

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus (DM)

1. Definisi

Diabetes melitus merupakan penyebutan penyakit gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah disertai gangguan metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein. Gangguan metabolisme dapat disebabkan oleh kekurangan produksi insulin pada organ *pancreas* atau sel-sel tubuh kurang *responsive* terhadap insulin (Widodo, 2014). DM termasuk dalam kelompok penyakit metabolik dengan tanda-tanda hiperglikemia. Penyakit kencing manis, juga dikenal sebagai penyakit diabetes mellitus, adalah penyakit yang berlangsung seumur hidup dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi baik makrovaskuler maupun mikrovaskuler (Lestari, L. & Zulkarnain, Z., 2021).

2. Etiologi dan Patofisiologi

Penyakit DM disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Berdasarkan etiologinya DM dibagi menjadi 5 klasifikasi yaitu (Widodo, 2014):

- a. Diabetes Melitus Tipe 1: kekurangan insulin absolut karena kerusakan sel beta pankreas.
- b. Diabetes Melitus Tipe 2: resistensi insulin dominan dikombinasikan dengan defisiensi insulin relative atau sekresi insulin dominan dikombinasikan dengan resistensi insulin.

- c. Diabetes jenis lain: disebabkan oleh kelainan fungsi sel beta, kelainan kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, penggunaan obat atau bahan kimia, infeksi, imunologi, dan sindroma genetik.
- d. Diabetes Gestasional: pada kehamilan.
- e. Pra-diabetes: IGT (*Impaired Glucose Tolerance*) dan IFG (*Impaired Fasting Glucose*)

Diabetes tipe 1 yang paling awal didiagnosis adalah resistensi insulin pada otot. Obesitas atau kelebihan berat badan, glukokortikoid berlebih, hormon pertumbuhan berlebih, kehamilan, diabetes gestasional, penyakit ovarium polikistik, lipodistrofi, autoantibodi pada reseptor insulin, mutasi reseptor insulin, mutasi reseptor activator proliferasi peroksisom, dan hemochromatosis adalah semua faktor yang dapat menyebabkan resistensi insulin. Salah satu faktor yang dapat menyebabkan penurunan berat badan adalah kekurangan insulin, yang dapat mengganggu metabolisme protein dan lemak. Jika insulin tidak ada, semua komponen metabolisme lemak akan meningkat dengan cepat, terutama di antara waktu makan dan saat sekresi insulin minimal. Pada DM metabolisme lemak akan meningkat secara signifikan saat sekresi insulin dekat. Peningkatan jumlah insulin yang disekresikan oleh sel beta pankreas diperlukan untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah pembentukan glukosa dalam darah (Lestari, L. & Zulkarnain, Z., 2021).

B. Ulkus Diabetik

1. Pengertian ulkus diabetik

Ulkus diabetik adalah kerusakan sebagian atau keseluruhan pada area kulit penderita diabetes mellitus yang meluas ke jaringan bawah kulit, tendon, otot, tulang, atau persendian. Ulkus diabetik akan menjadi terinfeksi jika tidak diobati

dan tidak sembuh. Gangren dan amputasi ekstremitas bagian bawah dapat terjadi karena ulkus kaki, infeksi, neuroarthropati, dan penyakit arteri perifer (Meidayanti, 2018).

2. Patofisiologi ulkus diabetik

Pada proses inflamasi DM bersifat akut sangat rendah dan proses angiogenesis terganggu sehingga menyebabkan hambatan pada proses penyembuhan luka. Patofisiologi terjadinya ulkus diabetik pada kaki meliputi gangguan pada neuropati, gangguan vaskular, serta gangguan sistem imun yang berkorelasi dengan keadaan hiperglikemia pada DM. Hiperglikemia mampu menyebabkan respon stress oksidatif yang menyebabkan gangguan neuropati yang berdampak terjadinya iskemia. Iskemia memiliki dampak pada saraf motorik, otonom, dan sensoris pada ulkus diabetik. Kerusakan saraf otonom menimbulkan gangguan fungsi kelenjar keringat yang menyebabkan kerusakan lapisan epidermis dan kulit pada kaki. Perubahan vascular yang menginduksi ulkus diabetik berhubungan dengan hiperglikemia yang dapat menginduksi perubahan pembuluh darah arteri perifer pada kaki. Selanjutnya, jaringan menjadi nekrosis, menyebabkan ulkus yang biasanya dimulai di ujung kaki atau tungkai (Kartika, 2017).

3. Penyembuhan ulkus diabetik

Iodine kompleks dengan sifat antiseptik dapat membunuh bakteri, jamur, virus, protozoa, dan spora bakteri. Povidone iodine memiliki kemampuan oksidasi yang kuat terhadap asam amino, nukleotida, ikatan ganda, dan lemak bebas tidak jenuh. Oleh karena itu, povidone iodine memiliki kemampuan untuk merusak protein mikroba. Povidone iodine menghambat interleukin-1 beta (1L-1 beta) dan interleukin-8 (1L-8) (Ferdina, 2022).

Kandungan povidone iodine 10% hanya berfungsi sebagai antiseptik dan tidak memiliki efek tambahan yang dapat membantu proses penyembuhan luka (Akbar dkk, 2022). Meskipun povidon iodine adalah obat luka yang populer dan umum digunakan, itu memiliki beberapa kekurangan. Efek antimikroba povidon iodine masih diperdebatkan karena menyebabkan nekrosis dalam penelitian in vitro tingkat sel (Nurmalasari, 2020).

C. Konsep Penyembuhan Luka

1. Definisi luka

Menurut Kartika (2015) luka merupakan terputusnya kontinuitas jaringan akibat cedera atau pembedahan. Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur anatomi, karakteristik, proses penyembuhan, dan lama penyembuhannya. Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat seperti abrasi, kontusio, insisi, laserasi, terbuka, penetrasi, titik, sepsis, dan sebagainya:

a. Penyembuhan primer (*Healing by Primary Intention*)

Penyembuhan primer ditandai dengan adanya tepi luka dapat menyatu kembali, permukaan bersih, dan tidak ada jaringan yang hilang.

b. Penyembuhan sekunder (*Healing by Secondary Intention*)

Sebagian jaringan hilang selama penyembuhan sekunder, dan proses penyembuhan dimulai dengan pembentukan jaringan granulasi di dasar luka dan di sekitarnya.

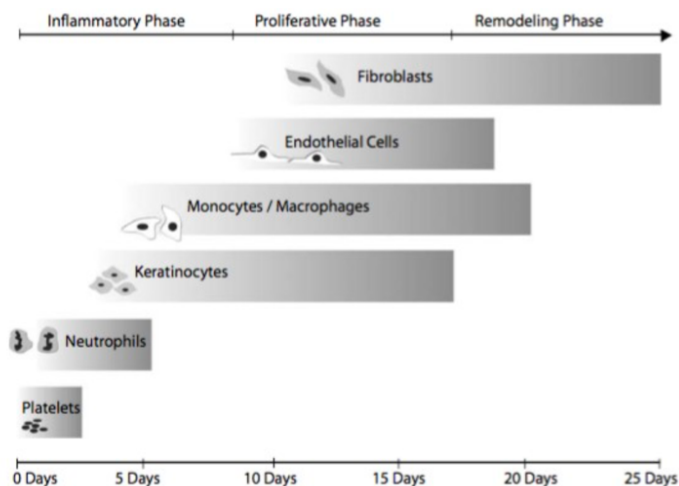
c. *Delayed primary healing (Tertiary Healing)*

Luka ditutup secara manual karena penyembuhannya yang lambat dan sering disertai dengan infeksi.

Luka diklasifikasikan menjadi akut dan kronis berdasarkan lamanya proses penyembuhannya. Luka akut sembuh dalam 2-3 minggu, sedangkan luka kronis sembuh dalam lebih dari 4–6 minggu. Luka insisi dikategorikan sebagai luka akut jika penyembuhannya cepat atau menunjukkan gejala infeksi tetapi akan dikatakan luka kronis apabila penyembuhan terlambat atau menunjukkan gejala-gejala infeksi (Kartika, 2015).

2. Proses penyembuhan luka

Jaringan dapat rusak karena trauma, inflamasi, proses kimia, atau luka bakar. Tubuh memperbaiki kerusakan agar jaringan dapat berfungsi kembali dalam proses penyembuhan jaringan rusak. Selama proses penyembuhan, tubuh akan memperbaiki semua kondisi yang tidak normal yang disebabkan oleh luka. Perbaikan jaringan melalui proses yang terorganisir dengan baik tergantung dari fungsi interaksi antar sel, sitokin, protease, dan protein dari matrik ekstraseluler. Reaksi inflamasi setelah luka terjadi dapat diamati dengan adanya sel-sel darah dan molekul plasma pada daerah luka. Perbaikan jaringan yang rusak membutuhkan pembagian sel dan pemindahan sel yang diawali dengan aktivitas *growth factor* yang dikeluarkan oleh sel yang rusak. Proses penyembuhan luka terbagi dalam 4 fase yaitu fase hemostatis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase *remodelling* sebelum akhirnya luka menutup (Badriyah, S. N., & Citra, S. I., 2016).



Sumber: Badriyah, S. N., & Citra, S. I., 2016

Gambar 1. Proses Penyembuhan Luka

a. Fase hemostatis

Luka dapat menyebabkan pendarahan yang secara normal tubuh akan merespon untuk menghentikan pendarahan. Salah satu cara respon fase hemostatis adalah dengan kontraksi otot polos dinding pembuluh darah (vasokonstriksi). Akibatnya, aliran darah akan turun dalam beberapa menit karena agregasi paletet, yang menyebabkan hipoksia dan asidosis jaringan. Produksi adenosin, oksida nitrat, dan metabolit vasoaktif akan meningkat sebagai akibatnya, yang menghasilkan refleks vasodilatasi dan relaksasi pembuluh arteri. Histamin akan dilepaskan dari sel mast, yang membantu vasodilatasi dan permeabilitas pembuluh darah menjadi lebih baik dan memungkinkan sel inflamasi masuk ke ruang ekstraseluler luka. Trombosit bertanggung jawab atas proses pembekuan darah, yang mengurangi pendarahan, selama fase hemostatis (Handayani, 2018).

b. Fase inflamasi

Dari hari pertama luka hingga hari kelima, terjadi fase inflamasi. Kerusakan jaringan mencetuskan reaksi inflamasi yang diawali dengan pelepasan histamin dan

zat-zat inflamasi lainnya oleh jaringan luka, makrofag, sel mast, dan kapiler berdilatasi menjadi permeable. Dengan meningkatkan permeabilitas kapiler darah, cairan yang tinggi protein mengalir ke dalam spasium interstisial, menyebabkan edema lokal (Badriyah, S. N., & Citra, S. I., 2016).

Pada proses fase inflamasi yang terjadi dalam 24 jam, neutrofil muncul pada pinggir luka, bergerak menuju gumpalan fibrin. Leukosit berpindah dari sel endotel ke jaringan luka. Leukosit yang terdapat pada luka di hari kedua setelah terjadinya luka adalah neutrofil. Neutrofil mampu mengeluarkan protease untuk mendegradasi matriks ekstraseluler yang tersisa yang disebut dengan fungsi fagositosis. Setelah neutrofil melaksanakan fagositosis maka neutrofil akan mati atau difagositosis oleh makrofag. Meskipun neutrofil berperan dalam mencegah infeksi, namun keberadaan neutrofil yang persisten pada luka dapat menghambat proses penyembuhan luka. Hal ini dapat menyebabkan luka akut berprogresi menjadi luka kronis (Handayani, 2018).

Makrofag mampu menghasilkan sitokin dan *growth factor* yang menstimulasi proliferasi fibroblas, pembentukan pembuluh darah baru pada proses penyembuhan luka, produksi kolagen dan lainnya. Makrofag, yang berfungsi dalam memfagosit bakteri dan jaringan mati, juga berfungsi dalam mensekresi proteinase untuk menghancurkan matriks ekstraseluler (ECM). ECM sangat penting untuk menghilangkan zat asing, mendorong pergerakan sel, dan mengatur pergantian matriks ekstraseluler (Handayani, 2018). Setelah memfagosit bakteri dan jaringan mati, makrofag efferositosis (M2) akan berkembang menjadi sitokin anti-inflamasi (Primadina dkk., 2019).

Tabel 1
Sitokin yang berperan dalam Fase Inflamasi

Sitokin	Sel Penghasil	Aktivitas Biologis
<i>Sitokin pro-inflamasi</i>		
TNF- α	Makrofag	Meningkatkan PMN dan sintesis MMP
IL-1	Makrofag, keratinosit	Meningkatkan kemotaksis fibroblast dan keratinosit Meningkatkan sintesis MMP
IL-6	Makrofag, keratinosit, PMN	Meningkatkan proliferasi fibroblas
IL-8	Makrofag, fibroblast	Meningkatkan kemotaksis makrofag dan PMN Meningkatkan sintesis kolagen
Interleukin- γ	Makrofag, Limfosit T	Meningkatkan aktivasi makrofag dan PMN Meningkatkan sintesis MMP Menurunkan sintesis Kolagen
<i>Sitokin anti-inflamasi</i>		
IL-4	Limfosit T, Basofil, Sel Mast	Menurunkan sintesis TNF- α , IL-1, IL-6 Meningkatkan proliferasi fibroblast dan sintesis kolagen
IL-10	Limfosit T, Makrofag, Keratinosit	Menurunkan sintesis TNF- α , IL-1, IL-6 Menurunkan aktivasi makrofag dan PMN
IL-13	Limfosit T, Basofil, Sel Mast, Sel NK	Menurunkan sintesis TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β dan deposisi kolagen Meningkatkan sintesis MMP

Sumber: Primadina dkk., 2019

c. Fase proliferasi

Setelah trauma, fase proliferasi terjadi antara hari ketiga dan keempat belas. Pada fase inflamasi akan berlangsung lebih pendek apabila tidak terjadi infeksi atau kontaminasi. Fase proliferasi ditandai adanya pembentukan jaringan granulasi. Faktor pertumbuhan yang dibuat oleh faktor pembekuan darah (hemostatik) mendorong fibroblast untuk berkembang biak, yang kemudian bermigrasi ke luka untuk membentuk jaringan granulasi. Pada tahap ini, luka akan menghasilkan banyak fibroblas, yang kemudian menghasilkan banyak kolagen dan fibronektin, yang merupakan glikoprotein berantai tripel. Kolagen adalah komponen utama

matriks ekstraseluler yang membentuk jaringan parut. Proses epitelisasi dimulai dengan proses embriologikal, di mana sel epitel bergerak melalui permukaan luka. Luka kemudian menutup, dan pada hari ketujuh setelah luka, proses retraksi dimulai. Dalam proses ini, myosin dan aktin tubuh akan saling menarik dari sel, menurunkan luas area luka (Handayani, 2018).

d. Fase *remodelling*

Fase maturasi atau *remodelling* berlangsung mulai dari hari ke-21 sampai sekitar 1 tahun yang bertujuan untuk meningkatkan kekuatan dan integritas *structural* jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut. Pada fase ini terjadi kontraksi dari luka dan *remodelling* kolagen. Pengaruh sitokin TGF- β pada myofibroblas-fibroblas yang mengandung komponen mikofilamen aktin intraseluler mampu menyebabkan kontraksi luka yang berdiferensiasi melalui aktivitas fibroblas. Fase ini mengimbangi sintesis dan degradasi kolagen dan matriks ekstraseluler. Enzim kolagenase menghancurkan terlalu banyak kolagen dan kemudian diserap. Sesuai tegangan yang ada, sisa kolagen akan mengerut. Jaringan parut yang tipis, lemas, dan mudah digerakkan dari dasar adalah hasil akhir dari fase *remodelling* (Primadina dkk., 2019).

3. Faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka

Menurut Kartika (2015), penyembuhan luka dipengaruhi oleh beberapa hal sebagai berikut:

a. Sistem imun atau kekebalan tubuh

Sistem kekebalan berfungsi dalam proses penyembuhan luka, yang merupakan proses biologis yang kompleks yang terdiri dari sejumlah peristiwa yang berurutan yang membantu memperbaiki jaringan luka. Dalam proses ini,

sistem kekebalan mengidentifikasi dan memerangi antigen (benda asing) di sekitar luka dan memulai proses regenerasi sel.

b. Kadar gula darah

Hambatan sekresi insulin, seperti DM, peningkatan kadar gula darah dapat menyebabkan nutrisi tidak dapat masuk ke dalam sel, menyebabkan penurunan protein dan kalori tubuh.

c. Rehidrasi dan pencucian luka

Rehidrasi dan pencucian luka yang tepat akan mengurangi jumlah bakteri di dalam luka, menghasilkan lebih sedikit cairan eksudat bakteri.

d. Nutrisi

Nutrisi berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Vitamin C berperan dalam mensintesis kolagen, vitamin A mampu meningkatkan epitelisasi, dan seng (zinc) berperan dalam mitosis sel dan proliferasi sel. Semua nutrisi termasuk protein, karbohidrat, lemak, vitamin dan mineral sangat dibutuhkan. Malnutrisi atau kekurangan nutrisi menyebabkan berbagai perubahan metabolik yang mempengaruhi penyembuhan luka.

e. Kadar albumin darah

Fungsi albumin dalam proses penyembuhan luka yaitu mencegah adanya edema, peran albumin yaitu menentukan tekanan onkotik plasma darah. Target albumin dalam penyembuhan yaitu 3,5-5,5 g/dL.

f. Suplai oksigen dan vaskularisasi

Oksigen diperlukan untuk proses reparatif untuk angiogenesis, sintesis kolagen, pertahanan bakteri, dan proliferasi sel. Kekurangan oksigen atau hipoksia jaringan mampu menghambat penyembuhan luka.

g. Nyeri

Salah satu faktor yang menyebabkan hormone glukokortikoid meningkat adalah rasa nyeri; hormone ini bertanggung jawab untuk menghambat proses penyembuhan luka.

h. Kortikosteroid

Steroid mampu menekan sistem kekebalan tubuh, yang sangat penting untuk penyembuhan luka, dan mengubah faktor-faktor pertumbuhan dan deposisi kolagen yang berperan dalam penyembuhan luka.

D. Mediator Inflamasi

Proses perbaikan luka terjadi segera setelah adanya luka yang menseksresikan berbagai growth factor, sitokin, molekul, dan degranulasi platelet. Respon inflamasi mengakibatkan kebocoran pembuluh darah yang mengeluarkan plasma serta PMN's ke sekitar jaringan. PMN dan makrofag adalah sumber dari sitokin. Interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), dan TNF- α adalah komponen sitokin pada fase inflamasi (Nontji W., Suni H., & Rosyidah A., 2015).

1. Interleukin 1 (IL-1)

Sitokin proinflamasi yang diproduksi selama proses inflamasi dikenal sebagai IL-1. Ini adalah penanda fase inflamasi kronis dan stimulator protein-protein fase akut yang sering ditemukan pada penyakit kardiovaskuler, diabetes mellitus, osteoarthritis, dan rheumatoid arthritis (Shita, 2015). IL-1 berperan sebagai mediator respon inflamasi terhadap infeksi. Makrofag langsung menuju lokasi luka saat terluka. Sel makrofag yang teraktivasi pada jaringan yang meradang akan menghasilkan IL-1 dan memproduksi granulosit-monosit dalam memfasilitasi proses penyembuhan luka (Nontji W., Suni H., & Rosyidah A., 2015). IL-1 juga

menstimulasi limfosit dan neutrofil yang berperan dalam memfagositosis bakteri patogen (Suryandari dkk., 2017).

2. Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin 6 (IL-6) merupakan sitokin yang berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin. IL-6 tersebar dengan ukuran 22-27 kDa dalam bentuk *multiple glycosylated* (Susantiningsih, T. & Syazili M., 2018). IL-6 adalah sitokin proinflamasi utama yang diproduksi oleh banyak jaringan. Beberapa sel yang mampu mengekspresikan IL-6 termasuk sel beta pankreas, sel T CD8⁺, adipositas, osteoblas, neutrofil, monosit, eosinofil, dan sel endotel. Meningkatnya IL-6 dalam serum yang mengalami dehidrasi luka dikaitkan dengan aktivasi sel dan dikontrol oleh glukokortikoid, katekolamin, dan steroid sekunder. Dalam serum yang mengalami dehidrasi luka, IL-6 meningkat (Lukman dkk., 2022). IL-6 berpengaruh dalam proses keterlambatan penyembuhan luka. IL-6 dibutuhkan dalam proses proliferasi sebagai reseptor yang merangsang keratinosit proliferasi yang berperan dalam proses penyembuhan luka (Thalib dkk., 2018).

3. TNF- α

Tumor Necrosis Factor α juga dikenal sebagai TNF- α adalah sitokin utama yang diproduksi oleh neutrofil, limfosit teraktivasi, makrofag sel NK, dan beberapa sel non limfoid seperti astrosit, sel endotel dan sel otot polos. TNF- α bertindak terhadap leukosit dan endotel yang menyebabkan inflamasi akut pada tingkat rendah. TNF- α berkontribusi pada inflamasi sistemik pada kadar sedang dan menyebabkan kelainan patologi dalam syok septik pada kadar tinggi. TNF- α berperan dalam proses inflamasi dengan meningkatkan fungsi protrombotik, mendorong molekul adhesi sel leukosit, mengaktifkan sel endotel, mengatur

aktivitas makrofag, dan mengontrol respon imun jaringan dengan merangsang sitokin dan faktor pertumbuhan, mengatur proses hematopoiesis dan komitogen untuk sel T dan sel B, dan mengatur aktivitas neutrofil dan makrofag (Susantiningsih, T. & Syazili M., 2018).

E. Virgin Coconut Oil (VCO)

1. Pengertian

Virgin coconut oil atau VCO merupakan minyak yang berasal dari buah kelapa segar. VCO, yang berbeda dengan minyak kelapa biasa, memiliki asam lemak yang tidak terhidrogenasi seperti minyak kelapa biasa, dan dibuat tanpa menggunakan panas yang tinggi atau menambah bahan kimia. VCO mengandung *Medium Chain Fatty Acid* (MCFA) atau asam lemak dengan rantai menengah yang dapat berfungsi sebagai antibakteri. Asam lemak esensial seperti asam kaprilat 8%, asam kaprat 10%, asam laurat 48%, dan asam miristat 17% adalah komponen yang dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Widianingrum, D. C., Salasia, S. I. O., & Noviandi, C. T., 2019).

2. Manfaat

Komponen VCO yang mengandung antiinflamasi dan antipiretik memiliki efek analgesik. VCO memiliki banyak manfaat, termasuk meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru pada luka dan memberikan aliran nutrisi dan oksigen yang baik, yang dapat mempercepat penyembuhan luka. Selain itu, kandungan antioksidannya yang tinggi memiliki potensi untuk berkontribusi pada proses penyembuhan luka. Sebuah penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa VCO dapat mengurangi penyebaran bakteri *Staphylococcus aureus* (Dafrani dkk., 2020).

F. Ekstrak Daun Intaran

1. Definisi ekstrak

Sediaan kental yang disebut ekstrak dibuat dengan menggunakan pelarut sesuai untuk mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani. Semua pelarut diuapkan, dan serbuk yang tersisa diperlakukan sehingga memenuhi baku yang telah ditetapkan. Penyaringan zat aktif dari tanaman obat, hewan, dan beberapa jenis ikan, termasuk biota laut, untuk mendapatkan ekstrak disebut proses ekstraksi. Metode ekstraksi melibatkan massa unsur zat berpindah ke dalam pelarut. Perpindahan ini dimulai pada lapisan antarmuka dan kemudian berdifusi ke dalam pelarut. Ada banyak pelarut yang digunakan, seperti etanol, eter, karbon, tetra klorida, aseton, methanol, heksan, petroleum eter, dan sebagainya (Illing, I., Wulan Safitir, & Erfiana, 2017).

2. Daun intaran

Pohon intaran, juga disebut sebagai pohon mimba, adalah anggota keluarga Meliaceae dan dapat tumbuh hingga ketinggian 30 meter dengan diameter batang 2-5 meter dan kanopi daun 10 meter. Hampir semua bagian tumbuhan intaran mengandung senyawa bioaktif, baik pada bagian daun, batang, maupun biji. Senyawa bioaktif termasuk promeliasin, limonoid, gedunin, vilasinin, C-sekomeliasin, azadirachtin, nimbin, salanin, dan non-isoprenoid seperti asam amino atau protein, polisakarida, flavonoid, β -sitosterol, hiperosida, nimbolida, quercetin, dan quercitrin. Oleh karena itu, telah ditunjukkan bahwa ekstrak intaran memiliki berbagai aktivitas biologi, termasuk sifat antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan (Liaini, 2021).

Menurut Seriasih (2020), Di India tanaman ini disebut "*the village pharmacy*", karena daun intaran digunakan sebagai antiinflamasi, demam,

antibakteri, antidiabetes, dan obat untuk penyakit kardiovaskular dan penyakit kulit. Selain itu, daun intaran digunakan sebagai obat untuk diabetes, ulkus peptik, hipertensi, antibakteri, dan antiviral. Secara fitokimia, campuran VCO dengan ekstrak daun intaran mengandung alkaloid, terpenoid dan steroid, saponin, tannin, dan flavonoid. Kandungan tannin dan flavonoid banyak ditemukan pada campuran ini secara semi kuantitatif. Bahan aktif pada ekstrak daun intaran mampu berkolaborasi dengan VCO (Karta, I. W., & Burhannudin, 2022).