

EFEKTIVITAS GEL DAUN KIPAHIT (*Tithonia diversifolia*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA DIABETES PADA TIKUS

Siti Khadijah¹, Astriani Natalia Br Ginting^{2,3*}, Nerly Juli Pranita Simanjuntak^{2,3}

¹Bachelor of Clinical Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

²Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

³PUI Phyto Degenerative & Lifestyle Medicine, Universitas Prima Indonesia

*Penulis Korespondensi: astrianinataliabrginting@unprimdn.ac.id

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang sering disertai komplikasi luka diabetik akibat gangguan perfusi jaringan, inflamasi berkepanjangan, dan tingginya risiko infeksi, sehingga proses penyembuhan luka berlangsung lebih lambat. Berbagai terapi topikal telah digunakan, namun pemanfaatan bahan alam sebagai agen penyembuhan luka diabetik masih terus dikembangkan. Daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin yang berpotensi mendukung proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas gel ekstrak daun kipahit terhadap penyembuhan luka pada tikus model diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ). Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan 30 ekor tikus putih jantan yang dibagi ke dalam enam kelompok, yaitu kontrol normal, kontrol negatif (basis gel), kontrol positif (octeniline gel), serta kelompok perlakuan gel ekstrak daun kipahit konsentrasi 5%, 10%, dan 15%. Ekstrak diperoleh melalui metode maserasi menggunakan etanol 70% dan diformulasikan dalam bentuk gel topikal. Parameter yang diamati adalah panjang luka pada hari ke-0, ke-3, ke-7, dan ke-14, kemudian dianalisis menggunakan uji One-Way ANOVA dan dilanjutkan dengan uji Tukey HSD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gel ekstrak daun kipahit memberikan pengaruh signifikan terhadap penyembuhan luka mulai hari ke-3 hingga hari ke-14 ($p < 0,05$). Konsentrasi 10% dan 15% menunjukkan penyembuhan luka yang lebih baik dibandingkan kontrol negatif, sedangkan konsentrasi 15% memberikan hasil paling optimal dengan rerata panjang luka akhir sebesar 0,40 mm pada hari ke-14. Dengan demikian, gel ekstrak daun kipahit berpotensi dikembangkan sebagai sediaan topikal untuk mendukung penyembuhan luka pada kondisi diabetes.

Kata kunci: luka diabetik; *Tithonia diversifolia*; gel topikal; streptozotocin; penyembuhan luka

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic disease commonly associated with complications such as diabetic wounds, which are characterized by impaired tissue perfusion, prolonged inflammation, and increased susceptibility to infection, resulting in delayed wound healing. Although various topical therapies have been developed, the use of herbal-based formulations for diabetic wound management remains an area of ongoing research. Leaves of *Tithonia diversifolia* are known to contain secondary metabolites such as flavonoids, tannins, alkaloids, and saponins, which may support the wound healing process. This study aimed to evaluate the effectiveness of *Tithonia diversifolia* leaf extract gel on wound healing in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. This experimental study used 30 male white rats divided into six groups: normal control, negative control (gel base), positive control (octeniline gel), and treatment groups receiving *Tithonia diversifolia* extract gel at concentrations of 5%, 10%, and 15%. The extract was obtained by maceration using 70% ethanol and formulated into a topical gel. Wound length was observed on days 0, 3, 7, and 14, and the data were analyzed using One-Way ANOVA followed by Tukey HSD test. The results showed that *Tithonia diversifolia* extract gel significantly affected wound healing from day 3 to day 14 ($p < 0.05$). The 10% and 15% formulations demonstrated better wound healing than the negative control, while the 15% formulation showed the most optimal result, with a final mean wound length of 0.40 mm on day 14. Therefore, *Tithonia diversifolia* extract gel has potential to be developed as a topical preparation to support wound healing under diabetic conditions.

Keywords: diabetic wound; *Tithonia diversifolia*; topical gel; streptozotocin; wound healing

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung kronis tidak hanya memengaruhi metabolisme glukosa, tetapi juga menyebabkan kerusakan progresif pada pembuluh darah, saraf, dan berbagai jaringan tubuh, sehingga meningkatkan risiko terjadinya komplikasi jangka panjang, termasuk gangguan penyembuhan luka. Secara global, diabetes terus menunjukkan peningkatan yang mengkhawatirkan. World Health Organization melaporkan bahwa pada tahun 2022 sekitar 14% populasi dewasa dunia hidup dengan diabetes, meningkat dua kali lipat dibandingkan tahun 1990, sementara International Diabetes Federation mencatat sekitar 589 juta orang dewasa usia 20–79 tahun hidup dengan diabetes pada tahun 2024 dan diproyeksikan meningkat menjadi 853 juta pada tahun 2050 (World Health Organization, 2024; International Diabetes Federation, 2024). Di Indonesia, prevalensi diabetes pada orang dewasa juga tergolong tinggi, yaitu sekitar 11,3% dengan estimasi lebih dari 20,4 juta kasus pada tahun 2024 (International Diabetes Federation, 2024). Data tersebut menunjukkan bahwa diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat yang sangat mendesak, terutama karena tingginya risiko komplikasi yang dapat menurunkan kualitas hidup dan meningkatkan beban pelayanan kesehatan. Salah satu komplikasi yang paling sering dan serius pada penderita diabetes adalah luka diabetik, khususnya ulkus diabetikum, yang dikenal sebagai jaringan secara simultan. Dalam konteks penelitian eksperimental, penggunaan hewan model diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) telah banyak

luka kronis dengan proses penyembuhan yang lambat dan kompleks. Pada kondisi normal, penyembuhan luka berlangsung melalui fase yang terkoordinasi, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Namun, pada keadaan diabetes, hiperglikemia kronis dapat mengganggu hampir seluruh tahapan tersebut melalui peningkatan stres oksidatif, disfungsi endotel, gangguan angiogenesis, penurunan proliferasi fibroblas, penurunan deposisi kolagen, serta neuropati perifer dan penurunan perfusi jaringan. Akibatnya, luka cenderung menetap pada fase inflamasi dalam waktu lebih lama, sehingga memperbesar risiko nekrosis jaringan, infeksi sekunder, dan keterlambatan epitelisasi. Kondisi ini menjadikan luka diabetik sebagai salah satu penyebab utama morbiditas pada pasien diabetes dan berkontribusi terhadap meningkatnya risiko amputasi ekstremitas bawah (Budi Raharjo et al., 2022).

Selain gangguan metabolik dan vaskular, infeksi mikroba juga berperan penting dalam memperberat luka diabetik. Luka dengan kadar glukosa jaringan yang tinggi menjadi lingkungan yang ideal bagi pertumbuhan mikroorganisme patogen, terutama bakteri oportunistik seperti *Staphylococcus aureus*. Keberadaan bakteri ini dapat memperpanjang respons inflamasi, merusak jaringan yang sedang beregenerasi, serta menghambat pembentukan jaringan granulasi dan kontraksi luka. Oleh karena itu, terapi luka diabetik idealnya tidak hanya berfokus pada penutupan luka, tetapi juga harus mampu mengendalikan inflamasi, menekan kolonisasi mikroba, serta mendukung regenerasi digunakan karena mampu merepresentasikan kondisi hiperglikemia, stres oksidatif, serta gangguan penyembuhan luka yang menyerupai

keadaan diabetes pada manusia (Ginting et al., 2025). Model ini dinilai relevan untuk mengevaluasi efektivitas kandidat terapi luka diabetik secara preklinik.

Salah satu pendekatan yang semakin berkembang dalam terapi luka adalah pemanfaatan bahan alam, terutama tanaman obat yang memiliki aktivitas farmakologis multipel. Daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan steroid, yang berpotensi memberikan efek terapeutik pada penyembuhan luka. Secara mekanistik, flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dapat menekan pembentukan radikal bebas, menurunkan mediator inflamasi, serta mendukung proliferasi fibroblas dan pembentukan kolagen. Tanin berperan sebagai astringen yang membantu kontraksi jaringan, mempercepat pembentukan lapisan pelindung pada permukaan luka, serta menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri patogen. Sementara itu, alkaloid dan senyawa fenolik lainnya juga dilaporkan memiliki potensi antimikroba dan sitoprotektif yang dapat menunjang proses regenerasi jaringan. Dengan demikian, kandungan fitokimia daun kipahit berpotensi bekerja pada beberapa target biologis sekaligus, sehingga relevan untuk terapi luka diabetik yang secara patofisiologis bersifat multifaktorial (Usti et al., 2021; Ginting et al., 2025; Sipayung et al., 2025).

Pemilihan bentuk sediaan gel dalam penelitian ini juga memiliki dasar farmasetik yang kuat. Gel topikal memiliki kemampuan menyebar yang baik pada permukaan luka, memberikan sensasi dingin dan nyaman, mempertahankan kelembapan area luka, serta mempermudah pelepasan senyawa aktif

ke jaringan target. Lingkungan luka yang lembap diketahui mendukung migrasi sel epitel, pembentukan jaringan granulasi, dan percepatan re-epitelisasi dibandingkan kondisi luka yang kering. Selain itu, formulasi gel memungkinkan ekstrak tanaman diaplikasikan secara lebih stabil, homogen, dan terukur, sehingga lebih sesuai untuk pengembangan kandidat produk topikal berbasis bahan alam. Dengan demikian, penggunaan gel ekstrak daun kipahit tidak hanya relevan secara biologis, tetapi juga memiliki nilai aplikatif dalam pengembangan sediaan farmasi untuk luka diabetik. Meskipun potensi farmakologis *Tithonia diversifolia* telah mulai dilaporkan dalam berbagai konteks biologis, kajian yang secara khusus mengevaluasi efektivitas sediaan gel ekstrak daun kipahit terhadap penyembuhan luka pada model hewan diabetes masih terbatas, terutama yang meninjau efektivitasnya pada luka dengan kondisi hiperglikemia dan gangguan inflamasi kronis. Di sisi lain, penelitian terdahulu umumnya masih berfokus pada aktivitas ekstrak secara umum, belum secara spesifik mengaitkan bentuk sediaan gel, konteks luka diabetik, dan evaluasi penyembuhan luka secara eksperimental dalam satu rancangan penelitian yang utuh. Keterbatasan ini menunjukkan adanya celah penelitian yang penting untuk dikaji lebih lanjut, mengingat keberhasilan terapi luka diabetik sangat ditentukan oleh kemampuan agen terapi dalam mengatasi inflamasi, infeksi, dan gangguan regenerasi jaringan secara bersamaan.

Berdasarkan latar belakang tersebut, novelty penelitian ini terletak pada evaluasi efektivitas sediaan gel ekstrak daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) sebagai terapi topikal pada luka tikus

model diabetes yang diinduksi streptozotocin, dengan pendekatan yang menekankan relevansi farmakologis ekstrak, rasionalitas bentuk sediaan, dan konteks patofisiologi luka diabetik. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas sediaan gel ekstrak daun kipahit terhadap penyembuhan luka pada tikus model diabetes yang diinduksi streptozotocin.

METODE PENELITIAN

1. Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan kuantitatif yang bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas sediaan gel ekstrak daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) terhadap penyembuhan luka pada tikus putih jantan model diabetes. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap (RAL) dengan enam kelompok perlakuan, yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, serta tiga kelompok perlakuan gel ekstrak daun kipahit dengan variasi konsentrasi 5%, 10%, dan 15%.

2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium farmakologi dan/atau laboratorium hewan coba [isi nama laboratorium/institusi], mulai bulan [isi bulan] sampai dengan [isi bulan] tahun [isi tahun]. Seluruh tahapan penelitian meliputi persiapan bahan, formulasi sediaan gel, aklimatisasi hewan uji, induksi diabetes, pembuatan luka, pemberian perlakuan, pengamatan, dan analisis data.

3. Persetujuan Etik Penelitian

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Hewan [isi nama institusi] dengan nomor ethical clearance [isi nomor etik]. Seluruh prosedur perlakuan terhadap hewan uji dilakukan sesuai dengan prinsip

kesejahteraan hewan laboratorium dan meminimalkan rasa nyeri serta stres pada hewan percobaan.

4. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang hewan, timbangan analitik, spuit injeksi, glucometer, pisau bedah steril, gunting bedah, pinset, penggaris atau jangka sorong, alat ukur pH, serta peralatan gelas laboratorium. Bahan yang digunakan meliputi ekstrak daun kipahit (*Tithonia diversifolia*), streptozotocin (STZ), basis gel, octeniline gel sebagai kontrol positif, aquadest, etanol, buffer sitrat, kapas steril, alkohol 70%, dan bahan lain yang diperlukan dalam formulasi gel.

5. Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan berat badan 150–250 gram dan usia 8–12 minggu. Tikus dipilih dalam kondisi sehat, aktif, dan tidak menunjukkan kelainan anatomis maupun fisiologis. Sebelum perlakuan, seluruh hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari dalam kondisi laboratorium dengan suhu ruang, siklus terang-gelap 12 jam, serta diberikan pakan standar dan air minum ad libitum.

Setelah masa aklimatisasi, tikus dibagi secara acak ke dalam enam kelompok, masing-masing terdiri atas lima ekor, yaitu:

Kelompok I : Kontrol normal

Kelompok II : Kontrol negatif (basis gel)

Kelompok III: Kontrol positif (octeniline gel)

Kelompok IV : Gel ekstrak daun kipahit konsentrasi 5%

Kelompok V : Gel ekstrak daun kipahit konsentrasi 10%

Kelompok VI : Gel ekstrak daun kipahit konsentrasi 15%

6. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kipahit

Sediaan gel ekstrak daun kipahit diformulasikan menggunakan basis gel yang terdiri atas [isi: misalnya Carbopol 940/HPMC], humektan [misalnya gliserin atau propilen glikol], pengawet [jika ada], dan aquadest sebagai pelarut. Ekstrak daun kipahit dimasukkan ke dalam basis gel hingga diperoleh sediaan dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15%.

Sediaan gel yang dihasilkan kemudian dievaluasi secara fisik meliputi pemeriksaan organoleptik, homogenitas, pH, dan viskositas untuk memastikan kesesuaian sediaan sebagai preparat topikal. Pemeriksaan organoleptik dilakukan dengan mengamati warna, bau, dan bentuk sediaan. Uji homogenitas dilakukan secara visual untuk memastikan tidak terdapat partikel kasar atau pemisahan fase. pH sediaan diukur menggunakan pH meter, sedangkan viskositas diukur menggunakan viskometer [isi jenis alat jika ada]. Selain itu, dilakukan pengamatan kestabilan sediaan selama masa penyimpanan [isi jika memang diuji].

7. Induksi Diabetes pada Hewan Uji

Induksi diabetes dilakukan menggunakan streptozotocin (STZ) dengan dosis 50 mg/kg berat badan melalui rute intraperitoneal. Sebelum induksi, tikus dipuasakan selama 8–12 jam dengan tetap diberikan akses air minum. STZ dilarutkan dalam buffer sitrat dingin pH 4,5 sesaat sebelum digunakan untuk menjaga kestabilannya.

Setelah induksi, tikus diberikan pakan dan air minum seperti biasa. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan setelah [isi: 72 jam / 3 hari] pascainduksi menggunakan glucometer melalui darah kapiler. Tikus dinyatakan mengalami diabetes apabila kadar glukosa darah puasa

melebihi 200 mg/dL. Tikus yang memenuhi kriteria hiperglikemia selanjutnya digunakan pada tahap pembuatan luka.

8. Pembuatan Model Luka

Setelah tikus dinyatakan diabetes, dilakukan pembuatan luka pada bagian punggung hewan uji. Sebelum tindakan, tikus dianestesi menggunakan [isi jenis anestesi, misalnya ketamin-xylazine] untuk meminimalkan rasa nyeri. Rambut pada area punggung dicukur, kemudian kulit dibersihkan dan didesinfeksi menggunakan alkohol 70%.

Luka dibuat secara insisi menggunakan pisau bedah steril dengan panjang 2 cm pada area dorsal punggung tikus. Luka dibuat dengan kedalaman yang seragam hingga lapisan [isi sesuai metode: dermis/subkutan], sehingga seluruh hewan uji memiliki model luka yang terstandarisasi. Setelah luka dibuat, area luka dibiarkan terbuka dan siap untuk diberikan perlakuan sesuai kelompok masing-masing.

9. Pemberian Perlakuan

Sediaan gel diaplikasikan secara topikal pada area luka sebanyak dua kali sehari, yaitu pagi dan sore, selama 14 hari masa pengamatan. Gel diberikan dalam jumlah yang sama pada setiap luka, yaitu sekitar [isi: misalnya 0,5 gram] untuk memastikan konsistensi dosis antar kelompok perlakuan.

Kelompok kontrol negatif diberikan basis gel tanpa ekstrak, kelompok kontrol positif diberikan octeniline gel, sedangkan kelompok perlakuan diberikan gel ekstrak daun kipahit sesuai konsentrasi masing-masing. Pemberian sediaan dilakukan secara merata pada seluruh permukaan luka menggunakan aplikator steril. Selama masa penelitian, hewan uji dipantau setiap hari untuk menilai kondisi umum dan perkembangan luka.

10. Parameter Pengamatan

Pengamatan penyembuhan luka dilakukan pada hari ke-0, ke-3, ke-7, dan ke-14. Parameter utama yang diamati adalah perubahan ukuran luka yang diukur menggunakan penggaris atau jangka sorong. Hasil pengukuran digunakan untuk menilai proses kontraksi luka dan menghitung persentase penutupan luka.

Persentase penutupan luka dihitung dengan rumus:

$$\text{Persentase penutupan luka (\%)} = ((\text{panjang luka awal} - \text{panjang luka pengamatan}) / \text{panjang luka awal}) \times 100\%$$

Semakin besar persentase penutupan luka, maka semakin baik proses penyembuhan luka yang terjadi. Selain itu, pengamatan makroskopis juga dapat dilakukan terhadap perubahan warna luka, pembentukan keropeng, tanda inflamasi, dan tanda infeksi sebagai data pendukung proses penyembuhan.

11. Analisis Data

Data hasil pengamatan disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ standar deviasi. Sebelum dilakukan uji hipotesis, data terlebih dahulu diuji normalitas menggunakan uji Shapiro–Wilk dan uji homogenitas menggunakan uji Levene. Apabila data berdistribusi normal dan homogen, analisis dilanjutkan menggunakan uji One Way ANOVA pada tingkat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$).

Jika hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan, maka dilakukan uji lanjut Post Hoc Least Significant Difference (LSD) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara lebih spesifik. Seluruh analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik, seperti SPSS

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Determinasi

Hasil determinasi tanaman yang dilakukan di Laboratorium Sistematika Tumbuhan Herbarium Medanese (MEDA), Universitas Sumatera Utara, menunjukkan bahwa sampel tanaman yang digunakan dalam penelitian ini teridentifikasi sebagai daun kipahit (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray). Hasil identifikasi ini memastikan keabsahan bahan baku yang digunakan serta menjamin konsistensi spesies tanaman selama proses penelitian berlangsung.

Hasil Ekstraksi Daun Kipahit

Sebanyak 15 kg daun kipahit segar dikeringkan menggunakan metode oven hingga diperoleh 1,1 kg simplisia kering. Simplisia kemudian dihaluskan menjadi serbuk dan diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% selama 3×24 jam disertai pengadukan berkala. Maserat yang diperoleh selanjutnya diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga menghasilkan ekstrak kental sebanyak 364,42 gram. Berdasarkan hasil perhitungan, rendemen ekstrak yang diperoleh adalah sebesar 33,13%. Nilai rendemen ini menunjukkan bahwa daun kipahit memiliki kandungan senyawa terlarut yang cukup tinggi dalam pelarut etanol 70%, sehingga berpotensi mengandung komponen bioaktif yang berperan dalam aktivitas farmakologis.

Hasil Skrining Fitokimia Daun Kipahit

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan metabolit sekunder dalam ekstrak etanol daun kipahit. Hasil pengujian menunjukkan bahwa ekstrak mengandung alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin. Data hasil skrining fitokimia disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kipahit

Uji Fitokimia	Pengamatan	Hasil
Alkaloid	Terbentuk endapan coklat	+
Flavonoid	Larutan berwarna kuning	+
Tanin	Terbentuk warna hijau kehitaman	+
Saponin	Terbentuk busa stabil >1 cm	+

Keterangan: (+) = terdeteksi; (–) = tidak terdeteksi

Keberadaan senyawa flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin menunjukkan bahwa ekstrak daun kipahit memiliki potensi farmakologis yang mendukung proses penyembuhan luka. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri yang berperan penting dalam mempercepat regenerasi jaringan serta menghambat infeksi pada luka diabetik.

Hasil Uji Sifat Fisik Gel Ekstrak Daun Kipahit

Uji sifat fisik dilakukan untuk menilai mutu sediaan gel ekstrak daun kipahit sebelum diaplikasikan pada hewan uji. Parameter yang diamati meliputi organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, dan viskositas.

Hasil pengamatan organoleptis menunjukkan bahwa seluruh formula gel memiliki bentuk setengah padat. Basis gel tampak bening dan hampir tidak berbau, sedangkan gel ekstrak daun kipahit pada konsentrasi 5%, 10%, dan 15% menunjukkan warna coklat tua sedikit pekat dengan bau khas daun kipahit. Hasil pengamatan organoleptis disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Organoleptis Gel

Kelompok Gel	Bentuk	Warna	Bau
Basis Gel	Setengah padat	Bening	Hampir tidak berbau
GEDK 5%	Setengah padat	Coklat tua sedikit pekat	Bau khas daun kipahit
GEDK 10%	Setengah padat	Coklat tua sedikit pekat	Bau khas daun kipahit
GEDK 15%	Setengah padat	Coklat tua sedikit pekat	Bau khas daun kipahit

Hasil pengujian sifat fisik menunjukkan bahwa seluruh formula gel bersifat homogen dan memiliki pH dalam rentang yang masih sesuai untuk sediaan topikal, yaitu antara 5,23–6,35. Nilai daya sebar berkisar antara 5,0–7,0 cm, sedangkan viskositas berkisar antara 5,25–6,70 dPa.s. Hasil ini menunjukkan bahwa seluruh formula memiliki karakteristik fisik yang memadai untuk penggunaan topikal karena cukup mudah diaplikasikan dan mampu melekat pada permukaan luka. Data hasil uji sifat fisik disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Sifat Fisik Gel

Parameter Uji	Basis Gel	GEDK 5%	GEDK 10%	GEDK 15%
Homogenitas	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen
pH	6,02	5,23	5,26	6,35
Daya Sebar (cm)	6,0	7,0	5,0	5,6
Viskositas (dPa.s)	5,25	5,99	6,43	6,70

Secara umum, seluruh formula gel memenuhi karakteristik dasar sediaan topikal, terutama dari aspek homogenitas, pH, daya sebar, dan viskositas, sehingga layak digunakan dalam pengujian efektivitas penyembuhan luka pada hewan uji.

Hasil Penginduksian Tikus Diabetes

Induksi diabetes pada tikus dilakukan menggunakan streptozotocin (STZ) dengan dosis 50 mg/kgBB melalui rute intraperitoneal. Keberhasilan induksi ditentukan berdasarkan kadar glukosa darah puasa, di mana tikus dinyatakan mengalami diabetes apabila kadar glukosa darah melebihi 200 mg/dL.

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa sebagian besar hewan uji pada kelompok perlakuan mengalami peningkatan kadar glukosa darah setelah induksi STZ. Secara umum, kadar glukosa darah pascainduksi menunjukkan kecenderungan hiperglikemia yang menandakan bahwa model diabetes berhasil dibentuk. Namun demikian, terdapat variasi kadar glukosa antarhewan uji, sehingga data kadar glukosa darah awal perlu ditampilkan secara rinci pada masing-masing kelompok untuk memastikan keseragaman kondisi diabetes sebelum perlakuan luka diberikan.

Hasil Pengamatan Penyembuhan Luka

Pengamatan penyembuhan luka dilakukan selama 14 hari pada hari ke-0, ke-3, ke-7, dan ke-14. Parameter utama yang diamati adalah perubahan panjang luka sebagai indikator kontraksi luka dan proses penyembuhan jaringan.

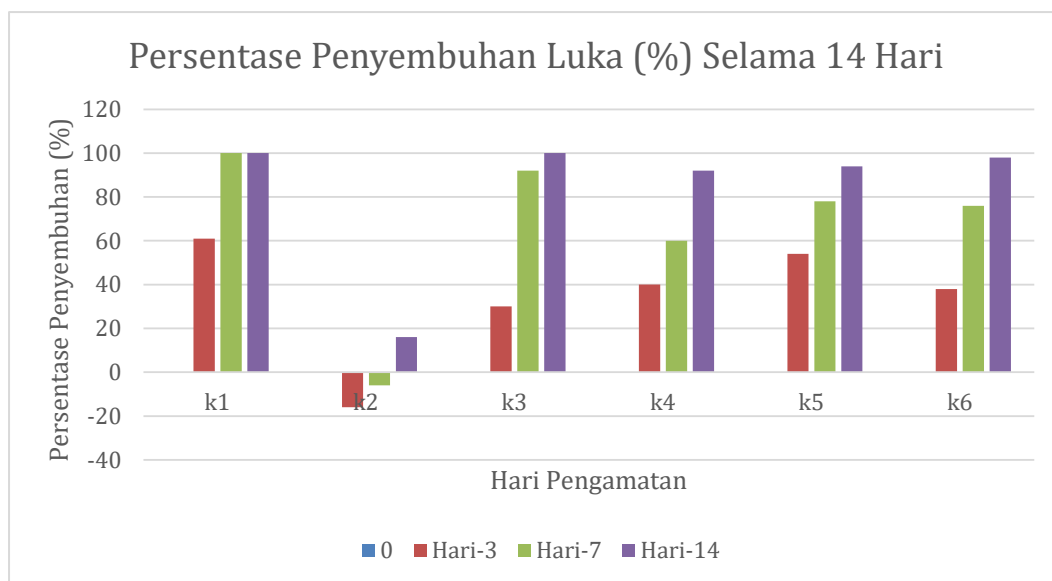
Hasil pengamatan menunjukkan bahwa seluruh kelompok mengalami penurunan panjang luka seiring bertambahnya waktu pengamatan, namun kecepatan penyembuhan berbeda antar kelompok. Kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan basis gel menunjukkan proses penyembuhan yang paling lambat. Sebaliknya, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan gel ekstrak daun kipahit menunjukkan percepatan penyembuhan luka yang lebih baik.

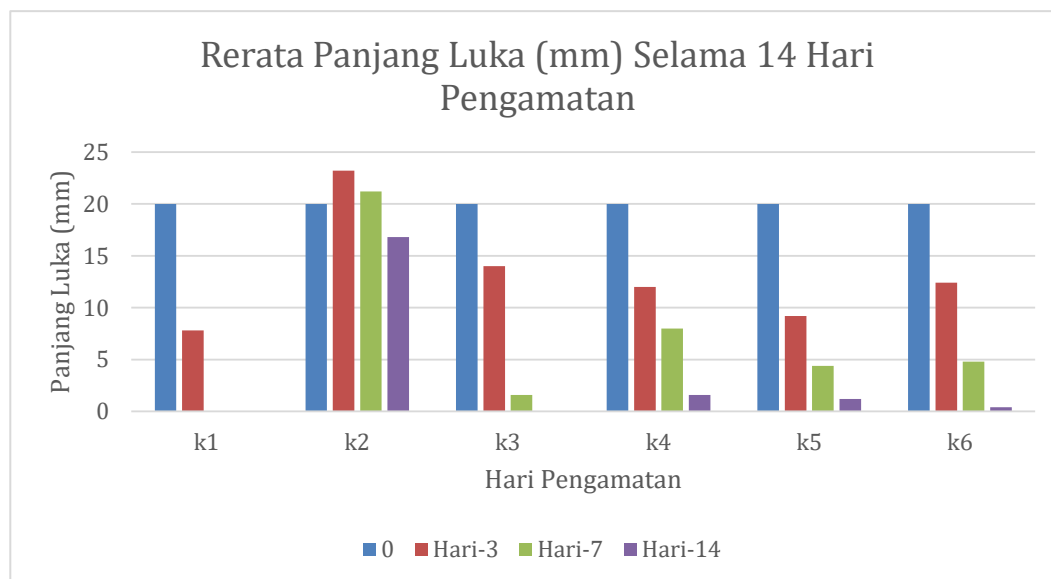
Secara visual, kelompok yang diberikan gel ekstrak daun kipahit konsentrasi 10% dan 15% menunjukkan penutupan luka yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol negatif. Pada akhir masa pengamatan, luka pada kelompok tersebut tampak hampir menutup sempurna dan menunjukkan gambaran penyembuhan yang sebanding dengan kelompok kontrol positif.

Hari	Kelompok .	Perlakuan				
Ke	Normal	Basis gel	Octenilin Gel	GEDK 5%	GEDK 10%	GEDK 15%
1						
14						

Tabel 4. Rerata Panjang Luka (mm $\pm$ SD)

Hari	Kelompok 1 (Normal)	Kelompok 2 (Basis Gel)	Kelompok 3 (Octenilin®)	GEDK 5%	GEDK 10%	GEDK 15%
H0	20,00 $\pm$ 0,00	20,00 $\pm$ 0,00	20,00 $\pm$ 0,00	20,00	20,00	20,00
H3	7,80 $\pm$ 5,59	23,20 $\pm$ 1,79	14,00 $\pm$ 2,00	12,00	9,20	12,40
H7	0,00 $\pm$ 0,00	21,20 $\pm$ 1,79	1,60 $\pm$ 1,67	8,00	4,40	4,80
H14	0,00 $\pm$ 0,00	16,80 $\pm$ 2,28	0,00 $\pm$ 0,00	1,60	1,20	0,40





Gambar 3. Persentase Penyembuhan Luka (%) Selama 14 Hari

Hasil Uji ANOVA dan Post Hoc

Analisis statistik menggunakan uji One-Way ANOVA menunjukkan bahwa pada hari ke-0 tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok ($p = 1,000$), yang menandakan bahwa kondisi awal luka pada seluruh kelompok adalah homogen. Namun, mulai hari ke-3 hingga hari ke-14, terdapat perbedaan yang sangat signifikan antar kelompok perlakuan ($p < 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan yang diberikan memengaruhi proses penyembuhan luka pada tikus model diabetes. Ringkasan hasil uji ANOVA disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Ringkasan Hasil ANOVA

Hari	F-value	p-value
H3	15,726	0,000
H7	54,700	0,000
H14	109,867	0,000

Nilai $p < 0,05$ pada seluruh titik pengamatan setelah hari ke-0 menunjukkan bahwa terdapat pengaruh perlakuan terhadap percepatan penyembuhan luka.

Hasil Uji Lanjut Post Hoc

Uji lanjut Tukey HSD pada hari ke-14 menunjukkan adanya perbedaan nyata antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan lainnya. Kelompok kontrol negatif memiliki rerata panjang luka tertinggi, yaitu 16,80 mm, sehingga menunjukkan proses penyembuhan yang paling lambat. Sebaliknya, kelompok kontrol normal, kontrol positif, serta kelompok perlakuan gel ekstrak daun kipahit 5%, 10%, dan 15% berada dalam subset homogen yang sama, dengan rerata panjang luka berkisar antara 0,00–1,60 mm.

Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian gel ekstrak daun kipahit, khususnya pada konsentrasi 10% dan 15%, memberikan efek penyembuhan luka yang sebanding dengan octeniline gel sebagai kontrol positif dan secara nyata lebih baik dibandingkan basis gel. Dengan demikian, ekstrak daun kipahit dalam bentuk sediaan gel memiliki potensi sebagai agen topikal untuk mempercepat penyembuhan luka pada kondisi diabetes.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan gel ekstrak daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) memberikan pengaruh terhadap percepatan penyembuhan luka pada tikus model diabetes yang diinduksi streptozotocin. Efek ini terlihat dari adanya penurunan panjang luka yang lebih cepat pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol negatif selama 14 hari pengamatan. Pada hari ke-0, seluruh kelompok memiliki panjang luka awal yang sama, yaitu 20,00 mm, dan hasil uji One-Way ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 1,000$), sehingga kondisi awal luka dapat dinyatakan homogen. Hal ini penting karena menunjukkan bahwa perbedaan penyembuhan yang terjadi pada hari-hari berikutnya lebih mungkin disebabkan oleh efek perlakuan, bukan oleh perbedaan kondisi awal luka. Pada hari ke-3, kelompok kontrol negatif menunjukkan rerata panjang luka tertinggi, yaitu $23,20 \pm 1,79$ mm, bahkan lebih besar dibandingkan panjang luka awal. Kondisi ini mengindikasikan bahwa tanpa adanya senyawa aktif, proses penyembuhan luka pada tikus diabetes cenderung mengalami hambatan pada fase inflamasi awal. Peningkatan ukuran luka tersebut secara biologis masih dapat dijelaskan oleh adanya edema jaringan, retraksi tepi luka, inflamasi berkepanjangan, dan keterlambatan kontraksi luka akibat kondisi hiperglikemia. Diabetes diketahui dapat memperpanjang fase inflamasi, meningkatkan stres oksidatif, serta mengganggu migrasi fibroblas dan pembentukan jaringan granulasi, sehingga luka tidak segera memasuki fase proliferasi secara optimal. Dengan demikian, hasil pada kelompok kontrol negatif memperlihatkan bahwa basis gel

saja belum cukup memberikan efek terapeutik yang bermakna terhadap penyembuhan luka diabetik.

Sebaliknya, kelompok perlakuan gel ekstrak daun kipahit menunjukkan pola penyembuhan yang lebih baik sejak awal pengamatan. Pada hari ke-3, kelompok GEDK 10% menunjukkan rerata panjang luka yang paling kecil di antara kelompok perlakuan, yaitu 9,20 mm, diikuti GEDK 5% sebesar 12,00 mm dan GEDK 15% sebesar 12,40 mm. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daun kipahit mulai memberikan efek biologis pada fase inflamasi awal, terutama dalam menghambat perburukan luka dan mempercepat kontraksi jaringan. Efek tersebut diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin yang teridentifikasi pada ekstrak. Flavonoid diketahui berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang mampu menekan pembentukan radikal bebas dan mediator inflamasi, sedangkan tanin memiliki sifat astringen dan antibakteri yang dapat membantu kontraksi luka serta menurunkan risiko infeksi. Alkaloid dan saponin juga diduga berkontribusi dalam mempercepat regenerasi jaringan melalui efek antimikroba dan stimulasi perbaikan sel.

Pada hari ke-7 dan ke-14, tren penyembuhan luka semakin jelas. Kelompok kontrol negatif tetap menunjukkan penyembuhan yang paling lambat, dengan rerata panjang luka $21,20 \pm 1,79$ mm pada hari ke-7 dan $16,80 \pm 2,28$ mm pada hari ke-14. Sebaliknya, kelompok kontrol positif dan seluruh kelompok perlakuan mengalami penurunan panjang luka yang jauh lebih besar. Pada akhir pengamatan, kelompok GEDK 15% menunjukkan rerata panjang luka terkecil, yaitu 0,40 mm, diikuti GEDK 10% sebesar 1,20 mm dan GEDK 5% sebesar 1,60 mm. Secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa

ekstrak daun kipahit dalam bentuk gel mampu mempercepat kontraksi luka, memperbaiki proses re-epitelisasi, dan mendukung transisi luka dari fase inflamasi ke fase proliferasi dan remodeling.

Perbedaan efektivitas antar konsentrasi juga menjadi temuan penting dalam penelitian ini. Kelompok GEDK 5% menunjukkan efek penyembuhan yang baik, namun hasilnya cenderung lebih rendah dibandingkan GEDK 10% dan GEDK 15%. Hal ini mengindikasikan bahwa konsentrasi 5% kemungkinan belum memberikan jumlah senyawa aktif yang optimal untuk menghasilkan respons farmakologis maksimal pada luka diabetik. Dalam penyembuhan luka, konsentrasi bahan aktif sangat memengaruhi intensitas aktivitas biologis, terutama dalam menekan inflamasi, menangkal stres oksidatif, dan merangsang pembentukan jaringan baru. Oleh karena itu, peningkatan konsentrasi ekstrak dari 5% menjadi 10% tampaknya meningkatkan ketersediaan senyawa aktif pada permukaan luka dan memperkuat efek penyembuhan.

Meskipun demikian, hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kelompok GEDK 10% dan GEDK 15% tidak berbeda bermakna secara statistik pada akhir pengamatan berdasarkan uji lanjut Tukey HSD, karena keduanya berada dalam subset homogen yang sama bersama kelompok kontrol positif. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi dari 10% menjadi 15% tidak lagi memberikan tambahan efek terapeutik yang signifikan. Secara farmasetik dan biologis, kondisi ini dapat dijelaskan sebagai efek plateau, yaitu keadaan ketika peningkatan dosis atau konsentrasi tidak lagi menghasilkan peningkatan respons yang sebanding. Dengan kata lain, konsentrasi 10% diduga telah cukup untuk

menghasilkan efek penyembuhan luka yang mendekati maksimum, sehingga penambahan konsentrasi menjadi 15% tidak memberikan keuntungan yang bermakna secara statistik. Temuan ini penting karena menunjukkan bahwa konsentrasi optimal tidak selalu identik dengan konsentrasi tertinggi, melainkan konsentrasi yang mampu memberikan efektivitas terbaik secara efisien.

Hasil uji statistik memperkuat temuan biologis tersebut. Uji One-Way ANOVA menunjukkan adanya perbedaan yang sangat bermakna antar kelompok pada hari ke-3, ke-7, dan ke-14 ($p < 0,001$), yang berarti perlakuan yang diberikan berpengaruh nyata terhadap penyembuhan luka. Selanjutnya, hasil uji lanjut Tukey HSD pada hari ke-14 menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif berada dalam subset yang terpisah, sedangkan kelompok kontrol normal, kontrol positif, GEDK 5%, GEDK 10%, dan GEDK 15% berada dalam subset homogen yang sama. Berdasarkan hasil ini, klaim bahwa gel ekstrak daun kipahit “setara” dengan octenilin® harus disampaikan secara hati-hati dan berbasis statistik. Secara ilmiah, dapat dinyatakan bahwa kelompok GEDK 10% dan GEDK 15% tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif pada hari ke-14, sehingga efektivitasnya dapat dikatakan sebanding secara statistik dalam parameter panjang luka yang diamati. Namun, penggunaan istilah “setara” sebaiknya dibatasi hanya pada konteks hasil pengukuran panjang luka dan tidak digeneralisasi secara luas pada seluruh aspek penyembuhan luka. Efektivitas gel ekstrak daun kipahit dalam penelitian ini juga didukung oleh karakteristik fisik sediaan yang memenuhi syarat dasar sediaan

topikal. Seluruh formula gel menunjukkan homogenitas yang baik, pH yang masih berada dalam rentang fisiologis kulit, daya sebar yang memadai, dan viskositas yang sesuai untuk aplikasi topikal. Karakteristik ini penting karena sediaan gel yang baik dapat membantu distribusi bahan aktif secara merata pada permukaan luka, mempertahankan kelembapan area luka, serta meningkatkan kontak senyawa aktif dengan jaringan yang mengalami kerusakan. Dengan demikian, efek penyembuhan yang diamati dalam penelitian ini kemungkinan tidak hanya dipengaruhi oleh aktivitas farmakologis ekstrak, tetapi juga oleh sistem penghantaran topikal dalam bentuk gel yang mendukung proses penyembuhan. Meskipun hasil penelitian menunjukkan potensi yang baik, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Evaluasi penyembuhan luka dalam penelitian ini hanya didasarkan pada parameter makroskopis berupa panjang luka, sehingga belum mampu menggambarkan perubahan jaringan secara mikroskopis. Penelitian ini juga belum dilengkapi dengan pemeriksaan histopatologi untuk menilai pembentukan jaringan granulasi, ketebalan epitel, atau derajat inflamasi pada jaringan luka. Selain itu, penelitian ini belum mengukur kadar kolagen, marker inflamasi, maupun aktivitas antibakteri secara langsung pada area luka, sehingga mekanisme biologis penyembuhan yang terjadi belum dapat dijelaskan secara lebih mendalam. Keterbatasan lain adalah belum dilakukannya evaluasi bakteriologis untuk memastikan sejauh mana ekstrak daun kipahit mampu menekan kolonisasi mikroba pada luka diabetik. Oleh karena itu, penelitian lanjutan perlu dilakukan dengan pendekatan histologis, biokimia, dan mikrobiologis

agar efektivitas serta mekanisme kerja gel ekstrak daun kipahit dapat dibuktikan secara lebih komprehensif.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel ekstrak daun kipahit memiliki potensi sebagai agen topikal dalam mempercepat penyembuhan luka pada tikus model diabetes. Konsentrasi 10% dan 15% memberikan hasil yang paling baik dan menunjukkan efektivitas yang sebanding secara statistik dengan kontrol positif berdasarkan parameter panjang luka. Temuan ini memperkuat potensi *Tithonia diversifolia* sebagai bahan alam yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam formulasi sediaan topikal untuk terapi luka diabetik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa sediaan gel ekstrak daun kipahit (*Tithonia diversifolia*) memiliki efektivitas dalam mempercepat penyembuhan luka pada tikus model diabetes yang diinduksi streptozotocin. Hal ini ditunjukkan oleh adanya penurunan panjang luka yang lebih baik pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol negatif selama masa pengamatan. Gel ekstrak daun kipahit pada konsentrasi 10% dan 15% menunjukkan hasil penyembuhan luka yang paling baik dibandingkan konsentrasi 5%.

Berdasarkan hasil uji statistik, kelompok perlakuan gel ekstrak daun kipahit konsentrasi 10% dan 15% tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif pada parameter panjang luka yang diamati, sehingga efektivitasnya dapat dinyatakan sebanding secara statistik dalam konteks pengukuran panjang luka. Efek penyembuhan luka yang diperoleh diduga

berkaitan dengan keberadaan senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin yang, berdasarkan literatur, berpotensi berperan dalam proses penyembuhan luka melalui aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Meskipun demikian, penelitian ini masih memiliki keterbatasan karena evaluasi efektivitas hanya didasarkan pada parameter makroskopis panjang luka dan belum dilengkapi dengan analisis histopatologi, pengukuran biomarker inflamasi, kadar kolagen, maupun uji mikrobiologis. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengonfirmasi mekanisme kerja serta memperkuat potensi pengembangan gel ekstrak daun kipahit sebagai kandidat sediaan topikal untuk penyembuhan luka pada kondisi diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Budi Raharjo, S., Suratmin, R., Maulidia, D., Pratiwi, O., & Meutia Fidela, R. (2022). Perawatan luka ulkus diabetikum: Tinjauan literatur. *Journal Keperawatan*, 1(2), 98–104. <https://doi.org/10.58774/jourkep.v1i2.15>
- Furman, B. L. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 70(1), 5–47. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>
- Ginting, A. N. B., Ginting, C. N., Rusip, G., & Chiuman, L. (2025). Antidiabetic activity of cep-cepan leaf extract nanoparticles (*Castanopsis costata*) in streptozotocin-induced white rat models. *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, 11(2), 64–70. <https://doi.org/10.29303/jppipa.v11i2.9408>
- International Diabetes Federation. (2013). Five questions on the IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 102(2), 147–148. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.013>
- Purba, M. N. B., Meutia, R., & Karo, R. M. B. (2024). Efektivitas gel ekstrak etanol daun insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray) sebagai penyembuh luka pada tikus diabetes. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(3), 9889–9898. <https://doi.org/10.31004/jkt.v5i3.32092>
- Sipayung, S. A., Natalia, A., Meutia, R., & Simanjuntak, N. J. P. (2025). Antibacterial activity test of gel spray preparation of ethanol extract of sintrong (*Crassocephalum crepidioides*) leaves against *Staphylococcus aureus* in diabetic wound infections. *JPS: Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 8(2), 1273–1285. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com>
- Usti, M. O., Fitriyasti, B., & Rafli, R. (2021). Efek ekstrak daun paitan (*Tithonia diversifolia*) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *BRMJ: Baiturrahmah Medical Journal*, 1(2), 1–10.
- World Health Organization. (2024). Diabetes. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Zhao, H., Huang, J., Li, Y., Lv, X., Zhou, H., Wang, H., Xu, Y., Wang, C., Wang, J., & Liu, Z. (2020). ROS-scavenging hydrogel to promote healing of bacteria-infected diabetic wounds. *Biomaterials*, 258, Article 120286. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120286>