

Efektivitas Perlakuan Kombinatif Plasma Medis dan Ekstrak Daun Sirih untuk Mempercepat Penyembuhan Luka Fase Proliferasi pada Model Mencit Diabetik

Eka Sakti Wahyuningtyas^{1,6,7}, Nasruddin^{2,6,7*}, Heni Setyowati Esti Rahayu^{1,7}, Heni Lutfiyati³,
Isabella Meliawati Sikumbang^{3,6,7}, Laela Hayu Nurani^{4,7}, Afiana Rohmani⁵, Nia Salsabila^{2,7},
Gela Setya Ayu Putri^{2,7}

¹Program Studi Keperawatan, Universitas Muhammadiyah Magelang, Magelang

²Program Studi Analisis Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang

³Program Studi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Magelang, Magelang

⁴Program Studi Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

⁵Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang

⁶Pusat Penelitian Penyembuhan Luka Eksperimental, Universitas Muhammadiyah Magelang, Magelang

⁷Muhammadiyah Research Network for Plasma Medicine (M-Plasmed), Semarang

*Email : nasruddin@unimus.ac.id

Abstract

Keywords:
Plasma medicine;
ROS;
RNS;
PAW;
Natural product;
Diabetic wound

The continued increase in the number of people with Diabetes Mellitus (DM) in Indonesia is a serious problem. One of the big problems for people with Diabetes Mellitus (DM) is the emergence of complications of diabetic wounds. To date the strategy for treatment of diabetic wounds has been limited to the use of wound dressing, cell therapy and oxygen therapy. The problem is that the strategy is not fully successful. Thus, it is very important to look for new strategies to improve the quality of diabetic wound healing, such as by applying a combination of plasma medicine and local natural product, like the extraction of Daun sirih (Piper betle) leaves. Plasma medicine is a relatively new and multidisciplinary study involving plasma science, biomedical, pharmaceutical and other health sciences aimed at applying plasma to therapeutic health. Plasma is the fourth phase of matter, after the solid, liquid and gas phase. The medical aspects of plasma are related to the ability of plasma to produce biological molecules Reactive Oxygen and Nitrogen Species (RONS). If RONS is controlled in the right dosage it can be efficacious for health therapy. This study intends to examine the effects of combinative treatment of plasma medicine and Piper betel leaf extract for proliferation phase of wound healing in diabetic small animal model. This study used male Balb c mice with acute wounds which were divided into 5 groups, namely groups of untreated normal mice (ND-TP), groups of untreated diabetic mice (D-TP), groups of diabetic mice wounds with Piper betel leaf extract (DS), the wound group of diabetic mice with plasma medicine (DP) and the wound group of diabetic mice with plasma medicine and Piper betel leaf (DPS). The plasma medicine was treated on wound with condition non-contact style (the plasma jet did not touch the wound) with a distance of plasma jet reactor nozzle to the surface of wound about 20 mm, for 2 minutes, every day. Macroscopic observation of wounds is carried out every day from day 0 to 7. On day 7 it was seen that the size of the wound area for D-P-S was smaller than the other groups. The results of this study indicated that Piper betel leaf extract can potentially be used to optimize the performance of plasma medicine in accelerating diabetic wound healing during the proliferation phase. Further investigation, however, is important to be conducted to study the effect for all phases of wound healing and its mechanism histo-pathologically.

1. PENDAHULUAN

Di Indonesia, penderita penyakit Diabetes Mellitus (DM) mengalami peningkatan signifikan dari tahun ke tahun. Pada tahun 2000, tercatat sekitar 8,4 juta penderita DM dan pada tahun 2030 diprediksi akan mencapai 21,3 juta. WHO menyatakan Indonesia menempati urutan keempat terbesar dalam jumlah penderita DM di dunia [1].

Salah satu masalah serius bagi penderita DM adalah munculnya luka pada bagian kaki penderita (diabetic foot ulcer). Berdasarkan kajian sebelumnya, prevalensi luka kaki diabetik pada populasi umum adalah sekitar 4-10 %, sementara resiko penderita DM untuk terkena luka kaki DM sepanjang hidupnya adalah sebesar 15 %. Selain itu, telah dilaporkan bahwa 85 % amputasi kaki pada penderita DM diawali oleh munculnya luka kaki diabetik [2,3].

Munculnya komplikasi luka diabetik diakibatkan oleh beragam faktor, mencakup neuropati, penyakit vascular (pembuluh darah) dan perubahan atau deformitas kaki [4]. Adapun strategi untuk mengobati dan merawat luka diabetik selama ini masih terbatas pada penggunaan pembalut luka (wound dressing), terapi sel dan terapi oksigen. Permasalahannya, strategi terapis tersebut tidak sepenuhnya berhasil untuk merawat dan mengobati luka diabetik karena proses penyembuhan luka yang lambat dan berbiaya mahal [5]. Sehingga, sangat penting untuk mencari strategi, metode atau teknologi terapi baru untuk memperbaiki kualitas penyembuhan luka diabetik tersebut. Di tingkat internasional, salah satu teknologi yang diharapkan dapat diterapkan untuk memperbaiki kualitas penyembuhan luka yang saat ini banyak menarik perhatian baik dari kalangan ilmuwan lintas disiplin ilmu maupun praktisi biomedis adalah teknologi plasma medis.

Plasma medis (*plasma medicine*) adalah ilmu pengetahuan yang relatif baru dan bersifat multidisiplin ilmu dengan melibatkan kajian sains plasma, kajian sains hayati (*life science*), farmasi, biomedik dan ilmu kesehatan lainnya yang bertujuan untuk mengaplikasikan plasma di bidang terapi kesehatan manusia. Plasma yang dimaksud dalam hal ini bukan plasma darah tetapi

plasma sebagai fase zat ke empat, setelah zat padat, cair dan gas. Plasma biasa dikenal dengan istilah gas terionisasi (ionized gas) karena di dalam fase plasma terdapat bagian yang stabil (gas) dan bagian yang reaktif (ion, partikel energetik dan radikal) [6]. Secara konseptual, aspek medis dari plasma adalah terkait kemampuan plasma untuk memproduksi molekul biologis, yaitu *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan *Reactive Oxygen Spesies* (RNS), yang jika dikontrol secara cermat dan dalam dosis yang tepat dapat berkhasiat untuk terapi kesehatan [7,8,9].

Berdasarkan penelitian sebelumnya, Nasruddin et al., telah melaporkan bahwa plasma medis tipe jet mampu mempercepat penyembuhan luka akut tipe *full-thickness* pada hewan uji mencit (in vivo) dengan mempromosikan inflammasi, re-epithelialisasi dan kontraksi luka [10]. Salah satu arahan dalam penelitian plasma medis adalah mencari cara atau metode guna mengoptimasi kinerja plasma medis sebagai terapi kesehatan, sekaligus meminimalisir efek sampingnya. Salah satu pendekatan yang kini banyak menarik perhatian peneliti plasma medis adalah dengan menggabungkan plasma medis dengan senyawa dalam fase cair (larutan atau cairan) atau yang dikenal dengan pendekatan *plasma activated water* (PAW). Lebih lanjut, Jablonowski et al. [11] menegaskan bahwa konsep tentang interaksi plasma-cairan (*plasma-liquid interaction*) merupakan faktor penentu bagi upaya penerapan plasma di bidang medis.

Upaya memadukan plasma medis dan cairan untuk mengoptimasi kinerja plasma medis untuk penyembuhan luka sebelumnya telah dilakukan [12, 13]. Telah dilaporkan bahwa kombinasi perlakuan plasma jet dan air dalam volume mikroliter mampu mempercepat penyembuhan luka akut non diabetik dengan cara mempromosikan inflammasi dan kontraksi luka secara signifikan dibandingkan hanya perlakuan plasma saja. Nasruddin et al [13] juga telah mengkaji tentang efek perlakuan kombinatif plasma medis dan larutan madu berkonsentrasi rendah yang ditopang oleh pembalut berlubang (microwell dressing) bagi penyembuhan luka. Sementara Wahyuningtyas et al [14] telah melakukan

studi perbandingan tentang potensi madu Manuka dan madu Indonesia guna mengoptimasi efektivitas plasma medis dalam mempercepat penyembuhan luka. Namun, obyek penelitian Nasruddin et al [13,14] dan Wahyuningtyas et al [14] adalah luka akut non diabetik. Hingga kini, penelitian dengan metode tersebut belum ada yang ditujukan pada luka diabetik.

Indonesia kaya potensi alam yang berkhasiat obat, di antaranya adalah daun sirih. Daun sirih mengandung senyawa aktif seperti alkaloid dan tannin yang memiliki efek antibakteri dan anti inflammasi [15, 16]. Melalui kombinasi antara plasma medis dengan larutan ekstrak daun sirih tersebut maka hal ini akan membuka kemungkinan baru dalam hal bagaimana mengoptimasi efektivitas plasma medis bagi perawatan luka diabetes. Masalahnya, hingga saat ini belum ada laporan ilmiah yang mengkaji metode tersebut. Dengan demikian, penelitian yang mengkaji tentang hal ini menjadi penting dan strategis.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas perlakuan kombinasi antara plasma medis dan larutan ekstrak daun sirih untuk mempercepat penyembuhan luka diabetik sampai fase proliferasi atau granulasi. Perlakuan plasma medis tipe jet akan diberikan secara non kontak.

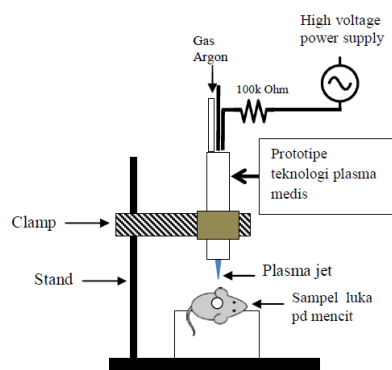
2. METODE

Prototipe plasma medis tipe jet sebagaimana dijabarkan dalam Darmawati et al [17] dan Rahayu et al [18] telah diterapkan dalam riset ini. Skema alat prototipe teknologi plasma medis tipe jet dapat dilihat pada Gambar 1.

Karakterisasi kelistrikan plasma jet dan identifikasi RONS dilakukan di Laboratorium Plasma Kanazawa University Jepang. Plasma medis tipe jet ini dibangkitkan dengan besaran tegangan listrik dari puncak ke puncak 9,58 kV, frekuensi ~ 18,32 kHz dan arus listrik 55,2 mA, sebagaimana ditunjukkan dalam Gambar 2. Gas argon (*ultra high purity, medical grade*, Samator, Indonesia) dengan tingkat aliran 1 slm diterapkan pada riset ini. Berdasarkan Gambar 3, tampak bahwa RONS teridentifikasi. Sedang Gambar 4 menunjukkan bahwa pada jarak 20 mm dari

ujung nozzle, H_2O_2 dan NO_2 juga teridentifikasi. Adapun data terkait efek plasma jet terhadap perubahan suhu kulit normal ditunjukkan pada Gambar 5.

Sediaan ekstrak daun sirih etanolik yang dipakai dalam penelitian ini sama dengan sediaan yang dipakai pada penelitian sebelumnya [18]. Adapun efek plasma jet pada H_2O_2 dan nitrate dalam ekstrak daun sirih dapat dilihat dalam Gambar 6.



Gambar 1. Skema alat prototipe teknologi plasma medis tipe jet.

Teknik dan prosedur penanganan hewan uji telah mendapatkan persetujuan kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM), Yogyakarta, Indonesia (Nomor sertifikat 00004/04/LPPT/III/2018). Penelitian ini menggunakan 15 ekor mencit Balb c jantan dengan luka akut yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok luka mencit normal tanpa perlakuan (ND-TP), kelompok luka mencit diabetik tanpa perlakuan (D-TP), kelompok luka mencit diabetik dengan ekstrak sirih (D-S), kelompok luka mencit diabetik dengan plasma medis (D-P) dan kelompok luka mencit diabetik dengan kombinasi plasma medis dan ekstrak sirih (D-P-S). Perlakuan plasma medis dilakukan secara non-kontak (plasma jet tidak menyentuh luka) dengan jarak sekitar 20 mm selama 2 menit, tiap hari.

Bahan kimia Streptozotocin atau STZ digunakan untuk membuat mencit model diabetes. Mencit Balb c jantan yang akan diinduksi STZ dipuasakan selama sekitar 12 jam. Sebelum diinduksi STZ, semua mencit

Balb c diukur kadar gula darahnya dengan glukometer (Easy Touch®). Dosis STZ yang diberikan 100 mg/kgBB sekali (*single dose*) yang dilarutkan dalam buffer sitrat dengan konsentrasi 0,01 M pH 4,5 secara intraperitoneal (i.p). Setelah induksi, mencit diberi minum glukosa 10 % untuk mencegah hipoglikemia [19]. Pengukuran kadar gula darah dilakukan tiga hari setelah induksi STZ. Mencit dengan kadar gula darah lebih dari 250 mg/dL dinyatakan mengalami hiperglikemia [20].

Luka akut full-thickness berbentuk lingkaran dengan diameter 4 mm dibuat dengan punch biopsy (KAI, Japan) sebagaimana dijabarkan oleh Nasruddin et al.[17,18]. Penyembuhan luka dievaluasi secara makroskopis. Hari pembuatan luka ditetapkan sebagai hari 0 dan penyembuhan luka diobservasi tiap hari dari hari 0 sampai 7 setelah pembuatan luka. Sebelum observasi, lingkungan sekitar luka dibersihkan dengan larutan garam. Pemotretan gambar luka memakai kamera digital (Lumix Panasonic). Pinggiran luka ditiru (traced) pada lembaran plastik dengan spidol permanen. Hasil dari tiruan luka tersebut selama observasi dipindai dengan alat pemindai (scanner) (EPSON L220 Series) untuk ditransfer ke dalam komputer. Luas area luka dihitung menggunakan software analisis gambar Scion Image Beta 4.02 (Scion Corporation, Frederick, Maryland, USA).

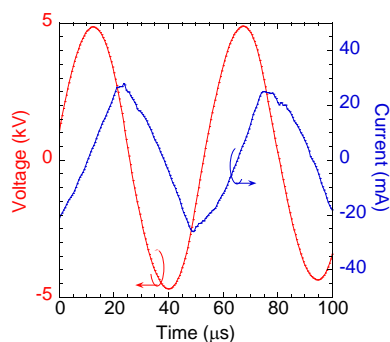
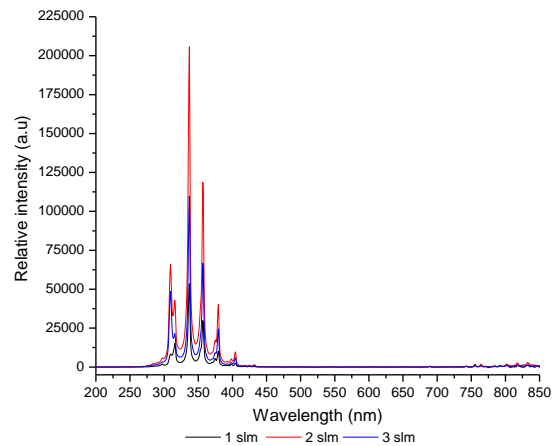
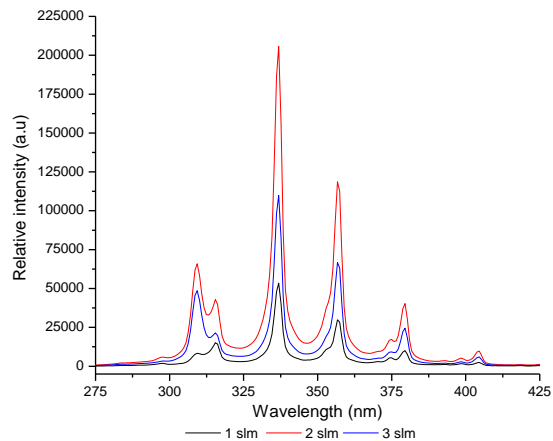


Figure 2. Bentuk gelombang arus dan tegangan listrik pada tingkat aliran gas argon 1 slm. [17].



a



B

Figure 3. Evaluasi Optical emission spectroscopy (OES) dari atmosfer sekitar plasma jet 10 nm dibawah nozzle reaktor plasma jet (tanpa mencit) dengan berbagai tingkat aliran gas (1, 2 and 3 slm), Reaktif spesies berbasis OH dan nitrogen terdeteksi: (a) evaluasi OES pada panjang gelombang antara 200 nm dan 850 nm; (b) evaluasi OES pada panjang gelombang antara 275 nm dan 425 nm. [17].

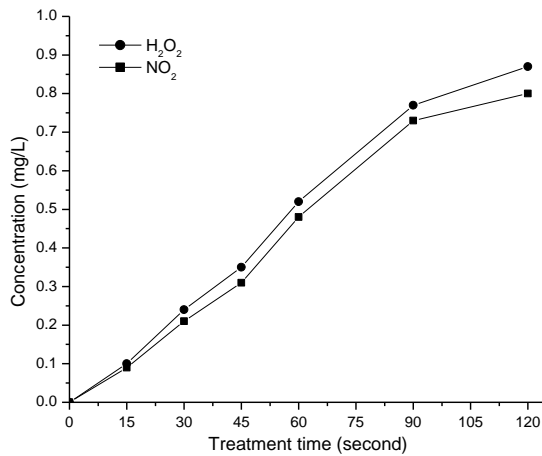
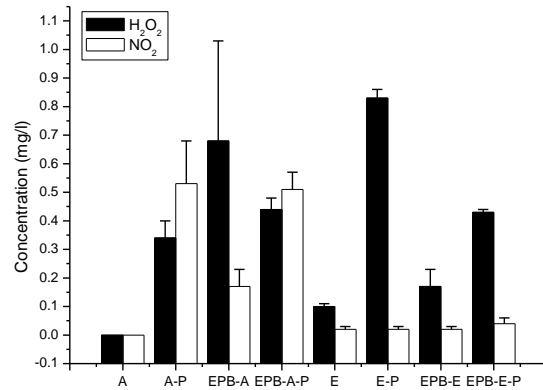


Figure 4. Hubungan antara waktu perlakuan dan konsentrasi H₂O₂ dan NO₂ yang dihasilkan dalam air murni setelah perlakuan plasma jet dengan jarak 20 nm. [17].



Gambar 6. Konsentrasi H₂O₂ and NO₂ pada air murni (A), plasma jet dengan air murni (A-P), Ekstrak ethanol sirih dalam air murni (EPB-A), ethanol (E), ekstrak ethanol daun sirih dilarutkan dalam ethanol (EPB-E) dan plasma jet dengan EPB-E (EPB-E-P) (Rahayu et al., 2019). [18].

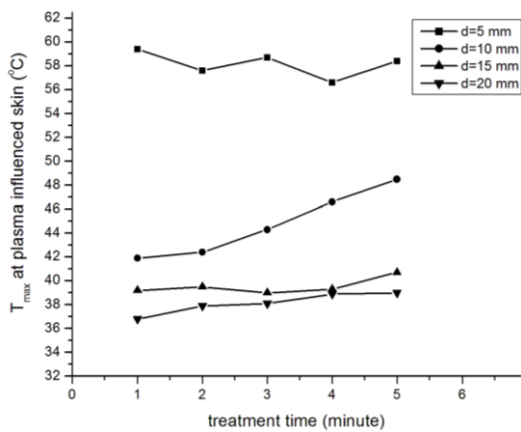
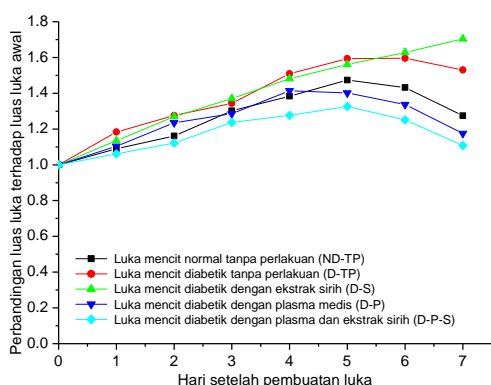


Figure 5. Hubungan antara waktu perlakuan dan suhu maksimal pada kulit yang dipengaruhi plasma dengan variasi jarak antara permukaan kulit dan nozzle reaktor plasma jet. [17].

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Sen et al. [21] melaporkan bahwa sejumlah aspek dalam proses penyembuhan luka tumpul pada pengatur redox. Adapun proses redox tersebut melibatkan spesies aktif oksigen (Reactive Oxygen Species/ROS) dan spesies aktif nitrogen (Reactive Nitrogen Species/RNS) seperti O₂·-, H₂O₂, dan NO. Spesies-spesies aktif tersebut biasa disebut sebagai oxidant yang berfungsi sebagai signaling messenger dalam proses-proses biologis. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa spesies aktif tersebut memiliki peran penting bagi peristiwa-peristiwa utama selama penyembuhan luka, seperti pada proses inflammasi, re-epitelialisasi, vaskularisasi, dst.

Masalah RNS dalam penyembuhan luka diabetik adalah bahwa produksi spesies aktif nitrogen pada luka diabetik, yaitu Nitric Oxide (NO), mengalami hambatan [21], sehingga proses penting dalam penyembuhan luka seperti re-epitelialisasi dan proses-proses lain sebagaimana disebutkan sebelumnya juga terhambat.



Gambar 7. Grafik penyembuhan luka sampai fase proliferasi.

Berdasarkan Tabel 1 dan Gambar 7 yang merupakan hasil dari penelitian ini, tampak bahwa sampai fase proliferasi penyembuhan luka, ukuran luas luka dalam kelompok Kombinasi perlakuan plasma medis dan ekstrak daun sirih (D-P-S) cenderung lebih kecil jika dibandingkan kelompok-kelompok lainnya. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak daun sirih berpotensi untuk meningkatkan kinerja plasma medis tipe jet dalam mempercepat penyembuhan luka diabetik.

Upaya untuk mengkombinasikan daun sirih dan plasma medis tipe jet untuk perlakuan luka akut non diabetik sebelumnya sudah dilaporkan oleh Rahayu et al [19], namun hasilnya tidak optimal. Penyembuhan luka dalam kelompok kombinasi plasma medis-daun sirih justru lebih lambat dibanding kelompok yang diberi perlakuan plasma medis saja. Namun dalam desain penelitian tersebut, saat perlakuan plasma medis, jarak antara ujung nozzle reaktor plasma dan permukaan luka adalah sekitar 10 mm. Dalam jarak ini, plasma jet bersentuhan dengan permukaan luka dimana RONS menyebabkan peningkatan suhu lokal yang berpotensi merusak sel-sel normal.

Dalam penelitian ini, sebaliknya, plasma jet tidak bersentuhan dengan permukaan kulit. Jarak antara ujung nozzle reaktor plasma jet dan permukaan luka adalah sekitar 20 mm. Dalam jarak ini, RONS tetap teridentifikasi, meski relatif lebih lemah, tapi tidak merusak kulit normal.

Penelitian tentang efek plasma jet untuk penyembuhan luka diabetik sebelumnya telah dilakukan oleh Fathollah et al [22] dan Chen et al [23]. Fathollah et al menggunakan plasma jet dengan gas helium, sementara Chen et al menggunakan plasma jet dengan gas Argon. Namun keduanya tidak memadukan plasma jet dengan bahan alam.

Penelitian ini merupakan upaya untuk memadukan bahan alam dengan plasma medis, namun ada beberapa kekurangan, yaitu evaluasi penyembuhan luka masih terbatas pada fase proliferasi dan bersifat makroskopis. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan sampai tahap remodeling penyembuhan luka dengan dukungan kajian secara mikroskopis-histopatologis.

4. KESIMPULAN

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih berpotensi untuk meningkatkan kinerja teknologi plasma medis tipe dalam mempercepat penyembuhan luka fase proliferasi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia yang telah membiayai penelitian ini melalui Program Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi (PDUPT) berjudul *Pengembangan metode penyembuhan inovatif berbasis kombinasi plasma medis dan bahan alam lokal untuk luka diabetik* dengan Nasruddin sebagai Ketua Peneliti (nomor kontrak penelitian : 004/K6/KM/SP2H/PENELITIAN/2018).

REFERENSI





















- [1] Waspadji, 2006, Komplikasi kronik diabetes : mekanisme terjadinya, diagnosis dan strategi pengelolaannya. Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta : FK UI
- [2] Frykberg RG, 2002, Diabetic foot ulcer: pathogenesis and management. *Am Fam Physician*, 66, 9, pp. 1655-62.
- [3] Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J, 2005, The

- global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 366, pp. 1719-1724.
- [4] Ulbrecht, J. S., Cavanagh, P. R. & Caputo, G. M, 2004, Foot problems in diabetes: an overview. *Clinical Infectious Diseases* 39, S73–S82 (2004).
- [5] Sherman, R. A, 2003, Maggot therapy for treating diabetic foot ulcers unresponsive to conventional therapy. *Diabetes care* 26, 446–451 (2003).
- [6] Fridman A, Gary, F, 2013, Plasma medicine. West Sussex: John Wiley and Sons
- [7] B. Haertel, Tv. Woedtke, K.-D. Weltmann, U. Lindequist, Non-thermal atmospheric pressure plasma possible application in wound healing, *Biomol. Ther.* 22 (6) (2014) 477–490.
- [8] Woedtke vT, Metelmann H-R, Weltmann K.-D., 2014, Clinical plasma medicine: state and perspectives of in vivo application of cold atmospheric plasma, *Contrib. Plasma Phys.* 54, 104.
- [9] K-D.Weltmann, Th.Woedtke, Plasma medicine—current state of research and medical application, *Plasma Phys. Control. Fusion.* 2017. 59 : 014031-014042.
- [10] Nasruddin, Y.Nakajima, K.Mukai, HSE. Rahayu, M. Nur, T. Ishijima, H. Enomoto, Y.Uesugi, J. Sugama, T. Nakatani, Cold plasma on full-thickness cutaneous wound accelerates healing through promoting inflammation, re-epithelialisation and wound contraction *Clinical Plasma Medicine*.2014;2:.28-35.
- [11] H.Jablonowski, Tv. Woedtke, Research on plasma medicine-relevant plasma–liquid interaction: What happened in the past five years?, *Clinical Plasma Medicine*. 2015 : 3 (2): 42-52.
- [12] Nasruddin, Y.Nakajima, K.Mukai, E.Komatsu, HSE. Rahayu, M.Nur, T.Ishijima, H.Enomoto, Y.Uesugi, J.Sugama, T.Nakatani. A simple technique to improve contractile effect of cold plasma jet on acute mouse wound by dropping water. *Plasma Processes and Polymers* 2015; 12: 1128-1138.
- [13] Nasruddin, IK. Putri, S. Kamal, HSE. Rahayu et al.Evaluation the effectiveness of combinative treatment of cold plasma jet, Indonesian honey, and micro-well dressing to accelerate wound healing, *Clinical Plasma Medicine*. 2017, 5–6, pp.14–25.
- [14] ES Wahyuningtyas, A Iswara, Y Sari, S Kamal et al., 2018, Comparative Study on Manuka and Indonesian Honeys to Support the Application of Plasma Jet during Proliferative Phase on Wound Healing, *Clinical Plasma Medicine* 2018, 12, 1-9
- [15] B Majumdar, SGR Chaudhuri, A Ray, SK Bandyopadhyay, Effect of ethanol extract of Piper betle Linn leaf on healing of NSAID-induced experimental ulcer-A novel of free radical scavenging action, *Indian Journal of Experimental Biology* 2003 41, pp. 311-315.
- [16] Pradhan D, Suri KA, Pradhan DK, and Biswasroy P, 2013, Golden Heart of the Nature: Piper betleL : *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 1, 147.
- [17] S Darmawati, A Rohmani, LH Nurani, et al, When plasma jet is effective for chronic wound bacteria inactivation, is it also effective for wound healing? *Clinical Plasma Medicine* 2019, 14, 100085
- [18] HSE Rahayu, N Nasruddin, et al., 2019, Ethanolic extract of the natural product of Daun sirih (Piper betle) leaves may impede the effectiveness of the plasma jet contact style for acute wounds, *Clinical Plasma Medicine*, 15, 100090
- [19] Arora, S., Ojha, S.K., and Vohhora, D., 2009, Characterisation of Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus in Swiss Albino Mice, *Global Journal of Pharmacology*, 3 (2), 81-84.
- [20] Hayashi, K., Kojima, R., and Ito, M., 2006, Strain Differences in the Diabetogenic Activity of Streptozotocin in Mice, *Biol. Pharm. Bull.*, 29(6), 1110-1119.
- [21] CK. Sen, S. Roy, Redox signals in wound healing, *Biochimica et Biophysica* 1780 (2008) 1348–1361.




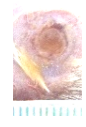


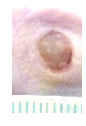


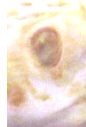





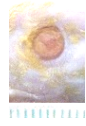
- [22] Fathollah, S., Mirpour, S., Mansouri, P., Dehpour, A. R., Ghoranneviss, M., Rahimi, N., Naraghi, Z. S., Chalangari, R., and Chalangari, K. M., 2016, Investigation on the effects of the atmospheric pressure plasma on wound healing in diabetic rats, *Sci. Rep.*, 6, 1–9.
- [23] Cheng, K.Y., Lin, Z.H., Cheng, Y.P., Chiu., H.Y., Yeh, N.L., Wu, T.K., and Wu, J.S., 2018, Wound Healing in Streptozotocin Induced Diabetic Rats Using Atmospheric-Pressure Argon Plasma Jet, *Scientific Report*, 8, 1-15.

Lampiran

Tabel 1. Hasil observasi makroskopis penyembuhan luka

Kelompok	Hari ke 0	Hari ke 3	Hari ke 5	Hari ke 7
Kelompok luka mencit normal tanpa perlakuan (ND-TP)				
Kelompok luka mencit diabetik tanpa perlakuan (D-TP)				
Kelompok luka mencit diabetik dengan ekstrak sirih (D-S)				
Kelompok luka mencit diabetik dengan plasma medis (D-P)				
Kelompok luka mencit diabetik dengan kombinasi plasma medis dan ekstrak sirih (D-P-S)				

Tabel 1. Hasil observasi makroskopis penyembuhan luka

Kelompok	Hari ke 0	Hari ke 3	Hari ke 5	Hari ke 7
Kelompok luka mencit normal tanpa perlakuan (ND-TP)				
Kelompok luka mencit diabetik tanpa perlakuan (D-TP)				
Kelompok luka mencit diabetik dengan ekstrak sirih (D-S)				
Kelompok luka mencit diabetik dengan plasma medis (D-P)				
Kelompok luka mencit diabetik dengan kombinasi plasma medis dan ekstrak sirih (D-P-S)	