

EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRIH MERAH (*Piper Crocantum*) DALAM BENTUK SALEP UNTUK MENYEMBUHKAN LUKA JAHITAN PADA TIKUS (*Wistar*)

Brillinta Evinda Arinti^{1*}

^{1*} Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya.
email: brillintaevindaarinti@gmail.com

Abstract

*This study aims to determine the potential of red betel leaf extract ointment (*Piper Crocantum*) on suture wounds in Wistar rats after being given red betel leaf extract ointment (*Piper Crocantum*). The samples used were 24 male Wistar rats with a body weight of 150-200 grams divided into 4 treatment groups and 5 replications. These groups included the negative control (K-), the group that was given Gentamicin ointment, the positive control (K+), the treatment group that was given betel leaf extract for 14 days with an extract concentration of 30% (P1), and the 45% extract (P2) that was given twice a day. Observations were made on the 7th and 14th days. The results showed that stitched wounds treated with red betel leaf (*Piper Crocantum*) extract ointment provided significantly different anti-inflammatory effects between (K-), (K+), (P1), and (P2) treatments. Based on the results of the data obtained, it was concluded that there was an insignificant effect of red betel leaf extract (*Piper Crocantum*) on the exudate score in white rats (*Rattus Norvegicus*) of the Wistar strain, while on the erythema score there was a significant effect and could be used as an alternative natural antibiotic treatment for healing of stitched wounds with a dose of 45% where the healing process is almost the same as healing using the patented Gentamicin Sulfate ointment.*

Keywords: Exudate, Erythema, Red betel leaf extract, Stitched wounds, White rat.

PENDAHULUAN

Luka dapat terjadi karena kerusakan atau kehilangan sebagian jaringan tubuh akibat berbagai sebab seperti trauma dari benda tajam atau tumpul, perubahan suhu yang ekstrim, paparan bahan kimia, ledakan, serta sengatan atau gigitan binatang. Luka bisa membuahakan gangguan perlindungan kulit karena terganggunya kontinuitas jaringan lainnya seperti otot, tulang, dan syaraf. Luka dapat terjadi baik sebagai hasil dari proses penyakit yang tidak disengaja maupun disengaja. Luka yang disengaja bisa muncul sebagai bagian dari perawatan, seperti dalam prosedur pembedahan (Wintoko dan Yudika, 2020).

Fungsi kulit mencakup kemampuannya untuk menyerap zat-zat tertentu, mengeluarkan limbah tubuh serta mengontrol regulasi suhu tubuh dan keseimbangan elektrolit (Venita ; Budiningsih, 2014 dan Mescher, 2014). Secara fisiologis luka pada kulit mengalami proses

penyembuhan dengan empat tahapan utama yaitu koagulasi, inflamasi, proliferasi dan remodeling (Kusumawardhani dkk, 2015).

Luka jahitan atau luka pasca jahitan adalah luka yang sering kali diakibatkan oleh proses luka sayatan yang cukup parah sehingga memerlukan penjahitan untuk menutup luka terbuka. Jahitan yang ada di luka terbuka bisa memulihkan penyembuhan luka, namun bila luka dibiarkan atau luka yang dijahit tanpa penanganan yang mudah dan tepat akan menyebabkan terjadinya infeksi pada luka (Sinto, 2018). Berbagai faktor dapat memengaruhi proses infeksi, termasuk lamanya proses penyembuhan yang dapat meningkatkan risiko kontaminasi, kondisi kurang gizi, dan diabetes (Liddle, 2013 ; Malhotra dan Walia, 2015).

Menurut Dobbelaere *et al* (2015), tujuan dari penjahitan luka antara lain untuk memastikan penyembuhan optimal, mencegah komplikasi seperti pendarahan, infeksi, dan iritasi. Luka jahitan pasca operasi dapat

menghasilkan bekas luka, kemungkinan terbentuknya bekas luka ini disebabkan oleh perpanjangan masa proliferasi dalam proses penyembuhan luka (Sinto, 2018).

Indonesia banyak tanaman tradisional yang berkhasiat salah satunya untuk membantu penutupan luka seperti pada luka jahitan. Tanaman yang memiliki khasiat dalam menyembuhkan luka salah satunya adalah daun sirih merah, tanaman ini tumbuh subur pada Asia tropis hingga tersebar luas di seluruh tempat di Indonesia, dan sering ditemukan di pekarangan rumah, daun sirih merah mudah didapatkan tanpa memerlukan biaya yang tinggi (Kusumawardhani dkk, 2015).

Daun sirih merah mengandung kandungan saponin, tanin, flavonoid, serta alkaloid. Kandungan seperti saponin, tanin, flavonoid, alkaloid memiliki peran penting dalam penyembuhan luka yang mempunyai peran untuk antioksidan dan antimikroba. Saponin tidak hanya berperan sebagai pembersih dan antiseptik, tetapi juga membantu mempercepat kerja epitelisasi. Kandungan minyak atsiri yang menyimpan kavikol dan fenol juga berperan sebagai antimikroba, antibakteri, dan disinfektan, yang mendukung proses penyembuhan luka dengan mengurangi risiko infeksi (Kusumawardhani dkk, 2015).

Menurut Widyawati dkk (2021) pemberian salep ekstrak daun sirih merah mampu mempengaruhi proliferasi sel akibat adanya bahan aktif minyak atsiri, tanin, saponin, flavonoid, alkaloid yang memiliki kandungan dalam salep ekstrak daun sirih merah. Salep adalah bentuk farmasi yang digunakan untuk penggunaan topikal pada kulit, baik itu dalam kondisi sehat, sakit, atau terluka. Menurut Lahagina dkk (2019), salep dapat dipakai dalam pengobatan berbagai masalah kulit baik berat maupun kronis. Sediaan salep yang berbahan lemak cocok digunakan agar kulit dan mukosa sehingga cepat diserap kulit dan gampang dibersihkan oleh air. Selain itu juga peran penting dalam pengobatan lokal pada kulit untuk melindungi luka dari infeksi serta memberikan efek pelembap untuk kulit (Kusumawardhani dkk, 2015).

Salep Gentamicin merupakan antibiotik yang efektif melawan infeksi yang disebabkan oleh bakteri seperti *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, dan

Serratia. Gentamicin memiliki efek terapeutik dan farmakologi yang meliputi pengobatan untuk kondisi seperti meningitis, endokarditis, infeksi saluran kemih, infeksi mata (*ocular*) dan telinga (*otitis*), serta infeksi pada luka kulit (Malani dkk, 2000).

MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen laboratorik dengan menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) yang terdiri dari empat kelompok yang berbeda. Kelompok perlakuan terdiri dari : K- : Tikus (*Wistar*) Jantan yang telah dilakukan insisi dan dijahit pada bagian kulit tanpa pemberian salep ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocantum*). K+ : Tikus (*Wistar*) Jantan yang telah dijalankan insisi juga dijahit pada bagian kulit yang sudah dipemberikan salep Gentamicin. P1 : Tikus (*Wistar*) Jantan yang telah dijalankan insisi dan dijahit pada bagian kulit dengan pemberian salep ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocantum*) dengan konsentrasi 30%. P2 : Tikus (*Wistar*) Jantan yang telah dijalankan insisi dan dijahit pada bagian kulit dengan pemberian salep ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocantum*) dengan konsentrasi 45%.

Perhitungan jumlah hewan coba yang dipakai pada penelitian ini berdasarkan rumus Federer, yaitu : $(n-1) \geq 15$. Perhitungannya sebagai berikut : $(n-1) \geq 15 = 4(n-1) \geq 15 = 4n - 4 \geq 15 = 4n \geq 19 = n \geq 19 : 4 n = 5$ ekor. Keterangan : n (ulangan).

Alat yang dipakai pada penelitian yaitu botol tabung, batang pengaduk, kandang tikus berserta makanan dan air, spuit 1cc, sarung tangan, masker, timbangan elektronik, rotary evaporator, waterbath, oven, pinset, needle holder, benang jahit silk dengan ukuran 3,0 , jarum jahit, clipper, pinset, scapel, blade, groove director, pot salep, gelas ukur, timbangan, saringan, kapas, batang pengaduk, sarung tangan, masker, alat tulis. Serta bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu Tikus (*Wistar*) Jantan 20 ekor, simpisia daun sirih, vaseline album, etanol 96% , anestesi ketamin, anestesi atropin, anestesi acepromacin, salep gentamicin.

Pembuatan salep ekstrak daun sirih merah dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas

Airlangga. Penyediaan, pengadaan, dan pemberian perlakuan pada hewan coba dilakukan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Penelitian ini dilaksanakan selama satu bulan pada bulan Januari 2024.

Variabel yang diamati dari penelitian yaitu variable bebas : salep ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocantum*). Variable kendali : Tikus (*Wistar*) Jantan berusia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200gr. Variable terikat : kekeringan luka jahitan (*eksudat*) dan kemerahan luka (*eritema*).

Pengamatan dilakukan dengan cara mengukur waktu penyembuhan luka pada setiap kelompok perlakuan dan kontrol. Parameter penelitian ini mencakup pengamatan kekeringan luka jahitan (*eksudat*) dan kemerahan luka (*eritema*) menggunakan sistem skoring. Kondisi klinis luka dikategorikan ke dalam 5 skor nilai berdasarkan modifikasi penilaian dari Marti, dkk (2017).

Tabel 3. 1 Skoring Eritema

Parameter	Skor	Keterangan
Kemerahan (<i>Eritema</i>)	0	Tidak terdapat tanda-tanda peradangan atau infeksi. Luka operasi telah sembuh dengan baik; area insisi tidak lagi terlihat, tidak ada luka terbuka, dan tidak ada eksudat berupa keropeng atau kerak kering.
	1	Masih ada eritema lokal pada seperempat bagian dari ¼ area insisi tersebut.
	2	Terdapat eritema lokal di ½ area insisi

	3	Terdapat eritema di ¾ area insisi
	4	Terdapat eritema di sepanjang area insisi

Tabel 3. 1 Skoring Eksudat

Parameter	Skor	Keterangan
Cairan (<i>Eksudat</i>)	0	Tidak ada tanda-tanda peradangan atau infeksi. Luka operasi telah sembuh sepenuhnya; area insisi tidak lagi terlihat, tidak ada luka terbuka, dan tidak ada eksudat seperti keropeng atau kerak kering.
	1	Mungkin masih terdapat eksudat basah atau kering
	2	Terdapat eksudat, baik dalam bentuk basah atau kering, yang terlihat di seperempat bagian dari area insisi tersebut.
	3	Terdapat eksudat basah di ¾ area insisi
	4	Terdapat eksudat basah atau nanah yang terlihat sepanjang insisi tersebut.

HASIL.

Penelitian ini memiliki tujuan mengeksplorasi efektivitas ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dalam bentuk salep

sebagai antibiotik alami untuk menyembuhkan luka jahitan pada tikus putih galur Wistar. Penelitian akan menggunakan salep ekstrak daun sirih merah dengan dua konsentrasi berbeda, yaitu 30% dan 45%. Fokus utama penelitian ini adalah untuk mengamati bagaimana salep tersebut mempengaruhi eksudat (kekeringan luka) dan eritema (kemerahan) pada luka jahitan tikus putih galur Wistar.

Berdasarkan rata-rata eritema dan eksudat luka jahitan pada tikus putih galur Wistar sebagai berikut :

Tabel 4. 4 Rata-rata dan standart deviasi eksudat dan eritema

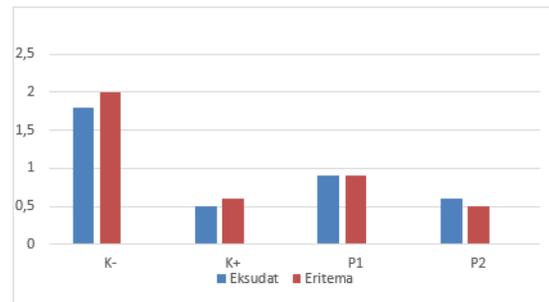
Perlakuan	Mean ± std.Deviation Eksudat	Mean ± std.Deviation Eritema
K-	1,80 ± 1,25 ^b	2,00 ± 1,22 ^b
K+	0,50 ± 0,00 ^a	0,60 ± 0,22 ^a
P1	0,90 ± 1,19 ^{ab}	0,90 ± 0,65 ^a
P2	0,60 ± 0,41 ^{ab}	0,50 ± 0,35 ^a

Ket : Notasi yang beda memperlihatkan perbedaan yang nyata (P < 0,05).

Data diperoleh pada penelitian yaitu efektivitas salep ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocantum*) sebagai antibiotik alami. Kelompok pertama sebagai (K-) adalah tikus yang sudah dilaksanakan insisi dan dijahit pada bagian kulit tanpa pemberian salep ekstrak daun sirih merah. Kelompok kedua sebagai (K+) adalah tikus yang telah dilakukan insisi dan dijahit pada bagian kulit pemberian salep Gentamicin. Kelompok ketiga sebagai (P1) adalah tikus yang dilakukan insisi dan dijahit pada bagian kulit menggunakan pemberian salep ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 30%. Kelompok keempat sebagai (P2) adalah tikus yang telah dilakukan insisi dan dijahit pada bagian kulit dengan pemberian salep ekstrak daun sirih merah dengan konsentrasi 45%. Hasil pada penelitian yang telah di lakukan menunjukkan bahwa pada skor eksudat kelompok perlakuan P1 dan P2 tidak beda nyata dengan K- dan K+, sedangkan pada

skor eritema K-, K+, P1, P2 beda nyata diantara perlakuan P < 0,05.

Uji statistik menggunakan kruskal wallis setiap tingkat eksudat luka jahitan sig 0,030 sedangkan pada skor eritema luka jahitan sig 0,020, karena P < 0,05 maka terdapat perbedaan yang nyata. Grafik tingkat eksudat dan eritema luka yang sudah dipakaikan salep ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocantum*) dapat dilihat pada gambar 4.4



Gambar 4. 4 Grafik rata-rata tingkat eksudat dan eritema

Rata-rata nilai eksudat dan eritema yang tertinggi terdapat pada tikus yang tidak diberikan perlakuan yaitu K- dengan nilai eksudat 1,80 dan eritema 2,00. Rata-rata tingkat eksudat dan eritema terendah terdapat pada tikus yang diberikan perlakuan yaitu K+ dengan nilai eksudat 0,50 dan eritema 0,60 dan P2 dengan nilai eksudat 0,60 dan eritema 0,50. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok tanpa perlakuan K-, kelompok perlakuan pemberian salep Gentamicin K+, kelompok perlakuan pemberian salep ekstrak daun sirih merah 30% P1, kelompok perlakuan salep ekstrak daun sirih 45% P2 bahwa perlakuan ini signifikan dan berbeda nyata karena (P < 0,05), untuk selanjutnya dilakukan uji mann-whitney untuk melihat perbedaan dari setiap perlakuan. Hasil analisis metode Mann-Whitney digunakan untuk mengetahui bedanya antara perlakuan dengan dosis salep ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocantum*) dengan salep Gentamicin, dan tanpa perlakuan. Hasil untuk eksudat memberikan hasil K-, K+, P1, P2 menunjukkan adanya perbedaan secara signifikan, misalnya K- dan K+, K- dan P1, K- dan P2, K+ dan P1, K+ dan P2, P1 dan P2 menunjukkan (Asymp. Sig) P < 0,05, hasil untuk eritema memberikan hasil K-, K+, P1, P2

menunjukkan adanya perbedaan secara signifikan, misalnya K- dan K+, K- dan P1, K- dan P2, K+ dan P1, K+ dan P2, P1 dan P2 menunjukkan (Asymp. Sig) $P < 0.05$, maka hipotesis yang diperoleh adalah H_0 ditolak, menunjukkan tidak ada perbedaan efektivitas yang signifikan dan H_1 diterima yang artinya terdapat perbedaan efektivitas signifikan.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data yang diperoleh dari perhitungan dengan Kruskal-Wallis Test, diperoleh nilai ($P < 0,05$) dengan H_0 ditolak dan H_1 diterima. Proses hilangnya eksudat dan eritema pada masa kesembuhan luka pada fase inflamasi yang mana merupakan tahap pertama respon perlindungan yang timbul karena adanya cedera atau respon dari tubuh untuk memusnahkan, mengurangi, atau membatasi (fokus) baik agen pencedera maupun jaringan yang terluka (Hasanah dkk, 2011). Adapun tanda-tanda kulit yang mengalami inflamasi diantaranya kemerahan (*rubor*), terasa panas (*color*), kebengkakan (*tumor*), sakit atau nyeri (*dolor*), dan fungsi organ terganggu (*function laesa*) (Kusumastuti, 2014).

Proses inflamasi adalah pecahnya pembuluh darah dan pembuluh limfatik yang menyebabkan vasokonstriksi dan hemostasis, mulanya darah akan mengisi luka, dan kontak dengan kolagen akan menyebabkan trombosit mengalami degranulasi dan membentuk bekuan yang mengikat tepi luka menjadi satu, proses ini menyebabkan sel mast mensekresi prostaglandin dan dikirim ke area yang cedera. Hal ini menyebabkan vasodilatasi atau pelebaran pembuluh darah dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang disebabkan oleh pembentukan kinin, histamin, dan prostaglandin, proses ini berlangsung selama 60 menit dan mengakibatkan pembengkakan serta nyeri di luka (Hidayati, 2014). Menurut Widiastuti (2015), tahapan fase inflamasi terbentuk di hari 0-5 setelah cedera. Namun penelitian ini ketika dilakukan pengambilan data hari ke-7 perlakuan K- masih terjadi inflamasi di sepanjang area luka jahitan, sedangkan perlakuan K+, P1, P2 hanya terjadi inflamasi lokal.

Pengamatan yang dilaksanakan di hari ke-7 pada perlakuan K- menunjukkan adanya

eksudat dan eritema pada luka jahitan yang artinya masih terjadi inflamasi, sedangkan perlakuan K+, P1, P2 menunjukkan hanya terjadi inflamasi lokal, Pengamatan yang dilakukan di hari ke-14 pada perlakuan K- menunjukkan masih adanya eksudat dan eritema pada luka jahitan yang artinya masih terjadi inflamasi, perlakuan K+ dan P2 tidak menunjukkan adanya eritema dan eksudat dimana bulu sudah tumbuh menutupi luka sehingga luka tidak terlihat lagi, sedangkan perlakuan P1 masih menunjukkan hanya terjadi inflamasi lokal

Berdasarkan tabel nilai rata-rata eksudat (tabel 4.4) menunjukkan bahwa tidak bedaa nyata antara P1, P2 dan pada K-, K+. Lama kesembuhan luka yang terdapat pada skor eksudat dapat terjadi karena kurangnya konsentrasi atau jumlah kandungan dalam ekstrak belum memberikan efek antiinflamasi yang cukup tinggi untuk luka yang mengeluarkan eksudat karena kemampuan ekstrak berkaitan dengan reseptor menurun (Sukmawati dkk, 2015). Hal tersebut sesuai dengan pernyataan diatas dikarenakan eksudat pada luka jahitan menunjukkan tidak berbeda $P < 0,05$.

Berdasarkan nilai rata-rata eritema (tabel 4.4) menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan pada K-, K+, P1, dan P2. Pada kelompok K- yang tidak diberikan keistimewaan sehingga menunjukkan nilai rata-rata parameter lebih tinggi dari pada kelompok K+ yang diberikan salep Gentamicin, hal ini disebabkan kandungan dalam salep Gentamicin dapat mengurangi inflamasi pada luka, Salep Gentamicin adalah salah satu jenis antibiotik aminoglikosida yang memiliki cakupan antimikroba yang luas dan efektif melawan infeksi yang disebabkan oleh bakteri Staphylococcus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, dan Serratia. (Tjay dan Rahardja, 2007).

Berdasarkan nilai rata-rata eritema (tabel 4.4) menunjukkan kelompok P1 dan P2 kesembuhan menggunakan salep ekstrak daun sirih merah hampir menyamai dengan dengan kesembuhan kelompok K+ yang menggunakan salep paten gentamicin terutama kelompok perlakuan P2 dan K- yang kesembuhannya hampir sama, hal ini yang sesuai dengan pernyataan Saroja dkk (2012) yang mana daun

sirih merah bisa menyembuhkan banyak jenis penyakit. Saponin yang juga terkandung dalam daun sirih merah, memiliki sifat mirip deterjen yang diyakini dapat berinteraksi dengan membran lipid seperti fosfolipid, yang merupakan prekursor dari prostaglandin, mediator peradangan. Minyak atsiri memiliki peran dalam efek antiinflamasi dengan cara menghambat agregasi platelet sehingga pembentukan tromboksan terhalangi (Fauzia dkk, 2017). Tanin memiliki sifat antibakteri dan astringen. Pada konsentrasi rendah, tanin dapat mengurangi pertumbuhan dari bakteri. Namun tanin memberi dampak antibakteri memakai cara mengkoagulasi atau menggumpalkan protoplasma bakteri melalui pengikatan yang stabil dengan protein bakteri.

Saponin, mirip dengan deterjen, memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan membran lipid seperti fosfolipid. Minyak atsiri berperan dalam mengurangi efek peradangan dengan cara menghambat agregasi platelet, sehingga pembentukan tromboksan terhambat (Fauzia dkk, 2017). Tanin memiliki sifat antibakteri dan astringen. Pada konsentrasi rendah tanin memiliki sifat yang mengurangi pertumbuhan bakteri. Namun pada konsentrasi tinggi, tanin memberikan efek antibakteri dengan cara mengkoagulasi atau menggumpalkan protoplasma bakteri melalui ikatan yang stabil dengan protein bakteri (Rekha dkk, 2014).

Menurut Indraswary (2014), konsentrasi saponin yang terlalu tinggi dapat meningkatkan permeabilitas membran sel, yang dapat menyebabkan kematian sel. Flavonoid adalah gugus polifenol yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan berperan sebagai antioksidan untuk melindungi sel dari oksidasi dan kerusakan oleh radikal bebas. Pengaruh flavonoid sebagai antioksidan dapat mendukung aktivitas antiinflamasi pada flavonoid (Pradita, 2017). Efek antioksidan akan semakin besar jika senyawa flavonoid dalam ekstrak sangat banyak (Dewi dkk, 2018). Hal tersebut sesuai dengan parameter eksudat pada tabel 4.4 kelompok perlakuan P1 dan P2 menunjukkan tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok perlakuan K- dan K+, sedangkan pada parameter eritema menunjukkan bahwa adanya perbedaan nyata secara signifikan pada kelompok K-, K+, P1 dan P2.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang sudah membahas mengenai efektivitas ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dalam bentuk salep pada tikus putih galur *Wistar*, disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun sirih merah pada konsentrasi 45% memiliki potensi sebagai alternatif pengobatan antibiotik alami untuk mempercepat proses penyembuhan luka jahitan. Secara makroskopis, efeknya hampir sama dengan penggunaan salep paten Gentamicin Sulfat.

REFERENSI

- Adiyati, P.N. 2011. *Berbagai jenis ektoparasit pada hewan coba tikus putih strain Sprague Dawley (Rattus norvegicus)*. Fakultas Kedokteran Hewan : Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Agoes, G. 2008. *Perkembangan Sediaan Farmasi*. Bandung: ITB-Pers.
- Angel PG., Kalangi S., Wangko S. 2014. *Deskripsi Proses Peradangan Luka Postmortem pada Hewan Percobaan*. Jurnal e-Biomedis (eBM), Volume 2, Nomor 3, November 2014.
- Anief, M. 2013. *Ilmu Peracikan Obat: Teori dan Praktek*. Pers Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Ardra. 2012. *Anatomi Kulit*. Diakses 20 Desember 2016.
- Arief, M. 2007. *Farmasi*. Yogyakarta: UGM Pers.
- Beon, A.S., & Leki, KGB. 2017. *Identifikasi Komponen Fitokimia pada Ekstrak Daun Sirih Merah (Piper crocatum)*. STIKes Citra Husada Mandiri Kupang.
- Dewi, dkk., 2018. *Kandungan Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Pleurotus ostreatus*. Rona Teknik Pertanian 11(1): 1-11.
- Dobbelaere, A., Schuermans, N., Smet, S., Van Der Straetan, C., Victor, J. (2015). *Studi perbandingan pembalut luka pasca operasi yang inovatif setelah artroplastik lutut total*. Acta Orthopedica Belgica, 81(3), hal.454-61.

- Duryatmo, S., 2005, *Sirih Merah Menolak Amputasi*. Tanggal Akses 1 Januari 2012.
- Fauzia, R.R., Siti, P.W., Imas, S. 2017. *Uji Efektivitas Salep Ekstrak Rimpang Lengkuas (Kaempferia galanga L) Sebagai Anti Inflamasi Terhadap Luka Sayatan pada Tikus Jantan*. Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi. 2(3): 104-114.
- Fitria, L., dan Sarto, M, 2014. *Profil hematologi tikus wistar jantan dan betina (Rattus Norvegicus Berkenhout, 1769) umur 4, 6 dan 8 minggu*. Biogenesis. Jilid 2, No.2 : 94 – 100.
- Hasanah, A.N., Fikri, N., Ellin, F., Ade, Z. 2011. *Analisis kandungan minyak atsiri dan uji aktivitas anti inflamasi ekstrak rimpang kencur (Kaempferia galanga L)*. Jurnal Matematika dan Sains. 16(3): 107-112.
- Indraswary, R. 2014. *Pengaruh konsentrasi topikal buah adas (Foeniculum vulgare Mill.) terhadap penyembuhan epitel luka labial gingiva pada tikus Sparague Dawley secara in vivo*. [Tesis]. Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Islam Sultan Agung. Semarang.
- Ismail. 2009. *Luka dan pengobatannya*. [http://www.scribd.com/doc/merawat luka](http://www.scribd.com/doc/merawat_luka) (diakses 26 November 2010).
- Kalangi, S.J.R. 2013. *Histofisiologi Kulit*. Jurnal Biomedik (JBM) 5(3): s12-20.
- Kartika, A., Siregar, H., dan Fuah, A, 2013. *Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (Rattus norvegicus) Dan Mencit (Mus musculus) Di Fakultas Peternakan IPB*. Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan, 1 (3), 147-148.
- Khulgi, M.A., 2017. *Perbandingan Waktu Penyembuhan Luka Savat Mencit Mus musculus Dengan Ekstrak DaunT H Mia (Camellia sinensia) Dan Daun Pegagan (Centella asiatica)*. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang.
- Kimura, Y., M. Sumiyoshi, K. Kawahira dan M. Sakanaka. 2006. *Pengaruh Saponin Ginseng yang Diisolasi dari Akar Ginseng Merah terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Mencit*. Jurnal Farmakologi Inggris. 148: 860-870.
- Kusumastuti, E.dkk., 2014. *Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (Hibiscus sabdariffa) (studi in vivo pada Tikus Wistar)*. Fakultas Kedokteran Gigi. Universitas Gadjja Mada. 21(1): 13-19.
- Kusumawadhani, A. D., Kalsum, U., Rini, I. S. 2015. *Pengaruh Sediaan Salep Ekstrak Daun Sirih (Piper betle Linn.) terhadap Jumlah Fibroblas Luka Bakar Derajat IIA pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar*. Majalah Kesehatan FKUB. Jilid 2, Nomor 1 : 16-28.
- Lahagina, J. C. G., Yamlean, P. V. Y., Supriati, H. S. 2019. *Pengaruh pembuatan salep ekstrak daun afrika (vernonia amygdalina) dengan basis hidrokarbon dan absorsi terhadap penyembuhan luka bakar pada kelinci (oryctolagus cuniculus)*. universitas sam ratulangi. Jilid 8 Nomor 1.
- Liddle, C. 2013. *Perawatan pasca operasi 1: prinsip pemantauan pasien pasca operasi*. Waktu Keperawatan, 109(22), hal.24-24.
- Malani, PS, Raj, HA, Jain, VC, Patel, BM 2000. *Gentamisin Sulfat: Tinjauan Terkini Metode Analitik*. Perguruan Tinggi Farmasi Shree Dhanvantary. Gujarat. India.
- Malhotra, R & Walia, G.A. 2015. *Kajian Faktor-faktor yang Mempengaruhi Infeksi Luka Pasca Operasi*. Int J Com Kesehatan dan MedRes 2015; 1(1), hal.17-21.
- Marti, S., Genswein, KSS, Janzen, ED, Melendez, DM, Gellaty, D., Pajor, EA. 2017. *Penggunaan agen penyembuhan topikal pada luka skrotum setelah operasi pengebirian pada anak sapi yang disapih*. Jurnal Kedokteran Hewan Kanada. 58:1081-1085.
- Menke, N.B., K.R. Ward, T.M. Witten, D.G. Bonchev, R.F.Diegelmann. 2007. *Gangguan penyembuhan luka*. Klinik Dermatol. 25:19-25.
- Mescher, AL 2014. *Histologi Dasar Junqueira edisi ke-12*. H.Hartanto. ed., Jakarta: EGC.
- Mursito, B.2004. *Tampil Percaya Diri Dengan Ramuan Tradisional*. Jakarta : Penebar Swadaya.

- Orsted, HL, DK Keast, J. Kuhnke, P. Armstrong. 2010. *Rekomendasi Praktik Terbaik untuk Pencegahan dan Penatalaksanaan Luka Bedah Terbuka*. Perawatan Luka Kanada. 8(1): 189-97.
- Palumpun, E.F., A.A.G.P. Wiraguna, W. Pangkahila. 2017. *Pemberian ekstrak daun sirih (Piper betle) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblas dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka pada tikus jantan galur Wistar (Rattus norvegicus)*. Jurnal e-Biomedik (eBm) 5(1).
- Pastar, I., A.G. Nusbaum, J. Gil, S.B. Patel, J. Valdes, O. Stojadinovic, L.R. Plano, M. Tomic-Canic dan S.C. Davis. 2013. *Interaksi Staphylococcus aureus USA300 Resisten Metisilin dan Pseudomonas aeruginosa pada Infeksi Luka Polimikroba*. PloS SATU 8(2): e56846.
- Patel, S. 2010. *Infeksi Luka*. Esensi Luka, 5: 40-47.
- Perdanakusuma D. S. 2007. *Anatomi Fisiologi Kulit dan Penyembuhan Luka*. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Profil tanaman, piper ornatum N.E.Br. 2012. *Departemen Pertanian Amerika Serikat (USDA), Layanan Konservasi Sumber Daya Alam*. diunggah 6 September 2012.
- Pradita, C. D. 2017. *Uji Efek Antinflamasi Dekokta Kulit Alpukat (Persea americana Mill.) pada Mencit Jantan Galur Swiss Terinduksi Karagenin*. [Skripsi]. Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta.
- Pramitaningastuti, A.S., Ebta, N. A. 2017. *Uji Efektivitas Antinflamasi Ekstrak Etanol Daun Srikaya (Annona squamosa. L) terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. Jurnal ilmiah farmasi. 13(1): 8-14.
- Purnama, H., Sriwidodo., Ratnawulan, S. 2017. *Review sistematik: proses penyembuhan dan perawatan luka*. Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran. Jilid 15 No 2 : 251-258.
- Rachmawaty, F.J., Mahardina, D.A.C., Nirwani, B., Nurmasitoh, T., Bowo, E.T. 2016. *Manfaat Sirih Merah (Piper crocatum) sebagai Agen Anti Bakteri terhadap Bakteri Gram Positif dan Bakteri Gram Negatif*. JKKI : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia, 1(1), 12–20.
- Rekha, V.P.B., Kollipara, M. Gupta, B.R.S.S.S., Bharath, Y., Pulicherla, K.K. 2014. *Tinjauan tentang Piper betle L.: Reservoir obat yang menjanjikan dari alam*. Jurnal Etnomedis Amerika 1(5):276-289.
- Retnowati Y., Bialangi N., Posangi N.W. 2011. *Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus aureus Pada Media Yang Diekspos Dengan Infus Daun Sambiloto (Andrographis panikulata)*. Saintek. 6(2).
- Saroja, M., Santhi, R., Annapoorani, S. 2012. *Aktivitas Penyembuhan Luka Fraksi Flavonoid Cynodon dactylon pada Tikus Swiss Albino*. Jurnal Penelitian Internasional Farmasi. 3(2): 230-231.
- Saygo, W. 2017, *Porensi-Daletyne Terhadap Epitelisasi Luka pada K-91 , 68 yang Dinfeksi Bakteri MRSA*. Jurnal Biosains Pascasarjana, 19(1), 68.
- Sengupta, P, 2013. *Tikus laboratorium: Mengaitkan umurnya dengan umur manusia*. Jurnal Internasional Pengobatan Pencegahan. 4(6): 624–630.
- Silalahi, K.I., Munthe, D.S., Suchahyo, D., Saragih, N.P. 2022. *Faktor-faktor yang mempengaruhi lama penyembuhan luka DM*. Jurnal Keperawatan jiwa. Fakultas Keperawatan dan Kebidanan. Universitas Prima Indonesia. Jilid 10(3).
- Sinto, L. 2018. *Bekas luka hipertrofik dan keloid: patofisiologi dan penatalaksanaan*. Jurnal CDK260 vol.45. Klinik Gracia, Bogor.
- Sudewo, B. 2005. *Basmi penyakit dengan sirih merah*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Sukmawati., Yuliet., Ririen, H. 2015. *Uji Aktivitas Antiinlamasi Ekstrak Etanol Daun Pisang Ambon (Musa paradisiaca L.) terhadap Tikus Putih (Rattus Norvegicus L.) yang Diinduksi Karagenan*. Jurnal Farmasi. 1(2): 126-132.
- Suriadi, 2004. *Perawatan Luka*. Edisi 1, Sagung Seto, Jakarta, 5-10.

- Sutawijaya, B.G. 2009. *Gawat Darurat Panduan Kesehatan Wajib di Rumah Anda*. Penerbitan Aulia. Yogyakarta.
- Tjay,T.H., Rahardja, K. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Edisi Ke-6, 262, 269-271, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Venita., Budiningsih, Y. 2014. *Forensik pada Kasus Perlukaan (Traumatologi)*. Dalam C. Tanto dkk., eds. *Kapita Selekta Kedokteran Jilid II*. Jakarta: Media Aesculapius, hal. 888–891.
- Wardani L. P. 2009. *Efek penyembuhan luka bakar gel ekstrak etanol daun sirih (Piper betle) pada kulit punggung kelinci*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Widiastuti, I.G.A.A. 2015. *Ekstrak Pasta Ubi Jalar Ungu (Ipomea batatas L) Mempercepat Angiogenesis dan Meningkatkan Jumlah Fibroblas Soket Mandibula Pada Penyembuhan Luka Pasca Pencabutan Gigi Marmut Jantan (Cavia Cobaya)*. [Skripsi]. Universitas Udaya.
- Widyawati, R., Yunani, R., Kasy, F., Pratama, J.W.A. 2021. *Efektivitas salep ekstrak daun sirih merah (Piper Crocantum) terhadap luka insisi pada tikus putih (Rattus Norvegicus)*. *Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan*. Jil.11 No.2.
- Wintoko, R., Yudika, A.D.N. 2020. *Manajemen terkini perawatan luka*. Fakultas Kedokteran Universitas lampung. Jilid 4 No.2 : 183-189.
- Wolfenshon., Lloyd. 2013. *Buku Pedoman Pengelolaan dan Kesejahteraan Hewan Laboratorium*. edisi ke-4. Wiley-Blackwell : Sussex Barat, 234.