

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI JINTEN HITAM
(*Nigella sativa* L.) DAN KLABET (*Trigonella foenum-graecum*)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI
MENCIT DIABETIK**

SKRIPSI

**Oleh:
ULFA MAYNISA ROHMANNINGRUM
NIM. 17620052**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI JINTEN HITAM
(*Nigella sativa* L.) DAN KLABET (*Trigonella foenum-graecum*)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI
MENCIT DIABETIK**

SKRIPSI

**Oleh :
ULFA MAYNISA ROHMANNINGRUM
NIM. 17620052**

**diajukan Kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI JINTEN HITAM (*Nigella sativa* L.) DAN KLABET (*Trigonella foenum-graecum*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI MENCIT DIABETIK

SKRIPSI

Oleh:

ULFA MAYNISA ROHMANNINGRUM

NIM. 17620052

Telah Diperiksa dan Disetujui:

Tanggal: 9 September 2021

Dosen Pembimbing I

Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si
NIP. 196711131994022001

Dosen Pembimbing II

Mujahidin Ahmad, M.Sc
NIP. 198605122019031002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Biologi



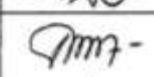
Dr. Eylka Sandi Savitri, M. P
NIP. 19741018 200312 2 002

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL 70% BIJI JINTEN HITAM
(*Nigella sativa* L.) DAN KLABET (*Trigonella foenum-graecum*)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA INSISI MENCIT DIABETIK**

SKRIPSI

Oleh:
ULFA MAYNISA ROHMANNINGRUM
NIM. 17620052

telah dipertahankan
di depan Dewan Penguji Skripsi dan dinyatakan diterima
sebagai
salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana
Sains (S.Si.)
Tanggal: 27 September 2021

Ketua Penguji	Prof. Dr. drh. Hj. Bayyinatul M., M.Si NIP. 197109192000032001	
Anggota Penguji 1	Dr. Kiptiyah, M.Si NIP. 197310052002122003	
Anggota Penguji 2	Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si NIP. 196711131994022001	
Anggota Penguji 3	Mujahidin Ahmad, M.Sc NIP. 198605122019031002	

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Biologi
UIN Maulana Malik Ibrahim Malang



Dr. Evika Sandi Savitri, M. P.
NIP. 19741018 200312 2 002

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah *rabbil'alamin*, segala puji bagi Allah ﷻ yang telah memberikan rahmat, taufik, nikmat, dan hidayah-Nya sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini dipersembahkan untuk orang-orang yang telah banyak membantu dan memberi dukungan kepada penulis saat penyusunan skripsi, khususnya:

1. Kedua orang tua tercinta, Bapak Purniman dan Ibu Rohmini yang telah memberikan kasih sayang, doa, dan dukungan yang tiada henti sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini.
2. Dr. Eko Budi Minarno, M.Pd selaku dosen wali yang telah memberikan banyak sekali arahan dan motivasi selama masa studi.
3. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc selaku dosen pembimbing skripsi yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga, serta ilmu untuk memberikan bimbingan kepada penulis dengan penuh kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
4. Tim riset "mencit diabetes" (Siti Shofa Maulida Nur, Sylvianita Dwi Utami, Riska Aisyah Rahmayanti Nur'aini, Luthfia Ayu Kurniahadi dan Icha Nadhirotul Izza Afida) yang banyak membantu dan memberikan dukungan ketika penelitian.
5. Teman-teman Wolves 2017 terutama "Squirrel" yang selalu memberikan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan studi ini dengan baik.

MOTTO

“لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا”

***“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”
Al Baqarah: 286***

....." وَعَسَىٰ أَنْ تَكْرَهُوا شَيْئًا وَهُوَ خَيْرٌ لَّكُمْ وَعَسَىٰ أَنْ تُحِبُّوا شَيْئًا وَهُوَ شَرٌّ لَّكُمْ وَاللَّهُ يَعْلَمُ وَأَنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ"

"..... Boleh jadi kamu membenci sesuatu, padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi (pula) kamu menyukai sesuatu padahal ia amat buruk bagimu; Allah mengetahui, sedang kamu tidak mengetahui" Al Baqarah: 216

***"True knowledge exists in knowing that you know nothing"
-Socrates-***

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ulfa Maynisa Rohmanningrum

NIM : 17620052

Jurusan : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) dan Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap Penyembuhan Luka Insisi Mencit Diabetik

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi akademik maupun hukum atas perbuatan tersebut

Malang, 07 September 2021

Yang membuat pernyataan,



Ulfa Maynisa Rohmanningrum
NIM. 17620052

PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar Pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya.

Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) dan Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap Penyembuhan Luka Insisi Mencit Diabetik

Ulfa Maynisa Rohmaningrum, Retno Susilowati, Mujahidin Ahmad

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRAK

Salah satu komplikasi diabetes melitus adalah luka atau ulkus ditandai dengan penyembuhan luka akut yang tertunda. Luka insisi adalah terpotongnya atau teriris bagian tubuh tertentu pada kedalaman tertentu. *Nigella sativa* mampu mempercepat penyembuhan luka terutama pada fase inflamasi. *Trigonella foenum-graecum* dapat membantu mempercepat proses reepitelisasi. Tujuan penelitian ini yaitu mengkaji lebih dalam tentang pengaruh kombinasi ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) untuk penyembuhan luka insisi mencit diabetik. Penelitian ini merupakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan 5 ulangan. Perlakuan yang digunakan yaitu pemberian topikal salep ekstrak etanol 70% kombinasi *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* dengan N (*Nigella sativa* : *Trigonella foenum-graecum* = 20%:0%), NT (*Nigella sativa* : *Trigonella foenum-graecum* = 10%:5%), T (*Nigella sativa* : *Trigonella foenum-graecum* = 0%:10%), K- (HPMC 3%) dan K+ (salep Povidone Iodine 10%). Hewan coba adalah mencit jantan galur BalB/C berumur 3-4 bulan dengan berat 30-40 gram. Parameter dalam penelitian ini meliputi ukuran panjang luka (cm) dan penilaian luka. Hasil penelitian menunjukkan presentase rerata panjang luka terkecil adalah perlakuan K+ pada hari ke-3, perlakuan NT pada hari ke-7 dan perlakuan N pada hari ke-14. Berdasarkan uji ANOVA memiliki hasil berbeda nyata terdapat pada hari ke-3 dan ke-7. Hasil penelitian mengenai penilaian luka didapatkan adanya reaksi infeksi pada perlakuan K- yang berbeda nyata dengan perlakuan lain, sedangkan untuk reaksi alergi dan lama penyembuhan luka tidak memiliki hasil yang berbeda nyata.

Kata kunci: Diabetes mellitus (DM), Luka insisi, *Nigella sativa*, *Trigonella foenum-graecum*.

Effect of Ethanol Extract of Black Cumin (*Nigella sativa* L.) and Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) Seeds on Healing Incision Wounds in Diabetic Mice

Ulfa Maynisa Rohmanningrum, Retno Susilowati, Mujahidin Ahmad

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

ABSTRACT

One of the complications of diabetes mellitus is a wound or ulcer characterized by delayed acute wound healing. An incision wound is a cut or cut of a certain body part at a certain depth. *Nigella sativa* is able to accelerate wound healing, especially in the inflammatory phase. *Trigonella foenum-graecum* can help speed up the reepithelialization process. The purpose of this study was to examine more deeply the effect of the combination of 70% ethanol extract of black cumin seeds (*Nigella sativa* L.) and clabet (*Trigonella foenum-graecum*) for wound healing in diabetic mice. This study was a completely randomized design (CRD) with 5 treatments and 5 replications. The treatments used were topical administration of 70% ethanol extract ointment combination of *Nigella sativa* and *Trigonella foenum-graecum* with N (*Nigella sativa*: *Trigonella foenum-graecum* = 20%:0%), NT (*Nigella sativa*: *Trigonella foenum-graecum* = 10%: 5%), T (*Nigella sativa* : *Trigonella foenum-graecum* = 0%:10%), K- (HPMC 3%) and K+ (Povidone Iodine ointment 10%). The experimental animals were male mice of the BalB/C strain, 3-4 months old, weighing 30-40 grams. Parameters in this study include wound length (cm) and wound assessment. The results showed that the smallest percentage of wound length was K+ treatment on the 3rd day, NT treatment on the 7th day and N treatment on the 14th day. Based on the ANOVA test, the results were significantly different on the 3rd and 7th days. The results of the study on wound assessment showed that there was an infection reaction in the K- treatment which was significantly different from other treatments, while for allergic reactions and wound healing time there were no significantly different results.

Keywords: Diabetes mellitus (DM), incisional wound, *Nigella sativa*, *Trigonella foenum-graecum*.

تأثير مستخلص الإيثانول بنسبة من الكمون الأسود (*Nigella sativa* L.)

و كلابت (*Trigonella foenum-graecum*) على علاج الجروح الشق في الفئران

المصابة بداء السكري

ألفى مينيسا رحم النغوم, رتنو سوسيلو واقي, مجاهددين أحمد

برنامج دراسة الأحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية مالانج

الملخص

أحد مضاعفات داء السكري هو الجرح أو القرحة التي يمتاز بتأخر التئام الجروح الحادة. الجرح الشقي هو قطع أو قطعة في جزء معين من الجسم على عمق معين. الكمون الأسود قادرة على تسريع التئام الجروح، خاصة في مرحلة الالتهاب. يمكن أن تساعد عملية إعادة التهيئة. الغرض من هذا البحث لدراسة المزيد عن تأثير مستخلص الإيثانول على علاج الجروح (*Nigella sativa* L.) و كلابت (*Trigonella foenum-graecum*) بنسبة 70% من الكمون الأسود الشق في الفئران المصابة بداء السكري. كانت هذه الدراسة عبارة عن تصميم عشوائي مع 5 معاملات و 5 مكررات. كانت المعاملات الموضوعي يستخلص بإيثانول بنسبة 70% المزيغ من الكمون: (*Nigella sativa*: *Trigonella foenum-graecum* = 20%:0%), NT (*Nigella sativa* : *Trigonella foenum-graecum* = 10%:5%), T (*Nigella sativa* : *Trigonella foenum-graecum* = 0%:10%), كانت حيوانات BalB/C. و عمرها 3-4 أشهر (Povidone Iodine 10% مرهم) K+ و K- (HPMC 3%) ووزن 30-40 جراما. المعامل المشتمل في هذه الدراسة هو طول الجرح (cm) التجريبية عبارة عن فئران ذكور من سلالة و تقييم الجرح. أظهرت نتائج البحث أن أقل نسبة طول الجرح هو K+ في اليوم الثالث فاختلفت النتائج إختلافا N T في اليوم السابع و N السابع. كانت نتائج البحث على K- في اليوم الرابع عشر. بناءً على الذي قد اختلف ANOVA ووضحا في اليومين الثالث و تقييم الجرح وجود تفاعل عدوى في معامل إختلافا ووضحا عن المعامل الأخر مع أن لم تكن هناك نتائج مختلفة لتفاعل الأرجي ووقت إلتئام الجروح.

الكلمات المرشحات: شق الجرح و داء السكري و الكمون الأسود. *Trigonella foenum-graecum* و

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakaatuh

Alhamdulillah *rabbil'alamin*, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah ﷻ karena atas rahmat, taufiq dan hidayah-Nya sehingga skripsi dengan judul "**Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) dan Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap Penyembuhan Luka Insisi Mencit Diabetik**" dapat terselesaikan dengan baik. Sholawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad yang telah mengantarkan manusia ke jalan kebenaran.

Keberhasilan penulisan skripsi tidak lepas dari bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak. Bantuan yang diberikan baik berupa pikiran, motivasi, tenaga, maupun do'a. Karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku Rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang dan seluruh jajarannya.
2. Dr. Sri Harini, M.Si. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang dan seluruh jajarannya.
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P. selaku Ketua Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc selaku Dosen Pembimbing I dan II dari Program Studi Biologi yang sudah memberikan waktu dan arahan untuk membimbing hingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. Dr. Eko Budi Minarno, M.Pd selaku dosen wali dari Program Studi Biologi yang telah membimbing penulis sepanjang perjalanan studi.

6. Seluruh Bapak dan Ibu dosen pengampu mata kuliah yang selama ini telah mengajarkan pengetahuan dan banyak hal bermanfaat lainnya selama perkuliahan, beserta seluruh laboran dan staf Program Studi Biologi.
7. Kedua orang tua tercinta yang tiada hentinya selalu mendoakan dan memberikan support.
8. Seluruh teman Biologi 2017 dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas keikhlasan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah memberi balasan atas bantuan dan pemikirannya. Sebagai akhir kata, penulis berharap skripsi ini memberikan manfaat bagi penulis dan khususnya bagi para pembaca. *Amin Ya Rabbal 'Alamin*

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Malang, September 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
MOTTO	vi
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	Error! Bookmark not defined.
PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI	viii
ABSTRAK	ix
KATA PENGANTAR	xii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan	8
1.4 Hipotesis.....	9
1.5 Manfaat Penelitian	9
1.6 Batasan Masalah.....	9
BAB II	11
TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Diabetes Mellitus (DM)	11
2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus.....	11
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus	11
2.2 Struktur Kulit	14
2.3 Luka Diabetes.....	16
2.3.1 Proses Penyembuhan Luka Normal	18
2.3.2 Mekanisme Gangguan Penyembuhan Luka Akibat Diabetes	21
2.4 Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i>)	23
2.4.1 Efektivitas Farmakologis Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i> L.)	25
2.5 Klabet atau Fenugreek (<i>Trigonella foenum-graecum</i>).....	26
2.5.1 Efektivitas Farmakologis Biji Klabet (<i>Trigonella foenum-graecum</i>)..	28
2.6 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	29
2.7 Streptozotocin (STZ).....	30
2.8 Povidone Iodine	31
BAB III	33
METODE PENELITIAN	33

3.1 Rancangan Penelitian	33
3.2 Waktu dan Tempat	33
3.3. Variabel Penelitian	33
3.4 Subjek Penelitian.....	34
3.4.1 Populasi.....	34
3.4.2 Sampel.....	35
3.5 Alat dan Bahan	36
3.5.1 Alat.....	36
3.5.2 Bahan	36
3.6 Prosedur Penelitian.....	37
3.6.1 Proses Persiapan.....	37
3.6.2 Tahap Perlakuan.....	39
3.6.3 Pengukuran Penyembuhan Luka.....	41
3.7 Analisis Data	42
BAB IV	43
HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Pengaruh Kombinasi Ekstrak Biji Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i> L.) dan Klabet (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) terhadap Presentase Panjang Luka Insisi	43
4.2 Pengaruh Kombinasi Ekstrak Biji Jinten Hitam (<i>Nigella sativa</i> L.) dan Klabet (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) terhadap Penilaian Kesembuhan Luka Insisi	52
BAB V.....	60
PENUTUP.....	60
5.1 Kesimpulan	60
5.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lapisan jaringan kulit	13
Gambar 2.2 Penurunan penyembuhan pada luka diabetes.....	17
Gambar 2.3 Proses penyembuhan luka.....	18
Gambar 2.4 Jalur mekanisme penghambatan luka pada kondisi diabetes.....	22
Gambar 4.1 Diagram nilai rata-rata presentase panjang luka insisi mencit pada hari ke-3 setelah pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam dan klabet.....	43
Gambar 4.2 Diagram nilai rata-rata presentase panjang luka insisi mencit pada hari ke-7 setelah pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam dan klabet.....	45
Gambar 4.3 Proses penyembuhan luka pada hari ke-3.....	53
Gambar 4.4 Proses penyembuhan luka pada hari ke-7.....	54
Gambar 4.5 Proses penyembuhan luka pada hari ke-14.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Skor penilaian penyembuhan luka.....	40
Tabel 4.1 Rata-Rata Presentase Panjang Luka Insisi Mencit (<i>Mus musculus</i>).....	42
Tabel 4.2 Rata-rata hasil skoring pengamatan penyembuhan luka.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Alur Penelitian.....	66
Lampiran 2. Rata-Rata Berat Badan dan Kadar Gula Darah Mencit Sebelum, Sesudah Induksi STZ (Minggu ke-5 setelah induksi) dan Setelah Perlakuan.....	67
Lampiran 3. Data Presentase Panjang Luka Insisi.....	68
Lampiran 4. Data Skoring Penilaian Luka.....	69
Lampiran 5. Perhitungan Statistik Presentase Panjang Luka Insisi dengan SPSS <i>One Way ANOVA</i>	70
Lampiran 6. Perhitungan Statistik Penilaian Luka Insisi dengan SPSS <i>Kruskal-Wallis</i>	73

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu faktor kesehatan yang perlu diperhatikan agar tubuh selalu sehat dan seimbang adalah pola hidup. Kesalahan pola hidup yang tidak sehat seperti pemilihan makanan yang tidak tepat dan kurangnya aktifitas fisik akan berakibat buruk bagi kesehatan tubuh dan mengganggu keseimbangan tubuh (Homeostatis). Menurut Mutia (2017), homeostasis adalah kemampuan yang dilakukan tubuh ketika menghadapi perubahan eksternal dari tubuh yaitu dengan cara mengatur dan menjaga keseimbangan bagian dalam tubuh yang stabil dan ideal. Ketika gaya hidup tidak teratur, maka akan terjadi ketidakseimbangan dalam tubuh yang disebut sebagai penyakit. Allah ﷻ mengajarkan kita agar memakan di antara rezeki yang baik dan tidak berlebihan dalam mengonsumsinya. Hal tersebut sebagaimana dalam firman Allah ﷻ dalam Qur'an Surah Thaha ayat 81:

كُلُوا مِنْ طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَلَا تَطْغَوْا فِيهِ فَيَحِلَّ عَلَيْكُمْ غَضَبِي وَمَنْ يَحِلَّ عَلَيْهِ
غَضَبِي فَقَدْ هَوَىٰ ﴿٨١﴾

Artinya: " Makanlah di antara rezeki yang baik yang telah kami berikan kepada kalian, dan janganlah melampaui batas padanya yang menyebabkan kemurkaan-Ku menimpa kalian. Dan barangsiapa ditimpa oleh kemurkaan-Ku, maka sungguh binasalah ia" (Q.S. At-Thaha (20):81).

Kata طَيِّبَاتٍ pada kata makanlah dapat diartikan proporsional, baik dan aman (Shihab, 2002). Sifat proporsional dapat dikenal sebagai sifat keseimbangan kadar atau kebutuhan yang dikonsumsi dan tidak berlebih yang nantinya akan menciptakan keseimbangan dan keselarasan (Mahran, 2005). Kata وَلَا تَطْغَوْا memiliki arti janganlah kau melampaui batas (Shihab, 2002). Menurut Al-Mahally dan As Suyuthi (2016) dalam tafsir jalalain bahwa Allah ﷻ telah melimpahkan

nikmat (rezeki) kepada kalian untuk dikonsumsi. Ketika nikmat-nikmat tersebut diingkari, maka pastilah ditimpa oleh kemurkaan Allah ﷻ, ketika kemurkaan Allah ﷻ menimpa, maka terjerumuslah ke dalam neraka. Ayat tersebut menjelaskan bahwa sebagai manusia hendaknya memakan makanan yang baik, yang cukup dan proporsional dan tidak berlebih-lebihan. Berdasarkan Bistara (2018), contoh pola hidup yang tidak sehat antara lain pola makan yang berlebihan dan tidak sehat yang dapat ditemui di masyarakat sekitar akhir-akhir ini sehingga meningkatkan jumlah terjadinya penyakit degeneratif, salah satunya adalah penyakit DM (Diabetes Melitus) yang disebabkan oleh hiperglikemia. Menurut Lede (2018), pola hidup menjadi penyebab utama terjadinya DM (Diabetes Melitus). Pola makan yang tidak baik ditambah dengan sedikitnya aktivitas tubuh memberikan peran yang besar terhadap munculnya penyakit diabetes mellitus sehingga jumlah kalori dan gula darah dalam tubuh meningkat.

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit gangguan metabolisme yang memiliki karakteristik hiperglikemia (kadar gula darah di atas normal) biasanya karena adanya kelainan ketika proses sekresi insulin, kinerja insulin, ataupun keduanya. Tingginya kadar glukosa darah akibat diabetes melitus pada jangka waktu lama dapat mengakibatkan kerusakan organ, disfungsi dari berbagai organ, terutama pada jantung, ginjal, mata, pembuluh darah, dan saraf (*American Diabetes Association, 2015*).

Diabetes melitus tipe 1 (DM1) dapat disebut penyakit diabetes bergantung-insulin (*insulin-dependent diabetes*) yang terjadi saat adanya kelainan di imun tubuh seseorang, yakni saat sel β dirusak oleh sistem antibodi (autoimun) sehingga tubuh kehilangan kapabilitas untuk memproduksi insulin yang mengakibatkan

defisiensi insulin. Diabetes mellitus tipe 2 (DM2) atau dapat disebut diabetes-tak-bergantung insulin (*non-insulin-dependent diabetes*) terjadi ketika sel-sel target tidak mampu untuk merespon secara normal pada insulin yang dihasilkan oleh tubuh atau disebut dengan resistensi insulin. Insulin yang dihasilkan tetap normal, namun sel-sel target gagal mengambil glukosa dari darah yang membuat kadar glukosa darah tetap tinggi (Campbell *et al*, 2008).

Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF) (2017), prevalensi kejadian Diabetes Melitus didunia adalah sebanyak 387 juta jiwa. Pada tahun 2035, diprediksi prevalensi kejadian DM di dunia akan bertambah sebanyak 529 juta jiwa atau meningkat sebesar 53%. Sebanyak 9,1 juta penduduk dunia diperkirakan menderita DM. Menurut Bistara (2018), berdasarkan data yang dihimpun dari *International Diabetes Federation* pada tahun 2017 membuat Indonesia berada pada peringkat ke-5 di dunia dengan jumlah penderita DM tertinggi. Berdasarkan Pusat Data & Informasi Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia (2011) dimana angka kematian penderita DM akibat ulkus sekitar 17-23%, sedangkan angka amputasi penderita DM berkisar 15-30%. Kemudian angka kematian 1 tahun setelah amputasi pada penderita DM berkisar 14,8%. Menurut Tayyar (2007) terdapat sekitar 85% pasien DM yang mengalami amputasi dalam jangka 5 tahun. Sebagai informasi, komplikasi ulkus kaki pada penderita DM dimulai dari luka kecil namun dapat mengakibatkan amputasi.

Salah satu contoh komplikasi diabetes melitus adalah luka atau ulkus. Luka merupakan keadaan dimana rusaknya jaringan tubuh terutama jaringan epitel kulit, jaringan ikat, dan jaringan otot hingga menyebabkan rusaknya jaringan syaraf dan pembuluh darah yang menyebabkan pendarahan (Amalia, 2015). Luka diabetes

ditandai dengan penyembuhan luka akut yang tertunda sehingga menjadi luka kronis yang menyebabkan gangguan penyembuhan karena proses penyembuhan yang tertunda, tidak lengkap, atau tidak terkoordinasi (Alavi *et al*, 2014).

Luka adalah rusaknya fungsi kontinuitas jaringan hidup secara seluler maupun anatomis (Nalwaya *et al*, 2009). Luka dapat disebabkan karena trauma fisik atau adanya penyakit yang ada di lapisan epitel atau lapisan yang lebih dalam hingga lapisan tendon dan otot pada kulit (Velnar *et al*, 2009). Luka insisi adalah terpotongnya atau teriris bagian tubuh tertentu pada kedalaman tertentu (Wulan, 2011). Luka insisi biasanya digunakan untuk mengekspos jaringan atau organ yang lebih dalam berdasarkan lokasi, ukuran dan tujuan dari pembuatan luka (Dougherty, 2011).

Fase penyembuhan luka pada umumnya dimulai dari fase inflamasi, fase proliferasi atau fase granulasi dan terakhir fase maturasi atau remodeling (Gonzalez *et al*, 2016). Proses penyembuhan luka normal dimulai dari fase hemostasis dimana sistem tersebut menginisiasi komponen eksudat yaitu faktor pembekuan darah. Fibrinogen yang terdapat dalam eksudat dapat membekukan darah dengan mengkoagulasi eksudat (darah yang tak memiliki sel dan platelet) dan membentuk jaringan fibrin yang selanjutnya menghasilkan agen pembekuan darah sehingga membuat pendarahan berhenti. Kemudian dilanjutkan fase inflamasi yang bertujuan untuk pembersihan jaringan yang rusak melalui fagositosis mikroorganisme oleh neutrofil dan makrofag. Tahap ini terjadi kurang lebih 24 jam setelah timbul luka dan dapat berakhir dalam 3 hari atau dapat lebih lama bila terjadi gangguan dalam proses penyembuhan oleh infeksi, trauma atau penyebab lainnya. Kemudian dilanjutkan dengan fase proliferasi dimana respon inflamasi sel berkurang

sehingga terbentuk jaringan granulosa yang berlangsung pada hari ke-3 sampai hari ke-14. Kemudian dilanjutkan dengan fase maturasi dengan pembentukan jaringan baru pada hari ke-14 hingga 3-6 bulan (Sjamsuhidayat, 2004).

Seseorang yang memiliki penyakit diabetes beresiko lebih tinggi untuk mengalami masalah pada penyembuhan luka terbuka dan resiko terhadap infeksi (Wang *et al*, 2014). Penyebab tertundanya penyembuhan luka diantaranya adalah (1) hiperglikemia dan stres oksidatif mengubah kode epigenik yang mengakibatkan polarisasi makrofag dan modulasinya berubah (Malik *et al*, 2018), (2) stres oksidatif tinggi yang menghambat penyembuhan luka melalui 3 jalur (peningkatan aldose reduktase dan sorbitol dehidrogenase, jalur heksokinase, dan penurunan sintesis *Nitric oxide* (NO)), dan (3) hemoglobin yang terglukasi pada penderita diabetes mengakibatkan kekurangan suplai nutrisi dan oksigen ke jaringan yang selanjutnya sehingga menunda proses penyembuhan (Patel *et al*, 2019).

Tingginya keanekaragaman hayati di Indonesia memiliki potensi tumbuhan yang beraneka ragam. Diantara tumbuhan yang beraneka ragam adalah tumbuhan jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) yang memiliki kebaikan dimana dalam Al-Quran secara implisit diterangkan dalam surat Asy-Syu'ara' ayat 7:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: "Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi ini berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?" (Q.S Asy-Syu'ara' (26): 7).

Lafadz كَرِيمٍ memiliki arti mulia dan baik berdasarkan Al-Qurthubi (2009) bahwa lafadz الكَرِيمٍ dari segi bahasa berasal dari kata الفضل yang memiliki arti keutamaan. Adapun asal kata *al karam* dalam bahasa arab adalah *al fadl*

(keutamaan). *Rajulun kariimun* artinya mulia, unggul dan suka memaafkan. *Nabatat al ardhū dan anbatat* artinya sama yaitu menumbuhkan. Berdasarkan tafsir al-Misbah, kata كريم merupakan keterangan bahwa setiap sesuatu itu baik untuk segala hal yang dimaknai bahwa segala jenis tumbuhan yang mulia itu pasti bermanfaat (Shihab, 2002). Kalimat Kemuliaan beberapa tumbuhan adalah berasal dari kemuliaan Allah ﷻ yang telah diturunkan, maka hal tersebut dapat diisyaratkan untuk tidak diremehkan dan dilalaikan tetapi memuliakan ciptaan Allah ﷻ, dengan bersikap menerimanya (Al-Quthb, 2004). Contoh sikap menerima ciptaan Allah ﷻ adalah pemanfaatan. Penggunaan tumbuhan seperti biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) bisa digunakan sebagai salah satu alternatif untuk membantu penyembuhan luka dengan berbagai kandungan senyawa aktifnya.

Nigella sativa atau jinten hitam merupakan tumbuhan rumput-rumputan dari famili *Ranunculaceae* yang telah digunakan secara tradisional selama berabad-abad di Timur Tengah, Afrika Utara dan Asia untuk perawatan berbagai penyakit. *Nigella sativa* terdiri atas kandungan 36-38% *fixed oil*, alkaloid, protein, saponin dan 0.4-2.5% minyak esensial (Yaman, 2010). *Nigella sativa* pada konsentrasi 20% dan 40% dapat mempercepat penyembuhan luka pada tikus diabetik yang diinduksi streptozotocin dalam waktu 15-18 hari (Nourbar *et al*, 2019). Kandungan *Thymoquinon* dalam *Nigella sativa* mampu mempercepat penyembuhan luka terutama pada fase inflamasi, akan tetapi memperlambat pada fase granulasi atau proliferasi pada tikus diabetik (Yusmin, 2017).

Jinten hitam atau *habbatus sauda'* banyak terkandung dalam hadits Rasulullah *shallallahu 'alaihi wasallam*, diantaranya terdapat dalam kitab Shahih

Bukhari dengan nomor hadits 5255, kitab Shahih Muslim dengan nomor hadits 4105, kitab Sunan at-Tirmidzi dengan nomor hadits 1964, kitab Sunan Ibnu Majah dengan nomor hadits 3440 dan Kitab Musnad Ahmad dengan nomor hadits 6986 (Safarsyah, 2018). Disamping itu, terdapat hadits dari riwayat lain yang berbicara mengenai *habbatus sauda'*. Diantaranya adalah dari Hadits Riwayat Ibnu Majah no 3438:

قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ إِنَّ فِي الْحَبَّةِ السَّوْدَاءِ شِفَاءً مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ وَالسَّامَ الْمَوْتُ وَالْحَبَّةُ السَّوْدَاءُ الشُّونِيزُ

Artinya: "Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Sesungguhnya dalam *habbatus sauda'* terdapat obat dari segala jenis penyakit kecuali *as saam*, dan *as saam* adalah kematian dan *habbatus sauda'* adalah *Asy syuniz*." (H.R Ibnu Majah-3438).

Hadits Nabi Muhammad shallallahu 'alaihi wasallam tentang *habbatus sauda'* pada dasarnya memberikan informasi dan menganjurkan bahwa *habbatus sauda'* sebagai salah satu obat yang bersifat umum dan memiliki manfaat besar bagi kesehatan. Hadits tersebut bukan bermakna hanya *habbatus sauda'* yang dapat menyembuhkan segala penyakit. Penyakit pada masa itu tidak kompleks dan bersifat ringan sehingga Nabi Muhammad shallallahu 'alaihi wasallam memberikan informasi yang bersifat preventif dengan mengonsumsi *habbatus sauda'* untuk memperkuat sistem kekebalan tubuh (Safarsyah, 2018).

Selain *Nigella sativa*, terdapat tumbuhan lain yang memiliki khasiat dalam membantu proses penyembuhan luka seperti biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*). Biji klabet biasa digunakan sebagai rempah dan obat herbal karena banyaknya kandungan aktif yang dimilikinya. Biji klabet adalah sumber yang kaya akan polisakarida, saponin seperti diosgenin, yamogenin, gitogenin, tigogenin, dan neotigogen. Saponin dapat menghasilkan efek steroid yang dapat mengurangi

peradangan dalam tubuh. Konstituen bioaktif lain dari fenugreek termasuk getah, minyak atsiri, flavonoid, asam amino, alkaloid dan 4-hydroxyisoleucine (Muhammed, 2012). Ekstrak hidroalkohol biji klabet dengan konsentrasi 5% dan 10% yang diberikan secara topikal dapat mempercepat proses proliferasi pada penyembuhan luka tikus diabetik (Muralidharan, 2016). Ktari (2016) menambahkan, aplikasi topikal hidrogel ekstrak biji klabet dapat mempercepat reepitelisasi luka eksisi pada tikus wistar.

Berdasarkan uraian diatas, dilakukanlah penelitian dengan tujuan mengkaji lebih dalam tentang pengaruh kombinasi ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) untuk penyembuhan luka insisi pada mencit yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ) karena *Nigella sativa* dan *Trigonella foenum-graecum* memiliki khasiat yang saling melengkapi dimana *Nigella sativa* dapat mempercepat penyembuhan luka di fase inflamasi namun memperlambat fase proliferasi (Yusmin, 2017) sedangkan *Trigonella foenum-graecum* dapat mempercepat proses penyembuhan luka pada fase proliferasi dan reepitelisasi (Muralidharan, 2016).

1.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang dapat disampaikan pada penelitian ini yakni apakah terdapat pengaruh kombinasi ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap penyembuhan luka insisi pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ)?

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian yakni untuk mengetahui pengaruh kombinasi ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-*

graecum) terhadap penyembuhan luka insisi pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ).

1.4 Hipotesis

Hipotesis untuk penelitian yakni bahwa pemberian kombinasi ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) berpengaruh terhadap penyembuhan luka insisi pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ).

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang bisa diperoleh dari penelitian antara lain:

1. Memberikan informasi bahwasannya kombinasi ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) mampu menyembuhkan luka insisi pada mencit (*Mus musculus*) diabetik.
2. Menambah wawasan bagi masyarakat tentang pemanfaatan ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) bagi kesehatan.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian adalah:

1. Mencit (*Mus musculus*) yang digunakan yaitu mencit jantan strain *Balb/C* umur 3-4 bulan dengan berat badan 30-40 gram.
2. Mencit (*Mus musculus*) dikondisikan hiperglikemia dengan kadar gula ≥ 200 mg/dL yang diinduksi dengan streptozotocin (STZ).
3. Parameter dalam penelitian ini meliputi panjang luka yang diamati pada hari ke-0, hari ke-3, hari ke-7 dan hari ke-14 dan penilaian morfologi luka.

4. Obat kontrol positif yang digunakan adalah salep Betadine *Povidone iodine* 10% yang diproduksi oleh Mundhi Pharma Jakarta No. Reg. **KEMENKES RI PKD 20501710037**.
5. Pemberian kombinasi ekstrak etanol 70% jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) yang diberikan secara topikal yang merata di daerah perlukaan pada mencit dilakukan setiap hari sekali pukul 10.00 WIB mulai hari ke-1 sampai ke-14 setelah perlukaan.
6. Bagian jinten hitam yang digunakan adalah bagian biji begitupun dengan klabet/fenugreek yang menggunakan bagian biji.
7. Bahan induksi pemicu hiperglikemia menggunakan *Streptozotocin* (STZ) dosis 45 mg/kgBB selama 5 hari berturut turut dan 60 mg/kgBB selama 2 hari secara berselang diberikan secara intraperitoneal (IP) setiap hari pukul 10.00 WIB.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit gangguan metabolisme dimana memiliki karakteristik hiperglikemia (kadar gula darah di atas normal) biasanya karena adanya kelainan ketika proses sekresi insulin, kinerja insulin, ataupun keduanya. Tingginya kadar glukosa darah akibat diabetes melitus pada jangka waktu lama dapat mengakibatkan kerusakan organ, disfungsi dari berbagai organ, terutama pada jantung, ginjal, mata, pembuluh darah, dan saraf (*American Diabetes Association, 2015*).

Hiperglikemia atau naiknya kadar glukosa darah adalah efek umum dari kelainan metabolisme glukosa yang tak terkontrol dan pada akhirnya dapat mengakibatkan kerusakan pada berbagai macam sistem organ tubuh, terutama pada sistem saraf dan pembuluh darah (Taher *et al.*, 2016). Kelainan dalam metabolisme glukosa terjadi ketika sel β pankreas tak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup atau ketika tubuh tak mampu dalam memanfaatkan insulin yang telah diproduksi atau dengan kata lain dinamakan dengan resistensi insulin. Ketika kadar gula darah acak mencapai ≥ 200 mg/dL dan kadar gula darah puasa mencapai ≥ 126 mg/dL, maka dapat dikatakan bahwa pasien menderita diabetes mellitus (*International Diabetes Federation, 2017*).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Berdasarkan *American Diabetes Association* (2015), terdapat 4 tipe diabetes melitus (DM) diantaranya yakni diabetes melitus tipe 1 (DM1), diabetes melitus

tipe 2 (DM2), diabetes melitus gestasional serta diabetes melitus tipe lainnya. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan karena sel-sel β pankreas penghasil insulin dihancurkan oleh sistem imun tubuh atau bisa disebut dengan reaksi autoimun. Sedangkan DM tipe 2 disebabkan karena tubuh tidak dapat merespon sepenuhnya terhadap insulin, didefinisikan sebagai resistensi insulin. Diabetes melitus gestasional adalah kondisi di mana wanita yang tidak memiliki riwayat penyakit diabetes memiliki kadar gula darah tinggi selama kehamilan. Selanjutnya, diabetes mellitus tipe lain disebabkan berbagai faktor yaitu adanya cacat genetik pada aksi insulin, adanya pengaruh bahan kimia atau obat-obatan, endokrinopati dan sindrom genetik lainnya yang terkait dengan diabetes.

Diabetes melitus tipe 1 (DM1) dapat disebut penyakit diabetes bergantung-insulin (*insulin-dependent diabetes*) yang terjadi saat adanya kelainan di imun tubuh seseorang, yakni saat sel β dirusak oleh sistem antibodi (autoimun) sehingga tubuh kehilangan kapabilitas untuk memproduksi insulin sehingga mengakibatkan defisiensi insulin (Campbell *et al*, 2008). Defisiensi insulin akan mengakibatkan kadar glukosa dalam darah menjadi tinggi, namun tubuh tidak dapat memakai glukosa untuk menghasilkan energi secara optimal. Akibatnya, untuk membentuk energi selain dari glukosa, diperoleh melalui peningkatan aktivitas katabolisme zat lain yaitu protein dan lemak, atau disebut dengan istilah glukoneogenesis. Kondisi tersebut beriringan dengan peningkatan terjadinya lipolisis sehingga terjadi kadar asam lemak bebas dan gliserol darah meningkat. Hal tersebut akan meningkatkan pembentukan *Asetil-CoA* oleh hati, yang selanjutnya akan dirubah menjadi asam asetoasetat yang kemudian mengalami dekarboksilasi menjadi aseton. Meningkatnya badan keton adalah salah satu ciri dari DM tipe 1. Ketika keadaan

normal, konsentrasi badan keton relatif sedikit karena hormon insulin bisa menghambat lipolisis (Nugroho, 2006).

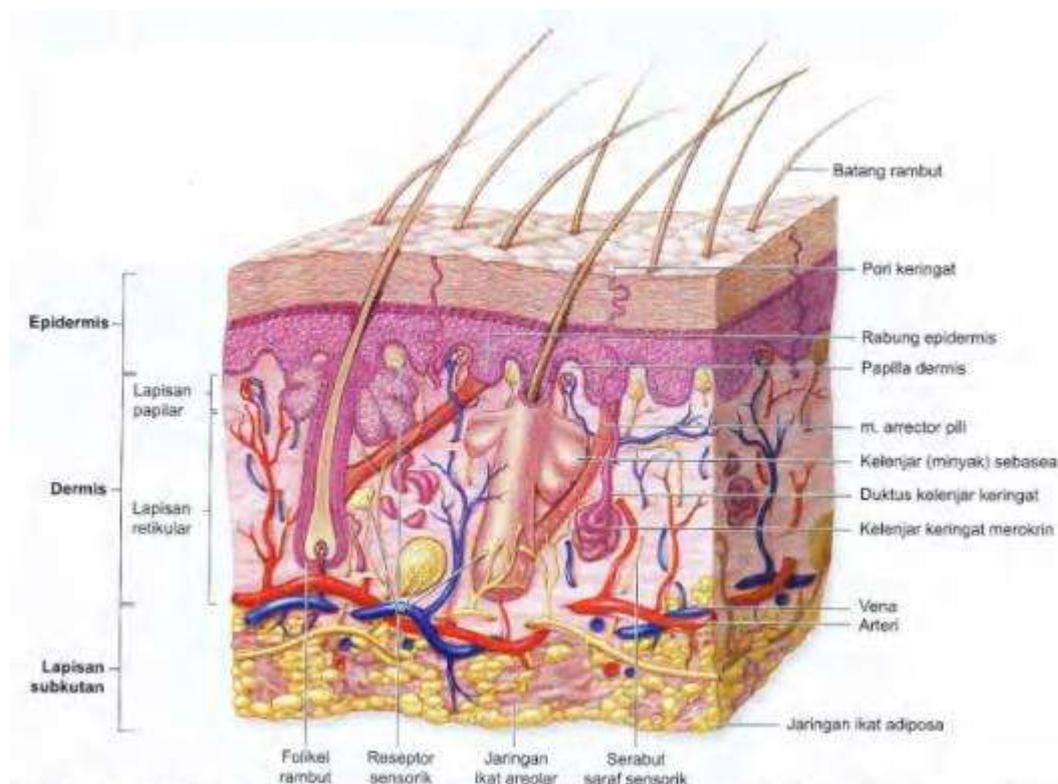
Jumlah penderita DM tipe 1 hanya sekitar 10% dari jumlah total penderita DM di seluruh dunia, tetapi terjadi dengan meningkatkan insiden jauh lebih awal dalam kehidupan, yaitu biasanya terjadi pada anak-anak atau remaja. DM tipe 1 biasanya muncul pada seseorang karena terdapat kelainan pada reaksi autoimun dan tidak ada kaitannya dengan hereditas (Paschou *et al*, 2018). Ciri khas penderita DM tipe 1 yaitu menurunnya berat badan dan gejala yang mengiringi DM tipe 1 diantaranya poliuria, polidipsia, dan polifagia (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus tipe 2 (DM2) atau dapat disebut diabetes-tak-bergantung insulin (*non-insulin-dependent diabetes*) terjadi ketika sel-sel target tidak mampu untuk merespon secara normal pada insulin yang dihasilkan oleh tubuh atau disebut dengan resistensi insulin. Insulin yang dihasilkan tetap normal, namun sel-sel target gagal mengambil glukosa dari darah yang membuat kadar glukosa darah tetap tinggi (Campbell *et al*, 2008). Resistensi insulin bisa terjadi karena gangguan di pre-reseptor, reseptor, dan post-reseptor. Antibodi insulin dan gangguan pada insulin bisa menyebabkan gangguan pada pre-reseptor. Sedangkan gangguan pada reseptor dapat terjadi karena jumlah reseptor yang kurang atau menurunnya kepekaan reseptor. Kemudian gangguan pada post-reseptor dapat diakibatkan karena adanya gangguan ketika proses fosforilasi dan pada sinyal transduksi di dalam sel otot. Bagian post-reseptor sel target yang ditemui di jaringan otot rangka dan sel hati adalah zona utama timbulnya resistensi insulin. Kerusakan post-reseptor dapat membuat meningkatnya sekresi insulin oleh sel β pankreas yang dapat menyebabkan hiperinsulinemia pada keadaan puasa maupun postprandial

(Merentek, 2006). Resistensi insulin menyebabkan aktivitas translokasi protein transpor untuk glukosa-4 (GLUT-4) menurun, sehingga terjadi hiperglikemia (Park *et al.*, 2011). DM tipe 2 adalah penyakit metabolisme dengan prevalensi yang terus meningkat diseluruh dunia. DM tipe 2 disebabkan oleh faktor keturunan dan gaya hidup. Aktivitas fisik yang kurang ditambah kebiasaan minum minuman beralkohol dan kebiasaan merokok dapat menyebabkan DM tipe 2 (Olokoba *et al.*, 2012).

2.2 Struktur Kulit

Kulit terdiri atas dua lapisan penting yaitu lapisan dermis dan epidermis, ditunjukkan gambar (2.1). Epidermis terdiri atas jaringan epitel yang berasal dari lapisan ektoderm. Dermis tersusun atas jaringan ikat agak padat yang berasal dari lapisan mesoderm. Kemudian terdapat lapisan hipodermis yang terletak di bawah dermis yang tersusun atas jaringan lemak pada beberapa lokasi (Kalangi, 2013).



Gambar 2.1 Lapisan jaringan kulit (Junqueira, 1995)

Epidermis tersusun atas 5 lapisan. Pertama, stratum corneum tersusun atas 15-20 lapis sel berbentuk gepeng yang mengandung keratin, jernih tanpa inti, sitoplasmanya diganti keratin. Kedua, stratum lucidum tersusun atas selapis tipis sel eosinofilik berbentuk gepeng dimana organel dan inti tidak terlihat karena matriks sitoplasma yang cukup padat. Ketiga, stratum granulosum tersusun atas 3-5 lapis sel polygonal gepeng dimana sitoplasma sel tersebut berisikan granula basofilik kasar. Keempat, stratum spinosum yang tersusun oleh sel-sel kuboid dengan bentuk agak gepeng, letak inti ditengah dan sitoplasma yang terdapat cabang-cabang yang terisi berkas filamen, stratum spinosum juga disebut sebagai stratum malphigi. Kelima, stratum basale adalah selapis sel kuboid atau silindris, masing-masing dengan juluran sitoplasma pendek pada permukaan basalnya. Juluran juluran ini sesuai dengan kantung-kantung pada lamina basal dan menambatkan epitel pada dermis dibawahnya (Junqueira, 2007).

Dermis merupakan lapisan yang letaknya dibawah epidermis dimana memiliki ukuran jauh lebih tebal daripada epidermis. Dermis di bagi 2 bagian yaitu stratum papillare di bagian luar dan stratum reticular yang bagian lebih dalam. Stratum papillare tersusun oleh jaringan ikat longgar, fibroblas dan sel jaringan ikat lainnya seperti sel mast dan makrofag. Sedangkan stratum reticular tersusun atas jaringan ikat padat tidak teratur (terutama kolagen) yang membuat bagian ini memiliki serat lebih banyak dan sel lebih sedikit daripada stratum papilar (Djuanda, 2007). Jaringan ikat yang terdapat pada dermis tersusun atas unsur-unsur sel sabut, dan matriks atau bahan dasar. Dua jenis sel yang paling umum adalah fibroblast dan makrofag, sedangkan sabut jaringan ikat yang dikenal ada tiga jenis yaitu serabut kolagen, serabut retikulin, dan serabut elastin (Junqueira, 2007). Jaringan

dibawah dermis merupakan jaringan yang longgar atau bisa disebut lapisan subkutis atau hipodermis. Kelenjar keringat biasanya memiliki pangkal di dermis yaitu di stratum retikularis, dan kadang juga bisa ditemui pada bagian didalam jaringan subkutis (Hestianah, 2012).

2.3 Luka Diabetes

Definisi luka adalah adanya kerusakan pada struktur dan fungsi anatomis secara internal maupun eksternal akibat proses patologis yang mengenai organ tertentu (Potter, 2005). Klasifikasi luka berdasarkan penyebabnya dapat dibagi menjadi dua yakni luka terbuka dan luka tertutup. Jenis luka terbuka adalah luka yang terlihat oleh mata yang mana darah keluar dari tubuh. Sebagai contohnya adalah luka insisi, abrasi atau luka dangkal, laserasi, luka tembak dan luka tusuk. Sedangkan luka tertutup merupakan luka yang terjadi bila darah mengalir keluar dari sistem sirkulasi darah, namun masih ada dalam tubuh dan terlihat dalam bentuk luka memar. Contoh dari luka tertutup adalah benturan yang menghasilkan luka memar, cedera yang keras dan hematoma (Hidayana, 2011).

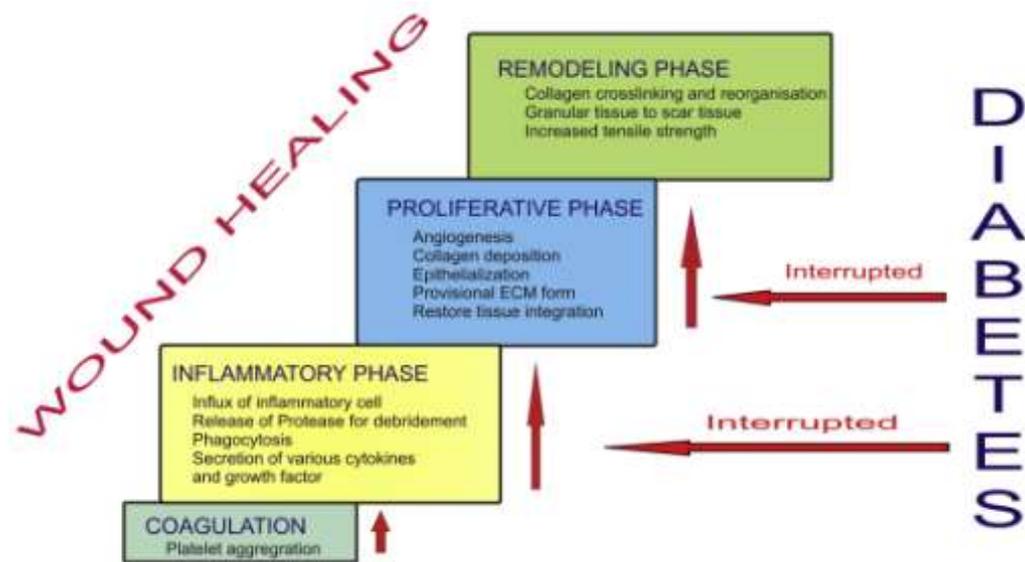
Luka insisi adalah terpotongnya atau teriris bagian tubuh tertentu pada kedalaman tertentu. Hal tersebut seringkali menimbulkan pendarahan besar dan mungkin menyebabkan kerusakan sedemikian rupa di struktur pada lapisan bawah yang meliputi saraf, otot atau tendon. Luka-luka tersebut perlu diobati agar tidak terjadi infeksi (Wulan, 2011).

Luka dapat diklasifikasikan ke dalam dua jenis menurut waktu dan proses pemulihannya antara lain luka akut dan luka kronik. Luka akut adalah jenis kerusakan jaringan yang memiliki kemungkinan untuk dapat sembuh seperti keadaan semula dengan meninggalkan bekas luka (*scar*) dalam rentang waktu 8-12

minggu. Sementara luka kronik adalah jenis luka yang memiliki proses penyembuhan secara lambat. Luka kronik memiliki waktu penyembuhan lebih lama yaitu lebih dari 12 minggu dan kadang-kadang menimbulkan cacat pada jaringan. Salah satu penyebab munculnya luka kronik adalah penghambatan proses penyembuhan karena adanya penyakit tertentu seperti Diabetes Mellitus (DM), infeksi, kanker dan sedikitnya tindakan pengobatan yang diberikan (Purnama, 2017).

Setiap luka merupakan tanda bahaya bagi kesehatan dan membutuhkan perawatan segera. Umumnya, luka terdiri dari dua jenis berdasarkan asalnya - eksternal dan internal. Luka luar seperti luka, luka bakar, dan memar. Luka luar ini sering tidak diketahui oleh pasien diabetes karena neuropati perifer. Luka internal seperti borok kulit dan kapalan menyebabkan kerusakan kulit dan jaringan di sekitarnya dengan kemungkinan infeksi bakteri (Patel *et al*, 2019).

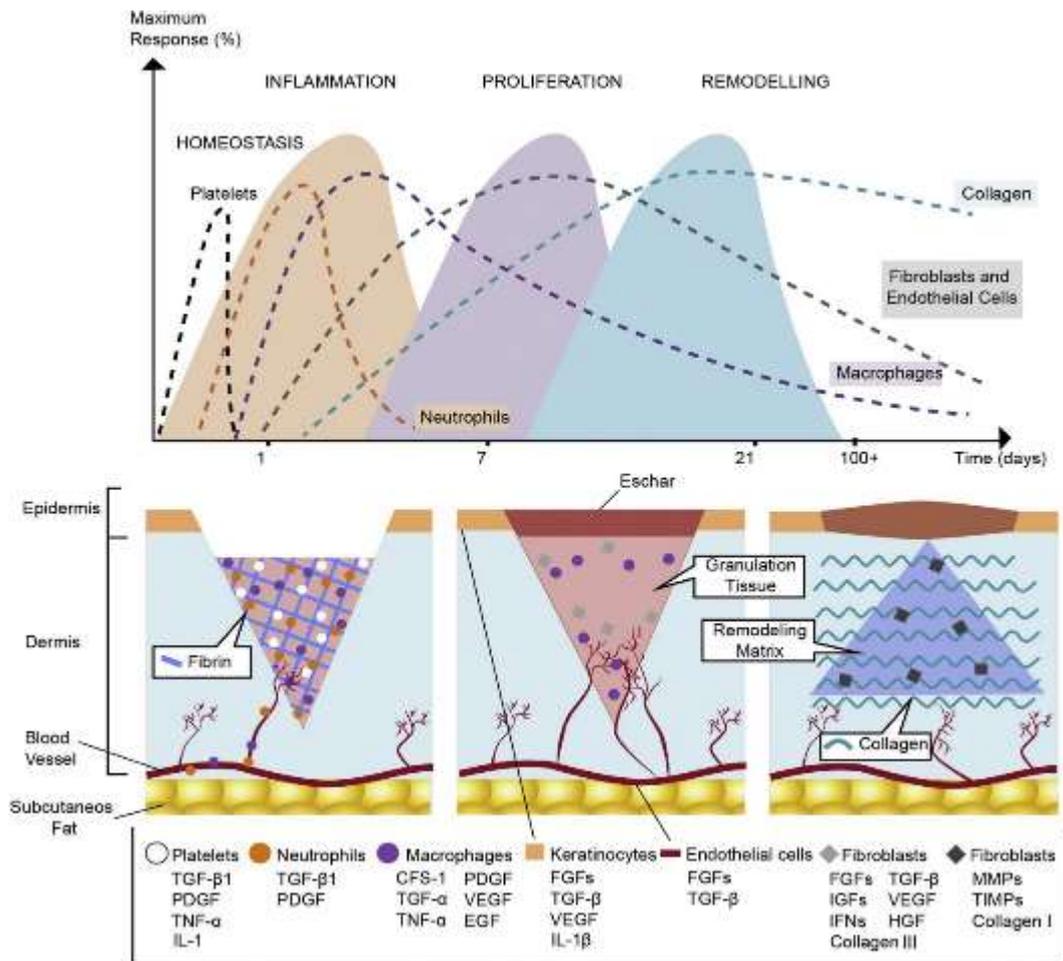
Luka diabetes adalah salah satu masalah utama yang menyebabkan ulkus kaki atau ulkus diabetikus. Diabetes menunda proses penyembuhan karena mengganggu setiap fase pemulihan luka yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling, yang memiliki efek negatif jangka panjang terhadap kualitas hidup, morbiditas dan mortalitas (Gambar 2.2). Luka diabetes ditandai dengan penyembuhan luka akut yang tertunda sehingga menjadi luka kronis yang menyebabkan gangguan penyembuhan karena proses penyembuhan yang tertunda, tidak lengkap, atau tidak terkoordinasi. Luka diabetes menunjukkan fase inflamasi persisten sehingga terjadi hambatan dalam pembentukan jaringan granulasi yang matang dan penurunan kekuatan tarik luka. Hal tersebut terjadi karena kerusakan vaskular yang mengakibatkan iskemia (Alavi *et al*, 2014).



Gambar 2.2 Penurunan penyembuhan pada luka diabetes (Patel *et al*, 2019).

2.3.1 Proses Penyembuhan Luka Normal

Proses penyembuhan luka normal secara umum terdiri dari 3 fase yakni fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (*remodelling*) (Nagori, 2011), seperti pada gambar (2.2). Pendarahan akan membuat sistem hemostasis aktif dimana sistem tersebut menginisiasi komponen eksudat yakni faktor pembekuan darah. Fibrinogen yang terdapat dalam eksudat dapat membekukan darah dengan mengkoagulasi eksudat (darah tanpa sel dan platelet) dan membentuk jaringan fibrin, kemudian menghasilkan agen pembekuan darah sehingga membuat pendarahan berhenti (Zomer *et al*, 2018).



Gambar 2.3 Proses penyembuhan luka (Zomer *et al.*, 2018).

Fase inflamasi bertujuan untuk pembersihan jaringan yang rusak melalui fagositosis mikroorganisme oleh neutrofil dan makrofag. Tahap ini terjadi kurang lebih 24 jam setelah timbul luka dan dapat berakhir dalam 3 hari atau dapat lebih lama bila terjadi gangguan dalam proses penyembuhan oleh infeksi, trauma atau penyebab lainnya. Tahap ini ditandai dengan adanya rasa sakit, warna kemerahan, rasa panas, pembengkakan dan gangguan fungsi (Orsted *et al.*, 2011).

Aktivitas selular pada fase inflamasi yang terjadi yaitu dimulai dengan Bergeraknya leukosit melalui dinding pembuluh menuju tempat luka terjadi. Leukosit menghasilkan enzim hidrolitik yang membantu melawan mikroorganisme antigen. Monosit dan limfosit yang muncul setelahnya, ikut merusak dan mencerna

mikroorganisme antigen secara fagositosis. Selanjutnya, monosit berubah menjadi makrofag kemudian mengeluarkan berbagai macam sitokin dan faktor pertumbuhan yang akan digunakan dalam proses penyembuhan luka. Ketika fase ini terjadi, pembentukan kolagen masih sedikit dan luka hanya ditautkan oleh fibrin yang sifatnya lemah (Sjamsuhidajat, 2010).

Fase proliferasi atau bisa disebut fase fibroplasia terjadi ketika proses proliferasi *fibroblast* pada hari ke-3 hingga hari ke-14. Prosesnya yaitu ketika luka dipenuhi sel radang, terbentuknya jaringan dengan warna kemerahan yang permukaannya berbenjol halus atau bisa disebut jaringan granulasi akibat aktivitas fibroplasia dan kolagen. Di sekitar jaringan ini terdapat aktivitas makrofag yang membersihkan area luka dan menstimulasi fibroblast serta proses *angiogenesis*. Epitel yang terdiri dari sel basal pada daerah pinggir luka terlepas dan mengisi daerah di sekitar permukaan luka. Kemudian tempat tersebut diisi sel baru yang berasal dari proses mitosis sehingga proses migrasi pergi menuju arah yang lebih rendah atau datar. Pada saat proses proliferasi berhenti, maka mulailah fase maturasi atau remodelling (Sjamsuhidayat, 2004).

Fase maturasi terdiri dari penyerapan kembali jaringan yang berlebih, pengerutan, dan berakhir dengan pembentukan kembali jaringan baru yang biasa terjadi pada minggu ke-2 hingga beberapa tahun. Pada proses maturasi, didapatkan jaringan parut yang tipis, pucat dan gampang digerakkan dari dasar. Sel yang meradang diserap, sel muda berubah menjadi *mature*, pembuluh kapiler baru menutup, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut. Fase ini berakhir apabila semua peradangan menghilang. Pada akhir fase maturasi sekitar 3-6 bulan

setelah penyembuhan, luka pada kulit mampu menahan regangan 80% dari kulit normal (Sjamsuhidayat, 2004).

Ketika proses penyembuhan luka dengan menggunakan treatment obat topikal tidak terlepas dari berbagai reaksi yang ditunjukkan baik reaksi infeksi maupun alergi. Reaksi infeksi terjadi ketika masuknya mikroorganisme atau parasit yang tidak diinginkan masuk ke dalam area luka dan antibodi yang ada tidak dapat melawannya. Reaksi infeksi lokal ditunjukkan dengan lebih dari 2 manifestasi inflamasi yaitu pembengkakan lokal atau indurasi, kemerahan di sekitar luka, nyeri lokal, kehangatan lokal dan munculnya eksudat purulent atau nanah (Najihah, 2020). Sedangkan reaksi alergi adalah reaksi hipersensitifitas yang termasuk kategori lambat dikarenakan kulit terpapar oleh alergen dalam lingkungan dengan gejala khas berupa pruritus atau rasa gatal yang ditandai dengan ruam atau kemerahan dan eksim yang terbatas pada tempat paparan alergen (Natallya, 2020).

2.3.2 Mekanisme Gangguan Penyembuhan Luka Akibat Diabetes

Sel yang ikut terlibat dalam proses penyembuhan luka adalah neutrofil, monosit, makrofag, keratinosit, fibroblas, sel T, sel B, sel mast dan sel endotel. Sel-sel ini secara aktif terlibat dalam produksi dan regulasi berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan. Monosit, yang kemudian berubah menjadi makrofag adalah penghasil utama sitokin proinflamasi IL-1 β 2, TNF- α 3, IL-64 dan VEGF5, IGF-16 dan TGF- β 7 baik dalam kondisi diabetes maupun non-diabetes. Neutrofil bersama dengan sel T dan B juga merupakan penghasil dari TNF- α , IL-10, keratinosit, fibroblas, sel mast dan sel endotel. Sel-sel ini juga berkontribusi dalam produksi VEGF, IGF-1 dan TGF- β (Babaei *et al*, 2013). Makrofag adalah kontributor penting dalam penyembuhan. Hiperglikemia dan stres oksidatif mengubah kode epigenik

yang mengakibatkan perubahan polarisasi makrofag dan modulasinya. Polarisasi makrofag yang tidak teratur adalah salah satu penyebab utama terhambatnya penyembuhan luka (Malik *et al*, 2018).

Selain polarisasi makrofag yang tidak teratur, stres oksidatif tinggi berperan besar dalam komplikasi dan gangguan proses penyembuhan luka diabetes (Patel *et al*, 2019). Mekanisme penurunan proses penyembuhan luka pada penderita diabetes yang dijelaskan dalam pada gambar (2.4) dimulai dengan kondisi gula darah yang sangat tinggi yang bekerja mempengaruhi tiga jalur utama penyembuhan luka, jalur pertama yakni peningkatan aldose reduktase dan sorbitol dehidrogenase, sehingga meningkatkan jumlah sorbitol serta fruktosa dalam darah, selanjutnya terjadi penurunan sintesis myoinositol yang menurunkan sintesis NADPH dan menginduksi terjadinya neuropati yang menyebabkan penurunan penyembuhan luka seiring dengan berkurangnya kemotaksis sel, produksi *growth hormone*, serta proliferasi sel. Jalur kedua adalah dengan aktivasi jalur heksoamine yang menyebabkan menurunnya sintesis glukosa-6 fosfat dehidrogenase sehingga jumlah NADPH juga mengalami penurunan. Kadar *Nitric Oxide* (NO) berkurang seiring dengan berkurangnya jumlah NADPH. Jalur ketiga adalah kondisi hiperglikemia menyebabkan penurunan sintesis *Nitric oxide* (NO) yang mengarah pada peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga mempengaruhi faktor penyembuhan luka yakni vasokonstriksi pembuluh darah, fungsi platelet, angiogenesis, serta inflamasi (Mohandes *et al*, 2015).



Gambar 2.4 Jalur mekanisme penghambatan luka pada kondisi diabetes (Patel *et al.*, 2019)

Fase proses penyembuhan pada pasien diabetes juga terhambat oleh faktor lain, termasuk defisiensi metabolik spesifik, gangguan respon fisiologis seperti hipoksia akibat hemoglobin yang terglikasi dan penyempitan pembuluh darah (Brem, 2007). Hipoksia melibatkan penurunan suplai oksigen ke luka akibat penyempitan pembuluh darah. Hemoglobin yang terglikasi menyebabkan kekurangan suplai nutrisi dan oksigen ke jaringan yang selanjutnya menunda proses penyembuhan (Patel *et al.*, 2019).

2.4 Jinten Hitam (*Nigella sativa*)

Nigella sativa adalah tanaman dari famili *Ranunculaceae* yang lebih dikenal dengan nama jinten hitam atau habbatussauda. Tanaman ini dapat tumbuh hingga 20-30 cm dan memiliki daun yang runcing dan bercabang. Kelopak bunganya berwarna putih atau biru muda, berjumlah 5 sampai 10 buah. Tanaman ini tumbuh secara liar di daerah mediterania, eropa timur, dan asia barat termasuk di Indonesia.

Bagian yang banyak digunakan adalah bijinya tetapi bagian lain dari tanaman ini juga sering digunakan. Biji dari *Nigella sativa* ini berwarna hitam, berukuran sekitar 1,5x2x1 mm, dan permukaannya kasar (Ahmad *et al*, 2013).

Klasifikasi tumbuhan jinten hitam (*Nigella sativa*) adalah: (Plantamor, 2021)

Kingdom: plantae

Divisi: magnoliophyta

Kelas: magnoliopsida

Ordo: ranunculales

Famili: ranunculaceae

Genus: nigella

Spesies: *Nigella sativa* L.

Jinten hitam (*al-habbah as-sauda*) memiliki khasiat menyembuhkan segala penyakit kecuali kematian. Hal tersebut mengindikasikan bahwa tidak ada pengecualian dari penyakit apapun yang tidak bisa diobati oleh jinten hitam jika kematian tidak dianggap sebagai salah satu dari jenis penyakit (Mushodiq, 2017). Penggunaan jintan hitam (*Nigella sativa* L.) sebagai obat untuk segala jenis penyakit yang terdapat dalam hadits Shahih Al-Bukhari no. 5255:

قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ إِنَّ هَذِهِ الْحَبَّةَ السَّوْدَاءَ شِفَاءٌ مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا مِنْ السَّامِ قُلْتُ
وَمَا السَّامُ قَالَ الْمَوْتُ

Artinya: "Rasulullah Shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Sesungguhnya habbatus sauda' ini adalah obat dari segala macam penyakit kecuali saam." Aku bertanya: "Apakah saam itu?" beliau menjawab: "Kematian." (H.R Al-Bukhari).

Berdasarkan hadits diatas, Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam telah bersabda mengenai manfaat biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) sebagai obat alami yang dapat menyembuhkan segala macam penyakit. *Nigella sativa* telah digunakan

untuk mengobati berbagai macam penyakit secara tradisional seperti masalah pencernaan, diabetes, dan dislipidemia (Islam *et al*, 2013). Dalam buku “*The Canon of Medicine*” yang ditulis oleh Ibnu Sina pada tahun 1025 masehi tertulis bahwa *Nigella sativa* dikonsumsi untuk meningkatkan energi dalam tubuh (Ahmad *et al*, 2013). Di dalam hadits disebutkan bahwa jinten hitam adalah obat dari semua penyakit kecuali kematian (Sheikh, 2016). Karena kegunaannya yang sangat banyak tanaman ini mendapat julukan dalam bahasa arab yaitu “Habbatul barakah” yang berarti biji berkah (Ahmad *et al*, 2013).

2.4.1 Efektivitas Farmakologis Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.)

Komponen utama yang terdapat dalam ekstrak biji *Nigella sativa* adalah golongan quinon. Terdapat kandungan *Thymoquinon* sebesar 30-35%, *dithymoquinon*, *hidrothymoquinon* sebesar 7-15%, dan juga beberapa komponen lain yang jumlahnya tidak terlalu signifikan (Venkatachallam *et al*, 2010). *Thymoquinon* adalah komponen utama yang berperan dalam banyak efek farmakologis yang dihasilkan dari ekstrak biji *Nigella sativa*. Biji *Nigella sativa* juga mengandung 27% protein, 28% lemak, 25% karbohidrat, 8% serat, dan 5% bahan anorganik seperti vitamin dan mineral (Ahmad *et al*, 2013).

Nigella sativa memiliki kemampuan sebagai amelioran fungsi pankreas yang dibuktikan oleh turunnya kadar glukosa darah dan meningkatnya berat badan mencit kondisi diabetes (Susilowati, 2006). Ekstrak *Nigella sativa* pada konsentrasi 20% dan 40% dapat mempercepat penyembuhan luka pada tikus diabetik yang diinduksi streptozotocin dalam waktu 15-18 hari (Nourbar *et al*, 2019). Kandungan *Thymoquinon* dalam *Nigella sativa* mampu mempercepat proses penyembuhan luka

pada fase inflamasi, akan tetapi memperlambat pada fase granulasi atau proliferasi pada tikus diabetik (Yusmin, 2017).

2.5 Klabet atau Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*)

Trigonella foenum-graecum (fenugreek) dikenal oleh sebagian masyarakat Indonesia sebagai klabet dimana sering digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman tersebut banyak ditanam di Afrika Utara dan India meskipun pertama kali ditemukan di wilayah Mediteran. *Fenugreek* yang tumbuhannya memiliki ukuran relatif kecil ditanam untuk digunakan sebagai bumbu dapur, sementara yang memiliki ukuran relatif tinggi digunakan sebagai makanan di India. Biji klabet berwarna kuning dan memiliki rasa pahit (Widowati, 2008). Biji klabet merupakan jenis tumbuhan terna dengan tinggi 30 - 60 cm dan tumbuh tegak. Daun berbentuk *obovate* sampai bentuk baji. Jenis perbungaan tunggal atau sepasang, mahkota bunga memiliki warna kuning terang. Buah polong gundul, berbentuk lanset atau memanjang. Buah berisi 10 sampai 20 biji (Soediby, 1998).

Allah ﷻ telah menciptakan berbagai macam tumbuhan di bumi agar dapat diambil manfaatnya oleh manusia. Tumbuh-tumbuhan merupakan rahmat Allah ﷻ sekaligus sebagai tanda-tanda kuasa-Nya yang diberikan kepada manusia, yang apabila mau mengamati dan menelitinya dapat meningkatkan ilmu dan taqwa kepada-Nya. Sebagaimana firman Allah ﷻ yang secara tidak langsung menjelaskan morfologi tumbuhan dalam Al-Qur'an Surat Al An'aam (6) ayat 99:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرِجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِن طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَابِهٍ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya: "Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan, **maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak;** dan dari mayang kurma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang sama dan tidak sama. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu adalah tanda-tanda (kekuasaan Allah) untuk orang-orang yang beriman" (Q.S Al An'aam: 99).

Ayat ini menjelaskan kepada manusia agar selalu memperhatikan sekelilingnya yang merupakan bukti-bukti Maha Kuasa Allah ﷻ sebagai pencipta langit, bumi dan seisinya (Shihab, 2002). Ayat tersebut secara tidak langsung menjelaskan morfologi tumbuhan. Menurut tafsir Ibnu Katsir kata *خَضِرًا* berarti menghijau yang menunjukkan tanaman-tanaman dan pepohonan yang hijau, kemudian diciptakan aneka macam biji-bijian dan buah-buahan (Abdullah, 2013). Menurut tafsir Al-Jalalain kata *حَبًّا مُّتَرَاكِبًا* yang artinya biji-bijian yang tersusun maksudnya menyebutkan jenis tumbuhan yang memiliki biji dan buah yang tersusun antara satu dan lainnya (Al-Mahally dan As-Suyuthy, 2016). Contoh tumbuhan yang memiliki biji dan buah yang tersusun antar satu dan lainnya adalah klabet atau fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*).

Biji klabet memiliki rasa yang pahit namun banyak nilai gizi, digunakan sebagai bumbu dapur dan memiliki bau yang khas. Biji klabet juga dapat digunakan sebagai obat alami. Oleh masyarakat India dan Asia Tenggara, biji klabet dapat direndam dalam air dan dimakan untuk obat diare, membantu pencernaan, diuretik, obat radang sendi, astrigent, mengurangi gejala nyeri haid dan memperlancar ASI. Biji klabet juga dapat digunakan untuk mencegah hiperglikemia dan membantu menurunkan kolesterol (Mathur, 2009).

Berikut ini klasifikasi tumbuhan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) adalah: (Plantamor, 2021)

Kingdom: plantae

Divisi: magnoliophyta

Kelas: magnoliopsida

Ordo: fabales

Famili: fabaceae

Genus: trigonella

Spesies: *Trigonella foenum-graecum*

2.5.1 Efektivitas Farmakologis Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*)

Biji klabet terkandung protein sebesar 26%, mucilago 30%, minyak atsiri 12%, eter 0,35% dan berbagai bahan aktif lain. Dalam biji klabet terkandung serat mucilago sebesar 20% serta serat total sebesar 20% dan 50% (Widowati, 2008). Alkaloid yang terdapat dalam biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) antara lain alkaloid trigonelina, sapogenin, steroida, gitogenin, tigogenin, diosgenin, yamogenin, trilin dan flavonoid vitexin (Soedibyo, 1998).

Ekstrak etanol biji klabet memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Aktivitas antioksidan dapat dihubungkan dengan tingginya komponen polifenol yang terdapat dalam ekstrak (Bhanger *et al*, 2008). Pemberian fenugreek dapat menurunkan 14,4% kadar glukosa darah setelah pemberian 15 hari dan kadar glukosa darah sebesar 46,6% dalam 30 hari pemberian. Ekstrak fenugreek mampu menurunkan resistensi insulin dan kadar glikemik pada pasien dengan penyakit DM2 dan juga dapat menyeimbangkan kadar antioksidan pada penderita diabetes (Widowati, 2008).

Ekstrak biji klabet mengandung senyawa yang terbukti toksik bagi bakteri (Moradi kor *et al*, 2013). Pada penelitian lain, digunakan ekstrak daun, biji dan batang (pelarut aseton, air dan metanol) biji klabet terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus* sp terdapat zona inhibisi ketika diberi ekstrak tersebut yang menunjukkan terdapat aktivitas ekstrak biji klabet sebagai agen antibakteri (Sharma *et al*, 2017). Pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa skrining aktivitas antimikroba menunjukkan hasil yang baik dengan zona inhibisi tertinggi pada *Bacillus subtilis* dan *Candida parapsilosis* pada konsentrasi yang rendah (2,5 µg/ml) (Kumari, 2016).

Aplikasi topikal hidrogel ekstrak biji klabet dapat mempercepat reepitelisasi dan penutupan luka eksisi pada tikus wistar (Ktari, 2016). Ekstrak bij klabet (*Trigonella foenum graecum*) membantu meningkatkan proses epitelisasi dan penurunan luas permukaan luka. Kinetika kontraksi luka dan epitelisasi meningkat ke tingkat yang signifikan setelah pemberian ekstrak biji klabet secara oral maupun topikal (Alam, 2011). Ekstrak hidroalkohol biji klabet dengan konsentrasi 5% dan 10% yang diberikan secara topikal dapat mempercepat proses proliferasi pada penyembuhan luka tikus diabetik (Muralidharan, 2016).

2.6 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit adalah jenis hewan yang umum digunakan untuk hewan uji percobaan laboratorium dengan presentase penggunaan yang berkisar antara 40-80%. Mencit memiliki kelebihan seperti siklus kehidupan yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran relatif banyak yaitu ± 6 ekor, mudah ditangani, variasi sifat-sifatnya tinggi, serta karakteristik reproduksinya mirip manusia sehingga

sering digunakan untuk hewan coba dalam penelitian khususnya di bidang biologi (Kusumawati, 2004).

Berikut ini adalah klasifikasi mencit (*Mus musculus*) menurut Gardener *et al* (2013) adalah:

Kingdom: Animalia

Filum: Chordata

Kelas: Mamalia

Ordo: Rodentia

Famili: Muridae

Genus: Mus

Spesies: *Mus musculus*

Umur hidup mencit yaitu berkisar 1-3 tahun tergantung galur dan kepekaan terhadap lingkungan dan penyakit (Malole, 1989). Mencit (*Mus musculus*) dewasa yang berjenis kelamin jantan memiliki berat badan sekitar 20-40 g, sedangkan pada betina memiliki berat badan antara 18-35 g. Kedewasaan mencit dicapai pada saat usia 35 hari (Kusumawati, 2004).

2.7 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (*2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose*) adalah senyawa yang dibuat dari bakteri *Streptomyces achromogenes* dan berfungsi untuk menginduksi hewan coba baik DM tipe 1 ataupun DM tipe 2 (Szkuldeski, 2001). Streptozotocin merupakan suatu senyawa glukosamine-nitrosouren yang mana termasuk agen alkilatin dalam kelas nitrosoure, sehingga bersifat toksik yang bisa membuat rusaknya deoxyribose-nucleic acid (DNA) sel. Streptozotocin menembus sel β pankreas melalui glucose transporter 2 (GLUT 2).

Aktivitas streptozotocin yang melalui intraselluler menyebabkan perubahan DNA sel β pankreas yang diawali oleh pembatasan pembentukan adenosin trifosfat pada mitokondria yang disebabkan oleh pembentukan radikal bebas, naiknya enzim xanthine oxidase dan adanya hambatan pada siklus Krebs (Erwin *et al*, 2013). Efek diabetogenik dalam pemberian STZ *multiple low dose* (40 mg/Kg BB selama 5 hari berturut-turut) diinisiasi oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) melalui efek toksik secara langsung pada GLUT 2, kerja sitokin TNF- α dan INF- γ akibat stimulasi sel T dependent, serta aktivasi IKK- α dan NF- κ B. *Reactive oxygen species* dapat terbentuk di pulau langerhans pada mencit jantan yang diinduksi STZ *multiple low dose* (Novrial, 2020).

2.8 Povidone Iodine

Povidone iodine yaitu gabungan senyawa iodium dengan polivinil pirolidon dimana menghasilkan povidone iodine yang digunakan secara luas untuk antiseptik (Sunarto, 2010). Dalam uji klinis pasien yang menjalani cangkok kulit, penggunaan salep povidone iodine tidak memperlambat penyembuhan luka bila dibandingkan dengan salep vaseline sederhana. Selain itu, luka yang diobati dengan povidone iodine cenderung menurunkan jumlah bakteri dibandingkan dengan kontrol kain kasa (Bigliardi, 2017). Povidone iodine merupakan antiseptik local yang memiliki sifat bakterostatik pada kadar 640 mg/ml dan bersifat bakteriosidal dengan kadar 960 mg/ml (Sunarto, 2010). Aktivitas mikrobisida iodine tampaknya melibatkan penghambatan mekanisme dan struktur seluler penting bakteri, mengoksidasi nukleotida asam lemak dan asam amino dalam membran sel bakteri, penambahan enzim sitosol yang terlibat dalam rantai pernapasan, menyebabkan sel bakteri menjadi terdenaturasi dan tidak aktif (Kanagalingam *et al*, 2015). Povidon iodine

digunakan untuk merawat luka namun memiliki kemungkinan untuk menyebabkan dermatitis pada kulit, menghambat migrasi netrofil dan menurunkan sel monosit, serta menyebabkan iritasi karena dianggap sebagai benda asing oleh tubuh karena komponen dan susunannya tidak sama dengan sel-sel tubuh (Sunarto, 2010).

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini memiliki jenis *true experimental* dimana digunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). Digunakan pula 6 perlakuan yang didalamnya terdapat perlakuan kontrol dengan tujuan membandingkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Sampel berupa hewan coba mencit putih (*Mus musculus*) dengan kelamin jantan umur 3-4 bulan yang memiliki berat 30-40 gram. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap proses penyembuhan luka insisi pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ).

3.2 Waktu dan Tempat

Penelitian dilakukan selama bulan Maret-Mei 2021 yang bertempat di Laboratorium Kandang Hewan Coba dan Laboratorium Fisiologi Hewan, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang.

3.3. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas: Perlakuan yang digunakan yaitu kontrol normal (pemberian luka insisi pada mencit tanpa induksi STZ), kontrol negatif/ K- (pemberian luka insisi pada mencit yang diinduksi STZ), P1 (pemberian luka insisi pada mencit yang diinduksi STZ dengan treatment kombinasi ekstrak jinten hitam dan biji klabet topikal 20%:0%), P2 (pemberian luka insisi pada mencit yang diinduksi STZ dengan treatment kombinasi ekstrak jinten hitam dan biji klabet topikal

10%:5%), dan P3 (pemberian luka insisi pada mencit yang diinduksi STZ dengan treatment kombinasi ekstrak jinten hitam dan biji klabet topikal 0%:10%).

2. Variabel terikat: panjang luka dan penilaian penyembuhan luka insisi.
3. Variabel kontrol:
 - Sampel: mencit (*Mus musculus*) yang memiliki jenis kelamin jantan strain Balb/C yang memiliki umur 3-4 bulan, berat badan 30-40 gram dengan kriteria bergerak aktif juga rambut tubuh mengkilap/halus sebanyak 30 ekor.
 - Pemeliharaan hewan coba: hewan coba diaklimatisasi selama \pm 14 hari dalam Laboratorium Kandang Hewan Coba sebelum diberi perlakuan sampai tercapai berat sekitar 30-40 gram. Mencit diberi makan BR-1 dan air untuk minum selama aklimatisasi.
 - Perlakuan pada hewan coba: digunakan teknik pemberian kombinasi ekstrak etanol 70% jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) secara topikal.
 - Induksi dengan streptozotocin sekali sehari dengan dosis 45 mg/kgBB selama 5 hari berturut turut dan 60 mg/kgBB selama 2 hari berselang.

3.4 Subjek Penelitian

3.4.1 Populasi

Populasinya adalah mencit (*Mus musculus*) strain Balb/C yang berjenis kelamin jantan memiliki berat badan sekitar 30-40 gram, berumur 3-4 bulan. Hewan coba mencit (*Mus musculus*) diperoleh dari *Rattus Breeding Centre* Jl. Sudimoro Malang. Untuk jenis makanan yang diberikan pada hewan coba adalah

pelet jenis BR-1 (untuk mencit perlakuan normal dan saat aklimatisasi) dan BR-2 (untuk mencit perlakuan diabetes).

3.4.2 Sampel

Subjek penelitian dibagi kedalam 5 perlakuan, sehingga total sampel yang dibutuhkan dapat dicari menggunakan rumus *Ferderer*, antara lain:

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

Keterangan:

n: ulangan yang dibutuhkan dalam setiap perlakuan

t: *treatment* (perlakuan)

Untuk penelitian, jumlah perlakuan yang digunakan yaitu 5, sehingga besarnya sampel adalah:

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

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

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 15 + 4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,8 \text{ (dibutuhkan sebanyak 5 ekor mencit untuk setiap perlakuan.)}$$

Oleh karena itu, dibutuhkan jumlah mencit sebanyak 25 ekor).

Dilakukan penambahan mencit sebanyak jumlah ulangan untuk kontrol normal, dimana jumlah mencit yang dibutuhkan yaitu sebanyak 30 ekor.

Sampel dibagi kedalam 5 perlakuan secara acak, antara lain:

1. K- (Kontrol negatif): mencit jantan normal yang diinduksi *Streptozotocin* kemudian diberi luka insisi (panjang ± 2 cm, kedalaman subkutan) tanpa *treatment*.
2. K+ (Kontrol positif): mencit jantan normal yang diinduksi *Streptozotocin* kemudian diberi luka insisi (panjang ± 2 cm, kedalaman subkutan) yang diberi *treatment* topikal obat standar salep povidone iodine 10% dengan merk betadine.

3. N (Perlakuan 1): mencit jantan normal yang diinduksi *Streptozotocin* kemudian diberi luka insisi (panjang ± 2 cm, kedalaman subkutan) yang diberi treatment topikal kombinasi ekstrak etanol 70% jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dengan konsentrasi 20% : 0%.
4. NT (Perlakuan 2): mencit jantan normal yang diinduksi *Streptozotocin* kemudian diberi luka insisi (panjang ± 2 cm, kedalaman subkutan) yang diberi treatment topikal kombinasi ekstrak etanol 70% jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dengan konsentrasi 10% : 5%.
5. T (Perlakuan 3): mencit jantan normal yang diinduksi *Streptozotocin* kemudian diberi luka insisi (panjang ± 2 cm, kedalaman subkutan) yang diberi treatment kombinasi ekstrak etanol 70% jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dengan konsentrasi 0% : 10%.

3.5 Alat dan Bahan

3.5.1 Alat

Adapun alat untuk penelitian antara lain alat pelindung diri (jas laboratorium, masker dan sarung tangan), kandang mencit (bak plastik dengan tutup yang terbuat dari kawat dan kayu), tempat makan mencit, tempat minum mencit, alat cukur rambut (Gilette), *scalpel* (OneMed), spuit 1 ml (OneMed), timbangan analitik, alat pengukur kadar gula darah (EasyTouch), beaker glass (80 cc dan 100 cc), pengaduk, spatula, vortex, oven, *rotary evaporator*, *shaker*, blender, papan section, penggaris dan kamera.

3.5.2 Bahan

Adapun bahan yang dibutuhkan untuk penelitian antara lain hewan mencit (*Mus musculus*) strain Balb/C yang berjenis kelamin jantan dengan umur sekitar 3-

4 bulan yang memiliki berat sekitar 30-40 gram, sekam, pakan mencit BR-1 dan BR-2, air minum mencit, kertas label, plastik, aluminium foil, *streptozotocin* (SantaCruz Biotech), NaCl fisiologis, *buffer* sitrat 1 M pH 4.5, etanol 70%, obat standar salep povidone iodine (Betadine), HPMC (*Hydroxypropyl Methylcellulose*), alkohol swabs, strip pengukur gula darah (EasyTouch), biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*).

3.6 Prosedur Penelitian

3.6.1 Proses Persiapan

a. Aklimatisasi Hewan Coba

Disiapkan tempat untuk memelihara mencit sebelum penelitian yaitu kandang, tempat makan mencit, tempat minum mencit dan sekam. Mencit (*Mus musculus*) sebanyak 30 ekor diaklimatisasi selama ± 14 hari yang diberi makan BR-1 dan diberi minum dengan cara *ad libitum*.

b. Pembuatan Ekstrak Etanol 70% dan Sediaan Salep Biji Jinten Hitam

(*Nigella sativa* L.).

Sebanyak 500 gram sampel biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) kering dihaluskan menggunakan blender hingga mencapai ukuran 90 mesh. Kemudian dilanjutkan proses ekstraksi serbuk biji jinten hitam yang telah halus dan seragam dengan proses maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Selanjutnya, 500 gram serbuk biji jinten hitam (*Nigella sativa*) direndam ke dalam 1500 ml etanol 70% selama 1x72 jam dan dicampur dengan bantuan shaker selama 3 jam, setelah itu disaring. Ekstrak yang didapat selanjutnya dipekatkan dengan alat *rotary evaporator* di suhu 40°C sehingga didapatkan ekstrak pekat sebanyak 90 ml.

Pembuatan sediaan salep ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa*). Pertama-tama dibuat basis salep berdasarkan Nabeela (2017) dengan cara dilarutkan 3 gr HPMC (*Hydroxypropyl Methylcellulose*) ke dalam 100 ml aquades hingga didapatkan basis salep HPMC 3%. Kemudian untuk pembuatan salep ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dengan konsentrasi 20% berdasarkan Nourbar (2019), yaitu dicampurkan 4 ml ekstrak biji jinten hitam ke dalam 20 gr basis salep HPMC 3% sehingga didapatkan sediaan salep ekstrak biji jinten hitam dengan konsentrasi 20%.

c. Pembuatan Salep Ekstrak Etanol 70% Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum*).

Sebanyak 500 gram sampel biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) kering dihaluskan menggunakan blender hingga mencapai ukuran 90 mesh. Kemudian dilanjutkan proses ekstraksi serbuk biji klabet yang telah halus dan seragam dengan proses maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Selanjutnya, 500 gram serbuk biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) direndam ke dalam 1500 ml pelarut etanol 70% selama 1x72 jam dan dicampur dengan bantuan shaker selama 3 jam, setelah itu disaring. Ekstrak yang didapat selanjutnya dipekatkan dengan alat *rotary evaporator* di suhu 40°C sehingga didapatkan ekstrak pekat sebanyak 100 ml.

Pembuatan sediaan salep ekstrak biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*). Pertama-tama dibuat basis salep HPMC 3% berdasarkan Nabeela (2017) yaitu dilarutkan 3 gr HPMC (*Hydroxypropyl Methylcellulose*) ke dalam 100 ml aquades hingga didapatkan basis salep HPMC 3%. Kemudian untuk pembuatan salep ekstrak biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dengan konsentrasi 10% berdasarkan Muralidharan (2016), yaitu dicampurkan 2 ml ekstrak biji klabet ke

dalam 20 gr basis salep HPMC 3% sehingga didapatkan sediaan salep ekstrak biji klabet dengan konsentrasi 10%.

3.6.2 Tahap Perlakuan

a. Pembuatan Bahan dan Induksi Streptozotocin

Agar mencit dalam keadaan hiperglikemia, maka dilakukan induksi streptozotocin melalui jalur intraperitoneal dengan dosis 45 mg/kgBB sekali sehari selama 5 hari (Handoko, 2017) dan 60 mg/kgBB (Park, 2012) dua kali selama 2 hari berikutnya secara berselang dalam 1 M *buffer citrate* pH 4,5. Mencit yang memiliki kadar gula darah ≥ 200 mg/dL dapat dinyatakan dalam kondisi hiperglikemia. Untuk mengetahui takaran dosis yang diberikan kepada mencit untuk membuat hiperglikemia, dapat dilakukan perhitungan sebagai berikut:

- $STZ = 45 \text{ mg/kgBB} = \frac{45}{1000} \times 30 = 1.35 \text{ mg}$ (kebutuhan STZ tiap ekor mencit dengan berat badan 30 gr selama sehari).
- $STZ = 60 \text{ mg/kgBB} = \frac{60}{1000} \times 30 = 1.8 \text{ mg}$ (kebutuhan STZ tiap ekor mencit dengan berat badan 30 gr selama sehari).

b. Pembuatan Hewan Coba Model DM

1. Setelah masa aklimatisasi selesai, pada minggu ketiga hewan coba (kecuali kontrol normal) diperiksa kadar glukosa darah puasa menggunakan alat *EasyTouch 3in1 GCU*. Langkah pertama, di set kode yang sesuai dengan kode strip pada alat tersebut. Dipotong sedikit bagian ujung ekor mencit hingga darah keluar. Darah yang keluar diteteskan pada strip yang sudah dipasangkan ke alat tersebut. Ditunggu waktu sekitar 10 detik hingga muncul angka dalam satuan mg/dL dalam alat tes tersebut. Normalnya, kadar glukosa darah puasa pada mencit yaitu ≤ 126 mg/dL (Askandar, 1996).

2. Hewan coba mencit (selain kontrol normal) diinduksi dengan streptozotocin (STZ) secara intraperitoneal secara *multiple low dose* dengan dosis 45 mg/kgBB sekali sehari selama 5 hari (Handoko, 2017) dan 60 mg/kgBB (Park, 2012) dua kali selama 2 hari berikutnya secara berselang. Tungkuk mencit dicubit, kemudian dipegang dan diposisikan menghadap ke arah atas hingga terlihat bagian abdomen mencit. Pada bagian abdomen disterilkan menggunakan larutan alkohol 70%. Selanjutnya, dicubit kulit abdomen mencit hingga terasa ototnya, kemudian larutan *streptozotocin* diinjeksikan secara perlahan hingga masuk sepenuhnya. Terakhir setelah penyuntikan, bagian bawah mencit dibersihkan dengan alkohol 70% lagi.
3. Setelah pemberian *streptozotocin*, mencit ditunggu selama ± 14 hari. Setelah ± 14 hari, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah. Apabila kadar glukosa darah mencit ≥ 200 mg/dL maka dapat dipastikan mencit tersebut mengalami hiperglikemia (Cahyaningrum, 2013).

c. Pembuatan Luka Insisi

Pada semua kelompok perlakuan, mencit dicukur rambut bagian punggung kanan seluas 1 cm x 2,5 cm sebelum dilakukan insisi untuk mempermudah proses insisi. Pada saat akan membuat luka, mencit akan dianestesi menggunakan kombinasi ketamine sebanyak 0.025 ml (10% b/v) dan xylazine sebanyak 0.025 ml (2% b/v) (Nourbar, 2019) secara intramuskular. Insisi dilakukan sepanjang ± 2 cm dan kedalaman hingga subkutan di daerah yang telah dicukur rambut punggungnya. Bagian kulit mencit yang akan diinsisi disterilkan menggunakan alkohol 70% kemudian posisi ibu jari dan jari telunjuk tangan kiri digunakan sebagai peregang dan penekan. *Scalpel* dipegang dengan menggenggam *handle* pada tangan kanan.

Pembuatan luka insisi dilakukan dengan menyayat kulit ke arah *caudal* (Sudrajat, 2006).

d. Pemberian Terapi Hewan Coba

Ekstrak etanol 70% biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dengan kombinasi yang telah ditentukan, diberikan dengan cara mengoleskan kepada luka secara merata sekali sehari. Pemberian kombinasi ekstrak etanol 70% dilakukan selama 14 hari dari hari pertama setelah pemberian luka insisi. Untuk mencit kelompok kontrol positif (K+) diberikan salep *povidone iodine* 10% (Betadine) sekali sehari.

3.6.3 Pengukuran Penyembuhan Luka

a. Pengukuran Panjang Area Luka

Pengukuran panjang area luka diamati pada hari ke-0, hari ke-3, hari ke-7, dan hari ke-14 menggunakan penggaris (Manjas, 2010).

b. Penilaian Penyembuhan Luka

Penilaian penyembuhan luka insisi melalui skor yang meliputi pengamatan waktu penyembuhan luka, tanda-tanda infeksi, dan reaksi alergi (Manjas, 2010).

Tabel 3.1 Skor penilaian penyembuhan luka (Manjas, 2010)

Variabel dan Deskripsi	Skor
Infeksi lokal	
- Tidak ada infeksi	1
- Infeksi lokal disertai pus	4
Reaksi alergi	
- Tidak ada reaksi	1
- Bintik merah di sekitar luka	4
Waktu penyembuhan luka	
- Dibawah 3 hari	1

- Antara 3-7 hari	2
- Antara 7-14 hari	3
- Diatas 14 hari	4

3.7 Analisis Data

Penelitian ini dilakukan analisis data secara statistik menggunakan aplikasi *SPSS ver. 21.0*. Data yang diperoleh yaitu berupa panjang area luka yang dilakukan uji pendahuluan antara lain uji normalitas dan uji homogenitas untuk memenuhi kaidah parametrik. Ketika data sudah memenuhi kaidah parametrik kemudian di uji statistik menggunakan uji parametrik ANOVA (*Analysis of Variances*). Apabila ada perbedaan yang signifikan atau $p < 0.05$, kemudian dapat dilanjut uji DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*) dengan tujuan mengetahui perbedaan antar perlakuan satu dengan yang lain. Untuk data hasil penilaian penyembuhan luka, diuji dengan uji *Statistik non parametrik-Kruskal Wallis*. Ketika ada perbedaan signifikan ($p < 0.05$), maka analisis data dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney Test* (Sugiyono, 2007).

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Kombinasi Ekstrak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) dan Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap Presentase Panjang Luka Insisi

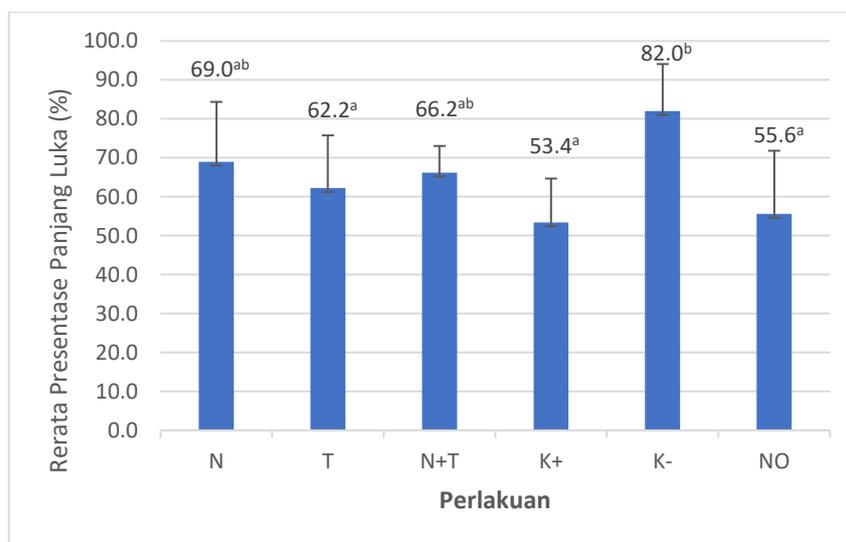
Berdasarkan data pengukuran presentase panjang luka insisi pada mencit DM dengan pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) secara topikal pada hari ke-3 yang telah diuji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* diperoleh signifikansi 0,975 dimana $0,975 > 0,05$ menunjukkan bahwa data memiliki distribusi normal. Setelah mengetahui data terdistribusi secara normal maka data dapat dilanjut uji homogenitas (*Levene*) kemudian pada uji homogenitas diperoleh signifikansi 0,450 dimana $0,450 > 0,05$ menunjukkan bahwa data telah homogen (Lampiran 5) yang kemudian data dilanjut dengan uji *One-Way ANOVA* pada taraf signifikansi sebesar 5%.

Tabel 4.1 Rata-Rata Presentase Panjang Luka Insisi Mencit (*Mus musculus*)

Kelompok perlakuan	Rata-rata±SD (%)		
	hari ke-3	hari ke-7	hari ke-14
N (<i>Nigella sativa</i> L. 20%)	69,0 ± 15,362	33,6 ± 10,455	0
T (<i>Trigonella foenum-graecum</i> 10%)	62,2 ± 13,554	29,2 ± 12,050	3,8±5,762
NT (Kombinasi <i>Nigella sativa</i> L. 10% dan <i>Trigonella foenum-graecum</i> 5%)	66,2 ± 6,834	17,0 ± 10,794	5,0±11,180
K+ (Kontrol positif)	53,4 ± 11,261	24,6 ± 16,211	6,4±9,450
K- (Kontrol negatif)	82,0 ± 12,083	41,6 ± 5,683	8,2±7,694
NO (Kontrol normal)	55,6 ± 16,211	36,6 ± 9,044	5,6±6,580

Hasil *One-Way ANOVA* pada pengukuran panjang luka insisi hari ke-3 menunjukkan nilai signifikansi 0,023 dimana $0,023 < 0,05$, sehingga hipotesa nol (H_0) ditolak dan hipotesa satu (H_1) diterima (Lampiran 5). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dapat mempengaruhi presentase

panjang luka insisi mencit pada hari ke-3. Untuk mengetahui perbedaan untuk setiap perlakuan serta perlakuan mana yang paling baik, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Duncan pada taraf signifikansi 5%. Hasil uji lanjut Duncan dapat dilihat melalui gambar 4.1.



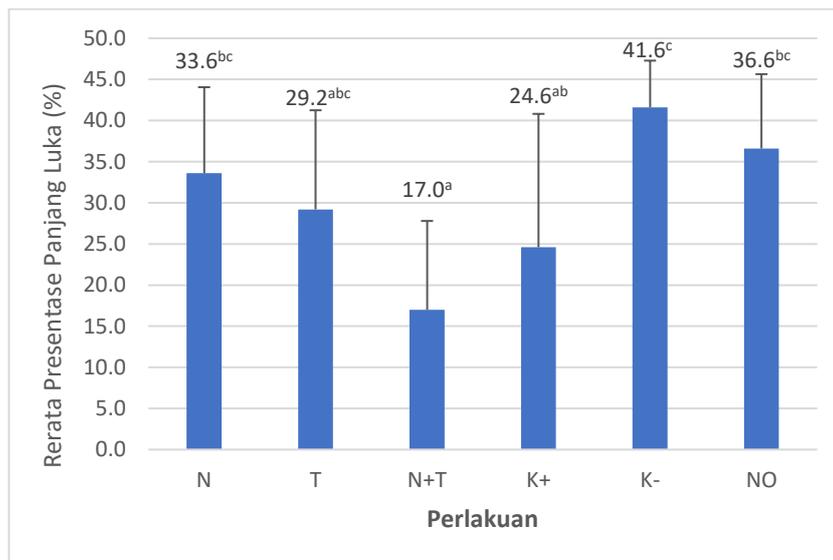
Gambar 4.1 Diagram nilai rata-rata presentase panjang luka insisi mencit pada hari ke-3 setelah pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam dan klabet. Ket: N (perlakuan *Nigella sativa* 20%), T (perlakuan *Trigonella foenum-graecum* 10%), N+T (perlakuan kombinasi *Nigella sativa* 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%), K+ (kontrol positif povidone iodine 10%), K- (kontrol negatif), NO (kontrol normal).

Berdasarkan data pengukuran presentase panjang luka insisi pada mencit dengan pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) secara topikal pada hari ke-7 yang telah diuji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* diperoleh signifikansi 0,557 dimana $0,557 > 0,05$ menunjukkan bahwa data memiliki distribusi normal. Setelah mengetahui data terdistribusi secara normal maka data dapat dilanjut uji homogenitas (*Levene*) kemudian pada uji homogenitas diperoleh signifikansi 0,450 dimana $0,419 > 0,05$ menunjukkan bahwa data telah homogen

(Lampiran 5) yang kemudian data dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA* pada taraf signifikansi sebesar 5%.

Hasil *One-Way ANOVA* pada pengukuran panjang luka insisi hari ke-7 menunjukkan nilai signifikansi 0,026 dimana $0,026 < 0,05$, sehingga hipotesa nol (H_0) ditolak dan hipotesa satu (H_1) diterima (Lampiran 5). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dapat mempengaruhi presentase panjang luka insisi mencit pada hari ke-7. Untuk mengetahui perbedaan untuk setiap perlakuan serta perlakuan mana yang paling baik, maka dilakukan uji lanjut dengan menggunakan uji Duncan pada taraf signifikansi 5%. Hasil uji lanjut Duncan dapat dilihat melalui gambar 4.2.

Berdasarkan gambar 4.2 dapat ditunjukkan bahwa terdapat perbedaan antar perlakuan pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) secara topikal terhadap presentase panjang luka insisi mencit pada hari ke-7. Perlakuan NT (kombinasi *Nigella sativa* L. 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%) berbeda nyata dengan perlakuan N (*Nigella sativa* L. 20%), kontrol normal dan kontrol negatif, sedangkan untuk kontrol negatif berbeda nyata dengan perlakuan NT (kombinasi *Nigella sativa* L. 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%) dan kontrol positif.



Gambar 4.2 Diagram nilai rata-rata presentase panjang luka insisi mencit pada hari ke-7 setelah pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam dan klabet. Ket: N (perlakuan *Nigella sativa* 20%), T (perlakuan *Trigonella foenum-graecum* 10%), N+T (perlakuan kombinasi *Nigella sativa* 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%), K+ (kontrol positif povidone iodine 10%), K- (kontrol negatif), NO (kontrol normal).

Berdasarkan data rata-rata pengukuran panjang luka insisi pada mencit dengan pemberian kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) secara topikal pada hari ke-14 yang telah diuji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* diperoleh signifikansi 0,00 dimana $0,00 > 0,05$ menunjukkan bahwa data terdistribusi secara tidak normal sehingga tidak bisa dilanjut dengan uji *One-Way ANOVA*. Ketika syarat uji parametrik tidak memenuhi kaidah, maka dilakukan uji non-parametrik *Kruskall-Wallis* pada data persentase panjang luka insisi pada hari ke-14. Hasil menunjukkan signifikansi pada uji non parametrik *Kruskall-Wallis* sebesar 0,451 (Lampiran 5) dimana $0,451 > 0,05$ yang menunjukkan bahwa perlakuan tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap persentase panjang luka insisi mencit pada hari ke-14.

Hubungan antara proses penyembuhan luka insisi mencit diabetik dengan parameter panjang luka insisi ditunjukkan oleh semakin bertambah atau

berkurangnya panjang luka antar kelompok percobaan pada masing-masing hari perlakuan (3, 7, dan 14 hari). Kelompok kontrol negatif (K-) menunjukkan proses penutupan luka yang lebih lambat apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol normal (NO), kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok perlakuan (N, T, dan NT). Hal tersebut dikarenakan kondisi diabetik menyebabkan penyembuhan luka tertunda (Alavi *et al*, 2014).

Kelebihan glukosa dalam sel dapat mengakibatkan kelebihan produksi NADH dan FADH₂ dalam jalur glikolisis dan siklus asam sitrat yang membuat terbentuknya superoksida. Enzim dehidrogenase gliseraldehida-3-fosfat dihambat oleh radikal bebas yang terbentuk sehingga mengalihkan proses metabolisme glukosa di empat jalur alternatif: (1) glukosa diarahkan ke dalam jalur poliol; (2) fruktosa-6-fosfat diarahkan ke dalam jalur heksosamin; (3) triose fosfat menghasilkan prekursor utama Advanced Glycation Endproducts (AGE) yaitu metilglioksal; dan (4) dihydroxyacetone phosphate diubah menjadi diacylglycol, yang mengaktifkan jalur Protein Kinase C (PKC). Aktivasi jalur poliol mengakibatkan berkurangnya NADPH dan meningkatnya perubahan glukosa menjadi sorbitol, sehingga beberapa stress gene menjadi aktif yang kemudian mengakibatkan stres oksidatif. Pembentukan glukosamin-6-fosfat di jalur heksosamin menghambat aktivitas tioredoksin sehingga merangsang stres oksidatif dan stress retikulum endoplasma (ER). Advanced Glycation Endproducts (AGE) dan Protein Kinase C (PKC) menginduksi produksi Reactive Oxygen Species (ROS) atau Reactive Nitrogen Species (RNS) (Midah, 2021).

Fase penyembuhan pada pasien diabetes juga terhambat oleh faktor lain, termasuk defisiensi metabolik spesifik, gangguan respon fisiologis seperti hipoksia

akibat hemoglobin yang terglikasi dan penyempitan pembuluh darah (Brem, 2007). Hipoksia melibatkan penurunan suplai oksigen ke luka akibat penyempitan pembuluh darah. Hemoglobin yang terglikasi menyebabkan kekurangan suplai nutrisi dan oksigen ke jaringan yang selanjutnya menunda proses penyembuhan (Patel *et al*, 2019).

Hipoksia akut dan Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan stimulator yang penting saat terjadinya angiogenesis. Keduanya menginduksi makrofag, fibroblas, sel endotel dan keratinosit untuk mensintesis *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Akan tetapi jika hipoksia tersebut terjadi secara terus menerus maka dapat mengganggu neovaskularisasi (Schremi *et al*, 2010). Kelebihan oksidan yang ada pada luka kronis akan membuat ketidakseimbangan enzim protease (dilepaskan oleh leukosit) dan *protease inhibitor* (yang mengatur aktivitas protease) dimana terjadi peningkatan protease dan penurunan *protease inhibitor*. Akibat aktivitas enzim protease yang berlebihan dapat mengakibatkan degradasi komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen, proteoglikan dan hyaluron sehingga penyembuhan luka menjadi tertunda (Soreja *et al*, 2005).

Pada kelompok K+ (kontrol positif), diketahui memiliki rata-rata presentase panjang luka sebesar 53.4 ± 11.261 pada hari ke-3, 24.6 ± 16.211 pada hari ke-7 dan 6.4 ± 9.450 pada hari ke-14. Kelompok K+ (kontrol positif) diberi treatment salep povidone iodine 10%. Povidone iodine adalah gabungan senyawa iodium dengan polivinil pirolidon yang menghasilkan povidone iodine yang digunakan secara luas sebagai antiseptik (Sunarto, 2010). Povidone iodine merupakan antiseptik local yang memiliki sifat bakterostatik dan bersifat bakteriosidal (Sunarto, 2010).

Pada kelompok perlakuan N (*Nigella sativa* 20%), diketahui memiliki rata-rata presentase panjang luka sebesar 69.0 ± 15.362 pada hari ke-3, 33.6 ± 10.455 pada hari ke-7 dan 0 pada hari ke-14. Komponen utama yang terdapat dalam ekstrak biji *Nigella sativa* adalah golongan quinon (Venkatachallam *et al*, 2010). *Thymoquinon* adalah komponen utama yang berperan dalam banyak efek farmakologis yang dihasilkan dari ekstrak biji *Nigella sativa* (Ahmad *et al*, 2013). *Thymoquinon* yang terdapat pada jinten hitam dapat mempercepat penyembuhan luka pada fase inflamasi yang dikaitkan dengan sifat anti-inflamasinya. *Thymoquinon* secara signifikan dapat mengurangi peradangan pada model ulkus diabetik (Arici *et al*, 2005).

Komponen lain yang terkandung dalam jinten hitam adalah *p-cymene* dan *carvacrol* dihubungkan dengan sifat antimikrobanya yang terbukti mampu melawan *Escherichia coli* and *Salmonella typhi* (Singh *et al*, 2005). Sifat antimikroba dalam jinten hitam dapat meminimalkan resiko infeksi pada fase inflamasi dan dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Selanjutnya, komponen asam lemak yang terkandung dalam jinten hitam seperti asam oleat dan linoleat dapat mempertahankan kadar air dalam lapisan kulit sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka. Selain itu, asam lemak juga berperan dalam mengaktifkan fagositosis neutrofil dan melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan yang mengarah pada penyembuhan luka (Sallehuddin *et al*, 2020).

Pada kelompok perlakuan T (*Trigonella foenum-graecum* 10%), diketahui memiliki rata-rata presentase panjang luka sebesar 62.2 ± 13.554 pada hari ke-3, 29.2 ± 12.050 pada hari ke-7 dan 3.8 ± 5.762 pada hari ke-14. Ekstrak etanol biji klabet memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi. Aktivitas antioksidan dapat

dihubungkan dengan tingginya komponen polifenol yang terdapat dalam ekstrak (Bhanger *et al*, 2008), selain itu Ekstrak biji klabet mengandung senyawa yang terbukti toksik bagi bakteri seperti *Escherichia coli* dan *Staphylococcus sp.* (Sharma *et al*, 2017).

Aplikasi topikal hidrogel ekstrak biji klabet dapat mempercepat reepitelisasi dan penutupan luka eksisi pada tikus wistar (Ktari, 2016). Ekstrak bij klabet (*Trigonella foenum graecum*) membantu meningkatkan proses epitelisasi dan penurunan luas permukaan luka. Kinetika kontraksi luka dan epitelisasi meningkat ke tingkat yang signifikan setelah pemberian ekstrak biji klabet secara oral maupun topikal (Alam, 2011). Ekstrak hidroalkohol biji klabet dengan konsentrasi 5% dan 10% yang diberikan secara topikal dapat mempercepat proses proliferasi pada penyembuhan luka tikus diabetik (Muralidharan, 2016).

Pada kelompok perlakuan NT (kombinasi *Nigella sativa* 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%), diketahui memiliki rata-rata presentase panjang luka sebesar 66.2 ± 6.834 pada hari ke-3, 17.0 ± 10.794 pada hari ke-7 dan 5.0 ± 11.180 pada hari ke-14. Kelompok perlakuan NT tidak berbeda nyata dengan perlakuan lain pada hari ke-3 dan berbeda nyata dengan perlakuan N (*Nigella sativa* 20%), NO (kontrol normal) dan K- (kontrol negatif) pada hari ke-7. Alasan mengapa pada hari ke-7 perlakuan NT (kombinasi *Nigella sativa* 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%) berbeda nyata dengan perlakuan N (*Nigella sativa* 20%) adalah karena kandungan *Thymoquinon* dalam *Nigella sativa* dapat mempercepat penyembuhan luka pada fase inflamasi namun memperlambat pada fase granulasi atau proliferasi pada tikus diabetik (Yusmin, 2017).

Kandungan *Thymoquinon* dalam *Nigella sativa* yang dapat memperlambat fase granulasi tidak terlepas oleh keadaan hiperglikemia. Kondisi hiperglikemik pada diabetes berpotensi mempengaruhi fungsi sel endotel normal dan selanjutnya mengganggu angiogenesis. *Thymoquinon* ditemukan memperlambat penyembuhan luka pada fase ini, terutama karena sifat antikankernya yang menghambat angiogenesis (Hassan *et al*, 2010). Akan tetapi hal tersebut dapat diimbangi dengan kemampuan ekstrak *Trigonella foenum-graecum* yang mampu mempercepat proses proliferasi dengan peningkatan kandungan hidrosipirolin (komponen asam amino ekstraseluler utama pembentuk kolagen) yang signifikan dari jaringan granulasi luka eksisi tikus (Muralidharan, 2016). Polisakarida *Galactomannan* yang terkandung dalam *Trigonella foenum-graecum* dapat mempercepat proses penyembuhan luka dalam proses angiogenesis dan proliferasi sel (Muhammed, 2012).

Fase proliferasi atau bisa disebut fase fibroplasia terjadi ketika proses proliferasi *fibroblast* pada hari ke-3 hingga hari ke-14. Prosesnya yaitu ketika luka dipenuhi sel radang, terbentuknya jaringan dengan warna kemerahan yang permukaannya berbenjol halus atau bisa disebut jaringan granulasi akibat aktivitas fibroplasia dan kolagen. Di sekitar jaringan ini terdapat aktivitas makrofag yang membersihkan area luka dan menstimulasi fibroblast serta proses *angiogenesis*. Epitel yang terdiri dari sel basal pada daerah pinggir luka terlepas dan mengisi daerah di sekitar permukaan luka yang kemudian tempat tersebut diisi sel baru yang berasal dari proses mitosis sehingga proses migrasi pergi menuju arah yang lebih rendah atau datar (Sjamsuhidayat, 2004).

Setiap penyakit pasti ada obatnya, seperti yang terdapat pada Hadits Rasulullah *shallallahu 'alaihi wasallam* yang bersabda dalam riwayat Al-Bukhari no. 5246 sebagai berikut:

عَنْ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: "Dari Nabi *shallallahu 'alaihi wasallam* beliau bersabda: Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya juga." (HR. Bukhari).

Hadits tersebut secara tidak langsung menjelaskan mengenai ajakan kepada manusia untuk mempelajari mengenai pengobatan, sebab setiap penyakit pasti ada penyembuhnya (obat). Hal tersebut disebabkan karena manusia adalah makhluk yang diberi anugerah yakni akal dan pikiran. Oleh karena itu, hanya orang yang mau mencari tahu dan memikirkan yang bisa mendapatkan obat yang tepat untuk suatu penyakit (Muchtaromah, 2016). Hadits tersebut mengacu kepada dua syarat utama kemanjuran pengobatan dimana yang pertama adalah pengobatan yang tepat dan yang kedua adalah atas izin Allah ﷻ (Arifin, 2011).

4.2 Pengaruh Kombinasi Ekstrak Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* L.) dan Klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap Penilaian Kesembuhan Luka Insisi

Berdasarkan pengamatan penyembuhan luka yang dapat dilihat pada tabel 4.2, perlakuan N (*Nigella sativa* 20%) tidak terdapat adanya reaksi infeksi dan alergi. Pada perlakuan T (*Trigonella foenum-graecum* 10%) tidak terdapat adanya reaksi infeksi dan alergi. Pada perlakuan NT (Kombinasi *Nigella sativa* L. 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%) tidak terdapat adanya reaksi infeksi dan alergi. Pada K+ (kontrol positif) tidak terdapat adanya reaksi infeksi dan alergi. Pada K- (kontrol negatif) terlihat adanya reaksi infeksi pada hari ke-3 (gambar 4.3) dan tidak

terdapat reaksi alergi. Pada NO (kontrol normal) tidak terdapat reaksi infeksi namun terlihat adanya reaksi alergi yang ditemui pada hari ke 7 dan ke-14 (gambar 4.4).

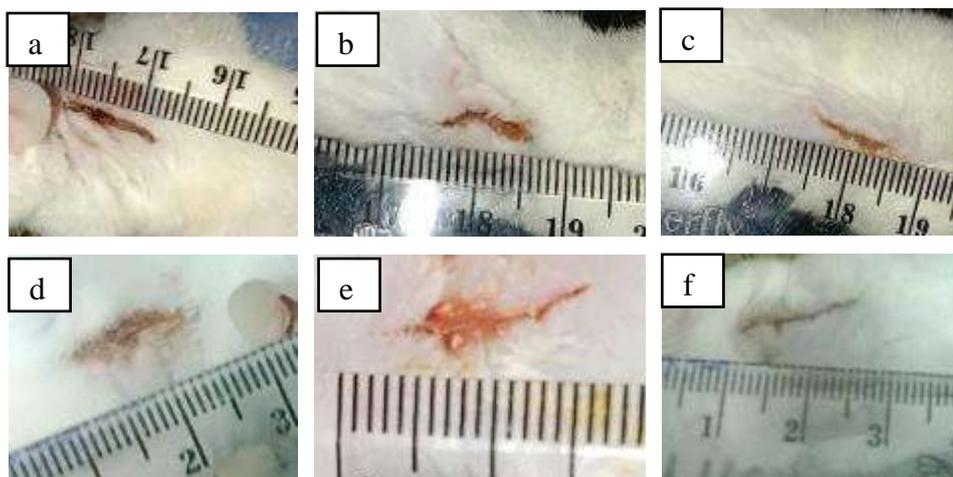
Tabel 4.2 Rata-rata hasil skoring pengamatan penyembuhan luka

Perlakuan	Rerata Hasil Skoring		
	Infeksi	Alergi	Lama Penyembuhan
N (<i>Nigella sativa</i> L. 20%)	1.0	1.0	3.0
T (<i>Trigonella foenum-graecum</i> 10%)	1.0	1.0	3.4
NT (Kombinasi <i>Nigella sativa</i> L. 10% dan <i>Trigonella foenum-graecum</i> 5%)	1.0	1.0	3.2
K+ (Kontrol positif)	1.0	1.0	3.2
K- (Kontrol negatif)	2.8	1.0	3.6
NO (Kontrol normal)	1.0	1.6	3.6

Hasil analisis data pengamatan penyembuhan luka untuk reaksi infeksi diuji menggunakan analisis statistik non parametrik *Kruskall Wallis*. Hasil menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.007 dimana $0.007 < 0.05$ bahwa terdapat perbedaan pengaruh yang signifikan antar perlakuan. Data kemudian diuji lanjut dengan uji *Mann-Whitney* untuk melihat perbandingan pengaruh antar satu perlakuan dengan perlakuan lainnya. Berdasarkan uji lanjut *Mann-Whitney* untuk reaksi infeksi diketahui perlakuan K- (kontrol negatif) berbeda nyata dengan perlakuan lain (N, T, NT, K+ dan NO) dengan nilai signifikansi 0.05. Untuk perlakuan lain selain K- (kontrol negatif) tidak berbeda nyata ketika diuji satu sama lain dengan uji lanjut *Mann-Whitney*.

Hasil analisis data pengamatan penyembuhan luka untuk reaksi alergi diuji menggunakan analisis statistik non parametrik *Kruskall Wallis*. Hasil menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.416 dimana $0.416 > 0.05$ bahwa tidak terdapat perbedaan pengaruh yang signifikan antar perlakuan. Data pengamatan penyembuhan luka untuk reaksi alergi tidak dapat dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*.

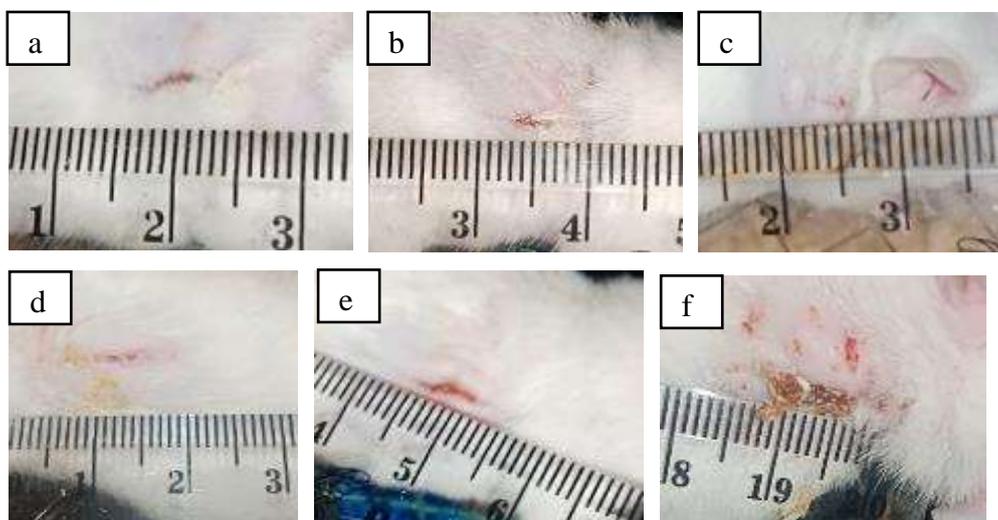
Hasil analisis data pengamatan penyembuhan luka untuk lama penyembuhan diuji menggunakan analisis statistik non parametrik *Kruskall Wallis*. Hasil menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.399 dimana $0.399 > 0.05$ bahwa tidak terdapat perbedaan pengaruh yang signifikan antar perlakuan. Data pengamatan penyembuhan luka untuk lama penyembuhan tidak dapat dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney*.



Gambar 4.3 Proses penyembuhan luka pada hari ke-3. Ket: a) perlakuan *Nigella sativa* 20%, b) perlakuan *Trigonella foenum-graecum* 10%, c) perlakuan kombinasi *Nigella sativa* 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%, d) kontrol positif povidone iodine 10%, e) kontrol negatif, f) kontrol normal.

Reaksi infeksi terjadi ketika masuknya mikroorganisme atau parasit yang tidak diinginkan ke dalam area luka dan antibodi yang ada tidak dapat melawannya. Reaksi infeksi lokal ditunjukkan dengan lebih dari 2 manifestasi inflamasi yaitu pembengkakan lokal atau indurasi, kemerahan di sekitar luka, nyeri lokal, kehangatan lokal dan munculnya eksudat purulent atau nanah (Najihah, 2020). Adanya reaksi infeksi yang ditemui pada perlakuan K- (kontrol negatif) dikarenakan tidak adanya treatment yang dilakukan pada luka mencit diabetik tersebut (Gambar 4.3e).

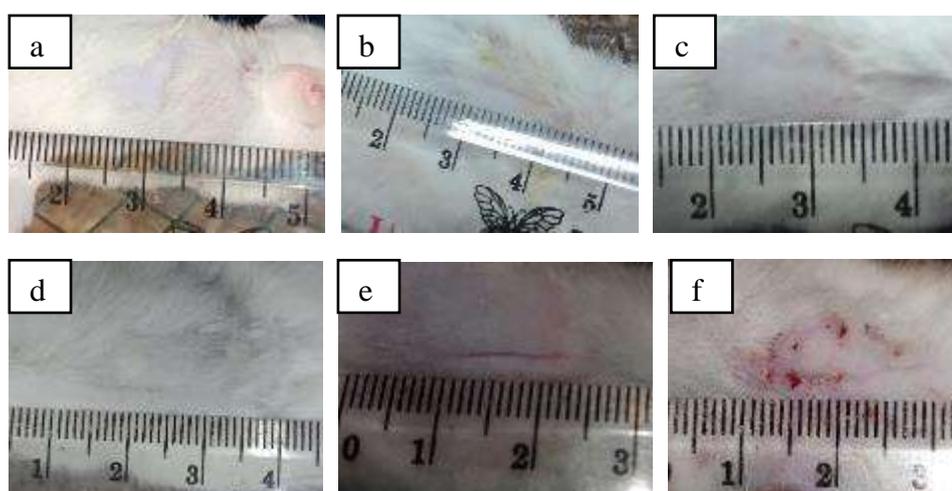
Reaksi infeksi dapat ditemui pada fase inflamasi yang tidak sempurna. Fase inflamasi bertujuan untuk pembersihan jaringan yang rusak melalui fagositosis mikroorganisme oleh neutrofil dan makrofag. Tahap ini terjadi kurang lebih 24 jam setelah timbul luka dan dapat berakhir dalam 3 hari atau dapat lebih lama bila terjadi gangguan dalam proses penyembuhan oleh infeksi, trauma atau penyebab lainnya (Orsted *et al*, 2011). Pada kondisi diabetes, proses pemulihan luka di fase inflamasi akan terganggu karena hiperglikemia dan stres oksidatif menyebabkan terhambatnya penyembuhan luka (Malik *et al*, 2018). Selain itu, pada K- (kontrol negatif) luka insisi hanya diberikan HPMC 3% sebagai *gelling agent* atau bahan dasar salep dimana HPMC tidak memiliki kandungan antiseptik sehingga menyebabkan mikroorganisme parasit yang tidak diinginkan dapat dengan mudah masuk ke dalam luka.



Gambar 4.4 Proses penyembuhan luka pada hari ke-7. Ket: a) perlakuan *Nigella sativa* 20%, b) perlakuan *Trigonella foenum-graecum* 10%, c) perlakuan kombinasi *Nigella sativa* 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%, d) kontrol positif povidone iodine 10%, e) kontrol negatif, f) kontrol normal.

Reaksi alergi ditemui pada perlakuan NO (kontrol normal) pada hari ke-7 dan hari ke-14 hanya pada ulangan 5 (Gambar 4.4f). Reaksi alergi adalah reaksi hipersensitifitas yang termasuk kategori lambat dikarenakan kulit terpapar

oleh alergen dalam lingkungan dengan gejala khas berupa pruritus atau rasa gatal yang ditandai dengan ruam atau kemerahan dan eksim yang hanya ditemui pada tempat paparan alergen (Natallya, 2020). Hasil uji analisis statistik menunjukkan bahwa perlakuan satu dengan yang lain tidak berbeda nyata terhadap reaksi alergi yang dihasilkan. Perlakuan NO (kontrol normal) merupakan perlakuan pemberian luka insisi pada mencit non diabetik tanpa treatment atau hanya diberikan HPMC 3% sebagai gelling agent. HPMC digunakan sebagai pengemulsi, zat pensuspensi, dan agen penstabil dalam gel dan salep topikal. HPMC umumnya dianggap sebagai bahan yang tidak beracun dan tidak mengiritasi (Rowe *et al*, 2009).



Gambar 4.5 Proses penyembuhan luka pada hari ke-14. Ket: a) perlakuan *Nigella sativa* 20%, b) perlakuan *Trigonella foenum-graecum* 10%, c) perlakuan kombinasi *Nigella sativa* 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%, d) kontrol positif povidone iodine 10%, e) kontrol negatif, f) kontrol normal.

Berdasarkan tabel 4.2, rata-rata skoring lama penyembuhan pada perlakuan N (*Nigella sativa* 20%) sebesar 3,0, perlakuan T (*Trigonella foenum-graecum* 10%) sebesar 3,4, perlakuan NT (Kombinasi *Nigella sativa* L. 10% dan *Trigonella foenum-graecum* 5%) sebesar 3,2, perlakuan K+ (kontrol positif) sebesar 3,2, perlakuan K- (kontrol negatif) sebesar 3,6, Skoring lama penyembuhan pada perlakuan NO (kontrol normal) sebesar 3,6. Lama penyembuhan luka yang ditemui

pada setiap perlakuan bervariasi mulai dari luka yang dapat sembuh dalam waktu 3-14 hari sampai lebih dari 14 hari. Perlakuan *Nigella sativa* 20%, *Trigonella foenum-graecum* 10%, kombinasi dan kontrol positif relatif lebih cepat dibanding lama penyembuhan luka yang terjadi pada perlakuan kontrol negatif dan kontrol normal (Gambar 4.5). Hal tersebut dibuktikan dengan rata-rata skoring pada dua perlakuan tersebut lebih besar dibanding rata-rata hasil skoring dengan perlakuan lainnya (Tabel 4.2). Penyembuhan luka yang tertunda pada kontrol negatif tidak terlepas dari adanya luka saat kondisi hiperglikemia yang dialami oleh hewan coba mencit sehingga mengakibatkan stress oksidatif dimana pada area luka terjadi hipoksia secara terus menerus (kronis) yang tidak tertangani atau tidak diobati (Schremi *et al*, 2010).

Allah ﷻ telah menundukkan apa yang ada di langit dan apa yang ada di bumi untuk para manusia agar dapat memanfaatkan segala yang ada. Sebagai manusia yang telah diberikan nikmat oleh Allah ﷻ harus memanfaatkan apa yang telah diberikan-Nya, salah satu contohnya yaitu memanfaatkan penggunaan tumbuhan jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan klabet (*Trigonella foenum-graecum*) dalam penyembuhan luka insisi pada mencit diabetik. Hal tersebut secara tersirat dijelaskan dalam Al-Qur'an Surat Al-Jatsiyah ayat 13 sebagai berikut:

وَسَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمٰوٰتِ وَمَا فِي الْاَرْضِ جَمِيْعًا مِّنْهُۥ اِنَّ فِيْ ذٰلِكَ لٰآيٰتٍ لِّقَوْمٍ
يَتَفَكَّرُوْنَ ﴿١٣﴾

Artinya: "dan Dia telah menundukkan untukmu apa yang di langit dan apa yang di bumi semuanya, (sebagai rahmat) daripada-Nya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang berfikir."

Kalimat وَسَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمٰوٰتِ menurut Tafsir Jalalain berarti "dan dia menundukkan untuk kalian apa yang ada di langit" hal yang ditundukkan oleh Allah ﷻ

yang ada di langit bisa berupa matahari, bulan, bintang-bintang, air hujan dan sebagainya. Kalimat *وَمَا فِي الْأَرْضِ* berarti "dan apa yang ada di bumi" berupa binatang-binatang, pohon-pohonan, tumbuh-tumbuhan, sungai-sungai dan lain sebagainya. Maksudnya Allah ﷻ menciptakan semua itu untuk dimanfaatkan oleh manusia. Kata *جَمِيعًا* yang artinya "semuanya" ini berkedudukan menjadi tauhid, atau mengukuhkan makna lafadz sebelumnya. Kata *مِنَّةً* yang berarti "dari-Nya" ini menjadi kata keterangan keadaan, maksudnya semuanya itu ditundukkan oleh-Nya (Al-Mahally dan As-Suyuthy, 2016).

Ayat diatas menurut tafsir Al-Misbah (Shihab, 2002) penundukan langit dan bumi dipahami dalam arti semua bagian-bagian alam yang terjangkau dan berjalan atas dasar satu sistem yang pasti, kait dan berkait dan dalam bentuk konsisten. Allah ﷻ menetapkan hal tersebut dan dari saat ke saat mengilhami manusia tentang pengetahuan fenomena alam yang dapat mereka manfaatkan untuk kemaslahatan dan kenyamanan hidup manusia. Menurut tafsir Fi Zhilalil Qur'an (Quthb, 2004) bahwa segala sesuatu dalam wujud ini berasal dari Allah ﷻ. Dia pula yang menundukkan dan menjadikan manusia sebagai penguasa atasnya. Hal tersebut merupakan anugerah dan dalam semua itu terdapat tanda bukti kekuasaan Allah ﷻ yang hanya bisa dimengerti oleh manusia yang memikirkan hal tersebut.

Husein, dkk. (2011) menjelaskan ayat 13 pada surat Al-Jatsiyah yaitu apabila seseorang ingin mengamati alam semesta beserta hubungan antara jenis makhluk satu dengan makhluk lainnya, maka dapat diketahui bahwa proses yang dimiliki antar satu kesatuan yang berkaitan tidak dapat berdiri sendiri. Semua proses tersebut dapat terjadi atas kuasa Allah ﷻ, sehingga manusia dapat merasakan dan menggunakan banyaknya nikmat Allah ﷻ yaitu dengan berusaha mencari tahu lebih mendalam dan mempelajarinya. Misalnya seperti pencarian

dalam penggunaan pengaruh kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) sebagai obat topikal luka insisi pada mencit diabetik.

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat pengaruh kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap presentase panjang luka insisi mencit diabetik yang diamati pada hari ke-3 dan ke-7. Sedangkan kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) tidak berpengaruh terhadap presentase panjang luka insisi mencit diabetik yang diamati pada hari ke-14.
2. Terdapat pengaruh kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap penilaian penyembuhan luka insisi untuk reaksi infeksi yang ditemukan pada perlakuan K- (kontrol negatif). Sedangkan kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) tidak berpengaruh terhadap penilaian penyembuhan luka insisi untuk reaksi alergi dan lama penyembuhan luka.

5.2 Saran

Berdasarkan dengan hasil dari penelitian yang telah dilakukan, maka disarankan untuk dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh kombinasi ekstrak biji jinten hitam (*Nigella sativa* L.) dan biji klabet (*Trigonella foenum-graecum*) terhadap proses penyembuhan luka insisi mencit diabetik melalui pengamatan histologi kulit menggunakan pewarnaan HE (*Hematoxylin Eosin*) dan pengkajian aktivitas antibakteri yang terkandung dalam kedua ekstrak tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, E. D., Goss, G. G., & Leys, S. P. 2010. Freshwater sponges have functional, sealing epithelia with high transepithelial resistance and negative transepithelial potential. *PloS one*, 5(11), 1-6.
- Afianti, H. P., & Murrukmihadi, M. 2015. Pengaruh Variasi Kadar Gelling Agent HPMC Terhadap Sifat Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L. forma citratum Back.). *Majalah Farmaseutik*, 11(2), 307-315.
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S.A., Najmi, A.K., Siddique, N.A., Damanhour, Z.A. and Anwar, F. 2013. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), pp. 337–352.
- Alavi, A., Sibbald, R. G., Mayer, D., Goodman, L., Botros, M., Armstrong, D. G., ... & Kirsner, R. S. 2014. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(1), 1-e1.
- Al-Mahally, I. J., & As-suyutti, I. J. 1990. *Tafsir Jalalain Berikut Asbab An-nujulnya. Jilid I*. Bandung: Sinar Baru.
- Alam, G., Singh, M. P., & Singh, A. 2011. Wound healing potential of some medicinal plants. *International journal of Pharmaceutical sciences Review and Research*, 9(1), 136-145.
- Amalia, I. 2015. Identifikasi Fase Penyembuhan Luka Berbasis Citra. *Jurusan Teknik Mesin Politeknik Negeri Lhokseumawe*. 4(1): 1-7.
- American Diabetes Association. 2018. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 41(1): S13-S27.
- American Diabetes Association. 2015. Diabetes Care. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. Vol 38. 140-149.
- Arici, M., Sagdic, O., & Gecgel, U. 2005. Antibacterial effect of Turkish black cumin (*Nigella sativa* L.) oils. *Grasas y Aceites*, 56(4), 259-262.
- Askandar, T. 1996. *Diabetes mellitus, klasifikasi diagnosis, dan dasar-dasar terapi, edisi kedua*. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama.
- Az-Zuhaili, W. 2002. Tafsir Al-Wajiz ala Hamisyil Qur'anil 'Adziimi wa ma'ahu Asbabun Nuzuuli wa Qowaa'idu At-Tartiiil. Penerjemah: Much. Alfi Nazlil Chanif. Darul Fikri al-Ma'asir. tafsirweb.com (Diakses 22 Agustus 2021, pukul 15.05).
- Babaei, S., Bayat, M., Nouruzian, M., & Bayat, M. 2013. Pentoxifylline improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 700(1-3), 165-172.
- Bhanger, M. I., Bukhari, S. B., & Memon, S. 2008. Antioxidative activity of extracts from a Fenugreek seeds (*Trigonella foenum-graecum*). *Pakistan Journal of Analytical & Environmental Chemistry*, 9(2), 6.

- Bistara, D. N. 2018. Hubungan Pola Makan Dengan Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus. *Jurnal Kesehatan Vokasional (JKESVO)*, 3(1), 29-34.
- Brem, H., & Tomic-Canic, M. 2007. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 117(5), 1219-1222.
- Cahyaningrum, P. L., Yuliari, S. A. M., & Suta, I. B. P. 2019. Antidiabetic Activity Test Using Amla Fruit (*Phyllanthus Emblica* L) Extract in Alloxan-induced Balb/c Mice. *Journal of Vocational Health Studies*, 3(2), 53-58.
- Campbell, N. A., dan J. B. Reece. 2008. *Biologi Edisi kedelapan Jilid 3* (diterjemahkan dari : Biology Eighth Edition, penerjemah : D.T. Wulandari). Jakarta: Penerbit Erlangga. hal. 148-149.
- Chalghoumi, R., S. Mabrouki, H. Abdouli, and J. E. Line. 2016. Antibacterial Activity of Fenugreek Seeds (*Trigonella foenum-graecum*) Crude Extracts Against a Rabbit Escherichia coli Isolate. *Academia Journal of Microbiology Research*, 4(11), 139-144. ISSN 2315-7771.
- Djuanda, A. 2007. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin* Edisi V. Jakarta: FKUI.
- Dougherty L, Lister S (eds). 2011. *Infection Prevention & Control*. In: *The Royal Marsden Hospital Manual of Clinical Nursing procedures*. Oxford: The Royal Marsden NHS Foundation Trust and Wiley-Blackwell.
- Erwin, E., Etriwati, E., Muttaqien, M., Pangestiningih, T. W., & Widyarini, S. 2013. Ekspresi insulin pada pankreas mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi dengan streptozotocin berulang. *Jurnal Kedokteran Hewan-Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 7(2). 97-100.
- Falanga, V. 2005. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*, 366(9498), 1736-1743.
- Fatimah, Restyana Noor. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *J Majority*. 4(5). 93-101.
- Gardner, A. L., G. G. Musser, M. D. Carleton. 2003. *Mus Musculus Linnaeus 1758*. ITIS Report.
- Ghofroh, Ain Ainul. 2017. Uji aktivitas ekstrak etanol 70% daun kitolod (*Isotoma longiflora*) terhadap percepatan penyembuhan luka bakar (*Combustio*) derajat II pada mencit (*Mus musculus*). [Skripsi]. Sarjana Farmasi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Gonzalez, Ana C.O., Andrade, Z.A., Costa, T.F., Medrado, Alena Ribeiro , P.M. 2016. Wound healing – a literatur review. *An Bras Dermatol*. 91(5): 614-620.
- Handayani, L. T. 2016. Studi meta analisis perawatan luka kaki diabetes dengan modern dressing. *The indonesian journal of health science*, 6(2). 149-159.
- Handoko, A., Purwanto, B., & Mustika, A. 2017. The Effect of Eccentric Activity on Glucose Transporter Type 4 in Gastrocnemius Muscle of Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus Mice. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 3(3). 39-43.
- Hestianah, E.P., Anwar, C., Kuncorojakti, S., Yustinasari, L.R. 2012. *Buku Ajar Histologi Veteriner*. Surabaya: Airlangga University Press (AUP).

- Hidayana, N.A. 2011. Perbedaan kecepatan kesembuhan luka bakar derajat 2 dengan olesan madu murni dan tulle (*Famycetine sulfat*) pada tikus putih [Skripsi]. Sarjana Keperawatan. Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Husein, I., dkk., 2011. *Al-Qur'an dan Tafsirnya Jilid IX (Tafsir Tahlili)*. Jakarta: Widya Cahaya (Departemen Agama RI).
- International Diabetes Federation. 2017. *IDF Diabetes Atlas Eighth edition*. International Diabetes Federation: Belgium.
- Islam, R., Hasan, N., Siddiqui, S.A., Rashid, M.A., Mahmud, S.A.Z., Rahman, M.S. and Rahman, A. 2013. The Black Seed *Nigella sativa* Linnaeus: A Study of the Antioxidant Activity of the Essential Oil and Extracts. *Journal of Nature Science and Sustainable Technology*, 7(1), pp. 103–111.
- Junqueira, L.C. 2007. *Persiapan jaringan untuk pemeriksaan mikroskopik dalam Histology Dasar : teks dan atlas Edisi 10*. Jakarta: EGC.
- Junqueira, L.C., Carneiro, J. dan Kelley, R.O. 1995. *Histologi dasar edisi 8 cetakan I*. Jakarta: EGC.
- Kalangi, S. J. 2013. Histofisiologi kulit. *JURNAL BIOMEDIK: JBM*, 5(3). 12-16.
- Kanagalingam, J., Feliciano, R., Hah, J. H., Labib, H., Le, T. A., & Lin, J. C. 2015. Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in the prevention and treatment of common oropharyngeal infections. *International journal of clinical practice*, 69(11), 1247-1256.
- Ktari, N., Trabelsi, I., Bardaa, S., Triki, M., Bkhairia, I., Salem, R. B. S. B., ... & Salah, R. B. 2017. Antioxidant and hemolytic activities, and effects in rat cutaneous wound healing of a novel polysaccharide from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds. *International journal of biological macromolecules*, 95, 625-634.
- Kumar, D., Tony, D., Kumar, A., Kumar, K., Rao, D., and Nadendla, R. 2013. A review on: *Abelmoschus esculentus* (okra). *Int Res J Pharm. App Sci*. 3(4): 129-132.
- Kumari, O. Sita, Nirmala, B.R, and Rajesh, G.G. 2016. Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of *Trigonella foenum-graecum* L. (Methi Seeds). *International Research Journal of Pharmacy*. 7(6). ISSN. 2230-8407.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hal. 10-11.
- Laby, J.R.A., Flora R., Erma M.S. 2017. Pengaruh Pemberian Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) terhadap Kadar Enzim Alanin Transaminase (ALT) dan Aspartat Transaminase (AST) Mencit yang Diinduksi Karbon Tetraklorida (CCl₄). *J. KedoktMeditekt*. 23(61). 15-22.
- Lede, M. J., Hariyanto, T., & Ardiyani, V. M. 2018. Pengaruh Kadar Gula Darah Terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Mellitus di Puskesmas Dinoyo Malang. *Nursing News: Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 3(1). 539-549.

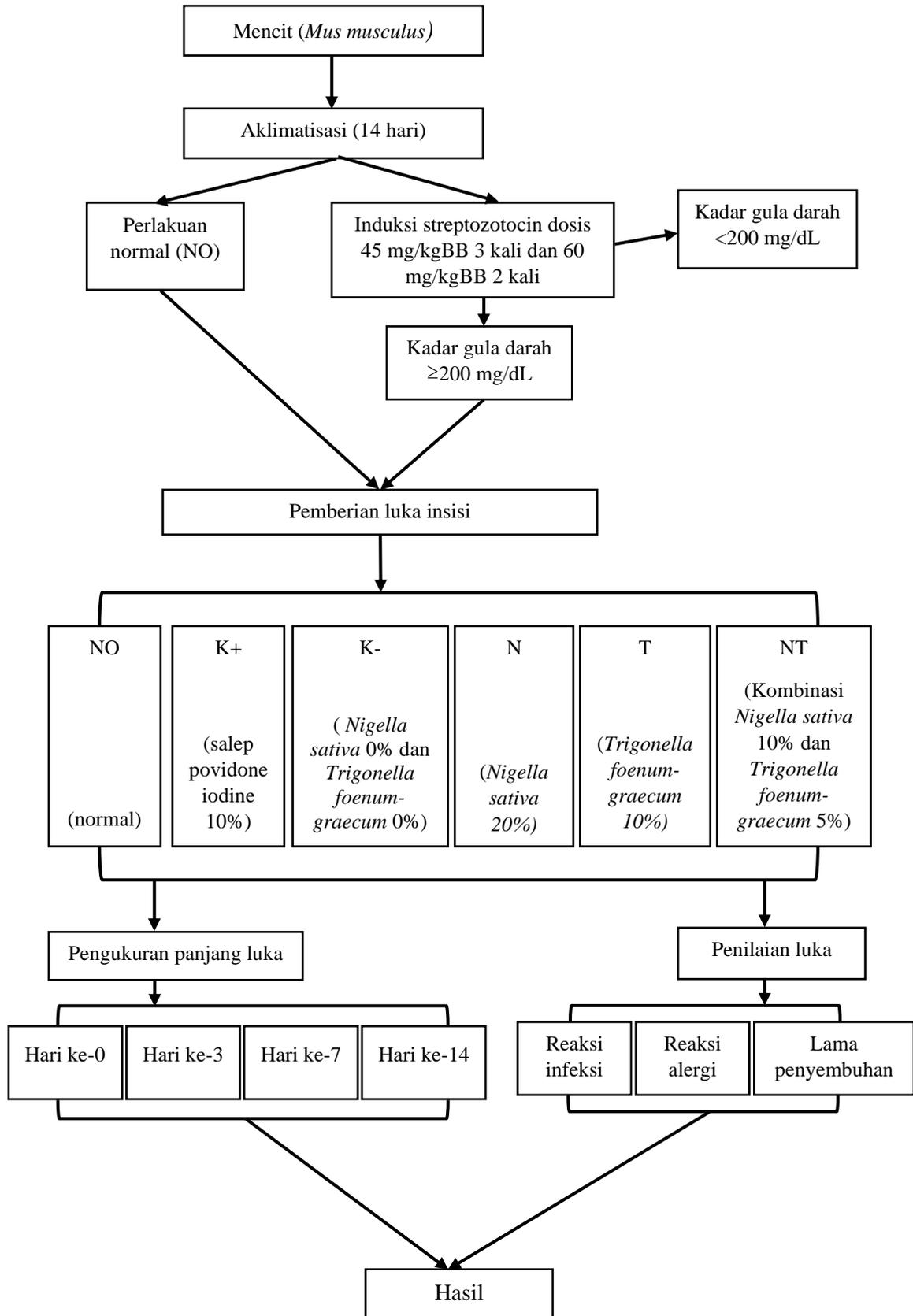
- Manjas, M., Henky, J., & Agus, S. 2010. Penggunaan krim amnion pada penyembuhan luka sayatan tikus wistar. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 60(6), 268-272.
- Mahran, J. dan Abdul A. H. M. 2005. *Al Quran Bertutur Tentang Makanan dan Obat-Obatan*. Yogyakarta : Mitra Pustaka.
- Mallik, S. B., Jayashree, B. S., & Shenoy, R. R. 2018. Epigenetic modulation of macrophage polarization-perspectives in diabetic wounds. *Journal of Diabetes and its Complications*, 32(5), 524-530.
- Malole dan Sri, U. P. C. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor : Institut Pertanian Bogor. Hal : 104 – 112.
- Mariam A, Adu-Al-Basel S. 2009. In vitro and in vivo anti bacterial effect of *Nigella sativa* linn. Seed extracts against clinical isolated from skin wound infections. *American J of Applied Science*. 6.
- Mathur, P and M. Choudhry. 2009. Consumption Pattern of Fenugreek Seeds in Rajasthani Families. *Kamla-Raj J Hum Ecol*, 25(1): 9-12.
- Merentek, E. 2006. Resistensi Insulin Pada Diabetes Mellitus Tipe 2. *Cermin Dunia Kedokteran*. 150, 39-41.
- Midah, Z., Fajriansyah, F., Makmun, A., & Rasfahyana, R. 2021. Hubungan Obesitas dan Stress Oksidatif. *UMI Medical Journal*, 6(1), 62-69.
- Mohandas, B.S. Anisha, K.P. Chennazhi, R. Jayakumar. 2015. Chitosan hyaluronic acid/VEGF loaded fibrin nanoparticles composite sponges for enhancing angiogenesis in wounds, *Colloids Surf. B Biointerface*. 27: 105–113.
- Moradi kor, N., Mohamad, B.D., and Hamid, R.S.P. 2013. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) As a Valuable Medicinal Plant. *International journal of Advanced Biological and Biomedical Research*. 1(8). 922-931.
- Muhammed, D. O. 2012. Effect of application of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) on skin wound healing in rabbits. *AL-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences*, 11(2), 86-93.
- Muralidharan, P., Thenmozhi, M., & Prakash, R. 2016. Cell proliferative action of hydroalcoholic extract of *Trigonella foenum graecum* in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(2), 708.
- Mushodiq, M. A. 2017. Religionomik Hadits Al-Habbah As-Sauda' (Studi Analisis Matan Hadis). *Nizham Jurnal Studi Keislaman*, 5(2), 119-137.
- Mutia, V., & Oktarlina, R. Z. 2017. Efektivitas Daun Jarak Kepyar (*Ricinus Communis* L.) Sebagai Anti-piretik. *Jurnal Majority*, 7(1), 36-41.
- Nabeela, Sireen Arwa. 2017. Efektivitas gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) pada luka insisi mencit jantan (*Mus musculus*) melalui pengamatan panjang area luka dan lama waktu penyembuhan. [Skripsi]. Sarjana Kedokteran Hewan. Universitas Airlangga Surabaya.
- Nagori, B. D. and R. Solanki. 2011. Role of Medicinal Plants in wound Healing. *Research Journal of Medicinal Plant*. 5(4) : 392-405.

- Najihah, N. 2020. Infeksi Luka Kaki Diabetik dan Faktor Resikonya: Literature Review. *JIKP Jurnal Ilmiah Kesehatan PENCERAH*, 9(02), 179-185.
- Nalwaya N, Pokharna G, Deb L, Jain NK. 2009. Wound healing activity of latex of *Calotropis gigantea*. *Int J Pharm Pharma Sci*, 1(1). 176-181.
- Natallya, F. R., & Hutomo, M. 2020. Dermatitis Kontak Alergi terhadap Tato Hena dengan Infeksi Sekunder. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 28(1). 65-70.
- Nathiya S, Durga M, Devasena T. 2014. Therapeutic role of *Trigonella foenum-graecum* [Fenugreek]. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 27(2); Article No. 12, Pages: 74-80.
- Nourbar, E., Mirazi, N., Yari, S., Rafieian-Kopaei, M., & Nasri, H. 2019. Effect of hydroethanolic extract of *Nigella sativa* L. on skin wound healing process in diabetic male rats. *International journal of preventive medicine*, 10. 1-7.
- Novrial, D. 2007. Kerusakan Sel β Pankreas Akibat Induksi Streptozotocin: Tinjauan Patologi Eksperimental. *Mandala of Health*. 3 (2): 46-51.
- Nugroho, A.E. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus: Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Biodiversitas*. 7(4): 378-382.
- Orsted, H.L., Keast, D., Lalande, L.F. and Megie, M.F. 2011. Basic Principles of Wound healing. *Journal of Wound Care*, 9(2): 4-12.
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. 2012.. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Medical Journal*. 27(4): 269- 273.
- Park, M. H., & Han, J. S. 2012. Hypoglycemic effect of *Padina arborescens* extract in streptozotocin-induced diabetic mice. *Preventive nutrition and food science*, 17(4), 239.
- Park, S.T., Kijeong Kim, Jin Hwan Yoon, Sukho Lee. 2011. Effect of Exercise on Glut-4 Expression of Skeletal Muscle in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Americans Society of Exercise Physiology*. 14(4): 113-122.
- Paschou, S.A., Marketou, N.P., Chrousos, G.P., Gantenbein, C.K. 2018. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*. 7(1): R38-R46.
- Patel, S., Srivastava, S., Singh, M.R., Singh, D. 2019. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 112. 108615.
- Potter, P.A dan Perry, A.G. 2005. *Buku Ajar Fundamental Keperawatan : Konsep, Proses, dan Praktik* Edisi 4 Volume 2. Alih Bahasa: Renata Komalasari, dkk. Jakarta: EGC.
- Plantamor. 2021. *Plantamor Situs Dunia Tumbuhan, Informasi Spesies-Nigella*. <http://plantamor.com/species/info/nigella/sativa>. Diakses 8 April 2021
- Plantamor. 2021. *Plantamor Situs Dunia Tumbuhan, Informasi Spesies-fenugreek*. <http://plantamor.com/species/info/trigonella/foenum-graecum>. Diakses 8 April 2021.
- Purnama, H., Sriwidodo, S., & Mita, S. R. 2017. Proses Penyembuhan dan Perawatan Luka: Review Sistemik. *Farmaka*, 15(2), 251-258.

- Pusat Data dan Informasi Persi. 2011. *Deteksi Diabetes dari Kelainan Kaki*. <http://www.pdpersi.co.id/content/news.php?mid=5&catid=23&nid=623>. Diakses 8 April 2021.
- Quthb, S. 2002. *Tafsir Fi Zhilalil Qur'an*. Jakarta: Gema Insani.
- Qurthubi, S. 2009. *Tafsir Al-Qurthubi*. Jakarta Selatan: Pustaka Azzam.
- Rowe, R.C. et al. 2009. *Handbook of Pharmaceuticaal Excipients*. 6th edition. London: *The Pharmaceutical Press*.
- Safarsyah, A. I. (2018). Hadis Nabi SAW Tentang Obat Dalam Tinjauan Ilmu Kedokteran Modern. *Al-Dzikra: Jurnal Studi Ilmu al-Qur'an dan al Hadits*, 12(2), 165-188.
- Sharma V, Singh P, and Rani A. 2017. Antimicrobial Activity of *Trigonella foenum-graecum* L. (Fenugreek). *European Journal of Experimental Biology*, Vol.7 No.1:4. ISSN 2248-9215.
- Sharp, A., & Clark, J. 2011. Diabetes and its effects on wound healing. *Nursing Standard*, 25(45). 41-47.
- Sheikh, B.Y. 2016. The role of prophetic medicine in the management of diabetes mellitus: A review of literature. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 11(4), pp. 339–352.
- Shihab, M Quraisy. 2002. *Tafsir Al-Misbah*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sjamsuhidajat, R., dan Wim de Jong. 2004. *Buku Ajar Ilmu Bedah Edisi 3*. Jakarta: EGC. 95-98.
- Soedibyo, B.R.A. Mooryati. 1998. *Alam Sumber Kesehatan Manfaat dan Kegunaan*. Jakarta: Balai Pustaka.
- Subowo. 2009. *Histologi Umum*. Jakarta: CV Sagung Seto.
- Sudrajat, I. 2006. Perbandingan dan hubungan skor histologi CD8+ dan rasio skor histologi CD4+/CD8+ di sekitar luka dengan dan tanpa infiltrasi levobupivakain pada penyembuhan luka pasca insisi. [Tesis]. Universitas Diponegoro Semarang.
- Sugiyono. 2007. *Statistika untuk Penelitian*. Bandung: Alfabeta.
- Sunarto. 2010. Efek penggunaan povidone iodine dan metromidazole dalam perawatan kompres luka pada luka kronis kanker payudara di RSUP Dr. Karyadi Semarang [Skripsi]. Fakultas Keperawatan. Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Susilowati, R. 2006. Habbatus Saudah Sebagai Amelioran Fungsi Pankreas Pada Mencit Diabetes. *el-Qudwah*.
- Szkuldeski T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 50: 536-46.
- Taher, M., Zakaria, M.F.S., Susanti, D., Zakaria, Z.A. 2016. Hypoglycaemic activity of ethanolic extract of *Garcinia mangostana* Linn. In normoglycaemic and streptozotocin induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16:135. 1-12.
- Tayyar, S. S. 2007. *The Importance of Plantar Pleasure Measurements and Appropriate Footwear for Diabetic Patient*. Riyadh: King Sud University.

- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. 2009. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528-1542.
- Venkatachallam, S.K.T., Pattekhan, H., Divakar, S. and Kadimi, U.S. 2010. Chemical composition of *Nigella sativa* L. seed extracts obtained by supercritical carbon dioxide. *Journal of Food Science and Technology*, 47(6), pp. 598–605.
- Vieira, S., Castelli, S., Falconi, M., Takarada, J., Fiorillo, G., Buzzetti, F., ... & Desideri, A. 2015. Role of 13-(di) phenylalkyl berberine derivatives in the modulation of the activity of human topoisomerase IB. *International journal of biological macromolecules*, 77, 68-75.
- Wang, H., Li, H., Jiang, X., Shi, W., Shen, Z. and Li, M. 2014. Hepcidin Is Directly Regulated by Insulin and Plays an Important Role in Iron Overload in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetes*. 63(5): 1506–1518.
- Wangko, S., dan Karundeng, R. 2014. Komponen Sel Jaringan Ikat. *Jurnal Biomedik*. (6)3: 1-7.
- Widowati, W. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. *JKM*. Vol.7 No.2. 1-11.
- Wilcox, G. 2005. Insulin and Insulin Resistance. *The Clinical Biochemist Review*. 26: 19-35.
- Wulan, B. 2011. Perbedaan Kecepatan Kesembuhan Luka Insisi dengan Pemberian Olesan Kunyit (*Curcuma longa*) dan Povidone Iodine Pada Tikus Putih [Karya Tulis Ilmiah]. Sarjana Keperawatan. Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Yadav, R, Richa T, and Fasail A. 2016. The Screening of Analgesic and Anti-inflammatory activities of *Trigonella foenumgraecum* seeds. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 5(7). Pp. 50-53.
- Yaman I, Durmus A, Ceribasi S, Yaman M. 2010. Effects of *Nigella sativa* and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Vet Med (Praha)*. 55(12), 619-24.
- Yusmin, A., & Ahmad, N. 2017. Effect of thymoquinone on wound healing on wound healing in alloxan-induced diabetic rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 10(9), 242.
- Zomer, H. D., & Trentin, A. G. 2018. Skin wound healing in humans and mice: challenges in translational research. *Journal of dermatological science*, 90(1), 3-12.

Lampiran 1. Alur Penelitian



Lampiran 2. Rata-Rata Berat Badan dan Kadar Gula Darah Mencit Sebelum, Sesudah Induksi STZ (Minggu ke-5 setelah induksi) dan Setelah Perlakuan.

a. Berat Badan

Perlakuan	Sebelum Induksi		Setelah Induksi		Setelah Perlakuan	
	Rata-Rata BB	SD	Rata-Rata BB	SD	Rata-Rata BB	SD
N	32.2	1.563	33.16	5.274	32.28	4.392
T	30.6	0.424	31.04	4.328	31.04	4.328
NT	32.2	1.516	30.5	3.480	30.50	3.480
K+	33.5	2.283	32.34	3.634	32.34	3.634
K-	35.8	3.096	33.92	2.752	33.96	2.793
NO	38.6	1.681	38.3	3.760	38.30	3.760
Rerata ±SD	33.8±3.311		33.21±3.871		33.07±3.371	

b. Kadar Gula Darah

Perlakuan	Sebelum Induksi		Setelah Induksi		Setelah Perlakuan	
	Rata-Rata KGD	SD	Rata-Rata KGD	SD	Rata-Rata KGD	SD
N	71.5	13.435	213	14.142	218	7.071
T	92	2.828	423.5	249.609	547.5	74.246
NT	88	16.971	276.5	91.217	353.5	200.111
K+	71.5	19.092	455	91.924	455	91.924
K-	111.5	9.192	276.5	84.146	341.5	176.070
NO	101	5.657	115	14.142	102.5	10.607
Rerata ±SD	89.25±11.196		293.25±90.863		336.33±93.338	

Lampiran 3. Data Presentase Panjang Luka Insisi

Data Presentase Panjang Area Luka							
Kode	Hari ke-	Ulangan					Rata-Rata
		1	2	3	4	5	
N	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	3	78%	56%	72%	88%	51%	69%
	7	44%	40%	39%	25%	20%	34%
	14	0%	0%	0%	0%	0%	0%
T	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	3	44%	63%	59%	82%	63%	62%
	7	38%	20%	22%	46%	20%	29%
	14	6%	0%	0%	0%	13%	4%
N+T	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	3	67%	66%	55%	70%	73%	66%
	7	33%	22%	12%	5%	13%	17%
	14	0%	25%	0%	0%	0%	5%
K+	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	3	47%	63%	37%	63%	57%	53%
	7	0%	42%	21%	24%	36%	25%
	14	0%	11%	21%	0%	0%	6%
K-	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	3	72%	68%	94%	94%	82%	82%
	7	38%	47%	34%	42%	47%	42%
	14	16%	0%	11%	14%	0%	8%
NO	0	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	3	35%	47%	53%	76%	67%	55%
	7	35%	24%	42%	34%	48%	36%
	14	16%	0%	0%	5%	7%	6%

Lampiran 4. Data Skoring Penilaian Luka

Perlakuan	Ulangan	Skoring					
		Infeksi	rata-rata	Alergi	rata-rata	Penyembuhan	rata-rata
N	1	1	1	1	1	3	3
	2	1		1		3	
	3	1		1		3	
	4	1		1		3	
	5	1		1		3	
T	1	1	1	1	1	4	3.4
	2	1		1		3	
	3	1		1		3	
	4	1		1		3	
	5	1		1		4	
N+T	1	1	1	1	1	3	3.2
	2	1		1		4	
	3	1		1		3	
	4	1		1		3	
	5	1		1		3	
K+	1	1	1	1	1	2	3.2
	2	1		1		4	
	3	1		1		4	
	4	1		1		3	
	5	1		1		3	
K-	1	1	2.8	1	1	4	3.6
	2	4		1		3	
	3	4		1		4	
	4	1		1		4	
	5	4		1		3	
NO	1	1	1	1	1.6	4	3.6
	2	1		1		3	
	3	1		1		3	
	4	1		1		4	
	5	1		4		4	

Lampiran 5. Perhitungan Statistik Presentase Panjang Luka Insisi dengan SPSS *One Way ANOVA*

1. Uji Normalitas

a. Hari ke-3

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		Hasil3
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	64.7333
	Std. Deviation	15.19059
	Absolute	.088
Most Extreme Differences	Positive	.060
	Negative	-.088
Kolmogorov-Smirnov Z		.482
Asymp. Sig. (2-tailed)		.975

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

b. Hari ke-7

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		Hasil7
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	30.4333
	Std. Deviation	13.04550
	Absolute	.145
Most Extreme Differences	Positive	.095
	Negative	-.145
Kolmogorov-Smirnov Z		.792
Asymp. Sig. (2-tailed)		.557

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

c. Hari ke-14

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		Hasil14
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	4.8333
	Std. Deviation	7.41426
	Absolute	.376

	Positive	.376
	Negative	-.257
Kolmogorov-Smirnov Z		2.060
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000

- a. Test distribution is Normal.
b. Calculated from data.

2. Uji Homogenitas

a. Hari ke-3

Test of Homogeneity of Variances

Hasil3

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.980	5	24	.450

b. Hari ke-7

Test of Homogeneity of Variances

Hasil7

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.036	5	24	.419

c. Hari ke-14

Test of Homogeneity of Variances

Hasil14

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.945	5	24	.033

3. Uji One Way ANOVA

a. Hari ke-3

ANOVA

Hasil3

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2683.867	5	536.773	3.214	.023
Within Groups	4008.000	24	167.000		
Total	6691.867	29			

b. Hari ke-7**ANOVA**

Hasil7

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1943.767	5	388.753	3.119	.026
Within Groups	2991.600	24	124.650		
Total	4935.367	29			

4. Uji Lanjut Duncan**a. Hari ke-3****Hasil3**Duncan^a

Perlakuan_1	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Kontrol Positif	5	53.4000	
Normal	5	55.6000	
Trigonella	5	62.2000	
Kombinasi	5	66.2000	66.2000
Nigella	5	69.0000	69.0000
Kontrol Negatif	5		82.0000
Sig.		.099	.079

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

b. Hari ke-7**Hasil7**Duncan^a

Perlakuan_1	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
Kombinasi	5	17.0000		
Kontrol Positif	5	24.6000	24.6000	
Trigonella	5	29.2000	29.2000	29.2000
Nigella	5		33.6000	33.6000
Normal	5		36.6000	36.6000
Kontrol Negatif	5			41.6000
Sig.		.114	.132	.120

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Uji Non-Parametrik Kruskal Wallis untuk Persentase Panjang Luka pada hari ke-14

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	Perlakuan_1	N	Mean Rank
	Nigella	5	10.00
	Trigonella	5	15.20
	Kombinasi	5	14.00
Hasil14	Kontrol Positif	5	16.50
	Kontrol Negatif	5	19.40
	Normal	5	17.90
	Total	30	

Test Statistics ^{a,b}	
	Hasil14
Chi-Square	4.719
df	5
Asymp. Sig.	.451

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Perlakuan_1

Lampiran 6. Perhitungan Statistik Penilaian Luka Insisi dengan SPSS *Kruskal-Wallis*

1. Uji *Kruskal-Wallis*

a. Reaksi Infeksi

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
	Nigella	5	14.00
	Trigonella	5	14.00
	Kombinasi	5	14.00
Infeksi	Kontrol Positif	5	14.00
	Kontrol Negatif	5	23.00
	Normal	5	14.00
	Total	30	

Test Statistics^{a,b}

	Infeksi
Chi-Square	16.111
df	5
Asymp. Sig.	.007

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Perlakuan

b. Reaksi Alergi

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
	Nigella	5	15.00
	Trigonella	5	15.00
	Kombinasi	5	15.00
Alergi	Kontrol Positif	5	15.00
	Kontrol Negatif	5	15.00
	Normal	5	18.00
	Total	30	

Test Statistics^{a,b}

	Alergi
Chi-Square	5.000
df	5
Asymp. Sig.	.416

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Perlakuan

c. Lama Penyembuhan Luka Insisi

Kruskal-Wallis Test

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
Lama_Penyembuhan	Nigella	5	10.50
	Trigonella	5	16.30
	Kombinasi	5	13.40
	Kontrol Positif	5	14.40
	Kontrol Negatif	5	19.20
	Normal	5	19.20
	Total	30	

Test Statistics^{a,b}

	Lama_Penyem buhan
Chi-Square	5.144
df	5
Asymp. Sig.	.399

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

2. Uji Lanjut *Mann-Whitney* untuk Reaksi Infeksi

a. Perbandingan perlakuan N dan T

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Infeksi	Nigella	5	5.50	27.50
	Trigonella	5	5.50	27.50

Total	10		
-------	----	--	--

Test Statistics^a

	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

b. Perbandingan perlakuan N dan NT

Mann-Whitney Test

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Nigella	5	5.50	27.50
Infeksi	Trigonella	5	5.50	27.50
	Total	10		

Test Statistics^a

	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

c. Perbandingan perlakuan N dan K+

Mann-Whitney Test

Ranks

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Nigella	5	5.50	27.50
Infeksi	Kontrol Positif	5	5.50	27.50
	Total	10		

Test Statistics^a

	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

d. Perbandingan perlakuan N dan K-

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Nigella	5	4.00	20.00
Infeksi	Kontrol Negatif	5	7.00	35.00
	Total	10		

Test Statistics^a

	Infeksi
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

e. Perbandingan perlakuan N dan NO

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Nigella	5	5.50	27.50
Infeksi	Normal	5	5.50	27.50
	Total	10		

Test Statistics^a

	Infeksi
--	---------

Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

f. Perbandingan perlakuan T dan NT

Mann-Whitney Test

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Trigonella	5	5.50	27.50
Infeksi	Kombinasi	5	5.50	27.50
	Total	10		

	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

g. Perbandingan perlakuan T dan K+

Mann-Whitney Test

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Trigonella	5	5.50	27.50
Infeksi	Kontrol Positif	5	5.50	27.50
	Total	10		

	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500

Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

h. Perbandingan perlakuan T dan K-

Mann-Whitney Test

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Trigonella	5	4.00	20.00
Infeksi	Kontrol Negatif	5	7.00	35.00
	Total	10		

	Infeksi
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

i. Perbandingan perlakuan T dan NO

Mann-Whitney Test

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Trigonella	5	5.50	27.50
Infeksi	Normal	5	5.50	27.50
	Total	10		

	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000

Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

j. Perbandingan perlakuan NT dan K+

Mann-Whitney Test

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kombinasi	5	5.50	27.50
Infeksi	Kontrol Positif	5	5.50	27.50
	Total	10		

	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

k. Perbandingan perlakuan NT dan K-

Mann-Whitney Test

	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kombinasi	5	4.00	20.00
Infeksi	Kontrol Negatif	5	7.00	35.00
	Total	10		

	Infeksi
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050

Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 ^b
--------------------------------	-------------------

- a. Grouping Variable: Perlakuan
b. Not corrected for ties.

l. Perbandingan perlakuan NT dan NO

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kombinasi	5	5.50	27.50
Infeksi	Normal	5	5.50	27.50
	Total	10		

Test Statistics ^a	
	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

- a. Grouping Variable: Perlakuan
b. Not corrected for ties.

m. Perbandingan perlakuan K+ dan K-

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol Positif	5	4.00	20.00
Infeksi	Kontrol Negatif	5	7.00	35.00
	Total	10		

Test Statistics ^a	
	Infeksi
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 ^b

- a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

n. Perbandingan perlakuan K+ dan NO

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol Positif	5	5.50	27.50
Infeksi	Normal	5	5.50	27.50
	Total	10		

Test Statistics ^a	
	Infeksi
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	27.500
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

o. Perbandingan perlakuan K- dan NO

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	Kontrol Negatif	5	7.00	35.00
Infeksi	Normal	5	4.00	20.00
	Total	10		

Test Statistics ^a	
	Infeksi
Mann-Whitney U	5.000
Wilcoxon W	20.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.151 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.