

Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) terhadap
Proses Penyembuhan Luka dan
Kadar Gula Darah pada Tikus Wistar Jantan Hiperglikemi
(*The Effect of Bidara Upas Root Extract (Merremia mammosa (Lour)) on Wound Healing
Process and Blood Sugar Level
of Hyperglycemic Male Rats*)

I Gede Prima Julianto, Ulfa Elfiah, Kristianningrum Dian Sofiana
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
E-mail: primajulianto703@yahoo.com

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is an endocrine disorder which is characterized by high blood glucose levels. The prevalence of DM in Indonesia increases continuously. The complication of diabetes commonly is the diabetic wound, which is characterized by prolonged healed wounds because of the elongated inflammatory phase. Bidara upas (Merremia mammosa (Lour)) is one of Indonesian plants, which is traditionally used for diabetes mellitus and wound treatment. Flavonoids which is contained in Bidara Upas has anti-inflammatory and anti-diabetic effects that will affect the wound healing process and decrease blood sugar levels. The objective of this study was to confirm the wound healing and anti-diabetic activity of Bidara Upas roots extract on hyperglycemic rats. The hyperglycemic rats were wounded using modification of Morton method. Hyperglycemic condition in rats was created by alloxan induction. The samples were divided into 4 groups (n=5). Group P1 was negative control (NaCl). Group P2, P3 and P4 were extract treated groups. The extracts were given topically at doses 100mg/day, 200mg/day, and 400mg/day for 21 days, respectively. Wound area and healing percentage were measured everyday for 21 days. The results showed that Bidara Upas roots extract had a significant effect on wound healing in hyperglycemic rats with $p < 0,05$ ($p = 0,029$ on day-1, $p = 0,001$ on day-3, $p = 0,000$ on day-5, $p = 0,002$ on day 7, $p = 0,004$ on day-14 and $p = 0,000$ on day-21), but there is no significant effect on blood sugar levels with $p > 0,05$ ($p = 0,051$ on day-1, $p = 0,336$ on day-3, $p = 0,447$ on day-5, $p = 0,375$ on day-7, $p = 0,052$ on day-14 and $p = 0,448$ on day-21).

Key word: Bidara Upas, Flavonoid, Blood Sugar Level, Wound healing, Diabetic Wound,

Abstrak

Diabetes Melitus (DM) adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Prevalensi penderita DM di Indonesia terus meningkat. Komplikasi yang sering terjadi pada penderita DM adalah luka diabetik. Luka Diabetik dikarakteristikkan sebagai luka yang lama untuk sembuh karena fase inflamasinya yang memanjang. Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) adalah salah satu tanaman Indonesia yang secara tradisional bisa digunakan untuk mengobati diabetes melitus dan luka. Flavonoid yang terkandung di dalam Bidra Upas mempunyai efek antiinflamasi dan antidiabetik, yang nantinya akan berefek pada proses penyembuhan luka dan penurunan kadar gula darah. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui aktivitas penyembuhan luka dan antidiabetik pada ekstrak umbi Bidara Upas terhadap tikus hiperglikemi. Tikus hiperglikemi dibuat luka dengan metode Morton yang telah dimodifikasi. Kondisi hiperglikemi pada tikus didapat dengan induksi aloksan. Sampel dibagi dalam 4 kelompok (n=5). Kelompok P1 adalah kontrol negatif (NaCl). Kelompok P2, P3, dan P4 adalah kelompok yang diberi ekstrak. Ekstrak diberikan masing-masing secara topical dalam dosis 100mg/hari, 200mg/hari, dan 400mg/hari selama 21 hari. Dari hasil penelitian didapatkan ekstrak umbi Bidara Upas mempunyai efek yang signifikan terhadap penyembuhan luka pada tikus hiperglikemi dengan $p < 0,05$ ($p = 0,029$ pada hari ke-1, $p = 0,001$ pada hari ke-3, $p = 0,000$ pada hari ke-5, $p = 0,002$ pada hari ke-7, $p = 0,004$ pada hari ke-14 dan $p = 0,000$ pada hari ke 21), namun tidak berefek signifikan terhadap kadar gula darah dengan $p > 0,05$ ($p = 0,051$ pada hari ke-1, $p = 0,336$ pada hari ke-3, $p = 0,447$ pada hari ke-5, $p = 0,375$ pada hari ke-7, $p = 0,052$ pada hari ke-14 dan $p = 0,488$ pada hari ke-21).

Kata Kunci: Bidara Upas, Flavonoid, Kadar Gula Darah, Penyembuhan Luka, Luka Diabetik

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan kenaikan kadar gula darah. WHO pada tahun 2001 melaporkan jumlah penderita DM di Indonesia mencapai 17 juta orang dan menduduki urutan terbesar ke-4 setelah India, Cina, dan Amerika Serikat. Berdasarkan studi epidemiologi, pada tahun 2030 diperkirakan prevalensi DM di Indonesia mencapai 21,3 juta orang [1]. Penderita DM sangat berisiko mengalami komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik. Selain itu, penderita DM memiliki kecenderungan mengalami luka. Luka semacam ini baru disadari penderita jika telah menjadi ulkus atau gangren, karena adanya kerusakan saraf sensoris akibat neuropati diabetik. Luka diabetes dikarakteristikan sebagai luka kronis yang lama untuk sembuh. Karena lamanya penyembuhan untuk luka diabetes, maka biaya untuk perawatannya juga semakin tinggi. Beberapa kasus yang terjadi, penanganan luka diabetes yang sulit disembuhkan adalah amputasi [2]. Besarnya biaya yang dikeluarkan dalam pengobatan diabetes, resiko amputasi yang tinggi dalam penanganan komplikasinya, maka perlu untuk mencari alternatif obat yang murah dan mudah dalam penggunaannya, misalnya obat yang berasal dari tanaman.

Di Indonesia salah satu tanaman yang bisa dijadikan alternatif obat untuk DM dan luka diabetik adalah Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)). Di dalam Bidara Upas terkandung 4 senyawa penting yaitu: Alkaloid (sebagai antibakteri), Tanin (sebagai antibakteri), Flavonoid (sebagai antiinflamasi dan antidiabetik) dan Polifenol (sebagai antioksidan) [3].

Kandungan flavonoid di dalam bidara upas dapat berperan sebagai antiinflamasi dan antidiabetik. Sebagai antiinflamasi flavonoid nantinya dapat merangsang makrofag untuk menghasilkan growth factor dan sitokin seperti *EGF*, *TGF-β*, *IL-1*, *IL-4*, *IL-8* dalam fase inflamasi dan proliferasi di proses penyembuhan luka. Growth factor yang dihasilkan selanjutnya akan menginduksi fibroblas dan akan mensintesis kolagen dan keratinosit, dimana nanti keduanya akan berperan dalam penutupan luka [4].

Sedangkan sebagai antidiabetik flavonoid akan dapat menghambat dari enzim glukosidase dan alfa amilase yang berperan dalam pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida. Dengan penghambatan tersebut maka tidak terdapat glukosa yang diserap dan terjadilah penurunan kadar glukosa di darah [5]. Dalam penelitian sebelumnya telah dibuktikan juga tanaman yang semarga dengan *Merremia mammosa* yaitu *Merremia tridentata* memiliki efek dalam menurunkan kadar gula darah dengan cara yang hampir sama dengan mekanisme dari Glibenklamid yaitu dengan merangsang sekresi insulin pada sel-β pankreas [6]. Dengan pendekatan kemotaksonomi yaitu tanaman dalam satu famili atau

marga kemungkinan memiliki senyawa dan khasiat yang hampir sama, dapat dikatakan bahwa Bidara Upas (*Merremia mammosa*) juga memiliki efek yang sama.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak Bidara Upas secara topikal terhadap luas penyembuhan luka dan kadar gula darah pada tikus wistar jantan hiperglikemi.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan *true experimental laboratoric* menggunakan *post test only control group design* yang sebelumnya telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Universitas Jember dengan nomor 581/H25.1.11/KE/2015.

Pengelompokan sampel penelitian menggunakan metode *simple random sampling* dengan jumlah 20 ekor tikus wistar jantan dengan berat rata-rata sekitar 200 gram dan umur 2-3 bulan. Sampel dibagi ke dalam empat kelompok yang terdiri dari satu kelompok kontrol negatif (P1) serta tiga kelompok perlakuan (P2, P3, dan P4). Kelompok kontrol dan seluruh kelompok perlakuan diinduksi aloksan dengan dosis 125 mg/dL secara intraperitoneal. Tikus yang telah hiperglikemi selanjutnya dibuat luka dengan ukuran 2x2 cm. Sebelum dibuat luka tikus terlebih dahulu di anestesi dengan ketamin.

Tikus pada kelompok kontrol negatif (P1) hanya akan diberikan NaCl pada lukanya. Sedangkan kelompok P2, P3, dan P4 masing-masing akan diberikan ekstrak umbi Bidara Upas secara topikal dengan dosis 100mg/kg, 200mg/kg serta 400mg/kg. Selanjutnya akan dilakukan pengukuran terhadap luas luka dan kadar gula darah pada hari ke 1 (sehari setelah pemberian ekstrak awal), hari ke 3, 5, 7, 14, dan 21. Pengukuran luas luka menggunakan kertas transparan yang diletakkan diatas luka. Bagian luka digambar di kertas, kemudian diletakkan pada kertas grafik mm untuk dihitung luas areanya. Sedangkan untuk mengukur kadar gula darah menggunakan glukotest.

Persentase penyembuhan luka dihitung dengan cara [1]:

$$\frac{(\text{luas luka hari 0} - \text{luas luka hari X})}{\text{luas luka hari 0}} \times 100$$

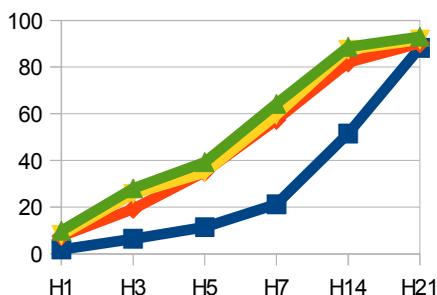
Analisis data dilakukan secara komputerisasi dengan SPSS 21 PS dengan taraf signifikan $p < 0,05$. Jika sebaran data normal dan homogen maka data akan dianalisis dengan uji One Way Anova jika tidak maka data akan dianalisis uji Kruskal Wallis.

Hasil Penelitian

Hasil penghitungan rerata pada luas luka hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21 dapat dilihat pada tabel 1 dan grafik 1

Tabel 1. Rata-rata Penyembuhan Luka

Kelompok	Presentase Penyembuhan luka			
	P1	P2	P3	P4
H1	1,9	7,6	8,05	9,85
H3	6,45	19,25	25,75	28,05
H5	11,45	35,1	34,95	39,25
H7	21,25	57,35	59,50	64,25
H14	51,55	81,95	87,45	88,65
H21	88,20	90,20	91,75	92,95



Gambar 1. Rata-rata penyembuhan luka dalam %

Keterangan:

- Kontrol (-)
- ◆ Dosis 100
- ▼ Dosis 200
- ▲ Dosis 400

Berdasarkan kecenderungan yang terlihat pada tabel 1 dan grafik 1 memperlihatkan bahwa ada peningkatan presentase penyembuhan luka pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21 pada tiap kelompok. Presentase penyembuhan terbesar ada pada kelompok dosis 400. Dari uji Anova pada kelompok perlakuan di hari ke 5 dan 21 serta uji Kruskal Wallis pada perlakuan hari ke 1,3,7 dan 14 didapatkan nilai $p < 0,05$, yang berarti terdapat pengaruh pemberian ekstrak Bidara Upas secara topikal terhadap kadar gula. Didapatkan juga perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 100, 200 dan 400.

Tabel 2. Rata-rata penurunan kadar gula

Kelompok	Rata-rata penurunan kadar gula			
	P1	P2	P3	P4
H1	517	431	443,6	495,8
H3	497	446,6	448,8	443
H5	504,8	437,4	439,6	447,2
H7	462,2	386,2	415,5	445,4
H14	458,2	374,4	392,8	425,8
H21	433,4	371	346,2	370

Uji Anova pada kelompok di hari ke 1,3,5 dan 14 serta uji Kruskal Wallis pada kelompok di hari ke 7 dan 21 didapatkan nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak Bidara Upas secara topikal terhadap kadar gula.

Pembahasan

Pada hasil penelitian didapatkan peningkatan persentase penyembuhan luka dari pengamatan di hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21 untuk semua kelompok. Kelompok kontrol negatif yang hanya diberi NaCl didapatkan presentase penyembuhan lukanya paling rendah dari kelompok dosis. Hal ini menandakan bahwa NaCl hanya digunakan untuk membersihkan luka dan menghilangkan benda asing yang menempel di luka [7]. Hasil serupa didapatkan dari penelitian sebelumnya tentang penyembuhan luka yang menggunakan NaCl sebagai kontrol negatif, dimana dikatakan bahwa NaCl tidak memiliki daya bakterisid dan bakteriostatik, tetapi hanya dapat mengurangi adanya mikroorganisme [1].

Presentase penyembuhan luka paling tinggi terdapat dalam kelompok dosis 400, disusul kelompok dosis 200 dan 100. Hasil ini diperkuat melalui analisis statistik, dimana didapat nilai $p < 0,05$ ($p=0,029$ pada hari ke-1, $p=0,001$ pada hari ke-3, $p=0,000$ pada hari ke-5, $p=0,002$ pada hari ke-7, $p=0,004$ pada hari ke-14 dan $p=0,000$ pada hari ke 21), yang berarti terdapat pengaruh pemberian ekstrak Bidara Upas terhadap penyembuhan luka. Hasil ini terjadi karena, kandungan yang terdapat pada ekstrak Bidara Upas dan bentuk sediaan yang bersifat lembab seperti gel. Terdapat 4 kandungan penting dalam bidara upas yaitu Flavonoid, Alkaloid, Tanin, dan Polifenol. Flavonoid sebagai antiinflamasi dan antidiabetik, alkaloid dan tanin sebagai antibakteri serta Polivenol yang berperan sebagai antioksidan [3]. Mekanisme flavonoid sebagai antiinflamasi yaitu dengan merangsang sel-sel seperti makrofag untuk menghasilkan *growth factor* dan sitokin seperti *EGF*, *TGF-β*, *IL-1*, *IL-4*, *IL-8*. *TGF-β*

dan *EGF* berfungsi untuk induksi proliferasi dan migrasi fibroblas dalam produksi matrik ekstra. *IL-1*, *IL-4* dan *IL-8* berfungsi menginduksi fibroblas yang nantinya akan mensintesis kolagen dan keratinosit, dimana nantinya kolagen dan keratinosit berperan dalam penutupan luka. Dalam bidang mikrobiologi, senyawa flavonoid juga dikenal memiliki aktivitas antibakteri melalui hambatan fungsi DNA gyrase bakteri sehingga kemampuan replikasi dan translasi bakteri dihambat [4].

Selain dari kandungan ekstrak Bidara Upas, sediaan yang sifatnya lembab dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Ekstrak yang mengandung air dapat mempertahankan sifat lembab pada daerah luka dan sekitar luka [7]. Keadaan lembab dapat meningkatkan reepitelisasi dan migrasi epitel sehingga proses penyembuhan luka bisa lebih cepat. Keadaan lembab pada luka diperlukan untuk aktifitas *growth factor* seperti *TGF- β* dan *EGF*, pengiriman oksigen, aktivitas permulaan proteolitik dan pengiriman nutrisi yang lebih cepat [8].

Pada hasil penelitian terhadap kadar gula darah didapatkan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok dosis sama-sama tidak menunjukkan hasil yang bermakna. Hasil ini diperkuat dengan analisa statistik, dimana didapat untuk nilai $p > 0,05$ ($p = 0,051$ pada hari ke-1, $p = 0,336$ pada hari ke-3, $p = 0,447$ pada hari ke-5, $p = 0,375$ pada hari ke-7, $p = 0,052$ pada hari ke-14 dan $p = 0,488$ pada hari ke-21), yang berarti tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak secara topikal terhadap kadar gula darah. Hasil berbeda didapat pada penelitian sebelumnya yang menggunakan ekstrak *Merremia tridentata*. Tanaman ini merupakan tanaman yang satu family dengan *Merremia mammosa*, dimana dikatakan bahwa kandungan flavonoid di dalam tanaman ini dapat berperan sebagai antidiabetik. Namun pemberian ekstrak dari tanaman ini bukan secara topikal tapi melalui pemberian secara oral. Dalam penelitian ini juga disebutkan bahwa flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah karena kerjanya yang mirip dengan glibenklamid, yaitu dengan merangsang sel beta di pankreas untuk mensekresi insulin [6]. Pada penelitian lain juga, yang menggunakan ekstrak dari jenis tanaman berbeda tapi memiliki kandungan yang mirip dengan *Merremia mammosa*, disebutkan bahwa flavonoid dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat enzim glukosidase dan alfaamilase. Kedua enzim ini berfungsi dalam memecah karbohidrat menjadi monosakarida. Dengan penghambatan tersebut maka tidak terdapat glukosa yang diserap dan terjadilah penurunan kadar glukosa di darah [5].

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour) secara topikal terbukti berpengaruh secara bermakna dalam penyembuhan luka pada tikus yang dibuat hiperglikemi, namun tidak berpengaruh terhadap kadar gula darah.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek ekstrak umbi Bidara Upas terutama terhadap kadar gula darah dengan metode pemberian selain secara topikal.

Daftar Pustaka

- [1] Mun'im A, Azizahwati FA. Wound healing effect of sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) leaves infusion topically on experimental diabetics rats. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, akan dipublikasikan.
- [2] Soegondo S, Suwondo P, dan Subekti I. *Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus Terkini*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
- [3] Farizal J. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa*) Terhadap Proliferasi Limfosit Dan Produksi Roi Makrofag Studi Eksperimental Infeksi *Salmonella Typhimurium* pada Mencit Balb. Semarang: Universitas Diponegoro; 2012.
- [4] Hidayat TSN. *Peran Topikal Ekstrak Gel Aloe Vera Pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat Dua Dalam*. Skripsi. Surabaya: Universitas Airlangga; 2013.
- [5] Cynthia YAV. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Yang Diinduksi Alokstan. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012.
- [6] Jadhav R, Puchchakayala G. Hypoglycemic And Antidiabetic Activity Of Flavonoids: Boswellic Acid, Ellagic Acid, Quercetin, Rutin On Streptozotocin-Nicotinamide Induced Type 2 Diabetic Rats. *International J Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 2012; Vol. 4 : 175-179.
- [7] Subandi, Rini IK, dan Maslahatun L. Pengaruh Pemberian Topikal Ekstrak daun Cincau Hijau (*Cyclea barbata* L. Miers) terhadap Peningkatan Reepitelisasi Luka Bakar Derajat IIB pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. *J Universitas Brawijaya*, akan dipublikasikan.
- [8] Nurdiana HP, Musfirah. Perbedaan Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat Dua Antara Perawatan Luka Menggunakan Virgin Coconut Oil (*Cocos nucifera*) dan Normal Salin Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar. Skripsi. Malang: Universitas Brawijaya; 2008.