

PENCARIAN OBAT BERBASIS BAHAN ALAM DALAM PENANGANAN ULKUS DIABETIKUM

Arida Safira, Sriwidodo

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km 21 Jatinangor
45363 Telp. / Fax. (022) 779 6200
e-mail: aridasafiraa@gmail.com

Diserahkan 27/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi serius dari penyakit diabetes. Prevalensi ulkus diabetikum di dunia sebesar 6,3%. Pasien dengan ulkus diabetikum menghabiskan biaya 4 kali lebih besar jika dibandingkan dengan pasien yang hanya menderita diabetes tanpa komplikasi ulkus. Dengan demikian perlu dilakukan pencarian alternatif pengobatan baru dengan harapan biaya yang dihabiskan lebih kecil, salah satunya adalah penggunaan obat tradisional atau biasa disebut herbal. Banyak penelitian yang telah dilakukan terhadap berbagai macam jenis herbal untuk penyembuhan ulkus, seperti aloe vera, madu, minyak zaitun, Astragali Radix dan Rehmanniae Radix, kiwi, *Annona squamosa*, dan kitosan. Artikel ini bertujuan untuk memberikan perkembangan terkini terkait obat herbal yang telah digunakan dalam penyembuhan ulkus diabetikum.

Kata kunci: Diabetes, Ulkus Diabetikum, Herbal

ABSTRACT

Diabetic ulcer is a serious complication of diabetes. The prevalence of diabetic ulcers in the world is 6.3%. Patients with diabetic ulcers cost 4 times more than patients who only suffer from diabetes without ulcer complications. Thus it is necessary to search for new treatment alternatives in the hope that costs are spent smaller, such as herbs. Many studies have been conducted on various types of herbs for ulcer healing, such as aloe vera, honey, olive oil, Astragali Radix and Rehmanniae Radix, kiwi, Annona squamosa, and chitosan. This article aims to provide the latest developments regarding herbal medicines that have been used to cure diabetic ulcers.

Keywords: Diabetes, Diabetic Ulcers, Herbs

Pendahuluan

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi serius dari penyakit diabetes yang diakibatkan oleh neuropati perifer, penyakit arteri perifer, dan immunosupresan (Aumiller and Dollahite, 2015). Pengobatan ulkus

diabetikum selama ini dilakukan dengan cara dilakukannya *debridement* dan perawatan luka (Del Core *et al.*, 2018). *Debridement* melibatkan penghilangan jaringan yang mati, rusak, atau jaringan yang terinfeksi, yang dapat meningkatkan potensi penyembuhan dari sisa

jaringan yang sehat (Kavitha, 2014). Proses penyembuhan luka adalah suatu proses yang kompleks terdiri dari 3 fase, yaitu: Fase Inflamasi yang dibagi menjadi *early inflammation* (fase haemostasis), dan *late inflammation* yang terjadi sejak hari ke 0 sampai hari ke 5 pasca terluka. Fase Proliferasi, yang meliputi tiga proses utama yakni: Neoangiogenesis, pembentukan fibroblast dan re-epitelisasi, terjadi dari hari ke-3 sampai hari ke-21 pasca terluka (Primadina, Basori dan Perdanakusuma, 2019). Fase proliferasi ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraselular (Velnar, Bailey and Smrkolj, 2009). Fase Pematangan terjadi mulai hari ke-21 sampai 1 tahun pasca luka yang bertujuan untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural jaringan baru pengisi luka, pertumbuhan epitel dan pembentukan jaringan parut (Primadina, Basori dan Perdanakusuma, 2019).

Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan dengan menggunakan studi meta-analisis menunjukkan bahwa prevalensi ulkus diabetikum di dunia sebesar 6,3%. Amerika Utara menunjukkan prevalensi sebesar 13%, Oceania sebesar 3%, Afrika sebesar 7,2% dimana lebih besar jika dibandingkan dengan Asia yang menunjukkan prevalensi sebesar 5,5%, Eropa menunjukkan prevalensi sebesar 1,5%, Belgia sebesar 16,6% diikuti oleh Kanada sebesar 14,8%, USA sebesar 13%, dan India sebesar 11,6% (Raghav *et al.*, 2018).

Di Amerika Serikat sebanyak 15% pasien yang menderita diabetes mengalami ulkus diabetikum dan sebanyak 80.000 pasien

melakukan amputasi per tahunnya (Aumiller dan Dollahite, 2015). Pada tahun 2017, beban ekonomi yang harus ditanggung oleh pasien untuk setiap penyembuhan ulkus diabetikum di India sebesar US\$1960. Pada penelitian sebelumnya yang telah dipublikasikan menunjukkan bahwa pasien dengan ulkus diabetikum menghabiskan biaya 4 kali lebih besar jika dibandingkan dengan pasien yang hanya menderita diabetes tanpa komplikasi ulkus (Ghosh and Valia, 2017). Dapat disimpulkan bahwa ulkus diabetikum tidak hanya dapat menurunkan kualitas hidup, tetapi juga menghabiskan biaya yang besar untuk pengobatan, sehingga perlu dilakukan pencarian alternatif pengobatan baru dengan harapan biaya yang dihabiskan lebih kecil dibandingkan dengan biaya pengobatan sebelumnya. Pengobatan alternatif yang dapat digunakan salah satunya adalah obat tradisional atau biasa disebut herbal.

Herbal merupakan salah satu pengobatan alternatif yang banyak digunakan sekarang karena biaya pengobatan dengan menggunakan obat herbal jauh lebih murah jika dibandingkan dengan penggunaan obat sintesis. Banyak penelitian yang telah dilakukan terhadap berbagai macam jenis herbal untuk penyembuhan ulkus. Aloe vera merupakan salah satu jenis obat herbal yang telah dilakukan penelitiannya dalam penyembuhan ulkus karena sifat dan senyawa yang dikandung aloe vera seperti mukopolisakarida, asam amino, seng, dan air yang dapat mempertahankan kelembapan dan integritas dari kulit sehingga mencegah terbentuknya ulkus di kulit (Hekmatpou *et al.*, 2019). Selain itu kandungan beta-sitosterol dari aloe vera memiliki aktivitas angiogenesis

yang merupakan proses penting dalam penyembuhan ulkus (Avijgan *et al.*, 2016).

Madu juga dapat digunakan untuk menyembuhkan ulkus karena memiliki aktivitas hiperosmolar dan memiliki suatu enzim, yaitu glukosa oksidase yang dapat meningkatkan jumlah dari hidrogen peroksida yang berfungsi untuk membunuh bakteri (Delshad, Tavakkoli-Kakhki dan Motavasselian, 2016). Selain aloe vera dan madu, minyak zaitun juga dapat digunakan dalam penyembuhan ulkus. Trigliserida dan asam oleat tunggal tak jenuh yang

terdapat dalam minyak zaitun berperan penting dalam fungsinya sebagai antiinflamasi yang dapat mempercepat proses penyembuhan ulkus (Nasiri *et al.*, 2015).

Metode

Review dilakukan menggunakan studi penelusuran publikasi penelitian yang telah dilakukan pada tahun 2008-2019 yang memiliki keterkaitan

dengan penyembuhan luka berbasis herbal dan membandingkan keefektifan obat berbasis herbal yang digunakan dalam pengobatan ulkus diabetikum dalam jurnal yang satu dengan yang lainnya.

Hasil

Penulis	Tanaman yang digunakan	Sampel yang digunakan	Metode	Hasil
(Sargowo <i>et al.</i> , 2015)	Aloe vera	Tikus yang dibagi ke dalam 5 kelompok dengan diameter ulkus 2,5 cm.	Semua subgroup dilukai dan di observasi area luka tersebut. Diukur diameter luka pada hari ke 0 dan hari ke 14.	Nilai <i>mean</i> dari kontrol negatif sebesar $1,10 \pm 0,14$, kontrol positif sebesar $1,19 \pm 0,08$, aloe gel dosis 30 mg sebesar $0,32 \pm 0,01$, aloe gel dosis 60 mg sebesar $0,27 \pm 0,02$, dan aloe gel dosis 120 mg sebesar $0,41 \pm 0,02$ dalam waktu 14 hari.
(Sari <i>et al.</i> , 2018)	Aloe vera	12 tikus yang dibagi menjadi 3 kelompok dan diinduksi diabetes dengan diameter ulkus sebesar 1 cm.	Kelompok 1 digunakan sebagai kelompok kontrol. Kelompok 2 diberikan aloe vera gel. Kelompok 3 diberikan minyak <i>Nigella sativa</i> . Lalu setiap kelompok diberikan <i>transparent film dressing</i> . Pengujian dilakukan selama 7 hari.	Diameter ulkus pada hari ke-7 untuk kelompok kontrol adalah sebesar $0,53 \pm 0,06$, kelompok yang diberikan aloe vera sebesar $0,24 \pm 0,194$, dan kelompok yang diberikan minyak <i>Nigella sativa</i> sebesar $0,58 \pm 0,07$.
(Daburkar <i>et al.</i> , 2014)	Aloe vera	5 kelompok tikus yang terdiri dari dengan ukuran ulkus 2×5 mm.	Pengujian dilakukan selama 9 hari. Pada hari ke 3, 6, dan 9 dilakukan pengukuran gula darah puasa dan penyusutan dari luka akibat ulkus diabetikum.	Ukuran luka secara bertahap berkurang pada tikus diabetes yang diobati dengan ekstrak etanol A. vera gel ($P < 0,01$) dan pemberian topikal dari A. vera gel ($P < 0,01$) selama 9 hari pemberian.
(Lau <i>et al.</i> , 2012)	Astragali Radix dan Rehmanniae Radix	Tikus yang diinduksi diabetes dengan ukuran ulkus 2×5 mm.	Tikus yang telah memenuhi kriteria diberikan formula NF3, Astragali	Pada dosis klinis (0,98 g/kg), NF3 dapat mengecilkan ukuran dari ulkus dari $21,1 \pm$

(Ko <i>et al.</i> , 2014)	Astragali Radix dan Rehmanniae Radix	16 pasien yang menderita diabetes tipe 1 maupun 2 dengan ulkus diabetikum ringan.	Radix dan Rehmanniae Radix selama 7 hari. Pada hari ke 8 diukur berat badan, kadar glukosa plasma, dan area luka pada tikus. Kelompok uji diberikan placebo atau NF3 (Astragali Radix dan Rehmanniae Radix) sebanyak dua kali sehari selama 6 bulan.	5,4 mm ² pada hari ke-0 menjadi 6,1 ± 3,6 mm ² pada hari ke-8, sehingga dapat disimpulkan persentase pengecilan ukuran ulkus sebesar 70,8%. Persentase dari mengecilnya area ulkus sebesar 3,55% untuk NF3 dan 1,52% untuk placebo dalam waktu penggunaan 6 bulan. NF3 juga terbukti dapat mengurangi jumlah TNF- α .
(Kamaratos <i>et al.</i> , 2014)	Madu	63 pasien yang menderita diabetes tipe 2 dengan ulkus diabetikum <i>grade</i> 1 atau 2.	Pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 diberikan madu sebagai <i>dressing</i> dan kelompok 2 diberikan <i>dressing</i> konvensional. Pemberian selama 16 minggu.	Nilai <i>mean</i> dari waktu penyembuhan kelompok 1 sebesar 31 ± 4 hari, sedangkan kelompok 2 sebesar 43 ± 3 hari. Pada kelompok 1 sebanyak 78,13% ulkus menjadi steril pada minggu pertama, sedangkan kelompok 2 sebanyak 35,5%. Persentase ulkus yang sembuh setelah diberikan madu sebagai <i>dressing</i> sebesar 97%, sedangkan <i>dressing</i> konvensional sebesar 90% dalam waktu pemberian 16 minggu.
(Delshad, Tavakkoli-Kakhki and Motavasseli, 2016)	Madu	Wanita 70 tahun memiliki riwayat diabetes dan memiliki ulkus yang dikategorikan <i>grade</i> 2.	Ulkus dibersihkan menggunakan larutan normal saline kemudian diberikan madu sebagai <i>dressing</i> sebanyak sehari dua kali. Diberikan selama 4 minggu. Pada minggu ke 4 dikombinasikan dengan minyak zaitun dengan rasio 1:1.	Ulkus diabetikum sembuh dalam waktu 40 hari.
(Jan <i>et al.</i> , 2012)	Madu	100 pasien yang mengalami ulkus diabetikum dengan <i>grade</i> I, II, III dan IV sebesar 24%, 27%, 16%, dan 33%.	Pasien dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok A diberikan pyodine <i>dressing</i> dan kelompok B diberikan madu sebagai <i>dressing</i> selama 10 minggu.	Persentase penyembuhan pada kelompok A yang diberikan pyodine sebesar 66%, sedangkan pada kelompok B yang diberikan madu sebagai <i>dressing</i> sebesar 72% dalam waktu pemberian 10 minggu. Persentase amputasi pada kelompok A sebesar 34% dan kelompok B sebesar 28%. Tingkat gula darah rata-rata pada kelompok
(Karimi <i>et</i>	Minyak Zaitun	45 pasien penderita ulkus diabetikum	Pasien dibagi menjadi 3 kelompok.	

al., 2019)		grade 1 atau 2.	Kelompok 1 diberikan dressing berupa madu tiap harinya selama 1 bulan. Kelompok 2 diberikan minyak zaitun sebanyak 4 ml tiap harinya selama 1 bulan. Kelompok kontrol diberikan dressing biasa.	minyak zaitun sebelum dan sesudah intervensi adalah masing-masing 156,5 dan 147,9 mg / dL ($p > 0,05$). Tingkat luka rata-rata pada pasien sebelum dan sesudah intervensi adalah 63,5 dan 82,5, masing-masing ($p < 0,0001$); skor rata-rata jaringan di sekitar luka adalah 57,0 dan 83,0, masing-masing ($p < 0,0001$); skor rata-rata drainase luka adalah 69,0 dan 89,0 masing-masing ($p < 0,0001$); dan skor rata-rata penyembuhan luka adalah 253,0 dan 330,5, masing-masing ($p < 0,0001$). Peningkatan skor rata-rata pada pasien setelah intervensi menunjukkan penyembuhan luka yang lebih baik.
(Nasiri et al., 2015)	Minyak Zaitun	34 pasien penderita ulkus diabetikum grade 1 atau 2.	Pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 diberikan minyak zaitun sebagai <i>dressing</i> sehari sekali selama satu bulan dan diberikan pengobatan rutin seperti biasanya, sedangkan kelompok 2 sebagai kontrol hanya diberikan pengobatan rutin seperti biasanya.	Minyak zaitun secara signifikan mengurangi area luka ($p = 0,01$) apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada minggu ke-4, pasien yang diberikan minyak zaitun sebagai <i>dressing</i> sebanyak 73,3% telah sembuh dari ulkus diabetikum, sedangkan pada kelompok kontrol 13,3% telah sembuh dari ulkus diabetikum.
(Mohajeri, Safaee dan Sanei, 2014)	Kiwi	37 pasien (17 pasien dalam kelompok uji dan 20 pasien dalam kelompok kontrol) dengan ulkus diabetikum.	Pasien dari kelompok kontrol hanya menerima perawatan standar. Pada kelompok uji, di samping perawatan standar, ulkus diberi ekstrak buah Kiwi murni dua kali sehari selama 21 hari.	Pengurangan rata-rata luas permukaan ulkus pada kelompok uji secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol (168.11 ± 22.31 vs. 88.80 ± 12.04 mm ² masing-masing, $P < 0.0001$). Jumlah jaringan kolagen dan granulasi secara signifikan lebih tinggi pada kelompok uji daripada kelompok kontrol (nilai $P < 0,0001$). Tingkat angiogenesis dan vaskularisasi yang jauh lebih tinggi ditemukan pada pasien yang diobati dengan buah Kiwi (nilai $P < 0,0001$).

(Mahboubi <i>et al.</i> , 2018)	Krim Herbal Mengandung Minyak Esensial <i>Oliveria decumbens</i> dan <i>Pelargonium graveolens</i>	Tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok.	Kelompok I: minyak esensial <i>O. decumbens</i> ; II: minyak esensial <i>P. graveolens</i> ; III: minyak esensial <i>O. decumbens</i> dan <i>P. graveolens</i> ; IV: Placebo; V: Normal Salin. Diberikan selama 13 hari.	Setelah 13 hari, rata-rata area ulkus (mm) berkurang dari 0,72 menjadi nol di Grup III, sementara pengurangan ini adalah 0,72-0,04 untuk Grup I dan 0,68 hingga 0,13 untuk Grup II. Di antara ketiganya kelompok di atas, efek penyembuhan luka Kelompok III secara signifikan lebih baik daripada yang lain dua kelompok ($p < 0,05$). Ulkus yang diberikan <i>A. squamosa</i> sembuh sepenuhnya pada hari ke 22 pada tikus diabetes sedangkan pada kelompok kontrol ulkus sembuh pada hari ke 28.
(Ponrasu dan Suguna, 2012)	<i>Annona squamosa</i>	Tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok.	Tikus kontrol tidak diobati (kelompok I dan III) dan tikus uji (kelompok II dan IV) diberikan ekstrak etanol <i>A. squamosa</i> 200 μ l (100 mg / kg BB) topikal satu kali sehari. Dioleskan sekali sehari, sampai luka sembuh total.	Ulkus yang diberikan <i>A. squamosa</i> sembuh sepenuhnya pada hari ke 22 pada tikus diabetes sedangkan pada kelompok kontrol ulkus sembuh pada hari ke 28.
(Escárcega-Galaz <i>et al.</i> , 2018)	Kitosan	8 pasien ulkus diabetikum <i>grade</i> 1 dan 2.	Pasien diberikan gel kitosan 2% disebar pada bagian ulkus menggunakan jarum suntik steril, dibiarkan selama 1 menit, dan sebuah film kitosan kemudian segera ditempatkan pada ulkus. Prosedur ini diulangi setiap 48 jam selama 3 bulan.	Pada akhir periode pengobatan selama 3 bulan, hanya satu pasien yang berhasil sembuh dari ulkus, dan pasien lainnya mengalami peningkatan yang signifikan pada penyembuhan ulkus. Tidak ada pasien yang memiliki komplikasi dengan prosedur yang dilakukan.

Diskusi

Aloe Vera

Dari penelitian yang dilakukan oleh (Sargowo *et al.*, 2015) terhadap 5 subgroup tikus yang terdiri dari tikus yang tidak menderita diabetes, tikus yang menderita diabetes tetapi tidak diberikan aloe gel secara oral, tikus yang menderita diabetes yang diberikan aloe gel secara oral dengan dosis 30, 60, dan 120 mg/hari selama 14 hari dengan diameter ulkus sebesar 2,5 cm membuktikan bahwa tidak hanya aloe vera dalam bentuk sediaan topikal saja yang dapat berguna sebagai herbal penyembuh luka pada ulkus diabetikum, tetapi aloe vera yang dikonsumsi secara oral pun dapat mempercepat penyembuhan luka dalam ulkus diabetikum. Aloe vera yang diberikan secara oral memberikan hasil yang positif dalam proses penyembuhan luka dengan dosis optimum pada 60-120 mg per hari. Telah dibuktikan pula oleh (Kahale dan Gaikwad, 2016) bahwa aloe vera alami memberikan hasil yang sepadan untuk penyembuhan luka pada ulkus diabetikum apabila dibandingkan dengan produk yang sudah beredar dan mengandung aloe vera.

Terdapat beberapa mekanisme dari aloe vera dalam proses penyembuhan ulkus diabetikum. Seperti yang telah disebutkan dalam penelitian yang dilakukan oleh (Daburkar *et al.*, 2014) terhadap 5 kelompok tikus yang terdiri dari kelompok kontrol, kelompok ulkus diabetikum yang tidak diberikan pengobatan, kelompok tikus yang diberikan ekstrak etanol aloe vera secara oral, kelompok tikus yang diberikan aloe vera gel secara topikal, dan kelompok tikus yang diberikan aloe vera secara oral maupun topikal

dengan ukuran ulkus 2×5 mm bahwa aloe vera dapat mempertahankan kelembapan dari luka, meningkatkan migrasi dari sel epitel, perkembangan dari kolagen yang lebih cepat, dan mengurangi inflamasi yang terjadi, (Daburkar *et al.*, 2014) juga menyebutkan bahwa mekanisme dari aloe vera tersebut didukung oleh kandungan dari aloe vera itu sendiri, yaitu saponin, naftokuinon, antrakuinon, sterol, dan triterpenoid.

Astragali Radix dan Rehmanniae Radix

NF3 merupakan formula herbal yang berasal dari China yang mengandung *Astragali Radix* dan *Rehmanniae Radix*. *Astragali Radix* merupakan herbal yang sudah dipakai oleh China selama ratusan tahun karena dapat berfungsi untuk pertumbuhan jaringan baru. *Astragali Radix* berasal dari akar kering tumbuhan *Astragalus membranaceus*. Sedangkan *Rehmanniae Radix* berasal dari akar tumbuhan *Rehmannia glutinosa* (State Pharmacopoeia Commission of P.R. China, 2010). Menurut (Lau *et al.*, 2012) formula NF3 terbukti dapat mengurangi ukuran ulkus dari $21,1 \pm 5,4$ mm² pada hari pertama pemberian NF3 hingga menjadi $6,1 \pm 3,6$ mm² pada hari ke 8, sehingga dapat disimpulkan terjadi pengurangan ukuran ulkus sebesar 70%. Mekanisme kerja dari *Astragali Radix* dan *Rehmanniae Radix* dalam proses penyembuhan ulkus diabetikum dengan cara menstimulasi proliferasi fibroblast dan mencegah terjadinya inflamasi (Lau *et al.*, 2012).

Selain itu, terdapat madu yang dapat digunakan sebagai *dressing* dalam penyembuhan ulkus diabetikum. (Delshad, Tavakkoli-Kakhki and Motavasselian, 2016) melakukan penelitian terhadap wanita 70 tahun yang memiliki riwayat diabetes dan sedang menjalani pengobatan dengan antidiabetes oral. Mengalami kecelakaan mobil sehingga menimbulkan ulkus yang dikategorikan *grade* 2 diberikan pengobatan terhadap ulkus dengan cara dibersihkan menggunakan larutan normal saline kemudian diberikan madu sebagai *dressing* sebanyak sehari dua kali, pengobatan tersebut diberikan selama 4 minggu. Pada minggu ke 4 dikombinasikan dengan minyak zaitun dengan rasio 1:1, didapatkan ulkus diabetikum sembuh dalam waktu 40 hari. Menurut (Delshad, Tavakkoli-Kakhki dan Motavasselian, 2016), mekanisme kerja madu timbul dari sifat hiperosmolar, yang menyebabkan gradien osmotik, dan kemudian aksi ganda di luka melalui 2 cara; pertama, menghilangkan bakteri dari kandungan air, mengakibatkan kematian bakteri; kedua, mengeluarkan cairan dari luka edematous dan meningkatkan sirkulasi luka. Di sisi lain, ada enzim penting, glukosa oksidase, yang meningkatkan jumlah hidrogen peroksida diperlukan untuk membunuh bakteri. Selain itu, bakteri mungkin tidak tahan karena ditunjukkan bahwa madu pada konsentrasi rendah dapat menghambat pertumbuhan berbagai mikroorganisme seperti bakteri. Selain itu, madu mengandung unsur-unsur yang penting, yang dapat meningkatkan proses penyembuhan luka (Delshad, Tavakkoli-Kakhki dan Motavasselian, 2016).

Minyak Zaitun

Penelitian (Nasiri *et al.*, 2015) juga telah mengungkapkan bahwa minyak zaitun dapat membantu penyembuhan ulkus diabetikum dengan cara meningkatkan aliran darah total jaringan dan mengurangi peradangan, sehingga menyebabkan penyembuhan ulkus. Minyak zaitun terdiri dari 98% trigliserida, termasuk asam oleat tak jenuh tunggal, yang sifat antiinflamasi terbukti penting untuk perawatan kulit. Selanjutnya, karena memiliki polifenol dalam konsentrasi tinggi, yang merupakan antioksidan alami, termasuk dalam minyak zaitun, penggunaannya mengurangi peradangan dan meningkatkan aliran darah, sehingga membantu penyembuhan luka (Nasiri *et al.*, 2015).

Kiwi

Kiwi juga mempunyai aktivitas dalam penyembuhan ulkus diabetikum. (Mohajeri, Safae and Sanei, 2014) melakukan penelitian tentang aktivitas kiwi dalam penanganan ulkus terhadap 17 pasien di kelompok uji dengan memberikan obat standard dan ekstrak buah kiwi murni selama 21 hari, kemudian ulkus diperiksa dan dievaluasi berdasarkan status makroskopis, mikroskopis dan mikrobiologis. Sebelum dan sesudah intervensi, biopsi diambil dari ulkus untuk melakukan studi mikrobiologis dan histologis. Didapatkan senyawa alami dalam buah Kiwi termasuk enzim pelarut protein (Actinidin) meningkatkan berbagai aspek proses penyembuhan luka. Berdasarkan manfaat dan aspek keamanan ini, dapat disimpulkan bahwa menggunakan buah Kiwi adalah cara yang sederhana, dapat diterapkan dan efektif untuk

pengobatan ulkus diabetikum (Mohajeri, Safaee dan Sanei, 2014).

Minyak Esensial Pelargonium graveolens dan Oliveria decumbens

Tanaman lainnya yang dapat digunakan untuk penyembuhan ulkus diabetikum adalah *P. graveolens* dan *O. decumbens*. (Mahboubi *et al.*, 2018) melakukan penelitian terhadap khasiat krim herbal yang mengandung minyak esensial *Pelargonium graveolens* dan *Oliveria decumbens* yang dievaluasi secara topikal untuk perawatan ulkus diabetikum pada tikus dan dibandingkan dengan dua formula herbal lainnya yang mengandung masing-masing minyak esensial saja, plasebo dan salin normal sebagai kelompok kontrol. Setelah anestesi tikus diabetes (n = 75) yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ), luka diabetes terlihat pada permukaan dorsal belakang. Perawatan dimulai pada hari 1 dan diulangi 3 kali sehari untuk tiga belas hari berturut-turut. Pada hari 1, 3, 5, 8 dan 13, ukuran luka ditentukan dan dinilai secara histologis dan didapatkan hasil pengurangan area ulkus, dari penelitian yang dilakukan terbukti bahwa kombinasi tersebut memiliki efek anti-ulcerogenik, sedikit lebih tinggi dari masing-masing krim mengandung masing-masing minyak esensial. Sehingga kombinasi dua minyak esensial dapat meningkatkan efek anti-ulcerogenik setelah beberapa saat (Mahboubi *et al.*, 2018).

Daun Annona squamosa

Obat tradisional dianggap sebagai pengobatan alternatif yang efektif dan aman untuk luka. Ditemukan bahwa daun *Annona*

squamosa digunakan sebagai obat tradisional untuk perawatan luka di berbagai belahan dunia (Chitra, M B and Ravi, 2009). Tingginya jumlah fenolik total *A. squamosa* bisa menjadi alasan untuk peningkatan efek penyembuhan luka akibat dari aktivitas dalam melawan radikal bebas (Kumar *et al.*, 2008). (Ponrasu and Suguna, 2012) melakukan penelitian terhadap 4 kelompok tikus dengan cara dibuat ulkus sebesar 2 cm² pada bagian belakang tikus. Tikus kontrol dibiarkan tidak diobati dan tikus uji diberikan 200 µl (100 mg / kg berat badan) ekstrak etanol *A. squamosa*. Dioleskan sekali sehari, sampai luka sembuh total. Jaringan luka yang terbentuk mulai sembuh pada hari ke 4, 8, 12 dan 16 pasca ulkus terbentuk. Didapatkan hasil tikus yang diberikan ekstrak etanol *A. squamosa* sembuh dalam 22 hari. Administrasi topikal ekstrak etanol *A. squamosa* berperan dalam berbagai tahap penyembuhan luka seperti fibroplasia, sintesis kolagen, kontraksi luka dan epitelisasi (Ponrasu dan Suguna, 2012).

Kitosan

Selain tanaman, terdapat polimer alami yang dapat digunakan untuk penyembuhan ulkus diabetikum, salah satu contohnya adalah kitosan. Kitosan adalah polimer pati alami yang berasal dari cangkang krustasea. (Escárcega-Galaz *et al.*, 2018) melakukan penelitian terhadap 8 pasien diabetes dengan ulkus *grade* 1 dan 2 dengan diberikan beberapa tahapan pengobatan, pertama jaringan yang terluka dicuci dengan larutan salin fisiologis sebesar 0,9% dan dikeringkan dengan kasa steril. Selanjutnya, diberikan gel kitosan 2% disebarkan pada bagian ulkus menggunakan

jarum suntik steril, dibiarkan selama 1 menit, dan sebuah film kitosan kemudian segera ditempatkan pada ulkus. Prosedur ini diulangi setiap 48 jam selama durasi pengujian. Pengujian berlangsung selama 3 bulan. Didapatkan hasil 1 pasien sembuh dari ulkus dan pasien lainnya mengalami peningkatan yang signifikan dalam penyembuhan ulkus. Kitosan bekerja dengan cara menciptakan muatan positif yang berinteraksi dengan molekul bermuatan negatif seperti bakteri gram positif, sel darah, protein dan lipid (Lee *et al.*, 2009). Kitosan juga memiliki efek pada penyembuhan luka dengan mengaktifkan sel imun melalui produksi sitokinnya, migrasi sel, dan merangsang sintesis kolagen tipe IV (Stephen-haynes, Gibson dan Greenwood, 2014).

Kesimpulan

Herbal merupakan pengobatan alternatif yang berpotensi dalam penyembuhan ulkus diabetikum. Setiap herbal yang digunakan untuk penyembuhan ulkus memiliki mekanisme dan waktu penyembuhannya masing-masing. Dari studi literatur yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa penggunaan madu sebagai *dressing* memiliki potensi lebih menjajikan disbanding yang lain karena menunjukkan waktu penyembuhan tercepat. Pada pasien ulkus diabetikum *grade* 2, madu yang digunakan sebagai *dressing* dapat menyembuhkan ulkus dalam waktu 40 hari.

Daftar Pustaka

- Aumiller, W. D. and Dollahite, H. A. (2015) 'Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers', *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 28(5), pp. 28–34.
- Avijgan, Majid *et al.* (2016) 'An Innovation for Retarded Healing Process of a Chronic Ulcer by Aloe Vera Gel Treatment', *Journal of Natural Remedies*, 16(2), p. 45.
- Chitra, S., M B, P. and Ravi, K. (2009) 'Antibacterial and Wound Healing Activity of the Leaves of *Annona squamosa* Linn. (Annonaceae).', *Research J. Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(1), pp. 44–50.
- Del Core, M. A. *et al.* (2018) 'The Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers and Diabetic Foot Infections', *Foot & Ankle Orthopaedics*, 3(3), pp. 1–11.
- Daburkar, M. *et al.* (2014) 'An in vivo and in vitro investigation of the effect of Aloe vera gel ethanolic extract using animal model with diabetic foot ulcer', *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 6(3), p. 205.
- Delshad, E., Tavakkoli-Kakhki, M. and Motavasselian, M. (2016) 'Successful Repair of Diabetic Foot Ulcer with Honey-Based Treatment: A Case Report', *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(3).
- Escárcega-Galaz, A. A. *et al.* (2018) 'Chitosan treatment for skin ulcers associated with diabetes', *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(1), pp. 130–135.
- Ghosh, P. and Valia, R. (2017) 'Burden of Diabetic Foot Ulcers in India: Evidence Landscape from Published Literature', *Value in Health*, 20(9), p. A485.
- Hekmatpou, D. *et al.* (2019) 'The effect of aloe vera clinical trials on prevention and healing of skin wound: A systematic review', *Iranian Journal of Medical Sciences*, 44(1), pp. 1–9.
- Jan, W. A. *et al.* (2012) 'Comparison of conventional pyodine dressing with honey dressing for the treatment of diabetic foot ulcers', *Journal of Postgraduate Medical Institute*, 26(4), pp. 402–407.
- Kahale, V. and Gaikwad, N. J. (2016) 'Effect of Extracted Aloe Vera in Comparison with Marketed Preparation on Alloxan

- Induced Diabetic Foot Ulcers Produced Behavioural Dysfunctions by Using Rodents.', *International Journal of Advanced Research*, 4(2), pp. 1499–1508.
- Kamaratos, A. V. *et al.* (2014) 'Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers', *International Wound Journal*, 11(3), pp. 259–263.
- Karimi, Z. *et al.* (2019) 'Impact of olive oil and honey on healing of diabetic foot: a randomized controlled trial', *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 12, pp. 347–354.
- Kavitha, K. V. (2014) 'Choice of wound care in diabetic foot ulcer: A practical approach', *World Journal of Diabetes*, 5(4), p. 546.
- Ko, C. H. *et al.* (2014) 'Healing effect of a two-herb recipe on foot ulcers in Chinese patients with diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled study', *Journal of Diabetes*, 6(4), pp. 323–334.
- Kumar, M. S. *et al.* (2008) 'Triphala Promotes Healing of Infected Full-Thickness Dermal Wound', *Journal of Surgical Research*, 144(1), pp. 94–101.
- Lau, K. M. *et al.* (2012) 'Synergistic interaction between Astragali Radix and Rehmanniae Radix in a Chinese herbal formula to promote diabetic wound healing', *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier Ireland Ltd, 141(1), pp. 250–256.
- Lee, D. W. *et al.* (2009) 'Advances in Chitosan Material and its Hybrid Derivatives: A Review', *The Open Biomaterials Journal*, 1, pp. 10–20.
- Mahboubi, M. *et al.* (2018) 'The Wound Healing Effects of Herbal Cream Containing *Oliveria Decumbens* and *Pelargonium Graveolens* Essential Oils in Diabetic Foot Ulcer Model.', *World journal of plastic surgery*, 7(1), pp. 45–50.
- Mohajeri, G., Safaee, M. and Sanei, M. H. (2014) 'Effects of Topical Kiwifruit on Healing of Neuropathic Diabetic Foot Ulcer', *J Res Med Sci*, 19(6), pp. 520–524.
- Nasiri, M. *et al.* (2015) 'The effect of topical olive oil on the healing of foot ulcer in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized clinical trial study in Iran', *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 14(1), pp. 1–10.
- Ponrasu, T. and Suguna, L. (2012) 'Efficacy of *Annona squamosa* on wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats', *International Wound Journal*, 9(6), pp. 613–623.
- Primadina, N., Basori, A. and Perdanakusuma, D. S. (2019) 'Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler', *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), p. 31.
- Raghav, A. *et al.* (2018) 'Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always', *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 9(1), pp. 29–31.
- Sargowo, D. *et al.* (2015) 'Aloe Gel Enhances Angiogenesis in Healing of Diabetic Wound', *The Indonesian Biomedical Journal*, 3(3), p. 204.
- Sari, Y. *et al.* (2018) 'A comparative study of the effects of *nigella sativa* oil gel and aloe Vera gel on wound healing in diabetic rats', *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, pp. 1–6.
- State Pharmacopoeia Commission of P.R. China (2010) *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. Vol. 1. Chino Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House.
- Stephen-haynes, J., Gibson, E. and Greenwood, M. (2014) 'Chitosan: a natural solution for wound healing', *JCN*, 28(1), pp. 48–53.
- Velnar, T., Bailey, T. and Smrkolj, V. (2009) 'The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms', *Journal of International Medical Research*, 37(5), pp. 1528–1542.