

**PENGARUH TERAPI KOMBINASI METFORMIN DAN OKSIGEN  
HIPERBARIK TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS DAN  
KETEBALAN KOLAGEN DALAM PENYEMBUHAN LUKA  
PADA TIKUS PUTIH HIPERGLIKEMIA**



**GIOVANI ANGGASTA JANUARISKA  
2443008013**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2013**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Pengaruh Terapi Kombinasi Metformin dan Oksigen Hiperbarik Terhadap Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen Dalam Penyembuhan Luka Pada Tikus Putih Hiperglikemia** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 23 Februari 2013



Giovani Anggasta Januariska  
2443008013

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 23 Februari 2013



Giovani Anggasta Januariska

2443008013

**PENGARUH TERAPI KOMBINASI METFORMIN DAN OKSIGEN  
HIPERBARIK TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS DAN KETEBALAN  
KOLAGEN DALAM PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS PUTIH  
HIPERGLIKEMIA**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

**OLEH:**

**GIOVANI ANGGASTA JANUARISKA**

**2443008013**

Telah disetujui pada tanggal 21 Februari 2013 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Wahyu Dewi Tamayanti, MSc., Apt

NIK. 241.04.0574

Pembimbing II,



Bernadette Dian Novita, dr., Mked

NIK. 152.10.0658

## ABSTRAK

### **PENGARUH TERAPI KOMBINASI METFORMIN DAN OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS DAN KETEBALAN KOLAGEN DALAM PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS PUTIH HIPERGLIKEMIA**

Giovani Anggasta Januariska  
2443008013

Aktivitas metformin sebagai OAD pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang mengalami hiperglikemia secara menahun yang disebabkan oleh resisten insulin. Penderita DM juga mengalami hipoksia yang menyebabkan komplikasi karena kekurangan oksigen pada jaringan. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh dari terapi kombinasi metformin dan oksigen hiperbarik terhadap peningkatan jumlah sel fibroblas dan ketebalan kolagen di jaringan kulit yang terinfeksi *Pseudomonas* sp. pada tikus yang mengalami hiperglikemia. Metode penelitian ini digunakan aloksan 8% (b/v) secara *intramuscular*, bakteri patogen *Pseudomonas aeruginosa* 0,6 ml pada daerah luka, dosis metformin 45mg/kgBB dan terapi oksigen hiperbarik sebesar 2,4 ATA diberikan 3 kali masing-masing selama 30 menit dengan interval waktu 5 menit selama 5 hari berturut-turut untuk mendapatkan efek oksigen yang dibutuhkan pada penderita peradangan kronis DM tipe 2 sebagai terapi tambahan. Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar sebanyak 20 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok. K0 merupakan kelompok tikus coba normal, K1 merupakan kelompok dengan induksi aloksan, KP1 merupakan kelompok dengan induksi aloksan dan bakteri patogen *Pseudomonas aeruginosa* tetapi tidak diberikan terapi, dan KP2 dengan induksi aloksan monohidrat dan bakteri patogen serta pemberian terapi kombinasi metformin dan oksigen hiperbarik. Pengambilan jaringan kulit dilakukan pada terminasi hari ke-5, preparasi dengan pengecatan HE (*Hematoxylin Eosin*). Perhitungan hasil pengamatan dilakukan dengan uji F (Anava satu arah) dengan tingkat signifikansi 5% dengan  $p > 0,05$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen menunjukkan perbedaan antar kelompok. Penelitian ini menunjukkan bahwa terapi kombinasi metformin dan oksigen hiperbarik meningkatkan jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen pada tikus putih hiperglikemia.

**Kata-kata kunci:** metformin, oksigen hiperbarik, fibroblas, kolagen, hiperglikemia.

## **ABSTRACT**

### **EFFECT OF COMBINATION THERAPY OF METFORMIN AND HYPERBARIC OXYGEN ON THE NUMBER OF FIBROBLAST AND COLLAGEN THICKNESS IN WOUND HEALING OF HYPERGLYCEMIC ALBINO RATS**

Giovani Anggasta Januariska  
2443008013

Metformin is used as an OAD in patients with type 2 DM who had a chronic hyperglycemia caused by insulin resistance. Patients suffered from DM also hypoxia lack of oxygen to the tissues. Was studied aimed to determine the effect of combination therapy of metformin and hyperbaric oxygen to increase the number of fibroblasts and collagen thickness in the infected tissue *Pseudomonas aeruginosa* in albino rats with hyperglycemia. Methods this is by used alloxan 8% (w / v) for intramuscular, pathogenic bacteria *Pseudomonas aeruginosa* 0.6 ml in the injured area, the dose of metformin 45mg/kgBB and hyperbaric oxygen therapy at 2.4 ATA given 3 times 30 minutes respectively with interval 5 minutes for 5 consecutive days to get the effect of oxygen required in patients with type 2 diabetes to chronic inflammation as an additional therapy. In this study used male wistar rats (*Rattus norvegicus*) as many as 20 rats were divided into four groups. K0 was a group of normal albino rats, K1 was a group with alloxan induction, KP1 is a group with alloxan induction and pathogenic bacteria *Pseudomonas aeruginosa* but not given treatment, and the induction of alloxan monohydrate KP2 and pathogenic bacteria and metformin combination therapy and hyperbaric oxygen. Skin tissue sampling was concluded on termination (5<sup>th</sup> day), tissue preparation was performed by HE staining (*Hematoxylin eosin*). Calculation of the data was made by the F test (One way anava) with a significant level of 5% with  $p > 0.05$ . The result of this study is the number of fibroblasts and collagen thickness showed differences between groups. Conclusion of this study is the metformin combination therapy and hyperbaric oxygen increases the number of fibroblasts and collagen thickness in hyperglycemic albino rats.

**Key words:** metformin, hyperbaric oxygen, fibroblasts, collagen, hyperglycemia.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur atas berkat rahmat yang dikaruniakan Tuhan Yang Maha Esa sehingga skripsi yang berjudul **“Pengaruh Terapi Kombinasi Metformin dan Oksigen Hiperbarik Terhadap Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen** “ sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala dapat diselesaikan dengan baik.

Skripsi ini tidak akan berhasil tanpa bantuan dan kerjasama dari pihak lain, maka pada kesempatan ini saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada :

1. Wahyu Dewi Tamayanti, M.Sc., Apt. dan Bernadette Dian Novita, dr., M.Ked selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, pengarahan, dan semangat hingga terselesaikan skripsi ini;
2. Martha Ervina, M.Si., Apt. dan Catherina Caroline, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan wakil dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam peyusunan naskah skripsi ini;
3. Dra. Idajani Hadinoto M.Si., Apt., selaku penasehat akademik yang telah membantu dalam menempuh kuliah sehingga dapat menyelesaikan pembuatan skripsi ini;
4. Staf Laboratorium Ilmu Farmasi Kedokteran, Staf Fakultas Kedokteran, serta Staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bantuan dalam pembuatan skripsi ini;

5. Seluruh Dosen Pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah mendidik selama menuntut ilmu di bangku kuliah;
6. Ayah, ibu, kakak saya dari keluarga Zakaria dan semua keluarga besar tercinta yang telah mendoakan dan memberi dukungan moril maupun materil serta semangat selama kuliah hingga dapat menyelesaikan skripsi ini;
7. Mario Hendyto M., yang telah memberikan bantuan dan semangat dalam penyusunan naskah skripsi ini;
8. Sisilia Indah P.S. yang sudah mendukung dan memberikan bantuan kerjasama dalam pembuatan skripsi ini;
9. Semua teman-teman seangkatan '08, terima kasih atas kebersamaan, dukungan dan semangatnya selama penyusunan skripsi ini;
10. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyusun skripsi ini.

Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi semua pihak yang membutuhkan.

Surabaya, 23 Januari 2013

Giovani Anggasta Januariska



## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK .....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR LAMPIRAN .....	vii
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
<b>BAB</b>	
1     PENDAHULUAN.....	1
2     TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1. Tinjauan Umum Karbohidrat .....	6
2.2. Tinjauan Tentang Kadar Glukosa Darah.....	7
2.3. Tinjauan Tentang Diabetes.....	7
2.4. Tinjauan Tentang Penyembuhan Luka.....	12
2.5. Tinjauan Tentang Ulkus Dekubitus .....	18
2.6. Tinjauan Tentang Pankreas .....	21
2.7. Tinjauan Tentang Glukagon.....	22
2.8. Tinjauan Tentang Insulin .....	23
2.9. Tinjauan Tentang Aloksan .....	26
2.10. Tinjauan Tentang Metformin .....	27
2.11. Tinjauan Tentang Oksigen Hiperbarik.....	28
2.12. Tinjauan Tentang Hewan Coba .....	30
2.13. Tinjauan Tentang Bakteri Patogen.....	31
2.14. Tinjauan Tentang Metode Analisa Data.....	33
3     METODE PENELITIAN .....	37

	Halaman
3.1. Subyek Penelitian .....	37
3.2. Alatdan Bahan Penelitian.....	38
3.3. Metode penelitian .....	38
3.4. Skema Kerja.....	45
3.5. Teknik Analisis Data .....	51
4 HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	53
4.1. Hasil Pengamatan .....	53
4.2. Hasil Deskripsi .....	60
4.3. Hasil SPSS .....	64
4.4. Pembahasan.....	72
5 SIMPULAN .....	76
5.1. Simpulan .....	76
5.2. Alur Penelitian Selanjutnya .....	76
5.3. Saran .....	76
DAFTAR PUSTAKA.....	78
LAMPIRAN .....	82

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
A	HASIL PENGUKURAN BERAT BADAN .....	82
B	HASIL PENGUKURAN KADAR GLUKOSA DARAH .	84
C	HASIL PERHITUNGAN DOSIS ALOKSAN DAN BAKTERI PATOGEN .....	86
D	HASIL PERHITUNGAN DOSIS METFORMIN HCL ....	88
E	DATA PENGAMATAN FIBROBLAS DAN KOLAGEN	89
F	HASIL UJI SPSS .....	91
G	TABEL F .....	97

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1. Produksi sekretori dari sel-sel pankreas .....	22
2.2. Beberapa penyakit lain yang disarankan menggunakan HBO.....	30
2.3. Bakteri <i>Pseudomonas</i> Sumber dan cara penularannya .....	32
2.4. Infeksi <i>Pseudomonas</i> .....	32
2.5. Ciri dari <i>Pseudomonas</i> .....	32
4.1. Data ketebalan fibroblas.....	55
4.2. Data ketebalan kolagen.....	58
4.3. Hasil deskriptif jumlah fibroblas tiap kelompok.....	60
4.4. Hasil deskriptif rata-rata ketebalan kolagen tiap kelompok.....	62
4.5. Hasil homogenitas varians dengan <i>Levene test</i> .....	64
4.6. Hasil uji ANAVA fibroblas.....	64
4.7. Hasil uji ANAVA ketebalan kolagen.....	66
4.8. Nilai signifikan jumlah fibroblas tiap sampel.....	68
4.9. Nilai signifikan rata-rata ketebalan kolagen tiap sampel....	70
4.10. <i>Homogenous subsets</i> jumlah fibroblas .....	71
4.11. <i>Homogenous subsets</i> ketebalan kolagen.....	71

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur fibroblas .....	15
2.2. Letak fibroblas dan kolagen pada jaringan kulit .....	16
2.3. Jaringan kulit yang menderita ulkus dekubitus stadium I ..	18
2.4. Jaringan kulit yang menderita ulkus dekubitus stadium II .	19
2.5. Jaringan kulit yang menderita ulkus dekubitus stadium III	19
2.6. Jaringan kulit yang menderita ulkus dekubitus stadium IV	20
2.7. Pelepasan insulin sebagai umpan balik terhadap glukosa darah .....	24
2.8. Sekresi insulin oleh sel $\beta$ dengan pemberian OAD.....	25
2.9. Struktur kimia aloksan .....	26
2.10. Struktur metformin .....	27
2.11. Kerangka konseptual penelitian.....	35
3.1. Diagram pengelompokan tikus .....	38
3.2. Kotak <i>graticule</i> dengan 1 skala obyektif 10 $\mu\text{m}$ .....	42
3.3. Skema kerja pembuatan aloksan.....	43
3.4. Skema kerja pembuatan metformin .....	43
3.5. Skema kerja pembuatan suspensi bakteri patogen .....	44
3.6. Skema kerja aplikasi bakteri patogen pada tikus coba .....	45
3.7. Skema kerja pengambilan kulit terinfeksi pada tikus coba .	45
3.8. Skema kerja pembuatan <i>Neutral buffered formalin</i> .....	46
3.9. Cara kerja alat OHB.....	46
3.10. Cara kerja terapi oksigen hiperbarik pada tikus.....	47
3.11. Skema kerja penelitian terapi kombinasi metformin dan oksigen .....	49
4.1. Pengamatan mikroskopis fibroblas dan kolagen.....	53

Gambar	Halaman
4.2. Diagram rerata jumlah fibroblast tiap kelompok .....	56
4.3. Diagram rerata penebalan kolagen tiap kelompok.....	59