

**SK dan Laporan Hibah Kompetitif Nasional
Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi
(PDUPT) DRPM Tahun 2018**



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN
LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

Jl. Dr. Suparno Grendeng Purwokerto 53122 Telp/Fax (0281) 625739
Website : lppm.unsoed.ac.id dan email : lppm_unsoed@yahoo.co.id

KEPUTUSAN

**KETUA LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN**

Nomor : Kept.1633/UN23.14/PN.01.00/2018

Tentang

PELAKSANA PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN TAHUN ANGGARAN 2018

**KETUA LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN**

- Menimbang : a. bahwa perguruan tinggi mempunyai tugas menyelenggarakan pendidikan, penelitian, dan pengabdian kepada masyarakat;
- b. bahwa untuk memenuhi kualitas dan kuantitas penelitian di Universitas Jenderal Soedirman, maka perlu dilakukan penelitian secara kompetitif dan memenuhi standar mutu
- c. Bahwa untuk itu perlu diangkat pelaksana Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi dengan Surat Keputusan Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Jenderal Soedirman.
- Mengingat : 1. Undang-undang RI Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara;
2. Undang-undang RI Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional;
3. Undang-undang RI Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
4. Peraturan Pemerintah RI Nomor 17 Tahun 2010 jo Nomor 66 Tahun 2010 tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan;
5. Keputusan Presiden Republik Indonesia Nomor 195 Tahun 1963 jo Kept. Menteri PTIP No. 153 Tahun 1963 tentang Pendirian Unsoed;
6. Peraturan Menteri Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 28/2017 tanggal 10 April 2017 tentang Statuta Universitas Jenderal Soedirman;
7. Peraturan Menteri Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 10 Tahun 2016 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unsoed jo Nomor 23 Tahun 2017 tanggal 3 Maret 2017;
8. Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan RI Nomor 99/MPK.A4/KP/2014 tanggal 28 Maret 2014 tentang Pengangkatan Dr. Ir. Achmad Iqbal, M.Si sebagai Rektor Universitas Jenderal Soedirman Periode 2014 - 2018 ;
9. SK Rektor Unsoed No. Kept. 115/UN23/KP.02.02/2015 tanggal 4 Februari 2015 tentang Pemberhentian dan Pengangkatan Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat periode 2015-2019;
10. Peraturan Menteri Keuangan RI Nomor 86/PMK.02/2017 tanggal 5 Juli 2017 tentang Standar Biaya Keluaran (SBK) Tahun Anggaran 2018;

11. Kontrak Penelitian Tahun 2018 antara Direktur Riset dan Pengabdian Masyarakat, Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi dengan Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Unsoed Nomor 059/SP2H/LT/DRPM/2018.

MEMUTUSKAN

- Menetapkan : KEPUTUSAN KETUA LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN TENTANG PELAKSANA PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN TAHUN ANGGARAN 2018.
- KESATU : Menugaskan kepada dosen yang namanya tercantum dalam lampiran keputusan ini untuk melaksanakan penelitian yang judul, biaya, waktu dan tugas dalam penelitian masing-masing termaktub dalam surat keputusan ini selanjutnya disebut "Peneliti"
- KEDUA : Dalam melaksanakan tugasnya "Peneliti" membuat laporan dan bertanggungjawab kepada Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Universitas Jenderal Soedirman.
- KETIGA : Penelitian dilakukan selama 9 (sembilan) bulan mulai 20 Februari 2018 sampai dengan 15 Nopember 2018
- KEEMPAT : Biaya pelaksanaan penelitian di bebaskan kepada DIPA Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi.
- KELIMA : Keputusan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Purwokerto
Pada tanggal, 12 Februari 2018



NIP. 19600505198501 1 002

Lampiran : Surat Keputusan Ketua LPPM Universitas Jenderal Soedirman
 Nomor Kept. :1633/UN23.14/PN.01.00/2018 tanggal 12 Februari 2018
 Pelaksana Dasar Unggulan Perguruan Tinggi
 Universitas Jenderal Soedirman Tahun Anggaran 2018

No	Personalia	Jabatan	Judul Penelitian	Dana Disetujui (Rp)	Biaya Tambahan (Rp)	Fakultas
1	Dr. Dra. Sorta Basar Ida Simanjuntak, M.Si. Drs. Indarmawan, M.S Hana, S.Si., M.Si	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pakan <i>Suplementasi Spirulina platensis</i> dan <i>Chlorella vulgaris</i> pada Ikan Gurami (<i>Osphronemus gouramyLac.</i>): Aktivitas <i>Enzim Digesti</i> , <i>Performa</i> Pertumbuhan dan Imunitas	90,000,000	5,000,000	Biologi
2	Dr. Agus Nuryanto , S.Si, M.Si Dra. Dian Bhagawati, M.Si Drs. Kusbiyanto, M.Si	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Diversitas dan Status Konservasi Ikan Hias Tangkapan dari Wilayah PerairanPantai Selatan Jawa	89,250,000		Biologi
3	Dr. Drs. Nurtjahyo Dwi Sasongko Dra. Siti Samiyarsih , M.Si Nettyani Naipospos, S.Si., M.Si.	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Perakitan Tanaman Kecipir: 1. Seleksi Masa Tanaman Kecipir Sebagai Sumber Minyak Makan Menggunakan Metode Setengah Biji	65,244,000		Biologi
4	Dr. Rahab. S.E., M.Sc. Dra. Suci Indriati, M.Si Drs. Sudjono, M.Si., Ak Dr. Adhi Iman Sulaiman, M.Si	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pengembangan Model Perilaku Adaptif Pelaku UMKM Batik Banyumas	41,766,000		Ekonomi dan Bisnis
5	Dr. Abdul Aziz Nasihuddin, SH, MM,MH Sri Wahyu Handayani, M.H	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I	Klasifikasi Dan Formulasi Produk Hukum Daerah Menurut Asas Kesesuaian Jenis, <i>Hierarki</i> Dan Materi Muatan Perundang-Undangan	105,000,000	20,000,000	Hukum
6	Dr.Tedi Sudrajat, S.H. M.H Dr. Siti Kunarti, S.H., M.Hum. Sri Hartini, S.H., M.H	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Penguatan Pola Promosi Jabatan Pegawai Negeri Sipil Berbasis Sistem Merit (Studi Di Jawa Tengah)	60,375,000		Hukum

7	Farida Nuryantiningih, S.S., M.Hum Daryanto, S.Pd., M.Si Erwita Nurdiyanto, M.A	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Eksplorasi Nilai-Nilai Kesantunan Berbahasa Dalam Tingkat T tutur Bahasa Jawa Sebagai Basis Pendidikan Karakter	70,000,000		Ilmu Budaya
8	Yunita Sari, Ph.D, Ners Iwan Purnawan, S.Si, M.Kep Agis Taufik, M.Kep, Ners	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pengaruh <i>Gel Aloe Vera</i> Terhadap Fase Inflamasi, Proliferasi, Dan Maturasi Pada Luka Diabetes (Eksperimen Pada Tikus Diabetes)	105,000,000	20,000,000	Ilmu Kesehatan
9	Mekar Dwi Anggraeni, S.Kep, Ners, M.Kep., Ph.D Amin Fatoni, S.Si, M.Si, Ph.D Rahmi Setiyani	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pengembangan Metode Deteksi Dini Anemia <i>non-invasive</i> pada Ibu Hamil Menggunakan Kamera <i>Smartphone</i>	70,000,000		Ilmu Kesehatan
10	Dr. Saryono, M.Kes Dr. Warsinah, Apt, M.Si Ns. Atyanti Isworo, S.Kep., M. Kep., Sp.KMB	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Mekanisme Aksi Anti inflamasi Seduhan Biji Kurma Melalui Pengaturan Transduksi Signal Dengan Pendekatan <i>Biomolekuler</i>	89,250,000		Ilmu Kesehatan
11	Eka Prasasti Nur Rachmani, S.Si, Apt, M.Sc. Tuti Sri Suhesti S.Si, Apt, M.Sc. Drs. Sunarto, M.P	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Karakterisasi Dan Penentuan Mutu Fraksi Herba Sambiloto Sebagai Bahan Obat Terstandard Terhadap Penurunan <i>Hipergli kemia</i>	40,250,000		Ilmu Kesehatan
12	Dr. Lantip Rujito, M.Si.Med Dr. Qodri Santosa, S.Ked, Sp.A, M.Si.Med dr. Ariadne Tiara Hapsari, S.Ked, Sp.A, M.Si.Med Dr. Fitranto Arjadi, S.Ked, M.Kes	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II Anggota Peneliti III	<i>Bio-genetik Marker</i> Komplikasi Klinis Pasien <i>Thalassemia</i> di Banyumas	153,538,000		Kedokteran
13	Amin Fatoni, S.Si, M.Si, Ph.D Dr. Abdullah Nur Aziz, M.Si Mekar Dwi Anggraeni, Ph.D, M.Kep, Ners	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pengembangan <i>Biosensor Glukosa</i> Berbasis <i>Cryogel</i> Kitosan menggunakan Detektor Warna Ekonomis secara <i>Real-time</i>	90,000,000	20,000,000	MIPA
14	Dr. Idha Sihwaningrum Sri Maryani, S.Si, M.Si., Ph.D Dra. Ari Wardayani M.Si	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Estimasi untuk Operator Integral <i>Fraksional</i> di Ruang Bertipe <i>Morrey</i> atas Hipergrup Komutatif	57,750,000		MIPA

15	Dr. Mashuri, S.Si., M.Si. Rina Reorita, S.Si., M.Si. Dra. Agustini Tripena Br Surbakti, M.Si	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pengembangan Model Matematika Gelombang Air untuk Menentukan Karakteristik Gelombang Air Ekstrim yang Terjadi sebagai Upaya Pencarian Energi Terbarukan	55,000,000		MIPA
16	Poppy Arsil, S.TP., M.T., Ph.D. Dr. Ir. Kusmantoro Edy Sularso, MS Altri Mulyani, S.P, M.Sc.	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Strategi Penguatan Pangan Lokal Berdasarkan Preferensi Dan Motivasi Konsumer	90,000,000		Pertanian
17	Prita Sari Dewi, S.P, Ph.D Dr., Ir. Ponendi Hidayat, M.P Ida Widiyawati, M.Si	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pengaruh <i>Genotip, Mikronutrien</i> dan ZPT Pada Keberhasilan Kultur <i>Anther Jeruk (Citrus Sp.)</i> sebagai Bahan Pembentukan Tanaman <i>Haploid Ganda</i>	90,000,000		Pertanian
18	Dra. Erminawati, M.Sc., Ph.D Prof. Dr .Rifda Naufalin, S.P., M.Si Dr. Ike Sitoresmi Mulyo P., S.TP., M.Sc. Drs. Wuryatmo Akhmad Sidik, Grad.Dip.Sc., M.Sc., Ph.D	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II Anggota Peneliti III	Pengembangan sereh dapur (<i>Cymbopogon citratus</i>) Sebagai Pengawet Alami	65,800,000		Pertanian
19	Dr. Ir. Anisur Rosyad, M.S Ir. Triana Yuni Astuti, M.P Ratna Satriani, S.P, M.Sc.	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Peningkatan Efek Koperasi dan Sinergi Usaha Sebagai Strategi Pengembangan Usaha Anggota Pada Koperasi Peternak Sapi Perah "PESAT" Di Kabupaten Banyumas	90,000,000		Pertanian
20	Prof. Dr . Ismoyowati, S.Pt, M.P Ir. Ibnu Hari Sulistyawan, M.Sc drh. Diana Indrasanti, M. Biotech.	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Pola Penyebaran dan Deteksi Titer Anti bodi Avian Influenza (H5N1) pada Peternakan Itik di Indonesia	75,000,000	5,000,000	Peternakan
21	Dr.Triana Setyawardani, M.P Ir. Juni Sumarmono, M.P., Ph.D Ir. Mardiaty Sulistyowati, M.P	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Isolasi dan Karakterisasi Bakteri Asam Laktat Asal Kolostrom Susu Kambing Sebagai Kandidat Bakteriosin	98,000,000		Peternakan

22	Novie Andri Setianto, S.Pt., M.Sc., Ph.D Ir. Nunung Noor Hidayat, M.P Ir. Pambudi Yuwono, M.Sc.	Ketua Peneliti Anggota Peneliti I Anggota Peneliti II	Peningkatan Kemampuan Pemodelan Kualitatif Menggunakan Instrumen <i>Systems Archetypes</i> Sebagai Alat Bantu Penentuan Strategi Pengembangan Usaha Peternakan	90,000,000	20,000,000	Peternakan
----	--	---	---	------------	------------	------------



Ketua,
SUWARTO

NIP. 19600505198601 1 002

Kode>Nama Rumpun Ilmu : 371/Ilmu Keperawatan

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI**



**PENGARUH GEL ALOE VERA TERHADAP FASE INFLAMASI, PROLIFERASI,
DAN MATURASI PADA LUKA DIABETES (EKSPERIMEN PADA TIKUS
DIABETES)**

OLEH :

Yunita Sari S. Kep., Ns., MHS., Ph. D

NIDN 0019068101

Iwan Purnawan, S.Kep, Ns., M.Kep

NIDN 0005028003

Agis Taufik, M.Kep, Sp.Kep. KMB

NIDN 0027048701

Universitas Jenderal Soedirman

November Tahun 2018

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : PENGARUH GEL ALOE VERA TERHADAP FASE INFLAMASI, PROLIFERASI, DAN MATURASI PADA LUKA DIABETES (EKSPERIMEN PADA TIKUS DIABETES)

Peneliti/Pelaksana
Nama Lengkap : YUNITA SARI, Ners, Ph.D
Perguruan Tinggi : Universitas Jenderal Soedirman
NIDN : 0019068101
Jabatan Fungsional : Lektor
Program Studi : Ilmu Keperawatan
Nomor HP : 085747134938
Alamat surel (e-mail) : sasa.yunita@gmail.com

Anggota (1)
Nama Lengkap : IWAN PURNAWAN S.Si, M.Kep
NIDN : 0005028003
Perguruan Tinggi : Universitas Jenderal Soedirman

Anggota (2)
Nama Lengkap : AGIS TAUFIK Ners, M.Kep
NIDN : 0027048701
Perguruan Tinggi : Universitas Jenderal Soedirman

Institusi Mitra (jika ada)
Nama Institusi Mitra : -
Alamat : -
Penanggung Jawab : -
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 2 dari rencana 2 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp 105,000,000
Biaya Keseluruhan : Rp 172,419,000



Kota Purwokerto, 8 - 11 - 2018
Ketua,

(YUNITA SARI, Ners, Ph.D)
NIP/NIK 198106192005012002



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Identitas dan Uraian Umum	iii
Daftar isi	iv
Ringkasan	v
Bab 1. Pendahuluan	1
Bab 2. Tinjauan Pustaka	6
Bab 3. Metode penelitian	11
Bab 4. Hasil yang sudah dicapai dan saran	13
Daftar Pustaka	15
Lampiran		

RINGKASAN

Luka diabetes memiliki proses penyembuhan yang lebih lama dibandingkan dengan luka akut, hal ini disebabkan karena fase inflamasinya memanjang, fase proliferasinya terhambat, yang kemudian berdampak pada fase maturasi yang lama. Di masyarakat, Aloe Vera sering digunakan untuk mempermudah pengelupasan jaringan nekrotik (mati) pada luka diabetes. Namun sampai saat ini belum ada *evidence* apakah Aloe Vera dapat mempercepat fase inflamasi, proliferasi dan maturasi pada luka diabetes. Tidak adanya *evidence* tentang efek Aloe Vera terhadap setiap fase penyembuhan luka pada luka diabetes disebabkan karena sampai saat ini belum ada penelitian yang meneliti efek Aloe Vera terhadap jaringan dalam dari luka diabetes. Pengetahuan atau *evidence* tentang efek Aloe Vera terhadap setiap fase penyembuhan luka sangat penting karena akan mempengaruhi keputusan kapan Aloe Vera akan diaplikasikan pada luka diabetes, apakah akan diberikan saat fase inflamasi, proliferasi atau maturasi. Dengan mengetahui waktu yang tepat untuk pengaplikasian, efek dari Aloe Vera dalam penyembuhan luka diabetes dapat dioptimalkan. Hasil penelitian tahun pertama, kami telah berhasil membuat gel aloe vera dengan berbagai konsentrasi, yaitu 0 %, 10 %, 30%, dan 100%. Namun efek dari gel aloe vera dengan berbagai konsentrasi ini terhadap penyembuhan luka diabetes belum diketahui, oleh karena itu tujuan dari penelitian tahun kedua adalah untuk mengetahui efek gel Aloe Vera terhadap fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi dari penyembuhan luka diabetes serta mengetahui konsentrasi yang optimal untuk penyembuhan luka diabetes. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimen pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes. Tikus akan dilukai pada daerah punggung dengan menggunakan *biopsy punch*. Jaringan luka akan diambil pada hari ke 3, 7, 10 dan 14. Data yang akan diperoleh adalah tingkat inflamasi dan nekrosis, angiogenesis, degradasi kolagen, kontraksi luka, epitelialisasi, eksudat, luas luka. Analisis akan dilakukan dengan uji ANOVA. Luaran dari penelitian tahun kedua adalah 2 publikasi di jurnal internasional (published), buku ajar (review), hak cipta gel Aloe Vera. Hasil penelitian ini akan memberikan teori baru atau *evidence* yang belum pernah ada sebelumnya di literatur, yaitu tentang efek Aloe Vera pada fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi dari luka diabetes.

Kata Kunci : Aloe Vera, luka diabetes, inflamasi, proliferasi, maturasi

BAB I. PENDAHULUAN

a. Latar belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang disebabkan oleh peningkatan kadar gula darah akibat tidak diproduksinya insulin di dalam sel beta pankreas atau produksi insulin tidak mencukupi kebutuhan tubuh. Diabetes Melitus saat ini merupakan ancaman yang serius bagi kesehatan manusia secara global. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan sedikitnya ada 171 juta penderita DM di dunia tahun 2006. Diperkirakan insidennya akan meningkat dua kali lipat pada tahun 2030 (Waspadji, 2006). Di Indonesia, penderita DM juga mengalami peningkatan yang signifikan, yaitu 8,4 juta jiwa pada tahun 1995, dan meningkat menjadi 14,7 juta jiwa pada tahun 2006. WHO menyatakan bahwa Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita. Data dari RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo pada periode September 2010 sampai dengan 30 November 2010 menunjukkan bahwa sebesar 57,32 % pasien DM yang dilakukan rawat inap menderita luka diabetes.

Salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien DM adalah luka diabetes. Menurut data dari *International Diabetic foot* (2005), luka diabetes adalah penyebab utama dari amputasi ekstremitas bawah pada penderita DM. Diperkirakan ada lebih satu juta amputasi di dunia pertahun karena luka diabetes. Di Indonesia, 30 % dari penderita DM pernah mengalami amputasi karena luka kaki diabetes (Waspadji, 2006). Alasan utama terjadinya amputasi adalah luka yang sulit menyembuh. Menurut penelitian dari Mc Lennan (2006), luka diabetes sukar untuk disembuhkan karena fase inflamasinya lebih panjang bila dibandingkan dengan fase penyembuhan yang normal, sehingga terjadi gangguan pada fase proliferasi, yang pada akhirnya mengakibatkan terlambatnya fase maturasi.

Banyak terapi dilakukan untuk meningkatkan penyembuhan luka diabetes. Diantaranya adalah perawatan luka dengan balutan luka yang lembab, dan menggunakan *growth factors* seperti FGF, PDGF, and EGF (Loot et.al, 2002). Namun, terapi-terapi ini sering gagal, karena hanya bekerja pada salah satu fase penyembuhan luka saja, tidak pada semua fase penyembuhan luka (Nain, 2011). Oleh karena itu, perlu adanya terapi topikal yang memiliki pengaruh pada semua fase dari penyembuhan luka.

Saat ini bahan alam yang sering digunakan oleh perawat luka di klinik perawatan luka adalah Aloe Vera. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa Aloe Vera dapat mempercepat penyembuhan luka akut, seperti pada luka mukosa mulut (Tjahajani & Widurini, 2011), luka bakar (Hidayat, 2015), dan *dermatitis seborrheic*. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa Aloe vera dapat menyembuhkan luka akut karena dapat mempercepat ketiga fase

penyembuhan luka (Vardi, 1999). Namun sampai saat ini belum ada *evidence* mengenai pengaruh Aloe Vera terhadap fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi pada luka diabetes. Fase penyembuhan luka diabetes berbeda dengan penyembuhan luka akut (Mc Lennan, 2006). Pada luka diabetes, terjadi perpanjangan fase inflamasi. Perpanjangan fase inflamasi menyebabkan luka sulit untuk memasuki fase proliferasi sehingga terjadi gangguan pembentukan jaringan granulasi, yang pada akhirnya menyebabkan gangguan dalam fase maturasi (Schultz et al, 2005). Perbedaan inilah yang mengakibatkan terapi topikal yang dapat mempercepat penyembuhan pada luka akut, belum tentu membawa efek yang sama pada luka diabetes. Namun sampai saat ini, belum ada penelitian yang meneliti efek Aloe Vera pada fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi secara komprehensif pada luka diabetes, sehingga belum ada *evidence* atau teori terkait kapan sebaiknya Aloe Vera diaplikasikan pada luka diabetes.

Evidence atau teori tentang efek Aloe Vera terhadap setiap fase penyembuhan luka diabetes sangat penting karena akan mempengaruhi keputusan kapan Aloe Vera akan diaplikasikan pada luka diabetes, apakah akan diberikan saat fase inflamasi, proliferasi atau maturasi. Dengan mengetahui waktu yang tepat untuk pengaplikasian, efek dari Aloe Vera dalam penyembuhan luka diabetes dapat dioptimalkan.

Pada tahun pertama, peneliti telah membuat gel aloe vera dengan berbagai konsentrasi yaitu konsentrasi 0%, 10%, 30%, dan 100%. Oleh karena itu tujuan dari penelitian tahun kedua adalah untuk mengetahui efek gel Aloe Vera dengan berbagai konsentrasi terhadap fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi pada luka diabetes, dan mengetahui kadar atau persentasi gel yang memiliki efek yang paling optimal terhadap fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi pada luka diabetes.

b. Perumusan masalah

Perumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Apa pengaruh gel Aloe vera dengan berbagai konsentrasi terhadap fase inflamasi, proliferasi dan maturasi pada luka diabetes, dan pada konsentrasi berapakah yang dapat memberikan hasil yang optimal pada penyembuhan luka diabetes.

c. Tujuan

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menguji efektifitas gel Aloe vera dengan berbagai konsentrasi terhadap fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi pada luka diabetes. Sedangkan tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

Tahun kedua

1. Untuk mengetahui efek gel Aloe Vera dengan berbagai konsentrasi terhadap angiogenesis pada luka diabetes (fase proliferasi)
2. Untuk mengetahui efek gel Aloe Vera dengan berbagai konsentrasi terhadap degradasi kolagen pada luka diabetes (fase proliferasi)
3. Untuk mengetahui efek gel Aloe Vera dengan berbagai konsentrasi terhadap kontraksi luka diabetes (fase proliferasi)
4. Untuk mengetahui efek gel Aloe Vera dengan berbagai konsentrasi terhadap epitelisasi luka diabetes (fase proliferasi)
5. Untuk mengetahui efek gel Aloe Vera dengan berbagai konsentrasi terhadap maturasi luka diabetes

d. Target

Target yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

No	Jenis Luaran		Indikator Capaian	
			Tahun Pertama	Tahun kedua
1.	Publikasi ilmiah	Internasional	<i>Submitted</i>	<i>Accepted/Published</i>
		Nasional terakreditasi		
2	Pemakalah dalam temu ilmiah	Internasional Nasional	Sudah dilaksanakan	
3	Invited speaker dalam temu ilmiah	Internasional		
		Nasional	Sudah dilaksanakan	Sudah dilaksanakan
4	Visiting Lecturer	Internasional	Tidak ada	Tidak ada
5	Hak Kekayaan Intelektual	Paten Paten sederhana Hak cipta Merek dagang Rahasia dagang Desain produk industri	Hak cipta (Draft)	Hak cipta

6	Teknologi Tepat Guna		Tidak ada	Tidak ada
7	Model/Purwarupa/Desain/Karya seni/ Rekayasa Sosial		Tidak ada	Tidak ada
8	Buku ajar/monograf (ISBN)		draft	editing
9	Tingkat Kesiapan Teknologi (TKT)		3	5

e. Urgensi (keutamaan) penelitian/Kontribusi penelitian terhadap ilmu Pengetahuan

Di dunia dan juga di Indonesia, meningkatnya prevalensi penderita DM diikuti dengan meningkatnya komplikasi akibat DM (Waspadji, 2006). Komplikasi yang paling sering terjadi akibat DM adalah luka diabetes. Data dari RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo untuk pasien rawat inap periode september 2010 sampai dengan 30 November 2010 menunjukkan bahwa sebesar 57,32 % pasien menderita luka diabetes. Terjadinya luka diabetes dapat menurunkan kualitas hidup penderita, dan peningkatan yang signifikan dari biaya perawatan di rumah sakit, bahkan kematian. Luka diabetes yang tidak dapat menyembuh seringkali berakhir dengan tindakan amputasi. Di Indonesia, 30 % pasien yang menderita DM pernah diamputasi dalam hidupnya (Waspadji, 2006). Sekali pasien pernah diamputasi, resiko untuk amputasi lain dalam 1-3 tahun kedepan adalah sebesar 30-50 % (Waspadji, 2006). Melihat besarnya dampak yang dapat disebabkan oleh luka diabetes, perlu sekali adanya terapi luka untuk dapat mempercepat penyembuhan luka pada penderita DM di Indonesia. Namun luka diabetes lebih sulit untuk sembuh dibandingkan dengan luka akut. Hal ini disebabkan karena pada luka diabetes, terjadi perpanjangan fase inflamasi, gangguan fase proliferasi, dan perlambatan fase maturasi (Schultz et al, 2005). Perbedaan inilah yang mengakibatkan terapi topikal yang efektif untuk luka akut, belum tentu membawa efek yang sama pada luka diabetes. Penelitian terdahulu menyatakan bahwa Aloe Vera dapat mempercepat penyembuhan luka akut. Namun, sampai saat ini, belum ada penelitian yang meneliti efek Aloe Vera pada fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi secara komprehensif pada luka diabetes, sehingga belum ada *evidence* atau teori terkait kapan sebaiknya Aloe Vera diaplikasikan pada luka diabetes.

Oleh karena itu kami berencana untuk meneliti pengaruh gel Aloe vera (orijinal dari tanaman) serta membuat Aloe Vera dengan berbagai konsentrasi, dan meneliti konsentrasi yang optimum pada fase inflamasi, proliferasi dan maturasi pada luka diabetes. Hasil penelitian ini akan membawa manfaat yang besar dari sisi ilmu pengetahuan. Pada penelitian ini, kami akan menggunakan indikator-indikator yang terpercaya didalam evaluasi penyembuhan luka (secara histologi dan makroskopis), sehingga data yang didapatkan akan

mampu memberikan suatu *evidence* atau teori baru dalam literatur tentang efek Aloe Vera terhadap fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi dari luka diabetes, tidak hanya bagi peneliti, namun bagi para klinisi yang ingin melakukan penelitian klinis. Dari sisi aplikatif, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya ketika gel aloe vera ini akan diaplikasikan pada pasien. Diharapkan dengan adanya penemuan ini, akan didapatkan dasar teori dan *evidence* baru dalam literatur terkait efek Aloe Vera terhadap fase infalmasi, proliferasi, dan maturasi.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

a. Kajian pustaka dan penelitian terdahulu

Luka diabetes merupakan komplikasi utama dari penyakit DM yang sering terjadi di kaki (Armstrong & Lawrence, 1998). Definisi dari luka diabetes adalah penetrasi dari bagian kulit dermis pada penderita diabetes (IDF, 2005). Luka diabetes adalah penyebab amputasi ekstremitas bawah yang terbanyak di dunia. Resiko amputasi ekstremitas bawah pada penderita diabetes adalah 15-46 kali lebih besar pada pasien DM bila dibandingkan dengan pasien tanpa DM. *International Diabetic Foot* menyatakan ada satu amputasi di dunia setiap 20 detik. Di Indonesia, 30 % pasien yang menderita DM pernah diamputasi dalam hidupnya (Waspadji, 2006). Sekali pasien pernah diamputasi, resiko untuk amputasi lain dalam 1-3 tahun kedepan adalah sebesar 30-50 % (Waspadji, 2006). Kebanyakan dari amputasi ini disebabkan karena kegagalan luka diabetes untuk menyembuh.

Fase penyembuhan luka diabetes berbeda dengan penyembuhan luka yang normal. Fase penyembuhan luka yang normal meliputi 3 fase yaitu inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*. Sedangkan pada luka diabetes, terjadi perpanjangan fase inflamasi. Perpanjangan fase inflamasi menyebabkan luka sulit untuk memasuki fase proliferasi sehingga terjadi gangguan pembentukan jaringan granulasi (Schultz et al, 2005). Penyebab utama memanjangnya fase inflamasi pada luka diabetes adalah peningkatan oksidatif stress (Soneja et.al, 2006). Selain mengakibatkan memanjangnya fase inflamasi, oksidatif stress juga menyebabkan gangguan pada fase proliferasi, diantaranya yaitu gangguan pada sintesis kolagen dan gangguan pada kontraksi luka. (Soneja et.al, 2005).

Banyak terapi topikal telah digunakan untuk merawat luka diabetes, namun sampai saat ini belum ada terapi topikal yang optimal dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes. Di USA dan Eropa, banyak faktor-faktor pertumbuhan (Growth Factors) digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka diabetes, contohnya adalah *fibroblast growth factor-1*, *platelet derived growth factor-1*, dll (Looth, 2002). Terapi topikal dengan faktor – faktor pertumbuhan ini dapat mempercepat penyembuhan luka, namun sayangnya terapi ini belum ada di Indonesia dan efektifitasnya sangat tergantung pada sehat tidaknya reseptor pada daerah luka. Selain itu harganya sangat mahal untuk pangsa pasar di Indonesia.

Akhir-akhir ini peneliti di Indonesia banyak meneliti tentang terapi topikal untuk mempercepat penyembuhan luka diabetes, contohnya adalah *Nigella sativa* (Sari et al, 2013;2014) dan madu (Haryanto, 2009). Sayangnya *Nigella sativa* hanya memiliki efek pada penurunan inflamasi namun tidak memiliki efek pada peningkatan sintesis kolagen. Terapi madu juga memiliki kekurangan karena madu mudah terkontaminasi dengan bakteri dari daun, lebah selama produksi atau penyimpanan (Olaitan et.al, 2007). Karena terapi-terapi yang ada memiliki kekurangan, perlu adanya penelitian untuk mencari terapi terbaik untuk mempercepat penyembuhan luka diabetes.

Pada penelitian ini peneliti akan menggunakan Aloe vera untuk mempercepat penyembuhan luka diabetes. Aloe vera atau yang terkenal dengan nama lidah buaya telah digunakan sebagai tujuan pengobatan untuk beberapa abad di Yunani, Mesir, India, Meksiko, Jepang dan Cina (Marshall, 1990).



Gambar 1. Aloe Vera

Berbagai penelitian secara *in vitro*, pada hewan, dan manusia sudah dilakukan untuk menguji efektifitas dari Aloe vera. Berdasarkan hasil penelitian, tanaman ini memiliki banyak fungsi yaitu sebagai agen anti inflamasi, anti bakteri, anti fungal, anti oksidan, dan anti-diabetic (Sato, Ohta, & Shinoda, 1990)

Penelitian lain menyatakan bahwa Aloe vera memiliki efek protektif terhadap sinar gama (Roberts, & Travis, 1995). Hal ini disebabkan karena Aloe vera dapat menginduksi pembentukan metallothionein (protein antioksidan) yang dapat melindungi kulit dari radikal bebas. Mellationein juga mengurangi produksi sitokin immunosupresive seperti IL-10. Penelitian lain menyatakan bahwa Aloe Vera memiliki sifat anti inflamasi karena dapat menghambat siklus siklooksigenase dan menghambat produksi prostaglandian E2 (Hutter et.al, 1996)

Aloe Vera juga memiliki efek terhadap sistem imun. Alprogen yang terdapat pada aloe vera dapat menghambat influk kalsium kedalam sel mast, sehingga dapat menghambat pelepasan mediator antigen-antibodi, histamin dan leukotrine dari sel mast. Acemannan dalam aloe vera juga menstimulasi sintesis dan pelepasan IL-1 dan tumor

necrosis factor dari makrofag, yang dapat menjadi pertahanan tubuh untuk menyerang sel-sel kanker (Ro et al, 2000).

Aloe Vera juga mengandung anthraquinones yang dapat meningkatkan kandungan air pada usus, dan menstimulasi sekresi mukus and peristasis usus (Ishii, Tanizawa, Takino, 1994). Aloe vera juga mengandung glukoman (polisakarida yang kaya akan manosa) dan gibberelin (faktor pertumbuhan dalam aloe vera) yang akan berinteraksi dengan reseptor-reseptor pada fibroblas, sehingga menstimulasi aktivitas dan proliferasi dari fibroblas, sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan sintesis kolagen. Selain meningkatkan sintesis kolagen, aloe vera juga meningkatkan komposisi kolagen terutama kolagen tipe III. Aloe vera juga dapat meningkatkan kontraksi luka (Hegggers, 1996; Chithra, Sajithlal, Chandrakasan, 1998). Aloe vera juga memiliki efek kohesif pada sel-sel epidermal yang pecah-pecah sehingga dapat melembutkan kulit, memperhalus sel-sel kulit, memperkecil pori (West, & Zhu, 2003).

Aloe Vera juga memiliki efek antiseptik. Aloe vera mengandung 6 antiseptik agen, yaitu Lupeol, asam salisilat, urea nitrogen, asam cinnamonic, phenols dan sulfur. Senyawa-senyawa ini memiliki aksi penghambat pada jamur, bakteri, dan virus (Amar, 2008).

Penelitian secara *in vitro* juga menunjukkan bahwa Aloe vera dapat meningkatkan fagositosis, menstabilkan faktor-faktor pertumbuhan, menstimulasi proliferasi sel pada sel keratinosit, dan meningkatkan aktivitas angiogenik. Uji coba pada hewan menunjukkan bahwa Aloe vera dapat menurunkan reaksi kulit akibat radiasi, mencegah iskemia dermal karena terbakar atau digigit hewan, meningkatkan penyembuhan gastritis, dan menurunkan kolesterol (Winters, 1981; Habeeb, 2007; Hart, 1990; Shid, 1985; Yagi, 1987; Ni, 2007; Vazquez, 1996; Stricland, 1999; Byeon, 1998; Womble, 1988; Zhang 1996; Talmadge, 2004; Ali, 1999, Rosca, 2007)

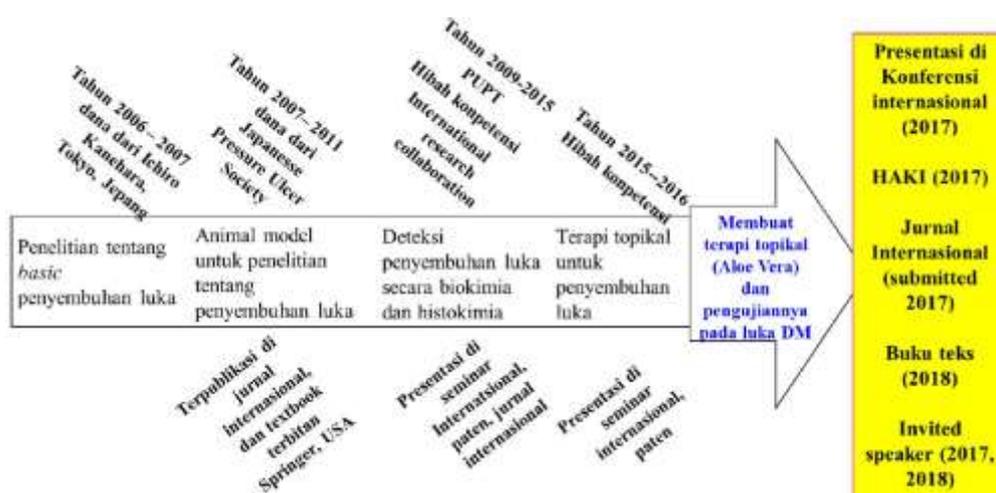
Namun sampai saat ini belum ada penelitian apakah efek Aloe vera dapat mempercepat penyembuhan luka diabetes dilihat dari fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Penelitian terdahulu tentang efek Aloe vera terhadap luka masih terbatas pada luka akut, yaitu luka eksisi, luka bakar, dan dermatitis seborrheic. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa Aloe vera dapat menurunkan inflamasi (Vardi, 1999). Hasil penelitian lain menguji efek Aloe vera pada bakteri di luka diabetes pada manusia (Banu, Sathyanarayana B, & Chattannavar G; 2012). Hasil penelitian menunjukkan bahwa Aloe vera gel dapat menurunkan jumlah bakteri pada ulkus diabetes yaitu staphylococcus

aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter koserii*, *Proteus vulgaris* dan *Enterobacter* spp. Karena belum ada *evidence* yang kuat tentang efek Aloe vera terhadap penyembuhan luka diabetes, maka kami bermaksud untuk meneliti apakah Aloe vera dapat mempercepat fase inflamasi, proliferasi dan maturasi pada luka diabetes.

b. Originalitas atau kebaruan dari penelitian

Sampai saat ini belum ada penelitian tentang apakah gel aloe vera dapat mempercepat penyembuhan luka diabetes. Penelitian yang dilakukan oleh Banu, Sathyanarayana B, & Chattannavar G (2012) hanya meneliti tentang jumlah bakteri dan karakteristik bakteri yang ada pada luka diabetes. Penelitian yang lain (Vardi, 1999) juga hanya meneliti efek Aloe vera terhadap luka eksisi (akut). Hasil penelitiannya menyatakan bahwa aloe vera dapat menurunkan inflamasi. Namun mekanisme penyembuhan dari luka akut sangat berbeda dengan luka diabetes (luka kronis) sehingga hasil penelitiannya tidak bisa digeneralisir untuk luka diabetes. Selain itu hasil penelitiannya hanya berfokus pada fase inflamasi, namun tidak meneliti pada fase proliferasi dan *remodelling*. Dalam penelitian kami, efek gel Aloe vera terhadap setiap fase penyembuhan luka diabetes (inflamasi, proliferasi, *remodelling*) akan diteliti dengan menggunakan indikator-indikator makroskopis dan histologis sehingga efek dari Aloe vera bisa diketahui dari tingkat sel sampai pada penampakan visual. Hasil penelitian kami akan membawa *evidence* yang sebelumnya belum ada tentang efek dari gel Aloe vera terhadap penyembuhan luka diabetes.

c. Peta jalan Penelitian dari peneliti



Penelitian basic tentang penyembuhan luka
2006-2007
(International research grant dari Ichiro Kanehara, Tokyo)

Animal model untuk studi penyembuhan luka
Th 2007 – 2011
(International research grant dari Japanese pressure ulcer)

Deteksi penyembuhan luka secara biokimia dan histokimia
Tahun 2007 – 2015
(International research collaboration, DIPA)
(Penelitian unggulan perguruan tinggi, DIKTI)

Terapi-terapi untuk mempercepat penyembuhan luka
diabetes (2015-2016)
Hibah kompetensi, DIKTI

*Penelitian yang
diusulkan (2017-
2018)*

Pembuatan gel aloe vera dengan berbagai
konsentrasi serta uji kestabilan dan pilot study
pada hewan

Pengujian pengaruh gel Aloe Vera dengan
berbagai konsentrasi secara mikroskopik
dan makroskopik pada tikus DM

BAB 3. METODE PENELITIAN

1. Tahap 1 : Membuat gel dengan berbagai konsentrasi

Langkah yang pertama adalah menentukan konsentrasi dari Carbopol 940 dan Aloe vera. Pada *pilot study*, peneliti akan menggunakan formula seperti yang ada di tabel 1.

Tabel 1. Formula dari gel Aloe Vera

Materials	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Aloe Vera	5%	5%	5%	5%
Carbopol 940	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%
TEA	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Propilen glikol	1%	1%	1%	1%
Metil paraben	0,18%	0,18%	0,18%	0,18%
Propil paraben	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Aquadest ad	100 g	100 g	100 g	100 g

Langkah-langkah pembuatan gel nya yaitu :

a. **Persiapan gel**

Metode persiapan gel akan mencitasi metode dari Sari & Isadiartuti (2006). Carbopol akan didispersikan dalam air panas, dibiarkan selama semalam, kemudian diaduk. Aloe Vera gel akan dicampur dengan bahan yang lain (berdasarkan formula) sampai tercampur dengan sempurna, kecuali triethanolamin, kemudian gel dimasukan kedalam larutan karbopol. Tambahkan air kedalam larutan sampai mencapai volume 100 mL. Kemudian tambahkan triethanolamin sambil diaduk pelan-pelan sampai membentuk gel (Sari & Isadiartuti, 2006).

b. **Evaluasi gel**

Evaluasi dari gel meliputi : pH, viskositas, homogenitas, stabilitas fisik (warna dan bau), *spread power* dan *adhesion power*. Evaluasi dilakukan di hari 1 sampai ke 7 setelah pembuatan gel. Kemudian dilakukan evaluasi.

1) Pengukuran pH

Pengukuran pH akan dilakukan menggunakan indikator pH yang dicelupkan kedalam gel.

2) Pengukuran viskositas

Pengukuran viskositas gel akan dilakukan dengan menggunakan viscosimeter Brookfield.

3) Pengukuran homogenitas

Gel seharusnya menunjukkan komposisi yang homogen dan tidak mengandung zat padat pada kaca (Voight, 1995).

4) *Scattered Power Test*

0.5 gram gel akan ditempatkan ditengah kaca bundar, kemudian dibiarkan selama 1 menit, kemudian diameter dari gel yang menyebar akan diukur. Gel dengan berat 50 gram akan ditempatkan dikaca bundar dan dibiarkan selama 1 menit, kemudian diameter gel yang menyebar akan diukur. Uji ini akan diulang ulang dengan penambahan 50 gram tiap perulangan pada interval yang sama.

5) Tes stabilitas

Stabilitas dari gel akan dites dengan menempatkan gel pada suhu ruang (27°C) dan diobservasi warna dan baunya (Lieberman, 1989).

2. Tahap2 : Percobaan pada hewan

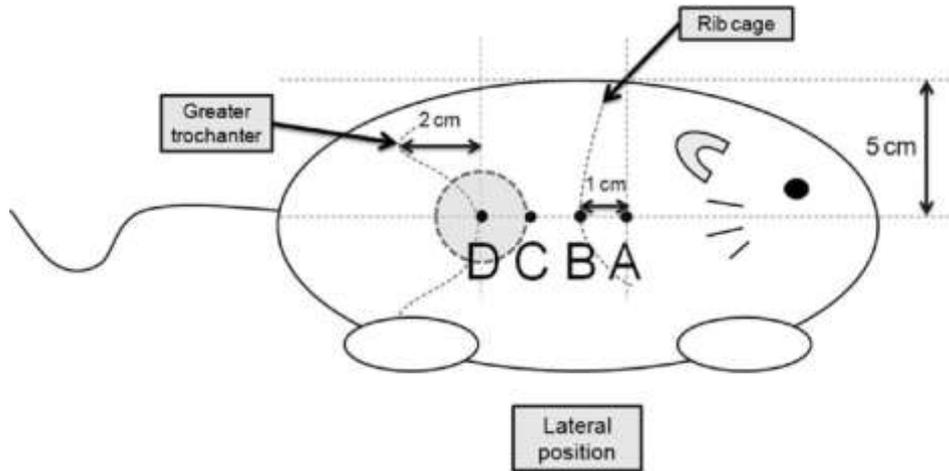
Penelitian yang akan dilakukan menggunakan desain eksperimen laboratorium pada tahap awal dengan pendekatan *post test only with control group design*. Sampel yang digunakan adalah tikus putih Wistar jantan usia sekitar 7 minggu dengan kisaran berat badan 250-300 gram. Pada tahun pertama, tikus akan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok perlakuan (diberi gel aloe vera), dan kelompok kontrol (hanya diberikan perawatan standar tanpa gel Aloe Vera). Jumlah tikus di masing – masing kelompok mengikuti pedoman WHO, yaitu berjumlah 6. Pada tahun kedua, tikus dikelompokkan secara random menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok perlakuan dengan Aloe vera 0 % , kelompok perlakuan dengan Aloe vera 10 % , kelompok perlakuan dengan Aloe vera 30 % , kelompok perlakuan dengan Aloe vera 50 % , dan Aloe Vera 100 % (orijinal). Pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan adalah 6 ekor tiap kelompok.

Membuat tikus diabetes

Tahap percobaan meliputi, masa adaptasi selama dua minggu dengan pemberian ransum standar dan air minum secara *ad libitum*. Tikus diinduksi aloksan dosis tunggal 120 mg/kg bb intraperitoneal (KIM *et al.*, 2006). Untuk memastikan tikus mengalami diabetes, kadar glukosa darah tikus percobaan diukur dengan metode biosensor glukose oksidase, menggunakan alat *Blood glucose Test Meter GlucoDr™* model AGM-2100 (diproduksi oleh Allmedicus Co Ltd., Korea). Darah diambil melalui ujung ekor tikus yang sebelumnya dibersihkan dengan alkohol 70%, kemudian diurut perlahan-lahan selanjutnya ujung ekor ditusuk dengan jarum kecil (*syringe* 1 cc). Darah yang keluar kemudian disentuhkan pada strip glukometer. Kadar glukosa darah akan terbaca di layar *GlucoDr™* setelah 11 detik dan kadar glukosa darah dinyatakan dalam mg/dl.

Perlukaan Pada tikus putih dan pengaplikasian gel

Sebelum dilakukan perlukaan, bulu di sekitar punggung dicukur dan kulit diolesi dengan alkohol, kemudian mencit diadaptasikan selama 2 hari, baru kemudian dilukai. Perlukaan dilakukan dengan menggunakan metode berdasarkan atas penelitian terdahulu (Asada *et al.*, 2011). Metode perlukaan seperti ada digambar bawah.



Sehari sebelumnya, rambut dibagian yang akan dilukai dicukur terlebih dahulu. Kemudian tikus diberi injeksi pentobarbital (25–30 mg/kg BB tikus) untuk anestesi. Luka dengan diameter 2 cm dilakukan didaerah punggung bagian kanan (flank region) dengan menggunakan gunting yang steril. Kedalaman luka adalah sampai pada jaringan subkutan. Luka kemudian dibersihkan dengan NaCl. Sebelum diberi balutan luka, luka akan diberi gel dengan menggunakan *cotton bud* dan dioleskan ke permukaan luka. Sedangkan pada kelompok kontrol, luka hanya diberikan perawatan standar, yaitu dibersihkan dengan NaCl. Setelah pengaplikasian Aloe Vera, luka pada kedua kelompok kemudian ditutup dengan balutan film. Setelah itu, ditutup dengan kasa gulung, dan terakhir diberi hipafix.

Indikator yang akan diperbandingkan

Perbedaan pada hasil makroskopik dan mikroskopik. Makroskopik meliputi perubahan ukuran luka, warna luka, dan kulit sekeliling luka, jumlah sekresi eksudat. Secara mikroskopik adalah dengan pemeriksaan histologi dengan pewarnaan *hematoxylin* dan *eosyn* untuk mengetahui adanya tingkat inflamasi dan nekrotik, peningkatan jaringan granulasi jaringan akan dikaji dengan imunohistokimia VEGF dan CD-31 sebagai penanda tumbuhnya pembuluh darah baru (angiogenesis), kontraksi luka dengan alpha SMA, degradasi kolagen dengan MMP-9, reepitelisasi dengan Keratin -8. Detail dari

metode pewarnaan *hematoxylin* dan *eosyn* dan imunohistokimia akan diterangkan dibawah ini.

Pewarnaan dengan *hematoxylin* dan *eosyn*

Jaringan kulit pada tikus akan diambil pada hari ke 3, 7 dan 14. Setelah tikus di bunuh, jaringan akan difiksasi dengan 4% paraformaldehyde. Kemudian dilakukan dehidrasi pada jaringan dengan alcohol dan xylene, kemudian di bungkus dengan paraffin. Jaringan kulit akan dipotong dengan mikrotom dengan ketebalan 5- μ m. Jaringan kemudian di deparafinisasi di xylene, rehidrasi di etanol, dan dicuci di air steril. Jaringan kemudian diberi pewarnaan dengan hematoxylin dan eosin untuk menentukan inflamasi dan nekrosis. Setelah itu, akan diobservasi dengan mikroskop dengan perbesaran 10 X. Sebelum diambil jaringannya, tikus akan dianestesi dengan menggunakan sodium pentobarbital. Setelah diambil jaringannya, tikus akan dikorbankan (sacrificed) dengan overdosis sodium pentobarbital. Sisa jaringan akan dikubur.

Analisis Data Penelitian pada tikus

Analisis data pada tahun pertama dengan menggunakan t-test. Data yang diperoleh pada tahun kedua akan dianalisis secara statistik dengan Analysis of variance (ANOVA) untuk data rasio (Steel dan Torrie, 1993). Perubahan ultrastruktur pada jaringan luka dianalisis secara deskriptif. Persentasinya penutupan luka (*wound closure*) akan dibandingkan dengan ukuran luka awal. Hasil uji dibandingkan dengan tingkat kemaknaan 5%.

BAB 4.

Keluaran yang telah dihasilkan pada tahun kedua adalah 1 buku ajar (sudah selesai reviewed, tinggal naik cetak), 2 artikel di jurnal internasional terindex scopus (1 sudah terbit, 1 proof reading), 1 makalah di international conference, 1 hak cipta (granted), 2 invited speaker di forum nasional

Keterangan

1. Published in Journal of evidence based integrative medicine (terindex scopus)

The screenshot shows the SAGE Journals website interface. The main article displayed is "A Comparative Study of the Effects of Nigella sativa Oil Gel and Aloe Vera Gel on Wound Healing in Diabetic Rats" by Yulia Sari Sari, PhD, Iwan Purawan, Way Chaitano, Wahyu Kumawan, etc. The article is published in the Journal of Evidence-Based Integrative Medicine. The abstract states: "Clinicians and wound care nurses in Indonesia usually use Nigella sativa oil (NSO) gel and aloe vera (AV) gel to treat diabetic ulcers. However, there are no studies directly comparing the effects of NSO and AV gels on wound healing, so it is unknown which of these 2 plants is better at...". The page also features a "gain exposure" banner and a "Download PDF" button.

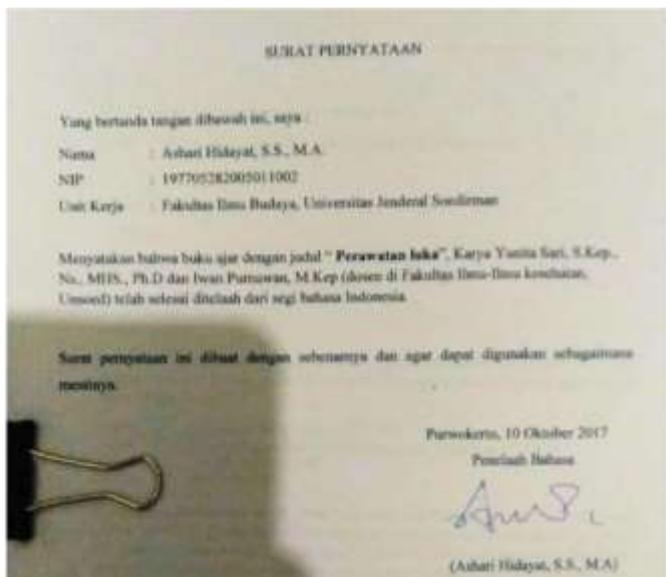
The screenshot shows a Scopus search results page for the article. The search criteria are "Year" and "Cited by". The results table is as follows:

Document title	Authors	Year	Source	Cited by
Comparative study on Manuka and Indonesian honeys to support the application of plasma jet during proliferative phase on wound healing	Wahyuningtyas, E.S., Iwona, A., Sari, Y., et al.	2018	Critical Plasma Medicine	0
A comparative study of the effects of nigella sativa oil gel and aloe Vera gel on wound healing in diabetic rats	Sari, Y., Purawan, I., Kumawan, D.W., Subirna, E.	2018	Journal of Evidence-Based Integrative Medicine	0

5. Invited speaker di seminar nasional (2 forum)



6. Buku ajar (sudah direview, tinggal menunggu antrian naik cetak)



Hasil Penelitian (Dalam bahasa Inggris untuk publikasi)

1.1 Body weight of rats

The average of the body weight of the rats in the GAV group was 190 ± 7 Gram, while the body weight of rats in the control group was 192.5 ± 5 Gram. The result of independent T-test showed that there is that there is no difference in the body weight of the rats in the GAV group and in the control group.

Table 1. The body weight of GAV and control groups

Groups	Body weight (Gram)	p-value
Gel aloe vera	190 ± 7	0,620
Control	192.5 ± 5	

Data as mean \pm SD

1.2 Blood glucose injection

The blood glucose after injection of alloxan monohydrate in the GAV group and control group was shown in table 2. The mean of the blood glucose in the GAV group 248.75 ± 27.7 mg/dl, and in the control group was 236.75 ± 21.17 mg/dl. Table 2 showed that the blood glucose level after injection of alloxan monohydrate was increased above 200 mg/dl. Independent T-test showed that there is no significant difference in the blood glucose between two groups.

Table 2. Blood glucose in GAV and control groups

Groups	Blood glucose (mg/dl)	p-value
GAV	248.75 ± 27.7	0,519
Control	236.75 ± 21.17	

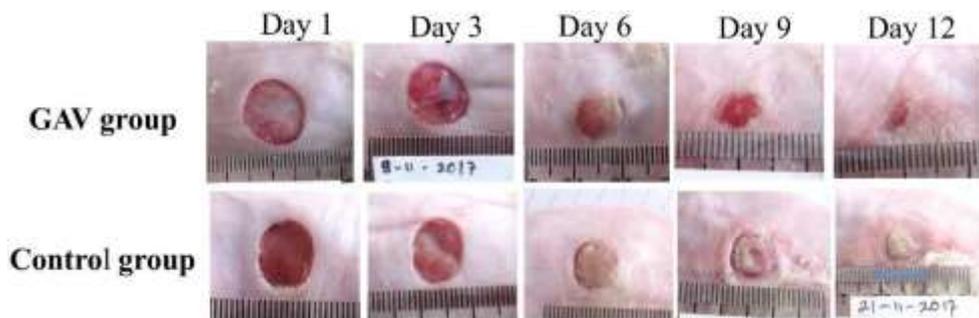


Fig 1. Wound appearance between GAV group and control group

1.3 Wound appearance

The wound appearance can be seen in Figure 1. Figure 1 showed that the appearance of wound on day 1 to day 3 was same between GAV group and control group. There is no necrotic tissue in two groups. In addition, the exudate was still clear in color in both groups. On day 6, the wound in both groups was covered with necrotic tissue. However, the exudate in control group was purulent compared with the exudate in the GAV group. On day 9, the wound in the GAV group was covered with granulation tissue that has a color of red, and the wound size was smaller compared with day 6. Comparing with control, the wound in the control group on day 6 was still covered with necrotic tissue. The necrotic tissue in the control group was thicker on day 9 compared with day 6. The wound size in the control group was almost same compared with on day 9. The exudate in the GAV group was clear in color, while exudate in the control group was purulent. On day 12, the wound size in the GAV group was smaller compared with on day 9. The wound size in the GAV group was also smaller compared with wound size in the control group. Moreover, the wound bed in the control group was still covered with necrotic tissue.

1.4 Intensity of fibroblast

The intensity of the fibroblast in the GAV group was more pronounced compared with control group. Most fibroblast located in the upper part of dermis layer. The difference in the level of fibroblast was shown in table 3.

Table 3. The difference in the fibroblast level

Groups	Fibroblast	p-value
GAV	4*	0.04
Control	3	

Rating scale: 0 = absent, 1 = occasional, 2 = moderate, 3 = abundant, 4 = very abundant

*p < 0.05

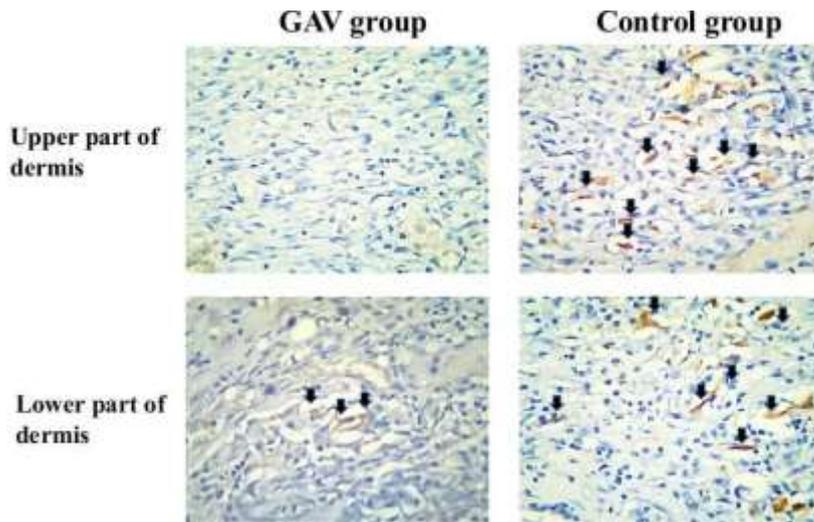


Fig 2. The MMP-9 positive cells (arrow) between GAV and control groups in the upper part of dermis (below epidermis) and lower part of dermis (magnification of 400 times)

The result of MMP-9 staining is shown in figure 2. The blue color means the nucleus cell, while the brown color indicates the positive cells for MMP-9. Figure 2 showed that the positive cells for MMP-9 was more pronounced in the control group compared with the GAV group. The positive cells for MMP-9 were pronounced in the control group, not only in the upper part of the dermis, but also in the lower part of the dermis. The comparison of the intensity of MMP-9 in the dermis layer between GAV group and control group was seen in table 4. From table 4, it could be seen that the intensity of MMP-9 in the GAV group was significantly less than in the control group ($P= 0,011$).

Table 4. The intensity of MMP-9 in both groups

Groups	Intensity of MMP-9	p-value
GAV	1*	0.011
Control	3	

Values indicated median score

Rating scale: 1 = weak, 2 = moderate, 3 = strong

* $p < 0.05$

DAFTAR PUSTAKA

- Ali MI, Shalaby NM, Elgamal MH, Mousa AS. Antifungal effects of different plant extracts and their major components of selected aloe species. *Phytother Res.* 1999;13(5):401-07.
- Armstrong DG, Lavery LA, Harkless, 2005, Negatif pressure woud therapy after partial diabetic foot amputation: multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 3666 (9498): 1704-10
- Barrantes E, Guinea M. Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. *Life Sci.* 2003;72(7):843-50.
- Banu, A.1., Sathyanarayana, B., Chattannavar, G. 2012. Efficacy of fresh Aloe vera gel against multi-drug resistant bacteria in infected leg ulcers. *Australas Med J*, 5(6):305-9. doi: 10.4066/AMJ.2012.1301.
- Byeon SW, Pelley RP, Ullrich SE, Waller TA, Bucana CD, Strickland FM. Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol.* 1998;110(5):811-17.
- Chithra, R., Sajithlal, G.B., Chandrakasan, G. (1998). Influence of aloe vera on collagen characteristics in healing dermal wounds in rats. *Mol Cell Biochem*, 181:71–6.
- Habeeb F, Stables G, Bradbury F, et al. The inner gel component of Aloe vera suppresses bacterial-induced pro-inflammatory cytokines from human immune cells. *Methods.* 2007;42(4):388-93.
- Habeeb F, Shakir E, Bradbury F, et al. Screening methods used to determine the anti-microbial properties of Aloe vera inner gel. *Methods.* 2007;42(4):315-20.
- Hart LA, Nibbering PH, van den Barselaar MT, van Dijk H, van den Berg AJ, Labadie RP. Effects of low molecular constituents from Aloe vera gel on oxidative metabolism and cytotoxic and bactericidal activities of human neutrophils. *Int J Immunopharmacol.* 1990;12(4):427-34.
- Heggers J, Kucukcelebi A, Listengarten D, Stabenau J, Ko F, Broemeling LD, et al. Beneficial effect of aloe on wound healing in an excisional wound model. *J Altern Complement Med.* 1996;2:271–7.
- Hidayat, TSN. 2015. Peran topikal Ekstrak Gel Aloe Vera Pada Penyembuhan Luka Bakar derajat dalam pada tikus. Thesi. Retrieved from <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-TQS-Hasil%20Akhir%20Penelitian%20Full.pdf>
- Hutter, J.A., Salmon, M., Stavinoha, W.B., Satsangi., N, Williams, R.F., Streeper, R.T. (1996). Anti-inflammatory C-glucosyl chromone from Aloe barbadensis. *J Nat Prod.* 59:541–3.

- Loot MA et.al. 2002. Fibroblasts derived from chronic diabetic ulcers differ in their response to stimulation with EGF, IGF-I, bFGF and PDGF-AB compared to controls *Eur J Cell Biol.*81(3):153-60
- McLennan S et al, Molecular aspects of wound healing, Primary intention.2006.14(1):8-13 [2]
- Ni Y, Turner D, Yates K, Tizard I. Stabilization of growth factors relevant to wound healing by a plant cell wall biomaterial. *Planta Med.* 2007;73(12):1260-66.
- Ro, J.Y., Lee, B., Kim, J.Y., Chung, Y., Chung, M.H., Lee, S.K. (2000). Inhibitory mechanism of aloe single component (Alprogen) on mediator release in guinea pig lung mast cells activated with specific antigen-antibody reactions. *J Pharmacol Exp Ther*, 292:114–21.
- Roberts, D.B., & Travis, E.L. (1995). Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*32:1047–52.
- Rosca-Casian O, Parvu M, Vlase L, Tamas M. Antifungal activity of Aloe vera leaves. *Fitoterapia.* 2007;78(3):219-22.
- Sari R., and Isadiartuti, D., 2006, Effectivity Study of Antiseptic Gel Dosage Form from Extract of Piper betle Linn., *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(4), 163–169.
- Sari, Y, Kurniawan, D.W., Saryono., and Nakatani, T. (2013). Nigella sativa Gel Improves Granulation and re-epithelialization tissue of Diabetic Rats. Presented at ICSRD. August 25-26, 2013.
- Sari, Y, Kurniawan, D.W, Nasruddin, Saryono, Arington IG, Nakatani. (2014) Formulation and Evaluation of Nigella sativa Oil Gel for Accelerating Diabetic Wound Healing. *Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research.* Accepted
- Sato, Y., Ohta, S., Shinoda, M. (1990). Studies on chemical protectors against radiation XXXI: Protective effects of Aloe arborescens on skin injury induced by x-irradiation. *Yakugaku Zasshi*, 110:876–84.
- Schultz G., Ladwig L, Wysocki A. 2005. Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds. Retrieved from <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html>
- Shida T, Yagi A, Nishimura H, Nishioka I. Effect of aloe extract on peripheral phagocytosis in adult bronchial asthma. *Planta Med.* 1985;51(3):273-75.
- Strickland FM, Darvill A, Albersheim P, Eberhard S, Pauly M, Pelley RP. Inhibition of UV-induced immune suppression and interleukin-10 production by plant oligosaccharides and polysaccharides. *Photochem Photobiol.* 1999;69(2):141-47.
- Talmadge J, Chavez J, Jacobs L, et al. Fractionation of Aloe vera L. inner gel, purification and molecular profiling of activity. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(14):1757-73.

- Tjahajani, A., Widurini. (2011). Aloe vera Leaf Anti Inflammation's Activity Speeds Up the Healing Process of Oral Mucosa Ulceration. *Journal of Dentistry Indonesia* 2011, Vol. 18, No. 1, 17-20. Jakarta: Jurnal tidak diterbitkan.
- Vardy AD, Cohen AD, Tcheto T. A double-blind, placebo-controlled trial of Aloe vera (*A. barbadensis*) emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Derm Treatment*. 1999;10(1):7-11.
- Vazquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *J Ethnopharmacol*. 1996;55(1):69-75.
- Waspadji S. 2006. *Komplikasi kronik Diabetes: Mekanisme terjadinya, diagnosis dan strategi pengelolaan*. Ilmu Penyakit Dalam. Fourth edition. FK UI. Jakarta
- Womble D, Helderman JH. Enhancement of allo-responsiveness of human lymphocytes by acemannan (Carrisyn). *Int J Immunopharmacol*. 1988;10(8):967-74.
- West, D.P., & Zhu, Y.F.. Evaluation of aloe vera gel gloves in the treatment of dry skin associated with occupational exposure. *Am J Infect Control*. 2003.31:40–2.
- Winters WD, Benavides R, Clouse WJ. Effects of aloe extracts on human normal and tumor cells in vitro. *Economic Botany*. 1981;35:89-95.
- Yagi A, Shida T, Nishimura H. Effect of amino acids in Aloe extract on phagocytosis by peripheral neutrophil in adult bronchial asthma. *Arerugi*. 1987;36(12):1094-101.
- Zhang L, Tizard IR. Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel. *Immunopharmacol*.35(2):119-2