

**PENGARUH KOMBINASI PEMBERIAN SEDIAAN ORAL DAN TOPIKAL
SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KITOLOD (*Isotoma longiflora* L.)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT KELINCI *NEW*
ZEALAND WHITE MODEL DIABETES INDUKSI ALOKSAN**



Oleh:

**Fanabila Putri Bhayangkari
27216707A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

**PENGARUH KOMBINASI PEMBERIAN SEDIAAN ORAL DAN TOPIKAL
SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KITOLOD (*Isotoma longiflora* L.)
TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT KELINCI *NEW*
ZEALAND WHITE MODEL DIABETES INDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)*

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh

**Fanabila Putri Bhayangkari
27216707A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**PENGARUH KOMBINASI PEMBERIAN SEDIAAN ORAL DAN TOPIKAL SALEP
EKSTRAK ETANOL DAUN KITOLOD (*Isotoma longiflora* L.) TERHADAP
PENYEMBUHAN LUKA SAYAT KELINCI *NEW ZEALAND WHITE* MODEL
DIABETES INDUKSI ALOKSAN**

Oleh :
Fanabila Putri Bhayangkari
27216707A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 28 Juli 2025

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dr. apt. Iswandi, S.Si, M.Farm.

Pembimbing,

Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si.

Pembimbing Pendamping,

apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Penguji :

1. Dr. apt. Ilham Kuncahyo, M.Sc.

2. Apt. Jena Hayu Widyasti, M.Farm

3. Apt. Fitri Kurniasari, M.Farm

4. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan penuh syukur, izinkan saya mempersembahkan karya sederhana ini kepada:

1. Allah SWT, sebagai bentuk rasa syukur atas segala nikmat, kekuatan, dan hidayah yang selalu menyertai setiap langkah hidup ini.
2. Papa Haryono dan Mama Diana Indria Puspasari, yang telah memberikan cinta, doa dan dukungan tanpa batas sehingga memperlancar dalam penyusunan skripsi ini. Skripsi ini adalah wujud kecil dari rasa terima kasih seorang anak atas semua pengorbanan kalian.
3. Adik tersayang, Diana Putri Tungga Dewi dan Yusuf Kartiko Sukmo Murti Ali sebagai sumber semangat dan kebahagiaan yang selalu mendukung dengan tulus.
4. Support system saya, Muhammad Syahrir Bachtiar yang selalu mendukung dalam kelancaran skripsi ini, terimakasih atas dukungan dan ketulusan selama proses penyusunan skripsi yang tidak akan saya lupakan.
5. Teman-teman terdekat, yang hadir sebagai penghibur di saat lelah dan pendamping dalam pembuatan karya ini. Kalian adalah motivasi besar untuk tetap bertahan.
6. Dosen tercinta, para pembimbing dan pengajar yang telah tulus dalam membagi ilmu, memberikan arahan dan bimbingan dengan penuh kesabaran serta keikhlasan.
7. Almamater, tempat menimba ilmu, belajar menjadi pribadi yang lebih baik, dan mengenal arti perjuangan sejati, Universitas Setia Budi Surakarta.

Semoga skripsi ini menjadi amal kebaikan dan bermanfaat untuk semua yang membacanya.

PERNYATAAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebut dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 15 Juli 2025



Fanabila Putri Bhayangkari

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, nikmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul "PENGARUH KOMBINASI PEMBERIAN SEDIAAN ORAL DAN TOPIKAL SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KITOLOD (*Isotoma longiflora* L.) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT KELINCI *NEW ZEALAND WHITE* MODEL DIABETES INDUKSI ALOKSAN". Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., Rektor Universitas Setia Budi.
2. Dr. apt. Iswandi, M.Farm., Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. apt. Ika Purwidyaningrum, S.Farm., selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi.
4. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., selaku pembimbing utama.
5. apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., selaku pembimbing pendamping.
6. Dr. apt. Wiwin Herdwiani M.Sc., selaku pembimbing akademik.
7. Para dosen penguji dan seluruh dosen, staf laboratorium, dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan. Kritik dan saran sangat diharapkan demi perbaikan ke depannya. Semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang farmasi dan menjadi kontribusi yang berguna bagi masyarakat, bangsa, dan negara.

Surakarta, 25 Juni 2025



Fanabila Putri Bhayangkari

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN SKRIPSI	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tanaman Kitolod (<i>Isotoma longiflora</i> L.)	6
1. Sistematika tanaman	6
2. Nama lain	6
3. Habitat tanaman	6
4. Morfologi	7
5. Kandungan kimia	7
B. Simplisia	8
1. Pengertian simplisia.....	8
2. Tahap pembuatan simplisia	8
2.1 Pengumpulan.....	8
2.2 Sortasi basah.....	9
2.3 Pencucian.....	9
2.4 Pengeringan	9
2.5 Sortasi kering.....	10
2.6 Penyimpanan.	10
C. Ekstraksi.....	10
1. Definisi ekstraksi	10
2. Metode ekstraksi	11

2.1	Metode ekstraksi panas	11
2.2	Metode ekstraksi dingin.	12
3.	Pelarut	13
D.	Aloksan	14
E.	Diabetes Melitus	14
1.	Pengertian	14
2.	Gejala	15
2.1	Gejala akut.....	15
2.2	Gejala kronis.....	15
3.	Klasifikasi dan Patofisiologi	16
3.1	Diabetes tipe 1.	16
3.2	Diabetes tipe 2.	16
3.3	Diabetes melitus gestasional.	17
F.	Kulit	17
1.	Anatomi kulit.	18
1.1	Epidermis.....	18
1.2	Dermis	18
1.3	Subkutan	19
G.	Luka Diabetes	19
1.	Definisi luka diabetes.....	19
2.	Patofisiologi	19
3.	Penatalaksanaan luka diabetes	20
3.1	Pencegahan primer	20
3.2	Pencegahan sekunder	20
H.	Salep.....	21
1.	Definisi salep	21
2.	Penggolongan salep	21
3.	Salep penyembuhan luka diabetes	23
4.	Formulasi dasar pembuatan salep	23
5.	Persyaratan mutu fisik salep	24
5.1	Syarat basis salep.....	24
5.2	Syarat salep.....	24
6.	Kelebihan dan kekurangan salep	24
6.1	Kelebihan salep	25
6.2	Kekurangan salep	25
7.	Prinsip pembuatan salep	25
8.	Monografi bahan salep.....	25
8.1	Vaselin album.....	25

8.2	Tween 80	25
8.4	Nipasol.....	26
8.5	Oleum rosae.....	26
9.	Evaluasi mutu dan kualitas sediaan salep	27
9.1	Uji organoleptik.....	27
9.2	Uji homogenitas	27
9.3	Uji pH.....	27
9.4	Uji daya lekat.....	27
9.6	Uji viskositas	27
I.	Hewan uji.....	28
1.	Kelinci (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).....	28
2.	Sistematika kelinci (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	29
3.	Cara pemberian aloksan kelinci	29
J.	Landasan Teori.....	29
K.	Hipotesis	33
BAB III METODE PENELITIAN		34
A.	Populasi dan Sampel Penelitian	34
1.	Populasi.....	34
2.	Sampel	34
B.	Variabel Penelitian.....	34
1.	Identifikasi Variabel Utama	34
2.	Klasifikasi Variabel Utama.....	34
3.	Definisi Operasional Variabel Utama.....	35
C.	Alat Bahan dan Hewan Uji	35
1.	Alat.....	35
2.	Bahan	36
3.	Hewan Uji.....	36
D.	Formulasi Salep Ekstrak Daun Kitolod	36
E.	Jalannya Penelitian.....	38
1.	Determinasi tanaman	38
2.	Pengumpulan dan pembuatan serbuk	38
3.	Penentuan susut pengeringan serbuk daun kitolod	38
4.	Pembuatan ekstrak etanol daun kitolod	39
5.	Penentuan susut pengeringan ekstrak daun kitolod	40
6.	Identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak daun kitolod	40
6.1	Uji Flavonoid.....	40
6.2	Uji Saponin.....	40

6.3 Uji Tanin.....	40
7. Pembuatan larutan uji	40
7.1 Larutan aloksan monohidrat	40
7.2 Larutan Na CMC 0,5%.....	41
7.3 Suspensi ekstrak daun kitolod	41
8. Pembuatan salep ekstrak daun kitolod	41
9. Pengujian mutu fisik salep	41
9.1 Uji organoleptik.....	41
9.2 Uji homogenitas	41
9.3 Uji pH	42
9.4 Uji viskositas	42
9.5 Uji daya lekat.....	42
9.6 Uji daya sebar	42
10. Pengelompokan hewan percobaan.....	42
11. Perlakuan hewan uji.....	43
12. Pengukuran luka sayat	44
F. Analisis Hasil	44
G. Skema Penelitian.....	45
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	48
A. Hasil Penelitian	48
1. Determinasi tanaman kitolod	48
2. Pengumpulan bahan tanaman	48
3. Pembuatan serbuk daun kitolod	49
4. Hasil susut pengeringan serbuk daun kitolod	50
5. Pembuatan ekstrak etanol daun kitolod	50
6. Hasil penentuan susut pengeringana ekstrak daun kitolod	51
7. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak daun kitolod.....	52
8. Hasil pengujian mutu fisik salep ekstrak daun kitolod	52
8.1 Hasil pengujian organoleptis salep.....	52
8.2 Hasil pengujian pH salep.....	54
8.3 Hasil pengujian homogenitas salep.	56
8.4 Hasil pengujian viskositas salep.....	57
8.5 Hasil pengujian daya lekat salep	59
8.6 Hasil pengujian daya sebar salep.....	60

B. Hasil Aktivitas Penyembuhan Luka Sayat Kelinci	
Diabetes.....	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan	67
B. Saran	67
DAFTAR PUSTAKA.....	68

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Daun kitolod (<i>Isotoma longiflora</i> L.).	6
2. Struktur Aloksan.....	14
3. Struktur lapisan kulit	17
4. Kelinci <i>New Zealand White</i>	28
5. Skema pembuatan ekstrak daun kitolod.	39
6. Skema Perlakuan Hewan Uji.....	45
7. Skema Pembuatan Salep Ekstrak Etanol Daun Kitolod	46
8. Skema Pengujian Mutu Fisik Salep.....	47
9. Grafik hasil pengujian pH salep ekstrak daun kitolod.....	55
10. Grafik hasil pengujian viskositas salep daun kitolod	58
11. Grafik hasil pengujian daya lekat salep ekstrak daun kitolod	60
12. Hasil pengujian daya sebar salep daun kitolod.....	61
13. Hasil pengukuran rata-rata diameter panjang luka	64

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Rancangan formulasi salep ekstrak etanol daun kitolod	37
2. Rendemen simplisia daun kitolod	48
3. Rendemen serbuk daun kitolod	49
4. Hasil susut pengeringan serbuk daun kitolod.....	50
5. Hasil rendemen ekstrak daun kitolod	50
6. Hasil susut pengeringan ekstrak daun kitolod	51
7. Hasil kandungan senyawa kimia ekstrak daun kitolod.....	52
8. Hasil Organoleptis sediaan <i>salep</i> ekstrak daun kitolod.....	53
9. Hasil pengujian pH salep daun kitolod.....	54
10. Hasil pengujian homogenitas salep ekstrak daun kitolod.....	56
11. Hasil pengujian viskositas salep daun kitolod.....	57
12. Hasil pengujian daya lekat salep ekstrak daun kitolod.....	59
13. Hasil pengujian daya sebar salep daun kitolod.....	60
14. Hasil pengukuran rata-rata diameter panjang luka.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Determinasi daun kitolod	78
2. Surat keterangan <i>ethical clearance</i>	79
3. Surat keterangan hewan uji	80
4. Proses pembuatan simplisia dan serbuk daun kitolod	81
5. Perhitungan rendemen simplisia.....	81
6. Perhitungan rendemen serbuk	82
7. Hasil susut pengeringan serbuk daun kitolod.....	82
8. Hasil pembuatan ekstrak daun kitolod	83
9. Hasil susut pengeringan ekstrak daun kitolod	83
10. Hasil penentuan susut pengeringan ekstrak daun kitolod.....	84
11. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia ekstrak daun kitolod.....	85
12. Proses pembuatan dan penimbangan salep.....	86
13. Hasil organoleptis salep ekstrak daun kitolod	86
14. Hasil homogenitas salep ekstrak daun kitolod	88
15. Hasil pH salep ekstrak daun kitolod.....	90
16. Hasil viskositas salep ekstrak daun kitolod	91
17. Hasil daya lekat salep ekstrak daun kitolod	92
18. Hasil daya sebar salep ekstrak daun kitolod.....	93
19. Perhitungan dosis	94
20. Persiapan dan Perlakuan Hewan Uji Kelinci.....	95
21. Hasil pengujian penyembuhan luka sayat	96
22. Hasil uji statistic pengujian mutu fisik salep	99
23. Hasil uji statistic aktivitas penyembuhan luka sayat diabetes	103

DAFTAR SINGKATAN

BB	Berat badan
DM	Diabetes Melitus
DFU	Diabetic Foot Ulcer
WHO	World Health Organization
B2P2T00T	Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional
dPa's	<i>desy Pascal second</i>
CMC	Carboxymethylcellulose sodium
FeCl ₃	Ferri Chlorida
HCl	Hydrogen chloride

ABSTRAK

FANABILA PUTRI BHAYANGKARI, 2025, PENGARUH KOMBINASI PEMBERIAN SEDIAAN ORAL DAN TOPIKAL SALEP EKSTRAK ETANOL DAUN KITOLOD (*Isotoma Longiflora* L.) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA SAYAT KELINCI NEW ZEALAND WHITE MODEL DIABETES INDUKSI ALOKSAN. SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si. dan apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Daun kitolod (*Isotoma Longiflora* L.) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, saponin dan tanin, yang memiliki aktivitas mempercepat proses penyembuhan luka terutama penderita diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi pemberian sediaan oral dan topical salep ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) terhadap penyembuhan luka pada kelinci putih model diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

Diabetes diinduksi menggunakan aloksan dosis 150 mg/kgBB secara intravena. Kelinci dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok 1 kontrol negatif (salep basis + oral 100 mg/kgBB), kelompok 2 kontrol positif (salep betadine + oral 100 mg/kgBB), kelompok 3 (salep ekstrak daun kitolod konsentrasi 10% + oral 100 mg/kgBB), kelompok 4 (salep ekstrak daun kitolod konsentrasi 20% + oral 100 mg/kgBB), dan kelompok 5 (salep ekstrak daun kitolod konsentrasi 30% + oral 100 mg/kgBB). Parameter penyembuhan luka diamati selama 21 hari menggunakan metode pengukuran panjang luka sayat, serta dilakukan evaluasi mutu fisik sediaan salep (organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, dan daya lekat).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi terapi oral dan topikal ekstrak daun kitolod berpengaruh signifikan dalam mempercepat penyembuhan luka pada model hewan diabetes. Formula 3 (salep ekstrak daun kitolod konsentrasi 30% + oral 100 mg/kgBB) menunjukkan hasil terbaik dengan laju penyembuhan luka yang paling cepat serta hasil uji mutu fisik salep yang memenuhi persyaratan. Berdasarkan uji ANOVA satu arah dan uji lanjut Tukey HSD, perbedaan antar formula dinyatakan signifikan ($p < 0,05$). Dengan demikian, kombinasi sediaan oral dan topikal ekstrak daun kitolod memiliki potensi sebagai terapi alternatif untuk penyembuhan luka diabetes.

Kata kunci: daun kitolod, diabetes, luka, salep topical, terapi oral, flavonoid, aloksan

ABSTRACT

FANABILA PUTRI BHAYANGKARI, 2025. THE EFFECT OF COMBINED ORAL ADMINISTRATION AND TOPICAL OINTMENT OF ETHANOLIC EXTRACT OF KITOLOD LEAVES (*Isotoma Longiflora* L.) ON INCISED WOUND HEALING IN ALLOXAN-INDUCED DIABETIC WHITE RABBITS. UNDERGRADUATE THESIS, BACHELOR OF PHARMACY STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si. and apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm.

Kitolod leaves (*Isotoma longiflora* L.) are known to contain various bioactive compounds such as flavonoids, saponins and tannins, which exhibit anti-inflammatory, antimicrobial, and epithelialization-promoting activities. This study aimed to evaluate the effect of combined oral and topical administration of ethanol extract of kitolod leaves on wound healing in diabetic New Zealand White rabbits induced with alloxan.

Diabetes was induced intravenously using alloxan at a dose of 150 mg/kg body weight. The rabbits were divided into five treatment groups: Group 1 as the negative control (ointment base + oral 100 mg/kg BW), Group 2 as the positive control (Betadine ointment + oral 100 mg/kg BW), Group 3 (10% kitolod leaf extract ointment + oral 100 mg/kg BW), Group 4 (20% kitolod extract ointment + oral 100 mg/kg BW), and Group 5 (30% kitolod extract ointment + oral 100 mg/kg BW). Wound healing was observed over 21 days by measuring the length of the incision wound, and physical quality evaluations of the ointments were carried out (organoleptic properties, homogeneity, pH, viscosity, and adhesion).

The results showed that the combination of oral and topical kitolod extract significantly accelerated wound healing in the diabetic animal model. Formula 3 (30% kitolod extract ointment + oral 100 mg/kg BW) demonstrated the best performance with the fastest healing rate and met the physical quality standards of topical formulations. Based on one-way ANOVA and Tukey HSD post hoc analysis, the differences among the treatment groups were statistically significant ($p < 0.05$). Thus, the combination of oral and topical administration of kitolod leaf extract has promising potential as an alternative therapy for diabetic wound healing.

Keywords: kitolod leaf, diabetes, wound, topical ointment, oral therapy, flavonoids, alloxan

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan suatu gangguan metabolik kronis yang disebabkan oleh disfungsi kerja insulin, baik akibat defisiensi absolut maupun relatif terhadap kebutuhan tubuh, yang berujung pada kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia sendiri didefinisikan sebagai peningkatan kadar glukosa dalam darah yang melebihi batas normal fisiologis, dengan nilai glukosa darah sesaat ≥ 200 mg/dL dan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, sesuai dengan kriteria diagnostik yang ditetapkan oleh American Diabetes Association (ADA, 2017). Dalam beberapa tahun terakhir, prevalensi hiperglikemia menunjukkan peningkatan yang signifikan secara global. Laporan dari World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa pada tahun 2014 terdapat sekitar 422 juta individu di seluruh dunia yang menderita diabetes, dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat hingga mencapai 642 juta jiwa pada tahun 2040. Sedangkan di Indonesia, prevalensi hiperglikemia juga menunjukkan kecenderungan peningkatan dari tahun ke tahun. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi prediabetes tercatat cukup tinggi, yaitu sebesar 20,8%, yang menunjukkan tingginya jumlah individu dengan risiko signifikan untuk terjangkit diabetes melitus.

Pasien dengan diabetes melitus membutuhkan terapi jangka panjang dan berkelanjutan guna mengendalikan gejala serta mencegah progresivitas penyakit menuju komplikasi yang lebih serius. Hiperglikemia, sebagai karakteristik utama dari kondisi ini, memiliki dampak signifikan terhadap gangguan proses penyembuhan luka melalui mekanisme seperti aterosklerosis, disfungsi berbagai jenis sel kulit, serta neuropati perifer (Pawar *et al.*, 2021). Keadaan hiperglikemik turut mempengaruhi perkembangan aterosklerosis yang pada akhirnya menghambat suplai nutrisi dan oksigen ke area luka, sehingga memperlambat proses penyembuhan luka sayat. Selain itu, hiperglikemia diketahui juga menjadi penyebab dalam menurunnya fungsi sel endotel, yang merupakan komponen penting dalam proses perbaikan jaringan, terutama pada kasus Diabetic Foot Ulcer (DFU). Disfungsi ini menghambat vasodilatasi yang seharusnya terjadi akibat relaksasi otot polos pembuluh darah sebagai respon terhadap tekanan mekanis (Burgess *et al.*, 2021). Kadar glukosa darah yang tinggi dan

tidak terkontrol juga menyebabkan peningkatan kerentanan kulit terhadap cedera, infeksi, dan luka, sehingga proses penyembuhan luka menjadi terhambat.

Luka merupakan cedera pada jaringan kulit yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti trauma fisik akibat benda tajam atau tumpul, paparan bahan kimia, gigitan serangga, maupun mekanisme lainnya. Klasifikasi luka dapat dilakukan berdasarkan etiologi, lokasi, jenis kerusakan jaringan, kedalaman luka, kompleksitas, serta tingkat infeksi yang menyertainya. Berdasarkan karakteristik tersebut, luka umumnya dikategorikan menjadi dua tipe utama, yaitu luka terbuka dan luka tertutup. Salah satu bentuk luka terbuka yang sering dijumpai pada pasien diabetes adalah luka diabetes, yang umumnya timbul akibat sayatan atau cedera yang terjadi di permukaan kulit. Pada pasien dengan diabetes, kulit menunjukkan respons penyembuhan yang terganggu, antara lain berupa penurunan infiltrasi sel inflamasi, peningkatan edema, serta pembentukan jaringan granulasi yang lebih sedikit dibandingkan dengan individu non-diabetik (Deng *et al.*, 2021).

Proses penyembuhan luka merupakan mekanisme biologis kompleks yang bertujuan untuk mengembalikan integritas struktur dan fungsi kulit yang rusak melalui tahapan fisiologis yang terkoordinasi (Oktaviani *et al.*, 2019). Secara umum, penyembuhan luka terdiri dari empat fase utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Pada individu dengan diabetes melitus, tingginya kadar glukosa darah dapat menyebabkan disfungsi sel imun, termasuk makrofag, yang merupakan regulator penting dalam proses penyembuhan luka dan perlindungan terhadap infeksi. Gangguan pada fungsi makrofag ini menyebabkan luka diabetes menjadi lebih sulit untuk disembuhkan..

Indonesia dikenal sebagai salah satu negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi, terutama dalam hal tanaman obat dan rempah-rempah yang telah dimanfaatkan secara turun-temurun dalam pengobatan tradisional. Masyarakat Indonesia cenderung memilih pengobatan herbal karena lebih mudah dijangkau, efek samping yang relatif rendah, memiliki harga yang terjangkau dan penggunaan yang sederhana (Isnawati *et al.*, 2019). Salah satu tanaman herbal yang masih digunakan secara empiris dalam pengobatan luka pada pasien diabetes adalah daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.), atau dikenal juga dengan sebutan daun sapujagad. Tanaman ini umumnya tumbuh liar di daerah yang lembap dan basah, serta mengandung senyawa bioaktif seperti

alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, dan polifenol, yang diketahui memiliki aktivitas penyembuhan luka (Anjelina, 2020). Di antara senyawa tersebut, flavonoid memiliki peran penting karena sifat astringen dan antimikrobanya, yang berkontribusi terhadap kontraksi luka serta peningkatan proses epitelisasi (Bittner Fialová *et al.*, 2021).

Pasien yang mengalami gangguan terhadap kesembuhan luka dapat diobati dengan menggunakan sediaan baik oral maupun topikal (Rohmawati, 2008). Berdasarkan kandungan yang dimiliki oleh daun kitolod yang diketahui memiliki potensi pengobatan luka pada penderita diabetes, maka penelitian ini dilakukan guna mengetahui pengaruh pemberian kombinasi terapi sediaan oral dan topikal pada kesembuhan luka model diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

Kombinasi penggunaan sediaan salep topical dan oral dari ekstrak daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) memberikan pendekatan terapi ganda yang berpotensi meningkatkan efektivitas penyembuhan luka pada kondisi hiperglikemia. Sediaan oral memiliki peran dalam menurunkan kadar glukosa darah secara sistemik, yang merupakan faktor penting dalam mempercepat proses regenerasi jaringan dan mendukung fungsi sistem imun yang optimal (Pawar *et al.*, 2021). Penelitian Rizki (2018) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun kitolod secara oral mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada tikus yang diinduksi aloksan. Dalam penelitiannya ditemukan bahwa dosis ekstrak etanol herba kitolod yang paling efektif dalam menurunkan kadar gula darah tikus putih jantan yang diinduksi dengan aloksan adalah pada dosis 200 mg/kg BB tikus. Sementara itu, penelitian oleh Awwaliyah *et al.* (2023) melaporkan bahwa pemberian salep dengan ekstrak etanol 70% daun kitolod pada mencit dapat mempercepat proses penyembuhan luka secara signifikan. Oleh karena itu, kombinasi kedua bentuk sediaan ini diharapkan menghasilkan efek sinergis, di mana kontrol glukosa darah melalui sediaan oral mendukung efektivitas salep dalam mempercepat pembentukan jaringan granulasi, mengurangi risiko infeksi, serta mempercepat proses epitelisasi luka secara menyeluruh.

Meskipun belum banyak penelitian yang secara eksplisit menguji kombinasi ini pada kelinci model luka diabetes, studi ini dapat menjadi langkah awal untuk mengeksplorasi potensi penggunaan daun kitolod sebagai terapi komplementer berbasis herbal yang lebih efektif dalam konteks pengobatan luka kronis pada penderita diabetes. Berdasarkan hal

tersebut, sehingga hal ini yang menjadi latar belakang penelitian yang akan dilakukan. Subjek penelitian menggunakan kelinci putih yang telah diinduksi aloksan hingga diabetes kemudian dilakukan pembuatan luka sayat pada bagian punggung untuk menguji sediaan topikal salep yang dikombinasikan dengan sediaan oral sebagai kebaruan dalam penelitian.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disajikan, rumusan masalah penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

Pertama, apakah sediaan topikal salep ekstrak daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) dapat memenuhi uji mutu fisik salep yang baik?

Kedua, bagaimana pengaruh pemberian kombinasi sediaan oral dan topikal salep ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) terhadap penyembuhan luka pada kelinci putih model diabetes?

Ketiga, berapakah konsentrasi efektif dari sediaan topikal salep yang dikombinasi dengan sediaan oral ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) terhadap penyembuhan luka pada kelinci putih model diabetes?

C. Tujuan

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan pada penelitian ini yaitu :

Pertama, untuk mengetahui hasil sediaan topikal salep ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) dapat memenuhi syarat uji mutu fisik salep yang baik.

Kedua, untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi sediaan oral dan topikal salep ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) terhadap penyembuhan luka pada kelinci putih model diabetes.

Ketiga, untuk mengetahui konsentrasi yang efektif dari sediaan topikal salep yang dikombinasi dengan sediaan oral ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) terhadap penyembuhan luka pada kelinci putih model diabetes.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan pengetahuan mengenai efektivitas kombinasi sediaan oral dan topikal salep yang mengandung ekstrak etanol daun

kitolod (*Isotoma longiflora* L.), khususnya dalam konteks pengelolaan luka diabetes melalui mekanisme kerja antidiabetes. Hasil penelitian ini juga bertujuan untuk mengevaluasi potensi sinergis antara efek terapeutik sistemik yang diberikan oleh sediaan oral dan efek lokal yang dihasilkan oleh aplikasi topikal, sehingga dapat menjadi dasar bagi pendekatan terapi yang lebih komprehensif dan integratif dalam penanganan luka akibat diabetes melitus. Selain itu, hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah dalam pengembangan fitofarmaka berbasis tanaman lokal seperti kitolod, yang dikenal mudah didapatkan, harga yang terjangkau, serta potensi efek samping yang minimal. Lebih jauh, penelitian ini juga diharapkan mendorong pemanfaatan tanaman obat asli Indonesia secara lebih luas dalam praktik medis dan farmasi, terutama dalam pengobatan penyakit degeneratif seperti diabetes melitus dan komplikasi yang menyertainya.