

PENGARUH TERAPI EKSTRAK PARE BELUT (*Trichosanthes cucumerina*) TERHADAP KADAR FIBRINOGEN DAN LUAS LUKA PADA PERMODELAN TIKUS ULKUS DIABETIKUM

Nazula Rahma Shafriani^{1*} · Zuvi Fridhoriansyah² · Tri Dyah Astuti³

^{1,2,3} D4 Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan,
Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta, DI.Yogyakarta, Indonesia.
e-Mail : nazula.rahma@unisayogya.ac.id.
No Tlp WA: +62 819-3119-8476

Abstract

The prevalence of Diabetic Ulcer sufferers in Indonesia is around 15% with an amputation rate of 30% and a mortality rate of 32%. Risk factors for increasing diabetic ulcers include gender (male), the patient's history of diabetes for more than 10 years, and other comorbidities. Parameters in determining the healing effect of diabetic ulcers are fibrinogen levels and wound area. This study aims to assess the effect of methanol extract *Trichosanthes cucumerina* in a mouse model of diabetic ulcers on the area of diabetic ulcer wounds and fibrinogen levels before and after treatment. This research used True Experimental Design in an in vivo laboratory using a pre-test and post-test Control Group Design with 25 *Ratus norvegicus* mice. There are 5 groups with 1 positive control group, 1 negative group, doses of 125 mg/Kg BW, 250 mg/Kg BW and 500 mg/Kg BW. Based on the results of measuring the area of the wound from day 3 to day 15, there was a decrease in area with a *p* value <0.05. Fibrinogen levels decreased before and after therapy with a *p* value < 0.05. The extract that reduced fibrinogen levels the most was group 3 with 500 mg/KgBW of extract and group 3 had the highest significance in healing extensive wounds.

Keywords: Diabetic ulcers, *Trichosanthes cucumerina*, Wound Area, Fibrinogen

Abstrak

Prevalensi penderita Ulkus Diabetikum di Indonesia sekitar 15% dengan angka amputasi 30% dan angka mortalitas 32%. Faktor risiko peningkatan ulkus diabetikum diantaranya jenis kelamin (laki-laki), lamanya riwayat penyakit diabetes pasien lebih dari 10 tahun, dan komorbiditas lainnya. Parameter dalam menentukan efek penyembuhan luka ulkus diabetikum adalah kadar fibrinogen dan luas luka. penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh terapi ekstrak methanol *Trichosanthes cucumerina* pada permodelan tikus ulkus diabetikum terhadap luas luka ulkus diabetikum dan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah terapi. Penelitian ini menggunakan *True Experimental Design* di laboratorium secara in vivo menggunakan rancangan *pre-test and post-test Control Group Design* sebanyak 25 ekor tikus *Ratus norvegicus*. Terdapat 5 kelompok dengan 1 kelompok kontrol positif, 1 kelompok negatif, dosis 500 mg/Kg BB, 250 mg/Kg BB, 125 mg/Kg BB. Berdasarkan hasil pengukuran luas luka dari hari ke-3 sampai hari ke-15 terdapat penurunan luas dengan *p* value < 0,05. Kadar fibrinogen mengalami penurunan dari sebelum dan setelah terapi dengan *p* value < 0,05. Ekstrak yang paling banyak menurunkan kadar fibrinogen adalah kelompok 3 dengan ekstrak 500 mg/KgBB dan kelompok 3 memiliki signifikansi tertinggi dalam penyembuhan luas luka.

Kata Kunci: Ulkus diabetikum, *Trichosanthes cucumerina*, Luas Luka, Fibrinogen

PENDAHULUAN

Ulkus diabetikum adalah komplikasi diabetes melitus dengan insiden tahunan 2,4-2,6%. Diperkirakan jika kekambuhan ulkus diabetikum lebih dari 50% setelah tiga tahun, komplikasi kronis dari penyakit ini bervariasi sesuai jenis diabetes, waktu timbulnya, dan tingkat kontrol metabolik. Komplikasi ini adalah peningkatan masalah kesehatan masyarakat dan merupakan penyebab utama masuknya pasien ke rumah sakit, amputasi, dan kematian pada penderita diabetes (Perez-favila et al., 2019). Prevalensi penderita Ulkus Diabetikum di Indonesia sekitar 15%, angka amputasi 30%, angka mortalitas 32%. Ulkus Diabetikum merupakan penyebab perawatan rumah sakit terbanyak sebesar 80% untuk diabetes melitus (Oktorina et al., 2019). Beberapa penelitian terakhir juga telah mengidentifikasi faktor-faktor risiko yang berkaitan dengan ulkus kaki diabetikum. Faktor risiko tersebut diantaranya adalah jenis kelamin (laki-laki), lamanya riwayat penyakit diabetes pasien lebih dari 10 tahun, usia lanjut, indeks massa tubuh yang meningkat, dan komorbiditas lainnya. Peningkatan HbA1C, deformitas kaki, peningkatan tekanan tinggi pada plantar, infeksi, dan kebiasaan perawatan kaki yang tidak tepat (Reardon et al., 2020). Salah satu parameter dalam menentukan efek penyembuhan luka ulkus diabetikum adalah kadar fibrinogen.

Fibrinogen merupakan protein plasma kunci yang berperan dalam proses hemostasis dan trombosis. Fibrinogen berfungsi sebagai komponen struktural utama bekuan darah, berperan penting dalam pembentukan, pertumbuhan, dan stabilisasi gumpalan darah. Kekurangan fibrinogen secara signifikan meningkatkan risiko perdarahan. Sebaliknya, peningkatan kadar fibrinogen telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk terjadinya trombosis baik vena maupun arteri (Pieters & Wolberg, 2019). Telah diketahui bahwa protein fase akut, fibrinogen, menunjukkan peningkatan kadar pada pasien dengan penyakit kaki diabetik. Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan korelasi antara kadar fibrinogen yang tinggi dengan keberadaan ulkus diabetikum, namun belum ada penelitian yang mengkaji nilai prognostik fibrinogen dalam memprediksi perkembangan penyakit pada pasien kaki diabetik (Li et al., 2016). Pengobatan secara tradisional merupakan salah satu pengobatan alternatif. Salah satu tanaman yang berpotensi dalam efek

penyembuhan ulkus diabetikum yaitu Pare Belut (*Trichosanthes cucumerina*). Pare belut memiliki kandungan alkaloid, tanin, fenolat, flavonoid, dan terpenoid yang berfungsi sebagai antioksidan, antibakteri dan antifungi (Dai et al., 2023).

Berdasarkan referensi yang tercantum tersebut, penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh terapi ekstrak methanol pare belut (*Trichosanthes cucumerina*) pada permodelan tikus ulkus diabetikum terhadap luas luka ulkus diabetikum dan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah terapi.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan design eksperimen murni (*True Experimental Design*) di laboratorium secara *in vivo* menggunakan rancangan *Pre Test and Post Test Control Group Design*. Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tikus (*Rattus norvegicus*) jantan sebanyak 5 ekor untuk tiap perlakuan.

Proses Ekstraksi Pare Belut (*Trichosanthes cucumerina*)

Ekstraksi diperoleh melalui proses maserasi. Buah pare belut sebanyak 50 kg dipisahkan dari bijinya, dipotong tipis-tipis kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 50°C selama ± 72 jam. Selanjutnya, daging buah pare belut yang sudah kering digiling sampai berbentuk serbuk dengan ukuran 40 mesh, dan diperoleh serbuk simplisia. Serbuk simplisia buah pare diekstraksi menggunakan pelarut metanol. Filtrat yang diperoleh diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* pada suhu 40°C dan kecepatan putar 4 RPM.

Perlakuan Hewan Coba

Perlakuan dimulai dengan adaptasi dan aklimatisasi yang membagi 5 kelompok perlakuan yang terdiri atas 3 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol yaitu kontrol negatif, pemberian dosis 125 mg/Kg BB, 250 mg/Kg BB, 500 mg/Kg BB, dan kontrol positif (Metformin dan Amoxicilin). Sebelum tikus diinduksi, diambil darah dari bagian ekor dan diperiksa kadar glukosa darah lalu semua tikus diinduksi dengan Aloksan dengan dosis 150 mg/KgBB selama 96 jam hingga dinyatakan diabetes melitus. Setelah dinyatakan hiperglikemik, tikus tersebut dilakukan insisi pada bagian paha sepanjang 2 cm dan diinokulasikan isolat bakteri *Staphylococcus aureus* sehingga terbentuk ulkus diabetikum dalam waktu 2 hari.

Pemberian ekstrak Methanol diberikan selama 14 hari dan dibagi menjadi 3 dosis pemberian yaitu dengan volume pemberian 1 mL dengan konsentrasi ekstrak

methanol pare belut 125mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB. Setelah itu, luas area ulkus diukur setiap 3 hari sekali dan kadar glukosa diukur setiap minggu sekali. Kemudian, darah tikus di ambil dari sinus orbitalis dan dimasukkan ke tabung sitrat dan disentrifuse dengan kecepatan 3500 RPM. Plasma sitrat yang diperoleh kemudian diuji kadar fibrinogennya.

Pemeriksaan Fibrinogen

Pemeriksaan fibrinogen dilakukan dengan alat *Coagulation Analyzer* semi-otomatis MD Pacific TS6000. Dilakukan pengencerkan reagen plasma referensi fibrinogen dengan menggunakan 1 mL aquades, dan mengencerkan reagen "FIB" dengan 2 mL akuades. Kemudian, letakkan kuvet pada posisi *pre-warming sample*, tambahkan 20 μ L sampel atau kontrol dan 180 μ L reagen Imidazole Buffered Saline (IBS) ke dalam kuvet, lalu inkubasi selama 3 menit pada posisi *pre-warming sample*. Setelah itu, pindahkan kuvet ke saluran uji dan tambahkan satu bola magnet ke dalam kuvet, lalu tambahkan 100 mikroliter reagen FIB menggunakan mikropipet yang terhubung ke alat.

HASIL

Berdasarkan hasil pengukuran luas luka pada hari ke 3 hingga hari ke 15 terapi mengalami penurunan terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pengukuran Luas Luka

Kelompok Perlakuan	Kontrol(+)	Kontrol(-)	Group I (125 mg/KgBB)	Group II (250 mg/KgBB)	Group III (500 mg/KgBB)	P-Value
Hari ke-3	19,84 \pm 0,257	19,4 \pm 0,091	17,76 \pm 0,03	16,4 \pm 0,082	15,8 \pm 0,115	0.000
Luas Luka (mm)						
Hari ke-6	14,50 \pm 0,169	16,82 \pm 0,194	13,56 \pm 0,127	11,56 \pm 0,256	12,7 \pm 0,246	0.000
Hari ke-9	11,76 \pm 0,129	14,86 \pm 0,201	8,4 \pm 0,341	7,8 \pm 0,256	8,8 \pm 0,182	0.002
Hari ke-12	9,52 \pm 0,103	11,22 \pm 0,146	4,4 \pm 0,433	3,8 \pm 0,319	2,98 \pm 0,116	0.001

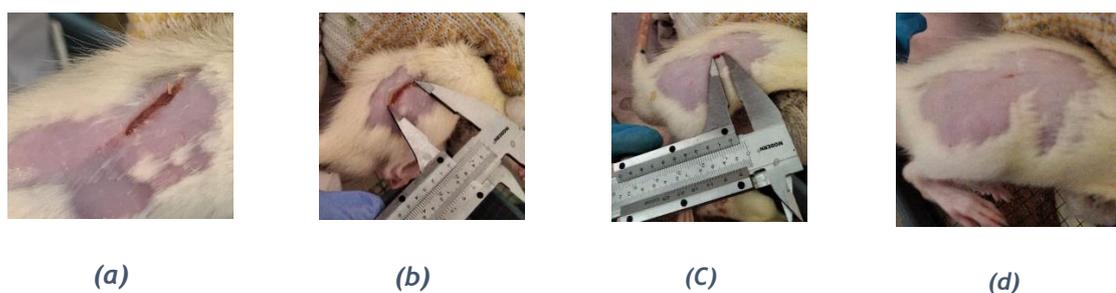
Kelompok Perlakuan	Kontrol(+)	Kontrol(-)	Group I (125 mg/KgBB)	Group II (250 mg/KgBB)	Group III (500 mg/KgBB)	P-Value
Hari ke-15	6,2±0,192	7,68±0,126	1,6±0,26	0,07±0,097	0±0	0.000

Hasil pemeriksaan Fibrinogen sebelum dan sesudah terapi juga menunjukkan penurunan kadar fibrinogen. Hasil analisis statistik menggunakan Uji *Anova One-Way* menunjukkan bahwa terdapat hasil penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) pada hasil pengukuran luas luka hari ke 3 hingga hari ke 15 terapi dan pengukuran kadar Fibrinogen pada sebelum dan sesudah terapi. Terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Fibrinogen Sebelum dan Setelah Terapi

Kelompok Perlakuan	Kontrol(+)	Kontrol(-)	Group I (125 mg/KGBB)	Group II (250 mg/KGBB)	Group III (500 mg/KGBB)	P-Value
Fibrinogen Pre (mg/dL)	526±87,77	436,2±88,56	472,6±102,57	543,2±37,29	508,6±56,14	0,000
Post	769,2±148,52	210±64,16	311±54,85	280,4±69,3	221±78,29	

Berdasarkan hasil observasi, rata-rata luka menutup sempurna terjadi di hari ke 9 hingga 12 seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Luas Luka Tikus Ulkus Diabetikum (a) Luas luka hari ke 3 (b) Luas luka hari ke 6. (c) Luas luka hari ke 9 (d) Luas luka hari ke 12

Poliferasi jaringan luka sudah mulai tampak di hari ke 3 hingga ke 6 perlakuan. Sebelumnya pada hari ke 1 dan 2, masih nampak luka yang memerah serta bernanah. Hal ini mungkin disebabkan oleh sifat anti-inflamasi, sehingga mendorong terjadinya penyembuhan luka.

DISKUSI

Uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov Test* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal ($P > 0,05$). Kemudian, Uji Homogenitas menunjukkan bahwa data berasal dari variasi yang sama ($P > 0,05$). Analisis statistik deskriptif dengan menggunakan *ANOVA-One Way Test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Nilai p yang diperoleh sebesar 0,00 yang menunjukkan bahwa perbedaan rerata kadar Fibrinogen antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol signifikan secara statistik ($P < 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Trichosanthes cucumerina* pada dosis yang diujikan dapat mempengaruhi kadar Fibrinogen secara signifikan. Temuan ini memberikan bukti awal tentang efektivitas terapeutik ekstrak *Trichosanthes cucumerina* dalam menurunkan kadar Fibrinogen, yang merupakan salah satu indikator peradangan dan proliferasi sel.

Tabel 1 menyajikan data tentang efek terapeutik pada tiga kelompok perlakuan dengan dosis yang berbeda, serta dua kelompok kontrol. Nilai yang disajikan meliputi luas luka dari hari ke 3 hingga hari ke 15 untuk masing-masing kelompok. Pada hari ke 3 perlakuan rerata luas luka terendah di tunjukan pada kelompok perlakuan 500 mg/KgBB sebesar $15,8 \pm 0,115$ mm. Pada hari ke 6 dan 9, perlakuan rerata luas luka terendah di tunjukan oleh kelompok perlakuan 250 mg/KgBB yaitu $11,56 \pm 0,256$ mm dan $7,8 \pm 0,256$ mm. Penurunan rerata luas luka terendah pada hari ke 12 dan 15 terdapat pada kelompok perlakuan 500 mg/KgBB yaitu $2,98 \pm 0,116$ mm dan $0,00 \pm 0,00$ mm. Hal ini menunjukan bahwa perlakuan 500 mg/KgBB memiliki pengurangan luas luka paling signifikan.

Tabel 2 menyajikan data tentang efek terapeutik pada tiga kelompok perlakuan dengan dosis yang berbeda, serta dua kelompok kontrol. Nilai yang disajikan meliputi nilai Pra-Terapi dan Pasca-Terapi untuk masing-masing kelompok. Pada nilai Pra-Terapi, terjadi peningkatan seiring dengan meningkatnya dosis terapi. Kelompok dengan dosis 250 mg/KgBB memiliki nilai Pra-Terapi tertinggi, yaitu $472,6 \pm 102,57$ mg/dL. Sementara itu, kelompok dengan dosis tertinggi, 500mg/KgBB, memiliki nilai Pasca-Terapi terendah yaitu $221 \pm 78,29$ mg/dL. Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis terapi berdampak pada penurunan nilai parameter sebelum dan sesudah perlakuan diberikan.

Pola yang sama juga terlihat pada nilai Pasca Terapi yang memperkuat indikasi bahwa peningkatan dosis terapi memberikan pengaruh yang signifikan terhadap parameter yang diukur setelah perlakuan diberikan. Kelompok kontrol menunjukkan nilai pre dan pasca terapi yang relatif stabil dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Hal ini mengindikasikan bahwa faktor lain di luar intervensi mungkin tidak berpengaruh besar terhadap parameter yang diukur. Nilai *P Value* pada akhir tabel juga menunjukkan signifikansi statistik yang kuat dari hasil penelitian ini, sehingga temuan ini dapat dianggap reliabel dan valid. *P Value* pada akhir tabel juga menunjukkan signifikansi statistik yang kuat dari hasil penelitian ini, sehingga temuan ini dapat dianggap reliabel dan valid.

Efek penyembuhan luka yang diperoleh dari *Trichosanthes cucumerina* disebabkan oleh kemampuannya untuk meningkatkan proliferasi sel dan aktivitas fibroblast, yang penting dalam pembentukan jaringan baru, serta merangsang sintesis kolagen yang memperkuat jaringan kulit baru. Selain itu, sifat anti-inflamasi dan antimikroba dari tanaman ini turut berperan dalam mempercepat penutupan luka dan mencegah infeksi, yang mendukung penyembuhan optimal. Ini mencerminkan temuan Edibamode et al., (2014) yaitu konsentrasi ekstrak yang lebih tinggi menunjukkan efek terapeutik yang lebih baik dalam penyembuhan luka. Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa *Trichosanthes cucumerina* memiliki potensi besar dalam terapi penyembuhan luka, terutama pada dosis yang lebih tinggi, seperti yang ditunjukkan dalam kedua penelitian (Edibamode et al., 2014).

Pengaruh ekstrak metanol *Trichosanthes cucumerina* terhadap fibrinogen menunjukkan bahwa berpengaruh terhadap kadar fibrinogen dan glukosa. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Wicaksono & Purwandhono, 2014) mengenai pengaruh *Trichosanthes cucumerina* dalam menurunkan gula darah pada hewan coba. Selain itu, *Trichosanthes cucumerina* memiliki komponen yang menyerupai sulfonilurea (obat anti diabetes dan banyak digunakan). Fitokimia seperti, karbohidrat, alkaloid, steroid, saponin, flavonoid dan tanin terdeteksi dari tanaman obat, *T. cucumerina*. Ekstrak metanol menunjukkan jumlah fitokimia yang lebih besar daripada ekstrak etil asetat, aseton dan air. Metabolit sekunder berguna dalam pertumbuhan sel, pembentukan dan penggantian tubuh. Mereka juga berfungsi sebagai stimulan imunologi, antibakteri, agen anti-

inflamasi, antivirus dan aktivitas detoksifikasi. Tanin yang berasal dari tanaman menunjukkan berbagai sifat antibakteri (Devanathadesikan et al., 2020).

KESIMPULAN

Berdasarkan data yang disajikan, penelitian ini menunjukkan hubungan dosis-respons yang jelas antara terapi yang diberikan dan parameter yang diukur, baik pada nilai sebelum dan sesudah. Semakin tinggi dosis terapi, semakin besar efek yang ditunjukkan, dengan nilai tertinggi pada kelompok dosis tertinggi (500mg/KgBB). Pengaruh ekstrak metanol *Trichosanthes cucumerina* terhadap kadar fibrinogen dan luas luka pada model ulkus diabetikum didapatkan penurunan kadar fibrinogen yang signifikan sebelum dan sesudah perlakuan. Ekstrak yang paling banyak menurunkan kadar fibrinogen adalah kelompok 3 dengan ekstrak 500 mg/KgBB. Sejalan dengan pengurangan luas luka, kelompok 3 memiliki signifikansi tertinggi dalam penyembuhan luas luka.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat UNISA Yogyakarta dan Riset Muhammadiyah (RISETMU) tahun 2024 yang telah mendanai penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan

REFERENSI

- Dai, S., Wang, C., Zhao, X., Ma, C., Fu, K., Liu, Y., & Peng, C. (2023). Cucurbitacin B: A review of its pharmacology , toxicity , and pharmacokinetics. *Pharmacological Research Journal*, 187(November 2022), 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106587>
- Devanathadesikan, V., Vijayaraghavan, P., Kim, Y., Kim, H., Al-ghamdi, A. A., Elshikh, M. S., Al-dosary, M. A., & Alsubaie, Q. D. (2020). Saudi Journal of Biological Sciences In vitro antioxidant and cytotoxic activities of polyherbal extracts from *Vetiveria zizanioides* , *Trichosanthes cucumerina* , and *Mollugo cerviana* on HeLa and MCF-7 cell lines. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(6), 1475-1481. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.005>

- Edibamode, E. I., Olotu, E. J., Allison, T. A., Otobo, E. O., & Harcourt, P. (2014). Effect of 28 % Concentration of *Trichosanthes cucumerina* Linn . (Snake Tomato) Seed on Wound Healing Using Male Wistar Rats. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS)*, 2(2), 804-811. <https://doi.org/10.36347/sjams.2014.v02i02.067>
- Li, X. H., Guan, L. Y., Lin, H. Y., Wang, S. H., Cao, Y. Q., Jiang, X. Y., & Wang, Y. B. (2016). Fibrinogen : A Marker in Predicting Diabetic Foot Ulcer Severity. *Journal OfDiabetes Research*, 2016(1), 1-5.
- Okotorina, R., Wahyuni, A., & Harahap, E. Y. (2019). Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Pencegahan Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Mellitus. *Real in Nursing Journal*, 2(3), 108-117.
- Perez-favila, A., Martinez-fierro, M. L., Rodriguez-lazalde, J. G., Mollinedo-montano, F. E., Rodriguez-sanchez, I. P., & Castañeda-miranda, R. (2019). Current Therapeutic Strategies in Diabetic Foot Ulcers. *Medicina*, 55(714), 1-21.
- Pieters, M., & Wolberg, A. S. (2019). Fibrinogen and fibrin: An illustrated review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 161-172. <https://doi.org/10.1002/rth2.12191>
- Reardon, R., Simring, D., Kim, B., Mortensen, J., Williams, D., & Leslie, A. (2020). The diabetic foot ulcer. *Australian Journal of General Practice*, 49(5), 250-255.
- Wicaksono, B., & Purwandhono, A. (2014). Efek Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia*) dan Metformin terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar yang Diinduksi Aloksan : Perbandingan Terapi Kombinasi dan Terapi Tunggal (Effect of Bitter Melon Fruit (*Momordica charantia*) Extract and Metformin t. *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*.