pengerjaannya yang mudah. Pelarut etanol dipilih karena memiliki sifat selektif, dapat bercampur dengan air segala perbandingan, ekonomis, mampu mengekstrak sebagian besar senyawa kimia yang terkandung dalam simplisia (Depkes RI, 1998).

Filtrasi hasil maserasi diuapkan menggunakan *vacumrotary evaporator* dengan tujuan untuk menghilangkan pelarut sehingga didapatkan ekstrak, kemudian ekstrak yang diperoleh dikentalkan menggunakan waterbath sehingga didapatkan ekstrak kental. Ekstrak dilakukan evaluasi organoleptis dan pemeriksaan kandungan yang terdapat pada ekstrak. Ekstrak daun kirinyuh berbentuk kental, berwarna hijau kehitaman, berbau khas aromatik dan memiliki rasa pahit (Lampiran 5, Tabel 6). Kemudian dilakukan skrining fitokimia pada

ekstrak etanol 96% daun kirinyuh yang merupakan salah satu cara untuk mengetahui kandungan metabolit sekunder pada suatu tanaman karena sangat berguna untuk menentukan golongan utama senyawa aktif ekstrak daun kirinyuh yang mendukung dalam proses penyembuhan luka. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun kirinyuh mengandung alkaloid, terpenoid, steroid, flavonoid, saponin dan fenolik (Lampiran 5, Tabel 7).

Jumlah ekstrak etanol 96% daun kirinyuh didapatkan sebanyak 99,628 g dengan rendemen sebesar 14,877% (Lampiran 6, Tabel 8). Menurut dari literatur rendemen yang diperoleh masih termasuk baik, karena rentang rendemen yang baik menurut Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011) adalah tidak kurang dari dari 12%. Tujuan dilakukannya uji rendemen ini adalah untuk melihat perbandingan ekstrak kental dengan simplisia kering (Depertemen Kesehatan RI, 2000)

Uji kadar abu yang bertujuan memberikan gambaran kandungan mineral internal dan eksternal yang berasal dari proses awal sampai terbentuknya ekstrak (Depkes, 2000). Semakin kecil kadar abu didalam ekstrak maka semakin murni ekstrak dari mineral yang tidak dibutuhkan. Hasil pengujian yang diperoleh untuk kadar abu total sebesar 11,53 % (Lampiran 6, Tabel 9) hal ini tidak sejalan dengan Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011) adalah tidak lebih dari 7,6% . Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun kirinyuh tidak murni dan masih mengandung mineral yang tidak dibutuhkan.

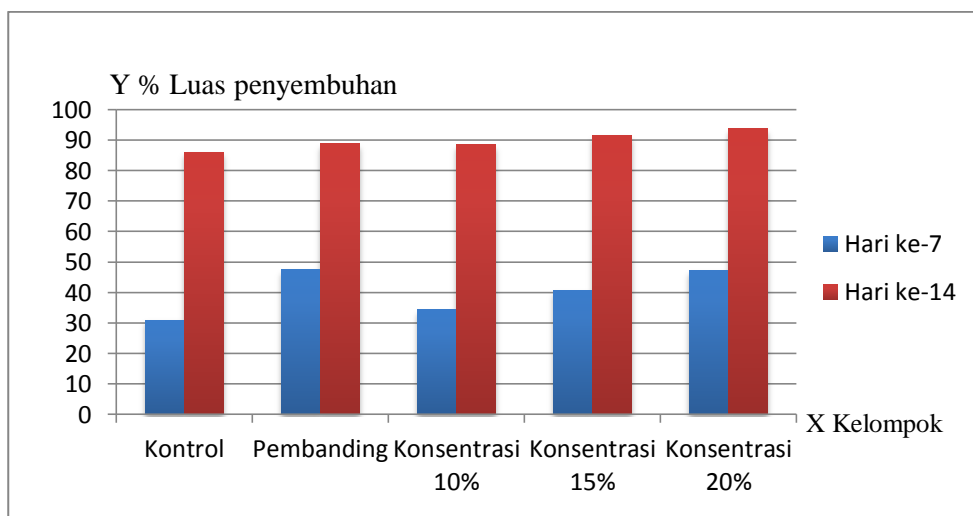
Hasil susut pengeringan sebesar 6,23 % (Lampiran 6, Tabel 10), sehingga hasil sesuai dengan persyaratan Suplemen II Farmakope Herbal Indonesia (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2011) tidak boleh lebih dari 10%. Tujuan dilakukannya pemeriksaan uji susut pengering adalah untuk memberikan batasan maksimal (rentang) tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengeringan (Depkes, 2000).

Sebelum diberikan sediaan, hewan percobaan sebelumnya diadaptasikan selama 1 minggu. Setelah itu dicek gula darahnya dan dilakukan induksi menggunakan aloksan agar tikus menjadi diabetes. Pemberian aloksan dapat meningkatkan kadar glukosa darah tikus putih sehingga menyebabkan terganggunya produksi insulin karena rusaknya sel β pankreas. Senyawa ini dapat masuk dengan cepat ke dalam sel β pankreas dan mengalami reduksi menjadi asam dialurat yang kemudian akan teroksidasi kembali menjadi aloksan yang menghasilkan siklus redoks dengan hasil akhir senyawa radikal peroksida. Senyawa radikal peroksida ini akan mengalami proses dismutase menjadi hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida bersama dengan Fe^{2+} akan membentuk senyawa radikal hidroksil (OH^{\cdot}) yang reaktif sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada sel β pankreas. Terganggunya pemasukan glukosa ke dalam sel mengakibatkan kadar glukosa dalam darah tinggi (Prabowo, 1997).

Hewan percobaan yang digunakan tikus putih yang dibagi menjadi 5 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yaitu kelompok I (kontrol) tikus yang dilukai dan dioleskan vaselin flavum, kelompok II (pembeding) tikus yang dilukai dan dioleskan sediaan pembeding Betadine®, kelompok III (perlakuan) tikus yang dilukai dan dioleskan ekstrak daun kirinyuh

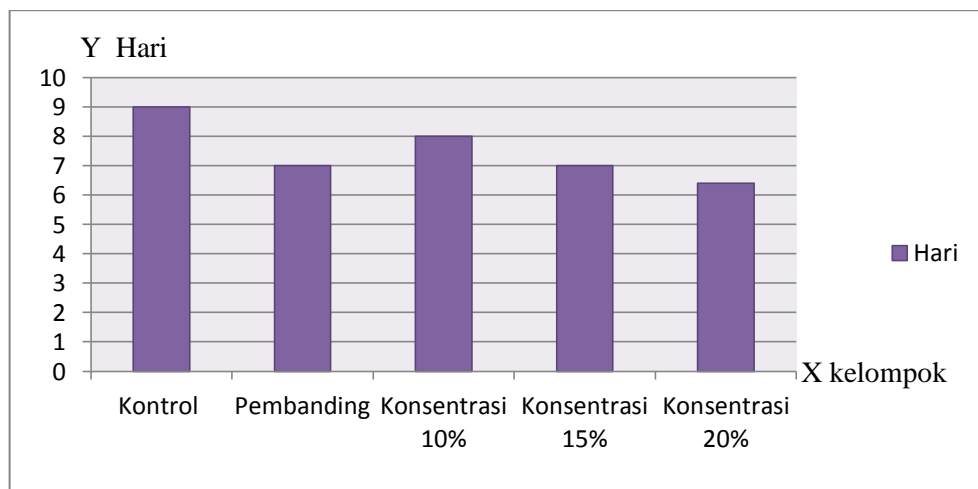
10%, kelompok IV (perlakuan) tikus yang dilukai dan dioleskan ekstrak daun kirinyuh 15% dan kelompok V (perlakuan) tikus yang dilukai dan dioleskan ekstrak daun kirinyuh 20%. Sediaan yang dioleskan pada luka tikus diberikan pagi dan sore hari selama 14 hari.

Persentase penyembuhan luka yang diamati yaitu pengukuran luas luka awal dengan pengukuran luas luka pada hari ke-7 dan hari ke-14, dimana persentase yang tinggi menandakan penyembuhan luka efektif dengan semakin mengecilnya ukuran luka dari hari kehari. Pada pengamatan yang dilakukan, luka mulai mengecil pada hari ke-7 sampai hari ke-10 karena sudah mengalami reaksi hemostatis, dimana trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling melekat disertai terbentuknya keropeng, Pembentukan keropeng menunjukkan proses penyembuhan luka memasuki fase proliferasi tahap awal. Kecepatan terbentuknya keropeng dari masing-masing kelompok perlakuan menandakan kecepatan dari penyembuhan luka (Aponno *et al*, 2014). Sedangkan pada hari ke-10 sampai hari ke-14 luka lebih cepat mengecil.



Gambar 2. Diagram persentase luas penyembuhan luka hari ke-7 dan ke-14

Dari hasil pengukuran persentase penyembuhan luka dapat dilihat yang dioleskan dengan ekstrak daun kirinyuh konsentrasi 20% hasil rata-rata persentase penyembuhan luka yang paling besar dibandingkan semua kelompok, diikuti kelompok perlakuan yang dioleskan salep mengandung ekstrak daun kirinyuh 15% dan ekstrak daun kirinyu 10%. Kelompok pembanding yang diberikan Betadine® memiliki konsentrasi lebih besar dari kelompok konsentrasi 10% dan 15%. Sedangkan kelompok kontrol yang dioleskan vaselin flavum memberikan hasil rata-rata persentase penyembuhan luka paling kecil diantara semua kelompok.



Gambar 3. Diagram Waktu Epitelisasi

Waktu epitelisasi adalah waktu yang dicatat berapa hari pengelupasan keropeng tanpa meninggalkan sisa luka, dimana semakin cepat waktu epitelisasi menandakan semakin cepat penyembuhan luka. Dari hasil pengukuran waktu epitelisasi dapat dilihat yang dioleskan dengan ekstrak daun kirinyuh konsentrasi 20% hasil rata-rata waktu epitelisasi paling cepat dibandingkan semua kelompok, diikuti kelompok pembanding dan kelompok persentasi 15% setelah itu diikuti oleh kelompok 10%. Sedangkan kelompok kontrol yang dioleskan vaselin flavum

memberikan hasil rata-rata waktu epitelisasi paling lama diantara semua kelompok.

Selain dilakukan uji penyembuhan luka dan waktu epitelisasi pada jaringan luka diabetes juga dilakukan uji histopatologi. Uji histopatologi yang dilakukan adalah pengamatan terhadap serabut kolagen dari jaringan kulit yang telah tumbuh kembali pada hari ke-7, diambil dari tiap kelompok untuk di dekapitasi dan di analisa.

Uji hispatologi ini bertujuan melihat komponen jaringan yang telah tumbuh setelah pemberian ekstrak pada luka diabetes. Uji hispatologi dilakukan untuk melihat Perbandingan skor histopatologi antar kelompok perlakuan pada hewan coba memperlihatkan perbedaan skor mikroskopis kepadatan kolagen pada hewan uji, dimana tampak parameter histopatologi pada perlakuan dengan ekstrak daun kirinyuh konsentrasi 20% lebih baik dibanding dari kelompok lainnya.



Gambar 4. Histologi efek ekstrak daun krinyuh pada kulit tikus putih luka diabetes, kontrol

Pada gambar histopatologi kepadatan kolagen memperlihatkan bahwa histologi jaringan kulit hewan coba kontrol paska luka eksisi memperlihatkan Epidermis (Epitel), dan Dermis (D). Dermis mengandung jaringan granulasi dengan serat kolagen. Pada kelompok kontrol tampak epitelisasi epidermis yang

masih belum komplit, dengan epitel yang tipis, (mata panah hitam). Dermis dengan serabut kolagen yang longgar (mata panah merah ▼) serta sedikit sel fibroblast diantaranya (panah merah ↓). Tampak sedikit sel radang dan kapiler yang berdinding tipis.

Kelompok kontrol tampak epitelisasi epidermis yang masi belum komplit, dengan epitel yang tipis, dermis dengan daerah kolagen yang longgar, sedikit sel radang. Kelompok perlakuan tampak dengan epiter permukaan yang lebih baik dan tebal teruma pada konsentrasi 20%, epitelisasi terlihat komplite, sel radang, maupun sel fibroblast serta serabut kolagen lebih banyak dibanding kelompok kontrol. Perlakuan dengan pembanding juga memperlihatkan perbaikan epitelisasi yang lebih baik dibanding kelompok kontrol, dan pembentukan kolagen serta fibroblast dan sel radang yang lebih banyak pada dermis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari hasil uji histopatologi dapat terlihat bahwa perlakuan dengan pemberian ekstrak daun kirinyuh konsentrasi 20% memberikan kesan adanya perbaikan penyembuhan luka diabetes yang lebih cepat pada hewan coba.

Berdasarkan hasil analisa statistik dengan uji ANOVA dua arah didapatkan nilai signifikan $p < 0,05$. Artinya dengan peningkatan konsentrasi ekstrak berpengaruh terhadap penyembuhan luka diabetes (Lampiran 7, Tabel 13). Dari hasil uji lanjutan Duncan terlihat bahwa kontrol memiliki efek menyembuhkan luka dengan signifikansi yang berbeda nyata dengan kelompok pembanding, konsentrasi 10%, konsentrasi 15% dan konsentrasi 20%, akan tetapi konsentrasi 20% signifikansinya sama dengan pembanding dan konsentrasi 15% dan berbeda nyata dengan kelompok kontrol dan konsentrasi 10%, sedangkan konsentrasi 10%

signifikansinya juga sama dengan pembandingan dan konsentrasi 15%, berbeda nyata dengan kelompok kontrol dan konsentrasi 20% (Lampiran 10, Tabel 19).

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Ekstrak etanol daun kirinyuh (*Chromolaena Odorata L.*) efektif dalam proses penyembuhan luka diabetes.
2. Kelompok perlakuan yang memiliki efek penyembuhan luka yang paling baik adalah kelompok dengan pemberian ekstrak daun kirinyuh 20%

5.2 Saran

Peneliti menyarankan untuk melakukan penggunaan efektivitas dari ekstrak daun kirinyuh terhadap jenis luka yang lain dan dilanjutkan dalam bentuk sediaan obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, D.R. 2011. Pengaruh Pemberian Secara Topikal Kombinasi Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper Ef. Fragile, Benth.*) Dan Herba Pegagan (*Centella asiatica, (L.) Urb*) Terhadap Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan Yang Dibuat Diabetes. *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia
- Ambarwati, R. 2009. *KDPK Kebidana*. Yogyakarta : Nuha Medika.
- Aponno, J.V, Yamlean, P.V.Y. and Supriati, H.S., 2014, Uji Efektivitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Jambu Biji (*Psidium guajava L.*) Terhadap Penyembuhan Luka Yang Terinfeksi Bakteri *Staphylococcus aureus* pada Kelinci (*Orytolagus cuniculus*), *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*, 3(3), pp.279–286.
- Arifin, M., dkk. (2003). Strategi Belajar Mengajar Kimia. Common Textbook (Edisi Revisi). Bandung: Jurusan Pendidikan Kimia FPMIPA UPI.
- Audehm, D. R., Arthur, I., Barlow, J., Kennedy, M., Kilov, G., Leow, S., Manski, J. A., Michaelides, C., Rasalam, R., Sharma, A. (2014). General Practice Management of Type 2 Diabetes. *The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australian*. 63-66.
- Bairy. 2001. Wound Healing Potentials of Plant Products. *Journal of Natural Remedies*. 2(1): 11–20.
- Bancroft, John D. 2001. *Theory And Practice Of Hystological Techniques*. Churcill Living Stone. New York.
- Benjamin, T., Insya-gha, S., Oguntimein, B., & Sofowora, A., 1987, *Phytochemical and Antibacterial Studies on the Essensial Oil of Eupatorium odoratum L.* (Pharmaceut), Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Univesity of Lagos, Nigeria.
- Burkit HG, Healt JW, Young B.1995. *Histologi Fungsiona Edisi 3*. Penerjemah: Tambayong J. Judul buku asli: *Fungsional Histology*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran ECG.
- Chin, L.C.H.dan A.J.M Boulton. 2019. The Diabetic Foot : Epidemiology, Risk Factor and Standars of Care In General Surgery. *Spinger 1867-1876*.
- Departemen Kesehatan, 2006, *Eupharotium odoratum* ROG, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.

- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hal. 1033.
- Depkes RI. 1998. Pengembangan Program Jaminan Mutu Pelayanan Kesehatan Dasar. Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI, 2000, Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, Cetakan Pertama, 3-11, 17-19, Dikjen POM, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional.
- Departemen Kesehatan RI. 2008. Profil kesehatan Indonesia 2007. Jakarta : Depkes RI Jakarta .
- Dipiro, J.T., Talbert, L.R., Yess, C.G., Matzke, R.G., Wells, G.B., Posey, M.L. 2015. *Pharmacotherapy :A Patophysiology Approach*. Edisi 6. McGraw Hill. New York. 7(6) : 13-347
- Dipiro, J.T., Dipiro, C.V & Schwinghammer T.L., Wells, B.G. (2015). *Pharmacotherapy Handbook Ninth Edition*. New York: McGraw-Hill Education.
- Ekoe, J. M., Zubin Punthakee MD, MSc, FRCPC, Thomas Ransom MD, MSc, FRCPC, Ally P. H. Prebtani BScPhm, MD, FRCPC, Ronald Goldenberg MD, FRCPC, FACE. (2013). Screening for Type 1 and Type 2, Canadian Journal of Diabetes, Volume 37 : S12-S15.
- Eriadi, A. Arifin, H., Rizal, Z., dan Barmitoni. 2015. *Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binohong (Andera cordifolia, (Ten) Steen) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Jantan. Jurnal Farmasi*. 7 (2) : 162-172
- Fatimah, R. N. (2015). Diabetes Melitus Tipe 2, Volume 4(5) : 93–101. Federer, W. Y. 1963. *Experimental Design, Theory and Application*. New York: Mac. Millan. hal. 544.
- Hadiroseyani, Y., Hafifuddin, Alifuddin, M. And Supriyadi, H., 2005, Potensi Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata*) Untuk Pengobatan Penyakit Cacar Pada Ikan Gurame (*Osphronemus gouramy*) Yang disebabkan *Aeromonas hydrophilla* S26, *Jurnal Akuakultur Indonesia*, 4(2), pp.139-144.
- Hakim, Buraerah H., Abdullah, A. Zulkifli, Hanis, M. (2010). Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreng Rappang, 2007. *Jurnal Kedokteran Indonesia*, Volume 35 (4).
- Harborne, J.B. 1987. *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisa Tumbuhan*. Penerbit ITB. Bandung.

- Harper, M., Clement, M., Goldenberg, R., Hanna, A., Main A., Retnakaran, R., Sherifali RN, D., Woo, V., Yale, J.F. (2013). Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes, Volume 37 : S61-S68.
- Heyne, K.,1987,Tumbuhan Berguna Indonesia, Volume II, Yayasan Sarana Wana Jaya : Diedarkan oleh Koperasi Karyawan, Badan Litbang Kehutanan, jakarta.
- IDF (International Diabetes Foundation). (2014). IDF diabetes atlas 6th edition - 2014 atlas.
- IDF (International Diabetes Foundation). (2015). IDF diabetes atlas 7th edition - 2015 Atlas.
- Inya-agma, S.I., Oguntimein, B.O., Sofowora, A. & Benjamin, V.T. 1987, Phytochemical and antibacterial studies on the essential oil of *Eupatorium odoratum*, *Int J Crude Res*,25(1): 50.
- ITIS, 2010, *Chromolaena odorata* (L.) R.M. King & H. Rob : Taxonomic Serial No.: 37034
- Julianto, I.G.P. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour) terhadap Proses Penyembuhan Luka dan Kadar Gula Darah pada Mencit Wistar Jantan Hiperglikemi, *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Universitas Jember.
- Kaku, K., 2010, *Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy*, *JMAJ* 53(1), 41–46.
- Karimi M, ParsaeiP, Asadi SY, Ezzati S, Boroujeni RK, Zamiri A, Rafieian-Kopaei M. 2013. Effects of *Camellia sinensis* Ethanolic Extract on Histometric andHistopathological Healing Process Of Burn Wound In Rat. *Middle-East Journal Of Scientific Research*.13(1): 14-19.
- Kartika, R.W. 2017.Pengelolaan Gangren Kaki Diabetik. *CDK-248* 44(1): 248.
- KEMENKES RI, 2011, Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan, Jakarta: Kementrian Kesehatan RI
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KEMENKES RI). 2014. Situasi dan Analisis Diabetes.
- Khunaifi, M. 2010. Uji aktivitas antibakteri ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (ten.) Steenis) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *Skripsi*. Malang: UIN Malang.
- King RM dan Robinson H : Studi di *Eupatoriae* (Compositae). Genus *Chromolaena*. *Phytologia* 20: 196-209, 1970.

- Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S.L. 2007. Buku Ajar Patologi. Edisi 7; ali Bahasa, Brahm U, Pendt ;editor Bahasa Indonesia, Huriawati Hartanto, Nurwany Darmaniah, Nanda Wulandari.-ed.7-Jakarta: EGC.
- Markham, K.R., 1988, Cara Mengidentifikasi Flavonoid, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, 19-21, 31, 41-47, 65-75, Penerbit ITB, Bandung.
- Marks, Dawn B, Allan D Marks and Collen M. Smith. 2000. Biokimia Kedokteran Dasar Sebuah Pendekatan Klinis. EGC. Jakarta
- Morison, M. 2004. *Manajemen Luka*. Jakarta: EGC.
- Nagori, B.D., dan Solaki, R. 2011. Role Of Medicinal Plants in Wound Healing. *Research Journal of Medicinal Plant*. 5(4): 392-405.
- Nathan, D. M., Buse, J.B., Davidson, M.B., Ferrannini, E., Holman, R.R., Sherwin, R., Zinman, B. (2009). Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*, Volume 32 (1) : 193–203.
- Nasution, U. 1986. Gulma dan Pengendaliannya. Puslitbang Perkebunan Tanjung Morawa (P4TM), 269.
- Ndraha, S. (2014). Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini, *Medicinus*, Volume 27(2) : 9–16.
- Nugroho AE. 2006. Review Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi Dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*.;7(4):378–382.
- Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C.D., and Unakalamba, C. B. (2013). The Pathogenesis and Pathophysiology of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Physiology and Pathofisiology*, Volume 4 : 46–57.
- Panyaphu, K, T.V, On P. Sirisa-Ard, P.Srisa-Nga, S. ChaansaKaow and S. Nathakarnkitkul, 2011. Medicinal plat of the mien (Yao) in Northem Thailand and their potential value in the primary healthcare of postpartum *Journal Ethnopharmacol., women*. 135:226-237.
- Perkeni (Persatuan Endokrinologi Indonesia). (2011). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus di Indonesia*. Jakarta: PERKENI. Presto RR dan Wilson TE. 2016.*Ilustrasi Berwarna Fisiologi*. Tangerang Selatan: Binarupa Aksara.
- Prabakti, Y. 2005. Perbedaan Jumlah Fibrolas Disekitar Luka Insisi Pada Tikus Yang Diberi Infiltrasi Penghilang Nyeri Levobupivakain Dan Yang Tidak Diberi Levobupivakain. *Skripsi*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Prabowo, H.P. 1997. Hubungan Peningkatan Kadar Glukosa Darah dengan

- Jumlah Sel Pulau Langerhans Kelenjar Pankreas pada Tikus Putih Galur Wistar Jantan [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga.
- Ratimanjari DA. 2011. Pengaruh Pemberian Infusa Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) terhadap Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes..
- Roodbari N, Sotoudeh A, Jahanshahi A, Takhtfooladi MA. 2012. Healing Effect Of *Adiantumcapillus Veneris* On Surgical Wound In Rat. *Research Opinions In Animal & Veterinary Sciences*.12: 591-595.
- Sari Yunita. 2015. Perawatan Luka Diabetes Berdasarkan Konsep Menejemen Luka. Yogyakarta : GRAHA ILMU
- Soni, H., dan Singhai, A. K. 2012. A Recent Update of Botanicals for Wound Healing Activity. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(7): 1–7.
- Sudjana. 2012. Metode Statistika. Penerbit Tarsito. Bandung.
- Suriadi. 2004. *Perawatan Luka Edisi 1*. Jakarta: Sagu ng Seto.
- Suyono, S. 2015. *Diabetes melitus di indonesia*. Editor. S. Setiati, I. Alwi, A. W. Sudoyo, M. S. K., B. Setiyohadi, A. F. Syam. 2015. *Buku Ajar Penyakit Dalam*. Edisi Empat. Jilid 2. Jakarta: Interna Publishing.
- Thang, T.P., Hughes, M.A., and Cherry, G.W., 1998. Enhanced Proliferation of Fibroblast and Endothelial Cells Treated with an Extract of the Leaves of *Chromolaena odorata* (Eupolin), an Herbal Remedy for Treating Wound. *Plastic Reconstr. Surgery*. 101.
- Thang, T.P., Patrick, S., Teik L.S., and Yung, C.S., 2001. Anti-oxidant Effects of the Extract from the Leaves of *Chromolaena odorata* on Human Dermal Fibroblast and Epidermal Keratinocytes Against Hydrogen Peroxide and Hypoxanthine-xanthine Oxidase Induced Damage. *Burns*. 27; 319- 327.
- Vital, P., & Rivera, W., 2009 Antimicrobial activity and citotoxicity of *Chromolaena odorata* L.f., King and Robinson and *Uncaria perrottetii* (A. rich) Merr. Extracts. *Journal of Medical Plant Research*, 3 (7), 511–518.
- Voight, R., 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendari Noerono, Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 566-567.
- Waspadji, S. 2015. Kaki Diabetes. Editor S. Setiati, I. Alwi, A. W. Sudoyono, M. S.K., B. Setiyohadi, dan A. F. Syam. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi Empat. Jilid 2. Jakarta: Interna Publishing.
- Yuliani, N. S. 2012, 'Efek ekstrak etanol daun (*Chromolaena odorata*) terhadap kesembuhan luka insisi pada tikus sprague dawley', *Tesis*, M.Sc., Jurusan

Sain Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta, Indonesia.

Lampiran 1. Daun Kirinyuh



Gambar 5. Tanaman kirinyuh




Gambar 6. Daun kirinyuh



Gambar 7. Pemanding

Lampiran 2. Surat Identifikasi Tanaman Daun Kirinyuh dari Herbarium
Universitas Andalas Padang

 **HERBARIUM UNIVERSITAS ANDALAS (ANDA)**
Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas Kampus Limau Manih Padang Sumbar
Indonesia 25163 Telp. +62-751-777427 ext. *811 e-mail: nas_herb@yahoo.com;
herbariumandaunand@gmail.com

Nomor : 226/K-ID/ANDA/VII/2020
Lampiran : -
Perihal : Hasil Identifikasi

Kepada yth,
Wahyu Huznuli Khoiri
Di
Tempat


Dengan hormat,
Sehubungan dengan surat mengenai bantuan untuk "Identifikasi Tumbuhan" di Herbarium Universitas Andalas Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas, kami telah membantu mengidentifikasi tumbuhan yang dibawa, atas nama:


Nama : Wahyu Huznuli Khoiri
No. BP : 1504050
Instansi : STIFI Perintis Padang

Berikut ini diberikan hasil identifikasi yang dikeluarkan dari Herbarium Universitas Andalas.

No	Family	Spesies	Synonym
1.	Compositae	<i>Chromolaena odorata</i> (L.) R. M. King & H. Rob	<i>Eupatorium odoratum</i> L.




Demikian surat ini dibuat untuk dapat digunakan seperlunya.

Padang, 13 Juli 2020
Kepala,

Dr. Nurainas
NIP. 196908141995122001



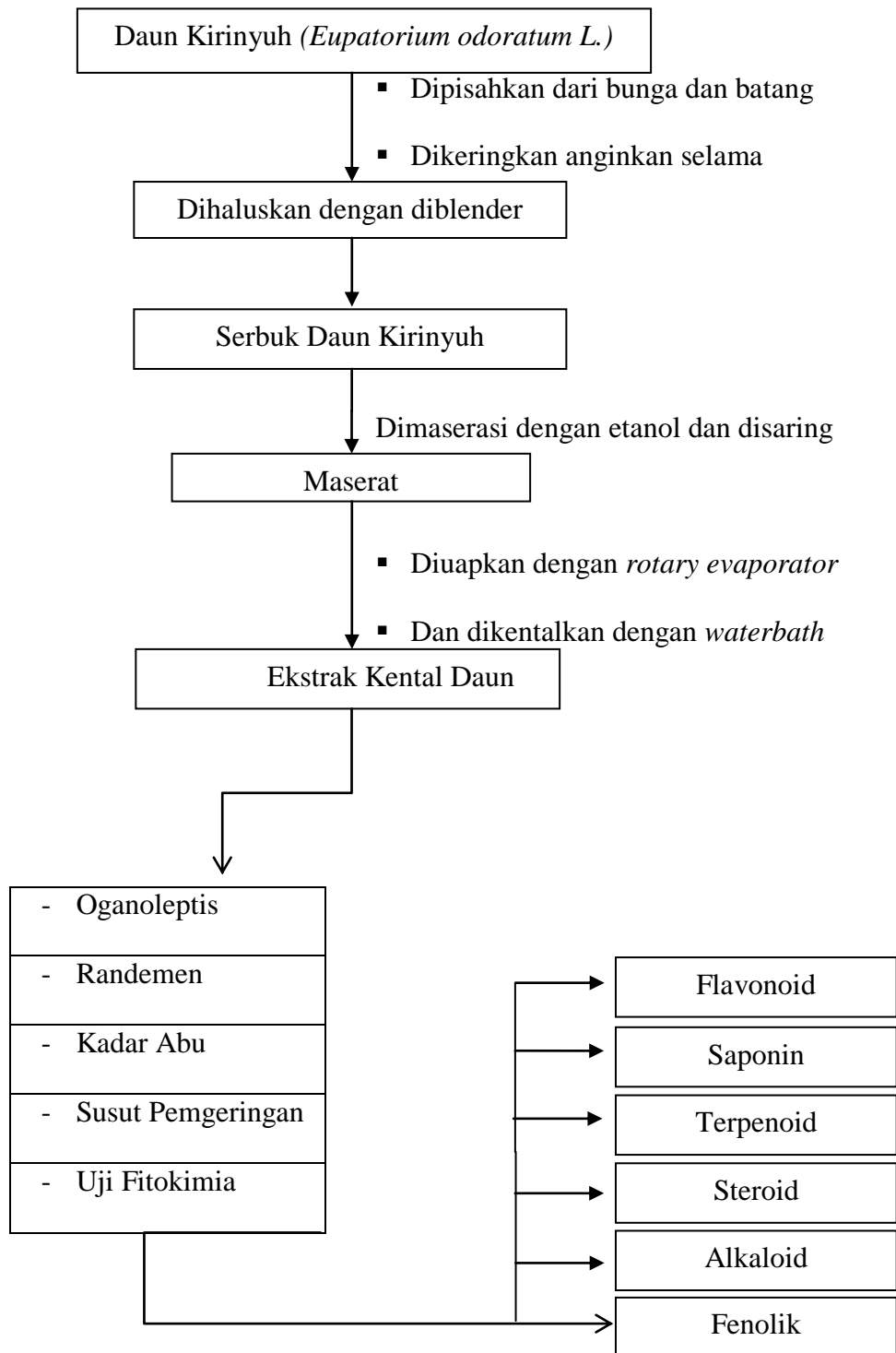
Gambar 8. Identifikasi Sampel

Lampiran 3. Surat Kaji Etik

	<p>KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN UNIVERSITAS ANDALAS FAKULTAS KEDOKTERAN KOMISI ETIK PENELITIAN</p> <p>Alamat : Kampus Universitas Andalas Limau Manis Padang Sumatera Barat 25163 Telepon : +62 751 31746, Fax. : +62 751-32838, Dekan : +62 751-39844 Laman : http://fk.unand.ac.id e-mail : dekanat@fk.Unand.ac.id</p>
<hr/>	
<p>KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL</p>	
<p>No : 25 /UN.16.2/KEP-FK/2020</p>	
<p>Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dalam upaya melindungi Hak Azazi dan Kesejahteraan Subjek Penelitian, telah melaksanakan pembahasan dan penilaian terhadap protokol penelitian dengan judul:</p>	
<p>EFEK PENYEMBUHAN EKSTRAK DAUN KIRINYUH (<i>EUPATORIUM ODORATUM</i>) TERHADAP LUKA DIABETES PADA TIKUS PUTIH (<i>RATTUS NORVEGICUS</i>)</p>	
<p>Nama Peneliti Utama</p>	<p>: Wahyu Huznuli Khoiri</p>
<p>Nama Institusi</p>	<p>: Program Studi S1 Farmasi STIFI Perintis Padang</p>
<p>Protokol Penelitian tersebut dapat disetujui pelaksanaannya.</p>	
<p>Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas</p>  <p>Dr. dr. Rika Susanti, SpF.M (K) NIP 197607312002122002</p>	<p>Padang, 14 Agustus 2020 Ketua Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas</p>  <p>Dr. dr. Yuliarni Syafrita, SpS (K) NIP 196407081991032001</p>
<p>Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan Peneliti berkewajiban :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Menjaga kerahasiaan identitas subjek penelitian2. Memberitahukan status penelitian apabila :<ol style="list-style-type: none">a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini <i>ethical approval</i> dan surat izin penelitian harus diperpanjangb. Penelitian berhenti ditengah jalan3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (<i>serious adverse events</i>)4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik <i>informed consent</i> dan surat izin penelitian	

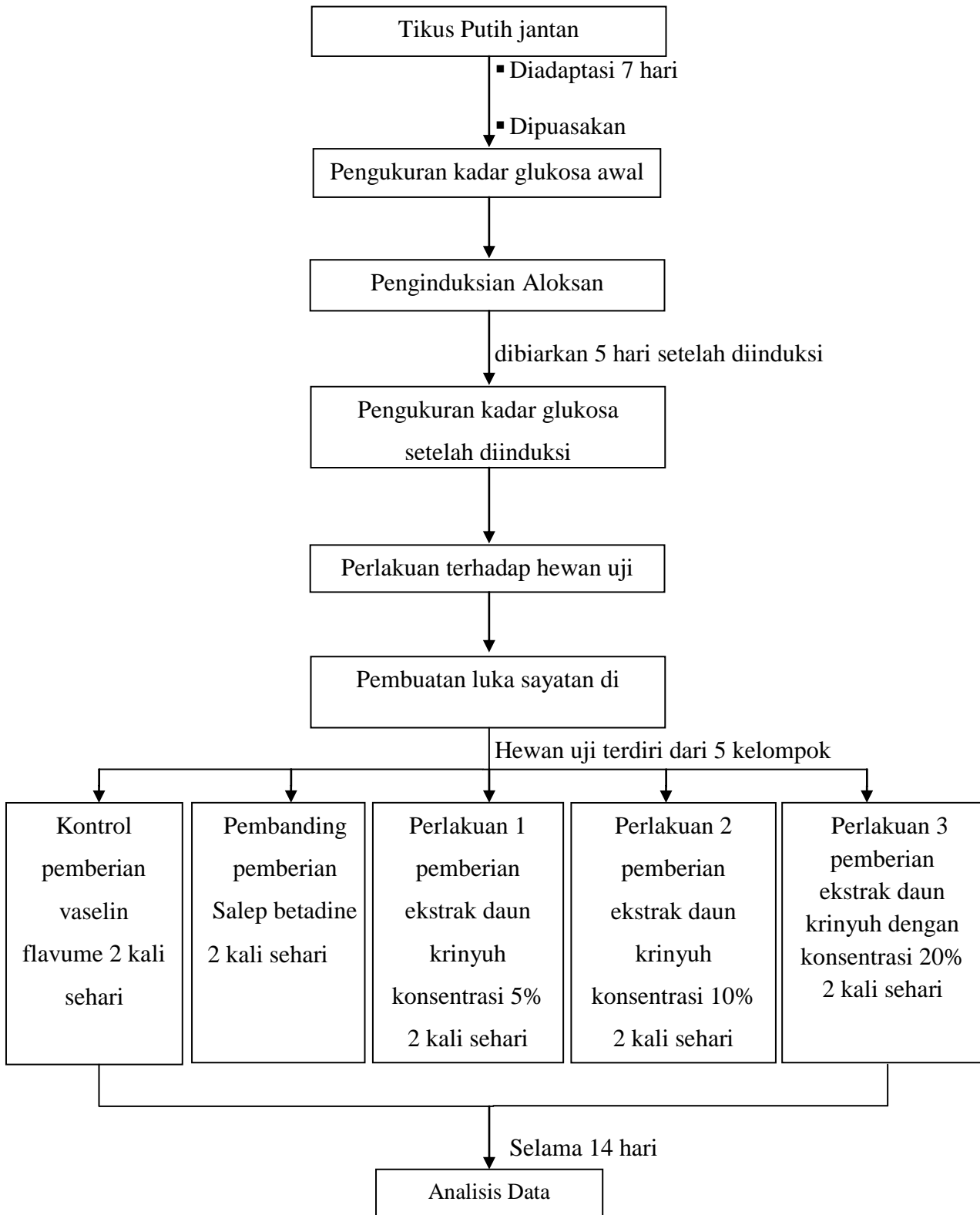
Gambar 9. Ethical Clearance

Lampiran 4. Skema Kerja



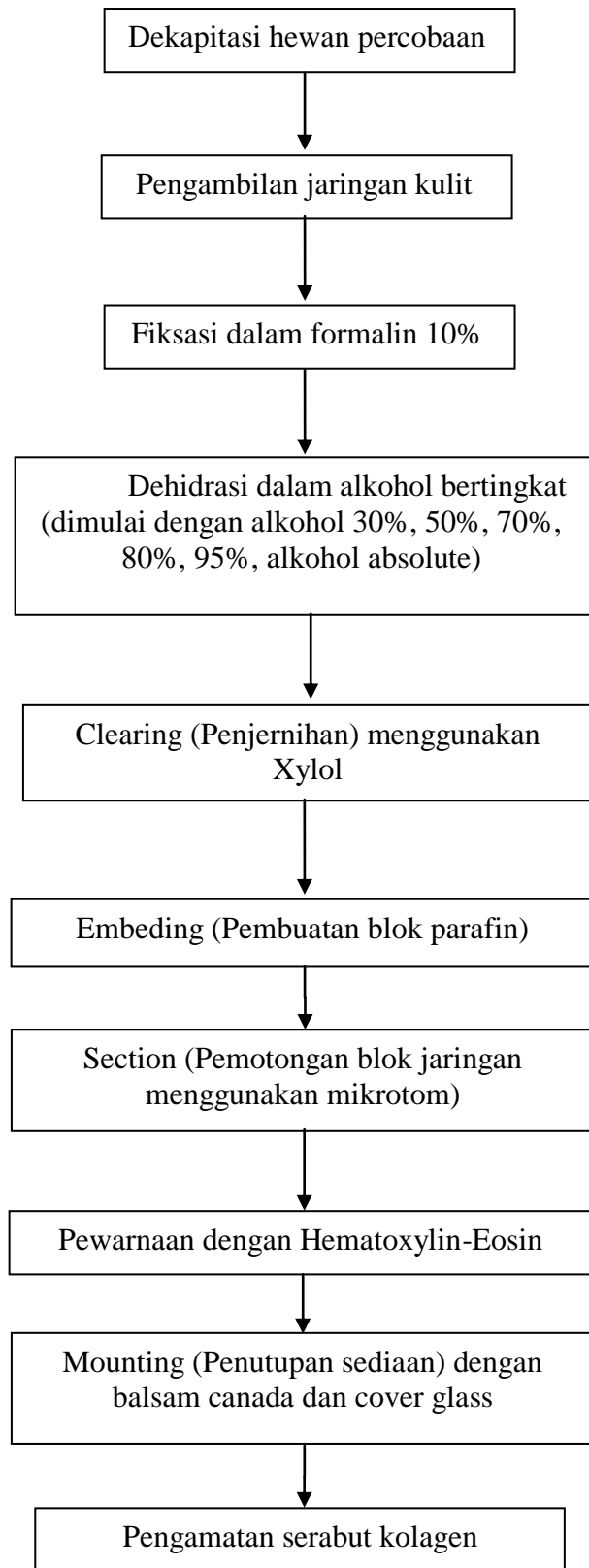
Gambar 10. Skema kerja pembuatan ekstrak daun kirinyuh

Lampiran 4.(Lanjutan)



Gambar 11. Skema Perlakuan Hewan Coba

Lampiran 4. (Lanjutan)



Gambar 12. Skema Kerja Hispatologi

Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Ekstrak

Tabel 6. Pemeriksaan Organoleptis Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum L.*)

Pemeriksaan organoleptis	Pengamatan
Bentuk	Ekstrak Kental
Warna	Hijau Kehitaman
Bau	Khas Aromatik
Rasa	Pahit

Tabel 7. Hasil Uji Skrining Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum L.*)

No	Kandungan Kimia	Pereaksi	Pengamatan	Hasil
1	Flavonoid	Mg/HCl	Kuning-orange sampai merah	+
2	Fenolik	FeCl ₃	Hijau Tua	+
3	Saponin	Air	Berbusa (tahan 15mnt)	+
4	Terpenoid	Asam Asetat Anhidrat / H ₂ SO ₄	Biru Merah	+
5	Steroid	Asam Asetat Anhidrat / H ₂ SO ₄	Hijau Kebiruan	+
6	Alkaloid	Mayer	Kabut putih-Endapan Putih	+

Lampiran 6. Perhitungan

Tabel 8. Hasil Penentuan Randemen Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum L.*)

Berat Ekstrak Kental (g)	Berat sampel kering (g)	Randemen (%)
99,682 g	670 g	14,87%

Perhitungan Persentase Randemen :

$$\begin{aligned}\text{Randemen (\%)} &= \frac{\text{berat ekstrak kental}}{\text{berat sampel kering}} \times 100\% \\ &= \frac{99,682}{670} \times 100\% \\ &= 14,87\%\end{aligned}$$

Tabel 9. Hasil Penentuan Kadar Abu Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum L.*)

Krus Kosong A (gram)	Krus + Sampel sebelum dipanaskan B (gram)	Krus + Sampel Setelah dipanaskan C (gram)	Kadar Abu (%)
37,5789 g	39,6491 g	37,8178 g	11,53 %

Perhitungan Persentase Kadar Abu :

$$\begin{aligned}\% \text{ Kadar Abu} &= \frac{(C-A)}{(B-A)} \times 100\% \\ &= \frac{(37,8178 - 37,5789)}{(39,6491 - 37,5789)} \times 100\% \\ &= 11,53 \%\end{aligned}$$

Tabel 10. Hasil Susut Pengeringan Ekstrak Etanol Daun Kirinyuh (*Eupatorium odoratum L.*)

Krus Kosong (A)	Krus + Sampel sebelum dipanaskan (B)	Krus + Sampel Setelah dipanaskan (C)	Persentase Susut Pengeringan (%)
37,3173 g	38,3304 g	38,2672 g	6,23 %

Perhitungan Persentase Susut pengeringan :

$$\begin{aligned}
 \% \text{ Susut Pengeringan} &= \frac{(B-A)-(C-A)}{(B-A)} \times 100\% \\
 &= \frac{(38,3304-37,3173) - (38,2672 - 37,3173)}{(38,3304 - 37,3173)} \times 100\% \\
 &= 6,23 \%
 \end{aligned}$$











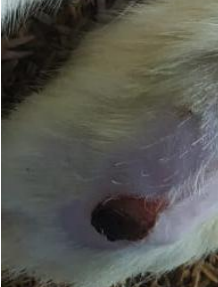




Lampiran 7. Hasil pengukuran diabetes

Tabel 11. Hasil pengukuran diabetes

No	Kekompok	Sebelum glukosa	Setelah glukosa
1	I	83	484
2	I	83	159
3	I	92	419
4	I	85	539
5	I	79	207
6	II	73	162
7	II	73	594
8	II	68	350
9	II	73	201
10	II	88	148
11	III	94	539
12	III	88	515
13	III	73	135
14	III	105	592
15	III	102	368
16	IV	73	373
17	IV	82	382
18	IV	98	298
19	IV	84	304
20	IV	88	218
21	V	82	310
22	V	83	357
23	V	88	416
24	V	86	469
25	V	86	593
	Rata-Rata	84,36	365,28

Lampiran 8. Hasil Pengamatan Luka Pada Tikus

Tabel 12. Bentuk Luka Tikus Awal, Hari ke-7 dan Hari ke-14

Kelompok	Gambar Luka Awal	Gambar Luka Hari Ke-7	Gambar Luka Hari Ke-14
Kontrol			
Pemanding			
Dosis 10%			
Dosis 15%			
Dosis 20%			

Keterangan :

Kelompok Kontrol : Induksi Aloksan + Vaseline

Kelompok Pembanding :Induksi Aloksan + Salep Betadine

Kelompok 10% : Induksi Aloksan + ekstrak konsentrasi 10%

Kelompok 15% : Induksi Aloksan + ekstrak konsentrasi 15%

Kelompok 20% : Induksi Aloksan + ekstrak konsentrasi 20%

Lampiran 8. (Lanjutan)

Tabel 13. Waktu Epitelisasi

Kelompok	HP	Waktu Epitelisasi	Rata-Rata
Kontrol	1	9	9
	2	10	
	3	9	
	4	8	
	5	9	
	Total	45	
Pembanding	1	7	7
	2	6	
	3	8	
	4	7	
	5	7	
	Total	35	
10%	1	8	8
	2	7	
	3	9	
	4	8	
	5	8	
	Total	40	
15%	1	7	7
	2	8	
	3	7	
	4	6	
	5	7	
	Total	35	
20%	1	7	6,4
	2	7	
	3	6	
	4	7	
	5	7	
	Total	33	

Lampiran 7. (lanjutan)

Tabel 14. Hasil Pengukuran Penyembuhan Luka

Kelompok	No	Hari Ke-7		Hari Ke-14	
		Luas Luka	% Luas Luka	Luas Luka	% Luas Luka
Kontrol	1	2,404 cm ²	23,43%	1,430 cm ²	54,43%
	2	1,885 cm ²	39,93%	0,635 cm ²	79,75%
	3	2,009 cm ²	36%	0,567 cm ²	81,93%
	4	2,268 cm ²	27,75%	0,785 cm ²	75%
	5	1,268 cm ²	27,75%	0,441 cm ²	85,93%
		Rata - Rata = 30,97%		Rata - Rata = 80,96%	
Pembanding	1	1,650 cm ²	47,43%	0,196 cm ²	93,75%
	2	1,650 cm ²	47,43%	0,237 cm ²	92,45%
	3	1,538 cm ²	51%	0,708 cm ²	77,45%
	4	1,766 cm ²	43,75%	0,384 cm ²	87,77%
	5	1,650 cm ²	47,43%	0,237 cm ²	92,45%
		Rata - Rata = 47,41%		Rata - Rata = 88,77%	
10%	1	2,268 cm ²	27,75%	0,441 cm ²	85,95%
	2	1,766 cm ²	43,75%	0,441 cm ²	85,95%
	3	2,137 cm ²	31,93%	0,331 cm ²	89,45%
	4	2,009 cm ²	36%	0,282 cm ²	91,01%
	5	2,137 cm ²	31,93%	0,331 cm ²	89,45%
		Rata - Rata = 34,27%		Rata - Rata = 88,36%	
15%	1	1,538 cm ²	51%	0,125 cm ²	96,01%
	2	1,226 cm ²	60,39%	0,237 cm ²	92,45%
	3	2,009 cm ²	36%	0,331 cm ²	89,45%
	4	2,137 cm ²	31,93%	0,282 cm ²	91,01%
	5	2,404 cm ²	23,43%	0,384 cm ²	87,77%
		Rata - Rata = 40,66%		Rata - Rata = 91,33%	
20%	1	1,885 cm ²	39,93%	0,158 cm ²	94,96%
	2	1,650 cm ²	47,43%	0,196 cm ²	93,75%
	3	1,650 cm ²	47,43%	0,282 cm ²	91,01%
	4	1,226 cm ²	60,39%	0,158 cm ²	94,96%
	5	1,885 cm ²	39,93%	0,196 cm ²	93,75%
		Rata - Rata = 47,13%		Rata - Rata = 93,68%	

Contoh Perhitungan Luas Permukaan Penyembuhan Luka

$$\text{Diameter 1} = 2 \text{ cm}$$

$$\text{Diameter 2} = 2 \text{ cm}$$

$$\begin{aligned}\text{Rata-rata diameter luka} &= \frac{2+2}{2} \\ &= 2\end{aligned}$$

Contoh Pengukuran Persentase Penyembuhan Luka

- Diameter luka awal = 2 cm
- Diameter luka akhir = 1,6
- Jari-jari (r) awal = 1
- Jari-jari (r) akhir = 0,8
- π = 3,14

Luas luka awal :

$$L = \pi \times r^2$$

$$L = 3,14 \times (1)^2 \text{ cm}$$

$$L = 3,14 \text{ cm}^2$$

Luas luka akhir :

$$L = \pi \times r^2$$

$$L = 3,14 \times (0,8)^2 \text{ cm}$$

$$L = 2 \text{ cm}^2$$

% Luas Penyembuhan Luka

$$\begin{aligned}\% \text{ Luas Penyembuhan Luka} &= \frac{\text{Luas luka awal} - \text{Luas luka akhir}}{\text{Luas luka awal}} \times 100\% \\ &= \frac{3,14 - 2}{3,14} \times 100\% \\ &= 36,30\%\end{aligned}$$

Lampiran 9. Hasil Pemeriksaan Histopatologi Jaringan Kulit

Tabel 15. Hasil Uji Skor Kolagen

Kelompok	Skor	Hasil rata-rata
Kontrol	1	Tampak serabut kolagen menyebar tipis atau sedikit.
Pembanding	3	Tampak serabut kolagen padat atau tampak menyatu.
10%	1	Tampak serabut kolagen menyebar tipis atau sedikit.
15%	3	Tampak serabut kolagen padat atau tampak menyatu.
20%	3	Tampak serabut kolagen padat atau tampak menyatu.

Lampiran 10. Pemeriksaan Sel Fibroblast dan Re-epitelisasi

Tabel 16 . Skor Sel Fibroblast

Kelompok	Skor	Pengamatan
Kontrol	2	10-50 sel
Pembanding	3	>50 sel
10%	2	10-50 sel
15%	3	>50 sel
20%	3	>50 sel

Keterangan skor :

0 = -

1 = 5-10 sel

2 = 10-50 sel

3 = >50 sel

Tabel 17. Skor Re-Epitelisasi

Kelompok	Skor	Pengamatan
Kontrol	2	Incomplete
Pembanding	2	Incomplete
10%	2	Incomplete
15%	2	Incomplete
20%	3	Complete

Keterangan skor :

0= Absent (kerusakan menyeluruh pada bagian epidermis)

1= Starting (mulai terbentuk lapisan epidermis)

2=Incomplete (lapisan epidermis sudah terbentuk, tetapi masih ada penebalan)

3=Complete (lapisan epidermis sudah terbentuk secara sempurna dan tidak ditemukan penebalan pada lapisan epidermis)

**Lampiran 11. Perhitungan Statistik Presentase Penyembuhan Luka Analisa
 Varian (ANOVA) Dua Arah dengan SPSS.23**

Tabel 18. Hasil Decriptive Statistic Persentase Penyembuhan Luka Analisa
 Varian (ANOVA) Dua Arah dengan SPSS.23

Hari	Kelompok	Mean	Std. Deviation	N
hari ke 7	1	30,9720	6,76703	5
	2	47,4080	2,56344	5
	3	34,2720	6,04824	5
	4	40,6580	15,10455	5
	5	47,1300	8,57759	5
	Total	40,0880	10,53722	25
hari ke 14	1	75,4080	12,37280	5
	2	88,7740	6,72732	5
	3	88,3620	2,29210	5
	4	91,3380	3,14113	5
	5	93,6860	1,61364	5
	Total	87,5136	8,83214	25

Lampiran 11. Lanjutan

Total	1	53,1900	25,23646	10
	2	68,0910	22,32382	10
	3	61,3170	28,83220	10
	4	65,9980	28,62247	10
	5	70,4080	25,21765	10
	Total	63,8008	25,81401	50

Lampiran 11. (Lanjutan)

Tabel 19. Hasil Test of Between-Subjects Effects Persentase Penyembuhan Luka

Analisa Varian (ANOVA) Dua Arah dengan SPSS.23

Source	Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	30224,859 ^a	9	3358,318	55,351	,000
Intercept	203527,104	1	203527,104	3354,465	,000
Hari	28114,844	1	28114,844	463,379	,000
Kelompok	1856,469	4	464,117	7,649	,000
Hari * kelompok	253,545	4	63,386	1,045	,396
Error	2426,940	40	60,674		
Total	236178,903	50			
Corrected Total	32651,799	49			

a. R Squared = ,926 (Adjusted R Squared = ,909)

Lampiran 11. (Lanjutan)

Tabel 20. Hasil Uji Lanjut Duncan Persentase Penyembuhan Luka

Kelompok	N	Subset		
		1	2	3
1	10	53,1900		
3	10		61,3170	
4	10		65,9980	65,9980
2	10		68,0910	68,0910
5	10			70,4080
Sig.		1,000	,072	,240

Means for groups in homogeneous subsets are

displayed.

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = 60,674.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size =10,000.

b. Alpha = ,05.

Keterangan :

Kelompok I = Kontrol

Kelompok II = Pembanding

Kelompok III = Konsentrasi 10%

Kelompok IV = Konsentrasi 15%

Kelompok V = Konsentrasi 20%