

**Efek Terapeutik Tanaman Obat pada Penyembuhan Ulkus Diabetikum:
Tinjauan Sistematis**

***Therapeutic Effects of Medicinal Plants on Diabetic Foot Ulcers:
A Systematic Review***

Era Refiani¹, Rita Maliza*¹, Husna Fitri¹, Putri Lestari¹

¹Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Terapan, Universitas Ahmad Dahlan,
Jl. Ringroad Selatan, Kragilan, Tamanan, Kec. Banguntapan, Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta 55191, Indonesia.

Article info

Article history :

Received: May 09, 2021

Accepted: September 07, 2021

Published: October 31, 2021

*)Corresponding author:

E-mail: ritamaliza@bio.uad.ac.id

How to cite this article:

Refiani E, Maliza R,, Fitri H, Lestari P.
2021. *Therapeutic Effects of Medicinal
Plants on Diabetic Foot Ulcers: A
Systematic Review*. J. Agromed Med Sci.
7(3): 167-176.
<https://doi.org/10.19184/ams.v7i3.24244>

Abstrak

Penyakit ulkus diabetikum merupakan salah satu penyakit komplikasi yang disebabkan oleh Diabetes Mellitus (DM). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI tahun 2014 prevalensi ulkus diabetikum di Indonesia mencapai 54%. Penyakit ulkus diabetikum dapat menyebabkan infeksi dan kematian jaringan. Pengobatan ulkus diabetikum selama ini dengan pemberian obat salep atau gel yang mengandung antimikrobal, biomaterial dan senyawa-senyawa aktif, yang mempercepat proses penyembuhan luka. Senyawa aktif yang berperan dalam pengobatan ulkus diabetikum berasal dari tanaman obat sudah banyak dilaporkan. Tujuan penulisan artikel ini melihat efek terapeutik senyawa aktif yang berperan dalam penyembuhan luka. Pada tinjauan sistematis ini, kami mencari melalui database PubMed, Science Direct, dan Google Scholar untuk mengidentifikasi artikel yang terbit pada tahun 2010 sampai 2020. Sepuluh studi dipilih dan diterbitkan antara tahun 2010-2020. Dari data tanaman yang digunakan untuk pengobatan ulkus diabetikum yang dilaporkan memiliki kandungan senyawa aktif fenolik, flavonoid, alkaloid, asam galat, dan tannin yang berperan dalam proses percepatan ataupun penyembuhan ulkus diabetikum.

Kata kunci: Diabetes mellitus, senyawa aktif, tanaman obat, ulkus diabetikum

Abstract

Diabetic Foot Pain and Ulcers is one of the complications diseases caused by Diabetes Mellitus (DM). Based on data from the Ministry of Health in 2014, diabetic foot ulcers in Indonesia 54%. Diabetic foot ulcer disease can cause infection and tissue death. Treatment of diabetic foot ulcers has been treated with ointments or gels containing antimicrobials, biomaterials, and active compounds, accelerating the wound healing process. The active compounds from medicinal plants that play a role in the treatment of diabetic foot ulcers have been widely reported. The purpose of writing this article is to look at the therapeutic effects of active compounds that play a role in wound healing. In this systematic review, we searched the PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases to identify primer articles that were published from 2010 to 2020. Ten studies were selected and published between 2015-2020. Furthermore, the plant species used for the treatment of diabetic foot ulcers contain active phenolic, flavonoids, alkaloid, gallic acid and tannins compounds that play a role in the acceleration of the healing process of diabetic foot ulcers.

Keywords : Diabetic foot ulcers, diabetes mellitus, medicinal plants, the active compound



Pendahuluan

Penyakit Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit yang disebabkan karena adanya kelainan metabolisme, yaitu defisiensi insulin sel β di pankreas, resistensi hormon insulin, atau disebabkan oleh kedua-duanya (Delshad et al., 2017). Berdasarkan data *International Diabetes Federation* 2019 (IDF 2019), 8,9% orang dewasa berusia 20-79 tahun di dunia menderita DM (IDF, 2019). Jumlah penyandang DM di Indonesia mengalami peningkatan yang cukup signifikan yaitu dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018 dan memiliki faktor resiko mengalami penyakit komplikasi lainnya (Khairani, 2018). Penyakit ulkus diabetikum merupakan salah satu penyakit komplikasi yang disebabkan oleh DM, yang ditandai dengan vaskulopati yang disebabkan oleh neuropati atau penyakit arteri perifer pada ekstremitas bawah (Bagchi et al., 2020). Data Kementerian Kesehatan RI tahun 2014 melaporkan prevalensi ulkus diabetikum mencapai 54%, angka ini jika tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan kematian 17-32%, dan laju amputasi 15-30% (HSE, 2016).

Secara klinis ulkus diabetikum diobati menggunakan salep, gel antimikrobal, dan antiinflamasi. Penggunaan salep ataupun gel tersebut belum memberikan efek penyembuhan yang cepat dalam proses penutupan luka. Saat ini dibutuhkan pencarian obat-obat terapeutik baru yang mampu memberikan efek proses penyembuhan ulkus diabetikum lebih cepat dan efektif.

Perkembangan penelitian dalam beberapa dekade telah menemukan banyak senyawa dari tanaman obat yang diaplikasikan dalam pengembangan obat terbaru (Walean et al., 2020). Hasil eksplorasi mengenai manfaat tanaman obat sebagai alternatif pengobatan tradisional yang telah digunakan dari masa ke masa dan mengalami perkembangan yang semakin modern dari segi penggunaan. Sebagai contoh, di Indonesia telah dilaporkan pada beberapa penelitian bahwa penggunaan ekstrak kulit batang murbei (*Morus alba* L.) dan ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala*) memiliki aktivitas antiinflamasi yang meningkatkan proses angiogenesis pada penyembuhan luka (Lallo et al., 2020).

Banyak spesies tanaman obat yang secara tradisional digunakan sebagai obat luka. Data-data senyawa obat baru yang didapat bisa dilakukan ketahapan uji lanjut praklinis dan klinis, yang nantinya bisa dilanjutkan ketahap pengembangan obat baru (Hou et al., 2015). Kajian tinjauan sistematis *review* perlu dilakukan, karena hal ini akan memudahkan dalam mengkaji potensi senyawa bioaktif tanaman obat serta menganalisis efek terapeutik tanaman obat pada proses penyembuhan ulkus diabetikum.

Metode Penelitian

Penulisan *review* ini disusun berdasarkan artikel penelitian terkait dengan efek terapi tanaman obat pada luka tikus DM. Sumber data penelusuran *review* ini diperoleh dari basis data internasional meliputi Google Scholar, PubMed dan Science Direct. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran menggunakan strategi PICO seperti: "Diabetes Mellitus", "Wound Healing", "Active compound for Ulcer", "Diabetes Mellitus-Ulcer", dan "Therapeutic Effects of Medicinal Plants on Wound Healing" atau menggabungkan kata kunci yang dicari menggunakan *boolean* operator. Berikut kata kunci yang menggunakan *boolean* operator seperti "Therapeutic Effects Active compound" AND "Wound Healing" OR "Ulcers" AND "Diabetic Wound Healing". Artikel akan dianalisis dan diseleksi dengan ketentuan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

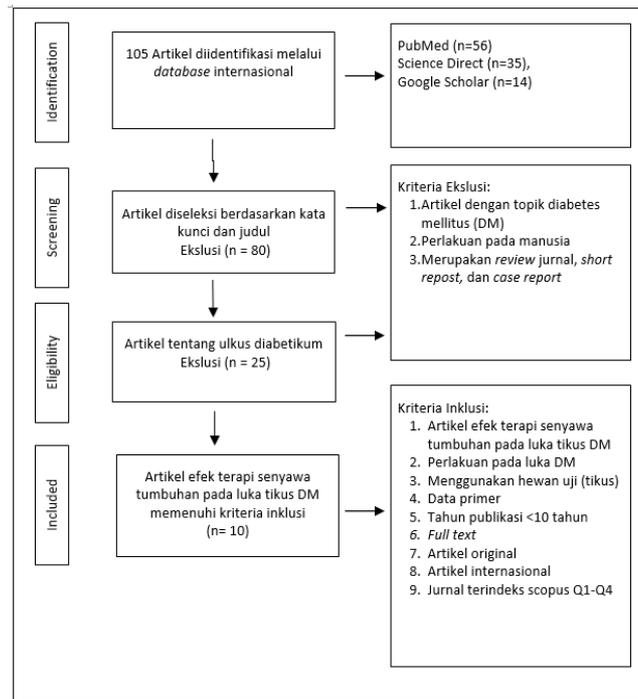
Kriteria inklusi disesuaikan dengan tujuan artikel *review*, sehingga kriteria inklusi jurnal yang digunakan merupakan data penelitian yang menghasilkan data primer yang membahas mengenai efek terapi senyawa tumbuhan pada luka tikus DM, artikel original, subjek penelitian adalah hewan uji, tahun publikasi jurnal pada rentang waktu 10 tahun terakhir yaitu tahun 2010-2020, artikel full text dan terindeks scopus Q1 - Q4.

Kriteria eksklusi yang akan digunakan untuk menseleksi artikel yaitu artikel yang membahas tentang penyakit DM. Artikel yang tidak spesifik membahas mengenai efek senyawa tumbuhan pada luka tikus DM, dan subjek penelitian adalah manusia atau mikroorganisme. Kemudian, literatur yang merupakan *review* jurnal, *short report*, *case report*, dan *clinical trial report*.

Jurnal yang sudah sesuai dengan kriteria kata kunci, judul, dan abstrak ditinjau secara *full text* untuk mengetahui isi dan menyesuaikan dengan topik yang kaji. Penelusuran jurnal yang digunakan untuk *review* dengan melakukan penelusuran dan memperhatikan kriteria inklusi serta eksklusi. Analisis yang dilakukan dalam *review* artikel ini dilakukan secara deskriptif.

Hasil Penelitian

Sebanyak 105 judul diidentifikasi untuk tinjauan awal dari laman pencarian. Pencarian utama mengidentifikasi 105 jurnal, dengan 56 dari PubMed, 35 dari Science Direct, dan 14 dari Google Scholar. Setelah diseleksi terdapat 95 jurnal yang tidak memenuhi kriteria inklusi, 10 artikel memenuhi kriteria inklusi. Aliran bagan yang menggambarkan pemilihan studi dan jumlah artikel disetiap tahap ditunjukkan pada Gambar 1. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi tersebut kemudian ditinjau kembali. Artikel dipelajari berdasarkan nama peneliti, tahun, nama tumbuhan yang digunakan sebagai kandidat obat ulkus diabetikum, metodologi yang digunakan, hasil yang diperoleh dan *outcome* (Lampiran).



Gambar 1. Diagram PRISMA dalam Pemilihan Artikel

Pembahasan

Proses penyembuhan luka secara normal dimulai dari homeostasis awal, dan dilanjutkan dengan fase inflamasi, proliferasi dan maturasi atau remodeling. Pada kondisi luka normal fase inflamasi berlangsung selama 1-4 hari, sedangkan pada kondisi DM fase inflamasi dapat berlangsung lebih lama sehingga berkembang menjadi luka kronis DM atau ulkus diabetikum. Pada ulkus diabetikum fase inflamasi terjadi lebih dari 12 minggu serta tidak berlanjut ke fase proliferasi dan remodeling (Bagchi *et al.*, 2020). Hal ini mengakibatkan rusaknya pengaturan baik secara molekuler maupun seluler pada proses penyembuhan luka. Lamanya fase peradangan dan infeksi pada proses penyembuhan ulkus diabetikum dibutuhkan pengobatan sedini mungkin termasuk penggunaan ekstrak tumbuhan obat (Naji *et al.*, 2017). Efek pengobatan terapeutik yang didapatkan dari senyawa aktif tumbuhan obat pada pengobatan ulkus diabetikum baik perlakuan pada manusia ataupun hewan uji sudah banyak dilaporkan. Studi literatur dari sepuluh original artikel inklusi dapat dijadikan sebagai *library* senyawa aktif yang memainkan peran pada fase-fase proses penyembuhan ulkus diabetikum.

Secara fisiologis pada ulkus diabetikum menunjukkan metabolisme kolagen yang abnormal, tingginya stress oksidatif, disregulasi fase inflamasi, meningkatnya protelisis, serta terjadinya perubahan neovaskularisasi. Ulkus diabetikum sangat rentan terinfeksi karena adanya gangguan respon imun yang rusak, dan meningkatkan level ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) (Bagchi *et al.*, 2020). Penelitian tanaman obat pada ulkus diabetikum bertujuan untuk melihat kemampuan ekstrak senyawa aktif tumbuhan obat terhadap setiap fase-fase proses penyembuhan luka secara *in vivo*. *Systematic review* ini mengidentifikasi 10 jenis tanaman yang diaplikasikan secara topikal pada luka mencit atau tikus yang telah diinduksi diabetes. Berikut *review* terhadap 10 artikel yang sesuai dengan

kriteria inklusi:

a. Agrimonia (*Agrimonia pilosa*), Seroja (*Nelumbo nucifera*), Kemenyan (*Boswellia carteri*) dan Pu Huang (*Pollen typhae*) (ANPB)

Pemberian Agrimonia (*Agrimonia pilosa*), Seroja (*Nelumbo nucifera*), Kemenyan (*Boswellia carteri*) dan Pu Huang (*Pollen typhae*) (ANBP) terhadap visualisasi penutupan luka menunjukkan terjadi penebalan jaringan luka mencit kelompok perlakuan pada hari ke-7 lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ekspresi gen-gen sitokin yang berperan sebagai biomarker dalam proses penyembuhan luka pada kelompok perlakuan menunjukkan turunnya level ekspresi *tumor necrosis factor α* (TNF- α) dan interleukin (IL-6) dibandingkan kelompok mencit DM tanpa perlakuan. Hal ini kemungkinan dikarenakan ANBP mengandung beberapa senyawa aktif seperti polisakarida, saponin, flavonoid, dan asam amino. Memiliki efek antiinflamasi, analgesia yang meningkatkan proliferasi sel dan angiogenesis (Hou *et al.*, 2015).

b. Goji (*Lycium depressum*)

Tumbuhan *Lycium depressum* memiliki kandungan senyawa aktif fenolik (flavonoid, katekin). Ekstrak *Lycium depressum* memiliki farmakologis sebagai antioksidan, anti ulkus diabetikum, dan anti inflamasi (Naji *et al.*, 2017). Pada penelitian ini, hewan ulkus diabetikum yang diberi ekstrak *Lycium depressum* secara signifikan terjadi penurunan luas luka. Adanya Peningkatan kandungan hidroksiprolin dalam kelompok yang diberi ekstrak *Lycium depressum* menunjukkan terdapatnya peningkatan kandungan kolagen. Ekstrak *Lycium depressum* dapat menurunkan waktu pematangan jaringan granulasi dan kontraksi luka, yang berarti meningkatkan epitelisasi dengan efek signifikan pada infiltrasi dan jumlah fibroblas (Naji *et al.*, 2017).

c. Paku suplir (*Adiantum capillus-veneris*), Mur (*Commiphora molmol*), Lidah Buaya (*Aloe Vera*), dan Pacar Kuku (*henna*)

Paku suplir diketahui sebagai antiinflamasi, antidiabetik, antimikroba dan antioksidan. Daun Henna memiliki kandungan senyawa biokimia seperti tannin, asam galat, glukosa, manitol, lemak, resin, flavonoid, coumarin dan anthraquinones (Jeyaseelan *et al.*, 2012). *Aloe vera* (Liliaceae) diketahui memiliki fungsi sebagai antifungal, antimikroba, antidiabetik, dan bersifat hipoglikemik. *Aloe vera* menginisiasi angiogenesis dan perbaikan jaringan kulit yang luka dengan meregulasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan ekspresi *transforming growth factor* (TGF). TNF diproduksi oleh leukosit dan makrofag yang diaktivasi pada fase inflamasi. TGF β 1 adalah sitokin multi fungsi yang dilepaskan dari platelet, makrofag dan fibroblas. Kemudian neutrofil memproduksi lebih banyak TGF β . Perlakuan dengan formula herbal menunjukkan meningkatkan regulasi ekspresi *matrix metalloproteases 3* (MMP3) pada tikus diabetes dibanding dengan tikus non-diabetes. Keratin yang disintesis oleh MMP3 (disebut *Stromelysin*) yang digunakan dalam fase re-epitelisasi dan remodeling jaringan. MMP3 bekerja pada substrat, fibronectin, kaminin, vitronektin, kolagen dan pro-MMP9 untuk remodeling ekstraseluler matrix. MMP3 meningkatkan proliferasi sel endotel dan migrasi sel secara *invitro* dan menghambat apoptosis dalam sel, secara tidak langsung sebagai regulator dalam proses angiogenesis (Hou *et al.*, 2014). Dilaporkan, *Aloe vera* mengandung senyawa glucomannan yang dapat mempengaruhi reseptor faktor perkembangan fibroblas dan menstimulasi aktivitas proliferasi yang dapat meningkatkan produksi kolagen pada penyembuhan ulkus diabetikum (Alfaqih *et al.*, 2019; Hetmatpou *et al.*, 2019).

d. Tumbuhan Patikan Kebo (*Euphorbia hirta*)

Tumbuhan Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* Linn.) mengandung senyawa karbohidrat, saponin, alkaloid, glikosida, steroid, flavonoid dan tannin. Patikan kebo memberikan efek penyembuhan ulkus diabetikum lebih cepat dibandingkan kontrol sebesar 6,12%. Secara histologi pada hari ke 16 luka struktur kulit mengalami epitelisasi dan fibrosis didalam dermis meningkat (Tuhin *et al.*, 2017).

e. Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Analisis fitokimia kualitatif serbuk daun jambu biji menunjukkan adanya saponin, senyawa fenolik, tannin, dan flavonoid. Serbuk daun jambu biji didapatkan kandungan 113,69 ng / μ l asam galat. Hasil pemberian formulasi gel ekstrak daun jambu biji yang diberikan secara topikal menunjukkan bahwa regenerasi jaringan relatif lebih besar pada kelompok 10% dibandingkan dengan kelompok perlakuan 5%, kontrol negatif dan positif DM. Senyawa polifenol yang dimiliki tannin, meningkatkan penyembuhan ulkus diabetikum dengan mengikat radikal bebas, meningkatkan pembentukan pembuluh kapiler dan fibroblas.

Proses penyembuhan ulkus diabetikum yang terlambat dalam kondisi diabetes karena tingginya kadar glukosa darah sehingga mengakibatkan sirkulasi darah yang buruk, infeksi, neuropati diabetik, dan defisiensi imun (Kumari *et al.*, 2018).

f. Daun Wijaya Kusuma (*Epiphyllum oxypetalum*)

Ekstraksi daun tumbuhan wijaya kusuma mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, saponin dan steroid (Dandekar *et al.*, 2015). Salep ekstrak wijaya kusuma konsentrasi 10% dan 20% dapat mempersingkat waktu penyembuhan luka pada kondisi DM. Aktivitas penyembuhan terlihat mulai dari hari ke-3 (lebih cepat) dan seterusnya (Dwita *et al.*, 2019). Sebagaimana diketahui pada hari ketiga ini adalah awal dari fase inflamasi, yang mana sel makrofag berperan penting dalam pertahanan melawan inflamasi pada area luka. Pada proses ini sel makrofag juga memainkan peran untuk menghasilkan *growth factor* yang akan mempercepat proses penyembuhan ke fase berikutnya (Rodero *et al.*, 201). *Growth factor* yang dihasilkan oleh sel makrofag berperan penting dalam mengaktivasi sel fibroblas. Fase proliferasi pada luka normal dimulai pada hari 5 dan ke 7 yang ditunjukkan dengan meningkatnya jumlah sel fibroblas. Sel fibroblas merupakan sel yang menghasilkan *extracellular matrix* kolagen. Pada sampel luka tikus DM tanpa perlakuan memperlihatkan penurunan migrasi dan proliferasi fibroblas. Pengobatan ulkus diabetikum dengan ekstrak wijaya kusuma dapat meningkatkan aktivitas inflamasi sel, yang mengarah ke respon inflamasi yang tepat dan mempercepat fase proliferasi dalam proses penyembuhan ulkus diabetikum (Chandran *et al.*, 2017).

g. Tumbuhan Paku (*Blechnum orientale*)

Tumbuhan Paku (*Blechnum orientale*) memiliki senyawa aktif tannin. Fraksi air daun *Blechnum orientale* memberikan pengaruh pada proses penyembuhan luka dari formulasi ekstrak 4% di hari ke 12 jika dibandingkan dengan kontrol. Fraksi kandungan tannin tumbuhan paku menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi, karena kemampuan antioksidan dari senyawa tannin mampu mengirim proton bertindak sebagai penangkal radikal bebas, dan mencegah kerusakan oksidatif pada luka (Gouthamchandra *et al.*, 2010). Fraksi air daun paku juga memiliki sifat bakteriostatik (Lai *et al.*, 2016) karena senyawa tannin mampu meningkatkan kerja enzim lisozim yang mampu mendegradasi bakteri gram positif.

h. Tumbuhan Adas manis (*Pimpinella anisum*)

Tumbuhan Adas manis (*Pimpinella anisum*) memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid, protein, mineral, lemak dan poliena. *Pimpinella anisum* memberikan efek penyembuhan ulkus diabetikum yang lebih cepat 98-100% dibandingkan kontrol, krim basal dan tetrasiklin. Senyawa fitokimia flavonoid pada *Pimpinella anisum* dapat merangsang kontraksi luka menggerakkan sel normal yang

ada disekitar luka untuk melakukan interaksi dengan sel ekstraseluler matrix dalam menghasilkan sitokin. *Pimpinella anisum* memiliki efek anti inflamasi dalam mempengaruhi pematangan jaringan granulosa (Hashemnia et al., 2019). Secara histopatologi jaringan granulosa mengalami peningkatan dalam mempercepat proses penyembuhan luka. Fibroblas, kolagen dan pembuluh darah kecil meningkat ketika dilanjutkan ke fase proliferasi. Sel – sel pembuluh darah pada fase proliferasi menyuplai nutrisi dan oksigen ke jaringan luka, meningkatkan pematangan fibroblas dan mendukung produksi kolagen di area luka (Abas et al., 2020).

i. Kelor (*Moringa oleifera*)

Kandungan senyawa flavonoid dalam *Moringa oleifera* pada proses penyembuhan ulkus diabetikum memiliki efek sebagai anti inflamasi, anti mikrobia, dan anti diabetik (Azevedo et al., 2018). Dalam penelitian Muhammad et al (2016) dan Azevedo et al (2018), Kelompok tikus diabetes yang diperlakukan dengan pelarut kontrol memiliki ekspresi TNF- α , IL-1 β dan IL-6 lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok yang diberi perlakuan ekstrak daun kelor secara sistemik. Skor histopatologi (jumlah sel fibroblas, kolagen, fiber, *vaskuler neoformation* dan makrofag) ulkus diabetikum yang diobati dengan ekstrak kelor ($198 \pm 13,7$), secara signifikan lebih tinggi dari pada pengobatan dengan salep kontrol ($145 \pm 10,5$) (Azevedo et al., 2018). Hal ini terlihat dengan penyusutan area ulkus diabetikum pada hari ke-2 sampai hari ke-10 dibandingkan dengan kelompok tanpa perlakuan. Hal ini terjadi karena adanya penurunan kadar gula darah setelah diperlakukan dengan ekstrak daun kelor dan pengobatan ulkus diabetikum secara sistemik dan apikal. Adanya sifat antidiabetes dari daun kelor dikarenakan adanya kandungan senyawa asam galat, tannin, flavonoid dan metabolit fenolik (Dawood et al., 2014). Daun kelor juga telah diteliti untuk penyembuhan luka, sifat antiinflamasi, antimikroba, dan antidiabetik (Gupta et al., 2012); (Muhammad et al., 2016).

j. Daun Bidara Upas (*Merremia mammosa* Lour.)

Fraksi air *Merremia mammosa* (Lour.) mengandung flavonoid, memiliki efek sebagai antibakteri, antidiabetik, antiinflamasi, serta mengaktivasi makrofag untuk sekresi faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), menyalurkan *transforming growth factor* β (TGF- β), dan *fibroblas growth factor* (FGF). Pengamatan histopatologi, ekspresi VEGF dan kadar hidrosiprolin menunjukkan percepatan penyembuhan ulkus diabetikum yang signifikan pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Studi ini menunjukkan bahwa semua formulasi gel *Merremia mammosa* (Lour.) dapat mengembalikan proses penyembuhan yang tertunda pada luka tikus diabetes dan sama efektifnya dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum. Pemberian obat *Merremia mammosa* (Lour.) secara topikal pada pengobatan penyembuhan ulkus diabetikum, ditunjukkan dengan peningkatan sintesis kolagen dan angiogenesis (Marchianti et

al., 2020).

Diperlukan pengembangan terapi baru yang dapat berdampak untuk penyembuhan ulkus diabetikum. Saat ini masih menjadi suatu tantangan utama untuk mengoptimalkan terapi pendekatan dalam pengaturan perawatan kesehatan klinis (Ezhilarasu et al., 2020). Secara klinis pendekatan paling umum dalam pengobatan ulkus diabetikum adalah dengan pemberian obat atau terapi obat sistemik, kemudian membersihkan luka menggunakan NaCl 0,98%, pemberian krim yang mengandung urea atau asam laktat sehingga menjaga kelembaban pada area kaki, lalu mengunting jaringan yang mati pada luka, dan memberikan obat salep atau gel secara topikal (Münter et al., 2012). Pemberian atau terapi obat sistemik dapat memicu efek samping yang berbahaya pada jaringan non-target, namun pemberian obat salep atau gel secara topikal dapat mengoptimalkan penyembuhan ulkus diabetikum. Disisi lain pemberian obat salep atau gel dapat mengurangi efek samping karena dapat meminimalkan total dosis yang diperlukan untuk mencapai target (Goyal et al., 2016); (Whittam et al., 2016).

Tumbuhan yang memiliki senyawa bioaktif antioksidan yang tinggi dapat membantu tubuh dalam mencegah kerusakan oleh senyawa radikal, atau penurunan daya tahan tubuh (Mensaah et al., 2014). Flavonoid berfungsi sebagai anti-inflamasi, antimikrobia, dan antidiabetik yang dapat menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin pada jalur siklooksigenase, sehingga proses inflamasi lebih singkat dan proliferasi fibroblas lebih cepat (Soares et al., 2020). Tannin berfungsi dalam mempercepat penyembuhan ulkus diabetikum dengan meningkatkan pembentukan pembuluh darah kapiler dan fibroblas (Kumari et al., 2018). Hal ini akan menyebabkan migrasi sel inflamasi ke daerah luka akan berkurang dan proses inflamasi akan memendek dan segera memasuki fase proliferasi yang akan memicu pembentukan kolagen dan mempercepat proses penyembuhan ulkus diabetikum (Tuhin et al., 2017). Berdasarkan senyawa aktif dari tumbuhan-tumbuhan obat yang sudah dilaporkan memiliki potensi sebagai bahan pengobatan ulkus diabetikum karena dapat memberikan pengaruh dalam penyembuhan ulkus diabetikum, sehingga dibutuhkan studi lebih lanjut untuk pengujian pra-klinis terhadap efek terapeutik tanaman obat untuk penyembuhan ulkus diabetikum, sebelum dilakukan uji klinis yang relevan dan akan dikomersialkan.

Kesimpulan

Sebanyak 10 tumbuhan obat telah dilakukan uji secara *in vivo* pada hewan model diabetes untuk melihat proses penyembuhan ulkus diabetikum. Tumbuhan obat yang sudah dilaporkan memiliki potensi dalam menyembuhkan ulkus diabetikum secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol hewan model yang tidak diberikan ekstrak tumbuhan obat. Senyawa bioaktif tanaman-tanaman obat tersebut memainkan peranan penting pada fase homeostatis, inflamasi, proliferasi dan remodeling.

Daftar Pustaka

- Abas M, El Masry M, dan Elgharably H. 2020. *Collagen in diabetic wound healing: Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes*. United States: Elsevier Inc. 393–401 p.
- Alfaqih M, et al. 2019. *The Management of Diabetic Foot Ulcers Using the Wound Treatment Techniques of Modern Dressing: A Systematic Review*. *Journal Ners*. 14(3):171-181.
- Azevedo M, et al. 2018. *Wound healing of diabetic rats treated with Moringa oleifera extract*. *Acta Cirurgica Brasileira*. 33(9):799–805.
- Bagchi D, Das A, dan Roy S. 2020. *Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes*. United States: Elsevier Inc.
- Chandran R, et al. 2017. *Syzygium mundagam bark methanol extract restores skin to normal in diabetic wounded rats*. *Biomed. Pharmacother*. 94:781–786.
- Dandekar R, Fegade B, dan Vh B. 2015. *GC-MS analysis of phytoconstituents in alcohol extract of Epiphyllum oxypetalum leaves*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 4(1):149–54.
- Dawood H, dan Fathy A. 2014. *Extract of Moringa oleifera leaves ameliorates streptozotocin induced Diabetes mellitus in adult rats*. *Acta Histochem*. 116(8) 844 54.
- Delshad E, Tavakkoli-Kakhki M, dan Motavasselian M. 2017. *Successful repair of diabetic foot ulcer with honey-based treatment: A case report*. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 19(3):1–4.
- Dwita LP, et al. 2019. *Wound healing properties of Epiphyllum oxypetalum (DC) Haw leaf extract in streptozotocin-induced diabetic mice by topical application*. *Wound Medicine*. 26(1):1-5.
- Ezhilarasu H, et al. 2020. *Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing*. *Nanomaterials*. 10(1234):1-29.
- Galehdari H, et al. 2016. *Effect of the herbal mixture composed of Aloe vera, Henna, Adiantum capillus-veneris, and Myrrha on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats*. *BMC Complement Alternative Medicine*. 16(1):1–9.
- Gouthamchandra K, Mahmood R, dan Manjunatha H. 2010. *Free radical scavenging, antioxidant enzymes and wound healing activities of leaves extracts from Clerodendrum infortunatum L*. *Environ Toxicol Pharmacol Journal*. 30(1):11–8.
- Goyal R, et al. 2016. *Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery*. *Journal Control*. 240:77–92
- Gupta R, et al. 2012. *Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of Moringa oleifera in experiment al diabetes*. *Journal Diabetes*. 4(2):164–71.
- Han G, dan Ceilley R. 2017. *Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments*. *Advances in Therapy*. 34(3): 599-610.
- Hashemnia M, et al. 2019. *Wound healing activity of Pimpinella anisum methanolic extract in streptozotocin-induced diabetic rats*. *Journal Of Wound Care*. 28(10):26–36.
- Health Service Executive (HSE). 2016. *National best practice and evidence based guidelines for management*. 13–19 p.
- Hekmatpou D, et al. 2019. *The effect of Aloe vera clinical trials on prevention and healing of skin wound: A systematic review*. *Iranian Journal Medical Sciences*. 44(1):1–9.
- Hou Q, et al. 2014. *The four-herb Chinese medicine ANBP enhances wound healing and inhibits scar formation via bidirectional regulation of transformation growth factor pathway*. *PLoS One*. 9 (1).
- Hou Q, et al. 2015. *Effects of the Four-Herb Compound ANBP on Wound Healing Promotion in Diabetic Mice*. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 28:1–8.
- International Diabetes Federation. 2019. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition*. (online). [Accessed on: 1 October 2020]. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/>.
- Jeyaseelan EC, et al. 2012. *Antibacterial activity of sequentially extracted organic solvent extracts of fruits, flowers and leaves of Lawsonia inermis L* *Asian Pac Journal Trop Biomed*. 2(10):798–802.
- Khairani. 2019. *World Diabetes Day 2018*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI. 1–8 p.
- Kumari J, Sangeetha M, dan Ali 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*. (3):490–6.
- Lai JC, et al. 2016. *Treatment for diabetic ulcer wounds using a fern tannin optimized hydrogel formulation with antibacterial and antioxidative properties*. *Journal of Ethnopharmacology*. 189:277–89.
- Lallo, S. et al. 2020. *Aktivitas Anti Inflamasi dan Penyembuhan Luka dari Ekstrak Kulit Batang Murbei (Morus alba L.)*, *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*. 6(1), pp. 26–36.
- Marchianti ACN, et al. 2020. *Gel formulations of Merremia mammosa (Lour.) accelerated wound healing of the wound in diabetic rats*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 1-8 p.
- Mensaah A, et al. 2014. *Anti-inflammatory and antioxidant activities of Commelina diffusa (Commelinaceae) Abraham*. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2(10):1159-1165.
- Muhammad AA, et al. 2016. *Evaluation of wound healing properties of bioactive aqueous fraction from Moringa oleifera Lam on experimentally induced diabetic animal model*. *Drug Des Devel Ther Journal*. 10(12):15–30.
- Münter C, et al. 2012. *Diabetic foot ulcers– prevention and treatment*. Minneapolis: Coloplast Corp.

- Naji S, et al. 2017. *The Extract of Lycium depressum Stocks Enhances Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. International Journal of Lower Extremity Wounds.* 16(2):85–93.
- Rodero MP, dan Khosrotehrani K. 2010. *Skin wound healing modulation by macrophages. International Journal Clinical Exp Pathol.* 3(7): 643–53.
- Soares R, et al. 2020. *Development of a chitosan hydrogel containing flavonoids extracted from Passiflora edulis leaves and the evaluation of its antioxidant and wound healing properties for the treatment of skin lesions in diabetic mice. J Biomed Mater Res.* 108(A):654–662.
- Tuhin RH, et al. 2017. *Wound healing effect of Euphorbia hirta linn. (Euphorbiaceae) in alloxan induced diabetic rats. BMC Complement Alternative Medicine.* 17(423):1–14.
- Walean, M. et al. 2020. *Phytochemical screening and biological activities of pakoba (Syzygium luzonense) stem bark ethanol extract. Biodiversitas.* 21(6), pp. 2377–2382.
- Whittam AJ, et al. 2016. *Challenges and Opportunities in Drug Delivery for Wound Healing. Adv Wound Care.* 5:79–88.

Lampiran

Tabel 1. Ringkasan hasil penelitian (Data Ekstraksi)

No	Penulis dan Tahun	Negara	Nama Tumbuhan	Sampel dan Jumlahnya	Treatment	Outcome
1	Hou et al., 2015	Cina	<i>Agrimonia pilosa</i> (Agrimonia), <i>Nelumbo nucifera</i> (Seroja), <i>Boswellia carteri</i> (Kemenyan), dan <i>Pollen typhae</i> (Pu Huang)	40 ekor mencit dewasa, jantan C57BL/6 (berumur 4-6 minggu)	Serbuk tanaman ANBP ditaburkan setiap hari ke luka tikus diabetes yang diinduksi STZ (streptozotocin) selama 21 hari, kecuali kelompok kontrol.	Hasil analisis histologi menunjukkan proses granulasi jaringan di hari ke 7. Preparat dengan pewarnaan Masson, menunjukkan peningkatan produksi kolagen pada preparat sampel hari ke 7. ANBP secara signifikan dapat meningkatkan penyembuhan ulkus diabetikum pada hari ke 14 lebih cepat dari kontrol.
2	Naji et al., 2017	Iran	<i>Lycium depressum</i> (Goji)	30 ekor tikus wistar, Jantan (Berumur 7 minggu)	Tikus diabetes yang diinduksi STZ, formulasi uji diaplikasikan selama 10 hari mulai dari hari melukai. Sifat penyembuhan ulkus diabetikum dievaluasi dengan persentase kontraksi luka dan waktu penutupan luka. Formula obat untuk perlakuan terdiri dari Eucerin (30%) dan Vaseline (70%) 1: 2 dan 4 gram ekstrak daun <i>Lycium depressum</i> . Jaringan sampel bagian sekitar luka yang diambil pada hari ke 7, 14, dan 21, kemudian dianalisis.	Ekstrak daun <i>Lycium depressum</i> yang diaplikasikan pada ulkus diabetikum mampu untuk mempercepat proses penyembuhan ulkus diabetikum dibanding dengan kontrol. Hewan yang diberi ekstrak menunjukkan peningkatan yang signifikan pada tingkat <i>superoxide dismutase</i> (SOD) dibandingkan dengan kelompok lain, menunjukkan efek antioksidan dari ekstrak pada semua konsentrasi. Efek antioksidan dari ekstrak memberikan respon untuk stimulasi enzim antioksidan.
3.	Galehdari et al., 2016	Iran	<i>Adiantum capillus-veneris</i> (Paku suplir), <i>Commiphora molmol</i> (Mur), <i>Aloe vera</i> (Lidah Buaya), dan henna (pacar kuku)	48 ekor tikus wistar, jantan (Berumur 7 minggu)	Bentuk serbuk kering dari <i>Aloe vera</i> , Paku suplir dan pacar kuku di campur dengan vaseline dan vaseline saja untuk kontrol. <i>Treatment</i> secara topikal pada permukaan ulkus diabetikum tikus kelompok DM dan non-DM.	Data menunjukkan perbedaan signifikan ($p < 0.05$) dari ekspresi gen MMP3, IL6, TNF α dan Tgfb1 antara gen kelompok DM dengan tikus kelompok non-DM pada hari ke 14 dan 21. Perlakuan dengan formula herbal menunjukkan meningkatkan ekspresi MMP3 pada tikus DM dibanding dengan tikus non-DM. Pengaplikasian herbal dari campuran ekstrak <i>Adiantum capillus-veneris</i> , <i>Commiphora molmol</i> , <i>Aloe vera</i> , pada ulkus diabetikum sangat efektif dalam mempercepat proses penutupan ulkus diabetikum.

4.	Tuhin et al., 2017	Bangladesh	<i>Euphorbia hirta</i> linn. (Patikan Kerbau)	60 ekor tikus Albino, betina (Berumur 7 minggu)	Perlakuan secara sistemik 100, 200 dan 400 mg/kg perhari dan pengobatan topikal dengan ekstrak dalam bentuk bubuk dan salep 5% dan 10% 50 mg/kg perhari dan standar menggunakan salep <i>povidone iodine</i> 5% 50 mg/kg perhari. Induksi hingga 16 hari.	Kandungan <i>Euphorbia hirta</i> Linn. dapat menyembuhkan ulkus diabetikum pada tikus diabetes pada hari ke 16 dibandingkan kontrol sebesar 6,12%. Dosis yang lebih tinggi meningkatkan kontraksi ulkus diabetikum menjadi lebih baik dari pada kelompok yang diobati dengan <i>povidone iodine</i> . <i>Euphorbia hirta</i> dosis 400 mg/kg secara histopatologi menunjukkan struktur kulit dengan epitelisasi yang normal.
5	Kumari et al., 2018	Indonesia	<i>Psidium guajava</i> Linn (Daun Jambu Biji)	30 ekor tikus wistar, jantan (Berumur 7 – 8 minggu)	Ekstraksi 200 gr daun jambu biji (<i>Psidium guajava</i> Linn) dengan metode maserasi dan <i>freezing drying</i> . Dibikin sediaan gel konsentrasi 5% dan 10 %. Hewan uji berupa tikus jantan albino galur Wistar diinduksi Alloxan monohydrate. Pemberian luka pada bagian dorsal. Formula herbal diaplikasikan selama 12 hari.	Pemeriksaan histopatologi menunjukan bahwa regenerasi jaringan relatif lebih besar pada kelompok 10% dibandingkan dengan kelompok perlakuan 5%, kontrol dan standar. Konsentrasi 10 % jaringan tikus yang diberi gel menunjukkan efek penyembuhan ulkus diabetikum yang baik, hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya asam galat.
6.	Dwita et al., 2019	Indonesia	<i>Epiphyllum oxypetalum</i> (DC.) Haw. (Daun Wijaya Kusuma)	40 ekor mencit jantan (berat 20-30 gram) umur 12 minggu.	Mencit diinduksi menggunakan STZ (empat kelompok: K1- tikus diabetes dilukai dan pengobatan ekstrak 10%, K2- tikus diabetes dilukai dan pengobatan ekstrak 20%, K3-tikus diabetes dilukai diobati bahan dasar salep, K-4 tikus tidak diabetes dilukai dan diobati bahan dasar salep) secara topikal selama 14 hari.	Pengamatan penutupan ulkus diabetikum pada hari ke empat belas terlihat kelompok perlakuan dengan ekstrak daun wijaya berbeda dengan kelompok DM tanpa pengobatan. Pada hari ketujuh kelompok perlakuan ekstrak 20% memperlihatkan jumlah sel makrofag menurun hampir sama dengan kelompok non-DM tanpa perlakuan ekstrak, jika dibandingkan dengan kelompok diabetes tanpa perlakuan ekstrak sangat berbeda signifikan. Pada tahap awal proliferasi hari ke 7 sampai ke 10 jumlah sel fibroblas meningkat pada kelompok perlakuan ekstrak dan non-DM, jika dibandingkan dengan kelompok DM tanpa perlakuan ekstrak.
7.	Lai et al., 2016	Malaysia	<i>Blechnum orientale</i> Linn. (Tumbuhan Paku)	60 ekor tikus wistar, jantan (Berumur 7 – 8 minggu)	Ekstraksi daun <i>Blechnum orientale</i> Linn. Tikus diinduksi luka berupa sayatan lingkaran epidermis diameter 1 cm. Ekstraksi diaplikasikan kepada tikus diabetes selama 12 hari dan 14 hari.	Fraksi air daun <i>Blechnum orientale</i> mengandung senyawa tannin yang mempengaruhi proses penyembuhan ulkus diabetikum pada hari ke-12. Berdasarkan uji histopatologi juga menunjukkan bahwa ulkus diabetikum yang diobati dengan daun paku dapat mempercepat proses kesembuhan ulkus diabetikum dan juga dapat

						sebagai bakteriostatik.
8.	Hashemnia et al., 2019	Iran	<i>Pimpinella anisum</i> (Adas manis)	40 ekor tikus wistar, jantan (Berumur 7 – 8 minggu)	Perlakuan tikus DM dan ulkus diabetikum pada bagian dorsal. Tikus secara acak dibagi menjadi empat kelompok perlakuan: krim basal 1 ml; tetrasiklin (3%); <i>Pimpinella anisum</i> 10% selama 14 hari; dan kelompok kontrol. Pada hari ke tujuh, 14 dan 21 pasca cedera, lima hewan dari setiap kelompok dikorbankan.	Pada hari ke-21 penutupan ulkus diabetikum secara signifikan lebih cepat dengan perlakuan <i>Pimpinella anisum</i> dari kontrol, krim basal, tetrasiklin. ulkus diabetikum hampir tertutup atau mengalami peningkatan yang sangat banyak antara 98-100% pada perlakuan ekstrak. ulkus diabetikum dengan perlakuan ekstrak secara signifikan memiliki jumlah pembuluh darah yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol dan juga memiliki jumlah fibrosit yang lebih tinggi.
9.	Azevedo et al., 2018	Brazil	<i>Moringa oleifera</i> (Daun Kelor)	24 ekor tikus wistar, jantan (Berumur 7 – 8 minggu)	Tikus dialokasikan menjadi 4 kelompok dengan 6 ekor ditiap kelompok dan perlakuan berbeda. Tikus diinduksi dengan STZ. Diberikan perlakuan luka pada tikus DM dan perlakuan secara oral dan topikal terhadap luka.	Ekstrak <i>Moringa oleifera</i> terbukti dapat memperkecil area ulkus diabetikum pada hari ke dua, lima dan sampai hari ke-10 dibandingkan dengan kontrol. Menurunkan kadar gula darah antara tikus kontrol dengan perlakuan. Tikus diabetes yang diobati dengan larutan saline memiliki ekspresi TNF- α , IL-1 β dan IL-6 lebih tinggi dibandingkan pada tikus yang menerima ekstrak <i>Moringa oleifera</i> . Skor histopatologi tikus diabetes yang diobati dengan ekstrak <i>Moringa oleifera</i> ($198 \pm 13,7$) secara signifikan lebih tinggi daripada pengobatan dengan larutan saline ($145 \pm 10,5$).
10.	Marchianti et al., 2020	Indonesia	<i>Merremia mammosa</i> (Lour.) (Bidara Upas)	50 ekor tikus wistar, jantan (Berumur 7 – 8 minggu)	Perlakuan pada tikus jantan galur Wistar (200-250 gram) yang diinduksi STZ dengan ulkus diabetikum didorsal luas 2x2 cm. Kelompok perlakuan dari 50 tikus dialokasikan menjadi 5 kelompok (10 ekor). Kontrol positif- <i>Neomycin Sulfate</i> 0.5% dan ekstrak Placenta 10%, Kontrol negatif - aquades, Kelompok 1,2,3- 10% bidara upas dan 1,5 % agen gel seperti HPMC, Carbopol, CMC Na diaplikasikan 25 hari.	Fraksi air <i>Merremia mammosa</i> (Lour.) mengandung flavonoid, memiliki efek sebagai antibakteri, antidiabetik, antiinflamasi, mengaktivasi makrofag untuk sekresi faktor pertumbuhan seperti <i>Platelet-derived growth factor</i> (PDGF), TGF- β , dan FGF. <i>Merremia mammosa</i> (Lour) dapat mempercepat proliferasi sel setelah fase inflamasi dengan mestimulasi migrasi sel, dan sintesis kolagen.