

**PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN TERHADAP JUMLAH
FIBROBLAS DAN KETEBALAN KOLAGEN DALAM
PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS PUTIH HIPERGLIKEMIA**



**SISILIA INDAH PURNAMA SARI
2443008015**

**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 Pemberian Metformin Terhadap Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen dalam Penyembuhan Luka Pada Tikus Putih Hiperglikemia”** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media yang 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, Januari 2013



Sisilia Indah Purnama Sari

2443008015

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
Adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.
Apabila diketahui dikemudian hari bahwa skripsi ini
merupakan hasil plagiarism, maka saya bersedia
menerima sangsi berupa pembatalan kelulusan
dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh

Surabaya, Januari 2013



Sisilia Indah Purnama Sari
2443008015

**PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN 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 Unika Widya Mandala Surabaya

OLEH :

SISILIA INDAH PURNAMA SARI

2443008015

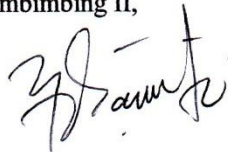
Telah disetujui pada tanggal 8 Februari 2013 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Wahyu Dewi Tamayanti, MSc., Apt
NIK.241.04.0574

Pembimbing II,



Bernadette Dian N, dr., MKed
NIK.152.10.065

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN METFORMIN TERHADAP JUMLAH FIBROBLAS DAN KETEBALAN KOLAGEN DALAM PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS PUTIH HIPERGLIKEMIA

Sisilia Indah Purnama Sari
2443008015

Diabetes mellitus pada umumnya diiringi dengan terjadinya luka dan gangren. Luka ini sulit untuk disembuhkan dan terjadi infeksi dikarenakan KGD yang terlalu tinggi menyebabkan penyumbatan pembuluh darah, selain itu KGD yang tinggi juga merupakan substrat bagi mikroorganisme untuk tumbuh. Metformin merupakan obat antihiperглиkemia yang biasa digunakan pada kondisi DM tipe-2. Dengan metformin diharapkan dapat mempunyai efek terhadap kesembuhan luka yang diamati dengan parameter jumlah fibroblas dan ketebalan kolagennya.

Metode penelitian ini menggunakan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 20 ekor yang dibagi menurut KGD puasa dalam 4 kelompok yakni kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan1, dan kelompok terapi2. Kelompok K(0) sebagai kontrol negatif yang tanpa diberi perlakuan dan diterapi dengan placebo. Kelompok (1) sebagai kontrol positif yang diinduksi aloksan monohidrat dengan dosis 350mg/kgBB secara intramuscular dengan placebo, kelompok perlakuan (KP1) yang diinduksi aloksan monohidrat dengan dosis 350mg/kgBB dan diinokulasi bakteri patogen *Pseudomonas aeruginosa* sebanyak 0,6 ml dengan placebo, dan kelompok terapi (KP2) yang diberikan perlakuan yang sama dengan KP1 dan diberikan terapi metformin dengan dosis 45mg/kgBB secara oral. Perlakuan adaptasi dilakukan selama 2 minggu, sehari sebelum dilakukan penelitian tikus putih dipuasakan terlebih dahulu.

Berdasarkan data jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen yang didapatkan menunjukkan tidak ada peningkatan kesembuhan luka dikarenakan metformin yang diberikan dapat menginduksi PAI-1 yang dapat mencegah terjadinya pembentukan fibroblas dan kolagen.

Kesimpulan yang dapat dikatakan adalah metformin tidak berpengaruh terhadap peningkatan jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen dalam penyembuhan luka tikus putih hiperглиkemia.

Kata-kata kunci: metformin, aloksan monohidrat, fibroblas, kolagen, dan hiperглиkemia.

ABSTRACT

EFFECT OF METFORMIN ON FIBROBLAST NUMBER AND COLLAGEN THICKNESS IN HYPERGLYCEMIC ALBINO RATS WOUND HEALING

Sisilia Indah Purnama Sari
2443008015

Diabetes mellitus is generally accompanied by the occurrence of wounds and gangrene. Wounds are difficult to heal and infection due Blood Glucose Level is too high causing blockage of blood vessels, in addition to a high blood Glucose Level is also a substrate for microorganism to grow. Metformin is antihyperglycemic drug commonly used in type -2 Diabetes condition. This administration of metformin is expected to have an effect on wound healing were observed by the number of fibroblasts and collagen thickness.

20 Wistar male rats (*Rattus norvegicus*) were used in which they were divided into 4 groups. The groups were negative control (K(0)), positive control (K(1)), treatment 1 (KP1), therapy 2 (KP2). K(0) group was given no treatment. K(1) was induced by alloxan monohydrate (350 mg/kg body weight) intramuscularly. KP1 as treatment group was also induced by alloxan monohydrate (350 mg/kg body weight) intramuscularly and then inoculated with 0.6 ml pathogen bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. KP2 as therapy group was also given the same treatment as KP1 but it were also given metformin (45mg/kg body weight) orally. Two weeks prior to the study, rats adaptation was performed and the rats were fasted for 18 hours before the study was carried out. The study was carried out for one week and observation was performed microscopically with graticule. Statistical calculations then performed by ANOVA test.

Based on the number of fibroblasts and collagen thickness obtained showed no increase in wound healing due to metformin is given to induce PAI-1 can prevent the formation of fibroblasts and collagen.

The conclusion that can be said is metformin had no effect on the thickness of the increased number of fibroblasts and collagen in wound healing hyperglycemic mice.

Keywords: metformin, alloxan monohydrate, fibroblast, collagen, hyperglycemia.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas pertolongan, penyertaan dan kasih-Nya, sehingga penyusunan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Pemberian Metformin terhadap Jumlah Fibroblas dan Ketebalan Kolagen dalam Penyembuhan Luka pada Tikus Putih Hiperglikemia”** ini dapat terselesaikan dengan baik.

Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, disampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Pembimbing I Wahyu Dewi Tamayanti, M.Sc., Apt selaku pembimbing yang dengan sabar dan penuh perhatian dalam membimbing saya sehingga naskah skripsi dapat terselesaikan dengan baik;
2. Bernadette Dian Novita, dr., M.Ked selaku pembimbing II yang bersedia meluangkan waktu dan perhatiannya dalam membimbing saya, sehingga saya dapat menyelesaikan naskah skripsi dengan baik;
3. Idajani Hadinoto, M.Si., Apt. selaku Penasehat Akademik yang selalu memberikan arahan yang baik sehingga perkuliahan saya berjalan dengan baik hingga mencapai skripsi;
4. Martha Ervina, M.Si., Apt. dan Sumi Wijaya, Ph.D., Apt. selaku Dekan dan Ketua Prodi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini;

5. Seluruh Dosen Pengajar Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah mendidik selama menuntut ilmu di bangku kuliah;
6. Staf Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan bantuan dalam pembuatan skripsi ini;
7. Pihak Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini;
8. Kedua orang tua saya, Bapak Yohanes Rad dan Ibu Ambrosia Lilik Suparti yang selalu memberikan dukungan, baik berupa materil maupun spirit, yang memberikan semangat kepada saya sehingga saya termotivasi untuk menyelesaikan skripsi ini;
9. Saudara – saudara dan kerabat dekat yang senantiasa memberikan semangat dan doa;
10. Kekasih tercinta saya, Arisandi Masan, yang selalu memberikan dukungan dan doa sehingga saya selalu termotivasi untuk menyelesaikan skripsi ini;
11. Semua teman-teman seangkatan 08, khususnya Giofanny, Sasty, Eka, Vivi, Mufti, Dian, Lenny, Eva, Andreyanus, Roy, Ninik, Tesa, yang selalu ada untuk memberikan semangat;
12. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan skripsi ini.

Demikian skripsi ini dipersembahkan bagi almamater tercinta Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, dan semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia kefarmasiaan pada khususnya dan masyarakat luas pada umumnya.

Surabaya, Februari 2013

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Tinjauan tentang Glukosa Darah	5
2.2. Tinjauan tentang Pulau Langerhans.....	7
2.3. Tinjauan tentang Insulin.	7
2.4. Glukagon.....	9
2.5. Tinjauan mengenai Diabetes Mellitus (DM).....	9
2.6. Tinjauan mengenai Metformin	14
2.7. Pengertian tentang Kerusakan Sel.....	16
2.8. Tinjauan Proses Penyembuhan Luka	17
2.9. Tinjauan tentang Hewan coba.....	24
2.10. Tinjauan tentang Bakteri <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
2.11. Gambar Kerangka Konseptual	27
BAB 3 METODE PENELITIAN	29
3.1. Kriteria inklusi dan eksklusi subyek penelitian.	29
3.2. Alat dan Bahan yang digunakan	29

3.3.	Pengelompokan hewan coba.....	30
3.4.	Tahapan penelitian.....	31
3.5.	Metode Analisa Data Pengamatan.....	35
3.6.	Skema Kerja Penelitian.....	37
BAB 4 ANALISIS DATA DAN PEMBAHASAN.....		40
4.1.	Hasil Pengukuran.....	40
4.2.	Hasil Pengamatan Mikroskopis.....	43
4.3.	Hasil Uji F Anova.....	45
4.4.	Pembahasan.....	49
BAB 5 SIMPULAN.....		56
5.1.	Simpulan.....	56
5.2.	Alur Penelitian Selanjutnya.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....		57
LAMPIRAN.....		60

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN

A.	Hasil Pengukuran Berat Badan Tikus Putih.....	60
B.	Hasil Pengukuran Kadar Gula Darah Tikus Putih.....	62
C.	Hasil Perhitungan Dosis Aloksan.....	64
D.	Hasil Perhitungan Metformin.....	65
E.	Hasil Uji F Anova.....	66
F.	Tabel F.....	68

DAFTAR TABEL

TABEL

2.1.	Tabel Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus.....	10
4.1.	Hasil Pengukuran Jumlah Fibroblas.....	40
4.2.	Hasil Pengukuran Ketebalan Kolagen.....	42
4.3.	Uji Deskriptif Fibroblas Anova.....	45
4.4.	Uji Deskriptif Ketebalan Kolagen Anova.....	46
4.5.	Uji Homogenitas Fibroblas dengan Anova.....	46
4.6.	Uji Homogenitas Kolagen dengan Anova.....	46
4.7.	Perbandingan F Tabel dan F Hitung.....	47
4.8.	Tukey HSD Fibroblas dengan Anova.....	47
4.9.	Tukey HSD Kolagen dengan Anova.....	48

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR

2.1.	Struktur Molekul dari Metformin.....	14
2.2.	Struktur Mikroskopis Fibroblas pada Jaringan Ikat.....	20
2.3.	Pembentukan Fibroblas dan serat kolagen pada Luka.....	21
2.1.	Skema Proses Fibrinolisis.....	23
2.4.	Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	25
2.11.	Kerangka Operasional.....	27
3.2.	Skema Pengelompokan.....	30
3.6.	Skema Kerja Penelitian.....	37
3.7.	Skema Pembuatan Metformin.....	39
3.8.	Skema Pembuatan Larutan Dapar Formalin.....	39
3.9.	Skema Pembuatan Luka pada Hewan Coba.....	39
3.10.	Skema Terminasi Hewan Coba.....	39
4.1.	Grafik Rata-rata Fibroblas.....	41
4.2.	Grafik Rata-rata Kolagen.....	42
4.1.	Jaringan Kulit yang Luka dan Diamati dengan Mikroskop....	43
4.2.	Hasil Pengamatan Fibroblas dan Serat kolagen.....	43