

Uji Aktivitas Sediaan Gel Kombinasi Minyak Atsiri Daun Kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan Curcumin terhadap Penyembuhan Luka Diabetes pada Tikus Galur Wistar

Dichy Nuryadin Zain, Keni Idacahyati, Ervina Novitasari*
Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: ervinanovitasari22@gmail.com

Abstract

Diabetic ulcers is a complication that often occurs in diabetics that can cause infection. Kirinyuh leaves and curcumin empirically used by wound healers. Objective of this reaearch was to determine the effect of gel combination of kirinyuh leaf essential oil with curcumin on wound healing in diabetic rats. Gel activity test was carried out on 7 treatment groups, namely normal control, negative control, positive control (Duoderm Hydroactive Gel), gel preparation of a combination of kirinyuh leaf essential oil with curcumin F1 (1 mL:9 mg), F2 (2 mL:13.5 mg), F3 (1 mL:13.5 mg), and F4 (2 mL:9 mg). Induction of diabetes using alloxan 150 mg/kgBW intraperitoneally. Wounds in the diabetic rat model were made on the back area using a sterile scalpel with a wound length of 2 cm. Observation of wound healing is carried out for 20 days. Data analysis was performed using One Way Anova with a significance ($p<0.05$). The results showed that there was a significant difference in wound healing between groups with a significant value of 0.001 ($p<0.05$). Based on the observation of wound healing, it was found that the F4 gel preparation had the best wound healing effect. Preparation of gel combination of kirinyuh leaf essential oil with curcumin can heal wounds in a diabetic rat models.

Keyword: Curcumin, Kirinyuh Leaf, Diabetic Ulcer.

Abstrak

Luka diabetes merupakan suatu komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes yang dapat menimbulkan infeksi. Daun kirinyuh dan curcumin secara empiris memiliki khasiat sebagai penyembuh luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin terhadap penyembuhan luka tikus diabetes. Uji aktivitas gel dilakukan pada 7 kelompok perlakuan yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (*Duoderm Hydroactive Gel*), sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin F1 (1 mL:9 mg), F2 (2 mL:13,5 mg), F3 (1 mL:13,5 mg), dan F4 (2 mL:9 mg). Induksi diabetes menggunakan aloksan 150 mg/kgBB secara intraperitoneal. Luka pada model tikus diabetes dibuat pada area punggung menggunakan scalpel steril dengan panjang luka 2 cm. Pengamatan penyembuhan luka dilakukan selama 20 hari. Data analisis dilakukan menggunakan *One Way Anova* dengan signifikansi ($p<0,05$). Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan penyembuhan luka pada antar kelompok dengan nilai signifikan 0,001 ($p<0,05$). Berdasarkan hasil pengamatan penyembuhan luka diperoleh bahwa sediaan gel F4 memiliki efek penyembuhan luka terbaik. Sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin dapat menyembuhkan luka pada model tikus diabetes.

Kata Kunci: Curcumin, Daun Kirinyuh, Luka Diabetes.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik yang dikarakterisasikan dengan hiperglikemik (tingginya kadar glukosa dalam darah) terjadi akibat adanya kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya (ADA, 2017). Prevalensi diabetes melitus menurut International Diabetes Federation yang terjadi di dunia pada tahun 2014

menunjukkan jumlah penderita diabetes berkisar 387 juta dan diperkirakan pada tahun 2035 akan naik hingga mencapai 592 juta (IDF, 2015). Sedangkan di Indonesia prevalensi penderita diabetes melitus berdasarkan Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) pada tahun 2018 menurut hasil pemeriksaan gula darah menunjukkan bahwa pada penduduk berusia ≥ 15 tahun persentasi

penderita diabetes melitus meningkat menjadi 8,5% dari sebelumnya 6,9% pada tahun 2013 (Infodatin, 2020).

Pada penderita diabetes melitus dengan jangka waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya komplikasi. Salah satu komplikasi dari diabetes melitus yaitu luka yang terjadi pada ekstremitas bawah atau disebut luka diabetes (ulkus) akibat dari gangguan neuropati dan vaskuler (Primadani & Safitri, 2021).

Saat ini banyak masyarakat yang lebih memilih pengobatan secara tradisional dengan menggunakan tumbuhan sebagai pengobatannya. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk mengobati luka yaitu kirinyuh. Secara empiris daun kirinyuh dapat digunakan sebagai penyembuh luka. Daun kirinyuh memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, fenol, serta minyak atsiri (Okwu *et al.*, 2015; Wunu *et al.*, 2019). Pada penelitian gel minyak atsiri daun kirinyuh terhadap penyembuhan luka diabetes menunjukkan bahwa minyak atsiri daun kirinyuh berefek terhadap penyembuhan luka diabetes (Nurlatifah, 2021). Minyak atsiri daun kirinyuh mengandung senyawa diantaranya terdiri dari α -pinene, *cadinene*, *camphora*, *limonene*, β -*caryophyllene* dan *candinol* (Okwu *et al.*, 2015).

Curcumin (diferuloylmethane) merupakan senyawa kurkuminoid utama pada rimpang kunyit dan temulawak yang memberikan warna kuning. Senyawa curcumin pada rimpang kunyit memiliki khasiat sebagai antimikroba dan antioksidan yang dapat mempercepat re-epitelisasi serta migrasi sel seperti myofibroblast, fibroblast serta makrofag pada penyembuhan luka. Pada penelitian curcumin terhadap penyembuhan luka diberikan curcumin dosis 9 mg dengan variasi waktu pemberian 7 hari dan 14 hari. Hasil menunjukkan bahwa pemberian curcumin dapat memberikan efek yang baik

dalam penyembuhan luka (Damayanti *et al.*, 2013; Milasari *et al.*, 2019).

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kombinasi dari minyak atsiri daun kirinyuh dan curcumin terhadap penyembuhan luka diabetes yang diformulasikan dalam bentuk gel. Sediaan gel dipilih karena memiliki kelebihan diantaranya yaitu mempunyai kemampuan dalam pelepasan obat yang baik, daya sebar pada kulit yang baik, dapat dibersihkan dengan air, dapat memberikan efek dingin pada kulit serta tidak menimbulkan hambatan fungsi rambut secara fisiologis (Candra *et al.*, 2019).

BAHAN DAN METODE

Bahan

Minyak atsiri daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.), curcumin (Merck CAS-No: 458-37-7), tikus putih galur wistar, aloksan, natrium klorida (NaCl), krim lidocaine, *Duoderm Hydroactive Gel*, natrium sulfat (Na₂SO₄), karbopol 940, metil paraben, propil paraben, propilenglikol, trietanolamin, dan aquadest.

Alat

Oven, alat destilasi uap, alat GC-MC, alat Overhead Stirrer (Dlab), gelas ukur (Pyrex), gelas kimia (Pyrex), batang pengaduk, kaca objek, pH universal, *Viscometer Brookfield* (RVDV-1 PRIME), *stopwatch*, timbangan digital (Mettler Toledo), kandang tikus, spuit dan glukometer dan strip tes (Accu Check).

Metode

Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan yaitu dengan metode penelitian eksperimental terhadap hewan percobaan (*in vivo*) yang dilaksanakan di Laboratorium Formulasi dan Farmakologi Universitas Bakti Tunas Husada. Pada penelitian ini disertai dengan pengajuan protokol etik hewan uji yang disetujui oleh KEPK Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya dengan No.073/kep-kbth/XII/2021.

Tabel 1. Formula sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin

Bahan	Konsentrasi			
	F1	F2	F3	F4
Minyak atsiri daun kirinyuh (mL)	1	2	1	2
Curcumin (mg)	9	13,5	13,5	9
Karbopol 940 (g)	0,75	0,75	0,75	0,75
Metil paraben (g)	0,18	0,18	0,18	0,18
Propil paraben (g)	0,02	0,02	0,02	0,02
TEA (g)	1	1	1	1
Aquadest (mL)	100	100	100	100

Pengambilan Simplisia

Simplisia yang digunakan yaitu daun kirinyuh yang diperoleh dari Jalan Pelang Kelurahan Sukamanah Kecamatan Cipedes Kota Tasikmalaya. Determinasi tanaman dilakukan di Herbarium Jatinangor Laboratorium Taksonomi Tumbuhan Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjajaran Bandung.

Penyulingan Minyak Atsiri

Penyulingan minyak atsiri daun kirinyuh dilakukan di Kebun Percobaan Manoko Bandung dengan metode destilasi uap. Rendemen minyak atsiri daun kirinyuh dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{Rendemen (\%)} = \frac{\text{Bobot minyak atsiri}}{\text{Bobot simplisia}} \times 100\%$$

Analisis Minyak Atsiri

Minyak atsiri yang diperoleh dari hasil destilasi uap dianalisis untuk mengetahui senyawa yang terkandung didalamnya. Analisis minyak atsiri dilakukan dengan menggunakan alat GC-MS dikarenakan minyak atsiri merupakan bahan yang mudah menguap.

Pembuatan Sediaan Gel

Karbopol 940 didispersikan menggunakan air panas dan diaduk terus menerus. Kemudian ditambahkan metil paraben, propil paraben dan propilenglikol dicampur sampai homogen. Setelah itu, tambahkan trietanolamin (TEA) diikuti dengan campuran minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin. Kemudian tambahkan aquadest dan dihomogenkan hingga membentuk sediaan gel (Nurlatifah, 2021). Formula sediaan gel kombinasi minyak

atsiri daun kirinyuh dengan curcumin dapat dilihat pada Tabel 1.

Evaluasi Sediaan Gel

a. Uji Organoleptik

Uji organoleptik dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna dan bau dari gel (Pratiwi, 2018).

b. Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan mengoleskan sediaan gel pada kaca objek. Sediaan yang homogen ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar (Pratiwi, 2018).

c. Uji Viskositas

Uji viskositas pada sediaan gel dilakukan dengan menggunakan alat *Viscometer Brookfield* tipe RV spindle no 7 dengan kecepatan 50 rpm (Pratiwi, 2018).

d. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan menimbang 0,5 gram gel diletakkan diatas kaca objek dan ditutup dengan kaca objek yang lain, ditambahkan beban sebesar 150 gram didiadakan selama 1 menit dan diukur daya sebaranya (Slamet *et al.*, 2020).

e. Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan pH universal yang dicelupkan pada sediaan gel. Pada umumnya sediaan gel memiliki nilai pH pada rentang 4-6 (Slamet *et al.*, 2020).

Pengelompokkan Hewan Uji

Untuk mengetahui jumlah hewan uji yang akan digunakan pada setiap kelompok, dihitung dengan menggunakan rumus Federer yaitu :

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan :

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok

Pada penelitian ini menggunakan 7 kelompok perlakuan yang terdiri dari kontrol normal (tanpa diinduksi aloksan dan tanpa diberikan perlakuan apapun), kontrol negatif (diinduksi aloksan tetapi tanpa diberikan perlakuan apapun), kontrol positif (diinduksi aloksan dan diberikan *Duoderm Hydroactive Gel*), F1 (diinduksi aloksan dan diberikan sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh 1 mL dengan curcumin 9 mg), F2 (diinduksi aloksan dan diberikan sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh 2 mL dengan curcumin 13,5 mg), F3 (diinduksi aloksan dan diberikan sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh 1 mL dengan curcumin 13,5 mg), dan F4 (diinduksi aloksan dan diberikan sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh 2 mL dengan curcumin 9 mg). Berdasarkan perhitungan rumus Federer diperoleh hewan uji yang digunakan pada setiap kelompok berjumlah 4 ekor sehingga penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus putih galur wistar.

Induksi Diabetes Hewan Uji

Sebelum diberi perlakuan tikus diaklimatisasikan selama 7 hari dengan diberi makan dan minum yang cukup. Hewan uji diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/KgBB secara intraperitoneal. Sebelum penyuntikan tikus dipuasakan terlebih dahulu. Kadar glukosa darah diukur dengan menggunakan alat glukometer. Tikus yang menunjukkan diabetes apabila kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL (Tuhin *et al.*, 2017).

Pembuatan Luka Diabetes

Tikus yang telah diabetes diberikan luka sayat pada area punggung yang dilakukan dengan cara mencukur terlebih dahulu rambut pada

area punggung tikus. Sebelum dibuat luka, tikus dianestesi dahulu dengan menggunakan krim lidocaine yang dioleskan pada area punggung (Pazry *et al.*, 2017). Kemudian, area punggung yang telah dicukur rambutnya dilukai menggunakan scalpel steril dengan panjang 2 cm dan kedalaman luka $\pm 0,3$ cm yang ditandai dengan keluarnya darah (Eriadi *et al.*, 2015).

Pengamatan Persentase Penutupan Luka

Pengamatan dilakukan dengan cara mengukur panjang luka setiap 2 hari pada masing-masing kelompok. Persentase penutupan luka dihitung dengan rumus :

$$PL (\%) = \frac{P_o - P_n}{P_o} \times 100\%$$

Keterangan :

PL (%) = persentase penutupan luka

P_o = panjang luka awal (cm)

P_n = panjang luka pada hari pengamatan (cm) (Candra *et al.*, 2019)

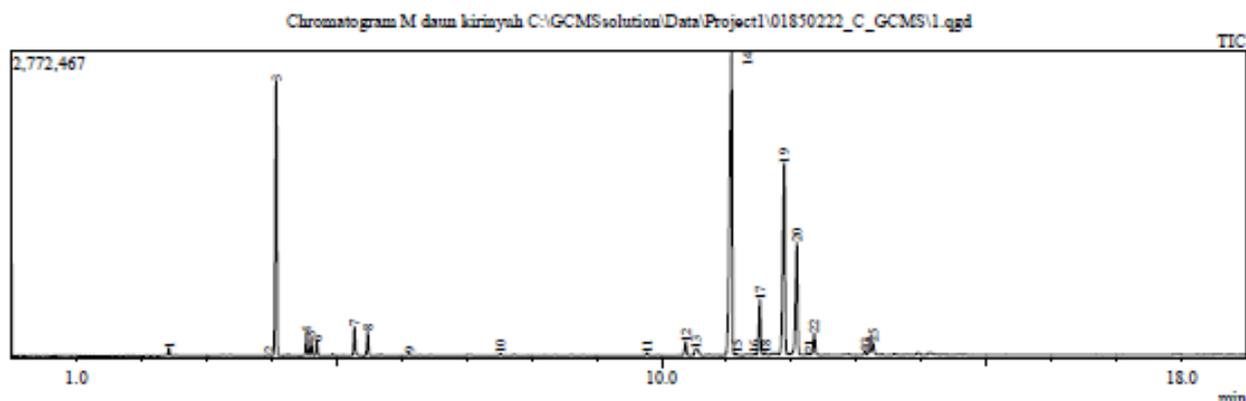
Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian dianalisis secara statistik menggunakan SPSS 25 dengan taraf kepercayaan (P=95%) dengan metode analisis *One Way Anova*. Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Different*) untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan perlakuan tiap antar individu (Kintoko *et al.*, 2017).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyulingan Minyak Atsiri Daun Kirinyuh

Simplisia daun kirinyuh kering sebanyak 30 Kg disuling dengan menggunakan metode destilasi uap dan diperoleh minyak atsiri sebanyak 70 mL dengan rendemen 0,23% (v/b). Hasil rendemen tersebut telah sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa rendemen minyak atsiri daun kirinyuh yaitu sebesar 0,2% (Toure *et al.*, 2014).



Gambar 1. Kromatogram Minyak Atsiri Daun Kirinyuh

Tabel 2. Hasil uji organoleptik

Formula	Pengamatan		
	Bentuk	Warna	Bau
F1	Semi padat	Kuning	Khas Daun Kirinyuh
F2	Semi padat	Jingga	Khas Daun Kirinyuh
F3	Semi padat	Kuning	Khas Daun Kirinyuh
F4	Semi padat	Kuning	Khas Daun Kirinyuh

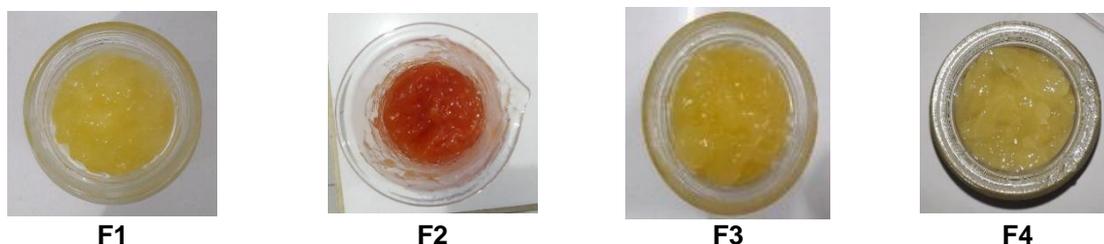
Keterangan :

F1 = Sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh (1 mL) dan curcumin (9 mg)

F2 = Sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh (2 mL) dan curcumin (13,5 mg)

F3 = Sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh (1 mL) dan curcumin (13,5 mg)

F4 = Sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh (2 mL) dan curcumin (9 mg)



Gambar 2. Organoleptik sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dan curcumin

Analisis Minyak Atsiri Daun Kirinyuh

Analisis minyak atsiri daun kirinyuh dilakukan dengan menggunakan GC-MS. Pada Gambar 1. diperoleh hasil kromatogram sebanyak 25 puncak. Hal ini menunjukkan bahwa pada minyak atsiri daun kirinyuh terdapat 25 senyawa yang terkandung. Pada data analisis GC-MS menunjukkan bahwa pada minyak atsiri daun kirinyuh terdapat komponen senyawa yaitu *Methylpyrrole* (0,41%), *α Thujene* (0,12 %), *α-pinene* (19,07%), *sabinene* (1,37%), *β-pinene* (1,15%), *β-myrcene* (0,84%), *limonene* (1,77%), *octatriene* (1,59%), *α-terpinolene* (0,15%), *terpineol* (0,13%), *δ-elemene* (0,21%), *α-*

copaene (1,09%), *β bourbonene* (1,11%), *β-caryophyllene* (33,73%), *germacrene* (18,18%), *α-cubebene* (0,13%), *α-humulene* (4,52%), *alloaromadendrene* (0,22%), *δ-cadinene* (1,94%), *linalool* (0,32%), *spathulenol* (0,42%), *caryophyllene oxide* (1,02%).

Evaluasi Sediaan Gel

Uji Organoleptik

Berdasarkan hasil pengamatan organoleptik pada sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada pengamatan warna sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin terdapat perbedaan. Hal ini dikarenakan oleh perbedaan konsentrasi minyak atsiri daun kirinyuh dan curcumin yang digunakan. Warna pada sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dan curcumin dapat dilihat pada Gambar 2.

Uji Homogenitas

Hasil uji homogenitas pada keempat sediaan tersebut homogen yang ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar pada sediaan. Uji homogenitas bertujuan untuk mengetahui apakah bahan-bahan dalam formula tersebut tercampur merata atau tidak (Afianti & Murruckmihadi, 2015).

Uji Viskositas

Hasil uji viskositas sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin memenuhi syarat dengan nilai viskositas F1, F2, F3, dan F4 secara berturut-turut yaitu 32.880 cP, 21.440 cP, 23.200 cP, dan 21.360 cP. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan gel memiliki viskositas yang baik karena telah sesuai dengan syarat nilai viskositas. Berdasarkan SNI 16-4380-1196 syarat viskositas sediaan gel yang baik yaitu 3.000-50.000 cP (Sulastri & Zamzam, 2018).

Uji Daya Sebar

Berdasarkan hasil uji daya sebar diperoleh pada F1 sebesar 5 cm, F2 sebesar 5,4 cm, F3 sebesar 5,2 cm dan F4 sebesar 5,3 cm. Uji daya sebar bertujuan untuk menunjukkan kemampuan gel untuk menyebarkan pada lokasi pemakaian apabila dioleskan pada kulit. Daya

sebar yang baik pada sediaan gel harus pada rentang 5-7 cm (Irianto *et al.*, 2020).

Pengukuran pH

Pada pengukuran pH diperoleh hasil pH untuk sediaan F1, F2, F3, dan F4 dimana keempat formula tersebut memiliki pH 6. Hasil pengukuran pH dari keempat sediaan tersebut memenuhi syarat yaitu 4,5 - 6,5 (Sayuti, 2015).

Induksi Diabetes Hewan Uji

Pada penelitian ini digunakan aloksan monohidrat 150 mg/kg BB sebagai induktor diabetes pada tikus. Aloksan bekerja dengan cara merusak sel-sel penghasil insulin yaitu sel β pankreas sehingga kadar glukosa dalam darah meningkatkan dan mengakibatkan gangguan metabolisme dalam tubuh. Tikus yang sudah diinduksi aloksan masih memiliki kadar gula darah di atas 200 mg/dL sampai menutup luka 100%.

Pada Tabel 3. Menunjukkan tikus masih mengalami hiperglikemik namun pada beberapa kelompok terjadi penurunan jika dibandingkan dengan kadar gula setelah diinduksi. Hal tersebut dikarenakan aloksan yang bersifat reversible, dimana sel β pankreas dapat mengalami kerusakan yang berbeda-beda. Sehingga tidak semua sel β pankreas mengalami kerusakan serta sel β pankreas juga memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi. Oleh karena itu, sel β pankreas masih dapat menghasilkan insulin yang mengakibatkan kadar glukosa darah menurun (Kurnawan, 2014).

Tabel 3. Rata-rata kadar gula darah

Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dL) \pm SD			
	KGD0	KGD1	KGD2	KGD3
Kontrol (-)	104,25 \pm 16,30	310,25 \pm 30,40	291,5 \pm 9,11	284,25 \pm 7,93
Kontrol (+)	103,5 \pm 11,47	422,75 \pm 188,14	342 \pm 63,06	261,75 \pm 47,33
F1	99,5 \pm 18,63	552,25 \pm 79,12	508,75 \pm 86,73	453,5 \pm 92,31
F2	103,5 \pm 12,26	391,5 \pm 13,62	325,75 \pm 47,84	307,5 \pm 33,69
F3	88,75 \pm 11,35	349,35 \pm 37,22	297,25 \pm 10,21	285,5 \pm 11,90
F4	92,5 \pm 5,07	418,5 \pm 52,44	401,25 \pm 56,75	367,75 \pm 44,34

Keterangan : KGD0 = Kadar glukosa darah sebelum diinduksi , KGD1 = Kadar glukosa darah setelah diinduksi , KGD2 = Kadar glukosa darah hari ke-14 pengamatan luka , KGD3 = Kadar glukosa darah hari ke-20 pengamatan luka.

Tabel 4. Rataan persentase penyembuhan luka

Kelompok Perlakuan	% Rataan Penyembuhan Luka \pm SD	(p<0,05)
Normal	55,340 \pm 3,222	
Kontrol Negatif	39,431 \pm 8,910	
Kontrol Positif	58,931 \pm 5,937	
F1	59,204 \pm 6,475	0,001
F2	58,977 \pm 5,766	
F3	61,136 \pm 7,763	
F4	62,613 \pm 5,609	

Pengamatan Persentase Penyembuhan Luka

Berdasarkan pengamatan persentase penyembuhan luka pada masing masing hewan uji tiap kelompok menunjukkan bahwa pemberian gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dengan curcumin memiliki aktivitas terhadap penyembuhan luka diabetes. Luka dapat dinyatakan telah sembuh apabila persentase penutupan luka mencapai 100% (Candra *et al.*, 2019).

Berdasarkan Tabel 4. dapat dilihat bahwa persentase penyembuhan luka dari hari ke-0 sampai hari ke-20 menunjukkan bahwa pada sediaan gel F4 memiliki persentase penyembuhan luka paling besar yaitu 62,613% yang mana sediaan F4 ini mengalami proses penyembuhan luka yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok yang lainnya. Pada kontrol negatif proses penyembuhan luka terjadi lebih lama dengan persentase rata-rata penyembuhan luka yaitu 39,431 % hal ini karena pada kontrol negatif hewan uji tidak diberikan perlakuan apapun yang dapat membantu dalam proses penyembuhan luka sehingga pada kontrol negatif terjadi proses penyembuhan luka secara alami, begitu pula pada kontrol normal yang sama terjadi proses penyembuhan luka secara alami karena tidak diberikan perlakuan apapun. Berdasarkan hasil analisis *One Way Anova* diperoleh hasil signifikansi sebesar 0,001 ($p < 0,005$) yang berarti H_0 ditolak atau dapat dikatakan pada data antar kelompok memiliki perbedaan yang signifikan. Pada hasil uji LSD menunjukkan bahwa pada pemberian sediaan gel F4 memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$) jika dibandingkan dengan kontrol negatif. Hal ini berarti sediaan gel F4 memiliki aktivitas terhadap penyembuhan luka. Sediaan gel F4

ini jika dibandingkan dengan kontrol positif, kontrol normal, F1, F2, dan F3 tidak memiliki perbedaan signifikan ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa sediaan gel F4 ini memiliki kesetaraan efektivitas terhadap penyembuhan luka dengan *Duoderm Hydroactive Gel* serta kesetaraan efektivitas penyembuhan luka dengan F1, F2, dan F3 namun pada F4 ini memiliki efektivitas penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan gel lainnya yang ditunjukkan dengan nilai rata-rata persentase penyembuhan luka sebesar 62,613%. Kemudian, sediaan gel F4 memiliki efektivitas yang lebih baik jika dibandingkan dengan sediaan gel F2 yang memiliki konsentrasi lebih tinggi. Hal ini dikarenakan konsentrasi yang tinggi tersebut kemungkinan menyebabkan adanya iritasi yang dapat menghambat penyembuhan luka (Ahmadi *et al.*, 2019).

Selain itu, pada sediaan gel F4 ini berdasarkan penelitian sebelumnya minyak atsiri daun kirinyuh dengan jumlah 2 mg (Nurlatifah, 2021) serta curcumin dengan jumlah 9 mg (Damayanti *et al.*, 2013) memiliki efektivitas yang baik terhadap penyembuhan luka sehingga pada saat dikombinasikan akan memperoleh hasil yang lebih baik.

Pada sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh dan curcumin ini memiliki aktivitas serta efektivitas terhadap penyembuhan luka model tikus diabetes karena pada minyak atsiri daun kirinyuh dan curcumin memiliki kandungan yang berperan dalam antiinflamasi, meningkatkan kepadatan kolagen, mempercepat reepitalisasi serta migrasi sel seperti myofibroblast, fibroblast, serta makrofag pada penyembuhan luka (Milasari *et al.*, 2019; Rikomah & Firdita, 2020). Beberapa kandungan minyak atsiri

daun kirinyuh yang berperan penting dalam penyembuhan luka diantaranya β -*caryophellene* (33,73%), α -*pinene* (19,07%), dan *germacrene* (18,18%). β -*caryophellene* diklasifikasikan sebagai terpenoid sesquiterpene serta *germacrene* merupakan derivat terpenoid sebagai prekursor hidrokarbon. Terpenoid sesquiterpene mempunyai fungsi sebagai antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas tidak stabil yang merusak membran sel. Ikatan ini akan merubah radikal bebas tidak stabil menjadi stabil sehingga kerusakan pada membran sel akan berkurang serta fase proliferasi akan terjadi lebih cepat (Putry *et al.*, 2021). α -*pinene* termasuk kedalam golongan terpena yang mempunyai efek sebagai antiinflamasi pada proses penyembuhan luka dengan menekan proteinkinase yang diaktifkan *mitogen-activated protein kinase* (MAPKs) yang membantu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-8 dan MIP-1 β sehingga dapat membantu migrasi leukosit pada dermis. Selain itu, α -*pinene* juga memiliki aktivitas sebagai antimikroba dengan meningkatkan faktor fibroblast, faktor pertumbuhan platelet, dan meningkatkan angiogenesis (Komakech *et al.*, 2019). Curcumin mempunyai efek sebagai antiinflamasi yang berkerja dengan cara menghambat aktivitas enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Penghambatan kerja enzim COX-2 terjadi melalui penekanan terhadap Nf-k β keadaan ini akan menyebabkan berkurangnya sintesa protein COX-2 dan biosintesis prostaglandin berkurang sehingga mengurangi respon inflamasi yang dapat membantu mempercepat dalam penyembuhan luka (Adelin *et al.*, 2013; Kusumastuti *et al.*, 2014).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh bahwa sediaan gel kombinasi minyak atsiri daun kirinyuh (*Chromolaena odorata* L.) dengan curcumin pada formula 4 merupakan konsentrasi yang paling efektif terhadap penyembuhan luka tikus diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

ADA. (2017). American Diabetes Association

Standards of Medical Care in Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*.

- Adelin, T., Frengki, & Aliza, D. (2013). Penambatan Molekuler Kurkumin Dan Analognya Pada Enzim Siklooksigenase-2. *Jurnal Medika Veterinaria*, 7(1), 30–34.
- Afianti, H. P., & Murrukumihadi, M. (2015). Pengaruh Variasi Kadar Gelling Agent HPMC Terhadap Sifat Fisik dan Aktivitas Antibakteri Sediaan Gel Ekstrak Etanolik Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L. *forma citratum* Back.). *Majalah Farmaseutik*, 11(2), 307–315.
- Ahmadi, S. G. S., Farahpour, M. R., & Hamishehkar, H. (2019). Topical Application of *Cinnamon verum* Essential Oil Accelerates Infected Wound Healing Process by Increasing Tissue Antioxidant Capacity and Keratin Biosynthesis. *Kaohsiung of Journal Medical Science*, 1–9.
- Candra, S., Susilawati, E., & Adnyana, I. K. (2019). Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lam.) Terhadap Penyembuhan Luka Pada Model Tikus Diabetes. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 6(2), 70.
- Damayanti, S., Yuwono, B., & Robin, D. (2013). Efek pemberian kurkumin terhadap jumlah sel fibroblas pada soket gigi tikus. *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa*, 1–4.
- Eriadi, A., Arifin, H., Rizal, Z., & Barmitoni. (2015). Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(2), 162–163.
- IDF. (2015). Diabetes Atlas (Seventh Edition). *International Diabetes Federation*.
- Infodatin. (2020). Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*.
- Irianto, I. D. K., Purwanto, & Mardan, M. T. (2020). Aktivitas Antibakteri dan Uji Sifat Fisik Sediaan Gel Dekokta Sirih Hijau (*Piper betle* L .) Sebagai Alternatif Pengobatan Mastitis Sapi. 16(2), 202–210.

- Kartika, R. W. (2015). *Perawatan Luka Kronis dengan Modern Dressing*. 42(7), 546–550.
- Kintoko, K., Karimatulhaji, H., Elfasyari, T. Y., Ihsan, E. A., Putra, T. A., Hariadi, P., Ariani, C., & Nurkhasanah, N. (2017). Effect of Diabetes Condition on Topical Treatment of Binahong Leaf Fraction in Wound Healing Process. *Majalah Obat Tradisional*, 22(2), 103.
- Komakech, R., Matsabisa, M. G., & Kang, Y. (2019). The Wound Healing Potential of *Aspilia africana* (Pers.) C. D. Adams (Asteraceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-12.
- Kurnawan, E. (2014). *Efek Salep Kombinasi Ekstrak Daun Bangun-Bangun (Coleus amboinicus L.) dan Ekstrak Herba Pegagan (Centella asiatica (L.) Urban) terhadap Penyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Hiperglikemia yang Diinduksi Aloksan*. Naskah Publikasi. Universitas Tanjungpura.
- Kusumastuti, E., Handajani, J., & Susilowati, H. (2014). Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan Luka Setelah Pemberian Sistemik Ekstrak Etanolik Rosela (*Hibiscus sabdariffa*) (studi in vivo pada Tikus Wistar). *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 21(1), 13.
- Milasari, M., Jamaluddin, A. W., & Adikurniawan, Y. M. (2019). Pengaruh Pemberian Salep Ekstrak Kunyit Kuning (*Curcuma longa* Linn) terhadap Penyembuhan Luka Sayat pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 4(1), 186–200.
- Nurlatifah, R. (2021). *Uji Efektifitas Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata L.) terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Tikus Putih Jantan Galur Wistar*. STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya.
- Okwu, M. U., Okorie, T. G., Agba, M. I., & Ofeimun, J. (2015). Gas Chromatography-Mass Spectrometry Analysis of the anti-MRSA fractions of *Chromolaena*. *International Journal of Pharmacology and Clinical Science*, 4(2), 16–22.
- Pazry, M., Busman, H., & Nurcahyani, N. (2017). Wound Healing Potential of an Ethanolic Extract of Bitter Melon Leaves (*Momordica charantia* L.) to Heal Back Injury on Male Mice (*Mus musculus* L.). *Jurnal Penelitian Pertanian*, 17(2), 109–116.
- Pratiwi, R. N. (2018). *Formulasi dan Uji Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (Kalanchoe pinnata L.) yang Dikombinasikan dengan Propolis Trigona spp Terhadap Penyembuhan Luka Bakar Pada Kelinci*. Universitas Hasanuddin Makassar.
- Primadani, A. F., & Safitri, D. N. P. (2021). Proses Penyembuhan Luka Kaki Diabetik Dengan Perawatan Luka Metode Moist Wound Healing. *Ners Muda*, 2(1), 9.
- Putry, B. O., Harfiani, E., & Tjang, Y. S. (2021). *Systematic Review: Efektivitas Ekstrak Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata) Terhadap Penyembuhan Luka Studi In Vivo Dan In Vitro*. 2, 1–13.
- Rikomah, S. E., & Firdita, F. R. (2020). Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Rumput Malaysia (*Chromolaena odorata* L) pada Luka Diabetes Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jurnal Ilmiah Manutung*, 6(1), 17–23.
- Sayuti, N. A. (2015). Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 5(2), 74–82.
- Slamet, S., Anggun, B. D., & Pambudi, D. B. (2020). Uji Stabilitas Fisik Formula Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk .). *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 13(2), 115–122.
- Sulastris, L., & Zamzam, M. Y. (2018). Formulasi Gel Hand Sanitizer Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) konsentrasi 1,5%, 3%, dan 6% Dengan Gelling Agent Carbopol 940. *Medimuh*, 1(1), 31–44.
- Toure, D., Kouame, B. K. F. P., Bedi, G., Joseph, A., Guessenn, N., Oussou, R., Chalchat, J. C., Dosso, M., & Tonzibo, F. (2014). Effect of geographical location

and antibacterial activities of essential oils from Ivoirian *Chromolaena odorata* (L) R . M . King & Robinson (Asteraceae). *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 6(6), 71–78.

- Tuhin, R. H., Begum, M., Rahman, S., Karim, R., Begum, T., Ahmed, S. U., Mostofa, R., Hossain, A., Abdel-Daim, M., & Begum, R. (2017). Wound healing effect of *Euphorbia hirta* linn. (*Euphorbiaceae*) in alloxan induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 1–14.
- Wunu, H. U., Beama, C. A., & Rame, M. M. T. (2019). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 70% Daun Kirinyuh (*Cromolaena odorata* L.) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar yang Diinduksi Sukrosa. *CHMK Pharmaceutical Scientific Journal*, 2(2), 62–72.