

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Kitolod (*Isotoma longiflora* L.)



Gambar 1. Daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.).

1. Sistematika tanaman

Menurut Tjitrosoepomo (2007) tanaman kitolod dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub Division	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledoneae
Sub Classis	: Sympetalae
Ordo	: Campanulatae / Asterales / Synandrae
Family	: Campanulaceae
Genus	: Isotoma
Species	: <i>Isotoma longiflora</i> (L.) C. PresI.
Sinonim	: <i>Hippobroma longitlora</i> (L.) G. PresI <i>Laurentia longiflora</i> (L.) Peterm.

2. Nama lain

Tanaman Kitolod juga memiliki berbagai nama yang berbeda di berbagai daerah di Indonesia seperti daun Tolod, Jarojet (Sunda); Kendali, Sangkobak (Jawa). Tanaman Kitolod juga memiliki nama asing dari berbagai negara seperti Lidah payau (Melayu); *Star of bethlehem* (Inggris); *Ster 4 van Bethlehem* (Belanda).

3. Habitat tanaman

Kitolod merupakan tanaman asli dari Hindia Barat yang dapat dijumpai di Pulau Jawa pada dataran rendah hingga 1100 m dari permukaan laut terutama di daerah yang lembab, pada tanah pinggiran atau selokan yang berawa, di bawah pagar pada dinding-dinding tua dan sebagainya (Herdianto,2016).

4. Morfologi

Tanaman kitolod merupakan salah satu spesies tumbuhan liar yang umumnya ditemukan tumbuh di area terbuka, mulai dari daerah dataran rendah hingga ketinggian sekitar 1.100 meter di atas permukaan laut. Tumbuhan ini tergolong herba tegak dengan batang yang bersifat sukulen atau berair, dan mampu mencapai tinggi hingga 50 cm. Cabang-cabangnya tumbuh dari bagian pangkal batang utama, yang memiliki bentuk silindris.

Daunnya tergolong daun tunggal berwarna hijau dengan bentuk tepi yang bergerigi hingga menyirip dalam. Ukuran daun bervariasi, dengan panjang antara 5 hingga 15 cm dan lebar sekitar 2 hingga 3 cm. Bunga kitolod tumbuh secara soliter, tegak, dan bertangkai panjang yang muncul dari ketiak daun. Mahkota bunganya berwarna putih dan berbentuk menyerupai bintang. Buah kitolod berbentuk seperti lonceng, berwarna hijau, dan menggantung ke bawah. Sementara itu, bijinya berbentuk bulat telur, berukuran kecil, dan berwarna putih. Tanaman ini memiliki sistem perakaran tunggang yang berfungsi menopang pertumbuhannya secara optimal (Dalimarta, 2008).

5. Kandungan kimia

Hasil uji fitokimia terhadap ekstrak etanol dari bagian daun dan bunga tanaman kitolod menunjukkan adanya sejumlah senyawa aktif, antara lain alkaloid, saponin, flavonoid, dan tanin (Siregar, 2015). Temuan ini sejalan dengan laporan Hariana (2008), yang mengungkapkan bahwa daun kitolod mengandung senyawa alkaloid, saponin, flavonoid, serta polifenol. Selanjutnya, analisis kandungan senyawa menggunakan metode Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS) terhadap ekstrak kitolod berhasil mengidentifikasi beberapa komponen aktif. Di antaranya terdapat senyawa flavonoid seperti eskuletin (3,64%) dan 4-etenil-2-metoksifenol (3,59%), senyawa alkaloid berupa xantosin (1,2%), serta saponin seperti levoglukosan (1,75%) (Siregar, 2015). Selain itu, tanaman kitolod yang termasuk dalam famili *Campanulaceae* diketahui mengandung jenis alkaloid spesifik seperti norlobelanidin, lobelanidin, dan isolobelanin, sebagaimana dijelaskan oleh Villegas *et al.* (2014).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia merupakan bahan obat alami yang masih berada dalam bentuk aslinya dan belum melalui proses pengolahan lebih lanjut, kecuali dalam kondisi tertentu yang mengharuskan perlakuan khusus. Untuk menjamin kualitas, keamanan, dan efektivitas senyawa aktif yang terkandung di dalamnya, simplisia harus memenuhi standar minimum yang telah ditetapkan. Beberapa aspek penting yang memengaruhi terpenuhinya standar tersebut antara lain:

- a) Kualitas bahan baku simplisia,
- b) Tahapan proses produksi simplisia, termasuk penyimpanan bahan mentah, dan
- c) Metode pengemasan serta penyimpanan akhir simplisia.

Berdasarkan sumber asalnya, simplisia diklasifikasikan menjadi tiga jenis utama, yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral (pelicin). Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang keluar secara spontan atau melalui perlakuan tertentu dari jaringan tumbuhan, dan dapat berupa senyawa aktif atau bahan nabati lain yang diperoleh melalui proses pemisahan atau isolasi (Didik & Gunawan, 2004). Pemilihan tanaman obat sebagai bahan baku simplisia nabati menjadi faktor kunci dalam menentukan kualitas akhir dari produk simplisia. Proses ini mencakup pemilihan varietas benih, terutama untuk tanaman hasil budidaya, serta pengelolaan lahan dan jenis tanah yang digunakan dalam proses budidaya tanaman tersebut (Qamari *et al.*, 2017).

2. Tahap pembuatan simplisia

Menurut Qamari *et al.* (2017) terdapat beberapa tahapan sebelum simplisia diolah menjadi suatu produk bahan alam seperti :

2.1 Pengumpulan. Tahapan awal dalam proses pengolahan simplisia, yaitu pengumpulan bahan baku, merupakan langkah yang sangat krusial karena secara langsung memengaruhi mutu akhir dari simplisia yang dihasilkan. Bahan baku simplisia dapat diperoleh dari dua sumber utama, yakni tumbuhan liar dan tanaman hasil budidaya. Penggunaan tanaman hasil budidaya lebih unggul karena memungkinkan pengawasan umur, waktu panen, dan konsistensi galur, sehingga kualitas lebih terkontrol. Sebaliknya, tanaman liar sering menimbulkan variasi

mutu akibat perbedaan usia, lokasi tumbuh, dan kondisi lingkungan yang tidak seragam (Depkes RI, 2010).

2.2 Sortasi basah. Setelah proses pengumpulan simplisia dari lahan selesai dilakukan, tahapan berikutnya adalah sortasi basah. Tahap ini merupakan proses awal dalam pengolahan yang bertujuan untuk memisahkan bagian tanaman utama dari berbagai kotoran eksternal. Kontaminan tersebut dapat berupa tanah, pasir, debu, maupun sisa-sisa bagian tanaman lain yang tidak diinginkan atau tidak relevan sebagai bahan baku. Sortasi basah memegang peran penting dalam menjamin kualitas simplisia, karena hanya bagian tanaman yang bersih dan sesuai dengan spesifikasi yang akan digunakan dalam proses selanjutnya. Dengan demikian, tahapan ini menjadi langkah awal dalam pengendalian mutu simplisia sejak dari sumber bahan baku.

2.3 Pencucian. Proses pencucian dilakukan untuk menghilangkan kontaminan fisik seperti tanah dan kotoran lain yang masih menempel pada permukaan simplisia. Selain berfungsi sebagai proses pembersihan, pencucian juga berperan dalam menurunkan jumlah mikroorganisme yang terdapat pada permukaan bahan tanaman. Proses ini harus dilakukan dengan menggunakan air bersih, karena kualitas air sangat menentukan jumlah dan jenis mikroba awal yang mungkin menempel pada simplisia (Gunawan, 2010). Penggunaan air yang tidak memenuhi standar kebersihan dapat meningkatkan risiko kontaminasi mikrobiologis, sehingga penting untuk memastikan bahwa air yang digunakan telah memenuhi persyaratan sanitasi. Di samping itu, durasi pencucian juga harus diperhatikan dengan cermat. Waktu pencucian yang terlalu lama berpotensi menyebabkan pelarutan senyawa aktif yang terkandung dalam bahan, serta meningkatkan kadar air pada simplisia yang dapat memengaruhi stabilitas penyimpanan (Melinda, 2014).

2.4 Pengeringan. Pengeringan bertujuan untuk menurunkan kadar air dalam bahan sehingga dapat memperpanjang masa simpan serta mencegah kerusakan, baik yang bersifat fisik maupun mikrobiologis. Selain itu, penurunan kadar air berperan dalam menghambat atau menghentikan berbagai reaksi kimia yang tidak diinginkan selama penyimpanan (Gunawan, 2010). Proses ini harus dilakukan dengan memperhatikan karakteristik bahan yang dikeringkan, terutama terkait suhu. Umumnya, suhu pengeringan berkisar antara 40°C hingga 60°C, dengan target kadar air akhir sekitar 10% untuk menjamin kestabilan bahan. Durasi pengeringan sangat bergantung pada jenis simplisia dan

struktur jaringan. Metode pengeringan dapat bersifat tradisional, seperti penjemuran, maupun modern seperti oven dan freeze dryer. Pengeringan yang optimal mendukung kelanjutan proses pengolahan serta menjaga mutu simplisia (Gunawan, 2010).

2.5 Sortasi kering. Sortasi kering merupakan tahapan akhir dalam proses pengolahan simplisia yang bertujuan untuk memastikan mutu bahan baku yang telah siap digunakan atau dikemas. Proses ini meliputi pemisahan bagian yang rusak, berubah warna, atau tidak sesuai standar, serta penghilangan kotoran seperti batang atau serpihan. Sortasi dilakukan di ruang bersih dan tertutup, dengan peralatan yang higienis, tidak berkarat, dan mudah dibersihkan. Petugas wajib menggunakan alat pelindung diri seperti masker dan sarung tangan untuk menjaga higienitas bahan. Tahap ini penting untuk menjamin kualitas simplisia secara fisik, kimia, dan mikrobiologis (Gunawan, 2010).

2.6 Penyimpanan. Penyimpanan merupakan tahapan penting dalam menjaga stabilitas senyawa aktif serta mencegah penurunan mutu simplisia selama periode penyimpanan. Untuk mempertahankan kualitas bahan, simplisia sebaiknya disimpan di tempat yang bersih, kering, sejuk, dan berventilasi baik untuk mencegah kontaminasi dan pertumbuhan mikroorganisme. Wadah penyimpanan harus tertutup rapat dan berbahan inert, seperti plastik tebal atau wadah kedap udara, untuk melindungi dari cahaya, debu, dan serangga. Kebersihan area penyimpanan serta pengendalian hama seperti tikus dan serangga harus dijaga. Penyimpanan yang higienis dan sesuai standar akan memperpanjang umur simpan serta menjaga kualitas simplisia (Gunawan, 2010).

C. Ekstraksi

1. Definisi ekstraksi

Ekstraksi merupakan metode yang digunakan untuk memperoleh senyawa aktif dari bahan baku obat, baik yang berasal dari sumber nabati maupun hewani, melalui penggunaan pelarut tertentu. Tujuan utama dari proses ini adalah menghasilkan ekstrak dalam bentuk cair, kental, atau kering, di mana pelarut yang digunakan akan dihilangkan sebagian atau seluruhnya. Hasil akhir berupa massa atau serbuk ekstrak tersebut kemudian dapat digunakan atau diformulasikan lebih lanjut sesuai dengan standar yang berlaku (Depkes RI, 2000).

Secara prinsip, ekstraksi adalah proses pemisahan komponen dalam suatu campuran berdasarkan perbedaan kelarutan masing-masing

zat terhadap pelarut yang digunakan. Komponen yang bersifat larut akan ditarik dan terlarut dalam pelarut, sementara senyawa yang tidak larut akan tertinggal sebagai residu. Oleh karena itu, pemilihan jenis pelarut menjadi aspek krusial dalam ekstraksi, karena harus disesuaikan dengan karakteristik kimiawi senyawa aktif yang ditargetkan. Untuk memperoleh ekstrak dengan mutu tinggi, proses ekstraksi biasanya melibatkan beberapa tahapan penting. Tahapan tersebut meliputi persiapan serbuk simplisia, pemilihan pelarut yang sesuai, proses pemisahan dan pemurnian senyawa aktif, penguapan pelarut untuk pemekatan, serta pengeringan ekstrak sebagai tahap akhir (Depkes RI, 2000).

2. Metode ekstraksi

Menurut Depkes RI (2000) metode ekstraksi dibagi menjadi 2 yaitu ekstraksi cara panas dan ekstraksi cara dingin.

2.1 Metode ekstraksi panas. Keuntungan utama dari penggunaan panas adalah efisiensi percepatan proses ekstraksi secara signifikan dibandingkan dengan metode ekstraksi pada suhu dingin. Berikut jenis metode ekstraksi panas, yaitu:

2.1.1. Refluks. Metode refluks merupakan salah satu teknik ekstraksi yang dilakukan dengan memanfaatkan suhu didih dari pelarut tertentu dalam jangka waktu tertentu. Proses ini biasanya didukung oleh sistem pendingin balik, seperti kondensor, yang memungkinkan uap pelarut yang terbentuk untuk terkondensasi kembali dan mengalir kembali ke dalam sistem ekstraksi. Salah satu keunggulan dari metode refluks adalah kemampuannya untuk mengekstraksi senyawa aktif dari bahan tanpa menyebabkan kerusakan pada komponen yang sensitif terhadap panas. Namun kelemahan dari metode ini adalah kebutuhan pelarut yang relatif besar agar proses ekstraksi berlangsung secara optimal dan efisien (Irawan, 2010).

2.1.2. Soxhlet. Metode ekstraksi soxhlet merupakan salah satu teknik ekstraksi yang memanfaatkan pelarut segar secara berulang melalui sistem sirkulasi tertutup, serta menggunakan peralatan khusus seperti pendingin balik (kondensor). Dalam metode ini, sampel padatan ditempatkan di dalam alat Soxhlet, sementara pelarut dipanaskan secara terpisah hingga menguap. Uap pelarut tersebut kemudian dikondensasikan kembali melalui kondensor, dan dialirkan ke dalam ruang yang berisi sampel, sehingga proses ekstraksi terjadi secara berulang tanpa perlu penggantian pelarut secara manual. Keunggulan

dari metode ini adalah kemampuannya melakukan ekstraksi secara kontinu dan efisien. Teknik ini mampu mengekstrak senyawa aktif dalam waktu yang lebih singkat serta dengan jumlah pelarut yang lebih sedikit dibandingkan dengan metode konvensional seperti maserasi atau perkolasji (Sarker *et al.*, 2006). Namun kelemahan dari metode ini adalah adanya risiko degradasi terhadap senyawa aktif yang bersifat termolabil. Hal ini disebabkan oleh paparan panas yang berlangsung secara terus-menerus selama proses ekstraksi, yang dapat menyebabkan kerusakan pada senyawa atau komponen lain yang tidak stabil terhadap suhu tinggi (Prashant *et al.*, 2011).

2.2 Metode ekstraksi dingin. Pada metode ini, ekstraksi dilakukan tanpa pemanasan untuk menghindari kerusakan pada senyawa yang diinginkan. Beberapa metode ekstraksi dingin antara lain:

2.2.1. Maserasi. Maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi yang dilakukan dengan cara merendam bahan dalam pelarut pada suhu kamar tanpa proses pemanasan, sehingga metode ini sering disebut sebagai ekstraksi dingin (Sahruni, 2020). Keunggulan dari teknik ini terletak pada penggunaan peralatan yang sederhana dan mudah dijumpai (Susilawati, 2021). Selain itu, biaya operasionalnya tergolong rendah karena tidak memerlukan peralatan khusus (Susilawati, 2021). Metode maserasi juga dianggap efektif dalam mengekstraksi senyawa-senyawa yang bersifat termolabil, yaitu senyawa yang rentan mengalami kerusakan apabila terpapar suhu tinggi (Pratama, 2019). Meskipun demikian, maserasi memiliki sejumlah keterbatasan. Salah satu kekurangannya adalah durasi ekstraksi yang relatif lama (Setiawan, 2018). Di samping itu, metode ini memerlukan volume pelarut yang cukup besar, sehingga dari segi efisiensi tergolong kurang optimal (Susilawati, 2021). Proses ekstraksi juga cenderung tidak sempurna karena terdapat kemungkinan bahwa hanya sebagian dari senyawa tertentu yang berhasil terekstraksi (Handayani, 2022).

2.2.2. Perkolasi. Perkolasi merupakan metode ekstraksi yang diawali dengan perendaman bahan dalam pelarut, kemudian bahan tersebut dimasukkan ke dalam alat perkulator, di mana pelarut dialirkan secara kontinu pada suhu kamar (Suryani, 2020). Proses ini melibatkan perendaman awal, dilanjutkan dengan penambahan pelarut segar hingga ekstrak menjadi jernih atau tidak lagi mengandung senyawa aktif (Rahmawati, 2021). Metode ini memiliki keunggulan berupa efisiensi ekstraksi tinggi karena aliran pelarut yang terus-menerus mempercepat

difusi senyawa aktif (Suryani, 2020), serta tidak memerlukan pemisahan lanjutan antara padatan dan larutan (Rahmawati, 2021). Namun, kelemahannya meliputi kebutuhan pelarut yang besar (Kurnia, 2019), waktu ekstraksi yang lama (Suryani, 2020), dan risiko distribusi pelarut yang tidak merata jika prosedur tidak tepat (Prasetyo, 2022).

3. Pelarut

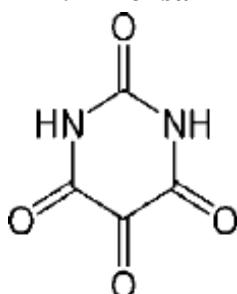
Pelarut merupakan medium cair yang digunakan untuk melarutkan senyawa, baik dalam bentuk obat maupun simplisia. Agar senyawa aktif dari bahan tanaman dapat terekstraksi secara optimal, diperlukan pelarut yang sesuai dengan karakteristik kimia senyawa tersebut. Pemilihan pelarut dalam proses ekstraksi bahan alam didasarkan pada prinsip kelarutan senyawa aktif. Secara umum, pelarut diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yaitu pelarut polar, non-polar, dan semi-polar. Prinsip dasar kelarutan mengacu pada kecenderungan senyawa untuk larut dalam pelarut dengan kepolaran serupa, di mana senyawa non-polar cenderung larut dalam pelarut non-polar, sedangkan senyawa polar lebih mudah larut dalam pelarut polar. Selain itu, senyawa organik polar umumnya dilarutkan menggunakan pelarut organik. Beberapa pelarut yang umum digunakan dalam proses ekstraksi antara lain aquadest, etanol, kloroform, dan etil asetat (Depkes RI, 2000).

Pelarut Etanol dikenal sebagai pelarut umum, karena memiliki sifat selektif terhadap berbagai jenis senyawa. Pada konsentrasi di atas 20%, etanol menunjukkan aktivitas antimikroba dan antijamur. Selain itu, etanol tidak bersifat toksik, bersifat inert secara kimia, serta konsentrasinya dapat disesuaikan melalui pencampuran dengan air suling dalam berbagai perbandingan. Etanol juga memiliki titik didih yang lebih rendah dibandingkan air, yang menjadikannya lebih mudah menguap. etanol memiliki kemampuan untuk mengekstraksi berbagai kelompok senyawa aktif dari bahan alam. Senyawa-senyawa tersebut antara lain alkaloid, minyak atsiri, glikosida, kurkumin, kumarin, antrakuinon, flavonoid, steroid, dan resin (Depkes RI, 2000).

Etanol 70% merupakan pelarut yang banyak digunakan dalam ekstraksi bahan alam karena efektif melarutkan senyawa polar dan semi-polar, serta memiliki kemampuan menembus dinding sel tanaman. Keunggulannya meliputi kemudahan penguapan dan efektivitas sebagai antimikroba. Namun, aspek sanitasi perlu diperhatikan untuk mencegah kontaminasi silang. Gunawan (2010) menekankan bahwa sanitasi yang

baik sangat penting dalam menjaga stabilitas dan keamanan ekstrak, baik untuk penelitian maupun produksi.

D. Aloksan



Gambar 2. Struktur Aloksan.

Aloksan merupakan senyawa kimia yang secara struktural tergolong sebagai turunan sederhana dari pirimidin. Senyawa ini dapat diperoleh melalui proses oksidasi asam urat dengan menggunakan asam nitrat. Dalam konteks penelitian, aloksan banyak digunakan sebagai agen untuk menginduksi kondisi diabetes pada hewan uji. Mekanisme kerja aloksan melibatkan dua proses utama, yaitu penghambatan aktivitas glukokinase—enzim kunci dalam metabolisme glukosa—and pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS). ROS yang dihasilkan dapat merusak membran sel dan memicu terjadinya nekrosis pada sel beta pankreas. Kerusakan sel beta tersebut berakibat pada terganggunya produksi insulin, yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Aswar *et al.*, 2020). Dengan metode pemberian yang tepat, aloksan mampu menghasilkan kondisi diabetes eksperimental secara konsisten pada hewan percobaan (Yuriska, 2009).

E. Diabetes Melitus

1. Pengertian

Diabetes merupakan suatu gangguan metabolismik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah, atau hiperglikemia, yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin dan/atau meningkatnya resistensi seluler terhadap insulin (WHO, 2013). Perkembangan penyakit ini tidak hanya dipengaruhi oleh faktor genetik, tetapi juga oleh faktor lingkungan yang berkontribusi terhadap terjadinya disfungsi metabolismik. Diabetes dapat menimbulkan berbagai komplikasi kronis yang memengaruhi berbagai organ tubuh. Komplikasi tersebut dapat dibedakan menjadi komplikasi mikrovaskuler, seperti kerusakan pembuluh darah kecil pada retina (retinopati) dan ginjal (nephropati), serta

komplikasi makrovaskuler yang melibatkan pembuluh darah besar, seperti pada penyakit jantung koroner dan stroke. Selain itu, neuropati diabetik juga merupakan komplikasi kronis yang signifikan, yang ditandai oleh kerusakan saraf perifer dan dapat mengganggu fungsi sensorik maupun motorik tubuh (Dipiro *et al.*, 2015; Hasan *et al.*, 2013).

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang bersifat tidak menular dan ditandai oleh gangguan metabolisme, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi ambang normal atau dikenal dengan istilah hiperglikemia. Hiperglikemia didefinisikan sebagai kondisi di mana kadar glukosa darah sewaktu mencapai ≥ 200 mg/dL, atau kadar glukosa darah puasa mencapai ≥ 126 mg/dL. Gangguan ini terjadi akibat ketidakmampuan tubuh dalam memproduksi insulin secara memadai atau dalam menggunakan insulin secara efektif. Konsekuensi dari kondisi ini mencakup peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, gangguan penglihatan yang dapat berujung pada kebutaan, serta kerusakan ginjal yang dalam jangka panjang berpotensi berkembang menjadi gagal ginjal (Rif'at *et al.*, 2023).

2. Gejala

Gejala utama diabetes yaitu *polifagia* (meningkatnya rasa lapar), *polidipsia* (meningkatnya rasa haus), dan *poliuria* (meningkatnya buang air kecil), serta kehilangan berat badan terutama pada diabetes tipe 1 (DiPiro *et al.* 2005). Gejala dan tanda-tanda penyakit diabetes melitus dapat digolongkan menjadi gejala akut dan gejala kronik.

2.1 Gejala akut. Penyakit diabetes melitus pada tiap penderita tidak sama, bahkan ada penderita yang tidak menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu. Gejala akut hampir sama dengan gejala utama. Namun, bila keadaan tersebut tidak cepat diobati, lama-kelamaan mulai timbul gejala yang disebabkan oleh kurangnya insulin, yaitu nafsu makan mulai berkurang bahkan kadang-kadang disusul dengan mual, mudah lelah, dan bila tidak lekas diobati akan timbul rasa mual bahkan penderita akan jatuh koma.

2.2 Gejala kronis. Penderita penyakit diabetes dengan gejala kronis akan sering mengalami antara lain kesemutan, kulit terasa panas, terasa tebal di kulit, kram, lelah, mudah mengantuk, mata kabur, gatal di sekitar kemaluan, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun, para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin (Tjokroprawiro, 2006).

3. Klasifikasi dan Patofisiologi

3.1 Diabetes tipe 1. Diabetes Melitus tipe 1 merupakan gangguan metabolismik kronis yang ditandai oleh defisiensi absolut insulin akibat destruksi autoimun terhadap sel beta pankreas. Sel beta yang terletak di pulau Langerhans pankreas berperan penting dalam produksi dan sekresi insulin, hormon yang bertugas mengatur kadar glukosa darah. Pada penderita diabetes tipe 1, sistem imun tubuh secara keliru mengenali sel beta sebagai benda asing dan menghancurnya melalui respons imun yang dimediasi oleh sel T. Proses destruksi ini berlangsung secara progresif hingga kapasitas produksi insulin menurun secara signifikan atau bahkan hilang sepenuhnya (Atkinson *et al.*, 2014).

Akibat tidak adanya insulin, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi, sehingga terjadi penumpukan glukosa dalam sirkulasi darah atau hiperglikemia. Dalam kondisi ini, tubuh berusaha mengompensasi kekurangan energi dengan memecah lemak dan protein sebagai alternatif sumber energi, yang pada akhirnya memicu produksi badan keton dan menyebabkan ketoasidosis diabetik, kondisi akut yang umum ditemukan pada penderita diabetes tipe 1 (American Diabetes Association, 2023).

Faktor pemicu utama dari proses autoimun ini masih belum sepenuhnya dipahami, namun diduga melibatkan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, seperti infeksi virus atau paparan zat tertentu yang memicu reaksi imun abnormal. Tidak seperti diabetes tipe 2, individu dengan diabetes tipe 1 biasanya memiliki riwayat onset penyakit sejak usia anak-anak atau remaja dan umumnya memiliki indeks massa tubuh normal (Daneman, 2006). Dengan tidak adanya insulin endogen, penderita diabetes tipe 1 memerlukan terapi insulin seumur hidup untuk mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi metabolismik jangka panjang. Diet yang terkontrol, olahraga teratur, dan pemantauan glukosa darah secara berkala merupakan bagian penting dari perawatan jangka panjang untuk menjaga kesehatan dan kualitas hidup yang optimal bagi penderita diabetes tipe 1 (Ginting, 2019).

3.2 Diabetes tipe 2. Diabetes Melitus tipe 2 merupakan bentuk diabetes yang paling umum, ditandai oleh kombinasi antara resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Pada tahap awal, tubuh masih memproduksi insulin, namun jaringan target seperti otot, hati, dan jaringan adiposa menunjukkan penurunan sensitivitas

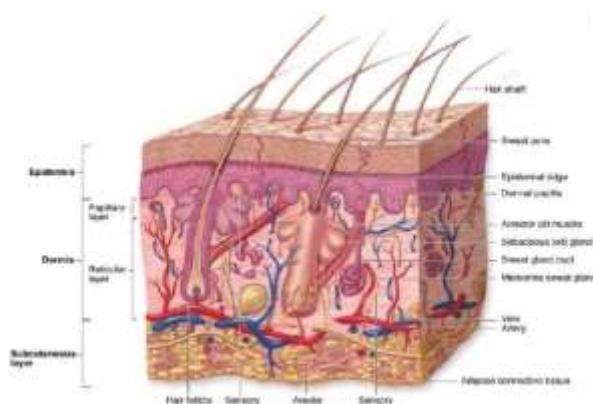
terhadap kerja insulin. Akibatnya, glukosa tidak dapat diangkut secara efisien ke dalam sel, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia (American Diabetes Association, 2023).

Sebagai respons terhadap resistensi insulin tersebut, pankreas berupaya mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin. Namun, seiring waktu, kemampuan kompensasi ini menurun karena terjadi kelelahan dan kerusakan progresif pada sel beta pankreas, yang mengakibatkan gangguan sekresi insulin. Selain itu, terjadi peningkatan produksi glukosa oleh hati (glukoneogenesis) serta gangguan fungsi inkretin, yakni hormon pencernaan yang seharusnya meningkatkan sekresi insulin pasca makan (DeFronzo *et al.*, 2015).

Faktor risiko utama diabetes tipe 2 meliputi obesitas, pola makan tidak sehat, kurang aktivitas fisik, usia lanjut, serta predisposisi genetik. Tidak seperti diabetes tipe 1, penderita tipe 2 biasanya memiliki onset yang lebih lambat dan dapat berlangsung tanpa gejala dalam waktu lama. Dalam banyak kasus, hiperglikemia kronis baru terdeteksi setelah munculnya komplikasi metabolismik atau vaskular (Kahn *et al.*, 2014). Oleh karena itu, deteksi dini dan pengelolaan faktor risiko sangat penting untuk mencegah perkembangan penyakit dan komplikasinya.

3.3 Diabetes melitus gestasional. Terjadi pada 7% wanita hamil yang diketahui sebagai keadaan intoleransi terhadap glukosa pada awal masa kehamilan. Diabetes gestasional adalah kondisi dimana kadar hormon yang menghambat insulin meningkat selama masa kehamilan, mengakibatkan tubuh mengalami resistensi terhadap insulin. Akibatnya, kadar glukosa darah ibu hamil menjadi tinggi, sehingga dapat menyebabkan potensi kerusakan pada reseptor insulin (NIDDK, 2014; ADA, 2014).

F. Kulit



Gambar 3. Struktur lapisan kulit (Mascher, 2010)

1. Anatomi kulit.

Kulit merupakan organ yang cukup luas terdapat di permukaan tubuh dan berfungsi sebagai pelindung untuk menjaga jaringan internal dari trauma, bahaya radiasi ultraviolet, temperatur yang ekstrim, toksin dan bakteri (Suriadi, 2004). Kulit terdiri dari beberapa lapisan yaitu epidermis, dermis dan subkutan.

1.1 Epidermis. Epidermis adalah lapisan bagian paling luar dari kulit (Ethel, 2003). Pada bagian epidermis terdapat 5 lapisan mulai dari lapisan paling bawah hingga lapisan paling atas yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum corneum.

1.1.1. Stratum basale. Dengan istilah lain germinativum adalah lapisan tunggal yang melekat pada jaringan ikat. Merupakan lapisan epidermis yang paling bawah. Pada lapisan ini terjadi pembelahan sel kulit yang berlangsung cepat. Stratum basale dikatakan sebagai sel kulit yang immature karena berperan merubah lapisan sel pada lapisan granular ke dalam lapisan sel yang sudah mati.

1.1.2. Stratum spinosum. Dengan istilah lain lapisan sel spina atau tanduk karena sel tersebut disatukan oleh tonjolan yang menyerupai spina atau tanduk.

1.1.3. Stratum granulosum. Merupakan barisan sel dengan granula-granula keratohyalin yang merupakan precursor pembentukan keratin.

1.1.4. Stratum lucidum. Merupakan lapisan jernih dan tembus cahaya dari sel-sel tidak bernukleus yang mati atau hampir mati dengan ketebalan empat sampai tujuh lapisan sel.

1.1.5. Stratum corneum. Merupakan lapisan epidermis paling atas. Terdiri dari 25 hingga 30 lapisan sisik tidak hidup yang sangat terkeratinisasi dan semakin terkeratinisasi saat mendekati permukaan kulit (Ethel, 2003).

1.2 Dermis. Lapisan dermis adalah lapisan kulit yang terletak di bawah lapisan epidermis. Lapisan dermis memiliki memiliki fungsi utama sebagai penyokong epidermis. Pada lapisan dermis memiliki struktur lebih kompleks dan terdapat dua lapisan bagian superficial papillary dan bagian dalam reticular dermis. Pada bagian papillary terdapat serabut kolagen yang tipis, serabut elatis, dan serabut retikuler. Kemudian pada lapisan reticular dermis terdapat serabut kolagen yang tebal, juga fibroblast, sel mast, ujung saraf dan limfositik (Suriadi, 2004).

Fungsi dari dermis adalah untuk menjaga keseimbangan cairan melalui pengaturan aliran darah kulit, termoregulasi melalui pengontrolan aliran darah kulit dan juga sebagai faktor pertumbuhan dan perbaikan dermal (Suriadi, 2004).

1.3 Subkutan. Lapisan subkutan dikenal juga sebagai hipodermis merupakan lapisan terdalam dari kulit yang terletak di bawah dermis. Lapisan subkutan merupakan lapisan lemak dan jaringan ikat yang terdapat banyak pembuluh darah dan saraf (Ethel, 2003). Lapisan subkutan berfungsi sebagai bantalan jaringan dan pelindung tubuh terhadap dingin (Suriadi, 2004). Dalam jaringan subkutan banyak terdapat sel darah putih yang menghancurkan patogen yang masuk dengan cara merusak kulit. Jaringan subkutan juga berperan dalam penyimpanan energi. Kelebihan nutrisi akan diubah menjadi trigliserida dan disimpan sebagai energi potensial ketika asupan makanan menurun (Ethel, 2003).

G. Luka Diabetes

1. Definisi luka diabetes

Ulkus diabetikum adalah luka terbuka yang terjadi pada kaki penderita diabetes mellitus akibat gangguan pada saraf (neuropati) dan pembuluh darah (penyakit arteri perifer). Penderita diabetes mellitus memiliki kadar gula darah tinggi yang menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan saraf, sehingga menurunkan kemampuan tubuh untuk merespons luka dan memperlambat proses penyembuhan (American Diabetes Association, 2023).

2. Patofisiologi

Luka diabetes atau ulkus diabetikum berkembang akibat gabungan dari hiperglikemia kronis, neuropati perifer, gangguan aliran darah (iskemias) dan infeksi. Hiperglikemia menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan saraf melalui pembentukan Advanced Glycation End-products (AGEs), yang menghambat proses penyembuhan luka (Boulton *et al.*, 2005). Neuropati perifer menurunkan sensasi pada kaki, sehingga luka kecil tidak terasa dan tidak segera ditangani. Iskemias memperparah kondisi dengan menurunkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka. Selain itu, sistem imun yang terganggu pada pasien diabetes meningkatkan risiko infeksi (Lavery *et al.*, 2006). Semua proses ini berkontribusi pada pembentukan dan perburukan luka diabetes.

3. Penatalaksanaan luka diabetes

Penatalaksanaan luka diabetes adalah serangkaian upaya yang dilakukan untuk merawat, menyembuhkan dan mencegah komplikasi dari luka yang terjadi pada pasien diabetes mellitus. Penanganan luka diabetes memerlukan pendekatan multidisiplin, termasuk pengendalian glukosa darah, perawatan luka secara lokal, pengendalian infeksi dan perbaikan status nutrisi pasien (American Diabetes Association, 2023).

Pengelolaan luka pada penderita diabetes dapat dibagi menjadi 2 kelompok besar yaitu pencegahan terjadinya luka pada penderita diabetes dan terjadinya ulkus (pencegahan primer sebelum terjadi perlukaan pada kulit) dan pencegahan agar tidak terjadi kecacatan yang lebih parah (pencegahan sekunder dan pengelolaan ulkus gangren yang sudah terjadi) (Waspadji, 2015).

3.1 Pencegahan primer. Pencegahan primer merupakan upaya yang dilakukan untuk mencegah terjadinya luka diabetes sebelum luka tersebut muncul, terutama pada individu dengan risiko tinggi, seperti penderita diabetes mellitus. Fokus utama pencegahan primer adalah edukasi, perubahan gaya hidup, dan deteksi dini terhadap kondisi kaki (American Diabetes Association, 2023). Edukasi diberikan kepada pasien dan keluarga mengenai pentingnya menjaga kebersihan kaki, penggunaan alas kaki yang sesuai, serta pengendalian kadar gula darah secara ketat. Pemeriksaan kaki secara rutin, baik secara mandiri maupun oleh tenaga kesehatan, bertujuan untuk mendeteksi adanya kelainan kulit, perubahan bentuk kaki, atau penurunan sensasi yang dapat menjadi faktor risiko timbulnya luka. Selain itu, modifikasi gaya hidup seperti menjaga pola makan sehat, aktivitas fisik teratur, dan berhenti merokok juga termasuk dalam strategi pencegahan primer. Upaya ini penting karena sebagian besar kasus luka diabetes dapat dicegah melalui edukasi dan perawatan kaki yang baik (International Working Group on the Diabetic Foot, 2019).

3.2 Pencegahan sekunder. Pencegahan sekunder bertujuan untuk mendeteksi dan menangani secara dini adanya luka diabetes agar tidak berkembang menjadi lebih parah atau mengalami komplikasi serius. Pada tahap ini, intervensi difokuskan pada pasien diabetes yang sudah menunjukkan tanda-tanda awal luka, seperti lecet, kemerahan, kalus, atau perubahan suhu dan warna kulit pada kaki. Tindakan yang dilakukan meliputi pemeriksaan kaki secara teratur oleh tenaga kesehatan, penggunaan alat bantu seperti sepatu ortopedi untuk

mengurangi tekanan pada area rentan luka, serta perawatan luka ringan secara tepat dan higienis (International Working Group on the Diabetic Foot, 2019). Selain itu, pengendalian glukosa darah tetap menjadi prioritas utama untuk mempercepat penyembuhan luka dan mencegah infeksi. Edukasi lanjutan juga diberikan kepada pasien mengenai pentingnya segera melaporkan luka atau gejala awal kepada tenaga medis. Pencegahan sekunder ini sangat penting untuk mencegah perburukan luka yang dapat berujung pada amputasi (Lipsky *et al.*, 2020).

H. Salep

1. Definisi salep

Salep merupakan salah satu bentuk terapi topikal yang digunakan secara luas dalam penatalaksanaan luka diabetes untuk mempercepat penyembuhan luka, mencegah infeksi, dan menjaga kelembapan luka. Penggunaan salep topikal yang sesuai dapat mendukung proses penyembuhan dengan menciptakan lingkungan luka yang optimal dan melindungi jaringan granulasi yang sedang terbentuk. Beberapa jenis salep yang umum digunakan antara lain salep antibiotik seperti mupirocin atau gentamicin untuk mencegah dan mengobati infeksi lokal, serta salep berbasis silver sulfadiazine yang efektif terhadap berbagai bakteri gram positif dan negatif. Selain itu, salep madu (honey-based ointments) juga telah terbukti secara klinis mampu mempercepat penyembuhan luka melalui sifat antimikroba alami dan efek osmotiknya yang menarik cairan luka dan jaringan nekrotik (Jull *et al.*, 2015). Salep berbahan dasar hidrogel juga bermanfaat untuk mempertahankan kelembapan luka, sehingga mendukung debridemen autolitik dan mencegah kekeringan jaringan. Pemilihan jenis salep harus mempertimbangkan kondisi luka, adanya infeksi, serta kemungkinan alergi atau resistensi terhadap bahan aktif. Oleh karena itu, peran tenaga kesehatan dalam pemilihan dan pemantauan terapi salep sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut (Wounds International, 2016).

2. Penggolongan salep

Salep merupakan salah satu bentuk sediaan topikal semi-padat yang digunakan untuk pengobatan luka, termasuk luka diabetes. Sediaan salep memiliki kemampuan untuk memberikan efek terapeutik secara lokal di area luka, baik untuk mempercepat penyembuhan, mencegah infeksi, maupun menjaga kelembapan jaringan. Keunggulan salep adalah

kemampuannya untuk menyalurkan zat aktif langsung ke area luka, menjaga kelembapan luka, serta mencegah kontaminasi mikroorganisme. Penggolongan tipe salep dapat dilakukan berdasarkan sifat dasar fisikokimia salep, bahan aktif yang dikandungnya, serta tujuan terapeutik penggunaannya (Allen & Popovich, 2016).

Berdasarkan fungsi terapeutiknya, salep dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu salep antimikroba, salep penyembuh jaringan, dan salep pelembap. Salep antimikroba umumnya digunakan untuk mengatasi atau mencegah infeksi pada luka terbuka. Contoh dari salep ini adalah mupirocin, gentamicin, dan silver sulfadiazine yang aktif terhadap bakteri penyebab infeksi pada luka diabetes seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Lipsky *et al.*, 2020). Sementara itu, salep penyembuh jaringan biasanya mengandung bahan seperti asam hialuronat, panthenol, atau allantoin yang berperan dalam merangsang regenerasi jaringan dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi.

Salep juga dapat digolongkan berdasarkan komposisi bahan aktifnya menjadi salep berbasis kimia sintetis dan salep berbahan alami. Salep berbahan alami, seperti salep madu, ekstrak propolis, atau ekstrak lidah buaya (*Aloe vera*), mulai banyak digunakan karena memiliki efek antimikroba, antiinflamasi, dan mempercepat epitelisasi luka secara alami (Jull *et al.*, 2015). Penggunaan salep berbahan alami juga dinilai lebih aman dan minim efek samping jika digunakan dalam jangka panjang.

Dari sisi sifat fisikokimia, salep dibagi menjadi dua, yaitu salep hidrofilik (berbasis air) dan salep hidrofobik (berbasis minyak). Salep hidrofilik bersifat menyerap kelembapan sehingga cocok digunakan untuk luka yang banyak mengeluarkan eksudat, sedangkan salep hidrofobik berfungsi mempertahankan kelembapan luka dan cocok untuk luka kering. Pemilihan jenis dasar salep ini penting karena mempengaruhi interaksi antara salep dan permukaan luka serta keberhasilan terapi luka secara keseluruhan (Wounds International, 2016).

Dengan memahami penggolongan salep secara tepat, tenaga kesehatan dapat menentukan strategi perawatan luka yang lebih efektif dan individual, terutama pada pasien dengan luka kronis seperti ulkus diabetikum. Pemilihan salep yang tidak sesuai dengan jenis luka dapat memperlambat penyembuhan atau bahkan meningkatkan risiko infeksi.

3. Salep penyembuhan luka diabetes

Pemilihan tipe salep yang tepat memiliki peran penting dalam menentukan efektivitas penyembuhan luka diabetes. Setiap tipe salep memiliki karakteristik dan mekanisme kerja yang berbeda, sehingga penggunaannya harus disesuaikan dengan kondisi luka dan fase penyembuhan yang sedang berlangsung. Salep hidrofobik berbasis minyak, seperti petroleum jelly, efektif digunakan pada luka kering karena mampu menjaga kelembapan jaringan dan mencegah dehidrasi luka. Sementara itu, salep hidrofilik seperti salep berbasis polietilen glikol lebih sesuai untuk luka basah yang mengeluarkan banyak eksudat karena sifatnya yang menyerap cairan (Allen & Popovich, 2016).

Di sisi lain, salep yang mengandung antibiotik topikal seperti mupirocin terbukti efektif dalam mencegah dan mengatasi infeksi lokal, yang merupakan salah satu penyebab utama keterlambatan penyembuhan pada pasien diabetes (Lipsky *et al.*, 2020). Salep berbasis bahan alami seperti madu dan propolis juga menunjukkan efektivitas tinggi dalam mempercepat penyembuhan luka karena memiliki sifat antimikroba, antiinflamasi, dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi (Jull *et al.*, 2015). Dengan demikian, efektivitas penyembuhan luka diabetes sangat dipengaruhi oleh kecocokan antara tipe salep yang digunakan dan karakteristik luka pasien, serta pemantauan berkala oleh tenaga medis untuk memastikan perbaikan kondisi luka secara optimal.

4. Formulasi dasar pembuatan salep

Formulasi dasar salep untuk luka diabetes harus disesuaikan dengan kebutuhan terapeutik luka kronik, seperti menjaga kelembapan, mempercepat regenerasi jaringan, serta memberikan perlindungan terhadap infeksi. Komponen utama dalam pembuatan salep terdiri dari bahan dasar (basis salep), zat aktif, dan bahan tambahan (ekspisien). Basis salep berfungsi sebagai medium penghantar zat aktif dan dapat berupa bahan hidrofobik (seperti vaselin, parafin cair, atau lanolin) yang bersifat oklusif, atau bahan hidrofilik (seperti polietilen glikol/PEG) yang bersifat menyerap cairan luka. Zat aktif yang digunakan dalam salep luka diabetes biasanya bersifat antimikroba (misalnya mupirocin atau silver sulfadiazine), antiinflamasi (seperti ekstrak tanaman Centella asiatica), atau bahan bioaktif regeneratif seperti madu medis. Selain itu, ditambahkan bahan penstabil, pengawet, dan agen emulsifikasi untuk menjaga kestabilan fisik dan kimia salep selama penyimpanan dan penggunaan. Pemilihan bahan dan formulasi harus memperhatikan

kompatibilitas zat aktif, keamanan terhadap jaringan luka, serta kemampuan melekat dan menyerap pada kulit (Allen & Popovich, 2016; Wounds International, 2016). Formulasi yang optimal akan meningkatkan efektivitas salep dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes dan mengurangi risiko komplikasi lanjutan.

5. Persyaratan mutu fisik salep

Sediaan basis salep maupun sediaan jadi salep harus memenuhi standar mutu fisik tertentu agar dapat mendukung proses penyembuhan yang optimal dan mencegah komplikasi.

5.1 Syarat basis salep. Kualitas basis salep yang ideal antara lain harus stabil selama masih dipakai mengobati. Maka salep harus bebas dari inkompatibilitas, stabil pada suhu kamar dan kelembapan yang ada dalam kamar. Basis salep juga harus lunak yaitu semua zat dalam keadaan halus dan seluruh produk menjadi lunak dan homogen sebab salep digunakan untuk kulit yang teriritasi, inflamasi dan ekskoriasi. Basis salep yang baik harus memiliki sifat mudah dipakai, umumnya salep tipe emulsi adalah yang paling mudah dipakai dan dihilangkan dari kulit. Basis salep yang cocok harus kompatibel secara fisika dan kimia dengan obat yang dikandungnya dimana basis tidak boleh merusak atau menghambat aksi terapi dari obat yang mampu melepas obatnya pada daerah yang diobati. Obat harus terdistribusi merata melalui basis salep padat atau cair pada pengobatan dan lembut, mudah dioleskan serta mudah melepaskan zat aktif (Anief, 2007).

5.2 Syarat salep. Persyaratan dari sediaan jadi salep yang baik antara lain pemerian yang tidak boleh berbau tengik dan salep harus memiliki konsistensi yang cukup lunak agar mudah dioleskan pada kulit namun tidak terlalu encer sehingga tetap dapat melekat dengan baik pada area luka. Salep yang baik juga harus memiliki pH yang sesuai yaitu mendekati pH kulit manusia sekitar 5,5 hingga 6,5 untuk menghindari iritasi dan mendukung proses penyembuhan luka. Salep harus stabil secara fisik selama penyimpanan dan penggunaan mencakup ketahanan terhadap perubahan warna, bau, dan tekstur.

6. Kelebihan dan kekurangan salep

Salep merupakan salah satu bentuk sediaan topical yang sering digunakan dalam perawatan luka pada penderita diabetes mellitus (DM). Penggunaannya memiliki kelebihan dan kekurangan yang perlu dipertimbangkan dalam konteks penyembuhan luka diabetes.

6.1 Kelebihan salep. Beberapa kelebihan dari salep untuk luka diabetes yaitu menjaga kelembapan luka, membentuk lapisan pelindung pada luka, meningkatkan proses penyembuhan luka, mudah digunakan dan diterima pasien, merupakan alternatif pengobatan yang aman.

6.2 Kekurangan salep. Beberapa kekurangan dari sediaan salep antara lain dapat berisiko menyebabkan iritasi atau alergi, keterbatasan dalam penyerapan dan dosis hingga penggunaan yang tidak tepat sesuai dengan jenis luka pasien.

7. Prinsip pembuatan salep

Salep dibuat dengan menggunakan metode peleburan dan pencampuran. Dasar salap dalam bentuk sediaan padat harus dicairkan dahulu sebelum dicampurkan dengan komponen salep lainnya. Bahan aktif dapat langsung dicampur dengan basis salep yang sudah dilebur atau basis salep cair maupun setengah cair (Andriani, 2019).

8. Monografi bahan salep

8.1 Vaseline album. Vaseline album merupakan salah satu bahan dasar yang penting dan sering digunakan dalam formulasi sediaan topikal. Penggunaannya terutama ditujukan untuk membantu proses penyembuhan luka, termasuk pada penderita diabetes. Vaseline album, yang juga dikenal sebagai vaselin putih, adalah campuran hidrokarbon jenuh yang diperoleh dari proses pemurnian minyak bumi. Secara fisik, bahan ini berbentuk massa semi-padat, berwarna putih, tidak berbau, dan memiliki sifat oklusif. Sifat oklusif ini memungkinkan vaselin membentuk lapisan pelindung di permukaan kulit, yang berfungsi mempertahankan kelembapan. Kondisi permukaan luka yang tetap lembap sangat penting karena dapat mempercepat proses regenerasi jaringan. Selain itu, kelembapan yang terjaga juga membantu mencegah terjadinya infeksi sekunder. Selain itu, vaselin album memiliki kestabilan kimia yang tinggi. Bahan ini tidak mudah teroksidasi dan tetap stabil dalam penyimpanan jangka panjang, sehingga sangat sesuai digunakan sebagai basis salep. Vaseline juga bersifat inert, artinya tidak bereaksi dengan bahan aktif yang dicampurkan dalam formula. Selain itu, penggunaannya aman karena tidak menimbulkan iritasi atau reaksi alergi pada kulit normal (Departemen Kesehatan RI, 1995).

8.2 Tween 80. Atau yang dikenal juga sebagai Polysorbate 80 adalah surfaktan nonionik yang sering digunakan dalam formulasi sediaan topikal, termasuk salep, karena sifatnya yang stabil dan kompatibel dengan berbagai bahan lain. Tween 80 merupakan ester oleat

dari sorbitol yang berkopolimerisasi dengan 20 molekul etilenoksida, membentuk struktur yang memiliki nilai Hydrophile-Lipophile Balance (HLB) sekitar 15, yang menjadikannya efektif sebagai emulgator dalam sistem minyak dalam air (O/W). Dalam sediaan salep, Tween 80 berfungsi sebagai agen pembasah, solubilizer, dan emulgator, membantu mendispersikan bahan aktif dalam fase cair dan meningkatkan penyerapan obat melalui kulit. Selain itu, Tween 80 juga digunakan untuk meningkatkan kemampuan salep dalam menahan air, yang penting dalam menjaga kelembapan luka dan mempercepat proses penyembuhan pada penderita diabetes mellitus. Keamanan penggunaan Tween 80 dalam sediaan topikal telah terbukti, dengan toksitas yang rendah dan tidak menyebabkan iritasi pada kulit normal. Oleh karena itu, Tween 80 merupakan pilihan yang tepat sebagai bahan tambahan dalam formulasi salep untuk penyembuhan luka diabetes.

8.3 Nipagin. Nipagin atau metil paraben memiliki karakteristik berupa kristal tidak berwarna atau serbuk kristalin putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, dan memiliki rasa sedikit terbakar. Kadar nipagin dalam sediaan topikal yang diperbolehkan yaitu 0,02%-0,3%. Penggunaan metil paraben dapat meningkatkan stabilitas sediaan dengan mencegah pertumbuhan mikroorganisme, sehingga memperpanjang masa simpan produk. Namun, perlu diperhatikan bahwa penggunaan metil paraben dalam konsentrasi yang melebihi batas dapat menyebabkan reaksi iritasi atau alergi pada sebagian individu (Rowe *et al.*, 2017).

8.4 Nipasol. Nipasol atau propil paraben digunakan sebagai pengawet antimikroba dalam kosmetik, produk makanan dan sediaan farmasetika. Pengawet ini dapat dikombinasikan dengan golongan paraben lain. Propil paraben berbentuk kristal putih yang tidak berbau dan tidak berasa. Senyawa ini sangat sukar larut dalam air, namun larut dalam etanol, eter, dan propilenglikol. Pada sediaan topikal, kadar yang diperbolehkan yaitu 0,01%-0,6% (Rowe *et al.*, 2017).

8.5 Oleum rosae. Oleum rosae atau minyak mawar adalah minyak esensial yang diperoleh melalui proses distilasi uap dari kelopak bunga mawar, terutama dari spesies *Rosa damascena*. Minyak ini memiliki karakteristik berupa cairan berwarna kuning pucat hingga transparan dengan aroma khas mawar yang manis dan lembut. Pada suhu sekitar 18-22°C, oleum rosae dapat mengkristal menjadi massa semi-

padat karena kandungan stearopten, yaitu campuran hidrokarbon parafin yang tidak berbau dan tidak larut dalam alkohol (Rowe *et al.*, 2017).

9. Evaluasi mutu dan kualitas sediaan salep

9.1 Uji organoleptik. Pengamatan yang dilakukan pada pengujian ini adalah bentuk sediaan, bau, dan warna sediaan. Parameter kualitas salep yang baik adalah bentuk sediaan setengah padat, salep berbau khas ekstrak yang digunakan dan berwarna seperti ekstrak (Rukmana, 2017).

9.2 Uji homogenitas. Uji homogenitas sediaan salep dilakukan untuk melihat perpaduan bahan antara basis salep dan zakt aktif sehingga menjadi bentuk salep yang homogen. Jika terdapat perbedaan sifat pada basis dan zat aktif maka akan terjadi proses penggumpalan (Rukmana, 2017).

9.3 Uji pH. Uji pH dilakukan dengan menggunakan pH meter. Pengukuran pH bertujuan untuk mengetahui sifat dari salep dalam mengiritasi kulit (Gozali, 2009). pH normal kulit yaitu pada rentang antara 4,5-7 (Swastika *et al.*, 2013).

9.4 Uji daya lekat. Uji daya lekat merupakan salah satu pengujian yang dilakukan untuk mengetahui kekuatan salep melekat pada kulit. Semakin lama salep melekat pada kulit maka semakin efektif (Lestari *et al.*, 2017).

9.5 Uji daya sebar. Uji daya sebar dilakukan untuk melihat kemampuan sediaan menyebar pada kulit, dimana suatu basis salep sebaiknya memiliki daya sebar yang baik untuk menjamin pemberian obat yang memuaskan. Semakin luas membrane tempat sediaan menyebar maka koefisien difusi makin besar yang mengakibatkan difusi obat pun semakin meningkat (Hasyim, 2012).

9.6 Uji viskositas. Sediaan salep diukur viskositasnya dengan alat uji viskositas viskometer Brookfield pada suhu 25°C dengan kecepatan putaran dan spindle yang sesuai, biasanya menggunakan spindle nomor 4 pada 20 rpm. Sediaan salep dikatakan memenuhi persyaratan mutu apabila viskositasnya berada dalam rentang yang sesuai untuk sediaan topikal semi-solid, yakni antara 2.000–50.000 cP, tergantung pada jenis basis salep dan tujuan formulasi. Viskositas yang terlalu tinggi dapat menyebabkan kesulitan dalam pengaplikasian, sedangkan viskositas yang terlalu rendah dapat mengurangi daya lekat dan kestabilan salep. Menurut Farmakope Indonesia edisi V (2014), viskositas merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi

sediaan topikal, dan pengujian ini harus dilakukan secara konsisten guna menjamin mutu dan performa produk selama penyimpanan dan penggunaan. Oleh karena itu, pengujian viskositas pada salep ekstrak etanol daun kitolod merupakan bagian penting dalam proses pengembangan sediaan yang efektif dan stabil.

I. Hewan uji

1. Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)



Gambar 4. Kelinci New Zealand White (Hustamin, 2006)

Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) merupakan salah satu model hewan uji dalam penelitian biomedis dan toksikologi, karena kemiripan fisiologis dan genetiknya dengan manusia serta ukuran tubuh yang memadai untuk berbagai prosedur klinis. Kelinci *New Zealand White* memiliki karakteristik fisik bulu yang berwarna putih bersih, mata berwarna merah dan telinga berwarna merah muda. Bobot anak kelinci umur 58 hari sekitar 1,8 kg, bobot umur 4 bulan mencapai 2-3 kg, bobot rata-rata 3,6 kg dan maksimal bobot mencapai 4,5-5 kg (Marhaeniyonto dan Susanti 2017). Kelinci *New Zealand White* dapat digunakan sebagai hewan percobaan untuk penelitian di laboratorium (Handayani, 2011). Kelinci merupakan model hewan uji yang sering digunakan dalam penelitian penyembuhan luka diabetes karena kemampuan mereka mengembangkan model luka diabetic kronis yang menyerupai kondisi manusia. Studi oleh O'Loughlin dkk. (2013) menggunakan model *alloxan-induced diabetic rabbit ear ulcer* dan menemukan bahwa hewan kelinci yang diberi perlakuan aloksan menunjukkan peningkatan jumlah sel inflamasi dan fibroblast pada hari ke-14 serta terjadinya penurunan *length density* pembuluh darah yang mengindikasikan jaringan luka dengan suplai darah kurang optimal. Selain itu, penelitian mulai dari Schiller *et al.* (2001) juga menunjukkan adanya hambatan signifikan dalam *vascular wound healing* pada kelinci diabetes tipe I, yang menjadikannya model penting untuk menguji formula penyembuhan “A

study of vascular wound healing in a rabbit model of type I diabetes". Metode induksi diabetes menggunakan aloksan, yang kemudian diikuti pembuatan luka penuh lapis, memungkinkan observasi fase inflamasi dan rekonstruksi jaringan yang sangat ideal untuk evaluasi efek terapi topikal atau sistemik.

2. Sistematika kelinci (*Oryctolagus cuniculus*)

Klasifikasi kelinci menurut Sarwono dalam jurnal oleh Rianto *et al* (2018) yaitu sebagai digolongkan sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Chordata sub</i>
Sub filum	: <i>Vertebrata</i>
Class	: <i>Mamalia</i>
Ordo	: <i>Lagonorpha</i>
Famili	: <i>Leporidae</i>
Genus	: <i>Oryctogalrus</i>
Species	: <i>Oryctogalrus cuniculus</i>

3. Cara pemberian aloksan kelinci

Pada penelitian model diabetes eksperimental menggunakan kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), aloksan monohidrat umumnya diberikan sekali melalui rute intravena (vena telinga atau jugular) dengan dosis sekitar 100 mg/kg BB, yang efektif dalam menginduksi hiperglikemia dalam waktu 48–72 jam setelah injeksi. Sebagai alternatif, beberapa protokol juga menerapkan rute intraperitoneal dengan dosis antara 80–150 mg/kg BB, atau intravenous (IV) maupun subkutan (SC) di atas kulit tengkuk, tergantung tujuan dan toleransi hewan. Sebelum pemberian aloksan, kelinci umumnya menjalani puasa selama 12–24 jam tanpa air, untuk meningkatkan efektivitas induksi diabetes. Setelah injeksi, pemantauan kadar glukosa darah dilakukan secara berkala—misalnya pada hari ke-2, ke-3, dan hari ke-7—untuk memastikan tercapainya *cut-off* diabetes (≥ 300 mg/dL) dan mengoreksi dengan insulin jika diperlukan. Protokol ini memastikan induksi hiperglikemia yang cukup lama untuk digunakan dalam evaluasi penyembuhan luka diabetes kronis pada kelinci.

J. Landasan Teori

Tanaman *Isotoma longiflora L.* atau kitolod merupakan tumbuhan liar dari famili Campanulaceae yang tersebar luas di wilayah tropis, termasuk Indonesia. Tanaman ini memiliki nama berbeda di berbagai daerah seperti daun tolod di Jawa dan sangkobak di daerah lain.

Kitolod memiliki morfologi khas berupa batang basah, daun tunggal bergerigi, dan bunga putih berbentuk bintang (Dalimartha, 2008). Tanaman ini tumbuh di tempat lembap seperti pinggiran selokan atau dinding tua pada ketinggian hingga 1100 meter di atas permukaan laut (Herdianto, 2016). Kitolod diketahui memiliki kandungan senyawa aktif yang bermanfaat secara farmakologis. Uji fitokimia menunjukkan bahwa daun dan bunga kitolod mengandung flavonoid, alkaloid, saponin, dan tanin (Siregar, 2015; Hariana, 2008). Analisis menggunakan GC-MS menemukan kandungan senyawa seperti eskuletin, 4-etenil-2-metoksifenol, xantosin, dan levoglukosan yang berpotensi dalam aktivitas penyembuhan luka dan antiinflamasi (Siregar, 2015). Selain itu, famili Campanulaceae juga dikenal mengandung alkaloid khas seperti norlobelanidin dan lobelanidin (Villegas *et al.*, 2014).

Tanaman ini dapat diolah menjadi simplisia, yaitu bahan obat alami yang dikeringkan tanpa mengalami pengolahan lanjutan. Tahapan pembuatan simplisia meliputi pengumpulan bahan, sortasi basah, pencucian, pengeringan, sortasi kering, dan penyimpanan. Proses ini penting untuk menjaga kestabilan zat aktif di dalam tanaman. Kualitas simplisia sangat dipengaruhi oleh jenis tanah, metode budidaya, hingga sanitasi ruang penyimpanan (Didik & Gunawan, 2004; Qamari *et al.*, 2017; Gunawan, 2010; Melinda, 2014). Setelah menjadi simplisia, zat aktif di dalamnya dapat diekstraksi menggunakan pelarut tertentu. Metode ekstraksi dibedakan menjadi metode panas seperti refluks dan soxhlet serta metode dingin seperti maserasi dan perkolasi (Depkes RI, 2000). Merasasi, sebagai metode yang tidak menggunakan panas, cocok untuk senyawa termolabil dan banyak digunakan karena murah serta mudah diaplikasikan meskipun prosesnya memerlukan waktu lebih lama (Sahruni, 2020; Susilawati, 2021; Pratama, 2019; Handayani, 2022). Etanol 70% merupakan pelarut yang umum digunakan dalam proses ini karena memiliki kemampuan mengekstrak senyawa polar dan semi-polar, bersifat antimikroba, inert, dan mudah menguap (Depkes RI, 2000; Gunawan, 2010).

Penyakit diabetes mellitus merupakan gangguan metabolismik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defisiensi insulin atau resistensi terhadap kerja insulin (WHO, 2013). Diabetes dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang baik mikroangiopati seperti retinopati dan nefropati, maupun makroangiopati seperti penyakit jantung dan stroke (Dipiro *et al.*, 2015; Hasan *et al.*, 2013). Diabetes

Mellitus juga menyebabkan komplikasi berupa luka kronik atau ulkus diabetik yang sulit sembuh karena adanya kerusakan pembuluh darah dan saraf akibat kadar gula darah yang tinggi (Rif'at *et al.*, 2023; American Diabetes Association, 2023). Luka diabetes berkembang melalui beberapa mekanisme, antara lain hiperglikemia kronis yang menyebabkan pembentukan Advanced Glycation End Products (AGEs), menurunnya aliran darah (iskemia), dan terganggunya sistem imun (Boulton *et al.*, 2005; Lavery *et al.*, 2006). Neuropati perifer menghilangkan sensasi nyeri sehingga luka kecil tidak terdeteksi dan tidak segera ditangani. Oleh karena itu, proses penyembuhan luka diabetes membutuhkan intervensi multidisiplin termasuk pengendalian glukosa darah, perawatan lokal luka, dan dukungan nutrisi (American Diabetes Association, 2023).

Dalam penelitian eksperimental, diabetes dapat diinduksi pada hewan coba menggunakan senyawa aloksan, yang merupakan derivat pirimidin hasil oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan bekerja dengan membentuk Reactive Oxygen Species (ROS) yang merusak membran sel beta pankreas sehingga produksi insulin terganggu dan terjadi hiperglikemia (Aswar *et al.*, 2020; Yuriska, 2009). Salah satu hewan yang umum digunakan adalah kelinci putih (*Oryctolagus cuniculus*), khususnya jenis New Zealand White yang memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia dan memungkinkan observasi luka secara jelas. Aloksan dapat diberikan secara intravena dengan dosis 100 mg/kg BB atau secara intraperitoneal tergantung protokol penelitian, dan hewan biasanya dipuaskan sebelum induksi untuk meningkatkan keberhasilan (Marhaeniyoto & Susanti, 2017; Handayani, 2011; O'Loughlin *et al.*, 2013; Schiller *et al.*, 2001).

Kulit sebagai organ terbesar tubuh berperan penting dalam perlindungan jaringan internal dari trauma, patogen, dan bahan kimia. Kulit terdiri dari tiga lapisan utama yaitu epidermis, dermis, dan subkutan. Epidermis terdiri dari beberapa lapisan mulai dari stratum basale hingga stratum corneum, sedangkan dermis mengandung serabut kolagen, fibroblast, dan pembuluh darah. Lapisan subkutan berfungsi sebagai bantalan, penyimpan energi, dan pelindung terhadap suhu ekstrem (Suriadi, 2004; Ethel, 2003).

Penggunaan sediaan topikal seperti salep sangat penting dalam manajemen luka diabetes. Salep merupakan sediaan semi padat yang dioleskan pada kulit untuk memberikan efek terapi lokal, baik berupa

perlindungan, hidrasi, maupun pengantaran zat aktif (Allen & Popovich, 2016). Salep dapat dibedakan berdasarkan sifat dasar menjadi salep hidrofilik dan hidrofobik. Salep hidrofilik cocok untuk luka basah karena menyerap eksudat, sedangkan salep hidrofobik digunakan pada luka kering untuk mempertahankan kelembapan (Wounds International, 2016). Zat aktif dalam salep dapat berupa antibiotik seperti mupirocin dan silver sulfadiazine, maupun bahan alami seperti madu dan ekstrak tanaman herbal (Lipsky *et al.*, 2020; Jull *et al.*, 2015). Salep yang baik harus memiliki konsistensi yang sesuai, pH mendekati pH kulit (5,5–6,5), stabil secara fisik, dan tidak menimbulkan iritasi (Anief, 2007).

Formulasi salep melibatkan pemilihan bahan dasar seperti vaselin album yang bersifat oklusif dan lembut, serta bahan tambahan seperti Tween 80 sebagai emulgator, Nipagin dan Nipasol sebagai pengawet, dan oleum rosae sebagai komponen aromatik (Departemen Kesehatan RI, 1995; Rowe *et al.*, 2017). Evaluasi mutu salep meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, daya lekat, daya sebar, dan viskositas, yang semuanya bertujuan menjamin kestabilan dan efektivitas salep saat diaplikasikan (Rukmana, 2017; Gozali, 2009; Hasyim, 2012; Swastika *et al.*, 2013; Lestari *et al.*, 2017).

Penelitian Rizki (2018) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kitolod secara oral dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi aloksan, sedangkan studi Awwaliyah *et al.* (2023) menunjukkan efektivitas salep daun kitolod dalam mempercepat penyembuhan luka pada mencit. Oleh karena itu, kombinasi sediaan oral dan topikal dari ekstrak daun kitolod pada model hewan kelinci yang telah diinduksi aloksan memberikan peluang besar dalam mengembangkan pengobatan alternatif berbasis herbal yang murah, efektif, dan aman untuk luka diabetes.

Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah untuk pemanfaatan tanaman lokal sebagai fitofarmaka, serta menambah wawasan terhadap efek sinergis dari kombinasi sediaan sistemik dan lokal dalam terapi luka kronis, khususnya pada model hewan uji kelinci putih yang telah diinduksi dengan aloksan. Sehingga pada penelitian ini dilakukan kombinasi sediaan oral dan topical salep ekstrak daun kitolod dalam penyembuhan luka sayat pada kelinci diabetes mengacu pada dosis ekstrak sebelumnya.

K. Hipotesis

Berdasarkan uraian yang ada, dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

Pertama, sediaan topical salep ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) diduga dapat memenuhi uji mutu fisik salep yang baik, ditunjukkan dengan parameter organoleptik, homogenitas, pH, daya lekat, dan daya sebar yang sesuai standar.

Kedua, pemberian kombinasi sediaan oral dan topikal salep ekstrak etanol daun kitolod (*Isotoma longiflora* L.) diduga memiliki pengaruh signifikan dalam mempercepat penyembuhan luka pada kelinci putih model diabetes, baik dari segi pengurangan ukuran luka maupun peningkatan regenerasi jaringan.

Ketiga, terdapat konsentrasi optimal dari sediaan topikal salep ekstrak etanol daun kitolod yang dikombinasikan dengan sediaan oral, yang memberikan efek paling efektif terhadap penyembuhan luka sayat pada kelinci putih model diabetes yang diinduksi aloksan.