**PENGARUH SEDIAAN GEL EKSTRAK BUAH TOMAT (*Lycopersicum esculentum Mill*) TERHADAP WAKTU PENYEMBUHAN LUKA PADA TIKUS GALUR WISTAR SEBAGAI HEWAN MODEL DIABETES MELITUS**

**Carolina, AI., I Made Mertha, S. Kp, M. Kep., Ns. I Kadek Saputra, S.Kep**

Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

**Abstract.** Diabetes mellitus is a chronic disease that is characterized by blood glucose levels exceed to normal range and cause various complications; one is ulcer/diabetic wound. Chronic wounds in patients with diabetes mellitus are caused by oxidative stress due to the increased production of free radicals. One of the free radicals are ROS (Reactive Oxygen Species) that will increase which causes prolonged inflammatory phase of wound healing then the time of wound healing will also be elongated. It needs fairly powerful antioxidants; one of them is a carotene lycopene which gives the red color in tomatoes. Therefore, we need a research to determine the effect of tomatoes towards the time of wound healing that are tested in the preparation of gel. The preparation of gel can retain moisture as it supports wound epithelization. True experimental study with randomized design (simple randomized designed) was conducted in the Laboratory of Pharmacology Faculty of Medicine, Udayana University. The result shows there is significant effect of gel preparation of tomato fruit extracts towards the time of wound healing with the results of One-Way ANOVA test showed p = 0.000 (p < 0.05) which means that H0 is rejected. The time of wound healing with treatment of gel with tomato extract is the shortest time of wound healing between the animal model of diabetes mellitus that is an average of 12.17 days (with placebo gel on average of 13.83 days, with a wet gauze bandage NaCl 0.9% on average of 20.00 days) and the group that was not induced by alloxan recovered an average of 8.00 days. For further research, this study is expected to proceed to a higher level so that the gel preparation of tomato fruit extract can be used as an alternative natural-based modern wound care in the management of diabetic wounds.

**Keywords** : Diabetes Mellitus, The Time of Wound Healing, Gel Preparation of Tomato Fruit Extract

**PENDAHULUAN**

Angka penderita diabetes melitus di dunia saat ini, menurut data *International Diabetes Federation* adalah sekitar 194 juta jiwa dan akan meningkat menjadi 500 juta orang pada tahun 2025.1 WHO memprediksi jumlah pasien diabetes di Indonesia akan meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.2 Berbagai komplikasi dapat terjadi apabila

penatalaksanaan diabetes melitus tidak optimal. Problema komplikasi vaskuler akibat diabetes melitus, salah satunya ulserasi, infeksi, dan gangren membutuhkan perhatian cukup serius dalam sistem pemeliharaan kesehatan. Satu diantara 100 penderita diabetes melitus akan membutuhkan amputasi setiap tahun akibat ulkus dan sebanyak 50-68 % pasien yang diamputasi meninggal.3,4 Ulkus pada penderita diabetes melitus terjadi jika luka akut tidak dirawat dengan baik dan ulkus rentan terkena infeksi karena kadar glukosa darah yang tinggi menjadi luka sebagai biakan kuman yang strategis.5,6 Luka akan menjadi cepat sembuh apabila eksudat dapat dikontrol, tidak lengket dengan balutan, terhindar dari infeksi, dan mudah dibersihkan. Sebagian besar perawatan luka didesain untuk menciptakan suasana yang lembab guna mendukung penyembuhan luka.7 Sediaan farmasi yang sering digunakan untuk penyembuhan luka dengan konsep *moist wound* adalah gel.Balutan konvensional yang menggunakan kasa (*gauze*) yang dibasahi dengan cairan isotonis dapat melindungi luka dari kontaminasi kuman. Namun perawatan konvensional kurang dapat menjaga kelembaban karena larutan fisiologis seperti NaCl 0,9 % akan menguap sehingga kasa menjadi kering. Kondisi kering menyebabkan kasa lengket pada luka sehingga mudah terjadi trauma ulangan.8 Trauma ulangan sering terjadi pasien dengan ulkus diabetik dan stagnan dalam fase inflamasi dari penyembuhan luka.

Hasil dari fase inflamasi adalah ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dipercaya dapat merangsang ekspresi sitokin dan *growth factor* pada penyembuhan luka primer.9 Hal tersebut bertolak belakang dengan penyembuhan luka kronik dimana level ROS yang meningkat menyebabkan memanjangnya fase inflamasi.10 Antioksidan dapat membuang produk ROS dari inflamasi dan salah satu antioksidan yang kuat adalah likopen. Likopen memiliki sifat antiinflamasi dan agen penghambat TNF-α (*Tumor Necroting Factor-* α). Likopen juga memodulasi jalur sintesis siklooksigenasi serta memiliki efek antinosiseptif dan dapat meningkatkan aliran darah dengan sifat vasorelaksan.11 Likopen merupakan karotenoid yang memberikan warna merah pada buah tomat. Karotenoid dalam buah tomat dalam komposisi kosmetik dapat mendukung regenerasi epidermis bahkan dapat meningkatkan ketebalan epidermis.12

Buah tomat mengandung kandungan seperti polisakarida, flavonoid, vitamin C, vitamin A, dan asam fenolic. Pada proses penyembuhan luka, vitamin A berperan mempercepat fase inflamasi ke fase proliferasi dengan meningkatkan monosit dan makrofag ke daerah luka. Vitamin C juga diperlukan untuk proses hidroksilasi prolin dan lisin menjadi prokolagen, dimana bahan ini penting untuk sintesis kolagen.13 Flavonoid memiliki kemampuan imunomodulator yang dapat mengaktivasi makrofag yang berfungsi melakukan fagositosis, memproduksi TNF (*Tumor Necroting Factor*), perbaikan jaringan (*fibroblast* *stimulating factor, fibronectin,* *kolagenase*), sitokin, dan memproduksi hormon pertumbuhan (*growth factor*) yang penting dalam proses penyembuhan luka serta berperan pada reepitelisasi dan membentuk pembuluh kapiler baru atau angiogenesis.14,15 Maka dari itu, berdasarkan kedua analogi yaitu konsep *moist wound* dengan gel dan khasiat dari buat tomat maka peneliti tertarik untuk mengujicobakan terobosan perawatan luka dengan sediaan gel ekstrak buah tomat (*Lycopersicum* *esculentum Mill*) sehingga tidak menutup kemungkinan akan ditemukannya suatu produk alternatif yang efektif dalam penatalaksanaan luka diabetik.

**METODE PENELITIAN**

**Rancangan Penelitian**

 Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen murni atau *true experimental* dengan *post test control group design.* Rancangan penelitian menggunakan rancangan acak sederhana (*simple randomized designed)* yang dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

**Populasi dan Sampel**

Populasi dalam penelitian ini adalah hewan coba tikus galur wistar (*Rattus novergicus*). Sampel dalam penelitian ini adalah hewan coba tikus galur wistar (*Rattus novergicus*) sesuai dengan kriteria inklusi penelitian sebagai berikut :

1. Tikus galur wistar berumur 2-4 bulan
2. Berat badan 150-300 gram
3. Jenis kelamin jantan
4. Sehat dan mendapatkan nutrisi yang sama

Berdasarkan rumus Federer didapatkan jumlah sampel minimal masing-masing kelompok adalah 6 ekor. Untuk menjaga tingkat representatifnya tinggi apabila terjadi drop out, maka sampel diperlebar menjadi 8 ekor setiap kelompok. Jadi, jumlah keseluruhan sampel adalah 32 ekor tikus untuk keempat kelompok.

**Intrumen Penelitian**

Foto luka digunakan untuk mendapatkan gambaran luka setiap perawatan pada masing-masing kelompok. Selain itu digunakan pula lembar observasi berupa tanggal pengkajian, identitas penomoran tikus dan data waktu rata-rata kesembuhan luka.

**Prosedur Pengumpulan dan Analisis Data**

Peneliti membuat ekstrak tomat sendiri, namun difasilitasi dan diawasi oleh petugas laboratorium. Ekstraksi tomat dilakukan dengan metode maserasi (pelarut etanol 96 %) yang menghasilkan sediaan semisolid atau kental. Untuk pembuatan gel, peneliti melakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Formula sediaan gel dibuat dengan komposisi sebagai berikut: CMC-Na sebagai basis gel, propilen glikol sebagai humektan dan kosolven, gliserin, air suling, fraksi ekstrak buah tomat sebagai zat aktif.

Hewan coba diseleksi sesuai kriteria inklusi dan dipelihara untuk adaptasi dalam satu kandang selama satu minggu. Kemudian diberikan perlakuan sesuai prosedur penelitian hingga hiperglikemia dengan induksi aloksan untuk tiga kelompok. Selang 8 hari, tikus dilukai di bagian punggung dengan diameter 2 cm dan kedalaman hingga subkutis. Perawatan luka dibagi sesuai pembagian kelompok. Kelompok I diberikan gel ekstrak buah tomat pada luka tikus yang diinduksi diabetes, kelompok II diberikan gel plasebo pada luka tikus yang diinduksi diabetes, kelompok III tanpa olesan topikal dan dibalut dengan kasa yang dibasahi NaCl 0,9 % pada luka tikus yang diinduksi diabetes, dan kelompok IV tanpa oles topikal dan dibalut dengan kasa yang dibasahi NaCl 0,9 % pada luka tikus yang tidak diinduksi diabetes. Observasi luka dilakukan setiap hari dengan kamera smartphone OPPO jenis R829 dimana luka dianggap sembuh jika luka menutup tanpa bulu.

Data waktu penyembuhan luka (hari) dimasukkan dalam program SPSS 16 kemudian dilakukan uji normalitas data yaitu *Saphiro Wilk* (n<50). Selanjutnya data berdistribusi normal (nilai p >0,05) maka dilanjutkan dengan uji homogenitas varian dimana didapatkan data homogen (nilai p > 0,05). Uji parametrik dengan uji *Post Hoc One Way ANOVA* dilakukan untuk mencari signifikansi keseluruhan kelompok dan mengetahui efek gel ekstrak buah tomat terhadap waktu penyembuhan luka dimana H0 ditolak apabila p < 0,05.

**HASIL PENELITIAN**

Waktu penyembuhan luka tercepat adalah 7 hari pada kelompok IV yang tidak diinduksi aloksan dengan balutan kasa basah NaCl 0,9 %. Waktu penyembuhan luka paling lama selama 21 hari pada kelompok III sebagai hewan model diabetes melitus dengan balutan kasa basah NaCl 0,9 %. Rata-rata waktu penyembuhan luka pada kelompok I dengan perawatan menggunakan olesan gel ekstrak buah tomat adalah 12,17 hari. Nilai rata-rata pada kelompok ini merupakan rata-rata waktu penyembuhan luka tercepat dibandingkan dengan kelompok lain yang telah diinduksi aloksan. Rata-rata waktu penyembuhan luka pada kelompok II dengan perawatan menggunakan gel plasebo (tanpa zat aktif) adalah 13,83 hari dan pada kelompok III dengan perawatan menggunakan kasa basah NaCl 0,9 % sembuh rata-rata selama 20 hari. Waktu penyembuhan luka pada kelompok IV yang tidak diinduksi aloksan dengan perawatan menggunakan kasa basah NaCl 0,9 % rata-rata selama 8 hari.

Hasil uji *One Way Anova* tersebut menunjukkan p=0,000 (p<0,05) yang berarti H0 ditolak atau terdapat pengaruh sediaan gel ekstrak buah tomat (*Lycopersicum esculentum Mill*) terhadap waktu penyembuhan luka pada tikus wistar sebagai hewan model diabetes melitus.

**PEMBAHASAN**

Hasil penelitian dengan menggunaka uji *Post Hoc One Way Anova,* didapatkan p=0,000 (p<0,05) yang berarti H0 ditolak dimana terdapat pengaruh sediaan gel ekstrak buah tomat (*Lycopersicum esculentum Mill*) terhadap waktu penyembuhan luka pada tikus wistar sebagai hewan model diabetes melitus. Hal tersebut didukung dengan adanya kandungan zat aktif antioksidan pada ekstrak buah tomat yaitu adanya likopen, asam fenolik, flavonoid, vitamin A, vitamin C, dan vitamin E yang membantu proses penyembuhan luka

Penelitian Wahyono tahun 2008 mengemukakan bahwa pemberian ekstrak buah tomat dengan komponen likopen dan vitamin C, dapat menaikkan jumlah kolagen tipe-1.16 Selain itu kandungan antioksidan dapat meredam radikal bebas sehingga ROS tidak terbentuk. Akibatnya ERK (*Extracelluler* *signal-regulated kinase*) naik dan c-Jun Kinase (JNK/p38) kemudian AP-1 (*Activator Protein-1)* menurun dan MMP-1 (*MatrixMetalloProteinase-1*) serta MMP-3 (*MatrixMetalloProteinase-3*) juga menurun. Dengan demikian maka kolagen tipe-1 tidak akan mengalami kerusakan, sehingga kolagen yang diproduksi tidak mengalami penurunan. Hal ini diperkuat pula dengan adanya aktivitas antibakteri yang dimiliki oleh ekstrak buah tomat dimana *Diameter Inhibition Zone*  (DIZ) sebesar 5-10 mm dalam media agar bakteri gram positif maupun negatif, salah satunya *Staphylococcus aureus.* Sifat buah tomat ini dapat diaplikasikan dalam perawatan luka diabetik yang rentan akan infeksi bakteri.

Pada proses penyembuhan luka, vitamin A berperan meningkatkan pembentukan kolagen, diferensiasi sel epitel, dan meningkatkan imunitas. Selain itu, vitamin A berperan mempercepat fase inflamasi ke fase proliferasi dengan meningkatkan monosit dan makrofag ke daerah luka.13 Vitamin C juga merupakan komponen penting yang diperlukan untuk proses hidroksilasi prolin dan lisin menjadi prokolagen, dimana bahan ini penting untuk sintesis kolagen. Selain berperan dalam sintesis kolagen, vitamin C juga berperan meningkatkan fungsi neutrofil dan angiogenesis.13 Flavonoid juga memiliki kemampuan imunomodulator yang dapat mengaktivasi makrofag.15 Makrofag yang aktif berfungsi untuk melakukan fagositosis, memproduksi TNF (*Tumor Necroting Factor*), perbaikan jaringan (*fibroblast* *stimulating factor, fibronectin,* *kolagenase*), sitokin, dan memproduksi hormon pertumbuhan (*growth factor*). *Growth factor* bertanggung jawab atas terjadinya inflamasi dan proses mitogen fibroblas yang penting dalam proses penyembuhan luka berperan pada reepitelisasi dan membentuk pembuluh kapiler baru atau angiogenesis.14

Luka pada kelompok dengan *dressing* kasa basah NaCl 0,9 % lebih lama sembuh rata-rata 6,1 hari dibandingkan dengan kelompok yang diberikan gel plasebo (p=0,000, p< 0,05). Hal ini disebabkan karena NaCl hanya mengandung ion Na+ dan Cl- yang bersifat fisiologis terhadap sel tubuh dan tidak membantu dalam meningkatkan pertumbuhan jaringan granulasi.17 NaCl 0,9 % merupakan cairan isotonis yang baik digunakan dalam perawatan luka karena tidak memiliki efek merusak jaringan hidup di area luka.18 Selain itu, NaCl 0,9 % tidak mengandung antiseptik sehingga tidak membantu dalam menstimulasi pertumbuhan jaringan dan mencegah infeksi.19 Balutan tradisional yaitu dengan kasa yang dibasahi NaCl 0,9 %, kurang dapat menjaga kelembaban karena cairan NaCl 0,9 % akan menguap sehingga kasa menjadi kering. Kondisi kering menyebabkan kasa lengket pada luka sehingga mudah terjadi trauma ulangan. Kekurangan kasa dalam menjaga kelembaban lingkungan luka menyebabkan waktu penyembuhan luka yang memanjang. Balutan modern salah satunya gel lebih dapat memberikan lingkungan lembab dibanding balutan kasa yang cenderung cepat kering.20

Kelompok yang sama-sama dirawat dengan kasa basah NaCl 0,9 % dengan perbedaan yang diinduksi aloksan dan tidak diinduksi aloksan memiliki perbedaan rerata waktu penyembuhan luka hingga 12 hari (p=0,000, p< 0,05). Hal ini menandakan bahwa penyembuhan luka tidak hanya dipengaruhi oleh manajemen luka, namun salah satunya adalah vaskularisasi. Hal ini didukung oleh teori bahwa pada kondisi diabetes, glukosa dalam darah menyebabkan penurunan vaskularisasi yang menyebabkan hipoksia dan peningkatan oksigen radikal bebas. Hipoksia dan peningkatan oksigen radikal bebas menyebabkan peningkatan AGE (*Advanced Glycation End-products*). Peningkatan AGE akan menyebabkan penurunan angiogenesis dengan cara merusak pembentukan pembuluh darah baru. Ketika terjadi penurunan pembusluh darah baru maka akan terjadi penurunan subtansi penting untuk penyembuhan luka antara lain, PDGF (*Platelet Derived Growth* *Factor*) dan FGF (*Fibroblast Growth Factor),* hal tersebut yang akan menurunkan proses proliferasi fibroblast.21 AGE menghalangi pembentukan kolagen I dan III yang menyebabkan menyebabkan apoptosis sel. Penurunan proliferasi fibroblast akan menurunkan produksi kolagen dan hal ini tidak diimbangi dengan peningkatan kolagenase dan apoptosis sel. Ketidakseimbangan antara produksi kolagen dan kolagenase merupakan penyebab tertundanya penyembuhan luka sehingga terjadi penyembuhan luka yang lemah dan waktu yang lebih panjang.22

**KESIMPULAN DAN SARAN**

Waktu penyembuhan luka pada kelompok dengan perawatan gel ekstrak buah tomat merupakan waktu yang paling singkat di antara kelompok yang diinduksi aloksan yaitu 12,17 hari. Analisis perbedaan waktu penyembuhan luka dengan uji *Post Hoc One Way ANOVA* didapatkan nilai p=0,000 (p < 0,05) yaitu berarti H0 ditolak atau terdapat pengaruh sediaan gel ekstrak buah tomat (*Lycopersicum esculentum Mill*) terhadap waktu penyembuhan luka pada tikus wistar sebagai hewan model diabetes melitus.

Bagi perawat maupun tenaga profesional kesehatan lainnya, diharapkan penelitian ini dapat menjadi awal penelitian bagi produk alternatif dalam penatalaksanaan luka diabetik. Bagi peneliti selanjutnya, diharapkan penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan untuk melakukan riset lanjutan ke tingkat yang lebih tinggi tentang efektivitas dari produk topikal gel buah tomat terhadap penyembuhan luka.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Wild & Roglic. (2004). *Global Prevalence of Diabetes*. Diabetes Care. 27: 1047-1053.
2. Darmono. (2007). *Pola Hidup Sehat Penderita Diabetes Mellitus*. Dalam : Darmono, dkk, editors. Naskah Lengkap Diabetes Mellitus Ditinjau dari Berbagai Aspek Penyakit dalam dalam rangka Purna Tugas Prof Dr.dr.RJ Djokomoeljanto. Semarang : Universitas Diponegoro.
3. Stillman, RM. (2008). *Diabetic Ulcers* (online), (*http ://www.emedicine.com*, diakses 15 Januari 2014).
4. Frykberg Robert G. (2002). *Risk Factor, Pathogenesis, and Management of Diabetic Foot Ulcers.* Iowa : Des Moines University.
5. Suyono. (2004). *Ilmu Penyakit Dalam.* Edisi Keempat. Jakarta : EGC.
6. Hastuti, Rini T. (2008). *Faktor-Faktor Risiko Ulkus Diabetika Pada Penderita Diabetes Mellitus (Studi Kasus di RSUD Dr. Moewardi Surakarta).* Semarang : Universitas Diponegoro.
7. World International. (2013). *Practice Guidelines : Wound Management in Diabetic Foot* (online), (*www.woundsinternational.com* ULCERS, diakses 2 November 2013).
8. Ismail, Irawaty, Haryati. (2009). *Penggunaan Balutan Modern Memperbaiki Proses Penyembuhan Luka Diabetik.* Jurnal Kedokteran Brawijaya*,* 25(1).
9. Guo & Dipietro. (2010). *Factors Affecting Wound Healing*. J Dent Res 89(3):219–229.
10. Rodriguez PG *et al*. (2008) *The Role Of Oxygen In Wound Healing: A Review Of The Literature.* Dermatol Surg 34(9):1159–1169*.*
11. Kuhad & Chopra. (2008). *Lycopene Ameliorates Thermal Hyperalgesia And Cold Allodynia In STZ-Induced Diabetic Ra*t. Indian J Exp Biol. 46(2):108-11.
12. Yann *et al*. (2001). *Use of Carotenoid in a Cosmetic Composition*, 11:747.
13. Jeffcoate *et al*. (2004). *Wound Healing And Treatments For People With Diabetic Foot Ulcers*. *Diabet Metab Res Rev,* 20(1): S78-S89.
14. Guyton, C.A., Hall, E. John. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Jakarta : EGC.
15. Titisanti,B. (2005). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Rumput Mutiara (Hedyotis cordifolia) Terhadap Sel Radang dan Sel Fibroblas pada Hematoma Regio Femoris Ventralis Rattus Novegicus Strain Wistar Jantan.* Karya Ilmiah. Diterbitkan, Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya.
16. Wahyono, P. (2008). *Efek Ekstrak Buah Tomat (Lycopersicum Pyriforme) Terhadap Ekspresi Kolagen Tipe 1, MMP-1 Dan MMP-3 Pada Penuaan Kulit*, Jurnal Kedokteran Brawijaya, 24 (3).
17. *Indonesia Enterostomal Therapy Nurse Association* (InETNA) & Tim Perawatan Luka dan Stoma Rumah Sakit Dharmais. (2004). *Perawatan Luka*. Jakarta : Makalah Mandiri.
18. Potter & Perry. (2006). *Buku Ajar Fundamental Keperawatan: Konsep, Proses, dan Praktik.* Jakarta : EGC
19. Carville,K. (2005). *Draining Wounds, Fistulae, and Perisomal Wounds.* Ausmed Publications:263-284
20. Torre J. (2006). *Wound Healing, Chronic wounds* (online), *(*[*http://www.emedecine.com*](http://www.emedecine.com), diakses 20 November 2013).
21. Mathew R *et al*. (1999). *Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor βinduced collagen synthesis.* AMP. FASEB J, 13:177-486.
22. Abiko & Selimovic. (2010). *The Mechanism of Protracted Wound Healing on Oral Mucosa in Diabetes*. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 10(3): 186-191.