

Ulasan: Terapi Herbal untuk Penyembuhan Luka Ulkus Kaki Diabetik

Review: Herbal Therapy for Diabetic Foot Ulcer Wound Healing

Rismawati

Marisca Evalina
Gondokesumo*

Ni Luh Dewi Aryani

Faculty of Pharmacy, University
of Surabaya, Universitas
Surabaya, Surabaya, Jawa Timur,
Indonesia

*email:
marisca@staff.ubaya.ac.id

Abstrak

Komplikasi DM lebih lanjut dapat menyebabkan penderita DM mengalami *diabetic ulcers*. Pada luka kronis seperti *diabetic ulcers*, proses penyembuhan menjadi terhambat akibat adanya kondisi hiperglikemia, infeksi bakteri, dan vaskularisasi yang buruk. Penelitian mengenai agen penyembuhan luka dengan tanaman obat yang memiliki efektivitas terhadap penyembuhan luka *diabetic ulcers* telah banyak dilakukan. Tujuan dari *review* ini adalah penelusuran pustaka terkait tanaman obat atau herbal yang memiliki aktivitas dalam penyembuhan *diabetic ulcers*. Metode yang digunakan adalah dengan mengumpulkan data dari berbagai artikel ilmiah yang membahas mengenai potensi tanaman obat yang terdaftar pada Farmakope Herbal Indonesia (FHI) yang terbukti baik secara *in vivo* atau *in vitro* atau uji klinis memiliki efektivitas penyembuhan luka pada *diabetic ulcers*. Kami mengulas 39 artikel dari 23 tanaman herbal yang memenuhi kriteria inklusi. Kesimpulannya adalah terdapat banyak penelitian berbasis hewan yang mengkonfirmasi aktivitas tanaman herbal dan konstituen aktifnya dalam penyembuhan luka diabetes. Aplikasi topikal produk herbal dan konstituen aktifnya dalam formulasi bisa menjadi alternatif yang baik untuk pengobatan luka diabetes.

Kata Kunci:

Diabetic Ulcers
Tanaman Obat
Polyherbal
Dst

Keywords:

Diabetic Ulcers
Medicinal Plants
Polyherbal
Etc

Abstract

Further complications of DM can cause DM patients to develop *diabetic ulcers*. In chronic wounds such as *diabetic ulcers*, the healing process is hampered due to hyperglycemia, bacterial infections and poor vascularization. Research has been conducted on wound healing agents using medicinal plants that are effective in healing *diabetic ulcers*. The aim of this review is to search for literature regarding medicinal plants or herbs that have activity in healing *diabetic ulcers*. The method used is to collect data from various scientific articles that discuss the medicinal potential of plants listed in the Indonesian Herbal Pharmacopoeia (FHI) which have been proven either *in vivo* or *in vitro* or in clinical trials to be effective in healing wounds in *diabetic ulcers*. We reviewed 39 articles from 23 herbal plants that met the inclusion criteria. The conclusion is that there are many animal-based studies that confirm the activity of herbal plants and their active constituents in healing *diabetic wounds*. Topical application of herbal products and their active constituents in formulations can be a good alternative for the treatment of *diabetic wounds*.



PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit kronis yang terjadi akibat pankreas tidak dapat menghasilkan insulin atau kemampuan tubuh yang tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksi (Dinkes., 2020). Penderita DM di dunia sebesar 536,6 juta jiwa, di Indonesia sendiri penderita DM mencapai 19,4 juta jiwa (Perkeni, 2021).

Komplikasi DM lebih lanjut dapat menyebabkan komplikasi vaskular jangka panjang seperti mikroangiopati dan makroangiopati (ElSayed et al., 2024). Sekitar 60% dari penderita DM mengalami luka yang susah disembuhkan atau dikenal sebagai *Diabetic Ulcers*. *Diabetic ulcers* dapat terjadi pada semua bagian tubuh, akan tetapi paling sering terjadi pada tungkai dan jari kaki (Wu et al., 2015).

Perkembangan pada luka dimulai dengan munculnya kalus akibat neuropati. Keadaan neuropati sensorik akan menyebabkan kemampuan sensorik penderita hilang, sehingga trauma berkelanjutan mudah terjadi (Hariftyani et al., 2021). Trauma yang terus terjadi secara berulang menyebabkan pendarahan subkutan dan munculnya kalus. Sebagian besar penderita *diabetic ulcers* akan mengalami infeksi mikroorganisme akibat lingkungan kaya akan gula yang mendukung pertumbuhan bakteri pada area luka (Polk et al., 2021). Proses penyembuhan luka yang terjadi secara alami dibagi menjadi lima tahap yaitu, hemostasis, inflamasi, proliferasi, re-epitalisasi, dan remodeling (Holl et al., 2021). Tahap hemostasis merupakan tahap pertama penyembuhan luka dimana trombosit akan membentuk gumpalan di area luka bersama dengan sel inflamasi. Setelah tahap hemostasis, tahap inflamasi terjadi dengan melibatkan *neutrophil* dan sitokin, yang akan berpartisipasi untuk membersihkan sisa-sisa sel dan patogen. Tahap ketiga adalah proliferasi, dimana proses angiogenesis yang di induksi oleh *growth factor* terjadi. Tahap re-epitalisasi adalah pembentukan epidermis utuh di atas jaringan baru yang terbentuk. Tahap remodeling menjadi tahapan akhir, dimana

makrofag dan *fibroblast* mengalami apoptosis (Nguyen et al., 2023).

Pada luka kronis seperti *diabetic ulcers*, proses penyembuhan menjadi terhambat akibat adanya kondisi hiperglikemia, infeksi bakteri, dan vaskularisasi yang buruk (Kavitha, 2014). Faktor-faktor tersebut akan memperpanjang tahapan inflamasi dan mengganggu proses penyembuhan luka dengan terus menerus menarik makrofag dan *neutrophil* ke area luka. Pada penyembuhan luka kronis regenerasi jaringan dan epitel terganggu, akibatnya proses penyembuhan luka menjadi lebih lama dibandingkan penyembuhan luka normal (Nguyen et al., 2023).

Penelitian mengenai agen penyembuhan luka merupakan bagian yang sedang berkembang dalam ilmu biomedis *modern* (Chusri et al., 2013). Terapi *modern* dengan obat-obatan sintesis akan memerlukan biaya yang lebih mahal dibandingkan dengan penggunaan obat tradisional yang lebih hemat biaya. Tren saat ini beralih pada tanaman obat atau herba yang memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan antibakteri yang telah terbukti memiliki aktivitas terhadap penyembuhan luka kronis (Pereira & Bártolo, 2016).

Semakin berkembangnya pengobatan alternatif dengan tanaman obat, didukung dengan banyaknya penelitian klinis yang dilakukan dengan tujuan mengidentifikasi tanaman obat yang memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan antibakteri yang baik sehingga dapat digunakan dalam perawatan luka dan penyembuhan *diabetic ulcers*. Tujuan dari review ini adalah melakukan penelusuran pustaka untuk memberikan informasi umum terkait tanaman obat atau herbal yang memiliki aktivitas dalam penyembuhan *diabetic ulcers* yang telah dibuktikan secara *in vivo/in vitro* sebelumnya.

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan sebagai bahan review merupakan kumpulan berbagai artikel dan jurnal yang

telah terpublikasi sebelumnya baik internasional maupun nasional, yang didapatkan melalui penelusuran pada *database* elektronik.

Metode Pelaksanaan

Pengumpulan data dari berbagai artikel penelitian yang membahas mengenai potensi tanaman obat dan metabolitnya yang terbukti baik secara *in vivo* atau *in vitro* memiliki efektivitas penyembuhan luka pada *diabetic ulcers*. Pencarian literatur dimulai dengan melakukan identifikasi jenis tanaman yang terdapat dalam Farmakope Herbal Indonesia (FHI) edisi II tahun 2017 sejumlah kurang lebih 122 jenis tanaman, kemudian pencarian dilakukan satu persatu dengan menuliskan kata kunci yang relevan “Nama Tanaman, *Diabetic ulcers*”.

Hasil pencarian dari 122 jenis tanaman menghasilkan 39 artikel yang berasal dari 23 jenis tanaman yang sesuai dengan kriteria inklusi. Kriteria inklusi yang diinginkan antara lain, artikel dan jurnal ilmiah dengan tema jenis tanaman obat yang terdapat dalam FHI edisi II tahun 2017, yang meneliti terkait efektivitas tanaman obat maupun *polyherbal* secara topikal terhadap *diabetic ulcers*, dan dibuktikan dengan pengujian baik secara *in vitro* atau *in vivo* atau uji klinis. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu jenis tanaman selain yang terdapat di FHI edisi II tahun 2017 dan tanaman dengan jurnal tanpa pengujian *in vivo* atau *in vitro*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perawatan luka diabetes cukup rumit karena adanya kelainan terkait pada angiogenesis, imunitas, dan kerentanan terhadap infeksi. Luka seringkali memerlukan debridemen bedah hingga pilihan terakhir berupa amputasi. Para peneliti berusaha mencari pengobatan alternatif yang efektif untuk meningkatkan penyembuhan luka pada diabetes. Berikut 15 tanaman herbal yang terdapat pada FHI yang telah diteliti dapat memperbaiki luka diabetes pada pemberian secara topikal:

1) *Ageratum conyzoides*

Ageratum conyzoides L. atau yang dikenal dengan bahasa lokal sebagai “Bandotan” termasuk dalam salah satu tumbuhan yang memiliki khasiat sebagai obat. Keberadaan tumbuhan ini sangat melimpah. Tumbuhan ini memiliki banyak manfaat di bidang kesehatan salah satunya penyembuhan luka (Igafur et al., 2016).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Safani et al. (2019) pengujian spray *Ageratum conyzoides* L. terhadap mencit ulkus diabetikum yang terinfeksi bakteri *Staphylococcus aureus* menunjukkan bahwa spray tersebut berpengaruh terhadap penyembuhan luka mencit ulkus diabetikum. Ekstrak etanol daun *Ageratum conyzoides* L. juga berpotensi menjadi antibakteri *Staphylococcus aureus*, didukung dengan adanya pembentukan zona hambat rata-rata sebesar 3,02 mm.

Hasil tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Yudhantoro et al. (2019) menunjukkan bahwa pengaplikasian ekstrak daun *Ageratum* topikal pada luka eksisi akut model diabetes tipe 2 dapat mempercepat proses epitelisasi. Proses epitelisasi ini dipengaruhi oleh peningkatan jumlah fibroblas. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada pembentukan kolagen yang menunjukkan peningkatan ketebalan kolagen pada hari ke-3 (fase inflamasi), yang berfungsi sebagai struktur utama matriks ekstraseluler baru jaringan luka dan menurun pada hari ke-10 (fase proliferasi). Dari hasil tersebut terlihat bahwa ekstrak daun *ageratum* dapat meningkatkan ketebalan kolagen pada fase inflamasi namun menurunkan ketebalan kolagen pada fase proliferasi.

2) *Aloe vera*

Lidah buaya (*Aloe vera* L.) merupakan tanaman yang banyak tumbuh pada iklim tropis ataupun subtropis dan sudah digunakan sejak lama karena fungsi pengobatannya. Lidah buaya mengandung air sebanyak 95%. Sisanya berupa bahan aktif (active ingredients)

antara lain minyak esensial, asam amino, mineral, vitamin, enzim, dan glikoprotein. Asam krisofan bermanfaat untuk penyembuhan kulit yang rusak. Enzim protease bekerja sama dengan glukomannan berfungsi sebagai penghilang nyeri saat ada luka (Puspitosari et al., 2021). Acemannan adalah salah satu senyawa polisakarida utama lidah buaya, memberikan efek sinergis untuk mendorong proliferasi sel dan penyembuhan luka kulit melalui jalur sinyal AKT/mTOR (Phimnuan et al., 2023).

Sebuah studi *in vivo* yang dilakukan oleh Yosboonruang et al. (2023) pada tikus diabetes yang diinduksi STZ dilakukan untuk mengamati potensi lembar bioselulosa (BC) yang mengandung ekstrak gel *Aloe vera* (AE) dalam perawatan luka dalam kondisi hiperglikemik. Penelitian tersebut mengevaluasi efektivitas penyembuhan dari tiga kelompok perlakuan (1) AE, (2) BC, dan (3) kombinasi BC dan AE pada luka tikus diabetes yang diinduksi STZ dibandingkan dengan luka pada tikus diabetes yang diinduksi STZ tanpa pengobatan. Hasilnya menunjukkan bahwa penampakan fisik luka serupa pada semua kelompok dan luka tertutup sempurna pada hari ke 14. Hasil pewarnaan histologis menunjukkan bahwa susunan susunan fibrilar pada tikus diabetes yang diinduksi STZ yang diobati dengan kombinasi BC dengan AE mendekati kulit tikus normal. Penyembuhan luka kombinasi BC dan AE lebih baik dibandingkan dengan penggunaan AE atau BC saja. AE berperan sebagai senyawa aktif yang mampu melakukan anti inflamasi dengan menekan ekspresi TNF- α , sedangkan BC berperan sebagai barrier yang menjaga kelembapan luka dan mendorong proliferasi sel. Selain itu, BC penting dalam menjebak AE dan berkontribusi pada area luka tertentu. Oleh karena itu, BC dan AE dapat bersama-sama mendorong proses penyembuhan luka. Kemanjuran penyembuhan dari BC saja yang diuji tidak lebih baik karena hanya memiliki penghalang untuk mencegah dehidrasi tetapi bukan senyawa aktif. Demikian pula, kemanjuran penyembuhan dari AE saja yang diuji tidak lebih baik

karena hanya memiliki senyawa aktif namun bukan penghalang untuk mencegah dehidrasi. Lembar BC adalah struktur fleksibel 3D yang menyediakan fungsi penting seperti menjadi penghalang fisik terhadap patogen dan mendorong granulasi jaringan. Selain itu, struktur lembaran BC juga menyediakan air dalam jumlah besar, yang mencegah dehidrasi luka, meningkatkan pertukaran gas, dan menyerap eksudat luka sehingga fibroblas bermigrasi lebih cepat dan meningkatkan proses granulasi.

Studi lain yang dilakukan oleh Phimnuan et al. (2023) mengembangkan balutan yang terdiri dari fibroin sutra dan ekstrak gel lidah buaya untuk pendekatan baru dalam pengobatan patologi luka kronis. Penelitian tersebut mengeksplorasi efek biologis dan mekanisme biomolekuler yang mendasarinya pada fibroblas luka dermal normal, dermal diabetes, dan luka diabetes. Eksperimen kultur sel menunjukkan bahwa lapisan film ekstrak gel fibroin/gel lidah buaya yang diiradiasi y meningkatkan penyembuhan luka kulit dengan meningkatkan proliferasi dan migrasi sel, sekresi faktor pertumbuhan epidermal vaskular (VEGF), dan pencegahan penuaan sel. Tindakannya terutama terkait dengan aktivasi jalur pensinyalan protein kinase teraktivasi mitogen/kinase yang diatur sinyal ekstraseluler (MAPK/ERK) yang diketahui mengatur berbagai aktivitas seluler, termasuk proliferasi.

3) *Anredera cordifolia*

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) tersebar di daerah tropis dan subtropis, salah satunya Indonesia. Penelitian aktivitas daun binahong dalam penyembuhan luka diabetes telah banyak dilakukan. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Rohma et al. (2015) dihasilkan bahwa gel ekstrak etanol daun binahong memiliki pengaruh dalam memperbaiki proses penyembuhan luka diabetik pada tikus wistar jantan yang diinduksi aloksan. Hal ini dapat dilihat dari peningkatan jaringan epitel dan kolagen serta penurunan jumlah pembuluh darah. Semakin tinggi dosis

yang diberikan semakin cepat proses penyembuhan yang terjadi.

Kintoko & Desmayanti (2016) juga meneliti pembuatan gel ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia*) untuk menyembuhkan luka dibetik. Gel ekstrak etanol daun binahong pada konsentrasi 10% dan 30% mampu memberikan kemampuan terbaik dalam menyembuhkan luka diabetes. Pada hari ke-19, luka yang diberi intervensi gel binahong 10% mengalami penurunan diameter menjadi 0,3 cm. Sedangkan luka yang diberi intervensi gel binahong 30% menunjukkan penurunan diameter menjadi 0,2 cm. Analisis statistik menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak bermakna, sehingga gel binahong 10% lebih efektif menyembuhkan luka diabetes secara ekonomis dan lebih efisien dalam produksinya. Selain itu, gel binahong 10% menunjukkan efek yang lebih baik dibandingkan dengan kloramfenikolTM. Hasil ini didukung oleh penelitian. Gambaran histopatologi luka insisi mencit diabetes yang diobati dengan gel ekstrak daun binahong konsentrasi 25%, 30%, dan 35% dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada proses penyembuhan luka dan konsentrasi 35% lebih efektif dibandingkan konsentrasi 25% dan 30%.

Hasil ini didukung oleh penelitian Kintoko & Novitasari (2016). Hasil pengamatan histopatologi kulit tikus luka diabetes diperoleh data berkurangnya sel radang polimorfonuklear netrofil dan terbentuknya reepitelisasi setelah diberi gel ekstrak etanol daun binahong pada konsentrasi 30%. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Anggraeni et al. (2017). Pemberian ekstrak etanol 50% daun binahong secara topikal atau EEB 300 mg/kg per oral meningkatkan penyembuhan luka pada tikus diabetes.

Laporan lain mengenai Fraksi etil asetat daun binahong yang mengandung flavonoid, saponin, dan steroid telah dilakukan oleh Elfasyari et al. (2018). Fraksi EA 10% daun binahong mengandung senyawa flavonoid dan tanin yang secara makroskopis tidak berpengaruh

pada persentase penutupan luka. Secara mikroskopis berperan dalam meningkatkan jumlah sel fibroblast. Lainnya dengan penelitian oleh Kintoko et al. (2017), fraksi air daun binahong 10% (FADB 10%) memiliki efek dan potensi tertinggi dalam mempercepat penutupan luka dibandingkan dengan kontrol negatif (biocream®) dan kontrol positif (madecassol).

4) *Camellia sinensis*

Teh (*Camellia sinensis*) merupakan sumber antioksidan yang penting. Teh hijau, oolong, dan daun teh dibuat dari *Camellia sinensis* menggunakan metode pengolahan yang berbeda. Teh hijau sebagai sumber yang kaya akan senyawa fenolik aktif biologis terbukti memiliki aktivitas antidiabetik, antioksidan, antimikroba, dan aktivitas penyembuhan luka.

Hal ini dibuktikan dengan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Al-Rawaf et al. (2019a). Ekstrak *Camellia sinensis* dalam dosis 0,6% secara signifikan meningkatkan deposisi kolagen dan fibronectin dengan ekspresi NO yang lebih tinggi, mendorong proses angiogenesis melalui pengendalian molekuler mikroRNA responsif hipoksia yang bersirkulasi: miR-424, miR-210, miR-199a, dan miR-21 pada luka diabetes dan nondiabetes. Hasil kami mendukung peran fungsional dari sirkulasi mikroRNA responsif hipoksia, miR-424, miR-210, miR-199a, dan miR-21, sebagai target terapi potensial dalam angiogenesis dan remodeling pembuluh darah dalam penyembuhan luka diabetes.

Lebih lanjut lagi dijelaskan pada penelitian yang dilakukan oleh Jia et al. (2023). Hidrogel pembersih ROS dari turunan teh hijau EGCG berhasil dibuat untuk mengatur lingkungan mikro luka diabetes. Hidrogel yang dihasilkan menunjukkan sifat biokompatibilitas, biodegradabilitas, penyembuhan diri, dan hemostatik. Selain itu, hidrogel berbasis turunan teh hijau membersihkan akumulasi ROS dan melindungi sel-sel kulit dari kematian sel dan penghambatan proliferasi yang dimediasi ROS. Selain itu, balutan hidrogel

pembersih ROS mempercepat penyembuhan luka diabetes dengan terus menghilangkan ROS, mendorong polarisasi makrofag M1 ke fenotip M2, mengurangi peradangan, dan mendorong proliferasi sel, reepitelisasi, deposisi kolagen, dan angiogenesis.

5) *Carthamus tinctorius*

Safflower (*Carthamus tinctorius* L.), salah satu anggota famili Asteraceae, merupakan tumbuhan herba tahunan berbentuk thistle. *Carthamus tinctorius* L. merupakan salah satu herbal aromatik yang banyak digunakan untuk tujuan pengobatan, terutama dalam farmakope tradisional. Komponen bioaktif minyak biji *Carthamus tinctorius* L. yang diekstraksi dengan pengepresan dingin memungkinkannya dipertimbangkan sebagai terapi alami alternatif yang baik untuk penanganan cedera kulit, dan pencegahan infeksi kulit.

Hydroxysafflor Yellow A (HSYA) adalah monomer utama pigmen kuning safflower yang larut dalam air. HSYA dapat menghambat agregasi trombosit dan trombosis dan melindungi sel endotel dari cedera akibat hipoksia dengan menghambat apoptosis. Dengan hipoksia dan gangguan lingkungan neovaskularisasi pada diabetes, fungsi HSYA dalam vaskularisasi menunjukkan kemungkinan potensial HSYA untuk mengobati luka diabetes kronis. Penelitian yang dilakukan oleh Gao et al. (2018) pertama kalinya menunjukkan bahwa HSYA efektif dalam mempercepat penyembuhan luka pada tikus diabetes. Aplikasi topikal HSYA mendorong angiogenesis, migrasi sel dan meningkatkan ekspresi VEGF dan TGF- β 1, yang memfasilitasi regenerasi jaringan yang meningkatkan kualitas perbaikan. Penelitian ini memberi kita bukti ilmiah yang baik bahwa penerapan HSYA menjanjikan untuk mengobati DFU kronis yang tidak dapat disembuhkan.

6) *Centellae asiatica*

Centella asiatica (L.) Urb., juga dikenal sebagai Gotu Kola, adalah tanaman kering utuh dari *Centella asiatica*, anggota keluarga Umbelliferae. *Centella asiatica*

memiliki beragam aktivitas biologis, yang banyak digunakan sebagai obat tradisional Tiongkok untuk mengobati berbagai penyakit, mempercepat penyembuhan luka, dan menghambat pembentukan bekas luka.

Studi yang dilakukan oleh Liu et al. (2022) membuat model tikus diabetes dengan injeksi STZ intraperitoneal dan membuat model cacat kulit ketebalan penuh untuk mensimulasikan luka Ulkus Kulit Diabetik (DCU). Efek *Centella asiatica total glycosides nitric oxide* (CATGNOG) pada penyembuhan luka ulkus pada tikus normal dan diabetes diselidiki dengan memantau dan menganalisis penyembuhan luka, struktur jaringan granulasi luka, dan parameter yang sesuai. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah bakteri pada kelompok CATGNOG dosis tinggi, sedang, dan rendah lebih rendah dibandingkan kelompok model ($P < 0,05$), yang menunjukkan bahwa sediaan mempunyai efek antibakteri. Jumlah koloni bakteri pada kelompok diabetes lebih tinggi dibandingkan kelompok normal, hal ini disebabkan rendahnya imunitas tikus diabetes dan berkembang biaknya bakteri. Dengan mengamati penyembuhan luka ulkus kulit, ditemukan bahwa tingkat penyembuhan luka tikus pada kelompok dosis sedang lebih tinggi dibandingkan kelompok lain, dan efeknya paling baik. tingkat penyembuhan luka pada kelompok dosis tinggi lebih rendah dibandingkan pada kelompok dosis sedang.

7) *Curcuma longa*

Curcuma longa atau yang dikenal sebagai kunyit, merupakan tanaman dari famili Zingibiersaceae yang banyak ditemukan di Asia Tenggara. Senyawa fenolik utama pada kunyit adalah curcumin yang berpotensi menjadi agen terapeutik untuk berbagai penyakit. Beberapa senyawa lain yang telah teridentifikasi dari kunyit yaitu calebin-A, vanillic acid, vanillin, dan quercetin. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kunyit memiliki beberapa aktivitas biologis,

seperti antioksidan, antibakteri, antiinflamatori, dan antitumor (Tanvir et al., 2017, Tonin et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Khan et al. (2019) menunjukkan bahwa 6 hari setelah pemberian pasta kunyit, luka pada tikus yang diinduksi diabetes mengalami kontraksi pelebaran luka sebesar 68.86% dibandingkan dengan luka pada tikus diabetes kontrol. Efek penyembuhan luka tersebut diduga disebabkan oleh aktivasi mekanisme inflamatori. Senyawa kurkumin pada kunyit bertindak sebagai scavenger radikal bebas sehingga tingkat stress oksidatif menurun. Penurunan stress oksidatif berefek pada penurunan respons inflamatori melalui inhibisi faktor transkripsi NF- κ B.

8) *Curcuma zedoaria*

Curcuma zedoaria (Berg.) Rosc. milik keluarga Zingiberaceae dan dikenal oleh penduduk setempat sebagai obat untuk mengobati peradangan, nyeri, luka dan penyakit kulit di banyak negara Asia seperti Cina, Korea, dan Jepang.

Penelitian eksperimental yang dilakukan oleh Xu et al. (2018) menguji potensi penyembuhan luka dari satu polisakarida homogen yang larut dalam air dari rimpang *C. zedoaria* pada tikus diabetes. Penggunaan *platelet-rich plasma exosomes* (PRP-Exos) dan *one homogeneous polysaccharide* (ZWP) secara terpisah, atau dikombinasikan, dalam pengobatan luka diabetes terbukti aman dan berhasil. Secara khusus, terapi kombinasi PRP-Exos/ZWP lebih berhasil dalam penyembuhan luka. Secara keseluruhan, perawatan terpisah atau kombinasi secara signifikan mempercepat kontraksi luka, re-epitelisasi, sintesis dan deposisi kolagen, serta angiogenesis dermal pada tikus diabetes, sehingga mempercepat penyembuhan luka diabetes. Hasil ini menunjukkan bahwa PRP-Exos/ZWP yang mengandung kitosan/hidrogel sutra mungkin merupakan terapi yang menjanjikan untuk luka kulit akibat diabetes.

9) *Euphorbia hirta*

Euphorbia hirta Linn. (Euphorbiaceae) adalah tanaman yang banyak dipelajari oleh komunitas ilmiah. Ekstrak kasar tanaman telah dilaporkan memiliki efek antimikroba, antijamur dan antivirus oleh sejumlah peneliti. Tanaman ini juga dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi, antiartritis, antioksidan dan antianafilaksis (Bigonia et al., 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Tuhin et al. (2017) mengungkapkan bahwa ekstrak etanol tanaman *E. hirta* utuh dapat meningkatkan penyembuhan luka setelah pemberian topikal dan oral. Selain itu, kelompok yang diobati secara oral menunjukkan aktivitas penyembuhan luka diabetes yang lebih baik karena efek hipoglikemiknya. Efek penyembuhan tampaknya disebabkan oleh penurunan glukosa darah dan kerusakan jaringan akibat radikal bebas karena penelitian melaporkan bahwa pemberian oral ekstrak etanol *E. hirta* secara signifikan mengurangi kadar glukosa darah dan radikal bebas plasma. Hal ini juga secara signifikan meningkatkan penyembuhan luka ulkus pada hari ke 16. Namun, ekstrak etanol *E. hirta* dengan dosis 400 mg/kg berat badan bermanfaat dalam meringankan cedera histologis pada jaringan dan organ hewan luka diabetes.

10) *Curcuma xanthorrhiza*

Kunyit jawa (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) mengandung metabolit utama seperti kurkuminoid, terpenoid, dan minyak atsiri xanthorrhizol yang dilaporkan memiliki aktivitas antimikroba terhadap resistensi *S. aureus* (Kesumayadi et al., 2021). Xanthorrhizol juga berpotensi menghambat Matrix Metalloproteinase -1 (MMP-1), dimana MMP yang berlebihan menyebabkan luka kronis (Caley et al., 2015).

Perlakuan dengan ekstrak kunyit jawa meningkatkan jumlah fibroblas, granulasi jaringan, kepadatan pembuluh darah dan kontraksi luka pada tikus jantan diabetes Wistar. Penelitian oleh Kristianto et al. (2023) menunjukkan ekstrak kunyit jawa 15%

memberikan efek yang lebih baik dibandingkan dosis yang lebih tinggi (20% dan 25%), didukung dengan pengamatan makroskopis luka mulai menutup pada hari ke 12. Xanthorrhizol, kurkumin, flavonoid, dan tanin dalam kunyit jawa mungkin berperan dalam proses ini, karena senyawa tersebut diketahui memiliki sifat antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan. Aktivitas antioksidan dan penyembuhan luka ditunjukkan dengan peningkatan pembentukan kolagen. Kolagen adalah matriks ekstraseluler penting dalam fase proliferasi penyembuhan luka. Semakin banyak kolagen yang terbentuk pada jaringan yang terluka, semakin cepat pula ia menarik fibroblas ke tepi luka. Fibroblas akan berdiferensiasi menjadi miofibroblas yang bertanggung jawab dalam proses kontraksi luka.

11) *Garcinia mangostana*

Ekstrak kulit (pericarp; dinding buah matang) *Garcinia mangostana*, lebih dikenal sebagai manggis, kaya dengan turunan xanthone seperti alpha-, beta-, gamma-mangostin serta sejumlah besar senyawa bioaktif lainnya, seperti terpen, antosianin, tanin, flavonoid dan polifenol. Penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah *Garcinia mangostana* terstandar memiliki efek antibakteri, antioksidan tinggi dan anti-inflamasi.

Penelitian *in vivo* mengenai manfaat kulit buah manggis dalam penyembuhan luka diabetes telah dilakukan pada tikus model diabetes. Lama pengobatan kulit manggis adalah 14 hari dan tikus dinilai pada hari ke 3,7, dan 14. Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk menilai diameter luka, jumlah neutrofil, makrofag, fibroblas, dan kepadatan kolagen. Pada luka terbuka penderita diabetes, ekstrak manggis terbukti mempercepat penutupan luka. Dibandingkan kelompok lainnya, tikus penderita diabetes yang diberi kulit buah manggis memiliki penyembuhan luka paling cepat. Selain itu, terjadi peningkatan jumlah neutrofil, makrofag, fibroblas, dan fibrosit di area luka seiring dengan peningkatan kepadatan kolagen, sehingga berkontribusi

terhadap peningkatan penyembuhan luka (Wulandari et al., 2021).

Temuan ini didukung oleh penelitian lain dimana ekstrak manggis digunakan untuk mengobati luka pada tikus dengan diabetes melitus tipe I. Dalam penelitian ini, ekstrak manggis terbukti dapat mencegah pembentukan radikal bebas serta mengurangi sitokin pro-inflamasi pada luka diabetes. Ekstrak manggis yang dioleskan mengurangi dan mengontrol kadar TNF- α selama fase inflamasi dan mempercepat penyembuhan luka diabetes tipe I. (Sunarjo et al., 2020) .

12) *Gynura procumbens*

Gynura procumbens (Lour.) Merr. merupakan tanaman tahunan yang termasuk dalam famili Asteraceae dan banyak ditemukan di negara-negara Asia tropis seperti Cina, Thailand, Indonesia, Malaysia dan Vietnam. Ekstrak daun *G. procumbens* menunjukkan sifat antihiperlipidemik, antihiperlipidemik, dan hipoglikemik pada tikus diabetes dan meningkatkan penyembuhan luka.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Sutthammikorn et al. (2021), dilaporkan bahwa ekstrak etanol *G. procumbens* secara signifikan mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan vaskularisasi pada tikus diabetes, meningkatkan ekspresi faktor angiogenik dan menginduksi migrasi dan/atau proliferasi sel yang berkontribusi terhadap penyembuhan luka secara *in vitro* dalam kondisi diabetes.

13) *Momordica charantia*

Pare (*Momordica charantia* L.) merupakan salah satu anggota famili Cucurbitaceae dan telah banyak dibudidayakan untuk tujuan pengobatan karena berbagai senyawa aktif biologisnya antara lain momordicin, momorcharin, momordin, charantin, polipeptida-p, dan cucurbitacin B, serta vitamin C dalam jumlah tinggi. Buah dan daunnya kaya akan mineral dan vitamin termasuk zat besi, kalsium, magnesium, fosfor, dan vitamin B serta -karoten, kalium, vitamin A, dan seng.

Ekstrak daun pare digunakan untuk meningkatkan proses penyembuhan luka. Tanaman ini mempercepat produksi faktor pertumbuhan sel dan jaringan, menginduksi proliferasi fibroblas, dan meningkatkan oksigenasi luka, sehingga mempercepat sirkulasi kapiler dan proses penyembuhan luka karena efek antioksidan dan antimikroba dari fitokimia seperti flavonoid dan glikosida (Rosyid et al., 2022).

Penelitian secara *in vitro* oleh Aljohi et al. (2018) menunjukkan bahwa dua ekstrak metanol *Momordica charantia* (MC) dan charantin terstandarisasi memiliki efek pro-angiogenik secara *in vitro*. Efek ini dimediasi oleh interaksi dengan reseptor utama untuk AGEs (RAGE), dimana ekstrak ini dapat mengurangi efek anti-angiogenik dari AGEs konsentrasi tinggi. Studi ini membantu meningkatkan pemahaman kita tentang mekanisme molekuler angiogenik yang mendasari penggunaan ekstrak MC untuk mempercepat penyembuhan luka diabetes.

Hasil penelitian secara *in vivo* telah dilakukan oleh Hussan et al. (2014) menunjukkan ekspresi TGF- β yang lemah dan tingkat penutupan luka yang tertunda pada kelompok diabetes yang tidak diobati. Namun kondisi tersebut dapat diperbaiki dengan pengolesan salep *Momordicae charantia* (MC). Temuan tersebut menunjukkan bahwa tingkat penutupan luka yang lebih cepat dikaitkan dengan ekspresi TGF- β yang lebih tinggi. Hal ini mungkin disebabkan oleh pengaruh TGF- β pada aktivasi fibroblas dan kemotaksis, deposisi matriks ekstraseluler dan produksi kolagen dan fibronektin dalam jaringan granulasi.

14) *Moringa oleifera*

Moringa oleifera, juga disebut pohon ajaib, adalah spesies yang banyak dibudidayakan dalam keluarga Moringaceae. Tersebar di seluruh dunia, terutama di Asia dan Afrika. Daun, akar, bunga, dan buah *M. oleifera* dapat dimakan dan digunakan sebagai suplemen makanan. *Moringa oleifera* telah secara tradisional digunakan untuk aktivitas anti inflamasi,

antioksidan, antijamur, antibakteri, antidiabetik, dan penyembuhan. Ekstrak daun kelor telah dilaporkan dapat mempercepat penyembuhan luka yang terinfeksi.

Pengaruh variabel suhu pengeringan dan pelarut ekstraksi terhadap komposisi polifenol dan aktivitas penyembuhan luka diabetes *Moringa oleifera* diamati dalam penelitian yang dilakukan oleh Muzammil et al. (2023). Hasil penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa pelarut ekstraksi dan suhu pengeringan berpengaruh signifikan ($p < 0,05$) terhadap migrasi sel, penghambatan alpha-glukosidase, dan aktivitas antioksidan ekstrak *M. oleifera*. Lebih lanjut, ekstrak tumbuhan tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas pada sel epitel pigmen retina, dan ekstrak yang sama bersifat sitotoksik untuk sel karsinoma hepatoseluler. Senyawa fenolik yang diidentifikasi dalam ekstrak yang diuji menunjukkan perbedaan yang signifikan antar ekstrak, dengan jumlah tertinggi ditemukan pada suhu 10°C dan jumlah terendah pada suhu 100°C. Berdasarkan temuan penelitian ini, ekstrak daun *M. oleifera* mungkin mempunyai potensi penyembuhan luka diabetes bila diekstraksi pada kondisi optimal.

Selain itu, telah dilakukan penelitian secara *in vivo* oleh Azevedo et al. (2018) yang menunjukkan ekstrak *Moringa oleifera* berpengaruh positif terhadap penyembuhan luka kulit pada model tikus diabetes, setelah pengobatan sistemik dan topikal. Penelitian tersebut didukung oleh Natarajan et al. (2018). Penelitian ini telah menunjukkan aktivitas penyembuhan luka yang menjanjikan dari fraksi air daun *Moringa oleifera* pada model hewan hiperglikemia melalui peningkatan kontraksi luka, epitelisasi, dan modulasi mediator inflamasi.

Penggunaan ekstrak biji dari *Moringa oleifera* menunjukkan penutupan area luka pada sampel dengan waktu yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol lainnya. Pada sampel dengan kondisi diabetes, hasil penelitiannya menunjukkan bahwa penyembuhan luka

membutuhkan waktu 11 hari pada sampel dengan ekstrak biji *Moringa oleifera*, sedangkan pada kelompok kontrol tanpa apapun membutuhkan waktu lebih lama, yaitu 15 hari. Penelitian ini menunjukkan baik kondisi sehat maupun kondisi lainnya, penggunaan ekstrak biji kelor dari *Moringa oleifera* dapat mempercepat penutupan luka (Ventura et al., 2021).

15) *Musa paradisiaca*

Musa paradisiaca (Linn), biasa dikenal dengan nama pisang, termasuk dalam famili Musaceae yang banyak tumbuh di daerah tropis dan subtropis. Berbagai bagian tanaman ini telah digunakan secara tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit. Baru-baru ini, penyelidikan farmakologis menunjukkan bahwa beberapa fitokimia bioaktif *Musa paradisiaca* memiliki sifat antioksidatif, antimikroba, antidiabetik, dan penyembuhan luka. Baru-baru ini juga ditemukan bahwa *super green* (SG), zat larut air yang diekstraksi dari daun, kulit dan batang *Musa paradisiaca* (Linn), tampaknya memiliki efek antibakteri.

Dalam studi yang dilakukan oleh Cheng et al. (2020), SG/6000 secara signifikan menurunkan peradangan dan meningkatkan pembentukan jaringan granulasi dan neovaskularisasi luka eksisi pada tikus diabetes. Selain itu, SG/6000 secara signifikan meningkatkan deposisi kolagen dan meningkatkan ekspresi gen kolagen tipe I dan kolagen tipe III. Oleh karena itu, SG/6000 disarankan untuk meningkatkan penyembuhan luka diabetes dalam hal meningkatkan pembentukan kolagen. Pengobatan SG/6000 juga secara signifikan menurunkan jumlah sitokin inflamasi dibandingkan dengan kelompok lain.

16) *Piper betle*

Piper betle Linn adalah anggota keluarga Piperaceae dan dibudidayakan di sebagian besar Asia Selatan dan Tenggara termasuk Vietnam. Daun sirih juga telah dilaporkan memiliki potensi dalam pengobatan penyembuhan luka dan penyakit lainnya (Lien et al.,

2015). Aplikasi topikal dengan ekstrak daun sirih menunjukkan dampak positif pada luka diabetes.

Pengujian secara in vivo telah dilakukan oleh Ghazali et al. (2016). Hasil pemeriksaan mikroskopis cahaya menunjukkan adanya re-epitelisasi jaringan luka, peningkatan deposisi keratin, peningkatan fibroblas dan makrofag serta susunan ikatan kolagen yang teratur terdapat pada kelompok DM-PB dibandingkan kelompok DM-Ctrl.

17) *Plantago mayor*

Plantago mayor L. telah banyak digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, seperti sembelit, batuk, dan luka. *Plantago mayor* L. mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, polisakarida, terpenoid, lipid, glikosida iridoid, dan turunan asam kafein. Karena banyaknya metabolit sekunder yang dimiliki oleh *Plantago mayor* L., tanaman ini dapat digunakan untuk mensintesis nanopartikel, mereduksi garam logam, serta berperan sebagai zat penutup dan penstabil.

Penelitian yang dilakukan oleh Sukweenadhi et al. (2023) memanfaatkan nanopartikel perak sintesis hijau yang berasal dari ekstrak *Plantago mayor* L. dalam formulasi patch dermal, yang menunjukkan metode berkelanjutan dan ramah lingkungan untuk aplikasi penyembuhan luka. Berdasarkan analisis rata-rata luas luka, rata-rata rekonstruksi epidermis, dan rata-rata skor TIME-H, dermal patch yang diformulasi dengan nanopartikel perak yang disintesis menggunakan ekstrak *Plantago mayor* L. dengan konsentrasi 0,005% lebih efektif dibandingkan 0,01% pada membantu menyembuhkan luka pada tikus model diabetes melitus.

18) *Psidium guajava*

Psidium guajava L. yang dikenal dengan jambu biji merupakan tanaman obat yang termasuk dalam

famili Myrtaceae. Daun dan kulit pohon *P. guajava* memiliki kegunaan obat dan masih digunakan sampai sekarang. Tanaman ini mengandung antibakteri, sifat penyembuhan luka yang terutama disebabkan oleh fitokonstituennya, yaitu tanin.

Penelitian mengenai efek ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava*) terhadap luka diabetik telah dilakukan oleh Fauji et al. (2018). Berdasarkan gambaran makroskopis terlihat bahwa luka diabetik yang dibersihkan dengan ekstrak daun jambu biji sebanyak empat kali pembersihan lebih mengalami perubahan warna dasar luka (pengelupasan, granulasi, dan epitelisasi jaringan) serta perbedaan ukuran luka (panjang dan lebar). Sebaliknya, luka yang dibersihkan dengan NaCl 0,9% tidak mengalami perubahan warna dan ukuran luka yang signifikan. Perawatan luka yang diberikan kepada 6 (enam) responden berupa pembalut luka yang terdiri dari salep yang mengandung zinc dan metronidazol sebagai pembalut primer, dan kain kasa sebagai pembalut sekunder. Perawatan yang diberikan hanya berupa larutan pembersih luka. Berdasarkan penelitian ini, ekstrak daun jambu biji diduga dapat mempercepat penyembuhan luka, menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan gram negatif pada pasien diabetes.

Penelitian secara *in vivo* telah dilakukan oleh Jayakumari (2018). Model luka eksisi diabetes dilakukan untuk mempelajari pengaruh gel daun *P. guajava* yang dioleskan terhadap penyembuhan dan kontraksi luka. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gel fraksi daun *P. guajava* yang diperkaya tanin pada kedua dosis (5% dan 10%) menunjukkan aktivitas penyembuhan luka diabetes yang signifikan. Efek ini ditemukan berhubungan dengan konsentrasi dimana gel 10% meningkatkan aktivitas penyembuhan luka diabetes secara signifikan dengan meningkatkan proliferasi sel, pembentukan jaringan granulasi, sintesis kolagen, dan dengan meningkatkan laju kontraksi luka dibandingkan dengan hewan kontrol diabetes.

Penelitian sejenis juga dilakukan oleh yang meneliti efektivitas salep ekstrak daun jambu biji (EDJB) terhadap penyembuhan luka pada mencit DM.. Hasil pengamatan hari ke-12 kelompok yang diberi salep gentamisin angka kesembuhan 77%, salep EDJB dosis 600 mg dengan angka kesembuhan 60% dan kelompok salep EDJB 1200mg dengan angka kesembuhan 80% (Palupi et al., 2022).

19) *Punica granatum*

Delima (*Punica granatum*) termasuk dalam famili Punicaceae dan tersedia di seluruh kawasan Mediterania, ke arah timur hingga Tiongkok dan India, serta hingga ke Amerika Barat Daya, Kalifornia, dan Meksiko. Kulit buah delima dilaporkan memiliki sifat penyembuhan luka, serta aktivitas imunomodulator, antibakteri, anti-aterosklerotik, dan anti-oksidatif. Sifat penyembuhan luka dari kulit buah delima terutama disebabkan oleh ekstrak polifenolnya. Polifenol kulit delima (PPP) telah terbukti efektif dalam mempercepat penyembuhan luka dan meningkatkan kandungan hidroksiprolin dalam jaringan luka. Hasil penelitian oleh Huan et al. (2013) menunjukkan bahwa gel PPP dapat meningkatkan proliferasi fibroblas, neovaskularisasi, jaringan granulasi, epitelisasi, dan deposisi kolagen, serta meningkatkan penyembuhan luka sayatan pada tikus diabetes. Mekanisme efek gel PPP pada luka diabetes mungkin disebabkan oleh perannya dalam meningkatkan regulasi kandungan hidroksiprolin, produksi NO, dan aktivitas NOS, serta ekspresi TGF- β 1, VEGF, dan EGF pada jaringan luka.

Penelitian yang dilakukan oleh Karim et al. (2021) menunjukkan bahwa gel Saudi pomegranate peel extract (SPPE) dapat meningkatkan proliferasi fibroblas, neovaskularisasi, jaringan granulasi, epitelisasi, dan deposisi kolagen, serta meningkatkan penyembuhan luka eksisi pada tikus diabetes. Mekanisme SPPE pada cedera diabetes dapat disebabkan oleh perannya dalam meningkatkan regulasi kandungan hidroksiprolin, TGF-

$\beta 1$, ekspresi VEGF dan EGP pada jaringan yang terluka, produksi NO yang optimal, dan aktivitas NOS.

20) *Rheum officinale*

Rheum officinale, juga dikenal sebagai rhubarb Cina, merupakan salah satu obat herbal tradisional yang paling terkenal dengan aktivitas farmakologis. Ekstrak dari akar *Rheum officinale* memiliki efek antibakteri yang kuat, antioksidan, anti-inflamasi, dan hemostatik, memvalidasi penggunaannya secara luas untuk sembelit, penyakit hati dan ginjal kronis, dan lesi kulit (Shedoeva et al., 2019).

Penelitian efek *Rheum officinale* terhadap luka diabetes telah dilakukan oleh Chao et al. (2021). Efek penurunan area luka yang tersisa (RWA) pada kelompok diabetes melitus yang diberi perlakuan *Angelica dahurica* dan *Rheum officinale* (DM-ARE) menunjukkan bahwa pengobatan dengan ARE membuat pemulihan lebih cepat dibandingkan dengan yang diamati pada tikus diabetes, hal ini menunjukkan bahwa ARE mengurangi efek diabetes pada penyembuhan luka. Selain itu, kelompok DM-ARE menunjukkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang lebih tinggi, sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (iNOs) yang lebih tinggi, aktin otot polos (α -SMA) yang lebih tinggi, dan faktor nuklir kappa-peningkat rantai cahaya yang lebih rendah. ekspresi sel B teraktivasi (NF- κ B) pada jaringan kulit luka. Hasil ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan ARE menggeser pola pemulihan tikus diabetes ke pola tikus nondiabetes, yang menunjukkan bahwa ARE dapat meningkatkan penyembuhan luka pada kondisi diabetes.

21) *Sida rhombifolia*

Daun sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) dimanfaatkan untuk pengobatan penyakit patologis. Selain itu Daun Sidaguri juga mengandung senyawa aktif jenis flavonoid, saponin dan tannin yang mempunyai aktivitas antibakteri dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk mempercepat proses penyembuhan luka terutama luka gangren.

Penelitian yang dilakukan oleh Kustianingrum et al. (2021) melihat pengaruh antibakteri yang terdapat pada ekstrak daun sidaguri pada luka gangrene diabetes melitus. Terdapat lima perlakuan pada penelitian ini yaitu yaitu plester tanpa ekstrak daun sidaguri, plester dengan ekstrak daun sidaguri dengan persentase 15%, 25%, 35% dan 45%. Berdasarkan hasil penelitian yang sudah dilakukan, plester dengan persentase ekstrak 45% lebih efektif mempercepat penyembuhan luka gangrene pada hewan coba.

22) *Syzygium cumini*

Syzygium cumini (*S. cumini*) merupakan salah satu genera penting dalam famili Myrtaceae (keluarga Myrtle). Secara tradisional, berbagai bagian *S. cumini* telah digunakan untuk berbagai aplikasi. Misalnya, buah-buahan telah digunakan untuk mengobati berbagai kondisi seperti batuk, diabetes, disentri, peradangan, dan kurap. Selain itu, praktisi tradisional di India bergantung pada *S. cumini* dalam berbagai penyakit seperti diare, keluhan pencernaan, disentri, wasir, dan penyembuhan luka (jerawat). Lebih lanjut, *S. cumini* menunjukkan sejumlah besar efek farmakologis seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, dan antialergi (Abdelazim et al., 2024).

Mengingat khasiat madu sebagai pengobatan alternatif luka diabetes, penelitian yang dilakukan oleh Chaudhary et al. (2020) menggambarkan potensi penyembuhan madu jamun (*Syzygium cumini*) (karakteristik fisikokimia) pada luka fibroblas in vitro dan model tikus diabetes in vivo (diinduksi streptozotocin). Potensi penyembuhan luka madu jamun sama baiknya dengan madu manuka (madu kelas medis) ditinjau dari penutupan luka, reepitelisasi, ekspresi kolagen I/III dan α -SMA. Aktivitas kemotaktik dan potensi pro-angiogenik madu Jamun membuktikan kemanjurannya sebagai agen terapeutik alami untuk penyembuhan luka diabetes.

23) *Zingiber officinale*

Di banyak negara, jahe (*Zingiber officinale*) sebagai bumbu dan bumbu yang banyak digunakan memiliki beragam efek pada kulit, termasuk peningkatan penyembuhan luka. Secara khusus, hal ini mungkin disebabkan oleh sifat antioksidan dan anti-inflamasi pada jahe, yang secara signifikan membantu atau mendorong reformasi pembuluh darah baru.

Penelitian mengenai efek *Zingiber officinale* terhadap luka diabetes telah dilakukan oleh Al-Rawaf et al. (2019b). Pengobatan dengan vitamin D dan fraksi gingerol (GF) dari *Zingiber officinale* selama dua minggu secara signifikan memperbaiki penyembuhan luka diabetes yang tertunda. Data menunjukkan bahwa vitamin D dan gingerol mengaktifkan vaskularisasi, pengendapan fibrin (HPX, FN, dan kolagen), dan myofibroblast sedemikian rupa untuk mensintesis jaringan baru dan membantu pembentukan bekas luka. Hal ini menunjukkan hubungan yang signifikan dengan deposisi fibrin, vaskularisasi, dan proses reepitelisasi setelah pengobatan dengan GF dan vitamin D.

KESIMPULAN

Terdapat banyak penelitian berbasis hewan yang mengkonfirmasi aktivitas tanaman herbal dan konstituen aktifnya dalam penyembuhan luka diabetes. Aplikasi topikal produk herbal dan konstituen aktifnya dalam formulasi atau dimasukkan ke dalam berbagai dressing tampaknya menjadi alternatif yang baik untuk pengobatan luka diabetes. Produk herbal dan konstituen aktifnya melalui mekanisme aksi yang berbeda, termasuk aktivitas antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan, stimulasi angiogenesis dan keratinosit, produksi sitokin dan faktor pertumbuhan, serta peningkatan migrasi dan proliferasi fibroblas, dapat dianggap sebagai faktor penting. dukungan selama terapi konvensional atau bahkan sebagai pengganti obat sintetik yang digunakan untuk pengobatan luka diabetes.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih sebesar-besarnya kepada Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya dan semua pihak-pihak yang terkait dalam pembuatan artikel review ini.

REFERENSI

- Abdelazim, E. B., Abed, T., Goher, S. S., Alya, S. H., El-Nashar, H. A., El-Moslamy, S. H., ... & Kamoun, E. A. (2024). In vitro and in vivo studies of Syzygium cumini-loaded electrospun PLGA/PMMA/collagen nanofibers for accelerating topical wound healing. *RSC advances*, 14(1), 101-117.
- Al-Rawaf, H. A., Gabr, S. A., & Alghadir, A. H. (2019a). Circulating hypoxia responsive microRNAs (HRMs) and wound healing potentials of green tea in diabetic and nondiabetic rat models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Al-Rawaf, H. A., Gabr, S. A., & Alghadir, A. H. (2019b). Molecular changes in diabetic wound healing following administration of vitamin D and ginger supplements: biochemical and molecular experimental study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Aljohi, A., Matou-Nasri, S., Liu, D., Al-Khafaji, N., Slevin, M., & Ahmed, N. (2018). Momordica charantia extracts protect against inhibition of endothelial angiogenesis by advanced glycation endproducts in vitro. *Food & function*, 9(11), 5728-5739.
- Anggraeni, D., Airin, C. M., & Raharjo, S. (2017). The effectiveness of ethanol extract of binahong leaves on diabetic wound healing. *Jurnal Kedokteran Hewan-Indonesian Journal Of Veterinary Sciences*, 11(4).
- Azevedo, Í. M., Araújo-Filho, I., Teixeira, M. M. A., Moreira, M. D. F. D. C., & Medeiros, A. C. (2018). Wound healing of diabetic rats treated with Moringa oleifera extract. *Acta cirúrgica brasileira*, 33, 799-805.
- Bigoniya, P., Agrawal, S., & Verma, N. K. (2013). Potential wound healing activity of Euphorbia hirta Linn total flavonoid fraction. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 22(2), 149-56.
- Caley, M. P., Martins, V. L., & O'Toole, E. A. (2015). Metalloproteinases and wound healing. *Advances in wound care*, 4(4), 225-234.

- Chao, Y. H., Yang, W. T., Li, M. C., Yang, F. L., & Lee, R. P. (2021). Angelica dahurica and Rheum officinale facilitated diabetic wound healing by elevating vascular endothelial growth factor. *The American journal of Chinese medicine*, 49(06), 1515-1533.
- Chaudhary, A., Bag, S., Banerjee, P., & Chatterjee, J. (2020). Wound healing efficacy of Jamun honey in diabetic mice model through reepithelialization, collagen deposition and angiogenesis. *Journal of traditional and complementary medicine*, 10(6), 529-543.
- Cheng, Y. Z., Liu, I. M., Cheng, J. T., Lin, B. S., & Liu, F. (2020). Wound healing is promoted by Musa paradisiaca (banana) extract in diabetic rats. *Archives of Medical Science*, 20(2).
- Chusri, S., Settharaksa, S., Chokpaisarn, J., Limsuwan, S., & Voravuthikunchai, S. P. (2013). Thai herbal formulas used for wound treatment: A study of their antibacterial potency, anti-inflammatory, antioxidant, and cytotoxicity effects. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 19(7), 671–676. <https://doi.org/10.1089/acm.2012.0625>
- Elfasyari, T. Y., Kintoko, K., & Nurkhasanah, N. (2018). Gambaran Penyembuhan Luka Tikus Diabetes Dengan Fraksi Etil Asetat Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis). In *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)* (Vol. 1, No. 3, pp. 158-161).
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Bannuru, R. R., Bruemmer, D., Collins, B. S., Ekhlaspour, L., Gibbons, C. H., Giurini, J. M., Hilliard, M. E., Johnson, E. L., Khunti, K., Lingvay, I., Matfin, G., McCoy, R. G., Perry, M. Lou, Pilla, S. J., Polsky, S., Prahald, P., Pratley, R. E., ... Gabbay, R. A. (2024). 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1), S231–S243. <https://doi.org/10.2337/dc24-S012>
- Fauji, A., Sarwati, P., Rahmah, N. M., & Nirwana, A. S. (2018). Comparative study of effectiveness of wound cleansing solution in diabetic wound care. *Indonesian nursing journal of education and clinic (injec)*, 2(1), 37-41
- Gao, Si-Qian; Chang, Chen; Niu, Xiao-Qian; Li, Long-lan; Zhang, Yan; Gao, Lian-Qing (2018). *Topical application of Hydroxysafflor Yellow A accelerates the wound healing in streptozotocin induced T1DM rats*. *European Journal of Pharmacology*. 823(), 72–78. doi:10.1016/j.ejphar.2018.01.018
- Ghazali, N. A., Elmy, A., Yuen, L. C., Sani, N. Z., Das, S., Suhaimi, F., ... & Thent, Z. C. (2016). Piper betel leaves induces wound healing activity via proliferation of fibroblasts and reducing I1 β hydroxysteroid dehydrogenase-I expression in diabetic rat. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 7(4), 198-208.
- Hariftyani, A. S., Novida, H., & Edward, M. (2021). Profile of Diabetic Foot Ulcer Patients at Tertiary Care Hospital in Surabaya, Indonesia. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 9(3), 293. <https://doi.org/10.20473/jbe.v9i32021.293-302>
- Holl, J., Kowalewski, C., Zimek, Z., Fiedor, P., Kaminski, A., Oldak, T., Moniuszko, M., Eljaszewicz, A., & Steiger, S. (2021). *cells Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes*. <https://doi.org/10.3390/cells>
- Huan, Y. A. N., Peng, K. J., Wang, Q. L., Gu, Z. Y., Lu, Y. Q., Jun, Z. H. A. O., ... & Wang, X. C. (2013). Effect of pomegranate peel polyphenol gel on cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic rats. *Chinese medical journal*, 126(9), 1700-1706.
- Hussan, F., Teoh, S. L., Muhamad, N., Mazlan, M., & Latiff, A. A. (2014). Momordica charantia ointment accelerates diabetic wound healing and enhances transforming growth factor- β expression. *Journal of wound care*, 23(8), 400-407.
- Igafur, R. H. R., Ayu, W. D., & Masruhim, M. A. (2016). Uji Aktivitas Ekstrak Metanol Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* Linn.) terhadap Penyembuhan Luka Bakar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 3, pp. 335-339).
- Jayakumari, S. (2018). Formulation and evaluation of herbal gel from tannin-enriched fraction of *Psidium guajava* Linn. leaves for diabetic wound healing. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 12(03).
- Jia, G., Li, Z., Le, H., Jiang, Z., Sun, Y., Liu, H., & Chang, F. (2023). Green tea derivative-based hydrogel with ROS-scavenging property for accelerating diabetic wound healing. *Materials & Design*, 225, 111452.
- Karim, S., Alkreathy, H. M., Ahmad, A., & Khan, M. I. (2021). Effects of methanolic extract based-gel from Saudi pomegranate peels with enhanced healing potential on excision wounds in diabetic rats. *Frontiers in pharmacology*, 12, 704503.
- Kavitha, K. V. (2014). Choice of wound care in diabetic foot ulcer: A practical approach. *World Journal of Diabetes*, 5(4), 546. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v5.i4.546>
- Kesumayadi, I., Almas, A. I., Rambe, I. N. H., & Hapsari, R. (2021). Effect of curcuma xanthorrhiza gel on methicillin-resistant staphylococcus aureus-

- infected second-degree burn wound in rats. *Natural Product Sciences*, 27(1), 1-9.
- Khan, M., A., Shahzadi, T., Malik, S., A., Shahid, M., Ismail, M., Zubair, M., & Iqbal, S. (2019). Pharmacognostic evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) extract in diabetic wound healing. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, 29(1), 68-74.
- Kintoko, K., & Desmayanti, A. (2016). The effectivity of ethanolic extract of binahong leaves (*Anredera cordifolia* (tenore) steen) gel in the management of diabetic wound healing in aloxan-induced rat models. *JKKI: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 227-236.
- Kintoko, K., & Novitasari, P. R. (2016). Studi In Vivo Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steen) Sebagai Penyembuh Luka Diabetes. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (Vol. 3, pp. 253-264).
- Kintoko, K., Karimatulhaji, H., Elfasyari, T. Y., Ihsan, E. A., Putra, T. A., Hariadi, P., ... & Nurkhasanah, N. (2017). Effect of diabetes condition on topical treatment of binahong leaf fraction in wound healing process. *Majalah Obat Tradisional*, 22(2), 103-110.
- Kristianto, H., Khotimah, H., Sholeha, R. A., Mardianto, E. W., Sani, H. C., & Paratiwi, H. A. (2023). The Effects of Javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) on fibroblasts, granulation, blood vessel density, and contraction in wound healing of STZ-induced diabetic rats. *Kuwait Journal of Science*, 50(1A).
- Kustianingrum, A. R., Amaliyah, I. T. L., & Ghonim, M. I. (2021). Plester Hidrogel Dari Ekstrak Daun Sidaguri Upaya Mempercepat Proses Penyembuhan Luka Gangren Pada Penderita Diabetes Melitus Sebagai Edukasi Masyarakat. *Didaktis: Jurnal Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan*, 21(3).
- Lien, L. T., Tho, N. T., Ha, D. M., Hang, P. L., Nghia, P. T., & Thang, N. D. (2015). Influence of phytochemicals in piper betle linn leaf extract on wound healing. *Burns & trauma*, 3.
- Liu, Y. Q., Zhang, D., Deng, J., Liu, Y., Li, W., & Nie, X. (2022). Preparation and safety evaluation of *Centella asiatica* total glycosides nitric oxide gel and its therapeutic effect on diabetic cutaneous ulcers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
- Menteri Kesehatan RI. (2020). Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Militus tipe 2 Dewasa
- Muzammil, S., Neves Cruz, J., Mumtaz, R., Rasul, I., Hayat, S., Khan, M. A., ... & Zubair, M. (2023). Effects of drying temperature and solvents on in vitro diabetic wound healing potential of *Moringa oleifera* leaf extracts. *Molecules*, 28(2), 710.
- Natarajan, S. B., Das, S. K., Chandran, S. P., Oo, A. M., Kanneppady, S. S., Entezarian, M., & Lwin, O. M. (2018). *Moringa oleifera* leaf extract loaded hydrogel for diabetic wound healing. *Malaysian Journal of Medical Research (MJMR)*, 2(2), 35-41.
- Nguyen, H. M., Ngoc Le, T. T., Nguyen, A. T., Thien Le, H. N., & Pham, T. T. (2023). Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. In *RSC Advances* (Vol. 13, Issue 8, pp. 5509–5528). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2ra07673j>
- Palupi, D. A., Agustina, N. L., & Sugiarti, L. (2022). PENGARUH SEDIAAN TOPIKAL SALEP KSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* Linn) TERHADAP LUKA INSISI MENCIT DIABETES MELITUS.
- Pereira, R. F., & Bártolo, P. J. (2016). Traditional Therapies for Skin Wound Healing. In *Advances in Wound Care* (Vol. 5, Issue 5, pp. 208–229). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0506>
- Perkeni. (2021). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia*.
- Phimnuan, P., Dirand, Z., Tissot, M., Worasakwutiphong, S., Sittichokechaiwut, A., Grandmottet, F., ... & Viennet, C. (2023). Beneficial Effects of a Blended Fibroin/Aloe Gel Extract Film on the Biomolecular Mechanism (s) via the MAPK/ERK Pathway Relating to Diabetic Wound Healing. *ACS omega*, 8(7), 6813-6824.
- Polk, C., Sampson, M. M., Roshdy, D., & Davidson, L. E. (2021). Skin and Soft Tissue Infections in Patients with Diabetes Mellitus. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 35, Issue 1, pp. 183–197). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.007>
- Puspitosari, D. R., Nuridayanti, A., Wahdi, A., & Jayanti, E. A. P. (2021). PENGARUH LIDAH BUAYA DAN MADU TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELLITUS: DIABETES MELLITUS. *Well Being*, 6(1), 66-78.
- Rohma, S. C., Ulfa, E. U., & Holidah, D. (2015). Pengaruh Gel Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) terhadap Penyembuhan Luka Tikus Diabetes yang Diinduksi Aloksan (The Effect of Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) Gel on Wound

- Healing Process of Diabetic Rats Induced by Alloxan). *Pustaka Kesehatan*, 3(3), 414-418.
- Rosyid, F. N., Muhtadi, M., Hudiyawati, D., Sugiyarti, S., & Rahman, A. F. (2022). Improving Diabetic Foot Ulcer Healing with Adjuvant Bitter Melon Leaf Extract (*Momordica charantia* L.). *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(T8), 122-126.
- Safani, E. E., Kunharjito, W. A. C., Lestari, A., & Purnama, E. R. (2019). Potensi ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) sebagai spray untuk pemulihan luka mencit diabetik yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*. *Biotropic: The Journal of Tropical Biology*, 3(1), 68-78.
- Shedoeva, A., Leavesley, D., Upton, Z., & Fan, C. (2019). Wound healing and the use of medicinal plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Sukweenadhi, J., Chandra, S. P., Setiawan, F., Avanti, C., Kartini, K., Koeswanto, A., & Yang, D. C. (2023). Wound Healing Effectiveness Test of Dermal Patch Formulated with Green Synthesized Silver Nanoparticles from *Plantago major* L. Extract. *Sarhad Journal of Agriculture*, 39(1), 11-22.
- Sunarjo, L., Suharti, O., Susanto, H. S. & Fatmasari, D. 2020. Impact of mangosteen rind on TNF- α Level of diabetic wound healing. *NeuroQuantology*, 18(2): 173-179. <https://doi.org/10.14704/nq.2020.18.2.NQ20142>
- Tanvir, E., M., Hossen, M., S., Hossain, M., F., Afroz, R., Gan, S., H., Khalil, M., I., & Karim, N. Antioxidant properties of popular turmeric (*Curcuma longa*) varieties from Bangladesh. (2017). *Journal of Food Quality*, 2017(3), 1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8471785>
- Tonin, L., T., D., de Oliveira, T., F., V., de Marco I., G., Palioto, G., F., & Dusman, E. 2021. Bioactive compounds and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of extracts of *Curcuma longa*. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2021(15), 3752–3760. <https://doi.org/10.1007/s11694-021-00950-6>
- Tuhin, R. H., Begum, M. M., Rahman, M. S., Karim, R., Begum, T., Ahmed, S. U., ... & Begum, R. (2017). Wound healing effect of *Euphorbia hirta* linn.(Euphorbiaceae) in alloxan induced diabetic rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 17, 1-14.
- Ventura, A. C. S. S. B., de Paula, T., Gonçalves, J. P., Soley, B. da S., Cretella, A. B. M., Otuki, M. F., & Cabrini, D. A. (2021). The oil from *Moringa oleifera* seeds accelerates chronic skin wound healing. *Phytomedicine Plus*, 1(3). <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100099>
- Wu, L., Norman, G., Dumville, J. C., O'Meara, S., & Bell-Syer, S. E. M. (2015). Dressings for treating foot ulcers in people with diabetes: An overview of systematic reviews. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2015, Issue 7). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010471.pub2>
- Wulandari, P.A.C., Ilmi, Z.N., Husen, S.A., Winarni, D., Alamsjah, M.A., Awang, K., Vastano, M., Pellis, A., MacQuarrie, D. & Pudjiastuti, P. 2021. Wound healing and antioxidant evaluations of alginate from *Sargassum ilicifolium* and mangosteen rind combination extracts on diabetic mice model. *Applied Sciences*, 11(10): 4651. <https://doi.org/10.3390/app11104651>
- Xu, N., Wang, L., Guan, J., Tang, C., He, N., Zhang, W., & Fu, S. (2018). Wound healing effects of a *Curcuma zedoaria* polysaccharide with platelet-rich plasma exosomes assembled on chitosan/silk hydrogel sponge in a diabetic rat model. *International journal of biological macromolecules*, 117, 102-107.
- Yosboonruang, A., Phimnuan, P., Yakaew, S., Oonkhanond, B., Rawangkan, A., Ross, S., ... & Viyoch, J. (2023). Development of Biocellulose Sheet Incorporating Aloe vera Gel Extract for Diabetic Wound Healing. *ACS omega*, 8(19), 16824-16832.
- Yudhantoro, L., Hidajat, N. N., Ismiarto, Y. D., & Ismono, D. (2019). Histopathological Effects of *Ageratum* Leaf Extract (*Ageratum Conyzoides*) on Wound Healing Acceleration After Acute Excisional Wound on Epidermis in Type 2 Diabetes Mellitus Model of Sprague Dawley Rats (*Rattus norvegicus*). *Majalah Kedokteran Bandung*, 51(3), 172-178.