

**TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRIH TERHADAP  
PENYEMBUHAN LUKA: A *SYSTEMATIC REVIEW***



**AWAL DARMAWAN  
R012182016**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEPERAWATAN  
FAKULTAS KEPERAWATAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRIH TERHADAP  
PENYEMBUHAN LUKA: A *SYSTEMATIC REVIEW***

**Disusun dan diajukan oleh**

**AWAL DARMAWAN  
R012182016**



**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEPERAWATAN  
FAKULTAS KEPERAWATAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRIH TERHADAP  
PENYEMBUHAN LUKA: A *SYSTEMATIC REVIEW***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister Keperawatan

Fakultas Keperawatan

Disusun dan diajukan oleh



**Awal Darmawan**  
**R012182016**

Kepada

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEPERAWATAN  
FAKULTAS KEPERAWATAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**  
**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRIH TERHADAP**  
**PENYEMBUHAN LUKA: A SYSTEMATIC REVIEW**

Disusun dan diajukan oleh:

**AWAL DARMAWAN**  
**R012182016**


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu  
Keperawatan Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 10 Mei 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

**Pembimbing Utama,**

**Pembimbing Pendamping,**

  
**Saldy Yusuf, S. Kep., Ns., MHS., Ph.D**  
**NIK. 197810262018073001**

  
**Dr. Takdir Tahir, S. Kep., Ns., M. Kes**  
**NIP. 197704212009121003**

**Ketua Program Studi,**

**Itas Keperawatan,**

  
**Dr. Ellv Siatt ar. S.K p. M.Ke s.**  
**NIP. 19740422 199903 2 002**

  
  
**Dr. Ariyanti Saleh, S.K p. M. Si.**  
**NIP. 1960421 200112 2 002**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Awal Darmawan

NIM : R012182016

Program Studi : Ilmu Keperawatan (Keperawatan Medikal Bedah)

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul:

### **Efektivitas Ekstrak Daun Sirih Terhadap Penyembuhan Luka:**

#### *A Systematic Review*

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Mei 2021

Yang menyatakan,



**Awal Darmawan**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah SWT, Tuhan yang Maha Kuasa atas kasih karunia dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Daun Sirih Terhadap Penyembuhan Luka: *A Systematic Review*“. Penyusunan tesis ini dibuat sebagai persyaratan untuk memperoleh gelar Magister Keperawatan di Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin, Makassar.

Tesis ini penulis persembahkan untuk istri (Camellia, S.Kep., Ns) dan anak-anak tercinta (Muhammad Naufal D.R dan Nabila Nur Aulia Darmawan) yang selalu memberikan motivasi dan kasih sayang yang tak terhingga sehingga penulis dapat melalui pendidikan sampai saat ini.

Dalam penyusunan tesis ini penulis banyak mengalami kesulitan dan hambatan akan tetapi semuanya bisa dilalui berkat bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu melalui kesempatan yang baik ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Saldy Yusuf, S. Kep., Ns., MHS., Ph.D selaku pembimbing utama yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan serta dorongannya untuk menyelesaikan tesis ini mulai dari proses penyusunan proposal sampai dengan pembahasan hasil penelitian, dan Dr. Takdir Tahir, S. Kep., Ns., M. Kes, selaku pembimbing pendamping yang juga banyak memberikan masukan dan pendampingan selama proses penulisan Tesis ini berlangsung.

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Dr. Ariyanti Saleh, S.Kp., M.Kes selaku Dekan Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis dalam menempuh pendidikan di PSMIK Fakultas Keperawatan Unhas, juga kepada Dr. Elly. L. Sjattar, S.Kp., M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Keperawatan Fakultas Keperawatan Unhas dan sebagai tim penguji tesis yang banyak memberikan masukan dalam kesempurnaan tesis ini, Dr. Yuliana Syam, S.Kep., Ns., M.Si dan Rini Rachmawaty, S.Kep., Ns., MN., Ph.D selaku tim penguji yang juga banyak memberikan masukan dan saran dalam penyusunan tesis ini. Tak lupa juga

penulis ucapkan terimakasih kepada rekan-rekan mahasiswa PSMIK angkatan 2018-2 yang selalu memberikan semangat dalam menyelesaikan tesis ini dan seluruh staf di PSMIK Fakultas Keperawatan Unhas yang banyak membantu penulis dalam pelaksanaan proses penyelesaian pendidikan penulis.

Akhir kata semoga Allah SWT membalas semua kebaikan pihak yang telah memberikan kesempatan, bantuan dan dukungan dalam menyelesaikan tesis ini. Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari sempurna, akan tetapi penulis berharap tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca khususnya dan bagi keperawatan pada umumnya.

Makassar, 10 Mei 2021

**Penulis**

**(Awal Darmawan)**

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Ekstrak daun sirih efektif dalam membantu mempercepat penyembuhan luka, resiko efek samping yang rendah, lebih ekonomis dan mudah didapat di lingkungan sekitar.

**Tujuan:** Mengidentifikasi manfaat ekstrak daun sirih pada fase inflamasi, fase proliferasi dan remodeling dalam proses penyembuhan luka.

**Metode:** Pencarian literatur: PubMed, EBSCO host, Proquest, ScienceDirect, DOAJ dan GARUDA. Publikasi 10 tahun terakhir, *RCT, full text*, berbahasa Inggris atau Indonesia.

**Hasil:** Lima artikel direview, dimana yang mempengaruhi fase inflamasi ada satu artikel (20%), fase proliferasi tiga artikel (60%) dan sebagai antibakteri satu artikel (20%). Pada fase inflamasi, kandungan IL-1 $\beta$  secara statistik berkorelasi dengan kelompok perlakuan ekstrak daun sirih pada konsentrasi 3% ( $\rho < 0.002$ ,  $r = 0.701$ ) dimana mempengaruhi inflamasi. Pada fase proliferasi, meningkatnya pembentukan pembuluh darah dan peningkatan penebalan lapisan kolagen yang mempengaruhi proliferasi sel, epitelisasi meningkat, lebih banyak pembentukan melanin, melanosit dan jaringan fibrosa ( $\rho < 0.05$ ), peningkatan berat jaringan granulasi pada hari ketiga dan ketujuh pasca pembuatan luka ( $\rho < 0.05$ ), kandungan hydroxyproline meningkat secara signifikan ( $\rho < 0.05$ ), peningkatan kadar superoksida dismutase (SOD) ( $\rho < 0.05$ ), terjadi penurunan malondialdehida (MDA) yang signifikan ( $\rho < 0.05$ ), penebalan epidermal, lebih banyak fibroblast dan sedikit makrofag, dan efektif dalam menghambat pertumbuhan bakteri ( $\rho < 0.05$ ), pemberian ekstrak daun sirih 5% lama penyembuhan: 6.00 hari  $\pm 0.71$  dan bakteri *Stapylococcus aureus*: Repetisi ke-1: positif dan repetisi ke-2 sampai dengan repetisi ke-3: negatif (sudah tidak ada), serta pemberian topikal ekstrak daun sirih dapat mempercepat proses penyembuhan luka iris dengan waktu 10.80 hari  $\pm 0.422$ .

**Kesimpulan:** Ekstrak daun sirih efektif dalam penyembuhan luka baik luka akut, luka infeksi, maupun luka DM.

**Keywords:** *Wound; Betel leaf extract ;Wound Healing.*



## ABSTRACT

**Background:** Betel leaf extract effectively accelerates wound healing, apart out of the low risk of side effects, is economically affordable and readily available in the surrounding environment.

**Objective:** To identify the potency of betel leaf extract in the inflammatory phase, proliferation and remodeling of wound healing phases

**Methods:** Literature quest: PubMed, EBSCO host, Proquest, Science Direct, DOAJ and GARUDA. Published in the last 10 years, RCT approach, full text, in English or Bahasa version

**Results:** As many as five articles were reviewed, where it affects the inflammatory phase there is one article (20%), the proliferative phase three articles (60%) and as an antibacterial agent one article (20%). In the proliferation phase, the IL-1 $\beta$  content was statistically correlated with the betel leaf extract treatment group at a concentration of 3% ( $p < 0.002$ ,  $r = 0.701$ ) which affected inflammation. In the proliferation phase, blood vessel growth and increased collagen layer thickening affect cell proliferation, increased epithelialization, more melanin, melanocyte and fibrous tissue formation ( $p < 0.05$ ), increased granulation tissue weight on the third and seventh post wound making ( $p < 0.05$ ), hydroxyproline content increased significantly ( $p < 0.05$ ), increased levels of superoxide dismutase (SOD) ( $p < 0.05$ ), there was a significant decrease in malondialdehyde (MDA) ( $p < 0.05$ ), epidermal thickening, more lots of fibroblasts and few macrophages, and effective in inhibiting bacterial growth ( $p < 0.05$ ), giving betel leaf extract 5% healing time: 6.00 days  $\pm$  0.71 and Staphylococcus aureus bacteria: 1st rep: positive and 2nd repetition up to repetitions 3rd: negative (no longer available), and topical application of betel leaf extract can accelerate the wound healing process in 10.80 days  $\pm$  0.422.

**Conclusion:** Betel leaf extract has the potential to heal wounds both acute wounds, infection wounds and diabetic ulcers.

**Keywords:** Wound; Betel leaf extract; Wound Healing.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN SAMPUL LUAR	
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	i
HALAMAN PENGAJUAN TESIS .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN .....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK INDONESIA.....	vii
ABSTRAK INGGRIS .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar belakang .....	1
B. Rumusan masalah.....	4
C. Tujuan penelitian .....	6
D. Manfaat penelitian .....	6
E. Originilitas penelitian .....	7
<b>BAB II TINJAUAN TEORI</b>	
A. Luka .....	8
B. Terapi Komplementer.....	16
C. Daun Sirih.....	18
D. Topikal.....	21
E. <i>Systematic Review</i> .....	24
F. Kerangka Teori Penelitian .....	35
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	36
B. Kriteria Inklusi dan Ekslusi .....	36
C. Studi Kelayakan.....	37

D. Strategi pencarian .....	37
E. Prosedur Pengumpulan Data .....	39
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>	
A. Pemilihan dan Inklusi Artikel.....	43
B. Desain Penelitian .....	48
C. Penilaian Kelayakan Studi dan Risiko Bias .....	48
D. Jumlah Sampel.....	52
E. Jenis Luka Yang Diteliti .....	52
F. Jenis Topikal Ekstrak Daun Sirih .....	52
G. Lamanya Penelitian .....	52
H. Konsentrasi Ekstrak Daun Sirih .....	52
I. Durasi Pemberian .....	53
J. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih Pada Luka .....	53
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>	
A. Sampel Penelitian.....	59
B. Jenis Luka Yang Diteliti .....	59
C. Lamanya Penelitian, Durasi Intervensi dan Jenis Topikal .....	60
D. Efek Pemberian Ekstrak Daun Sirih.....	61
E. Keterbatasan .....	66
F. Pengakuan.....	66
G. Konflik Kepentingan .....	66
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan.....	67
B. Saran .....	68
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN - LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Teks</b>	<b>Hal</b>
Tabel 2.1	Jenis Luka.....	10
Tabel 3.1	Pencarian di PubMed.....	34
Tabel 3.2	Pencarian Artikel Berbahasa Indonesia dan Bahasa Inggris di Database Lain .....	35
Tabel 3.3	Definisi Operasional Tiap Variabel Dalam Penelitian .....	36
Tabel 3.4	Alat Kolaborasi Cochrane Untuk Menilai Risiko Bias .....	37
Tabel 4.1	Sintesis Grid .....	40
Tabel 4.2	Daftar Pencarian artikel Berdasarkan PICO.....	45
Tabel 4.3	Critical Appraisal .....	47
Tabel 4.4	Penilaian Risiko Bias <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i> .....	48
Tabel 4.5	Penilaian Kualitas Studi EPHPP .....	48

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>Teks</b>	<b>Hal</b>
Gambar 2.1	Klasifikasi Luka.....	7
Gambar 2.2	Proses Penyembuhan Luka.....	13
Gambar 2.3	Daun Sirih Hijau .....	17
Gambar 4.1	Diagram PRISMA .....	45

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Luka adalah terputusnya kontinuitas suatu jaringan oleh karena, adanya cedera atau pembedahan. Luka didefinisikan sebagai cedera pada jaringan hidup, yang muncul karena cedera yang tidak disengaja seperti pemotongan sel atau kulit atau kadang-kadang mungkin jaringan rusak, yang dapat menyebabkan kelainan dalam kemampuan seluler untuk menunjukkan mekanisme perlindungan (Alankar Shrivastav, 2018). Berbagai macam luka baik luka akut, luka infeksi atau luka kronis, dan luka dengan adanya penyakit pendamping (komorbiditas) seperti luka Diabetes Melitus (DM), setiap luka perlu dipertimbangkan secara individual untuk menciptakan kondisi yang optimal untuk penyembuhan luka (Bret A. Nicks & Elizabeth A. Ayello, 2010). Sehingga dengan pemeriksaan yang tepat dapat memberikan perawatan luka yang tepat dan mempercepat penyembuhan luka.

Prevalensi luka di dunia mengindikasikan bahwa kualitas perawatan luka yang diberikan apakah sudah optimal atau belum. Dapat dilihat, prevalensi luka kronis di dunia sebesar 221 kasus per 1000 populasi dan luka kaki kronis sebesar 151 kasus per 1000 populasi (Laura Martinengo, Maja Olsson, 2019). Diperkirakan 1.5 juta sampai 2 juta orang yang mengalami luka akut dan kronis di seluruh Eropa, di Amerika Serikat 5 juta sampai 6 juta orang yang mengalami luka kronis pada satu waktu (Christina L, Richard S, 2016). Di Asia pada tahun 2017, angka kejadian kasar adalah 15 per 100.000 orang untuk luka vena, 56 untuk arteri, 168 untuk diabetes dan 183 untuk luka tekan (Orlanda Q Goh, Ganga Ganesan, 2020). Sedangkan di Indonesia pada tahun 2018 menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKEDAS) yaitu 64.1% kasus pada luka lecet, lebam atau memar, 20.1% kasus pada luka iris, robek dan tusuk, 0.5% kasus pada luka amputasi, 1.3% kasus pada luka bakar dan angka keseluruhan 1.017.290 (9.2%) kasus (Kemenkes RI, 2018). Tingginya prevalensi luka di dunia dan khususnya di Indonesia, maka

perawatan luka perlu didukung dengan perawatan komplementer, khususnya menggunakan herbal yang mudah ditemukan di lingkungan sekitar.

Luka kronis membutuhkan perawatan yang kompleks, karena waktu penyembuhan luka yang memanjang. Pemeriksaan fisik pasien secara menyeluruh baik, palpasi, auskultasi, visualisasi, bertujuan untuk memberikan pengobatan dan perawatan luka yang tepat, dalam meningkatkan oksigenisasi jaringan atau perfusi lokal jaringan yang dapat mempercepat penyembuhan luka (Jonathan F. Arnol, 2020). Luka kronis didefinisikan sebagai cacat penghalang yang belum sembuh dalam tiga bulan yang disebabkan oleh usia, meningkatnya insiden diabetes, obesitas dan gangguan pembuluh darah (Martin & Nunan, 2015). Perawatan luka yang optimal, dapat dilakukan perawatan luka menggunakan balutan yang dapat mempercepat penyembuhan luka pasien dan bahan balutan mudah ditemukan di lingkungan pasien.

Penyembuhan luka terdiri dari berbagai tahap yaitu mulai tahap adanya luka sampai ke tahap tertutupnya luka, dimana setiap proses memerlukan waktu yang cukup lama. Penyembuhan luka adalah proses mendapatkan kembali keutuhan struktur sel dan lapisan kulit, proses penyembuhan luka secara normal dikategorikan dalam empat fase yang meliputi hemostatik, inflamasi, fibroblastik dan maturasi (Alankar Shrivastav, 2018). Proses penyembuhan luka secara fisiologis, diatur secara ketat sampai terjadinya pemulihan pada jaringan yang rusak akibat dari cedera (Vaddarahally N Manjuprasanna, Gotravalli V. Rudresha, 2020). Selain itu proses penyembuhan luka secara in vitro, thrombin dapat meningkatkan fungsi sel yang rusak dari fibroblas dan sel endotel dalam medium dengan glukosa tinggi yang bertujuan untuk meningkatkan pembekuan darah sehingga mempercepat penyembuhan luka melalui proses angiogenesis, dan sintesis kolagen (Chongyang Wang, Tianyi Wu, 2020). Agar tercapainya proses penyembuhan luka yang tepat waktu dan tidak berkepanjangan, maka perlu diberikan tambahan terapi herbal yang dapat mempengaruhi proses inflamasi, proliferasi, dan remodeling.

Terapi komplementer khususnya penggunaan tanaman obat sudah dikenal oleh manusia sejak zaman dahulu, dan ternyata saat ini telah melalui uji klinis dimana tanaman obat memiliki kandungan yang bermacam-macam dan fungsinya mempercepat penyembuhan luka. Tanaman obat memiliki sifat antimikroba, antioksidan, dan antiinflamasi yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Suresh Kumar Dev, P.K.Choudhury, 2019). Campuran tanaman herbal meningkatkan angiogenesis, stabilisasi pembuluh darah, mempercepat pembentukan jaringan granulasi, meningkatkan proliferasi makrofag, dan pembuluh limfatik yang dapat mendorong mempercepat penyembuhan luka (Jawun Choi, Yang Gyu Park, 2018). Ekstrak tanaman obat mempunyai banyak manfaat terhadap penyembuhan luka, sehingga perlu diteliti lebih lanjut khususnya pada daun sirih.

Kita ketahui balutan luka modern masih sulit didapat khususnya di daerah-daerah terpencil, sehingga masyarakat banyak beralih ke terapi komplementer diantaranya, penggunaan tanaman herbal yang memiliki khasiat obat yang telah teruji dapat mempercepat penyembuhan luka. Terapi komplementer (tanaman herbal) menghasilkan pengobatan yang lebih ekonomis, karena mudah didapatkan dilingkungan sekitar (Suresh Kumar Dev, P.K.Choudhury, 2019). Konsep penyembuhan luka lembab telah diterima dengan baik dan pengobatan tradisional juga memasukkan metode ini untuk mempercepat proses penyembuhan (Ananda A. Dorai, 2012). Terapi komplementer saat ini menjadi salah satu pilihan yang dapat digunakan dalam perawatan luka, dimana masyarakat lebih mudah mendapatkan bahan herbal tersebut di daerah-daerah pelosok dan sangat cocok untuk diterapkan di Indonesia yang memiliki wilayah yang sangat luas dan terpencil.

Daun sirih merupakan salah satu tanaman obat yang memiliki khasiat dalam penyembuhan luka. Daun sirih mudah ditemukan diseluruh pelosok daerah di Indonesia, dan mudah tumbuh subur serta banyak ditemukan di pekarangan-pekarangan rumah penduduk diseluruh pelosok Indonesia, sehingga tanaman ini mudah didapatkan (Aliefia Ditha Kusumawardhani, 2015). Daun sirih merupakan salah satu marga dalam famili piperaceae,



yang meliputi lebih dari seribu jenis tumbuhan yang tersebar di daerah tropis dan sub tropis yang sangat dikenal masyarakat karena dimanfaatkan sebagai herbal (I. Nyoman EhrichLister, Chrismis Novalinda Ginting, 2020). Di Indonesia ada berbagai macam jenis daun sirih, berdasarkan bentuk dan warna daun, sirih dibagi dua macam yaitu sirih merah (*Piper crocatum Ruiz dan Pav*) merupakan salah satu tanaman obat Indonesia, yang telah dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan antiradang (I. Nyoman EhrichLister, Chrismis Novalinda Ginting, 2020). Sirih hijau (*Piper betel leaf*) adalah tanaman kaya minyak atsiri yang mengandung *eugenol, estragole, linalool,  $\alpha$ -copaene, anethole, chavicol, dan caryophyllene* yang berfungsi sebagai antibakteri *mycobacterium smegmatis, staphylococcus aureus dan pseudomonas aeruginosa* (Mitali Madhumita, Proshanta Guha, 2019). Daun sirih dengan kandungan yang bermanfaat pada perawatan luka merupakan salah satu alternatif dalam membantu mempercepat penyembuhan luka.

Aplikasi topikal ekstrak daun sirih untuk perawatan luka sudah banyak diteliti. Dari berbagai peneitian mengenai daun sirih yang diaplikasikan pada luka, secara topikal salah satunya krim dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka, yaitu luka akut, luka kronis, luka infeksi maupun luka yang disertai dengan penyakit komorbiditas misalnya DM, dimana ekstrak daun sirih memiliki zat yang berfungsi sebagai antibakteri (Rissa Laila Vifta, Muhammad Andri Wansyah, 2017), angiogenesis (Irvanu Dzikri Hasbian Nur, Rini Maya Puspita, 2015) dan antiinflamasi (Fardila, 2018) yang sangat dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah ada, maka penulis ingin melihat sejauhmana efektifitas ekstrak daun sirih terhadap proses penyembuhan luka dengan mengulas artikel terkait.

## **B. Rumusan masalah**

Perawatan komplementer merupakan suatu modalitas yang muncul saat ini, diantara banyaknya modalitas perawatan non konvensional yang lain, sehingga perawat diharapkan dapat berperan aktif dalam peningkatan kesehatan masyarakat khususnya pada perawatan luka dengan menggunakan ekstrak daun sirih. Tanaman herbal adalah bagian integral dari praktik

tradisional, dimana banyak tanaman memiliki sejarah penggunaan ramuan yang meningkatkan penyembuhan luka (Constance Chingwaru, Tanja Bagar, 2019). Terapi komplementer perawatan luka menggunakan ekstrak daun sirih, memiliki kemampuan dalam mempercepat proses penyembuhan luka, karena mengandung berbagai macam zat yang dapat membantu dalam fase penyembuhan luka, yaitu dalam fase inflamasi, dimana ekstrak daun sirih memiliki zat anti inflamasi yang kuat (Badrul Alam, Fahima Akter, 2013), pada fase proliferasi, meningkatkan ketebalan epitel (Siti Rusdiana P.D, 2019). Dengan kandungan ekstrak daun sirih tersebut cukup lengkap, maka proses penyembuhan luka dapat tercapai secara tepat waktu dan tidak terjadi perlambatan dalam penyembuhan luka.

Proses perawatan luka menggunakan daun sirih salah satunya dapat dilakukan sebagai balutan primer. Pemberian topikal ekstrak daun sirih pada luka, menurut penelitian penggunaan ekstrak daun sirih krim sebesar 15% dapat menghambat pertumbuhan bakteri, membunuh bakteri secara maksimal dan mempengaruhi proses inflamasi sehingga mempercepat pertumbuhan jaringan luka (Resva, Zamhari, 2020). Luka membutuhkan perawatan yang lebih komprehensif dimana pada fase inflamasi atau peradangan ekstensif secara patologis memainkan peran utama dalam menghambat penyembuhan luka dan bahkan berulang sehingga tidak dapat mencapai ke fase berikutnya yaitu fase proliferasi dan pada akhirnya luka tidak sembuh-sembuh (Ruiling Zhao, Helena Liang, 2016). Oleh karena itu, dengan menambahkan terapi komplementer yang mampu mempercepat penyembuhan luka, salah satunya ekstrak daun sirih diharapkan dapat mempengaruhi proses inflamasi, proliferasi, dan remodeling pada luka sehingga pertumbuhan jaringan pada luka dapat tercapai dengan baik.

Daun sirih merupakan tanaman herbal yang banyak tumbuh di daerah tropis. Daun sirih telah dikenal sejak dahulu oleh manusia sebagai tanaman obat yang berkhasiat untuk menyembuhkan penyakit, dan selama berabad-abad daun sirih sudah digunakan oleh masyarakat China dan India (Vandana Dwivedi, 2014). Ekstrak daun sirih (*Piper betel leaf*) mengandung berbagai macam zat yang berfungsi sebagai anti oksidan, anti inflamasi, anti

platelet, anti trombotik, anti bakteri dan anti jamur (Muruganandam, Anantha Krishna, 2017). Studi eksperimental lainnya juga telah menunjukkan bahwa daun sirih memiliki beragam efek biologis dan farmakologis, yang meliputi aktivitas, larvasida, antiprotozal, antikaries, efek gastroprotektif, pembersihan radikal bebas, hepatoprotektif, imunomodulator, antiulcer dan kemopreventif (Farhan F, Prajwal P, 2014). Tingginya prevalensi luka di dunia dan khususnya di Indonesia, maka diperlukan alternatif perawatan luka yang dapat mendukung penyembuhan luka secara tepat waktu dan tidak terjadi perlambatan waktu penyembuhan luka, sehingga penulis mereview secara sistematis tentang efektifitas ekstrak daun sirih terhadap penyembuhan luka yang mempengaruhi fase inflamasi, fase proliferasi dan pada akhirnya mencapai fase remodeling secara tepat waktu atau bahkan lebih cepat, sehingga perlu dilakukan pencarian artikel tentang ekstrak daun sirih, dengan memberikan pertanyaan penelitian yang relevan. Adapun pertanyaan penelitiannya adalah sejauhmana efektifitas ekstrak daun sirih terhadap penyembuhan luka.

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari *sytematic review* ini untuk mengidentifikasi manfaat ekstrak daun sirih terhadap proses penyembuhan luka.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### 1. Manfaat Praktis

*Sytematic review* ini dapat bermanfaat dalam memberikan informasi tentang terapi komplementer ekstrak daun sirih dalam mempercepat proses penyembuhan luka.

#### 2. Manfaat Teoritis

- a. Menambah wawasan bagi peneliti mengenai kandungan ekstrak daun sirih dalam mempercepat proses penyembuhan luka.
- b. Sebagai sumber bagi peneliti selanjutnya yang ingin melanjutkan penelitian dalam lingkup terapi komplementer khususnya ekstrak daun sirih dalam perawatan luka.

## **E. Originilitas Penelitian**

Berbagai review artikel mengenai ekstrak daun sirih diantaranya, aktivitas fitokimia dan farmakologi pada ekstrak daun sirih (Depi Sakinah, 2020). Ekstrak daun sirih mengandung senyawa bioaktif yang berfungsi sebagai antimicroba, antikanker, antioksidan dan antidiabetes (Madhumita, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa evaluasi manfaat duan sirih terhadap penyembuhan luka belum diketahui. Review sistematis ini membahas mengenai kandungan ekstrak daun sirih yang mempengaruhi fase inflamasi, fase proliferasi pada proses penyembuhan luka, sehingga originalitas penelitian ini adalah tinjauan sistematis efektifitas ekstrak daun sirih terhadap penyembuhan luka.

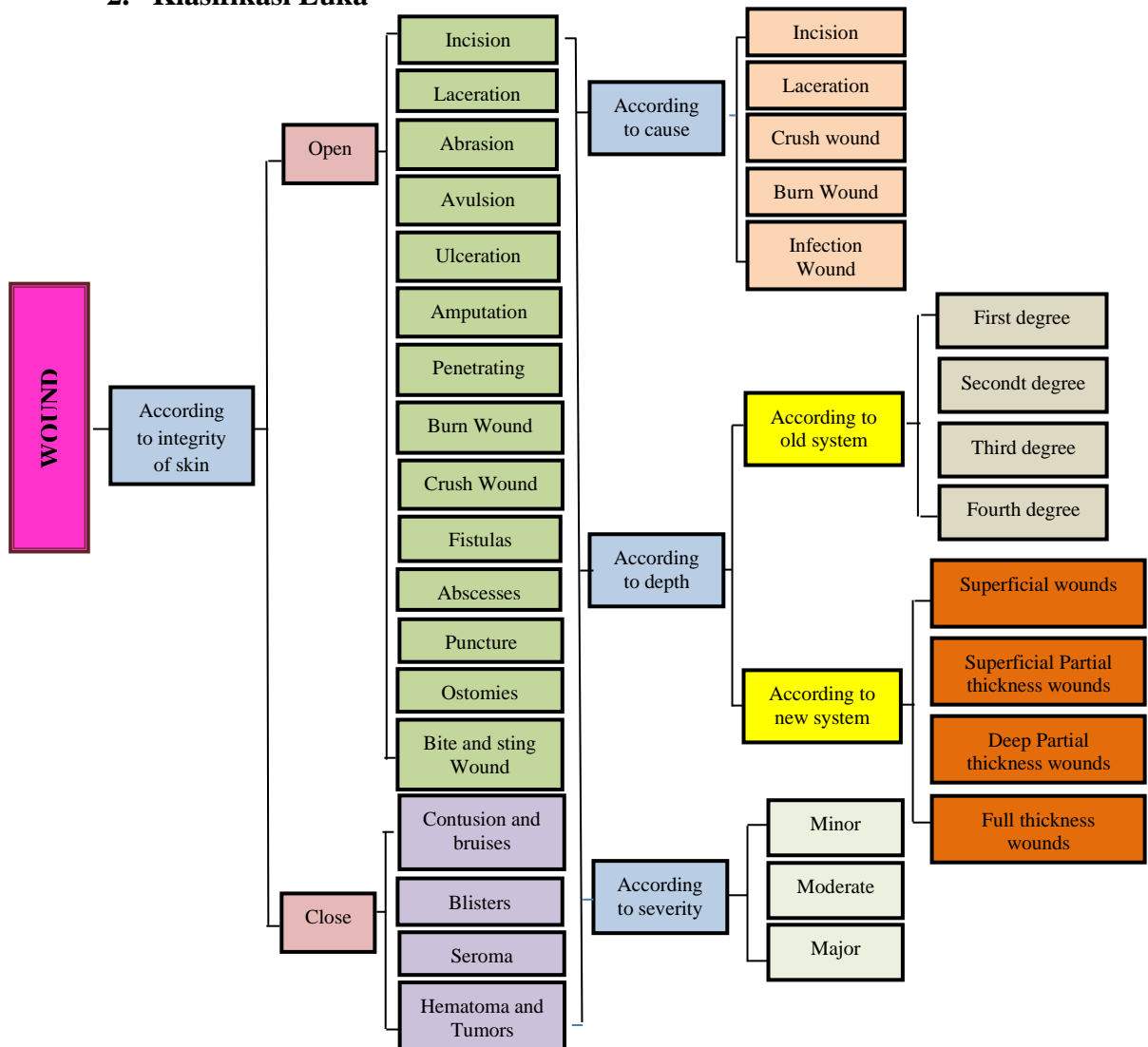
## BAB II TINJAUAN TEORI

### A. Luka

#### 1. Definisi

Luka adalah rusaknya struktur dan fungsi anatomis kulit normal akibat proses patalogis yang berasal dari internal dan eksternal yang mengenai organ tertentu. Luka didefinisikan sebagai terputusnya integritas epitel, gangguan ini bisa lebih dalam dan melibatkan jaringan sub epitel termasuk dermis yang disebabkan oleh trauma fisik dimana kulit robek, tertusuk atau terpotong (luka terbuka) atau luka yang tertutup yang disebabkan oleh trauma tumpul (Rajendran. S, 2019).

#### 2. Klasifikasi Luka



Gambar 2.1. Klasifikasi Luka (Morteza Abazari, Azadeh Ghaffari, 2020)

Menurut (Morteza Abazari, Azadeh Ghaffari, 2020), luka diklasifikasikan berdasarkan:

- a. Menurut integritas kulit dibagi menjadi dua yaitu:
  - 1). Luka terbuka menurut (Rajendran. S, 2019) diantaranya adalah:
    - a). Luka Insisi adalah luka bersih yang disebabkan oleh prosedur operasi atau karena luka yang tidak disengaja seperti terkena pecahan gelas.
    - b). Laserasi/luka robek adalah kerusakan kulit diakibatkan oleh trauma yang melebihi kekuatan jaringan yang lebih dalam, contohnya luka robek pada kepala akibat trauma tumpul.
    - c). Luka Abrasi adalah luka epitel superfisial yang disebabkan oleh gesekan ataupun terkikis.
    - d). Avulsi adalah robeknya sebagian atau seluruh kulit dan jaringan di bawahnya akibat dari tembakan, ledakan, kecelakaan berat atau perkelahian.
    - e). Ulserasi adalah luka akibat penekanan yang lama pada kulit misalnya akibat baring lama, pemasangan NGT, dll.
    - f). Amputasi adalah hilangnya atau terputusnya bagian tubuh.
    - g). Penetrasi adalah luka tusuk yang lebih dalam, bergerigi dan tidak teratur, misalnya luka tembak, luka akibat ditikam.
    - h). Luka bakar adalah kerusakan lapisan kulit yang disebabkan oleh benda panas, termasuk api, air panas, uap panas, dan sengatan listrik.
    - i). Luka terhimpit/*crush wound* adalah luka akibat dari terhimpit dan mendapat tekanan yang kuat dari benda berat yang menyebabkan luka robek, patah tulang, dislokasi sendi, cedera saraf, hancur atau terpotongnya bagian tubuh tertentu hingga perdarahan organ.
    - j). Fistula adalah saluran abnormal yang menerobos kulit disekitar luka yang terinfeksi dan bernanah.

- k). Abses adalah luka yang terjadi akibat dari infeksi berat yang mengakibatkan munculnya nanah dan kotoran yang menumpuk dibawah kulit.
  - l). Luka tusukan adalah luka yang diakibatkan oleh benda tajam atau runcing.
  - m). Ostomi adalah lubang buatan di dinding perut untuk mengeluarkan kotoran dari tubuh.
  - n). Luka gigitan atau sengatan adalah luka akibat dari gigitan atau sengatan yang biasanya mengalami reaksi pembengkakan, rasa gatal dan panas.
- 2). Luka tertutup menurut (Rajendran. S, 2019) yaitu :
- a). Contusio/luka memar adalah trauma jaringan yang disebabkan oleh, benda tumpul atau akibat ledakan namun jaringan tidak mengalami luka terbuka.
  - b). *Blisters* adalah luka melepuh yang berisi cairan.
  - c). Seroma adalah penumpukan cairan dibawah kulit setelah operasi.
  - d). Hematoma dan tumor, hematoma adalah kumpulan darah diluar pembuluh darah dan mengakibatkan benjolan, sedangkan tumor adalah benjolan yang disebabkan oleh sel yang memperbanyak diri secara berlebihan.
- b. Menurut penyebabnya
- Luka yang diakibatkan karena trauma diantaranya luka iris, luka akibat dari gesekan atau pengelupasan pada tepi kulit, luka hancur akibat dari benturan, luka bakar, dan luka yang terkontaminasi oleh bakteri.
- c. Menurut (Crosby, 2010) kedalaman luka yaitu:
- Luka superficial adalah luka yang hanya sampai epidermis dan biasanya akan sembuh dalam waktu 10 hari jika tidak terjadi infeksi, luka dalam yaitu luka yang terjadi sampai pada dermis, yang biasanya akan sembuh dalam waktu 10 sampai 21 hari. Luka yang terjadi sampai lapisan *hypodermis*, tidak hanya diakibatkan oleh trauma atau

pembedahan yang tidak disengaja tetapi juga berbagi kondisi patologis mulai dari kanker hingga infeksi.

- 1). Luka lama: derajat 1, derajat 2, derajat 3, dan derajat 4.
- 2). Luka baru.

**Tabel 2.1. Jenis luka (Morteza Abazari, Azadeh Ghaffari, 2020)**

<b>Ketebalan</b>	<b>Derajat</b>	<b>Kedalaman</b>	<b>Karakteristik</b>
<i>Superfisial</i>	1	Epidermis	Nyeri, kemerahan, pembengkakan ringan
<i>Superfisial Parsial</i>	2	Dermis: wilayah papilari	Nyeri, blister, kulit bernoda, pembengkakan sedang
<i>Deep Parsial</i>	3	Dermis: wilayah reticular	Putih, kulit kasar, relative tidak nyeri
<i>Full thickness</i>	4	Hypodermis (jaringan subcutan)	Hangus, tidak berasa, terdapat eschar

d. Menurut tingkat keparahannya, biasanya pada luka bakar menurut *American Burn Association (ABA) System*, (Morteza Abazari, Azadeh Ghaffari, 2020):

- 1). Luka minor adalah luka bakar dengan luas permukaan <15% atau <10% pada anak -anak daerah permukaan tubuh (*Body Surface Area/BSA*), kulit tampak agak menonjol, luka dengan seluruh ketebalan kulit dengan luas permukaan <2% BSA, tetapi luka tidak mengenai daerah wajah, mata, telinga atau perineum.
- 2). Luka moderat adalah luka yang mengenai sebagian ketebalan kulit di bawah 15%-20% BSA atau 10%-20% pada anak –anak, luka yang mengenai seluruh ketebalan kulit 2%-10% BSA tetapi luka tidak mengenai daerah wajah, mata, telinga atau perineum.
- 3). Luka mayor adalah luka yang mengenai sebagian ketebalan kulit lebih dari 25% BSA atau 20% pada anak –anak, luka yang mengenai seluruh ketebalan kulit lebih dari 10% BSA, semua luka bakar yang mengenai daerah wajah, mata, telinga atau perineum, luka bakar karena sengatan listrik, luka bakar inhalasi, luka bakar yang disebabkan oleh trauma jaringan berat, semua pasien dengan resiko buruk.



e. Menurut lamanya penyembuhan luka

- 1). Luka akut merupakan luka yang muncul dalam waktu yang singkat dan berkembang melalui tahap normal penyembuhan luka serta menunjukkan tanda penyembuhan yang pasti dalam waktu 4 minggu, contohnya: luka insisi atau iris pada operasi, luka lecet, gores dan lain-lain (Laurie Swezey, 2015).
- 2). Luka kronik merupakan luka yang tidak dapat sembuh sesuai dengan tahap penyembuhan luka akut, penyembuhan luka memanjang atau lama bisa sampai berbulan-bulan, contoh luka kornis yaitu luka ganggren DM, luka infeksi, luka kanker, dan lain sebagainya (Laurie Swezey, 2015).

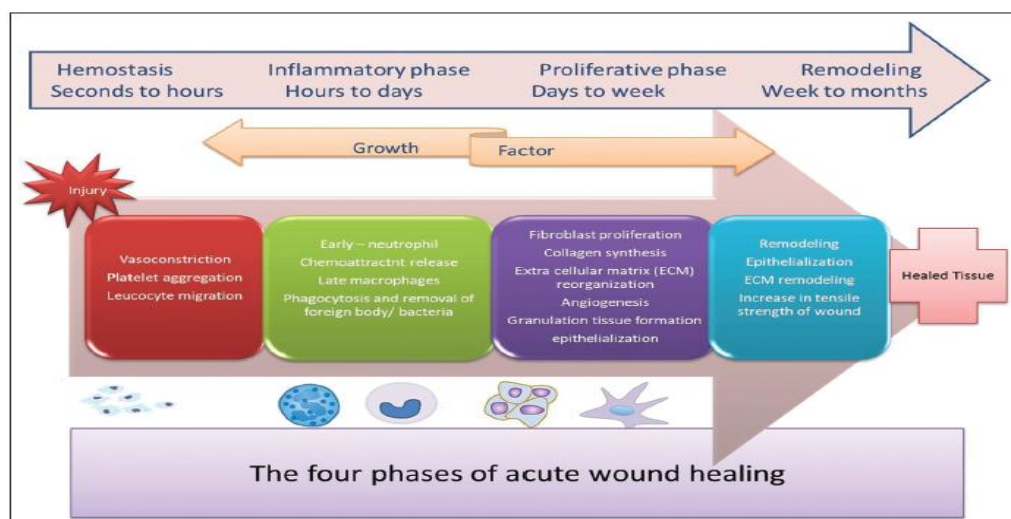
### **3. Etiologi Luka**

Berbagai macam penyebab terjadinya luka baik yang disebabkan oleh trauma tumpul maupun karena terjadinya disbebkan oleh trauma benda tajam. Penyebab terjadinya luka yaitu adanya insufisiensi vena, terjadinya iskemia pada jaringan, adanya faktor komorbiditas misalnya DM, dan adanya tekanan yang berlebih pada permukaan kulit (Trostrup, Hannah, 2016). Selain luka akut juga dapat terjadinya luka kronis dimana luka sulit untuk sembuh, adapun penyebab terjadinya luka kronis adalah luka trauma dan luka pembedahan yang terjadi akibat infeksi oleh bakteri atau kuman (Sun, Xiaofang; Ni, Pengwen, 2017). Luka kronis disebabkan karena proses perawatan yang kurang baik, sehingga terjadi infeksi dan juga akibat dari adanya penyakit penyerta pada pasien.

### **4. Proses Penyembuhan Luka**

Penyembuhan luka adalah proses yang kompleks dan sangat diatur, yang dapat dikompromikan oleh faktor endogen (patofisiologis) maupun faktor eksogen (mikro-organisme) (Elena Tsourdi, Andreas Barthel, 2013). Proses fisiologis penyembuhan luka terdiri dari fase inflamasi, fase proliferasi dan fase maturasi atau remodeling, fase-fase ini diatur oleh interaksi halus antara faktor seluler dan humoral (Elena Tsourdi, Andreas Barthel, 2013). Fase Inflamasi dibagi menjadi dua fase yaitu *early inflammation* (Fase haemostasis), dan *late inflammation* yang

terjadi sejak hari ke 0 sampai hari kelima pasca terluka (Nova Primadina, 2019). Fase awal setelah cedera kulit didominasi oleh reaksi inflamasi yang dimediasi oleh sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan aksinya pada reseptor seluler (Ana Cristina, 2016). Kemudian pada fase proliferasi dibagi menjadi tiga proses utama yakni: neoangiogenesis, pembentukan fibroblast dan re-epitelisasi, pada fase ini terjadi dari hari ketiga sampai hari ke-21 pasca terluka, dan terakhir fase maturasi terjadi mulai hari ke-21 sampai satu tahun pasca luka, yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut (Nova Primadina, 2019). Selama fase remodeling, matriks luka sementara diganti dengan molekul proteoglikan dan kolagen yang siap tersusun menjadi bundel yang lebih tebal, sehingga menghasilkan jaringan parut yang lebih kuat tetapi lebih kaku (Elena Tsourdi, Andreas Barthel, 2013). Luka dapat sembuh dengan cepat apabila, dipenuhinya semua faktor baik intrinsik yang berasal dari nutrisi makanan maupun faktor ekstrinsik yaitu kondisi luka yang lembab, terhindar dari infeksi, dan terjadinya trauma berulang, sehingga untuk mempertahankan kondisi tersebut dipergunakan balutan luka atau tambahan terapi komplementer yang berbasis *evidence base* (EBP) salah satunya pemberian ekstrak daun sirih pada permukaan luka.



**Gambar 2.2. Proses Penyembuhan Luka (Friji Meethale, Devi Prasad M, 2015)**

## 5. Indikator Inflamasi dan Cara Mengevaluasi Inflamasi

Respons inflamasi akut berlangsung singkat dan disertai reaksi sistemik yang disebut respons fase akut. Fase awal inflamasi ditandai dengan vasodilatasi, kebocoran vaskular mikro disertai eksudasi cairan, protein serta infiltrasi lokal sel-sel inflamasi, hal ini terjadi akibat pelepasan mediator vasoaktif dari sel mast (histamin, leukotriene), platelet dan komponen plasma lainnya (bradikinin) dimana secara klinis akan tampak beberapa tanda yaitu kemerahan (rubor), panas (calor), edema (tumor), nyeri (dolor) dan gangguan fungsi tubuh (functio laesa) (Roma Pahwa, 2020). Sebagian besar ciri peradangan akut berlanjut saat peradangan menjadi kronis, termasuk perluasan pembuluh darah (vasodilatasi), peningkatan aliran darah, permeabilitas kapiler dan migrasi neutrofil ke jaringan yang terinfeksi melalui dinding kapiler (diapedesis), dan komposisi sel darah putih segera berubah dan makrofag serta limfosit mulai menggantikan neutrofil yang berumur pendek (Roma Pahwa, 2020). Dengan demikian, ciri peradangan kronis adalah infiltrasi sel inflamasi primer seperti makrofag, limfosit, sel plasma di situs jaringan, menghasilkan sitokin inflamasi, faktor pertumbuhan enzim, berkontribusi pada perkembangan kerusakan jaringan, perbaikan sekunder termasuk fibrosis, dan pembentukan granuloma (Aouba & Sophie Georgin-Lavialle, 2010). Produksi protein fase akut ini distimulasi oleh berbagai sitokin yang dilepaskan selama proses inflamasi, seperti interleukin (IL)-1 $\beta$  dengan nilai normal < 15 pg/ml, tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  dengan nilai normal <20 ui/ml, IL-6 dengan nilai normal <8.6 pg/ml, dan CRP dengan nilai normal <5 mg/L (Aouba & Sophie Georgin-Lavialle, 2010). Mendeteksi sitokin pro inflamasi tersebut, dapat mengidentifikasi faktor spesifik yang menyebabkan peradangan kronis (Roma Pahwa, 2020). Secara definisi, protein fase akut adalah protein yang konsentrasinya meningkat (protein fase akut positif) atau menurun (protein fase akut negatif) 25% dalam plasma selama terjadi proses inflamasi, dan penilaian CRP, ESR, PCT

dan IL-6 sangat berharga saat memantau terjadinya inflamasi (Suzanne Av Van Asten, 2017).

Interleukin (IL) -1 adalah sitokin proinflamasi kuat yang mampu memicu berbagai proses fisiologis seperti aktivasi limfosit, induksi protein hati fase akut, infiltrasi leukosit di lokasi infeksi, demam dan anoreksia, dengan jelas mengindikasikan bahwa sitokin ini penting untuk respon imun bawaan. Selain itu, interleukin (IL)-1 $\beta$  merupakan sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan proliferasi dan aktivasi limfosit-T, meningkatkan pelepasan netrofil dari sumsum tulang dan migrasi netrofil, meningkatkan diferensiasi makrofag/monosit, menurunkan persepsi nyeri melalui peningkatan pelepasan endorfin dan reseptor mirip opiate di otak, meningkatkan induksi IL-6 dan meningkatkan penyembuhan luka, meregulasi fungsi molekul adhesi seperti E-selectin, ICAM-1 dan V-CAM pada sel endotelial vaskular dan menstimulasi produksi kemokin(sitokin kemotaktis) oleh jaringan ikat penghubung dan sel endotelial (Pearl P. Y. Lie, 2013). Adanya kemokin meningkatkan jumlah leukosit dalam sirkulasi, selanjutnya terjadi perlekatan leukosit dengan endotelium yang cedera sehingga terjadi migrasi ke jaringan (Pearl P. Y. Lie, 2013). Proses fagositosis di area inflamasi atau injuri yang dilakukan oleh leukosit, ditingkatkan oleh kombinasi efek dari TNF- $\alpha$ , IL-1, *colony stimulating factors* dan *chemokines* (Pearl P. Y. Lie, 2013).

Konsentrasi sitokin tertinggi ditemukan pada 24 jam terjadinya luka, dimana IL-1 $\beta$  meningkat pada dua sampai enam jam (Panji Sinanta, 2017). IL-1 $\beta$  pada kadar rendah berfungsi sebagai mediator inflamasi lokal, sedangkan apabila kadar IL-1 $\beta$  dalam darah dianggap tinggi maka akan melancarkan efek endokrin yang salah satunya menginduksi produksi protein akut (Panji Sinanta, 2017). Faktor yang mengatur pelepasan IL-1 $\beta$  belum jelas, tetapi diduga karena adanya kerusakan sel, dibandingkan dengan sitokin inflamasi lainnya, IL-1 $\beta$  merupakan sitokin inflamasi yang sulit dideteksi di dalam sirkulasi darah (Panji Sinanta, 2017). Pada individu normal, sitokin ini nyaris tidak dapat terdeteksi

akan tetapi, pada individu dengan infeksi terbukti meningkat signifikan dibandingkan dengan kontrol (Panji Sinanta, 2017). Bakteri *Pseudomonas aeruginosa*, merupakan bakteri intraseluler yang memicu produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-1 $\beta$  berlebihan yang berakibat perpanjangan fase inflamasi sehingga luka akan lama penyembuhannya sehingga diperlukan senyawa atau zat yang dapat berperan sebagai imunoregulator dalam menyeimbangkan kelebihan produksi sitokin IL-1 $\beta$  (Waode Fifin Ervina, 2017). Kadar konsentrasi IL-1 $\beta$  pada jaringan yang terinfeksi secara signifikan lebih tinggi, dibandingkan pada jaringan yang tidak terinfeksi (Trombelli L, Scapoli C, 2010).

## **B. Terapi Komplementer**

### **1. Definisi**

Terapi komplementer adalah pelengkap, sebagai pengobatan alternatif baik dari berbagai jenis produk, praktik, dan sistem yang bukan bagian dari pengobatan umum. Metode yang digunakan bertujuan untuk membantu meringankan gejala dan meningkatkan kualitas hidup selama pengobatan penyakit medis seperti kanker, ulkus, luka kronis. Terapi komplementer adalah kelompok beragam sistem perawatan non medis selain terapi medis dan kesehatan, praktik, dan produk yang saat ini tidak dianggap sebagai bagian dari pengobatan konvensional (Ruth. L, Mary. F, 2014). Disebut dengan alternatif karena, digunakan sebagai pengganti perawatan medis yang sudah terbukti dapat menyembuhkan penyakit (American Cancer Society, 2015). Sebagaimana disebutkan dalam Pasal 1 angka 16 Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang kesehatan, pelayanan kesehatan tradisional atau komplementer adalah pengobatan dan/atau perawatan dengan cara dan obat yang mengacu pada pengalaman dan keterampilan turun-temurun secara empiris yang dapat dipertanggungjawabkan dan diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat (Kemenkes RI, 2017). Terapi komplementer disebut pelengkap, karena digunakan bersama dengan pengobatan dan perawatan medis.

## 2. Klasifikasi Terapi Komplementer

Ada berbagai macam terapi komplementer yang banyak dipraktikkan di seluruh dunia, yang telah diuji coba melalui penelitian maupun melalui pengalaman manusia (pengobatan turun temurun) menurut (Lindquist, Snyder, & Tracy, 2014), yang diantaranya adalah:

### a. Terapi produk alami

Zat yang ditemukan dari alam seperti: Tumbuhan (jamu), vitamin, mineral, suplemen makanan dan probiotik.

### b. Terapi jiwa tubuh

Intervensi menggunakan berbagai teknik untuk meningkatkan kemampuan pikiran untuk mempengaruhi fungsi dan gejala tubuh, contoh: perumpamaan, meditasi, yoga, terapi musik, doa, penjurnalan, biofeedback, humor, Tai Chi, terapi seni, dan akupunktur.

### c. Terapi Manipulatif dan Berbasis Tubuh

Terapi didasarkan pada manipulasi atau gerakan satu atau lebih bagian tubuh. Contoh: pengobatan chiropraktik, pijat, olah tubuh seperti rolfing.

### d. Terapi energy

Terapi berfokus pada penggunaan medan energi seperti medan magnet, bio yang dipercaya mengelilingi, dan menembus tubuh. Contoh: sentuhan penyembuhan, sentuhan terapeutik, Reiki, Qi gong eksternal, magnet.

### e. Sistem Perawatan

Sistem perawatan menyeluruh dibangun di atas teori dan praktik, namun sering berkembang terpisah dari dan sebelum pengobatan Barat, dimana masing-masing memiliki terapi dan praktiknya sendiri. Contohnya termasuk pengobatan tradisional Cina, Ayurveda, naturopati, homeopati, dan perawatan luka berbasis tumbuhan dan hewan.

f. Penyembuh tradisional

Penyembuh menggunakan metode dari teori, kepercayaan, dan pengalaman asli yang diturunkan dari satu generasi ke generasi berikutnya. Contohnya adalah tabib atau dukun penduduk asli Amerika.

Pada penelitian ini, lebih difokuskan pada penerapan ekstrak daun sirih terhadap luka, dimana daun sirih sudah dikenal oleh manusia diseluruh dunia sebagai tanaman yang memiliki manfaat pengobatan.

### C. Daun Sirih

#### 1. Definisi

Daun sirih merupakan tanaman yang memiliki khasiat obat yang daunnya berwarna hijau dan ada juga berwarna merah kecoklatan, merupakan tanaman merambat dengan daun berbentuk hati yang mengkilap. Tanaman sirih adalah tanaman obat yang menyebar di seluruh Asia tropis dan kemudian ke Madagaskar dan Afrika Timur dan India, serta banyak dibudidayakan didaerah Tamil Nadu, Madhya Pradesh, Benggala Barat, Orissa, Maharashtra, Uttar Pradesh, Bangladesh dan Sri Lanka (G. Pallaniappan, 2012). *Piper betel leaf* (daun sirih hijau) milik keluarga *piperaceae* yang biasa dikenal sebagai paan, ini secara ekstensif ditanam di Srilanka, India, Thailand, Taiwan dan negara-negara Asia Tenggara lainnya. Daunnya pahit, manis, dan tajam, banyak mengandung biomolekul yang menunjukkan aktivitas farmakologis beragam. Daunnya digunakan untuk mengobati batuk, bau busuk di mulut, ozoena (rhinitis atrofi), bronkitis, meredakan sakit tenggorokan, vulnery (penyembuhan luka pada kulit) dan styptic (anti perdarahan) (Devjani Chakraborty, 2011). Para antropolog telah menemukan jejak sirih di gua-gua roh di Thailand Barat Laut selain itu, penemuan serupa di Timor di Indonesia sejak 3000 SM dimana ditemukan gigi berwarna hitam pada kerangka manusia, bahkan sampai saat ini masih ada beberapa pengunyah sirih yang ditemukan di Thailand, Myanmar, India dan Indonesia dengan gigi hitam akibat lama mengunyah (K. A. Suri, 2013).

Hampir di seluruh dunia daun sirih bisa ditemukan terutama di daerah yang beriklim tropis dan subtropis dengan berbagai macam jenis dan manfaatnya bagi kesehatan. Berbagai macam varetas daun sirih di dunia yang semuanya memiliki khasiat untuk pengobatan dalam berbagai penyakit, ada sekitar 100 varietas sirih di dunia, 40 di antaranya ditemukan di India, daunnya sangat kaya akan mineral dan penyusun fitokimia (S Mazumder, 2017). Di Indonesia banyak terapi obat tradisional yang telah ditetapkan oleh pemerintah sebagai obat yang telah teruji manfaat bagi kesehatan salah satunya adalah daun sirih yang banyak ditemukan hampir diseluruh wilayah di Indonesia yaitu diantaranya: Sumatra, Kalimantan, Jawa, Bali, Nusatenggara, Sulawesi, Maluku, dan Papua (Kemenkes RI, 2017). Daun sirih hijau (*Piper betle leaf*) ini juga biasa dikenal sebagai 'Paan' di India merupakan keluarga *Piperaceae*, yaitu keluarga lada hitam dengan daunnya berwarna hijau, ada 30 varietas diantaranya varietas kunci yang diproduksi di Benggala Barat adalah Bangla, Satchi Mitha, calcuttia, Saunfia Pan, Vishnupuri Pan di Madhya Pradesh, desawari, Benarasi di Uttar Pradesh, Kapoori tuni di Andhra Pradesh (Saikat Mazumder, Aditi Roychowdhury, 2016). Daun sirih merah (*Piper crocatum*) dan *piperaceae* merupakan salah satu obat tradisional, yang memiliki aktivitas antibakteri (Tristia Rinanda, Zulfitri, 2012). Berbagai jenis sirih tersebut, memiliki kandungan yang tidak jauh beda dengan daun sirih lainnya yang ada di dunia.



**Gambar 2.3. Daun Sirih Hijau (*Piper betel lin*) (Hermiati, Rusli, 2013)**



## 2. Kandungan Ekstrak Daun Sirih

Kandungan ekstrak daun sirih (*Piper betel leaf*) yaitu alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, dan lain-lain, memiliki manfaat sebagai antibakteri, antiinflamasi, antioksidan dan mempercepat pertumbuhan jaringan luka. Daun sirih memiliki kandungan flavonoid yang merupakan senyawa fenolik sebagai efek penghambatan  $\alpha$ -amilase yang memiliki sifat antioksidan dan antimikroba (Leila Nouri, 2014). Daun sirih mengandung ekstrak flavonoid, alkaloid, tanin, steroid, triterpenoid dan saponin (Tristia Rinanda, Zulfitri, 2012). Kandungan lain pada daun sirih adalah adanya *hydroxychavicol* dan eugenol, menunjukkan aktivitas sebagai antijamur, antibakteri dan anti kanker (Sarika Pawar, Vidya Kalyankar, 2017). Ekstrak daun sirih juga mengandung zat etanol yang mempengaruhi pertumbuhan jaringan (Heni Setyowati, 2019). Dari banyak kandungan daun sirih, ternyata sangat bermanfaat terhadap pertumbuhan jaringan luka dan mempercepat tertutupnya luka.

Salep topikal yang mengandung flavonoid memberikan efek menguntungkan dalam proses penyembuhan luka. Flavonoid meningkatkan migrasi dan proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen, selain itu sebagian besar flavonoid menggunakan aktivitas antibakteri dan zat yang membantu pengendalian infeksi, flavonoid menunjukkan aktivitas antimikroba yang kuat dengan nilai MIC dan MBC serendah  $0.24 \mu\text{g ml}^{-1}$  melawan *Staphylococcus aureus* dan  $3.9 \mu\text{g ml}^{-1}$  melawan *Escherichia coli* (Babii, C, Bahrin, 2016). Flavonoid menunjukkan sifat antimikroba, tidak hanya menyebabkan penghambatan pertumbuhan bakteri, tetapi juga membunuh sel bakteri, dimana mekanisme kerjanya berkaitan dengan kerusakan integritas membran sel dan aglutinasi sel (Babii, C, Bahrin, 2016). Flavonoid juga memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi, yang masing-masing mengurangi spesies oksigen reaktif dan memodulasi jalur inflamasi, selain itu bioaktivitas flavonoid dapat bervariasi menurut sumber, struktur kimiawi dan pola glikosilasi, serta aplikasi topikal flavonoid mengurangi epitelisasi dan waktu penutupan luka (Antunes Ricardo, Marilena, 2015). Senyawa alkaloid,

steroid, terpenoid, polifenol dan tanin berperan sebagai antiinflamasi dengan mekanisme mengaktivasi reseptor glukokortikoid dengan cara meningkatkan atau menurunkan proses transkripsi gen-gen yang terlibat dalam proses inflamasi, steroid menghambat enzim fosfolipase sehingga menghambat pembentukan prostaglandin maupun leukotriene. Prostaglandin maupun leukotriene merupakan mediator inflamasi yang dapat menimbulkan reaksi radang (Sri Luliana, 2017).

### **3. Manfaat Daun Sirih Terhadap Luka**

Berbagai macam manfaat daun sirih terhadap luka, kandungan sirih merupakan zat yang dapat mempercepat penyembuhan luka. Daun sirih bermanfaat sebagai antiproliferatif, antimutagenik, antibakteri, dan antioksidan (Sushma R Gundala, 2014). Selain itu daun sirih juga memiliki efek antiinflamasi pada luka (Pin K, Chuah A, 2010). Manfaat daun sirih adalah sebagai anti oksidan yang menghambat radikal bebas pada luka kanker (Rintu D, Shinjini M, 2015) dan juga mengandung manfaat lainnya adalah merupakan anti jamur tertinggi dibandingkan jenis antijamur lainnya (Sarika Pawar, Vidya Kalyankar, 2017). Daun sirih juga efektif dalam membantu pembentukan jet plasma dalam pertumbuhan jaringan luka (Heni Setyowati, 2019). Dengan bermacam-macam manfaat yang dikandung oleh ekstrak daun sirih, maka dapat mendukung proses pertumbuhan jaringan luka sampai ke tahap penyembuhan luka (remodeling).

### **D. Topikal**

Topikal merupakan salah satu bentuk sediaan obat yang diaplikasikan pada permukaan kulit yang biasa digunakan pada perawatan luka, ada beberapa sediaan topikal yang diantaranya adalah:

#### **1. Topikal Krim**

Krim adalah sistem emulsi setengah padat dengan tampilan buram yang kontras dengan salep tembus pandang, merupakan emulsi semisolid yang mengandung air dan volatil lebih besar dari 20% dan/atau hidrokarbon lebih besar dari 50% (Debjit B, Harish G, 2012). Krim terdiri dari dua jenis, yaitu emulsi air di dalam minyak (*water in*

*oil, w/o* atau *oily cream*) adalah sistem yang terdiri dari tetesan air yang terdispersi dalam fase minyak, dan emulsi minyak dalam air (*oil in water, o/w* atau *vanishing cream*) adalah sebuah sistem yang terdiri dari tetesan minyak yang terdispersi dalam fase air (Akhtar, Khan, 2011). Krim *o/w* cocok digunakan untuk obat yang larut dalam air dan tidak bersifat lengket. Diketahui bahwa emulsi minyak dalam air memperbaiki kulit kering, meningkatkan tingkat hidrasi stratum corneum, dan mengurangi gejala klinis seperti kemerahan, deskuamasi, kusam, dan pruritus. Peran kunci dari emulsi adalah dalam menghaluskan dan merehidrasi kulit kering. Namun, emolien juga dapat memainkan peran penting dalam hal pengurangan peradangan dan pruritus dan pemulihan diferensiasi epidermis normal (Jens-Michael Jensen, Tanja Gau, 2011).

Krim *o/w* cocok digunakan pada keadaan kulit yang bervesikel dan bereksudat, kulit yang terinfeksi, area fleksural, dan di wajah. Krim *w/o* cocok digunakan pada kondisi kulit yang kering atau bersisik (misalnya : dermatitis atopik dan psoriasis) atau sebagai *protective barrier*. Parafin lembut dalam formula, ditambahkan untuk memberikan efek emolien pada krim, memperbaiki kekeringan dan iritasi pada kulit yang terluka, dengan membentuk penghalang oklusif pada kulit untuk mencegah keluarnya kelembaban dari kulit ke lingkungan sehingga menyebabkan kelembaban menumpuk di antara kulit dan lapisan krim untuk mencegah dehidrasi, hidrasi stratum korneum juga memungkinkan terbukanya saluran dan jalur intra dan interseluler untuk memudahkan perjalanan molekul obat ke dalam sel dan jaringan yang rusak, krim *w/o* termasuk mudah dicuci dan efisiensi oklusi pori-pori kulit yang tinggi, umumnya oklusi luka telah diidentifikasi secara signifikan mengurangi peradangan yang berhubungan dengan pengurangan rasa sakit dan peradangan serta percepatan penyembuhan luka telah ditingkatkan dengan lingkungan penyembuhan yang lembab dan lingkungan penyembuhan pro-luka yang menggembirakan telah dicapai dengan menggunakan air dalam

krim minyak yang sesuai dengan formulasi oklusif (P. F. Builders, B. Kabele-Toge, 2013).

## **2. Topikal Salep**

Salep secara umum terdiri dari cairan hidrokarbon yang disatukan dalam matriks hidrokarbon padat leleh yang lebih tinggi. Salep biasanya mengandung obat atau obat-obatan yang dilarutkan, disuspensikan atau diemulsi dalam dasar salep, sifatnya berminyak (Debjit B, Harish G, 2012). Dasar salep yang ideal harus memiliki sifat-sifat berikut: harus lembab, tidak berbau, halus, stabil secara fisik dan kimiawi, kompatibel dengan kulit dan dengan obat-obatan yang tergabung, konsistensi harus sedemikian rupa sehingga menyebar dan melembutkan saat dioleskan pada kulit yang luka, tidak menghambat penyembuhan luka dan tidak menyebabkan iritasi atau sensitisasi pada kulit. Salep campuran yang terdiri dari basa emulsi dan basa yang larut dalam air secara klinis digunakan untuk menyesuaikan lingkungan lembab luka. Karena mengatur jumlah eksudat luka dapat meningkatkan kemanjuran pengobatan (Yasuhiro Noda, Kazuya Watanabe, 2011). Formulasi topikal yang dibuat menggunakan basa, yang dapat dicuci dengan air, sehingga melepaskan aktivitas antibakteri dari ekstrak lebih baik daripada formulasi yang dibuat menggunakan basa lain. Basis lembut yang dapat dicuci dengan air adalah basis salep yang paling sesuai untuk formulasi antimikroba topikal dari ekstraknya (Nwamaka H. Igbokwe, Eneje P.Echezonachi, 2018).

## **3. Topikal Gel**

Gel adalah kelas bentuk sediaan yang relatif lebih baru yang dibuat dengan menggunakan sejumlah besar air atau hidro-alkoholik dalam jaringan partikel padat koloid, yang dapat terdiri dari zat anorganik seperti garam aluminium atau polimer organik yang berasal dari alam atau sintetis (Vikas Singla, Seema Saini, 2012). Bergantung pada sifat zat koloid dan cairan dalam formulasi, tampilan gel akan bervariasi dari bening sampai buram, kebanyakan gel topikal dibuat

dengan polimer organik seperti karbomer yang memberikan tampilan berkilau dan mudah dicuci dari kulit dengan air. Gel dapat melepaskan obat dengan baik; pori-pori memungkinkan difusi molekul yang relatif bebas, yang tidak terlalu besar. Gel adalah formulasi semi padat, yang memiliki fasa pelarut eksternal, dapat bersifat hidrofobik atau hidrofilik, dan tidak dapat bergerak dalam ruang struktur jaringan tiga dimensi. Gel memiliki berbagai macam aplikasi dalam makanan, kosmetik, bioteknologi, farmasi, dll. Biasanya, gel dapat dibedakan menurut sifat fasa cairnya, misalnya organogel (oleogel) mengandung pelarut organik, dan hidrogel mengandung air (Khurram, 2013). Di antara agen pembentuk gel yang digunakan adalah: Makromolekul sintetis: Karbomer Turunan selulosa: *Carboxymethylcellulose*, *Hydroxypropylmethyl-cellulose* Gel kompatibel dengan banyak zat dan mungkin mengandung peningkat penetrasi untuk obat anti-inflamasi (Debjit B, Harish G, 2012).

## E. *Systematic Review*

### 1. Definisi

*Systematic review* adalah tinjauan pustaka penelitian dengan menggunakan metode yang sistematis dan eksplisit, dapat di pertanggungjawabkan (David Gough, Sandy Oliver, 2012). *Systematic review* memberikan pendekatan ilmiah untuk mengumpulkan dan mensintesis informasi biomedis untuk menjawab pertanyaan yang penting untuk mengembangkan praktik dan kebijakan (Heidi D Nelson, 2011). *Systematic review* juga disebut sebagai sintesis penelitian, dilakukan oleh kelompok tinjauan dengan keterampilan khusus, berangkat untuk mengambil bukti Internasional dan mensintesis hasil dari mencari bukti untuk menginformasikan praktik dan kebijakan dengan mengikuti proses penelitian terstruktur yang membutuhkan metode yang ketat untuk memastikan bahwa hasil dapat diandalkan dan bermakna bagi pengguna akhir (JBI, 2020). Meninjau penelitian secara sistematis melibatkan tiga aktivitas utama yaitu (David Gough, Sandy Oliver, 2012):

- a. Mengidentifikasi dan mendeskripsikan penelitian yang relevan ('memetakan' penelitian).
- b. Menilai secara kritis laporan penelitian secara sistematis.
- c. Menyatukan temuan menjadi sebuah pernyataan yang koheren, yang dikenal sebagai sintesis.

## **2. Tujuan**

Menurut *The Institute of Medicine* (IOM) di Amerika, tujuan *systematic review* sebagai penyelidikan ilmiah yang berfokus pada pertanyaan dan penggunaan tertentu eksplisit, metode ilmiah yang ditentukan sebelumnya untuk mengidentifikasi, memilih, menilai, dan meringkas temuan serupa tetapi studi terpisah (Heidi D Nelson, 2011). Selain itu *systematic review* juga bertujuan untuk memberikan sintesis yang komprehensif dan tidak bias dari banyak studi yang relevan di satu dokumen menggunakan metode yang ketat dan transparan, selain itu *systematic review* bertujuan untuk mensintesis dan meringkas pengetahuan yang ada dan mencoba untuk mengungkap semua bukti yang relevan dengan sebuah pertanyaan (JBI, 2020).

## **3. Manfaat**

Hasil dari *systematic review* ini dapat bermanfaat dalam mengembangkan pedoman praktik klinis berbasis bukti, informasi terhadap dokter, pasien, dan pemangku kepentingan lainnya, memilih obat dan teknologi untuk sistem kesehatan dan formularium, menginformasikan keputusan cakupan, memberikan bukti untuk konsensus dan konferensi keadaan ilmu pengetahuan dan dikembangkan dalam penelitian (Heidi D Nelson, 2011).

## **4. Langkah-Langkah Dalam Systematic Review**

Menurut (Khalid Khan, Regina Kunz, 2011), ada lima Langkah dalam *systematic review* adalah sebagai berikut:

- a. Menyusun pertanyaan untuk ditinjau

Untuk membingkai pertanyaan terstruktur untuk *systematic review*, komponen pertanyaannya adalah; populasi dimana deskripsi singkat tentang sekelompok peserta atau

pasien, masalah klinis mereka dan pengaturan perawatan kesehatan. Intervensi atau eksposur adalah tindakan utama yang sedang dipertimbangkan, misalnya perawatan, proses perawatan, intervensi sosial, intervensi pendidikan, faktor risiko, tes, dan lain-lain. Hasilnya, perubahan klinis dalam keadaan kesehatan (morbiditas, kematian) dan perubahan terkait lainnya, misalnya kesehatan penggunaan sumber daya. Desain studi Cara yang tepat untuk merekrut peserta atau pasien dalam studi penelitian, berikan kepada mereka intervensi dan mengukur hasilnya (Khalid Khan, Regina Kunz, 2011). Memberikan pernyataan yang eksplisit dan jelas tentang pertanyaan tinjauan yang dibahas dalam tinjauan. Pertanyaan tinjauan harus menentukan fokus tinjauan (efektivitas), jenis peserta, jenis intervensi dan pembandingan, dan jenis hasil yang dipertimbangkan. Biasanya, peninjau menggunakan mnemonik PICO (populasi, intervensi, pembandingan, dan hasil) untuk membangun sebuah tinjauan tujuan / pertanyaan yang jelas dan bermakna tentang bukti kuantitatif tentang efektivitas intervensi. Harus ada konsistensi antara judul review dan pertanyaan review dalam hal fokus review (JBI, 2020).

b. Mengidentifikasi literatur yang relevan

Menjadi teliti saat mengidentifikasi literatur yang relevan sangat penting untuk tinjauan sistematis. Ini didorong oleh keinginan untuk menangkap sebanyak mungkin penelitian yang relevan. Dalam ulasan yang diterbitkan, literatur pencarian sering diringkas terlalu sederhana untuk memungkinkan orang lain untuk mereplikasi artikel tersebut. Pencarian yang baik dapat bervariasi antara sederhana dan relatif kompleks, bergantung pada topik ulasan. Tidak semua pencarian berada di luar jangkauan pengulas pemula. Pencarian literatur yang komprehensif mencakup multistage dan proses berulang. Pertama kita perlu membuat daftar kutipan dari sumber yang relevan (misalnya database

bibliografi elektronik, daftar referensi artikel utama dan ulasan yang diketahui, dan jurnal yang relevan). Kedua, kita perlu menyaring kutipan ini untuk relevansi dengan pertanyaan ulasan dengan maksud untuk mendapatkan manuskrip lengkap dari semua studi yang berpotensi relevan. Ketiga, perlu menyaring naskah-naskah ini untuk membuat inklusi terakhir atau keputusan pengecualian berdasarkan kriteria pemilihan studi eksplisit. Beberapa dari studi tersebut akan memberikan daftar referensi yang akan ditemukan kutipan yang lebih berpotensi relevan, dan siklus perolehan naskah dan memeriksa relevansinya. Proses ini pada akhirnya akan mengarah pada serangkaian studi yang akan menjadi dasar tinjauan (Khalid Khan, Regina Kunz, 2011).

Dalam pemilihan database yang relevan, pencarian harus didasarkan pada prinsip kelengkapan, dengan kumpulan sumber informasi yang masuk akal seluas-luasnya yang dianggap sesuai untuk tinjauan, mengidentifikasi, setidaknya semua data yang berasal dari uji coba eksperimental (diterbitkan atau tidak) yang dilakukan pada topik tertentu. Protokol tinjauan harus mencantumkan semua sumber informasi yang akan digunakan dalam tinjauan: database bibliografi elektronik, mesin pencari, register percobaan, jurnal relevan tertentu, situs web organisasi terkait, kontak langsung dengan peneliti, kontak langsung dengan sponsor dan penyandang dana uji klinis, kontak dengan badan pengatur (misalnya, US FDA). Minimal semua rincian strategi pencarian yang diusulkan untuk setidaknya satu database bibliografi elektronik utama (seperti PubMed) harus disediakan, menentukan kerangka waktu untuk pencarian, dan bahasa apa pun dan batasan tanggal, dengan justifikasi yang sesuai. Strategi pencarian sering digambarkan sebagai proses tiga fase yang dimulai dengan identifikasi kata kunci awal yang digunakan dalam sejumlah database (misalnya, PubMed, EBSCO, ProQuest, CINAHL, dll), diikuti dengan analisis kata-kata teks yang



terdapat dalam judul, abstrak dan istilah indeks yang digunakan untuk menggambarkan artikel yang relevan. Tahap kedua terdiri dari penggunaan pencarian khusus database untuk setiap database yang ditentukan dalam protokol peninjauan. Fase ketiga mencakup pemeriksaan daftar referensi dari semua studi yang telah diambil dengan tujuan eksplisit untuk mengidentifikasi studi tambahan yang relevan. Daftar semua database itu akan dipertimbangkan untuk pencarian khusus database harus disediakan. Biasanya, pencarian komprehensif untuk tinjauan keefektifan mencakup pencarian beberapa database bibliografi yang relevan. Pencarian register percobaan, pencarian sumber literatur abu-abu yang relevan, dan pencarian jurnal yang relevan. Peninjau harus memberikan informasi yang cukup untuk meyakinkan pembaca bahwa sumber informasi yang dianggap relevan dan komprehensif serta strategi pencariannya komprehensif dan tepat (JBI, 2020).

Mendefinisikan kriteria inklusi dan eksklusi harus memberikan kriteria yang eksplisit, tidak ambigu, dan inklusi untuk tinjauan tersebut. Kriteria inklusi harus masuk akal, kuat (berdasarkan argumen ilmiah), dan dapat dibenarkan. Kriteria ini akan menjadi digunakan dalam proses seleksi, ketika diputuskan apakah sebuah studi akan dimasukkan atau tidak dalam review. Biasanya, cukup memberikan kriteria inklusi eksplisit tanpa menetapkan kriteria pengecualian eksplisit, secara implisit diasumsikan bahwa pengecualian didasarkan pada kriteria yang berlawanan dengan yang ditetapkan sebagai kriteria inklusi. Kriteria inklusi untuk tinjauan tidak dimaksudkan untuk dipertimbangkan secara terpisah, dalam hal ini mereka harus diartikulasikan sedemikian rupa sehingga sama eksklusif mungkin dan tidak ulangi informasi yang relevan dengan aspek lain dari PICO. Kriteria inklusi berdasarkan studi adalah yang terkait dengan jenis peserta dan pengaturan, jenis intervensi,

pembandingan karakteristik, jenis dan pengukuran hasil, dan jenis studi. Kriteria inklusi berdasarkan adalah yang terkait dengan tanggal publikasi, bahasa publikasi, jenis karakteristik publikasi-publikasi (diterbitkan dalam database ilmiah komersial, dokumen tidak diterbitkan dalam komersial database, misalnya, dokumen uji coba) (JBI, 2020).

Menemukan lokasi studi melalui pencarian harus memberikan informasi yang eksplisit dan jelas mengenai dua aspek berbeda dari lokasi studi, yang akan dicari untuk tinjauan dan semua strategi sumber informasi. Memilih studi untuk dimasukkan, ada tiga pendekatan mengenai pilihan untuk memasukkan studi berdasarkan desain dalam tinjauan sistematis JBI. Opsi pertama adalah dengan jelas menyatakan dalam protokol desain studi apa yang akan disertakan (misalnya RCT), dan hanya menyertakan studi dengan desain ini dalam tinjauan. Pendekatan ini transparan dan berisiko rendah subjektivitas selama pemilihan studi. Namun, itu berisiko memimpin ke review kosong atau review dengan sedikit studi yang disertakan (JBI, 2020). Pilihan kedua adalah mempertimbangkan penggunaan hierarki desain studi untuk memasukkan dan mengecualikan studi dalam tinjauan. Dalam pendekatan ini, penulis dapat memasukkan desain studi lain jika desain studi preferensial mereka tidak tersedia. Jika ini masalahnya, harus ada pernyataan tentang desain studi utama minat dan jenis studi lain yang akan dipertimbangkan jika desain studi utama minat tidak ditemukan. Merupakan hal yang umum untuk memberikan pernyataan bahwa RCT akan dicari, dan jika tidak ada RCT, penelitian lain desain akan dimasukkan, seperti studi kuasi-eksperimental dan studi observasi. Ini adalah pendekatan pragmatis dengan tujuan untuk memasukkan bukti terbaik yang tersedia dalam tinjauan. Pilihan ketiga adalah memasukkan semua desain studi kuantitatif (atau semua desain studi hingga

titik hierarki bukti - misalnya studi eksperimental dan studi kohort, baik prospektif maupun retrospektif).

Pendekatan inklusif ini dapat diterima karena memungkinkan untuk pemeriksaan totalitas bukti empiris dan dapat memberikan wawasan yang tak ternilai tentang persetujuan atau ketidaksepakatan dari hasil dari desain studi yang berbeda. Jika memungkinkan, JBI lebih memilih dan menyarankan peninjau mempertimbangkan opsi tiga, pendekatan yang paling inklusif. Namun, untuk banyak topik, ini akan menyajikan banyak informasi yang mungkin tidak berguna untuk menginformasikan efektivitas terbaik (JBI, 2020). Bagian ini harus menjelaskan proses inklusi studi untuk semua tahapan seleksi (berdasarkan judul dan ujian abstrak; berdasarkan ujian teks lengkap) dan prosedur untuk menyelesaikan perselisihan antara pengulas. Perangkat lunak yang digunakan untuk pengelolaan hasil pencarian harus ditentukan (misalnya Covidence, Catatan Akhir). Seleksi dilakukan berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan sebelumnya dalam protokol tinjauan. Dalam pemilihan kajian tinjauan sistematis (baik pada judul / abstrak penyaringan dan penyaringan teks lengkap) harus dilakukan oleh dua atau lebih pengulas, secara independen. Setiap ketidaksepakatan diselesaikan dengan konsensus atau keputusan peninjau ketiga (JBI, 2020).

c. Menilai kualitas file literature

Kualitas suatu studi dapat didefinisikan sebagai sejauh mana ia menggunakan langkah-langkah untuk meminimalkan bias dan kesalahan dalam *desain*, perilaku, dan analisisnya (Khalid Khan, Regina Kunz, 2011). Tujuan dari penilaian kritis (penilaian risiko bias) adalah untuk menilai kualitas metodologi penelitian dan untuk menentukan sejauh mana suatu penelitian telah mengecualikan atau meminimalkan kemungkinan bias dalam penelitiannya, desain, perilaku dan analisis. Bias mengacu

pada kesalahan sistematis dalam desain, pelaksanaan, dan analisis studi kuantitatif yang dapat memengaruhi validitas kesimpulan dari studi ini. Penilaian kritis dari studi yang termasuk dalam tinjauan sistematis dilakukan dengan tujuan eksplisit untuk mengidentifikasi risiko bias yang beragam dalam studi ini.

Dalam studi eksperimental (studi eksperimental acak dan studi eksperimental semu) bias yang paling penting adalah: bias seleksi, bias kinerja, bias gesekan, bias deteksi, dan bias pelaporan. Dalam studi observasional, bias yang paling penting adalah: bias seleksi, bias informasi, dan pembaur. Protokol tinjauan harus menentukan bahwa peninjau berencana untuk melaporkan dalam bentuk naratif dan dalam tabel hasil penilaian risiko bias (kualitas metodologis) untuk setiap aspek kualitas metodologis (pengacakan; membutakan; pengukuran; analisis statistik, dll.) Untuk setiap studi individu dan risiko keseluruhan dari bias keseluruhan set studi termasuk. Fase penilaian kritis dari tinjauan tidak boleh diperlakukan sebagai 'latihan mencentang kotak' yang cepat pada daftar periksa, melainkan sebagai kompleks, mendalam, kritis, sistematis, menyeluruh (JBI, 2020). Selain itu ada beberapa jenis bias, yang akan dipertimbangkan yaitu empat bias utama yang berdampak pada validitas (internal) sebuah studi adalah bias seleksi, bias kinerja, bias pengukuran dan bias atrisi, idealnya, peneliti harus mencoba menghindari bias ini sama sekali (Khalid Khan, Regina Kunz, 2011).

JBI menggunakan alat penilaian kritis standar untuk penilaian risiko beragam bias yang ditemui dalam studi kuantitatif. Ada alat penilaian standar JBI berdasarkan desain studi yang sesuai untuk tinjauan efektivitas JBI. Tinjauan sistematis JBI diperlukan untuk menggunakan alat penilaian standar JBI. Peninjau harus mengacu pada protokol tinjauan ke

penilaian kritis standar JBI daftar periksa dan berikan referensi untuk daftar periksa ini. Tidak perlu menyediakan daftar periksa ini dalam lampiran protokol tinjauan. Jika alat penilaian non-JBI diusulkan, alat ini harus dijelaskan secara singkat dan direferensikan dengan benar. Dalam kasus ini, pembenaran eksplisit untuk penggunaan alat penilaian non-JBI harus disediakan dalam protokol tinjauan. Dua peninjau harus melakukan penilaian kritis independen dari studi yang diambil menggunakan daftar periksa penilaian kritis standar yang dikembangkan oleh JBI. Protokol harus menentukan bahwa setiap ketidaksepakatan diselesaikan dengan konsensus atau dengan keputusan peninjau ketiga. Pemeriksaan risiko bias dari setiap studi yang disertakan, dasar yang kokoh untuk sintesis hasil yang sesuai. Protokol tinjauan harus menentukan apakah dan bagaimana hasil penilaian kritis akan digunakan untuk mengecualikan studi dari tinjauan. Keputusan tim peninjau jika mereka ingin mengeluarkan dari studi tinjauan yang dinilai memiliki kualitas metodologis rendah. Peninjau harus menjelaskan dan membenarkan kriteria dan aturan keputusan mereka. Keputusan untuk menyertakan studi atau tidak dapat dibuat berdasarkan pemenuhan proporsi yang telah ditentukan dari semua kriteria, atau kriteria tertentu yang dipenuhi (JBI, 2020).

d. Memanfaatkan bukti

Menyusun temuan studi yang termasuk dalam tinjauan membutuhkan lebih dari sekedar tabulasi dan meta-analisis hasil mereka. Untuk itu dibutuhkan eksplorasi yang lebih dalam dan analisis yang mendalam yang temuannya perlu disajikan secara jelas. Kita butuh untuk mengevaluasi apakah efek *intervensi* yang diamati konsisten di antara studi yang disertakan, dan kita perlu menilai apakah kombinasi statistik dari efek individu (meta-analysis) layak dan sesuai. Analisis ini memungkinkan untuk

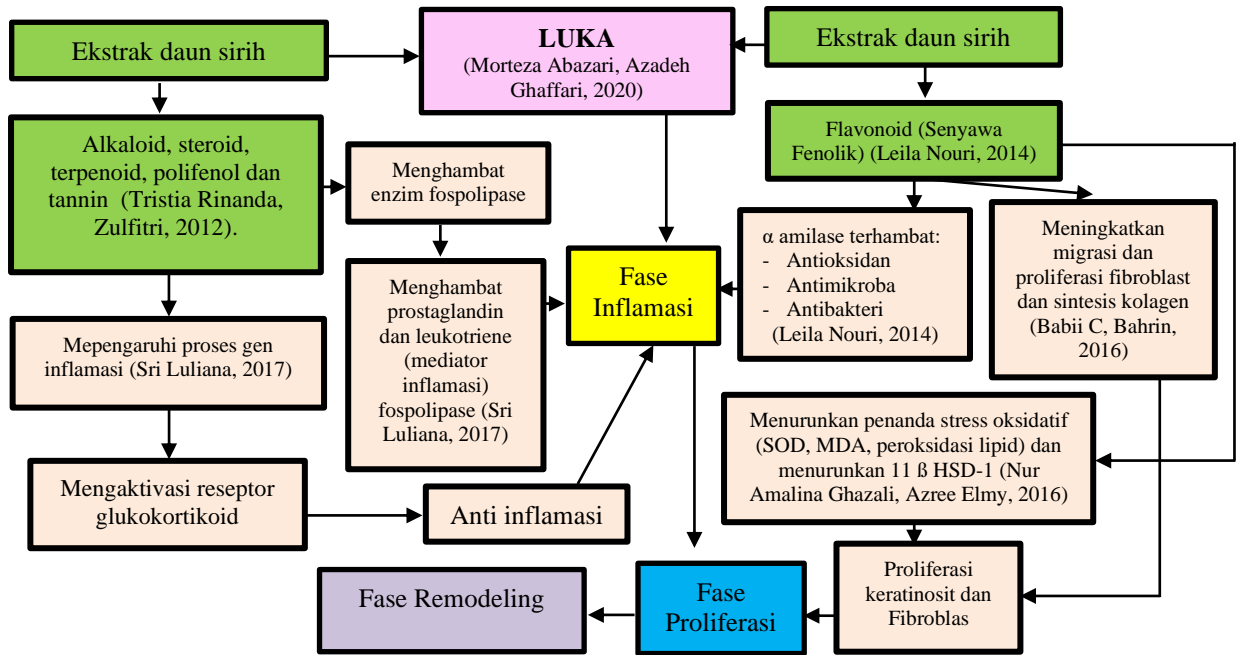
menghasilkan kesimpulan yang berarti dari ulasan. Langkah ini mencakup dasar-dasar menghasilkan ringkasan bukti ulasan secara sistematis, membatasi diskusi pada pertanyaan tentang efek *intervensi* atau *eksposur* pada hasil biner (Khalid Khan, Regina Kunz, 2011).

Menentukan proses ekstraksi data dan instrumen yang akan digunakan dalam proses tinjauan, serta prosedur untuk menyelesaikan ketidaksepakatan di antara para peninjau. Ekstraksi data yang lengkap dan akurat sangat penting untuk tinjauan sistematis yang berkualitas baik (JBI, 2020). Peninjau harus mempertimbangkan dengan hati-hati semua data relevan yang harus diambil untuk tinjauan dengan fokus tinjauan, tujuan atau pertanyaan tinjauan, dan kriteria inklusi. Detail tentang publikasi dan studi, peserta, pengaturan, intervensi, pembandingan, ukuran hasil, desain studi, analisis statistik dan hasil, dan semua data relevan lainnya (pendanaan, konflik minat, dan lain-lain.) harus diekstraksi secara cermat dan akurat dari semua studi yang disertakan. Dalam tinjauan yang menilai efektivitas, ekstraksi detail intervensi secara menyeluruh sangat penting untuk memungkinkan reproduktifitas intervensi yang terbukti efektif. Dalam ekstraksi data tinjauan sistematis JBI dilakukan oleh dua atau lebih pengulas, secara independen, menggunakan formulir ekstraksi data standar yang dikembangkan oleh JBI. Protokol tinjauan harus menentukan apakah penulis studi akan dihubungi oleh pengulas untuk mengklarifikasi data yang ada, untuk meminta data yang hilang atau data tambahan. Protokol tinjauan harus menentukan pendekatan yang telah direncanakan sebelumnya untuk situasi ketika ada beberapa laporan (publikasi) untuk studi yang sama, dan untuk data yang hilang dan untuk konversi / transformasi data (JBI, 2020).

e. Menafsirkan temuan

Mengartikan arti penting ulasan penemuan adalah seni sekaligus sains. Tujuan akhir dari tinjauan adalah untuk menginformasikan pengambilan keputusan, dan pertanyaan besar di akhir dari tinjauan sistematis adalah bagaimana bisa membuat keputusan dengan yang disusun sesuai bukti. Namun, tugas menghasilkan jawaban yang bermakna dan praktis dari ulasan tidak selalu mudah. Interpretasi yang bijaksana dari bukti, menghindari interpretasi berlebihan maupun under-interpretasi (Khalid Khan, Regina Kunz, 2011). Pada dasarnya, dalam tinjauan sistematis keefektifan ada dua pilihan sintesis: sintesis statistik (meta-analisis) dan ringkasan naratif (sintesis naratif). Rincian model statistik dan metode dan perkiraan efek yang akan dihitung dan ukuran heterogenitas statistik harus disertakan. Penulis harus memastikan bahwa perkiraan efek yang akan dihitung sesuai dengan jenis data (dikotomis dan / atau kontinu) yang mereka sarankan akan dikumpulkan dalam protokol mereka. Protokol tinjauan juga harus secara eksplisit menetapkan pendekatan yang direncanakan sebelumnya yang akan digunakan untuk pemeriksaan bias publikasi, termasuk penggunaan plot corong dan penggunaan uji statistik untuk pemeriksaan bias publikasi. Protokol tinjauan harus secara eksplisit menentukan bahwa peninjau berencana untuk menggunakan pendekatan *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, untuk pelaporan kekuatan bukti, termasuk pelaporan ringkasan tabel temuan bukti. Penggunaan pendekatan GRADE saat ini didukung oleh JBI dan pengulas JBI harus menggunakannya terlepas dari pendekatan sintesis yang digunakan, meta-analisis atau sintesis naratif (JBI, 2020).

## F. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2.4. Kerangka Teori