

Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ikut Lutung (*Acalypha hispida* Burm.f.) untuk Penyembuhan Ulkus Diabetik Secara In Vivo

In vivo Effectiveness of Ethanol Extract Gel of Ikut Lutung (*Acalypha hispida* Burm.f.) Leaf for Diabetic Ulcers Healing

Kadek Yunita Liyani^{a)*}, Ni Pande Kadek Sinta Dewi^{a)}, Dewa Ayu Trisna Damayanti^{a)}, I Dewa Made Siwananda^{a)}, Kadek Indra Aryani^{a)}, Ketut Widyani Astuti^{a)}

^{a)}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

Article info:

Received Date : 18/10/2023

Revised Date : 21/02/2024

Accepted Date : 04/03/2024

Keywords:

Acalypha hispida Leaf

Gel

Ethanol Extract

Diabetic Ulcers

Corresponding Authors*:

Kadek Yunita Liyani

Prodi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas

Udayana, Jl. Raya Kampus Unud Bali

e-mail: yunitaliyani020@student.unud.ac.id

Abstrak

Ulkus diabetik adalah luka dengan ketebalan penuh yang merusak jaringan akibat komplikasi diabetes. Riset ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan konsentrasi optimal ekstrak etanol daun ikut lutung pada sediaan gel untuk penyembuhan ulkus diabetik. Riset ini bersifat eksperimental melalui pengamatan diameter, eritema, edema, dan keropeng pada luka diabetes tikus pasca diberikan gel ekstrak etanol daun ikut lutung dengan variasi konsentrasi 10% (KG1), 20% (KG2), dan 30% (KG3). Kelompok kontrol positif (KP) diberikan povidon iodine 10% dan kelompok kontrol negatif (KN) hanya diberikan plasebo. Analisis data dilakukan menggunakan program SPSS 29. Hasil pengamatan diameter menunjukkan KG1, KG2, dan KG3 memberikan penurunan nilai diameter yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) terhadap KN dengan nilai diameter yang paling kecil pada KG3. Pengamatan eritema menunjukkan KG3 dan KG2 memberikan pengurangan tanda eritema yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) terhadap KN. Pengamatan edema menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pengurangan tanda edema pada setiap kelompok. Selain itu, pengamatan keropeng menunjukkan pada hari pertama terbentuk keropeng pada seluruh kelompok. Dengan demikian, gel ekstrak etanol daun ikut lutung konsentrasi 10%, 20%, dan 30% memiliki efektivitas terhadap proses penyembuhan ulkus diabetik. Gel ekstrak etanol daun ikut lutung dengan konsentrasi 30% memberikan hasil terbaik dalam menurunkan diameter dan eritema pada ulkus diabetik.

Abstract

Diabetic ulcers are full-thickness wounds that damage tissues due to complications of diabetes. This research aims to determine the effectiveness and optimal concentration of ethanol extract of ikut lutung leaves in gel preparation for diabetic ulcer healing. This research is experimental through observations of diameter, erythema, edema, and scab on diabetic rat wounds after being given a gel of ethanol extract of ikut lutung leaves with a concentration variation of 10% (KG1), 20% (KG2), and 30% (KG3). The positive control group (KP) was given povidone iodine 10% and the negative control group (KN) was only given placebo. Data analysis was performed using the SPSS 29 program. The results of diameter observations showed that KG1, KG2, and KG3 gave a decrease in diameter values that were significantly different ($p < 0.05$) from KN with the smallest diameter value in KG3. Erythema observations showed KG3 and KG2 gave a reduction in erythema signs that were significantly different ($p < 0.05$) to KN. Edema observations showed no significant difference in the reduction of edema signs in each group. In addition, scab observation showed that

on the first day scabs were formed in all groups. Thus, the gel of ethanol extract of ikat lutung leaves at concentrations of 10%, 20%, and 30% has effectiveness on the healing process of diabetic ulcers. The ethanol extract gel of ikat lutung leaves with a concentration of 30% gives the best results in reducing the diameter and erythema of diabetic ulcers.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan ketidak-mampuan jaringan sensitif insulin untuk merespons insulin akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Galicia-Garcia *et al.*, 2020). International Diabetes Federation melaporkan terdapat 463 juta kasus diabetes melitus pada tahun 2019 dan akan meningkat menjadi 578 juta jiwa pada tahun 2030. Diabetes melitus sering disebut sebagai "silent killer" karena penyakit ini bisa berkembang tanpa gejala yang jelas pada awalnya dan dapat menghasilkan berbagai masalah kesehatan yang serius tanpa disadari oleh penderita. Salah satu masalah kesehatan yang paling sering terjadi pada pasien diabetes melitus adalah ulkus diabetik (Saputra *et al.*, 2023).

Ulkus diabetik adalah luka dengan ketebalan penuh yang merusak jaringan dalam berhubungan dengan kelainan neurologis pada pasien diabetes (Matos *et al.*, 2018). Ulkus diabetes mengalami fase inflamasi yang lebih panjang daripada luka normal akibat tingginya kadar glukosa dalam darah, sehingga mengakibatkan perlambatan dalam proses penyembuhan (Sihotang *et al.*, 2019; Chandra *et al.*, 2022) Ulkus diabetik yang tidak mendapatkan pengobatan dan perawatan dapat menyebabkan berbagai komplikasi hingga kecacatan fungsional pada penderitanya. Perawatan ulkus diabetik memerlukan *dressing* yang tepat dan terapi topikal untuk mengurangi infeksi bakteri pada luka, sehingga penggunaan antibiotik menjadi salah satu perawatan holistik ulkus diabetik (Ayundini and Adi, 2014).

Di Indonesia telah tercatat kejadian resistensi antibiotik mencapai 130 ribu kasus per tahunnya. Resistensi antibiotik terjadi akibat penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan bakteri menjadi tidak sensitif kembali terhadap antibiotik (Saputri *et al.*, 2022). Oleh karena itu, agen topikal terutama yang berasal dari bahan alami atau herbal perlu dikembangkan untuk menciptakan opsi terapi alternatif penyembuhan ulkus diabetik yang optimal.

Tanaman ikat lutung (*Acalypha hispida* Burm.f.) merupakan salah satu tanaman obat yang berpotensi menjadi bahan obat alternatif untuk pengobatan ulkus diabetik. Analisis fitokimia ikat lutung menunjukkan bahwa daun ikat lutung mengandung senyawa kimia flavonoid, tanin,

saponin, dan triterpenoid (Moningka *et al.*, 2015; Bay, Hermanu, & Sinansari, 2020). Menurut riset (Sumintarti and Juliana, 2020) dinyatakan bahwa kandungan senyawa kimia yang terdapat dalam daun ikat lutung memiliki aktivitas sebagai anti-jamur, antibakteri, antiinflamasi, dan antioksidan sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Dengan mempertimbangkan aktivitas senyawa kimia daun ikat lutung terhadap penyembuhan luka, perlu dilakukan pengembangan terkait sediaan untuk memudahkan dan meningkatkan efektivitas penggunaannya. Salah satu sediaan topikal yang banyak memberikan keuntungan dalam peng-aplikasiannya adalah sediaan berbentuk gel.

Gel merupakan sistem semipadat terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (Kemenkes RI, 2020). Sediaan gel memiliki keuntungan berupa mudah merata jika dioleskan pada kulit, memberi sensasi dingin, memiliki penyerapan yang baik, dan tidak menimbulkan bekas. Selain itu, sediaan gel juga memiliki viskositas dan daya lekat yang tinggi sehingga dapat bertahan lebih lama pada permukaan kulit (Rosida *et al.*, 2018). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan riset terhadap efektivitas gel ekstrak etanol daun ikat lutung untuk penyembuhan ulkus diabetik.

METODE

Alat

Alat-alat yang digunakan pada riset ini adalah oven (Binder), mesin penyerbuk, toples kaca, corong pisah (IWAKI), kertas saring (Whatman), alat *rotary vacuum evaporation* (EYELA-OSB-2100), *magnetic stirrer* (Corning PC-420D), *overhead stirrer* (IKA® RW 20 Digital), timbangan analitik (RADWAG AS 220.R2), pH meter (Lutron PH-220S), viskometer Brookfield (LVDVE-RVDVE), krus silikat, tanur (WiseTherm), *hotplate* (Cimarec+), lampu UV (CAMAG UV Cabinet), desikator, tabung reaksi (PYREX® IWAKI), gelas objek, beban, kaca preparat, cawan Petri, botol timbang (PYREX®), jangka sorong, silet (Gillette GOAL), *punch biopsy*, gunting bedah, jarum suntik 1 cc (Onemed), kandang hewan uji, glukometer (NESCO® MultiCheck), strip glukosa (NESCO® MultiCheck), kapas pembalut (Onemed), perban luka (Onemed), dan alat gelas (PYREX® IWAKI).

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada riset ini adalah daun ikat lutung, etanol teknis 96%,

aloksan, Na-CMC, gliserin, propilenglikol, metilparaben, propilparaben, akuades, povidon iodine, ketamin, xylazine, NaCl 0,9%, asam klorida LP encer, kloroform, asam borat, serbuk halus asam oksalat, eter, pereaksi Dragendorff, pereaksi Mayer, asam asetat anhidrat, asam sulfat pekat, besi (III) klorida, dan AgNO₃.

Hewan yang digunakan pada riset ini adalah tikus wistar jantan dari Laboratorium 'Bio Mice dan Rat' dengan usia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram sebanyak 25 ekor.

Determinasi Tanaman

Daun ikut lutung (*Acalypha hispida* Burm.f.) yang didapatkan di daerah Bali dilakukan determinasi tanaman terlebih dahulu di UPT. Materia Medika batu.

Pengajuan Ethical Clearance

Pengajuan *Ethical Clearance* pada penelitian ini dilakukan pada Komite Etik Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana.

Penyiapan Sampel

Daun seberat 10 kg disortasi basah, dicuci dengan air mengalir, dirajang, dan ditiriskan. Kemudian, daun dilayukan selama 3 hari dalam ruang *hybrid*. Daun yang telah layu dikeringkan dengan oven pada suhu 65°C selama 150 menit dan kemudian diserbukkan.

Karakterisasi Simplisia

Karakterisasi simplisia dilakukan berdasarkan pedoman Farmakope Herbal Indonesia (2017), yakni meliputi:

- Organoleptik: seluruh simplisia diamati bentuk, warna, dan bau.
- Susut pengeringan: 10 g serbuk simplisia ditimbang lalu dimasukkan ke dalam wadah yang sudah ditimbang. Serbuk dikeringkan pada suhu 105°C selama 5 jam, lalu ditimbang. Pengeringan terus dilakukan hingga didapatkan bobot konstan (tidak lebih 0,25%) antara dua penimbangan.
- Kadar abu total: 2 g serbuk simplisia ditimbang lalu dimasukkan ke dalam krus silikat yang telah dipijar dan ditimbang. Krus dipijarkan pada suhu 800±25°C hingga didapatkan bobot konstan.
- Kadar abu tidak larut asam: Abu yang diperoleh dari penetapan kadar abu total dididihkan dengan 25 mL asam klorida LP encer selama 5 menit. Bagian yang tidak larut dengan asam disaring menggunakan kertas saring bebas abu, lalu dibilas dengan air panas. Kertas saring dan bagian yang tidak tersaring dipijarkan dalam krus pada suhu 800±25°C hingga didapatkan bobot konstan.

Ekstraksi

Serbuk simplisia daun ikut lutung 2 kg dimaserasi dalam 10 L etanol 96% selama 72 jam. Setelah disaring, dilakukan remaserasi. Maserat diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator* pada suhu 50°C selama 1 jam. Apabila ekstrak masih terlihat berair dan tercium aroma etanol, maka ekstrak diuapkan kembali dengan oven pada suhu 50°C hingga bobot konstan.

Karakterisasi Ekstrak

Karakterisasi ekstrak dilakukan berdasarkan pedoman Farmakope Herbal Indonesia (2017), meliputi:

- Organoleptik: seluruh ekstrak diamati bentuk, warna, dan bau.
- Kadar air: 2 g serbuk simplisia ditimbang lalu dimasukkan ke dalam wadah yang sudah ditimbang. Serbuk dikeringkan pada suhu 105°C selama 5 jam, lalu ditimbang. Pengeringan terus dilakukan hingga didapatkan bobot konstan (tidak lebih 0,25%) antara dua penimbangan.
- Kadar abu total: 2 g ekstrak ditimbang lalu dimasukkan ke dalam krus silikat yang telah dipijar dan ditimbang. Krus dipijarkan pada suhu 800±25°C hingga diperoleh bobot konstan.
- Kadar abu tidak larut asam: Abu yang diperoleh dari penetapan kadar abu total dididihkan dengan 25 mL asam klorida LP encer selama 5 menit. Bagian yang tidak larut dengan asam disaring menggunakan kertas saring bebas abu, lalu dibilas dengan air panas. Kertas saring dan bagian yang tidak tersaring dipijarkan dalam krus pada suhu 800±25°C hingga mendapatkan bobot konstan.

Skrining Fitokimia Ekstrak

Sebanyak 10 mg ekstrak etanol daun ikut lutung terlebih dahulu dilarutkan dalam 10 mL metanol, kemudian disaring dengan kertas saring. Filtrat yang diperoleh selanjutnya dilakukan skrining fitokimia.

- Flavonoid: 1 mL ekstrak dibasahkan dengan aseton pekat, ditambahkan sedikit serbuk halus asam borat dan serbuk halus asam oksalat, larutan lalu dipanaskan di atas penangas air dan dihindari pemanasan berlebih. Larutan hasil pemanasan kemudian ditambah dengan 10 mL eter pekat dan diamati dengan sinar UV 366 nm. Larutan berfluoresensi kuning intensif menunjukkan adanya flavonoid (Imran *et al.*, 2023).
- Alkaloid: 2 mL larutan A diuapkan dengan cawan penguap di atas penangas air hingga diperoleh residu, lalu dilarutkan dengan 5 mL asam klorida 2 N. Larutan dibagi ke dalam 3 tabung reaksi, tabung pertama sebagai blanko, tabung kedua ditambahkan 3 tetes pereaksi Mayer, dan tabung ketiga ditambahkan 3 tetes

pereaksi Dragendorff. Terbentuknya endapan berwarna putih atau kuning pada tabung kedua dan endapan kuning pada tabung ketiga menunjukkan adanya alkaloid (Imran *et al.*, 2023).

- c. Triterpenoid dan steroid: 2 ml larutan uji diuapkan menggunakan cawan penguap di atas penganas air hingga diperoleh residu. Residu dilarutkan dengan 0,5 ml kloroform, larutan dipindahkan ke dalam tabung reaksi dan ditambahkan 0,5 ml asam asetat anhidrat dan 2 ml asam sulfat pekat melalui dinding tabung secara perlahan. Terbentuknya cincin kecoklatan atau violet pada perbatasan larutan menunjukkan adanya triterpenoid, sedangkan cincin biru kehijauan menunjukkan adanya steroid (Cahyani *et al.*, 2019)
- d. Saponin: 1 mL larutan uji ditambahkan 5 mL air panas dipanaskan kemudian dikocok kuat selama 10 detik hingga muncul busa. Larutan kemudian ditambahkan 1 tetes HCl 2N, adanya busa stabil dengan tinggi lebih dari 1 cm selama 10 menit menunjukkan adanya saponin (Mailuhu, Runtuwene and Koleangan, 2017).
- e. Tanin: 1 mL larutan A dimasukkan ke dalam

tabung reaksi, ditambahkan tiga tetes besi (III) klorida 1%. Terbentuknya warna hitam kehijauan menunjukkan adanya tanin (Mailuhu *et al.*, 2017).

Formulasi Sediaan Gel

Pembuatan gel dilakukan dengan menimbang terlebih dahulu seluruh bahan dalam formulasi (Tabel 1). Pembuatan gel ekstrak etanol daun ikut lutung dibagi menjadi 2 tahap yaitu bagian ekstrak dan bagian gel. Bagian ekstrak dibuat dengan mencampurkan metil paraben, propil paraben, dan propilen glikol ke dalam gelas kimia lalu diaduk menggunakan *overhead stirrer* dengan kecepatan 1000 rpm hingga homogen. Bagian gel dibuat dengan mencampurkan Na-CMC dan *aquadest* yang telah dipanaskan ke dalam gelas kimia kemudian diaduk dengan kecepatan 1000 rpm hingga Na-CMC seluruhnya mengembang, ditambahkan gliserin lalu diaduk kembali hingga homogen. Pada pembuatan gel ekstrak etanol daun ikut lutung, ditambahkan bagian ekstrak ke dalam bagian gel, lalu diaduk dengan *overhead stirrer* pada kecepatan 1000 rpm hingga homogen.

Tabel 1. Formulasi Gel

Bahan	Gel 10%	Gel 20%	Gel 30%	Plasebo
Ekstrak Etanol Daun Ikut Lutung (g)	10	20	30	-
Na-CMC (g)	3	3	3	3
Propilenglikol (g)	20	20	20	20
Gliserin (g)	10	10	10	10
Metilparaben (g)	0,18	0,18	0,18	0,18
Propilparaben (g)	0,02	0,02	0,02	0,02
Akuades (g)	ad 100 gram	ad 100 gram	ad 100 gram	ad 100 gram

Uji Evaluasi Sediaan Gel

- a. Uji organoleptik: seluruh sediaan gel dilakukan pemeriksaan organoleptik meliputi perubahan bau, warna, dan konsistensi (Rusli *et al.*, 2021).
- b. Uji homogenitas: 1 g sediaan gel dioleskan pada kaca objek, kemudian disapukan dengan kaca objek lainnya. Diamati ada atau tidaknya partikel atau butiran tidak larut pada gel. Syarat gel homogen ditandai dengan tidak ada butiran kasar (Rusli *et al.*, 2021).
- c. Uji pH: 50 mL sediaan gel dimasukkan ke dalam gelas beaker, diukur pH dari sediaan dengan pH meter yang sebelumnya telah dikalibrasi pada pH 4, 7, dan 10. Syarat pH sediaan topikal yang baik berada pada rentang 4,5-6,5. Apabila pH gel yang terbentuk di bawah rentang pH maka dapat disesuaikan dengan penambahan TEA, sedangkan jika pH berada di atas rentang pH maka disesuaikan dengan penambahan asam sitrat (Rosidah *et al.*, 2020).
- d. Uji viskositas: 50 mL gel dimasukkan ke dalam gelas kimia 50 mL, diukur viskositas gel menggunakan viskometer *Brookfield* dengan berbagai nomor spindle yaitu nomor

1, 2, 3 dan 4. Syarat viskositas sediaan gel yang baik berada pada rentang 3000-50.000 cps (Indriyani, Prasetyaningrum, & Adhani, 2023).

- e. Uji daya sebar: 0,5 g gel diletakkan di atas kaca yang berskala, kemudian bagian atasnya diberi kaca yang sama. Kaca diberi beban 50 g, 100 g, dan 150 g selama 1 – 2 menit. Diameter penyebaran diukur pada saat sediaan berhenti menyebar. Syarat sediaan topikal yang baik berada pada rentang 5-7 cm (Rusli *et al.*, 2021).
- f. Uji daya lekat: 0,5 g sediaan gel dioleskan di atas kaca objek yang telah ditentukan luasnya. Kemudian diletakkan kaca objek dengan berat beban 1 kg selama 5 menit. Kaca objek dipasang pada alat uji, beban dilepaskan seberat 80 g dan dicatat waktu hingga kedua kaca objek terlepas. Syarat uji daya lekat yaitu lebih dari 1 detik (Suhesti *et al.*, 2022)

Penyiapan Hewan Uji

Tikus diaklimatisasi selama 7 hari dalam kandang berisi 3 ekor tikus dengan sekam padi sebagai alas feses. Tikus yang telah diaklimatisasi dipuasakan selama 12 jam kemudian diinduksi

aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/KgBB secara intraperitoneal. Gula darah tikus diperiksa setelah 3 hari dengan menggunakan glukometer, darah diambil pada bagian ekor. Menurut WHO, tikus dinyatakan diabetes jika kadar gula darah puasa ≥ 200 mg/dL (Rahma *et al.*, 2017).

Pembuatan Luka

Hewan uji tikus diberikan anestesi ketamin dosis 40 mg/kgBB dan xylazine dosis 10 mg/kgBB secara intraperitoneal sebelum dilukai (Bhatia *et al.*, 2022). Tikus yang sudah tidak sadar dicukur rambut sekitar punggungnya, lalu dibersihkan menggunakan NaCl 0,9%. Luka dengan diameter 5 mm dan kedalaman 1 mm dibuat pada bagian punggung dengan menggunakan *punch biopsy* (Kintoko *et al.*, 2017).

Pengujian Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ikut Lutung

Tikus dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan, dengan masing-masing kelompok berisikan 5 tikus. Perlakuan pada masing-masing kelompok antara lain:

- Perlakuan kontrol gel 10% (KG1): luka dibersihkan dengan NaCl 0,9% dan diolesi 0,5 g gel ekstrak etanol daun ikut lutung 10% dua kali sehari selama 7 hari.
- Perlakuan kontrol gel 20% (KG2): luka dibersihkan dengan NaCl 0,9% dan diolesi 0,5 g gel ekstrak etanol daun ikut lutung 20% dua kali sehari selama 7 hari.
- Perlakuan kontrol gel 30% (KG3): luka

dibersihkan dengan NaCl 0,9% dan diolesi 0,5 g gel ekstrak etanol daun ikut lutung 30% dua kali sehari selama 7 hari.

- Perlakuan kontrol positif (KP): luka dibersihkan dengan NaCl 0,9% dan diolesi 0,5 g povidon iodine 10% dua kali sehari selama 7 hari.
- Perlakuan kontrol negatif (KN): luka dibersihkan dengan NaCl 0,9% dan diolesi 0,5 g plasebo dua kali sehari selama 7 hari.

Pengumpulan Data Pengamatan Luka

Pengamatan penyembuhan luka meliputi pengukuran diameter, eritema, edema, dan pengamatan terhadap terbentuk atau tidaknya keropeng selama perlakuan 7 hari. Pengamatan dilakukan terhadap seluruh kelompok (KG1, KG2, KG3, KP, dan KN) setiap hari selama 7 hari. Pengukuran diameter luka dilakukan dengan menggunakan jangka sorong. Pengamatan terhadap eritema dilakukan melalui pengamatan visual terhadap warna kemerahan pada luka. Pengamatan terhadap edema dilakukan melalui pengamatan visual terhadap bengkak pada luka. Penilaian pengamatan eritema dan edema dilakukan berdasarkan nilai skor (Tabel 2). Pengamatan keropeng dilakukan melalui pengamatan visual terhadap ada atau tidaknya keropeng dengan warna kuning – hitam (Wilantari *et al.*, 2019). Data keropeng yang diperoleh berupa jumlah hewan yang mengalami keropeng pada semua kelompok di setiap hari pengamatan.

Tabel 2. Skor Eritema dan Edema

Skor	Eritema	Edema
0	Tidak ada eritema	Tidak ada edema
1	Eritema sangat ringan (hampir tidak terlihat), tepi area tidak terdefinisi dengan baik	Edema sangat ringan (hampir tidak terlihat)
2	Eritema ringan (berwarna kemerahan pucat dan tepinya terdefinisi)	Edema ringan (ketebalan < 1 mm)
3	Eritema sedang hingga parah (terdefinisi dalam warna dan area dengan jelas)	Edema sedang (ketebalan \pm 1 mm)
4	Eritema parah (warna merah menyala hingga merah keunguan) dengan pembentukan <i>eschar</i> yang ringan (cedera pada kedalaman)	Edema parah (ketebalan > 1 mm)

(Doughty *et al.*, 2016)

Analisis Data

Data yang diperoleh berupa diameter, eritema, edema, dan keropeng luka tikus pada hari ke-0 hingga ke-7. Data diameter, eritema, dan edema dianalisis secara statistik menggunakan aplikasi SPSS 29 dengan uji normalitas metode *Saphiro Wilk* dan uji homogenitas metode *Levene*. Apabila data yang dihasilkan terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$), analisis dilakukan dengan metode parametrik *One Way ANOVA Post Hoc Tukey*. Namun, jika data yang dihasilkan tidak

terdistribusi normal dan homogen, maka analisis dilakukan menggunakan metode non parametrik *Kruskal Wallis*. Selanjutnya data dianalisis dengan metode *Mann Whitney* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan bermakna antara 2 kelompok. Perbedaan tiap kelompok perlakuan dinyatakan berbeda bermakna jika $p < 0,05$. Untuk melihat kelompok gel ekstrak yang memberikan penyembuhan luka terbaik dilakukan dengan metode *Duncan*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Determinasi Tanaman

Hasil determinasi tanaman oleh UPT. Materia Medika Batu menyatakan bahwa tanaman ikut lutung yang digunakan pada penelitian ini benar merupakan spesies *Acalypha hispida* Burm.f.

Karakterisasi Simplisia

Karakterisasi simplisia bertujuan untuk menjamin standar mutu, keamanan, serta kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam simplisia. Hasil karakterisasi simplisia (Tabel 3) menunjukkan simplisia sesuai dengan hasil

penelitian dari Bay, Hermanu, & Sinansari (2017) melalui parameter organoleptik, susut pengeringan, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam.

Karakterisasi Ekstrak

Karakterisasi ekstrak (Tabel 4) meliputi organoleptik, kadar air, kadar abu total, dan kadar abu tidak larut asam. Karakterisasi ekstrak memberikan gambaran awal tentang sifat fisik dan kimia ekstrak etanol daun ikut lutung serta dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut terkait identifikasi senyawa-senyawa spesifik dalam ekstrak dan potensi efek farmakologisnya.

Tabel 3. Hasil Uji Karakterisasi Simplisia Daun Ikut Lutung

Karakterisasi	Hasil	Syarat
Organoleptis	Serbuk, hijau, bau khas	Serbuk, hijau, bau khas
Susut pengeringan	7,19 ± 0,1%	<10%
Kadar abu total	10,25 ± 0,18%	<15,5%
Kadar abu tidak larut asam	1,51 ± 0,03%	<2,5%

Skrining Fitokimia Ekstrak

Skrining fitokimia dilakukan secara kualitatif sebagai uji pendahuluan yang dilakukan terhadap ekstrak etanol daun ikut lutung dengan tujuan untuk mengetahui adanya kandungan metabolit sekunder dengan menggunakan pereaksi warna (Saragih dan Arsita, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan, hasil uji (Tabel 5) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun ikut lutung positif mengandung senyawa flavonoid, triterpenoid, steroid, saponin, dan tanin, tetapi negatif tidak mengandung alkaloid.

Uji Evaluasi Sediaan Gel

Uji evaluasi sediaan gel merupakan suatu analisis untuk menilai karakteristik fisik, kimia, dan kinerja gel dalam formulasi. Pada penelitian ini uji evaluasi gel dilakukan untuk memastikan bahwa karakteristik fisik dari sediaan gel sudah memenuhi standar kualitas yang diinginkan. Uji

evaluasi gel penting dilakukan untuk memastikan gel dapat berfungsi dengan baik serta aman digunakan. Hasil uji evaluasi gel (Tabel 6) menunjukkan seluruh formula gel telah memenuhi syarat gel yang baik.

Pengujian Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ikut Lutung terhadap Ulkus Diabetes

Hasil pengamatan menunjukkan eritema ditemukan pada seluruh kelompok model luka pada hari ke-0 hingga ke-7 (Tabel 7). Tanda eritema pada kelompok yang diberikan gel ekstrak etanol daun ikut lutung konsentrasi 30% terlihat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Tanda edema ditemukan pada seluruh kelompok pada hari ke-0 hingga ke-6, namun pada hari ke-2 seluruh kelompok kontrol menunjukkan penurunan nilai edema. Sementara itu, pada pengamatan hari ke-1 mulai terbentuk keropeng pada seluruh kelompok kontrol.

Tabel 4. Hasil Uji Karakterisasi Ekstrak Daun Ikut Lutung

Karakterisasi	Hasil
Organoleptis	Kental, hijau, bau khas
Kadar air	6,14 ± 0,12%
Kadar abu total	4,15 ± 0,07%
Kadar abu tidak larut asam	0,60 ± 0,01%

Tabel 5. Hasil Uji Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Ikut lutung

Skrining	Pereaksi	Parameter	Hasil
Flavonoid	H ₃ BO ₃ + C ₂ H ₂ O ₄	Fluoresensi kuning intensif	+
Alkaloid:			
Tabung 2	Mayer	Endapan kuning	-
Tabung 3	Dragendorff	Endapan jingga	-
Triterpenoid	Liebermann-Burchard	Cincin kecoklatan	+
Steroid	Liebermann-Burchard	Cincin biru kehijauan	+
Saponin	Akuades+ HCl	Busa stabil	+
Tanin	FeCl ₃ 5%	Hitam kehijauan	+

Tabel 6. Hasil Uji Evaluasi Sediaan Gel

Uji Evaluasi	Formula			Plasebo	Syarat
	10%	20%	30%		
Organoleptis	Hijau tua, khas, semi solid	Hijau tua, khas, semi solid	Hijau tua, khas, semi solid	Tidak berwarna	Sesuai pemerian zat aktif
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
pH	5,02	5,04	5,04	5,77	4,5-6,5
Viskositas (cPs)	6700	7050	7360	8900	3000-50.000
Daya Sebar (cm)	5,5	5,4	5,1	5	5-7
Daya Lekat (detik)	1,42	2,20	5,74	5,80	>1

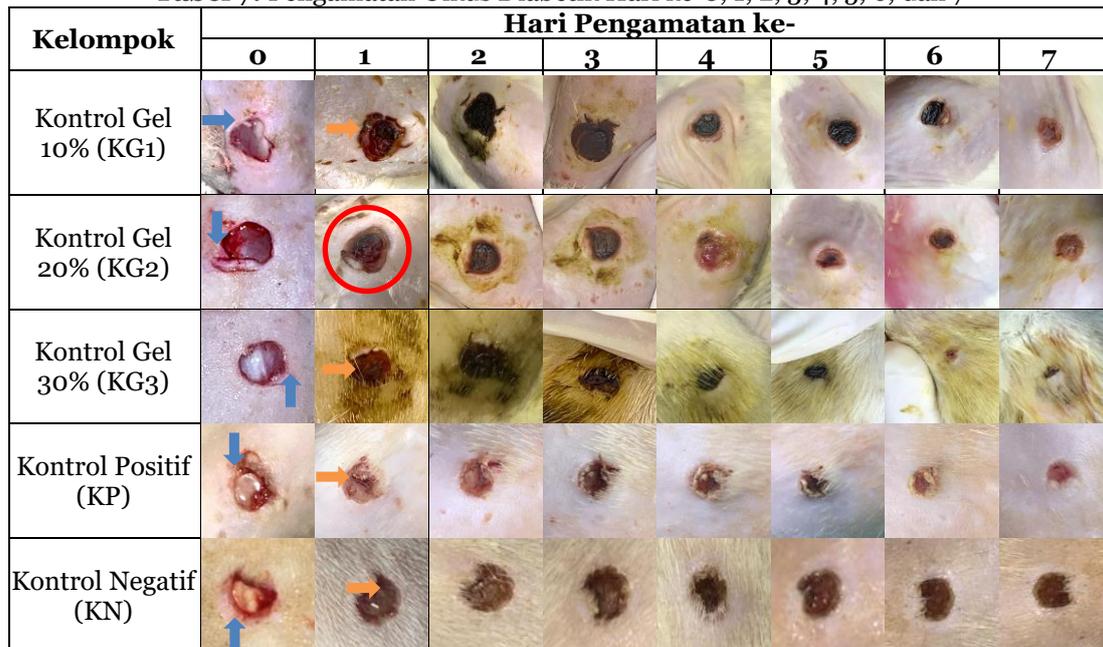
Pengamatan Diameter Luka

Hasil pengamatan diameter luka (Gambar 1; Tabel 8) menunjukkan terjadi penurunan ukuran diameter luka pada seluruh kelompok di hari ke-7 dengan penurunan ukuran luka paling besar berada pada KG3. Pemberian gel ekstrak etanol daun ikut lutung dengan konsentrasi 30% memberikan pengurangan diameter luka yang signifikan dengan kelompok negatif lebih awal yaitu pada hari ke-4 dibandingkan dengan konsentrasi 20% dan 10% yang baru menunjukkan pengurangan diameter signifikan pada hari ke-6. Hasil uji *Duncan* (Tabel 9) menunjukkan pada hari ke-7 kelompok yang diberi gel ekstrak etanol 30% memberikan pengurangan diameter luka yang paling baik dengan ukuran diameter luka yang paling kecil di antara seluruh kelompok. Hal ini dapat disebabkan karena semakin tinggi konsentrasi ekstrak pada gel, maka semakin tinggi pula kandungan yang berpotensi dalam penyembuhan luka, seperti flavonoid, tanin, dan saponin.

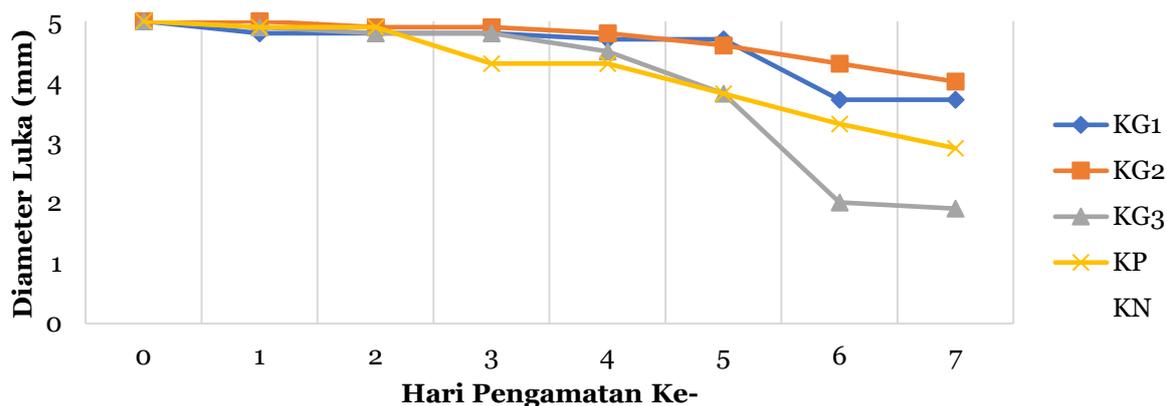
Kandungan flavonoid pada ekstrak etanol

daun ikut lutung diduga membantu dalam menurunkan nilai diameter luka melalui aktivitasnya dalam meningkatkan penyembuhan tanpa menghasilkan fibrosis dan pembentukan bekas luka yang berlebihan. Flavonoid berperan membatasi sekresi matriks ekstraseluler (ECM) dan mencegah deposisi jaringan ikat fibrosa yang berlebihan. Flavonoid juga mampu mampu memodifikasi adhesi dan migrasi fibroblas yang efektif serta melawan fibrosis jaringan parut (Mutailipu *et al.*, 2022). Sementara itu, tanin memiliki sifat sebagai astringen yang dapat menyusutkan pori-pori kulit, menghentikan eksudat dan pendarahan ringan, menutup luka, dan mencegah pendarahan yang biasanya muncul pada luka. Tanin juga berperan dalam migrasi dan proliferasi fibroblas untuk melakukan sintesis kolagen (Putri *et al.*, 2023). Selain itu, adanya kandungan saponin berperan dalam penyembuhan luka melalui mekanisme kerja peningkatan produksi kolagen dan mempercepat epitelisasi sel pada luka serta meningkatkan proliferasi sel endotel (Budiawan *et al.*, 2023).

Tabel 7. Pengamatan Ulkus Diabetik Hari ke-0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan 7



Keterangan:
 *) Tanda lingkaran merah menunjukkan edema
 *) Tanda panah jingga menunjukkan keropeng
 *) Tanda panah biru menunjukkan eritema



Gambar 1. Pengukuran Diameter Luka (mm) pada Uji Eektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ikut Lutung untuk Penyembuhan Ulkus Diabetik

Tabel 8. Hasil Pengukuran Diameter Luka (mm)

KLP	Hari Pengamatan ke-							
	0	1	2	3	4	5	6	7
KG1	5,0 ± 0,0	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,7 ± 0,2	4,7 ± 0,2 ^b	3,7 ± 0,1 ^{ab}	3,7 ± 0,2 ^{ab}
KG2	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1 ^b	4,2 ± 0,4 ^{ab}	4,0 ± 0,3 ^{ab}
KG3	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,5 ± 0,1 ^a	3,8 ± 0,6 ^a	2,0 ± 0,1 ^a	1,9 ± 0,1 ^a
KP	5,0 ± 0,0	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,1	4,3 ± 0,1 ^a	4,3 ± 0,1 ^a	3,8 ± 0,3 ^a	3,3 ± 0,6 ^a	2,9 ± 0,1 ^a
KN	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1

Ket: a: $p < 0,05$ terhadap KN; b: KG1 atau KG2 $p < 0,05$ terhadap KG3.

Tabel 9. Hasil Uji *Duncan* Pengukuran Diameter Luka

Kelompok	N	1	2	3	4	5
KG3	3	1,9000				
KP	3		2,9333			
KG1	3			3,6667		
KG2	4				4,0000	
KN	3					4,6333
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Pengamatan Eritema Luka

Tanda eritema merupakan tanda umum adanya respon inflamasi yang diberikan tubuh ketika mengalami luka. Dalam beberapa saat setelah cedera terjadi proses vasokonstriksi awal diikuti oleh vasodilatasi yang dimediasi oleh zat seperti histamin dan serotonin yang disekresi oleh sel *mast* (MCs). Hal ini menyebabkan pelebaran pembuluh darah dan peningkatan aliran darah menuju area luka, yang menentukan proses awal migrasi (diapedesis) elemen sel darah, seperti granulosit neutrofil pada awalnya, dan makrofag pada tahap berikutnya. Migrasi leukosit memungkinkan aktivitas fagositosis di tingkat lesi terhadap bakteri patogen dan sel yang rusak (Grandi *et al.*, 2022). Sebagai hasil reaksi tersebut, maka daerah radang menjadi kongesti yang menyebabkan jaringan berwarna merah dan panas (Wilantari *et al.*, 2019).

Fase inflamasi pada penyembuhan luka kulit yang normal terjadi pada hari ke-2 hingga ke-5 dan berkurang setelahnya (Landén *et al.*, 2016). Sedangkan pada kondisi luka dengan keadaan

diabetes (ulkus diabetik) akibat sel imun bawaan seperti neutrofil dan makrofag yang terus-menerus menyusup selama fase inflamasi dan berinteraksi dengan ekspresi kemokin yang tinggi, protein inflamasi makrofag-2 (MIP-2) dan protein kemotaktik monosit-1 (MCP-1), meningkatkan regulasi mediator inflamasi IL-1 β , TNF- α . Hal ini menghasilkan amplifikasi sinyal inflamasi secara terus-menerus sehingga fase inflamasi berlangsung hingga 13 hari atau lebih (Geng *et al.*, 2021).

Hasil pengamatan eritema (Gambar 2) menunjukkan bahwa kelompok yang diolesi gel ekstrak etanol dengan konsentrasi 20% dan 30% memiliki kemampuan penurunan eritema lebih cepat dibandingkan dengan kelompok yang diberi plasebo dan povidon iodine 10%. Selain itu, peningkatan konsentrasi ekstrak juga menunjukkan kemampuan penurunan eritema lebih cepat. Sementara itu, Tabel 10 menunjukkan bahwa kelompok yang diberi gel ekstrak 30% memiliki penurunan eritema yang signifikan dibanding kelompok plasebo dimulai pada hari ke-2. Pada

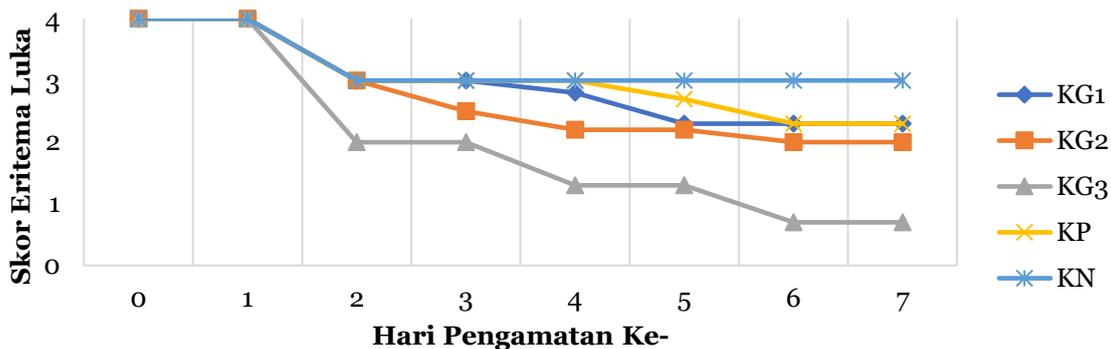
kelompok gel ekstrak 20% baru memiliki penurunan eritema yang signifikan dibanding kelompok plasebo pada hari ke-5, sedangkan kelompok yang diberi gel ekstrak 10% tidak memiliki penurunan eritema yang signifikan dibanding kelompok plasebo hingga hari ke-7. Hasil uji *Duncan* (Tabel 11) menunjukkan pada hari ke-7 gel ekstrak 30% memberikan penyembuhan eritema luka terbaik.

Penurunan eritema diduga karena adanya kandungan senyawa kimia flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan triterpenoid dalam ekstrak etanol daun ikut lutung yang berperan sebagai antibakteri, antiinflamasi, serta antioksidan yang berperan dalam mengurangi respon inflamasi luka. Flavonoid merupakan inhibitor kuat asam arakidonat, fosfolipase A₂, siklooksigenase, dan NOS sehingga dapat mengurangi produksi prostaglandin, leukotrien, dan NO yang merupakan zat inflamasi utama (García-Lafuente *et al.*, 2009). Flavonoid juga diketahui menghambat sintesis asam nukleat, metabolisme energi, fungsi membran sel, sintesis biofilm, dan patogenesis, sehingga melemahkan infeksi (Xie *et al.*, 2014). Saponin sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang mampu meredam superoksida melalui pembentukan intermediet hiperoksida sehingga mampu mencegah kerusakan biomolekuler oleh radikal bebas (Golmohammadi *et al.*, 2023). Tanin berfungsi sebagai antiinflamasi dengan mempercepat respon neutrofil dan makrofag serta menstimulasi pembentukan fagositosis dalam tubuh. Sebagai antibakteri tanin berfungsi merusak susunan komponen peptidoglikan dinding sel bakteri, sehingga susunan sel tidak utuh dan akan mengalami kematian (Meilina *et al.*,

2022). Selain itu, kandungan senyawa triterpenoid dan steroid yang juga terdapat dalam ekstrak etanol daun ikut lutung merupakan senyawa yang memiliki peranan sebagai antioksidan melalui mekanisme kerja menangkap/*scavenging* spesies reaktif, misalnya superoksida, dan mengkelat logam (Fe²⁺ dan Cu²⁺). Selain itu triterpenoid juga memiliki kemampuan menghambat peroksidasi lipida yang berperan dalam peradangan dan kerusakan sel (Hardiningtyas *et al.*, 2014).

Pengamatan Edema Luka

Tanda edema merupakan salah satu tanda utama terjadinya peradangan atau inflamasi. Dalam proses inflamasi, pembentukan edema dimediasi melalui respon histamin dan serotonin. Edema terjadi juga peningkatan eksudasi plasma di interstitium yang menyebabkan pembengkakan di area yang berbatasan dengan luka, yang pembentukannya berkontribusi pada asidosis lokal (Grandi *et al.*, 2022). Edema dapat menyebabkan terjadinya kondisi peradangan akut secara terus-menerus dan dapat menghambat penyembuhan luka dalam jangka waktu lama akibat kemampuan untuk menghilangkan metabolit dan sisa-sisa sel dibatasi oleh edema yang berlebihan di sekitar luka (Armstrong dan Nguyen, 2000). Selain itu, edema juga dapat mempengaruhi difusi oksigen dan nutrisi serta menyebabkan tidak seimbangannya kelembaban pada ulkus sehingga dapat mengganggu penyembuhan luka. Untuk mempercepat proses reepitelialisasi pada ulkus dibutuhkan keseimbangan kelembaban ulkus. Keseimbangan kelembaban ulkus meningkatkan proses autolisis dan granulasi (Sepalanita and Abbasiah, 2015).



Gambar 2. Pengukuran Eritema Luka pada Uji Eektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ikat Lutung untuk Penyembuhan Ulkus Diabetik

Tabel 10. Hasil Pengukuran Eritema Luka

KLP	Hari Pengamatan ke-							
	0	1	2	3	4	5	6	7
KG1	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0 ^b	3,0 ± 0,0 ^b	2,8 ± 0,5	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,6 ^b
KG2	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0 ^b	2,5 ± 0,6	2,2 ± 0,5	2,2 ± 0,5 ^a	2,0 ± 0,0 ^a	2,0 ± 0,0
KG3	4,0 ± 0,0	4,9 ± 0,0	2,0 ± 0,0 ^a	2,0 ± 0,0 ^a	1,3 ± 1,2 ^a	1,3 ± 1,2 ^a	0,7 ± 1,2 ^a	0,7 ± 1,2 ^a
KP	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	2,7 ± 0,6	2,3 ± 0,6 ^a	1,3 ± 0,6
KN	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0

Keterangan: a: p<0,05 terhadap KN; b: KG1 atau KG2 p<0,05 terhadap KG3; * = p<0,05 artinya terdapat perbedaan bermakna

Tabel 11. Hasil Uji *Duncan* Pengukuran Eritema Luka

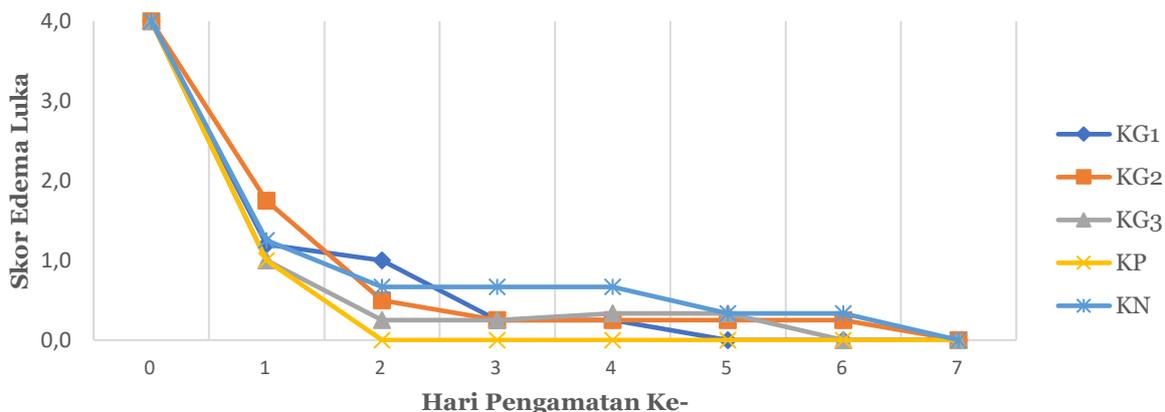
Kelompok	N	1	2	3
KG3	3	0,6667		
KP	3	1,3333	1,3333	
KG2	3		2,0000	2,0000
KG1	4		2,3333	2,3333
KN	3			3,0000
Sig.		0,192	0,072	0,072

Puncak edema biasanya terjadi dalam 24 jam pertama paska luka, namun peningkatan permeabilitas vaskular dapat bertahan hingga 48 jam (Atiyeh *et al.*, 2012). Selain itu, pada beberapa kasus luka edema dapat menetap hingga lebih dari 2 minggu (Li, Chen, & Kirsner, 2007). Hasil uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* (Tabel 12) menunjukkan bahwa pada pengamatan hari ke-0 hingga hari ke-7 diperoleh nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.

Pengamatan Keropeng Luka

Tanda keropeng merupakan hasil dari reaksi hemostasis tubuh ketika terjadi luka yang menimbulkan pendarahan dan kerusakan jaringan. Fase hemostasis dimulai segera setelah

pembuluh darah pecah saat terjadi luka melalui mekanisme trombosit akan menempel pada matriks ekstraseluler dan memberikan hemostasis primer serta melepaskan faktor pertumbuhan seperti faktor *platelet derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor* β (TGF- β). Trombosit yang teraktivasi menyediakan permukaan tempat enzim prokoagulan diaktifkan, menyebabkan produksi trombin yang bekerja pada fibrinogen untuk menghasilkan bekuan fibrin yang stabil (Hoffman *et al.*, 2006). Benang fibrin tersebut akan mengumpul dan trombosit akan bereaksi dengan udara di luar kemudian mengeras dan membentuk keropeng (Soewolo *et al.*, 2003). Hasil pengamatan (Gambar 4) menunjukkan bahwa pada hari ke-1 ditemukan adanya keropeng pada semua kelompok perlakuan dan pada pengamatan hari ke-7 keropeng masih ditemukan pada seluruh kelompok. Pengamatan keropeng pada hari ke-0 belum ditemukan pada semua kelompok dikarenakan pembentukan keropeng terjadi pada fase proliferasi atau fase pembentukan sel baru. Fase ini ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi yang merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk fibroblas dan sel inflamasi.



Gambar 3. Pengukuran Edema Luka pada Uji Eektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Ikut Lutung untuk Penyembuhan Ulkus Diabetik

Tabel 12. Hasil Pengukuran Edema Luka

”	Hari Pengamatan ke-								
	0	1	2	3	4	5	6	7	
KG1	4,0 ± 0,0	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	
KG2	4,0 ± 0,0	1,8 ± 0,5	0,5 ± 0,6	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,0 ± 0,0	
KG3	4,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,5	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,6	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	
KP	4,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	
KN	4,0 ± 0,0	1,3 ± 0,5	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,6	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,6	0,0 ± 0,0	

Ket: a: $p < 0,05$ terhadap KN; b: $p > 0,05$ terhadap KP; c: KG1 dan KG2 $p < 0,05$ terhadap KG3; *= $p < 0,05$ artinya terdapat perbedaan bermakna

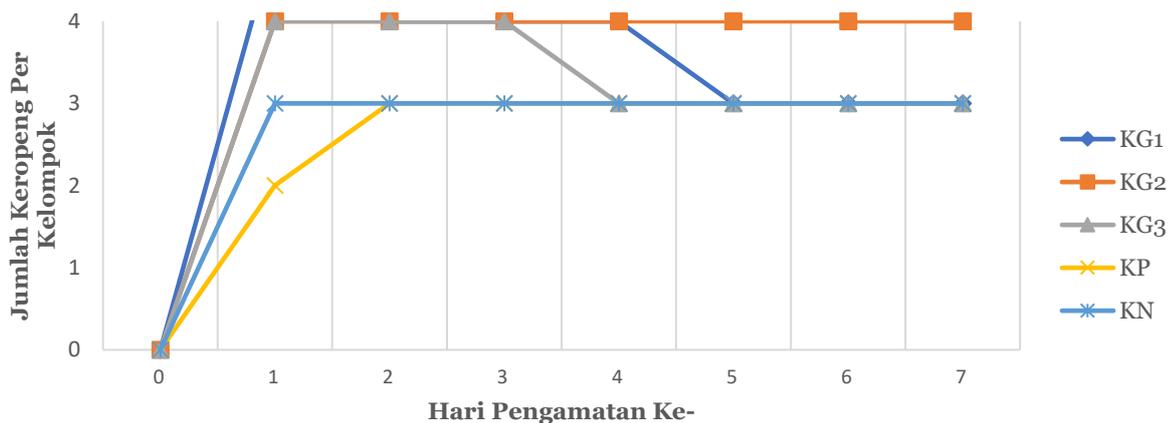
Fase proliferasi dapat terjadi dari hari ke-14 hingga hari ke-21 setelah terjadinya luka (Tsala, Amadou, & Habtemariam, 2013). Pada hari ke-7 seluruh kelompok masih menunjukkan adanya

keropeng pada luka, namun pada hari ke-6 terdapat penurunan ukuran keropeng paling besar pada kelompok gel ekstrak 30% yang mana hal ini sebanding dengan ukuran diameter luka. Menurut

Pol *et al.* (2016), keropeng luka mengandung lebih banyak mikroorganisme dibandingkan jaringan di bawahnya yang menunjukkan bahwa fungsi keropeng luka juga untuk menjebak patogen. Ketika pembentukan keropeng pada luka dapat dicegah atau dikurangi akan berdampak positif pada proses penyembuhan luka akibat risiko infeksi berkurang, luka lebih cepat sembuh, dan pembentukan bekas luka berkurang.

Pelepasan keropeng menandakan bahwa sudah terjadi pertumbuhan sel-sel baru pada kulit sehingga membantu mempercepat lepasnya keropeng dan merapatnya tepi luka. Keropeng

terlepas karena jaringan di bawahnya sudah kering dan tepi-tepi luka mulai tertarik ke tengah (Putri *et al.*, 2021). Hal tersebut baru dapat terjadi setelah sel-sel baru pada jaringan luka sudah terbentuk sempurna (epitelisasi). Berdasarkan data pengamatan keropeng diketahui bahwa pemberian gel ekstrak etanol daun ikut lutung dengan konsentrasi 30% dapat mempercepat penyembuhan ulkus diabetik. Hal ini berkaitan dengan aktivitas ekstrak etanol daun ikut lutung sebagai antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, serta peningkatan proliferasi fibroblast (Sumintarti and Juliana, 2020).



Gambar 4. Pengukuran Jumlah Keropeng Luka pada Uji Eektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Iktut Lutung untuk Penyembuhan Ulkus Diabetik

KESIMPULAN

Pemberian sediaan gel ekstrak etanol daun ikut lutung (*Acalypha hispida* Burm.f) konsentrasi 20%, dan 30% meningkatkan penyembuhan luka melalui penurunan diameter dan eritema luka yang signifikan dibandingkan dengan kelompok negatif. Sedangkan, pemberian gel dengan konsentrasi 10% hanya meningkatkan penyembuhan diameter luka. Gel dengan konsentrasi ekstrak daun ikut lutung 30% memberikan penurunan diameter luka signifikan dengan kelompok negatif lebih cepat yaitu pada hari ke-3 dibandingkan kelompok konsentrasi

ekstrak 10% dan 20%. Pada pengamatan eritema kelompok dengan konsentrasi ekstrak 30% memberikan penurunan eritema luka signifikan dengan kelompok negatif lebih cepat yaitu pada hari ke-2 dibandingkan dengan kelompok konsentrasi ekstrak 20%. Hasil pengamatan edema menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara seluruh kelompok. Hasil uji *Duncan* pada data diameter dan eritema luka menunjukkan konsentrasi ekstrak 30% memberikan penyembuhan ulkus diabetik lebih baik dibanding dengan konsentrasi ekstrak 10% dan 20%.

DAFTAR PUSTAKA

Armstrong, D.G. and Nguyen, H.C., 2000, Improvement in Healing with Aggressive Edema Reduction After Debridement of Foot Infection in Persons with Diabetes, *Archives of Surgery*, 135(12):1405-1409, DOI: 10.1001/archsurg.135.12.1405.

Atiyeh, B.S., Dibo, S.A., Ibrahim, A.E. and Zgheib, E.R., 2012, Acute Burn Resuscitation and Fluid Creep: It is Time for Colloid Rehabilitation, *Annals of Burns and Fire Disasters*, 25(2): 59-65, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506208/>

Ayundini, G. dan Adi, N.P., 2014, Penggunaan Antibiotik Topikal sebagai Alternatif Terapi Ulkus Kaki Diabetik, *Diabetes Insipidus in Young Woven*, 2(2):123-126, <https://media.neliti.com/media/publications/60050-none-0590eb00.pdf>.

Bay, W.W., Hermanu, L.S. dan Sinansari, R., 2020, Standarisasi Simplisia Daun Ekor Kucing dari Tiga Daerah Berbeda, *Jurnal Farmasi Sains dan Terapan*, 7(1):36-42, DOI: <http://jurnal.wima.ac.id/index.php/JFST/article/view/2394>.

[wima.ac.id/index.php/JFST/article/view/2394](http://jurnal.wima.ac.id/index.php/JFST/article/view/2394).

Bhatia, A., Saikia, P.P., Dkhar, B. and Pyngrope, H., 2022, Anesthesia Protocol for Ear Surgery in Wistar Rats (Animal Research), *Animal Models and Experimental Medicine*, 5(2):183-188, DOI: <https://doi.org/10.1002/ame2.12198>.

Budiawan, A., Purwanto, A., Puradewa, L., Cahyani, E.D., and Purwaningsih, C.E., 2023, Wound Healing Activity and Flavonoid Contents of Purslane (*Portulaca grandiflora*) of Various Varieties, *RSC Advances*, 13(15):9871-9877, DOI: 10.1039/d3ra00868a.

Cahyani, N.P.S.E., Susiarni, J., Dewi, K.C.S., Melyandari, N.L.P., Putra, K.W.A. dan Swastini, D.A., 2019, Karakteristik dan Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 70% Batang Kepuh (*Sterculia foetida* L.), *Jurnal Kimia*, 13(1):22, DOI: <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i01.p04>.

- Chandra, P.P.B., Laksmiawati, D.R. dan Rahmat, D., 2022, Pengaruh Gel Ekstrak Buah Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) pada Luka Mencit Hiperglikemik, *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2):268–276, DOI: <https://journal.ummat.ac.id/index.php/farmasi/article/view/9252>.
- Doughty, D., Clawson, C., Lambert, W. and Subramony, A., 2016, Understanding Subcutaneous Tissue Pressure for Engineering Injection Devices for Large-Volume Protein Delivery, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(7):2105–2113, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.04.009>.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., et al., 2020, Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17):1–34, DOI: [10.3390/ijms21176275](https://doi.org/10.3390/ijms21176275).
- García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M.A. and Martínez, J.A., 2009, Flavonoids as Anti-Inflammatory Agents: Implications in Cancer and Cardiovascular Disease, *Inflammation Research*, 58(9):537–552, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0037-3>.
- Geng, K., Ma, X., Jiang, Z., Huang, W., Gao, C., Pu, Y., et al., 2021, Innate Immunity in Diabetic Wound Healing: Focus on the Mastermind Hidden in Chronic Inflammation, *Frontiers in Pharmacology*, 12(April):1–19, DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.653940>.
- Golmohammadi, M.G., Banael, S. and Abedi, A., 2023, Saponin Protects Against Cyclophosphamide-Induced Kidney and Liver Damage via Antioxidant and Anti-Inflammatory Actions, *Physiology International*, 110(2):108–120, DOI: [10.1556/2060.2023.00190](https://doi.org/10.1556/2060.2023.00190).
- Grandi, V., Corsi, A., Pimpinelli, N. and Bacci, S., 2022, Cellular Mechanisms in Acute and Chronic Wounds after PDT Therapy: An Update, *Biomedicines*, 10(7):1–10, DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071624>.
- Hardiningtyas, S.D., Purwaningsih, S. dan Handharyani, E., 2014, Aktivitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-Api Putih, *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 17(1):80–91, DOI: <https://doi.org/10.17844/jphpi.v17i1.8140>.
- Hoffman, M., Harger, A., Lenkowski, A., Hedner, U., Roberts, H.R. and Monroe, D.M., 2006, Cutaneous Wound Healing is Impaired in Hemophilia B, *Blood*, 108(9):3053–3060, DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-020495>.
- Imran, Nurliana, L., Natsir, M., Nohong, Kadir, L.A., Rudi, L., et al., 2023, Identifikasi dan Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Tanaman *Cleome viscosa* L., *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 9(1):100–106, DOI: <https://doi.org/10.22487/kovalen.2023.v9.i1.16340>.
- Indriyani, P.D., Prasetyaningrum, T. dan Adhani, L., 2023, Pembuatan Sediaan Gel dari Ekstrak Herba Pegagan (*Centella Asiatica* L. Urban) sebagai Obat Luka Sayat, *PENDIPA Journal of Science Education*, 7(2):259–264, DOI: <https://doi.org/10.33369/pendipa.7.2.259-264>.
- Kemenkes RI, 2017, *Farmakope Herbal Indonesia*, Edisi II, Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemenkes RI, 2020, *Farmakope Indonesia*, Edisi VI, Jakarta: Kemenkes RI.
- Kintoko, Karimatulhaji, H., Elfasyari, T.Y., Ihsan, E.A., Putra, T.A., Hariadi, P., et al., 2017, Effect of Diabetes Condition on Topical Treatment of Binahong Leaf Fraction in Wound Healing Process, *Majalah Obat Tradisional*, 22(2):103–110, DOI: <https://doi.org/10.22146/tradmedj.27921>.
- Landén, N.X., Li, D. and Stähle, M., 2016, Transition from Inflammation to Proliferation: A Critical Step During Wound Healing, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20):3861–3885, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
- Li, J., Chen, J. and Kirsner, R., 2007, Pathophysiology of Acute Wound Healing, *Clinics in Dermatology*, 25(1):9–18, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>.
- Mailuhu, M., Runtuwene, M.R.J. dan Koleangan, H.S.J., 2017, Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Kulit Batang Soyogik (*Saurauia bracteosa* DC), *Chemistry Progress*, 10(1):1–6, DOI: <https://doi.org/10.35799/cp.10.1.2017.27967>.
- Matos, M., Mendes, R., Silva, A.B. and Sousa, N., 2018, Physical Activity and Exercise on Diabetic Foot Related Outcomes: A Systematic Review, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 139:81–90, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.020>.
- Meilina, A., Nindita, Y. dan Sunarsih, E.S., 2022, Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Kulit Pisang Ambon Kuning (*Musa acuminata* Colla) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 2(2):119–126, DOI: <https://doi.org/10.14710/genres.v2i2.15612>.
- Moningka, K.C., Kojong, N.S. dan Sudewi, S., 2015, Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Daun Ekor Kucing (*Acalypha hispida* burm. F.) terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* Secara *In-Vitro*, *Pharmakon*, 4(3):193–202, DOI: <https://doi.org/10.35799/pha.4.2015.8859>.
- Mutailipu, M., Zhang, B. and Zhu, H., 2022, The Potential of Functionalized Dressing Releasing Flavonoids Facilitates Scar-Free Healing, *Frontiers in Medicine*, 9(1):1–16, DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.978120>.
- Putri, C.E.D., Shinta, H.E., Fatmaria and Trinovita, E., 2023, The Effectiveness of Sungkai Leaf (*Peronema canescens* Jack.) Extract Gel on The Collagen Density of Incision Wounds in Vivo, *Majalah Obat Tradisional*, 28(2):69–76, DOI: <https://doi.org/10.22146/mot.80458>.
- Putri, N.R., Nessa, N. dan Ramadhana, Y., 2021, Pembuatan Gel dari Ekstrak Rambut Jagung (*Stigma maydis*) dan Uji Aktivitasnya Terhadap Penyembuhan Luka Bakar, *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 7(2):72, DOI: <https://doi.org/10.19184/ams.v7i2.20287>.
- Pol, V.D.E., 2016, Wound Scabs Protect Regenerating Tissue Against Harmful Ultraviolet Radiation, *Medical Hypotheses*, 96(1):39–41, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.09.011>.
- Rahma, A., Martini, R., Kusharto, C.M., Damayanthi, E. and Rohdiana, D., 2017, Teh Putih (*Camellia sinensis*) dan Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Antihiperglikemia pada Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Streptozotocin, *Jurnal Gizi dan Pangan*, 12(3):187–194, DOI: <https://doi.org/10.25182/jgp.2017.12.3.187-194>.
- Rosida, Sidiq, H.B.H.F., dan Apriliyanti, I.P., 2018, Evaluasi Sifat Fisik dan Uji Iritasi Gel Ekstrak Kulit Buah Pisang (*Musa acuminata* Colla), *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 2(1):131–135, file:///C:/Users/HP/Downloads/174-37-980-1-10-20181008.pdf.
- Rosidah, I., Zainuddin, Agustini, K., Bunga, O. and Pudjiastuti, L., 2020, Standardisasi Ekstrak Etanol 70% Buah Labu Siam (*Sechium edule* (Jacq.) Sw.), *Farmasains : Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, 7(1):13–20, DOI: <https://doi.org/10.22236/farmasains.v7i1.4175>.
- Rusli, D., Amelia, K. dan Sari, S.G.S., 2021, Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dengan Variasi Na-CMC sebagai Basis, *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 6(1):7–12, file:///C:/Users/HP/Downloads/2.+Doody.pdf
- Saputra, M.K.F., Masdawarti, M., Lala, M.M., Tondok, S.B., and Panyiwwi, S., 2023, Analysis of the Occurrence of Diabetic

Wounds in People with Diabetes Mellitus, *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(1):143–149, DOI: <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i1.915>.

Saputri, L.O., Octora, M., Ferdian, A., Dewi, N.M.A.R., Deccati, R.F., Andiwijaya, A., *et al.*, 2022, Program Pengendalian Resistensi Antibiotik di Tengah Pandemi Covid-19 bagi Tenaga Kesehatan di Indonesia, *Jurnal Abdi Insani*, 9(4):1780–1788, DOI: <https://doi.org/10.29303/abdiinsani.v9i4.781>.

Saragih, D.E. dan Arsita, E.V., 2019, Kandungan Fitokimia *Zanthoxylum acanthopodium* dan Potensinya sebagai Tanaman Obat di Wilayah Toba Samosir dan Tapanuli Utara, Sumatera Utara, *Prosiding Seminar Nasional Masyarakat Biodiversitas Indonesia*, 5(1):71–76, DOI: <https://doi.org/10.13057/psnmbi/m050114>.

Sepalanita, W. dan Abbasiah, 2015, Pengaruh Three Layer Bandage terhadap Penyembuhan Ulkus Diabetik pada Pasien Diabetes Melitus di RSUD Raden Mattaher, *Jurnal Poltekkes Jambi*, 8(3):150–155, <https://journal.poltekkesjambi.ac.id/index.php/JBKM/article/view/70>.

Sihotang, T.F., Jayawardhita, A.A.G. dan Berata, I.K., 2019, Efektivitas Pemberian Gel Ekstrak Daun Binahong terhadap Kepadatan Kolagen pada Penyembuhan Luka Insisi Mencit Diabetes, *Indonesia Medicus Veterinus*, 8(4):456–463, DOI: <https://doi.org/10.19087/imv.2019.8.4.456>.

Soewolo, 2003, Fisiologi Manusia, Universitas Negeri Malang

Press, Malang.

Suhesti, T.S., Rohman, M.M.H. and Sunarto, S., 2022, Formulation of Gel Hand Sanitizer of Nagasari Leaf Extract (*Mesua ferrea* L.), *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1):31, DOI: <https://doi.org/10.24198/ijpst.viii.36465>.

Sumintarti and Juliana, J., 2020, Effect of Cats Tail Leaves Extract (*Acalypha hispida* burm. f.) on Wound Healing (Traumatic Ulcer) of Wistar Male Rat Oral Mucosa (*Rattus norvegicus*), *Journal of Dentomaxillofacial Science*, 5(1):56–61, DOI: <https://doi.org/10.15562/jdmfs.v5i1.105>.

Tsala, D.E., Amadou, D. and Habtemariam, S., 2013, Natural Wound Healing and Bioactive Natural Products, *Phytopharmacology*, 4(3):532–560, <https://www.herbalanalysis.co.uk/publication-2013-Woundhealing-Review.pdf>.

Wilantari, P.D., Santika, A.A.G.J., Buana, K.D.M., Samirana, P.O., Sudimartini, L.M. dan Semadi, W.J., 2019, Aktivitas Penyembuhan Luka Insisi dari Salep Daun Binahong (*Anredera scandens* (L.) Moq.), *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(2):78–89, <https://erepo.unud.ac.id/id/eprint/32874>.

Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X. and Ren, L., 2014, Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism, *Current Medicinal Chemistry*, 22(1):132–149, DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443>.