

Efektifitas Hidrogel Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap Penurunan Jumlah Makrofag pada Penyembuhan Luka Fase Proliferasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Kondisi Hiperglikemia

Gadis Mutiara PI*, Nurdiana**, Yulian Wiji Utami*

ABSTRAK

Hiperglikemia adalah kondisi kadar gula darah ≥ 126 mg/dl yang menyulitkan penyembuhan luka. Kandungan daun binahong berupa saponin, flavonoid, polifenol, triterpenoid, antosianin, asam ursolat dan karbonat diduga dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka. Makrofag sebagai sel yang memfagosit daerah luka dan membersihkan debris akan meningkat pada fase inflamasi dan akan menurun jumlahnya pada fase proliferasi ketika luka mulai menutup. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh perawatan luka kondisi hiperglikemia menggunakan hidrogel binahong terhadap jumlah makrofag. Desain penelitian adalah *true experiment* dengan metode *randomized posttest only controlled group design* dilakukan terhadap hewan coba tikus putih jantan galur Wistar. Jumlah sampel adalah 30 tikus ($n = 5$) dan dibagi dalam 6 kelompok yaitu 4 kelompok perlakuan yaitu menggunakan basis hidrogel, hidrogel binahong konsentrasi 2,5 %, 5 %, 7,5 %, dan 2 kelompok kontrol normal saline (NS) pada tikus kondisi sehat dan kondisi hiperglikemia. Data yang diukur adalah jumlah makrofag pasca perawatan luka selama 12 hari. Analisis uji *one-way ANOVA* didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Melalui uji *post hoc test* hidrogel binahong 5 % memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dengan K (-) NS ($p = 0,004$), K (+) NS ($p = 0,000$), basis hidrogel ($p = 0,001$), hidrogel binahong 2,5 % ($p = 0,018$). Dapat disimpulkan bahwa perawatan luka menggunakan hidrogel binahong dapat menurunkan jumlah makrofag pada penyembuhan luka fase proliferasi di jaringan kulit luka tikus dengan kondisi hiperglikemia.

Kata kunci: Hiperglikemia, Hidrogel binahong, Jumlah makrofag.

The Effectiveness of Binahong Hydrogel (*Anredera cordifolia* (Ten) Steenis) to Reduce Macrophages Number in Proliferation Phase of Wound on Hyperglycemia Rats (*Rattus norvegicus*) Wistar Strain

ABSTRACT

Hyperglycemia is a condition with high blood sugar (≥ 126 mg/dl) which complicate wound healing. Binahong is consist of saponin, flavonoid, polyphenol, triterpenoid, anthocyanin, ursolic acid and carbonate that can accelerate wound healing process. Macrophages, cells that engulfs cells debris and damaged tissue, will increase in inflammatory phase and will reduced when the wound start closing. This study was to determined the effect of topical hyperglycemia wound care using hydrogels binahong to reduce macrophages in male rat Wistar strain. This study used true-experiment using randomized posttest only controlled group design. The sample were 30 rats ($n = 5$) and divided into six groups: hydrogel base, hydrogel binahong with concentration 2.5 %, 5 %, 7.5 %, and two control groups normal saline (NS) that are non hyperglycemia and hyperglycemia rats. The recorded data are macrophages number on post-treatment wound for 12 days. One way ANOVA showed $p = 0.000$ ($p < 0.05$) and post hoc test showed 5 % hydrogels binahong have significant differences ($p < 0.05$) with K (-) NS ($p = 0.004$), K (+) NS ($p = 0.000$), hydrogel base ($p = 0.001$), hydrogel binahong 2.5 % ($p = 0.018$). It can be concluded that hydrogel binahong can reduce macrophages on proliferation phase in rats with hyperglycemia wound.

Keywords : Binahong hydrogel, Hyperglycemia, Macrophage.

* Program Studi Ilmu Keperawatan, FKUB

** Lab Farmakologi, FKUB

PENDAHULUAN

Menurut WHO (2000), hiperglikemia adalah kadar gula darah ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), dengan kadar gula darah antara 100 dan 126 mg/dL (6,1 sampai 7,0 mmol/L) dikatakan suatu keadaan toleransi abnormal glukosa. Hiperglikemia biasanya disebabkan oleh defisiensi insulin, seperti yang dijumpai pada diabetes tipe 1 atau karena penurunan responsifitas sel terhadap insulin seperti yang dijumpai pada diabetes tipe 2. Pada kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi seperti gangguan elektrolit dan meningkatnya resiko infeksi.¹

Prevalensi penderita hiperglikemia belum diketahui secara pasti tetapi berdasarkan studi populasi dinyatakan bahwa prevalensi hiperglikemia sangat bervariasi. Berdasarkan studi observasi yang dilakukan oleh Umpierrez *et al.* pada tahun 2002 melaporkan prevalensi hiperglikemia di dunia mengalami peningkatan dari 32 % menjadi 38 % yang dirawat di rumah sakit, dengan 16 % diantaranya tidak memiliki riwayat diabetes mellitus. Dari persentase tersebut, sekitar 70 % pasien diabetes dengan sindrom koroner akut dan sekitar 80 % pasien bedah jantung pada fase perioperatif di rumah sakit.²

Hiperglikemia sangat erat kaitannya dengan penyakit diabetes mellitus. Menurut *Diabetic Federation*, jumlah penderita diabetes mellitus yang ada di Indonesia tahun 2001 terdapat 5,6 juta jiwa untuk usia di atas 20 tahun. Pada tahun 2020 diestimasikan akan meningkat menjadi 8,2 juta, apabila tidak dilakukan upaya perubahan gaya hidup sehat pada penderita.³ Kadar gula yang tinggi sering menimbulkan komplikasi diantaranya adalah terjadinya perubahan patologis pada ekstremitas. Salah satu perubahan patologis yang terjadi pada ekstremitas adalah timbulnya luka. Luka yang bila tidak dirawat

dengan baik akan berkembang menjadi ulkus dan gangren, dan dapat berujung pada amputasi.⁴ Untuk itu, sangatlah penting bagi perawat mengetahui penatalaksanaan yang tepat untuk luka dengan keadaan kadar glukosa yang tinggi.

Pada penderita dengan keadaan kadar glukosa yang tinggi (hiperglikemia) dapat menimbulkan pengapuran dan penyempitan pembuluh darah. Gangguan peredaran pembuluh darah besar dan kecil, mengakibatkan sirkulasi darah menjadi kurang baik, pemberian nutrisi dan oksigenasi berkurang, penyumbatan aliran darah terutama pada daerah kaki, sehingga dapat menyebabkan terjadinya luka yang sukar sembuh.⁵ Hal ini menyebabkan penderita dengan kadar glukosa yang tinggi memerlukan perawatan luka yang baik.

Pada umumnya perawatan luka di masyarakat dilakukan dengan balutan disertai dengan kompres *betadine* dan *normal saline* karena bahan-bahan tersebut mudah didapatkan. Namun penggunaan jangka panjang balutan tersebut dapat menyebabkan penyembuhan luka yang lambat dan dapat muncul berbagai infeksi.³ Hal ini menyebabkan masyarakat mencari alternatif pengobatan lain salah satunya dengan tanaman herbal. Penggunaan tanaman herbal semakin digemari oleh masyarakat dengan adanya *trend back to nature*. Masyarakat menengah ke bawah banyak menggunakan bahan-bahan dari bahan alam terutama dalam upaya preventif, promotif, dan rehabilitatif untuk menanggulangi berbagai penyakit.⁶ Tanaman herbal saat ini mengalami perkembangan yang cukup pesat, salah satunya adalah binahong. Binahong adalah salah satu tanaman di Indonesia yang oleh masyarakat dipercayai sebagai obat yang dapat mempercepat penyembuhan luka.

Daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, polifenol, terpenoid,

antosianin, asam ursolat, asam askorbat dan saponin. Pada penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Astuti (2011) tentang ekstrak etanol binahong dengan hidrogel sangat efektif dalam penyembuhan luka insisi tanpa menimbulkan iritasi. Binahong terbukti efektif sebagai antiinflamasi dan antibakteri, pembentukan prostaglandin, pelepasan histamin, merangsang pembentukan kolagen, sebagai antimikroba, perangsang pertumbuhan sel-sel baru pada luka dan memicu makrofag bermigrasi ke daerah luka untuk membunuh organisme yang menyerang dan menghasilkan sitokin untuk mencegah terjadinya inflamasi. Kemudian dalam waktu singkat sitokin akan diproduksi yang dapat mengaktifkan fibroblas, keratinosit dan mengikat makrofag ke dalam luka.⁷

Makrofag merupakan sel yang berperan pada fase inflamasi dan proliferasi. Makrofag berasal dari monosit dalam sirkulasi yang diinduksi untuk bermigrasi menembus endotel oleh kemokin atau kemotraktan lain. Makrofag mensekresi sejumlah produk yang aktif secara biologik sesaat setelah diaktifkan. Makrofag sebagai sel yang memfagosit daerah luka dan membersihkan debris akan meningkat pada fase inflamasi dan akan menurun jumlahnya pada fase proliferasi ketika luka mulai menutup.⁸

Tujuan penanganan luka adalah melakukan penyembuhan luka dalam waktu sesingkat mungkin dengan mengurangi rasa sakit dan ketidaknyamanan hingga seminimal mungkin. Perawatan luka harus menghasilkan lingkungan fisiologis yang kondusif untuk proses perbaikan dan regenerasi jaringan luka.⁹ Lingkungan fisiologis yang kondusif dapat diperoleh dari bentuk sediaan yang digunakan untuk perawatan luka. Bentuk sediaan perawatan luka sebaiknya mampu memberikan lingkungan yang lembab. Lingkungan yang lembab akan mencegah dehidrasi jaringan dan kematian sel, dan mempercepat angiogenesis. Oleh

karena itu, diperlukan tambahan terapi dengan bentuk sediaan yang ditujukan untuk luka hiperglikemia salah satunya adalah sediaan hidrogel. Hidrogel untuk penggunaan dermatologi secara umum mempunyai sifat tidak berminyak, mudah menyebar, dan mudah dibersihkan.¹⁰

Berdasarkan data di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang efektifitas hidrogel binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap jumlah makrofag pada luka tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar kondisi hiperglikemia.

Manfaat teoritis penelitian ini adalah menambah khasanah keilmuan akan manfaat ekstrak binahong sebagai tanaman obat keluarga. Sementara manfaat praktis adalah menambah pengetahuan bagi profesi keperawatan tentang potensi perawatan luka tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar kondisi hiperglikemia menggunakan ekstrak binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis), serta mengembangkan intervensi asuhan keperawatan pada pasien dengan luka tikus putih galur Wistar kondisi hiperglikemia dan sebagai dasar teori bagi penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan perawatan luka hiperglikemia.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan *true experiment* dengan pengamatan *randomized post-test only controled group design*. Pada rancangan penelitian ini terdapat dua kelompok kontrol dan empat kelompok perlakuan. Kelompok kontrol ke-1 perawatan menggunakan normal saline pada tikus kondisi sehat, kelompok kontrol ke-2 perawatan menggunakan normal saline pada tikus kondisi hiperglikemia, kelompok perlakuan ke-1 perawatan menggunakan basis hidrogel pada tikus kondisi hiperglikemia, kelompok perlakuan ke-2 perawatan menggunakan hidrogel binahong 2,5 % tikus kondisi hiper-

glikemia, kelompok perlakuan ke-3 perawatan luka tikus kondisi hiperglikemia menggunakan hidrogel binahong 5 %, dan kelompok perlakuan ke-4 perawatan luka tikus kondisi hiperglikemia menggunakan hidrogel binahong 7,5 %.

Kriteria Sampel

Sampel yang digunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan, umur 2,3 – 3 bulan, berat badan 180 - 250 gram dan diinduksi STZ hingga terjadi peningkatan gula darah ≥ 126 mg/dl.

Pembuatan Ekstrak Daun Binahong

Daun binahong diperoleh dari Balai Materia Medika di kota Batu pada bulan Juni 2013. Setelah daun binahong kering dilakukan proses penghalusan menggunakan *blender* sehingga menjadi bentuk serbuk. Serbuk binahong ditimbang kemudian direndam dengan etanol sampai volume 1000 ml, kemudian kocok hingga tercampur. Lalu didiamkan selama 24 jam hingga menguap, setelah itu masuk dalam proses evaporasi.

Pembuatan Hidrogel Binahong

Langkah-langkah pembuatannya adalah basis hidrogel dan ekstrak daun binahong disiapkan sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan untuk pembuatan konsentrasi yang ditetapkan (2,5 %, 5 % dan 7,5 %). Kemudian basis hidrogel ditambahkan dengan ekstrak daun binahong dan diaduk hingga homogen dengan menggunakan cawan dan sendok pengaduk. Formula standar dasar hidrogel binahong yang digunakan menurut Astuti (2011).⁷ Jadi, total sediaan hidrogel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 5.700 mg dan ekstrak daun binahong sebanyak 3.600 mg.

Pembuatan Tikus Kondisi Hiperglikemia

Pertama berat badan tikus ditimbang. Kadar glukosa diukur menggunakan glukometer. STZ dilarutkan pada buffer sitrat

0,2 ml dalam 10 mmol sehingga pH larutan menjadi 4,5. STZ disuntikkan pada tikus secara intraperitoneal dosis 55 mg/kgBB. Tiga hari kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah ekor dengan glukometer. Tikus yang menjadi hiperglikemia (> 126 mg/dL) akan digunakan dalam penelitian.

Pembuatan Luka Tikus Kondisi Hiperglikemia

Lakukan cek kadar gula darah sebelum dilakukan pembuatan luka. Dilakukan pembuatan luka hiperglikemia jika kadar gula darah puasa mencapai ≥ 126 mg/dL. Daerah luka dibuat dengan ukuran 2 x 1 cm, dan kedalaman < 2 mm. Punggung tikus dicukur menggunakan *mesh* dengan ukuran 5 x 3 cm. Anestesi umum pada tikus dengan *ketamine hydrochloride* 1 ml (120 mg/kg) secara intraperitoneal. Tikus dimasukkan ke dalam kandang dan ditunggu selama 5 menit hingga hewan coba hilang kesadaran. Kemudian disinfeksi menggunakan *povidone iodine* di bagian yang akan dilukai. Cubit bagian kulit dengan pinset kemudian eksisi bagian kulit yang sudah ditandai menggunakan gunting bedah. Setelah luka dibuat lakukan perawatan luka dengan prosedur yang sudah ditentukan. Masukkan tikus ke dalam kandang dan biarkan kesadarannya kembali.

Analisis Data

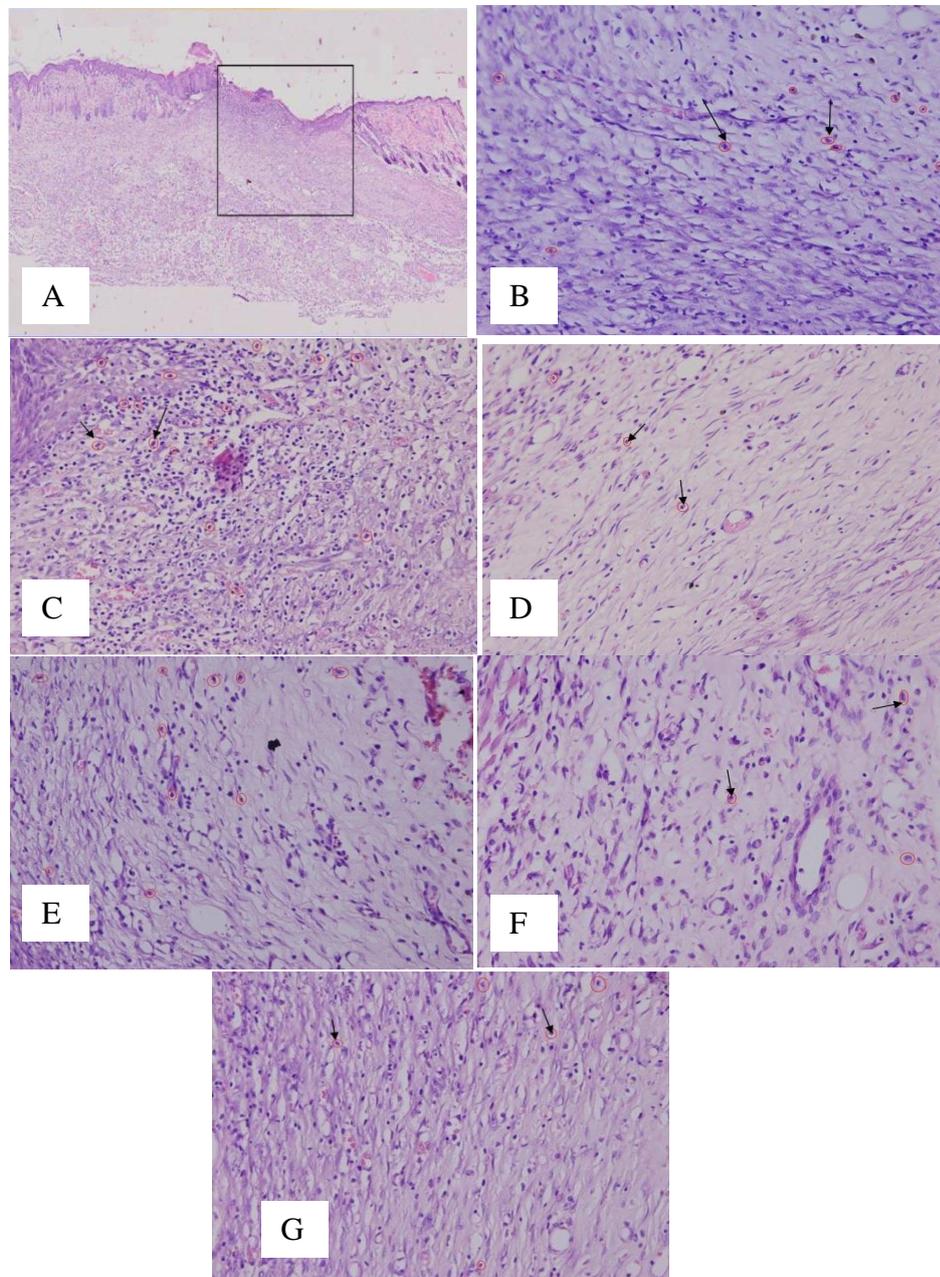
Hasil penelitian dianalisis dengan software SPSS version 17.00 dengan uji normalitas data menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*, uji homogenitas menggunakan *test of homogeneity of variance*, *one-way ANOVA*, dan uji *post hoc* Tukey HSD.

HASIL

Pada hari ke-12, tikus dimatikan dan dilakukan pembedahan untuk mengambil jaringan luka yang masih tersisa. Tujuan pengambilan jaringan luka ini untuk

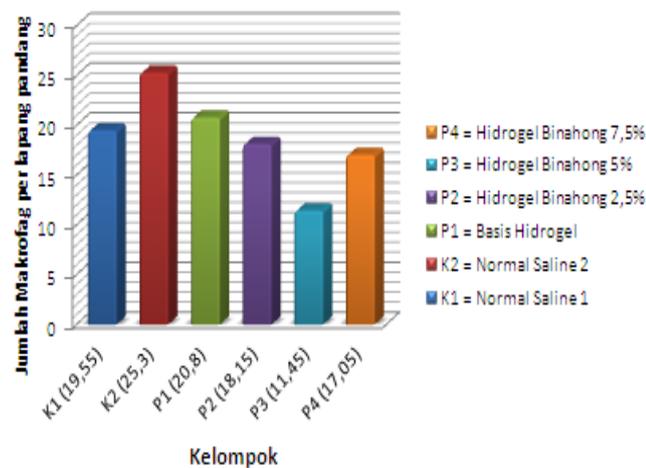
mendapatkan gambaran luka secara histologis menggunakan mikroskop Olympus yang

dikonversi ke *software OlyVIA (viewer for histology examination)*.



Gambar 1. Tampilan histologi makrofag (tanda lingkaran warna merah atau anak panah) dengan pewarnaan hematoxylin-eosin menggunakan mikroskop Olympus XC10 (400x).

Keterangan: (A) Batas luka yang diukur, (B) Kelompok kontrol ke-1 (tikus sehat dengan perawatan luka menggunakan normal saline), (C) Kelompok kontrol ke-2 (tikus hiperglikemia dengan perawatan luka menggunakan normal saline), (D) Kelompok perlakuan ke-1 (tikus hiperglikemia dengan perawatan luka menggunakan basis hidrogel), (E) Kelompok perlakuan ke-2 (tikus hiperglikemia dengan perawatan luka menggunakan hidrogel binahong 2,5 %), (F) Kelompok perlakuan ke-3 (tikus hiperglikemia dengan perawatan luka menggunakan hidrogel binahong 5 %), (G) Kelompok perlakuan ke-4 (tikus hiperglikemia dengan perawatan luka menggunakan hidrogel binahong 7,5 %)



Gambar 2. Pengaruh jenis perlakuan terhadap jumlah makrofag

Pada Gambar 1 dan Gambar 2 dapat terlihat penurunan jumlah makrofag pada fase proliferasi jaringan luka kondisi hiperglikemia. Penurunan jumlah makrofag bervariasi setiap jaringan dan perlakuan. Pada penelitian ini dilakukan pengujian efek perlakuan hidrogel binahong konsentrasi 2,5 %, hidrogel binahong konsentrasi 5 %, dan hidrogel binahong konsentrasi 7,5 % terhadap jumlah makrofag pada hari ke-12 setelah perawatan luka pada kondisi hiperglikemia.

ANALISIS DATA

Pada *test of homogeneity of variance* didapat nilai signifikansi 0,111. Oleh karena signifikansi $> 0,05$ maka H_0 diterima atau berarti jumlah makrofag pada semua kelompok perlakuan memiliki variansi yang sama atau homogen. Dengan demikian, asumsi kesamaan variansi untuk uji ANOVA sudah terpenuhi.

Langkah selanjutnya yaitu pengujian *one-way ANOVA* dengan selang kepercayaan 95 % atau taraf kesalahan 5 %. Pada uji ANOVA terlihat bahwa F hitung adalah 12,536 dengan signifikansi 0,000. Oleh karena signifikansi $< 0,05$, maka H_0 ditolak, atau rata-rata jumlah makrofag antara empat kelompok tersebut memang berbeda.

Nilai signifikansi antar kelompok dilihat dari tabel *multiple comparison* dengan melihat ada tidaknya tanda bintang (*) pada kolom *mean difference* dan nilai signifikan $< 0,05$ adalah kelompok yang memiliki perbedaan paling signifikan. Pada Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok perlakuan hidrogel binahong 5 % memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol 1 dengan normal saline kondisi sehat, kelompok kontrol 2 dengan normal saline kondisi hiperglikemia, kelompok perlakuan dengan basis hidrogel, dan kelompok perlakuan dengan hidrogel binahong 2,5 % yang masing-masing memiliki nilai signifikansi atau *p-value* sebesar 0,004, 0,000, 0,001, dan 0,018. Berdasarkan hasil uji *post hoc* juga menunjukkan bahwa kelompok hidrogel binahong konsentrasi 5 % tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan hidrogel binahong konsentrasi 7,5 % dengan *p value* sebesar 0,062.

Tabel 1. Hasil *post hoc test*

Uji Tukey's								
	Probabilitas					Perbandingan		
	NS1	NS2	BH	HB 2,5%	HB 5%	HB 7,5%	Perlakuan	Rerata per lapang pandang
NS1		0,050*	0,978	0,974	0,004*	0,758	HB 5%	11,45
NS2	0,050*		0,186	0,011*	0,000*	0,003*	HB7,5%	17,05
BH	0,978	0,186		0,698	0,01*	0,351	HB2,5%	18,15
HB 2,5%	0,974	0,011*	0,696		0,018*	0,989	NS1	19,5
HB5%	0,004*	0,000*	0,001*	0,018*		0,062	BH	20,8
HB7,5%	0,758	0,003*	0,351	0,989	0,062		NS2	25,3

*berbedasignifikan

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh perawatan luka hiperglikemia menggunakan hidrogel binahong terhadap penurunan jumlah makrofag pada tikus.

PEMBAHASAN

Penelitian tentang penggunaan daun binahong telah banyak dilakukan tetapi perlu dikembangkan dan diteliti lebih lanjut karena banyak mengandung zat yang berguna dalam mengatasi berbagai penyakit berat. Menurut Astuti (2006), saponin yang ada dalam daun binahong berguna sebagai antimikrobal dan perangsang pertumbuhan sel-sel baru pada luka. Saponin memicu makrofag bermigrasi ke daerah luka untuk membunuh organisme yang menyerang dan menghasilkan sitokin untuk mencegah terjadinya inflamasi.⁷ Daun binahong yang sifatnya mudah ditemukan di Indonesia menjadi referensi sehingga timbul pemikiran untuk melakukan penelitian ini. Di masyarakat tanaman ini dikenal dapat menyembuhkan luka dengan sudah dibuktikan di beberapa penelitian tentang luka seperti luka bakar dan luka insisi. Namun untuk penelitian terhadap kondisi hiperglikemia belum ada penelitian lebih lanjut, sehingga dapat dilakukan penelitian untuk mendasari penelitian-penelitian selanjutnya sehingga dapat digunakan untuk pengembangan potensi binahong sebagai tanaman obat. Tujuan penelitian ini

dilakukan untuk membuktikan pengaruh perawatan hidrogel binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap penurunan jumlah makrofag pada luka tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan kondisi hiperglikemia.

Makrofag diproduksi di sumsum tulang belakang dari sel induk mieoloid yang mengalami proliferasi dan dilepaskan ke dalam darah sesudah atau satu periode melalui fase monoblas promonosit. Monosit yang telah meninggalkan sirkulasi darah akan mengalami perubahan-perubahan untuk kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag.¹¹ Makrofag dapat digerakkan atau didistribusikan ke jaringan lain yang mengalami peradangan. Makrofag bergerak dengan mempergunakan gerakan amuboid, gerakan amuboid ini juga terjadi jika ada rangsangan.

Makrofag akan membersihkan luka dari bakteri, sel-sel mati, dan debris dengan cara fagositosis. Makrofag juga mencerna dan mendaur ulang zat-zat tertentu, seperti asam amino dan gula, yang dapat membantu dalam perbaikan luka. Makrofag akan melanjutkan proses pembersihan debris luka dan menarik lebih banyak makrofag. Setelah makrofag membersihkan luka dan menyiapkannya untuk perbaikan jaringan, sel epitel bergerak dari bagian tepi luka di bawah dasar bekuan darah atau keropeng. Sel epitel terus berkumpul di bawah rongga luka selama sekitar 48 jam. Akhirnya di atas luka akan terbentuk lapisan tipis dari jaringan epitel dan menjadi barrier terhadap organisme penyebab infeksi dan dari zat-zat beracun.¹²

Makrofag sebagai sel yang memfagosit daerah luka dan membersihkan debris, akan meningkat pada hari ke-3 dan bertahap akan mulai berkurang. Makrofag pada fase proliferasi akan mulai berkurang ketika luka mulai menutup. Makrofag akan memproduksi fibroblas bersamaan dengan limfosit. Fibroblas berperan dalam

pembentukan jaringan dan memproduksi kolagen dalam jumlah besar.⁸

Pada penelitian ini digunakan empat kelompok perlakuan, dengan tiga perlakuan menggunakan ekstrak binahong dan hidrogel pada perawatan luka tikus putih galur Wistar kondisi hiperglikemia, satu perlakuan menggunakan normal saline pada tikus kondisi hiperglikemia dan satu perlakuan menggunakan normal saline pada tikus sehat sebagai kelompok kontrol. Kelompok perlakuan dengan hidrogel binahong diberikan dengan tiga konsentrasi berbeda yaitu 2,5 %, 5 %, dan 7,5 %. Penurunan makrofag dianalisis pada hari ke-12 karena pada fase proliferasi mencapai puncaknya pada hari ke-12.¹³

Penurunan jumlah makrofag yang paling signifikan ditunjukkan pada rerata jumlah makrofag yang terkecil yaitu pada perlakuan hidrogel binahong 5 % dengan rata-rata jumlah makrofagnya mencapai 11,45 sel per lapang pandang. Rata-rata jumlah makrofag semakin meningkat pada perlakuan dengan hidrogel binahong 7,5 % sebanyak 17,05 sel per lapang pandang, hidrogel binahong 2,5 % sebanyak 18,15 sel per lapang pandang. Kelompok kontrol ke-1 dengan normal saline pada luka sehat sebanyak 19,50 sel per lapang pandang dilanjutkan dengan perlakuan menggunakan basis hidrogel sebanyak 20,80 sel per lapang pandang pada luka kondisi hiperglikemia. Rata-rata jumlah makrofag paling tinggi didapatkan pada kelompok kontrol ke-2 yaitu perlakuan dengan normal saline pada luka kondisi hiperglikemia sebanyak 25,30 sel per lapang pandang. Perbedaan jumlah makrofag mungkin dipengaruhi oleh pemberian konsentrasi hidrogel binahong yang diberikan dan juga cara perawatan yang dilakukan.

Berdasarkan hasil uji *one way ANOVA* menunjukkan nilai signifikansi 0,000 ($P < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan rata-rata jumlah makrofag antara masing-masing

kelompok perlakuan baik dengan basis hidrogel, hidrogel binahong 2,5 %, 5 %, dan 7,5 % maupun kelompok kontrol ke-2 dengan normal saline pada tikus kondisi hiperglikemia dan kontrol ke-1 dengan normal saline pada tikus sehat.

Pada uji *post hoc* dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan rata-rata jumlah makrofag yang signifikan antara pemberian hidrogel binahong 5 % memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol ke-1 dengan normal saline, kelompok kontrol ke-2 dengan *normal saline*, kelompok perlakuan dengan basis hidrogel, dan kelompok perlakuan dengan hidrogel binahong 2,5 % yang masing-masing memiliki nilai signifikansi atau *p-value* sebesar 0,004, 0,000, 0,001, dan 0,018. Berdasarkan hasil uji *post hoc* juga menunjukkan bahwa kelompok hidrogel binahong konsentrasi 5 % tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok perlakuan hidrogel binahong konsentrasi 7,5 % dengan *p-value* sebesar 0,062.

Perlakuan dengan menggunakan normal saline telah dilakukan sejak lama. Penggunaan normal saline untuk perawatan luka menggunakan metode balutan kasa *wet dry*. Cairan normal saline bersifat fisiologis, non toksik, dan ekonomis. Ketika kasa lembab menjadi kering akan menekan permukaan jaringan yang berarti segera diganti balutannya. Hal ini mengakibatkan terganggunya pertumbuhan jaringan sehat dan menimbulkan rasa nyeri yang berlebihan. Penggantian kasa akan merusak pertumbuhan jaringan yang dalam masa perbaikan, sehingga akan menambah fase inflamasi. Fase inflamasi yang lama akan meningkatkan pertumbuhan jumlah makrofag yang berarti terdapat proses infeksi pada penyembuhan luka.

Perlakuan dengan menggunakan normal saline pada fase proliferasi luka kondisi hiperglikemia menghasilkan rerata jumlah makrofag 25,30 sel per lapang

pandang, dan jumlah ini merupakan jumlah yang paling tinggi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sifat isotonis normal saline dinilai tidak efektif untuk perawatan luka kondisi hiperglikemia.

Pada perlakuan menggunakan basis hidrogel terdapat penurunan jumlah makrofag pada fase proliferasi dengan rerata jumlah makrofag 20,80 sel per lapang pandang. Hal ini menunjukkan bahwa basis hidrogel tidak mampu secara signifikan dalam menurunkan jumlah makrofag pada fase proliferasi luka kondisi hiperglikemia. Sifat fisik sediaan hidrogel penyembuh luka dapat dipengaruhi oleh proses sterilisasi yang digunakan dan formula sediaan. Proses sterilisasi dapat mengubah viskositas hidrogel. Hidrogel untuk penggunaan dermatologi secara umum mempunyai sifat tidak berminyak, tiksotropi, mudah menyebar, mudah dibersihkan dan mempunyai sifat emolien.

Penurunan makrofag pada fase proliferasi terbentuk pada kelompok perlakuan ekstrak daun binahong yang dicampur dengan hidrogel. Hal ini diduga karena efek kandungan senyawa aktif seperti saponin, tannin, flavonoid, fenol, dan minyak atsiri. Kandungan tersebut dapat membantu proses penyembuhan luka dengan mekanisme seluler yang berbeda-beda, yaitu sebagai antiinflamasi, antimikroba, dan antioksidan. Selain itu, menurut Prasetyo (2008) efek dari hidrogel itu sendiri yang secara umum mempunyai sifat tidak berminyak, tiksotropi, mudah menyebar, mudah dibersihkan dan mempunyai sifat emolien. Kandungan-kandungan tersebut diduga bekerja secara sinergis sehingga dapat menghasilkan penyembuhan luka secara optimal pada hiperglikemia.⁶

Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) sebagai antiinflamasi, diperkirakan karena adanya senyawa golongan flavonoid dan asam ursolat. Mekanisme flavonoid

dalam menghambat proses terjadinya inflamasi melalui efek penghambatan pada jalur metabolisme asam arakhidonat, pembentukan prostaglandin, dan pelepasan histamin pada radang. Jadi pada fase ini makrofag bisa dengan mudah menjalankan fungsinya sebagai fagosit bagi sel-sel debris dan mikroorganisme lain yang ada dalam luka.

Asam ursolat dapat menstimulasi keluarnya reseptor *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR), PPAR merupakan ligan yang mengaktifasi faktor-faktor transkripsi intraselluler yang telah berimplikasi dalam proses biologikal yang sangat penting seperti inflamasi, remodelling jaringan, dan aterosklerosis. PPAR dalam ranah biologi molekuler merupakan sekelompok reseptor protein nuklear yang berfungsi sebagai faktor-faktor transkripsi yang meregulasi pengeluaran dari gen. Stimulasi PPAR ini akan meningkatkan diferensiasi epidermis yang merupakan fase formasi jaringan.¹⁴ PPARs juga mengatur respon inflamasi, dengan mengurangi inflamasi serta mengendalikan peradangan pada sel. Pada kondisi hiperglikemia terjadi peningkatan glukosa dalam darah yang pada mekanisme tertentu menjadikan tubuh tahan terhadap efek insulin, sedangkan PPAR akan meningkatkan sensitivitas insulin dalam tubuh dengan metabolisme lemak dan glukosa dalam tubuh serta berperan dalam difensiasi sel.¹⁰

Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) sebagai antimikroba, mengandung alkaloid, polifenol, triterpenoid dan saponin sebagai efek antimikroba dan bakteri. Mekanisme alkaloid dan polifenol dengan mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut. Sel yang mati akan difagosit oleh makrofag sehingga dapat mempercepat fase penyembuhan luka. Beberapa hasil

penelitian menunjukkan bahwa senyawa terpenoid dapat menghambat pertumbuhan dengan mengganggu proses terbentuknya membran dan atau dinding sel, membran atau dinding sel tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna.

Sementara mekanisme kerja saponin mengganggu permeabilitas membran sel bakteri, yang mengakibatkan kerusakan membran sel dan menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting dari dalam sel bakteri yaitu protein, asam nukleat dan nukleotida. Saponin mempunyai kemampuan sebagai pembersih dan antiseptik yang berfungsi membunuh atau mencegah pertumbuhan dari mikroorganisme yang timbul pada luka sehingga luka tidak mengalami infeksi yang berat.

Daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) sebagai antioksidan, antioksidan mampu menetralkan radikal bebas yang dapat menyerang dan menyebabkan kerusakan pada sel-sel protein, lipid, dan karbohidrat. Radikal bebas mampu mengganggu integritas, struktur, dan fungsi sel sehingga dibutuhkan antioksidan untuk menetralkan dampak negatif radikal bebas tersebut. Ekstrak binahong mempunyai zat yang bersifat sebagai antioksidan, seperti antosianin dan flavonoid. Cara kerja antioksidan adalah dengan memutus reaksi berantai dari radikal bebas sehingga dapat mencegah kerusakan jaringan. Flavonoid memiliki mekanisme kerja dengan menghambat proses peroksidasi lemak yang berfungsi mengurangi radikal bebas sehingga dapat memperlambat kematian jaringan, meningkatkan vaskularisasi, kolagen, mencegah kerusakan sel dan meningkatkan sintesa DNA.¹⁵ Sementara mekanisme antioksidan dari antosianin adalah menginduksi makrofag untuk mensekresi tumor nekrosis alpha dan menunjukkan peran dalam melawan bakteri.

Kandungan nutrisi pada binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) antara lain mengandung asam askorbat yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi, berfungsi dalam pemeliharaan membran mukosa, mempercepat penyembuhan dan sebagai antioksidan.¹⁶ Asam askorbat merupakan kofaktor dari proses hidroksilasi prolin dan lisin yang esensial terhadap pembentukan kolagen. Hidroksiprolin dan hidroksilisin dari kandungan asam askorbat termasuk esensial dalam menstabilisasi struktur triple helix dari kolagen dengan ikatan hidrogen yang kuat dan adanya *cross-link*. Tanpa stabilisasi ini, struktur akan mengalami disintegrasi secara cepat.¹⁷ Asam askorbat juga berperan dalam kekuatan kelenturan. Kekuatan kelenturan (*tensile strenght*) penting dalam menekan penyembuhan ulserasi karena luka tekan yang telah sembuh beresiko untuk mengalami gangguan.

Vitamin C juga dibutuhkan untuk perbaikan sistem imun. Vitamin C merupakan komponen penting yang diperlukan untuk proses hidroksilasi prolin dan lisin menjadi prokolagen yang penting untuk sintesis kolagen. Selain berperan dalam sintesis kolagen, vitamin C juga berperan meningkatkan fungsi neutrofil dan angiogenesis. Karbohidrat dan protein merupakan sumber energi terpenting yang diperlukan dalam sintesis kolagen. Bahan mineral, yaitu seng berperan dalam sintesis kolagen dan proses epitelisasi.

Semakin tinggi konsentrasi hidrogel binahong maka senyawa-senyawa aktif seperti flavonoid, asam ursolat dan saponin yang terkandung akan semakin banyak dikombinasikan dengan sifat hidrogel sebagai topikal penyembuh luka yang cepat. Kandungan binahong yang semakin tinggi akan menjadikan daya anti bakteri ekstrak binahong menjadi lebih kuat, kematian sel menjadi berkurang, serta penyembuhan luka

akan berlangsung lebih cepat. Akan tetapi batas konsentrasi hidrogel binahong adalah tidak lebih dari 5 %, karena pada konsentrasi 7,5 % mungkin dapat mengiritasi kulit tikus sehingga dosis ini kurang efektif.

Perlakuan hidrogel binahong konsentrasi 5 % merupakan konsentrasi yang paling optimal untuk perawatan luka kondisi hiperglikemia. Hidrogel binahong konsentrasi 5 % terbukti mampu menurunkan jumlah makrofag pada fase proliferasi perawatan luka kondisi hiperglikemia sebesar 11,45 sel per lapang pandang. Hal ini menunjukkan kandungan yang ada pada daun binahong khususnya saponin mampu membantu makrofag dalam proses penyembuhan pada fase inflamasi sehingga produksi makrofag pada fase proliferasi menurun. Saponin yang ada pada daun binahong akan merangsang munculnya makrofag pada fase inflamasi dan antibakterinya membantu makrofag mempercepat proses penyembuhan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh perawatan luka hiperglikemia menggunakan hidrogel binahong dalam penurunan jumlah makrofag sehingga dapat disimpulkan bahwa hipotesis yang telah disusun adalah benar. Namun masih diperlukan uji lebih lanjut tentang farmakokinetik, farmakodinamik, toksisitas, dan efek hidrogel binahong ini pada hewan coba dan *clinical trial* pada manusia.

KESIMPULAN

- Perlakuan efektif secara signifikan dalam menurunkan jumlah makrofag pada penelitian ini adalah menggunakan hidrogel binahong 5 % pada perawatan luka tikus kondisi hiperglikemia.
- Pemberian hidrogel binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) secara topikal berpengaruh positif terhadap penurunan jumlah makrofag pada fase proliferasi luka tikus putih (*Rattus novergicus*) galur Wistar kondisi hiperglikemia.

SARAN

Berdasarkan kesimpulan yang telah dikemukakan maka diberikan saran-saran untuk mengadakan perbaikan di masa mendatang yaitu:

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis STZ yang efektif untuk pembuatan tikus hiperglikemia dan pengecekan gula darah secara berkala untuk memastikan hewan coba tetap pada kondisi hiperglikemia.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan jumlah makrofag pada jaringan normal dengan jaringan yang mengalami proses penyembuhan luka setelah dirawat menggunakan hidrogel binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis).
3. Perlu penelitian lanjut pada hidrogel binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) sebagai obat perawatan luka kondisi hiperglikemia dalam bentuk sediaan yang lain seperti sediaan obat padat atau cair.
4. Preparat histologi yang digunakan sebaiknya dipersiapkan dengan lebih baik, agar mendapatkan hasil scan yang maksimal untuk mempermudah identifikasi dan penghitungan.
5. Aplikasi klinis dari penelitian ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis yang aman dan tepat untuk hidrogel binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) agar dapat berfungsi untuk menurunkan jumlah makrofag pada terapi luka kondisi hiperglikemia, sehingga dapat mencegah terjadinya ulkus dan dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif untuk berbagai kalangan masyarakat di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. (WHO) World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification

- of Diabetes Mellitus and Its Complication. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of WHO Consultation. 2000. (online). http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf. Diakses 29 Maret 2013.
2. Decroli E, Jazil K, Asman M, Syafril S. Profil Ulkus Diabetik pada Penderita Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr M. Djamil Padang. *Majalah Kedokteran Indonesia*. 2008. Vol 58. (online). <http://indonesia.digitaljournals.org/index.php/idnmed/article/download/561/557>. Diakses 31 maret 2013.
 3. Departemen Kesehatan RI. Laporan Survey IMT di 12 kota Besar tahun 2005. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kesehatan Masyarakat, Departemen Kesehatan RI. 2005.
 4. Frykberg RG. *The High Risk Foot in Diabetes Mellitus*. New York: Churchill Livingstone. 2000.
 5. Mayfield JA, Reiber E, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive Foot Care in People with Diabetes. 2004. <http://www.gensurg.co.uk/diabetic%20foot%20-%20treatment.htm>. Diakses 6 April 2013.
 6. Prasetyo BF. Aktivitas dan Uji Stabilitas Sediaan Gel Ekstrak Batang Pisang Ambon (*Musa paradisiaca* var *sapientum*) dalam Proses Persembuhan Luka pada Mencit (*Mus musculus albinus*). Magister Sains. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan IPB. 2008.
 7. Astuti SM. Determination of Saponin Compound from *Anredera cordifolia* (Ten) Steenis Plant (Binahong) to Potential Treatment for Several Diseases. *Journal of Agricultural Science*. 2011; 3.
 8. Suhariyanto B. Antibiotik Topikal untuk Penyakit Kulit Pada Wisatawan. 2011. (online). http://rsudrsoetomo.jatimprov.go.id/id/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=34&Itemid=118. Diakses 2 April 2013.
 9. Granick MS and Gamelli. *Surgical Wound Healing and Management*. New York: Informa Healthcare. 2007.
 10. Yuliani SH. *Formula Sediaan Hidrogel Penyembuh Luka Ekstrak Etanol Daun Binahong*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. 2012.
 11. Efendi Z. *Daya Fagosit Pada Jaringan Longgar Tubuh*. Medan: Universitas Sumatra Utara. 2003.
 12. Potter PA, dan Perry GA. *Buku Ajar Fundamental Keperawatan Konsep, Proses, dan Praktik*. Jakarta: EGC. 2002.
 13. Wahyuningsih SPA. Pemanfaatan Ekstrak Jamur *Coriolus versicolor* untuk Meningkatkan Jumlah Total Leukosit dan Makrofag pada Tikus Wistar setelah Pemaparan 2-Methoxyethanol. *Berk Penel Hayati*. 2008; 13:173-177.
 14. Lim H and Dey SK. PPAR Delta Functions as A Prostacyclin Receptor in Blastocyst Implantation. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11:137-42.
 15. Nayak S, Nalabothu P, Sandiford S *et al*. Evaluation of Wound Healing Activity of *Allamanda cathartica* L. and *Laurus nobilis* L. Extract on Rats. *BMC Complement Alt Med*. 2006; 6:12. doi:10.1186/1472-6882-6-12.
 16. Hidayati I. Uji Aktifitas Salep Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steen) sebagai Penyembuh Luka Bakar pada Kulit Punggung Kelinci. Surakarta: Universitas Muhammadiyah. 2009.
 17. Collins N. The Facts about Vitamin C and Wound Healing. 2009. (online). <http://www.o-wm.com/content/the-facts-about-vitamin-c-and-wound-healing>. Diakses 29 Maret 2013.