

KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL EKSTRAK ETANOL
DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica* (L.) Urban) TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIINDUKSI STZ (*Streptozotocin*)**



KKA
KK
FK.PD.56/16
Dew
P

Penulis

I Dewa Ayu Sudiari Dewi

NIM. 011311133082

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2016

KARYA TULIS ILMIAH

PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL EKSTRAK ETANOL
DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica* (L.) Urban) TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIINDUKSI STZ (*Streptozotocin*)



Penulis

I Dewa Ayu Sudiari Dewi

NIM. 011311133082

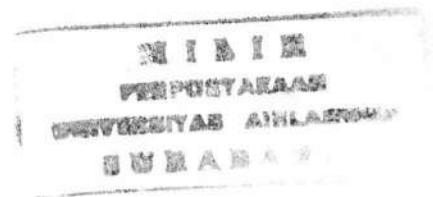
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

2016

**PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL EKSTRAK ETANOL
DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica* (L.) Urban) TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIINDUKSI STZ (*Streptozotocin*)**

Karya tulis ilmiah ini disusun
untuk memenuhi persyaratan Modul Penelitian dan
kelulusan yudisium Sub Program III
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis
I Dewa Ayu Sudiari Dewi
NIM: 011311133082



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2016

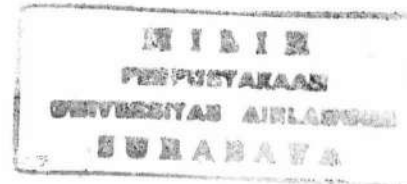
Karya tulis ilmiah ini telah disetujui untuk diujikan,

Pembimbing I,

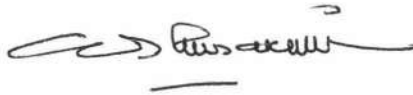


(Nurawati Fatimah, dr., M.Si)

NIP. 19800817 200801 2 016



Pembimbing II,



(Sutji Kuswarini, dr., M.Kes)

NIP. 195007301984032001

Telah disetujui pada

Tanggal 24 Oktober 2016

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

**Karya Tulis Ilmiah Ini Diuji dan Dinilai oleh Panitia Penguji pada
Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas**

Airlangga

Pada tanggal 24 Oktober 2016

Panitia Penguji,

Ketua Penguji : Danti Nur Indiasuti, dr., M.Ked

Anggota Penguji :

1. Nurmawati Fatimah, dr., M.Si
2. Sutji Kuswarini, dr., M.Kes



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya tulis ilmiah yang berjudul **PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL EKSTRAK ETANOL DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica* (L.) Urban) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIINDUKSI STZ (*Streptozotocin*)** ini untuk memenuhi persyaratan modul penelitian dan kelulusan yudisium Sub Program III dalam program studi S-1 Pendidikan Dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari beberapa pihak sehingga menjadi lebih sempurna. Oleh karena itu, penulis menyampaikan penghargaan dan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Nurmawati Fatimah, dr., M.Si selaku dosen pembimbing pertama yang berjasa besar dalam membimbing, mengarahkan serta memberikan dorongan kepada penulis dengan sabar dan tulus ikhlas dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
2. Sutji Kuswarini, dr., M.Kes selaku dosen pembimbing kedua yang berjasa besar dalam membimbing, mengarahkan serta memberikan dorongan kepada penulis dengan sabar dan tulus ikhlas dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
3. Khairul Purba. dr, dan Bapak Putu Sampurna yang berjasa dalam membimbing analisis statistik karya tulis ilmiah.
4. Bapak I Dewa Gede Sumantra S.Pd. dan Ibu I Gusti Ayu Sumetri, S.Pd.AUD, orang tua yang secara luar biasa memberikan kasih sayang, restu serta dukungan baik moril maupun dukungan lain kepada penulis dalam menyelesaikan Karya tulis ilmiah.

5. Bapak Didik Aristianto dan Bapak Djoko Widodo dalam membantu proses pembuatan ekstrak, pembuatan gel dan merawat hewan coba dalam penelitian karya tulis ilmiah ini.
6. Teman-teman program studi S-1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2013 yang bersama-sama menjalankan penelitian dalam berbagai bidang berbeda.
7. Semua pihak selain di atas yang membantu dalam menyelesaikan penulisan karya tulis ilmiah ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan karunia-Nya yang luar biasa sebagai balasan atas bantuan dalam bentuk apapun sehingga penulisan karya tulis ilmiah ini dapat diselesaikan oleh penulis. Tak lupa, semoga penelitian yang telah dilaksanakan ini dapat memberikan manfaat bagi masyarakat dan ilmu pengetahuan khususnya kedokteran serta ilmu kesehatan program studi lain.

Penulis

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dengan cukup atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. DM dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi salah satunya adalah diabetik neuropati yang dapat menyebabkan terjadinya luka terutama pada kaki penderita. Terapi luka DM dengan obat sintesis masih belum sesuai dengan yang diharapkan. Obat sintesis yang biasa digunakan secara topikal mengandung antiseptik dan antibiotik yang hanya mengatasi masalah infeksi. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) telah diteliti mempunyai aktivitas terhadap penyembuhan luka melalui beberapa mekanisme seperti menstimulasi sintesis kolagen, merangsang proliferasi fibroblas, antiulkus, antibakteri dan antioksidan. Sediaan farmasi yang sering digunakan untuk penyembuhan luka dengan konsep *moist wound* adalah gel.

Tujuan Penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian topikal gel ekstrak etanol daun pegagan terhadap penyembuhan luka tikus putih jantan yang diinduksi STZ. Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian eksperimen. Penilaian kesembuhan luka dilakukan secara pengamatan makroskopis dengan membandingkan kesembuhan luka antara kontrol (tidak diobati) dengan kelompok perlakuan yang menggunakan gel ekstrak etanol daun pegagan dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%. Penilaian proses penyembuhan luka dilakukan uji parametrik *Oneway-ANOVA*.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa gel ekstrak etanol daun pegagan berpengaruh sangat signifikan $<0,01$ terhadap penyembuhan panjang luka pada hari ke-4, 7, 11, dan 14. Normal saline tidak dapat memberikan prognosis penyembuhan luka yang baik karena pada kelompok kontrol yang diberikan normal saline hanya mampu menghasilkan persentase kontraksi luka yang rendah pada fase proliferasi.

Kata kunci : Gel ekstrak etanol, Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), Penyembuhan luka, Tikus putih jantan, STZ (*Streptozotocin*)



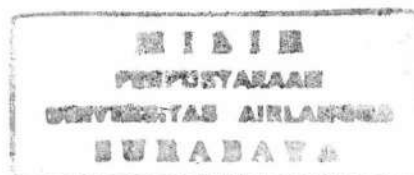
ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body can not effectively use the insulin that is produced. DM can cause various complications one of them is diabetic neuropathy that can cause injury, especially in the feet of patients. DM wound therapy with synthetic drugs is still not as expected. Synthetic drugs commonly used topically containing antiseptics and antibiotics are only solve the problem of infection. Gotu kola (*Centella asiatica* (L.) Urban) has been observed to have activity against wound healing through multiple mechanisms such as stimulating the synthesis of collagen, stimulate the proliferation of fibroblasts, antiulcer, antibacterial and antioxidant. Pharmaceutical preparations are often used for wound healing with the concept moist wound is gel.

The purpose of this study was to determine the effect of topical gel ethanol extract of Gotu kola (*Centella asiatica* (L.) Urban) leaf on wound healing white male rat induced by STZ. This type of research is experimental research. Rate healing wounds using macroscopic observation by comparing the healing of wounds between the control (untreated) with group treatment using ethanol gel gotu kola leaf extract at a concentration of 2.5%, 5% and 10%. Assessment of wound healing process using parametric tests Oneway-ANOVA.

Based on research conducted, it can be concluded that gotu kola extract gel very significant influence <0.01 against the long healing wounds on days 4, 7, 11, and 14. Normal saline can not give a good prognosis for healing wounds because in the control group given normal saline only capable of producing a low percentage of wound contraction in the proliferative phase.

Keywords : Gel ethanol extract, Gotu kola (*Centella asiatica* (L.) Urban), Wound healing, White male rat, STZ (*Streptozotocin*)



DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Halaman Prasyarat Gelar	iii
Halaman Pengesahan	iv
Halaman Penetapan Panitia Penguji	v
Ucapan Terima Kasih	vi
Abstrak	viii
Abstract	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Subjek Penelitian	4
1.4.2 Manfaat untuk Masyarakat	4
1.4.3 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan	4
1.5. Risiko Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Diabetes melitus	5
2.1.1 Definisi Diabetes Melitus	5
2.1.2 Tipe Diabetes Melitus	5
2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus	7
2.1.4 Komplikasi Diabetes Melitus	8
2.1.5 Obat untuk Diabetes Melitus	9



2.2. Luka	11
2.3. Kulit	12
2.4. Proses Penyembuhan Luka	15
2.5. Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban)	17
2.6. Tikus Putih	23
2.7. STZ (<i>Streptozocin</i>)	25
2.8. Gel	25
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1. Kerangka Konsep Penelitian	26
3.2. Penjelasan Kerangka Konsep	27
3.3. Hipotesis Penelitian	27
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian	28
4.2. Populasi dan Sampel	29
4.3. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	30
4.4. Alat dan Bahan Penelitian	31
4.5. Jalannya Penelitian	32
4.6. Analisis Data	36
4.7. Lokasi dan Waktu Penelitian	36
BAB 5 HASIL	
5.1 Hasil Penelitian	37
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Pembahasan	42
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Simpulan	45
7.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Taksonomi Pegagan	17
Tabel 2.2 Sistem Taksonomi Tikus Putih	24
Tabel 4.1 Definisi Operasional	31
Tabel 4.2 Formula Standar Basis Gel CMC-Na	33
Tabel 4.3 Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Pegagan	33
Tabel 5.1 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus dua hari sebelum induksi STZ	37
Tabel 5.2 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus dua hari setelah induksi STZ	38
Tabel 5.3 Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus satu minggu setelah induksi STZ	38
Tabel 5.4 Perubahan Panjang Luka Tikus Putih	39
Tabel 5.5 Hasil Uji Homogenitas	41
Tabel 5.6 Hasil Uji Oneway ANOVA	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Kulit	14
Gambar 2.2 Daun Pegagan (<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban)	18
Gambar 2.3 Struktur Kimia Asiatikosida	20
Gambar 2.4 Struktur Kimia Madekasosida	21
Gambar 2.5 Struktur Kimia Asam Asiatik	21
Gambar 2.6 Tikus Putih (<i>Rattus novergicus</i>)	24
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	26
Gambar 4.1 Sistematika Uji Pengaruh Pemberian Topikal Gel Ekstrak Daun Pegagan	28
Gambar 5.1 Grafik Perubahan Panjang Luka Tikus	40

DAFTAR SINGKATAN

DM	= Diabetes melitus
STZ	= <i>Streptozotocin</i>
Riskesdas	= Riset Kesehatan Dasar
IDDM	= <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
NIDDM	= <i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
DMG	= <i>Diabetes Mellitus Gestational</i>
Depkes	= Departemen Kesehatan
EGF	= <i>Epidermal Growth Factor</i>
IGF	= <i>Insulin-like Growth Factor</i>
PDGF	= <i>Plateled Derived Growth Factor</i>
TGF- β	= <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TGF- β 1	= <i>Transforming Growth Factor-Beta 1</i>
PMN	= <i>Polymorphonuclear</i>
TBC	= <i>Tuberculosis</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
NAD ⁺	= Nikotinamida Adenina Dinukleotida
ADP	= Adenosin Difosfat
ATP	= Adenosin Trifosfat

BAB 1

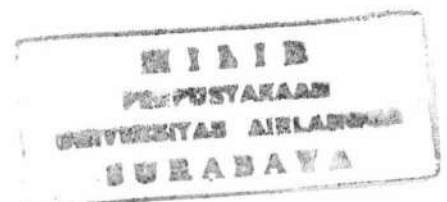
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dengan cukup atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Meningkatnya kadar gula darah atau hiperglikemia merupakan gejala umum diabetes yang tidak terkontrol dan dapat menyebabkan kerusakan yang serius terhadap sistem tubuh terutama sistem saraf dan pembuluh darah (WHO, 2009). Penyakit ini membutuhkan perhatian dan perawatan medis dalam waktu lama baik untuk mencegah komplikasi maupun perawatan sakit untuk penderita DM (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Berdasarkan studi populasi yang dilakukan Organisasi Kesehatan Dunia pada tahun 2000 melaporkan jumlah populasi Indonesia berada di posisi keempat dunia di bawah India (31,7 juta orang), Cina (20,8 juta orang), dan AS (17,7 juta orang). Secara epidemiologi, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 prevalensi DM di Indonesia mencapai 21,3 juta orang. Hasil Riskesdas tahun 2007 diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking ke-2 yaitu 14,7%. Sedangkan di daerah pedesaan, DM menduduki ranking ke-6 yaitu 5,8% (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

DM dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi, salah satunya adalah diabetik neuropati yang menyebabkan terjadinya luka terutama pada kaki penderita DM. Prevalensi luka kaki pada populasi penderita DM adalah 4-10%, kejadiannya rendah pada anak-anak (1,5-3,5%) dan tinggi pada pasien usia tua (5-10%). Dampak yang paling besar dari luka kaki pada penderita DM adalah amputasi. Luka pada kaki dan amputasi mempengaruhi kualitas hidup serta menimbulkan beban ekonomi bagi pasien. Oleh sebab itu, masalah kaki diabetik menjadi lebih menonjol dan merupakan komplikasi yang paling ditakuti (Katsilambros, *et al.*, 2003).



Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks dimana terjadi hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Mc Kay dan Miller, 2003). Luka pada DM merupakan luka yang penyembuhannya tertunda dan lama. Proses yang tertunda dapat menyebabkan resiko terjadinya infeksi menjadi lebih besar. Jika terjadi infeksi, DM berkembang menjadi gangren dan resiko amputasi menjadi lebih besar (Frykberg, *et al.*, 2000). Penyembuhan luka yang berlangsung cepat akan lebih baik bagi penderita DM.

Terapi luka DM dengan obat sintesis masih belum sesuai dengan yang diharapkan. Obat sintesis yang biasa digunakan secara topikal mengandung antiseptik dan antibiotik yang hanya mengatasi masalah infeksi (Frykberg, *et al.*, 2000). Demikian pula halnya, obat-obatan sintesis di pasaran harganya tidak terjangkau oleh pendapatan masyarakat yang cenderung membuat masyarakat tidak melakukan pengobatan lebih lanjut. Hal tersebut tentu berdampak pada kesehatan masyarakat itu sendiri, dan akan menuju penyakit yang lebih kronis. Oleh sebab itu banyak dilakukan penelitian terhadap obat herbal yang dapat digunakan untuk penyembuhan luka. Penelitian tentang tanaman yang dapat mempercepat penyembuhan luka yaitu *Garcinia mangostana* Linn (Rathi, *et al.*, 2006), *Centella asiatica* (L.) Urban (Kusumawati, 2007; Hong, 2005), *Piper betle* Linn (Keat, *et al.*, 2010), dan *Piper cr. Fragile*, Benth. (Fimani dan Astuti, 2010).

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) telah diteliti mempunyai aktivitas terhadap penyembuhan luka yang baik. Aktivitas tersebut terjadi melalui beberapa mekanisme seperti menstimulasi sintesis kolagen (Zheng, 2007), meningkatkan sekresi kolagen (Zheng, 2007), merangsang proliferasi fibroblas (Kusumawati, 2007), dan aktivitas antiulkus (Abdulla, 2010). Selain itu, pegagan juga mempunyai aktivitas antibakteri (Oyedeki dan Afolayan, 2005) dan antioksidan (Pittela, *et al.*, 2009).

Berdasarkan studi pendahuluan yang telah dilakukan menggunakan sediaan minyak, diketahui bahwa sediaan minyak kurang efektif karena minyak yang telah diolesi pada luka merembes ke daerah lain di sekitar

luka sehingga balutan yang digunakan menjadi sulit melekat untuk menutupi luka. Perawatan luka didesain untuk menciptakan suasana yang lembab guna mendukung penyembuhan luka. Sediaan farmasi yang sering digunakan untuk penyembuhan luka dengan konsep *moist wound* adalah gel. Mekanisme kondisi lembab membantu proses penyembuhan luka melalui jalur fibrinolisis, angiogenesis, pembentukan *growth factor*, dan stimulasi sel aktif (Bryan, 2004). Melihat kondisi tersebut, peneliti memodifikasi sediaan minyak menjadi sediaan gel. Sediaan gel diketahui lebih efisien digunakan untuk luka karena tidak lengket, mudah menyebar, dan mudah dibersihkan (Mohamed, 2004).

1.2 Rumusan Masalah

Tanaman pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) memiliki kandungan yang bermanfaat dalam proses pengobatan luka. Salah satu kandungannya yaitu menstimulasi sintesis kolagen (Zheng, 2007), merangsang proliferasi fibroblas (Kusumawati, 2007), aktivitas antiulkus (Abdulla, 2010), dan aktivitas antibakteri (Oyedeji dan Afolayan, 2005). Oleh sebab itu, berdasarkan latar belakang diatas penelitian ini bermaksud untuk mengetahui “Apakah ada pengaruh pemberian topikal gel ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap penyembuhan luka tikus putih jantan yang diinduksi STZ (*Streptozotocin*)?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian topikal gel ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap penyembuhan luka tikus putih jantan yang diinduksi STZ (*Streptozotocin*).

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui gambaran makroskopis dari luka yang meliputi perubahan panjang luka yang tidak diberi dan yang diberi gel ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan perbandingan konsentrasi gel 2,5%, 5%, dan 10%.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Subjek Penelitian

Penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan pemakaian gel ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap penyembuhan luka tikus putih jantan yang di induksi STZ (*Streptozotocin*) yang dibuat dengan variasi konsentrasi dan dikemas dalam berbagai bentuk.

1.4.2 Manfaat untuk Masyarakat

Tanaman yang digunakan merupakan tanaman yang mudah dijumpai di masyarakat terutama daerah tropis seperti Indonesia sehingga hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mendapat pengobatan herbal yang murah dan mudah.

1.4.3 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut sehingga dapat memperkuat teori maupun aktivitas ilmiah lainnya.

1.5 Risiko Penelitian

Terdapat risiko penularan darah saat mengukur kadar gula darah tikus menggunakan *Nesco multichcek meter*, strip tes gula darah, dan lancet namun dapat dicegah dengan *universal precaution*.

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi insulin dengan cukup atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Insulin merupakan hormon yang mengatur kadar gula darah. Kadar gula darah yang tinggi atau hiperglikemia merupakan gejala umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan dapat menyebabkan gangguan yang serius terhadap banyak sistem tubuh terutama sistem saraf dan pembuluh darah (WHO, 2009).

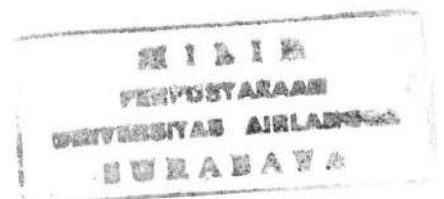
2.1.2 Tipe Diabetes Melitus

Diabetes melitus dibagi dalam empat tipe yang berbeda dalam hal etiologi dan patogenesisnya. Keempat tipe tersebut adalah : diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lain (Reni Agustina, 2011).

1. Diabetes Melitus Tipe 1 (IDDM)

Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan penderita diabetes. (Depkes, 2005). Diabetes tipe ini lebih umum terjadi pada usia anak-anak dan pada usia remaja (Dipiro, 2005). Pada DM tipe 1, terjadi gangguan produksi insulin akibat kerusakan sel β pulau Langerhans pankreas melalui reaksi autoimun. Kerusakan ini terjadi karena faktor lingkungan seperti infeksi virus, zat-zat kimia dan faktor genetik.

Selain gangguan pada sel β pankreas, fungsi sel-sel α kelenjar pankreas pada penderita DM tipe 1 juga menjadi tidak normal. Pada penderita DM tipe 1 ditemukan sekresi glukagon yang berlebihan oleh sel-sel α pulau Langerhans. Secara normal, pada kondisi hiperglikemia sekresi glukagon menurun, sebaliknya pada penderita DM tipe 1 hal ini tidak terjadi, sekresi glukagon tetap tinggi



walaupun dalam keadaan hiperglikemia. Hal ini memperparah kondisi hiperglikemia. Salah satu manifestasi dari keadaan ini yaitu apabila penderita DM tipe 1 tidak cepat mendapat terapi insulin, penderita akan mengalami ketoasidosis diabetik (Depkes, 2005).

2. Diabetes Melitus Tipe 2 (NIDDM)

Diabetes melitus tipe 2 merupakan tipe diabetes yang lebih umum. Jumlahnya lebih banyak dibandingkan dengan DM tipe 1. Etiologi DM tipe 2 merupakan multi faktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak, rendah serat, dan kurang gerak badan (Depkes, 2005).

Pada penderita DM tipe 2, terutama yang berada pada tahap awal, umumnya dapat dideteksi jumlah insulin yang cukup dalam darahnya, disamping kadar gula yang juga tinggi. Patofisiologi DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, tetapi karena sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini disebut sebagai "Resistensi Insulin". Selain resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi kerusakan sel-sel β Langerhans secara autoimun sebagaimana yang terjadi pada DM tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Oleh sebab itu dalam penanganan umumnya tidak memerlukan terapi pemberian insulin (Depkes, 2005).

3. Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

DMG adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya hanya berlangsung sementara atau temporer (Depkes, 2005). Pasien dengan DMG terdeteksi adanya intoleransi glukosa selama kehamilan. DMG terjadi kurang lebih 2% dari wanita hamil dan berhubungan dengan

meningkatnya morbiditas dan mortalitas perinatal (Reni Agustina, 2011).

4. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes melitus tipe lain berhubungan dengan kondisi lain atau sindrom tertentu. Diabetes menjadi efek sekunder dari penyakit pankreas, penyakit endokrin, akromegali, sindrom Cushing, feokromositoma, glukagonoma, somatostatinoma. Diabetes tipe lain juga dapat terjadi akibat pemberian hormon-hormon yang dapat menyebabkan hiperglikemia dan penggunaan obat-obat tertentu seperti obat antihipertensi, diuretik tiazid, agen simpatomimetik, dan lain-lain (Reni Agustina, 2011).

2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis untuk pasien diabetes melitus dapat dilihat dari kondisi atau gejala klinis serta uji laboratorium kadar gula darah. Gejala klinis pada pasien DM tipe 1 yaitu kurus dan mudah berkembang menjadi ketoasidosis diabetik ketika tidak mendapat terapi insulin. Dari 20-40% pasien dengan ketoasidosis diabetik mengalami poliuria, polidipsia, polifagia, dan kehilangan berat badan. Pada pasien DM tipe 2 seringkali asimtomatik, namun beberapa kasus disertai dengan adanya komplikasi terutama neuropati.

Adanya komplikasi yang terjadi sangat penting untuk mendiagnosis penyakit ini (Wells, *et al.*, 2003). Saat simptom klasik atau komplikasi diabetes muncul, diagnosis kemudian dikonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium (Reni Agustina, 2011). Pemeriksaan laboratorium untuk skrining yang direkomendasikan adalah kadar gula darah puasa pada orang dewasa yang tidak hamil. Kadar gula darah puasa normal kurang dari 100mg/dL dan pada diabetes melitus ≥ 126 mg/dL (Dipiro, 2005; Wells, *et al.*, 2003). Apabila ada keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dL sudah cukup menegakkan diagnosis DM. Pada kelompok tanpa keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar gula darah abnormal tinggi atau hiperglikemia hanya satu kali tidak cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan konfirmasi atau

pemastian lebih lanjut dengan mendapatkan paling tidak satu kali lagi kadar gula darah sewaktu yang abnormal lagi ($>200\text{mg/dL}$), pada hari lain, kadar gula darah puasa yang abnormal tinggi ($> 126\text{mg/dL}$), atau dari hasil uji toleransi glukosa oral didapatkan kadar gula darah post prandial $>200\text{mg/dL}$ (Depkes, 2005).

2.1.4 Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi Diabetes Melitus dibagi menjadi 2 yaitu, komplikasi akut dan kronis (Depkes, 2005)

1. Komplikasi akut Diabetes Melitus

Komplikasi akut yaitu hipoglikemia dan ketoasidosis. Ketoasidosis diabetik adalah suatu keadaan gawat darurat dimana kadar glukosa darah meningkat tinggi disertai dengan peningkatan keasaman darah akibat timbunan keton dan kekurangan cairan. Keadaan ini disebabkan defisiensi insulin berat dan akut. Tanda khasnya adalah kesadaran menurun disertai dehidrasi berat. Komplikasi akut ini membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat karena angka kematiannya yang tinggi (Depkes, 2005).

2. Komplikasi kronis Diabetes Melitus

Komplikasi kronis DM terjadi jika kadar gula darah tetap tinggi dalam jangka waktu tertentu. Komplikasi kronis dibagi menjadi dua yaitu makrovaskuler dan mikrovaskuler (Depkes, 2005). Komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita diabetes tipe 1. Komplikasi-komplikasi mikrovaskuler, antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati, Kondisi ini disebabkan hiperglikemia yang persisten dan pembentukan protein yang terglukasi (termasuk HbA1c) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil (Depkes, 2005).

Komplikasi makrovaskuler merupakan faktor yang memperburuk prognosis pasien DM dan penyebab kematian tersering (Depkes, 2005). Komplikasi lainnya yaitu diabetik neuropati dan kaki diabetes. Diabetik neuropati didefinisikan sebagai adanya gejala

disfungsi saraf perifer pada penderita DM. Prevalensi neuropati perifer 23-42%. Neuropati perifer dapat terjadi beberapa tahun setelah tingginya kadar gula yang tidak terkontrol. Tingginya kadar gula darah dapat merusak saraf. Ketika saraf rusak, otak tidak dapat mengenali rasa sakit pada area tersebut. Selain itu, kerusakan saraf dari diabetik neuropati dapat menyebabkan rasa lemah pada otot kaki (Katsilambros, *et al.*, 2003).

Komplikasi kaki diabetes yaitu pada penderita yang sudah bertahun-tahun mengalami diabetes, dapat terjadi kerusakan pada kaki (Day, 2002) yaitu, penderita tidak menyadari terjadinya luka pada kaki karena luka diabetes tidak menyebabkan rasa sakit. Ulserasi dan infeksi dapat menjadi serius karena dapat menyebabkan dilakukannya tindakan operasi bahkan amputasi. Penyempitan pembuluh darah sering dijumpai pada penderita DM. Hal ini disebabkan proses pengerasan pada dinding pembuluh darah, penyempitan lumen pembuluh darah ataupun sumbatan pembuluh darah yang semuanya akan menimbulkan gangguan aliran darah. Aliran darah yang berkurang dan viskositas darah yang tinggi menyebabkan suplai oksigen dan suplai nutrisi menurun sehingga luka sulit sembuh.

2.1.5 Obat untuk Diabetes Melitus

1. Insulin

Insulin merupakan obat utama untuk penderita DM tipe 1. Insulin diberikan secara parenteral yaitu intravena, intramuskuler, atau subkutan. Sediaan insulin dapat dibedakan berdasarkan masa kerjanya yaitu insulin kerja cepat atau insulin regular, insulin kerja sedang dan insulin kerja panjang. Sediaan insulin dapat juga digolongkan berdasarkan asal spesiesnya yaitu *human insulin*, *bovine insulin* dan *porcine insulin*.

2. Obat antidiabetik oral

Ada 5 golongan antidiabetik oral yang dapat digunakan untuk penderita DM (Gunawan, 2007) yaitu :

a. Sulfonilurea

Golongan sulfonilurea menurunkan kadar glukosa darah dengan merangsang pelepasan insulin dari sel β pulau Langerhans pankreas. Sulfonilurea dibedakan menjadi sulfonilurea generasi pertama dan generasi kedua. Sulfonilurea generasi pertama meliputi tolbutamid, tolazamid, asetoheksamid, dan klorpropamid. Sulfonilurea generasi kedua antara lain glibenkamid, glipizid, dan glimepirid. Obat-obat generasi kedua ini 10-100 kali lebih efektif pada konsentrasi rendah.

b. Meglitinid

Golongan meglitinid yaitu repaglinid dan nateglinid. Mekanisme kerjanya sama dengan sulfonilurea tetapi struktur kimianya berbeda. Pada pemberian oral absorpsinya cepat, waktu paruhnya 1 jam.

c. Biguanid

Metformin termasuk golongan biguanid yang bekerja dengan cara menghambat absorpsi glukosa di usus dan meningkatkan uptake glukosa oleh otot dan jaringan adiposa.

d. Thiazolidindion

Thiazolidindion merupakan antihiperqlikemik yang menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sensitivitas. Rosiglitazon dan pioglitazon salah satu obat yang termasuk golongan thiazolidindion.

e. Inhibitor α -glukosidase

Akarbose dan miglitol menghambat α -glukosidase yaitu enzim yang mendegradasi karbohidrat kompleks dalam saluran cerna. Dengan mencegah pembentukan monosakarida yang lebih mudah diabsorpsi daripada karbohidrat kompleks, obat golongan ini mencegah peningkatan konsentrasi glukosa setelah makan.

Penurunan glukosa darah dari α -glukosidase inhibitor relatif kecil dan biasanya penggunaannya dikombinasi dengan obat antihiperlipemik lain atau obat hipoglikemik oral.

2.2 Luka

Luka adalah rusak dan hilangnya sebagian jaringan kulit yang terjadi akibat gangguan secara fisik. Luka diklasifikasikan dalam dua kategori umum yaitu akut dan kronis. Luka akut proses perbaikannya terjadi secara rapi, tepat waktu dan terus-menerus sebagai hasil pemulihan anatomi dan fungsional kulit. Luka kronis merupakan luka yang proses penyembuhannya lama terjadi karena adanya kegagalan dalam proses penyembuhan misalnya luka pada diabetes dan ulkus vena (Reni Agustina, 2011).

Luka pada diabetes merupakan salah satu bentuk komplikasi kronik berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang dapat disertai adanya kematian jaringan setempat. Sifat fisik luka diabetes memberikan banyak tanda terutama dalam bentuk, lokasi, dasar, tepi dan kemungkinan adanya eksudat. Gejala luka pada diabetes antara lain adanya luka yang bentuknya bulat pada permukaan dengan kedalaman yang bervariasi, tepi luka rata atau lebih menonjol atau sedikit naik dengan jaringan sekelilingnya dapat bersifat keras atau lunak, tengah-tengah luka bisa rata atau cekung, di dalamnya nampak tempat-tempat yang nekrose dan biasanya dari luka akan keluar cairan yang berwarna keabu-abuan, kemerah-merahan dan bernanah (Ghozali, 2008).

Kesembuhan suatu luka hampir selalu disertai dengan pembentukan parut (sikratik). Luka neuropati umumnya timbul pada benjolan kaki dan jaringan tangan, luka yang menjalar tidak teratur biasanya karena infeksi. Suatu infeksi yang meluas secara lambat sering berhubungan dengan *Streptococcus haemolyticus microaerophilic* sebagai penyebabnya (Ghozali, 2008). Klasifikasi Luka pada penderita diabetes melitus menurut Wagner dalam Ghozali (2008) :

0. Kulit utuh tetapi ada kelainan benda kaki akibat neuropati
1. Terdapat luka superfisial terbatas pada kulit
2. Luka dalam dan menembus tendon atau tulang
3. Luka dengan atau tanpa osteomilitus

4. Gangren jari kaki atau bagian distal kaki, dengan atau tanpa selulitis (infeksi jaringan)
5. Gangren seluruh kaki atau sebagian tungkai bawah

2.3 Kulit

1. Anatomi Kulit

Kulit merupakan suatu organ pembungkus seluruh permukaan luar tubuh, terberat dan terbesar dari tubuh. Total berat kulit seluruhnya sekitar 16 % berat tubuh, pada orang dewasa sekitar 2,7-3,6 kg dan luasnya sekitar 1,5-1,9 meter persegi. Tebalnya kulit bervariasi mulai 0,5 mm sampai 6 mm tergantung dari letak, umur dan jenis kelamin. Kulit tipis terletak pada kelopak mata, penis, labium minus dan kulit bagian medial lengan atas. Sedangkan kulit tebal terdapat pada telapak tangan, telapak kaki, punggung, bahu dan bokong. Secara embriologis kulit berasal dari dua lapis yang berbeda, lapisan luar adalah epidermis yang merupakan lapisan epitel berasal dari ectoderm, sedangkan lapisan dalam berasal dari mesoderm yaitu dermis atau korium yang merupakan suatu lapisan jaringan ikat (Perdanakusuma, 2007).

a. Epidermis

Epidermis adalah lapisan luar kulit yang tipis dan avaskuler. Terdiri dari epitel berlapis gepeng bertanduk, mengandung sel melanosit, Langerhans dan merkel. Tebal epidermis berbeda-beda pada berbagai tempat di tubuh, paling tebal pada telapak tangan dan kaki. Ketebalan epidermis hanya sekitar 5 % dari seluruh ketebalan kulit. Terjadi regenerasi setiap 4-6 minggu. Epidermis terdiri atas lima lapisan (dari lapisan yang paling atas sampai yang terdalam):

1. Stratum Korneum

Terdiri dari sel keratinosit yang bisa mengelupas dan berganti.

2. Stratum Lusidum

Berupa garis translusen, biasanya terdapat pada kulit tebal telapak kaki dan telapak tangan. Tidak tampak pada kulit tipis.

3. Stratum Granulosum

Ditandai oleh 3-5 lapis sel polygonal gepeng yang intinya ditengah dan sitoplasma terisi oleh granula basofilik kasar yang dinamakan granula keratohialin yang mengandung protein kaya akan histidin. Terdapat sel Langerhans.

4. Stratum Spinosum

Terdapat berkas-berkas filament yang dinamakan tonofibril, dianggap filament-filamen tersebut memegang peranan penting untuk mempertahankan kohesi sel dan melindungi terhadap efek abrasi. Epidermis pada tempat yang terus mengalami gesekan dan tekanan mempunyai stratum spinosum dengan lebih banyak tonofibril. Stratum basale dan stratum spinosum disebut sebagai lapisan Malpighi. Terdapat sel Langerhans.

5. Stratum Basale (Stratum Germinativum)

Terdapat aktifitas mitosis yang hebat dan bertanggung jawab dalam pembaharuan sel epidermis secara konstan. Epidermis diperbaharui setiap 28 hari untuk migrasi ke permukaan, hal ini tergantung letak, usia dan faktor lain. Merupakan satu lapis sel yang mengandung melanosit.

b. Dermis

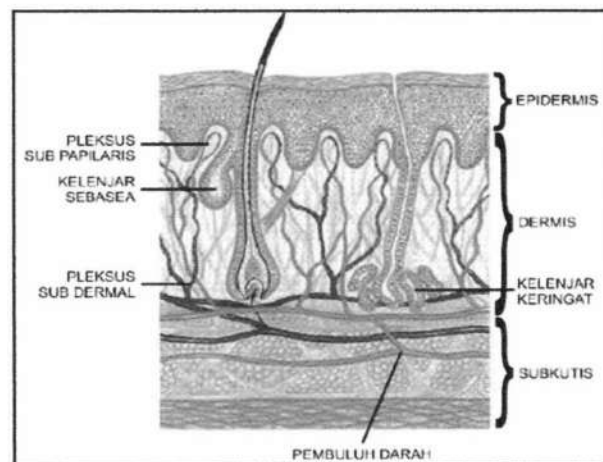
Merupakan bagian yang paling penting di kulit yang sering dianggap sebagai "*True skin*". Terdiri atas jaringan ikat yang menyokong epidermis dan menghubungkannya dengan jaringan subkutis. Tebalnya bervariasi, yang paling tebal pada telapak kaki sekitar 3 mm. Dermis terdiri dari dua lapisan yaitu lapisan papiler; tipis mengandung jaringan ikat jarang dan lapisan retikuler; tebal terdiri dari jaringan ikat padat.

Serabut-serabut kolagen menebal dan sintesis kolagen berkurang dengan bertambahnya usia. Serabut elastin jumlahnya terus meningkat dan menebal, kandungan elastin kulit manusia meningkat kira-kira 5 kali dari fetus sampai dewasa. Pada usia lanjut kolagen saling bersilangan dalam jumlah besar dan serabut elastin berkurang

menyebabkan kulit terjadi kehilangan kelemasannya dan tampak mempunyai banyak keriput. Dermis mempunyai banyak jaringan pembuluh darah. Dermis juga mengandung beberapa derivat epidermis yaitu folikel rambut, kelenjar sebacea dan kelenjar keringat. Kualitas kulit tergantung banyak tidaknya derivat epidermis di dalam dermis (Perdanakusuma, 2007).

c. Subkutis

Merupakan lapisan di bawah dermis atau hipodermis yang terdiri dari lapisan lemak. Lapisan ini terdapat jaringan ikat yang menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Jumlah dan ukurannya berbeda-beda menurut daerah di tubuh dan keadaan nutrisi individu. Berfungsi menunjang suplai darah ke dermis untuk regenerasi. Anatomi kulit dapat dilihat pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Anatomi Kulit
[Sumber: Perdanakusuma, 2007]

2. Fisiologi Kulit

Kulit merupakan organ yang berfungsi sangat penting bagi tubuh diantaranya adalah bertahan dalam berbagai kondisi lingkungan, sebagai pelindung infeksi, mengontrol suhu tubuh (termoregulasi), sensasi, ekskresi dan metabolisme. Fungsi proteksi kulit adalah melindungi dari kehilangan cairan dari elektrolit, trauma mekanik, ultraviolet dan sebagai pelindung dari invasi mikroorganisme patogen. Sensasi merupakan salah satu fungsi kulit dalam merespon rangsang raba karena banyaknya akhiran saraf seperti pada daerah bibir, puting dan ujung jari. Kulit

berperan pada pengaturan suhu dan keseimbangan cairan elektrolit. Termoregulasi dikontrol oleh hipotalamus. Temperatur perifer mengalami proses keseimbangan melalui keringat, *insensible loss* dari kulit, paru-paru dan mukosa bukal. Temperatur kulit dikontrol dengan dilatasi atau konstriksi pembuluh darah kulit. Bila temperatur meningkat terjadi vasodilatasi pembuluh darah, kemudian tubuh akan mengurangi temperatur dengan melepas panas dari kulit dengan cara mengirim sinyal kimia yang dapat meningkatkan aliran darah di kulit. Pada saat temperatur menurun, pembuluh darah kulit mengalami vasokonstriksi yang kemudian akan mempertahankan panas (Perdanakusuma, 2007).

2.4 Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah suatu bentuk proses usaha untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi. Komponen utama dalam proses penyembuhan luka adalah kolagen. Fibroblas adalah sel yang bertanggung jawab untuk sintesis kolagen. Fisiologi penyembuhan luka secara alami akan mengalami fase-fase seperti dibawah ini :

a. Fase inflamasi

Fase ini dimulai sejak terjadinya luka sampai hari kelima. Segera setelah terjadinya luka, pembuluh darah yang putus mengalami konstriksi dan retraksi disertai reaksi hemostasis karena agregasi trombosit yang bersama jala fibrin membekukan darah. Komponen hemostasis ini akan melepaskan dan mengaktifkan sitokin yang meliputi EGF, IGF, PDGF, TGF- β yang berperan untuk terjadinya kemotaksis netrofil, makrofag, mast sel, sel endotelial dan fibroblas. Pada fase ini kemudian terjadi vasodilatasi dan akumulasi lekosit PMN. Agregat trombosit akan mengeluarkan mediator inflamasi TGF β 1 yang juga dikeluarkan oleh makrofag. Adanya TGF β 1 akan mengaktifasi fibroblas untuk mensintesis kolagen (Perdanakusuma, 2007).

b. Fase proliferasi atau fibroplasi

Fase ini disebut fibroplasi karena pada masa ini fibroblas sangat menonjol perannya. Fibroblas mengalami proliferasi dan mensintesis kolagen. Serat kolagen yang terbentuk menyebabkan adanya kekuatan

untuk bertautnya tepi luka. Pada fase ini mulai terjadi granulasi, kontraksi luka dan epitelialisasi (Perdanakusuma, 2007).

c. Fase *remodeling* atau maturasi

Fase ini merupakan fase yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan luka. Terjadi proses yang dinamis berupa *remodelling* kolagen, kontraksi luka dan pematangan parut. Aktivitas sintesis dan degradasi kolagen berada dalam keseimbangan. Fase ini berlangsung mulai 3 minggu sampai 2 tahun . Akhir dari penyembuhan ini didapatkan parut luka yang matang yang mempunyai kekuatan 80% dari kulit normal (Perdanakusuma, 2007).

Keberhasilan proses kesembuhan luka membutuhkan nutrisi dan aliran darah yang cukup menuju daerah perlakuan sehingga status nutrisi dan kesehatan penderita sangat mempengaruhi proses kesembuhan dan kualitas hasil kesembuhan luka. Di samping itu, akan terjadi peningkatan kebutuhan metabolisme tubuh akibat terjadinya proses inflamasi dan aktivitas seluler pada proses kesembuhan luka sehingga tubuh juga akan membutuhkan peningkatan jumlah protein atau asam amino, vitamin, dan mineral untuk mendukung proses kesembuhan. Penanganan luka yang baik dan benar serta pemberian nutrisi yang cukup menjadi sangat penting untuk mendukung proses kesembuhan (Mackay dan Miller, 2003).

Tujuan penanganan luka adalah untuk membuat luka menjadi sembuh dalam waktu yang secepatnya, meminimalkan rasa sakit, membuat proses kesembuhan menjadi nyaman, dan meminimalkan bekas perlukaan. Menurut Perdanakusuma (2007), faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kesembuhan luka adalah sebagai berikut :

1. Koagulasi; Adanya kelainan pembekuan darah (koagulasi) akan menghambat penyembuhan luka sebab hemostasis merupakan dasar fase inflamasi.
2. Gangguan sistem imun (infeksi,virus); Gangguan sistem imun akan menghambat dan mengubah reaksi tubuh terhadap luka, kematian jaringan dan kontaminasi.
3. Gizi (kelaparan, malabsorpsi).

4. Penyakit kronis seperti TBC, Diabetes juga mempengaruhi sistem imun.
5. Keganasan; Keganasan tahap lanjut dapat menyebabkan gangguan sistem imun yang akan mengganggu penyembuhan luka.
6. Obat-obatan; Pemberian sitostatika, obat penekan reaksi imun, kortikosteroid dan sitotoksik mempengaruhi penyembuhan luka dengan menekan pembelahan fibroblas dan sintesis kolagen.
7. Kebersihan/*Personal Hygiene*; Kebersihan akan mempengaruhi proses penyembuhan luka, karena kuman setiap saat dapat masuk melalui luka bila kebersihan kurang dijaga.
8. Vaskularisasi; akan terjadi bila proses penyembuhan berlangsung cepat. Sementara daerah yang memiliki vaskularisasi kurang baik proses penyembuhan akan membutuhkan waktu yang lebih lama.
9. Pergerakan; daerah yang relatif sering bergerak penyembuhannya terjadi lebih lama.
10. Ketegangan tepi luka; pada daerah yang tegang penyembuhan lebih lama dibandingkan dengan daerah yang longgar.

2.5 Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

1. Taksonomi tanaman pegagan dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Taksonomi Tanaman Pegagan
[Sumber: Tjitrosoepomo, 2005]

Kingdom	Plantae
Divisi	Spermatophyta
Sub Divisi	Angiospermae
Kelas	Dicotyledonae
Sub Kelas	Dialypetalae
Genus	Centella
Spesies	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban

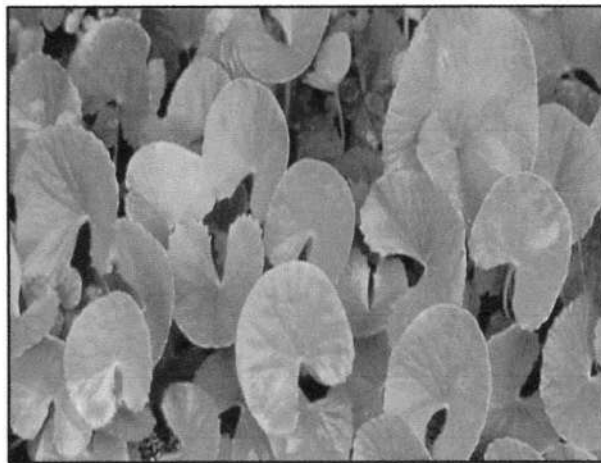
2. Nama Daerah dan Nama Asing

Di Sumatra pegagan disebut sebagai pegaga, pegago pugao, kaki kuda, penggaga. Di Jawa nama lain pegagan yaitu cowet gompeng, antanan, antanan bener, antanan gedae (Sunda), gagangagan, ganggagan, kerok batok, panegowang, panigowangg, rending, calingan rambat, pacul

gowang, gan gagan. Pegagan juga disebut paiduh penggaga (Bali), sarowati (Maluku), wisu-wisu (Makasar), dogauke, gogauke, sdananan (Irian Jaya) (Heyne, 2011). Di India nama pegagan adalah pegaga (Chauhan, *et al.*, 2010). Luei gong gen dan ji xue cao (China) (Parker dan Philip, 2004).

3. Deskripsi Tanaman

Terna atau herba tahunan, tanpa batang tetapi dengan rimpang pendek dan stolon-stolon yang melata, panjang 10cm sampai 80cm. Daun tunggal, tersusun dalam roset yang terdiri atas 2 sampai 10 daun, tangkai daun panjang sampai 50mm, helai daun berbentuk ginjal, lebar dan bundar, serta tepi daun bergerigi. Bunga umumnya 3 yang ditengah duduk, yang disamping bergagang pendek, daun pelindung 2, panjang 3mm sampai 4mm, bentuk bundar telur, tajuk berwarna merah lembayung, panjang 1mm sampai 1,5mm, lebar sampai 0,75mm. Buah pipih, lebar lebih kurang 7mm dan tinggi lebih kurang 3mm, berlekuk dua, berusuk jelas, berwarna kuning kecoklatan, berinding agak tebal (Depkes,2012). Sampel daun pegagan yang digunakan pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.2 Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)
(Sumber: Jamir, Shakil, *et al.*, 2006)

4. Ekologi dan Penyebaran

Tumbuh liar di seluruh Indonesia pada umumnya di daerah beriklim tropis, dataran rendah hingga ketinggian 2.500m diatas permukaan laut (Depkes,2012). Tumbuh di tempat yang sedikit terbuka atau sedikit

kenaungan. Pada tanah yang lembab dan subur, padang rumput, tepi parit, di antara batu-batu, di tepi jalan dan tembok.

5. Kandungan

Pegagan mengandung berbagai zat kimia seperti saponin, flavonoid, fenol, minyak atsiri. Berikut penjelasan secara rinci kandungan kimia pegagan :

a. Saponin

Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air. Beberapa saponin bekerja sebagai anti mikroba. Saponin memiliki kemampuan sebagai pembersih sehingga efektif untuk luka terbuka. Selain itu saponin pada daun pegagan juga bermanfaat untuk mempengaruhi kolagen, misalnya dalam menghambat produksi jaringan bekas luka yang berlebihan.

Sifat-sifat saponin yaitu mempunyai rasa pahit, dalam larutan air membentuk busa yang stabil, dapat menghemolisa eritrosit. Merupakan racun kuat untuk ikan dan amfibi, membentuk persenyawaan dengan kolesterol dan hidroksteroid lainnya, sulit untuk dimurnikan dan diidentifikasi. Berat molekul relatif tinggi, dan analisis hanya menghasilkan formula empiris yang mendekati (Friedmen, 2012). Saponin diklasifikasikan menjadi 2 yaitu : saponin steroid dan saponin triterpenoid.

1. Saponin Steroid

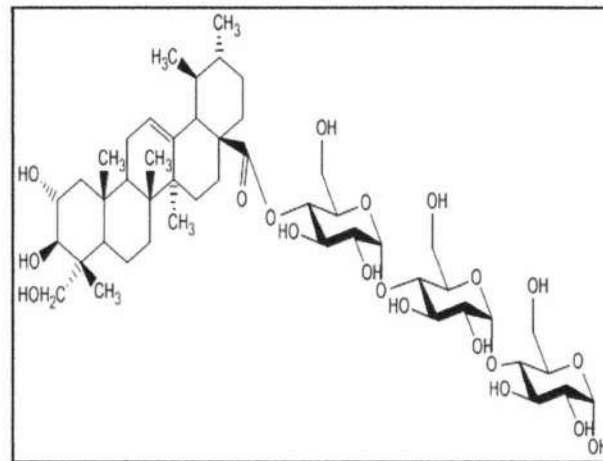
Saponin steroid tersusun atas inti steroid (C 27) dengan molekul karbohidrat. Steroid saponin di hidrolisis menghasilkan suatu aglikon yang dikenal sebagai saraponin. Tipe saponin ini memiliki efek anti jamur. Saponin steroid diekskresikan setelah konjugasi dengan asam glukoronida dan digunakan sebagai bahan baku pada proses biosintesis dari obat kortikosteroid (Riyanto, 2010).

2. Saponin Triterpenoid

Saponin triterpenoid tersusun atas inti triterpenoid dengan molekul karbohidrat. Saponin triterpenoid dibagi menjadi 3 golongan yaitu, asiatikosida, madekasosida, dan asam asiatik

1. Asiatikosida

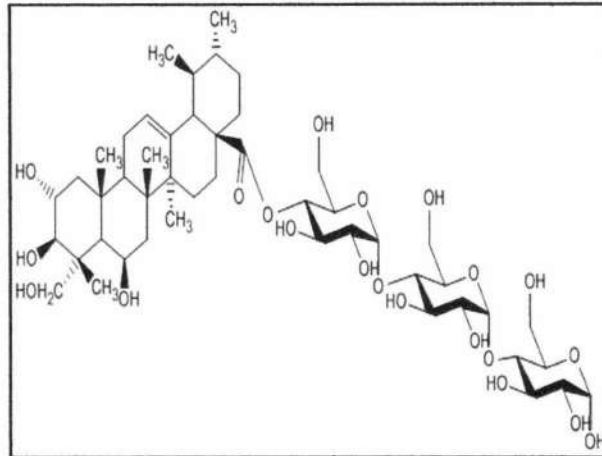
Senyawa-senyawa triterpenoid glikosida secara umum digunakan dalam menyembuhkan luka, adapun asiatikosida digunakan sebagai antibiotik serta aktif dalam melawan virus dan bakteri. Dikatakan juga bahwa asiatikosida dapat menstimulasi sintesis kolagen (perbaikan jaringan). Adapun struktur kimia dari senyawa asiatikosida dapat dilihat pada Gambar 2.3



Gambar 2.3 Struktur Kimia Asiatikosida
(Sumber: Gosht dan Derrida, 2012)

2. Madekasosida

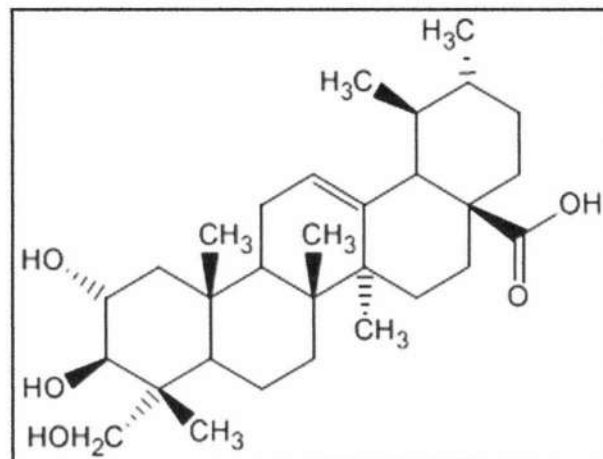
Madekasosida merupakan senyawa triterpenoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi, menstimulasi pembentukan protein dan lipid yang dibutuhkan oleh tubuh (Jie Liu, *et al.*, 2012). Adapun struktur kimia dari senyawa madekasosida yaitu dapat dilihat pada Gambar 2.4



Gambar 2.4 Struktur Kimia Madekasosida
(Sumber: Gosht dan Derrida, 2012)

3. Asam asiatic

Asam asiatic berperan sebagai antiseptik meliputi antibakteri dan berpotensi sebagai anti-fungi, senyawa ini juga dapat melindungi tubuh dari pengaruh radikal bebas, senyawa ini pada umumnya digunakan untuk menyembuhkan luka. Adapun struktur kimia dari senyawa asam asiatic yaitu dapat dilihat pada Gambar 2.5



Gambar 2.5 Struktur Kimia Asam asiatic
(Sumber: Gosht dan Derrida, 2012)

Kemampuan senyawa aktif pegagan (asiatikosida, madekasosida, dan asam asiatic) dalam pengobatan penyakit kulit telah dilakukan, hasil penelitian menunjukkan kemampuannya dalam merangsang regenerasi kulit, antiselulit, serta menstimulasi sintesis kolagen (Govindan, *et al.*, 2007). Selain senyawa triterpenoid glikosida, senyawa lain yang

dikandung oleh pegagan yaitu riboflavin (vitamin B2), tiamin (vitamin B1), peridoksin (vitamin B6) yang dapat digunakan untuk meningkatkan energi dan dapat menurunkan tekanan darah tinggi. Pegagan juga mengandung vitamin K, lisin, kalsium dan sodium (Ghost dan Derrida, 2012). Tanaman pegagan juga mengandung antioksidan baik berupa antioksidan enzim maupun antioksidan vitamin. Antioksidan enzim yang dikandung oleh tanaman pegagan meliputi superoksida dismutase, katalase dan glutathion peroxidase. Sedangkan antioksidan vitamin yang dikandung oleh tanaman ini berupa vitamin E dan C.

Vitamin E merupakan vitamin yang larut dalam lemak, dapat mencegah reaksi propagasi pada membran sel. Vitamin E akan mencegah peroksidasi lipid dengan memangsa peroksi lipid dan vitamin ini akan mentransfer atom hidrogen (dengan elektron tunggalnya) (Prijadi, 2005). Cara kerja vitamin E sebagai antioksidan adalah dengan menyumbangkan elektronnya kepada radikal bebas, kemudian vitamin E berubah menjadi vitamin E radikal (Sofia, 2003). Untuk menjinakkan vitamin E ini diperlukan vitamin C, tetapi vitamin C berubah menjadi radikal juga. Kemudian muncullah glutathion peroksidase untuk menetralkan vitamin C ini menjadi lebih stabil. Namun vitamin E dalam dosis tinggi dapat berfungsi sebagai peroksidan (Miller, 2005). Vitamin C (asam askorbat) merupakan inhibitor pembentukan radikal bebas dan *scavenger* radikal bebas. Vitamin ini mencegah oksidasi pada molekul yang berbasis cairan, misalnya plasma darah, tetapi vitamin C juga dapat bertindak sebagai peroksidan. Asam askorbat mudah dioksidasi menjadi asam dehidroaskorbat. Dengan demikian vitamin C berperan dalam menghambat oksidasi yang berlebihan dalam tubuh. Namun penggunaan vitamin C dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan vitamin C berubah menjadi prooksidan (Miller, 2005).

b. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa larut dalam air yang dapat diekstraksi dengan etanol 96% dan mempunyai aktivitas sebagai antiseptik.

c. Fenol

Fenol meliputi aneka ragam senyawa yang berasal dari tumbuhan, yang mengandung satu atau dua gugus hidroksil. Senyawa fenol cenderung larut dalam air karena umumnya mereka sering kali berikatan dengan gula sebagai glikosida dan biasanya terdapat pada vakuola sel. Fenol pada daun pegagan mempunyai aktivitas sebagai antiseptik sehingga mempercepat penyembuhan luka.

d. Minyak Atsiri

Minyak atsiri merupakan suatu minyak yang mudah menguap (*volatile oil*) biasanya terdiri dari senyawa organik yang bergugus alkohol, aldehyd, keton dan berantai pendek. Minyak atsiri merupakan metabolit sekunder yang biasanya berperan sebagai alat pertahanan diri agar tidak dimakan oleh hewan (hama) ataupun sebagai agen untuk bersaing dengan tumbuhan lain dalam mempertahankan ruang hidup.

6. Manfaat dan Penggunaan Tanaman Pegagan

Secara empiris tanaman ini digunakan untuk meningkatkan ingatan, mengurangi neurosis, mengatasi hipertensi, lepra dan penyakit kulit. Pada penggunaan luar, herba segar digunakan untuk reumatik dan elefantiasis. Berdasarkan penelitian secara *in vitro* dan *in vivo*, pegagan mempunyai aktivitas farmakologi yaitu aktivitas sitotoksik dan antioksidan (Pittela, *et al.*, 2009), antibakteri (Oyedeki dan Afolayan, 2005), antiulcer (Abdulla, 2010). Sedangkan dalam uji klinis, pegagan dapat mengatasi infeksi kulit kronis dan mengurangi besarnya luka, efektif untuk terapi pada penderita lepra, tukak peptik dan insufisiensi vena.

2.6 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Hewan laboratorium atau hewan percobaan adalah hewan yang sengaja dipelihara dan diternakkan untuk dipakai sebagai hewan model guna mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik. Tikus termasuk hewan mamalia, (Smith dan Mangkoewidjojo, 2012). Tikus merupakan hewan laboratorium yang banyak digunakan dalam penelitian dan percobaan antara lain untuk mempelajari pengaruh obat-obatan, toksisitas, metabolisme, embriologi

maupun dalam mempelajari tingkah laku (Malole dan Pramono, 2012). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) berasal dari Asia Tengah dan penggunaannya telah menyebar luas di seluruh dunia (Malole dan Pramono, 2012). Sistem taksonomi tikus putih dapat dilihat pada Tabel 2.2

Tabel 2.2 Sistem Taksonomi Tikus Putih

Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Kelas	Mamalia
Ordo	Rodentia
Famili	Muridae
Genus	Rattus
Spesies	<i>Rattus norvegicus</i>

Siklus hidup tikus putih (*Rattus norvegicus*) jarang lebih dari tiga tahun, berat badan pada umur empat minggu dapat mencapai 35-40g dan setelah dewasa rata-rata 200-250g. Tikus jantan tua dapat mencapai bobot badan 500g, tetapi tikus betina jarang lebih dari 350g (Smith dan Mangkoewidjojo, 2012). Hewan coba tikus putih dapat dilihat pada Gambar 2.6



Gambar 2.6 Tikus putih (*Rattus norvegicus*)
(Sumber: Smith dan Mangkoewidjojo, 2012)

Kebutuhan pakan bagi seekor tikus setiap harinya kurang lebih sebanyak 10% dari bobot tubuhnya jika pakan tersebut berupa pakan kering dan dapat ditingkatkan sampai 15% dari bobot tubuhnya jika pakan yang dikonsumsi berupa pakan basah. Kebutuhan minum seekor tikus setiap hari kira-kira 15-30 ml air.

2.7 STZ (*Streptozotocin*)

STZ atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-*D*-gluko piranose] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 maupun DM tipe 2 pada hewan uji. Induksi percobaan diabetes menggunakan STZ sangat mudah untuk dilakukan. Penyuntikan STZ secara selektif terakumulasi di dalam sel beta pankreas melalui transporter glukosa yang infinitasnya rendah, yang ada di dalam membran darah (Lenzen, 2008). Mekanisme dari STZ adalah terjadinya perpindahan gugus methyl dari STZ menuju molekul DNA, sehingga menyebabkan rantai DNA pada sel beta pankreas terputus.

Dalam upaya untuk memperbaiki DNA, *poly ADP-ribose polymerase* distimulasi secara berlebihan sehingga menurunkan kadar NAD^+ dan ATP. Menipisnya energi yang disimpan pada sel menyebabkan kematian pada sel beta, sehingga menghambat sintesis pro-insulin dan menginduksi terjadinya keadaan hiperglikemia. Secara klinis, gejala dari peningkatan gula pada tikus akan terlihat jelas dalam 2-4 hari setelah penyuntikan secara intraperitoneal dengan dosis tunggal (Abeeleh, et al., 2009).

2.8 Gel

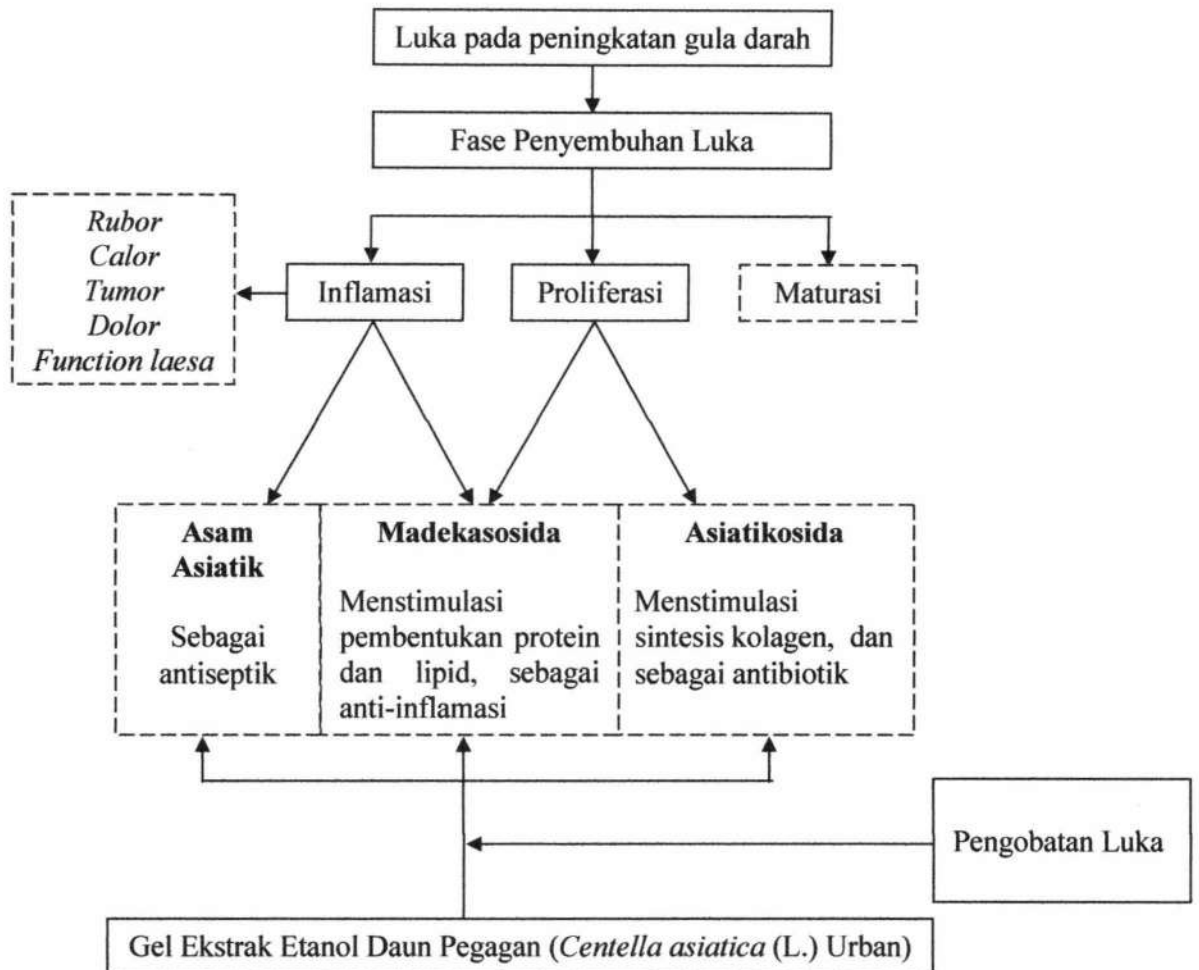
Sediaan gel mempunyai beberapa sifat seperti tidak lengket, mudah menyebar, mudah dibersihkan, dan larut dalam air (Mohamed, 2004). Gel ekstrak etanol daun pegagan dibuat dengan basis CMC-Na yang jernih, bersifat netral, dan memiliki daya pengikat zat aktif yang kuat karena CMC-Na merupakan polimer yang berasal dari turunan selulosa yang akan cepat mengembang dalam air panas dan membentuk campuran jernih yang bersifat netral. CMC-Na banyak digunakan dalam sediaan topikal ataupun oral karena sifatnya yang dapat meningkatkan viskositas. Pada pembuatan gel ini juga ditambahkan gliserin dan propilenglikol. Gliserin dan propilenglikol bekerja sebagai humektan atau penahan lembab yang berfungsi meningkatkan daya sebar sediaan dan melindungi dari kemungkinan menjadi kering (Stany, et al., 2014).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Kerangka konsep pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3.1



Keterangan :



: Diteliti



: Tidak diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Luka adalah rusak dan hilangnya sebagian jaringan kulit yang terjadi akibat gangguan secara fisik. Pada penelitian ini dilakukan percobaan dan pengamatan mengenai luka pada tikus putih jantan yang diinduksi STZ. Induksi STZ dilakukan agar tikus mengalami peningkatan gula darah, setelah kadar gula darah meningkat dilakukan pembuatan luka. Fase penyembuhan luka ada tiga yaitu fase inflamasi, proliferasi dan maturasi. Pada penelitian ini pengobatan hanya mencapai fase penyembuhan luka inflamasi dan proliferasi. Pengobatan luka dilakukan selama empat belas hari dengan gel ekstrak etanol daun pegagan. Kandungan daun pegagan memiliki aktivitas untuk penyembuhan luka yaitu Asiatikosida menstimulasi sintesis kolagen, sebagai antibiotik berperan pada saat fase proliferasi, Madekasosida menstimulasi pembentukan protein dan lipid, sebagai anti-inflamasi berperan pada saat fase inflamasi dan proliferasi, dan Asam Asiatik sebagai antiseptik berperan pada saat proses inflamasi.

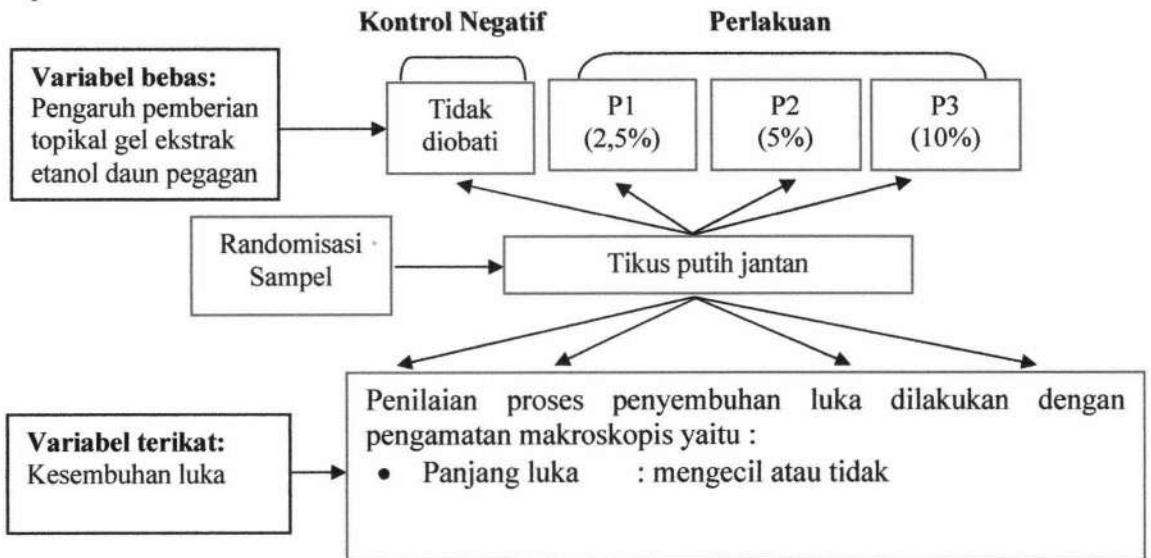
3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah : “Ada pengaruh pemberian topikal gel ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Uban) terhadap penyembuhan luka tikus putih jantan yang diinduksi STZ (*Streptozotocin*)”.

BAB 4
METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah penelitian eksperimen yaitu dengan menilai pengaruh pemberian topikal gel ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap penyembuhan luka tikus putih jantan yang diinduksi STZ (*Streptozotocin*). Penilaian kesembuhan luka dilakukan secara pengamatan makroskopis dengan membandingkan kesembuhan luka antara kelompok kontrol (tidak diobati) dengan kelompok perlakuan yang diobati menggunakan gel ekstrak etanol daun pegagan dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%. Rancangan penelitian yang dilakukan dapat dilihat pada Gambar 4.1



Gambar 4.1 Rancangan Penelitian Pengaruh Pemberian Topikal Gel Ekstrak Etanol Daun Pegagan terhadap Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan yang Diinduksi STZ

Percobaan ini menggunakan 20 ekor tikus putih yang dibagi menjadi 4 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus putih diantaranya kelompok kontrol negatif (tidak diobati), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3). Pengamatan makroskopis dilakukan pada hari ke-1 sampai ke-14 pasca pengobatan.

4.2 Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi adalah keseluruhan objek yang akan diteliti. Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan jenis *wistar*.

2. Sampel

Sampel adalah bagian dari populasi yang menjadi objek penelitian (sampel sendiri secara harfiah berarti contoh). Tujuan dari pengambilan sampel ialah agar sampel yang diambil dari populasinya “representatif” (mewakili), sehingga dapat diperoleh informasi yang cukup. Sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan *wistar* yang memenuhi kriteria penelitian sebagai berikut :

a. Kriteria Inklusi

Kriteria Inklusi adalah karakteristik umum subjek penelitian dari suatu populasi target yang akan diteliti. Dalam penelitian ini, yang termasuk dalam kriteria inklusi antara lain : tikus putih *wistar* jantan, usia 3-4 bulan, berat badan 200-250g, sehat, telah diinduksi STZ.

b. Kriteria Eksklusi

Kriteria Eksklusi adalah menghilangkan atau mengeluarkan subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Pada penelitian ini yang termasuk kriteria eksklusi antara lain : terdapat abnormalitas anatomi, tikus tampak sakit, tidak bergerak secara aktif, berat badan tikus menurun, tikus mati selama masa penelitian.

c. Besar Sampel

Besar sampel ditentukan oleh rumus menurut Frederer

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

Keterangan :

r = jumlah ulangan

t = jumlah perlakuan

Berdasarkan rumus di atas dapat diketahui jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 t &= \text{jumlah perlakuan} \times \text{jumlah kelompok yang diinginkan} \\
 &= 4 \times 2 \\
 &= 8 \\
 (r - 1)(t - 1) &\geq 15 \\
 (r - 1)(8 - 1) &\geq 15 \\
 (r - 1)7 &\geq 15 \\
 7r - 7 &\geq 15 \\
 7r &\geq 22 \\
 r &\geq 3
 \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan di atas, dapat diketahui bahwa jumlah sampel tiap kelompok adalah 3 ekor tikus. Untuk menjaga tingkat representatif yang tinggi apabila terjadi *drop out*, maka sampel diperlebar menjadi 5 ekor tiap kelompok, sehingga jumlah total sampel yang digunakan adalah 20 ekor tikus.

d. Cara Randomisasi

Untuk menghindari bias penelitian karena faktor variasi umur dan berat badan, maka dilakukan pengelompokkan sampel secara random.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian topikal gel ekstrak etanol daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah penyembuhan luka.

3. Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.1

Tabel 4.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Gel ekstrak etanol daun pegagan 2,5%,5%, dan 10%	Tanaman obat dalam sediaan gel yang mengandung ekstrak etanol daun pegagan yaitu konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%	-	-	-
Penyembuhan luka	Proses perbaikan jaringan yang rusak hingga menjadi jaringan baru, dilihat dari panjang luka.	Gambaran makroskopis	• Panjang luka : mengecil atau tidak	• Scale

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

1. Alat

- a. Alat untuk membuat ekstrak daun pegagan : timbangan analitik, gelas ukur, corong, kertas saring, batang pengaduk, *Erlenmeyer*, *vacuum pump*, *thermostatic water bath DHH-S4*.
- b. Alat untuk membuat gel ekstrak daun pegagan : timbangan analitik, corong, batang pengaduk, gelas ukur, pot gel, cawan petri, pipet, sarung tangan, panci, pipet tetes.
- c. Alat untuk perlakuan pada tikus : kandang, tempat minum, timbangan untuk menimbang tikus, sarung tangan karet, *handscoon*.
- d. Alat untuk mengukur gula darah : *glucose meter (glucose-DR)*, *stick glucosure*, strip glukosa *Nesco*, alkohol swab.
- e. Alat untuk pembuatan dan perawatan luka : gunting, pinset cirurgis, silet, bak steril, *cotton bud*, spuit.

2. Bahan

a. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan *wistar* berumur kurang lebih 3-4 bulan dengan berat badan 200-250g.

b. Bahan Uji

Bahan uji dalam penelitian ini adalah simplisia daun pegagan, CMC-Na, propilenglikol, gliserin, dan gel ekstrak daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) dengan konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%.

c. Bahan Kimia dan Habis Pakai

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah alkohol 96%, STZ, larutan NaCl 0,9%, air mineral cleo dan eter.

4.5 Jalannya Penelitian

Penelitian ini berjalan melalui tiga tahapan yaitu tahap persiapan, tahap pelaksanaan, dan tahap penyelesaian. Keseluruhan tahap ini disusun untuk memperjelas jalannya penelitian yang akan dilakukan.

Tahap persiapan merupakan tahap paling awal yang dilakukan oleh peneliti. Pada tahap ini peneliti memulai untuk menyusun kerangka penelitian dengan mencari data-data yang mendukung jalannya penelitian seperti jurnal yang berhubungan dengan (*Centella asiatica* (L.) Urban), determinasi daun pegagan, mengajukan kaji etik di Bagian Bioetik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Selanjutnya peneliti mengembangkan bahan-bahan tersebut menjadi sebuah proposal yang dikonsulkan kepada pembimbing.

Tahap kedua yaitu tahap pelaksanaan penelitian yang dilakukan setelah proposal disetujui. Pada tahap ini sudah dapat dilakukan pengambilan data. Beberapa kegiatan yang dilakukan pada tahap ini antara lain :

1. Persiapan Alat dan Bahan
2. Pembuatan Serbuk Daun Pegagan

Daun pegagan yang akan digunakan harus dipilih yang sesuai dengan kriteria yaitu daun tidak rusak, tidak menguning, dan tidak busuk. Daun herba dicuci sampai bersih dengan air mengalir lalu diangin-anginkan hingga kering. Selanjutnya daun dikeringkan dalam lemari pengering dengan suhu 35-40°C. Daun pegagan yang sudah kering dibuat menjadi serbuk dengan menggunakan blender.

3. Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Pegagan

Simplisia daun pegagan direndam dengan menggunakan etanol 96% dengan perbandingan 1:10 yaitu 50g simplisia daun pegagan dan 500mL etanol 96% selama 3 hari. Kemudian saring dengan kertas saring. Ekstrak daun pegagan yang sudah disaring kemudian dimasukkan kedalam labu *Erlenmeyer* untuk dikentalkan (evaporasi) dengan suhu 41°C dalam waktu 60 menit. Setelah larutan mengental tempatkan larutan tersebut ke wadah yang telah disediakan.

4. Pembuatan Formula Sediaan Gel

Pada penelitian ini dibuat sediaan gel dengan variasi konsentrasi 2,5%, 5%, dan 10%. Formula standar basis gel CMC-Na menurut Maswadeh, *et al.*, (2006) dapat dilihat pada Tabel 4.2

Tabel 4.2. Formula Standar Basis Gel CMC-Na

Komponen	% b/v
CMC-Na	5g
Gliserin	10g
Propilenglikol	5g
Air ad	100mL

Tabel 4.3. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Pegagan

Bahan	Konsentrasi	Konsentrasi	Konsentrasi
	2,5%	5%	10%
Ekstrak Etanol Daun Pegagan	0,5g	1g	2g
CMC-Na	1g	1g	1g
Gliserin	2mL	2mL	2mL
Propilenglikol	1mL	1mL	1mL
Air ad	20mL	20mL	20mL

Cara pembuatan : ekstrak dilarutkan kedalam sebagian air, dipanaskan sambil diaduk. Kemudian ditambahkan sedikit demi sedikit CMC-Na sambil terus diaduk dan jangan sampai menggumpal. Tambahkan gliserin, propilenglikol dan air. Dilakukan pengadukan sampai terbentuk gel. Setelah terbentuk, gel disimpan pada tempat yang gelap dan dingin selama 1 malam (10-15°C).

5. Preparasi Hewan Coba

Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan sebanyak 20 ekor yang berumur 3-4 bulan. Tikus dipelihara dalam boks dengan diberi alas dari bubuk kayu. Penelitian ini terbagi menjadi tiga bagian, yaitu masa pemeliharaan, perlakuan, dan pengamatan makroskopis kesembuhan luka tikus yang mengalami peningkatan kadar gula. Tikus yang baru datang diadaptasikan terlebih dahulu dengan kandang baru selama kurang lebih satu minggu. Selama masa pemeliharaan, tikus diberi makan dan minum. Setelah masa pemeliharaan selesai, dilanjutkan dengan masa perlakuan.

6. Persiapan Hewan Percobaan

Sebelum dilakukan perlakuan, tikus terlebih dahulu diaklimatisasi dalam kondisi laboratorium selama satu minggu dengan diberi makan dan minum yang cukup. Pada hari terakhir, diukur kadar gula darah puasa. Tikus yang dipilih adalah tikus yang memiliki kadar gula darah normal. Pengukuran kadar gula darah ini menggunakan alat *glucose meter (glucose-DR)*. Pengambilan darah dilakukan melalui darah vena ekor.

7. Perencanaan Dosis STZ

Tikus diinduksi dengan injeksi STZ intraperitoneal *single dose* dalam pelarut buffer sitrat pH 4,5 dengan konsentrasi (22,5mg STZ/1ml buffer sitrat). STZ di preparasi paling lama 15 menit sebelum induksi dan empat jam sebelum induksi tikus dipuasakan terlebih dahulu. Dosis STZ 50mg/kg BB 1x injeksi di awal.

8. Perlakuan pada Hewan Coba

a. Tikus dibagi menjadi empat kelompok, yaitu :

- Kelompok kontrol : tikus diinduksi STZ pada bagian intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB yang dilarutkan dalam 1 mL buffer sitrat, dan tidak diobati.
- Kelompok I : tikus diinduksi STZ pada bagian intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB yang dilarutkan dalam 1 mL buffer

sitrat dan diberi gel ekstrak etanol daun pegagan 2,5% pada luka yang telah dibuat.

- Kelompok II : tikus diinduksi STZ pada bagian intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB yang dilarutkan dalam 1 mL buffer sitrat dan diberi gel ekstrak etanol daun pegagan 5% pada luka yang telah dibuat.
- Kelompok III : tikus diinduksi STZ pada bagian intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB yang dilarutkan dalam 1 mL buffer sitrat dan diberi gel ekstrak etanol daun pegagan 10% pada luka yang telah dibuat.

b. Induksi Peningkatan Kadar Gula pada Tikus

Tikus putih jantan dipuaskan terlebih dahulu selama empat jam sebelum induksi. Kemudian larutan STZ dalam 1mL buffer sitrat disuntikkan secara intraperitoneal pada kelompok kontrol, perlakuan I, II dan III. Dua hari sebelum induksi, dua hari setelah induksi, dan satu minggu setelah induksi gula darah tikus diukur melalui vena ekor dengan menggunakan *glucose meter (glucose-DR)*. Hal ini bertujuan untuk mengetahui dan memastikan bahwa tikus mengalami hiperglikemia. Tikus dengan gula darah diatas 200mg/dL dinyatakan sebagai hiperglikemia (Zangiabadi, 2011). Treatment malam hari setelah induksi tikus diberi minum Dextrose 10% untuk mencegah sudden hipoglikemia. Peningkatan kadar gula akan diperoleh pada hari ke 2-4 pasca induksi (Abeeleh, et al., 2009).

c. Pembuatan Model Luka

Pembuatan luka pada penelitian ini menyerupai klasifikasi Wagner luka derajat 1 yaitu luka superfisial terbatas pada kulit, adapun langkahnya sebagai berikut : tikus dicukur rambutnya di daerah punggung bagian atas, pada saat akan dibuat luka, tikus dianastesi terlebih dahulu menggunakan eter, daerah punggung bagian atas dan sekitarnya dibersihkan dengan alkohol 70%, buat luka berbentuk lingkaran dengan panjang 1cm, dengan cara mengangkat kulit dengan pinset dan gunting kulit menggunakan

gunting bedah. Pembuatan luka dilakukan pada hari ketiga setelah induksi STZ.

d. Prosedur Pemberian Gel

Pemberian gel dan perawatan luka dilakukan setiap hari dalam waktu dua kali sehari. Hal ini dilakukan untuk mengamati apakah adanya perbaikan jaringan pada luka. Tindakan pemberian gel dan perawatan luka yaitu: siapkan alat dan bahan : kasa steril, gunting, pinset chirurgis, eter, gel ekstrak etanol daun pegagan (untuk yang diberi perlakuan), NaCl 70%, gunakan sarung tangan, ambil tikus dari kandang, bersihkan luka menggunakan kasa steril dan NaCl 70%, amati adanya perubahan panjang luka, foto luka yang telah dibersihkan, oleskan gel ekstrak etanol daun pegagan 2,5%, 5%, dan 10% menggunakan *cotton bud* steril pada luka yang diberi perlakuan, setelah selesai, tikus dimasukkan ke kandang, bereskan alat dan cuci tangan, kontrol dan perawatan luka dilakukan selama empat belas hari.

e. Pengamatan Makroskopis Penyembuhan Luka

Pengamatan dilakukan dengan melakukan pengamatan makroskopis yaitu panjang luka mengecil atau tidak

4.6 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program statistik. Uji parametrik dengan uji *Oneway-ANOVA* dilakukan untuk mengetahui signifikansi keseluruhan kelompok dan mengetahui efek gel ekstrak etanol daun pegagan terhadap waktu penyembuhan luka dan perubahan panjang luka.

4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian

1. Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Departemen/SMF Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

2. Waktu Penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian ini adalah antara bulan 1 Januari 2016 sampai 30 Februari 2016.

BAB 5 HASIL

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan

Kondisi peningkatan gula darah pada tikus putih jantan dibuat dengan induksi STZ. Berdasarkan orientasi pada uji pendahuluan dosis STZ yang dapat membuat kondisi hiperglikemia adalah 50mg/kg BB. STZ dapat menyebabkan hiperglikemia dengan merusak sel β dan terjadinya perpindahan gugus *methyl* dari STZ menuju molekul DNA menyebabkan rantai DNA pada sel beta pankreas terputus. Dalam upaya untuk memperbaiki DNA, poli (ADP-ribose) polymerase distimulasi secara berlebihan sehingga menurunkan kadar NAD^+ dan ATP. Dengan menipisnya energi yang disimpan pada sel menyebabkan kematian pada sel β , sehingga menghambat sintesis pro-insulin. Pengukuran gula darah tikus putih jantan dilakukan tiga kali yaitu pada dua hari sebelum induksi STZ, dua hari setelah induksi STZ, dan satu minggu setelah induksi STZ. Hasil pengukuran dapat dilihat pada tabel 5.1, tabel 5.2, dan tabel 5.3

**Tabel 5.1 Kadar Gula Darah Puasa Tikus
dua hari sebelum induksi STZ**

Kontrol negatif (Tidak diobati)	Perlakuan		
	P1 (Gel 2,5%)	P2 (Gel 5%)	P3 (Gel 10%)
73 mg/dL	79 mg/dL	86 mg/dL	81 mg/dL
89 mg/dL	81 mg/dL	77 mg/dL	79 mg/dL
89 mg/dL	80 mg/dL	94 mg/dL	85 mg/dL
83 mg/dL	71 mg/dL	69 mg/dL	81 mg/dL
85 mg/dL	74 mg/dL	79 mg/dL	78 mg/dL

Kadar gula darah pada tikus putih jantan dua hari sebelum induksi STZ normal, belum menunjukkan hiperglikemia.

**Tabel 5.2 Kadar Gula Darah Puasa Tikus
dua hari setelah induksi STZ**

Kontrol negatif (Tidak diobati)	Perlakuan		
	P1 (Gel 2,5%)	P2 (Gel 5%)	P3 (Gel 10%)
566 mg/dL	HI (<i>ketones</i>)	HI (<i>ketones</i>)	485 mg/dL
480 mg/dL	HI (<i>ketones</i>)	HI (<i>ketones</i>)	470 mg/dL
490 mg/dL	475 mg/dL	480 mg/dL	539 mg/dL
450 mg/dL	596 mg/dL	519 mg/dL	495 mg/dL
HI (<i>ketones</i>)	437 mg/dL	581 mg/dL	HI (<i>ketones</i>)

Kadar gula darah pada tikus putih jantan dua hari setelah induksi STZ mengalami kenaikan dan gula darah diatas 200mg/dL menunjukkan hiperglikemia. Diantara dua puluh tikus , enam tikus kadar gula darahnya menunjukkan HI (*ketones*). HI (*ketones*) didapat akibat tikus mengalami dehidrasi sehingga gula darah tidak terbaca.

**Tabel 5.3 Kadar Gula Darah Puasa Tikus
satu minggu setelah induksi STZ**

Kontrol negatif (Tidak diobati)	Perlakuan		
	P1 (Gel 2,5%)	P2 (Gel 5%)	P3 (Gel 10%)
468 mg/dL	545 mg/dL	519 mg/dL	390 mg/dL
-	HI (<i>ketones</i>)	HI (<i>ketones</i>)	-
430 mg/dL	425 mg/dL	420 mg/dL	485 mg/dL
380 mg/dL	523 mg/dL	510 mg/dL	-
HI (<i>ketones</i>)	355 mg/dL	467 mg/dL	525 mg/dL

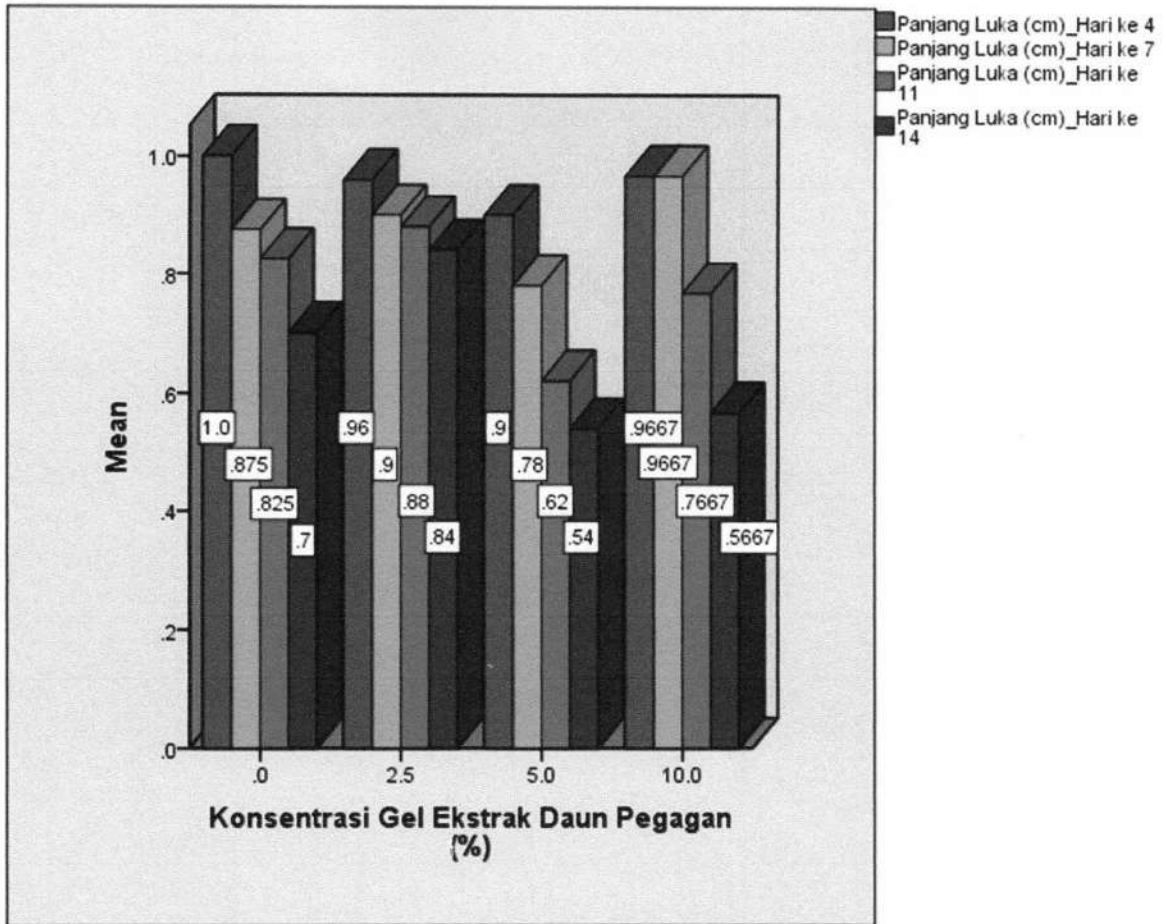
Kadar gula darah pada tikus putih jantan satu minggu setelah induksi STZ mengalami sedikit penurunan namun gula darah tetap diatas 200mg/dL menunjukkan hiperglikemia. Diantara dua puluh tikus , masih ada enam tikus kadar gula darahnya menunjukkan HI (*ketones*). HI (*ketones*) didapat akibat tikus mengalami dehidrasi sehingga gula darah tidak terbaca.

5.1.2 Penyembuhan Luka secara Makroskopis

Pengamatan penyembuhan luka dilakukan dari hari pertama setelah pembuatan luka sampai hari ke empat belas. Penilaian proses penyembuhan luka dilakukan dengan pengamatan makroskopis yaitu menilai panjang luka. Hasil penyembuhan antara tiap kelompok dapat dilihat pada tabel 5.4

Tabel 5.4 Perubahan Panjang Luka Tikus Putih
Panjang Luka (cm)

Hari	Tikus	Kontrol	P1 (2,5%)	P2 (5%)	P3 (10%)
4	I	1	1	0,7	0,9
	II	-	1	0,9	-
	III	1	0,8	0,9	1
	IV	1	1	1	-
	V	1	1	1	1
7	I	0,9	0,9	0,7	0,9
	II	-	1	0,6	-
	III	0,9	0,8	0,7	1
	IV	0,9	1	0,9	-
	V	0,8	0,8	1	1
11	I	0,9	0,8	0,7	0,7
	II	-	1	0,5	-
	III	0,8	0,8	0,4	0,9
	IV	0,8	1	0,7	-
	V	0,8	0,8	0,8	0,7
14	I	0,8	0,8	0,7	0,4
	II	-	1	0,4	-
	III	0,6	0,8	0,3	0,6
	IV	0,7	0,9	0,6	-
	V	0,7	0,7	0,7	0,7



Gambar 5.1 Grafik Perubahan Panjang Luka Tikus

Perubahan panjang luka tikus putih jantan pada hari ke-4 pasca pengobatan masing-masing kelompok perlakuan sudah mengalami perubahan, luka mengecil efektif pada sediaan gel ekstrak daun pegagan konsentrasi 5%, sedangkan pada kontrol (tidak diobati) tidak mengalami perubahan, panjang luka masih sama seperti awal berukuran 1 cm. Pada hari ke-7, 11 dan 14 pengobatan menggunakan gel ekstrak daun pegagan konsentrasi 5% panjang luka mengalami perubahan sangat cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol (tidak diobati), konsentrasi 2,5 dan konsentrasi 10%.

5.1.3 Hasil Uji Statistik

Tabel 5.6 Hasil Uji Homogenitas Pengaruh Konsentrasi Gel Ekstrak Daun Pegagan terhadap Panjang Luka

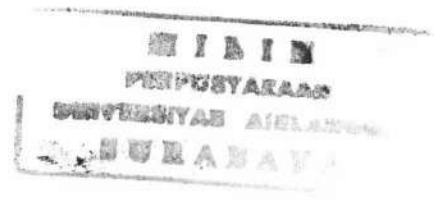
Hasil Uji Homogenitas Panjang Luka	
<i>Levene Statistic</i>	Sig.
1.576	.204

Uji homogenitas varians digunakan untuk mengetahui sampel yang diambil dari populasi yang sama dalam penelitian. Uji homogenitas varians dihitung dengan menggunakan uji *Levene Test*. Kriteria uji jika signifikansi $>0,05$ data dinyatakan homogen, sebaliknya jika signifikansi $<0,05$ data dinyatakan tidak homogen. Pada penelitian ini hasil uji dinyatakan homogen karena nilai signifikansi $>0,05$ yaitu 0,204.

Tabel 5.7 Hasil Uji Oneway-ANOVA Pengaruh Konsentrasi Gel Ekstrak Daun Pegagan terhadap Panjang Luka

Hasil Uji Oneway-ANOVA
Panjang Luka
Sig.
.000

Hasil Uji Statistik Oneway-ANOVA pengaruh konsentrasi gel ekstrak daun pegagan terhadap panjang luka hari ke-4,7,11, dan 14 yaitu 0,000 berpengaruh sangat signifikan karena nilai signifikansi $<0,01$. Nilai signifikansi $<0,05$ yang berarti berpengaruh signifikan, dan nilai signifikansi $>0,05$ yang berarti tidak berpengaruh signifikan.



BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Hasil penelitian secara makroskopis menunjukkan adanya tanda-tanda inflamasi. Menurut Smeltzer (2002) fase inflamasi dimulai beberapa menit setelah luka dan berlangsung beberapa hari dengan melibatkan leukosit (*polymorphonuclear leukocytes* atau neutrophil) dan menunjukkan tanda-tanda inflamasi. Tanda-tanda terjadinya inflamasi ada empat tahapan, antara lain rubor (*redness*), calor (*heat*), tumor (*swelling*), dolor (*pain*), *function laesa* (*lose of function*). Terjadinya edema disebabkan karena cairan yang berlebihan dalam jaringan interstitial atau rongga tubuh, dapat berupa eksudat atau transudat. Adapun kandungan daun pegagan yaitu Madekasosida yang berfungsi sebagai anti-inflamasi (Jie Liu, *et al.*, 2012) dan Asam asiatik berperan sebagai antiseptik meliputi antibakteri.

Perubahan Panjang Luka Tikus Putih Jantan pada hari ke-4 pasca pengobatan masing-masing kelompok perlakuan sudah mengalami perubahan, luka mengecil efektif pada sediaan gel ekstrak daun pegagan konsentrasi 5%, sedangkan pada kontrol (tidak diobati) tidak mengalami perubahan, panjang luka masih sama seperti awal berukuran 1 cm. Pada hari ke-7, 11 dan 14 pengobatan menggunakan gel ekstrak daun pegagan konsentrasi 5% panjang luka mengalami perubahan sangat cepat dibandingkan dengan kontrol (tidak diobati), konsentrasi 2,5 dan konsentrasi 10%.

Hasil Uji Statistik Oneway-ANOVA pengaruh konsentrasi gel ekstrak daun pegagan terhadap panjang luka hari ke-4,7,11, dan 14 yaitu 0,000 berpengaruh sangat signifikan karena nilai signifikansi $<0,01$. Hal ini dikarenakan terjadinya pengecilan luka berada pada fase kontraksi luka. Kontraksi bersamaan dengan sintesis kolagen, hasil dari kontraksi akan tampak ukuran luka yang mengecil. Berdasarkan referensi yang terkait kemampuan senyawa aktif pegagan (asiatikosida, madekasosida, dan asam asiatik) senyawa ini yang berperan terhadap penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme. Pertama, meningkatkan proliferasi fibroblas. Fibroblas mempunyai peran penting dalam penyembuhan luka karena kemampuannya

dalam memproduksi substansi dasar pembentuk serat kolagen (Kusumawati, 2007). Kedua, menstimulasi sintesis kolagen dan meningkatkan sekresi kolagen (Zheng, 2007). Kandungan pegagan juga memiliki aktivitas sebagai antibakteri (Oyededeji dan Afolayan, 2005), dan antiulcer (Abdulla, 2010).

Kolagen merupakan suatu substansi protein yang berwarna keputihan yang dapat menambah daya rentang pada luka. Saat jumlah kolagen meningkat, maka daya rentang luka juga akan meningkat, oleh karena itu peluang bahwa luka akan semakin terbuka menjadi semakin menurun (Alimul, 2006). Kandungan vitamin C pegagan mempunyai peranan penting dalam sintesis kolagen. Tanpa adanya vitamin C maka kolagen muda yang diekskresikan ke daerah luka oleh fibroblas berjumlah sedikit. Jika asupan vitamin C berkurang, pembentukan kolagen terganggu sehingga sel-sel tidak bisa saling melekat. Kolagenisasi terjadi pada fase proliferasi dalam proses kesembuhan luka yang umumnya memerlukan waktu 3 sampai 21 hari setelah terjadinya luka (Sabiston, 2010). Terbentuknya kolagen akan memicu regenerasi sel yang baru dan mengganti jaringan yang rusak (nekrotik) untuk kembali dalam keadaan normal.

Perubahan panjang luka pada kelompok kontrol (tidak diobati) pada hari ke-4 tidak mengalami perubahan, panjang luka masih sama seperti awal berukuran 1 cm. Pada kelompok kontrol (tidak diobati) selama penelitian hanya dibersihkan menggunakan larutan NaCl 0,9%. Normal salin tidak dapat memberikan prognosis penyembuhan luka yang baik karena pada kelompok kontrol yang diberikan normal salin hanya mampu menghasilkan persentase kontraksi luka yang rendah pada fase proliferasi. Cairan Normal Salin merupakan jenis cairan yang bersifat isotonik dengan kandungan NaCl 0,9%. Cairan ini memiliki tekanan osmotik sama dengan cairan tubuh, sehingga dapat bercampur dengan baik bersama serum darah (Fernandez, et al., 2010; Salami, et al., 2006). Cairan normal salin kurang dapat berfungsi menjaga kelembaban luka atau luka dalam kondisi kering sehingga luka yang terjadi masih rentan terhadap adanya proses infeksi.

Sebagian besar perawatan luka didesain untuk menciptakan suasana yang lembab guna mendukung penyembuhan luka. Sediaan farmasi yang sering

digunakan untuk penyembuhan luka dengan konsep *moist wound* adalah gel. Mekanisme kondisi lembab membantu proses penyembuhan luka melalui jalur fibrinolisis, angiogenesis, pembentukan *growth factor*, dan stimulasi sel aktif (Bryan, 2004).

BAB 7

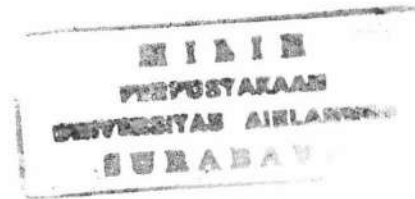
SIMPULAN DAN SARAN

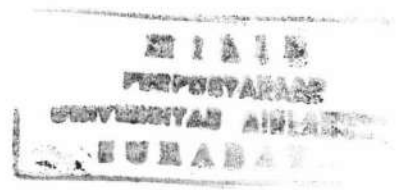
7.1 Simpulan

Gel ekstrak daun pegagan berpengaruh sangat signifikan, nilai signifikansi $<0,01$ terhadap penyembuhan panjang luka tikus putih jantan yang diinduksi STZ pada hari ke-4, 7, 11, dan 14. Normal salin tidak dapat memberikan prognosis penyembuhan luka yang baik karena pada kelompok kontrol yang diberikan normal salin hanya mampu menghasilkan persentase kontraksi luka yang rendah pada fase proliferasi.

7.2 Saran

Perlu dilakukan evaluasi sediaan gel ekstrak daun pegagan (organoleptis meliputi bau, warna, bentuk yang diamati secara visual, uji homogenitas, uji daya sebar, uji viskositas, uji pH dan uji mikroba) untuk meningkatkan kualitasnya sebagai obat luka. Penelitian pengembangan lebih lanjut ditingkatkan lebih spesifik dalam upaya pengobatan ulkus diabetik dan untuk mengetahui variasi konsentrasi dengan sampel ulangnya lebih besar serta waktu penelitian yang lebih lama untuk analisis data sehingga dapat diketahui konsentrasi yang paling efektif dalam kesembuhan luka.





DAFTAR PUSTAKA

- Abdulla. 2010. *Anti-ulcer activity of Centella asiatica Leaf Extract Against Ethanol-induced Gastric Mucosal Injury in Rats*. Journal of Medicinal Plants Research, 4 (13), 1253-1259
- Abeeleh, M.A., Ismail,Z., Alzaben,K.R.,Abu-halaweh,S.A.,Al-Essa, M.K., Abuabeeleh, J., Alsmady, M.M. 2009. *Induction of Diabetes Mellitus in Rats Using Intraperitoneal Streptozotocin : A Comparison between 2 Strains of Rats*. European Journal of Scientific Research, Vol 32 (3) : 398-402
- Alimul Hidayat, A.Aziz. 2006. *Pengantar Kebutuhan Dasar Manusia Jilid I*. Salemba Medika. Jakarta
- Astuti, Yuni Tri. 2010. *Efek Pemberian Per Oral Infusa Daun Sirih Merah (Piper cf. fragile, Benth) terhadap Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes*. Skripsi Farmasi FMIPA UI, 31
- Boesro Soebagio, Taofik Rusdiana, Khairudin. 2007. *Pembuatan Gel dengan Aquapec HV-505 dari Ekstrak Umbi Bawang Merah (Allium cepa, L.) sebagai Antioksidan*. Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran. [Online] Diakses pada tanggal 5 Agustus 2015
- Bryan, J. 2004. *Moist Wound Healing: A Concept that Changed our Practice*. Journal of Wound Care. 13(6): 245-252.
- Chauhan, I.P. Pandey, Vinod Kumar, V.Singh. 2010. *Anti-Diabetic Effect of Ethanolic and Methanolic Extract of Centella asiatica on Alloxan Induced Diabetic Rats*. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 1 (2), 233
- Dipiro, Joseph T., Robert L. Talbert, Gary C. Yee. Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. and Michael Posey. 2005. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Sixth Edition*. USA: The McGraw-Hill Companies, 1337-1340
- Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Jakarta, 14-22
- Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. 2012. *Materia Medika Indonesia*. Jakarta: Dirjen Pengawasan Obat dan Makanan, 226-229

- Fimani, Ayu. 2010. *Pengaruh Pemberian Infusa Daun Sirih Merah (Piper crocatum, Ruiz and Pav) secara Topikal Terhadap Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Jantan Diabetes*. Skripsi Farmasi FMIPA UI, 37
- Friedmen, L. and Shibko, S.I. 2012. *Adventitious Toxic Factors in Processed Foods in I.E. Liener (ed.) Toxic Constituents of Plant Foodstuffs* (Academic Press, New York and London. Pp. 349-409. [Online] Diakses pada tanggal 30 Juli 2015
- Frykberg *et al*, 2000. *Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guidline*. USA: American College of Foot and Ankle Surgeons, 1-60
- Gibson, John. 2002. *Fisiologi dan Anatomi Modern untuk Perawat* (Sugiarto, Bertha, penerjemah). Jakarta: ECG Penerbit Buku Kedokteran, 479
- Ghost Antidotes (C) Lysias-Derrida Charm. 2012. *Centella asiatica, the Goddess of Supreme Wisdom*. MDidea.com – Firtile Trace Eidoloned. Best Sceptron MSIE6. [Online] Diakses pada tanggal 2 Agustus 2015
- Ghozali, Dian Setiawan. 2008. *Pengaruh Diet Tempe Terhadap Kesembuhan Luka Pada Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)*. Skripsi. Program Studi Gizi Masyarakat dan Sumberdaya Keluarga. Fakultas Pertanian Institut Pertanian Bogor
- Gunawan, Sulistia Gan. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi ke-5*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 487-493
- Gunstream, Staney E. 2000. *Anatomy and Physiology*. Boston: Mc Graw Hill
- Govindan, G., T.G Sambandan, M.Govindan, A. Sinskey, J. Vanesscendelft, I. Adenan, C. K. Rha. (2007). *A Bioactive Polyacetylene Compound Isolated from Centella asiatica*. New York: Planta Med. [Online] Diakses pada tanggal 4 Agustus 2015
- Heyne, K. 2011. *Tumbuhan Berguna Indonesia II* (Badan Litbang Kehutanan Jakarta, Penerjemah). Jakarta: Yayasan Sarana Wana Jaya, 622-628
- Hong. 2005. *Advanced Formulation and Pharmacological Activity of Hydrogel of the Titrated Extract of C. Asiatica Archives Pharm Research*, 28 (4), 502-508

- Jamir, Shakil., et al. 2006. *Centella asiatica* Linn Urban: A Review. *Natural Product Radiance*, 6 (2), 158
- Jie, Liu dkk. 2012. *The Effect of 10 Triterpenoid Compound on Experimental Liver Injury in Mice* : Universitas Kansas Medical Cent. Dep. Pharmacology Toxicology Therapeutic. Kansan City. [Online] Diakses pada tanggal 2 Agustus 2015
- Kementrian Kesehatan RI. 2009. *Tahun 2030 Prevalensi Diabetes Melitus Di Indonesia Mencapai 21,3 Juta Orang*. [Online] Diakses di <http://www.depkes.go.id>. pada tanggal 2 Agustus 2015
- Katsilambros, Tentolouris, Tsapogas, Dounis. 2003. *Atlas of The Diabetic Foot*. Chichester: John Wiley and Sons, 3-5
- Kusumawati, Ratna. 2007. *Pemberian Infusa Pegagan (Centella asiatica L. Urban) terhadap Proliferasi Sel Fibroblast pada Proses Penyembuhan Luka*. Undergraduate Theses Airlangga University. [Online] Diakses di <http://adln.lib.unair.ac.id> pada tanggal 30 Juli 2015
- Keat, et al. 2010. *The effect of Piper Betle Extract on the Wound Healing Process in Experimentally Induced Diabetic Rats*. *Clinical Therapeutic*, 161 (2), 117-120
- Lenzen, S. 2008. Review : *The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes*. *Diabetologia*, Vol 51 : 216-226
- Malole. M.B.M dan C.S.V. Pramono. 2012. *Penggunaan Hewan Percobaan di Laboratorium*. Pusat Antar Universitas Bioteknologi Universitas Pertanian Bogor, Bogor. [Online] Diakses pada tanggal 28 Juli 2015
- Maswadeh, H., Semreen, M., Naddaf, A. (2006). *Anti-inflammatory Activity of Achillea and Ruscus Topical Gel On Carrageenan-induced Paw Edema in Rats*. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 63(4) : 277-280.
- Mc Kay dan Miller. 2003. Review: Nutritional Support for Wound Healing. *Alternative Medicine Review* 8(4), 359-377
- Miller, Jeff. 2005. *Baik dan Buruk Antioksidan*. [Online] Diakses di <http://alysakuw.Multiply.com/journal/item.freewed.com>. pada tanggal 30 Agustus 2015

- Mohamed, M.I., 2004. *Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation*. The AAPS Journal 6 (3) Article 26
- Oyedeeji and Afolayan. 2005. *Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of Centella asiatica Growing in South Africa*. Pharmaceutical Biology, 43 (3), 249-252
- Osinubi. 2006. *Evaluation of Anti-diabetic Effect of Aqueous Extract of Tapinanthus butungii in Male Sparague-Dawley Rats*. Medical Journal Islamic World Academic Science, 16, 41-47
- Parker, J.N and Philip M.Parker. 2004. *Herbal Medicine*. USA: ICON Group International, Inc, 98
- Perdanakusuma, D.S. 2007. *Anatomi fisiologi dan Penyembuhan Luka*. Short Course wound care update. JW Marriot. Surabaya
- Pittela, et al. 2009. *Antioxidant and Cytotoxic Activities of Centella asiatica (L) Urb.* International Journal of Molecular Science 10 (9), 3713-3721
- Prijadi, Joko. 2005. *Radikal Bebas dan Antioksidan*. Makalah. Malang : Universitas Brawijaya. [Online] Diakses pada tanggal 3 Agustus 2015
- Purwaningsih, Alifah Dewi, Yunita Sari, Yuli D. Hartanto. 2014. *Gambaran Penyembuhan Luka Diabetes Melitus dengan Gel Nigella Sativa 30% pada Tikus yang Telah diinduksi Aloksan*. Skripsi. Mahasiswa Jurusan Keperawatan FKIK Unsoed. [Online] Diakses pada tanggal 7 Agustus 2015
- Rathi, et al. 2006. *Evaluation of aqueous leaves extract of Moringa oleifera Linn for Wound Healing in Albino Rats*. Indian Journal of Experimental Biology, 44, 898-901
- Reni Agustina. 2011. *Pengaruh Pemberian secara Topikal Kombinasi Rebusan Daun Sirih Merah (Piper cf.fragile, Benth.) dan Rebusan Herba Pegagan Centella asiatica (L.) Urban terhadap Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes*. Skripsi Farmasi FMIPA UI. [Online] Diakses pada tanggal 6 Agustus 2015
- Riyanto, Harun. 2007. *Penanganan Luka Bakar*. Edisi 72/Tahun VII/Januari 2007. Jakarta. [Online] Diakses pada tanggal 5 Agustus 2015
- Sari, et al. 2013. *Nigella sativa gel iproves granulation and re-epithelization tissues of diabetic rats*. ICSR, Purwokerto, Indonesia.

- Smeltzer, S. C. 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner-Suddarth*. Jakarta : EGC.
- Sofia, Dinna. 2003. *Antioksidan dan Radikal Bebas*. [Online] Diakses di <http://www.chem-is-try.org/?> sec. artikel and ext ; 81. pada tanggal 23 Agustus 2015
- Siany Titaley, Fatimawali, dan Widya A. Lolo. 2014. *Formulasi dan Uji Efektifitas Sediaan Gel Ekstrak Etanol Daun Mangrove Api-Api (Avicennia marina) sebagai Antiseptik Tangan*. Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT. Vol. 3 (2) [Online] Diakses pada tanggal 25 Agustus 2015
- Smith Bj, Mangkoewidjojo S. 2012. *Pemeliharaan, Pembiakan dan Penggunaan Hewan Cobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. [Online] Diakses pada tanggal 28 Juli 2015
- Tjitrosoepomo, Gembong. 2005. *Taksonomi Tumbuhan Obat-obatan*. Jogjakarta: Gajah Mada University Press
- Wells, Barbara G, Joseph D, Therry S, Chintya. 2003. *Pharmacotherapy Handbook 5th Edition*. New York: Medical Publishing Divisio, 182
- Wasiatmadja and Syarif. 2007. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin*. Jakarta: UI Press, 3-8
- Wold Health Organization. 2009. *Diabetes*. [Online] Diakses di <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> pada tanggal 4 Agustus 2015
- Zangiabadi, Nasser. 2011. *Effects of Melatonin in Prevention of Neuropathy in STZ-Induced Diabetic Rats*. American Journal of Pharmacology and Toxicology 6 (2): 59-67
- Zheng, Cheng Jian. 2007. *Chemical Components of Centella asiatica and Their Bioactivities*. Journal of Chinese Intergrative Medicine, 5 (3): 348-351

Lampiran 1

Jadwal Pelaksanaan Penelitian

No.	Kegiatan	Bulan, Tahun				
		Agustus, 2015	Februari, 2016	Agustus, 2016	September, 2016	Oktober, 2016
Tahap Persiapan Penelitian						
1.	a. Pengisian dan pengajuan judul					
	b. Pengajuan Proposal					
	c. Perijinan Penelitian					
Tahap Pelaksanaan						
2.	a. Pengumpulan Data					
	b. Analisis Data					
Tahap Penyusunan Laporan						
3.	a. Penyusunan Karya Tulis Ilmiah					
	b. Seminar dan Penilaian Karya Tulis Ilmiah					
	c. Pembuatan Jurnal Ilmiah					

Lampiran 2

Surat Ijin Penelitian di Laboratorium Farmakologi FK Unair



UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN
DEPARTEMEN FARMAKOLOGI

Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131 Telp. 031-5020251, 5030252-3 Ext. 132, 133. fax : 031-5022472
Website <http://www.fk.unair.ac.id>

Surabaya, 7 Nopember 2016

No. : 158/UN3.1.1/FG/2016
Lamp. : -
Hal : Ijin untuk pemakaian laboratorium

Kepada Yth.

Wakil Dekan I
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga
Surabaya

Membalas surat Saudara tertanggal 28 Desember 2015 No. 5107/UN3.1.1/PPd.10/2015, perihal tersebut diatas dengan ini kami pada dasarnya tidak keberatan untuk memberikan ijin kepada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Nama : I Dewa Ayu Sudiari Dewi
NIM : 011311133082

Judul Penelitian : "Pengaruh Pemberian Topikal Gel Ekstrak Etanol Daun Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan yang di Induksi STZ (*Streptozotocin*)".

Untuk melaksanakan penelitian di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Demikian atas perhatian Saudara kami sampaikan terima kasih.



Ketua Departemen Farmakologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga
Surabaya
Roostimtia Indrawati, dr., M.Kes, AFK
NIP. 19520723 198203 2 00 1

Tembusan Yth :

I Dewa Ayu Sudiari Dewi (Mahasiswa Sub. Program II) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Lampiran 3

Surat Keterangan Kelaikan Etik Hewan Coba di FK Unair



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 402/EC/KEPK/FKUA/2016

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN BERJUDUL :

**PENGARUH PEMBERIAN TOPIKAL GEL EKSTRAK ETANOL DAUN PEGAGAN
(*Centella asiatica* (L.) Urban) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA TIKUS PUTIH
JANTAN YANG DIINDUKSI STZ (*Streptozotocin*)**

PENELITI UTAMA :

I DEWA AYU SUDIARI DEWI

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :

- Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK.

Surabaya, 25 Januari 2016

a.n KETUA KEPK
Wakil Ketua KEPK



[Signature]
Moersintowarti B. Narendra, dr, MSc, Sp.A(K)

Lampiran 4

Surat Determinasi Tanaman Pegagan di Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur UPT Materia Medica, Batu, Malang



DINAS KESEHATAN PROPINSI JAWA TIMUR
UPT MATERIA MEDICA
Jalan Lahor No.87 Telp. (0341) 593396 Batu (65313)
KOTA BATU

Nomor : 074/18/101.8/2016
Sifat : Biasa
Perihal : Determinasi Tanaman Pegagan

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : I DEWA AYU SUDIARI DEWI
NIM : 011311133082
Fakultas : FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

1. Perihal determinasi tanaman pegagan

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas : Dicotyledonae
Bangsa : Umbellales
Suku : Umbelliferae
Marga : Centella
Jenis : *Centella asiatica* (Linn.) Urban.
Sinonim : *Hydrocotyle asiatica* Linn. = *Pasequinus* Rumph.
Nama Daerah : Pegagan, gagan-gagan, rendeng, kerok batok (Jawa), daun kaki kuda (Indonesia), pegaga (Ujung Pandang), antanan gede, antanan rambat (Sunda), dau tungke (Bugis), kos tekosan (Madura), kori-kori (Halmahera).
Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14b-16a-239b-243b-244b-248b-249b-250b-266b-267a-268a-269a-2b-3.

2. Morfologi : Pegagan merupakan tema menahun tanpa batang, tetapi dengan rimpang pendek dan stolon-stolon yang merayap dengan panjang 10-80 cm. Akar keluar dari setiap bonggol, banyak bercabang yang membentuk tumbuhan baru. Helai daun tunggal, bertangkai panjang sekitar 5-15 cm berbentuk ginjal. Tepinya bergerigi atau beringgit, dengan penampang 1-7 cm tersusun dalam roset yang terdiri atas 2-10 helai daun, kadang-kadang agak berambut. Bunga berwarna putih atau merah muda, tersusun dalam karangan berupa payung, tunggal atau 3-5 bersama-sama keluar dari ketiak daun. Tangkai bunga 5-50 mm. Buah kecil bergantung yang berbentuk lonjong/pipih panjang 2-2.5 mm, baunya wangi dan rasanya pahit.

3. Nama Simplisia : Centellae Folium/ Daun Pegagan.

4. Kandungan : Asiaticoside, thiankunsiside, isothiankunsiside, madecassoside, brahmoside, brahminoside, brahmic acid, madasiatic acid, meso-inositol, centellose, carotenoids, garam-garam mineral seperti garam kalium, natrium, magnesium, kalsium, besi, vellarine, dan zat samak. Senyawa glikosida triterpenoida yang disebut asiaticoside dan senyawaan sejenis, mempunyai kasiat anti lepra. Daun kaki kuda mengandung senyawa glikosida trigerpenoida, alkaloid hidroksifilin, steroid, tanin, minyak atsiri, gula pereduksi dan garam-garam mineral seperti garam kalium, natrium, magnesium, kalsium dan besi.

5. Penggunaan : Penelitian

6. Daftar Pustaka

- Anonim. 1977. *Materia Medica Indonesia "Jilid I"*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Anonim. 2007. *Serial Tanaman Obat "PEGAGAN"*. Badan POM Republik Indonesia.
- Anonim. <http://www.iptek.net.id/pegagan>, diakses tanggal 29 oktober 2010.
- Syamsuhidayat, Sri Sugati dan Hutapea, Johny Ria. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Badan Penelitian Dan Pengembangan
- Van Steenis, CGGJ. 2008. *FLORA*. Pradnya Paramita, Jakarta.

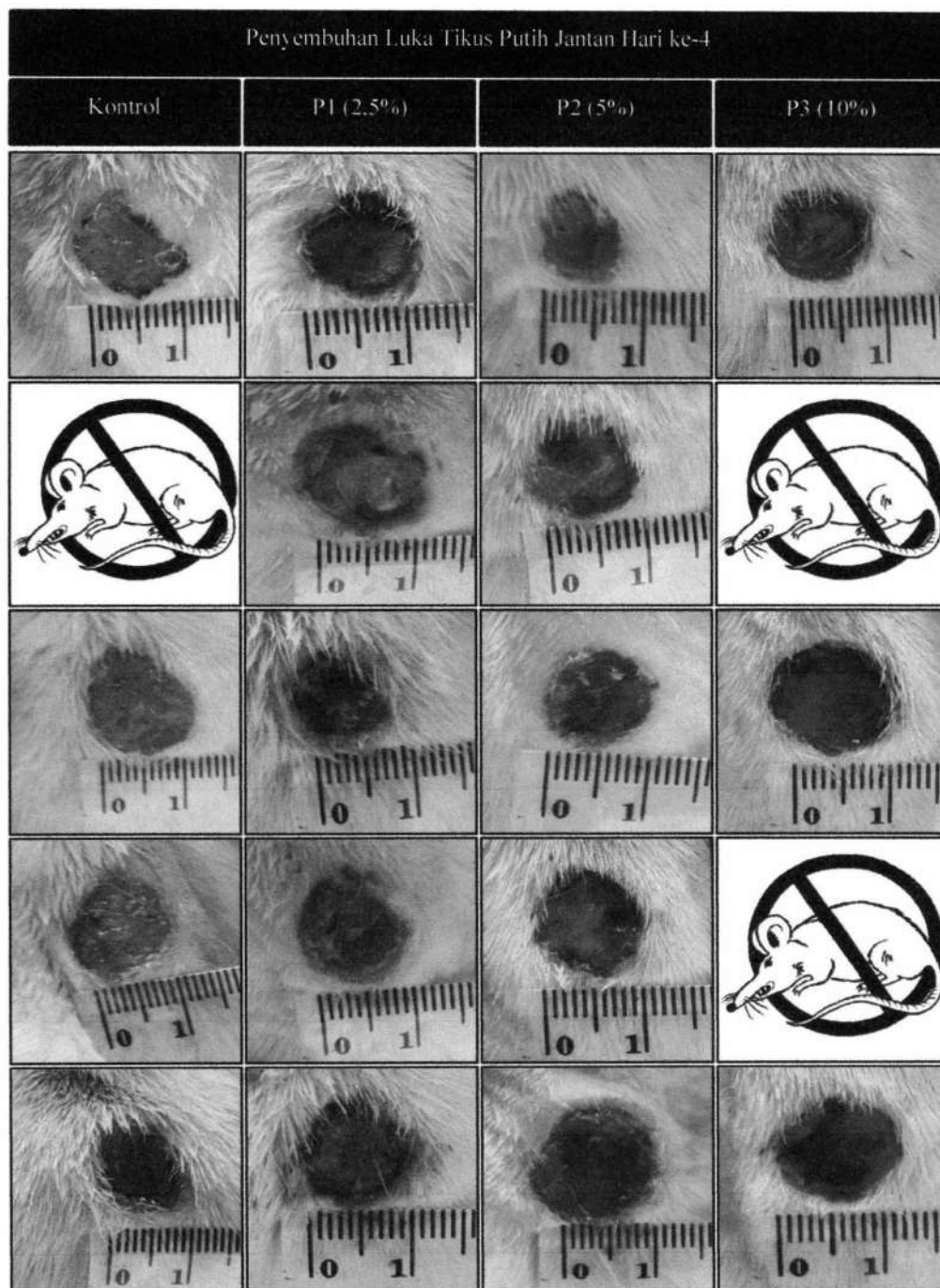
Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 15 Januari 2016
Kepala UPT Materia Medica Batu

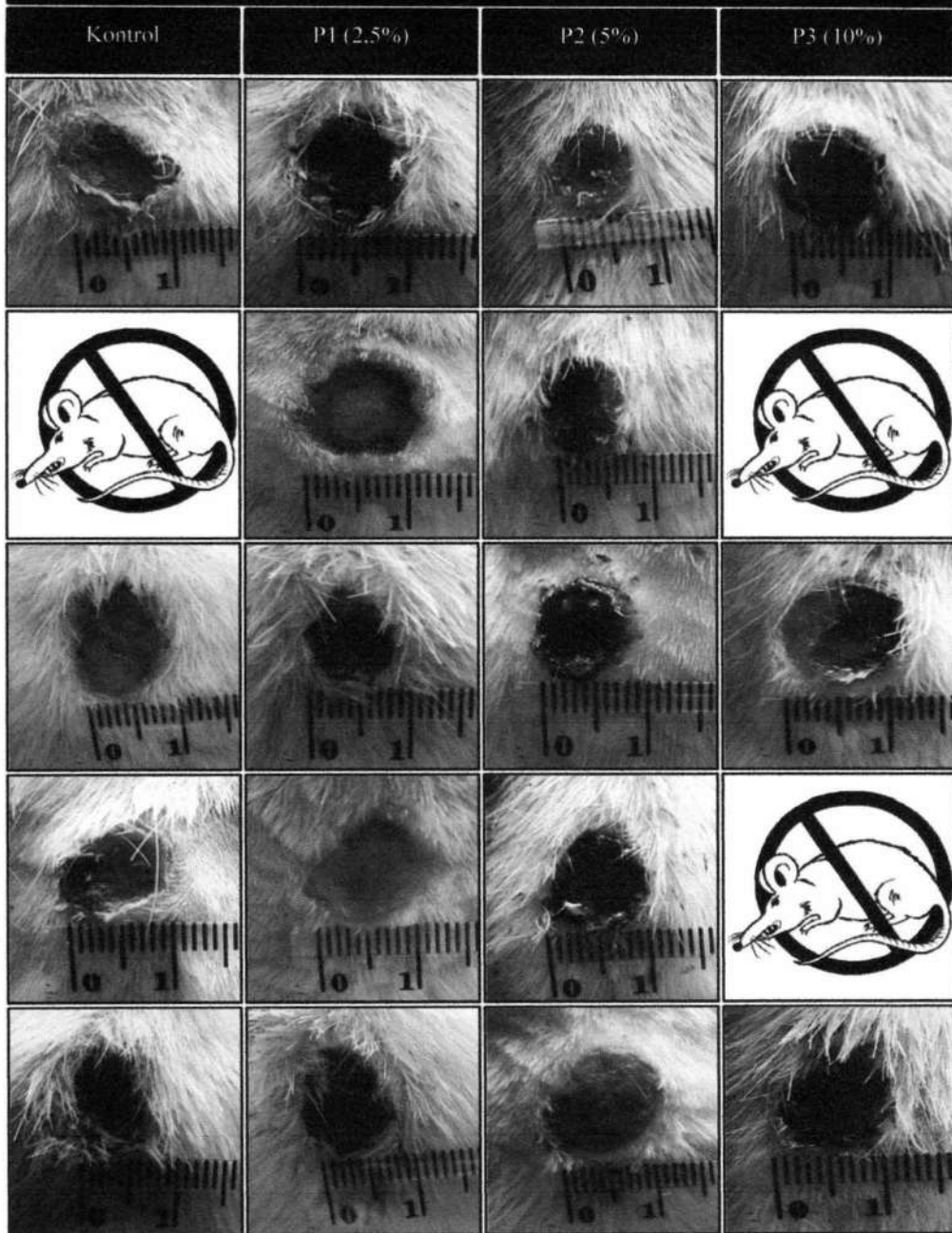
Dr. Husin RM, Drs., Apt. M.Kes.
NIP.19611102 199103 1 003

Lampiran 5

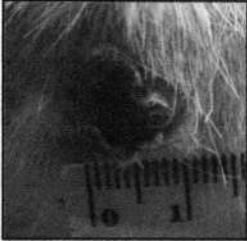
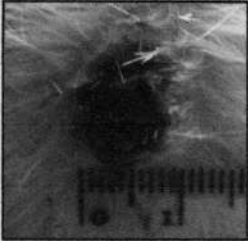
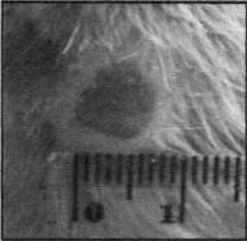
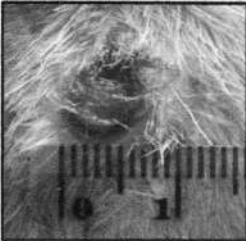

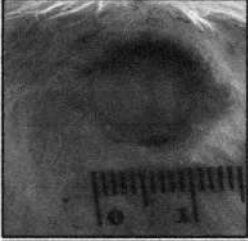
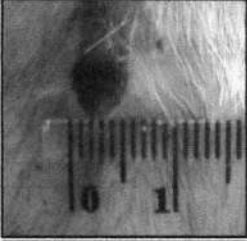

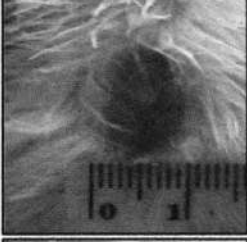
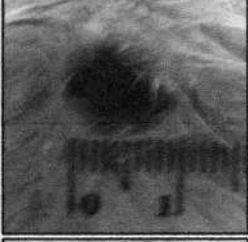
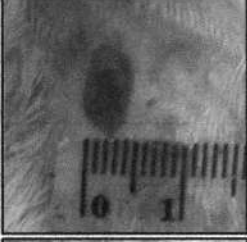
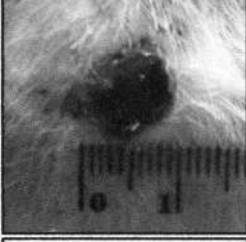
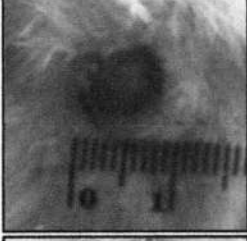

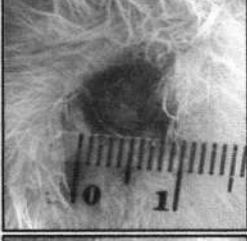

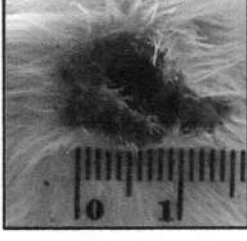
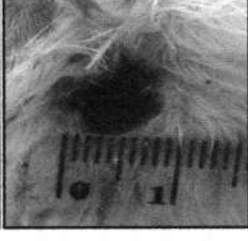
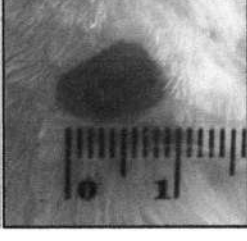

Pengamatan Makroskopik Penyembuhan Luka Tikus Putih



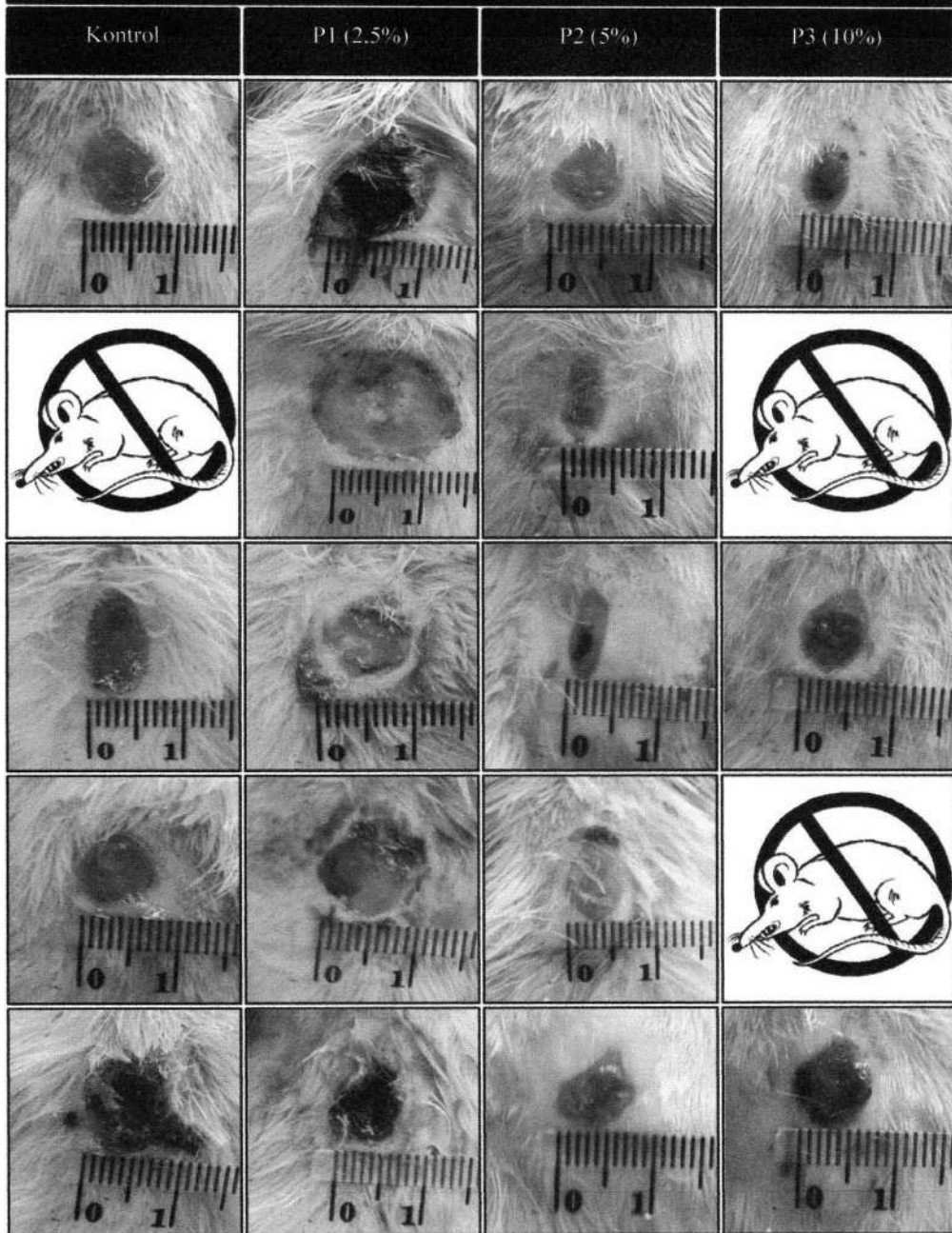
Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan Hari ke-7



Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan Hari ke-11

Kontrol	P1 (2.5%)	P2 (5%)	P3 (10%)
			
			
			
			
			

Penyembuhan Luka Tikus Putih Jantan Hari ke-14

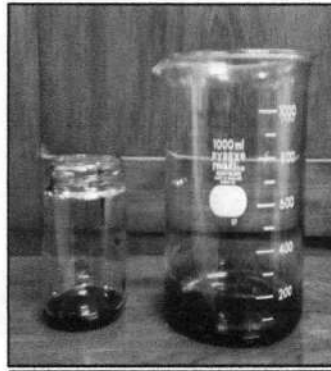


Lampiran 6

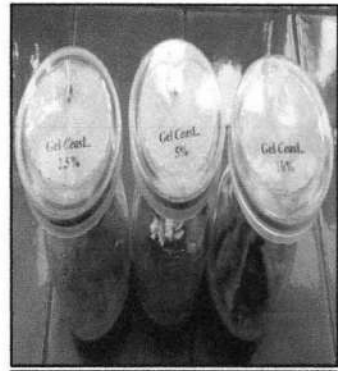
Dokumentasi Selama Penelitian



Simplisia Pegagan



Ekstrak Kental



Gel CeasL.



Cek Glukosa Darah



Pengobatan Luka



Pembuatan Luka



Pencukuran Bulu



Pemberian Pakan Tikus



Mengukur BB Tikus

Lampiran 7

Hasil Uji Statistik Panjang Luka Tikus Putih

Oneway-ANOVA

Descriptives

Panjang Ulkus (cm)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
4	17	.953	.0874	.0212	.908	.998	.7	1.0
7	17	.871	.1213	.0294	.808	.933	.6	1.0
11	17	.771	.1532	.0371	.692	.849	.4	1.0
14	17	.671	.1795	.0435	.578	.763	.3	1.0
Total	68	.816	.1733	.0210	.774	.858	.3	1.0

Test of Homogeneity of Variances

Panjang Ulkus (cm)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.576	3	64	.204

ANOVA

Panjang Ulkus (cm)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.764	3	.255	13.057	.000
Within Groups	1.248	64	.020		
Total	2.012	67			