



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EFEK PEMBERIAN PER ORAL INFUSA  
DAUN SIRIH MERAH (*Piper cf. fragile*, Benth.) TERHADAP  
PENYEMBUHAN LUKA TIKUS PUTIH JANTAN  
YANG DIBUAT DIABETES**

**SKRIPSI**

**YUNI TRI ASTUTI**

**0305050701**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI FARMASI  
DEPOK  
JULI 2010**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EFEK PEMBERIAN PER ORAL INFUSA  
DAUN SIRIH MERAH (*Piper cf. fragile*, Benth.) TERHADAP  
PENYEMBUHAN LUKA TIKUS PUTIH JANTAN  
YANG DIBUAT DIABETES**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**YUNI TRI ASTUTI**

**0305050701**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**DEPARTEMEN FARMASI**

**DEPOK**

**JULI 2010**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Yuni Tri Astuti

NPM : 0305050701

Tanda Tangan :

Tanggal : Juli 2010

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Yuni Tri Astuti  
NPM : 0305050701  
Program Studi : Farmasi  
Judul Skripsi : Efek Pemberian Per Oral Infusa Daun Sirih Merah  
(*Piper cf. fragile*, Benth.) Terhadap Penyembuhan  
Luka Tikus Putih Jantan yang Dibuat Diabetes

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dra. Azizahwati, M.S. ( )

Pembimbing II: Dr. Abdul Mun'im, M.Si ( )

Penguji : Prof. Dr. Atiek S, M.S. ( )

Penguji : Dra. Maryati K, M.Si. ( )

Penguji : Sutriyo, M.Si. ( )

Ditetapkan di : Depok  
Tanggal : Juli 2010

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah Subhanallahu Wa Ta'ala yang telah melimpahkan hidayah, rahmat dan nikmatNya yang tak terhingga dan tak terhitung kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Shalawat serta salam teruntuk seorang penerang kehidupan jahiliyah, Rasulullah SAW semoga tersampaikan pada beliau sampai akhir kelak. Kepada keluarganya, para sahabat dan kepada para pengikutnya yang senantiasa istiqomah dan semoga kita selalu diberikan kekuatan dan termasuk ke dalam pengikutnya sampai akhir nanti.

Alhamdulillah akhirnya berkat kerja keras dan juga dukungan dari berbagai pihak tugas akhir ini dapat terselesaikan dengan baik. Semoga penelitian dalam skripsi ini dapat dimanfaatkan dan berguna baik untuk dunia pendidikan maupun penelitian-penelitian selanjutnya.

Pada kesempatan kali ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Kepada Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI, Ibu Dr. Yahdiana Harahap, terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian ini.
2. Kepada Ibu Dra. Azizahwati, MS. sebagai Pembimbing I, terima kasih atas segala bimbingan yang telah diberikan dengan penuh kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. Kepada Bapak Dr. Abdul Mun'im, MSi. sebagai Pembimbing II, terima kasih atas segala bantuan yang diberikan kepada penulis hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Kepada Ibu Dra. Juheini Amin, M.Si selaku Pembimbing Akademis, penulis berterima kasih atas bantuannya selama lima tahun masa studi di Farmasi.
5. Kedua orangtua tercinta, Ibu dan Bapak yang telah membesarkan, mendidik dan membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan pengorbanan yang tidak akan terbalaskan. Semoga Allah membalas kebaikan mereka,

mengampuni dosa-dosa mereka dan menyayangi mereka seperti mereka menyayangi penulis, amin.

6. Kakak-kakak (Mba Ipung, Mba Ien, dan Kak Rafik) dan adik (Kiky) tercinta yang senantiasa memberikan dukungan moril dan juga finansial, serta yang sangat pengertian, Luv U all.
7. Keluarga di Citayam khususnya orang yang senantiasa di hati dan selalu memberi semangat dan motivasi untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
8. Saudari-saudari sekelompok dalam kegiatan pekanan, serta Nita dan Nany yang senantiasa mendo'akan. Semoga Allah memberikan hal yang sama seperti yang kalian do'akan.
9. Teman-teman Farmasi Angkatan 2005 (khususnya Dwitya, Tia, dan Femmi) dan 2006 (khususnya Ayu dan Atma) serta K'Rina yang telah memberikan bantuan dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas dukungan kalian selama kuliah di Farmasi ini. Jazakumullah khoiron katsiron. Semoga Ukhuwah kita selalu terjaga.
10. Teman-teman yang merasakan kehidupan di lab penelitian farmakologi, terima kasih atas bantuannya. Semoga Allah membalas kebaikan kalian dengan yang lebih baik.
11. Teman-teman dan saudaraku seperjuangan di MII dan Salam UI X2. Terima kasih atas kasih sayang dan perhatiannya.
12. Teman-teman FMA 2005 dan NBW 2009 yang sangat pengertian dan perhatian. Semoga kita dapat terus berjuang di jalan-Nya.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati penulis amat menyadari banyak sekali kesalahan dan kekeliruan dalam penulisan skripsi ini. Semoga dapat diperbaiki dalam penelitian selanjutnya. Mohon maaf atas segala kekurangan dan terimakasih atas semua dukungan yang diberikan oleh semua pihak.

Penulis  
2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yuni Tri Astuti  
NPM : 0305050701  
Program Studi : Farmasi  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Efek Pemberian Per Oral Infusa Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth.) Terhadap Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Jantan yang Dibuati Diabetes

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada Tanggal : Juli 2010

Yang menyatakan

(Yuni Tri Astuti)

## ABSTRAK

Nama : Yuni Tri Astuti  
Program Studi : Farmasi  
Judul : Efek Pemberian Per oral Infusa Daun Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth.) Terhadap Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Jantan yang Dibuak Diabetes

Tanaman sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) merupakan obat herbal tradisional yang sudah lama digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai penyembuh luka diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan khasiat infusa daun sirih merah dalam menyembuhkan luka diabetik pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang diinduksi aloksan. Hewan coba dibagi atas enam kelompok, yaitu kelompok I yang merupakan kontrol normal diberi akuades, kelompok II diinduksi aloksan 32 mg/ 200 g bb secara intraperitoneal tanpa pemberian obat, kelompok III diinduksi aloksan dengan pemberian glibenklamid, IV, V, dan VI diinduksi aloksan dengan pemberian bahan uji dosis berturut-turut 216 mg/200 g bb, 432 mg/ 200 g bb, dan 864 mg/ 200 g bb, selama 8 hari. Pengukuran penyembuhan luka dilakukan berdasarkan luas luka dan persentase penyembuhan luka. Persentase penyembuhan pada kelompok I sebesar 79.12%, kelompok II 38.83%, kelompok III 69.07%, kelompok IV 58.19%, kelompok V 68,22%, dan kelompok VI 62,43%. Berdasarkan hasil pengolahan secara statistik, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok yang diberi bahan uji dengan kelompok kontrol aloksan. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa hingga hari ke-8 infusa daun sirih merah terbukti dapat membantu menyembuhkan luka diabetik pada tikus putih.

Kata kunci : aloksan, luka diabetes, penyembuhan luka, *Piper cf. fragile*, sirih merah.  
xiv + 58 halaman : 8 gambar; 10 tabel; 8 lampiran  
Daftar acuan : 29 (1972-2010)

## ABSTRACT

Name : Yuni Tri Astuti  
Program Study : Pharmacy  
Title : Wound Healing Effect of Perorally Administration of Sirih Merah (*Piper cf. fragile*, Benth.) Leaves Extract on Diabetic White Rats

Sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) is a traditional herbal medicine, has been very long used by Indonesia society as diabetic ulcer healing. The aim of this study was to confirm the wound healing effect of *Piper cf. fragile* leaves extract on male *Sprague Dawley* rats previously induced by alloxan. The animals were divided into six groups. Group I which was the normal control group received aquadest. Group II which was the alloxan control group received intraperitoneal alloxan of 32 mg/ 200 g bw. Group III received intraperitoneal alloxan and then glibenclamide 0,9 mg/ 200 g bw, IV , V, and VI were induced with alloxan and treated with the extract 216 mg/ 200 g bw, 432 mg/ 200 g bw and 864 mg/ 200 g bw, respectively, for 8 days. The measurement of wound healing effect was evaluated by percentage of wound healing. The percentage of healing was 79.12% for group I, 38.83% for group II, 69.07% for group III, 58.19% for group IV, 68.22% for group V, and 62.43% for group VI. Based on the statistical analysis, there was significant difference between the treated groups and alloxan control group. This study confirmed the traditional uses of sirih merah leaves on diabetic ulcer healing.

Keywords : alloxan, diabetic ulcer, *Piper cf. fragile*, sirih merah, wound healing

xiv + 58 pages: 8 figures; 10 tables; 8 appendices.

Bibliography : 29 (1972-2010)

## DAFTAR ISI

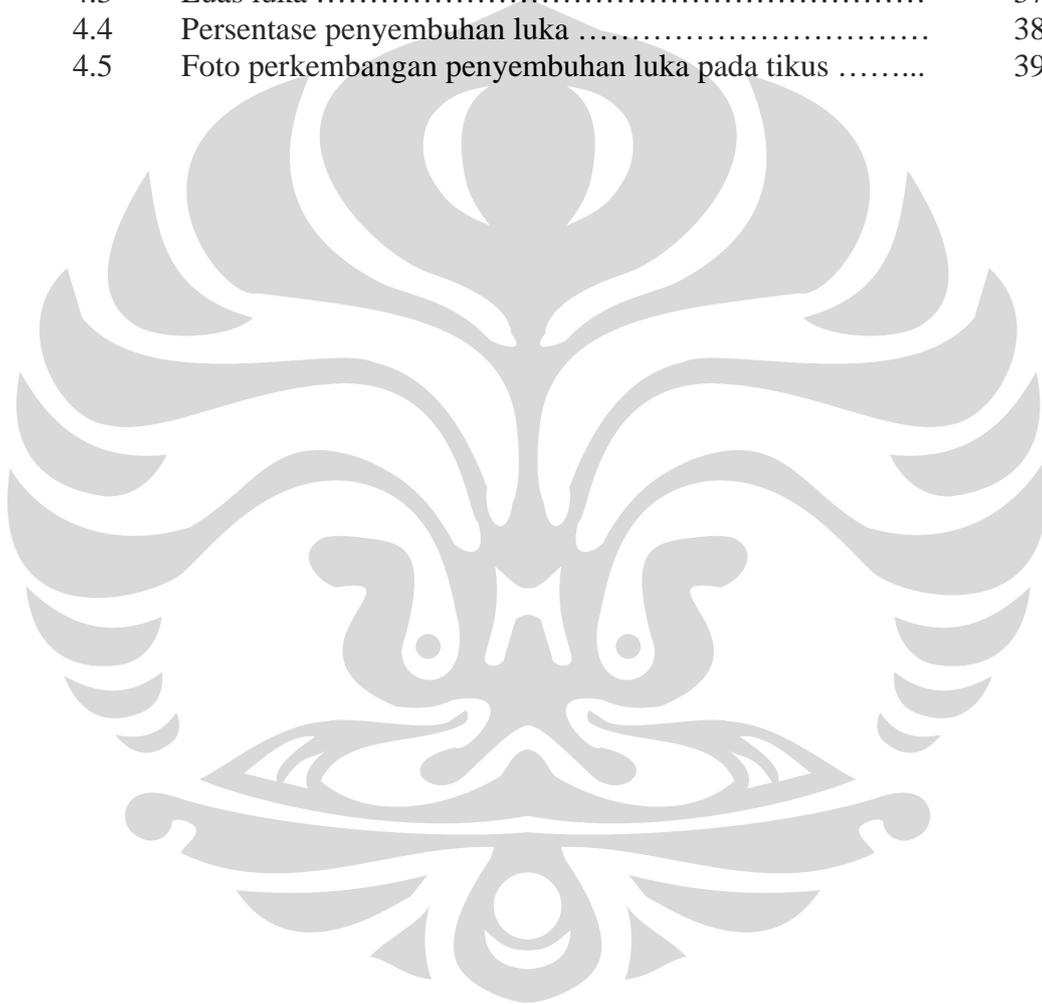
	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS</b> .....	iii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS</b> .....	vii
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	3
1.3 Hipotesis .....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Tanaman Sirih Merah .....	4
2.1.1 Klasifikasi .....	4
2.1.2 Nama Daerah dan Asing .....	4
2.1.3 Morfologi .....	4
2.1.4 Asal dan Penyebaran .....	5
2.1.5 Kandungan Kimia .....	5
2.1.6 Penggunaan .....	6
2.2 <i>Diabetes mellitus</i> .....	6
2.2.1 Definisi .....	6
2.2.2 Etiologi .....	6
2.2.3 Jenis-jenis <i>Diabetes mellitus</i> .....	7
2.2.4 Diagnosis <i>Diabetes mellitus</i> .....	8
2.2.5 Komplikasi <i>Diabetes mellitus</i> .....	8
2.3 Aloksan .....	9
2.4 Glibenklamid .....	10
2.5 Kulit dan Luka .....	11
2.5.1 Definisi Kulit .....	11
2.5.2 Anatomi Kulit .....	12
2.5.3 Fungsi Kulit .....	13
2.5.4 Klasifikasi Luka .....	14
2.5.5 Proses Penyembuhan Luka .....	14

## BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	16
3.2 Alat .....	16
3.3 Bahan	
3.3.1 Hewan Uji .....	16
3.3.2 Bahan Uji .....	16
3.3.3 Bahan Kimia .....	16
3.4 Rancangan Percobaan	
3.4.1 Penyiapan Hewan Coba .....	17
3.4.2 Penetapan Dosis .....	17
3.4.3 Pembuatan Infusa Daun Sirih Merah .....	18
3.4.4 Pembuatan Larutan Aloksan Monohidrat .....	18
3.4.5 Pembuatan Larutan Glibenklamid .....	18
3.4.6 Induksi Diabetes pada Tikus .....	18
3.4.7 Pembuatan Model Luka Eksisi .....	19
3.4.8 Cara Kerja .....	20
3.4.9 Analisis Data .....	22
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Kadar Glukosa Darah .....	23
4.2 Luas dan Persentase Penyembuhan Luka .....	25
4.2.1 Luas Luka .....	26
4.2.2 Persentase Penyembuhan Luka .....	27
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan .....	31
5.2 Saran .....	31
<b>DAFTAR ACUAN</b> .....	32

## DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1	Tanaman sirih merah .....	5
2.2	Anatomi kulit manusia secara histopatologik .....	12
3.1	Pengukuran 4 arah diameter luka.....	19
4.1	Kadar glukosa darah puasa .....	35
4.2	Kadar glukosa darah <i>post prandial</i> .....	36
4.3	Luas luka .....	37
4.4	Persentase penyembuhan luka .....	38
4.5	Foto perkembangan penyembuhan luka pada tikus .....	39



## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
3.1	Pembagian kelompok hewan uji.....	21
4.1	Kadar glukosa darah puasa rata-rata .....	24
4.2	Kadar glukosa darah <i>post prandial</i> rata-rata.....	24
4.3	Kadar glukosa darah rata-rata setelah perlakuan.....	25
4.4	Luas luka rata-rata .....	26
4.5	Persentase penyembuhan luka rata-rata .....	27
4.6	Kadar glukosa darah puasa dan <i>post prandial</i> .....	40
4.7	Kadar glukosa darah puasa dan <i>post prandial</i> setelah 8 hari pengamatan .....	42
4.8	Luas luka enam kelompok perlakuan selama 8 hari pengamatan .....	43
4.9	Persentase penyembuhan luka enam kelompok perlakuan selama 8 hari pengamatan .....	45



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Hasil identifikasi sirih merah.....	47
2	Penetapan dosis .....	48
3	Pembuatan infusa daun sirih merah .....	49
4	Bagan kerja selama penelitian.....	51
5	Uji distribusi normal Saphiro-Wilk terhadap persentase penyembuhan luka.....	52
6	Uji homogenitas varian Levene terhadap persentase penyembuhan luka .....	54
7	Uji analisis variansi (ANAVA 1-Arah) terhadap persentase penyembuhan luka .....	56
8	Sertifikat analisis aloksan monohidrat .....	58



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Diabetes mellitus* (DM) adalah penyakit degeneratif, yang merupakan salah satu penyakit di dalam sepuluh besar penyakit di Indonesia. Diabetes merupakan penyebab sekitar 5% kematian secara global setiap tahun. Lebih dari 220 juta orang di dunia menderita diabetes. Pada tahun 2005, diperkirakan 1,1 juta orang meninggal dikarenakan diabetes. Hampir 80% kematian akibat diabetes terjadi pada negara berpendapatan rendah-menengah. World Health Organization (WHO) memprediksi kematian akibat diabetes akan bertambah dua kali lipat antara tahun 2005 dan tahun 2030 (WHO, 2010). Pada tahun 1995 tercatat jumlah penderita *Diabetes mellitus* di Indonesia lebih kurang 5 juta jiwa. Walaupun *Diabetes mellitus* merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal bila pengelolaannya tidak tepat. Pengelolaan DM tersebut memerlukan penanganan secara multidisiplin yang mencakup terapi non-obat dan terapi obat (DepKes, 2005).

Komplikasi yang dapat terjadi pada penderita diabetes yang tidak dirawat dengan baik diantaranya yaitu penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, penyakit pembuluh darah perifer, retinopati, nefropati, dan neuropati. Salah satu diantaranya yang sering terjadi adalah neuropati yang dapat menyebabkan luka atau gangren pada kaki penderita diabetes. Dibandingkan dengan non diabetes, penderita diabetes lebih sering mengalami gangren kaki, diperkirakan 17 kali lebih sering. Pada penderita diabetes, luka sekecil apapun akan menjadi sangat parah jika tidak dirawat, bahkan bisa menyebabkan amputasi. Hal ini terjadi karena pada penderita diabetes sirkulasi darahnya kurang baik akibat hiperglikemia dan oksigenasi pada jaringan yang buruk pun dapat mengurangi kesanggupan respon imun jaringan sehingga bakteri mudah berkembang (Adam, 1985). Bakteri mudah berkembang karena glukosa merupakan medium yang baik bagi pertumbuhan mikroorganisme (Misnadiarly, 2006) dan tingginya kadar glukosa darah yang terjadi secara menahun menyebabkan berkurangnya fungsi

leukosit dan malnutrisi sel yang berkontribusi pada kecepatan infeksi luka (Arul, Reena, & Rajadas, 2007). Selain itu menurut Williamson *et al.* (1993), peningkatan produksi radikal bebas pun dapat diinduksi oleh hiperglikemia (Singh, Sahay, & Krishna, 2008). Radikal bebas tersebut mampu bereaksi dengan protein, lipid, karbohidrat atau DNA. Untuk itulah diperlukan zat antioksidan yang mampu bereaksi dengan radikal bebas (Rita, Wiwik, Raditya, & Okta, 2009).

Terapi obat untuk neuropati diabetik dapat berupa obat sintetis ataupun yang berasal dari alam yang terdapat dalam tanaman yang biasa disebut obat herbal. Terapi obat sintetis biasanya memerlukan kombinasi agar bisa bekerja lebih efektif (DepKes, 2005). Oleh karena itu, pengobatan untuk penyembuhan luka diabetes dengan obat sintetis ini menjadi mahal. Karena mahalnya harga obat sintetis, maka masyarakat mencoba mencari alternatif lain yang dapat menyembuhkan penyakit tersebut dengan harga yang lebih terjangkau. Alternatif lain yang dapat dilakukan adalah dengan menggunakan obat herbal atau tanaman obat.

Sejak dahulu telah ditemukan tanaman obat yang dapat menyembuhkan luka pada penderita diabetes. Hal ini dikarenakan tanaman-tanaman tersebut mengandung senyawa kimia tertentu yang berkhasiat sebagai obat penyembuh luka. Tanaman-tanaman tersebut misalnya *Piper cf. fragile* (Sudewo, 2005), *Rehmannia glutinosa* (Lau *et al.*, 2009; Chan *et al.*, 2006), *Centella asiatica* (Yoshiyuki *et al.*, 2008), *Astragalus membranaceus*, *Smilax china*, *Atractylodes macrocephala*, *Polygonum multiflorum*, *Stephania tetrandra* (Chan *et al.*, 2006), dan *Calotropis procera* (Roy *et al.*, 2005).

Sirih merah (*Piper cf. fragile*) merupakan salah satu tanaman obat yang saat ini sedang banyak diminati oleh masyarakat karena manfaatnya. Sirih merah yang awalnya hanya merupakan tanaman hias, kini diketahui memiliki manfaat sebagai tanaman yang dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit. Berdasarkan pengalaman masyarakat yang telah menggunakan sirih merah sebagai obat, sirih merah dapat digunakan untuk mengobati diabetes, batu ginjal, TBC tulang, menyembuhkan luka, antiseptik, antimikroba, ambeien, maag akut, antiinflamasi, dan lain-lain (Sudewo, 2005). Satu diantara manfaat sirih merah yang perlu diteliti

**Universitas Indonesia**

adalah sebagai penyembuh luka diabetes dengan pemberian per oral. Untuk menyembuhkan luka pada penderita diabetes, tidak hanya perlu menurunkan kadar glukosa darah tetapi juga perlu menghindari terjadinya infeksi, inflamasi, dan radikal bebas. Dengan demikian, sirih merah yang telah diteliti memiliki khasiat antihiperlikemik (Sudewo, 2005; Safithri, 2005), antimikroba (Sandeep *et al.*, 2008; Juliantina, 2010), antioksidan (Rita *et al.*, 2009; Sandeep *et al.*, 2008; Suratmo, 2010.), dan antiinflamasi (Sandeep *et al.*, 2008; Subarnas *et al.*, 2010), sangat baik digunakan untuk menyembuhkan luka pada penderita diabetes.

### 1.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah infusa daun sirih merah yang diberikan per oral memiliki khasiat untuk menyembuhkan luka pada tikus putih jantan yang dibuat diabetes atau tidak.

### 1.3 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah infusa daun sirih merah yang diberikan per oral memiliki khasiat menyembuhkan luka pada tikus putih jantan yang dibuat diabetes.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tanaman Sirih Merah

##### 2.1.1 Klasifikasi

Klasifikasi tanaman sirih merah sebagai berikut (Heyne, 1987):

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Magnoliidae
Ordo	: Piperales
Famili	: Piperaceae
Genus	: <i>Piper</i>
Spesies	: <i>Piper cf. fragile</i>
Sinonim	: <i>Piper betle</i> var. <i>Rubrum</i>

##### 2.1.2 Nama Daerah dan Asing

Nama lokal dari sirih merah yaitu Guan Shang hu Jiao (Cina), ornamental pepper (Inggris) dan sirih merah (Indonesia). Sedangkan nama daerah tanaman sirih yaitu suruh, sedah (Jawa); seureuh (sunda); ranub (Aceh); Cambai (Lampung); base (Bali); Nahi (Bima); mata (flores), gapura, dontile, ganjeng, perigi, (Sulawesi); bida, sirih pait, tali pait (Maluku); gumi memadi, sulamu tali (Mardiana, 2004 & Heyne, 1987)

##### 2.1.3 Morfologi

Ciri dari sirih merah (Gambar 2.1) yang termasuk dalam suku Piperaceae ini yaitu tumbuhan menjalar. Batangnya bulat berwarna hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya bertangkai membentuk jantung dengan bagian atas meruncing bertepi rata dan permukaan mengkilap/tidak berbulu. Panjang daunnya bisa

mencapai 15-20 cm. Warna daun bagian atas hijau bercorak putih keabu-abuan. Bagian bawah daun berwarna merah hati cerah. Daunnya berlendir, berasa sangat pahit, dan beraroma wangi khas sirih. Batangnya berjalur dan beruas dengan jarak buku 5-10 cm. Disetiap buku tumbuh bakal akar (Sudewo, 2005).



Gambar 2.1 Tanaman sirih merah

#### 2.1.4 Asal dan Penyebaran

Tanaman sirih merah tergolong langka karena tidak tumbuh di setiap tempat atau daerah. Sirih merah tidak dapat tumbuh subur di daerah panas. Sedangkan di tempat berhawa dingin, sirih merah dapat tumbuh dengan baik. Jika terlalu banyak terkena sinar matahari, batangnya cepat mengering, tetapi jika disiram secara berlebihan akar dan batang cepat membusuk. Pada musim hujan banyak tanaman sirih merah yang mati akibat batangnya membusuk dan daun yang rontok. Tanaman sirih merah akan tumbuh dengan baik jika mendapat 60-75% cahaya matahari (Sudewo, 2005).

Di Indonesia tanaman sirih merah banyak terdapat di daerah Bandung dan Yogyakarta. Tanaman ini juga terdapat di Papua, Aceh, dan beberapa daerah lainnya. Pembibitan dan perbanyakan sirih merah dilakukan secara vegetatif dengan setek, cangkok dan runduk batang (Sudewo, 2005).

#### 2.1.5 Kandungan Kimia

Berdasarkan hasil kromatogram yang telah dilakukan, dapat dilihat bahwa daun sirih merah mengandung alkaloid, flavonoid, senyawa polifenol, tannin dan minyak atsiri (Sudewo, 2005 & Juliantina *et al.*, 2010).

#### 2.1.6 Penggunaan Sirih Merah

Secara empiris, daun sirih merah dapat digunakan untuk menyembuhkan penyakit, antara lain: *Diabetes mellitus*, Jantung Koroner, Radang Prostat, Tuberkulosis, Asam Urat, Kanker Payudara dan Kanker Rahim, Ambeien, Penyakit Ginjal, Hepatitis (Sudewo, 2005).

Sedangkan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa daun sirih merah dapat digunakan sebagai antiinflamasi (Sandeep *et al.*, 2008 & Subarnas *et al.*, 2010), antibakteri gram positif dan negatif (Sandeep *et al.*, 2008 & Juliantina *et al.*, 2010), antioksidan (Sandeep *et al.*, 2008 & Suratmo, 2010), penurun kadar glukosa darah atau antihiperqlikemik (Safithri, 2005) dan antiproliferatif (Wicaksono *et al.*, 2009).

## 2.2 *Diabetes mellitus*

### 2.2.1 Definisi

*Diabetes mellitus* adalah kelompok penyakit metabolik yang bercirikan hiperglikemik dan abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Dipiro *et al.*, 2006) juga merupakan sindrom klinik yang ditandai oleh poliuri, polidipsi, dan polifagi, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (Suherman, 2007 & Misnadiarly, 2006). Penyakit ini bersifat menahun alias kronis, dan penderitanya dari semua lapisan umur serta tidak membedakan orang kaya ataupun miskin.

### 2.2.2 Etiologi

Penyebab *Diabetes mellitus* adalah aktivitas insulin yang tak memadai baik karena sekresi insulin yang berkurang atau karena adanya resistensi atau sensitivitas insulin pada jaringan-jaringan yang peka insulin. Hal tersebut dapat disebabkan oleh genetik dan beberapa faktor diantaranya gaya hidup yang berlebihan, pola makan yang tidak terkontrol, tekanan psikis yang menyebabkan

**Universitas Indonesia**

stress, kecemasan, dan depresi berat, mengkonsumsi zat gula diluar batas yang dibutuhkan oleh tubuh serta kurang olahraga (Sudewo, 2005 & Dipiro *et al.*, 2006).

### 2.2.3 Jenis-jenis *Diabetes mellitus*

Melihat etiologinya *Diabetes mellitus* dapat dibedakan menjadi (Suherman, 2007):

1. DM tipe 1 yaitu adanya gangguan produksi insulin akibat penyakit autoimun atau idiopatik. Tipe ini sering disebut *insulin dependent diabetes mellitus* atau IDDM karena pasien mutlak membutuhkan insulin.

Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Gangguan produksi insulin pada DM Tipe 1 umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans yang disebabkan oleh reaksi otoimun (DepKes, 2005).

2. DM tipe 2 yang diakibatkan resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin. Pada tipe 2 ini tidak selalu dibutuhkan insulin, kadang-kadang cukup dengan diet dan antidiabetik oral. Karenanya tipe ini juga disebut *noninsulin dependent diabetes mellitus* atau NIDDM. Akhir-akhir ini pada sebagian penderita NIDDM yang disebut MODY (*maturity onset diabetes of the young*), selain terdapatnya resistensi insulin juga ditemukan pula cacat (*defect*) pada sekresi insulin.

Penderita DM Tipe 2 mencapai 90-95% dari keseluruhan populasi penderita diabetes, umumnya berusia di atas 45 tahun, tetapi akhir-akhir ini penderita DM Tipe 2 di kalangan remaja dan anak-anak populasinya meningkat (DepKes, 2005).

3. *Gestational diabetes mellitus* (GDM) atau DM pada kehamilan.

*Diabetes mellitus gestasional* adalah keadaan diabetes atau intoleransi glukosa yang timbul selama masa kehamilan, dan biasanya berlangsung hanya sementara atau temporer. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM, dan umumnya terdeteksi pada atau setelah trimester kedua (DepKes, 2005).

4. DM akibat penyakit endokrin atau pankreas atau akibat penggunaan obat.

#### 2.2.4 Diagnosis *Diabetes mellitus*

Diagnosis klinis DM umumnya akan dilakukan bila ada keluhan khas DM berupa poliuria (banyak buang air kecil), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan), dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Keluhan lain yang mungkin disampaikan penderita antara lain badan terasa lemah, sering kesemutan, gatal-gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulvae pada wanita (DepKes, 2005 & Misnadiarly, 2006).

Apabila ada keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu  $> 200$  mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa  $> 126$  mg/dl juga dapat digunakan sebagai patokan diagnosis DM. Untuk menegakkan diagnosis DM Tipe 1, perlu dilakukan konfirmasi dengan hasil uji toleransi glukosa oral (DepKes, 2005). Menurut Misnadiarly (2006), seseorang telah dapat dikatakan menderita *diabetes mellitus* jika mempunyai dua dari tiga kriteria dibawah ini yaitu:

1. Keluhan "TRIAS" yaitu banyak minum, banyak buang air kecil, dan penurunan berat badan.
2. Kadar glukosa darah pada waktu puasa  $> 120$  mg/dl.
3. Kadar glukosa darah dua jam setelah makan  $> 200$  mg/dl.

Untuk kelompok tanpa keluhan khas, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah abnormal tinggi (hiperglikemia) satu kali saja 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 tinggi ( $>200$  mg/dL) pada hari lain, kadar glukosa darah puasa yang abnormal tinggi ( $>126$  mg/dL), atau dari hasil uji toleransi glukosa oral didapatkan kadar glukosa darah paska pembebanan  $>200$  mg/dL (DepKes, 2005).

#### 2.2.5 Komplikasi *Diabetes mellitus*

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Komplikasi yang dapat terjadi (DepKes, 2005) yaitu :

1. Hipoglikemia ditandai dengan gejala klinis penderita merasa pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, pitam (pandangan menjadi gelap), keluar keringat dingin, detak jantung meningkat, sampai hilang kesadaran.
2. Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba. Keadaan ini dapat disebabkan antara lain oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur.
3. Komplikasi makrovaskular yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (*Coronary Heart Disease = CAD*), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (*Peripheral Vascular Disease = PVD*).
4. Komplikasi mikrovaskuler, antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati. Disamping karena kondisi hiperglikemia, ketiga komplikasi juga dipengaruhi oleh faktor genetik.

#### Neuropati Perifer Diabetik (The Patient Education Institute, 2007)

Gangren atau luka yang terjadi pada penderita diabetes disebabkan oleh kerusakan syaraf sehingga disebut neuropati diabetik. Hal ini dikarenakan terjadi peningkatan kadar glukosa darah dalam tubuh yang tidak normal. Neuropati diabetik terutama mempengaruhi sensasi atau rasa pada kaki. Penurunan sensasi tersebut menyebabkan penderita tidak merasakan sakit pada kakinya jika terluka dan luka yang tidak diobati akan terinfeksi yang kemudian menjadi bertambah parah menjadi gangren. Gangren adalah infeksi yang serius, dimana jika tidak diobati akan membutuhkan amputasi agar tidak menyebar pada anggota gerak lainnya.

Selain itu, diabetes menyebabkan pembekuan pembuluh darah sehingga darah yang mencapai kaki menjadi sedikit. Hal ini membuat daerah kaki tidak mendapatkan oksigen dan nutrien yang cukup dan menyebabkan mikroba mudah berkembang biak sehingga memperparah luka.

### 2.3. Aloksan

Pada uji farmakologi/bioaktivitas pada hewan percobaan, keadaan *diabetes mellitus* dapat diinduksi dengan cara pankreatomi dan pemberian zat kimia. Zat kimia sebagai induktor (diabetogen) yang bisa digunakan adalah aloksan, streptozotolin, diaksosida, adrenalin, glukagon, EDTA yang diberikan secara parenteral. Zat-zat tersebut mampu menginduksi diabetes secara permanen dimana terjadi gejala hiperglikemia. Diabetogen yang lazim digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemi yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari (Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam Phyto Medica, 1993).

Aloksan (2,4,5,6-tetraoxypyrimidin) secara selektif merusak sel dari pulau Langerhans dalam pankreas yang mensekresi hormon insulin. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis dengan glutathion yang bereaksi dengan gugus SH nya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan perusakan yang selektif belum diketahui dengan jelas. Beberapa hipotesis tentang mekanisme aksi yang telah diajukan antara lain: pembentukan khelat terhadap Zn, interferensi dengan enzim-enzim sel serta deaminasi dan dekarboksilasi asam amino. Perusakan sel pankreas secara selektif oleh aloksan belum banyak diketahui. Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara in-vitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati, 2003).

#### 2.4 Glibenklamid (Gliburid)

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan (DepKes, 2005), yaitu:

- a) Obat-obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin).
- b) Sensitiser insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hipoglikemik golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif.

**Universitas Indonesia**

c) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia *post-prandial* (*post-meal hyperglycemia*). Disebut juga “*starch-blocker*”.

Ada 5 golongan antidiabetik oral (ADO) yang telah dipasarkan di Indonesia yaitu golongan sulfonilurea, meglitinid, biguanid, penghambat  $\alpha$ -glukosidase, dan tiazolidindion (Suherman, 2007).

Glibenklamid termasuk dalam golongan sulfonilurea. Mekanisme kerja dari golongan sulfonilurea adalah merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel  $\beta$  Langerhans pankreas sehingga sering disebut *insulin secretagogues* (Suherman, 2007; Katzung, 1998). Mekanisme kerja lainnya yaitu pengurangan kadar glukagon dalam serum dan efek ekstrapankreas untuk memperkuat kerja insulin pada jaringan targetnya (Katzung, 1998).

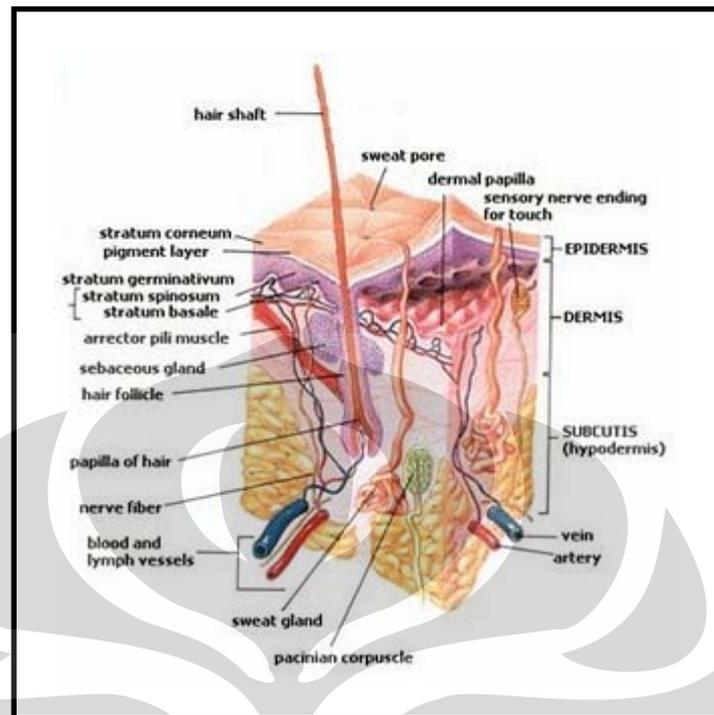
Glibenklamid termasuk obat generasi ke-2 dari golongan sulfonilurea. Obat ini hanya efektif pada penderita NIDDM yang tidak begitu berat, yang sel-sel betanya masih bekerja cukup baik. Efek biologik glibenklamid menetap 24 jam setelah dosis tunggal pagi hari pada penderita diabetes. Dosis awal yang biasa 2,5 mg/hari atau kurang, dan dosis pemeliharaan rata-rata 5-10 mg/hari diberikan sebagai dosis tunggal pagi hari (Katzung, 1998). Efek sampingnya yang terpenting adalah hipoglikemia yang dapat terjadi secara terselubung dan ada kalanya tanpa gejala khas. Agak jarang terjadi gangguan lambung-usus (mual, muntah, diare), sakit kepala, pusing, rasa tidak enak di mulut (Suherman, 2007; Tjay, Tan & Kirana, 2002).

## 2.5 Kulit dan Luka

### 2.5.1 Definisi Kulit

Kulit adalah organ tubuh yang terletak paling luar dan membatasinya dari lingkungan hidup manusia. Kulit sangat kompleks, elastis dan sensitif, bervariasi pada keadaan iklim, umur, seks, ras, dan juga bergantung pada lokasi tubuh (Wasitaatmaja & Syarif, 2007).

### 2.5.2 Anatomi Kulit (Wasitaatmaja & Syarif, 2007)



Gambar 2.2 Anatomi kulit manusia secara histopatologik

Secara histopatologik (Gambar 2.2), pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu :

1. Lapisan Epidermis atau Kutikel

Lapisan epidermis merupakan lapisan kulit yang paling luar. Lapisan ini terdiri dari stratum korneum, stratum lusidum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basal.

2. Lapisan Dermis

Lapisan dermis adalah lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal daripada epidermis. Lapisan ini terdiri atas lapisan elastik dan fibrosa padat dengan elemen-elemen selular dan folikel rambut.

3. Lapisan Subkutis (Hipodermis)

Lapisan subkutis adalah kelanjutan dermis, terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak didalamnya.

### 2.5.3 Fungsi Kulit (Wasitaatmaja & Syarif, 2007)

Fungsi utama kulit ialah proteksi, absorpsi, ekskresi, persepsi, pengaturan suhu tubuh (termoregulasi), pembentukan pigmen, pembentukan vitamin D, dan keratinisasi.

1. Fungsi Proteksi

Kulit menjaga bagian dalam tubuh terhadap gangguan fisis atau mekanis, gangguan kimiawi terutama yang bersifat iritan, gangguan yang bersifat panas, dan gangguan infeksi luar terutama kuman/bakteri maupun jamur. Fungsi proteksi tersebut dikarenakan adanya bantalan lemak, tebalnya lapisan kulit dan serabut-serabut jaringan penunjang yang berperan sebagai pelindung terhadap gangguan fisis.

2. Fungsi Absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan dan benda padat, tetapi cairan yang mudah menguap lebih mudah diserap, begitupun yang larut lemak. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban, metabolisme dan jenis vehikulum.

3. Fungsi Ekskresi

Kelenjar-kelenjar kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna lagi atau sisa metabolisme dalam tubuh berupa NaCl, urea, asam urat, dan amonia.

4. Fungsi Persepsi

Kulit mengandung ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis terhadap rangsangan panas, dingin, rabaan, dan tekanan.

5. Fungsi Pengaturan Suhu Tubuh

Fungsi tersebut dilakukan dengan cara mengeluarkan keringat dan mengerutkan (otot berkontraksi) pembuluh darah kulit. Kulit kaya akan pembuluh darah sehingga memungkinkan kulit mendapat nutrisi yang cukup baik.

6. Fungsi Pembentukan Pigmen

7. Fungsi Keratinisasi

8. Fungsi Pembentukan Vitamin D

Fungsi ini dilakukan dengan mengubah 7-dihidroksi kolesterol dengan pertolongan sinar matahari.

#### 2.5.4 Klasifikasi Luka (Schwartz, Shires, & Daly, 1999)

Luka dapat diklasifikasikan dalam dua kategori umum yaitu akut dan kronis. Luka akut, secara normal memulai seluruh proses perbaikannya hingga tersusun rapi dan tepat pada waktunya yang menghasilkan pemulihan integritas anatomi dan fungsional. Luka kronis, terjadi karena kegagalan dalam proses perbaikan yang tersusun baik dan tepat pada waktunya untuk menghasilkan integritas anatomi dan fungsional.

Luka diabetes termasuk luka yang sulit disembuhkan karena pada penderita diabetes terjadi pembekuan darah sehingga sirkulasi tidak baik, oksigen dan nutrisi pun tidak mencukupi sehingga menjadi tempat yang subur bagi mikroba untuk berkembang biak (The Patient Education Institute, 2007) dan kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan imunitas berkurang karena fungsi leukosit pun berkurang (Arul, Reena, & Rajadas, 2007).

#### 2.5.5 Proses Penyembuhan Luka

Proses penyembuhan luka secara alami akan mengalami tiga fase (Gitarja, 2008), yaitu:

##### 2.5.5.1 Fase Eksudasi

Fase eksudasi juga disebut fase substrat. Fase ini bertujuan untuk membersihkan luka dari mikroorganisme, benda asing, dan jaringan nekrotik pada luka. Fase eksudasi terdiri dari tiga respon, yaitu:

1. Respon Vaskuler

Respon vaskuler terjadi setelah lima sampai sepuluh menit sesudah perlukaan. Pada saat tersebut pembuluh darah mengalami vasokonstriksi yang diikuti dengan pelebaran pembuluh darah. Vasodilatasi menyebabkan pembuluh darah lebih permeabel sehingga sel leukosit dapat menembusnya.

2. Respon Hemostasis

Respon ini bertujuan untuk menghentikan pendarahan. Pendarahan yang terjadi pada luka menyebabkan terbentuknya benang-benang fibrin.

3. Respon Seluler

Makrofag dan limfosit merupakan sel yang mendominasi daerah luka pada saat terjadi luka hingga 12-16 jam setelah perlukaan. Sel tersebut berfungsi dalam proses fagositosis mikroorganisme dan jaringan nekrotik yang ada di daerah luka.

#### 2.5.5.2 Fase Proliferasi

Fase ini berlangsung pada hari ke-5 sampai ke-20 setelah terjadi luka. Fase ini terbagi menjadi tiga tahapan (Schwartz, Shires, & Daly, 1999), yaitu:

1. Epitelisasi adalah suatu proses dimana terjadi migrasi keratinosit dan kemudian terbagi menjadi bagian yang tebal untuk melapisi lokasi yang kehilangan kulit atau mukosa. Contoh yang termasuk epitelisasi yaitu pada pengelupasan kulit, luka lecet, luka lepuh, dan luka bakar tingkat satu atau dua.
2. Kontraksi adalah mekanisme dimana penutupan spontan terjadi dengan penebalan pada kulit yang terluka atau konstiksi dari organ tubular, misalnya pada luka saluran empedu atau esofagus.
3. Deposisi matriks jaringan ikat adalah proses dimana fibroblas dihasilkan di bagian luka dan menghasilkan matriks jaringan ikat yang baru. Mekanisme ini merupakan yang paling penting dalam penutupan primer suatu luka.

#### 2.5.5.3 Fase Maturasi

Fase maturasi (*remodelling*) umumnya dimulai pada hari ke-21 setelah terjadi luka, atau setelah fase proliferasi berakhir. Fase ini merupakan fase terpanjang dalam proses penyembuhan luka karena fase tersebut dapat berlangsung selama berbulan-bulan bahkan sampai bertahun-tahun. Tujuan dari fase maturasi adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru sehingga menjadi jaringan yang kuat.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### 3.1 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia Depok selama lebih kurang 4 bulan dari bulan Februari 2010 hingga bulan Mei 2010.

#### 3.2 Alat

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah sonde oral, timbangan analitik (And EK-600i), timbangan hewan, alat-alat gelas (Pyrex), jarum suntik, gunting, jangka sorong, glukometer (Accu check), dan satu set peralatan bedah.

#### 3.3 Bahan

##### 3.3.1 Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* yang berusia 2-3 bulan dengan berat 150-200 gram. Tikus putih jantan diperoleh dari Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor.

##### 3.3.2 Bahan Uji

Bahan yang digunakan adalah daun sirih merah (*Piper cf. fragile*), yang kemudian dibuat infusa. Daun sirih merah tersebut diperoleh dari Badan Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITTRO), Jalan Tentara Pelajar no. 3, Bogor. Bentuk yang diperoleh dari BALITTRO adalah daun sirih merah yang masih segar. Kemudian dideterminasi di LIPI Pusat Penelitian Biologi, Jalan Raya Jakarta Km.46, Cibinong (Lampiran 1).

### 3.3.3 Bahan Kimia

Bahan kimia yang digunakan selama percobaan adalah aloksan monohidrat (Sigma), akuades, Natrium Klorida 0,9% (Otsuka), strip glukometer (Accu check), glibenklamid (Hexpharm Jaya), eter, plester, dan kain kasa.

## 3.4 Rancangan Percobaan

### 3.4.1 Penyiapan Hewan Coba

Tikus putih jantan sebanyak 35 ekor disiapkan kemudian tikus diaklimatisasi selama satu minggu di Laboratorium Farmakologi Departemen Farmasi FMIPA UI, diberi makanan dan minuman yang sama secara teratur. Pada tahap ini dilakukan pengamatan terhadap keadaan umum dan berat badan tikus. Tikus yang sakit dan berat badannya kurang dari 150 gram tidak diikutsertakan dalam percobaan. Tikus yang diikutsertakan adalah tikus yang sehat sebanyak 24 ekor tikus dengan tanda-tanda mata jernih, bulu tidak berdiri, dan mengalami peningkatan berat badan dalam batas tertentu. Menurut Loeb (1989), tikus putih betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian (safithri, 2005).

### 3.4.2 Penetapan Dosis

#### 3.4.2.1 Dosis Daun Sirih Merah

Dosis yang digunakan merupakan dosis empiris yaitu dosis yang biasa digunakan masyarakat sebanyak tiga lembar daun sirih merah yang segar (4,2 gram) atau 1,2 gram daun kering yang direbus dalam 300 ml setiap hari. Dosis tersebut dijadikan dosis pertama. Untuk dosis kedua dua kali dari dosis pertama yaitu 2,4 gram/hari sedangkan dosis ke-3 merupakan empat kali lipat dari dosis pertama yaitu 4,8 gram/hari. Dosis yang digunakan untuk hewan percobaan diperoleh dengan mengalikan dosis-dosis tersebut dengan faktor konversi dan faktor farmakokinetika dan didapatkan dosis untuk hewan coba sebesar 1,08 g/kg BB tikus/hari; 2,16 g/kg BB tikus/hari; dan 4,32 g/kg BB tikus/hari (Perhitungan dosis selengkapnya terdapat pada lampiran 2).

#### 3.4.2.2 Dosis Aloksan Monohidrat

Dosis yang digunakan 160 mg/kg BB secara intraperitoneal

Dosis yang digunakan untuk tikus 200 gram = 32 mg

Konsentrasi yang dibuat = 40 mg/ml

Volume yang disuntikkan (untuk tikus dengan BB 200 gram)

= dosis yang digunakan/konsentrasi = 32 mg/40 mg/ml

= 0,8 ml

#### 3.4.2.3 Dosis Glibenklamid

Dosis yang digunakan pada manusia = 5 mg/hari

Dosis untuk 200 gram tikus setelah dikonversi dan dikali faktor farmakokinetik :

$5 \text{ mg} \times 0,018 \times 10 = 0,90 \text{ mg}/200 \text{ g BB tikus} = 4,5 \text{ mg/kg BB tikus/hari}$

Volume yang diberikan (untuk tikus dengan BB 200 gram) = 3 ml

#### 3.4.3 Pembuatan Infusa Daun Sirih Merah

Daun kering sirih merah, dibuat menjadi serbuk dengan menggunakan blender. Kemudian campur 117.5 gram serbuk sirih merah dengan akuades 408 ml, panaskan diatas tangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai 90° C sambil sekali-sekali diaduk. Karena mengandung minyak atsiri, maka infus diserukai setelah dingin dengan menggunakan kain flanel. Kemudian tambahkan akuades panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infus sebanyak 408 ml (Farmakope Indonesia Edisi 3, 1979). (Pembuatan infusa daun sirih merah selengkapnya terdapat pada lampiran 3).

#### 3.4.4 Pembuatan Larutan Aloksan Monohidrat

Aloksan monohidrat dilarutkan dalam larutan fisiologis (NaCl 0,9%) dengan konsentrasi 40 mg/ml. Cara pembuatannya yaitu 2 gram aloksan monohidrat dilarutkan dalam 50 ml larutan NaCl 0,9%.

#### 3.4.5 Pembuatan Larutan Glibenklamid

Glibenklamid sebanyak 0,9 mg/200 g BB tikus disuspensikan dengan CMC 0,5%.

### 3.4.6 Induksi Diabetes Pada Tikus

Tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 16-18 jam, kemudian diukur kadar glukosa darah puasa normal secara kuantitatif ( $T_0$ ). Setelah itu, larutan aloksan monohidrat dengan konsentrasi 40 mg/ml yang telah dibuat disuntikkan secara intraperitoneal pada kelompok II, III, IV, V, dan VI. Besarnya volume yang disuntikkan sesuai dengan berat badan tikus. Untuk tikus dengan berat badan 200 gram disuntikkan sebanyak 0,8 ml.

Pengukuran kadar glukosa darah puasa tikus dilakukan kembali pada hari ke-3 ( $T_3$ ) dan ke-7 ( $T_7$ ) setelah induksi aloksan. Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa tikus mengalami hiperglikemia. Tikus dinyatakan hiperglikemia jika kadar glukosa darah puasanya  $\geq 150$  mg/dL (Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam Phyto Medica, 1993).

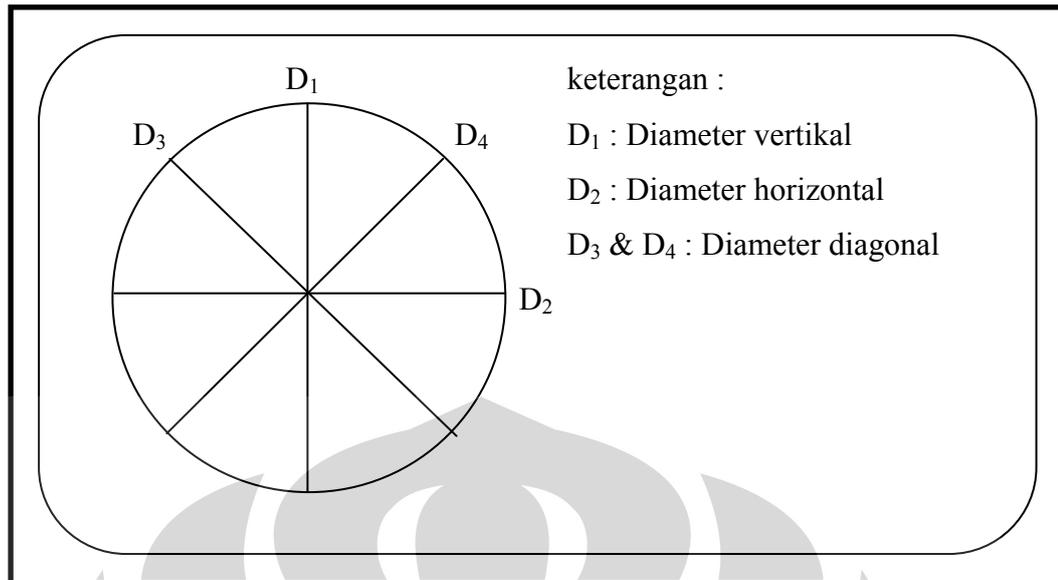
### 3.4.7 Pembuatan Model Luka Eksisi (Morton & Malone, 1972)

Menurut metode Morton yang telah dimodifikasi, penentuan efek penyembuhan luka dilakukan dengan cara sebagai berikut :

- a. Tikus dicukur rambutnya di daerah punggung bagian atas (dilakukan sehari sebelum pembuatan luka).
- b. Pada saat akan dibuat luka, tikus dibius terlebih dahulu menggunakan eter sebagai zat penganestesi.
- c. Buat luka berbentuk lingkaran dengan diameter 2 cm, dengan cara mengangkat kulit dengan pinset dan gunting kulit menggunakan gunting bedah hingga bagian subkutis, yaitu sampai bagian dermis beserta jaringan ikat.

Yang diamati adalah luas luka dan persentase penyembuhan luka. Mengukur luas luka dengan cara mengukur rata-rata diameter luka pada arah vertikal, horizontal, dan diagonal (Gambar 3.1).

Pembuatan luka eksisi dilakukan pada hari ke-8 setelah pemberian larutan aloksan monohidrat atau 24 jam setelah pengukuran kadar glukosa darah pada hari ke-7.



Gambar 3.1 Pengukuran 4 arah diameter luka

Cara Penilaian Luka :

$$\begin{aligned} \text{Luas luka yang dinilai} &= \pi \times r^2 = \pi \times (1/2 D)^2 = 1/4 \pi D^2 \\ &= 0,7854 D^2 \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\text{Persentase penyembuhan luka} = \frac{d1^2 - d2^2}{d1^2} \times 100\% \quad (3.2)$$

keterangan :

r = jari-jari

d1 = diameter luka sehari setelah dibuat

D = Diameter

d2 = diameter luka pada hari dilakukan pengamatan

#### 3.4.8 Cara Kerja

Setelah diaklimatisasi, hewan uji dibagi secara random dengan metode *simple random sampling*. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok, masing-masing 4 ekor berdasarkan rumus empiris Federer :  $(n-1)(t-1) \geq 15$ , dengan n yang menunjukkan jumlah ulangan tiap kelompok hewan dan t menunjukkan jumlah kelompok hewan. Perlakuan terhadap hewan uji pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 3.1 :

Tabel 3.1 Pembagian kelompok hewan uji

<b>Kelompok</b>	<b>Jumlah Tikus</b>	<b>Perlakuan</b>
I	4	Diberi akuades
II	4	Diinduksi dengan aloksan monohidrat 160 mg/kg BB dalam larutan NaCl 0,9% secara intraperitoneal tanpa pemberian infus daun sirih merah.
III	4	Diinduksi aloksan monohidrat 160 mg/kg BB dalam larutan NaCl 0,9% secara intraperitoneal, kemudian diberi glibenklamid 4,5 mg/kg BB tikus/hari sebagai obat antidiabetes.
IV	4	Diinduksi aloksan monohidrat 160 mg/kg BB dalam larutan NaCl 0,9% secara intraperitoneal, kemudian diberi infus daun sirih merah dengan dosis 1,08 g/kg BB tikus/hari.
V	4	Diinduksi aloksan monohidrat 160 mg/ kg BB dalam larutan NaCl 0,9% secara intraperitoneal, kemudian diberi infus daun sirih merah dengan dosis 2,16 g/kg BB tikus/hari.
VI	4	Diinduksi aloksan monohidrat 160 mg/ kg BB dalam larutan NaCl 0,9% secara intraperitoneal, kemudian diberi infus daun sirih merah dengan dosis 4,32 g/kg BB tikus/hari.

Sebelum mendapat perlakuan, tikus yang sehat diaklimatisasi selama 7 hari untuk menyeragamkan cara hidup dan makannya. Pada hari ke-8, ukur kadar glukosa darah semua tikus yang akan digunakan dalam percobaan.

Kemudian larutan aloksan monohidrat yang telah dibuat diinduksi pada tikus kelompok II, III, IV, V, dan VI pada hari ke-9. Setelah 3 hari diinduksi (hari ke-12), periksa kadar glukosa darah setiap tikus tersebut. Ukur kembali kadar

glukosa darah tikus pada hari ke-16 untuk melihat peningkatannya dan memastikan bahwa tikus mengalami hiperglikemik. 24 jam kemudian (hari ke-17) tikus dibuat luka dan 24 jam setelah dibuat luka (hari ke-18) hingga percobaan selesai (hari ke-26) diameter luka diukur. Pada hari ke-18 hingga percobaan selesai (hari ke-26), tikus kelompok III diberi larutan glibenklamid 4,5 mg/kg BB tikus/hari secara peroral. Sedangkan tikus kelompok IV, V, dan VI diberi infus daun sirih merah dengan dosis 1,08 g/kg BB tikus/hari untuk kelompok IV; 2,16 g/kg BB tikus/hari untuk kelompok V; 4,32 g/kg BB tikus/hari untuk kelompok VI. Dan untuk lukanya, dicuci dengan larutan NaCl 0,9% pada semua tikus agar terhindar dari infeksi bakteri dan luka ditutup dengan kain kassa. Ukur kadar glukosa darah semua tikus termasuk tikus kelompok kontrol normal pada hari ke-26 atau hari terakhir percobaan melalui vena ekor.

Untuk melihat adanya efek pemberian infus daun sirih merah maka luas luka dan persentase penyembuhan luka diamati setiap hari dan darah tikus diambil dan diukur kadar glukosanya sebanyak 4 kali selama 26 hari.

#### **3.4.9 Analisis Data**

Hasil percobaan dihitung secara statistik, yaitu dengan menggunakan uji distribusi normal dan uji homogenitas. Bila kedua uji ini terpenuhi maka dilanjutkan dengan uji ANAVA satu arah untuk melihat perbedaan antar kelompok.

## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Kadar Glukosa Darah pada Tikus Putih Jantan

Kadar glukosa darah pada tikus diukur sebanyak empat kali, satu kali sebelum induksi, dua kali setelah induksi dan sebelum pembuatan luka, serta satu kali diakhir penelitian.

Pada penelitian ini kadar glukosa darah penting untuk diamati karena terkait dengan kondisi hiperglikemia yang diharapkan. Pada tikus yang hiperglikemia atau mengalami diabetes, proses penyembuhan luka menjadi lebih sulit dikarenakan sirkulasi darah yang kurang baik, oksigenasi pada jaringan yang buruk, kesanggupan respon imun jaringan yang menurun, dan mudahnya bakteri berkembang (Adam, 1985) dikarenakan glukosa merupakan medium yang baik bagi pertumbuhan mikroorganisme (Misnadiarly, 2006). Selain itu, menurut Williamson *et al.* (1993), hiperglikemia dapat meningkatkan produksi radikal bebas (Singh, Sahay, & Krishna, 2008). Radikal bebas tersebut mampu bereaksi dengan protein, lipid, karbohidrat atau DNA.

Kadar glukosa darah tikus sebelum pembuatan luka dilakukan sebanyak tiga kali, yang dapat dilihat pada Tabel 4.1, Tabel 4.2, Tabel 4.6, dan Tabel 4.7 serta Gambar 4.1 dan Gambar 4.2. Pengukuran kadar glukosa darah yang dilakukan adalah kadar glukosa darah puasa (GDP) dan kadar glukosa darah *post prandial* (GDPP). Satu hari sebelum diinduksi dengan aloksan ( $T_0$ ), rata-rata GDP dan GDPP hewan uji menunjukkan bahwa hewan uji dalam keadaan normal sehingga dapat digunakan untuk penelitian. Setelah itu, hewan uji tersebut diinduksi secara intraperitoneal dengan aloksan (kecuali kelompok kontrol normal) agar hewan uji mengalami hiperglikemia atau menjadi diabetes.

Diabetogen yang digunakan adalah aloksan karena obat ini cepat menimbulkan hiperglikemia yang permanen dalam waktu dua sampai tiga hari (Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam Phyto Medica, 1993). Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara *in-vitro* menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang

mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu. Keluarnya ion kalsium dari mitokondria ini mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Suharmiati, 2003).

Pengukuran kadar GDP dan GDPP dilakukan setelah tiga ( $T_3$ ) dan tujuh ( $T_7$ ) hari diinduksi dengan aloksan. Rata-rata kadar GDP dan GDPP pada tikus yang diinduksi (KK2, KK3, KP1, KP2, dan KP3) mengalami peningkatan, sedangkan kadar GDP dan GDPP pada kelompok yang tidak diinduksi (KK1) tetap dalam batas normal. Setelah diinduksi dengan aloksan, rata-rata kadar GDP dan GDPP dari KK2, KK3, KP1, KP2, dan KP3 berada diatas 270 mg/dl yang berarti bahwa aloksan telah merusak sel pankreas dan membuat hewan uji mengalami diabetes atau hiperglikemia.

Tabel 4.1 Kadar glukosa darah puasa (GDP) rata-rata

Kelompok	$T_0$	$T_3$	$T_7$
Kontrol Normal (KK1)	86 ± 18,46	84,5 ± 18,46	93,5 ± 6,45
Kontrol Negatif (KK2)	85,25 ± 6,55	500,25 ± 94,21	394,5 ± 94,63
Kontrol Positif (KK3)	108 ± 20,05	586,5 ± 11,47	391 ± 110,28
Perlakuan Dosis 1 (KP1)	117,75 ± 20,53	274,25 ± 175,32	302 ± 199,56
Perlakuan Dosis 2 (KP2)	118 ± 19,71	576,5 ± 47	373,75 ± 146,6
Perlakuan Dosis 3 (KP3)	115,25 ± 16,92	597,75 ± 4.5	476,25 ± 152,3

Tabel 4.2 Kadar glukosa darah *post prandial* (GDPP) rata-rata

Kelompok	$T_0$	$T_3$	$T_7$
Kontrol Normal (KK1)	125 ± 14,09	105 ± 65,96	116 ± 12,99
Kontrol Negatif (KK2)	121,25 ± 13,61	581,5 ± 3,7	525 ± 64,8
Kontrol Positif (KK3)	127,5 ± 15,29	592,5 ± 15	589,5 ± 21
Perlakuan Dosis 1 (KP1)	136,5 ± 10,15	387,5 ± 245,46	536,25 ± 127,5
Perlakuan Dosis 2 (KP2)	140 ± 14,31	600	570 ± 32,74
Perlakuan Dosis 3 (KP3)	138,25 ± 3,4	600	530 ± 85,2

Setelah tikus dibuat diabetes, kemudian tikus-tikus tersebut dibuat luka dan diberikan infusa daun sirih merah (KP1, KP2, dan KP3) serta glibenklamid yang digunakan sebagai kontrol pembanding (KK3). Rata-rata kadar GDP dan GDPP setelah perlakuan (Tabel 4.3) pada KK1 tetap normal yaitu dibawah 110 mg/dl dan pada KK2 menunjukkan bahwa tikus tetap mengalami diabetes yaitu melebihi 300 mg/dl. Sedangkan rata-rata kadar GDP dan GDPP pada kelompok yang diberikan glibenklamid (KK3) dan infusa daun sirih merah (KP1, KP2, dan KP3) menunjukkan penurunan hingga kembali normal seperti sebelum diinduksi.

Pengukuran kembali kadar GDP dan GDPP hewan uji diakhir penelitian bertujuan untuk mengetahui apakah daun sirih merah dapat membantu menurunkan kadar glukosa darah atau tidak. Pada kelompok kontrol negatif (KK2), kadar glukosa darah tetap tinggi yang berarti selama penelitian tikus tetap dalam keadaan diabetes dan tidak terjadi perbaikan pada sel pankreas; pada kelompok kontrol positif atau kontrol pembanding (KK3) dan kelompok perlakuan (KP1, KP2, dan KP3) terjadi penurunan kadar glukosa darah hingga mencapai kadar normal. Hal tersebut menunjukkan bahwa infusa daun sirih merah juga membantu menurunkan kadar glukosa darah dengan memperbaiki pankreas sehingga dapat memproduksi insulin sesuai kebutuhan tubuh.

Tabel 4.3 Kadar glukosa darah rata-rata setelah perlakuan

Kelompok	GDP	GDPP
Kontrol Normal (KK1)	102,75 ± 30,53	140,5 ± 16,22
Kontrol Negatif (KK2)	348,5 ± 119,43	455,75 ± 81,38
Kontrol Positif (KK3)	105,33 ± 29,32	265 ± 133,18
Perlakuan Dosis 1 (KP1)	83 ± 16,39	146,75 ± 68,74
Perlakuan Dosis 2 (KP2)	102 ± 44,48	150,75 ± 29,78
Perlakuan Dosis 3 (KP3)	94,5 ± 7,77	155 ± 8,33

#### 4.2 Luas dan Persentase Penyembuhan Luka selama 8 Hari Pengamatan

Selama 8 hari pengamatan dilakukan pengukuran terhadap luas luka serta perhitungan persentase penyembuhan luka.

#### 4.2.1 Luas Luka

Data rata-rata luas luka pada seluruh kelompok hewan uji dapat dilihat pada Tabel 4.4 dan Tabel 4.8 serta Gambar 4.3. Data rata-rata luas luka pada hari ke-8 pengamatan dari yang terkecil hingga yang terbesar yaitu  $0,59 \text{ cm}^2 \pm 0,18$  (KK1);  $0,77 \text{ cm}^2 \pm 0,28$  (KP2);  $0,99 \text{ cm}^2 \pm 0,27$  (KK3);  $1,02 \text{ cm}^2 \pm 0,49$  (KP3);  $1,45 \text{ cm}^2 \pm 0,59$  (KP1); dan  $2,16 \text{ cm}^2 \pm 0,27$  (KK2).

Tabel 4.4 Luas luka rata-rata

Hari	KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3
<b>Pengamatan</b>						
Ke-0	$2,81 \pm 0,18$	$3,53 \pm 0,18$	$3,26 \pm 0,26$	$3,41 \pm 0,56$	$2,59 \pm 0,45$	$3,25 \pm 1,03$
Ke-1	$2,55 \pm 0,20$	$3,58 \pm 0,49$	$2,69 \pm 0,12$	$3,00 \pm 0,40$	$2,34 \pm 0,34$	$2,92 \pm 1,17$
Ke-2	$1,93 \pm 0,22$	$3,33 \pm 0,47$	$2,42 \pm 0,18$	$2,85 \pm 0,61$	$2,18 \pm 0,27$	$2,74 \pm 1,29$
Ke-3	$1,66 \pm 0,39$	$2,80 \pm 0,51$	$2,26 \pm 0,28$	$2,70 \pm 0,80$	$1,95 \pm 0,33$	$2,52 \pm 1,17$
Ke-4	$1,59 \pm 0,24$	$2,68 \pm 0,45$	$2,08 \pm 0,31$	$2,57 \pm 0,61$	$1,81 \pm 0,39$	$2,24 \pm 1,03$
Ke-5	$1,36 \pm 0,22$	$2,66 \pm 0,36$	$1,71 \pm 0,39$	$2,31 \pm 0,61$	$1,57 \pm 0,26$	$1,93 \pm 0,78$
Ke-6	$1,24 \pm 0,33$	$2,31 \pm 0,20$	$1,51 \pm 0,19$	$2,17 \pm 0,72$	$1,28 \pm 0,38$	$1,78 \pm 0,56$
Ke-7	$0,85 \pm 0,23$	$2,27 \pm 0,26$	$1,22 \pm 0,32$	$1,76 \pm 0,54$	$1,01 \pm 0,18$	$1,44 \pm 0,56$
Ke-8	$0,59 \pm 0,18$	$2,16 \pm 0,27$	$0,99 \pm 0,27$	$1,45 \pm 0,59$	$0,77 \pm 0,28$	$1,02 \pm 0,49$

Grafik luas luka (Gambar 4.3), memperlihatkan kecenderungan terjadinya penurunan luas luka mulai dari hari ke-0 hingga hari ke-8 pengamatan. Perbedaan yang bermakna mulai terjadi pada hari ke-5 pengamatan hingga akhir penelitian. Hasil-hasil tersebut menunjukkan bahwa terjadi proses penyembuhan luka pada seluruh kelompok tikus namun dengan kecepatan dan waktu penyembuhan yang berbeda. KK2 merupakan kelompok yang proses penyembuhannya paling lama. Hal tersebut disebabkan kondisi hiperglikemia yang dialami selama penelitian sehingga sirkulasi darah tidak lancar dan nutrisi yang dibutuhkan untuk proses penyembuhan pun tidak dapat terpenuhi

Pada hari ke-1 hingga hari ke-3 setelah pembuatan luka terjadi fase eksudasi yaitu fase pembersihan luka dari mikroorganisme sehingga senyawa yang lebih berperan pada fase tersebut adalah senyawa yang mampu membunuh

atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Senyawa-senyawa tersebut yaitu flavonoid, alkaloid, tannin, dan minyak atsiri (Juliantina *et al*, 2010). Untuk membersihkan luka pada penelitian ini digunakan NaCl fisiologis atau salin normal. Pembersihan luka dengan salin normal hanya dapat mengurangi jumlah mikroorganisme tanpa menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme (Beam, 2006).

Hasil pengamatan secara makroskopik pada seluruh kelompok hewan uji menunjukkan bahwa kropeng mulai terbentuk di hari ke-4 kecuali kelompok kontrol negatif (KK2). Pada KK2 tidak terbentuk kropeng dan tetap basah hingga akhir penelitian karena proses penyembuhan lukanya berjalan lambat sehingga memerlukan waktu yang lebih lama. Pembentukan kropeng ini menunjukkan bahwa proses penyembuhan luka sudah memasuki fase proliferasi tahap awal.

#### 4.2.2 Persentase Penyembuhan Luka

Data rata-rata persentase penyembuhan luka pada seluruh kelompok hewan uji dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan Tabel 4.9 serta Gambar 4.4. Data rata-rata persentase penyembuhan luka pada hari ke-8 pengamatan dari yang terbesar hingga yang terkecil yaitu  $79,12 \% \pm 5,77$  (KK1);  $69,07 \% \pm 10,44$  (KK3);  $68,22 \% \pm 16,98$  (KP2);  $62,43 \% \pm 20,17$  (KP3);  $58,19 \% \pm 13,93$  (KP1); dan  $38,83 \% \pm 7,85$  (KK2).

Tabel 4.5 Persentase penyembuhan luka rata-rata

Hari	KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3
<b>Pengamatan</b>						
Ke-1	$9,24 \pm 4,57$	$-1,51 \pm 14,4$	$17,01 \pm 6,96$	$11,46 \pm 3,23$	$8,72 \pm 10,25$	$11,66 \pm 14,8$
Ke-2	$31,22 \pm 4,56$	$5,70 \pm 12,75$	$25,75 \pm 3,70$	$16,90 \pm 6,31$	$14,67 \pm 10,2$	$18,34 \pm 15,9$
Ke-3	$41,2 \pm 10,43$	$20,64 \pm 14,3$	$30,68 \pm 6,81$	$22,16 \pm 11,0$	$24,65 \pm 4,20$	$24,82 \pm 10,9$
Ke-4	$42,94 \pm 5,31$	$24,02 \pm 12,0$	$36,15 \pm 6,63$	$25,19 \pm 6,54$	$29,63 \pm 12,2$	$32,98 \pm 9,40$
Ke-5	$51,79 \pm 4,97$	$26,4 \pm 10,35$	$47,88 \pm 9,01$	$32,85 \pm 8,10$	$37,9 \pm 14,03$	$41,62 \pm 4,91$
Ke-6	$56,07 \pm 9,33$	$34,50 \pm 7,93$	$53,53 \pm 5,21$	$37,49 \pm 13,9$	$49,16 \pm 18,2$	$45,01 \pm 5,53$
Ke-7	$69,89 \pm 7,05$	$38,31 \pm 11,5$	$62,34 \pm 10,8$	$48,7 \pm 10,81$	$59,40 \pm 12,5$	$55,62 \pm 12,8$
Ke-8	$79,12 \pm 5,77$	$38,83 \pm 7,85$	$69,07 \pm 10,4$	$58,19 \pm 13,9$	$68,22 \pm 17,0$	$62,43 \pm 20,2$

Grafik persentase penyembuhan luka (Gambar 4.4), memperlihatkan kecenderungan terjadinya peningkatan persentase penyembuhan luka mulai dari hari ke-0 hingga hari ke-8 pengamatan. Perbedaan yang bermakna mulai terjadi pada hari ke-5 pengamatan hingga akhir penelitian. Persentase penyembuhan luka terbesar pada hari ke-8 pengamatan dari yang terbesar hingga yang terkecil yaitu KK1 (79,12 %  $\pm$  5,77), selanjutnya diikuti oleh KK3 (69,07 %  $\pm$  10,44); KP2 (68,22 %  $\pm$  16,98); KP3 (62,43 %  $\pm$  20,17); KP1 (58,19 %  $\pm$  13,93); dan KK2 (38,83 %  $\pm$  7,85). Perbedaan urutan antara KK3 dan KP2 pada luas luka dengan persentase penyembuhan luka terjadi karena luas luka awal atau luas luka pada hari ke-0 ( $H_0$ ) pada KK3 dan KP2 tidak sama sehingga secara makroskopis luas luka pada KP2 terlihat lebih kecil daripada KK3. Namun jika yang dibandingkan adalah selisih luas luka antara hari ke-0 dengan hari ke-8 maka penyembuhan luka lebih cepat terjadi pada KK3 dibandingkan dengan KP2.

Proses penyembuhan lebih cepat terjadi pada kelompok-kelompok yang diberikan infusa daun sirih merah dan glibenklamid, hal ini dikarenakan kadar glukosa darah pada tikus yang diabetes menurun sampai batas normal. Penurunan kadar glukosa ini menyebabkan sirkulasi darah kembali lancar, oksigenasi jaringan, dan respon imun jaringan pun membaik.

Berdasarkan tabel persentase penyembuhan luka (Tabel 4.4), persentase penyembuhan luka pada KK1 mencapai lebih dari 50% di hari ke-5, sedangkan KK3 pada hari ke-6, KP2 dan KP3 pada hari ke-7, dan KP1 pada hari ke-8. Dengan demikian, pemberian peroral infusa daun sirih merah dengan tiga dosis yang berbeda (1,08 g/kg BB tikus/hari; 2,16 g/kg BB tikus/hari; dan 4,32 g/kg BB tikus/hari) dapat mempercepat proses penyembuhan luka.

Dari hasil analisis statistik dengan uji ANAVA satu arah terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan dimulai pada hari ke-7 pengamatan. Nilai persentase kedua kelompok perlakuan tersebut (KP2 dan KP3) lebih tinggi daripada KK2.

Kecenderungan yang terlihat pada grafik persentase penyembuhan luka (Gambar 4.4), menunjukkan bahwa nilai persentase penyembuhan luka KK3 selama pengamatan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang diberikan infusa daun sirih merah.

Analisis data dilakukan pada tiap hari pengamatan dengan menggunakan *Statistical Package for Social Science (SPSS) 15.0 for Windows*. Uji statistik tersebut dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan antar tiap kelompok terhadap persentase penyembuhan luka.

Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk dan uji homogenitas Levene terhadap data persentase penyembuhan luka pada hari ke-8 pengamatan menunjukkan bahwa data homogen dan terdistribusi normal (lampiran 5 dan 6). Kemudian hasil uji ANAVA satu arah menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dan pengaruh pemberian infusa daun sirih merah terhadap persentase penyembuhan luka yaitu antara kelompok kontrol negatif (KK2) dengan kelompok perlakuan dosis 2 dan dosis 3 (KP2 dan KP3). Selain itu, tidak ada perbedaan yang bermakna antara KK3 dengan KP1, KP2, dan KP3. Hal tersebut berarti pada hari ke-8 pengamatan pemberian infusa daun sirih merah memberikan pengaruh yang sama dengan obat diabetes glibenklamid terhadap peningkatan persentase penyembuhan luka pada tikus yang dibuat diabetes.

Berdasarkan data rata-rata luas luka (Gambar 4.3) dan persentase penyembuhan luka (Gambar 4.4) diketahui bahwa infusa daun sirih merah dengan dosis 1,08 g/kg BB tikus/hari; 2,16 g/kg BB tikus/hari; dan 4,32 g/kg BB tikus/hari dapat mempengaruhi luas luka dan persentase penyembuhan luka jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang hanya dicuci lukanya. Dengan demikian, data hasil pengamatan sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu infusa daun sirih merah yang diberikan peroral dapat membantu menyembuhkan luka pada tikus putih jantan yang dibuat diabetes.

Dosis infusa daun sirih merah yang mampu memberikan pengaruh optimum dalam penyembuhan luka diketahui dengan membandingkan persentase penyembuhan luka pada KP1, KP2, dan KP3. Hasil analisis statistik uji ANAVA satu arah pada hari ke-8 pengamatan tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara KP1, KP2, dan KP3. Namun berdasarkan kecenderungan yang terlihat pada grafik persentase penyembuhan luka (Gambar 4.4), diketahui bahwa nilai persentase yang diperoleh KP2 pada hari ke-6 hingga hari ke-8 pengamatan lebih tinggi dibandingkan dengan nilai persentase yang diperoleh KP1 dan KP3. Pada hari ke-8 pengamatan persentase penyembuhan luka tertinggi dicapai oleh KP2

**Universitas Indonesia**

(68,22 %  $\pm$  16,98), selanjutnya diikuti oleh KP3 (62,43 %  $\pm$  20,19), dan KP1 (58,19 %  $\pm$  13,93).

Proses penyembuhan luka yang terjadi pada KP1 yang merupakan dosis terkecil yang digunakan pada penelitian ini, tidak dapat berlangsung optimal karena kandungannya yang dapat membantu proses penyembuhan luka tidak dapat mencukupi kebutuhan metabolik tubuh tikus yang terus meningkat selama proses penyembuhan berlangsung (MacKay & Miller, 2003).



## BAB 5

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian efek pemberian per oral infusa daun sirih merah (*Piper cf. fragile*, Benth) terhadap penyembuhan luka pada tikus putih jantan yang dibuat diabetes menunjukkan bahwa:

1. Pemberian infusa daun sirih merah dengan dosis 1,08 g/kg BB tikus/hari (KP1); 2,16 g/kg BB tikus/hari (KP2); dan 4,32 g/kg BB tikus/hari (KP3) dapat menyembuhkan luka pada tikus putih jantan yang dibuat diabetes.
2. Pemberian infusa daun sirih merah dengan dosis 2,16 g/kg BB tikus/hari pada luka tikus diabetes memberikan pengaruh yang lebih baik terhadap peningkatan persentase penyembuhan luka dibandingkan dengan pemberian infusa daun sirih merah dosis 1,08 g/kg BB tikus/hari dan 4,32 g/kg BB tikus/hari.
3. Pemberian infusa daun sirih merah dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes.

#### 5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian histopatologi untuk mengetahui pengaruh penggunaan infusa daun sirih merah terhadap kondisi pankreas yang telah dirusak oleh aloksan.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh infusa daun sirih merah terhadap perbaikan kulit yang terjadi pada penyembuhan luka diabetes.

## DAFTAR ACUAN

- Arul V., Reena K., & Rajadas J. (2007). A therapeutic approach for diabetic wound healing using biotinylated GHK incorporated collagen matrices. *Life Sciences*, 80, 275–284.
- Beam, J. W. (2006). Wound cleansing : Water or saline?. *Journal of Athletic Training* 41 (2): 196-197.
- Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia*. (Ed. Ke-3). Jakarta.
- Departemen Kesehatan, Republik Indonesia. (2005). *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes mellitus*. Jakarta.
- Dipiro, J. T., et. al. (2006). *Pharmacotherapy handbook : diabetes melitus*. (6<sup>th</sup> ed.). Singapura : Mc Graw Hill.
- Gitarja, W. S. (2008). *Perawatan luka diabetes*. Bogor : Wocare Publishing.
- Heyne, K. (1987). Tumbuhan berguna Indonesia II (Badan Litbang Kehutanan Jakarta, Penerjemah). Jakarta: Yayasan Sarana Wana Jaya.
- John M. F. A. (1985). Kaki diabetes. *Cermin Dunia Kedokteran*, 39, 29-31.
- Juliantina, F., et al. (2010, Jan 1). Manfaat sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai agen anti bakterial terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*.  
<http://journal.uui.ac.id/index.php/JKKI/article/view/543/467>
- Katzung, Bertram G. (1998). *Farmakologi dasar dan klinik*. (Ed. Ke-6). Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- MacKay, D., & A. L. Miller. (2003). Nutritional support for wound healing. *Alternative Medicine Review*, 8 (4), 359-377.
- Mardiana, L. (2004). *Kanker pada Wanita : Pencegahan dan Pengobatan dengan Tanaman Obat*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Misnadiarly. (2006). *Diabetes mellitus : Gangren, ulcer, infeksi. Mengenal gejala, menanggulangi, mencegah komplikasi*. (Ed. Ke-1). Jakarta : Pustaka Populer Obor.
- Morton, J. J. P., Malone M. H. (1972). Evaluation of vulneryary by an open wound procedure in rats. *Archive Int Pharmacodyn*, 196, 117-128.

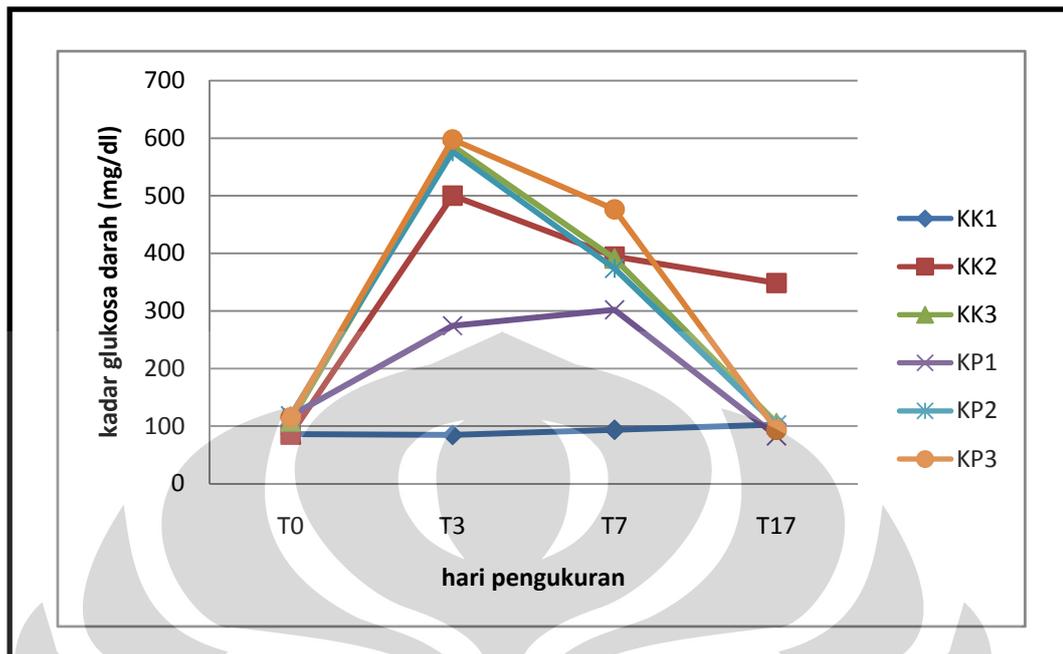
- Pengembangan dan Pemanfaatan Obat Bahan Alam Phyto Medica. (1993). *Penapisan farmakologi, pengujian fitokimia dan pengujian klinik*. Jakarta.
- Rita, W. S., Raditya Y., & Oka A. P. (2009). Isolasi dan uji antiradikal bebas minyak atsiri pada daun sirih (*Piper betle* Linn) secara spektroskopi ultra violet-tampak. *Jurnal Kimia* 3, 1, 7-13.
- S. K. Singh, R. K. Sahay, & A. Krishna. (2008). Oxidative stressin diabetic foot ulcer. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2, 109—113.
- Safithri, M. (2005). *Uji fitokimia dan toksisitas ekstrak air daun sirih merah sebagai penurun glukosa darah pada tikus putih hiperglikemik*. Laporan Penelitian Dosen Muda Institut Pertanian Bogor. Bogor.
- Sandeep S., *et al.* (2009). Evaluation of the antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of hydroxychavicol for its potential use as an oral care agent. *American Society for Microbiology*. Vol. 53, 1, 216-222.
- Schwartz, Shires S., & Daly F. G. (1999). *Principles of surgery*. ( 7<sup>th</sup> Ed.). Volume 1. USA : Mc-Graw Hill.
- Subarnas, A., Yasmiwar S., & Elis M. (2010, Jan 5). Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper betle* Var. *Rubrum*) pada Tikus Putih Jantan.  
<http://farmasi.unpad.ac.id/farmaka/v5n1/usi.pdf>
- Sudewo, B. (2005). *Basmi Penyakit dengan Sirih Merah*. Jakarta: PT. AgroMedia Pustaka.
- Suharmiati. (2003). Pengujian bioaktivitas anti diabetes mellitus tumbuhan obat. *Cermin Dunia Kedokteran*, 140, 8-13.
- Suherman, S. K. (2007). *Farmakologi dan terapi : insulin dan antidiabetik oral*. (Ed. Ke-5). Jakarta : Gaya Baru.
- Suratmo. (2010, Jan 5). Potensi ekstrak daun sirih merah sebagai antioksidan.  
[http://fisika.brawijaya.ac.id/bss-ub/PDF%20FILES/BSS\\_205\\_1.pdf](http://fisika.brawijaya.ac.id/bss-ub/PDF%20FILES/BSS_205_1.pdf)
- Tan H. T., & Kirana R. (2002). *Obat-obat penting : khasiat, penggunaan, dan efek-efek sampingnya*. ( Ed.ke- 5). Jakarta : PT Elex Media Komputindo.
- Wasitaatmaja, Syarif M. (2007). *Ilmu penyakit kulit dan kelamin*. Jakarta : UI Press.

Wicaksono, B. D., *et al.* (2009). Antiproliferative effect of the methanol extract of *Piper crocatum* Ruiz & Pav leaves on human breast (T47D) cells in-vitro. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (4), 345-352.

Yoshiyuki, K., *et al.* (2008). Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *European Journal of Pharmacology*, 584, 415–423.

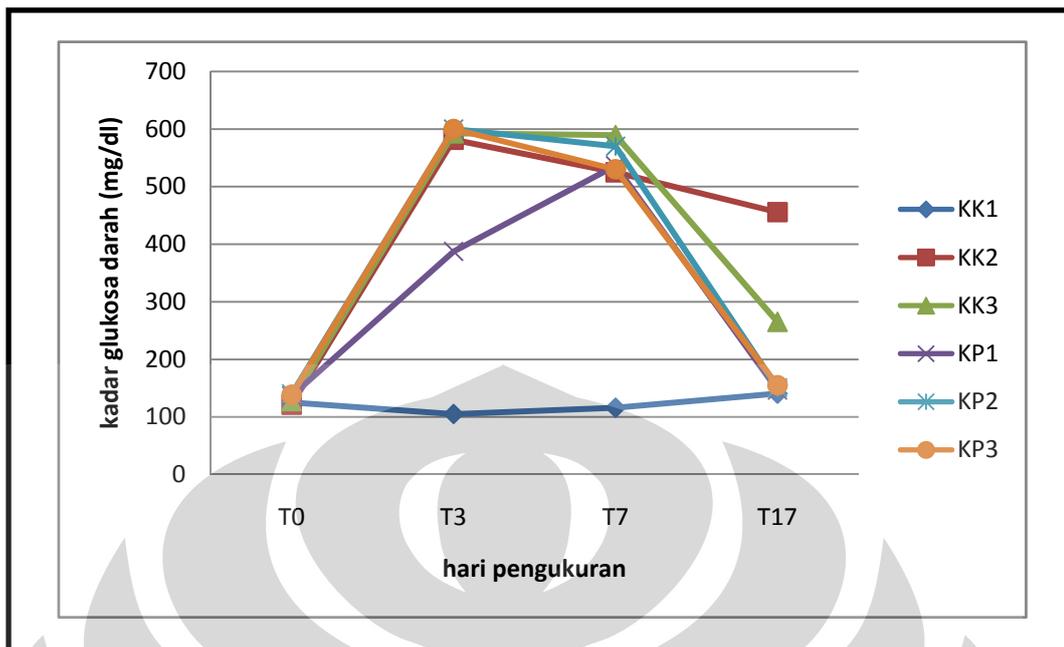






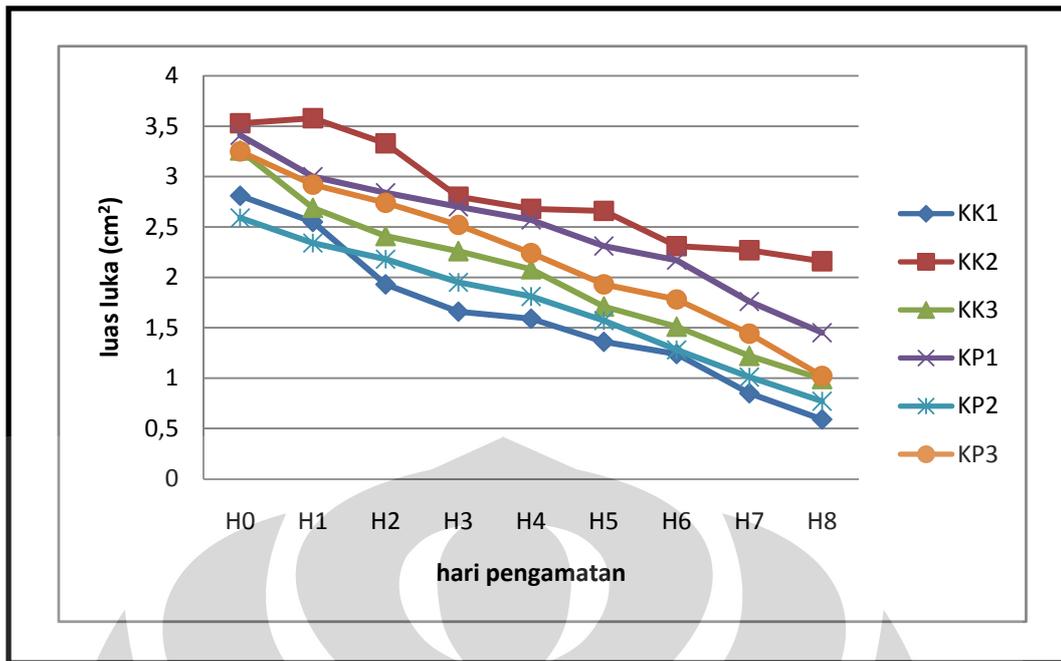
Keterangan : KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan); KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan); KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid); KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari); KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari); KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari); T0 : Satu hari sebelum induksi aloksan; T3 : Tiga hari setelah induksi aloksan; T7 : Tujuh hari setelah induksi aloksan; T17 : 17 hari setelah induksi aloksan atau setelah 8 hari pemberian infusa

Gambar 4.1 Grafik kadar glukosa darah puasa enam kelompok tikus



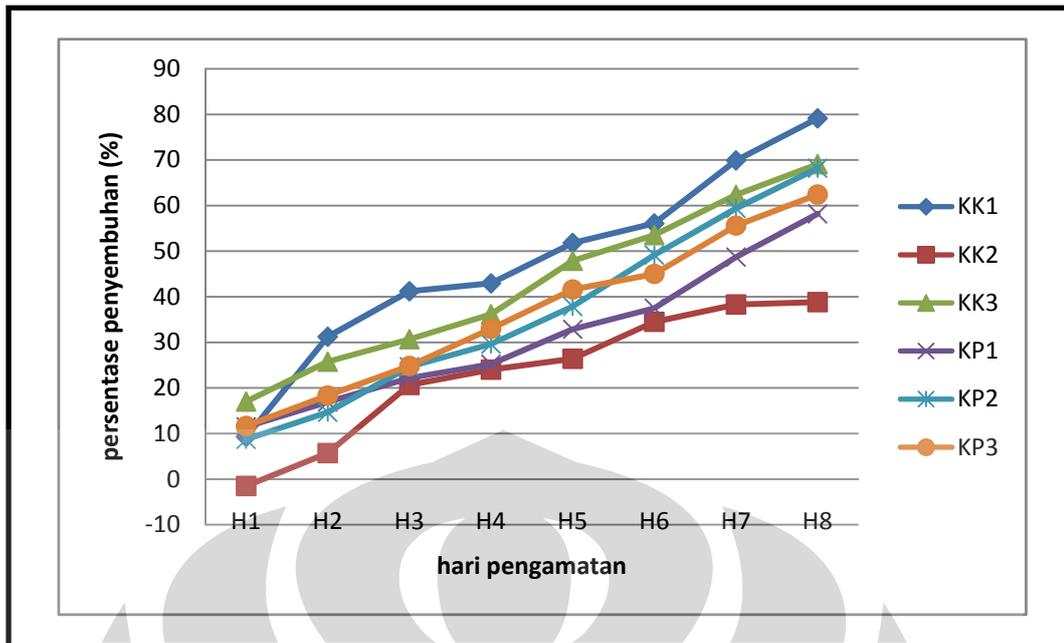
Keterangan : KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan); KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan); KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid); KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari); KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari); KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari); T0 : Satu hari sebelum induksi aloksan; T3 : Tiga hari setelah induksi aloksan; T7 : Tujuh hari setelah induksi aloksan; T17 : 17 hari setelah induksi aloksan atau setelah 8 hari pemberian infusa

Gambar 4.2. Grafik kadar glukosa darah *post prandial* enam kelompok tikus



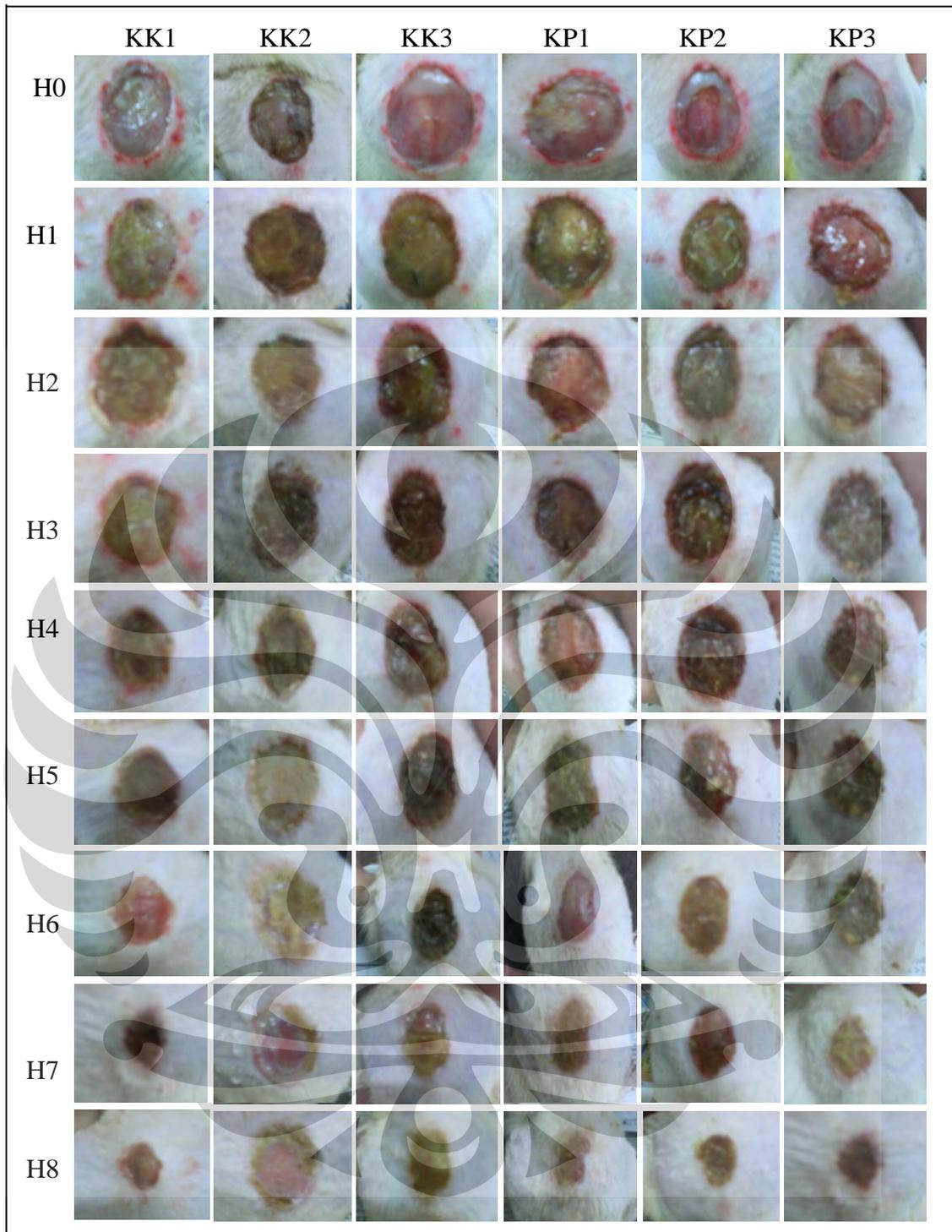
Keterangan : KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan); KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan); KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid); KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari); KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari); KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari); Hn : Hari pengamatan ke-n.

Gambar 4.3. Grafik luas luka selama 8 hari pengamatan



Keterangan : KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan); KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan); KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid); KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari); KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari); KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari); Hn : Hari pengamatan ke-n.

Gambar 4.4. Grafik persentase penyembuhan luka selama 8 hari pengamatan



Keterangan : KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan); KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan); KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid); KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari); KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari); KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari); Hn : Hari pengamatan ke-n.

Gambar 4.5 Foto perkembangan penyembuhan luka pada tikus



Tabel 4.6 Kadar glukosa darah puasa dan *post prandial*

Ulangan	Kadar GD puasa T0						Ulangan	Kadar GD <i>post prandial</i> T0					
	KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3		KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3
1	80	83	89	89	112	123	1	114	106	123	131	135	141
2	109	91	96	136	130	126	2	112	133	108	144	152	137
3	65	77	113	118	93	122	3	134	107	137	125	122	141
4	90	90	134	128	137	90	4	140	139	142	146	151	134
rata-rata	86	85,25	108	117,75	118	115,25	rata-rata	125	121,25	127,5	136,5	140	138,25
SD	18,46	6,55	20,05	20,53	19,71	16,92	SD	14,09	13,61	15,29	10,15	14,31	3,4

Ulangan	Kadar GD puasa T3						Ulangan	Kadar GD <i>post prandial</i> T3					
	KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3		KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3
1	75	600	586	127	506	600	1	95	600	600	183	600	600
2	107	545	600	131	600	600	2	139	600	600	167	600	600
3	83	474	572	357	600	591	3	107	600	570	600	600	600
4	73	382	588	482	600	600	4	79	526	600	600	600	600
rata-rata	84,5	500,25	586,5	274,25	576,5	597,75	rata-rata	105	581,5	592,5	387,5	600	600
SD	18,46	94,21	11,47	175,32	47	4,5	SD	65,96	37	15	245,46	0	0

(lanjutan)

Ulangan	Kadar GD puasa T7						Ulangan	Kadar GD <i>post prandial</i> T7					
	KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3		KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3
1	92	533	408	196	249	600	1	104	600	600	600	572	600
2	99	319	536	159	569	417	2	121	466	600	345	600	493
3	98	363	342	258	403	288	3	107	558	600	600	584	427
4	85	363	278	595	274	600	4	132	476	558	600	524	600
rata-rata	93,5	394,5	391	302	373,75	476,25	rata-rata	116	525	589,5	536,25	570	530
SD	6,45	94,63	110,28	199,56	146,62	152,29	SD	12,99	64,8	21	127,5	32,74	85,2

Keterangan :

KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan)

KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan)

KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid)

KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari)

KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari)

KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari)

T0 : Satu hari sebelum induksi aloksan

T3 : Tiga hari setelah induksi aloksan

T7 : Tujuh hari setelah induksi aloksan

Tabel 4.7 Kadar glukosa darah puasa dan *post prandial* setelah 8 hari pengamatan

Ulangan	Kadar GD puasa T17						Ulangan	Kadar GD <i>post prandial</i> T17					
	KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3		KK1	KK2	KK3	KP1	KP2	KP3
1	147	485	146	77	72	85	1	162	535	438	93	151	157
2	92	264	92	70	168	95	2	141	460	114	146	192	145
3	77	234	78	107	88	94	3	136	343	243	244	137	165
4	95	411	105	78	80	104	4	123	485	265	104	123	153
rata-rata	102,75	348,5	105,33	83	102	94,5	rata-rata	140,5	455,75	265	146,75	150,75	155
SD	30,53	119,43	29,32	16,39	44,48	7,77	SD	16,22	81,38	133,18	68,74	29,78	8,33

Keterangan :

KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan)

KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan)

KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid)

KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari)

KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari)

KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari)

T17 : 17 hari setelah induksi aloksan atau setelah 8 hari pemberian infusa

Tabel 4.8 Luas luka enam kelompok perlakuan selama 8 hari pengamatan

	Luas Luka (cm <sup>2</sup> )								
	H0	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
<b>KK1</b>									
U1	2,717	2,516	1,697	1,287	1,348	1,267	0,9	0,541	0,342
U2	2,926	2,806	2,138	1,815	1,767	1,561	1,496	1,057	0,754
U3	2,986	2,545	2,112	2,138	1,815	1,517	1,561	0,968	0,65
U4	2,602	2,324	1,791	1,41	1,431	1,094	1,021	0,833	0,608
Rerata	2,80775	2,54775	1,9345	1,6625	1,59025	1,35975	1,2445	0,84975	0,5885
SD	0,17919	0,19814	0,22354	0,38906	0,23509	0,21943	0,33269	0,22549	0,17542
<b>KK2</b>									
U1	3,64	3,583	3,569	3,166	3,323	3,023	2,51	2,607	2,502
U2	3,268	3,715	3,341	2,886	2,59	2,601	2,441	2,304	2,185
U3	3,674	4,1	3,732	3,088	2,544	2,193	2,102	2,143	2,073
U4	3,539	2,916	2,667	2,056	2,269	2,841	2,179	2,013	1,862
Rerata	3,53025	3,5785	3,32725	2,799	2,6815	2,6645	2,308	2,26675	2,1555
SD	0,18399	0,49313	0,46847	0,50919	0,45054	0,35871	0,19796	0,25616	0,26701
<b>KK3</b>									
U1	3,431	2,63	2,66	2,602	2,433	2,243	1,791	1,247	1,094
U2	3,365	2,63	2,378	2,011	1,863	1,606	1,368	0,77	0,636
U3	3,365	2,865	2,405	2,378	2,243	1,674	1,474	1,517	0,968
U4	2,865	2,63	2,217	2,036	1,791	1,307	1,41	1,327	1,267
Rerata	3,2565	2,68875	2,415	2,25675	2,0825	1,7075	1,51075	1,21525	0,99125
SD	0,26285	0,1175	0,18321	0,28462	0,30647	0,39098	0,19185	0,3177	0,26667
<b>KP1</b>									
U1	3,801	3,237	3,464	3,365	2,956	2,986	3,017	2,488	2,19
U2	3,941	3,431	3,269	3,365	3,142	2,63	2,324	1,674	1,307
U3	3,142	2,806	2,378	2,27	2,405	1,986	2,061	1,697	1,539
U4	2,746	2,545	2,27	1,791	1,791	1,651	1,267	1,188	0,754
Rerata	3,4075	3,00475	2,84525	2,69775	2,5735	2,31325	2,16725	1,76175	1,4475
SD	0,562	0,4027	0,60873	0,7949	0,60833	0,60514	0,72305	0,53806	0,59452
<b>KP2</b>									
U1	2,63	2,688	2,164	1,887	1,911	1,606	0,882	0,849	0,665
U2	3,11	2,573	2,573	2,27	1,791	1,327	1,15	0,882	0,442
U3	2,602	2,087	1,986	2,112	2,243	1,911	1,791	1,208	0,882
U4	2,01	2,01	2,01	1,517	1,307	1,431	1,287	1,112	1,094
Rerata	2,588	2,3395	2,18325	1,9465	1,813	1,56875	1,2775	1,01275	0,77075
SD	0,45038	0,34073	0,27154	0,32663	0,38774	0,25557	0,38142	0,17501	0,28055

(lanjutan)

U1	3,205	3,398	3,11	2,573	2,036	1,839	1,863	1,307	0,95
U2	4,714	4,337	4,412	4,155	3,733	3,048	2,516	2,112	1,02
U3	2,545	1,791	1,674	1,674	1,744	1,496	1,539	1,561	1,54
U4	2,516	2,138	1,767	1,674	1,431	1,327	1,208	0,77	0,567
Rerata	3,245	2,916	2,74075	2,519	2,236	1,9275	1,7815	1,4375	1,019
SD	1,02973	1,17224	1,293	1,17011	1,02812	0,77678	0,55793	0,55761	0,49

Keterangan :

KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan)

KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan)

KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid)

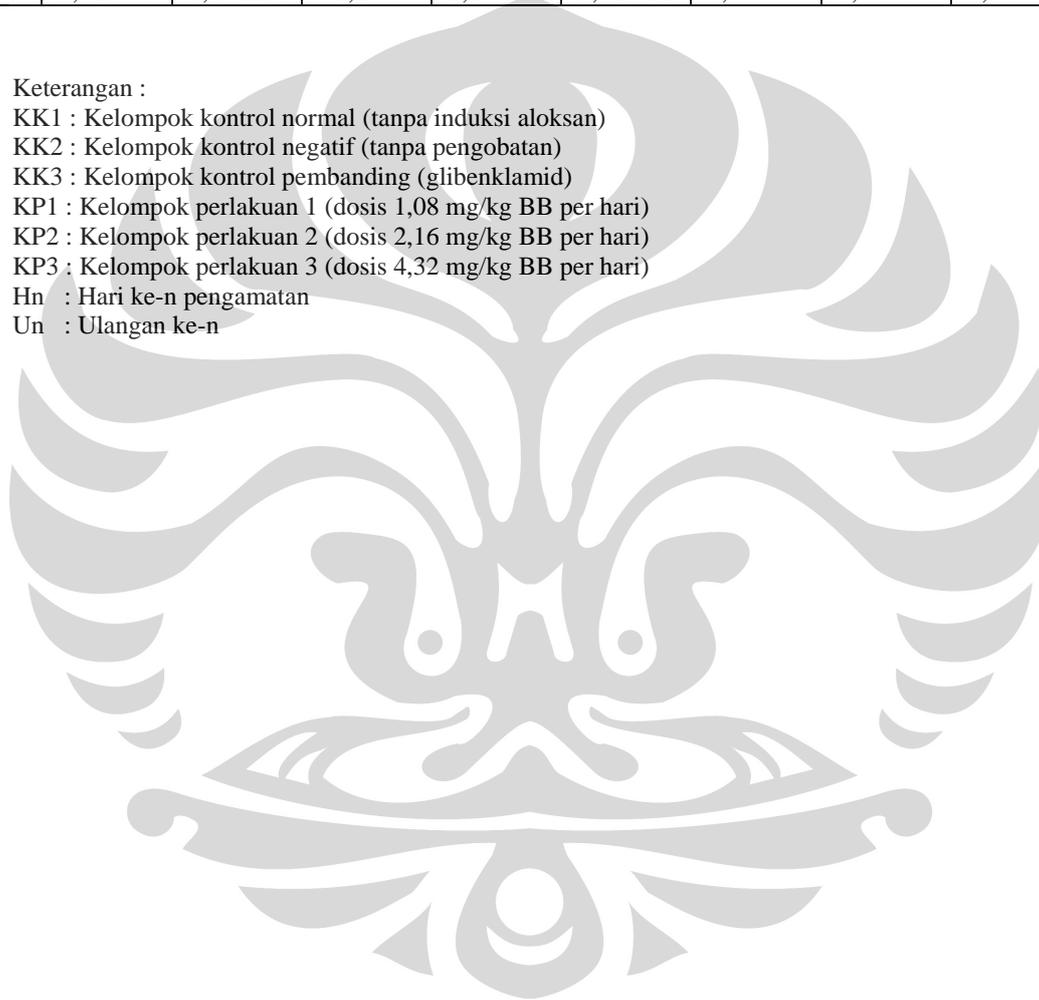
KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari)

KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari)

KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari)

Hn : Hari ke-n pengamatan

Un : Ulangan ke-n



Tabel 4.9 Persentase penyembuhan luka enam kelompok perlakuan selama 8 hari pengamatan

	Persentase Penyembuhan Luka (%)							
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
KK1								
U1	7,39	37,54	52,64	50,4	53,38	66,91	80,09	87,41
U2	4,1	26,91	37,97	39,6	46,63	48,87	63,88	74,22
U3	14,79	29,27	28,4	39,24	49,19	47,72	67,6	78,22
U4	10,69	31,16	45,8	42,51	57,96	60,77	67,97	76,62
Rerata	9,24	31,22	41,2	42,94	51,79	56,07	69,89	79,12
SD	4,57	4,56	10,43	5,31	4,97	9,33	7,05	5,77
KK2								
U1	1,6	1,94	13,01	8,71	16,95	31,03	28,38	31,26
U2	-13,67	-2,21	11,69	20,75	20,4	25,31	29,45	33,14
U3	-11,59	-1,57	15,95	30,74	40,31	43,25	52,28	43,55
U4	17,61	24,63	41,91	35,87	27,95	38,42	43,13	47,38
Rerata	-1,505	5,7	20,64	24,02	26,4	34,5	38,31	38,83
SD	14,43	12,75	14,29	11,98	10,35	7,93	11,48	7,85
KK3								
U1	23,33	22,49	24,17	29,09	34,61	47,8	63,65	68,12
U2	21,84	29,34	40,26	44,65	52,28	59,34	77,13	81,1
U3	14,86	28,53	29,34	33,35	50,25	56,2	54,91	71,25
U4	8,2	22,63	28,95	37,5	54,38	50,78	53,67	55,79
Rerata	17,01	25,75	30,68	36,15	47,88	53,53	62,34	69,07
SD	6,96	3,7	6,81	6,63	9,01	5,21	10,81	10,44
KP1								
U1	14,86	8,88	11,47	22,24	21,44	20,63	34,54	42,38
U2	12,94	17,06	14,6	20,28	33,26	41,04	57,52	66,83
U3	10,7	24,31	27,75	23,44	36,8	34,39	45,98	51
U4	7,35	17,36	34,8	34,8	39,88	53,88	56,74	72,54
Rerata	11,46	16,9	22,16	25,19	32,85	37,49	48,7	58,19
SD	3,23	6,31	10,99	6,54	8,1	13,85	10,81	13,93
KP2								
U1	-2,2	17,72	28,26	27,33	38,94	66,45	67,7	74,73
U2	17,27	17,27	27,02	42,42	57,32	63,03	71,63	85,8
U3	19,79	23,68	18,8	13,78	26,53	31,16	53,58	66,72
U4	0	0	24,53	35	28,81	36	44,68	45,61

(lanjutan)

Rerata	8,72	14,67	24,65	29,63	37,9	49,16	59,4	68,22
SD	10,25	10,21	4,2	12,23	14,03	18,15	12,5	16,98
KP3								
U1	-6,03	2,95	19,71	36,47	42,63	41,88	59,22	70,35
U2	8	6,42	11,87	20,83	35,35	46,62	55,19	62,42
U3	29,63	34,21	34,21	31,48	41,22	39,51	38,64	39,51
U4	15,03	29,78	33,47	43,12	47,26	52,01	69,41	77,45
Rerata	11,66	18,34	24,82	32,98	41,62	45,01	55,62	62,43
SD	14,84	15,93	10,91	9,4	4,91	5,53	12,8	20,17

Keterangan :

KK1 : Kelompok kontrol normal (tanpa induksi aloksan)

KK2 : Kelompok kontrol negatif (tanpa pengobatan)

KK3 : Kelompok kontrol pembanding (glibenklamid)

KP1 : Kelompok perlakuan 1 (dosis 1,08 mg/kg BB per hari)

KP2 : Kelompok perlakuan 2 (dosis 2,16 mg/kg BB per hari)

KP3 : Kelompok perlakuan 3 (dosis 4,32 mg/kg BB per hari)

Hn : Hari ke-n pengamatan

Un : Ulangan ke-n



# LAMPIRAN

## Lampiran 1 Hasil identifikasi sirih merah



**LEMBAGA ILMU PENGETAHUAN INDONESIA**  
**( Indonesian Institute of Sciences )**  
**PUSAT PENELITIAN BIOLOGI**  
**( Research Center for Biology )**  
 Jl. Raya Jakarta - Bogor Km. 46 Cibinong 16911, Indonesia P.O Box 25 Cibinong  
 Telp. (021) 87907636 - 87907604 Fax. 87907612

---

Cibinong, 18 Februari 2010

Nomor : 159 /IPH.1.02/IF.8/II/2010  
 Lampiran : -  
 Perihal : Hasil identifikasi/determinasi Tumbuhan

Kepada Yth.  
 Bpk./Ibu/Sdr(i). Yuni Tri Astuti

Dengan hormat,

Bersama ini kami sampaikan hasil identifikasi/determinasi tumbuhan yang Saudara kirimkan ke "Herbarium Bogoriense", Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor, adalah sebagai berikut :

No.	No. Kol.	Jenis	Suku
1	Sirih Merah	<i>Piper cf. fragile</i> Benth.	Piperaceae

Demikian, semoga berguna bagi Saudara.

Kepala Bidang Botani  
 Pusat Penelitian Biologi-LIPI,  
  
 Prof. Dr. Eko Baroto Walujo  
 NIP. 195111041975011001

D:\Ident 2010\Yuni Tri Astuti.doc\JJA-Abdul R.

Page 1 of 1

## Lampiran 2 Penetapan Dosis

Dosis daun sirih merah yang biasa digunakan masyarakat = 3 lembar daun segar = 1,2 gram daun kering per hari.

Faktor konversi dari manusia ke tikus = 0,018

Faktor farmakokinetika = 10

Dosis tersebut dijadikan dosis pertama

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan terhadap tiga macam dosis, yaitu : dosis 1 (dosis lazim), dosis 2 (2 x dosis lazim), dosis 3 (4 x dosis lazim)

Perhitungan dosis untuk 200 gram tikus, sbb:

$$\begin{aligned}\text{Dosis 1} &= 1,2 \text{ gram} \times 0,018 \times 10 \\ &= 0,216 \text{ g}/200 \text{ g BB tikus/hari} \\ &= 1,08 \text{ g/kg BB tikus/hari}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Dosis 2} &= 2 \times 1,2 \text{ gram} \times 0,018 \times 10 \\ &= 0,432 \text{ g}/200 \text{ g BB tikus/hari} \\ &= 2,16 \text{ g/kg BB tikus/hari}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Dosis 3} &= 4 \times 1,2 \text{ gram} \times 0,018 \times 10 \\ &= 0,864 \text{ g}/200 \text{ g BB tikus} \\ &= 4,32 \text{ g/kg BB tikus/hari}\end{aligned}$$

### Lampiran 3 Pembuatan Infus Daun Sirih Merah

Volume bahan uji yang diberikan pada tikus sebanyak 3 ml/200 g BB tikus. Tikus yang akan digunakan sebanyak 12 ekor yang terbagi dalam 3 kelompok. Tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus.

Pembuatan volume untuk dosis 1 dan 2 merupakan hasil pengenceran dari dosis 3, maka volume untuk:

$$\begin{aligned} \text{Dosis 3} &= 3 \text{ ml} \times 4 \text{ ekor} \\ &= 12 \text{ ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 2} &= 0,5 \times \text{dosis 3} \\ &= 0,5 \times 12 \text{ ml} \\ &= 6 \text{ ml (dosis 3 diambil sebanyak 6 ml dan dicukupkan hingga 12 ml dengan} \\ &\quad \text{akuades)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 1} &= 0,25 \times \text{dosis 3} \\ &= 0,25 \times 12 \text{ ml} \\ &= 3 \text{ ml (dosis 3 diambil sebanyak 3 ml dan dicukupkan hingga 12 ml dengan} \\ &\quad \text{akuades)} \end{aligned}$$

Volume infus yang dibutuhkan dalam 1 hari :

$$\begin{aligned} \text{Volume infus} &= 12 \text{ ml} + 6 \text{ ml} + 3 \text{ ml} \\ &= 21 \text{ ml} \end{aligned}$$

(Lanjutan)

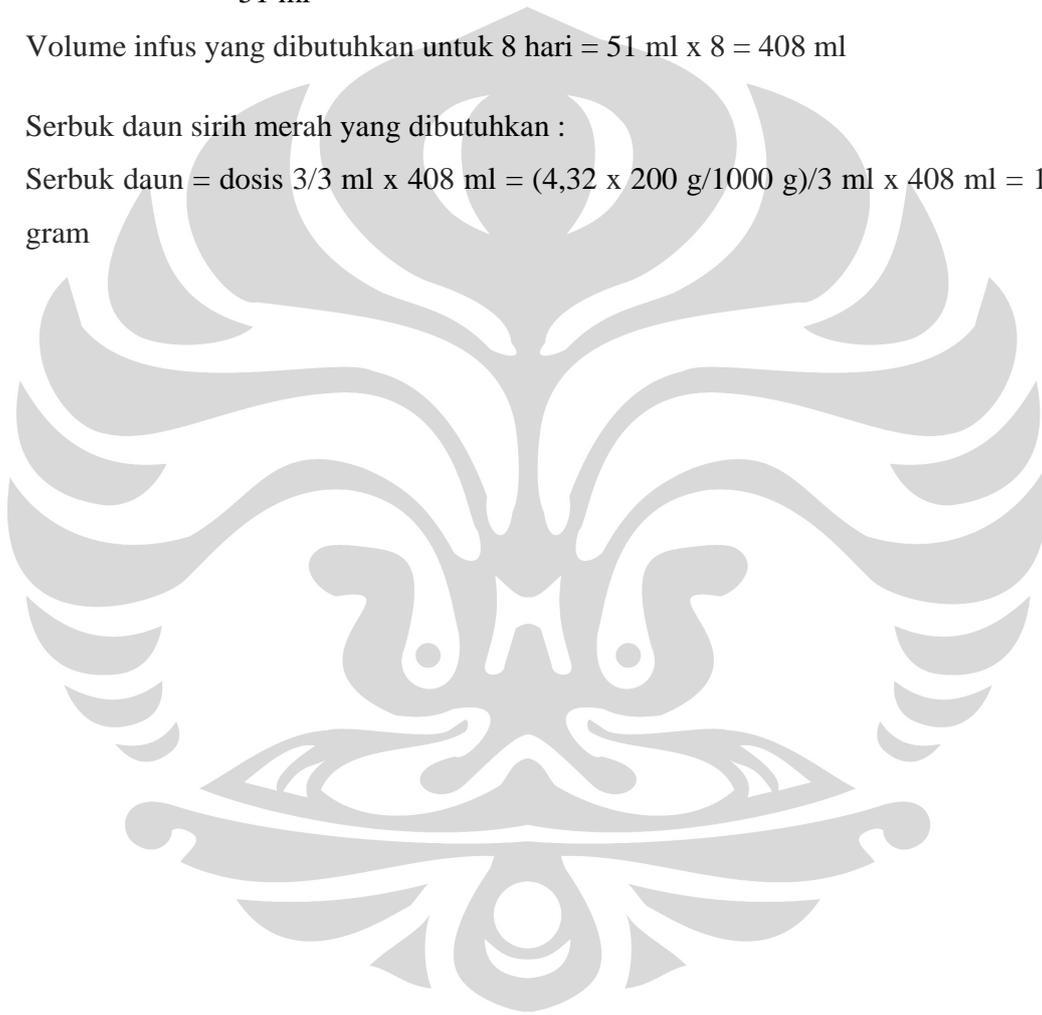
Infus daun sirih merah yang akan dibuat dilebihkan dari volume yang dibutuhkan.  
Masing-masing dilebihkan 10 ml.

$$\begin{aligned}\text{Volume infus} &= 22 \text{ ml} + 16 \text{ ml} + 13 \text{ ml} \\ &= 51 \text{ ml}\end{aligned}$$

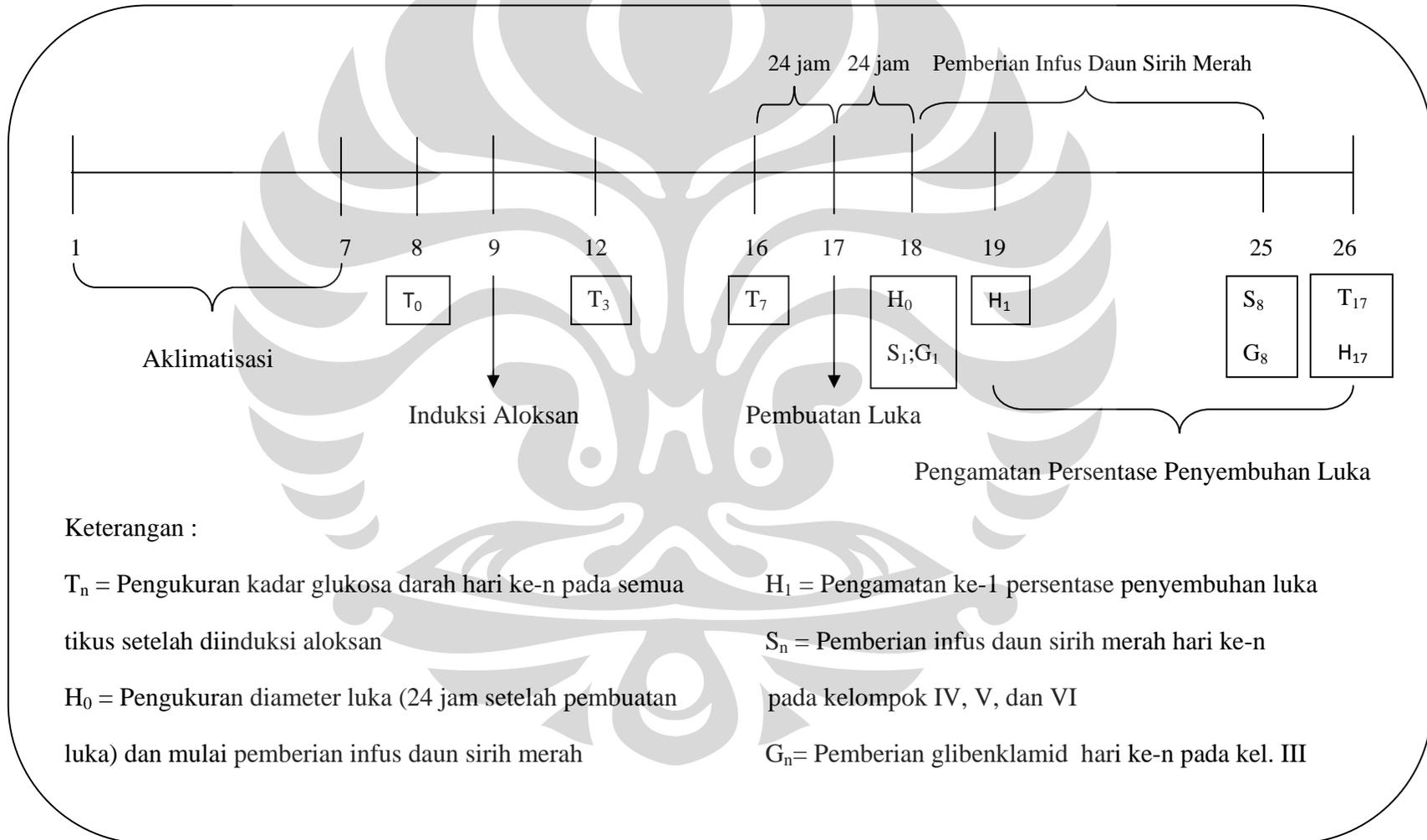
$$\text{Volume infus yang dibutuhkan untuk 8 hari} = 51 \text{ ml} \times 8 = 408 \text{ ml}$$

Serbuk daun sirih merah yang dibutuhkan :

$$\text{Serbuk daun} = \text{dosis } \frac{3}{3} \text{ ml} \times 408 \text{ ml} = \frac{(4,32 \times 200 \text{ g}/1000 \text{ g})}{3 \text{ ml}} \times 408 \text{ ml} = 117,5 \text{ gram}$$



Lampiran 4 Bagan Kerja Selama Penelitian



Lampiran 5 Uji Distribusi Normal Saphiro-Wilk Terhadap Persentase Penyembuhan Luka pada Hari ke-1 Hingga Hari ke-8 (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui apakah data persentase penyembuhan luka pada hari ke-1 hingga hari ke-8 terdistribusi normal atau tidak.

Hipotesis : Ho = data persentase penyembuhan luka terdistribusi normal

Ha = data persentase penyembuhan luka tidak terdistribusi normal

Signifikansi ( $\alpha$ ) : 0,05

Kriteria Pengujian :

Jika nilai signifikansi  $> 0,05$  , maka Ho diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  , maka Ho ditolak

Hasil Perhitungan :

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
persentase penyembuhan luka hari ke-1	.119	23	.200(*)	.969	23	.655
persentase penyembuhan luka hari ke-2	.169	23	.085	.911	23	.042
persentase penyembuhan luka hari ke-3	.106	23	.200(*)	.967	23	.622
persentase penyembuhan luka hari ke-4	.117	23	.200(*)	.969	23	.671
persentase penyembuhan luka hari ke-5	.101	23	.200(*)	.960	23	.458
persentase penyembuhan luka hari ke-6	.077	23	.200(*)	.978	23	.875
persentase penyembuhan luka hari ke-7	.102	23	.200(*)	.967	23	.616
persentase penyembuhan luka hari ke-8	.202	23	.016	.919	23	.065

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

a Lilliefors Significance Correction

Nilai signifikansi pada persentase penyembuhan luka pada hari:

Ke-1 → Signifikansi = 0,655; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-2 → Signifikansi = 0,042; signifikansi < 0,05, maka Ho ditolak

Ke-3 → Signifikansi = 0,622; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-4 → Signifikansi = 0,671; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-5 → Signifikansi = 0,458; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

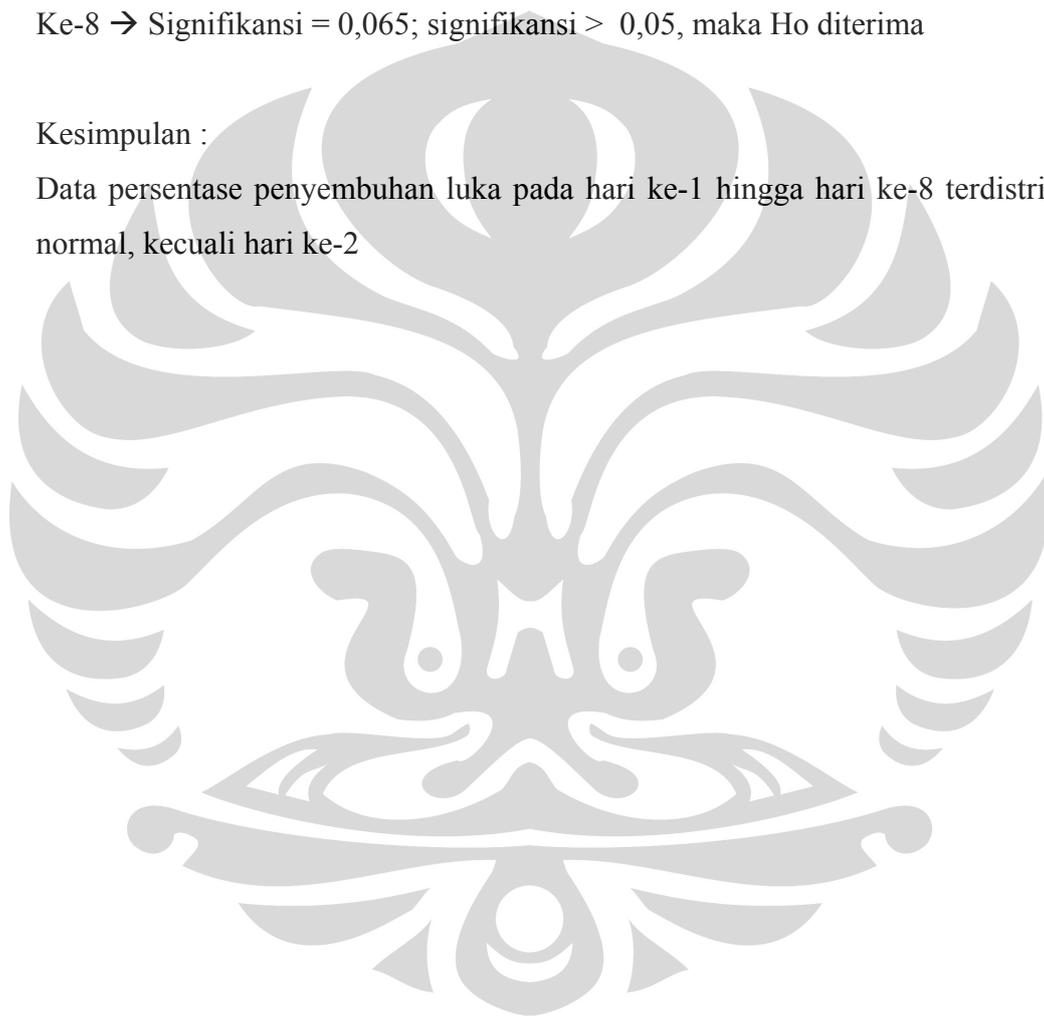
Ke-6 → Signifikansi = 0,875; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-7 → Signifikansi = 0,616; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-8 → Signifikansi = 0,065; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Kesimpulan :

Data persentase penyembuhan luka pada hari ke-1 hingga hari ke-8 terdistribusi normal, kecuali hari ke-2



Lampiran 6 Uji Homogenitas Varian Levene Terhadap Persentase Penyembuhan Luka pada Hari ke-1 Hingga Hari ke-8 (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui homogenitas variansi data persentase penyembuhan luka pada hari ke-1 hingga hari ke-8

Hipotesis :  $H_0$  = data persentase penyembuhan luka variansi homogen

$H_a$  = data persentase penyembuhan luka tidak variansi homogen

Signifikansi ( $\alpha$ ) : 0,05

Kriteria pengujian :

Jika nilai signifikansi  $> 0,05$ , maka  $H_0$  diterima

Jika nilai signifikansi  $< 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak

Hasil Perhitungan :

**Test of Homogeneity of Variances**

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
persentase penyembuhan luka hari ke-1	2.743	5	18	.052
persentase penyembuhan luka hari ke-2	3.975	5	18	.013
persentase penyembuhan luka hari ke-3	1.735	5	18	.178
persentase penyembuhan luka hari ke-4	1.044	5	18	.422
persentase penyembuhan luka hari ke-5	1.097	5	18	.396
persentase penyembuhan luka hari ke-6	4.923	5	18	.005
persentase penyembuhan luka hari ke-7	.465	5	18	.797
persentase penyembuhan luka hari ke-8	1.717	5	17	.184

Nilai signifikansi pada persentase penyembuhan luka pada hari:

Ke-1  $\rightarrow$  Signifikansi = 0,052; signifikansi  $> 0,05$ , maka  $H_0$  diterima

- Ke-2 → Signifikansi = 0,013; signifikansi < 0,05, maka Ho ditolak  
Ke-3 → Signifikansi = 0,178; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima  
Ke-4 → Signifikansi = 0,422; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima  
Ke-5 → Signifikansi = 0,396; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima  
Ke-6 → Signifikansi = 0,005; signifikansi < 0,05, maka Ho ditolak  
Ke-7 → Signifikansi = 0,797; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima  
Ke-8 → Signifikansi = 0,184; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Kesimpulan :

Data persentase penyembuhan luka pada hari ke-1 hingga hari ke-8 homogen, kecuali hari ke-2 dan ke-6



Lampiran 7 Uji Analisis Variansi (ANOVA 1-Arah) Terhadap Persentase Penyembuhan Luka pada Hari ke-1 Hingga Hari ke-8 (SPSS 15.0)

Tujuan : Untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan persentase penyembuhan luka pada hari ke-1 hingga hari ke-8

Hipotesis : Ho = Tidak ada perbedaan persentase penyembuhan luka

Ha = ada perbedaan persentase penyembuhan luka

Signifikansi ( $\alpha$ ) : 0,05

Kriteria pengujian :

Jika nilai signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Jika nilai signifikansi < 0,05, maka Ho ditolak

Hasil Perhitungan :

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
persentase penyembuhan luka hari ke-1	Between Groups	750.224	5	150.045	1.410	.268
	Within Groups	1915.728	18	106.429		
	Total	2665.952	23			
persentase penyembuhan luka hari ke-3	Between Groups	1154.781	5	230.956	2.247	.094
	Within Groups	1850.122	18	102.785		
	Total	3004.903	23			
persentase penyembuhan luka hari ke-4	Between Groups	1013.124	5	202.625	2.456	.073
	Within Groups	1485.139	18	82.508		
	Total	2498.263	23			
persentase penyembuhan luka hari ke-5	Between Groups	1775.173	5	355.035	4.271	.010
	Within Groups	1496.300	18	83.128		
	Total	3271.473	23			
persentase penyembuhan luka hari ke-7	Between Groups	2441.858	5	488.372	3.984	.013
	Within Groups	2206.403	18	122.578		
	Total	4648.261	23			
persentase penyembuhan luka hari ke-8	Between Groups	3722.085	5	744.417	4.406	.009
	Within Groups	2872.366	17	168.963		
	Total	6594.451	22			

Nilai signifikansi pada persentase penyembuhan luka pada hari:

Ke-1 → Signifikansi = 0,268; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-3 → Signifikansi = 0,094; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-4 → Signifikansi = 0,073; signifikansi > 0,05, maka Ho diterima

Ke-5 → Signifikansi = 0,010; signifikansi < 0,05, maka Ho ditolak

Ke-7 → Signifikansi = 0,013; signifikansi < 0,05, maka Ho ditolak

Ke-8 → Signifikansi = 0,009; signifikansi < 0,05, maka Ho ditolak

Kesimpulan :

Data persentase penyembuhan luka berbeda secara bermakna pada hari ke-5, ke-7, dan ke-8.



## Lampiran 8 Sertifikat Analisis Aloksan Monohidrat

**SIGMA-ALDRICH****ALDRICH**  
ChemicalsIndustriestrasse 25, CH-9471 Buchs (SG), Switzerland  
Tel: +41 81 756 2511 Fax: +41 81 756 5449

## Certificate of Analysis

**Product Name:** ALLOXAN MONOHYDRATE  
**Product Number:** A7413  
**Product Brand:** Aldrich  
**Molecular Formula:**  $C_4H_2N_2O_4 \cdot H_2O$   
**Molecular Mass:** 160.08  
**CAS Number:** 2244-11-3

TEST	SPECIFICATION	LOT 1437802 RESULTS
APPEARANCE (COLOR)	WHITE TO TAN	TAN
APPEARANCE (FORM)	POWDER OR FINE CRYSTALS	FINE CRYSTALS
PURITY (TLC AREA %)	≥ 98.0 %	99.3 %
SOLUBILITY (COLOR)	COLORLESS TO FAINT YELLOW	COLORLESS
SOLUBILITY (TURBIDITY)	CLEAR TO SLIGHTLY HAZY	CLEAR
SOLUBILITY (METHOD)	50 MG/ML IN WATER	50 MG/ML IN WATER
CARBON CONTENT	29.3 % - 30.7 %	29.9 %
NITROGEN CONTENT	17.1 % - 17.9 %	17.4 %
PROTON NMR SPECTRUM	CONSISTENT WITH STRUCTURE	CONFORMS

**QC RELEASE DATE** 04/MAY/09



Edeltraud Schwärzler, Manager  
 Quality Control  
 Buchs, Switzerland

Sigma-Aldrich warrants, that its products conform to the information contained in this and other Sigma-Aldrich publications. Purchaser must determine the suitability of the product for its particular use. See reverse side of invoice for additional terms and conditions of sale. The values given on the 'Certificate of Analysis' are the results determined at the time of analysis.