

## Effect of Diabetes Condition on Topical Treatment of Binahong Leaf Fraction in Wound Healing Process

### Pengaruh Kondisi Diabetes pada Pemberian Topikal Fraksi Daun Binahong dalam Proses Penyembuhan Luka

Kintoko<sup>1\*</sup>, Hanifah Karimatulhaji<sup>2</sup>, Trie Yuni Elfasyari<sup>2</sup>, Ersi Arviana Ihsan<sup>2</sup>, Teguh Adiyas Putra<sup>2</sup>, Puspawan Hariadi<sup>2</sup>, Citra Ariani<sup>1</sup>, Nurkhasanah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

<sup>2</sup>Pascasarjana Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

#### ABSTRACT

*Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease which is becoming the first number of health problem in Indonesia, based on the results of the Basic Health Research of Ministry of Health in 2013. One of the diabetes complications affected by high levels of blood glucose is diabetic ulcers with 85% the number of cases was covered by amputation as the result of improper handling. Herbal treatments could be an alternative treatment of diabetic ulcers, one of them is binahong plant. The results of previous studies have shown the ability of ethanolic extract of binahong leaf in accelerating wound healing in diabetic rats. This study would be a continued study to test five kinds of binahong leaf fractions (FDB) with gradual solvent polarity in accelerating wound healing in diabetic ulcer. Wound healing parameters observed were percentage of wound healing from the wound diameter contraction. The test begins with ethanolic extract of binahong leaf fractionation to produce fractions of hexane (FHDB), chloroform (FKDB), ethyl acetate (FEADB), and ethanol (FEDB). Water fraction (FADB) was obtained from ethanolic leaf extract residues of binahong leaf extraction. Each fraction activity was tested topically twice daily on dorsal of test animals that created wounds using a punch biopsy 5 mm diameters. Grouping of test animals were divided into 13 groups with normal control group (non diabetes), negative control (diabetes + topical application of biocream®), positive control (diabetes + topical application of madecassol), and 10 diabetes groups with topical application of 5 kinds of binahong leaf fractions with each fractions consist of a concentrations of 5% and 10% with biocream® as a vehicle. Diabetic parameters measured include blood glucose levels (KGD) and weight lost percentage (PB%) in day 1 and 10 during a 10-day treatment. The results showed the influence of KGD in the condition of diabetes on wound healing rats diabetic ulcers which topically treated with binahong leaf fractions. FADB 10% has significant differences potentiation in wound healing process in diabetic rats macroscopically that accelerates wound contraction compared with negative and positive control groups ( $p < 0,05$ ).*

**Keywords:** Wound Healing; Diabetes; Binahong; Blood Glucose Level; Body Weight

#### ABSTRAK

*Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang menjadi problem kesehatan nomor 1 di Indonesia berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan tahun 2013. Salah satu komplikasi akibat DM adalah luka diabetes akibat tingginya kadar glukosa darah dengan jumlah 85% kasus yang berakhir dengan amputasi akibat penanganan yang kurang tepat. Pengobatan herbal dapat menjadi alternatif pengobatan luka diabetes, salah satunya ialah tanaman binahong. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan kemampuan ekstrak etanolik daun binahong dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes. Penelitian ini menjadi penelitian lanjutan untuk menguji 5 jenis fraksi daun binahong menggunakan pelarut dengan tingkat polaritas yang berbeda dalam penyembuhan luka diabetes. Parameter kesembuhan luka yang diamati berupa persentase penyembuhan luka dari pengecilan diameter luka. Uji diawali dengan fraksinasi ekstrak etanolik daun binahong menghasilkan fraksi heksan (FHDB), fraksi kloroform (FKDB), fraksi etil asetat (FEADB), dan fraksi etanol (FEDB). Fraksi air (FADB) didapat dari residu maserasi ekstrak etanolik daun binahong. Masing-masing fraksi diuji aktivitasnya secara topikal 2x sehari pada punggung hewan uji yang dibuat luka dengan punch biopsy berdiameter 5 mm. Pengelompokan hewan uji dibagi menjadi 13 kelompok dengan kelompok kontrol normal (non diabetes), kontrol negatif (diabetes + aplikasi topikal*

**Correspondence author: Kintoko**  
**Email : kkintoko77@gmail.com**

biocream®), kontrol positif (diabetes + aplikasi topikal madecassol), dan 10 kelompok diabetes dengan aplikasi topikal 5 jenis fraksi daun binahong dengan konsentrasi masing-masing 5% dan 10% dengan biocream® sebagai pembawa. Parameter diabetes yang diukur meliputi kadar glukosa darah (KGD) dan persentase penyusutan berat badan (PB%) di hari ke 1 dan 10 selama perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh KGD pada kondisi diabetes terhadap penyembuhan luka tikus diabetes yang diberi fraksi daun binahong. FADB 10% memiliki potensi yang signifikan dalam penyembuhan luka dengan mempercepat penutupan luka tikus pada kondisi diabetes secara makroskopis dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan positif ( $p < 0,05$ ).

**Kata kunci:** Wound healing; Diabetes; Binahong; Kadar Glukosa Darah; Berat Badan

## PENDAHULUAN

Penyakit diabetes mellitus (DM) ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah akibat adanya gangguan metabolisme glukosa dalam tubuh. Organ pankreas penderita DM memiliki kelemahan dalam memproduksi hormon insulin. Akibatnya, distribusi glukosa darah ke organ tubuh lainnya terhambat sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (Zychowska *et al.*, 2013). Komplikasi luka diabetes pada penderita DM cukup banyak ditemukan di Indonesia, yang termasuk dalam 10 besar negara dengan pengidap DM terbanyak yang mencapai 8,5 juta jiwa (Anonim, 2014).

Kadar glukosa darah yang tinggi di dalam darah menyebabkan penderita DM mengalami penyembuhan luka yang lebih lama dibanding dengan manusia normal. Hal ini karena luka pada kondisi DM termasuk dalam luka kronis (Nagori and Solanki, 2011) akibat perpanjangan fase penyembuhan luka yaitu *haemostasis*, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* (Enoch and Leaper, 2008). Penanganan yang tidak tepat pada luka kronis pada DM akan mengakibatkan infeksi yang umumnya diatasi dengan amputasi (Jeffcoate and Harding, 2003; Karri *et al.*, 2015). Oleh karena itu, perlu adanya alternatif dalam perawatan luka diabetes yang dapat dilakukan dengan tanaman obat (Leung, 2007).

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) dari suku *Basellaceae* memiliki pengaruh dalam mempercepat penyembuhan luka kulit dilihat dari efek proliferasi sel (Takahashi *et al.*, 2012). Pemberian daun segar tanaman binahong yang dihaluskan pada luka kelinci dapat mempercepat penyembuhan luka (Ariani, 2014). Ekstrak etanoliknya juga dapat mempercepat proses penutupan luka pada luka diabetes tikus yang diinduksi aloksan (Kintoko and Desmayanti, 2016). Ekstrak etanolik daun binahong masih memiliki kandungan kimia yang kompleks sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan proses fraksinasi untuk melihat pengaruh setiap fraksi dalam proses penyembuhan luka pada kondisi diabetes dengan parameter diabetes berupa kadar glukosa darah dan berat badan. Penelitian ini menggunakan senyawa diabetogenik streptozotocin (STZ) yang dapat

merusak sel  $\beta$  pankreas secara permanen (Islas-Andrade *et al.*, 2001).

## METODOLOGI

### Bahan dan alat

Daun binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) yang didapat dari tanaman obat EMPAT F Kota Yogyakarta dan dideterminasi di Laboratorium Biologi Universitas Ahmad Dahlan (UAD) Yogyakarta, biocream® (Merck®), madecassol® (Corsa®), streptozotocin (Nacalai tesque®), ketamin injeksi (Generik®), reagen GOD FS (Diasys®). Hewan uji tikus jantan galur Wistar usia 2 bulan dengan rentang berat badan 150-180 g yang didapat dari Universitas Sanatadarma (USD) Yogyakarta.

### Penyiapan Fraksi

Fraksinasi diawali dengan pembuatan ekstrak etanolik daun binahong dengan pelarut etanol 96% dan diekstraksi dengan metode maserasi. Maserat dipekatkan dengan *Rotary vaccum evaporator* dengan suhu 50 C. Residu hasil maserasi (serbuk) dikeringkan dan dilarutkan dalam aquadest dan diinfundasi untuk mendapat fraksi air (FADB). Ekstrak etanolik pekat difraksinasi menggunakan 4 pelarut dengan metode fraksinasi cair-padat sederhana menggunakan mortir. Fraksinasi dilakukan sebanyak 3 kali dengan masing-masing pelarut sebanyak 200 mL. Pertama dengan pelarut heksan yang menghasilkan fraksi heksan (FHDB) yang kemudian dipekatkan. Residu yang tak larut heksan dikeringkan kemudian difraksinasi menggunakan kloroform, etil asetat, dan etanol dengan cara yang sama hingga didapat fraksi kloroform (FKDB), fraksi etil asetat (FEADB), dan fraksi etanol (FEDB). Fraksi pekat yang didapat kemudian ditimbang dengan bobot tertentu dan dicampurkan dengan basis (biocream®) hingga konsentrasi tiap fraksi menjadi 5% dan 10%. Metode ini berdasar review dari jurnal Sasidharan *et al.* (2011) dan Najafi (2013) dengan modifikasi.

### Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji sebanyak 42 tikus dimasukkan ke dalam kandang individu untuk aklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan. Suhu kandang

dijaga 24 C dan siklus pencahayaan ruangan dengan 12 jam gelap-terang. Pemberian pakan dilakukan 2 kali sehari dengan pemberian jenis pakan ayam Bangkok AD II. Pemberian minum dilakukan sehari sekali sebanyak 150 mL dengan air mineral. Semua perlakuan terhadap hewan uji telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Universitas Ahmad Dahlan (KEP UAD) Yogyakarta (no: 011606129).

### Induksi Diabetes dengan Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) dilarutkan dalam larutan buffer sitrat dingin (2,5 mL/kgBB tikus) dengan pH 4,5. Induksi STZ dilakukan segera setelah pembuatan larutan dengan dosis tunggal 45 mg/kgBB i.p. Setelah diinduksi, tikus diberikan pakan dan minum *ad libitum*. Metode ini berdasar penelitian Ghasemi *et al.* (2014) dengan modifikasi.

### Pengamatan Parameter Diabetes Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah (KGD) puasa dilakukan sebelum induksi STZ, 3 hari setelah induksi STZ (Nayak *et al.*, 2007), dan 2x selama perlakuan pada hari ke 1 dan 10 pemberian aplikasi topikal 5 jenis fraksi daun binahong. Darah tikus diambil dari *retro orbital plexus* dengan menggunakan pipa kapiler melalui dinding eppendorf. Setelah 30 menit, darah disentrifugasi selama 20 menit dengan kecepatan 8000 rpm pada suhu 25 C untuk mendapatkan serum darah (Srinivasan *et al.*, 2005). Penetapan kadar glukosa berdasarkan kit penetapan kadar glukosa metode GOD-PAP (fotometri) dari DiaSys.

### Penimbangan Berat Badan (BB) Hewan Uji

Berat badan hewan uji ditimbang pada hari ke 1 dan 10 selama perlakuan sebagai parameter diabetes dan untuk mengetahui persentase penyusutan berat badan dengan perhitungan sebagai berikut:

$$PB\% = \frac{BB_{10} - BB_1}{BB_1} \times 100\%$$

Keterangan: PB%=persentase penyusutan berat badan; BB<sub>1</sub>=berat badan hari ke 1 selama perlakuan; BB<sub>10</sub>=berat badan hari ke 10 selama perlakuan

### Pembuatan Luka pada Hewan Uji

Setelah 3 hari pasca induksi STZ dosis tunggal 45 mg/kgBB, hewan uji dengan KGD di atas 200 mg/dL digunakan untuk perlakuan hewan uji diabetes. Selanjutnya dilakukan pembuatan luka yang diawali dengan anestesi hewan uji dengan ketamin dosis 50 mg/kgBB i.m. Setelah hewan uji kehilangan kesadaran, area

punggung kanan dan kiri dibuat luka eksisi menggunakan *punch biopsy* berdiameter 5 mm (Romero-Cerecero *et al.*, 2014).

### Pengelompokan Hewan Uji

Perlakuan pada hewan uji tikus dibagi menjadi 13 kelompok, dengan 1 kelompok non diabetes dan 12 kelompok diabetes yaitu kontrol normal: non diabetes, tanpa pemberian obat, kontrol negatif: diabetes + aplikasi topikal biocream®, kontrol positif: diabetes + aplikasi topikal madecazol, dan kelompok 10 Fraksi: diabetes + aplikasi topikal fraksi. Perlakuan dilakukan 2x sehari setiap 12 jam, pagi dan sore sebanyak ± 25 mg di area luka dan sekitarnya. Kelompok fraksi daun binahong yaitu fraksi heksan (FHDB), fraksi kloroform (FKDB), fraksi etil asetat (FEADB), fraksi etanol (FEDB), dan fraksi air (FADB) masing-masing dengan 2 konsentrasi (5% dan 10%) dibuat dengan basis biocream®. Pemberian aplikasi topikal dilakukan selama 10 hari setelah pembuatan luka.

### Persentase Penutupan Luka (PL%)

Persentase penutupan luka dihitung dengan rumus:

$$PL\% = \frac{d_0 - d_n}{d_0} \times 100\%$$

Keterangan: d<sub>0</sub> = diameter luka awal; d<sub>n</sub> = diameter luka pada hari pengamatan

Diameter didapat dari rata-rata dua area luka punggung kanan dan kiri (Vidinsky *et al.*, 2006) dengan mengukur 4 sisi diameter luka dengan jangka sorong (Morton and Malone, 1972) dan dari. Pengukuran diameter luka dilakukan pada sore hari.

### Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan tersebut dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS 16 dengan taraf kepercayaan (P=95%). Analisis diawali dengan uji normalitas dan uji homogenitas dan dilanjutkan dengan uji *One way Anova*. Jika data normal dan homogen (*p* > 0,05), analisis dilanjutkan dengan *post-hoc LSD*. Jika data tidak normal atau tidak homogen, analisis dilakukan dengan uji non parametrik. Perbedaan bermakna jika signifikansi kurang dari taraf kesalahan α (*p* < 0,05) (Mappa *et al.*, 2013).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil Fraksinasi

Ekstrak etanolik daun binahong didapat dari serbuk daun binahong kering dengan total rendemen 25.81%. Masing-masing FHDB, FKDB,

Tabel I. Parameter diabetes kadar glukosa darah (KGD) dan berat badan (BB) selama 10 hari perlakuan pemberian topikal 5 jenis fraksi daun binahong yang diukur pada hari ke 1 dan 10

Kelompok	KGD H-1 mg/dL	KGD H-10 mg/dL	Perubahan KGD mg/dL	BB H-1 (gram)	BB H-10 (gram)	Penyusutan BB (%)
Kontrol normal	71,82±2,12	68,98±15,31	-2,84±17,04	190,33±28,11	205,67±26,50	8,35±5,16
Kontrol negatif	292,80±11,58*	195,09±116,72	-97,71±110,93	168,33±17,16	144,00±9,85*	-14,08±7,38*
Kontrol positif	290,09±7,21*	312,06±12,57*#	21,97±18,04#	165,67±34,08	158,00±29,51	-4,39±2,33*
FHDB5%	290,67±8,29*	284,10±8,23* <sup>€</sup>	-6,56±5,90 <sup>€</sup>	198,00±29,44	181,00±26,06	-8,34±8,39*
FHDB10%	286,23±15,55*	222,34±103,13* <sup>€</sup>	-63,89±90,20 <sup>€</sup>	186,33±18,72	182,33±8,08#	-1,45±11,10
FKDB5%	296,56±53,86*	213,45±110,30*	-83,11±163,52	178,33±8,33	160,00±44,40	-9,36±29,81
FKDB10%	300,78±43,46*	232,47±70,59*	-68,31±30,61* <sup>€</sup>	196,33±15,70#	184,67±9,50#	-5,79±3,20*
FEADB5%	300,29±4,05*	311,11±2,39*#	10,82±1,85*#	194,33±20,60	177,00±23,43	-9,08±3,75*
FEADB10%	299,75±5,02*	307,27±1,72*#	7,52±3,72#	188,00±38,43	166,67±27,15	-10,84±4,70*
FEDB5%	300,13±2,80*	303,68±7,20*	3,55±5,07#	145,67±7,51	148,00±16,37	1,54±8,71
FEDB10%	298,03±9,76*	247,92±104,45*	-50,11±108,09	197,67±28,57*	162,67±28,92*	-17,91±3,89* <sup>€</sup>
FADB5%	287,57±6,74*	257,38±46,58* <sup>€</sup>	-30,20±45,87 <sup>€</sup>	193,00±16,52	175,33±17,01#	-9,21±1,05* <sup>€</sup>
FADB10%	290,47±9,33*	294,29±9,06*	3,83±2,29#	168,00±3,61	150,00±13,08*	-10,62±9,20*

Kelompok perlakuan: kontrol normal (non diabetes), kontrol negatif (diabetes + aplikasi topikal biocream®), kontrol positif (diabetes + aplikasi topikal madecassol), aplikasi topikal 5 jenis fraksi daun binahong: FHDB (fraksi heksan), FKDB (fraksi kloroform), FEADB (fraksi etil asetat), FEDB (fraksi etanol), FADB (fraksi air) konsentrasi 5% dan 10% dengan basis biocream®. \*p<0,05 dibandingkan dengan kontrol normal, #p<0,05 dibandingkan dengan kontrol negatif, <sup>€</sup>p<0,05 dibandingkan dengan kontrol positif. Data ditulis dalam  $\bar{x}$ ±SD (n=3)

FEADB, dan FEDB didapat sebesar 16.44%; 5.064%; 2.23%; dan 77.67% dari ekstrak etanolik. Sedangkan FADB sebesar 0,128 % dari residu hasil maserasi.

### Hasil Pengamatan Parameter Diabetes

Induksi STZ dosis tunggal 45 mg/kgBB menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (KGD) hingga di atas 200 mg/dL akibat terjadinya kerusakan sel  $\beta$  pankreas sehingga sintesis insulin terganggu (Ghasemi *et al.*, 2014). Diabetes merupakan kondisi hiperglikemia dengan KGD yang diukur setelah puasa yaitu bernilai 150 mg/dL (Furman, 2015) dengan adanya gejala *polyfagia*, *polydipsia*, dan *polyurea* (Kolluru *et al.*, 2012; Patel *et al.*, 2012). Induksi STZ menyebabkan terjadinya DM tipe 1 yang ditandai dengan penyusutan berat badan (Wang *et al.*, 2014). Tabel I menunjukkan parameter diabetes berupa kadar glukosa darah (KGD) dan berat badan (BB) pada hari ke 1 dan 10 selama perlakuan.

KGD hewan uji pada hari ke 1 perlakuan pada seluruh kelompok diabetes lebih tinggi dan berbeda signifikan dengan hewan uji non diabetes. Hal tersebut menunjukkan terjadinya diabetes. Selama 10 hari perlakuan terjadi perubahan KGD pada hewan uji, baik peningkatan maupun penurunan KGD. Di hari ke 10, hanya KGD kelompok kontrol negatif yang berbeda tidak signifikan dengan kelompok normal yaitu bernilai

195,09±116,72 mg/dL. Nilai tersebut memiliki simpangan yang besar karena terjadi variasi yang besar pada hewan uji dalam kelompok tersebut. Hal ini dapat terjadi karena setiap hewan uji memiliki respon yang berbeda terhadap induksi STZ yang dipengaruhi oleh imunitas hewan uji, sehingga hewan uji dapat menghasilkan insulin yang akan menurunkan KGD.

Peningkatan KGD yang signifikan selama 10 hari perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif terjadi pada kelompok kontrol positif, FEADB 5%, FEADB 10%, dan FADB 10%. Keempat kelompok tersebut mengalami peningkatan KGD masing-masing sebesar 21,97±18,04; 10,82±1,85; 7,52±3,72; 3,55±5,07; dan 3,83±2,29 mg/dL sehingga KGD masing-masing bernilai 312,06±12,57; 311,11±2,39; 307,27±1,72; 303,68±7,20; dan 294,29±9,06 mg/dL. Penurunan KGD yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif terjadi pada kelompok FHDB 5%, FHDB 10%, FKDB 10%, dan FADB 5% dengan penurunan KGD masing-masing -6,56±5,90; -63,89±90,20; -68,31±30,61; dan -30,20±45,87 mg/dL. Nilai KGD hari ke 10 masing-masing kelompok tersebut ialah 284,10±8,23; 222,34±103,13; 232,47±70,59; dan 257,38±46,58 mg/dL. Terjadinya penyusutan berat badan pada sebagian besar kelompok diabetes yang terlihat dari nilai negatif menunjukkan terjadinya DM tipe 1.

Tabel II. Pengaruh perubahan KGD dan BB pada kondisi diabetes terhadap penyembuhan luka secara makroskopis

Kelompok Hewan Uji	Perubahan KGD mg/dL	PB%	PL% Hari ke-10
Kontrol normal	-2,84±17,04	8,35±5,16	54,17±19,09
Kontrol negatif	-97,71±110,93	-14,08±7,38*	57,48±2,75
Kontrol positif	21,97±18,04	-4,39±2,33*	53,33±5,77
FHDB 5%	-6,56±5,90 <sup>€</sup>	-8,34±8,39*	52,16±4,15
FHDB 10%	-63,89±90,20 <sup>€</sup>	-1,45±11,10	67,14±6,23 <sup>#</sup> <sup>€</sup>
FKDB 5%	-83,11±163,52	-9,36±29,81	54,17±4,17
FKDB 10%	-68,31±30,61 <sup>€</sup>	-5,79±3,20*	64,86±4,08 <sup>#</sup> <sup>€</sup>
FEADB 5%	10,82±1,85	-9,08±3,75*	52,10±8,09
FEADB 10%	7,52±3,72	-10,84±4,70*	53,71±3,21
FEDB 5%	3,55±5,07	1,54±8,71	50,24±15,94
FEDB 10%	-50,11±108,09	-17,91±3,89* <sup>€</sup>	52,63±7,19
FADB 5%	-30,20±45,87 <sup>€</sup>	-9,21±1,05* <sup>€</sup>	58,81±11,21
FADB 10%	3,83±2,29	-10,62±9,20*	69,34±6,35 <sup>#</sup> <sup>€</sup>

Kelompok perlakuan: kontrol normal (non diabetes), kontrol negatif (diabetes + aplikasi topikal biocream®), kontrol positif (diabetes + aplikasi topikal madecassol), aplikasi topikal 5 jenis fraksi daun binahong: FHDB (fraksi heksan), FKDB (fraksi kloroform), FEADB (fraksi etil asetat), FEDB (fraksi etanol), FADB (fraksi air) konsentrasi 5% dan 10% dengan basis biocream®. \*p<0,05 dibandingkan dengan kontrol normal, #p<0,05 dibandingkan dengan kontrol negatif, <sup>€</sup>p<0,05 dibandingkan dengan kontrol positif. Data ditulis dalam  $\bar{x}$ ±SD (n=3)

### Pengaruh Parameter Diabetes (KGD dan berat badan) terhadap Proses Penyembuhan Luka

Percepatan penyembuhan luka pada kondisi diabetes dapat dilakukan dengan kontrol glukosa darah (Kolluru *et al.*, 2012). Penurunan KGD pada kelompok FHDB 10% dan FKDB10% berperan dalam mempercepat penutupan luka. Sebaliknya, peningkatan KGD pada kelompok kontrol positif, FEADB 5%, FEADB 10%, dan FEDB 5% yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif memperlambat penutupan luka. Namun, kelompok FADB 10% yang mengalami peningkatan KGD justru mengalami percepatan penutupan luka. Hal ini menunjukkan bahwa FADB 10% memiliki potensi yang lebih baik dalam penyembuhan luka dibanding FHDB 10% dan FKDB 10% yang mengalami penurunan KGD.

Penyusutan BB pada kondisi DM tipe I secara tidak langsung berkaitan dengan penyembuhan luka. Berat badan yang rendah pada kondisi DM menunjukkan rendahnya trigliserida yang tersimpan dalam tubuh sebagai akibat adanya gangguan metabolisme lipid (Wang *et al.*, 2014). Trigliserida seharusnya digunakan sebagai sumber energi untuk beraktivitas (Muruganandan *et al.*, 2005; Rini, 2012). Namun dengan adanya gangguan metabolisme lipid, sumber energi untuk beraktivitas bersumber dari protein yang berasal dari asupan pakan (Hartoyo *et al.*, 2011). Di sisi lain, asupan pakan yang

mengandung nutrisi seperti asam amino, protein, dan vitamin dapat mempercepat penyembuhan luka (Karri *et al.*, 2015). Jika cadangan protein seluruhnya digunakan sebagai sumber energi, protein dari asupan pakan tidak digunakan sebagai nutrisi dalam mempercepat penyembuhan luka. Oleh karena itu, percepatan penyembuhan luka yang terjadi pada hewan uji yang mengalami penyusutan BB sebagai tanda DM tipe I pada penelitian ini dipengaruhi oleh pemberian topikal fraksi daun binahong. Lambatnya penyembuhan luka tidak dipengaruhi oleh penurunan berat badan hewan uji.

### Pengaruh Pemberian Topikal FDB terhadap Proses Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka secara makroskopis terlihat dari berkurangnya diameter luka atau disebut dengan parameter persentase penutupan luka. Penyembuhan luka secara makroskopis di hari ke 10 paling baik terlihat pada kelompok dengan pemberian FADB 10%, FHDB 10%, dan FKDB 10% masing-masing dengan nilai PL% sebesar 69,34±6,35%, 67,14±6,23%, dan 64,86±4,08 % yang berbeda signifikan dengan kontrol negatif (PL% sebesar 57,48±2,75%) yang hanya diberi aplikasi topikal biocream®. Ketiga nilai tersebut juga lebih besar dari kontrol positif madecassol® (PL% sebesar 53,33±5,77%) dengan perbedaan yang signifikan (p<0,05) yang

Tabel III. Proses penutupan luka yang dilihat dari pengurangan diameter luka hari ke 0 hingga ke 10 selama perlakuan

Kelompok Perlakuan	Hari Ke										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Kontrol normal											
Kontrol negatif											
Kontrol positif											
FHDB 5%											
FHDB 10%											
FKDB 5%											
FKDB 10%											
FEADB 5%											
FEADB 10%											
FEDB 5%											
FEDB 10%											
FADB 5%											
FADB 10%											

Kelompok perlakuan: kontrol normal (non diabetes), kontrol negatif (diabetes + aplikasi topikal biocream®), kontrol positif (diabetes + aplikasi topikal madecassol), aplikasi topikal 5 jenis fraksi daun binahong: FHDB (fraksi heksan), FKDB (fraksi kloroform), FEADB (fraksi etil asetat), FEDB (fraksi etanol), FADB (fraksi air) konsentrasi 5% dan 10% dengan basis biocream®.

menunjukkan potensi ketiga fraksi dibandingkan dengan kontrol positif. FADB 10% memiliki potensi tertinggi dalam mempercepat penutupan luka. Daun binahong mengandung banyak senyawa kimia polar, semi polar, dan non polar yang berperan dalam penyembuhan luka seperti tanin, saponin, alkaloid, steroid, triterpenoid, flavonoid, dan minyak atsiri (Ekaviantiwi, 2013). Senyawa tersebut berperan dalam penyembuhan luka (Ghosh and Gaba, 2013). FADB merupakan

fraksi air daun binahong yang mengandung senyawa polar daun binahong. Madecassol® berasal dari ekstrak tanaman *Centella asiatica* (pegagan) yang mengandung zat aktif *asiaticoside*, *madecassic acid*, dan *asiatic acid* yang berperan dalam penyembuhan luka (Shukla *et al.*, 1999). Binahong dan pegagan keduanya memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi yang juga berperan dalam mekanisme penyembuhan luka (Sutrisno *et al.*, 2016).

## KESIMPULAN

Percepatan penyembuhan luka yang secara makroskopis terlihat dari persentase penutupan luka dipengaruhi oleh penurunan kadar glukosa darah (KGD). Peningkatan KGD memperlambat penyembuhan luka. Penyusutan berat badan (BB) menjadi penanda terjadinya DM tipe 1 akibat induksi STZ 45 mg/kgBB i.p. dosis tunggal yang secara tidak langsung berkaitan dengan penyembuhan luka. Namun, adanya penurunan BB tidak mempengaruhi perlambatan penyembuhan luka. Fraksi air daun binahong 10% (FADB 10%) memiliki efek dan potensi tertinggi dalam mempercepat penutupan luka dibandingkan dengan kontrol negatif (biocream®) dan kontrol positif (madecassol).

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ditjen DIKTI yang berperan dalam pembiayaan penelitian dan kepada seluruh anggota tim dan pihak-pihak yang telah terlibat dalam proses dan penyelesaian penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 2014. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas). 2013. Di Akses Di [http://http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/materi\\_pertemuan/launch\\_riskesdas/Riskesdas](http://http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/materi_pertemuan/launch_riskesdas/Riskesdas) 20.
- Ariani, S. 2014. Khasiat Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap Pembentukan Jaringan Granulasi dan Reepitelisasi Penyembuhan Luka Terbuka Kulit Kelinci. *Jurnal E-Biomedik* 1.
- Ekaviantiwi, T. A. 2013. Identifikasi Asam Fenolat dari Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) dan Uji Aktivitas Antioksidan. *Chem Info Journal* 1(1): 283–293.
- Enoch, S. and Leaper, D.J. 2008. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*. 26: 31–37.
- Furman, B. L., 2015, Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats, *Current Protocols in Pharmacology*. 5–47.
- Ghasemi, A., Khalifi, S. and Jedi, S. 2014. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physiologica Hungarica*. 101: 408–420.
- Ghosh, P.K. and Gaba, A. 2013. Phyto-extracts in wound healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 16: 760–820.
- Hartoyo, A., Muchtadi, D., Astawan, M., Dahrulsyah and Winarto, A. 2011. Pengaruh Ekstrak Protein Kacang Komak (*Lablab purpureus* (L.) Sweet) pada Kadar Glukosa dan Profil Lipida Serum Tikus Diabetes. *J. Teknol. Dan Industri Pangan* XXII.
- Islas-Andrade, S., Monsalve, M. C. R., de la Peña, J. E., Polanco, A. C., Palomino, M. A. & Velasco, A. F. 2001. Streptozotocin and alloxan in experimental diabetes: comparison of the two models in rats. *Acta Histochemica et Cytochemica*. 33(3): 201–208.
- Jeffcoate, W.J. and Harding, K.G. 2003. Diabetic foot ulcers. *The Lancet*. 361: 1545–1551.
- Karri, V.N.R., Kuppasamy, G., Mulukutla, S., Sood, S. and Malayandi, R. 2015. Understanding the implications of pharmaceutical excipients and additives in the treatment of diabetic foot ulcers. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 6: 7–22.
- Kintoko & Desmayanti, A. 2016. The effectivity of ethanolic extract of binahong leaves (*Anredera cordifolia* (tenore) steen) gel in the management of diabetic wound healing in aloxan-induced rat models. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*. 7(5): 227–236.
- Kolluru, G. K., Bir, S. C. & Kevil, C. G. 2012. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International Journal of Vascular Medicine* 2012.
- Leung, P.C. 2007. Diabetic foot ulcers—a comprehensive review. *The Surgeon*. 5: 219–231.
- Mappa, T., Edy, H.J. and Kojong, N. 2013. Formulasi Gel Ekstrak Daun Sasaladahan (*Peperomia pellucida* (L.) HBK) dan Uji Efektivitasnya Terhadap Luka Bakar pada Kelinci (*Oryctolagus Cuniculus*). *Pharmacon* 2.
- Morton, J.J. and Malone, M.H. 1972. Evaluation of vulneray activity by an open wound procedure in rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 196: 117–126.
- Muruganandan, S., Srinivasan, K., Gupta, S., Gupta, P.K. and Lal, J. 2005. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 97: 497–501.
- Nagori, B.P. and Solanki, R. 2011. Role of medicinal plants in wound healing. *Research Journal of Medicinal Plant*. 5: 392–405.
- Najafi, S. 2013. Phytochemical screening and antibacterial activity of leaf extract of *Ziziphus mauritiana* Lam. *International*

- Research Journal of Applied and Basic Sciences*. 4: 3274–3276.
- Nayak, B. Shivananda, Pereira, L. P. & Maharaj, D. 2007. Wound healing activity of Carica papaya L. in experimentally induced diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 45(8): 739.
- Patel, D. K., Kumar, R., Laloo, D. & Hemalatha, S. 2012. Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(5): 411–420.
- Rini, S. 2012. *Pengaruh pemberian diet tinggi lemak terhadap kadar trigliserida pada tikus*. PhD. Thesis, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Romero-Cerecero, O., Zamilpa, A., Díaz-García, E.R. and Tortoriello, J. 2014. Pharmacological effect of Ageratina pichinchensis on wound healing in diabetic rats and genotoxicity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*. 156: 222–227.
- Sasidharan, S., Chen, Y., Saravanan, D., Sundram, K.M. and Latha, L.Y. 2011. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 8.
- Shukla, A., Rasik, A. M., Jain, G. K., Shankar, R., Kulshrestha, D. K. & Dhawan, B. N. 1999. *In vitro* and *in vivo* wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*, *Journal of Ethnopharmacology*. 65(1): 1–11.
- Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C.L. and Ramarao, P. 2005. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*. 52: 313–320.
- Sutrisno, E., I, K.A., Sukandar, E.Y., Fidrianny, I. and Aligita, W. 2016. Anti-Inflammatory Study of Anredera Cordifolia Leaves and Centella Asiatica Herbs and Its Combinations Using Human Red Blood Cell-Membrane Stabilization Method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 0: 78–80.
- Takahashi, M., Asikin, Y., Takara, K. and Wada, K. 2012. Screening of medicinal and edible plants in Okinawa, Japan, for enhanced proliferative and collagen synthesis activities in NB1RGB human skin fibroblast cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 76: 2317–2320.
- Vidinský, B., Gál, P., Toporcer, T., Longauer, F., Lenhardt, L., Bobrov, N. et al. 2006. Histological study of the first seven days of skin wound healing in rats. *Acta Veterinaria Brno*. 75(2): 197–202.
- Wang, H., Li, H., Jiang, X., Shi, W., Shen, Z. and Li, M. 2014. Hecidin Is Directly Regulated by Insulin and Plays an Important Role in Iron Overload in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetes*. 63(5): 1506–1518.
- Zychowska, M., Rojewska, E., Przewlocka, B. and Mika, J. 2013. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy—experimental and clinical studies. *Pharmacological Reports*. 65: 1601–1610.