

**KOMBINASI PLASMA JET DAN SPRAY EKSTRAK DAUN BINAHONG  
DALAM MEMPERCEPAT PENYEMBUHAN LUKA DIABETIK PADA  
MENCIT**

**SKRIPSI**



Diajukan oleh :

Devi Kemala Dewi

NIM : 17.0605.0029

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG  
MAGELANG  
2020**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Prevalensi ulkus diabetikum secara global sebanyak 6,3% dengan prevalensi tertinggi di Belgia sebesar 16,6%; Kanada 14,8%; USA 13%; Afrika 7,2%; Asia 5,5%; Eropa 5,1%; Oceania 3%, dan Australia 1,5% (Hidayatillah *et al.*, 2020). Sedangkan di Indonesia sendiri prevalensi luka pada tahun 2013 yaitu 8,2% dimana prevalensi tertinggi terdapat pada Sulawesi Selatan (12,8%) dan terendah yaitu di Jambi (4,5%) (Firdaus *et al.*, 2020). Angka kejadian ulkus diabetikum di Indonesia yaitu sebesar 12% dan risiko ulkus diabetikum sebesar 55,4% (Hidayatillah *et al.*, 2020)

Luka merupakan salah satu risiko kesehatan yang parah bagi tubuh manusia karena isolasi termal, retensi cairan tubuh, dan perlindungan dari patogen eksogen semuanya bergantung pada fungsi pelindung kulit yang utuh. Penderita diabetes melitus sangat berisiko mengalami luka kronis. Luka diabetik sangat ditakuti karena proses penyembuhannya yang sangat sulit terkadang berakhir dengan mengamputasi bagian yang terluka agar tidak menginfeksi bagian lain yang masih sehat (Mansur *et al.*, 2017). Luka kronis penyembuhannya tidak dapat diperkirakan hal tersebut dikarenakan lama penyembuhannya membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan luka akut. Pada luka kronis jika penanganannya terlambat maka luka tersebut akan sulit untuk maju ketahap penyembuhan luka yang normal. Hal ini ditandai dengan adanya inflamasi

patologis karena proses penyembuhan luka yang tidak terkoordinasi (Masir *et al.*, 2012).

Pada saat ini pengobatan yang sering digunakan untuk penyembuhan luka masih bersifat kimiawi. Namun, penggunaan obat kimiawi secara topikal dapat menimbulkan efek yang merugikan diantaranya dapat menimbulkan iritasi pada permukaan kulit, menimbulkan reaksi alergi serta menimbulkan rasa nyeri ringan (Suriadi *et al.*, 2016). Plasma jet diketahui memiliki aktivitas dalam mempercepat penyembuhan luka pada mencit pada fase inflamasi, re-epitelisasi, dan kontraksi luka (Nasruddin, *et al.*, 2014).

Daun binahong memiliki potensi atau aktivitas sebagai penyembuh luka. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Eriadi *et al.*, 2015) salep ekstrak etanol daun binahong mampu memiliki efek dalam mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus jantan pada konsentrasi 10-15%. Sedangkan menurut (Yuniarti & Lukiswanto, 2017) salep ekstrak daun binahong dengan konsentrasi 2,5% mampu mempercepat penyembuhan luka bakar pada tikus namun efeknya tidak sebaik salep ekstrak daun binahong dengan konsentrasi 5% dan 10%. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Wahyuningtyas *et al.*, 2019) kombinasi ekstrak daun sirih dan plasma jet memiliki potensi dalam meningkatkan kinerja dari plasma jet dalam mempercepat penyembuhan luka diabetik pada fase proliferasi. Untuk itu penelitian ini dilakukan untuk melihat pengaruh dari kombinasi plasma jet dan ekstrak daun binahong dalam mempercepat penyembuhan luka diabetik pada mencit.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana karakteristik fisik sediaan spray daun binahong dengan DMSO sebagai pelarut?
2. Bagaimana aktivitas penyembuhan luka diabetik kombinasi spray ekstrak daun binahong dan plasma jet?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini memiliki tujuan :

1. Mengetahui karakteristik spray ekstrak daun binahong dengan DMSO sebagai pelarut.
2. Membandingkan aktivitas penyembuhan luka yang diberikan perlakuan plasma jet, spray ekstrak daun binahong, kombinasi plasma jet dan spray ekstrak daun binahong, obat sintetik Oxoferin, DMSO, dan luka tanpa perlakuan.

## **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu :

1. Memberikan bukti ilmiah mengenai adanya teknologi medis baru yaitu plasma jet yang dikombinasikan dengan bahan alam yang mudah ditemukan sehingga berpotensi menyembuhkan luka diabetes secara *in vivo*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Luka dan Fase Penyembuhan Luka**

Luka adalah peristiwa rusaknya struktur serta jaringan epitel yang normal, baik pada kulit, otot, saraf, dan pembuluh darah yang disebabkan oleh berbagai faktor baik faktor internal maupun faktor eksternal yang mengenai atau mencederai jaringan tersebut (Cahyani & Mita, 2018). Setelah terjadi luka, integritas kulit harus segera dipulihkan untuk mempertahankan fungsinya. Dalam proses ini, sel mononuklear darah tepi, sel kulit residen, matriks ekstraseluler, sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan molekul pengatur berpartisipasi dalam proses penyembuhan luka (Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019). Pada proses penyembuhan luka terdapat beberapa fase umum diantaranya fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi atau fase remodeling (Maryunani, 2015).

##### **1. Fase Inflamasi**

Fase ini berlangsung selama 5-10 menit dan setelah itu akan terjadi vasodilatasi. Fase ini terjadi karena respon vaskuler dan seluler yang terjadi akibat adanya cedera pada kulit yang menyebabkan jaringan lunak menjadi rusak. Dalam fase ini pendarahan akan berhenti dan area luka akan dibersihkan dari benda-benda asing, sel-sel mati, dan bakteri untuk menuju proses penyembuhan. Pada fase ini pletelet yang berfungsi hemostasis dan lekosit serta makrofag yang mengambil fungsi fagositosis. Tercapainya fase inflamasi

dapat di tandai dengan adanya eritema, hangat pada kulit, edema, dan rasa sakit yang berlangsung sampai hari ke-4.

## 2. Fase Proliferasi atau Epitelisasi

Fase ini merupakan lanjutan dari fase inflamasi. Pada fase proliferasi terjadi perbaikan dan penyembuhan luka yang ditandai dengan proliferasi sel. Pada fase ini yang berperan penting adalah fibroblas yang mana bertanggung jawab pada persiapan untuk menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Selama proses ini berlangsung, terjadi proses granulasi dimana sejumlah sel dan pembuluh darah baru terbentuk di dalam jaringan baru. Selanjutnya dalam fase ini juga terjadi proses epitelisasi, fibroblas akan mengeluarkan *Keratinocyte Growth Factor* (KGF) yang berperan dalam menstimulasi mitosis sel epidermal.

## 3. Fase Pematangan atau *Remodelling*

Fase ini dimulai pada minggu ke-3 dan berakhir sampai kurang lebih 12 bulan. Dalam fase ini, terjadi penyempurnaan atau terbentuknya jaringan baru hingga menjadi jaringan penyembuhan yang lebih kuat. Sintesis kolagen yang telah dimulai pada fase proliferasi akan dilanjutkan dengan fase pematangan. Pada pembentukan kolagen juga akan terjadi pemecahan kolagen oleh enzim kolagenase. Penyembuhan akan tercapai secara optimal jika terjadi keseimbangan antara kolagen yang di produksi dengan kolagen yang dipecahkan. Kelebihan jumlah kolagen pada fase ini akan menyebabkan terjadinya penebalan jaringan parut atau *hypertrophic scar*, sedangkan

produksi kolagen yang terlalu sedikit akan mengakibatkan turunnya kekuatan jaringan parut sehingga luka akan selalu terbuka.

Selama ini, ada pendapat luka akan lebih cepat sembuh jika luka tersebut telah mengering. Namun faktanya, pada lingkungan luka yang tingkat kelembapannya seimbang lebih memfasilitasi pertumbuhan sel dan proliferasi kolagen dalam matriks nonseluler yang sehat. Prinsip moisture balance dalam perawatan luka lebih efektif dibandingkan dengan metode konvensional. Pada prinsip moisture dalam perawatan luka bertujuan untuk mencegah luka menjadi kering dan keras, meningkatkan laju epitelisasi, mencegah pembentukan jaringan eschar, meningkatkan pembentukan jaringan dermis, mengontrol inflamasi dan memberikan tampilan yang lebih kosmetis, dapat menurunkan kejadian infeksi, cost effective, dapat mempertahankan gradien voltase normal, mempercepat proses autolysis debridement, mempertahankan aktifitas neutrofil, dan menurunkan nyeri (Angriani *et al.*, 2019).

### **B. Luka Diabetes**

berdasarkan dari lama penyembuhan luka dapat dibagi menjadi dua diantaranya luka akut dan luka kronis. Luka akut disebabkan karena adanya trauma dan jika mendapat penanganan segera maka luka dapat sembuh dengan waktu yang diperkirakan 2 sampai 6 minggu. Sementara itu luka kronik merupakan luka yang berlangsung lama, timbul berulang, atau jika terdapat gangguan pada proses penyembuhan akan menyebabkan penyembuhan luka gagal sembuh pada waktu yang diperkirakan yaitu lebih dari 6 minggu yang mana memiliki tingkat resiko yang tinggi untuk timbul kembali (Firdaus *et al.*, 2020).

Salah satu luka kronis yaitu luka diabetes (*diabetic ulcers*) yang merupakan salah satu komplikasi diabetes yang paling signifikan terjadi. *Diabetic foot* adalah kaki yang terkena ulserasi yang berhubungan dengan neuropati dan/atau penyakit arteri perifer pada tungkai bawah pada pasien diabetes. Prevalensi ulserasi kaki diabetik pada populasi diabetes adalah 4-10% yang mana kondisi ini sering terjadi pada pasien yang geriatri (Alexiadou & Doupis, 2012).

Neuropati diabetik merupakan faktor umum yang paling sering terjadi 90% ulkus kaki diabetik. Kerusakan saraf pada diabetes memengaruhi serat motorik, sensorik, dan otonom. Neuropati motorik dapat menyebabkan kelemahan otot, atrofi, dan paresis. Neuropati sensorik menyebabkan hilangnya sensasi pelindung nyeri, tekanan, dan panas. Disfungsi otonom menyebabkan vasodilatasi dan penurunan keringat yang akan mengakibatkan hilangnya integritas kulit sehingga rentan terhadap infeksi mikroba (Alexiadou & Doupis, 2012).

Risiko penyakit arteri perifer 2-8 kali lebih sering terjadi pada penderita diabetes usia yang lebih dini. Penyakit arteri perifer biasanya mempengaruhi segmen antara lutut dan pergelangan kaki yang nantinya akan menjadi faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular serta prediktor hasil ulserasi kaki. Mayoritas penyebab ulkus kaki adalah neuroiskemik terutama pada pasien dengan usia lanjut. Pada pasien dengan neuropati diabetik perifer akan kehilangan sensasi pada kaki sehingga menyebabkan cedera ringan berulang pada kaki akibatnya dapat menyebabkan ulserasi kaki. Hal ini dapat memicu infeksi ulkus yang pada akhirnya dapat menyebabkan amputasi kaki, terutama pada pasien dengan penyakit arteri perifer (Alexiadou & Doupis, 2012).

### C. Tanaman Binahong

#### 1. Klasifikasi

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Classis	: Dicotyledoneae
Ordo	: Caryophyllales
Familia	: Basellaceae
Genus	: Anredera Juss
Species	: <i>Anredera cordifolia</i> (Ten.) Steenis

#### 2. Morfologi

Morfologi Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* Ten. Steenis) berupa tumbuhan yang tumbuh menjalar, berumur panjang, dapat mencapai panjang lebih dari 6 m. Batang bersifat lunak, silindris, saling membelit, berwarna merah, bagian dalam solid, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat pada ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan bertekstur kasar. Daun tunggal, bertangkai sangat pendek, tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung, panjang 5-10 cm, lebar 3-7 cm, helaian daun tipis lemas, ujung runcing, pangkal berlekuk, tepi rata, permukaan licin, bisa dimakan. Bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5- 1 cm, berbau harum. Akar berbentuk rimpang dan berdaging lunak (Badan POM RI,2008).

### 3. Kandungan Senyawa Kimia dan Manfaatnya

Tanaman binahong mengandung saponin, alkaloid, polifenol, flavonoid dan mono polisakarida diantaranya L-arabinose, D-galaktose, L-rhamnose (Astuti *et al.*, 2011). Hal ini juga sejalan dengan penelitian terkait uji fitokimia secara kualitatif yang dilakukan oleh (Dwitiyanti *et al.*, 2019) bahwa golongan senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun binahong berupa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, triterpenoid atau steroid, dan fenol.

Menurut (Hanafiah *et al.*, 2019) Saponin dalam daun binahong dapat merangsang proliferasi fibroblas serta pembentukan kolagen yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Tanin dan alkaloid dapat berfungsi sebagai antimikroba dan antioksidan yang membantu proses penyembuhan luka dengan cara mencegah dan menjaga area luka agar tidak rusak akibat radikal bebas dan menghambat pertumbuhan bakteri patogen pada luka. Sedangkan flavonoid dapat bersifat sebagai antioksidan, anti bakteri, anti penuaan, anti leukemia dan sebagai vasodilator yang manjur. Efek antimikroba dari flavonoid adalah dengan menghambat sintesis DNA, protein dan lipid dari bakteri. D-galaktose merupakan komponen rantai yang paling banyak terkandung.

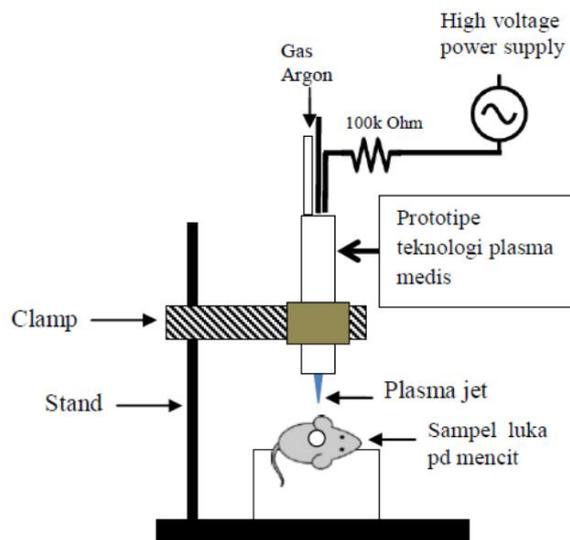
Pada daun terdapat kandungan asam oleanolic yang memiliki sifat anti inflamasi yang dapat mengurangi nyeri pada luka bakar. Asam oleanolat mengandung triterpenoid dan dari umbi ditemukan kandungan protein (*ancordin*) sebagai stimulan imun untuk merangsang pembentukan

antibodi dan protein tersebut dapat merangsang nitrit oksida yang dapat melancarkan aliran darah ke setiap jaringan sel untuk menyebarkan nutrisi dan merangsang tubuh untuk memproduksi hormon pertumbuhan dan menggantikan sel reproduksi sel yang rusak (Astuti *et al.*, 2011). Daun binahong juga memiliki kandungan kuersetin (Rahmawan *et al.*, 2020) yang diketahui padat membantu dalam memperlambat pembentukan nekrosis sel serta meningkatkan vaskularitas dari jaringan.

#### **D. Plasma Jet**

*Plasma non-thermal* sering digunakan dalam bidang mikroelektronik, pembentukan materi baru dan pembersihan polutan. *Plasma non-thermal* terbentuk dari keadaan ketidak setimbangan termal (*non – thermal equilibrium*) antara temperatur elektron dan gas. Suhu elektron tinggi namun temperatur partikel gas relative lebih rendah karena adanya tumbukan elektron dan partikel gas yang sangat kecil. Ion dan atom–atom atau molekul–molekul netral *plasma non-thermal* tetap dalam suhu sekitar 1.000 K. Elektron–elektron dalam plasma jenis ini mempunyai temperatur cukup tinggi sekitar 50.000 K (Nur, 2011).

Teknik pembangkitan plasma jenis ini relatif sederhana yaitu dengan memberikan tegangan tinggi berorde kilovolt pada elektroda berkonfigurasi titik bidang. Selain tersusun dari gas netral, pada fase plasma juga terdapat partikel-partikel aktif yang dikenal spesies aktif plasma. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa spesies aktif tersebut dapat mempengaruhi kerja sel dan jaringan hidup (Laroussi M., 2009).



**Gambar 2.1** Skema alat prototipe teknologi plasma jet. (Sakti Wahyuningtyas *et al.*, 2019)

Modifikasi permukaan dan dekontaminasi biologis tekanan atmosfer dapat digunakan untuk aplikasi terapi langsung. Reaktivitas plasma yang tinggi merupakan hasil dari komponen plasma yang berbeda antara lain radiasi elektromagnetik (UV/VUV, cahaya tampak, IR, medan elektromagnetik frekuensi tinggi, dan sebagainya), ion, elektron dan spesies kimia reaktif, terutama radikal. Aplikasi plasma bedah seperti *argon plasma coagulation* (APC) yang didasarkan pada efek plasma yang mematikan intensitas tinggi (Fridman *et al.*, 2008). Plasma jet menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang mana pada konsentrasi tertentu (tidak beracun) akan membantu dalam penyembuhan luka (Dunnill *et al.*, 2017).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Fathollah *et al.*, 2016) plasma jet dapat mempercepat penyembuhan luka diabetik pada mencit dengan cara menginduksi proliferasi sel, pembentukan lapisan epidermis dan migrasi keratinosit. Plasma jet yang dikombinasikan dengan senyawa fase cair (PAW)

memiliki komposisi yang berbeda dengan air dan dapat menjadi metode alternatif untuk disinfeksi mikroba (Thirumdas *et al.*, 2018).

#### **E. Streptozotocin (STZ)**

Streptozotocin merupakan antibiotik spektrum luas yang didapatkan dengan mengekstrak bakteri *Streptomyces acromogenes* (Hayashi *et al.*, 2006). STZ merupakan bahan yang bersifat toksik karena dapat merusak sel  $\beta$ -pankreas secara langsung. Mekanisme kerja STZ hingga menyebabkan diabetes pada mencit yaitu melalui alkilasi DNA pada gugus nitrosoarea sehingga mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$ -pankreas (Hasanah, 2017).

#### **F. Dimethyl Sulfoxide (DMSO)**

Sinonim : Deltan; dimexide; dimethylis sulfoxidum; dimethyl sulphoxide; DMSO; Kemsol; methylsulfoxide; Procipient; Rimso-50; sulphinylbismethane

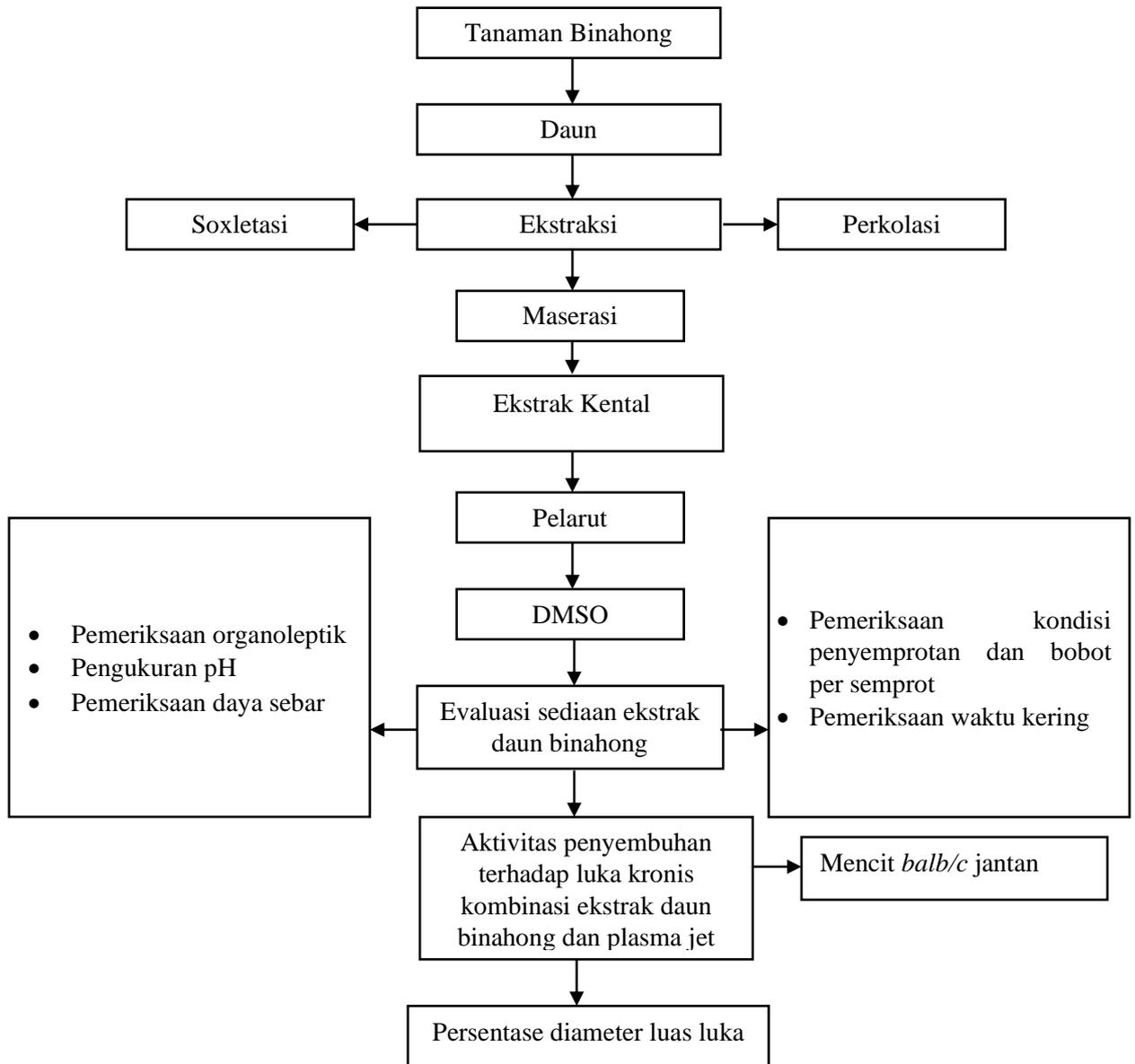
Nama kimia : Sulfinylbismethane

Formula empiris:  $C_2H_6OS$

Fungsi : Agen Penetrasi; pelarut.

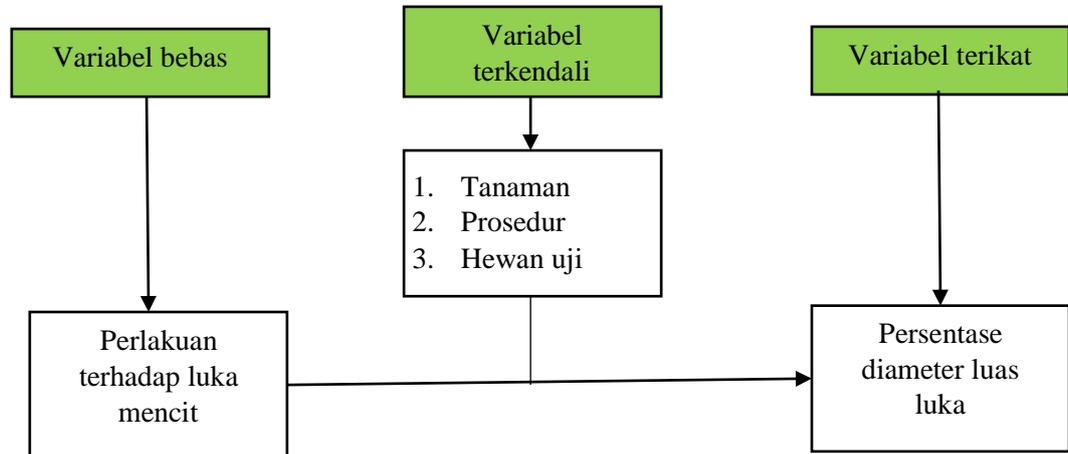
Dimetil sulfoksida merupakan cairan yang tidak berwarna, kental, atau sebagai kristal tidak berwarna yang dapat larut dengan air, alkohol, dan eter. Bahannya memiliki rasa yang agak pahit, tidak berbau, atau memiliki sedikit bau khas dimetil sulfoksida. Dimetil Sulfoksida Dimetil sulfoksida sangat higroskopis, menyerap hingga 70% beratnya sendiri dalam air melalui evolusi panas (Rowe *et al.*, 2009). Menurut (Andriyawan, 2015) DMSO dengan konsentrasi 10% tidak berfungsi sebagai antibakteri.

### G. Kerangka Teori



**Gambar 2.2 Kerangka Teori**

## H. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

## I. Hipotesis

1. Spray ekstrak daun binahong memiliki karakteristik yang baik.
2. Kombinasi ekstrak daun binahong dan plasma jet memiliki aktivitas penyembuhan luka secara *in vivo* pada kulit mencit (*Mus musculus*) *balb/c* jantan.

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Desain dan Variabel Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *randomized matched post test only control group design* untuk melihat variabel terikat. Penelitian dilakukan secara *in vivo* dengan mengacak sampel dan dibagi dalam kelompok perlakuan. Variabel yang digunakan pada penelitian ini yaitu sebagai berikut :

1. Variabel bebas : Pola pemberian perlakuan terhadap luka mencit (tanpa perlakuan; DMSO; Oxoferine; ekstrak daun binahong; paparan plasma; dan kombinasi plasma jet dengan ekstrak daun binahong).
2. Variabel terikat : persentase diameter luas luka.
3. Variabel terkendali
  - a. Tanaman : warna daun binahong
  - b. Prosedur : kadar air simplisia, kecepatan putaran *maserator*, suhu evaporasi, diameter pembuatan luka, volume sediaan yang disemprotkan pada kulit hewan uji, jumlah penyemprotan sediaan pada kulit hewan uji, jarak paparan plasma jet *non-thermal* dan waktu paparan.
  - c. Hewan uji : umur, galur, jenis kelamin, pakan hewan uji, lingkungan dan cara perawatan hewan uji, kelembaban dan suhu kandang.

## B. Bahan dan Alat

### 1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain :

- a. Daun Binahong yang diperoleh dari Magelang, Jawa Tengah. Spesifikasi daun berwarna hijau dan segar.
- b. Etanol 70% (PT. Sumber Saka Medika)
- c. *Dimethyl Sulfoxide* (Supelco, *Analytical Products*).
- d. *Hydrocolloid dressing* (Tegaderm).
- e. Plaster roll kain ukuran 2,5 cm X 5 cm (GID Care).
- f. *Ketamine* (KTM-100).
- g. *Xylazine* (*Interchemie*).
- h. Larutan NaCl Fisiologis 0,9% (PT. Widatra Bhakti)
- i. *Water for Injection* (PT. Ikapharmindo Putramas)
- j. *Cotton bud*.
- k. Mika plastik.
- l. Gas Argon (*ultra high purity, medical grade*, Samator, Indonesia)
- m. *Oxoferin* (Pharos)
- n. Mencit *balb/c* jantan yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gajah Mada.

### 2. Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini antara lain:

- a. Lemari pengering, mesin penggiling simplisia, bejana maserasi, *rotary evaporator*, timbangan digital, stopwatch, dan alat-alat gelas (Iwaki pyrex).

- b. *Punch biopsy* diameter 4 mm (Medblades.com)
- c. Spuit 1 cc (Terumo)
- d. Timbangan digital
- e. Pencukur bulu hewan (*pet mini clippers*)
- f. Penggaris kertas
- g. Spidol (*Snowman F 0.1*)
- h. Kamera digital (Panasonic, Lumix FH6).
- i. Spektrofotometri UV-Vis (*Aquarius Spectrophotometer CE 7500 Double Beam UV/Visible (Cecil Instruments Ltd)*).

### **C. Rancangan Penelitian**

#### **1. Determinasi Tanaman**

Tanaman yang digunakan pada penelitian ini yaitu tanaman binahong yang nantinya bagian yang diambil hanya bagian daun saja. Determinasi tanaman binahong dilakukan dengan cara membandingkan ciri-ciri fisik tanaman baik akar, batang, daun, bunga dengan buku *Flora of Java* yang merupakan buku yang memiliki kunci dan ciri spesifik untuk tanaman obat (Backer & Van den Brink, 1968).

#### **2. Pengumpulan Bahan**

Daun Binahong yang berasal dari daerah Magelang, Jawa Tengah, dengan spesifikasi daun berwarna hijau dan segar. Sementara itu, hewan yang digunakan adalah mencit *balb/c* jantan yang hidup, tidak cacat, dan sehat yang berasal dari rumah hewan Jogja.

### 3. Pembuatan Serbuk Simplisia

Daun binahong yang didapatkan disortasi basah lalu dicuci dengan air mengalir. Kemudian ditiriskan setelah itu dimasukkan kedalam lemari pengering selama 24 jam. daun binahong dapat dikatakan kering apabila mudah hancur ketika dipegang. Kemudian dilakukan sortasi kering dengan memilih daun binahong yang tetap berwarna kehijauan dan membuang daun yang sudah berubah warna kecoklatan. Simplisia kering kemudian dibuat serbuk dengan menggunakan mesin penggiling.

### 4. Pembuatan Ekstrak Daun Binahong

Pembuatan ekstrak daun binahong mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh (Wahyuni *et al.*, 2018) yang telah dimodifikasi. Serbuk daun binahong diekstraksi dengan menggunakan metode maserasi dengan perbandingan serbuk dan pelarut 1: 7 artinya 1 bagian serbuk simplisia dilarutkan dalam 7 bagian pelarut yang dilakukan secara bertingkat dengan metode remaserasi. Pada proses ini serbuk simplisia sebanyak 400 gram dilarutkan dengan etanol 70% sebanyak 2000 ml dan diaduk selama 1 jam dengan menggunakan *rotary evaporator* kemudian didiamkan selama 48 jam sambil diaduk dalam jeda waktu 24 jam. Filtrat disaring, kemudian dilakukan remaserasi dengan metode yang sama namun dengan jumlah pelarut yang lebih sedikit. Kemudian semua filtrat yang didapatkan dicampur lalu dievaporasi dengan menggunakan *waterbath* pada suhu 60°C hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental yang diperoleh diserbukkan menggunakan alat *freeze drying* hingga membentuk serbuk. Pada proses

penyerbukan ini dilakukan di Laboratorium Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.

## **5. Identifikasi Kuantitatif Ekstrak Daun Binahong**

Analisis dengan spektrofotometer UV-VIs dilakukan dengan mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh (Januar *et al.*, 2005) dan telah dimodifikasi. Melarutkan ekstrak daun binahong sebanyak 0,5 g dalam 50 ml aquadest (1000 ppm). Kemudian diencerkan menjadi 50 ppm. Kemudian sampel diuji dengan serapan sinar UV-Vis pada panjang gelombang 190-800 nm dengan menggunakan blanko DMSO 10% dalam aquadest. Kemudian pelarut yang digunakan yaitu DMSO 10% dalam Aquadest juga di uji dengan menggunakan serapan sinar UV-Vis pada panjang gelombang 190-800 nm dengan larutan blanko berupa aquadest.

Analisis :

- a. Untuk melihat pengaruh kombinasi ekstrak daun binahong dilakukan dengan cara salah satu seri larutan yang terbaca pada absorbansi 0,5 nm diberi perlakuan plasma jet dengan jarak paparan 20 mm selama 60, 120, dan 180 detik. Kemudian dibaca serapannya dan lakukan pula pada pelarutnya
- b. Bandingkan grafik yang dihasilkan

## **6. Pembuatan Spray daun Binahong**

- a. Uji pendahuluan kelarutan ekstrak daun binahong

Uji pendahuluan kelarutan dilakukan dengan tujuan mengetahui kelarutan ekstrak etanol daun binahong agar dapat melarutkan ekstrak

dengan baik sehingga tidak mempengaruhi aktivitasnya sebagai penyebuh luka. Uji pendahuluan kelarutan mengacu pada penelitian (Kumalasari, 2011) yang telah dimodifikasi. Uji ini dilakukan dengan mengamati apakah terdapat pemisahan dan terbentuknya endapan pada larutan selama 5 menit. Uji kelarutan ekstrak dilakukan dengan cara melarutkan sejumlah ekstrak menggunakan beberapa pelarut yaitu aquades dan larutan DMSO.

b. Evaluasi spray ekstrak cair daun binahong

a) Pemeriksaan organoleptik

Dilakukan untuk mengamati tampilan fisik dari sediaan bentuk, warna, dan bau dari sediaan yang telah dibuat (Iswandana, 2017).

b) Pemeriksaan daya sebar

Sediaan disemprotkan sebanyak satu kali pada kulit bagian lengan atas dari jarak 3 cm. Setelah disemprotkan, kemudian diamkan selama 10 detik untuk melihat apakah sediaan menempel atau tetesan dari hasil semprotan menetes ke bawah (Suyudi, 2014). Lalu Sediaan disemprotkan pada plastik mika dengan jarak 5 cm. Kemudian diukur daya sebar sediaan dengan menggunakan penggaris. Parameter yang digunakan adalah diameter.

c) Pemeriksaan kondisi penyemprotan dan bobot per semprot

Sediaan spray disemprotkan pada selembar plastik mika dengan jarak 3, 5, 10, dan 15 cm. Pengujian dilakukan replikasi sebanyak tiga kali dan diamati pola pembentukan semprotan, diameter dari pola semprot yang terbentuk dan bobot per semprotan (Sukhbir *et al.*, 2013)

d) Pengukuran pH

Pengukuran pH menggunakan kertas indikator asam basah. Pengukuran pH dilakukan pada hari ke 0 dan 7 (Depkes RI, 1995).

e) Pemeriksaan waktu kering

Pengujian ini dilakukan dengan cara ekstrak cair disemprotkan pada sisi dalam lengan bagian bawah, kemudian dihitung waktu yang diperlukan hingga cairan yang disemprotkan mengering (*Fitriansyah et al.*, 2016).

## 7. Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Diabetik Pada Mencit Balb/c Jantan

a. Perlakuan hewan uji

Hewan uji (Mencit balb/c) yang digunakan berasal dari tempat yang sama untuk menghindari variasi biologi pada hewan uji tersebut.

- i. Kriteria inklusi : mencit balb/c (*Mus musculus*) jantan, berumur 5 bulan, berat badan 28-35 gram.
- ii. Kriteria eksklusi : mencit balb/c (*Mus musculus*) jantan yang menderita penyakit kulit dan mati pada saat penelitian.

Jumlah luka uji yang digunakan pada tiap kelompok perlakuan dihitung menggunakan rumus Federer (Federer, 2011) sebagai berikut:

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

$$(n-1)(6-1) \geq 15$$

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

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan rumus tersebut ( $n$  mewakili jumlah luka dan  $t$  mewakili banyaknya perlakuan), maka jumlah luka pada tiap kelompok perlakuan adalah minimal 4 luka.

b. Aklimatisasi hewan uji

Tahapan ini bertujuan untuk membiasakan mencit hidup dalam lingkungan dan perlakuan yang baru di laboratorium (lingkungan pengujian) dengan membiasakan makanan dan minuman serta memastikan higienitas kandang dan makanan. Mencit diberikan makanan pellet ayam dan minuman *ad libitum*. Untuk proses aklimatisasi hewan uji dilakukan selama 7 hari. Hewan uji ditempatkan dalam lingkungan yang terkendali dengan siklus gelap terang (12 jam terang-12 jam gelap) pada suhu  $27,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$  dengan kelembaban  $55 \pm 10\%$ . Kebersihan kandang dan kesehatan mencit dijaga dari kontaminasi lingkungan, grajen diganti setiap tiga hari sekali. Mencit yang sakit ditandai dengan bulunya berdiri, aktivitas berkurang, dan lemas (Kemenkes RI, 2011). Apabila pada masa aklimatisasi hewan uji terdapat kematian hewan uji  $> 3\%$ , maka hewan uji tidak memenuhi persyaratan dalam pengujian (Ihsan *et al.*, 2018).

c. Pemberian Induksi Diabetes

Mencit Balb/C jantan yang akan diinduksi STZ (*Streptozotocin*) dipuasakan selama 12 jam untuk diukur kadar glukosa darah (KGD) dengan menggunakan glukometer (*Easy Touch*<sup>®</sup>). Dosis STZ yang diberikan 150 mg/kgBB yang dilarutkan menggunakan buffer sitrat dengan konsentrasi 0,01 M pH 4,5 pemberian dilakukan secara intraperitoneal (i.p). Setelah

diinduksi, mencit diberi minum glukosa 10 % untuk mencegah hipoglikemia (Deeds *et al.*, 2011).

Buffer sitrat dibuat dengan mencampurkan asam sitrat 0,01 M sebanyak 2,35 gram dan Na sitrat 0,01 M sebanyak 2,65 gram yang sebelumnya masing-masing bahan telah dilarutkan dalam aquadest bebas CO<sub>2</sub>. Proses pelarutan STZ dilakukan pada kondisi dingin di dalam penangas yang telah diisi es. Pemeriksaan KGD dilakukan pada waktu 7 hari setelah diinduksi STZ. Mencit Balb/C dengan KGD > 250 mg/dL dinyatakan mengalami hiperglikemia (Hayashi *et al.*, 2006).

d. Pengelompokan hewan uji

Hewan uji sebanyak 15 ekor yang telah diaklimatisasi dibagi menjadi 5 kelompok secara random. Pengelompokan mencit dapat dilihat pada Tabel I.

**Tabel 3.1 Pengelompokkan Hewan Uji**

No	Kelompok	Perlakuan
1.	Kontrol (-) Kode : C	Mencit Diabetes + Luka + <i>Hydrocolloid Dressing</i>
2.	Kontrol (-) Kode: DMSO	Mencit Diabetes + Luka + <i>Hydrocolloid Dressing</i> + Pelarut (DMSO)
3.	Kontrol (+) Kode : O	Mencit Diabetes + Luka + <i>Hydrocolloid Dressing</i> + <i>Oxoferin</i>
4.	Perlakuan 1 Kode : B	Mencit Diabetes + Luka + <i>Hydrocolloid Dressing</i> + Ekstrak Daun Binahong
5.	Perlakuan 2 Kode : P	Mencit Diabetes + Luka + <i>Hydrocolloid Dressing</i> + Paparan plasma Jet Non thermal selama 3 menit dengan jarak 20 mm
6.	Perlakuan 3 Kode : PB	Mencit Diabetes + Luka + <i>Hydrocolloid Dressing</i> + Ekstrak Daun Binahong + Paparan plasma Jet Non thermal selama 3 menit dengan jarak 20 mm

e. Pembuatan Luka Full-thickness

Prosedur pembuatan luka jenis *full-thickness* dengan merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh Nasruddin *et al*, 2014. Mencit dibius terlebih Sebelum pembuatan luka, mencit dibius terlebih dahulu. Pembiusan dilakukan dengan campuran *ketamine* dosis 50 mg/kg dan *xylazine* dosis 5 mg/kg yang diberikan secara intraperitoneal (i.p) (Nasruddin *et al*, 2014). Kemudian bulu yang ada pada sekitaran punggung dan perut mencit dicukur menggunakan alat pencukur hewan sampai halus dan terlihat permukaan kulitnya. Lalu luka dibuat pada punggung mencit menggunakan *punch biopsy* steril disposable yang berdiameter 4 mm pada kedua sisi dorsal sehingga membentuk lingkaran.

f. Pengamatan Makroskopis

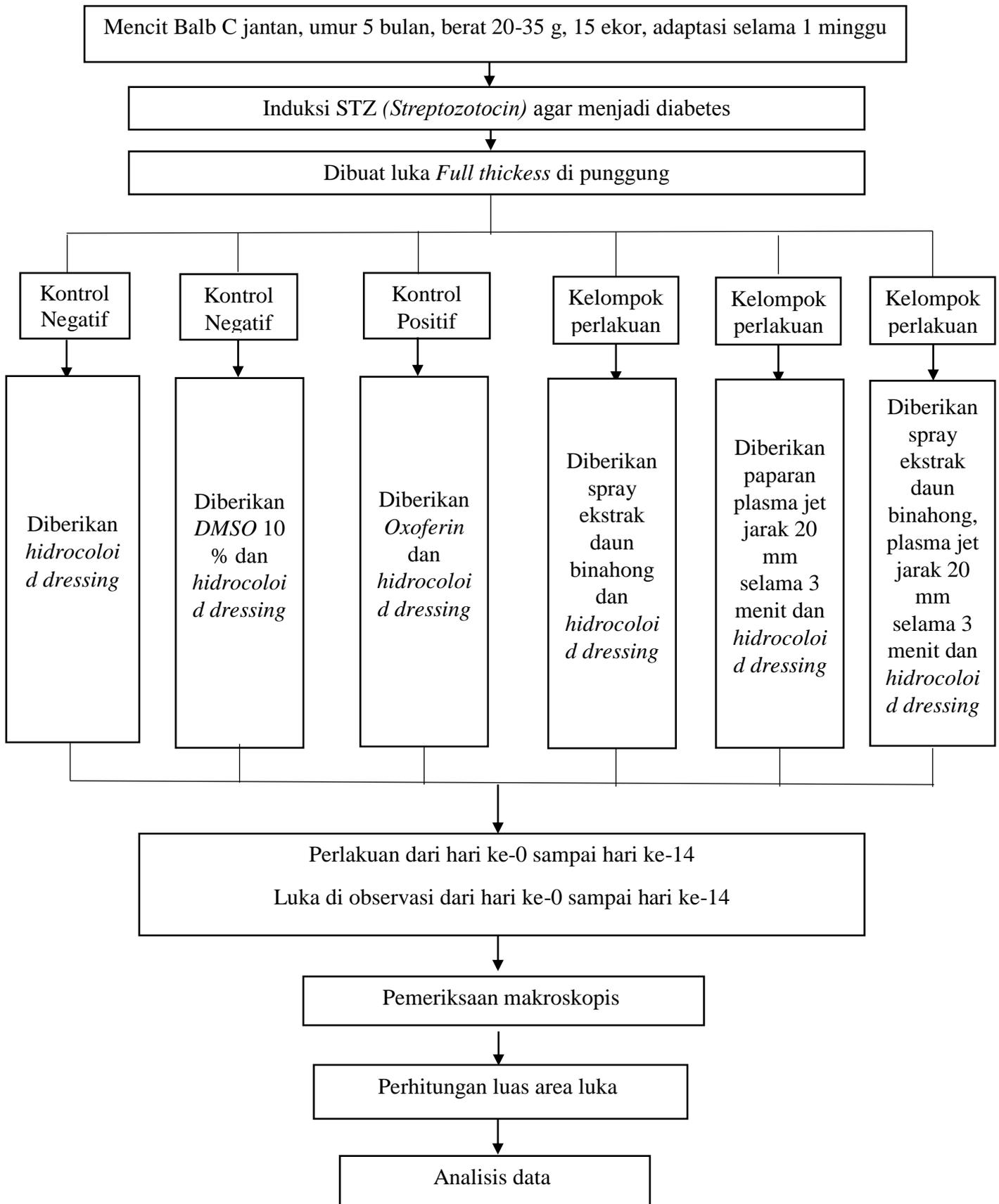
Penyembuhan luka pada mencit dievaluasi dan diobservasi secara makroskopis. Hari pembuatan luka ditetapkan sebagai hari ke-0 dan penyembuhan luka diobservasi setiap hari hingga hari ke-14 setelah pembuatan luka. Sebelum diobservasi, lingkungan sekitaran luka dibersihkan dahulu dengan menggunakan larutan NaCl fisiologis 0,9%. Luka pada mencit di dokumentasikan dengan menggunakan kamera digital. Kemudian tepi luka ditiru (*traced*) pada plastik mika dengan menggunakan spidol permanen setiap hari. Hasil dari tiruan luka selama observasi dipindai menggunakan alat pemindai (*scanner*) yang kemudian akan ditransfer ke dalam komputer. Luas area luka dihitung menggunakan software analisis gambar *Scion Image Beta 4.02* (*Scion Corporation, Frederick, Maryland*,

USA) (Wahyuningtyas & Putri, 2014). Rasio luas luka didapatkan dengan cara membandingkan luas luka pada dorsal kanan dan kiri. Luas luka dihitung dengan rumus : (Nasruddin, *et al.*, 2014)

$$\text{Rasio Luas Luka} = \frac{\text{Luas luka hari ke-n}}{\text{Luas luka hari ke-0}}$$

g. Analisis Data

Data yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu rasio luas luka pada kulit seluruh kelompok perlakuan. Kemudian, data tersebut dianalisis dengan menggunakan software *IBM SPSS Statistics 25*. Semua data penelitian dilakukan uji prasyarat statistik berupa uji normalitas dan uji homogenitas. Pada uji normalitas, dilakukan dengan metode uji *Shapiro Wilk* jika nilai signifikansi ( $p$ ) > 0,05 maka data dapat dikatakan terdistribusi normal. Selanjutnya, dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan *Levene's test* jika nilai  $p > 0,05$  maka data dapat dikatakan telah homogen. Jika data telah memenuhi persyaratan, maka analisis rasio luas luka dilanjutkan dengan uji *Anova Repeated Measure*. Data rasio luas luka dikatakan ada perbedaan setiap waktu pengukuran di seluruh kelompok apabila nilai  $p < 0,05$ , dilanjutkan dengan uji *Pos Hoc Tukey-Cramer* pada taraf kepercayaan 95% (Fathollah *et al*, 2016).



**Gambar 3.1** Skema tahapan uji aktivitas penyembuhan luka

### D. Jadwal Penelitian

Tabel 3.2 Jadwal Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan														
		11			12			1			2			3		
1	Penyusunan proposal skripsi	■														
2	Bimbingan proposal skripsi			■												
3	Sidang Proposal				■											
4	Pengambilan data dan olah data					■	■									
5	Pelaporan hasil penelitian dan bimbingan							■	■	■						
6	Seminar proposal skripsi										■					

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Kesimpulan penelitian ini adalah :

1. Formula spray ekstrak daun binahong telah memenuhi memenuhi sifat fisik sediaan spray yang meliputi organoleptis, pH, bobot per semprot, daya sebar, dan waktu kering.
2. Kombinasi spray ekstrak daun binahong dan paparan plasma jet dapat mempercepat penyembuhan luka diabetik pada mencit namun tidak seefektif penggunaan obat oxoferin dan penggunaan tunggal pada paparan plasma jet karena adanya pengurangan aktivitas pada plasma jet.

#### **B. Saran**

Saran yang diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah :

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait mikroskopis histopatologis dan toksisitanya karena penelitian ini terbatas pada pengamatan secara makroskopis.
2. Perlu dilakukan uji perbedaan waktu pemberian perlakuan antara spray ekstrak daun binahong dengan paparan plasma jet karena penelitian ini belum menjawab hipotesis
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait interaksi dari kombinasi paparan plasma jet dan ekstrak daun binahong.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alexiadou, K., & Doupis, J. (2012). Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Therapy*, 3(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s13300-012-0004-9>
- Andrie, M., & Sihombing, D. (2017). Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar The Effectiveness of Snakehead (*Channa striata*) Extract- Containing Ointment on Healing Proce. *Pharm Sci Res ISSN Pharm Sci Res*, 4(2), 88–101. [psr.ui.ac.id/index.php/journal/article/download/3602/644](http://psr.ui.ac.id/index.php/journal/article/download/3602/644)
- Andriyawan, F. (2015). uji aktivitas ekstrak etanol daun cengkodok (*Melastoma malabathricum* L.) terhadap *Escherechia coli* secara in vitro. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 1, 11–13.
- Angriani, S., Hariani, H., Dwianti, U., Kesehatan, P., & Makassar, K. (2019). Efektifitas Perawatan Luka Modern Dressing Dengan Metode Moist Wound Healing Pada Ulkus Diabetik Di Klinik Perawatan Luka Etn Centre Makassar. *Politeknik Kesehatan Makassar*, 10(1), 2087–2122.
- Astuti, S. M., Sakinah A.M, M., Andayani B.M, R., & Risch, A. (2011). Determination of Saponin Compound from *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Plant (Binahong) to Potential Treatment for Several Diseases. *Journal of Agricultural Science*, 3(4), 224–232. <https://doi.org/10.5539/jas.v3n4p224>
- Cahyani, Y. D., & Mita, S. R. (2018). Artikel Tinjauan: Aktivitas Biologis Tanaman Bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) sebagai Terapi Luka Terbuka. *Farmaka*, 16(2), 213–221.
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin acute wound healing: A comprehensive review. *International Journal of Inflammation*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
- Darmawati, S., Rohmani, A., Nurani, L. H., Prastiyanto, M. E., Dewi, S. S., Salsabila, N., Wahyuningtyas, E. S., Murdiya, F., Sikumbang, I. M., Rohmah, R. N., Fatimah, Y. A., Widiyanto, A., Ishijima, T., Sugama, J., Nakatani, T., & Nasruddin, N. (2019). When plasma jet is effective for chronic wound bacteria inactivation, is it also effective for wound healing?

- Clinical Plasma Medicine*, 14(18), 100085.  
<https://doi.org/10.1016/j.cpme.2019.100085>
- Deeds, M. C., Anderson, J. M., Armstrong, A. S., Gastineau, D. A., Hiddinga, H. J., Jahangir, A., Eberhardt, N. L., & Kudva, Y. C. (2011). Single dose streptozotocin-induced diabetes: Considerations for study design in islet transplantation models. *Laboratory Animals*, 45(3), 131–140.  
<https://doi.org/10.1258/la.2010.010090>
- Dunnill, C., Patton, T., Brennan, J., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., Leaper, D., & Georgopoulos, N. T. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal*, 14(1), 89–96. <https://doi.org/10.1111/iwj.12557>
- Dwitiyanti, Harahap, Y., Elya, B., & Bahtiar, A. (2019). Impact of solvent on the characteristics of standardized binahong leaf (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis). *Pharmacognosy Journal*, 11(6), 1463–1470.  
<https://doi.org/10.5530/PJ.2019.11.226>
- Eriadi, A., Arifin, H., Rizal, Z., & Barmitoni. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(2), 162–163. <https://ejournalunsam.id/index.php/jempa/article/view/1188>
- Fathollah, S., Shahriar, M., Mansouri, P., Dehpour, A. R., Ghoranneviss, M., Rah, N., Naraghi, Z. S., & Chal, R. (2016). Investigation on the effects of the atmospheric pressure plasma on wound healing in diabetic rats. *Scientific Reports*, 6, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep19144>
- Firdaus, N. Z., Alda, A. A., & Gunawan, I. S. (2020). POTENSI KANDUNGAN BIJI ANGGUR DALAM MEMPERCEPAT PENYEMBUHAN LUKA Nadia. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(2), 139–146.  
<http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/download/83/65>
- Fitriansyah, S. N., Wirya, S., & Hermayanti, C. (2016). FORMULASI DAN EVALUASI SPRAY GEL FRAKSI ETIL ASETAT PUCUK DAUN TEH

- HIJAU (*Camelia sinensis* [L.] Kuntze) SEBAGAI ANTIJERAWAT. *Pharmacy*, 13(2), 202–216. <https://doi.org/10.30595/pji.v13i02.1257>
- Gironi, B., Kahveci, Z., McGill, B., Lechner, B. D., Pagliara, S., Metz, J., Morresi, A., Palombo, F., Sassi, P., & Petrov, P. G. (2020). Effect of DMSO on the Mechanical and Structural Properties of Model and Biological Membranes. *Biophysical Journal*, 119(2), 274–286. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.05.037>
- Goldblum, O. m., Alvarez, O. m., & Mertz, patricia m. (1983). Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Does Not Affect Epidermal Wound Healing. *PROCEEDINGS OF THE SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE*, 307, 301–307. <https://doi.org/0037-9727>
- Hanafiah, O. A., Abidin, T., Ilyas, S., Nainggolan, M., & Syamsudin, E. (2019). Wound healing activity of binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) leaves extract towards NIH-3T3 fibroblast cells. *Journal of International Dental and Medical Research*, 12(3), 854–858.
- Hasanah, A. (2017). Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa* Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (Stz). *Saintika Medika*, 11(2), 92. <https://doi.org/10.22219/sm.v11i2.4203>
- Hayashi, K., Kojima, R., & Ito, M. (2006). Strain differences in the diabetogenic activity of streptozotocin in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(6), 1110–1119. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1110>
- Hayati, R., Amelia, S., & Chairunnisa. (2019). Formulasi Spray Gel Ekstrak Etil Asetat Bunga Melati (*Jasminum sambac* (L.) Ait.) Sebagai Antijerawat. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 2(September), 79868.
- Hidayatillah, S. A., Heri, N., & Adi, M. S. (2020). Hubungan Status Merokok dengan Kejadian Ulkus Diabetikum pada Laki-Laki Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, 5(1), 32–37.
- Hung, Y. W., Lee, L. T., Peng, Y. C., Chang, C. T., Wong, Y. K., & Tung, K. C. (2016). Effect of a nonthermal-atmospheric pressure plasma jet on wound healing: An animal study. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(6), 320–328. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2015.06.024>

- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3). <https://doi.org/10.7454/psr.v6i3.4531>
- Ihsan, T., Edwin, T., Husni, N., & Rukmana, W. D. (2018). Uji Toksisitas Akut Dalam Penentuan LC50-96H Insektisida Klorpirifos Terhadap Dua Jenis Ikan Budidaya Danau Kembar, Sumatera Barat. *Jurnal Ilmu Lingkungan*, 16(1), 98. <https://doi.org/10.14710/jil.16.1.98-103>
- Iswandana, R. (2017). Formulasi , Uji Stabilitas Fisik , dan Uji Aktivitas Secara In Vitro Sediaan Spray Antibau Kaki yang Mengandung Ekstrak Etanol Daun Sirih ( Piper betle L .) Formulation , physical stability , and in vitro activity test of foot odor spray with betel leaf e. *Pharm Sci Res ISSN 2407-2354*, 4(3), 121–131.
- Iswandana, R., & Sihombing, L. K. (2017). Formulation, physical stability, and in vitro activity test of foot odor spray with betel leaf etanol extract (Piper betle L.). In *Pharmaceutical Sciences and Research* (Vol. 4, Issue 3). <https://doi.org/10.7454/psr.v4i3.3805>
- Januar, H. I., Wikanta, T., & Hastarini, E. (2005). ANALISIS SPEKTROFOTOMETRI TERHADAP GUGUS FUNGSI EKSTRAK METANOL RUMPUT LAUT *Ulva fasciata* SEGAR DAN KERING MATAHARI. *Jurnal Penelitian Perikanan Indonesia*, 11(4), 617–626. <https://doi.org/10.14710/jmr.v3i4.11423>
- Laroussi M. (2009). Low-Temperature Plasmas for Medicine ? *IEEE Transactions on Plasma Science*, 37(6), 714–725.
- Leba, M. A. U. (2017). *Buku Ajar: Ekstraksi dan Real Kromatografi* (p. 123). Deepublish.
- Mansur, A. P., Septiman, A. P., Rahman, N. F. A., Aulia, F. M., Sari, I. N. W. R., & Bachtiar, R. (2017). Krim Rajabetrin: Uji Efektivitas Sediaan Krim Limbah Rambut Jagung (*Zea Mays L.*) Terhadap Penyembuhan Luka Mencil Diabetes Mellitus. *Hasanuddin Student Journal*, 1(2), 144–150.
- Masir, O., Manjas, M., Putra, A. E., & Agus, S. (2012). Penelitian Pengaruh Cairan Cultur Filtrate Fibroblast ( CFF ) Terhadap Penyembuhan Luka ;

- Penelitian eksperimental pada Rattus Norvegicus Galur Wistar. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1(3), 112–117.
- Miladiyah, I., & Prabowo, B. R. (2012). Ethanolic Extract of *Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis Leaves Improved Wound Healing in Guinea Pigs. *Universa Medicina*, 31(1), 4–11. <https://doi.org/10.1805/UnivMed.2012.v31.4-11>
- Nasruddin, et al, Nakajima, Y., Mukai, K., Setyowati, H., Rahayu, E., & Nur, M. (2014). Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation , re-epithelialization and wound contraction. *Clinical Plasma Medicine*, 2, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2014.01.001>
- Nasruddin, Nakajima, Y., Mukai, K., Rahayu, H. S. E., Nur, M., Ishijima, T., Enomoto, H., Uesugi, Y., Sugama, J., & Nakatani, T. (2014). Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation, re-epithelialization and wound contraction. *Clinical Plasma Medicine*, 2(1), 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2014.01.001>
- Nofianti, T., Windiarti, D., & Prasetyo, Y. (2015). Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Krop Kubis Putih (*Brassica oleracea* L. var. capitata) Terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 14(1), 74. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v14i1.113>
- Novriansyah, R. (2008). Perbedaan Kepadatan Kolagen di Sekitar Luka Insisi Tikus Wistar yang dibalut Kasa Konvensional dan Penutup Oklusif Hidrokoloid Selama 2 dan 14 Hari. In *Tesis Univ Diponegoro. DIPONEGORO*.
- Nur, M. (2011). Fisika Plasma dan Aplikasinya. In *Universitas Diponegoro Semarang*.
- Pemayun, I., Sindhu, I., & Wardhita, A. (2018). Waktu Induksi , Durasi dan Pemulihan Anestesi Ketamin dengan Berbagai Dosis Premedikasi Xilazin secara Subkutan pada Anjing Lokal DOG ). *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(November), 652–663. <https://doi.org/10.19087/imv.2018.7.6.652>

- Purwasih, R., & Safitri, F. A. (2018). *The potency of Binahong leaves (Anredera cordifolia (Ten.) Steenis) to recovery process of wound in the livestock*. 5(Icoh 2017), 211–215. <https://doi.org/10.2991/icoh-17.2018.41>
- Puspita, W., Puspasari, H., & Restanti, N. A. (2020). FORMULATION AND PHYSICAL PROPERTIES TEST OF SPRAY GEL FROM ETHANOL EXTRACT OF BUAS BUAS LEAF (PREMNA SERRATIFOLIA L.) Weni. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 11(2), 145–152.
- Rahmawan, L., Aqshari, A., & Sediarto, S. (2020). Penetapan Kadar Fenolik dan Flavonoid Hasil Ultrasonic Assisted Extraction Daun Binahong (Anredera cordifolia [Ten] Steenis). *Jurnal Riset Kimia*, 11(1), 16–23. <https://doi.org/10.25077/jrk.v11i1.348>
- Rowe, J. B., Sheskey, paul J., & Quinn, M. E. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition. In U. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London (Ed.), *Pharmaceutical Press* (6th ed., Vol. 6). The Dow Chemical Company, Midland, MI, USA.
- Sakti Wahyuningtyas, E., Setyowati Esti Rahayu, H., Lutfiyati, H., Meliawati Sikumbang, I., Hayu Nurani, L., Rohmani, A., Salsabila, N., & Setya Ayu Putri, G. (2019). Efektivitas Perlakuan Kombinatif Plasma Medis dan Ekstrak Daun Sirih untuk Mempercepat Penyembuhan Luka Fase Proliferasi pada Model Mencit Diabetik. *Ejournal.Stikesmuhgombang.Ac.Id*, 15(2), 81–90. <http://ejournal.stikesmuhgombang.ac.id>
- Sukhbir, K., Navneet, K., Sharma, A. K., & Kapil, K. (2013). Development of modified transdermal spray formulation of psoralen extract. *Der Pharmacia Lettre*, 5(2), 85–94.
- Suriadi, Imran, & Hadi, A. W. (2016). UJI EFEKTIFITAS PENGGUNAAN DAUN SALAM ( *Syzygium polyanthum* ) DAN MADU SERTA NACL 0 , 9 % TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN LUKA AKUT PADA TIKUS PUTIH ( *Rattus norvegicus strain Wistar* ). *Jurnal Keperawatan Dan Kesehatan*, 5(3), 114–123.
- Suyudi, S. D. (2014). FORMULASI GEL SEMPROT MENGGUNAKAN KOMBINASI KARBOPOL 940 DAN HIDROKSIPROPIL

- METILSELULOSA (HPMC) SEBAGAI PEMBENTUK GEL. In *Uin Syarif Hidayatullah Jakarta*. UIN SYARIF HIDAYATULLAH JAKARTA.
- Thirumdas, R., Kothakota, A., Annature, U., Siliveru, K., Blundell, R., Gatt, R., & Valdramidis, V. P. (2018). Plasma activated water (PAW): Chemistry, physico-chemical properties, applications in food and agriculture. *Trends in Food Science and Technology*, 77, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.05.007>
- Tiwari, P., Kumar, B., Kaur, M., Kaur, G., & Kaur, H. (2011). Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Internationale Pharmaceutica Scientia*, 1(1), 98–106. <https://doi.org/10.1002/hep.29375>
- Vachhrajani, V., & Khakhkhar, P. (2019). Science of Wound Healing and Dressing Materials. In *Science of Wound Healing and Dressing Materials*. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2020. <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9236-9>
- Wahyuni, S., Vifta, R. L., & Erwiyani, A. R. (2018). KAJIAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ETANOL DAUN JATI BELANDA (*Guazuma ulmifolia* Lamk) TERHADAP PERTUMBUHAN *Streptococcus mutans*. *Jurnal Inovasi Teknik Kimia*, 3(1), 25–30. <https://doi.org/10.31942/inteka.v3i1.2122>
- Wahyuningtyas, E. S., & Putri, I. K. (2014). Efektivitas Perlakuan Kombinatif Plasma Medis , Madu dan Pembalut Luka Berlubang Banyak Untuk Penyembuhan Luka. *University Research Colloquium*, 2, 99–106.
- Yudaniayanti, I. S., Maulana, E., & Ma'ruf, A. (2010). Profil Penggunaan Kombinasi Ketamin-Xylazine dan Ketamin-Midazolam Sebagai Anestesi Umum Terhadap Gambaran Fisiologis Tubuh pada Kelinci Jantan. *VETERINARIA Medika*, 3(1), 23–30.
- Yuniarti, W. M., & Lukiswanto, B. S. (2017). Effects of herbal ointment containing the leaf extracts of Madeira vine (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) for burn wound healing process on albino rats. *Veterinary World*, 10(7), 808–813. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.808-813>
- Yusuf, M. C., Syafruddin, & Roslizawaty. (2018). Ketamine-Xylazine Effect for

Onset and Sedation on Ovariohisterectomy Local Cat (*Felis domesticus*).

*Jurnal Ilmiah Mahasiswa Veteriner*, 2(4), 601.