



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK UMBI BIDARA UPAS  
(*Merremia mammosa* (Lour)) SECARA TOPIKAL TERHADAP  
KADAR GULA DARAH DAN LUAS PENYEMBUHAN LUKA  
PADA TIKUS WISTAR JANTAN  
HIPERGLIKEMI**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**I Gede Prima Julianto**

**112010101070**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK UMBI BIDARA UPAS  
(*Merremia mammosa* (Lour)) SECARA TOPIKAL TERHADAP  
KADAR GULA DARAH DAN LUAS PENYEMBUHAN LUKA  
PADA TIKUS WISTAR JANTAN  
HIPERGLIKEMI**

**SKRIPSI**

Diajukan guna melengkapi dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran (S1)  
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

**Oleh:**

**I Gede Prima Julianto**

**112010101070**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2015**

## PERSEMBAHAN

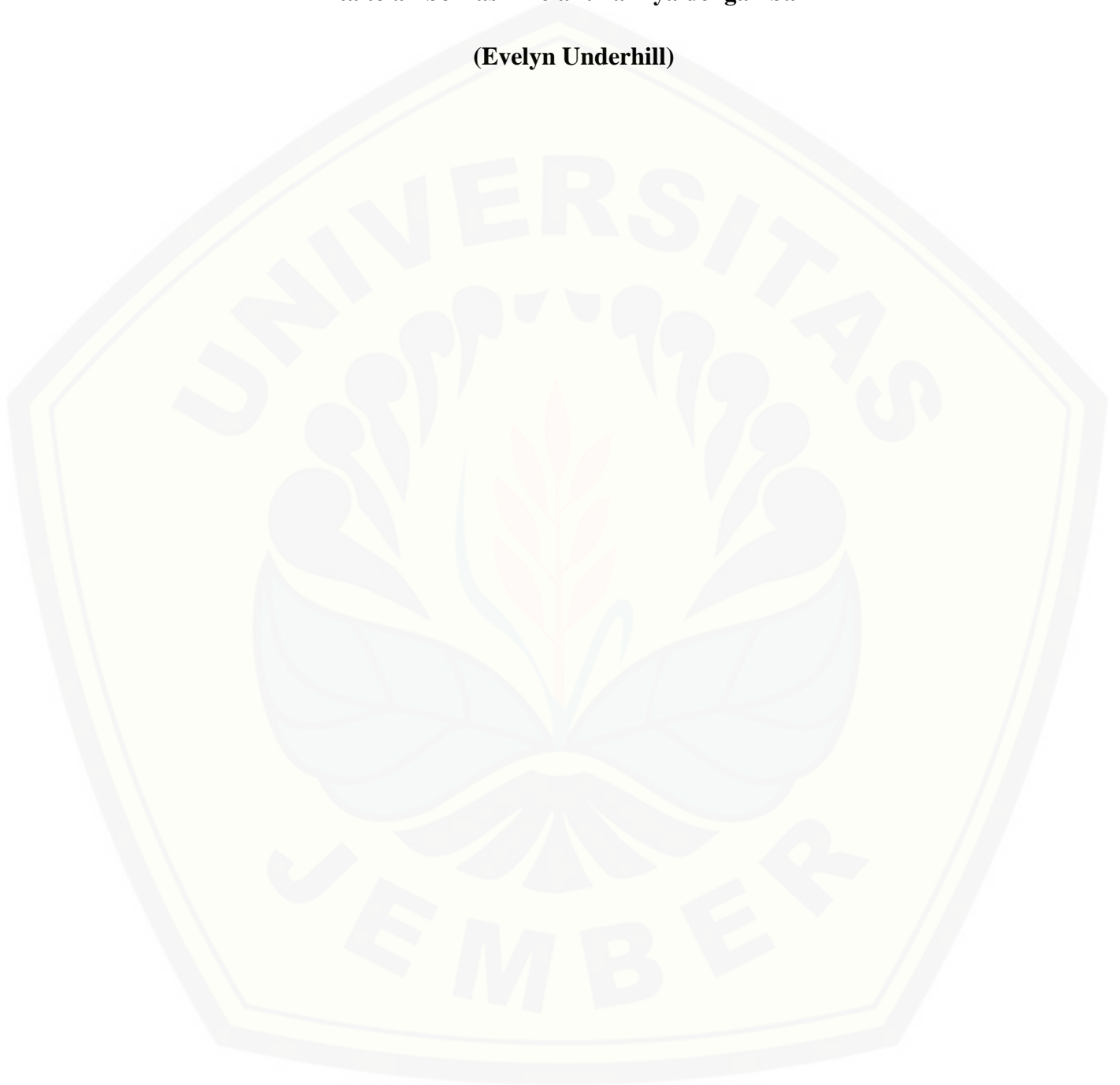
Skripsi saya ini saya persembahkan untuk:

1. Ida Sang Hyang Widhi Wasa dengan seluruh ketentuan-Nya yang membuat saya tidak berhenti bersyukur.
2. Ayah I Ketut Suweta, S.Pd., Ibu Ni Made Sunariasih yang senantiasa memberikan doa, bimbingan, dukungan, kasih sayang tiada henti, serta pengorbanan yang tak terhingga. Senyum dan kebahagiaan mereka adalah hal terbesar yang saya perjuangkan.
3. Kakakku Ni Komang Yuliasih dan I Gede Parama Gandi Semitha yang mendoakan dan mendukung sepenuh hati.
4. Saudara-saudaraku di “Klumpu Family” dan “Sahabat Einstein” yang selalu membantu dan memberi semangat.
5. Guru-guruku yang telah memberikan ilmu dan mendidikku penuh kesabaran untuk menjadikanku manusia yang berilmu dan bertakwa.
6. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

**MOTTO**

**“Sesuatu yang belum dikerjakan seringkali mustahil. Kita baru yakin, kalau kita telah berhasil melakukannya dengan baik”**

**(Evelyn Underhill)**



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : I Gede Prima Julianto

NIM : 112010101070

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) Secara Topikal Terhadap Kadar Gula Darah Dan Luas Penyembuhan Luka Pada Tikus Wistar Jantan Hiperglikemi” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali dalam pengutipan substansi yang telah disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata pernyataan ini tidak benar.

Jember, 8 April 2015

Yang menyatakan

I Gede Prima Julianto

NIM 112010101070

**SKRIPSI**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK UMBI BIDARA UPAS  
(*Merremia mammosa* (Lour)) SECARA TOPIKAL TERHADAP  
KADAR GULA DARAH DAN LUAS PENYEMBUHAN LUKA  
PADA TIKUS WISTAR JANTAN  
HIPERGLIKEMI**

Oleh:

I Gede Prima Julianto

112010101070

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : dr. Ulfa Elfiah, M. Kes., Sp.BP-RE

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Kristianningrum Dian Sofiana

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) Secara Topikal Terhadap Kadar Gula Darah Dan Luas Penyembuhan Luka Pada Tikus Wistar Jantan Hiperglikemi” telah diuji dan disahkan pada

Hari, tanggal : 8 April 2015

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji

Penguji I

dr. Ali Santosa, Sp.PD  
NIP 19590904 198701 1001

Penguji II

dr. Rena Normasari, M.Biomed  
NIP 19830512 200812 2002

Penguji III

dr. Ulfa Elfiah, M.Kes, SP. BP-RE  
NIP 19760719 200112 2001

Penguji IV

dr. Kristianningrum Dian Sofiana  
NIP 19860906 201212 2001

Mengesahkan

Dekan,

dr. Enny Suswati, M.Kes  
NIP 19700214 199903 2001

## RINGKASAN

**Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) Secara Topikal Terhadap Kadar Gula Darah Dan Luas Penyembuhan Luka Pada Tikus Wistar Jantan Hiperglikemi;** I Gede Prima Julianto; NIM 112010101070; 70 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Diabetes Melitus adalah penyakit kelainan metabolik yang dikarakteristikkan dengan *hiperglikemia* kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein diakibatkan oleh kelainan sekresi *insulin*, kerja *insulin* maupun keduanya. Komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes adalah luka diabetik. Luka diabetik dikarakteristikkan sebagai luka kronis yang memiliki waktu penyembuhan lama. Etiologi dari luka diabetes antara lain diabetik neuropati (kerusakan saraf) dan *peripheral vascular disease*. Apabila menggunakan perawatan luka standar, lama waktu penyembuhan luka diabetik dapat mencapai 12-20 minggu (Alhidayah, 2014). Lamanya waktu penyembuhan luka maka biaya perawatannya juga semakin tinggi.

Besarnya biaya yang dikeluarkan dalam pengobatan diabetes dan komplikasinya, maka perlu untuk mencari alternatif obat yang murah dan mudah dalam penggunaannya, misalnya obat yang berasal dari tanaman. Tanaman obat asli Indonesia yang diduga dapat digunakan sebagai obat untuk diabetes melitus dan penyembuhan luka yaitu bidara upas (*Merremia mammosa* (Lour)). Dalam *Merremia mammosa* terkandung senyawa alkaloid, tanin, polifenol, dan flavonoid.

Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan bahwa ekstrak umbi bidara upas mempunyai pengaruh terhadap kadar gula dan luas penyembuhan luka pada tikus wistar jantan hiperglikemi. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *true experimental design* dengan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design* yang di laboratorium Biologi dan Bioteknologi Fakultas Farmasi. Sampel penelitian adalah hewan coba tikus strain wistar jantan usia dua bulan



dengan berat 200-250 gr sejumlah 20 ekor yang pengambilan sampelnya dilakukan secara randomisasi.

Jumlah perlakuan pada penelitian ini adalah 4 perlakuan sehingga tikus wistar jantan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negative (P1) yang diberi aloksan dengan dosis 125mg/kgBB, dibuat luka insisi dengan luas luka 4cm<sup>2</sup> dan hanya diberi NaCl. Kelompok perlakuan P2 dengan pemberian aloksan 125mg/kgBB, dibuat luka insisi dengan luas luka 4cm<sup>2</sup>, dan diolesi ekstrak umbi bidara upas secara topikal dengan dosis 100mg. Kelompok perlakuan P3 dengan pemberian aloksan 125mg/kgBB, dibuat luka insisi dengan luas luka 4cm<sup>2</sup>, dan diolesi ekstrak umbi bidara upas secara topikal dengan dosis 200mg. Kelompok perlakuan P4 dengan pemberian aloksan 125mg/kgBB, dibuat luka insisi dengan luas luka 4cm<sup>2</sup>, dan diolesi ekstrak umbi bidara upas secara topikal dengan dosis 400mg. Penelitian dilakukan selama 21 hari, dimana untuk pengambilan data dilakukan pada hari 1 (sehari setelah pembuatan luka insisi dan pemberian ekstrak), hari ke 3, hari ke 5, hari ke 7, hari ke 14, dan hari ke 21. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak Bidara Upas (*Merremia mammosa*) yang diberikan pada tikus dan variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar gula dan luas penyembuhan luka. Jika data yang didapatkan normal dan homogen dianalisis dengan metode Parametrik dan akan dilanjutkan dengan uji beda LSD, jika data tidak normal dan homogen maka akan dianalisis dengan metode non pareametrik yang nantinya akan dilanjutkan dengan uji beda Mann Whitney.

Pada penelitian ini didapatkan penurunan luas luka dari hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21. Presentase penurunan luas luka yang paling besar terdapat pada kelompok dosis 400, disusul kelompok dosis 200 dan kelompok dosis 100. Penurunan luas luka yang paling rendah terdapat pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan NaCl 0,9%. Pada analisis analitik pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21 didapatkan nilai *p* masing-masing yaitu 0,049, 0,001, 0,000, 0,002, 0,004 dan 0,000. Dari nilai tersebut didapatkan  $p < 0,05$ , hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Merremia mammosa* (Lour) terhadap penurunan luas luka pada tikus wistar jantan hiperglikemi. Hasil ini diperkuat saat

dilakukan uji beda di hari 1, 3, 5, 7, 14 dan 21 dari tiap kelompok, dimana didapatkan perbedaan yang bermakna antar kelompok. Hal ini terjadi karena flavonoid dalam bidara upas dapat berperan sebagai antiinflamasi dengan merangsang makrofag untuk menghasilkan growth factor yang nantinya akan merangsang fibroblas menghasilkan kolagen dan keratinosit dalam proses penutupan luka.

Analisis pada kadar gula tidak menemukan adanya penurunan yang bermakna pada data di hari 1, 3, 5, 7, 14 maupun 21, dimana semua nilai  $p$  yang di dapat lebih dari 0,05. Artinya, tidak terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Merremia mammosa* secara topikal terhadap kadar gula.

## PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Ida Sang Hyang Widhi Wasa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) Secara Topikal Terhadap Kadar Gula Darah Dan Luas Penyembuhan Luka Pada Tikus Wistar Jantan Hiperglikemi”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp.BP-RE selaku Dosen Pembimbing I, dr. Kristianningrum Dian Sofiana selaku Dosen Pembimbing II yang telah banyak membantu dan meluangkan waktu, pikiran, tenaga serta perhatiannya untuk membimbing penulisan skripsi ini sejak awal hingga akhir;
3. dr. Ali Santosa, Sp.PD dan dr. Rena Normasari, M.Biomed selaku dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Sahabat suka duka dalam penelitian Fajar Kurniawan H, terimakasih atas bantuan dan kerjasamanya
5. Teman-teman angkatan 2011 “CARDIO” yang telah melalui waktu kuliah, praktikum, dan skilllab bersama dan teman-teman saya yang lain yang tidak tersebut namanya;
6. Teknisi Laboratorium Biokimia dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember serta Teknisi Laboratorium Boimedik dan Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember terima kasih atas bantuan dan kerjasama, dukungan serta masukan selama penelitian ini;

7. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan namanya satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 8 April 2015

Penulis

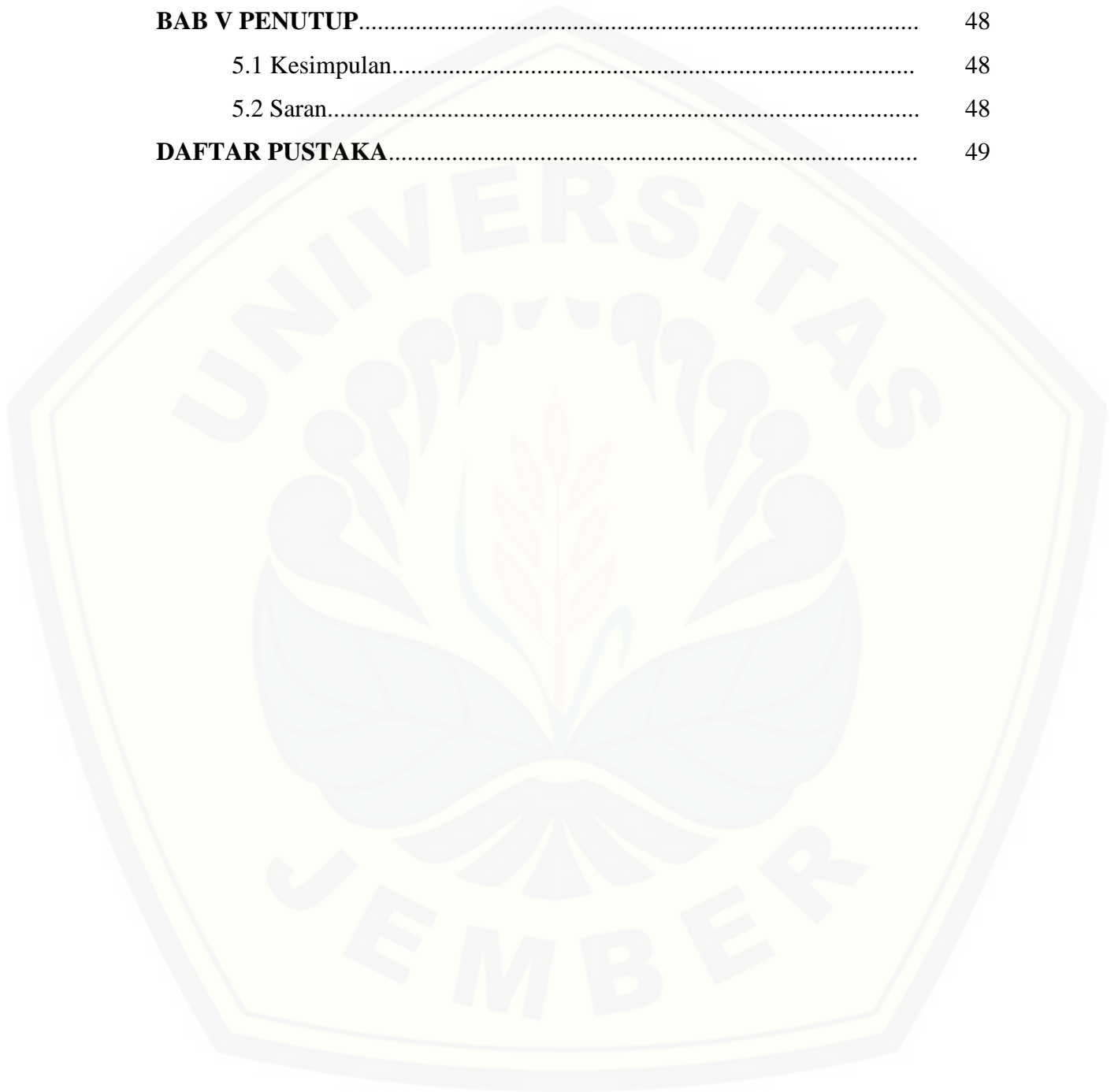


## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	iii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iv
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	v
<b>HALAMAN BIMBINGAN</b> .....	vi
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vii
<b>RINGKASAN</b> .....	viii
<b>PRAKATA</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Diabetes Melitus</b> .....	5
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus.....	5
2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....	5
2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus.....	7
2.1.4 Metode Pengukuran Glukosa Darah.....	8
<b>2.2 Aloksan</b> .....	9

<b>2.3 Luka Diabetes</b> .....	11
2.3.1 Definisi Luka Diabetes.....	11
2.3.1 Patofisiologi Luka Diabetes.....	12
2.3.2 Penatalaksanaan Luka Diabetes.....	13
<b>2.4 Proses Penyembuhan Luka</b> .....	16
<b>2.5 Bidara Upas (<i>Merremia mammosa</i> (Lour))</b> .....	21
<b>2.6 Tinjauan Umum tentang Metode Ekstraksi</b> .....	23
2.6.1 Ekstraksi.....	23
2.6.2 Larutan Ekstraksi.....	24
2.6.3 Maserasi.....	25
<b>2.7 Kerangka Konsep</b> .....	26
<b>2.8 Hipotesis</b> .....	27
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	28
<b>3.1 Desain Penelitian</b> .....	28
<b>3.2 Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	28
<b>3.3 Populasi dan Sampel</b> .....	28
3.3.1 Populasi.....	28
3.3.2 Sampel.....	28
3.3.3 Penentuan Jumlah Sampel.....	29
<b>3.4 Variabel Penelitian</b> .....	29
3.4.1 Variabel Bebas.....	29
3.4.2 Variabel Terikat.....	29
3.4.3 Variabel Terkendali.....	29
<b>3.5 Definisi Operasional</b> .....	30
<b>3.6 Alat dan Bahan</b> .....	31
3.6.1 Alat.....	31
3.6.2 Bahan.....	31
<b>3.7 Prosedur Penelitian</b> .....	31
3.7.1 Pemilihan dan Persiapan Sampel Tikus.....	31
3.7.2 Pembuatan Ekstrak.....	31
3.7.3 Perlakuan Terhadap Hewan Coba.....	32

<b>3.8 Analisis Data.....</b>	<b>35</b>
<b>3.9 Alur Penelitian.....</b>	<b>35</b>
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>36</b>
<b>BAB V PENUTUP.....</b>	<b>48</b>
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 Saran.....	48
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>49</b>



**DAFTAR TABEL**

	Halaman
Tabel 2.1 Fase Penyembuhan Luka.....	19
Tabel 4.1 Rata-rata Persentase Penyembuhan Luka.....	37
Tabel 4.3 Hasil Uji Normalitas Saphiro Wilk pada Luas Luka.....	38
Tabel 4.4 Hasil Uji Varian pada Luas Luka.....	39
Tabel 4.5 Hasil Uji One Way Anova dan Kruskal Wallis.....	39
Tabel 4.6 Hasil Uji LSD dan <i>Mann Whitney</i> pada tiap kelompok dihari ke 1,3,5,7,14 dan 21.....	40
Tabel 4.7 Rata-rata penurunan kadar gula.....	42
Tabel 4.8 Hasil Uji Normalitas Saphiro Wilk pada Kadar Gula.....	43
Tabel 4.9 Hasil Uji Varian pada Kadar Gula.....	43
Tabel 4.10 Hasil Uji One Way Anova dan Kruskall Wallis.....	44



**DAFTAR GAMBAR**

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur Kimia Aloksan.....	10
Gambar 2.2 Fase-fase Penyembuhan Luka.....	19
Gambar 2.3 Bidara Upas.....	21
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	26
Gambar 3.1 Rancangan Penelitian.....	32
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	35
Gambar 4.1 Grafik Luas Penyembuhan Luka dalam %.....	37

**DAFTAR LAMPIRAN**

	Halaman
<b>LAMPIRAN A.</b>	
ANALISIS DATA LUAS LUKA PADA SEMUA KELOMPOK DIHARI KE 1,3,5,7,14 DAN 21.....	54
<b>LAMPIRAN B.</b>	
ANALISIS DATA KADAR GULA DARAH PADA SEMUA KELOMPOK DIHARI KE 1,3,5,7,14 DAN 21.....	74
<b>LAMPIRAN C.</b>	
DOKUMENTASI PENELITIAN.....	80
<b>LAMPIRAN D.</b>	
PERIJINAN KOMISI ETIK.....	84

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes melitus (DM) atau kencing manis merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (Hiperglikemi) dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin. Menurut Smeltzer (2002), diabetes melitus merupakan sekelompok kelainan heterogen yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Prevalensi penderita diabetes pada 1985 sebesar 30 juta, meningkat menjadi 135 juta pada 1995 dan 217 juta pada 2005 (Alhidayah, 2014). Lima negara dengan jumlah penderita diabetes terbesar pada 2000 adalah India dengan 31,7 juta, Cina 20,8 juta, Amerika 17,7 juta, Indonesia 8,4 juta, dan Jepang 6,8 juta (Wild *et al*, 2004).

Prevalensi penderita Diabetes melitus (DM) mengalami peningkatan terutama di negara berkembang seperti Indonesia. WHO memprediksikan Indonesia akan mengalami kenaikan jumlah penderita dari 8,4 juta pada 2000 menjadi 21,3 juta pada 2030. Hasil Riskesdas (2007), prevalensi nasional DM berdasarkan pemeriksaan glukosa darah pada penduduk usia >15 tahun di perkotaan adalah 5,7% (Alhidayah, 2014).

Komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes adalah luka diabetik. Luka diabetik dikarakteristikan sebagai luka kronis yang memiliki waktu penyembuhan lama. Memanjangnya waktu penyembuhan luka diabetik disebabkan karena respon inflamasi yang memanjang. Apabila menggunakan perawatan luka standar, lama waktu penyembuhan luka diabetik dapat mencapai 12-20 minggu (Margolis *et al*, 1999). Lamanya waktu penyembuhan luka menyebabkan bertambah lamanya perawatan di rumah sakit sehingga meningkatkan biaya rawat. Luka

diabetik yang tidak sembuh menjadi faktor risiko infeksi dan penyebab utama dilakukannya tindakan amputasi (Margolis et al, 1999) serta kematian. Kurang lebih 40% pasien dengan ulkus diabetik harus berakhir dengan amputasi. Setelah dilakukan amputasi, maka sekitar 30% diantaranya akan melakukan amputasi kembali pada bagian tubuh lain. Bahkan lima tahun berikutnya, 2/3 dari penderita diabetes yang melakukan amputasi akan meninggal dunia (Alhidayah, 2014).

Di Amerika biaya yang dikeluarkan untuk merawat luka diabetik mencapai \$8000, luka diabetik dengan infeksi \$17000 dan perawatan amputasi mencapai \$45000 (Kruse dan Edelman, 2006). Berdasarkan penelitian Andayani (2006) biaya terapi total setiap pasien luka diabetik adalah Rp 208.500 per bulan, nilai terbesar adalah Rp 754.500. Biaya tertinggi adalah biaya obat (59,5%), diikuti biaya untuk mengatasi komplikasi (31%). Kontrol gula darah dengan menggunakan terapi kombinasi, terbesar adalah dengan sulfonilurea dan biguanid (44,62%). Kombinasi biguanid,  $\alpha$ -glukosidase inhibitor, dan insulin menunjukkan biaya obat terbesar, yaitu Rp 571.000. Hipertensi, neuropathy, dan hiperlipidemia adalah komplikasi yang sering terjadi. Biaya untuk mengatasi komplikasi terbesar adalah pasien dengan komplikasi hipertensi dan retinopathy, yaitu sebesar Rp 754.500. Tingginya biaya yang harus dikeluarkan untuk merawat luka diabetik dapat menjadi beban bagi penderita DM dan keluarganya. Hal ini menuntut untuk dilakukan penelitian-penelitian baru mengenai perawatan luka diabetik yang lebih efektif dan efisien dari segi ekonomi dan waktu.

Besarnya biaya yang dikeluarkan dalam pengobatan diabetes, resiko reamputasi yang tinggi dalam penanganan komplikasinya, maka perlu untuk mencari alternatif obat yang murah dan mudah dalam penggunaannya, misalnya obat yang berasal dari tanaman. Tanaman obat asli indonesia yang diduga dapat digunakan sebagai obat untuk diabetes melitus dan peyembuh luka yaitu bidara upas (*Merremia mammosa* (Lour)). Selain itu tanaman dari suku Convolvuraceae ini juga dapat

digunakan sebagai anti radang, analgesik, penyembuh luka, mengobati gigitan ular, kanker, kusta, syphilis, tifus, difteri, dan peradangan (Farizal, 2012). Dalam *Merremia mammosa* terkandung senyawa antara lain damar, resin, pati, zat pahit (alkaloid, tanin, polifenol, dan flavonoid). Penelitian tentang *Merremia mammosa* terutama terhadap pengaruhnya terhadap kadar gula darah belum banyak dilakukan. Adapun penelitian yang pernah dilakukan untuk menilai uji aktivitas toksisitas senyawa yang terkandung dalam tanaman ini hanya secara in vitro saja (Farizal, 2012). Berdasarkan hal tersebut maka peneliti ingin melihat pengaruh pemberian ekstrak *Merremia mammosa* secara topikal terhadap proses penyembuhan luka pada tikus wistar jantan hiperglikemi dilihat dari persentase luas lukanya, serta melihat sejauh mana pengaruhnya terhadap kadar gula darahnya

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, maka permasalahan dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

- a. Apakah pemberian ekstrak umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) secara topikal berpengaruh terhadap luas penyembuhan luka pada tikus wistar jantan hiperglikemi?
- b. Apakah pemberian ekstrak umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) secara topikal berpengaruh terhadap kadar gula darah pada tikus wistar jantan hiperglikemi?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) secara topikal terhadap luas penyembuhan luka pada tikus wistar jantan hiperglikemi.
- b. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) secara topikal terhadap kadar gula darah pada tikus wistar jantan hiperglikemi.

#### 1.4 Manfaat

Adapun manfaat penelitian ini adalah:

a. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi mengenai manfaat pemberian ekstrak etanol umbi bidara upas secara topikal dalam menurunkan kadar gula dan penyembuhan luka diabetik.

b. Bagi Pengembangan dan Pelayanan Kesehatan

Dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan bagi perusahaan farmasi dan tenaga riset kesehatan untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam terapi penyembuhan diabetes dan luka diabetik.

c. Bagi Masyarakat

Masyarakat diharapkan dapat mengetahui khasiat dari umbi bidara upas terhadap penurunan kadar gula dan penyembuhan luka diabetik.

d. Bagi Penelitian Selanjutnya

Memberikan informasi yang dapat dijadikan dasar bagi tahap penelitian lebih lanjut.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah penyakit kelainan metabolik yang dikarakteristikkan dengan *hiperglikemia* kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein diakibatkan oleh kelainan sekresi *insulin*, kerja *insulin* maupun keduanya. *Hiperglikemia* kronis pada diabetes melitus akan disertai dengan kerusakan, gangguan fungsi beberapa organ tubuh khususnya mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Walaupun pada diabetes melitus ditemukan gangguan metabolisme semua sumber makanan tubuh kita, kelainan metabolisme yang paling utama ialah kelainan metabolisme karbohidrat. Oleh karena itu diagnosis diabetes melitus selalu berdasarkan tingginya kadar glukosa dalam plasma darah. (Kardika *et al*, 2013)

##### 2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

DM adalah kelainan endokrin yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah. Secara etiologi DM dapat dibagi menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM dalam kehamilan, dan diabetes tipe lain. (Kardika *et al*, 2013)

- a. DM tipe 1 atau yang dulu dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*, terjadi karena kerusakan sel  $\beta$  pankreas (reaksi autoimun) (Chitra, 2014). Sel  $\beta$  pankreas merupakan satu-satunya sel tubuh yang menghasilkan *insulin* yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Bila kerusakan sel  $\beta$  pankreas telah mencapai 80-90% maka gejala DM mulai muncul. Perusakan sel ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa. Sebagian besar

penderita DM tipe 1 sebagian besar oleh karena proses autoimun dan sebagian kecil non autoimun. DM tipe 1 yang tidak diketahui penyebabnya juga disebut sebagai *type 1 idiopathic*, pada mereka ini ditemukan *insulinopenia* tanpa adanya petanda imun dan mudah sekali mengalami *ketoacidosis*. DM tipe 1 sebagian besar (75% kasus) terjadi sebelum usia 30 tahun dan DM Tipe ini diperkirakan terjadi sekitar 5-10 % dari seluruh kasus DM yang ada. (Kardika *et al*, 2013)

- b. DM tipe 2 merupakan 90% dari kasus DM yang dulu dikenal sebagai *non insulin dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*. Bentuk DM ini bervariasi mulai yang dominan resistensi *insulin*, defisiensi *insulin* relatif sampai defek sekresi *insulin* (Chitra, 2014). Pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan *insulin* bekerja di jaringan perifer (*insulin resistance*) dan disfungsi sel  $\beta$ . Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi *insulin* yang cukup untuk mengkompensasi *insulin resistance*. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi *insulin* relatif. Pada DM tipe 2 terjadi gangguan pengikatan glukosa oleh reseptornya tetapi produksi *insulin* masih dalam batas normal sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian *insulin*. Walaupun demikian pada kelompok diabetes melitus tipe-2 sering ditemukan komplikasi *mikrovaskuler* dan *makrovaskuler*. (Kardika *et al*, 2013)
- c. DM dalam kehamilan (*Gestational Diabetes Mellitus - GDM*) adalah kehamilan yang disertai dengan peningkatan *insulin resistance* (ibu hamil gagal mempertahankan *euglycemia*) (Kustarini *et al*, 2012). Pada umumnya mulai ditemukan pada kehamilan trimester kedua atau ketiga. Faktor risiko GDM yakni riwayat keluarga DM, kegemukan dan *glikosuria*. GDM meningkatkan morbiditas *neonatus*, misalnya *hipoglikemia*, *ikterus*, *polisitemia* dan *makrosomia*. Hal ini terjadi karena bayi dari ibu GDM mensekresi *insulin* lebih besar sehingga merangsang pertumbuhan bayi dan *makrosomia* Kasus GDM kira-kira 3-5% dari ibu hamil dan para ibu tersebut meningkat risikonya untuk menjadi DM di kehamilan berikutnya. (Kardika *et al*. 2013)



- d. Subkelas DM lainnya yakni individu mengalami *hiperglikemia* akibat kelainan spesifik (kelainan genetik fungsi sel beta), *endokrinopati* (penyakit *Cushing's*, *akromegali*), penggunaan obat yang mengganggu fungsi sel beta (*dilantin*), penggunaan obat yang mengganggu kerja *insulin* (*b-adrenergik*) dan infeksi atau sindroma genetik (*Down's*, *Klinefelter's*). (Kardika *et al.* 2013)

### 2.1.3 Diagnosis diabetes mellitus

Diagnosis DM umumnya dikaitkan dengan adanya gejala khas berupa poliuria, polidipsia, lemas dan berat badan menurun. Gejala lain yang mungkin dikemukakan pasien adalah kesemutan, gatal, mata kabur, dan impotensia pada pria, serta pruritus vulvae pada pasien wanita. Jika keluhan dan gejala khas, ditemukan pemeriksaan glukosa darah sewaktu  $>200$  mg/dl sudah cukup untuk menegaskan diagnosis DM. Umumnya hasil pemeriksaan satu kali saja glukosa darah sewaktu abnormal belum cukup kuat untuk diagnosis klinis DM .

Kriteria Diabetes Melitus menurut ADA (American Diabetes Association) 2007:

- a. Gejala klasik dengan kadar glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol).
- b. Glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/L), pada keadaan puasa sedikitnya 8 jam, atau
- c. Dua jam setelah pemberian, glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol) pada saat TTGO.

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Guna penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*wholeblood*), vena, ataupun angka

kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, bergantung pada hasil yang diperoleh, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT). (Kustarini *et al*, 2012)

- a. TGT: Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140 – 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L).
- b. GDPT: Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100 – 125 mg/dL (5,6 – 6,9 mmol/L) dan pemeriksaan TTGO gula darah 2 jam < 140 mg/dL.

#### 2.1.4 Metode Pengukuran Glukosa Darah

Terdapat beberapa cara untuk mengukur glukosa darah, antara lain:

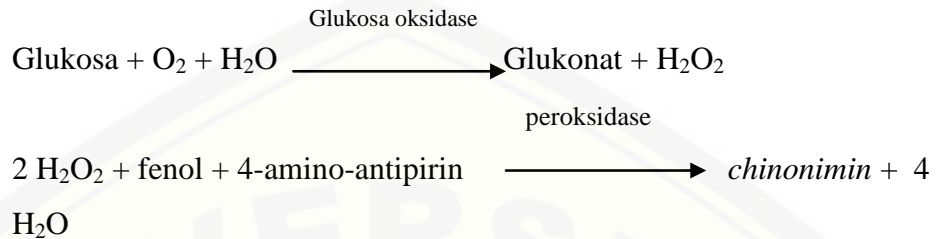
- a. Glukometer (GlucoDr<sup>TM</sup>)

Alat ini terdiri dari meter glukosa, strip tes, dan larutan kontrol. Tiap kali digunakan, harus dipastikan terlebih dahulu kode chip dan kode strip tes harus sama. Prinsip kerja dari alat ini adalah arus listrik yang dihasilkan dari reaksi antara glukosa dan reagen pada strip elektroda. Glukosa dalam darah bereaksi dengan glukosa dehidrogenase dan kalium ferisianida pada strip tes yang menghasilkan arus listrik. Arus listrik yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi glukosa dalam darah dan dikonversi menjadi konsentrasi glukosa dalam bentuk angka oleh meter glukosa melalui program algoritma (Salam, 2013).

- b. Bioanalyzer

Prinsip kerja dari alat ini adalah tes kolorimetris enzimatis berdasarkan reaksi Trinder. Glukosa akan mengalami oksidasi enzimatis karena adanya glukosa oksidase. Hidrogen peroksida yang

terbentuk kemudian bereaksi dengan fenol dan 4-amino-antipirin menjadi zat warna *chinonimin* yang berwarna merah violet. Pengukuran kadar glukosa dilakukan dengan spektrofotometri (Kustarini, 2012).

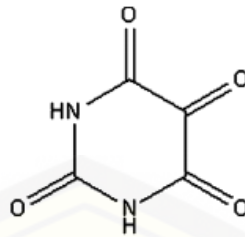


c. Carik Celup (*Dipstick*)

Prinsip kerja alat ini adalah reaksi enzimatik yang menghasilkan perubahan warna kemudian disesuaikan dengan warna standar. Glukosa akan dioksidasi oleh glukosa oksidase menjadi asam glukonat dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida bereaksi dengan kromogen tetrametilbenzidin dengan bantuan peroksidase menghasilkan perubahan warna menjadi hijau. Reaksi positif jika terjadi perubahan warna dari hijau menjadi coklat (KS dan Puspito, 2012).

## 2.2 Aloksan

Aloksan merupakan bahan kimia yang sering digunakan dalam penelitian sebagai agen diabetogenik. Nama kimia dari aloksan adalah 2,4,5,6-Tetraoxypyrimidine; 2,4,5,6-pyrimidinetetrone. Struktur kimianya dapat dilihat pada Gambar 2.1. Aloksan merupakan senyawa yang bersifat hidrofilik dan stabil pada pH asam (Lenzen, 2008). Aloksan dapat bersifat sebagai agen diabetogenik jika diberikan melalui rute parenteral (intravena, intraperitoneal, dan subkutan). Dosis yang diperlukan dalam pemberian secara intravena sekitar 65 mg/kg BB dan dosis secara intraperitoneal di atas 150 mg/kg BB (Szkudelski, 2001).



Gambar 2.1 Struktur kima aloksan (Sumber: Lenzen, 2008)

Terdapat 4 fase terjadinya diabetes yang diinduksi oleh aloksan. Pertama, fase hipoglikemia sementara. Tahap ini terjadi pada 30 menit setelah pemberian aloksan. Hipoglikemia sementara ini terjadi karena adanya peningkatan sekresi insulin. Mekanisme yang mendasari adalah pemakaian insulin untuk sementara waktu dikurangi dan peningkatan ketersediaan ATP yang disebabkan oleh penghambatan fosforilasi glukosa melalui inhibisi glukokinase (Lenzen, 2008).

Kedua, fase hiperglikemia pertama. Pada fase ini terjadi peningkatan konsentrasi glukosa dan penurunan insulin. Fase ini dimulai 1 jam setelah pemberian aloksan. Hiperglikemia mulai terjadi pada 2-4 jam setelah pemberian. Hiperglikemia ini terjadi disebabkan adanya penghambatan sekresi insulin yang menyebabkan hipoinsulinemia. Selama fase ini morfologi sel  $\beta$  yang tampak adalah vakuolisasi intraseluler, pembesaran retikulum endoplasma kasar, pengecilan area golgi, pengurangan granul sekretori insulin, dan pembengkakan mitokondria (Lenzen, 2008).

Ketiga, fase hipoglikemia. Fase ini terjadi setelah 4-8 jam pemberian aloksan. Pada fase ini dapat terjadi kejang dan dapat berakibat fatal jika tanpa pemberian glukosa. Hipoglikemia ini diakibatkan oleh meningkatnya insulin secara drastis akibat pecahnya membran sel. Perubahan ini bersifat ireversibel. fase keempat adalah fase hiperglikemia permanen. Secara morfologi tampak bahwa sel  $\beta$  telah rusak. Hal ini tampak pada jam ke-12 hingga 48 setelah pemberian aloksan (Lenzen, 2008).

Mekanisme aksi aloksan sebagai agen diabetogenik melalui beberapa proses, yaitu oksidasi gugus  $-SH$ , inhibisi glukokinase, pembentukan radikal

bebas, dan ketidakseimbangan homeostasis kalsium intraseluler. Aloksan berikatan dengan dua gugus -SH pada glukokinase sehingga terbentuk ikatan disulfida dan inaktivasi enzim. Aloksan yang tereduksi akan berubah menjadi asam dialurat yang kemudian teroksidasi kembali menjadi aloksan sehingga terbentuk radikal superoksida. Radikal superoksida mampu membebaskan ion Fe dari feritin dan mereduksinya menjadi ion Fe. Ion  $Fe^{3+}$  juga dapat direduksi oleh radikal aloksan. Selain itu, radikal superoksida juga dapat berubah menjadi hidrogen peroksida. Adanya  $Fe^{2+}$  dan hidrogen peroksida akan membentuk radikal hidroksil melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksil memiliki sifat sangat reaktif. Salah satu target dari *reactive oxygen spesies* (ROS) adalah DNA pankreas. Kerusakan DNA ini memicu poli ADP-ribosilasi, suatu tahap pada proses perbaikan DNA (Szkudelski, 2001).

Aloksan juga dapat mengganggu keseimbangan homeostasis kalsium di dalam sel. Proses gangguan ini melalui beberapa tahap, yaitu influk kalsium dari ekstraselular yang diinduksi oleh adanya aloksan, mobilisasi kalsium secara besar-besaran dari peyimpanan intraseluler, dan eliminasi yang terbatas dari dalam plasma. Influk kalsium terjadi dikarenakan oleh adanya kemampuan aloksan untuk mendepolarisasi sel  $\beta$  pankreas. Depolarisasi membran sel menyebabkan terbukanya *calcium channel* dan akan meningkatkan jumlah kalsium dalam sel. Jumlah ion yang berlebih ini menyebabkan sekresi insulin yang berlebih dan bersama dengan ROS akan menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas (Szkudelski, 2001).

## 2.3 Luka Diabetes

### 2.3.1 Definisi Luka Diabetes

Luka adalah terputusnya kontinuitas atau hubungan anatomis jaringan. Luka dapat merupakan luka yang sengaja dibuat untuk tujuan tertentu, seperti luka insisi pada operasi atau luka akibat trauma seperti luka akibat kecelakaan. Sedangkan luka diabetik adalah luka yang terjadi pada pasien dengan diabetik yang melibatkan gangguan pada saraf

periferal saraf autonomik (Suryadi *et al*, 2004). Seorang penderita diabetes akan mudah mendapatkan luka karena komplikasi vaskuler dan saraf.

Etiologi dari luka diabetes antara lain diabetik neuropati (kerusakan saraf) dan *peripheral vascular disease*. Pada diabetik neuropati (kerusakan saraf) komponen saraf yang terlibat adalah saraf sensorik dan autonomik dan sistem pergerakan. Kerusakan pada saraf sensori akan menyebabkan klien kehilangan sensasi nyeri dapat sebagian atau keseluruhan pada kaki yang terlibat. Sedangkan pada *peripheral vascular disease* dapat terjadi karena aterosklerosis dan arteriosklerosis. Arteriosklerosis adalah menurunnya elastisitas dinding arteri. Aterosklerosis adalah akumulasi “*plaques*” pada dinding arteri dapat berupa kolesterol, lemak, sel-sel otot halus, monosit, pagosit, dan kalsium (Suryadi *et al*, 2004).

Rangkaian kejadian yang khas dalam proses timbulnya luka diabetes adalah dimulai dengan adanya cedera pada jaringan lunak kaki, pembentukan fisura antara jari-jari kaki atau daerah kulit yang kering atau pembentukan kalus. Cedera tidak dirasakan pada pasien yang kepekaan kakinya sudah menghilang yang bisa berupa cedera termal, cedera kimia, atau cedera traumatik. Pada pasien yang tidak pernah memeriksakan kakinya setiap hari, dapat terjadi cedera atau fisura yang tidak diketahui sampai terjadi infeksi yang serius (Suryadi *et al*, 2004)

### 2.3.2 Patofisiologi Luka Diabetes

Penyakit neuropati dan vaskular adalah faktor utama yang berkontribusi terjadinya luka. Masalah luka yang terjadi pada pasien dengan diabetik terkait dengan adanya pengaruh pada saraf yang terdapat pada kaki dan biasanya dikenal sebagai neuropati perifer (Dirgantara, 2013).

Pada pasien dengan diabetik, sering kali mengalami gangguan pada sirkulasi. Gangguan sirkulasi ini berhubungan dengan “*peripheral vascular disease*”. Efek sirkulasi inilah yang menyebabkan kerusakan

pada saraf. Hal ini terkait dengan diabetik neuropati yang berdampak pada sistem saraf autonomi, yang mengontrol fungsi otot-otot, kelenjar dan organ viseral. (Kardika *et al.* 2013)

Dengan adanya gangguan pada saraf autonomi pengaruhnya adalah terjadi perubahan tonus otot yang menyebabkan abnormalnya aliran darah. Efek pada autonomi neuropati ini akan menimbulkan kulit menjadi kering, anhidrosis, yang memudahkan kulit menjadi rusak dan luka yang sukar sembuh, dan dapat menimbulkan infeksi dan berkontribusi untuk terjadinya gangren. Dampak lain adalah karena adanya neuropati perifer yang mempengaruhi pada saraf sensori dan sistem motor yang menyebabkan hilangnya sensasi rasa nyeri, tekanan, dan perubahan temperatur (Suryadi *et al.*, 2004).

### 2.3.3 Penatalaksanaan Luka Diabetes

Dasar dari perawatan luka diabetes meliputi tiga hal yaitu: debridement, offloading, dan kontrol infeksi. (Lynda, 2006)

#### a. Debridement

Debridement menjadi salah satu tindakan yang terpenting dalam perawatan luka. Debridement adalah suatu tindakan untuk membuang jaringan nekrosis, callus dan jaringan fibrotik. Jaringan mati yang dibuang sekitar 2-3 mm dari tepi luka ke jaringan sehat. Debridement meningkatkan pengeluaran faktor pertumbuhan yang membantu proses penyembuhan luka. (Lynda, 2006)

Surgical debridement merupakan standar baku pada luka diabetes dan metode yang paling efisien, khususnya pada luka yang banyak terdapat jaringan nekrosis atau terinfeksi. Pada kasus dimana infeksi telah merusak fungsi kaki atau membahayakan jiwa pasien, amputasi diperlukan untuk memungkinkan kontrol infeksi dan penutupan luka selanjutnya. (Lynda, 2006)

Debridement enzimatis menggunakan agen topikal yang akan merusak jaringan nekrotik dengan enzim proteolitik seperti papain,

colagenase, fibrinolisin-Dnase, papainurea, streptokinase, streptodornase dan tripsin (Lynda, 2006). Agen topikal diberikan pada luka sehari sekali, kemudian dibungkus dengan balutan tertutup.

Debridement mekanis mengurangi dan membuang jaringan nekrotik pada dasar luka. Teknik debridement mekanis yang sederhana adalah pada aplikasi kasa basah-kering (wet-to-dry saline gauze). Setelah kain kasa basah dilekatkan pada dasar luka dan dibiarkan sampai mengering, debris nekrotik menempel pada kasa dan secara mekanis akan terkelupas dari dasar luka ketika kasa dilepaskan. (Lynda, 2006)

#### b. Offloading

Offloading adalah pengurangan tekanan pada ulkus, menjadi salah satu komponen penanganan ulkus diabetes. Ulserasi biasanya terjadi pada area telapak kaki yang mendapat tekanan tinggi. Bed rest merupakan satu cara yang ideal untuk mengurangi tekanan tetapi sulit untuk dilakukan. (Kruse dan Edelman, 2006)

*Total Contact Casting* (TCC) merupakan metode offloading yang paling efektif. TCC dibuat dari gips yang dibentuk secara khusus untuk menyebarkan beban pasien keluar dari area ulkus. Metode ini memungkinkan penderita untuk berjalan selama perawatan dan bermanfaat untuk mengontrol adanya edema yang dapat mengganggu penyembuhan luka. Meskipun sukar dan lama, TCC dapat mengurangi tekanan pada luka dan itu ditunjukkan oleh penyembuhan 73-100%. Kerugian TCC antara lain membutuhkan ketrampilan dan waktu, iritasi dari gips dapat menimbulkan luka baru, kesulitan untuk menilai luka setiap harinya. Karena beberapa kerugian TCC tersebut, lebih banyak digunakan *Cam Walker*, *removable cast walker*, sehingga memungkinkan untuk inspeksi luka setiap hari, penggantian balutan, dan deteksi infeksi dini. (Lynda, 2006)



### c. Kontrol Infeksi

Luka Diabetes atau lebih dikenal dengan Ulkus diabetes memungkinkan masuknya bakteri, serta menimbulkan infeksi pada luka. Karena angka kejadian infeksi yang tinggi pada ulkus diabetes, maka diperlukan pendekatan sistemik untuk penilaian yang lengkap. Diagnosis infeksi terutama berdasarkan keadaan klinis seperti eritema, edema, nyeri, lunak, hangat dan keluarnya nanah dari luka. Penentuan derajat infeksi menjadi sangat penting. Menurut *The Infectious Diseases Society of America* membagi infeksi menjadi 3 kategori, yaitu:

- a. Infeksi ringan : apabila didapatkan eritema  $< 2$  cm
- b. Infeksi sedang: apabila didapatkan eritema  $> 2$  cm
- c. Infeksi berat : apabila didapatkan gejala infeksi sistemik.

Ulkus diabetes yang terinfeksi dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu:

- a. *Non-limb threatening* : selulitis  $< 2$ cm dan tidak meluas sampai tulang atau sendi.
- b. *Limb threatening* : selulitis  $> 2$ cm dan telah meacapai tulang atau sendi, serta adanya infeksi sistemik.

Penelitian mengenai penggunaan antibiotika sebagai terapi ulkus diabetes masih sedikit, sehingga sebagian besar didasarkan pada pengalaman klinis. Terapi antibiotik harus didasarkan pada hasil kultur bakteri dan kemampuan toksistas antibiotika tersebut. Pada infeksi yang tidak membahayakan (*non-limb threatening*) biasanya disebabkan oleh staphylokokus dan streptokokus. Infeksi ringan dan sedang dapat dirawat poliklinis dengan pemberian antibiotika oral, misalnya cephalixin, amoxilin-clavulanic, moxifloxin atau clindamycin. (Kruse *et al*, 2006)

Sedangkan pada infeksi berat biasanya karena infeksi polimikroba, seperti staphylokokus, streptokokus, enterobacteriaceae, pseudomonas, enterokokus dan bakteri anaerob misalnya bacteriodes, peptokokus, peptostreptokokus. Pada infeksi berat harus dirawat dirumah sakit, dengan pemberian antibiotika yang mencakup gram positif dan gram

negatif, serta aerobik dan anaerobik. Pilihan antibiotika intravena untuk infeksi berat meliputi imipenem-cilastatin, B-lactam B-lactamase (ampisilin-sulbactam dan piperacilintazobactam), dan cephalosporin spektrum luass. (Lynda, 2006)

## 2.4 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah respon tubuh terhadap berbagai cedera dengan proses pemulihan yang kompleks dan dinamis yang menghasilkan pemulihan anatomi dan fungsi secara terus menerus. (Tarigan dan Pemila, 2007). Penyembuhan luka terkait dengan regenerasi sel sampai fungsi organ tubuh kembali pulih, ditunjukkan dengan tanda-tanda dan respon yang berurutan dimana sel secara bersama-sama berinteraksi, melakukan tugas dan berfungsi secara normal. Idealnya luka yang sembuh kembali normal secara struktur anatomi, fungsi dan penampilan.

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks dan dinamis dengan perubahan lingkungan luka dan status kesehatan individu. Fisiologi dari penyembuhan luka yang normal adalah melalui fase hemostasis, inflamasi, granulasi dan maturasi. (Tarigan dan Pemila, 2007)

### *Hemostasis*

Pada penyembuhan luka kerusakan pembuluh darah harus ditutup. Pada proses penyembuhan luka platelet akan bekerja untuk menutup kerusakan pembuluh darah tersebut. Pembuluh darah sendiri akan berkonstriksi dalam berespon terhadap injuri tetapi spasme ini biasanya rilek. Platelet mensekresi substansi vasokonstriktif untuk membantu proses tersebut (Tarigan dan Pemila, 2007)

Dibawah pengaruh adenosin diphosphat (ADP) kebocoran dari kerusakan jaringan akan menimbulkan agregasi platelet untuk merekatkan kolagen. ADP juga mensekresi faktor yang berinteraksi dengan dan merangsang pembekuan intrinsik melalui produksi trombin, yang akan

membentuk fibrin dari fibrinogen. Hubungan fibrin diperkuat oleh agregasi platelet menjadi hemostatik yang stabil. Akhirnya platelet juga mensekresi sitokin seperti "platelet-derived growth factor". Hemostatis terjadi dalam waktu beberapa menit setelah injuri kecuali ada gangguan faktor pembekuan. (Tarigan dan Pemila, 2007)

### ***Inflamasi***

Secara klinik, inflamasi adalah fase ke dua dari proses penyembuhan yang menampilkan eritema, pembengkakan dan peningkatan suhu/hangat yang sering dihubungkan dengan nyeri, secara klasik "rubor et tumor cum calore et dolore". Tahap ini biasanya berlangsung hingga 4 hari sesudah injuri. Pada proses penyembuhan ini biasanya terjadi proses pembersihan debris/sisa-sisa. Ini adalah pekerjaan dari PMN (polymorphonucleocyte). Respon inflamasi menyebabkan pembuluh darah menjadi bocor mengeluarkan plasma dan PMN ke sekitar jaringan. Neutropil memfagositosis sisa-sisa dan mikroorganisme dan merupakan pertahanan awal terhadap infeksi. Mereka dibantu sel-sel mast lokal. Fibrin kemudian pecah sebagai bagian dari pembersihan ini. (Dewi, 2014)

Tugas selanjutnya membangun kembali kompleksitas yang membutuhkan kontraktor. Sel yang berperan sebagai kontraktor pada penyembuhan luka ini adalah makrofag. Makrofag mampu memfagosit bakteri dan merupakan garis pertahanan kedua. Makrofag juga mensekresi komotaktik yang bervariasi dan faktor pertumbuhan seperti faktor pertumbuhan fibrobalas (FGF), faktor pertumbuhan epidermal (EGF), faktor pertumbuhan beta transformasi (tgf) dan interleukin-1 (IL-1). (Dewi, 2014)

### ***Proliferasi (proliferasi, granulasi dan kontraksi)***

Fase granulasi berawal dari hari ke empat sesudah perlukaan dan biasanya berlangsung hingga hari ke 21 pada luka akut tergantung pada ukuran luka. Secara klinis ditandai oleh adanya jaringan yang berwarna

merah pada dasar luka dan mengganti jaringan dermal dan kadang-kadang subdermal pada luka yang lebih dalam yang baik untuk kontraksi luka. Pada penyembuhan luka secara analoginya satu kali pembersihan debris, dibawah kontraktur langsung terbentuk jaringan baru. (Tarigan dan Pemila, 2007)

Kerangka dipenuhi oleh fibroblas yang mensekresi kolagen pada dermal yang kemudian akan terjadi regenerasi. Peran fibroblas disini adalah untuk kontraksi. Serat-serat halus merupakan sel-sel perisit yang beregenerasi ke lapisan luar dari kapiler dan sel endotelial yang akan membentuk garis. Proses ini disebut angiogenesis. Sel-sel "roofer" dan "sider" adalah keratinosit yang bertanggungjawab untuk epitelisasi. Pada tahap akhir epitelisasi, terjadi kontraktur dimana keratinosit berdiferensiasi untuk membentuk lapisan protektif luar atau stratum korneum. (Tarigan dan Pemila, 2007)

#### ***Remodeling atau maturasi***

Setelah struktur dasar komplit mulailah finishing interior. Pada proses penyembuhan luka jaringan dermal mengalami peningkatan tension/kekuatan, peran ini dilakukan oleh fibroblast. Remodeling dapat membutuhkan waktu 2 tahun sesudah perlukaan.

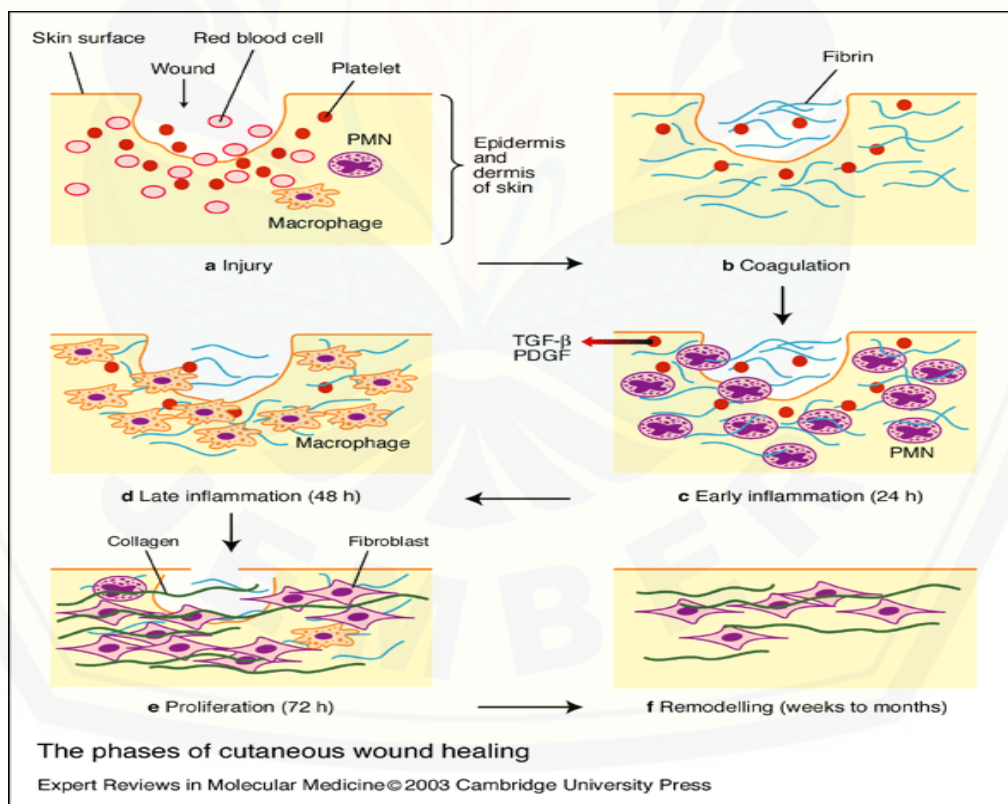
Tabel 2.1 : Fase penyembuhan luka

<b>Fase penyembuhan</b>	<b>Waktu</b>	<b>Sel-sel yang berperan</b>	<b>Analogi membangun rumah</b>
<b>Hemostasis Inflamation</b>	Segera Hari 1-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Platelets</li> <li>• Neutrophils</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capping off conduits</li> <li>• Unskilled laborers to clean uap the site</li> </ul>
<b>Proliferation Granulation</b>	Hari 4-21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrophages</li> <li>• Lymphocyets</li> <li>• Angiocytes</li> <li>• Neurocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervisor Cell</li> <li>• Specific laborers at the site</li> <li>• Plumbers</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrician</li> </ul>
<b>Contracture</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroblasts</li> <li>• Keratinocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Framers</li> <li>• Roofers and Siders</li> </ul>
<b>Remodeling</b>	Hari 21 – 2 tahun	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrocytes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remodelers</li> </ul>

(Tarigan dan Pemila, 2007)

Pada beberapa literatur dijelaskan juga bahwa proses penyembuhan luka meliputi dua komponen utama yaitu regenerasi dan perbaikan (repair). Regenerasi adalah pergantian sel-sel yang hilang dan jaringan dengan sel-sel yang bertipe sama, sedangkan repair adalah tipe penyembuhan yang biasanya menghasilkan terbentuknya scar. Repair merupakan proses yang lebih kompleks daripada regenerasi. Penyembuhan repair terjadi oleh intention primer, sekunder dan tersier. (Tarigan dan Pemila, 2007)



Gambar 2.2: Fase-fase penyembuhan luka (diambil dari *The Phases Of Cutaneous Wound Healing*)

### ***Penyembuhan Luka primer***

Fase-fase dalam penyembuhan Luka primer :

1. Fase Inisial (3-5 hari)
2. Sudut insisi merapat, migrasi sel-sel epitel, mulai pertumbuhan sel
3. Fase granulasi (5 hari – 4 minggu)

Fibroblas bermigrasi ke dalam bagian luka dan mensekresi kolagen. Selama fase granulasi luka berwarna merah muda dan mengandung pembuluh darah. Tampak granula-granula merah. Luka berisiko dehiscence dan resisten terhadap infeksi. (Hidayat, 2007) Epitelium permukaan pada tepi luka mulai terlihat. Dalam beberapa hari lapisan epitelium yang tipis bermigrasi menyebrangi permukaan luka. Epitel menebal dan mulai matur dan luka merapat. Pada luka superficial, reepitelisasi terjadi selama 3 – 5 hari. (Hidayat, 2007)

4. Fase kontraktur jaringan parut ( 7 hari – beberapa bulan )

Serabut-serabut kolagen terbentuk dan terjadi proses remodeling. Pergerakan miofibroblast yang aktif menyebabkan kontraksi area penyembuhan, membantu menutup defek dan membawa ujung kulit tertutup bersama-sama. Jaringan parut yang matur selanjutnya terbentuk. Jaringan parut yang matur tidak mengandung pembuluh darah dan pucat dan lebih terasa nyeri daripada fase granulasi. (Hidayat, 2007)

### ***Penyembuhan Luka sekunder***

Luka sekunder adalah luka yang terjadi dari trauma atau infeksi dan memiliki sejumlah besar eksudat dan luas, batas luka ireguler dengan kehilangan jaringan yang cukup luas menyebabkan tepi luka tidak merapat. Reaksi inflamasi dapat lebih besar daripada penyembuhan primer. (Traigan dan Pemila, 2007)

### ***Penyembuhan Luka Tersier***

Luka tersier terjadi disebabkan oleh penyembuhan luka primer yang tertunda. Hal ini terjadi karena dua lapisan jaringan granulasi dijahit bersama-sama. Ini terjadi ketika luka yang terkontaminasi terbuka dan dijahit rapat setelah infeksi dikendalikan. Ini juga dapat terjadi ketika luka primer mengalami infeksi, terbuka dan dibiarkan tumbuh jaringan granulasi dan kemudian dijahit. Intension tersier biasanya mengakibatkan scar yang lebih luas dan lebih dalam daripada intension primer atau sekunder. (Traigan dan Pemila, 2007)

### **2.5 Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour))**



Gambar 2.3 : Bidara Upas (diambil dari

<http://www.geocities.ws/melawankanker/tanamanantikanker/bidaraupas.html>)

#### **2.5.1 Taksonomi (Plantamor, 2012)**

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (berpembuluh)
Superdivisio	: Spermatophyta (menghasilkan biji)
Divisio	: Magnoliophyta (berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (dikotil)
Subkelas	: Asteridae
Ordo	: Solanales
Familia	: Convolvulaceae (suku kangkung-kangkungan)

Genus : *Merremia*  
Spesies : *Merremia mammosa (Lour)*

#### 2.5.2 Khasiat dan Kandungan Kimia Bidara Upas (*Merremia mammosa (Lour)*) dalam Penyembuhan Luka

Bidara upas (*Merremia mammosa*) memiliki beberapa khasiat yaitu bermanfaat untuk mengobati, keracunan makanan, gigitan ular, kanker, kusta, syphilis, difteri, radang tenggorok, radang usus, typhus, Diabetes Melitus. (Farizal, 2012)

Kandungan kimia yang terdapat di dalam bidara upas (*Merremia mammosa*) yang berperan sebagai immunomodulator:

a. Flavonoid

Flavonoid bersifat lipofilik yang dapat merusak membran mikroba. Flavonoid pada tanaman bisa meningkatkan aktivitas IL-2 dan proliferasi limfosit, yang selanjutnya dapat mempengaruhi sel CD<sup>+</sup>, mengaktifasi sel Th, mempengaruhi SMAF (molekul IFN<sub>γ</sub>) yang dapat mengaktifkan makrofag sehingga proses fagositosis dapat berjalan dengan cepat dan efisien dalam membunuh, bakteri atau mikroorganisme patogen. (Farizal, 2012)

b. Alkaloid

Alkaloid ini juga mempunyai aktivitas sebagai antibakteri. Mekanisme dengan membentuk hambatan kompetitif adhesi protein mikroba ke reseptor polisakarida inang. (Farizal, 2012).

c. Tanin

Tanin memiliki aktifitas antibakteri dengan cara merusak membran sel bakteri. Senyawa astringen tanin dapat menginduksi pembentukan ikatan senyawa kompleks terhadap enzim atau substrat mikroba dan pembentukan suatu ikatan kompleks tanin terhadap ion logam yang dapat menambah toksisitas tanin itu sendiri (Farizal, 2012).



### 2.5.3 Khasiat dan Kandungan Kimia Bidara Upas (*Merremia mammosa*) dalam Penurunan Kadar Gula

Flavonoid di dalam Bidara Upas (*Merremia mammosa*) selain berperan sebagai antiinflamasi juga dapat sebagai antidiabetik. Zat tersebut memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar gula darah karena memiliki kemampuan dalam menghambat enzim glukosidase dan alfa amilase yang berfungsi dalam memecah karbohidrat menjadi monosakarida. Dengan penghambatan tersebut maka pemecahan karbohidrat menjadi monosakarida menjadi gagal sehingga tidak terdapat glukosa yang diserap dan terjadilah penurunan kadar glukosa dalam darah. (Cyntia, 2012)

Dalam penelitian sebelumnya telah dibuktikan juga tanaman yang semarga dengan Bidara Upas (*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- $\beta$  pankreas. 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. (Arunachalam dan Parimelazhagan, 2012)

## 2.6 Tinjauan Umum tentang Metode Ekstraksi

### 2.6.1 Ekstraksi

Ekstraksi merupakan suatu proses pemisahan substansi dari campurannya dengan pelarut yang sesuai. Ekstraksi dapat dibedakan menjadi beberapa jenis. Berdasarkan bentuk campuran yang diekstraksi, dapat dibedakan menjadi dua jenis ekstraksi, yaitu ekstraksi padat-cair dan ekstraksi cair-cair. Ekstraksi padat-cair jika substansi yang diekstraksi terdapat di campuran padat. Ekstraksi cair-cair jika substansi yang diekstraksi terdapat di campuran cair. Berdasarkan proses pelaksanaannya, dapat dibedakan menjadi dua jenis ekstraksi, yaitu ekstraksi

berkesinambungan dan ekstraksi bertahap. Dalam ekstraksi berkesinambungan pelarut yang digunakan tetap sedangkan pada ekstraksi bertahap pelarut yang digunakan baru (Harborne, 1987).

Pemilihan metode ekstraksi bergantung pada senyawa kimia yang ingin diisolasi. Proses ekstraksi dapat diulang kembali hingga pelarut yang digunakan tidak berwarna. Hal ini mengindikasikan bahwa seluruh senyawa yang memiliki bobot molekul rendah telah terekstraksi. Ekstrak yang diperoleh kemudian dijernihkan dengan penyaringan dan dipekatkan menggunakan *rotary evaporator (rotavapor)* (Harborne, 1987).

Bahan yang digunakan dalam proses ekstraksi hendaknya merupakan bahan segar. Apabila hal ini tidak dapat dilakukan, maka bahan dapat dikeringkan terlebih dahulu. Metode yang digunakan dalam pengeringan jangan sampai merusak senyawa-senyawa kimia dalam tumbuhan. Metode pengeringan yang baik adalah dilakukan dengan cepat pada suhu kamar dan sirkulasi udara lancar (Harborne, 1987).

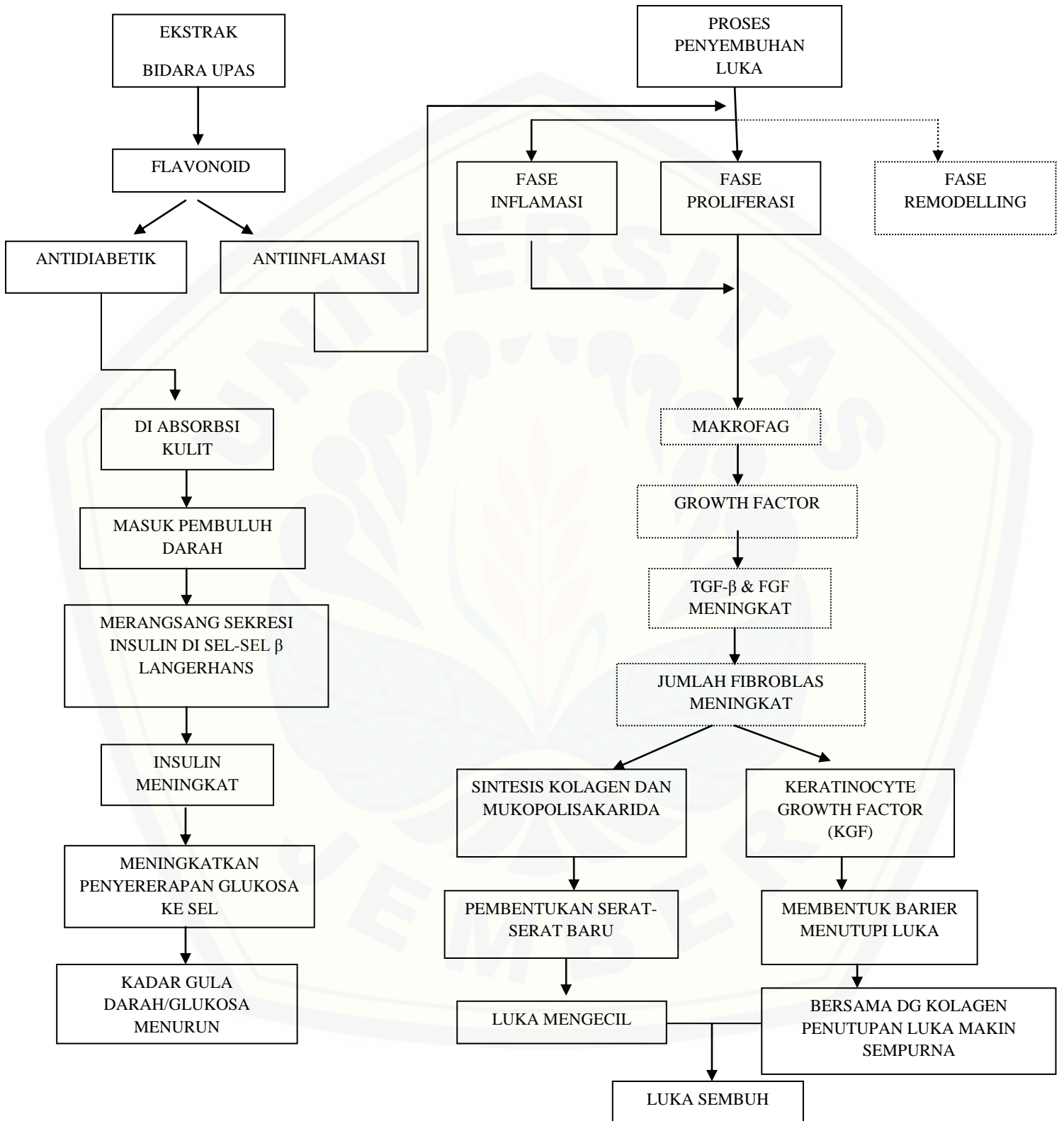
#### 2.6.2 Larutan Ekstraksi

Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi disesuaikan dengan tujuan ekstraksi. Pelarut yang digunakan pada metode klasik adalah etanol mendidih untuk mengekstraksi bahan-bahan segar. Alkohol merupakan pelarut yang paling umum digunakan untuk ekstraksi. Alkohol dapat digunakan pada ekstraksi pendahuluan karena alkohol dapat menarik sebagian besar senyawa-senyawa yang terdapat dalam tumbuhan. Selain alkohol dapat pula digunakan dua pelarut yang tidak saling campur. Yang sering digunakan adalah air dan pelarut organik, seperti petroleum, eter, dan kloroform. Dapat juga menggunakan beberapa pelarut secara berganti-ganti, mulai dari eter dan kloroform (memisahkan lipid dan terpenoid). Kemudian digunakan alkohol dan etil asetat (untuk senyawa yang lebih polar) (Harborne, 1987).

### 2.6.3 Maserasi

Maserasi merupakan salah satu contoh ekstraksi padat-cair dan merupakan ekstraksi bertahap. Pada metode ini ekstraksi dilakukan dengan cara merendam padatan selama beberapa waktu pada pelarut yang sesuai. Proses perendaman dapat dilakukan dengan pemanasan hingga pendidihan atau tanpa pemanasan. Setelah direndam beberapa waktu dilakukan penyaringan dan residu yang diperoleh dapat dimaserasi kembali dengan pelarut yang sama (remaserasi) atau pelarut yang berbeda. Jika pelarut yang digunakan berbeda dari pelarut sebelumnya, maka residu harus dikeringkan terlebih dahulu. Keuntungan dari metode maserasi adalah mudah dilakukan, alat yang digunakan sederhana dan murah, dalam satu waktu dapat mengekstraksi dalam jumlah banyak. Kerugian dari metode ini adalah membutuhkan waktu yang lama, jumlah pelarut yang diperlukan banyak, dan kurang efektif (Harborne, 1987).

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

Keterangan : ..... = yang tidak diteliti      \_\_\_\_\_ = yang diteliti

Ekstrak etanol bidara upas mengandung polifenol seperti flavonoid yang dapat bersifat sebagai antiinflamasi maupun sebagai antidiabetik. Sebagai antiinflamasi flavonoid akan dapat merangsang makrofag untuk lebih banyak mensintesis sitokin khususnya TGF- $\beta$  dan FGF yang menyebabkan induksi proliferasi serta induksi fibroblas yang nantinya berperan dalam proses epitelisasi dan percepatan penyembuhan luka. Sedangkan sebagai antidiabetik flavonoid diduga dapat merangsang sekresi insulin di sel-sel  $\beta$  pankreas. Insulin akan berperan dalam proses penyerapan glukosa ke dalam sel sehingga kadar gula darah bisa terkontrol.

## 2.8 Hipotesis

Pemberian ekstrak etanol bidara upas secara topikal berpengaruh terhadap kadar gula dan luas penyembuhan luka.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan *Post test only control group design* yang menggunakan tikus wistar jantan dewasa sebagai objek penelitian. Perlakuan adalah pemberian ekstrak umbi bidara upas secara topikal.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di tempat pemeliharaan dan perlakuan hewan coba, yaitu Laboratorium Biomedik Fakultas Farmasi Universitas Jember dan untuk pembuatan ekstrak bidara upas dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian berlangsung selama 21 hari.

#### **3.3 Populasi dan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi penelitian meliputi seluruh tikus wistar jantan dewasa sebanyak 50 ekor

##### **3.3.2 Sampel**

Sampel penelitian diperoleh dari populasi dengan pengambilan sampel secara *simple random sampling* kriteria inklusi dan eksklusi. (Farizal, 2012)

Kriteria Inklusi:

1. Jenis kelamin jantan
2. Usia 8 minggu
3. Berat badan sebelum perlakuan 200 – 250 gr
4. Tidak ada kelainan anatomis
5. Sehat dan aktif selama masa adaptasi
6. Ditempatkan dalam kandang yang sama
7. Kadar Gula > 200mg/dL

Kriteria Eksklusi:

1. Tikus sakit selama masa adaptasi (gerakan tidak aktif)
2. Luka pada tikus yang infeksi
3. Tikus mati selama perlakuan berlangsung

### 3.3.3 Penentuan Jumlah Sampel

Jumlah sampel dari tiap kelompok perlakuan akan dihitung menggunakan rumus Federer. Kelompok dosis berjumlah 3 (100 mg, 200mg, 400mg) dengan satu kelompok kontrol (diberi NaCl 0,09%).

Rumus Fraenkle & Wales:

$$(np - 1) - (p - 1) \geq p^2$$

n = jumlah sampel

p = jumlah replikasi = 4

$$(np - 1) - (p - 1) \geq 4^2 \rightarrow (4n - 1) - (4 - 1) \geq 16 \rightarrow n \geq 5$$

Berdasarkan perhitungan tersebut maka jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 5 untuk setiap kelompok percobaan. Total sampel yang dibutuhkan adalah 20 sampel.

## 3.4 Variabel Penelitian

### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak *Merremia mammosa* yang diberikan pada sampel.

### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar gula darah dan luas penyembuhan luka dalam ukuran cm<sup>2</sup>.

### 3.4.3 Variabel Terkendali

Variabel kendali dalam penelitian ini adalah umur hewan coba, jenis hewan coba, berat badan hewan coba, jenis kelamin hewan coba, pemeliharaan dan perawatan hewan coba serta pakan standar.

### 3.5 Definisi Operasional

- a. Ekstrak *Merremia mammosa* adalah ekstrak yang diperoleh dari tanaman bidara upas (*Merremia mammosa*). Pemberian ekstrak *Merremia mammosa* secara topikal dengan dosis bertingkat (100mg/hari, 200mg/hari, dan 400mg/hari) diberikan tiap hari selama 21 hari. Penggunaan dosis berdasarkan atas penelitian sebelumnya yang menggunakan *Merremia tridentata* yang satu marga dengan *Merremia mammosa*, dimana dosis efektif untuk antiinflamasi adalah dosis 100 dan 200. Dosis 400 digunakan sebagai pembanding (Kamalutheen *et al*, 2009). Bentuk sediaan mirip dengan gel dengan struktur kental dan lembek.
- b. Kadar gula darah adalah istilah yang mengacu pada tingkat glukosa di dalam darah. Keadaan hiperglikemik ditandai dengan kenaikan kadar glukosa darah diatas normal. Beberapa literatur menunjukkan untuk kadar gula normal pada tikus adalah 50-125 mg/dl dan 85-132 mg/dl (Brasaslu, 2007). Dalam penenelitian ini tikus dikatakan positif mengalami hiperglikemi jika didapatkan kadar gula darah melebihi 200mg/dL pada 48 jam setelah pemberian aloksan. Pemeriksaan kadar gula tikus dengan menggunakan glukotest dan pengambilan darah melalui ekor.
- c. Penyembuhan luka adalah proses penggantian dan perbaikan fungsi jaringan yang rusak. Penyembuhan luka melibatkan integrasi proses fisiologis. Sifat penyembuhan pada semua luka sama, dengan variasinya bergantung pada lokasi, keparahan dan luasnya cedera. Pembuatan luka dilakukan dengan metode morton yang telah dimodifikasi (Munim, 2011). Luka dibuat dengan cara diinsisi 2x2 cm hingga ke bagian subkutan. Pemberian ekstrak pada luka dilakukan pada keesokan harinya untuk mendapatkan luka non infeksi. Luas luka diukur menggunakan kertas transparan yang diletakkan pada kertas grafik mm untuk dihitung luas areanya. Luka dikatakan sembuh jika didapatkan luas luka telah mengecil dan didapatkan adanya proses epitelisasi semenjak pengamatan hari-1 hingga hari-21.



### 3.6 Alat dan Bahan

#### 3.6.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat gelas, timbangan tikus, rotavapour, oven, ultrasonic chamber, kertas saring, corong gelas, siringe, Glukometer, gunting bedah, neraca analitik, spuit, kasa, plester, kertas grafik mm, kertas transparan, spidol, kamera.

#### 3.6.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah simplisia umbi bidara upas, aloksan, salep gentamisin 5%, ketamin HCL, etanol, dan NaCl 0,9%

### 3.7 Prosedur Penelitian

#### 3.7.1 Pemilihan dan Persiapan Sampel Tikus

Hewan coba berupa Tikus Wistar Jantan dengan usia 8 minggu dan berat badan antara 200 – 250 gram, sebanyak 20 ekor terbagi dalam 4 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 5 ekor.

Tikus diadaptasi pada kondisi laboratorium selama seminggu sebelum diberi perlakuan. Setiap kelompok dipelihara dalam 1 kandang yang berbeda dalam suhu kamar. Tikus diberi pakan standar dan diberi minum secara *ad libitum*.

#### 3.7.2 Pembuatan Ekstrak

Sebanyak 2 kg umbi bidara upas dikeringkan dengan cara diangin-anginkan untuk mendapatkan simplisia. Simplisia yang dihasilkan selanjutnya diblender dan diayak sehingga diperoleh serbuk simplisia. Serbuk di ekstraksi dengan ultrasonikasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 1 jam. Ekstrak yang dihasilkan disaring dengan corong Buchner sehingga diperoleh filtrat. Filtrat yang dihasilkan dipekatkan dengan *rotary evaporator* sampai diperoleh ekstrak kental. Ekstrak etanol selanjutnya diuji aktivitasnya sebagai penyembuh luka tikus jantan hiperglikemi.

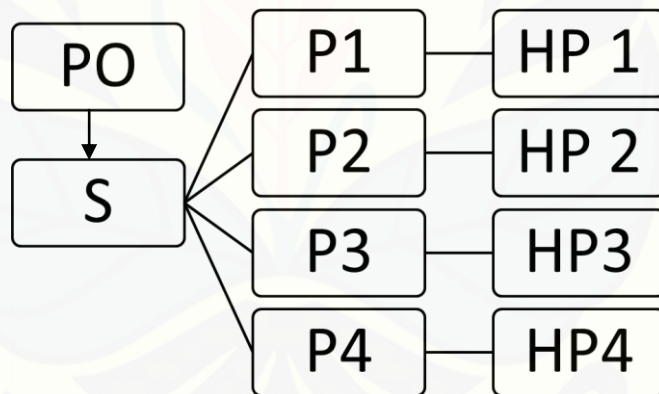
### 3.7.3 Perlakuan Terhadap Hewan Coba

#### a. Induksi diabetes melitus pada tikus

Tikus wistar jantan dewasa (usia 8 minggu, berat badan 200 sampai 250 gram) diadaptasi selama 1 minggu. Tikus diinduksi menggunakan aloksan monohidrat yang dilarutkan dalam 0,05 mol/L buffer sitrat (pH 4,5) dengan dosis tunggal 125 mg/kgBB secara intraperitoneal. Tikus positif diabetes ketika kadar gula darah > 200mg/dl pada 48 jam setelah injeksi aloksan. Kadar glukosa darah diukur menggunakan glukotest.

#### b. Pembuatan luka pada tikus

Tikus sehat dibagi menjadi 4 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok I adalah kelompok kontrol diberi NaCl 0,9% , kelompok II-IV diberi ekstrak sebesar 100 mg, 200mg dan 400mg.



Gambar 3.1 : Rancangan Penelitian

Kelompok	Keterangan
PO	Populasi tikus wistar jantan
S	Sample tikus sebanyak 20 ekor
P1	Kontrol Negatif, dibuat diabetes luka dicuci dengan NaCl 0.09%.
P2	Dibuat diabetes, luka dicuci dengan

	NaCl 0,9%, diberikan ekstrak <i>Merremia mammosa</i> secara topikal dengan dosis 100 mg.
P3	Dibuat diabetes, luka dicuci dengan NaCl 0,9%, diberikan ekstrak <i>Merremia mammosa</i> secara topikal dengan dosis 200 mg.
P4	Dibuat diabetes, luka dicuci dengan NaCl 0,9%, diberikan ekstrak <i>Merremia mammosa</i> secara topikal dengan dosis 400 mg.
H1	Penghitungan kadar gula dan pengamatan luas luka kelompok P1
H2	Penghitungan kadar gula dan pengamatan luas luka kelompok P2
H3	Penghitungan kadar gula dan pengamatan luas luka kelompok P3
H4	Penghitungan kadar gula dan pengamatan luas luka kelompok P4

Hewan uji selanjutnya dibuat luka menggunakan metode Morton yang telah dimodifikasi. Tikus dibius dengan ketamin HCL dosis 50 mg/kgbb secara intramuskular, kemudian diletakkan di atas papan bedah dengan posisi telungkup dan keempat kaki diikat. Rambut di sekitar punggung tikus dicukur, kemudian dibersihkan dengan kapas yang dibasahi alkohol 70%. Kulit diangkat dengan pinset dan digunting di daerah tersebut sampai bagian subkutan beserta jaringan ikat di bawahnya dengan luas 4 cm (Munim, 2011). Hewan coba diberi perlakuan setelah satu hari pemberian luka untuk mendapatkan luka non infeksi. Perlakuan diberikan tiap setiap hari selama 21 hari. Pengukuran luas luka dilakukan pada hari ke-1(sehari setelah

pemberian perlakuan), pada hari ke-3, 5, 7, 14, 21. Pemilihan waktu pengukuran sesuai dengan waktu pada fase penyembuhan luka. Fase inflamasi terjadi pada hari ke 1 perlukaan sampai hari ke 4, Fase Proliferasi terjadi pada hari ke 5 sampai hari ke 21

c. Penghitungan kadar gula darah

Kadar gula diukur sebelum pemberian aloksan untuk mengetahui kadar gula darah normal tikus terlebih dahulu. Pengukuran selanjutnya dilakukan 48 jam setelah pemberian aloksan dengan dosis 125mg/kgBB. Dikatakan positif jika kadar gula darah tikus melebihi 200mg/dL. Jika telah didapatkan tikus dengan kondisi hiperglikemi tikus mulai diberi perlakuan. Pengukuran kadar gula darah setelah perlakuan dilakukan bersamaan dengan pengukuran luas luka yaitu pada hari ke-1(sehari setelah pemberian perlakuan), pada hari ke-3, 5, 7, 14, 21.

d. Pengukuran luas luka

Luas luka diukur setelah penghitungan kadar gula darah pada hari yang sama menggunakan kertas transparan yang diletakkan diatas luka. Bagian luka digambar di kertas, kemudiaan diletakkan pada kertas grafik mm untuk dihitung luas areanya. Persentase penyembuhan luka dihitung dengan cara:

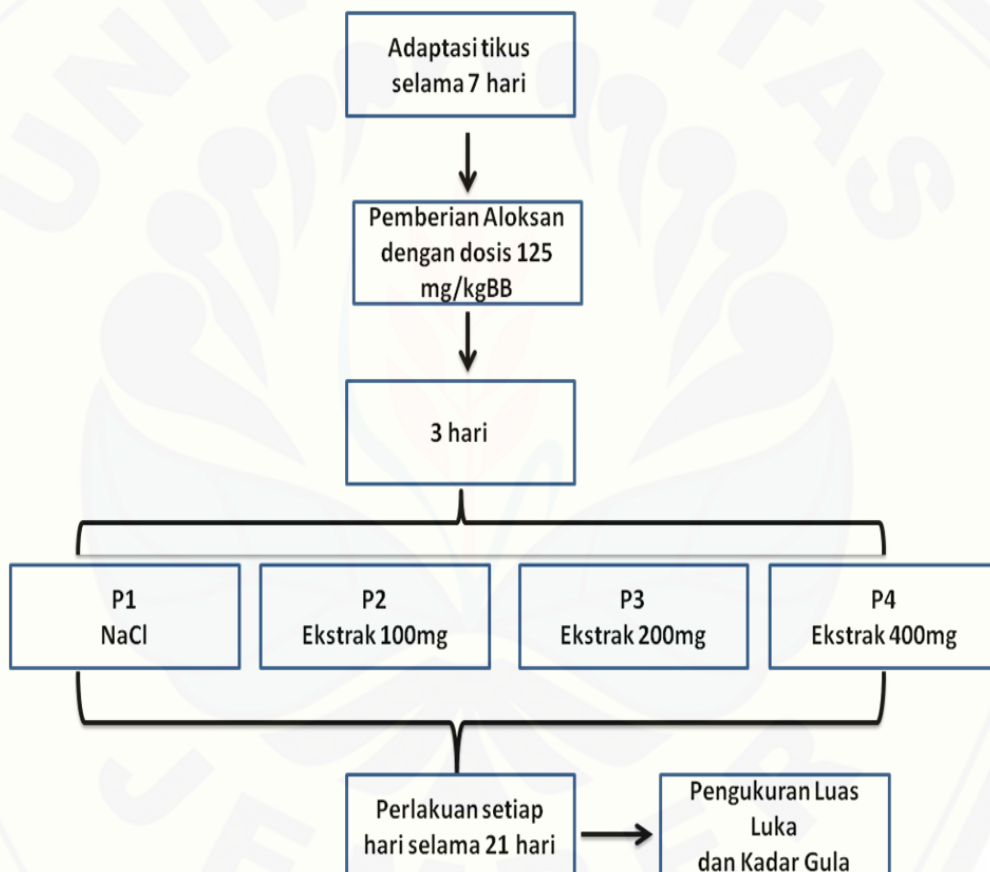
$$\text{Penyembuhan luka pada hari } X (\%) = \left( \frac{\text{Luas area luka hari 0} - \text{Luas area luka hari } X}{\text{Luas area luka hari 0}} \right) \times 100\%$$

(Munim, 2011)

### 3.8 Analisis Data

Data yang diambil berupa data-data dari hasil pengamatan kadar gula dan luas luka. Jika sebaran data normal dan varian data sama maka akan dianalisis dengan menggunakan uji Parametrik metode One Way Anova. Namun jika data tidak terdistribusi normal maka data di analisis menggunakan uji Non Parametrik metode Kruskal Wallis.

### 3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur penelitian

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil dan Analisis Data

Penelitian ini menggunakan sampel 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu Kelompok P1 (Kontrol Negatif), P2 (Kelompok Dosis 100), P3 (Kelompok Dosis 200), dan P4 (Kelompok Dosis 400). Jumlah sample pada masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus wistar jantan yang ditentukan secara acak (simple random sampling). Penelitian dilaksanakan selama 21 hari, sampel diinduksi aloksan dengan dosis 125mg/dl untuk membuat kondisi hiperglikemi. Selanjutnya sample yang telah mengalami hiperglikemi dibuat luka dengan metode Morton dengan ukuran 2x2 cm. Pemberian ekstrak Bidara Upas (*Merremia mammosa* (lour)) dilakukan sehari setelah pembuatan luka. Keesokan harinya (Hari ke 1) luas luka diukur menggunakan kertas grafik mm yang sebelumnya telah digambar dikertas transparan. Pengukuran luas luka berikutnya dilakukan pada hari ke 3, 5, 7, 14, dan 21. Untuk penghitungan kadar gula dilakukan di hari yang sama dengan pengukuran luas luka yaitu pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21 memakai glukotest.

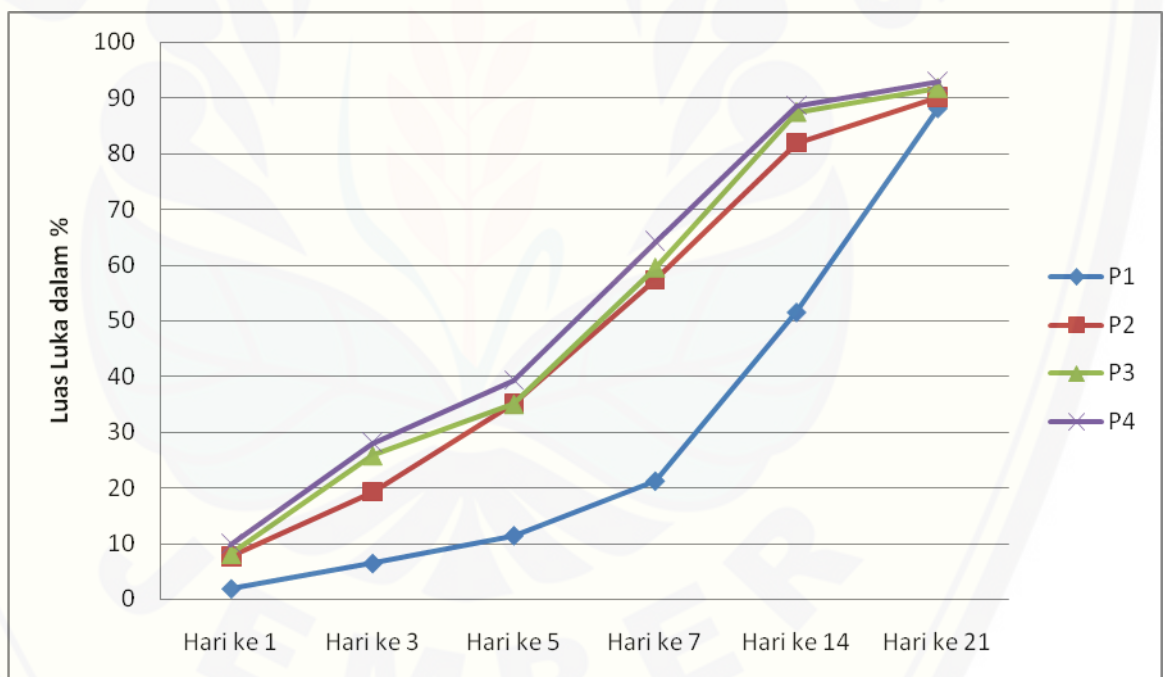
#### 4.1.1 Analisis Luas Luka

##### A. Analisis Deskriptif Luas Luka

Hasil penghitungan rerata luas luka pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21 adalah sebagai berikut:

Tabel 4.1 Rata-rata Persentase Penyembuhan Luka

Hari	Perubahan Luas Luka dalam %			
	P1	P2	P3	P4
1	1,90	7,60	8,05	9,85
3	6,45	19,25	25,75	28,05
5	11,45	35,10	34,95	39,25
7	21,25	57,35	59,50	64,25
14	51,55	81,95	87,45	88,65
21	88,20	90,20	91,75	92,95



Gambar 4.1 Grafik Luas Penyembuhan Luka dalam %

Berdasarkan data yang terlihat di tabel 4.1 dan grafik 4.1 terdapat penurunan luas luka terjadi pada hari ke 1, 3, 5, 14, dan 21. Rerata persentase penyembuhan luka memperlihatkan bahwa ada peningkatan persentase

penyembuhan luka, persentase penyembuhan terbesar terjadi pada P4 (dosis 400 mg) disusul P3 (dosis 200 mg), dan P2 (dosis 100 mg). Persentase penyembuhan luka terendah terjadi pada kelompok kontrol negatif P1. Perbedaan persentase penyembuhan luka pada tiap perlakuan terjadi mulai di hari ke 1 hingga hari ke 21. Dimana persentase tertinggi di hari ke 1 yaitu pada kelompok P4 (dosis 400) sebesar 9,85% dan di hari ke 21 sebesar 92,95%. Di hari ke 1 pada dosis 100, 200, 400 dan di hari ke 5 penyembuhan luka pada dosis 100 dan 200 didapatkan hasil yang hampir tidak jauh berbeda, hal ini diduga karena respon individu tikus terhadap bahan uji berbeda sehingga menimbulkan variasi biologik yang tidak dapat dihindarkan.

### B. Analisis Statistik Luas Luka

Data persentase penyembuhan luka dari hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21 terlebih dahulu diuji normalitas serta varian datanya dan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.3 Hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* pada luas luka

Kelompok	H1	H3	H5	H7	H14	H21
	$p^*$	$p$	$p^*$	$p^*$	$p$	$p^*$
Kontrol (-)	0,003	0,001	0,358	0,245	0,109	0,350
Dosis 100	0,632	0,306	0,218	0,333	0,206	0,766
Dosis 200	0,777	0,466	0,328	0,549	0,864	0,572
Dosis 400	0,958	0,931	0,306	0,875	0,012	0,148

Keterangan : \*Data terdistribusi normal ( $p > 0.05$ )



Tabel 4.4 Hasil Uji Varians pada luas luka

Kelompok	H1	H3	H5	H7	H14	H21
	$p^*$	$p$	$p^*$	$p$	$p$	$p^*$
Kontrol (-)						
Dosis 100	0,738	0,032	0,054	0,000	0,154	0,131
Dosis 200						
Dosis 400						

Keterangan : \*Data homogen ( $p > 0,05$ )

Syarat untuk dilakukan Uji One Way Anova adalah distribusi data normal dan varian data harus sama dimana  $p > 0,05$ . Berdasarkan tabel 4.3 dan 4.4 yang bisa dilakukan uji One Way Anova adalah data pada hari ke 5 dan 21. Sedangkan data pada hari ke 1, 3, 7, dan 14 akan dilanjutkan dengan transformasi data, karena sebaran data setelah transformasi data masih tidak normal maka dilakukan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*.

Tabel 4.5 Hasil Uji One Way Anova dan Kruskal Wallis

Kelompok	H1	H3	H5	H7	H14	H21
	$p^K$	$p^K$	$p^A$	$p^K$	$p^K$	$p^A$
Kontrol (-)						
Dosis 100	0,029	0,001	0,000	0,002	0,004	0,000
Dosis 200						
Dosis 400						

Keterangan:

<sup>A</sup>Uji One Way Anova (Signifikan  $p < 0,05$ )

<sup>K</sup>Uji Kruskal Wallis (Signifikan  $p < 0,05$ )

Berdasarkan tabel 4.5 didapatkan nilai  $p$  pada semua kelompok di hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21 kurang dari 0,05 yang berarti paling tidak terdapat perubahan luas luka yang bermakna pada tiap kelompok. Selanjutnya akan dilakukan Uji *Post Hoc* dengan metode LSD (*Least Significant Difference*) untuk data yang sebelumnya diuji dengan One Way Anova dan metode *Mann Whitney* untuk data

yang sebelumnya diuji dengan Kruskal Wallis. Hasil uji LSD dan *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 4.6

Tabel 4.6 Hasil Uji LSD dan *Mann Whitney* pada tiap kelompok di hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21

Kelompok		H1 <sup>M</sup>	H3 <sup>M</sup>	H5 <sup>L</sup>	H7 <sup>M</sup>	H14	H21 <sup>L</sup>
		Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.
Kontrol (-)	Dosis 100	0,036*	0,117	0,000*	0,009*	0,009*	0,002*
	Dosis 200	0,016*	0,009*	0,000*	0,009*	0,009*	0,000*
	Dosis 400	0,016*	0,009*	0,000*	0,009*	0,009*	0,000*
Dosis 100	Kontrol (-)	0,036*	0,117	0,000*	0,009*	0,009*	0,000*
	Dosis 200	0,675	0,009*	0,973	0,295	0,117	0,470
	Dosis 400	0,347	0,009*	0,354	0,009*	0,117	0,208
Dosis 200	Kontrol (-)	0,016*	0,009*	0,000*	0,009*	0,009*	0,000*
	Dosis 100	0,675	0,009*	0,973	0,295	0,117	0,470
	Dosis 400	0,465	0,076	0,337	0,076	0,175	0,575
Dosis 400	Kontrol (-)	0,016*	0,009*	0,000*	0,009*	0,009*	0,000*
	Dosis 100	0,347	0,009*	0,354	0,009*	0,117	0,208
	Dosis 200	0,465	0,076	0,337	0,076	0,175	0,575

Keterangan:

<sup>L</sup>Uji LSD

<sup>M</sup>Uji Mann Whitney

\*Signifikan ( $p < 0,05$ )

Berdasarkan tabel 4.6 didapatkan hasil uji beda antar kelompok pada hari ke 1 (H1) terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan dosis 100, 200, dan 400 dimana nilai  $p$  kurang dari 0,05. Sedangkan diantara kelompok dosis tidak terdapat perbedaan yang bermakna dimana nilai  $p$  lebih dari 0,05.

Pada uji beda di hari ke 3 (H3) tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 100 dimana  $p$  lebih dari 0,05,

tetapi terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok dosis 200 dan 400 dengan nilai  $p$  kurang dari 0,05. Pada kelompok dosis terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok dosis 100 dengan kelompok dosis 200 dan 400. Pada kelompok dosis 200 terdapat perbedaan dengan kelompok dosis 100 tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok dosis 400. Untuk kelompok dosis 400 juga tidak terdapat perbedaan dengan kelompok dosis 200 namun terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok dosis 100.

Pada perlakuan di hari ke 5 (H5) terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 100, 200, dan 400 dengan semua nilai  $p$  yang didapat kurang dari 0,05. Pada uji beda antara semua kelompok dosis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dimana nilai  $p$  yang didapat lebih dari 0,05.

Pada perlakuan di hari ke 7 (H7) didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 100, 200 dan 400 dengan semua nilai  $p$  yang didapat kurang dari 0,05. Pada kelompok dosis 100 didapatkan perbedaan yang bermakna dengan kelompok dosis 400, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok dosis 200. Begitu pula pada kelompok dosis 400 terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok dosis 100. Di kelompok dosis 200 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, baik terhadap dosis 100 maupaun 400.

Pada perlakuan di hari ke 14 (H14) didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 100, 200, dan 400 dengan semua nilai  $p$  yang didapat kurang dari 0,05. Sedangkan uji beda antara semua kelompok dosis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Pada uji beda tiap kelompok di perlakuan hari ke 21 (H21) didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda perlakuan di hari ke 14 (H14) dimana didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis 100, 200, dan 400. Namun antara ke tiga kelompok dosis tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna.

#### 4.1.2 Analisis Kadar Gula

##### A. Analisis Deskriptif

Hasil penghitungan rerata kadar gula pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21 adalah sebagai berikut:

Tabel 4.7 Rata-rata Penurunan Kadar Gula

Hari	Penurunan Kadar Gula			
	P1	P2	P3	P4
1	517	431	443,6	495,8
3	497	444,6	448,8	443
5	504,8	437,4	439,6	447,2
7	462,2	386,2	415,5	445,4
14	458,2	374,4	392,8	425,8
21	433,4	371	346,2	370

Hasil pengukuran kadar gula sebelum pemberian aloksan menunjukkan bahwa semua hewan uji tiap kelompok dalam keadaan normal, yaitu berkisar kurang dari 126 mg/dl. Setelah induksi aloksan semua kelompok hewan uji menunjukkan adanya peningkatan kadar glukosa darah melebihi 400 mg/dl. Data rata-rata kadar gula setelah pemberian ekstrak dapat dilihat di tabel 4.17, dimana sehari setelah pemberian ekstrak awal yaitu pada hari ke 1 kadar gula darah pada tiap kelompok masih belum mengalami penurunan yang berarti. Pada hari ke 3 terjadi penurunan kadar gula pada kelompok kontrol negatif P1 (hanya diberi NaCl) dan kelompok P4 (dosis 400), sedangkan terjadi peningkatan pada kelompok P2 (dosis 100) dan P3 (dosis 200). Hal yang sama juga terjadi pada hari ke 5 namun berkebalikan dimana terjadi peningkatan pada kelompok kontrol negatif P1 dan kelompok P4 (dosis 400) dan penurunan pada kelompok P2 (dosis 100) serta kelompok P3 (dosis 200). Ini diduga karena respon individu tikus terhadap aloksan maupun ekstrak berbeda sehingga menimbulkan variasi biologi yang berbeda yang sulit untuk

dipredeksi. Pada hari ke 7, 14, dan 21 terjadi penurunan kadar gula pada semua kelompok. Penurunan kadar gula pada kelompok dosis lebih lebih baik baik daripada kelompok kontrol yang hanya diberi NaCl. Rerata penurunan kadar gula pada hari ke 7, 14, dan 21 yang paling bagus yaitu pada kelompok P1 (dosis) 100 yaitu berturut 386,2 , 374,2 , dan 371.

### B. Analisis Statistik Kadar Gula

Data kadar gula dari hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21 terlebih dahulu diuji normalitas serta varian datanya dan hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 4.8 Hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* pada kadar gula

Kelompok	H1	H3	H5	H7	H14	H21
	$p^*$	$p^*$	$p^*$	$p^*$	$p^*$	$p^*$
Kontrol (-)	0,098	0,727	0,472	0,257	0,085	0,053
Dosis 100	0,542	0,134	0,292	0,431	0,399	0,867
Dosis 200	0,823	0,950	0,716	0,717	0,617	0,303
Dosis 400	0,900	0,359	0,818	0,389	0,554	0,995

Keterangan : \*Data terdistribusi normal ( $p > 0,05$ )

Tabel 4.9 Hasil Uji Varians pada kadar gula

Kelompok	H1	H3	H5	H7	H14	H21
	$p^*$	$p^*$	$p^*$	$p$	$p^*$	$p$
Kontrol (-)						
Dosis 100						
Dosis 200	0,456	0,281	0,447	0,028	0,125	0,002
Dosis 400						

Keterangan : \*Data Homogen ( $p > 0,05$ )

Syarat untuk dilakukan Uji One Way Anova adalah distribusi data normal dan varian data harus sama dimana  $p > 0,05$ . Dari tabel yang bisa dilakukan uji One Way Anova adalah data pada hari ke 1, 3, 5 dan 14. Sedangkan data

pada hari ke 7 dan 21 akan dilanjutkan dengan transformasi data, karena sebaran data setelah transformasi data masih tidak normal maka dilakukan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*.

Tabel 4.10 Hasil uji One Way Anova dan Kruskal Wallis pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21

Kelompok	Hari 1	Hari 3	Hari 5	Hari 7	Hari 14	Hari 21
	$p^A$	$p^A$	$p^A$	$p^K$	$p^A$	$p^K$
Kontrol (-)						
Dosis 100						
Dosis 200	0,051	0,336	0,447	0,375	0,052	0,488
Dosis 400						

Keterangan:

<sup>A</sup>Uji One Way Anova

<sup>K</sup>Uji Kruskal Wallis

\*Signifikan  $p < 0,05$

Berdasarkan tabel 4.10 didapatkan nilai  $p$  pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21 lebih dari 0,05, yang berarti tidak terdapat penurunan kadar gula yang bermakna pada tiap kelompok pada hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21. Karena semua nilai  $p > 0,05$  maka tidak perlu dilanjutkan untuk uji lanjut atau *Post Hoc*.

#### 4.5 Pembahasan

Diabetes melitus (DM) atau kencing manis merupakan penyakit menahun yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (Hiperglikemi) dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin. Menurut Smeltzer (2002), diabetes melitus merupakan sekelompok kelainan heterogen yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa darah atau hiperglikemia.

Komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes adalah luka diabetik. Luka diabetik dikarakteristikan sebagai luka kronis yang memiliki

waktu penyembuhan lama. Memanjangnya waktu penyembuhan luka diabetik disebabkan karena respon inflamasi yang memanjang. Apabila menggunakan perawatan luka standar, lama waktu penyembuhan luka diabetik dapat mencapai 12-20 minggu (Margolis *et al*, 1999).

Proses penyembuhan terdapat 3 fase yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi (remodelling). Pada fase inflamasi didapatkan adanya respons vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan yang terjadi pada jaringan lunak. Tujuan yang hendak dicapai adalah menghentikan perdarahan dan membersihkan area luka dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan dimulainya proses penyembuhan. Yang paling banyak berperan pada fase ini adalah PMN yang nantinya berperan dalam membunuh bakteri penyebab infeksi. Dalam fase proliferasi terjadi aktivitas perbaikan dan penyembuhan luka yang ditandai dengan adanya proliferasi sel. Peran fibroblas sangat besar pada proses perbaikan, yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan. Fase maturasi adalah fase dimana terjadi proses penyempurnaan jaringan baru menjadi jaringan penyembuhan yang kuat dan bermutu. Fibroblas sudah mulai meninggalkan jaringan garunalasi, warna kemerahan dari jaringan mulai berkurang karena pembuluh mulai regresi dan serat fibrin dari kolagen bertambah banyak untuk memperkuat jaringan parut. Kekuatan dari jaringan parut akan mencapai puncaknya pada minggu ke-10 setelah perlukaan. Sintesa kolagen yang telah dimulai sejak fase proliferasi akan dilanjutkan pada fase maturasi. (Syehaceh, 2008).

Pada hasil penelitian didapatkan peningkatan persentase penyembuhan luka dipengamatan hari ke 1, 3, 5, 7, 14, dan 21 pada 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. (Subandi *et al*. 2014). 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. (Munim, 2011).

Presentase penyembuhan luka paling tinggi terdapat dalam kelompok dosis 400, disusul kelompok dosis 200 dan 100. Hal ini diperkuat melalui analisis statistik dimana didapat nilai  $p < 0,05$ , 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. Mekanisme flavonoid sebagai antiinflamasi yaitu dengan merangsang sel-sel seperti makrofag untuk menghasilkan *growth factor* dan sitokin seperti *EGF*, *TGF- $\beta$* , *IL-1*, *IL-4*, *IL-8*. *TGF- $\beta$*  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 (Hidayat, 2013).

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 (Subandi et al. 2014). 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- $\beta$*  dan *EGF*, pengiriman oksigen, aktivitas permulaan proteolitik dan pengiriman nutrisi yang lebih cepat. (Nurdiana et al, 2008).

Pada hasil penelitian terhadap kadar gula darah didapatkan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok dosis sama-sama tidak menunjukkan hasil yang bermakna. Hal ini diperkuat dengan analisa statistik dimana didapat



untuk nilai  $p > 0,05$ , 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. (Arunachalam dan Thangaraj, 2012). 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 (Cyntia, 2012).

Dalam penelitian mengenai penyembuhan luka dan kadar gula ini memiliki banyak kekurangan. Pada penyembuhan luka peneliti tidak meneliti sampai pada fase penyembuhan luka terakhir yaitu fase remodelling. Penelitian hanya pada fase inflamasi dan proliferasi saja dengan jangka waktu 21 hari. Sedangkan untuk kadar gula darah sendiri, peneliti hanya memberikan ekstrak secara topikal saja, sehingga hasil yang didapat sangat tidak signifikan.

## BAB 5

### PENUTUP

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemberian ekstrak Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) secara topikal dengan dosis 100 mg, 200 mg dan 400 mg memiliki efek penyembuhan luka pada tikus yang dibuat hiperglikemi. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok dosis, dilihat dari hari ke 1 hingga hari ke 21. Dosis 400 mg memiliki pengaruh lebih baik terhadap peningkatan persentase penyembuhan luka dibandingkan dosis 100 mg dan 200 mg pada pengamatan hari ke 1, 3, 5, 7, 14 dan 21.
2. Untuk pengaruhnya terhadap kadar gula tidak menunjukkan hasil yang signifikan, baik terhadap dosis 100 mg, 200 mg, maupun 400 mg.

#### 5.2 Saran

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian ekstrak Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) secara topikal terhadap penyembuhan luka diabetik hingga fase remodelling.
- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian ekstrak Bidara Upas (*Merremia mammosa* (Lour)) terhadap kadar gula bukan hanya pemberian secara topikal tapi bisa dengan metode pemberian lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alhidayah, Hafizh Fadil. 2014. Gambaran Penyembuhan Luka Diabetes Melitus Dengan Vitamin C Dosis Tinggi Dan Kompres Metronidazol. *Skripsi*. STIKES Cut Nyak Dhien Langsa.
- Anonim. 2003. The Phases Of Cutaneous Wound Healing. [serial online] [http://www.pilonidal.org/assets/pdf/phase\\_healing.pdf](http://www.pilonidal.org/assets/pdf/phase_healing.pdf) [10 Maret 2015]
- Arunachalam, Karuppusamy., & Parimelazhagan, Thangaraj. 2012. Antidiabetic activity of aqueous root extract of *Merremia tridentata* (L.) Hall. f. in streptozotocin-induced-diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 10 : 175-179.
- Aulia, Nanang Fitra. 2008. Pola Kuman Aerob dan Sensitifitas Pada Gangren Diabetik. *Tesis*. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
- Bidkar, A.A. 2009. Phytochemical and pharmacological investigation of extract of *Merremia tridentata* (Linn). *Journal of Natural Remedies* 9 : 79-84.
- Braslasu, Elena Daniela. 2007. Normal Blood Glucose In White Wistar Rat And Its Change Following Anesthesia. *Journal Lucrari Stiintifice Medicina Veterinara* 40 : 121.
- Cyntia Yogya Astuti, Victoria. 2012. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus*) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Dewi, Alifah Purwaningsih. 2014. Gambaran Penyembuhan Luka Diabetes Melitus Dengan Gel *Nigella sativa* 30 % Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran dan Ilmu-Ilmu Kesehatan Universitas Jendral Soedirman.

- Dirgantara, Anggi Anggian. 2013. Penatalaksanaan Ulkus Diabetikum di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Periode Januari 2008 – Desember 2012. *Referat*. Purwokerto : SMF Ilmu Bedah RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo.
- EWMA. 2013. EWMA Document Debridement. [serial online] [http://ewma.org/fileadmin/user\\_upload/EWMA/pdf/EWMA\\_Projects/Debridement/EWMA\\_Debridement\\_Document\\_JWCfinal.pdf](http://ewma.org/fileadmin/user_upload/EWMA/pdf/EWMA_Projects/Debridement/EWMA_Debridement_Document_JWCfinal.pdf) [28 Maret 2015]
- Farizal, Jon. 2012. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Bidara Upas (*Merremia mammosa*) Terhadap Proliferasi Limfosit Dan Produksi Roi Makrofag Studi Eksperimental Infeksi *Salmonella Typhimurium* pada Mencit Balb/C. *Masters thesis*. Semarang: Diponegoro University.
- Harborne, J.B. Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan Edisi 2. Terjemahan oleh Kosasih Padmawinata dan Iwang Soediro. 1987. Bandung : ITB Press.
- Hidayat, T.S.N. 2013. Peran Topikal Ekstrak Gel Aloe Vera Pada Penyembuhan Luka Bakar Derajat Dua Dalam. *Skripsi*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Jadhav, Ramulu., & Puchchakayala, Goverdhan. 2012. Hypoglycemic And Antidiabetic Activity Of Flavonoids: Boswellic Acid, Ellagic Acid, Quercetin, Rutin On Streptozotocin-Nicotinamide Induced Type 2 Diabetic Rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science* 4 : 175-179.
- Jain, Chitra. 2014. Anti-diabetic potential of flavonoids and other crude extracts of stem bark of *Mangifera indica* Linn: A comparative study. *Journal of Scientific and Innovative Research* 3 : 2
- Kamalutheen, M., Gopalakrishnan, S., Ismail, Syed. 2009. Anti-inflammatory and Anti-arthritic Activities of *Merremia tridentata* (L.) Hall. f. *Journal of chemistry* 3 : 944.
- Kruse, Ingrid & Edelman. Steven. 2006. Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Clinical Diabetes Journal* 24 : 91-93.

- KS, Indranila dan Puspito, Lukitaning. 2012. Akurasi Carik Celup Pada Proteinuria Dan Glukosuria Dibandingkan Dengan Metode Standard. *Jurnal Molluca Medica* 5 (1) : 19-23.
- Kustarini, Indranilla., Sinto dewi, Sri., dan Pawitra M, Ika. 2012. Efek Ekstrak Etanol Morinda Citrifolia L (Mengkudu) terhadap Kadar Gula Darah, Jumlah Neutrofil, dan Fibronektin Glomerulus Tikus Diabete Melitus. *Jurnal Media Medika Indonesia* 6 : 1-5.
- Lenzen, Sigurd. 2008. Oxidative Stress: The Vulnerable B Cell. *Biochemichal Society Transaction Journal* 36 : 343-347.
- Lynda, Hariani dan Perdanakusuma, David. 2006. Perawatan Ulkus Diabetes. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
- Margolis, David J., Kantor, Jonathan., Berlin, Jesse A. 1999. Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers Receiving Standart Treatment. *Journal Diabetes Care* 22 (5) : 692-695.
- Mun'im, Abdul., Azizahwati., Fimani, Ayu. 2011. Wound healing effect of sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) leaves infusion topically on experimental diabetics rats. *Jurnal Bahan Alam Indonesia*, akan dipublikasikan.
- Nurdiana, Hariyanto P., dan Musfirah. 2008. Perbedaan Kecepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat Dua Antara Perawatan Luka Menggunakan Virgin Coconut Oil (*Cocos nuscifera*) dan Normal Salin Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar. *Skripsi*. Malang : Universitas Brawijaya.
- Pereira, Danielle Fontana. 2011. Effects of flavonoids on  $\alpha$ -glucosidase activity: Potential targets for glucose homeostasis. [serial online] [www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007\(11\)00045-1/fulltext](http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007(11)00045-1/fulltext) [12 Februari 2015]
- Salma, Nafila. Antihyperglykemic Ekstrak Tumbuhan Suruhan terhadap Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. FMIPA Universitas Sam Ratulangi

- Sato S, Yamate J, Hori Y, Hatai A, Nozava M, & Sagai M. 2005. Protective effect of polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) seed coat on the renal cortex in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr. Biochem* 16 :547-553
- Smeltzer, Suzanne C dan Bare, Brenda G. Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner dan Suddarth Edisi 8. Terjemahan oleh Agung Waluyo dkk. 2002. Jakarta : EGC.
- Subandi., Rini, I.K., 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. *Journal University Of Brawijawa*, didaftarkan untuk dipublikasikan.
- Sudoyo, Ari W. Dkk. 2009. Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. Interna Publishing: Jakarta.
- Suryadi, Iwan Antara., Asmarajaya, AAGN., dan Maliawan, Sri. 2004. Proses penyembuhan dan penangan luka. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar.
- Syehaceh. 2008. Proses Penyembuhan Luka. [serial online] <https://syehaceh.wordpress.com/2008/05/13/proses-penyembuhan-luka/> [8 April 2015].
- Szkudelski, T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiological Research Journal* 50 (6) : 537-546.
- Tarigan, Rosina dan Pemila, Uke. 2007. *Perawatan Luka Moist Wound Healing*. Depok: Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia.
- Tim Cushnie, T.P. & J.Lamb, Andrew. 2005. *Antimicrobial activity of flavonoids*. *International Journal of Antimicrobial Agent* 26 : 343-356.

- Veres Balazs. 2012. Anti-inflammatory Role of Natural Polyphenol and Their Degradation Product, Severe Sepsis and Septic Shock – Understanding a Serious Killer. Dr Ricardo Fernandez. [serial online] <http://www.intechopen.com/books/severe-sepsis-and-septic-shock-understanding-a-serious-killer/anti-inflammatory-role-of-natural-polyphenolic-compounds> [22 Februari 2015].
- Wayan Kardika, I.B., Herawati, Sianny., dan Yasa, Sutirta. 2013. Preanalitik dan Interpretasi Glukosa Darah Untuk Diagnosis Diabetes Melitus. Bagian Patologi Klinik FK UNUD Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah.
- Wild, Roglic, Green, Sicree, King. 2004. Global Prevalence of Diabetetes (Estimates for the year 2000 and projections for 2030). *Journal Diabetes Care* 27 (5) : 1047-1053.
- Winarsih, W., Wientarsih, I., dan Sutardi, L.N. 2012. Aktivitas Salep Rimpang Kunyit dalam Proses Persembuhan Luka pada Mencit yang Diinduksi Diabetes. *Jurnal Veteriner* 13: 242-250.

**LAMPIRAN A : ANALISIS DATA LUAS LUKA PADA SEMUA KELOMPOK DI HARI KE 1, 3, 5, 7, 14, DAN 21**

**UJI KRUSKAL WALLIS KELOMPOK HARI KE 1**

Kelompok	N	Mean Rank
kontrol negatif	5	3,90
Dosis 100	5	11,20
Dosis 200	5	12,50
Dosis 400	5	14,40
Total	20	

	H1
Chi-Square	9,058
df	3
Asymp. Sig.	,029

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

**Mann-Whitney Test**

***KELOMPOK P1 - P2***

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H1	kontrol negatif	5	3,50	17,50
	Dosis 100	5	7,50	37,50
	Total	10		

	H1
Mann-Whitney U	2,500
Wilcoxon W	17,500
Z	-2,102
Asymp. Sig. (2-tailed)	,036
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,032 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.



**KELOMPOK P1 – P3**

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H1	kontrol negatif	5	3,20	16,00
	Dosis 200	5	7,80	39,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H1
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	16,000
Z	-2,410
Asymp. Sig. (2-tailed)	,016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,016 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P1 – P4**

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H1	kontrol negatif	5	3,20	16,00
	Dosis 400	5	7,80	39,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H1
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	16,000
Z	-2,410
Asymp. Sig. (2-tailed)	,016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,016 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2 – P3****Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H1	Dosis 100	5	5,10	25,50
	Dosis 200	5	5,90	29,50
	Total	10		

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

	H1
Mann-Whitney U	10,500
Wilcoxon W	25,500
Z	-,419
Asymp. Sig. (2-tailed)	,675
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,690 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2 – P4****Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H1	Dosis 100	5	4,60	23,00
	Dosis 400	5	6,40	32,00
	Total	10		

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

	H1
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	23,000
Z	-,940
Asymp. Sig. (2-tailed)	,347
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,421 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P3 – P4**

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H1	Dosis 200	5	4,80	24,00
	Dosis 400	5	6,20	31,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H1
Mann-Whitney U	9,000
Wilcoxon W	24,000
Z	-,731
Asymp. Sig. (2-tailed)	,465
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,548 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**UJI KRUSKAL WALLIS PADA KELOMPOK HARI KE 3**

	Kelompok	N	Mean Rank
H3	kontrol negatif	5	4,00
	Dosis 100	5	7,00
	Dosis 200	5	13,80
	Dosis 400	5	17,20
	Total	20	

	H3
Chi-Square	15,754
df	3
Asymp. Sig.	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

**Mann-Whitney Test**

***KELOMPOK P1-P2***

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H3	kontrol negatif	5	4,00	20,00
	Dosis 100	5	7,00	35,00
	Total	10		

	H3
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	20,000
Z	-1,567
Asymp. Sig. (2-tailed)	,117
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,151 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

***KELOMPOK P1-P3***

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H3	kontrol negatif	5	3,00	15,00
	Dosis 200	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H3
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

***KELOMPOK P1-P4***

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H3	kontrol negatif	5	3,00	15,00
	Dosis 400	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H3
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2-P3**

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H3	Dosis 100	5	3,00	15,00
	Dosis 200	5	8,00	40,00
	Total	10		

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

	H3
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2-P4**

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H3	Dosis 100	5	3,00	15,00
	Dosis 400	5	8,00	40,00
	Total	10		

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

	H3
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

***KELOMPOK P3-P4***

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H3	Dosis 200	5	3,80	19,00
	Dosis 400	5	7,20	36,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H3
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	19,000
Z	-1,776
Asymp. Sig. (2-tailed)	,076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,095 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**UJI ANOVA PADA KELOMPOK HARI KE 5****Tests of Normality**

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
H5	kontrol negatif	,207	5	,200 <sup>*</sup>	,890	5	,358
	Dosis 100	,291	5	,193	,857	5	,218
	Dosis 200	,294	5	,184	,884	5	,328
	Dosis 400	,269	5	,200 <sup>*</sup>	,879	5	,306

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

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

H5

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,150	3	16	,054

**ANOVA**

H5

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,240	3	,080	16,926	,000
Within Groups	,076	16	,005		
Total	,316	19			



## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: H5

LSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	Dosis 100	-,2365000*	,0434828	,000	-,328679	-,144321
	Dosis 200	-,2350000*	,0434828	,000	-,327179	-,142821
	Dosis 400	-,2780000*	,0434828	,000	-,370179	-,185821
Dosis 100	kontrol negatif	,2365000*	,0434828	,000	,144321	,328679
	Dosis 200	,0015000	,0434828	,973	-,090679	,093679
	Dosis 400	-,0415000	,0434828	,354	-,133679	,050679
Dosis 200	kontrol negatif	,2350000*	,0434828	,000	,142821	,327179
	Dosis 100	-,0015000	,0434828	,973	-,093679	,090679
	Dosis 400	-,0430000	,0434828	,337	-,135179	,049179
Dosis 400	kontrol negatif	,2780000*	,0434828	,000	,185821	,370179
	Dosis 100	,0415000	,0434828	,354	-,050679	,133679
	Dosis 200	,0430000	,0434828	,337	-,049179	,135179

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**UJI KRUSKAL WALLIS KELOMPOK HARI KE 7**

**Kruskal-Wallis Test**

	Kelompok	N	Mean Rank
H7	kontrol negatif	5	3,00
	Dosis 100	5	9,50
	Dosis 200	5	12,30
	Dosis 400	5	17,20
	Total	20	

	H7
Chi-Square	15,066
df	3
Asymp. Sig.	,002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

**Mann-Whitney Test**

***KELOMPOK P1-P2***

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H7	kontrol negatif	5	3,00	15,00
	Dosis 100	5	8,00	40,00
	Total	10		

	H7
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

***KELOMPOK P1-P3***

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H7	kontrol negatif	5	3,00	15,00
	Dosis 200	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H7
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

***KELOMPOK P1-P4***

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H7	kontrol negatif	5	3,00	15,00
	Dosis 400	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H7
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2-P3**

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H7	Dosis 100	5	4,50	22,50
	Dosis 200	5	6,50	32,50
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H7
Mann-Whitney U	7,500
Wilcoxon W	22,500
Z	-1,048
Asymp. Sig. (2-tailed)	,295
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,310 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2-P4**

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H7	Dosis 100	5	3,00	15,00
	Dosis 400	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H7
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P3-P4**

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H7	Dosis 200	5	3,80	19,00
	Dosis 400	5	7,20	36,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H7
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	19,000
Z	-1,776
Asymp. Sig. (2-tailed)	,076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,095 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**UJI KRUSKAL WALLIS KELOMPOK HARI KE 14**

**Kruskal-Wallis Test**

Ranks				Test Statistics <sup>a,b</sup>	
	Kelompok	N	Mean Rank		H14
H14	kontrol negatif	5	3,00	Chi-Square	13,126
	Dosis 100	5	10,00	df	3
	Dosis 200	5	13,20	Asymp. Sig.	,004
	Dosis 400	5	15,80		
	Total	20			

a. Kruskal Wallis Test  
b. Grouping Variable: Kelompok

**Mann-Whitney Test**

***KELOMPOK P1-P2***

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H14	kontrol negatif	5	3,00	15,00
	Dosis 100	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H14
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

***KELOMPOK P1-P3***

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	kontrol negatif	5	3,00	15,00
H14	Dosis 200	5	8,00	40,00
	Total	10		

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

	H14
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

***KELOMPOK P1-P4***

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
	kontrol negatif	5	3,00	15,00
H14	Dosis 400	5	8,00	40,00
	Total	10		

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

	H14
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2-P3**

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H14	Dosis 100	5	4,00	20,00
	Dosis 200	5	7,00	35,00
	Total	10		

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

	H14
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	20,000
Z	-1,567
Asymp. Sig. (2-tailed)	,117
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,151 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**KELOMPOK P2-P4**

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H14	Dosis 100	5	4,00	20,00
	Dosis 400	5	7,00	35,00
	Total	10		

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

	H14
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	20,000
Z	-1,567
Asymp. Sig. (2-tailed)	,117
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,151 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.



**KELOMPOK P3-P4**

Ranks				
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
H14	Dosis 200	5	4,20	21,00
	Dosis 400	5	6,80	34,00
	Total	10		

Test Statistics <sup>a</sup>	
	H14
Mann-Whitney U	6,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-1,358
Asymp. Sig. (2-tailed)	,175
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,222 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

**UJI ANOVA KELOMPOK HARI KE 21****Tests of Normality**

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
H21	kontrol negatif	,223	5	,200 <sup>*</sup>	,889	5	,350
	Dosis 100	,212	5	,200 <sup>*</sup>	,954	5	,766
	Dosis 200	,221	5	,200 <sup>*</sup>	,926	5	,572
	Dosis 400	,351	5	,043	,833	5	,148

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

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

H21

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,173	3	16	,131

**ANOVA**

H21

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,035	3	,012	10,725	,000
Within Groups	,018	16	,001		
Total	,053	19			

## Post Hoc Tests

### Multiple Comparisons

Dependent Variable: H21

LSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol negatif	Dosis 100	-,080000*	,0209404	,002	-,124392	-,035608
	Dosis 200	-,0955000*	,0209404	,000	-,139892	-,051108
	Dosis 400	-,1075000*	,0209404	,000	-,151892	-,063108
Dosis 100	kontrol negatif	,0800000*	,0209404	,002	,035608	,124392
	Dosis 200	-,0155000	,0209404	,470	-,059892	,028892
	Dosis 400	-,0275000	,0209404	,208	-,071892	,016892
Dosis 200	kontrol negatif	,0955000*	,0209404	,000	,051108	,139892
	Dosis 100	,0155000	,0209404	,470	-,028892	,059892
	Dosis 400	-,0120000	,0209404	,575	-,056392	,032392
Dosis 400	kontrol negatif	,1075000*	,0209404	,000	,063108	,151892
	Dosis 100	,0275000	,0209404	,208	-,016892	,071892
	Dosis 200	,0120000	,0209404	,575	-,032392	,056392

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**LAMPIRAN B : ANALISIS DATA KADAR GULA DARAH PADA SEMUA KELOMPOK DI HARI KE 1, 3, 5, 7, 14, DAN 21**

**UJI ANOVA KELOMPOK HARI KE 1**

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KDH1	kontrol negatif	,279	5	,200 <sup>+</sup>	,810	5	,098
	Dosis 100	,227	5	,200 <sup>+</sup>	,922	5	,542
	Dosis 200	,226	5	,200 <sup>+</sup>	,962	5	,823
	Dosis 400	,200	5	,200 <sup>+</sup>	,974	5	,900

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

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

KDH1

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,915	3	16	,456

**ANOVA**

KDH1

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	25394,550	3	8464,850	3,227	,051
Within Groups	41974,000	16	2623,375		
Total	67368,550	19			

**UJI ANOVA KELOMPOK HARI KE 3****Tests of Normality**

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KDH3	kontrol negatif	,267	5	,200 <sup>*</sup>	,949	5	,727
	Dosis 100	,264	5	,200 <sup>*</sup>	,828	5	,134
	Dosis 200	,162	5	,200 <sup>*</sup>	,983	5	,950
	Dosis 400	,217	5	,200 <sup>*</sup>	,890	5	,359

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

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

KDH3

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,393	3	16	,281

**ANOVA**

KDH3

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10048,550	3	3349,517	1,215	,336
Within Groups	44118,000	16	2757,375		
Total	54166,550	19			

**UJI ANOVA KELOMPOK HARI KE 5****Tests of Normality**

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KDH5	kontrol negatif	,279	5	,200 <sup>*</sup>	,911	5	,472
	Dosis 100	,228	5	,200 <sup>*</sup>	,876	5	,292
	Dosis 200	,193	5	,200 <sup>*</sup>	,947	5	,716
	Dosis 400	,186	5	,200 <sup>*</sup>	,961	5	,818

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

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

KDH5

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,934	3	16	,447

**ANOVA**

KDH5

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	15337,750	3	5112,583	2,309	,115
Within Groups	35434,000	16	2214,625		
Total	50771,750	19			

**UJI KRUSKAL WALLIS KELOMPOK HARI KE 7****Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank
KDH7	kontrol negatif	5	14,00
	Dosis 100	5	8,10
	Dosis 200	5	8,70
	Dosis 400	5	11,20
	Total	20	

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

	KDH7
Chi-Square	3,108
df	3
Asymp. Sig.	,375

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok

**UJI ANOVA KELOMPOK HARI KE 14****Tests of Normality**

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KDH14	kontrol negatif	,284	5	,200*	,803	5	,085
	Dosis 100	,285	5	,200*	,898	5	,399
	Dosis 200	,237	5	,200*	,933	5	,617
	Dosis 400	,248	5	,200*	,924	5	,554

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

a. Lilliefors Significance Correction

**Test of Homogeneity of Variances**

KDH14

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,225	3	16	,125

**ANOVA**

KDH14

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	20602,950	3	6867,650	3,189	,052
Within Groups	34452,000	16	2153,250		
Total	55054,950	19			



**UJI KRUSKAL WALLIS KELOMPOK HARI KE 21****Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

	Kelompok	N	Mean Rank
KDH21	kontrol negatif	5	13,60
	Dosis 100	5	10,40
	Dosis 200	5	7,80
	Dosis 400	5	10,20
	Total	20	

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

	KDH21
Chi-Square	2,429
df	3
Asymp. Sig.	,488

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Kelompok

**LAMPIRAN C : DOKUMENTASI PENELITIAN**



Pencampuran ekstrak dengan etanol



Ekstrak Umbi Bidara Upas



Pembuatan Luka Insisi Ukuran 2x2 cm



Luka Insisi 2x2 cm



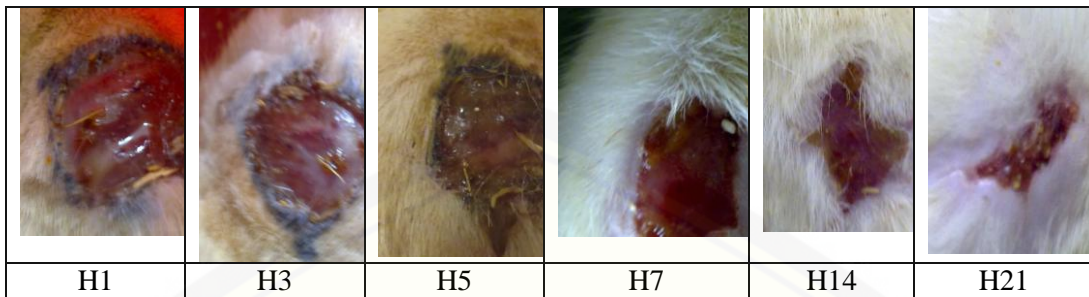
Kertas bening dan kertas mm untuk pengukuran luas luka



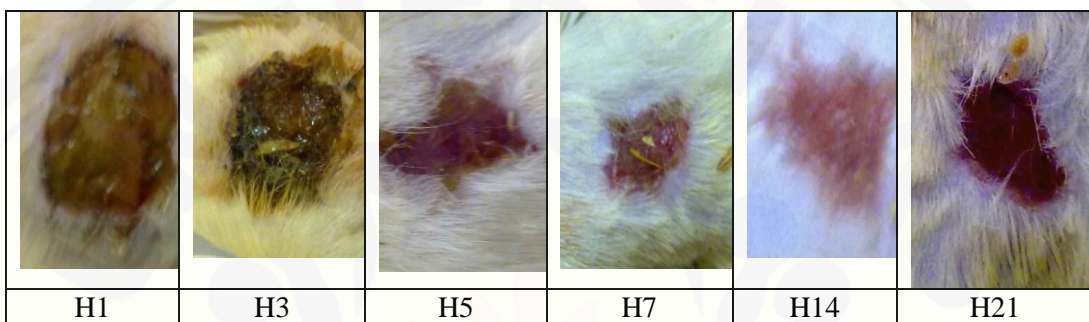
Pengukuran dan Pencatatan Kadar Glukosa Darah Tikus



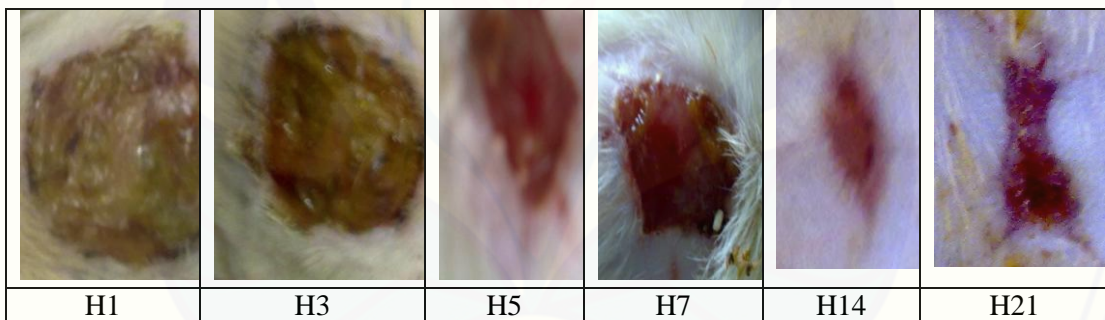
Perubahan Luas Luka Pada Semua Kelompok



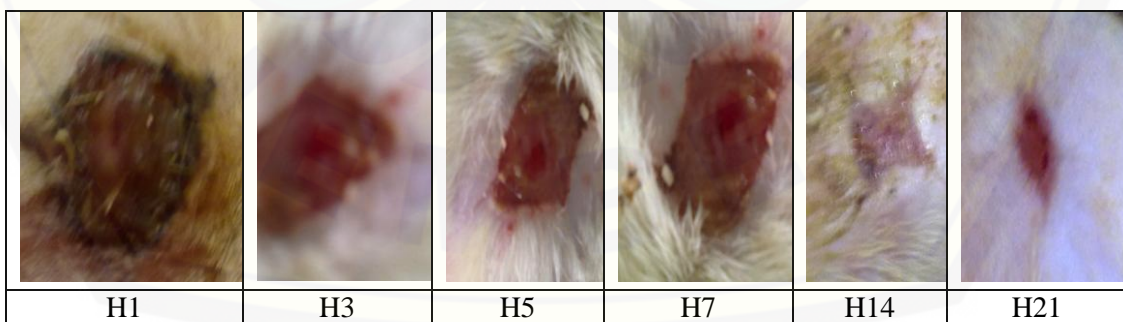
KONTROL NEGATIF



DOSIS 100



DOSIS 200



DOSIS 400

## LAMPIRAN D : PERIJINAN KOMISI ETIK



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN

UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :  
fk\_unej@telkom.net

**KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK**

ETHICAL APPROVA

Nomor : 590 /H25.1.11/KE/2015

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :*

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK UMBI BIDARA UPAS (*Merremia mammosa(Lour)*) SECARA TOPIKAL TERHADAP KADAR GULA DAN LUAS PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS WISTAR JANTAN HIPERGLIKEMI**

Nama Peneliti Utama : I Gede Prima Julianto (NIM. 112010101070)  
*Name of the principal investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember  
*Name of institution*

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.  
*And approved the above mentioned proposal.*



11 Maret 2015

dr. Rini Riyanti, Sp.PK

**Tanggapan Anggota Komisi Etik**

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

- Pemilihan, perawatan, perlakuan dan pemukiman hewan coba sesuai dengan pedoman etik penelitian kesehatan.
- Mohon diperhatikan kontrol kualitas pemeliharaan kadar glukosa.

