

**“PENGARUH EKSTRAK DAUN PIRDOT (*Saurauia vulcani*  
Korth.) TERHADAP GAMBARAN STRUKTUR  
HISTOPATOLOGI JARINGAN LUKA PADA TIKUS  
DIABETES MELITUS INDUKSI *STREPTOZOTOCIN*”**

**SKRIPSI**



Oleh :

KHAIRUNNIDA

2208260068

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**MEDAN**

**2026**

**“Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)  
Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka Pada  
Tikus Diabetes Melitus Induksi *Streptozotocin*”**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh  
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh :  
KHAIRUNNIDA  
2208260068

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2026**

## LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
20 Fax. (061) 7363488  
Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



### LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Khairunnida  
NPM : 2208260068  
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.)  
Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka Pada  
Tikus Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 2 Desember 2025

Pembimbing,

Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(P.A)., Sp.P.A  
NIDN: 115077401

Unggul | Cerdas | Terpercaya

## LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

### HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Khairunnida

NPM : 2208260068

Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.) Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka Pada Tikus *Diabetes Melitus* Induksi *Streptozotocin*

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 10 Januari 2026



Khairunnida

## LEMBAR PENGESAHAN



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**  
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.  
20 Fax. (061) 7363488  
Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Khairunnida  
NPM : 2208260068  
Judul : Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.) Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka Pada Tikus Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(P.A), Sp.P.A)

Penguji 1

(dr. Siti Mirhalina Hasibuan, Sp.PA)

Penguji 2

(dr. Aidil Akbar, Sp.OG)

Mengetahui,



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL, Subps.Rino(K))

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter FKIK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 23 Januari 2026

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Segala puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala atas rahmat, hidayah, dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul: “Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka pada Tikus Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin”. Semoga shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat, dan seluruh umatnya hingga akhir zaman.

Penyusunan skripsi ini merupakan perjalanan panjang yang melibatkan proses belajar, penelitian, dan pengembangan diri. Dalam perjalanan tersebut, saya banyak menerima bimbingan, motivasi, dan dukungan dari berbagai pihak, sehingga saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada:

- 1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL., Subps.Rino(K), selaku Dekan FKIK UMSU, atas arahan dan dukungan dalam mewujudkan lingkungan akademik yang kondusif.
- 2) dr. Rahmanita Sinaga, M.Ked(OG), Sp.OG., selaku Wakil Dekan I, atas perhatian dan dorongan yang terus memotivasi saya selama menempuh studi.
- 3) Dr. dr. Muhammad Edy Syahputra Nasution, M.Ked(ORL-HNS), Sp.THTBKL, selaku Wakil Dekan III, atas fasilitasi dan bantuan yang memperlancar berbagai kegiatan akademik dan penelitian.
- 4) dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter FKIK UMSU, atas arahan akademik dan dukungan yang menuntun saya dalam menyelesaikan studi.
- 5) Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked(PA), Sp.PA., selaku dosen pembimbing skripsi sekaligus pembimbing PKM 2025, yang dengan kesabaran membimbing, memberi arahan, dan memotivasi saya agar mampu menyelesaikan penelitian dengan baik.
- 6) dr. Siti Mirhalina Hasibuan, Sp.PA dan dr. Aidil Akbar, Sp.OG, selaku dosen penguji skripsi I dan II, yang dengan penuh perhatian memberikan masukan,

saran, dan koreksi konstruktif, sehingga skripsi ini menjadi lebih matang dan sistematis.

- 7) Dr. Emni Purwoningsih, S.Pd., M.Kes, selaku dosen pembimbing PKM 2024 cabang Pengabdian Masyarakat (PKM-PM), atas bimbingan dan arahan yang membantu saya memahami proses pengabdian secara ilmiah dan menumbuhkan pengalaman berharga dalam kegiatan penelitian.
- 8) Ayah dan Bunda, terima kasih atas cinta, doa, dan dukungan yang selalu hadir di setiap langkah serta kehangatan dan motivasi kalian, bersama kehadiran dua adik tercinta yang menjadi sumber semangat yang tak tergantikan bagi saya untuk menyelesaikan studi dan penelitian ini. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat, kesehatan, dan keberkahan kepada seluruh keluarga saya.
- 9) Terima kasih kepada seluruh guru dari TK hingga SMA yang telah membimbing dan mendidik saya dengan penuh kesabaran serta ketulusan. Ilmu dan kebaikan yang diberikan akan selalu saya ingat dan hargai.
- 10) Pihak laboratorium, abangda Rizky Anovka, S.H., kakanda Triana Neli Putri, S.Si., dan kakanda Kiki Annisa, S.Si., yang dengan sabar membimbing saya selama proses penelitian, mulai dari pengambilan data hingga analisis laboratorium, sehingga penelitian ini dapat berjalan lancar dan akurat.
- 11) Teman-teman PKM dan teman seperjuangan dalam penulisan skripsi, Putri Yuliza Muti'ah, Yeisi Nefrianti Surbakti, Alda Larasati, Salwa Yasmin Assalam, dan Muhammad Hasbisyah Dianputra Rambe, atas kerja sama, dukungan, dan semangat yang selalu diberikan, sehingga proses penelitian dan penulisan terasa lebih ringan dan menyenangkan.
- 12) Seluruh civitas akademika, pengajar, dan staf FKIK UMSU, serta seluruh teman angkatan 2022 FKIK UMSU dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas doa, dukungan, dan kerja samanya.

Saya berharap skripsi ini dapat memberikan kontribusi positif dan praktis, baik bagi pengembangan ilmu kesehatan maupun bagi pembaca yang tertarik dalam penelitian terkait penyembuhan luka pada pasien diabetes. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi referensi tambahan bagi mahasiswa, peneliti, maupun praktisi kesehatan dalam mengembangkan strategi pengobatan yang lebih efektif

dan berbasis bukti. Saya juga percaya bahwa setiap pengalaman dan proses penelitian yang dilalui dapat menjadi pijakan untuk karya ilmiah berikutnya. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat, keberkahan, dan ridha-Nya kepada semua pihak yang telah mendukung terselesaikannya skripsi ini, serta menjadikan karya ini sebagai sumbangsih yang bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan masyarakat luas.

Medan, 7 Januari 2026

Penulis,

Khairunnida

## PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH

### PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya  
yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Khairunnida  
NPM : 2208260068  
Fakultas : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Non-eksklusif atas skripsi saya yang berjudul: **“Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani* Korth.) Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka Pada Tikus Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin”** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan  
Pada tanggal : 10 Januari 2026

Yang menyatakan



Khairunnida

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin (STZ) dapat menghambat proses penyembuhan luka melalui peningkatan stres oksidatif, inflamasi yang berkepanjangan, serta penurunan aktivitas fibroblas dan pembentukan kolagen. Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung flavonoid dan triterpenoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, sehingga diduga mampu mendukung regenerasi jaringan luka. Penelitian ini bertujuan menilai efek ekstrak daun pirdot terhadap gambaran histopatologi jaringan luka tikus Wistar yang diinduksi STZ. **Metode:** Penelitian eksperimental ini melibatkan 25 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol negatif (tanpa STZ), kontrol positif (STZ 35 mg/kgBB), perlakuan 1 (STZ + metformin 50 mg/kgBB), perlakuan 2 (STZ + ekstrak daun pirdot 250 mg/kgBB), dan perlakuan 3 (STZ + ekstrak daun pirdot 500 mg/kgBB). Preparat histopatologi jaringan luka diwarnai dengan Hematoxylin Eosin (HE) dan dinilai berdasarkan empat parameter: infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis menggunakan skala ordinal 0–3. Analisis data dilakukan menggunakan uji Kruskal Wallis dan Mann–Whitney dengan batas signifikansi  $p < 0,05$ . **Hasil:** Induksi STZ menimbulkan hambatan penyembuhan luka, terlihat dari meningkatnya infiltrasi inflamasi serta menurunnya proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen. Pemberian ekstrak daun pirdot menunjukkan perbaikan signifikan pada parameter proliferasi fibroblas ( $p = 0,003$ ) dan pembentukan kolagen ( $p = 0,039$ ). Dosis 500 mg/kgBB (perlakuan 3) memberikan kecenderungan perbaikan paling optimal dibanding kelompok lain, meskipun perubahan pada infiltrasi inflamasi dan angiogenesis belum menunjukkan signifikansi statistik. **Kesimpulan:** Ekstrak daun pirdot berpotensi mendukung proses penyembuhan luka pada tikus diabetes yang diinduksi STZ, terutama melalui peningkatan proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen. Dosis 500 mg/kgBB memberikan hasil terbaik, meskipun efek terhadap inflamasi dan angiogenesis masih terbatas.

**Kata kunci:** Daun pirdot, *Saurauia vulcani*, histopatologi luka, diabetes melitus, streptozotocin.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus induced by streptozotocin (STZ) can impair wound healing through increased oxidative stress, chronic inflammation, and reduced fibroblast activity and collagen deposition. *Saurauia vulcani* Korth. (pirdot leaves) contains flavonoids and triterpenoids with anti-inflammatory and antioxidant properties, making it a potential agent for supporting tissue regeneration. This study aimed to evaluate the effect of pirdot leaf extract on the histopathological features of wound tissue in STZ-induced diabetic Wistar rats. **Methods:** This experimental study involved 25 male Wistar rats divided into five groups: negative control (no STZ), positive control (STZ 35 mg/kgBW), treatment 1 (STZ + metformin 50 mg/kgBW), treatment 2 (STZ + pirdot leaf extract 250 mg/kgBW), and treatment 3 (STZ + pirdot leaf extract 500 mg/kgBW). Wound tissue samples were stained with Hematoxylin–Eosin (HE) and evaluated based on four parameters: inflammatory cell infiltration, fibroblast proliferation, collagen formation, and angiogenesis using an ordinal scale (0–3). Data were analyzed using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests with  $p < 0.05$  considered statistically significant. **Results:** STZ induction impaired the wound-healing process, indicated by increased inflammatory infiltration and reduced fibroblast proliferation and collagen deposition. Administration of pirdot leaf extract resulted in significant improvements in fibroblast proliferation ( $p = 0.003$ ) and collagen formation ( $p = 0.039$ ). The 500 mg/kgBW dose (treatment 3) showed the most optimal regenerative response, although changes in inflammatory infiltration and angiogenesis were not statistically significant. **Conclusion:** Pirdot leaf extract has the potential to enhance wound healing in STZ-induced diabetic rats, particularly by increasing fibroblast proliferation and collagen deposition. The 500 mg/kgBW dose showed the greatest effect, although improvements in inflammation and angiogenesis remained limited.

**Keywords:** Pirdot leaf, *Saurauia vulcani*, wound histopathology, diabetes mellitus, streptozotocin.

## DAFTAR ISI

|                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING .....</b>                             | <b>iii</b> |
| <b>LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>                            | <b>iv</b>  |
| <b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>                                         | <b>v</b>   |
| <b>KATA PENGANTAR.....</b>                                             | <b>vi</b>  |
| <b>PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH .....</b>                   | <b>ix</b>  |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                                   | <b>x</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                  | <b>xi</b>  |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                                                 | <b>xii</b> |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                                             | <b>xv</b>  |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                              | <b>xvi</b> |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>                                         | <b>1</b>   |
| 1.1. Latar Belakang .....                                              | 1          |
| 1.2. Perumusan Masalah .....                                           | 2          |
| 1.3. Tujuan Penelitian .....                                           | 2          |
| 1.4. Tujuan Umum .....                                                 | 3          |
| 1.5. Tujuan Khusus .....                                               | 3          |
| 1.6. Manfaat Penelitian .....                                          | 3          |
| <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                                    | <b>4</b>   |
| 2.1. Diabetes Mellitus Tipe 2.....                                     | 4          |
| 2.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2 .....                      | 4          |
| 2.3. Komplikasi Mikrovaskular dan Makrovaskular Diabetes Mellitus..... | 5          |
| 2.3.1. Komplikasi Mikrovaskular .....                                  | 5          |
| 2.3.2. Komplikasi Makrovaskular.....                                   | 5          |
| 2.4. Mekanisme Penyembuhan Luka.....                                   | 6          |
| 2.5. Luka Diabetes.....                                                | 7          |
| 2.6. Histopatologi Jaringan Luka.....                                  | 8          |
| 2.7. Tikus Wistar Induksi Streptozotocin .....                         | 10         |
| 2.8. Metformin.....                                                    | 11         |
| 2.9. Daun Pirdot (Saurauia vulcani Korth.).....                        | 11         |

|                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.10. Kerangka Teori .....                                                                         | 13        |
| 2.11. Kerangka Konsep .....                                                                        | 14        |
| <b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>                                                               | <b>15</b> |
| 3.1. Definisi Operasional.....                                                                     | 15        |
| 3.2. Jenis Penelitian .....                                                                        | 17        |
| 3.3. Waktu dan Tempat Penelitian .....                                                             | 17        |
| 3.3.1. Waktu Penelitian .....                                                                      | 18        |
| 3.3.2. Tempat Penelitian.....                                                                      | 18        |
| 3.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....                                                           | 18        |
| 3.4.1. Populasi Penelitian.....                                                                    | 18        |
| 3.4.2. Sampel Penelitian.....                                                                      | 18        |
| 3.5. Metode Pengumpulan Data .....                                                                 | 20        |
| 3.5.1. Bahan dan Alat Penelitian .....                                                             | 20        |
| 3.5.2. Pembuatan Ekstrak Daun Pirdot ( <i>Saurauia vulcani</i> Korth.) .....                       | 20        |
| 3.5.3. Perlakuan Hiperglikemia pada Tikus Wistar Jantan .....                                      | 21        |
| 3.5.4. Pembuatan Luka Tikus Wistar Induksi Streptozotocin.....                                     | 21        |
| 3.5.5. Pembuatan Preparat Histopatologi Jaringan Luka Tikus Wistar<br>Induksi Streptozotocin ..... | 22        |
| 3.5.6. Penilaian Preparat Histopatologi Jaringan Luka Tikus Wistar Induksi<br>Streptozotocin ..... | 23        |
| 3.6. Pengolahan dan Analisis Data .....                                                            | 24        |
| 3.6.1. Pengolahan Data .....                                                                       | 24        |
| 3.6.2. Analisis Data .....                                                                         | 25        |
| 3.7. Alur Penelitian.....                                                                          | 25        |
| <b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                                                            | <b>26</b> |
| 4.1. Hasil Penelitian.....                                                                         | 26        |
| 4.2. Analisa Data.....                                                                             | 31        |
| 4.3. Pembahasan.....                                                                               | 34        |
| 4.4. Keterbatasan Penelitian.....                                                                  | 36        |
| <b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                                            | <b>37</b> |
| 5.1. Kesimpulan .....                                                                              | 37        |

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2.   Saran .....                                           | 37        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                                  | <b>38</b> |
| <b>Lampiran 1. Surat Ethical Clearence .....</b>             | <b>41</b> |
| <b>Lampiran 2. Surat Izin Penelitian .....</b>               | <b>42</b> |
| <b>Lampiran 3. Surat Identifikasi Tanaman .....</b>          | <b>44</b> |
| <b>Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian .....</b> | <b>45</b> |
| <b>Lampiran 5. Uji Normalitas .....</b>                      | <b>47</b> |
| <b>Lampiran 6. Uji Non-Parametrik: Kruskal-Wallis .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>Lampiran 7. Uji Post-Hoc: Mann-Whitney .....</b>          | <b>49</b> |
| <b>Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian .....</b>              | <b>69</b> |
| <b>Lampiran 9. Artikel Ilmiah .....</b>                      | <b>74</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1. Luka diabetes di ekstremitas inferior <sup>16</sup> .....                              | 8  |
| Gambar 2.2. (A) Histopatologi kulit normal, (B) Histopatologi jaringan luka <sup>19</sup><br>..... | 10 |
| Gambar 2.10 Kerangka Teori .....                                                                   | 13 |
| Gambar 2.11 Kerangka Konsep.....                                                                   | 14 |
| Gambar 4.1.1 Jaringan Luka Perbesaran 40×.....                                                     | 29 |
| Gambar 4.1.2 Pembentukan Kolagen Jaringan Luka Perbesaran 400× .....                               | 30 |
| Gambar 4.1.3 Infiltrasi Sel Inflamasi Jaringan Luka Perbesaran 400×.....                           | 30 |
| Gambar 4.2.3 Proliferasi Fibroblas Jaringan Luka Perbesaran 400×.....                              | 30 |
| Gambar 4.2.4 Angiogenesis Jaringan Luka Perbesaran 400× .....                                      | 31 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 3.1. Definisi Operasional.....                                           | 15 |
| Tabel 3.3.1. Waktu Penelitian.....                                             | 18 |
| Tabel 4.1 Skoring Histopatologi Jaringan Luka Tikus pada Setiap Kelompok ..... | 27 |
| Tabel 4.2.1 Hasil uji Kruskal Wallis pada tiap pengamatan.....                 | 31 |
| Tabel 4.2.2 Hasil Uji Mann-Whitney antar Kelompok .....                        | 32 |

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

Diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, hal ini menyebabkan gejala seperti poliuria, polidipsi, penurunan berat badan, dan kelelahan yang sulit dijelaskan.<sup>1</sup> Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi penderita diabetes di dunia pada tahun 2024 adalah 589 juta orang, di Asia Tenggara sebanyak 106,9 juta, dan Indonesia menempati urutan kelima dunia dalam jumlah penderita diabetes. IDF juga memprediksi peningkatan prevalensi penderita diabetes pada tahun 2050 di dunia sebanyak 852,5 juta orang, Asia tenggara 184,5 juta orang, dan Indonesia diperkirakan masih menempati urutan kelima dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia.<sup>2</sup>

Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan berbagai komplikasi seperti gagal jantung, serangan jantung, stroke, gagal ginjal stadium akhir, dan krisis hiperglikemia.<sup>3</sup> Kondisi ini juga mempengaruhi proses penyembuhan luka karena menghasilkan zat berbahaya dan radikal bebas yang merusak jaringan, pembuluh darah yang mengurangi aliran oksigen serta nutrisi sehingga mengganggu pembentukan kulit baru. Proses penyembuhan sulit disembuhkan karena terhambat oleh peradangan kronis yang lebih lama, *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan, dan menurunkan kadar *nitrogen oksida* (NO). Hiperglikemia juga mengaktifkan jalur *NF-κB*, menyebabkan pembentukan produk *advanced glycation end-products* (AGE) yang meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti *TNF-α*, *IL-1β*, dan *IL-6*, dan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi yang meningkatkan peradangan. Selain itu, sel -sel kekebalan tubuh dan fungsi fibroblast terganggu, menghambat irigasi luka dan pembentukan jaringan baru. Penyakit angiogenik dan gangguan kolagen memperlambat regenerasi jaringan sehingga luka terbuka sulit sembuh dan rentan terhadap infeksi.<sup>4</sup>

Semakin bertambahnya jumlah penderita diabetes, maka diperlukan tanaman herbal sebagai alternatif obat dalam penyembuhan luka pada diabetes yang bersifat antiinflamasi seperti daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.). Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung senyawa *triterpenoid* spesifik seperti *3 $\beta$ -hydroxy-olean-12-en-28-oic acid* dan *3,19-dihydroxyurs-12-en-28-oic acid* yang memiliki aktivitas antiinflamasi kuat, berperan penting dalam penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia seperti diabetes. Kedua senyawa ini bekerja dengan cara menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti *TNF- $\alpha$*  dan *IL-6*, yang biasanya meningkat dan memperpanjang fase inflamasi pada luka diabetik. Dengan menurunkan peradangan, triterpenoid membantu mempercepat transisi luka ke fase proliferasi dan remodelling, sehingga mempercepat pembentukan jaringan baru, kontraksi luka, dan pemulihan kulit. Efektivitas ini terbukti dalam penelitian yang menunjukkan peningkatan kecepatan penyembuhan luka pada tikus hiperglikemia setelah pemberian ekstrak air daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.).<sup>5</sup>

Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan dosis 50-100 mg/kgBB telah terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes.<sup>6</sup> Namun, hingga saat ini belum banyak penelitian yang secara spesifik mengevaluasi pengaruh ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap gambaran histopatologi jaringan luka pada tikus yang diinduksi *streptozotocin*. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memberikan informasi ilmiah yang lebih mendalam dan memperluas kajian mengenai potensi daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dalam mendukung proses penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia.

## 1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap perubahan histopatologi jaringan luka pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes melitus menggunakan *streptozotocin*?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap gambaran struktur histopatologi jaringan luka pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes melitus menggunakan *streptozotocin*.

#### **1.4. Tujuan Umum**

Menganalisis pengaruh ekstrak dau pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap gambaran struktur histopatologi jaringan luka pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes mellitus menggunakan *streptozotocin*.

#### **1.5. Tujuan Khusus**

1. Menilai perbedaan gambaran histopatologi jaringan luka (Infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, angiogenesis) antara kelompok positif, kelompok negatif, kelompok perlakuan dengan dosis 250 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes melitus menggunakan *streptozotocin*.
2. Mengetahui efektivitas ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dalam mempercepat regenerasi jaringan luka pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes melitus menggunakan *sreptozotocin*.

#### **1.6. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan dasar ilmiah mengenai potensi ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) sebagai agen penyembuh luka pada penderita diabetes.
2. Menjadi referensi dalam pengembangan fitofarmaka berbasis tanaman lokal untuk pengobatan luka kronis.
3. Menambah pengetahuan tentang hubungan antara senyawa aktif daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan perubahan struktural jaringan luka secara histologis.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Diabetes Mellitus Tipe 2**

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar gula darah yang berlangsung lama. DMT2 paling sering ditemukan pada orang dewasa, namun kini juga semakin banyak terjadi pada usia muda dan remaja. Gejala umum DMT2 meliputi polidipsia, poliuria, kelelahan, penglihatan kabur, dan luka yang sulit sembuh. Jika tidak ditangani dengan baik, DMT2 dapat menyebabkan komplikasi serius seperti penyakit jantung, kerusakan ginjal, neuropati, dan gangguan penglihatan. Diagnosis DMT2 dilakukan dengan pengukuran kadar glukosa darah, baik secara puasa, setelah makan, atau pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan kontrol gula darah dalam 2-3 bulan terakhir. Penatalaksanaan DMT2 meliputi perubahan gaya hidup, seperti pola makan sehat, peningkatan aktivitas fisik, pengurangan berat badan, serta penggunaan obat-obatan hipoglikemik oral atau insulin jika diperlukan. Pengelolaan komorbiditas seperti hipertensi dan dislipidemia juga sangat penting untuk mengurangi risiko komplikasi. <sup>7</sup>

#### **2.2. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2**

Patofisiologi DMT2 ditandai oleh kombinasi antara resistensi insulin dan disfungsi sel beta pancreas. Pada tahap awal, tubuh mengalami resistensi insulin, yaitu penurunan respons jaringan terhadap kerja insulin, terutama di otot rangka, hepar, dan jaringan adiposa. Kondisi ini menyebabkan gangguan pengambilan glukosa oleh otot dan peningkatan produksi glukosa oleh hati, sehingga kadar glukosa darah meningkat. Untuk mengimbangnya, sel beta pankreas meningkatkan produksi insulin. Namun, pada individu yang rentan, sel beta tidak mampu mempertahankan sekresi insulin yang memadai dalam jangka panjang, sehingga terjadi penurunan fungsi sel beta secara progresif. Disfungsi ini mengakibatkan penurunan *disposition index* (DI), yaitu gangguan antara sensitivitas insulin dan

sekresi insulin fase pertama. Penurunan DI dapat dikenali bahkan sejak fase prediabetes, yaitu ketika kadar glukosa belum cukup tinggi untuk didiagnosis sebagai diabetes mellitus, namun sudah menunjukkan gangguan metabolic seperti *impaired fasting glucose* (IFG) dan *impaired glucose tolerance* (IGT). Selain itu, terjadi gangguan hormonal lain, seperti hiperglukagonemia, penurunan efektivitas hormon inkretin seperti *glucagon-like-peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP), serta peran inflamasi kronis dan stress oksidatif yang mempercepat kerusakan sel beta.<sup>8</sup>

## **2.3. Komplikasi Mikrovaskular dan Makrovaskular Diabetes Mellitus**

### **2.3.1. Komplikasi Mikrovaskular**

Komplikasi mikrovaskular pada diabetes mellitus (DM) merupakan akibat kerusakan pembuluh darah kecil yang disebabkan oleh hiperglikemia kronis dan berdampak pada berbagai organ penting. Komplikasi mikrovaskular yang paling umum ditemukan pada pasien DM meliputi retinopati, nefropati, dan neuropati diabetik. Retinopati diabetik ditandai dengan kerusakan pembuluh darah di retina yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan jika tidak ditangani dengan tepat. Nefropati diabetik merupakan kerusakan pada ginjal yang ditunjukkan dengan adanya proteinuria dan dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis. Neuropati diabetik terjadi akibat kerusakan saraf perifer, yang menyebabkan gejala nyeri, kesemutan, mati rasa, terutama di ekstremitas bawah, serta meningkatkan risiko luka dan infeksi.<sup>9</sup>

### **2.3.2. Komplikasi Makrovaskular**

Komplikasi makrovaskular pada DM terjadi akibat kerusakan pembuluh darah besar yang disebabkan oleh hiperglikemia kronis. Kadar gula darah tinggi memicu pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs) yang merusak dinding pembuluh darah dan menimbulkan peradangan. Selain itu, terjadi disfungsi endotel yang mengurangi produksi oksida nitrat sehingga pembuluh darah menjadi kaku dan rentan terbentuk plak aterosklerotik. Stress oksidatif dan dislipidemia juga mempercepat proses pengerasan arteri. Akibatnya, pasien diabetes memiliki risiko

tinggi mengalami penyakit jantung koroner, stroke, dan gangguan sirkulasi perifer.<sup>10</sup>

#### 2.4. Mekanisme Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka kulit terdiri dari empat tahap fisiologis yang saling berkesinambungan, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Hemostasis terjadi segera setelah cedera, ditandai dengan aktivasi trombosit dan pembentukan bekuan fibrin untuk menghentikan perdarahan. Tahap inflamasi melibatkan pelepasan sitokin seperti *interleukin-1 beta* (IL-1 $\beta$ ) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), serta perekrutan neutrofil dan makrofag yang juga mensekresikan faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Fase proliferasi ditandai oleh aktivitas fibroblas, keratinosit, dan sel endotel yang membentuk jaringan granulasi, merangsang angiogenesis, serta memulai re-epitelisasi. Pada tahap remodeling, kolagen tipe III digantikan oleh kolagen tipe I, dibantu oleh diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas dan degradasi matriks oleh enzim *matrix metalloproteinases* (MMPs).<sup>11</sup>

Penyembuhan luka pada penderita diabetes mellitus terganggu akibat disfungsi sel dan molekul penting, seperti fibroblas dan makrofag. Fibroblas berperan dalam produksi kolagen dan *extracellular matrix* (ECM) selama fase proliferasi dan remodeling. Namun, hiperglikemia kronis menurunkan kemampuan fibroblas dalam proliferasi, migrasi, dan sintesis kolagen, serta mengganggu perannya dalam regulasi imun.<sup>12</sup> Makrofag juga berperan penting, dengan kemampuan berpolarisasi menjadi fenotipe M1 (proinflamasi) atau M2 (antiinflamasi dan penyembuh). Pada luka diabetes, transisi dari M1 ke M2 terganggu, menyebabkan inflamasi kronis dan hambatan aktivasi fibroblas serta sintesis ECM.<sup>13</sup>

Selain itu, faktor pertumbuhan seperti VEGF, *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ), dan *epidermal growth factor* (EGF) penting untuk angiogenesis, proliferasi sel, dan produksi kolagen. Produksi faktor-faktor ini menurun pada kondisi hiperglikemia akibat gangguan fungsi makrofag dan stres oksidatif.<sup>12,13</sup>

Akhirnya, selama fase remodeling, kolagen tipe I dibutuhkan untuk kekuatan jaringan baru. Namun, pada luka diabetes, sintesis kolagen tipe I menurun dan aktivitas MMPs meningkat, yang mempercepat degradasi kolagen dan menghambat pembentukan jaringan granulasi stabil.<sup>12</sup>

## 2.5. Luka Diabetes

Luka pada penderita diabetes mellitus, khususnya *diabetic foot ulcer* (DFU), memiliki karakteristik khas berupa penyembuhan yang lambat dan cenderung kronis. Hal ini disebabkan oleh interaksi kompleks berbagai faktor patofisiologis. Neuropati perifer diabetik menurunkan persepsi nyeri, tekanan, dan suhu, sehingga luka ringan sering tidak disadari dan berkembang menjadi ulkus berat. Gangguan vaskular, terutama iskemia akibat penyakit arteri perifer, menghambat penyembuhan melalui penurunan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka. Secara klinis, DFU biasanya muncul pada area yang mengalami tekanan atau gesekan berulang seperti telapak kaki, tumit, dan jari kaki. Luka ini umumnya dalam, bertepi tidak teratur, disertai jaringan nekrotik, dan sangat rentan terhadap infeksi karena penurunan respons imun. Selain itu, inflamasi kronis dan stres oksidatif yang persisten memperburuk regenerasi jaringan. Kombinasi neuropati, iskemia, dan infeksi membentuk "triad patogenik" khas pada luka diabetes.<sup>14</sup>

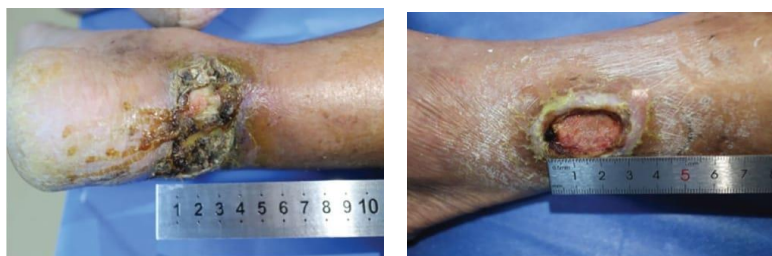
Neuropati perifer merupakan komplikasi awal yang mengganggu fungsi saraf sensorik, sehingga penderita kehilangan kemampuan merasakan nyeri, tekanan, dan suhu pada ekstremitas bawah. Akibatnya, trauma ringan seperti lecet atau luka akibat gesekan tidak disadari, tidak segera ditangani, dan berkembang menjadi ulkus kronis. Selain itu, neuropati otonom menurunkan sekresi kelenjar keringat, membuat kulit menjadi kering, mudah pecah, dan rentan terhadap masuknya mikroorganisme. Neuropati motorik juga berperan dengan menyebabkan atrofi otot dan deformitas kaki, seperti *hammertoes* dan *charcot foot*, yang mengubah distribusi tekanan saat berjalan dan meningkatkan risiko luka di area tertentu.<sup>15</sup>

Iskemia terjadi akibat penyakit arteri perifer yang umum dialami penderita diabetes. Terjadinya penyempitan atau sumbatan pembuluh darah, baik

makrovaskular maupun mikrovaskular, menghambat aliran darah ke jaringan luka. Akibatnya, suplai oksigen dan nutrisi terganggu, proses angiogenesis terhambat, dan kemampuan sistem imun serta regenerasi jaringan menurun drastis.<sup>15</sup>

Infeksi, yang sering kali menyusul setelah trauma ringan pada kaki. Gangguan sistem imun akibat hiperglikemia kronis menyebabkan penurunan aktivitas fagositik sel imun seperti neutrofil dan makrofag. Mikroorganisme yang menginfeksi luka juga membentuk biofilm, yaitu lapisan pelindung yang meningkatkan resistensi terhadap antibiotik dan membuat infeksi lebih sulit diatasi. Infeksi kronis memperpanjang fase inflamasi dan memperburuk kerusakan jaringan.<sup>15</sup>

Stres oksidatif muncul akibat kondisi hiperglikemia berkepanjangan. Peningkatan kadar glukosa dalam darah menyebabkan pembentukan AGEs dan ROS, yang merusak struktur sel, protein, dan DNA. Stres oksidatif juga mengganggu fungsi fibroblas dan proses pembentukan kolagen, yang sangat penting dalam perbaikan jaringan. Lebih lanjut, stres oksidatif mengaktifkan jalur sinyal inflamasi seperti NF- $\kappa$ B, yang menyebabkan produksi sitokin proinflamasi berlebih, memperpanjang fase inflamasi, dan menghambat transisi luka ke fase proliferasi. Kombinasi triad patogenik dan stres oksidatif, menciptakan kondisi luka yang bersifat kronis, sulit sembuh, dan sangat rentan mengalami komplikasi serius seperti gangren dan amputasi ekstremitas bawah.<sup>15</sup>



**Gambar 2.1.** Luka diabetes di ekstremitas inferior<sup>16</sup>

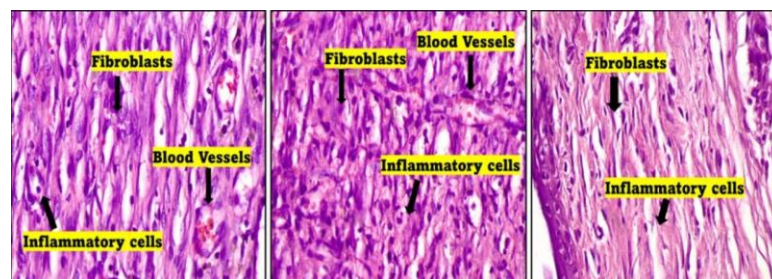
## 2.6. Histopatologi Jaringan Luka

Pada kondisi normal, penyembuhan luka kulit berlangsung melalui tahapan teratur yang dapat diamati secara histopatologi. Infiltrasi sel inflamasi muncul sangat awal, yaitu pada hari ke-1 hingga ke-3, dengan dominasi sel-sel radang

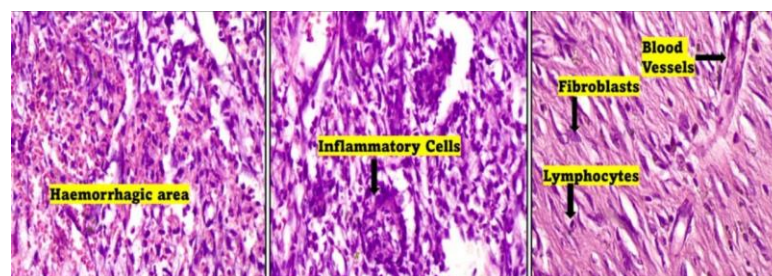
seperti neutrofil dan makrofag yang berfungsi membersihkan jaringan nekrotik dan patogen. Jumlah sel inflamasi ini mulai berkurang pada hari ke-5, dan pada hari ke-7 hingga ke-14, hampir tidak ditemukan lagi infiltrasi radang, yang menandakan peralihan ke fase proliferasi. Pada hari ke-3, mulai terlihat peningkatan jumlah fibroblas yang berperan dalam membentuk matriks ekstraseluler dan jaringan granulas. Aktivitas fibroblas mencapai puncaknya pada hari ke-5 hingga ke-7, ditandai dengan banyaknya sel fibroblas yang tersebar di dermis luka. Setelah itu, pada hari ke-14, jumlah fibroblas mulai berkurang seiring masuknya luka ke fase remodeling. Pembentukan kolagen mulai teramati pada hari ke-5, meskipun dalam bentuk serabut yang masih longgar dan belum terorganisir. Pada hari ke-7, serabut kolagen menjadi lebih banyak dan mulai memperlihatkan pola penyusunan. Kemudian, pada hari ke-14, serabut kolagen tampak padat, teratur, dan tersusun paralel, menandakan bahwa jaringan luka telah mengalami proses pematangan yang baik. Sementara itu, angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru dimulai sejak hari ke-3, ditandai dengan munculnya banyak kapiler baru di sekitar area luka. Proses ini memuncak pada hari ke-5 hingga ke-7, di mana pembuluh darah tampak lebih banyak dan aktif untuk mendukung suplai oksigen dan nutrisi bagi jaringan yang sedang tumbuh. Memasuki hari ke-14, jumlah pembuluh darah mulai berkurang, menunjukkan bahwa suplai darah telah mencukupi dan jaringan luka mulai stabil.<sup>17</sup>

Gambaran histopatologi jaringan luka pada penderita DM menunjukkan berbagai kelainan yang memperlambat penyembuhan luka. Ditemukan adanya infiltrasi sel radang kronis berupa neutrofil, makrofag, dan limfosit, yang menandakan fase inflamasi yang berkepanjangan. Selain itu, terjadi penurunan angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru, ditandai dengan jumlah kapiler yang sedikit, sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka terganggu. Aktivitas fibroblas yang berkurang dan struktur matriks ekstraseluler yang tidak matang juga memperlihatkan proses perbaikan jaringan yang tidak optimal. Epidermis luka tidak menunjukkan proses re-epitelisasi yang baik, yang artinya lapisan kulit baru gagal terbentuk secara sempurna. Jaringan nekrotik yang tidak terangkat menunjukkan proses debridemen alami yang buruk. Secara

imunohistokimia, ditemukan ekspresi rendah dari VEGF yang penting untuk angiogenesis, serta peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-6* (IL-6), yang memperpanjang fase peradangan.<sup>18</sup>



(A)



(B)

**Gambar 2.2.** (A) Histopatologi kulit normal, (B) Histopatologi jaringan luka<sup>19</sup>

## 2.7. Tikus Wistar Induksi Streptozotocin

Tikus khususnya strain Wistar dan *Sprague-Dawley*, sering digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian diabetes mellitus dan penyembuhan luka karena memiliki kemiripan fisiologis dan metabolik dengan manusia. *Streptozotocin* (STZ) digunakan untuk menginduksi diabetes pada tikus dengan cara merusak sel beta pankreas secara selektif, sehingga menyebabkan hiperglikemia kronis mirip diabetes tipe 1 pada manusia. STZ masuk ke sel beta melalui transporter glukosa tipe 2 (GLUT2), kemudian merusak DNA yang memicu aktivasi berlebihan *enzim poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP). Aktivasi PARP ini menyebabkan deplesi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD<sup>+</sup>) dan *adenosine triphosphate* (ATP), sehingga mengganggu metabolisme energi sel. Selain itu, STZ

memicu stres oksidatif dan kerusakan mitokondria yang akhirnya menyebabkan kematian sel beta melalui nekrosis atau apoptosis.<sup>20</sup> Akibatnya, produksi insulin menurun drastis, sehingga tikus mengalami kondisi hiperglikemia yang memengaruhi proses penyembuhan luka.

## 2.8. Metformin

Metformin, golongan biguanida, merupakan terapi lini pertama yang direkomendasikan secara luas oleh American Diabetes Association (ADA) untuk diabetes tipe 2, karena terbukti efektif menurunkan kadar glukosa darah, memiliki profil keamanan yang baik, dan biaya yang relatif rendah.<sup>21</sup> Mekanisme aksi metformin mencakup jalur AMPK-dependent, yakni aktivasi AMP-activated protein kinase yang menekan glukoneogenesis hati, meningkatkan uptake glukosa di otot, dan mengatur metabolisme lipid. Selain itu, metformin juga bekerja melalui mekanisme AMPK-independent, termasuk inhibisi kompleks I pada mitokondria yang menaikkan rasio AMP/ATP intraseluler, sehingga menghambat sinyal glukagon-cAMP-PKA serta memodulasi keseimbangan redoks dan enzim glukoneogenik seperti fruktosa-1,6-bisfosfatase.<sup>21,22</sup>

## 2.9. Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

Kingdom: *Plantae*

Famili: *Actinidiaceae*

Genus: *Saurauia*

Spesies: *Saurauia vulcani* Korth.

Tanaman pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) adalah tumbuhan berkayu (*woody plant*) yang termasuk dalam genus *Saurauia*, dan tersebar luas di Indonesia, khususnya di wilayah utara Sumatera. Tanaman ini banyak ditemukan di sekitar kawasan tangkapan air Danau Toba, seperti Lumban Julu, Sipangan Bolon, Merek, hingga Sipiso-piso. Tanaman pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dikenal sebagai pohon kecil dengan daun berbentuk lonjong berwarna hijau tua di permukaan atas dan hijau terang di permukaan bawah. Bunga tanaman ini berwarna putih hingga merah muda dan tumbuh secara berkelompok.<sup>5</sup>

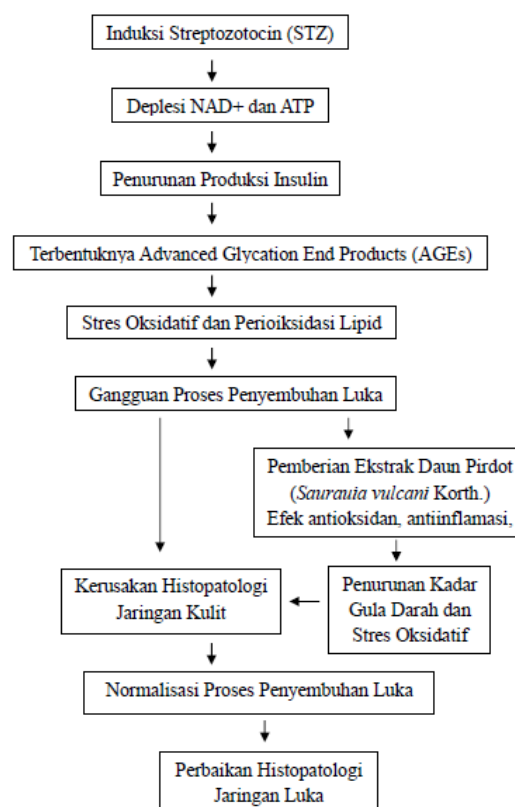
Tanaman ini telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional masyarakat Karo sebagai obat untuk penyakit diabetes dan beberapa gangguan lainnya. Seiring meningkatnya penggunaan secara empiris, daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) kini banyak diteliti untuk potensi farmakologis dan toksikologinya. Karena persebarannya yang terbatas dan banyaknya manfaat kesehatan yang dikaitkan dengannya, daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dianggap sebagai tanaman herbal yang memiliki nilai penelitian tinggi, namun masih membutuhkan eksplorasi ilmiah lebih lanjut untuk mendukung pemanfaatan klinisnya.<sup>5</sup>

Salah satu aspek yang menjadikan daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) menarik secara farmakologis adalah kandungan senyawa metabolit sekundernya, terutama dari golongan *triterpenoid*, yang memiliki aktivitas biologis tinggi. *Triterpenoid* merupakan senyawa turunan isoprena dengan struktur rangka karbon sebanyak 30 atom, yang diketahui memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan antidiabetik melalui berbagai mekanisme molekuler. Isolasi terhadap ekstrak etil asetat daun pirdot menghasilkan dua senyawa *triterpenoid* utama, yaitu *3 $\beta$ -hidroksi-olean-12-en-28-oic acid* dan *3,19-dihidroksi-urs-12-en-28-oic acid*. Proses isolasi dilakukan dengan teknik kromatografi kolom dan kromatografi *reverse-phase*, yang menunjukkan kemurnian dan struktur senyawa melalui data spektroskopi. Kedua senyawa tersebut termasuk dalam kelompok *triterpenoid pentasiklik*, yang secara struktural diketahui mampu menghambat proses inflamasi melalui modulasi jalur sinyal seperti NF- $\kappa$ B dan COX-2, serta menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan menekan aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase.<sup>5</sup>

Ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung beragam senyawa fitokimia seperti *flavonoid*, *saponin*, *tanin*, *steroid/triterpenoid*, dan *fenol* yang memiliki aktivitas biologis tinggi. Aktivitas antioksidan yang kuat dibuktikan melalui uji DPPH dengan nilai IC<sub>50</sub> sekitar 22,92  $\mu$ g/mL, yang menunjukkan kemampuannya menetralkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif faktor penting yang sering menghambat penyembuhan luka pada diabetes. Dari sisi antidiabetik, ekstrak ini terbukti menurunkan kadar glukosa darah dan HbA1c secara signifikan, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen superoxide

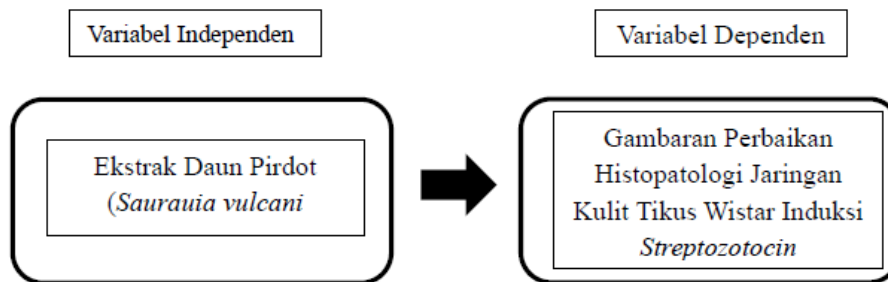
dismutase (SOD), serta memulihkan ekspresi insulin dan memperbaiki struktur histologis pulau Langerhans pada model tikus hiperglikemia, sehingga membantu mengendalikan kadar gula darah dan menciptakan lingkungan metabolik yang lebih kondusif bagi perbaikan jaringan luka. Secara *in vitro*, ekstrak daun pirdot juga menunjukkan efek antiinflamasi dengan menekan produksi mediator peradangan seperti *nitric oxide* (NO), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-6* (IL-6), *cyclooxygenase-2* (COX-2), *interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada sel makrofag RAW 264.7, melalui modulasi jalur pensinyalan inflamasi seperti NF- $\kappa$ B. Kombinasi aktivitas antioksidan, antidiabetik, dan antiinflamasi ini memberikan justifikasi ilmiah yang kuat untuk penggunaan daun pirdot sebagai agen pendukung penyembuhan luka pada penderita diabetes atau kondisi hiperglikemia.<sup>5</sup>

## 2.10. Kerangka Teori



**Gambar 2.10 Kerangka Teori**

### 2.11. Kerangka Konsep



**Gambar 2.11 Kerangka Konsep**

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

| Variabel                                              | Definisi Operasional                                                                                                                                                             | Alat Ukur          | Skala Ukur | Hasil Ukur                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Variabel Independen</b>                            |                                                                                                                                                                                  |                    |            |                                                                                                  |
| Ekstrak Daun Pirdot ( <i>Saurauia vulcani</i> Korth.) | Sediaan yang diperoleh melalui proses maserasi daun pirdot ( <i>Saurauia vulcani</i> Korth.) menggunakan pelarut etanol 70%, kemudian diuapkan hingga mendapatkan sediaan kental | Timbangan analitik | Nominal    | 1. 250 mg/kgBB<br>2. 500 mg/kgBB                                                                 |
| <b>Variabel Dependen</b>                              |                                                                                                                                                                                  |                    |            |                                                                                                  |
| Infiltrasi Sel Inflamasi                              | Jumlah dan tingkat kehadiran sel-sel inflamasi (neutrofil,                                                                                                                       | Mikroskop cahaya   | Ordinal    | 0 = tidak ada (0 sel per lapang pandang kecil)<br>1 = ringan (1-10 sel per lapang pandang kecil) |

|                       |                                                                                             |                  |         |                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | makrofag) di jaringan luka                                                                  |                  |         | 2 = sedang (11-30 sel per lapang pandang kecil)<br>3 = berat (>30 sel per lapang pandang kecil)                                                                                                      |
| Proliferasi Fibroblas | Banyaknya fibroblas yang terlihat di area luka sebagai tanda pembentukan jaringan ikat baru | Mikroskop cahaya | Ordinal | 0 = tidak ada (0 sel per lapang pandang kecil)<br>1 = ringan (1-10 sel per lapang pandang kecil)<br>2 = sedang (11-30 sel per lapang pandang kecil)<br>3 = banyak (>30 sel per lapang pandang kecil) |
| Pembentukan Kolagen   | Tingkat deposisi kolagen pada jaringan luka sebagai indikator penyembuhan jaringan          | Mikroskop cahaya | Ordinal | 0 = tidak ada (0 sel per lapang pandang kecil)<br>1 = ringan (1-10 sel per lapang pandang kecil)<br>2 = sedang (11-30 sel per lapang pandang kecil)<br>3 = banyak (>30 sel per lapang pandang kecil) |

|                                                |                                                                |                  |         |                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pembentukan Pembuluh Darah Baru (Angiogenesis) | Jumlah dan distribusi pembuluh darah baru di sekitar area luka | Mikroskop cahaya | Ordinal | 0 = tidak ada (0 sel per lapang pandang kecil)<br>1 = ringan (1-10 sel per lapang pandang kecil)<br>2 = sedang (11-30 sel per lapang pandang kecil)<br>3 = banyak (>30 sel per lapang pandang kecil) |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 3.2. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini bersifat eksperimental *in vivo* dengan rancangan post-test only control group secara *randomized controlled trial*, dengan dosis ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang bervariasi dan mengukur dampaknya pada Gambaran histopatologi jaringan kulit tikus Galur Wistar model diabetes mellitus yang diinduksi *streptozotocin*.

### 3.3. Waktu dan Tempat Penelitian

### 3.3.1. Waktu Penelitian

Tabel 3.3.1. Waktu Penelitian

| No | Kegiatan                   | 2025-2026 |   |   |   |   |    |    |    |   |  |
|----|----------------------------|-----------|---|---|---|---|----|----|----|---|--|
|    |                            | Bulan     |   |   |   |   |    |    |    |   |  |
|    |                            | 5         | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 |  |
| 1. | Penyusunan proposal        |           |   |   |   |   |    |    |    |   |  |
| 2. | Seminar proposal           |           |   |   |   |   |    |    |    |   |  |
| 3. | Pelaksanaan penelitian     |           |   |   |   |   |    |    |    |   |  |
| 4. | Analisis data dan evaluasi |           |   |   |   |   |    |    |    |   |  |
| 5. | Seminar hasil              |           |   |   |   |   |    |    |    |   |  |

### 3.3.2. Tempat Penelitian

Identifikasi tumbuhan dilakukan di Laboratorium Sitematika Tumbuhan Departemen Biologi FMIPA USU. Pelaksanaan riset untuk menganalisis karakteristik ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) secara *in vivo* dilaksanakan di Laboratorium Departemen Farmakologi, Biokimia dan Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

## 3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

### 3.4.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini terdiri dari tikus putih jantan strain Wistar (*Rattus norvegicus*) yang dalam kondisi sehat, berumur antara 8 hingga 10 minggu, memiliki berat badan berkisar 205 hingga 220 gram, serta belum pernah digunakan dalam penelitian lain sebelumnya.

### 3.4.2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang telah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan. Penentuan jumlah sampel mengacu pada rumus *Federer*:

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

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$3n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

Keterangan:

n = jumlah sampel per kelompok

t = jumlah kelompok perlakuan

Untuk mengantisipasi kemungkinan mortalitas selama periode perlakuan, khususnya yang disebabkan oleh sifat toksik dari induksi streptozotocin (STZ), ditambahkan hewan coba Cadangan sebesar 10% dari total populasi, yaitu sebanyak 3 ekor tikus. Perhitungan dilakukan sebagai berikut:

$$10\% \times 25 = 2,5 \text{ dibulatkan menjadi 3 ekor tikus cadangan.}$$

Dengan demikian, total jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 28 ekor tikus. Seluruh tikus uji kemudian masing-masing terdiri atas enam ekor tikus jantan strain Wistar:

- Kelompok Kontrol Negatif: Tikus jantan strain Wistar diberi pakan standar selama 4 minggu tanpa dilakukan induksi Diabetes Mellitus
- Kelompok Kontrol Positif: Tikus jantan strain Wistar diberi pakan tinggi lemak selama 4 minggu, kemudian diinduksi Diabetes Mellitus menggunakan *streptozotocin* dengan dosis 35 mg/kgBB secara injeksi intraperitoneal.
- Kelompok Perlakuan 1: Tikus jantan strain Wistar diberi pakan tinggi lemak selama 4 minggu, diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 35 mg/kgBB secara intraperitoneal, serta diberikan metformin dosis 50 mg/kgBB selama 2 minggu melalui injeksi intraperitoneal.
- Kelompok Perlakuan 2: Tikus jantan strain Wistar diberikan pakan tinggi lemak selama 4 minggu, diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 35 mg/kgBB secara intraperitoneal, serta diberikan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan dosis 250 mg/kgBB melalui sonde oral selama 2 minggu.

- Kelompok Perlakuan 3: Tikus jantan strain Wistar diberikan pakan tingi lemak selama 4 minggu, diinduksi *streptozotocin* dengan dosis 35 mg/kgBB secara intraperitoneal, serta diberikan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan dosis 500 mg/kgBB melalui sonde oral selama 2 minggu.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

- Tikus putih jantan dari galur Wistar
- Berumur antara 8 hingga 10 minggu
- Memiliki berat badan 205–250 gram
- Menunjukkan kondisi fisik yang sehat dan aktif
- Tidak memiliki kelainan morfologis
- Belum pernah digunakan dalam penelitian lain

Adapun kriteria eksklusi adalah sebagai berikut:

- Terjadinya cedera fisik seperti luka atau patah tulang selama masa penelitian
- Kematian selama masa aklimatisasi
- Tidak menunjukkan kadar glukosa darah puasa  $\geq 200$  mg/dL pasca induksi *streptozotocin*

### 3.5. Metode Pengumpulan Data

#### 3.5.1. Bahan dan Alat Penelitian

Bahan yang digunakan meliputi Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.), akuades, etanol 70%, larutan Mayer, larutan asam asetat anhidrat, larutan asam sulfat pekat, larutan kloroform, pewarna Hematoxylin-Eosin, larutan Neutral Bufered Formalin (NBF) 10%, serta tikus Jantan Wistar yang dibagi ke dalam lima kelompok dengan variasi dosis perlakuan yang berbeda.

Alat yang digunakan meliputi timbangan analitik, rak tabung, wadah kaca, tabung reaksi, gelas beaker, pipet *Mohr*, batang pengaduk, *hot plate*, pipet tetes, alat sonde, kertas saring, blender, *rotary evaporator*, dan waterbath.

#### 3.5.2. Pembuatan Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

Sebanyak satu kilogram daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) yang diperoleh dari kawasan hutan Sipiso-piso, Kabupaten Karo, Provinsi Sumatera

Utara, terlebih dahulu dicuci bersih, kemudian dipotong kecil-kecil dan dikeringkan hingga benar-benar kering. Setelah itu, daun kering dihaluskan hingga menjadi serbuk menggunakan blender, dan diekstraksi dengan cara dipekatkan menggunakan *rotary vacuum evaporator*

### 3.5.3. Perlakuan Hiperglikemia pada Tikus Wistar Jantan

Prosedur induksi model hewan Diabetes Melitus tipe 2 pada tikus jantan strain Wistar diawali dengan proses aklimatisasi selama tujuh hari. Selanjutnya, hewan uji diberikan pakan tinggi lemak (*high-fat diet/HFD*) selama empat minggu berturut-turut guna memicu terjadinya obesitas dan resistensi insulin. Diet HFD terdiri atas campuran pakan standar, lemak, dan gula, yang diberikan secara *ad libitum* bersamaan dengan air minum.

Setelah periode pemberian HFD, tikus dipuasakan selama 12 jam, kemudian dilakukan induksi dengan *streptozotocin* (STZ) dosis rendah sebesar 35 mg/kgBB, yang telah dilarutkan dalam buffer sitrat pH 4,5, dan disuntikkan secara intraperitoneal. Prosedur ini bertujuan untuk menimbulkan disfungsi parsial sel beta pankreas tanpa menyebabkan kerusakan total.

Dalam waktu 72 jam pasca-injeksi, kadar glukosa darah puasa diukur menggunakan glukometer. Tikus dengan kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL dikategorikan berhasil mengalami induksi model Diabetes Melitus tipe 2. Konsistensi kondisi hiperglikemia kemudian dipantau selama satu minggu berikutnya untuk memastikan kestabilan model sebelum dilakukan pemberian intervensi terapeutik.<sup>23</sup>

### 3.5.4. Pembuatan Luka Tikus Wistar Induksi Streptozotocin

Tikus terlebih dahulu dianestesi sesuai protokol penelitian. Daerah thoracodorsalis (punggung) dicukur dan dibersihkan dengan alcohol swab. Selanjutnya dibuat insisi sepanjang 2 cm dengan kedalaman  $\pm 0,2$  cm menggunakan pisau bedah nomor 11. Setelah itu, luka diberikan NaCl fisiologis 0,9% dan dibersihkan dengan kassa steril secara melingkar dari arah luka ke luar.<sup>24</sup>

### 3.5.5. Pembuatan Preparat Histopatologi Jaringan Luka Tikus Wistar Induksi Streptozotocin

1. Melakukan eutanasia pada tikus Wistar yang telah selesai perlakuan sesuai protokol etis laboratorium.
2. Melakukan pembedahan secara aseptik untuk mengambil sampel jaringan kulit dari area luka.
3. Mencuci jaringan kulit dengan larutan saline fisiologis untuk membersihkan darah dan kotoran.
4. Merendam jaringan kulit dalam larutan *Neutral Buffered Formalin* (NBF) 10% selama 24–48 jam pada suhu ruang untuk fiksasi jaringan.
5. Memotong jaringan kulit menjadi potongan kecil (~0,5 cm) agar penetrasi reagen lebih optimal.
6. Dehidrasi jaringan secara bertahap menggunakan larutan alkohol:
  - Alkohol 70% sebanyak 2 kali, masing-masing 1 jam
  - Alkohol 80% selama 1 jam
  - Alkohol 90% selama 1 jam
  - Alkohol 95% selama 1 jam
  - Alkohol absolut sebanyak 2 kali, masing-masing 1 jam
7. Clearing (penjernihan) jaringan menggunakan xylol:
  - Xylol I selama 1 jam
  - Xylol II selama 1 jam
8. Infiltrasi parafin pada suhu 58–60°C:
  - Parafin cair I selama 1 jam
  - Parafin cair II selama 1 jam
  - Parafin cair III selama 1 jam
9. Memasukkan jaringan yang telah diinfiltrasi parafin ke dalam cetakan dan membiarkan mengeras menjadi blok parafin.
10. Memotong blok parafin menjadi irisan setebal 4–5 mikrometer menggunakan mikrotom.

11. Mengapungkan irisan pada waterbath bersuhu  $\pm 45^{\circ}\text{C}$  dan memindahkan ke kaca objek.
12. Mengeringkan preparat di hot plate pada suhu  $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$  selama beberapa jam.
13. Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE):
  - Xylol I & II masing-masing 5 menit
  - Alkohol 100% dua kali selama 2 menit
  - Alkohol 95%, 80%, dan 70% secara berurutan, masing-masing 2 menit
  - Mencuci dengan air mengalir selama 3 menit
  - Hematoksilin Mayer selama 5–10 menit
  - Mencuci dengan air mengalir selama 15–20 menit
  - Eosin Y 1% dalam alkohol 70% selama 1–2 menit
  - Alkohol 70%, 80%, 95%, dan 100% (dua kali), masing-masing 2 menit
  - Xylol I & II masing-masing 2 menit
  - Meneteskan entellan atau balsam Kanada pada preparat dan menutupnya dengan cover glass.
  - Mengeringkan preparat pada suhu ruang.
  - Mengamati preparat di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x untuk menilai gambaran histopatologi jaringan kulit seperti infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis.<sup>25</sup>

### **3.5.6. Penilaian Preparat Histopatologi Jaringan Luka Tikus Wistar Induksi Streptozotocin**

Preparat kemudian diperiksa menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 40x dan 400x untuk mengamati perubahan morfologi pada kulit serta struktur jaringan luka lainnya. Penilaian difokuskan pada sejumlah parameter histopatologis yang sering dijumpai pada model tikus Diabetes Mellitus.

1. Infiltrasi sel inflamasi ditandai dengan jumlah dan tingkat kehadiran sel-sel inflamasi (neutrofil, makrofag) di jaringan luka.

Skoring:

0 = tidak ada

1 = ringan

2 = sedang

3 = berat

2. Proliferasi fibroblast ditandai dengan banyaknya fibroblast yang terlihat di area luka sebagai tanda pembentukan jaringan ikat baru.

Skoring:

0 = tidak ada

1 = sedikit

2 = sedang

3 = banyak

3. Pembentukan kolagen ditandai dengan tingkat deposisi kolagen pada jaringan luka sebagai indikator penyembuhan jaringan.

Skoring:

0 = tidak ada

1 = sedikit

2 = sedang

3 = banyak

4. Pembentukan pembuluh darah baru (Angiogenesis) ditandai dengan jumlah dan distribusi pembuluh darah darah baru di sekitar area luka.<sup>26</sup>

Skoring:

0 = tidak ada

1 = sedikit

2 = sedang

3 = banyak

### **3.6. Pengolahan dan Analisis Data**

#### **3.6.1. Pengolahan Data**

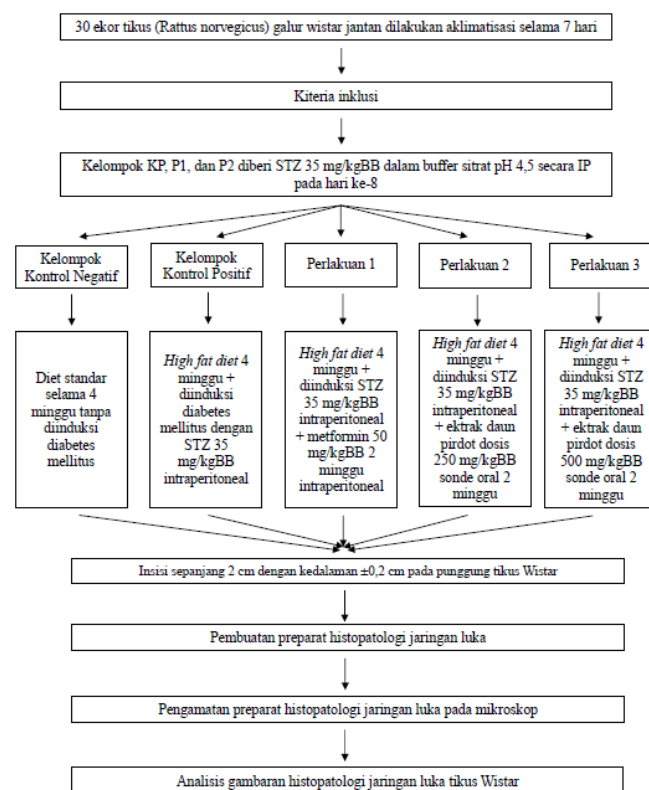
Data yang diperoleh berupa skor hasil observasi mikroskopis jaringan luka, yang dikumpulkan dari masing-masing parameter dan kelompok perlakuan. Setiap skor dicatat dalam lembar observasi dan kemudian diinput ke dalam perangkat lunak statistik IBM SPSS Statistics versi 30. Pengolahan data dilakukan dengan menghitung nilai statistik deskriptif, seperti median, rentang nilai minimum dan

maksimum, serta simpangan baku dari setiap parameter histopatologi pada masing-masing kelompok perlakuan. Data kemudian disusun dan divisualisasikan dalam bentuk tabel dan grafik untuk mempermudah interpretasi.

### 3.6.2. Analisis Data

Sebelum dilakukan analisis inferensial, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan Shapiro–Wilk untuk menentukan distribusi data. Karena data bersifat ordinal dan berasal dari lebih dari dua kelompok, maka jika data tidak berdistribusi normal, digunakan uji Kruskal–Wallis untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok. Jika uji Kruskal–Wallis menunjukkan hasil yang signifikan ( $p < 0,05$ ), maka dilanjutkan dengan uji Mann–Whitney U sebagai uji lanjut (post hoc) untuk membandingkan dua kelompok secara berpasangan. Nilai  $p < 0,05$  dianggap menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik.

### 3.7. Alur Penelitian



**Gambar 3.7** Alur Penelitian

## **BAB 4**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1. Hasil Penelitian**

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara No.1602/KEPK/FKUMSU/2025. Penelitian dilakukan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara menggunakan tikus putih galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi diabetes mellitus dengan Streptozotocin (STZ).

Desain penelitian adalah dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*, yang membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol menggunakan evaluasi histopatologi jaringan luka. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgbb dan 500 mg/kgbb terhadap proses penyembuhan jaringan luka tikus diabetes melitus berdasarkan gambaran histologi, terutama infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis.

Data hasil pemeriksaan histopatologi pada masing-masing kelompok ditampilkan pada Tabel di bawah ini.

**Tabel 4.1** Skoring Histopatologi Jaringan Luka Tikus pada Setiap Kelompok

| <b>Kelompok</b> | <b>Nomor Sampel</b> | <b>Infiltrasi Sel<br/>Inflamasi</b> | <b>Proliferasi Fibroblas</b> | <b>Pembentukan Kolagen</b> | <b>Angiogenesis</b> |
|-----------------|---------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
| <b>KP</b>       | KP.1                | 3                                   | 3                            | 3                          | 1                   |
|                 | KP.2                | 1                                   | 2                            | 3                          | 2                   |
|                 | KP.3                | 3                                   | 2                            | 3                          | 1                   |
|                 | KP.4                | 3                                   | 3                            | 3                          | 1                   |
|                 | KP.5                | 1                                   | 3                            | 1                          | 2                   |
| <b>KN</b>       | KN.1                | 3                                   | 3                            | 3                          | 2                   |
|                 | KN.2                | 3                                   | 2                            | 3                          | 3                   |
|                 | KN.3                | 0                                   | 1                            | 3                          | 0                   |
|                 | KN.4                | 2                                   | 2                            | 3                          | 3                   |
|                 | KN.5                | 1                                   | 1                            | 1                          | 1                   |
| <b>P1</b>       | P1.1                | 0                                   | 1                            | 3                          | 1                   |
|                 | P1.2                | 0                                   | 1                            | 3                          | 3                   |
|                 | P1.3                | 1                                   | 0                            | 3                          | 1                   |
|                 | P1.4                | 1                                   | 0                            | 3                          | 3                   |
|                 | P1.5                | 0                                   | 0                            | 3                          | 1                   |
| <b>P2</b>       | P2.1                | 1                                   | 1                            | 3                          | 2                   |
|                 | P2.2                | 3                                   | 1                            | 3                          | 1                   |
|                 | P2.3                | 0                                   | 1                            | 2                          | 2                   |
|                 | P2.4                | 1                                   | 2                            | 3                          | 2                   |
|                 | P2.5                | 0                                   | 1                            | 2                          | 2                   |
| <b>P3</b>       | P3.1                | 1                                   | 1                            | 2                          | 1                   |
|                 | P3.2                | 1                                   | 1                            | 2                          | 1                   |
|                 | P3.3                | 1                                   | 2                            | 2                          | 1                   |
|                 | P3.4                | 1                                   | 1                            | 1                          | 1                   |
|                 | P3.5                | 0                                   | 1                            | 2                          | 1                   |

Berdasarkan hasil skoring histopatologi jaringan luka, kelompok kontrol positif secara umum menunjukkan derajat infiltrasi sel inflamasi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Temuan ini mencerminkan terjadinya inflamasi berkepanjangan pada luka diabetes tanpa terapi, yang merupakan salah satu faktor utama terhambatnya proses penyembuhan luka. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif menunjukkan infiltrasi sel inflamasi yang minimal hingga tidak ditemukan, yang mengindikasikan bahwa fase inflamasi telah teratasi secara adekuat pada penyembuhan luka normal. Pada kelompok perlakuan, baik metformin maupun ekstrak daun pirdot, terlihat penurunan derajat infiltrasi sel inflamasi dibandingkan kelompok kontrol positif. Kelompok yang mendapat ekstrak daun pirdot menunjukkan inflamasi ringan yang relatif konsisten, yang mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak berperan dalam mengendalikan respons inflamasi dan memungkinkan terjadinya transisi ke fase penyembuhan luka berikutnya.

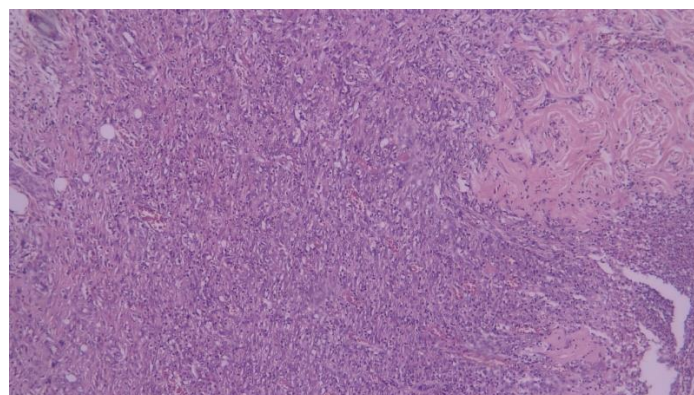
Secara keseluruhan, proliferasi fibroblas pada kelompok kontrol positif tampak tidak optimal dan menunjukkan variasi antar sampel. Kondisi ini sejalan dengan gangguan fungsi fibroblas yang sering ditemukan pada luka diabetes akibat lingkungan hiperglikemik dan stres oksidatif. Pada kelompok kontrol negatif, proliferasi fibroblas umumnya berada pada tingkat ringan, yang menunjukkan bahwa fase proliferasi telah berlangsung dan mulai beralih ke fase remodeling jaringan. Kelompok perlakuan ekstrak daun pirdot menunjukkan peningkatan proliferasi fibroblas hingga tingkat sedang. Peningkatan ini mencerminkan aktivitas fibroblas yang lebih baik dibandingkan kontrol positif, yang berperan penting dalam pembentukan matriks ekstraseluler dan jaringan granulasi sebagai dasar penyembuhan luka.

Hasil skoring menunjukkan bahwa pembentukan kolagen pada kelompok kontrol negatif umumnya berada pada tingkat tinggi, yang mencerminkan pematangan jaringan luka secara fisiologis. Pada kelompok kontrol positif, meskipun pembentukan kolagen juga tampak meningkat, kondisi tersebut masih disertai inflamasi yang relatif tinggi, sehingga kolagen yang terbentuk diduga belum terorganisasi secara optimal. Pada kelompok perlakuan ekstrak daun pirdot,

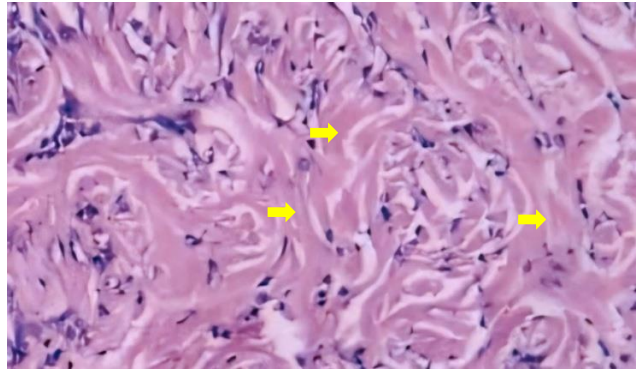
pembentukan kolagen menunjukkan pola yang lebih seimbang. Pada dosis yang lebih rendah, pembentukan kolagen cenderung lebih tinggi, yang mencerminkan fase proliferasi aktif. Sementara itu, pada dosis yang lebih tinggi, pembentukan kolagen tampak cukup dan lebih teratur, yang mengindikasikan bahwa proses penyembuhan luka telah memasuki fase remodeling.

Angiogenesis pada kelompok kontrol positif secara umum menunjukkan derajat yang lebih rendah, mencerminkan gangguan vaskularisasi pada luka diabetes. Kondisi ini berkontribusi terhadap keterbatasan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka. Pada kelompok kontrol negatif, angiogenesis umumnya minimal atau tidak tampak, yang menunjukkan bahwa fase pembentukan pembuluh darah baru telah selesai. Pada kelompok perlakuan ekstrak daun pirdot, angiogenesis meningkat hingga tingkat ringan sampai sedang, yang berperan dalam mendukung metabolisme jaringan luka dan aktivitas seluler. Namun, pada dosis yang lebih tinggi, angiogenesis tampak lebih terkontrol, yang menunjukkan bahwa kebutuhan vaskularisasi telah tercapai dan proses penyembuhan mulai beralih ke fase pematangan jaringan.

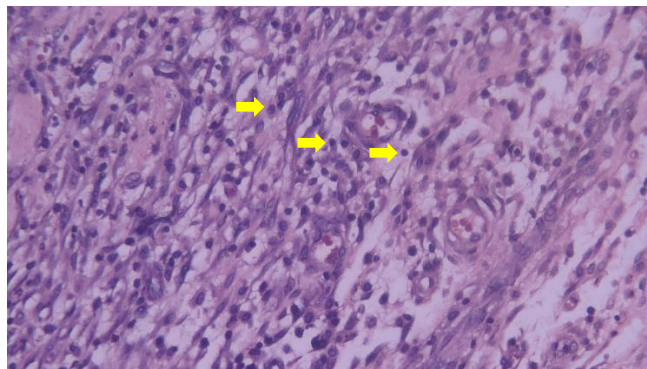
Gambaran histopatologi jaringan luka yang meliputi infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis.



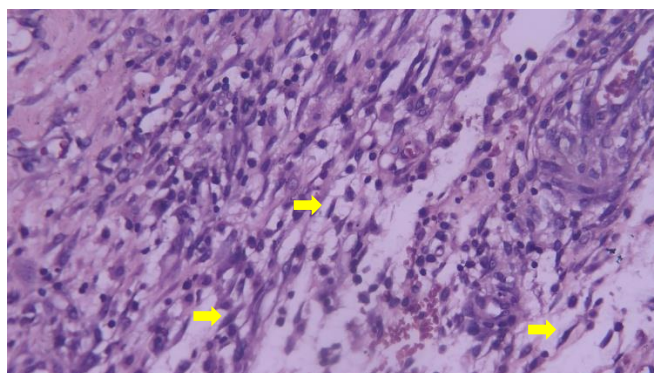
**Gambar 4.1.1** Histopatologi Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif Perbesaran 40×



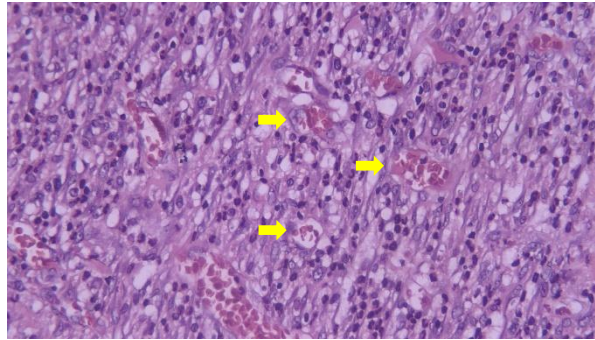
**Gambar 4.1.2** Pembentukan Kolagen Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif  
Perbesaran 400× (Panah Kuning)



**Gambar 4.1.3** Infiltrasi Sel Inflamasi Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif  
Perbesaran 400× (Panah Kuning)



**Gambar 4.2.3** Proliferasi Fibroblas Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif  
Perbesaran 400× (Panah Kuning)



**Gambar 4.2.4** Angiogenesis Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif Perbesaran 400× (Panah Kuning)

#### 4.2. Analisa Data

Gambaran histopatologi kulit tikus pada penelitian ini dinilai berdasarkan empat parameter, yaitu infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis. Data hasil pengamatan kemudian dianalisis menggunakan uji normalitas, dan diperoleh hasil  $p < 0,05$  pada sebagian besar parameter. Oleh karena itu, data gambaran histopatologi kulit ini tidak berdistribusi normal, sehingga analisis tidak dapat dilakukan menggunakan uji parametrik dan dilanjutkan dengan menggunakan uji nonparametrik Kruskal Wallis. Data hasil analisis terlampir pada lampiran penelitian.

Setelah dilakukan uji Kruskal–Wallis, didapatkan nilai  $p$  untuk tiap pengamatan ditampilkan pada tabel berikut ini.

**Tabel 4.2.1** Hasil uji Kruskal Wallis pada tiap pengamatan

| Pengamatan               | Nilai P |
|--------------------------|---------|
| Infiltrasi sel inflamasi | 0.085   |
| Proliferasi fibroblas    | 0.003   |
| Pembentukan kolagen      | 0.039   |
| Angiogenesis             | 0.356   |

Rerata nilai  $p$  menunjukkan bahwa dua parameter, yaitu proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen, memiliki nilai  $p < 0,05$ , yang bermakna bahwa terdapat

perbedaan gambaran histopatologi kulit pada kedua parameter tersebut antar kelompok perlakuan. Oleh karena itu, analisis dilanjutkan dengan menggunakan uji post hoc Mann–Whitney untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan bermakna. Hasil uji post hoc Mann–Whitney disajikan pada tabel berikut ini.

**Tabel 4.2.2 Hasil Uji Mann-Whitney antar Kelompok**

| <b>Kelompok</b> |                          | <b>Sig.</b> | <b>Kemaknaan</b> |
|-----------------|--------------------------|-------------|------------------|
| <b>KP vs KN</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.572       | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.118       | Tidak signifikan |
|                 | Pembentukan kolagen      | 1.000       | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.511       | Tidak signifikan |
| <b>KP vs P1</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.020       | Signifikan       |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.007       | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.317       | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.635       | Tidak signifikan |
| <b>KP vs P2</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.118       | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.011       | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.699       | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.221       | Tidak signifikan |
| <b>KP vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.042       | Signifikan       |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.011       | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.074       | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.134       | Tidak signifikan |
| <b>KN vs P1</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.080       | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.021       | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.317       | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 1.000       | Tidak signifikan |
| <b>KN vs P2</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.329       | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.189       | Tidak signifikan |

|                 |                          |       |                  |
|-----------------|--------------------------|-------|------------------|
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.699 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.822 | Tidak signifikan |
| <b>KN vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.178 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.189 | Tidak signifikan |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.074 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.238 | Tidak signifikan |
| <b>P1 vs P2</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.419 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.042 | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.134 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.823 | Tidak signifikan |
| <b>P1 vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.221 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.042 | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.004 | Signifikan       |
|                 | Angiogenesis             | 0.134 | Tidak signifikan |
| <b>P2 vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.905 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 1.000 | Tidak signifikan |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.042 | Signifikan       |
|                 | Angiogenesis             | 0.014 | Signifikan       |

Hasil uji Mann–Whitney menunjukkan bahwa pada perbandingan antara KP dan KN tidak terdapat perbedaan bermakna pada parameter infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis ( $p > 0,05$ ). Pada perbandingan antara KP dan P1 serta KP dan P3, terdapat perbedaan bermakna pada parameter infiltrasi sel inflamasi dan proliferasi fibroblas ( $p < 0,05$ ), sedangkan pada parameter pembentukan kolagen dan angiogenesis tidak terdapat perbedaan bermakna. Pada perbandingan antara KP dan P2, terdapat perbedaan bermakna pada parameter proliferasi fibroblas ( $p < 0,05$ ), sementara parameter lainnya tidak menunjukkan perbedaan bermakna.

Pada perbandingan antara KN dan P1, terdapat perbedaan bermakna pada parameter proliferasi fibroblas ( $p < 0,05$ ), sedangkan parameter infiltrasi sel

inflamasi, pembentukan kolagen, dan angiogenesis tidak terdapat perbedaan bermakna. Perbandingan antara KN dan P2 serta KN dan P3 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada seluruh parameter histopatologi ( $p > 0,05$ ). Sementara itu, perbandingan antar kelompok perlakuan menunjukkan bahwa antara P1 dan P2 terdapat perbedaan bermakna pada parameter proliferasi fibroblas, antara P1 dan P3 terdapat perbedaan bermakna pada proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen, serta antara P2 dan P3 terdapat perbedaan bermakna pada pembentukan kolagen dan angiogenesis ( $p < 0,05$ ).

#### **4.3. Pembahasan**

Gambaran histopatologi infiltrasi sel inflamasi menunjukkan variasi derajat infiltrasi dari tidak tampak hingga berat. Kelompok kontrol positif dan kontrol negatif memperlihatkan infiltrasi sel inflamasi yang relatif lebih dominan dibandingkan kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol positif, sel inflamasi tampak tersebar padat di area dermis dan sekitar jaringan luka, mencerminkan proses inflamasi yang masih berlangsung aktif. Sebaliknya, kelompok perlakuan menunjukkan kepadatan sel inflamasi yang lebih rendah, yang mengindikasikan proses resolusi inflamasi yang lebih baik. Data infiltrasi sel inflamasi tidak memenuhi asumsi distribusi normal sehingga dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis, dengan hasil nilai  $p$  sebesar 0,085 ( $p > 0,05$ ), yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna secara keseluruhan antar kelompok. Meskipun demikian, uji lanjut Mann-Whitney menunjukkan perbedaan bermakna pada perbandingan antara kelompok kontrol positif dengan P1 ( $p = 0,020$ ) dan P3 ( $p = 0,042$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa perlakuan mampu menurunkan respons inflamasi dibandingkan kontrol positif, sedangkan tidak signifikannya perbandingan lain diduga berkaitan dengan variasi respons inflamasi individu serta fase penyembuhan luka yang belum seragam. Penurunan infiltrasi sel inflamasi ini sejalan dengan peran senyawa bioaktif bahan alam yang diketahui mampu menekan aktivasi jalur NF- $\kappa$ B dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi pada luka diabetes mellitus.<sup>27</sup>

Proliferasi fibroblas menunjukkan perbedaan yang jelas antar kelompok pengamatan. Kelompok kontrol positif memperlihatkan keberadaan fibroblas yang relatif lebih banyak namun tersusun tidak teratur, sedangkan kelompok perlakuan menunjukkan pola proliferasi yang lebih terkendali dan terorganisir. Gambaran ini mencerminkan perbaikan fase proliferasi jaringan luka pada kelompok perlakuan. Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai  $p$  sebesar 0,003 ( $p < 0,05$ ), yang menandakan adanya perbedaan bermakna proliferasi fibroblas antar kelompok. Uji lanjut Mann-Whitney menunjukkan perbedaan signifikan pada perbandingan antara kelompok kontrol positif dengan P1 ( $p = 0,007$ ), P2 ( $p = 0,011$ ), dan P3 ( $p = 0,011$ ), serta pada beberapa perbandingan antar kelompok perlakuan. Hasil ini mengindikasikan bahwa perlakuan berperan dalam menormalkan aktivitas fibroblas selama proses penyembuhan luka. Secara teoritis, kondisi hiperglikemia kronik pada diabetes mellitus menyebabkan disfungsi fibroblas akibat peningkatan stres oksidatif, sementara senyawa antioksidan dari bahan alam diketahui mampu memperbaiki viabilitas fibroblas dan mendukung pembentukan jaringan granulasi yang lebih optimal.<sup>28</sup>

Pembentukan kolagen pada jaringan luka menunjukkan variasi tingkat kepadatan dan keteraturan serabut kolagen antar kelompok. Pada kelompok kontrol positif, kolagen tampak padat namun belum tersusun secara teratur, sedangkan kelompok perlakuan menunjukkan susunan kolagen yang lebih rapi dan terorganisir, terutama pada kelompok dengan respons terbaik. Analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis menghasilkan nilai  $p$  sebesar 0,039 ( $p < 0,05$ ), yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pembentukan kolagen antar kelompok. Uji Mann-Whitney menunjukkan perbedaan signifikan pada perbandingan P1 dengan P3 ( $p = 0,004$ ) serta P2 dengan P3 ( $p = 0,042$ ). Perbedaan ini menunjukkan bahwa respons perlakuan memengaruhi proses maturasi kolagen, sedangkan tidak signifikannya perbandingan lainnya kemungkinan disebabkan oleh proses remodeling jaringan yang belum berlangsung secara optimal pada waktu pengamatan. Temuan ini sejalan dengan teori bahwa sintesis dan reorganisasi kolagen sangat dipengaruhi oleh regulasi faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$ , yang

dapat dimodulasi oleh senyawa bioaktif bahan alam dalam proses penyembuhan luka diabetes.<sup>29</sup>

Gambaran angiogenesis menunjukkan hasil yang relatif homogen antar kelompok. Pada kelompok kontrol positif, pembentukan pembuluh darah baru tampak terbatas dan tidak stabil, mencerminkan gangguan angiogenesis yang umum terjadi pada luka diabetes mellitus. Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai  $p$  sebesar 0,356 ( $p > 0,05$ ), yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna angiogenesis antar kelompok secara keseluruhan. Namun, uji lanjut Mann-Whitney menunjukkan perbedaan bermakna pada perbandingan antara P2 dan P3 ( $p = 0,014$ ), yang mengindikasikan adanya pengaruh perlakuan tertentu terhadap proses pembentukan pembuluh darah baru. Tidak signifikannya sebagian besar perbandingan lainnya diduga berkaitan dengan karakteristik angiogenesis yang memerlukan waktu lebih panjang serta sangat dipengaruhi oleh kondisi metabolik jaringan. Hal ini sesuai dengan teori bahwa angiogenesis pada luka diabetes merupakan proses kompleks yang bergantung pada regulasi VEGF dan keseimbangan lingkungan mikro jaringan.<sup>30</sup>

#### **4.4.Keterbatasan Penelitian**

- Penelitian ini berfokus pada pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap proses penyembuhan luka kulit berdasarkan gambaran histopatologi jaringan. Penelitian ini belum mengidentifikasi senyawa aktif spesifik dalam daun pirdot yang berperan dalam proses penyembuhan luka maupun mekanisme molekuler yang terlibat dalam perbaikan jaringan.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1.Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap proses penyembuhan luka kulit tikus diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin (STZ), maka dapat disimpulkan bahwa:

- Terdapat perbedaan gambaran histopatologi jaringan luka yang meliputi infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan ekstrak daun pirdot pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes mellitus.
- Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) menunjukkan efektivitas dalam memperbaiki proses penyembuhan jaringan luka pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes mellitus berdasarkan gambaran histopatologi.

#### **5.2.Saran**

- Dilakukan uji fitokimia kuantitatif terhadap ekstrak daun pirdot, khususnya kandungan flavonoid, terpenoid, dan fenolik yang diduga berperan dalam penyembuhan luka.
- Perlu membandingkan variasi dosis lebih luas untuk menentukan dosis optimal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135:7-17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y
2. International Diabetes Federation. *Million.* 2025.
3. Mgwenya TN, Abrahamse H, Houreld NN. Photobiomodulation studies on diabetic wound healing: An insight into the inflammatory pathway in diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration. John Wiley and Sons Inc.* Preprint posted online January 1, 2024. doi:10.1111/wrr.13239
4. Saelee R, Bullard KM, Hora IA, et al. Trends and Inequalities in Diabetes-Related Complications Among U.S. Adults, 2000–2020. *Diabetes Care.* Published online January 1, 2024. doi:10.2337/dci24-0022
5. Lubis MF, Zaitun Hasibuan PA, Syahputra H, Surbakti C, Astyka R. Saurauia vulcani (Korth.) as herbal medicine potential from North Sumatera, Indonesia: A literature review. *Heliyon. Elsevier Ltd.* 2022;8(4). doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09249
6. Surbakti C, Sitorus P, Rosidah, Satria D. Effect of saurauia vulcani korth. Leaves on superoxide dismutase, hba1c levels and insulin expression in hyperglycemic rats. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(22):3741-3744. doi:10.3889/oamjms.2019.494
7. Jaggy S. Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Management, and Emerging Therapeutic Approaches. Published online 2023. doi:10.37532/jdmc.2023.6(4).96-100
8. Bacha F, Hannon TS, Tosur M, et al. Pathophysiology and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care.* Published online December 1, 2024. doi:10.2337/dci24-0029
9. Dweib M, El Sharif N. Diabetes-Related Microvascular Complications in Primary Health Care Settings in the West Bank, Palestine. *J Clin Med.* 2023;12(21). doi:10.3390/jcm12216719
10. Guan H, Tian J, Wang Y, et al. Advances in secondary prevention mechanisms of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients: a comprehensive review. *Eur J Med Res. BioMed Central Ltd.* 2024;29(1). doi:10.1186/s40001-024-01739-1

11. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *MDPI AG*. 2021;11(7). doi:10.3390/life11070665
12. Liu Y, Liu Y, He W, et al. Fibroblasts: Immunomodulatory factors in refractory diabetic wound healing. *Front Immunol. Frontiers Media S.A.* 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.918223
13. Wu X, He W, Mu X, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing. *Burns Trauma. Oxford University Press*. 2022;10. doi:10.1093/burnst/tkac051
14. International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF). *Guidelines on the Classification of Foot Ulcers in People with Diabetes IWGDF 2023 Update*. 2023. www.iwgdfguidelines.org
15. Jm R, Ma M, Kayali S, Khouzam A, Efeovbokhan N. World Journal of Clinical Cases World Journal of Clinical Cases MINIREVIEWS Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities 1684. *Contents Thrice Monthly*. 2023;11(8):2023. <https://www.wjgnet.com>
16. Zhang X, Cheng Y, Pei L, Tao J, Wang R, Chen Z. Case report: Successful treatment of human diabetic foot ulcer using low-intensity diagnostic ultrasound combined with microbubbles: Two cases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.1046896
17. Khalaf AA, Hassanen EI, Zaki AR, Tohamy AF, Ibrahim MA. Histopathological, immunohistochemical, and molecular studies for determination of wound age and vitality in rats. *Int Wound J*. 2019;16(6):1416-1425. doi:10.1111/iwj.13206
18. Koreyba K, Silina E, Tsyplakov D, et al. Prognostic Value of Histological and Immunohistochemical Data in Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med*. 2022;11(23). doi:10.3390/jcm11237202
19. Begum F, Manandhar S, Kumar G, et al. Dehydrozingerone promotes healing of diabetic foot ulcers: a molecular insight. *J Cell Commun Signal*. 2023;17(3):673-688. doi:10.1007/s12079-022-00703-0
20. Ghasemi A, Jeddi S. STREPTOZOTOCIN AS A TOOL FOR INDUCTION OF RAT MODELS OF DIABETES: A PRACTICAL GUIDE. *EXCLI J. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors*. 2023;22:274-294. doi:10.17179/excli2022-5720

21. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S158-S178. doi:10.2337/dc24-S009
22. Tombulturk FK, Soydas T, Kanigur-Sultuybek G. Metformin as a Modulator of Autophagy and Hypoxia Responses in the Enhancement of Wound Healing in Diabetic Rats. *Inflammation*. 2025;48(3):1391-1402. doi:10.1007/s10753-024-02129-9
23. Andonova M, Dzhelebov P, Trifonova K, et al. Metabolic Markers Associated with Progression of Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet and Single Low Dose Streptozotocin in Rats. *Vet Sci*. 2023;10(7). doi:10.3390/vetsci10070431
24. Alviana Y, Zakiyah R, Andriana D. PENGARUH PEMBERIAN PERASAN DAUN LIDAH BUAYA (*Aloe Vera L.*) PADA KADAR TNF- $\alpha$  DALAM SERUM DAN EKSPRESI TNF- $\alpha$  JARINGAN KULIT LUKA SAYAT PUNGGUNG TIKUS WISTAR.
25. Albaayit SFA, Abdullah R, Noor MHM. Zerumbone-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Gel Enhances Wound Healing in Diabetic Rats. *Biomed Res Int*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/1129297
26. Burgess JL, Wyant WA, Abujamra BA, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic wound-healing science. *Medicina (Lithuania)*. MDPI. 2021;57(10). doi:10.3390/medicina57101072
27. Wang R, Gu S, Kim YH, Lee A, Lin H, Jiang D. Diabetic Wound Repair: From Mechanism to Therapeutic Opportunities. *MedComm (Beijing)*. John Wiley and Sons Inc. 2025;6(10). doi:10.1002/mco2.70406
28. Song J, Zhao T, Wang C, Sun X, Sun J, Zhang Z. Cell migration in diabetic wound healing: Molecular mechanisms and therapeutic strategies (Review). *Int J Mol Med*. Spandidos Publications. 2025;56(2). doi:10.3892/ijmm.2025.5567
29. Yan L, Wang Y, Feng J, et al. Mechanism and application of fibrous proteins in diabetic wound healing: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. Frontiers Media SA. 2024;15. doi:10.3389/fendo.2024.1430543
30. Han C, Singla RK, Wang C. Application of Biomaterials in Diabetic Wound Healing: The Recent Advances and Pathological Aspects. *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2025;17(10). doi:10.3390/pharmaceutics17101295

## Lampiran 1. Surat Ethical Clearence



**UMSU**  
Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL**  
**"ETHICAL APPROVAL"**  
No : 1602/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

**Peneliti Utama** : **Khairunnida**  
*Principal in investigator*

**Nama Institusi** : **Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara**  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara*

**Dengan Judul**  
*Title*

**"PENGARUH EKSTRAK DAUN PIRDOT (*Saurauia vulcani korth.*) TERHADAP GAMBARAN STRUKTUR HISTOPATOLOGI JARINGAN LUKA PADA TIKUS DIABETES MELITUS INDUKSI STREPTOZOTOCIN"**

**"THE EFFECT OF PIRDOT LEAF EXTRACT (*Saurauia vulcani Korth.*) ON THE HISTOPATHOLOGICAL STRUCTURE OF WOUND TISSUE IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETES MELLITUS RATS"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 28 Agustus 2025 sampai dengan tanggal 28 Agustus 2026  
*The declaration of ethics applies during the periode August 28, 2025 until August 28, 2026*

  
 Medan, 28 Agustus 2025  
 Ketua  
 Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT

## Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

UMSU Terakreditasi Unggul Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 174/SK/BAN-PT/Ak Pp/PT/III/2024  
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333182, Fax. (061) - 7363488  
<https://fk.umsu.ac.id>   [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)   [fumsu](#)   [umsu](#)   [umsu](#)   [umsu](#)

Nomor : 1478/II.3.AU/UMSU-08/F/2025

Lampiran : -

Perihal : Peminjaman Tempat Penelitian

Medan, 16 Rabi'ul Awal 1447 H

09 Agustus 2025 M

Kepada Yth.

1. Kepala Bagian Lab Terpadu (Hewan Coba)
2. Kepala Bagian Lab Biokimia

Fakultas Kedokteran UMSU  
di-  
Tempat

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Sehubungan dengan surat permohonan peminjaman tempat untuk melakukan penelitian pada Laboratorium di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, yaitu:

Nama : **Khairunnida**  
 NPM : **2208260068**  
 Judul Penelitian : **Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (Saurauia Vulcani Korth.) Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka Pada Tikus Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin**

maka kami memberikan izin kepada yang bersangkutan, untuk melakukan penelitian di Lab Terpadu (Hewan Coba), dan Lab Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Selama proses pemakaian laboratorium, jika terdapat pemakaian alat yang rusak maka akan menjadi tanggungjawab peneliti dan pemakaian Bahan Habis Pakai (BHP) ditanggung oleh peneliti. Peneliti wajib mengikuti peraturan yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Demikian kami sampaikan, atas perhatian kami ucapkan terima kasih.  
*Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh*



  
**dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THTBKL., Subsp.Rino(K)**  
 NIDN: 0106098201

Tembusan Yth :

1. Ad hoc KTI Mahasiswa FK UMSU
2. Pertinggal








Universitas Sumatera Utara  
Fakultas Matematika Dan Ilmu  
Pengetahuan Alam

Alamat:  
Jalan Hiteknologi No. 1  
Kampus USU Padang Bulan,  
Medan - 20155

Email: fakpa@usu.ac.id  
Telepon: (061) 8711050

Nomor : 5479/UNS.2.8.D1/PT.01.04/2025  
Lampiran : -  
Hal : **Izin Identifikasi**

Yth. Kepala Herbarium Medanense  
Program Studi Sarjana Biologi  
FMIPA-USU  
Medan

Sehubungan dengan surat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Nomor: 1477/IL3.AU/UMSU-08/F/2025, perihal Izin Identifikasi Jenis Tumbuhan di Herbarium yang Bapak/Ibu pimpin oleh Mahasiswa berikut:

Nama : Khairunnida  
NIM : 2208260068  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Pendidikan Dokter  
Judul Penelitian : Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka pada Tikus Wistar Model Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin  
Dosen Pembimbing : Assoc. Prof. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubus, M.Ked.(P.A.), Sp.P.A  
Pemeriksaan Sampel : Identifikasi Tumbuhan Pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.)

Kami harap Bapak/Ibu dapat memfasilitasi Mahasiswa tersebut untuk pelaksanaan Identifikasi Tumbuhan sesuai dengan peraturan yang berlaku di Herbarium ini.

Atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Medan, 13 Oktober 2025  
Ditandatangani secara elektronik oleh:  
Wakil Dekan I



Prof. Dr. Cut Fatimah Zuhra, S.Si., M.Si.  
NIP 197404051999032001

Tembusan :  
1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.  
2. Mahasiswa ybs.

Dokumen ini menggunakan sertifikat elektronik yang diterbitkan oleh Balai Sertifikat Elektronik (BSrE) Badan Siber dan Sandi Negara



### Lampiran 3. Surat Identifikasi Tanaman



**LABORATORIUM SISTEMATIKA TUMBUHAN  
HERBARIUM MEDANENSE  
(MEDA)**

**UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan – 20155

Telp. 061 – 8223564 Fax. 061 – 8214290 E-mail. [nursaharapasaribu@yahoo.com](mailto:nursaharapasaribu@yahoo.com)

Medan, 21 Oktober 2025

No. : 1239/MEDA/2025  
Lamp. : -  
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada Yth.  
Sdr/i : Khairunnida  
NIM : 2208260068  
Instansi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Kelas : Dicotyledoneae  
Ordo : Ericales  
Famili : Actinidiaceae  
Genus : Saurauia  
Spesies : *Saurauia vulcani* Korth.  
Nama Lokal: Pirdot

Demikian, semoga berguna bagi saudara.

Kepala Herbarium Medanense.

Prof. Dr. Etti Sartina Siregar, S.Si., M.Si.  
NIP. 197211211998022001

## Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI MUHAMMADIYAH  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
ANIMAL RESEARCH**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488

Nomor : 12 /ANIMALRESEARCH/FK UMSU/2025  
Lampiran : -  
Perihal : Surat Selesai Penelitian

Medan, 8 Jumadil Awwal 1447 H  
30 Oktober 2025 M

Kepada : Yth. Sdra  
Khairunnida

di  
Tempat

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Ba'da salam semoga Saudara selalu dalam keadaan sehat wal'afiat dan selalu dalam lindungan Allah SWT dalam menjalankan aktifitas sehari-hari. Amin.

Bersama surat ini kami sampaikan bahwa :

Nama : Khairunnida  
NPM : 2208260068  
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Daun Pirdot (*Saurauia Vulcani Korth.*) Terhadap Gambaran Struktur Histopatologi Jaringan Luka Pada Tikus Diabetes Melitus Induksi Streptozotocin.

Telah selesai melakukan penelitian di Animal Research Laboratorium Terpadu FK UMSU.

Demikian kami sampaikan, agar kiranya surat ini dapat digunakan sebagaimana mestinya. Atas perhatiannya kami ucapkan terimakasih.

والسلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Medan, 30 Oktober 2025

Kepala Animal Research  
FK UMSU

Dr. Yulia Fauziyah, MSc



LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMIK

*Prospecta*

Jl. Karya Wisata Ruko Citra Wisata Lake View Blok I No. 4 Medan Telp. 08116053913  
 Laman: <http://laboratorium-prospecta.business.site/> E-mail: [laboratoriumprospecta@gmail.com](mailto:laboratoriumprospecta@gmail.com)

No : 03/SKP-Prospecta/25  
 Lamp : -  
 Hal : Surat Keterangan Penelitian

Medan, 10 November 2025

Kepada Yth :

Bu Dekan Fakultas Kedokteran UMSU  
 Di  
 Medan

Dengan hormat,

Sehubungan dengan penelitian Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, maka dengan ini kami menerangkan bahwa telah dilakukan pembuatan blok paraffin/slide sekaligus pewarnaan hematoksilin dan eosin, atas nama peneliti :

Nama : Khairunnida  
 NPM : 2208260068  
 Fakultas : Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Demikian surat keterangan ini kami sampaikan, Atas perhatian Bu Dekan, kami ucapkan terima kasih.

Kepala Laboratorium Prospecta



dr. Jamaluddin, Sp.PA

## Lampiran 5. Uji Normalitas

| Tests of Normality       |          |                                 |    |                   |              |    |       |
|--------------------------|----------|---------------------------------|----|-------------------|--------------|----|-------|
|                          | Kelompok | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |                   | Shapiro-Wilk |    |       |
|                          |          | Statistic                       | df | Sig.              | Statistic    | df | Sig.  |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KP       | .367                            | 5  | .026              | .684         | 5  | .006  |
|                          | KN       | .221                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .902         | 5  | .421  |
|                          | P1       | .367                            | 5  | .026              | .684         | 5  | .006  |
|                          | P2       | .300                            | 5  | .161              | .833         | 5  | .146  |
|                          | P3       | .473                            | 5  | <.001             | .552         | 5  | <.001 |
| Proliferasi Fibroblas    | KP       | .367                            | 5  | .026              | .684         | 5  | .006  |
|                          | KN       | .231                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .881         | 5  | .314  |
|                          | P1       | .367                            | 5  | .026              | .684         | 5  | .006  |
|                          | P2       | .473                            | 5  | <.001             | .552         | 5  | <.001 |
|                          | P3       | .473                            | 5  | <.001             | .552         | 5  | <.001 |
| Angiogenesis             | KP       | .367                            | 5  | .026              | .684         | 5  | .006  |
|                          | KN       | .221                            | 5  | .200 <sup>*</sup> | .902         | 5  | .421  |
|                          | P1       | .367                            | 5  | .026              | .684         | 5  | .006  |
|                          | P2       | .473                            | 5  | <.001             | .552         | 5  | <.001 |
|                          | P3       | .                               | 5  | .                 | .            | 5  | .     |
| Pembentukan Kolagen      | KP       | .473                            | 5  | <.001             | .552         | 5  | <.001 |
|                          | KN       | .473                            | 5  | <.001             | .552         | 5  | <.001 |
|                          | P1       | .                               | 5  | .                 | .            | 5  | .     |
|                          | P2       | .367                            | 5  | .026              | .684         | 5  | .006  |
|                          | P3       | .473                            | 5  | <.001             | .552         | 5  | <.001 |

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

## Lampiran 6. Uji Non-Parametrik: Kruskal-Wallis

| Descriptive Statistics   |    |      |                |         |         |
|--------------------------|----|------|----------------|---------|---------|
|                          | N  | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | 25 | 1.24 | 1.128          | 0       | 3       |
| Kelompok                 | 25 | 3.00 | 1.443          | 1       | 5       |

### Kruskal-Wallis Test

| Ranks                    |          |    |           |
|--------------------------|----------|----|-----------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KP       | 5  | 18.70     |
|                          | KN       | 5  | 16.20     |
|                          | P1       | 5  | 7.60      |
|                          | P2       | 5  | 11.30     |
|                          | P3       | 5  | 11.20     |
|                          | Total    | 25 |           |

### Test Statistics<sup>a,b</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi |       |
|--------------------------|-------|
| Kruskal-Wallis H         | 8.180 |
| df                       | 4     |
| Asymp. Sig.              | .085  |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

**Descriptive Statistics**

|                       | N  | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|-----------------------|----|------|----------------|---------|---------|
| Proliferasi Fibroblas | 25 | 1.44 | .917           | 0       | 3       |
| Kelompok              | 25 | 3.00 | 1.443          | 1       | 5       |

**Kruskal-Wallis Test****Ranks**

|                       | Kelompok | N  | Mean Rank |
|-----------------------|----------|----|-----------|
| Proliferasi Fibroblas | KP       | 5  | 21.50     |
|                       | KN       | 5  | 15.90     |
|                       | P1       | 5  | 5.00      |
|                       | P2       | 5  | 11.30     |
|                       | P3       | 5  | 11.30     |
|                       | Total    | 25 |           |

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

| Proliferasi Fibroblas |        |
|-----------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H      | 15.941 |
| df                    | 4      |
| Asymp. Sig.           | .003   |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok**Descriptive Statistics**

|                     | N  | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|---------------------|----|------|----------------|---------|---------|
| Pembentukan Kolagen | 25 | 2.52 | .714           | 1       | 3       |
| Kelompok            | 25 | 3.00 | 1.443          | 1       | 5       |

**Kruskal-Wallis Test****Ranks**

|                     | Kelompok | N  | Mean Rank |
|---------------------|----------|----|-----------|
| Pembentukan Kolagen | KP       | 5  | 14.40     |
|                     | KN       | 5  | 14.40     |
|                     | P1       | 5  | 17.50     |
|                     | P2       | 5  | 13.10     |
|                     | P3       | 5  | 5.60      |
|                     | Total    | 25 |           |

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

| Pembentukan Kolagen |        |
|---------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H    | 10.072 |
| df                  | 4      |
| Asymp. Sig.         | .039   |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

**Descriptive Statistics**

|              | N  | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|--------------|----|------|----------------|---------|---------|
| Angiogenesis | 25 | 1.56 | .821           | 0       | 3       |
| Kelompok     | 25 | 3.00 | 1.443          | 1       | 5       |

**Kruskal-Wallis Test****Ranks**

|              | Kelompok | N  | Mean Rank |
|--------------|----------|----|-----------|
| Angiogenesis | KP       | 5  | 12.00     |
|              | KN       | 5  | 14.80     |
|              | P1       | 5  | 14.20     |
|              | P2       | 5  | 16.00     |
|              | P3       | 5  | 8.00      |
|              | Total    | 25 |           |

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

| Angiogenesis     |       |
|------------------|-------|
| Kruskal-Wallis H | 4.389 |
| df               | 4     |
| Asymp. Sig.      | .356  |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok**Lampiran 7. Uji Post-Hoc: Mann-Whitney****Mann-Whitney Test****Ranks**

|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KP       | 5  | 6.00      | 30.00        |
|                          | KN       | 5  | 5.00      | 25.00        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 10.000            |
| Wilcoxon W                     | 25.000            |
| Z                              | -.565             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .572              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .690 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | KP       | 5  | 6.90      | 34.50        |
|                       | KN       | 5  | 4.10      | 20.50        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Proliferasi<br>Fibroblas |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 5.500                    |
| Wilcoxon W                     | 20.500                   |
| Z                              | -1.565                   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .118                     |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .151 <sup>b</sup>        |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | KP       | 5  | 5.50      | 27.50        |
|                     | KN       | 5  | 5.50      | 27.50        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Pembentukan<br>Kolagen |
|--------------------------------|------------------------|
| 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 <sup>b</sup>     |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | KP       | 5  | 4.90      | 24.50        |
|              | KN       | 5  | 6.10      | 30.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 9.500             |
| Wilcoxon W                     | 24.500            |
| Z                              | -.657             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .511              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .548 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KP       | 5  | 7.60      | 38.00        |
|                          | P1       | 5  | 3.40      | 17.00        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 2.000             |
| Wilcoxon W                     | 17.000            |
| Z                              | -2.324            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .020              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .032 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | KP       | 5  | 8.00      | 40.00        |
|                       | P1       | 5  | 3.00      | 15.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Proliferasi Fibroblas          |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000              |
| Wilcoxon W                     | 15.000            |
| Z                              | -2.694            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .007              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .008 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | KP       | 5  | 5.00      | 25.00        |
|                     | P1       | 5  | 6.00      | 30.00        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Pembentukan Kolagen            |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 10.000            |
| Wilcoxon W                     | 25.000            |
| Z                              | -1.000            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .317              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .690 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | KP       | 5  | 5.10      | 25.50        |
|              | P1       | 5  | 5.90      | 29.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 10.500            |
| Wilcoxon W                     | 25.500            |
| Z                              | -.474             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .635              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .690 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KP       | 5  | 6.90      | 34.50        |
|                          | P2       | 5  | 4.10      | 20.50        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 5.500             |
| Wilcoxon W                     | 20.500            |
| Z                              | -1.565            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .118              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .151 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | KP       | 5  | 7.80      | 39.00        |
|                       | P2       | 5  | 3.20      | 16.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Proliferasi<br>Fibroblas |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 1.000                    |
| Wilcoxon W                     | 16.000                   |
| Z                              | -2.545                   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .011                     |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .016 <sup>b</sup>        |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | KP       | 5  | 5.80      | 29.00        |
|                     | P2       | 5  | 5.20      | 26.00        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Pembentukan<br>Kolagen |
|--------------------------------|------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 11.000                 |
| Wilcoxon W                     | 26.000                 |
| Z                              | -.387                  |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .699                   |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .841 <sup>b</sup>      |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | KP       | 5  | 4.50      | 22.50        |
|              | P2       | 5  | 6.50      | 32.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 7.500             |
| Wilcoxon W                     | 22.500            |
| Z                              | -1.225            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .221              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KP       | 5  | 7.20      | 36.00        |
|                          | P3       | 5  | 3.80      | 19.00        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4.000             |
| Wilcoxon W                     | 19.000            |
| Z                              | -2.032            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .042              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .095 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | KP       | 5  | 7.80      | 39.00        |
|                       | P3       | 5  | 3.20      | 16.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Proliferasi<br>Fibroblas |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 1.000                    |
| Wilcoxon W                     | 16.000                   |
| Z                              | -2.545                   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .011                     |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .016 <sup>b</sup>        |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | KP       | 5  | 7.10      | 35.50        |
|                     | P3       | 5  | 3.90      | 19.50        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Pembentukan<br>Kolagen |
|--------------------------------|------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4.500                  |
| Wilcoxon W                     | 19.500                 |
| Z                              | -1.789                 |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .074                   |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .095 <sup>b</sup>      |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | KP       | 5  | 6.50      | 32.50        |
|              | P3       | 5  | 4.50      | 22.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 7.500             |
| Wilcoxon W                     | 22.500            |
| Z                              | -1.500            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .134              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KN       | 5  | 7.10      | 35.50        |
|                          | P1       | 5  | 3.90      | 19.50        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4.500             |
| Wilcoxon W                     | 19.500            |
| Z                              | -1.753            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .080              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .095 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | KN       | 5  | 7.60      | 38.00        |
|                       | P1       | 5  | 3.40      | 17.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Proliferasi Fibroblas          |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 2.000             |
| Wilcoxon W                     | 17.000            |
| Z                              | -2.300            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .021              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .032 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | KN       | 5  | 5.00      | 25.00        |
|                     | P1       | 5  | 6.00      | 30.00        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Pembentukan Kolagen            |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 10.000            |
| Wilcoxon W                     | 25.000            |
| Z                              | -1.000            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .317              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .690 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | KN       | 5  | 5.50      | 27.50        |
|              | P1       | 5  | 5.50      | 27.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| 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 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KN       | 5  | 6.40      | 32.00        |
|                          | P2       | 5  | 4.60      | 23.00        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 8.000             |
| Wilcoxon W                     | 23.000            |
| Z                              | -.976             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .329              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .421 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | KN       | 5  | 6.60      | 33.00        |
|                       | P2       | 5  | 4.40      | 22.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

| Test Statistics <sup>a</sup>   |                       |
|--------------------------------|-----------------------|
|                                | Proliferasi Fibroblas |
| Mann-Whitney U                 | 7.000                 |
| Wilcoxon W                     | 22.000                |
| Z                              | -1.315                |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .189                  |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup>     |
| a. Grouping Variable: Kelompok |                       |
| b. Not corrected for ties.     |                       |

**Mann-Whitney Test**

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | KN       | 5  | 5.80      | 29.00        |
|                     | P2       | 5  | 5.20      | 26.00        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

| Test Statistics <sup>a</sup>   |                     |
|--------------------------------|---------------------|
|                                | Pembentukan Kolagen |
| Mann-Whitney U                 | 11.000              |
| Wilcoxon W                     | 26.000              |
| Z                              | -.387               |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .699                |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .841 <sup>b</sup>   |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | KN       | 5  | 5.70      | 28.50        |
|              | P2       | 5  | 5.30      | 26.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 11.500            |
| Wilcoxon W                     | 26.500            |
| Z                              | -.224             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .822              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .841 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | KN       | 5  | 6.70      | 33.50        |
|                          | P3       | 5  | 4.30      | 21.50        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 6.500             |
| Wilcoxon W                     | 21.500            |
| Z                              | -1.346            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .178              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .222 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | KN       | 5  | 6.60      | 33.00        |
|                       | P3       | 5  | 4.40      | 22.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Proliferasi<br>Fibroblas |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 7.000                    |
| Wilcoxon W                     | 22.000                   |
| Z                              | -1.315                   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .189                     |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup>        |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | KN       | 5  | 7.10      | 35.50        |
|                     | P3       | 5  | 3.90      | 19.50        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Pembentukan<br>Kolagen |
|--------------------------------|------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4.500                  |
| Wilcoxon W                     | 19.500                 |
| Z                              | -1.789                 |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .074                   |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .095 <sup>b</sup>      |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | KN       | 5  | 6.50      | 32.50        |
|              | P3       | 5  | 4.50      | 22.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 7.500             |
| Wilcoxon W                     | 22.500            |
| Z                              | -1.181            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .238              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | P1       | 5  | 4.80      | 24.00        |
|                          | P2       | 5  | 6.20      | 31.00        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 9.000             |
| Wilcoxon W                     | 24.000            |
| Z                              | -.808             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .419              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .548 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | P1       | 5  | 3.80      | 19.00        |
|                       | P2       | 5  | 7.20      | 36.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Proliferasi<br>Fibroblas |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4.000                    |
| Wilcoxon W                     | 19.000                   |
| Z                              | -2.032                   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .042                     |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .095 <sup>b</sup>        |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | P1       | 5  | 6.50      | 32.50        |
|                     | P2       | 5  | 4.50      | 22.50        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Pembentukan<br>Kolagen |
|--------------------------------|------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 7.500                  |
| Wilcoxon W                     | 22.500                 |
| Z                              | -1.500                 |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .134                   |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup>      |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | P1       | 5  | 5.30      | 26.50        |
|              | P2       | 5  | 5.70      | 28.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 11.500            |
| Wilcoxon W                     | 26.500            |
| Z                              | -.224             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .823              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .841 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | P1       | 5  | 4.50      | 22.50        |
|                          | P3       | 5  | 6.50      | 32.50        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 7.500             |
| Wilcoxon W                     | 22.500            |
| Z                              | -1.225            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .221              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | P1       | 5  | 3.80      | 19.00        |
|                       | P3       | 5  | 7.20      | 36.00        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Proliferasi<br>Fibroblas |
|--------------------------------|--------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4.000                    |
| Wilcoxon W                     | 19.000                   |
| Z                              | -2.032                   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .042                     |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .095 <sup>b</sup>        |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**Mann-Whitney Test**

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | P1       | 5  | 8.00      | 40.00        |
|                     | P3       | 5  | 3.00      | 15.00        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                                | Pembentukan<br>Kolagen |
|--------------------------------|------------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000                   |
| Wilcoxon W                     | 15.000                 |
| Z                              | -2.887                 |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .004                   |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .008 <sup>b</sup>      |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | P1       | 5  | 6.50      | 32.50        |
|              | P3       | 5  | 4.50      | 22.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 7.500             |
| Wilcoxon W                     | 22.500            |
| Z                              | -1.500            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .134              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .310 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                    |          |    |           |              |
|--------------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                          | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi Sel Inflamasi | P2       | 5  | 5.40      | 27.00        |
|                          | P3       | 5  | 5.60      | 28.00        |
|                          | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi Sel Inflamasi       |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 12.000             |
| Wilcoxon W                     | 27.000             |
| Z                              | -.120              |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .905               |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | 1.000 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks                 |          |    |           |              |
|-----------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                       | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Proliferasi Fibroblas | P2       | 5  | 5.50      | 27.50        |
|                       | P3       | 5  | 5.50      | 27.50        |
|                       | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Proliferasi<br>Fibroblas |
|--------------------------------|--------------------------|
| 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 <sup>b</sup>       |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks               |          |    |           |              |
|---------------------|----------|----|-----------|--------------|
|                     | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Pembentukan Kolagen | P2       | 5  | 7.20      | 36.00        |
|                     | P3       | 5  | 3.80      | 19.00        |
|                     | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Pembentukan<br>Kolagen |
|--------------------------------|------------------------|
| Mann-Whitney U                 | 4.000                  |
| Wilcoxon W                     | 19.000                 |
| Z                              | -2.032                 |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .042                   |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .095 <sup>b</sup>      |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Mann-Whitney Test

| Ranks        |          |    |           |              |
|--------------|----------|----|-----------|--------------|
|              | Kelompok | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Angiogenesis | P2       | 5  | 7.50      | 37.50        |
|              | P3       | 5  | 3.50      | 17.50        |
|              | Total    | 10 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Angiogenesis                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 2.500             |
| Wilcoxon W                     | 17.500            |
| Z                              | -2.449            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .014              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .032 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

### Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian











## Lampiran 9. Artikel Ilmiah

### **PENGARUH EKSTRAK DAUN PIRDOT (*Saurauia vulcani* Korth.) TERHADAP GAMBARAN STRUKTUR HISTOPATOLOGI JARINGAN LUKA PADA TIKUS DIABETES MELITUS INDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

**Khairunnida<sup>1</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>2</sup>, Siti Mirhalina Hasibuan<sup>3</sup>, Aidil Akbar<sup>4</sup>**

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: [humairahmedina@umsu.ac.id](mailto:humairahmedina@umsu.ac.id)

#### **ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin (STZ) dapat menghambat proses penyembuhan luka melalui peningkatan stres oksidatif, inflamasi yang berkepanjangan, serta penurunan aktivitas fibroblas dan pembentukan kolagen. Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) mengandung flavonoid dan triterpenoid yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, sehingga diduga mampu mendukung regenerasi jaringan luka. Penelitian ini bertujuan menilai efek ekstrak daun pirdot terhadap gambaran histopatologi jaringan luka tikus Wistar yang diinduksi STZ. **Metode:** Penelitian eksperimental ini melibatkan 25 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol negatif (tanpa STZ), kontrol positif (STZ 35 mg/kgBB), perlakuan 1 (STZ + metformin 50 mg/kgBB), perlakuan 2 (STZ + ekstrak daun pirdot 250 mg/kgBB), dan perlakuan 3 (STZ + ekstrak daun pirdot 500 mg/kgBB). Preparat histopatologi jaringan luka diwarnai dengan Hematoxylin–Eosin (HE) dan dinilai berdasarkan empat parameter: infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis menggunakan skala ordinal 0–3. Analisis data dilakukan menggunakan uji Kruskal–Wallis dan Mann–Whitney dengan batas signifikansi  $p < 0,05$ . **Hasil:** Induksi STZ menimbulkan hambatan penyembuhan luka, terlihat dari meningkatnya infiltrasi inflamasi serta menurunnya proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen. Pemberian ekstrak daun pirdot menunjukkan perbaikan signifikan pada parameter proliferasi fibroblas ( $p = 0,003$ ) dan pembentukan kolagen ( $p = 0,039$ ). Dosis 500 mg/kgBB (perlakuan 3) memberikan kecenderungan perbaikan paling optimal dibanding kelompok lain, meskipun perubahan pada infiltrasi inflamasi dan angiogenesis belum menunjukkan signifikansi statistik. **Kesimpulan:** Ekstrak daun pirdot berpotensi mendukung proses penyembuhan luka pada tikus diabetes yang diinduksi STZ, terutama melalui peningkatan proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen. Dosis 500 mg/kgBB memberikan hasil terbaik, meskipun efek terhadap inflamasi dan angiogenesis masih terbatas.

**Kata kunci:** Daun pirdot, *Saurauia vulcani*, histopatologi luka, diabetes melitus, streptozotocin.

## THE EFFECT OF PIRDOT LEAF EXTRACT (*Saurauia vulcani* Korth.) ON THE HISTOPATHOLOGICAL STRUCTURE OF WOUND TISSUE IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

Khairunnida<sup>1</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>2</sup>, Siti Mirhalina Hasibuan<sup>3</sup>, Aidil Akbar<sup>4</sup>

Faculty of Medicine and Health Sciences Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: [humairahmedina@umsu.ac.id](mailto:humairahmedina@umsu.ac.id)

### ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes mellitus induced by streptozotocin (STZ) can impair wound healing through increased oxidative stress, chronic inflammation, and reduced fibroblast activity and collagen deposition. *Saurauia vulcani* Korth. (pirdot leaves) contains flavonoids and triterpenoids with anti-inflammatory and antioxidant properties, making it a potential agent for supporting tissue regeneration. This study aimed to evaluate the effect of pirdot leaf extract on the histopathological features of wound tissue in STZ-induced diabetic Wistar rats. **Methods:** This experimental study involved 25 male Wistar rats divided into five groups: negative control (no STZ), positive control (STZ 35 mg/kgBW), treatment 1 (STZ + metformin 50 mg/kgBW), treatment 2 (STZ + pirdot leaf extract 250 mg/kgBW), and treatment 3 (STZ + pirdot leaf extract 500 mg/kgBW). Wound tissue samples were stained with Hematoxylin–Eosin (HE) and evaluated based on four parameters: inflammatory cell infiltration, fibroblast proliferation, collagen formation, and angiogenesis using an ordinal scale (0–3). Data were analyzed using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests with  $p < 0.05$  considered statistically significant. **Results:** STZ induction impaired the wound-healing process, indicated by increased inflammatory infiltration and reduced fibroblast proliferation and collagen deposition. Administration of pirdot leaf extract resulted in significant improvements in fibroblast proliferation ( $p = 0.003$ ) and collagen formation ( $p = 0.039$ ). The 500 mg/kgBW dose (treatment 3) showed the most optimal regenerative response, although changes in inflammatory infiltration and angiogenesis were not statistically significant. **Conclusion:** Pirdot leaf extract has the potential to enhance wound healing in STZ-induced diabetic rats, particularly by increasing fibroblast proliferation and collagen deposition. The 500 mg/kgBW dose showed the greatest effect, although improvements in inflammation and angiogenesis remained limited.

**Keywords:** Pirdot leaf, *Saurauia vulcani*, wound histopathology, diabetes mellitus, streptozotocin.

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kondisi hiperglikemia kronis ini menimbulkan berbagai gejala klasik seperti poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, serta kelelahan yang sulit dijelaskan, dan berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi akut maupun kronis yang berdampak pada kualitas hidup penderita.<sup>1</sup> Prevalensi diabetes terus meningkat secara global. Data International Diabetes Federation (IDF) tahun 2024 melaporkan bahwa jumlah penderita diabetes di dunia mencapai 589 juta orang, dengan kawasan Asia Tenggara menyumbang sekitar 106,9 juta kasus. Indonesia menempati urutan kelima dunia dalam jumlah penderita diabetes. IDF juga memprediksi peningkatan signifikan pada tahun 2050, dengan prevalensi global mencapai 852,5 juta orang, Asia Tenggara 184,5 juta orang, dan Indonesia diperkirakan tetap berada pada lima besar negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi.<sup>2</sup>

Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat memicu berbagai komplikasi serius, termasuk gagal jantung, penyakit jantung koroner, stroke, gagal ginjal stadium akhir, serta krisis hiperglikemia.<sup>3</sup> Selain itu, diabetes melitus juga berpengaruh besar terhadap proses penyembuhan luka. Kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan pembentukan zat berbahaya dan radikal bebas yang merusak jaringan, menyebabkan gangguan fungsi pembuluh darah, serta menurunkan suplai oksigen dan nutrisi ke area luka. Kondisi ini menghambat pembentukan jaringan kulit baru dan memperpanjang waktu penyembuhan luka.<sup>4</sup> Proses penyembuhan luka pada

penderita diabetes ditandai oleh peradangan kronis yang berlangsung lebih lama, peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS), serta penurunan kadar nitrogen oksida (NO) yang berperan dalam vasodilatasi dan angiogenesis. Hiperglikemia juga mengaktifasi jalur nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) dan meningkatkan pembentukan advanced glycation end-products (AGEs), yang selanjutnya merangsang produksi sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), dan interleukin-6 (IL-6). Peningkatan sitokin proinflamasi ini memperberat peradangan dan menghambat transisi luka dari fase inflamasi ke fase proliferasi. Selain itu, disfungsi sel imun dan fibroblas, gangguan angiogenesis, serta kelainan deposisi kolagen turut memperlambat regenerasi jaringan, sehingga luka diabetik menjadi sulit sembuh dan lebih rentan terhadap infeksi.<sup>4</sup> Meningkatnya jumlah penderita diabetes mendorong perlunya pengembangan terapi alternatif yang lebih aman dan terjangkau, salah satunya melalui pemanfaatan tanaman herbal dengan aktivitas antiinflamasi. Daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) merupakan tanaman herbal yang secara tradisional digunakan dan diketahui memiliki potensi farmakologis. Daun pirdot mengandung senyawa triterpenoid spesifik, antara lain 3 $\beta$ -hydroxy-olean-12-en-28-oic acid dan 3,19-dihydroxyurs-12-en-28-oic acid, yang memiliki aktivitas antiinflamasi kuat dan berperan penting dalam proses penyembuhan luka, khususnya pada kondisi hiperglikemia. Senyawa-senyawa ini bekerja dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, yang umumnya meningkat pada luka diabetik dan memperpanjang fase inflamasi. Dengan menurunkan tingkat

peradangan, triterpenoid membantu mempercepat transisi ke fase proliferasi dan remodelling, sehingga mendukung pembentukan jaringan baru, kontraksi luka, dan pemulihan struktur kulit. Efektivitas ekstrak daun pirdot dalam mempercepat penyembuhan luka telah ditunjukkan pada penelitian yang melaporkan peningkatan kecepatan penyembuhan luka pada tikus hiperglikemia setelah pemberian ekstrak air daun pirdot.<sup>5</sup>

Selain berperan dalam penyembuhan luka, ekstrak daun pirdot juga diketahui memiliki efek antihiperglikemik. Pemberian ekstrak daun pirdot dengan dosis 50–100 mg/kg berat badan terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes.<sup>6</sup> Meskipun demikian, hingga saat ini masih terbatas penelitian yang secara khusus mengevaluasi pengaruh ekstrak daun pirdot terhadap gambaran histopatologi jaringan luka pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memberikan bukti ilmiah yang lebih mendalam serta memperluas kajian mengenai potensi ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dalam mendukung proses penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan post-test only control group design dalam bentuk randomized controlled trial. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dengan dosis yang bervariasi terhadap gambaran histopatologi jaringan kulit pada tikus galur Wistar model diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin. Pengamatan

dilakukan hanya pada tahap post-test dengan membandingkan hasil antar kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Identifikasi tumbuhan daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Departemen Biologi FMIPA Universitas Sumatera Utara. Pelaksanaan penelitian *in vivo* untuk menganalisis karakteristik dan efek ekstrak daun pirdot dilakukan di Laboratorium Departemen Farmakologi, Biokimia, dan Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang telah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dibagi secara acak ke dalam lima kelompok, yaitu:

1. Kelompok kontrol negatif merupakan tikus yang diberikan pakan standar selama empat minggu tanpa dilakukan induksi diabetes melitus.
2. Kelompok kontrol positif merupakan tikus yang diberikan pakan tinggi lemak selama empat minggu dan selanjutnya diinduksi diabetes melitus menggunakan streptozotocin dosis 35 mg/kgBB secara intraperitoneal.
3. Kelompok perlakuan 1 merupakan tikus yang diberikan pakan tinggi lemak selama empat minggu, diinduksi streptozotocin dosis 35 mg/kgBB, serta diberikan metformin dosis 50 mg/kgBB selama dua minggu.
4. Kelompok perlakuan 2 merupakan tikus yang diberikan pakan tinggi lemak selama empat minggu, diinduksi streptozotocin dosis 35 mg/kgBB, serta diberikan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 250 mg/kgBB selama dua minggu.
5. Kelompok perlakuan 3 merupakan tikus yang diberikan pakan tinggi lemak

selama empat minggu, diinduksi streptozotocin dosis 35 mg/kgBB, serta diberikan ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) dosis 500 mg/kgBB selama dua minggu.

Tikus dengan kadar glukosa darah puasa  $\geq 200$  mg/dL dinyatakan sebagai model diabetes melitus tipe 2. Sebelum dilakukan eutanasia, pada seluruh tikus dibuat luka insisi pada jaringan kulit area thoracodorsalis dengan ukuran panjang  $\pm 2$  cm dan kedalaman  $\pm 0,2$  cm. Setelah perlakuan selesai, tikus dieutanasia sesuai protokol etik laboratorium, kemudian jaringan kulit dari area luka diambil untuk diproses menjadi preparat histopatologi dan diperiksa secara mikroskopis. Data yang diperoleh berupa skor hasil observasi mikroskopis jaringan luka. Penilaian histopatologi dilakukan berdasarkan parameter infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis. Setiap parameter dinilai menggunakan sistem skoring, yaitu skor 0 = tidak ada (0

sel per lapang pandang kecil), skor 1 = ringan (1–10 sel per lapang pandang kecil), skor 2 = sedang (11–30 sel per lapang pandang kecil), dan skor 3 = berat ( $>30$  sel per lapang pandang kecil).

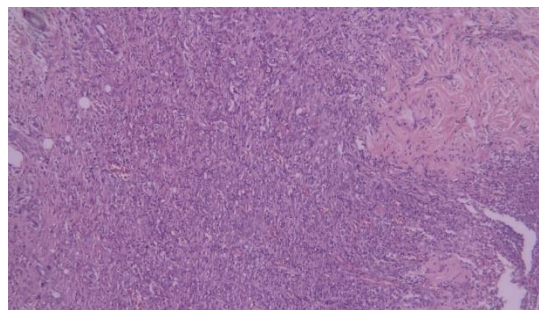
Seluruh skor dicatat dalam lembar observasi dan diolah menggunakan IBM SPSS Statistics versi 30. Analisis data dilakukan secara deskriptif dengan penyajian median, nilai minimum dan maksimum, serta simpangan baku. Sebelum dilakukan analisis inferensial, data diuji normalitasnya menggunakan Shapiro–Wilk. Karena data bersifat ordinal dan berasal dari lebih dari dua kelompok, digunakan uji Kruskal–Wallis untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Apabila hasil uji menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ), analisis dilanjutkan dengan uji Mann–Whitney U sebagai uji lanjut (post hoc). Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik.

## HASIL

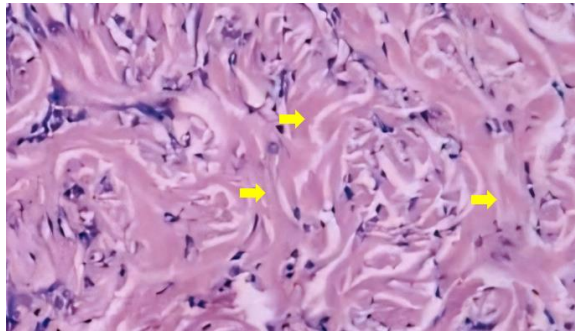
Tabel 1. Skoring Histopatologi Jaringan Luka Tikus pada Setiap Kelompok

| Kelompok | Nomor Sampel | Infiltrasi Sel Inflamasi | Proliferasi Fibroblas | Pembentukan Kolagen | Angiogenesis |
|----------|--------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| KP       | KP.1         | 3                        | 3                     | 3                   | 1            |
|          | KP.2         | 1                        | 2                     | 3                   | 2            |
|          | KP.3         | 3                        | 2                     | 3                   | 1            |
|          | KP.4         | 3                        | 3                     | 3                   | 1            |
|          | KP.5         | 1                        | 3                     | 1                   | 2            |
| KN       | KN.1         | 3                        | 3                     | 3                   | 2            |
|          | KN.2         | 3                        | 2                     | 3                   | 3            |

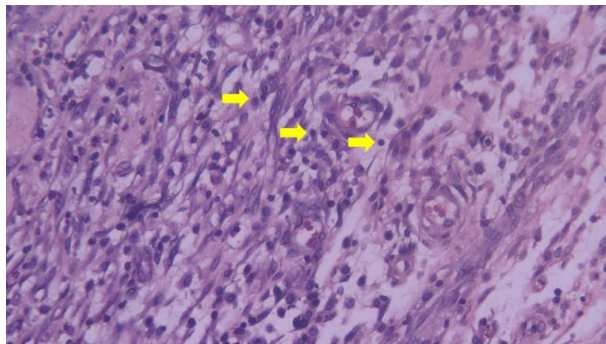
|           |      |   |   |   |   |
|-----------|------|---|---|---|---|
|           | KN.3 | 0 | 1 | 3 | 0 |
|           | KN.4 | 2 | 2 | 3 | 3 |
|           | KN.5 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| <b>P1</b> | P1.1 | 0 | 1 | 3 | 1 |
|           | P1.2 | 0 | 1 | 3 | 3 |
|           | P1.3 | 1 | 0 | 3 | 1 |
|           | P1.4 | 1 | 0 | 3 | 3 |
|           | P1.5 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| <b>P2</b> | P2.1 | 1 | 1 | 3 | 2 |
|           | P2.2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
|           | P2.3 | 0 | 1 | 2 | 2 |
|           | P2.4 | 1 | 2 | 3 | 2 |
|           | P2.5 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| <b>P3</b> | P3.1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
|           | P3.2 | 1 | 1 | 2 | 1 |
|           | P3.3 | 1 | 2 | 2 | 1 |
|           | P3.4 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|           | P3.5 | 0 | 1 | 2 | 1 |



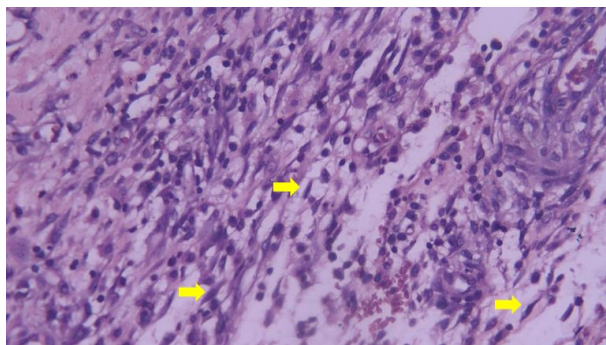
Gambar 1. Histopatologi Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif Perbesaran



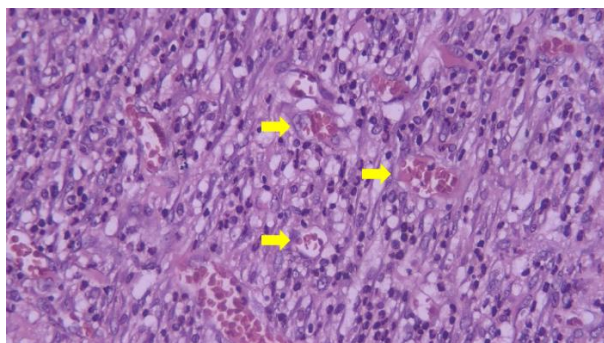
Gambar 2. Pembentukan Kolagen Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif Perbesaran 400× (Panah Kuning)



Gambar 3. Infiltrasi Sel Inflamasi Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif Perbesaran 400× (Panah Kuning)



Gambar 4. Proliferasi Fibroblas Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif Perbesaran 400× (Panah Kuning)



Gambar 5. Angiogenesis Jaringan Luka Kelompok Kontrol Positif Perbesaran 400× (Panah Kuning)

Tabel 2. Hasil uji Kruskal Wallis pada tiap pengamatan

| Pengamatan               | Nilai P |
|--------------------------|---------|
| Infiltrasi sel inflamasi | 0.085   |
| Proliferasi fibroblas    | 0.003   |
| Pembentukan kolagen      | 0.039   |
| Angiogenesis             | 0.356   |

Tabel 3. Hasil Uji Mann-Whitney antar Kelompok

| Kelompok        |                          | Sig.  | Kemaknaan        |
|-----------------|--------------------------|-------|------------------|
| <b>KP vs KN</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.572 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.118 | Tidak signifikan |
|                 | Pembentukan kolagen      | 1.000 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.511 | Tidak signifikan |
| <b>KP vs P1</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.020 | Signifikan       |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.007 | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.317 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.635 | Tidak signifikan |
| <b>KP vs P2</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.118 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.011 | Signifikan       |

|                 |                          |       |                  |
|-----------------|--------------------------|-------|------------------|
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.699 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.221 | Tidak signifikan |
| <b>KP vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.042 | Signifikan       |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.011 | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.074 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.134 | Tidak signifikan |
| <b>KN vs P1</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.080 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.021 | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.317 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 1.000 | Tidak signifikan |
| <b>KN vs P2</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.329 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.189 | Tidak signifikan |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.699 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.822 | Tidak signifikan |
| <b>KN vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.178 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.189 | Tidak signifikan |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.074 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.238 | Tidak signifikan |
| <b>P1 vs P2</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.419 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.042 | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.134 | Tidak signifikan |
|                 | Angiogenesis             | 0.823 | Tidak signifikan |
| <b>P1 vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.221 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 0.042 | Signifikan       |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.004 | Signifikan       |
|                 | Angiogenesis             | 0.134 | Tidak signifikan |
| <b>P2 vs P3</b> | Infiltrasi sel inflamasi | 0.905 | Tidak signifikan |
|                 | Proliferasi fibroblas    | 1.000 | Tidak signifikan |
|                 | Pembentukan kolagen      | 0.042 | Signifikan       |
|                 | Angiogenesis             | 0.014 | Signifikan       |

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian perlakuan memberikan pengaruh terhadap gambaran histopatologi jaringan luka pada model diabetes mellitus, terutama pada parameter infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, dan pembentukan kolagen. Gambaran infiltrasi sel inflamasi memperlihatkan bahwa kelompok kontrol positif masih menunjukkan respons inflamasi yang lebih dominan, ditandai dengan kepadatan sel inflamasi yang tinggi di area dermis dan sekitar jaringan luka. Sebaliknya, kelompok perlakuan menunjukkan kepadatan sel inflamasi yang lebih rendah, yang mengindikasikan proses resolusi inflamasi yang lebih baik. Secara statistik, uji Kruskal–Wallis tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok, namun uji lanjut Mann–Whitney menunjukkan perbedaan signifikan antara kontrol positif dengan kelompok perlakuan tertentu. Hal ini mengindikasikan bahwa perlakuan memiliki potensi menurunkan respons inflamasi, meskipun variasi individu dan perbedaan fase penyembuhan luka dapat memengaruhi hasil secara keseluruhan. Penurunan infiltrasi sel inflamasi ini sejalan dengan peran senyawa bioaktif bahan alam yang mampu menekan aktivasi jalur NF- $\kappa$ B serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi pada luka diabetes mellitus.<sup>27</sup>

Parameter proliferasi fibroblas menunjukkan perbedaan yang lebih jelas antar kelompok. Pada kelompok kontrol positif, fibroblas tampak lebih banyak namun tersusun tidak teratur, mencerminkan gangguan fase proliferasi akibat kondisi hiperglikemia. Sebaliknya, kelompok perlakuan memperlihatkan pola proliferasi fibroblas yang lebih terkontrol dan terorganisir, yang

mengindikasikan perbaikan proses penyembuhan luka. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok, dengan uji lanjut menunjukkan perbedaan signifikan antara kontrol positif dan seluruh kelompok perlakuan. Temuan ini menunjukkan bahwa perlakuan berperan dalam menormalkan aktivitas fibroblas. Secara teoritis, hiperglikemia kronik dapat menyebabkan disfungsi fibroblas akibat peningkatan stres oksidatif, sedangkan senyawa antioksidan dari bahan alam diketahui mampu memperbaiki viabilitas fibroblas dan mendukung pembentukan jaringan granulasi yang lebih optimal.<sup>28</sup>

Pembentukan kolagen juga menunjukkan perbedaan antar kelompok perlakuan. Pada kelompok kontrol positif, kolagen tampak padat namun belum tersusun secara teratur, sedangkan kelompok perlakuan menunjukkan susunan serabut kolagen yang lebih rapi dan terorganisir. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna pembentukan kolagen antar kelompok, khususnya pada perbandingan antar kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan memengaruhi proses maturasi dan reorganisasi kolagen. Tidak signifikannya beberapa perbandingan lain diduga berkaitan dengan proses remodeling jaringan yang belum berlangsung optimal pada waktu pengamatan. Temuan ini sesuai dengan teori bahwa sintesis dan reorganisasi kolagen dipengaruhi oleh regulasi faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$ , yang dapat dimodulasi oleh senyawa bioaktif dalam proses penyembuhan luka diabetes.<sup>29</sup>

Pada parameter angiogenesis, gambaran histopatologi menunjukkan hasil yang relatif homogen antar kelompok. Kelompok kontrol positif

memperlihatkan pembentukan pembuluh darah baru yang terbatas dan tidak stabil, yang merupakan karakteristik umum luka diabetes mellitus. Secara statistik, tidak ditemukan perbedaan bermakna angiogenesis antar kelompok, meskipun uji lanjut menunjukkan perbedaan signifikan pada perbandingan tertentu antar kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa angiogenesis merupakan proses kompleks yang memerlukan waktu lebih panjang dan sangat dipengaruhi oleh kondisi metabolik jaringan. Temuan ini sejalan dengan teori bahwa angiogenesis pada luka diabetes bergantung pada regulasi VEGF dan keseimbangan lingkungan mikro jaringan.<sup>30</sup>

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian mengenai pengaruh ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) terhadap proses penyembuhan luka kulit tikus diabetes melitus yang diinduksi Streptozotocin (STZ), maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat perbedaan gambaran histopatologi jaringan luka yang meliputi infiltrasi sel inflamasi, proliferasi fibroblas, pembentukan kolagen, dan angiogenesis antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan ekstrak daun pirdot pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes mellitus.
2. Pemberian ekstrak daun pirdot (*Saurauia vulcani* Korth.) menunjukkan efektivitas dalam memperbaiki proses penyembuhan jaringan luka pada tikus Wistar yang diinduksi diabetes mellitus berdasarkan gambaran histopatologi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*.

2023;135:7-17. doi:10.1007/s00508-022-02122-y

2. International Diabetes Federation. Million. 2025.

3. Mgwenya TN, Abrahamse H, Houreld NN. Photobiomodulation studies on diabetic wound healing: An insight into the inflammatory pathway in diabetic wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. John Wiley and Sons Inc. Preprint posted online January 1, 2024. doi:10.1111/wrr.13239

4. Saelee R, Bullard KM, Hora IA, et al. Trends and Inequalities in Diabetes-Related Complications Among U.S. Adults, 2000–2020. *Diabetes Care*. Published online January 1, 2024. doi:10.2337/dci24-0022

5. Lubis MF, Zaitun Hasibuan PA, Syahputra H, Surbakti C, Astyka R. *Saurauia vulcani* (Korth.) as herbal medicine potential from North Sumatera, Indonesia: A literature review. *Heliyon*. Elsevier Ltd. 2022;8(4). doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09249

6. Surbakti C, Sitorus P, Rosidah, Satria D. Effect of *saurauia vulcani* korth. Leaves on superoxide dismutase, hba1c levels and insulin expression in hyperglycemic rats. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(22):3741-3744. doi:10.3889/oamjms.2019.494

7. Jaggy S. Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Management, and Emerging Therapeutic Approaches. Published online 2023. doi:10.37532/jdmc.2023.6(4).96-100

8. Bacha F, Hannon TS, Tosur M, et al. Pathophysiology and Treatment of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Youth.

Diabetes Care. Published online December 1, 2024. doi:10.2337/dci24-0029

9. Dweib M, El Sharif N. Diabetes-Related Microvascular Complications in Primary Health Care Settings in the West Bank, Palestine. *J Clin Med*. 2023;12(21). doi:10.3390/jcm12216719

10. Guan H, Tian J, Wang Y, et al. Advances in secondary prevention mechanisms of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients: a comprehensive review. *Eur J Med Res*. BioMed Central Ltd. 2024;29(1). doi:10.1186/s40001-024-01739-1

11. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. *MDPI AG*. 2021;11(7). doi:10.3390/life11070665

12. Liu Y, Liu Y, He W, et al. Fibroblasts: Immunomodulatory factors in refractory diabetic wound healing. *Front Immunol*. Frontiers Media S.A. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.918223

13. Wu X, He W, Mu X, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing. *Burns Trauma*. Oxford University Press. 2022;10. doi:10.1093/burnst/tkac051

14. International Working Group of the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the Classification of Foot Ulcers in People with Diabetes IWGDF 2023 Update. 2023. www.iwgdfguidelines.org

15. Jm R, Ma M, Kayali S, Khouzam A, Efeovbokhan N. World Journal of Clinical Cases World Journal of Clinical

Cases MINIREVIEWS Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities 1684. Contents Thrice Monthly. 2023;11(8):2023. https://www.wjgnet.com

16. Zhang X, Cheng Y, Pei L, Tao J, Wang R, Chen Z. Case report: Successful treatment of human diabetic foot ulcer using low-intensity diagnostic ultrasound combined with microbubbles: Two cases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.1046896

17. Khalaf AA, Hassanen EI, Zaki AR, Tohamy AF, Ibrahim MA. Histopathological, immunohistochemical, and molecular studies for determination of wound age and vitality in rats. *Int Wound J*. 2019;16(6):1416-1425. doi:10.1111/iwj.13206

18. Koreyba K, Silina E, Tsyplakov D, et al. Prognostic Value of Histological and Immunohistochemical Data in Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med*. 2022;11(23). doi:10.3390/jcm11237202

19. Begum F, Manandhar S, Kumar G, et al. Dehydrozingerone promotes healing of diabetic foot ulcers: a molecular insight. *J Cell Commun Signal*. 2023;17(3):673-688. doi:10.1007/s12079-022-00703-0

20. Ghasemi A, Jeddi S. STREPTOZOTOCIN AS A TOOL FOR INDUCTION OF RAT MODELS OF DIABETES: A PRACTICAL GUIDE. EXCLI J. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors. 2023;22:274-294. doi:10.17179/excli2022-5720

21. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in

- Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S158-S178. doi:10.2337/dc24-S009
22. Tombulturk FK, Soydas T, Kanigur-Sultuybek G. Metformin as a Modulator of Autophagy and Hypoxia Responses in the Enhancement of Wound Healing in Diabetic Rats. *Inflammation*. 2025;48(3):1391-1402. doi:10.1007/s10753-024-02129-9
  23. Andonova M, Dzhelebov P, Trifonova K, et al. Metabolic Markers Associated with Progression of Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet and Single Low Dose Streptozotocin in Rats. *Vet Sci*. 2023;10(7). doi:10.3390/vetsci10070431
  24. Alviana Y, Zakiyah R, Andriana D. PENGARUH PEMBERIAN PERASAN DAUN LIDAH BUAYA (Aloe Vera L.) PADA KADAR TNF- $\alpha$  DALAM SERUM DAN EKSPRESI TNF- $\alpha$  JARINGAN KULIT LUKA SAYAT PUNGGUNG TIKUS WISTAR.
  25. Albaayit SFA, Abdullah R, Noor MHM. Zerumbone-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Gel Enhances Wound Healing in Diabetic Rats. *Biomed Res Int*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/1129297
  26. Burgess JL, Wyant WA, Abujamra BA, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic wound-healing science. *Medicina (Lithuania)*. MDPI. 2021;57(10). doi:10.3390/medicina57101072
  27. Wang R, Gu S, Kim YH, Lee A, Lin H, Jiang D. Diabetic Wound Repair: From Mechanism to Therapeutic Opportunities. *MedComm (Beijing)*. John Wiley and Sons Inc. 2025;6(10). doi:10.1002/mco2.70406
  28. Song J, Zhao T, Wang C, Sun X, Sun J, Zhang Z. Cell migration in diabetic wound healing: Molecular mechanisms and therapeutic strategies (Review). *Int J Mol Med*. Spandidos Publications. 2025;56(2). doi:10.3892/ijmm.2025.5567
  29. Yan L, Wang Y, Feng J, et al. Mechanism and application of fibrous proteins in diabetic wound healing: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. *Frontiers Media SA*. 2024;15. doi:10.3389/fendo.2024.1430543
  30. Han C, Singla RK, Wang C. Application of Biomaterials in Diabetic Wound Healing: The Recent Advances and Pathological Aspects. *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2025;17(10). doi:10.3390/pharmaceutics17101295

