

Potensi Ekstrak Kulit Pisang (*Musa paradisiaca L.*) dalam Sediaan Emulgel-Kitosan untuk Mempercepat Penyembuhan Ulkus Diabetikum
*Potential of Banana Peel Extract (*Musa paradisiaca L.*) in Emulgel-Chitosan to Accelerate Diabetic Ulcers Healing*

Norbertus Marcell Prayogi^{1*}, Maureen Angelica br. Sianturi², Gasela Zaliani Balqis³, Rais Amaral Haq⁴, Vania Putri Risyhade⁵, Anisa Nuraisa Jausal⁶

^{1,2,3,4,5} Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung, Indonesia

⁶ Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung, Indonesia

Artikel info

Artikel history:

Submitted: 23-10-2023

Received : 27-10-2023

Revised : 10-01-2024

Accepted : 07-03-2024

Keywords:

emulgel-kitosan;
kulit pisang kepok;
ulkus diabetikum.

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease with a high incidence rate that causes various chronic complications, such as diabetic ulcer. Diabetic ulcers tend to be difficult to heal and have a high risk of infection. This study aims to find the potential of banana peel extract in emulgel-chitosan dosage form as an alternative in accelerating the healing of diabetic ulcers and for the high amount of kepok banana waste in Lampung. This research used a combination of qualitative and quantitative methods. The sampling technique was carried out using pretest-posttest only control group design. The data obtained were tested using Anova and macroscopic tests, Nagaoka criteria. The object of the study was male white Wistar rats with inclusion criteria which divided into three treatment groups: K0 (negative control), K1 (20% of kepok banana peel extract emulgel-chitosan), and K2 (30% of kepok banana peel extract emulgel-chitosan). This research shows different results from each treatment group, but not meaningful, with emulgel-chitosan dosage form of 20% concentration kepok banana peel extract providing maximum results in the healing process of diabetic ulcers. It was concluded that the preparation of emulgel-chitosan with kepok banana peel extract was able to accelerate the healing of diabetic ulcers.

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan angka kejadian tinggi yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi kronik, seperti ulkus diabetikum. Ulkus diabetikum cenderung sulit untuk disembuhkan dan memiliki risiko tinggi terhadap infeksi. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan potensi ekstrak kulit pisang kepok dalam sediaan emulgel-kitosan sebagai alternatif dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum dan didasari atas tingginya jumlah limbah pisang kepok di Provinsi Lampung. Metode penelitian yang digunakan adalah gabungan antara metode kualitatif dan kuantitatif. Teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan *pretest-posttest only control group design*. Data yang diperoleh kemudian diuji Anova dan uji makroskopis berdasarkan kriteria Nagaoka. Objek penelitian merupakan tikus Wistar putih jantan dengan kriteria inklusi yang dibagi menjadi tiga kelompok perlakuan, yakni kelompok K0 (kontrol negatif), K1 (sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok 20%),

dan K2 (sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok 30%). Berdasarkan penelitian, didapatkan bahwa data dari setiap kelompok perlakuan menunjukkan hasil berbeda, tetapi tidak bermakna ($p>0,05$), dengan sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok dengan konsentrasi sebesar 20% memberikan hasil paling maksimal dalam proses penyembuhan ulkus diabetikum. Hal tersebut menyimpulkan bahwa sediaan emulgel-kitosan dengan ekstrak kulit pisang kepok mampu mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum.

**Corresponden author:**

Norbertus Marcell Prayogi, email:norbertusmarcellprayogi@gmail.com

This is an open access article under the **CC-BY** license

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan kadar gula darah tinggi yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Maharini *et al.*, 2018). Pada tahun 2021, Indonesia berada dalam 10 besar negara di dunia dengan prevalensi penyakit DM tertinggi mencapai 19,5 juta penderita. Jumlah tersebut diperkirakan akan terus meningkat hingga tahun 2045 dengan total kenaikan 47% (IDF, 2021). Diabetes melitus turut menjadi ancaman besar karena dapat menimbulkan berbagai komplikasi kronik (Shah *et al.*, 2022). Salah satu komplikasi DM yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas adalah ulkus diabetikum (Kaminski *et al.*, 2022).

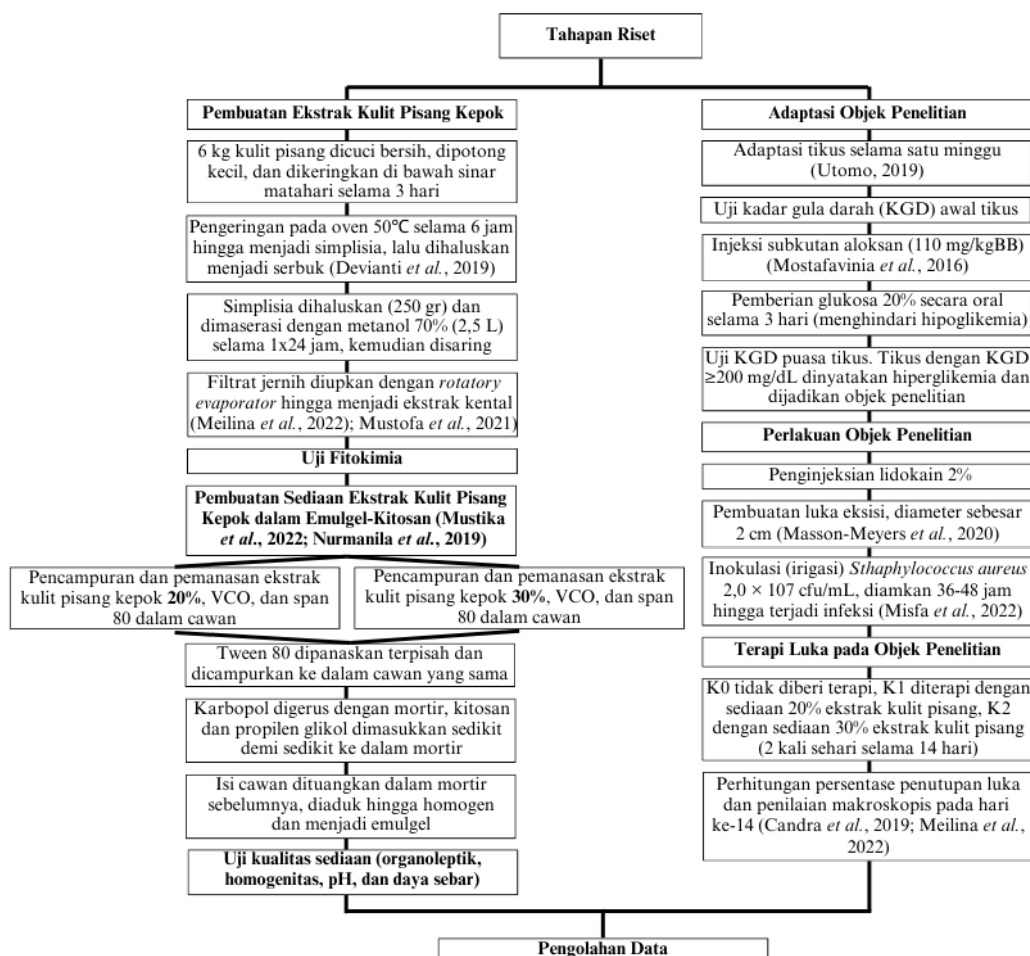
Ulkus diabetikum merupakan luka terbuka di permukaan kulit yang disebabkan oleh makroangiopati yang mendorong insufisiensi vaskuler dan neuropati (Jundapri *et al.*, 2023). Pada penderita diabetes, luka tidak dalam penyembuhan fisiologis dan berakhir pada ulkus. Proses penyembuhannya tergolong lama dan komplek dengan risiko infeksi tinggi. Hal ini terjadi karena penyembuhan ulkus diabetes berlangsung dalam kondisi inflamasi yang kronis, proses angiogenesis terganggu, sel progenitor endotel tidak berjalan dengan baik, dan regulasi matriks ekstrasel tidak seimbang. Angiogenesis tidak berfungsi pada sel endotel yang terpapar kadar glukosa tinggi dan kepadatan kapiler di area luka tidak mencukupi. Selain itu, keberadaan bakteri turut meningkatkan keberadaan makrofag yang merekrut komponen lain dan menyebabkan jaringan sulit menutup luka (Spampinato *et al.*, 2020). Infeksi bakteri dan degradasi dari ekspresi faktor pertumbuhan pun menyebabkan penderita tidak dapat merasakan apapun sehingga bagian yang sering bergesekan, seperti kaki, cenderung mengalami luka. Luka harus segera diobati agar tidak semakin parah. Peningkatan keparahan luka dapat ditinjau melalui *Wagner grading system* (Nisak, 2021). Perawatan ulkus diabetikum umumnya dilakukan menggunakan obat antibiotik topikal dengan efek samping resistensi, superinfeksi, dan hipersensitivitas. Untuk menghindari kejadian tersebut, dibutuhkan suatu bahan alami yang mampu diberikan secara topikal agar mempercepat penyembuhan luka (Bai *et al.*, 2020).

Aktivitas antibakteri dan antijamur diperlukan sebagai strategi mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum. Berdasarkan hal tersebut, kami melakukan penelitian menggunakan bahan dasar emulgel yang dikombinasikan dengan kitosan yang memiliki kemampuan biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik (Ahmadi *et al.*, 2015). Namun, kedua bahan tersebut saja tidak cukup untuk mempercepat penyembuhan luka, perlu adanya gabungan dari berbagai senyawa aktif untuk mengoptimalkan proses penyembuhan luka dan mengurangi komplikasi (Bai *et al.*, 2020). Salah satu bahan yang mengandung berbagai bahan aktif yang mampu berperan dalam penyembuhan luka dan mengurangi komplikasi adalah kulit pisang kepok (Lumowa dan Bardin, 2018).

Hasil eksplorasi memperlihatkan komoditas tanaman terbanyak di Provinsi Lampung adalah pisang kepok (*Musa paradisiaca* L.). Kulit pisang kepok yang biasanya dianggap sebagai limbah nyatanya memiliki kandungan metabolit sekunder yang berpotensi dalam menghasilkan efek terapeutik, yakni flavonoid, tanin, steroid, dan saponin (Lumowa dan Bardin, 2018). Flavonoid dapat meningkatkan jumlah fibroblas dan membantu dalam proses perawatan luka. Tanin mampu meningkatkan epitelisasi pada perawatan luka akibat sifat antimikrobanya. Saponin memiliki kemampuan untuk meningkatkan kandungan kolagen dan juga berperan sebagai antioksidan sehingga mampu mempercepat terjadinya epitelisasi (Lovianie *et al.*, 2018). Berdasarkan uraian di atas, peneliti bertujuan untuk menemukan potensi ekstrak limbah kulit pisang kepok (*Musa paradisiaca* L.) dalam sediaan emulgel-kitosan dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum.

METODE

Penelitian ini menerapkan penelitian kombinasi antara penelitian kualitatif dan kuantitatif. Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium dengan tujuan membuat dan mencari potensi obat topikal berbasis emulgel-kitosan dengan ekstrak kulit pisang kepok yang dilaksanakan pada bulan Juli hingga September 2023.



Gambar 1. Diagram alir tahapan riset

Adaptasi dan perlakuan terhadap objek penelitian dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pengambilan sampel kulit pisang diperoleh dari Kelurahan Way Kandis, Bandar Lampung dengan kriteria inklusi, yaitu jenis pisang kepok (*Musa*

paradisiaca L.). Pembuatan formula dan pelaksanaan uji organoleptik sediaan dilakukan di Lab. Biokimia, Biomolekuler, dan Fisiologi serta Lab. Analisis Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Uji fitokimia dan determinasi kulit pisang kepok dilakukan di Lab. Kimia Organik dan Lab. Botani Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Universitas Lampung. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung dengan No. 2711/UN26.18/PP.05.02.00/2023.

Alat dan bahan yang digunakan untuk membuat sediaan ekstrak kulit pisang kepok dalam emulgel-kitosan adalah pemantik api dan bunsen, timbangan analitik, blender, oven, *rotary evaporator*, *water bath*, wadah gel, mortir dan stamper, pipet tetes, gelas kaca dan gelas objek, batang pengaduk dan spatula, kertas saring, *alcohol swab*, cawan petri, jarum ose, stik pH universal; kulit pisang kepok, kitosan, span 80, tween 80, *Virgin Coconut Oil* (VCO), propilen glikol, karbopol, pelarut mayer, FeCl₃ 10%, serbuk magnesium, metanol 70%, HCl pekat, dan aquades. Penanganan dan perlakuan terhadap objek penelitian membutuhkan alat dan bahan, seperti glukometer *Easy Touch*, strip pengukur gula darah, alat pencukur bulu, scalpel, spuit; 12 tikus jantan galur Wistar, kloroform, lidokain 2% injeksi, pakan tikus, aloksan, dan bakteri *Staphylococcus aureus*.

Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *pretest-posttest only control group design*. Objek penelitian yang digunakan memiliki kriteria inklusi, yaitu berjenis kelamin jantan, berwarna putih, galur Wistar, berada pada usia 3 bulan dengan berat badan 222,357±20,9 gram, belum kawin, dan sehat. Objek penelitian kemudian dikelompokkan menjadi 3, yakni kelompok kontrol negatif (K0), kelompok yang diberikan sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok 20% (K1), dan kelompok yang diberikan sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok 30% (K2). Selama percobaan, tikus akan diberikan pangan dengan metode *ad libitum*.

Proses pembuatan sediaan dilakukan dalam beberapa tahapan, yakni dimulai dari proses ekstraksi kulit pisang, uji fitokimia (identifikasi kandungan saponin, terpenoid, tanin, alkaloid, flavonoid, steroid, dan fenolik), pembuatan sediaan dengan ekstrak kulit pisang kepok 20% dan 30%, serta diakhiri dengan uji sediaan (uji organoleptik, homogenitas, pH, dan daya sebar).

Ekstrak kulit pisang kepok diperoleh dengan cara pertama-tama kulit pisang kepok dihaluskan menggunakan mesin penghalus hingga menjadi serbuk berwarna coklat dan berbau khas pisang. Serbuk kulit pisang kepok kemudian diekstrak dengan metode maserasi. Proses maserasi dilakukan menggunakan pelarut metanol 70% karena dapat mengekstraksi kandungan metabolit sekunder dalam kulit pisang kepok, yaitu saponin, tanin, alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan fenolik secara lebih baik. Maserat yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak kental (Meilina *et al.*, 2022; Mustofa *et al.*, 2021).

Uji fitokimia dilakukan untuk menilai senyawa metabolit sekunder. Uji saponin melibatkan 0,5 mL sampel dengan penambahan 5 mL aquades, lalu dikocok selama 30 detik. Keberadaan busa menunjukkan hasil positif. Uji tanin dilakukan dengan penambahan 3 tetes larutan FeCl₃ 10%. Warna biru pada hasil akhir larutan menandakan sampel mengandung tanin. Uji alkaloid dilakukan dengan penambahan 5 tetes kloroform dan 5 tetes pelarut Mayer. Apabila warna sampel berubah menjadi warna putih kecoklatan, hasil tes positif. Uji flavonoid dilakukan dengan penambahan 0,5 gram serbuk Mg dan 5 mL HCl pekat (dimasukkan tetes demi tetes). Hasil positif dinyatakan saat warna sampel berubah menjadi kuning atau merah dan muncul busa. Uji fenolik dilakukan dengan penambahan 3 tetes larutan FeCl₃ 2% dan hasil positif didapatkan apabila warna akhir larutan kebiruan. Uji terpenoid dilakukan dengan penambahan 0,5 mL asam asetat glasial dan 0,5 mL H₂SO₄. Perubahan warna sampel menjadi

kuning atau merah menunjukkan hasil positif. Uji steroid dilakukan dengan prosedur yang sama dengan terpenoid, tetapi hasil positif akan ditunjukkan dengan perubahan warna sampel menjadi biru/ungu/hijau (Mustofa *et al.*, 2021).

Uji organoleptik dilakukan untuk mengamati bentuk, warna, dan bau dari sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok. Uji homogenitas dilakukan untuk memastikan tidak adanya butiran kasar pada sediaan yang dilakukan dengan mengoleskan sediaan di bagian atas, tengah, dan bawah kaca transparan. Uji pH dilakukan dengan menggunakan stik pH universal yang dimasukkan ke dalam sediaan yang telah diencerkan dengan aquades. Uji daya sebar dilakukan dengan menimbang 0,5 gram sediaan dan diletakkan di tengah kaca bulat berskala, kemudian kaca bulat lainnya diletakkan hingga mencapai 150 gram. Kondisi ini didiamkan selama satu menit dan diameter penyebarannya dicatat (Lovianie *et al.*, 2018). Data yang diperoleh kemudian diolah melalui uji Anova (Analysis of Variant) dan Kruskal-Wallis serta uji makroskopis dengan kriteria Nagaoka berdasarkan rerata skor makroskopis penyembuhan luka (Meilina *et al.*, 2022).

HASIL

Ekstrak kulit pisang

Ekstrak kulit pisang kepok kental yang didapatkan adalah sebesar 30,42 gram.

Skrining fitokimia

Berdasarkan uji fitokimia, ekstrak kulit pisang kepok dinyatakan positif mengandung saponin, terpenoid, tanin, alkaloid, flavonoid, dan fenolik. Hasil disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji fitokimia

Jenis uji kualitatif fitokimia	Hasil uji fitokimia	Keterangan
Saponin	+++	Positif kuat
Steroid	-	Negatif
Terpenoid	+++	Positif kuat
Tanin	+++	Positif kuat
Alkaloid	+++	Positif kuat
Flavonoid	+++	Positif kuat
Fenolik	+++	Positif kuat

Sumber: Data primer, 2023

Formulasi sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok

Penelitian ini menggunakan kitosan sebagai *gelling agent*. Kitosan yang digunakan berasal dari kulit udang yang disaring menggunakan 100 mesh dengan derajat deasetilasi 87,5%, kekentalan 20 cps, kadar protein 0,5%, dan kadar mineral 0,5%. Kitosan dilarutkan dengan asam asetat 1% sebab kitosan mudah larut pada larutan tersebut (Lovianie *et al.*, 2018). VCO berperan dalam fase minyak dan ekstrak kulit pisang kepok berperan dalam fase air. VCO yang digunakan mempunyai titik lebur 25°C, tingkat keasaman 0,06 mg KOH/g, nilai peroksida 0,2 meq O₂/kg. Campuran emulgator yang dimanfaatkan dalam penelitian ini adalah tween 80 dan span 80 yang akan membuat kedua fase dapat saling bercampur dan terbentuklah sistem emulsi. Formulasi yang dipakai dalam penelitian ini disajikan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Formulasi emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok

Nama bahan	F1	F2
Ekstrak kulit pisang kepok	20,000%	30,000%
Propilenglikol	5,000%	5,000%
VCO	5,000%	5,000%
Tween 80	0,616%	0,616%
Span 80	2,384%	2,384%
Kitosan	53,600%	45,600%
Karbopol	13,4%	11,400%

Keterangan: F1 adalah formula 1, F2 adalah formula 2.

Hasil uji sediaan emulgel-kitosan

Sediaan emulgel-kitosan diuji dalam beberapa pengujian, meliputi uji organoleptik, homogenitas, pH, dan daya sebar. Hasil uji disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji sediaan emulgel-kitosan

Jenis gel	Bentuk	Warna	Bau	Homogenitas	pH	Daya Sebar
Basis gel	Setengah padat	Bening	Hampir tidak berbau	Homogen	5	3 cm
GEKP 20%	Setengah padat	Kecoklatan	Bau khas ekstrak	Tidak homogen	5	1,7 cm
GEKP 30%	Setengah padat	Kecoklatan pekat	Bau khas ekstrak	Tidak homogen	5	2,2 cm

Keterangan: GEKP 20% adalah emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok dengan konsentrasi ekstrak sebesar 20%, GEKP 30% adalah emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepok dengan konsentrasi ekstrak sebesar 30%.

Pemodelan hewan uji coba ulkus diabetikum

Objek penelitian diabetes diinduksi aloksan 110 mg/kgBB secara subkutan. Pemilihan injeksi subkutan dilakukan karena hasil yang dicapai lebih baik berdasarkan penelitian Ataralsadat Mostafavinia *et al.* (2016). Aloksan dilarutkan dalam larutan isotonis NaCl 0,9% dan disuntikan segera setelah larutan terbentuk. Hari ke-4 setelah induksi, objek penelitian dilakukan pengecekan glukosa darah puasa dan didapatkan kenaikan glukosa darah di atas normal dengan rata-rata $441 \pm 227,32$ mg/dL.

Objek penelitian di cukur rambutnya hingga bersih pada punggung tikus. Objek penelitian di anestesi menggunakan lidokain dan dipersiapkan untuk pembuatan luka. Setelah itu objek penelitian diberikan pembatas berdiameter 2 cm. Kemudian kulit punggung tikus diangkat menggunakan pinset sebesar pembatas dan kulit dieksisi menggunakan gunting. Setelah kulit dieksisi, luka diinokulasikan bakteri *Staphylococcus aureus* 1 ml dengan konsentrasi bakteri yang digunakan setara dengan 0,5 McFarland (Masson-Meyers *et al.*, 2020; Rowland *et al.*, 2023).

Hasil penyembuhan ulkus diabetikum

Pengamatan makroskopis didasarkan pada kriteria Nagaoka yang dimodifikasi dengan 3 parameter dan disajikan pada Tabel 4. Seluruh objek penelitian di seluruh kelompok diberikan perlakuan yang sama, kecuali dalam perlakuan terhadap luka. K0 merupakan kelompok objek penelitian yang tidak diberikan perlakuan khusus terhadap luka (tidak diberikan emulgel-

kitosan ekstrak kulit pisang kepek) dan luka dibiarkan sembuh dengan sendirinya, K1 merupakan kelompok objek penelitian yang diberikan emulgel-kitosan dengan ekstrak kulit pisang kepek sebesar 20%, dan K2 merupakan kelompok objek penelitian yang diberikan emulgel-kitosan dengan ekstrak kulit pisang kepek sebesar 30%. Masing-masing kelompok perlakuan terdiri atas 3 objek penelitian yang kemudian disebut sebagai kontrol negatif 1, kontrol negatif 2, dan kontrol negatif 3 pada kelompok K0; formula 1.1, formula 1.2, dan formula 1.3 pada kelompok K1; formula 2.1, formula 2.2, dan formula 2.3 pada kelompok K2. Selama periode 14 hari setelah objek penelitian dieksisi, pengamatan terhadap parameter penyembuhan luka mengindikasikan bahwa proses penyembuhan luka berlangsung antara 7-14 hari. Infeksi lokal ditemukan pada setiap kelompok perlakuan sebab luka terbuka diinokulasi bakteri *Staphylococcus aureus*. Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi respon alergi adalah hipersensitivitas yang dikenali dengan adanya bercak merah di sekitar luka. Pada setiap kelompok perlakuan, tidak ada reaksi alergi yang diamati setelah 14 hari.

Tabel 4. Penilaian makroskopis kriteria Nagaoka pada hari keempat belas

Sampel	Waktu penyembuhan luka	Infeksi lokal	Reaksi alergi	Total skor
K0				
Kontrol negatif 1	-	-	-	-
Kontrol negatif 2	1	2	1	4
Kontrol negatif 3	-	-	-	-
K1				
Formula 1.1	1	3	3	7
Formula 1.2	2	3	3	8
Formula 1.3	2	3	3	8
K2				
Formula 2.1	1	3	3	7
Formula 2.2	1	3	3	7
Formula 2.3	1	3	3	7

Keterangan: K0 merupakan kelompok objek penelitian yang tidak diberikan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang kepek, K1 merupakan kelompok objek penelitian yang diberikan emulgel-kitosan dengan ekstrak kulit pisang kepek sebesar 20%, dan K2 merupakan kelompok objek penelitian yang diberikan emulgel-kitosan dengan ekstrak kulit pisang kepek sebesar 30%.

Perhitungan persentase penutupan luka kemudian dinilai pada hari ke-14 dengan menghitung selisih panjang luka hari ke-14 dengan hari pertama kemudian dibagi dengan panjang luka hari pertama dan dikali 100% (Candra *et al.*, 2019). Jika tidak terdapat luka terbuka, penutupan luka dianggap sebesar 100%. Hasil perhitungan persentase penutupan luka disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Hasil persentase penutupan luka

Sampel	Persentase penutupan luka (%)
K0	
Kontrol negatif 1	-

Sampel	Persentase penutupan luka (%)
Kontrol negatif 2	70
Kontrol negatif 3	-
K1	
Formula 1.1	95
Formula 1.2	100
Formula 1.3	100
K2	
Formula 2.1	45
Formula 2.2	100
Formula 2.3	80
Uji One-way Anova nilai $p=0,357$ ($p>0,05$)	
Keterangan: Uji One-way Anova, signifikan jika nilai $p<0,05$	

PEMBAHASAN

Data persentase penutupan luka yang berasal dari Tabel 5 kemudian dianalisis dengan uji *One-way Anova* dan didapatkan nilai $p=0,357$ ($p>0,05$). Hal tersebut menandakan bahwa terdapat perbedaan diantara semua perlakuan, tetapi secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna antara setiap perlakuan. Berdasarkan hasil penelitian, secara rata-rata, K1 dan K2 memiliki persentase penutupan luka lebih besar daripada K0. Hal ini memperlihatkan bahwa adanya ekstrak kulit pisang kepek dalam sediaan emulgel-kitosan mampu mempercepat penutupan ulkus diabetikum. Kemudian, terlihat bahwa K1 memberikan hasil paling maksimal di antara semua perlakuan dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum. Data penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mensie Martha Lovianie *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa konsentrasi ekstrak kulit pisang kepek 20% mempunyai hasil paling efektif dalam penyembuhan luka.

Hasil penilaian pada Tabel 4 dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis dan didapatkan nilai $p=0,111$ dimana $p>0,05$ menunjukkan adanya perbedaan dari setiap kelompok, tetapi tidak bermakna secara statistik. K1 memberikan hasil yang paling baik dalam penyembuhan ulkus diabetikum jika dilihat dari ketiga parameter. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Anggia Meilina *et al.* (2022), yakni semakin tinggi konsentrasi ekstrak, semakin kecil nilai yang dihasilkan dalam penilaian makroskopis.

Pada pengidap diabetes, luka tidak dalam penyembuhan fisiologis dan berakhir pada ulkus. Penyembuhan ulkus diabetes dengan kondisi inflamasi yang kronis, proses angiogenesis terganggu, sel progenitor endotel tidak berjalan dengan baik, dan regulasi matriks ekstrasel terjadi ketidakseimbangan. Angiogenesis tidak berfungsi pada sel endotel yang terpapar kadar glukosa tinggi dan kepadatan kapiler di area luka tidak mencukupi. Selain itu, keberadaan bakteri dapat meningkatkan keberadaan makrofag yang merekrut komponen lain dan menyebabkan jaringan sulit untuk penutupan luka (Spampinato *et al.*, 2020).

Kombinasi dari flavonoid, saponin, dan tanin dapat berperan dalam tahapan penyembuhan luka. Pertama, fase inflamasi. Pada fase ini, flavonoid, dengan kemampuan aktivitas antiinflamasi, bekerja dalam menurunkan kadar LTB-4, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IFN- γ , PGE2, dan COX sebagai mediator proinflamasi dan meningkatkan IL-10 sebagai sitokin

antiinflamasi yang turut menghambat makrofag. Flavonoid pun akan menurunkan ekspresi faktor transkripsi yang berperan dalam menggagalkan proses penyembuhan luka, yakni NFκB. Kemudian, saponin mampu bekerja layaknya kortikosteroid dan menghambat proses pemecahan glukokortikoid serta pembentukan dan kerja enzim inflamasi sehingga mengurangi inflamasi. Kedua, fase proliferasi dan restrukturisasi. Pada fase ini, flavonoid akan mempercepat proses epitelisasi karena kemampuannya dalam meningkatkan jumlah fibroblas dan mendorong proses angiogenesis melalui peningkatan jumlah VEGF dan sel Tie 1, Tie 2, dan Ang-1. Hal tersebut akan membantu proses pengiriman oksigen dalam proses epitelisasi. Selain itu, seperti flavonoid, tanin pun mampu meningkatkan jumlah fibroblas dan ekspresi VEGF. Saponin kemudian mampu meningkatkan kandungan kolagen dan fibroblas dari proses fosforilasi protein Smad sehingga meningkatkan proliferasi sel epidermis serta migrasi keratinosit (Irawan *et al.*, 2023; Lovianie *et al.*, 2018).

Alkaloid, terpenoid, dan fenolik pun turut berperan dalam penyembuhan luka. Alkaloid berperan sebagai antioksidan dan antimikroba. Terpenoid berperan dalam menghambat inflamasi, meningkatkan pembentukan kolagen, dan mempercepat penyembuhan luka. Terpenoid mampu meningkatkan fibroblas dan mendorong sintesis kolagen, menghambat COX-2 sehingga menghambat pembentukan prostaglandin, dan menghambat pembentukan leukotrien yang merupakan zat pemicu inflamasi. Fenolik mampu berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Sebagai antiinflamasi, fenolik akan menghambat sel neutrofil dalam melepaskan asam arakidonat dan enzim lisosom sehingga mengurangi prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin serta mampu mempercepat kolagenisasi sehingga mempercepat penyembuhan luka (Akhmadi *et al.*, 2022).

Kitosan dalam sediaan ini tidak hanya berperan sebagai *gelling agent*, tetapi juga mampu menekan pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Selain itu keberadaan kitosan sebagai *gelling agent* dapat menjadi stimulus dalam proliferasi sel, meningkatkan kolagenisasi, serta membantu regenerasi sel kulit. Keberadaan VCO yang mengandung metabolit sekunder tidak berpengaruh secara signifikan karena VCO dalam sediaan ini merupakan suatu emulgator sehingga fase minyak dan fase air dalam pembentukan emulgel dapat terbentuk. Kombinasi antara ekstrak kulit pisang dan kitosan diharapkan membawa hasil sinergis dan terbukti pada penelitian ini terlihat dari percepatan penyembuhan ulkus diabetikum. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wildan Syahputra *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa serbuk kulit pisang dan kitosan mempunyai efek sinergis dalam sediaan pembalut luka.

KESIMPULAN DAN SARAN

Ekstrak kulit pisang kepok dalam sediaan emulgel-kitosan berpotensi sebagai alternatif dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum. Berdasarkan penelitian ini, konsentrasi ekstrak kulit pisang kepok yang paling baik dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum adalah 20%. Adapun saran dari penelitian ini adalah uji keamanan sediaan emulgel-kitosan ekstrak kulit pisang (*Musa paradisiaca* L.) sehingga dapat digunakan sebagai obat topikal pada manusia. Penelitian selanjutnya dapat menentukan model ulkus diabetikum dengan *grade* yang lebih tinggi (*grade* 3) agar dapat disesuaikan dengan ulkus diabetikum pada manusia sehingga berpotensi dalam meningkatkan efikasi obat pada tingkat keparahan ulkus diabetikum yang lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmadi, F., Oveisi, Z., Samani, S.M., Amoozgar, Z., 2015. Chitosan Based Hydrogels: Characteristics and Pharmaceutical Applications. Research in Pharmaceutical Sciences.

- 10(1), 1-16.
- Akhmadi, C., Utami, W., Annisaa, E., 2022. Senyawa Fitokimia dan Aktivitas Farmakologi Family Basellaceae sebagai Obat Luka. *Generics: Journal of Research in Pharmacy*. 2(2), 77-85. <https://doi.org/10.14710/genres.v2i2.13798>
- Bai, Q., Han, K., Dong, K., Zheng, C., Zhang, Y., Long, Q., *et al.*, 2020. Potential Applications of Nanomaterials and Technology for Diabetic Wound Healing. *International Journal of Nanomedicine*. 15, 9717-9743. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276001>
- Candra, S., Susilawati, E., Adnyana, I.K., 2019. Pengaruh *Gel* Ekstrak Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia lam.*) terhadap Penyembuhan Luka Pada Model Tikus Diabetes. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 6(2), 70-80. <https://doi.org/10.26874/kjif.v6i2.154>
- IDF [International Diabetes Federation], 2021. IDF Diabetes Atlas 10th edition. IDF, Belgium.
- Irawan, W.K., Kurniawaty, E., Rodiani, R., 2023. Zat Metabolit Sekunder dan Penyembuhan Luka: Tinjauan Pustaka. *Jurnal Agromedicine*. 10(1), 26-30.
- Jundapri, K., Purnama, R., Suharto, S., 2023. Perawatan Keluarga dengan *Moist Wound Dressing* pada Ulkus Diabetikum. *PubHealth Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2(1), 8-21. <https://doi.org/10.56211/pubhealth.v2i1.319>
- Kaminski, M.R., Golledge, J., Lasschuit, J.W., Schott, K.H., Charles, J., Cheney, J., *et al.*, 2022. Australian Guideline on Prevention of Foot Ulceration: Part of the 2021 Australian Evidence-Based Guidelines for Diabetes-Related Foot Disease. *Journal of Foot and Ankle Research*. 15(1), 1-33. <https://doi.org/10.1186/s13047-022-00534-7>
- Lovianie, M.M., Nurmanila, S., Mustika, M., 2018. Pengaruh Pemberian Sediaan Emulgel Kitosan-Ekstrak Daun Tapak Dara (*Catharantus roseus (l.) G. Don.*) dan Emulgel Kitosan-Ekstrak Kulit Pisang Ambon (*Musa paradisiaca l.*) untuk Penyembuhan Luka Bakar Pada Kelinci. *Jurnal Borneo Cendekia*. 2(2), 217-228.
- Lumowa, S.V., dan Bardin, S., 2018. Uji Fitokimia Kulit Pisang Kepok (*Musa paradisiaca l.*) Bahan Alam sebagai Pestisida Nabati Berpotensi Menekan Serangan Serangga Hama Tanaman Umur Pendek. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 1(9), 465-469. <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i9.87>
- Maharini, F.S., Sadewa, A.H., Hastuti, P., 2018. The Correlation Nitrate Levels and Nitric Oxide (NO) in Blood as a Risk Factor of Type 2 Diabetes Mellitus with Hypertension at RSUP Dr. Sardjito of Yogyakarta. *Jurnal Kesehatan Prima*. 12(1), 14-22. <http://dx.doi.org/10.32807/jkp.v12i1.97>
- Masson-Meyers, D.S., Andrade, T.A., Caetano, G.F., Guimaraes, F.R., Leite, M.N., Leite, S.N., *et al.*, 2020. Experimental Models and Methods for Cutaneous Wound Healing Assessment. *International Journal of Experimental Pathology*. 101(1-2), 21-37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>
- Meilina, A., Nindita, Y., Sunarsih, E.S., 2022. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Kulit Pisang Ambon Kuning (*Musa acuminata Colla*) terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Generics: Journal of Research in Pharmacy*. 2(2), 119-126. <https://doi.org/10.14710/genres.v2i2.15612>
- Mostafavinia, A., Amini, A., Ghorishi, S.K., Pouriran, R., Bayat, M., 2016. The Effects of Dosage and the Routes of Administrations of Streptozotocin and Alloxan on Induction Rate of Type L Diabetes Mellitus and Mortality Rate in Rats. *Laboratory Animal Research*. 32(3), 160-165. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.3.160>
- Mustofa, S., Utama, R.A.N.A., Syachrani, F., Rosti, N.Y., Lenka, P.R., 2021. Efek Antidislipidemia Ekstrak Kulit Pisang Kepok Lampung (*Musa paradisiaca L.*) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Tikus Putih dengan Diet Tinggi lemak. *Jurnal Kesehatan Unila*. 5(1), 35-44.

- Nisak, R., 2021. Evaluasi Kejadian dan Klasifikasi Ulkus Diabetikum Menurut Wagner pada Penderita Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmiah Keperawatan*. 7(2), 156-165. <https://doi.org/10.33023/jikep.v7i2.729>
- Rowland, M. B., Moore, P. E., Bui, C., Correll, R. N., 2023. Assessing Wound Closure in Mice using Skin-Punch Biopsy. *Star Protocols*, 4(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016%2Fj.xpro.2022.101989>
- Shah, P., Inturi, R., Anne, D., Jadhav, D., Viswambharan, V., Khadilkar, R., *et al.*, 2022. Wagner's Classification as a Tool for Treating Diabetic Foot Ulcers: Our Observations at a Suburban Teaching Hospital. *Cureus*. 14(1). <https://doi.org/10.7759/cureus.21501>
- Spampinato, S.F., Caruso, G.I., De Pasquale, R., Sortino, M.A., Merlo, S., 2020. The Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes: Looking Among Old Drugs. *Pharmaceuticals*. 13(4): 1-17. <https://doi.org/10.3390/ph13040060>
- Syahputra, W., Satriananda, S., Munawar, M., 2018. Sintesa dan Karakterisasi Hibrid Kitosan-Limbah Kulit Pisang dengan Berpenguat Lignin sebagai Pembalut Luka Antibakterial. In *Prosiding Seminar Nasional Politeknik Negeri Lhokseumawe*.