

Potensi Ekstrak Etanol Buah Kelor (*Moringa oleifera L.*) sebagai Bahan Aktif Sediaan Gel terhadap Penyembuhan Luka Diabetes pada Tikus Putih Jantan

Sriyanti Sadsyam¹, Nurhikma Awaluddin², Suharniayanti³

 Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Megarezky¹²³

Email Korespondensi Author: sriyantisadsyam@gmail.com

 This is an open access article under the [CC BY 4.0](#) license.

Kata kunci:

 Formulasi
 Ekstrak Buah Kelor
 Gel
 Luka Diabetes

Abstrak

Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera L.*) memiliki senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, fenol, yang dapat menyembuhkan luka diabetes pada tikus putih Jantan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bahwa ekstrak etanol buah kelor (*Moringa oleifera L.*) dapat dijadikan sediaan gel yang stabil secara fisika dan kimia dan untuk mengetahui pada konsentrasi efektif ekstrak etanol buah kelor (*Moringa oleifera L.*) dapat menyembuhkan luka diabetes pada tikus putih Jantan. Metode penelitian ini dilakukan secara eksperimental laboratorium. Ekstrak buah kelor dimaserasi dengan pelarut etanol 96%, lalu hasil diekstraksi diambil 5%, 10% dan 15% untuk dibuat menjadi sediaan gel penyembuh luka diabetes dengan variasi konsentrasi F1 (5%), F2 (10%), dan F3 (15%). Selanjutnya dilakukan pengujian pada luka diabetes pada tikus putih jantan. Hasil formulasi sediaan gel ekstrak buah kelor (*Moringa oleifera L.*) menunjukkan stabil pada pengujian organoleptik, homogenitas, pH, viskositas, daya lekat dan daya sebar. Hasil uji terhadap luka diabetes menunjukkan bahwa F1 memiliki persentase penurunan diameter luka 100% pada hari ke-19, sedangkan untuk F2 dan F3 memiliki persentase penurunan diameter luka 100% pada hari ke-18 dan hari ke-17. Hasil analisis statistik *One Way ANOVA*, menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p<0,05$) persentase penurunan diameter luka diabetes pada tikus putih jantan dan konsentrasi efektif F3 (15%).

Keywords:

 Formulation
 Moringa Fruit Extract
 Gel
 Diabetic Wounds

Abstrack

Moringa fruit extract (Moringa oleifera L.) has alkaloid, flavonoid, tannin, and phenol compounds that can heal diabetic wounds in male white rats. This study aims to determine that moringa fruit ethanol extract (Moringa oleifera L.) can be used as a physically and chemically stable gel preparation and to determine the concentration of moringa fruit ethanol extract (Moringa oleifera L.) that is effective in healing diabetic wounds in male white rats. This research method was conducted experimentally in the laboratory. Moringa fruit extract was macerated using 96% ethanol solvent, then the extraction results were taken 5%, 10%, 15% to be used as a gel preparation as a diabetic wound healing gel with variations in concentration, namely F1 (5%), F2 (10%), and F3 (15%). Furthermore, testing was carried out on diabetic wounds in male white rats. The results of the formulation of moringa fruit extract gel preparation (Moringa oleifera L.) showed stable in organoleptical testing, homogeneity, pH, viscosity, adhesion and spreadability. The test results on diabetic wounds showed that F1 had a percentage decrease in wound diameter of 100% on day 19, while for F2 and F3 had a percentage decrease in wound diameter of 100% on day 18 and day 17. The results of One Way ANOVA statistical analysis, showed a significant difference ($p<0.05$) in the percentage of diabetic wound diameter reduction in male white rats and the effective concentration of F3 (15%).

Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang telah menjadi masalah Kesehatan di dunia. Berdasarkan perkiraan WHO, jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia akan meningkat hingga dua sampai tiga kali lipat pada tahun 2030 dari angka 8,4 juta mencapai 21,3 juta orang. Indonesia menempati urutan keempat terbanyak penderita DM di dunia yaitu 8,4 juta setelah India 31,7 juta, Cina 20,8 juta dan Amerika Serikat sebanyak 17,7 juta jiwa (Sun H et al., 2022). Setiap tahun lebih dari 1 juta orang penderita diabetes melitus kehilangan salah satu kakinya sebagai komplikasi diabetes melitus. Penyakit arteri perifer secara independen meningkatkan risiko ulkus yang tidak dapat

disembuhkan, infeksi dan amputasi. Salah satu keluhan yang terjadi pada pasien diabetes melitus adalah timbulnya luka yang sulit untuk disembuhkan. Luka diabetes disebabkan karena terjadinya infeksi sebagai akibat dari tingginya glukosa darah dalam tubuh, sehingga meningkatkan proliferasi bakteri, serta ditambah adanya defisiensi sistem imun yang menyebabkan masa inflamasi luka berlangsung lama (Primadani & Safitri., 2021). Pasien diabetes dapat mengalami luka diabetes. Diabetes menyebabkan beberapa perubahan patologis yang mengganggu hampir semua proses penyembuhan. Penyembuhan luka adalah proses kompleks yang berlangsung melalui fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Luka diabetes sering kali ditandai dengan peradangan berlebihan dan berkurangnya angiogenesis. Beberapa penelitian pada model diabetes dan manusia menunjukkan bahwa peradangan berkelanjutan adalah salah satu alasan utama gangguan penyembuhan luka diabetes (Dasari *et al.*, 2021).

Salah satu sumber yang dapat dijadikan sebagai obat adalah tanaman. Penggunaan bahan alam sebagai obat dinilai lebih aman dikarenakan bahan alam memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan bahan kimia. Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai anti diabetes dan penyembuhan luka yaitu tanaman Kelor (*Moringa oleifera* L.). Tanaman kelor (*Moringa oleifera* L.) disebut sebagai pohon kehidupan karena khasiatnya sebagai antioksidan, antimikroba, antidiabetes, antikanker dan masih banyak lagi (Al-Ghanayem *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Al-Ghanayem *et al.*, 2022) bahwa buah Kelor mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, dan fenol yang memiliki sifat antimikroba dan antioksidan sehingga meningkatkan aktivitas proliferasi yang diamati pada jaringan yang terluka setelah diberikan ekstrak buah kelor lebih efektif dalam pengobatan luka pada tikus diabetes.

Selanjutnya, penelitian yang dilakukan oleh (Suharniayanti *et al.*, 2022) menunjukkan bahwa ekstrak buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) memiliki kandungan yang sama dengan daun kelor, yaitu memiliki senyawa alkaloid, flavonoid, dan tanin sebagai antioksidan, menghambat radikal bebas penyebab diabetes melitus dengan hasil uji statistik menggunakan uji T-Test menunjukkan bahwa Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan konsentrasi 5% dengan Na-CMC 1% memiliki nilai Asymp sig. (2-tailed) $0.000 < 0.05$ hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kontrol negatif dengan Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) 5%. Kemudian pada Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) 5%, 10%, dan 15% serta kontrol positif memiliki nilai sig. $0.046 < 0.05$ hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara kontrol positif dengan Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) 5%, 10%, 15% sehingga buah kelor terbukti memiliki efektivitas terhadap penurunan kadar glukosa darah. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Ventura *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa penyembuhan luka membutuhkan waktu 11 hari pada sampel dengan ekstrak biji kelor, sedangkan pada kelompok kontrol tanpa apapun membutuhkan waktu lebih lama, yaitu 15 hari sehingga penggunaan ekstrak biji kelor dari *Moringa oleifera* dapat mempercepat penutupan luka.

Namun pada penelitian sebelumnya hanya menggunakan ekstrak buah kelor yang diujikan langsung pada luka diabetes, belum ada yang membuat produk dalam bentuk sediaan gel ekstrak buah kelor untuk penyembuhan luka diabetes. Penggunaan buah kelor untuk luka pada diabetes dapat diformulasikan menjadi bentuk sediaan gel dengan tujuan mempermudah dalam penggunaannya. Bentuk sediaan gel dipilih karena mempunyai beberapa keunggulan dibanding jenis sediaan topikal lainnya karena memiliki kemampuan pelepasan obat yang baik, mudah dibersihkan dengan air, memberikan efek dingin akibat penguapan lambat di kulit, mempunyai kemampuan penyebaran yang baik di kulit serta tidak memiliki hambatan fungsi rambut secara fisiologis. Atas dasar teori yang telah diuraikan dan pengembangan yang terus menerus dilakukan, maka peneliti akan melakukan penelitian mengenai formulasi sediaan gel ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai penyembuh luka diabetes.

Metode

1. Alat dan Bahan

Adapun alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah glukometer (*Easy Touch*®), spoit, alat uji daya sebar, objek gelas, timbangan analitik (*Aicis*), timbangan kasar (*Ohaus*), batang pengaduk, cawan porselin, gelas ukur (*Pyrex*®), bejana maserasi, jangka sorong, oven simplisia (*Memmert*®), rotary evaporator (*Heidolph*®), pisau, labu ukur (*Pyrex*®), kain kasa, alkohol swab, lumpang alu, pH Meter, hotplate, *cycling test*, Viskometer Brookfield, punch biopsy, gunting dan gelas kimia (*Pyrex*®).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.), hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*), aloksan monohidrat (*Sigma-aldrich®*), aquadest, etanol 96%, Gliserin (*Merck®*), Ketamin, Metil Paraben, dan Na.CMC.

2. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimen laboratorium yang terdiri dari pengujian mutu fisik sediaan gel dan pengujian potensi gel ekstrak buah kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai penyembuh luka diabetes yang dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia, Teknologi Farmasi jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Makassar dan Laboratorium Farmakologi Toksikologi Universitas Hasanuddin pada bulan April-Juli 2024.

3. Pembuatan Ekstrak

Didimbang serbuk simplisia Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebanyak 850g, kemudian dimaserasi dengan etanol 96% sebagai cairan penyari. Pengadukan dilakukan sesekali selama proses perendaman simplisia. Simplisia direndam 1 x 24 jam selama 3 hari dan dilakukan penggantian pelarut selama 24 jam sekali. Diulangi proses perendaman selama 3 kali hingga terekstraksi sempurna. Setelah itu, ekstrak disaring ke dalam beker gelas lalu dilakukan penguapan pelarut menggunakan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak. Ekstrak etanol buah kelor dengan menggunakan pelarut etanol 96% memperoleh rendemen sebesar 19,78% dan berwarna hijau tua.

4. Pembuatan Sediaan Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.)

Pertama-tama disiapkan alat dan bahan, kemudian dipanaskan aquadest hingga suhu 700C kemudian ditambahkan Na-CMC sambil diaduk hingga berbentuk massa yang homogen. Kemudian kedalam campuran tadi ditambahkan campuran metil paraben dan gliserin. Selanjutnya campuran tersebut diaduk hingga homogen. Setelah basis gel terbentuk, kemudian dimasukkan ekstrak buah kelor dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15%.

Tabel 1. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.)

| Bahan | Fungsi | Formula | | | | Range |
|--------------------|---------------|---------|------|------|-------|------------|
| | | F1 | F2 | F3 | Basis | |
| Ekstrak Buah Kelor | Zat Aktif | 5% | 10% | 15% | - | - |
| CMC-Na | Gelling agent | 3% | 3% | 3% | 3% | 3.0-6.0% |
| Metil Paraben | Pengawet | 0,2% | 0,2% | 0,2% | 0,2% | 0.02%-0.3% |
| Gliserin | Humektan | 1% | 1% | 1% | 1% | ≤ 30% |
| Aquadest | Pelarut | 100 % | 100% | 100% | 100% | - |

5. Evaluasi Sediaan

a. Pemeriksaan Organoleptis

Pengamatan organoleptik dilakukan secara visual dengan mengamati bentuk, warna, dan bau dari sediaan.

b. Uji Sifat Fisik Sediaan Gel

1) Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan mengoleskan sediaan gel pada kaca objek. Sediaan yang homogen ditunjukkan dengan tidak adanya butiran kasar maupun gumpalan dalam sediaan (Anggun & Pambudi, 2020).

2) Uji pH

Pengukuran pH dilakukan dengan menggunakan alat pH meter. Alat tersebut dicelupkan ke dalam sediaan kemudian dicatat pH yang tertera pada indikator pH. pH sediaan gel memiliki nilai pH pada rentang 4,5-6,5 (Anggun & Pambudi, 2020).

3) Uji Viskositas

Viskositas sampel sediaan gel diukur dengan menggunakan alat Viskometer Brookfield. Sebanyak 50,0 mL sediaan gel diukur viskositasnya dengan menggunakan Viskometer Brookfield RVT yang dilengkapi dengan spindle no.7 dengan kecepatan 50 rpm (putaran per menit) kemudian dicatat hasilnya. Berdasarkan SNI 16-4380-1196 syarat viskositas sediaan gel yang baik yaitu 3.000-50.000 cPs (Nuryadin Zain *et al.*, 2022).

4) Uji Daya Sebar

Uji daya sebar dilakukan dengan menimbang 0,5 gram gel diletakkan diatas kaca objek dan ditutup dengan kaca objek yang lain, ditambahkan beban sebesar 150 gram didiamkan selama 1 menit dan diukur daya sebaranya. Kriteria daya sebar yang baik yaitu berkisar antara 5 – 7 cm (Anggun & Pambudi, 2020).

5) Uji Daya Lekat

Uji daya lekat dilakukan dengan menimbang 0,5 gram gel kemudian diletakkan di bagian tengah gelas objek dan ditutupi dengan gelas objek lain. Diberi beban 200 g diatasnya selama 5 menit. Dihitung waktu yang diperlukan 2 gelas objek hingga terlepas. Syarat daya lekat lebih dari 1 detik (Anggun & Pambudi, 2020).

6) Uji Stabilitas Fisik

Uji stabilitas fisik sediaan dilakukan dengan cara *Cycling test*. Sediaan gel ekstrak etanol buah kelor (*Moringa oleifera* L.) disimpan pada suhu $40^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ selama 24 jam (perlakuan ini adalah satu kali siklus). Percobaan diulang sebanyak 6 siklus. Kondisi fisik dan pH sediaan dibandingkan sebelum dan sesudah uji (Anggun & Pambudi, 2020).

6. Uji Luka Diabetes pada Tikus

a. Persiapan Hewan Uji

Pada penelitian ini terdapat 24 ekor tikus sebagai hewan uji sesuai dengan perhitungan rumus Federer. Sampel yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar dengan berat badan sekitar 150 gram dan berada dalam kondisi sehat (Nuryadin Zain *et al.*, 2022).

b. Pengelompokan Hewan Uji

Untuk mengetahui hewan uji yang akan digunakan pada setiap kelompok, dihitung dengan menggunakan rumus Federer yaitu:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan:

t = Jumlah kelompok percobaan

n = Jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok

Pada penelitian ini menggunakan 6 kelompok perlakuan yang terdiri dari:

- 1) Kelompok 1 = Kontrol positif (Diinduksi aloksan dan diberikan *Duoderm hydroactive Gel*).
- 2) Kelompok 2 = Kontrol Negatif (Diinduksi aloksan tetapi tanpa perlakuan apapun).
- 3) Kelompok 3 (F0) = Diinduksi aloksan dan diberikan sediaan Basis Gel
- 4) Kelompok 4 (F1) = Diinduksi aloksan dan diberikan sediaan Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan konsentrasi 5%.
- 5) Kelompok 5 (F2) = Diinduksi aloksan dan diberikan sediaan Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan konsentrasi 10%.
- 6) Kelompok 6 (F3) = Diinduksi aloksan dan diberikan sediaan Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan konsentrasi 15%.

Berdasarkan perhitungan rumus federer diperoleh bahwa hewan uji yang digunakan pada setiap kelompok berjumlah 4 ekor sehingga penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih galur wistar (Nuryadin Zain *et al.*, 2022).

c. Pembuatan Larutan Aloksan

Aloksan monohidrat dilarutkan dalam larutan aqua pro injeksi hingga mencapai dosis 0,75 g/25 ml.

d. Induksi Aloksan pada Hewan Uji

Sebelum diberi perlakuan tikus diadaptasikan selama 7 hari dengan diberi makan dan minum yang cukup. Hewan uji diinduksi dengan aloksan monohidrat dengan dosis 150 mg/KgBB secara intraperitoneal. Sebelum penyuntikan tikus dipuaskan terlebih dahulu. Kadar glukosa darah diukur dengan menggunakan alat glukometer. Tikus dengan kadar glukosa darah ≥ 250 mg/dL dianggap menderita diabetes (Leal *et al.*, 2015).

e. Pembuatan Luka

Tikus yang telah dinyatakan diabetes kemudian diberikan luka eksisi pada area punggung yang dilakukan dengan cara mencukur terlebih dahulu rambut pada area punggung tikus. Sebelum dibuat luka, tikus dianestesi menggunakan ketamin 0.2–0.3 ml secara intraperitoneal. Kemudian area punggung tikus yang telah dicukur rambutnya dilukai menggunakan alat punch biopsy dengan diameter 6 mm (Nuryadin Zain *et al.*, 2022).

f. Pengamatan Persentase Penutupan Luka

Pemberian gel buah kelor dilakukan 2 kali sehari dengan cara dioleskan setiap hari hingga hari ke-27. Persentase penutupan luka dihitung dengan melakukan pengukuran luas luka mulai dari hari pertama luka dieksisi, dengan menggunakan jangka sorong untuk mengukur diameter luka pada empat sisi, kemudian hasil pengukuran dirata-ratakan. Pengamatan dilakukan sampai hari terakhir yaitu pada hari ke-27. Persentase kesembuhan luka dihitung dengan rumus:

$$\%P = \frac{do - dx}{do} \times 100\%$$

Keterangan:

%P = Persentase penutupan luka

do = Panjang luka pada hari ke-0

dx = Panjang luka pada hari pengamatan (Anisa *et al.*, n.d.).

7. Analisis Data

Analisis statistik untuk hasil penelitian yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan SPSS 27 dengan taraf kepercayaan ($P=95\%$) dengan menggunakan metode analisis *One Way Anova*. Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significant Different*) untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan perlakuan tiap antar hewan uji

Hasil dan Diskusi

Penelitian ini diawali dengan proses pengambilan sampel Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.), kemudian buah Kelor dicuci, setelah dicuci kemudian dipotong-potong, dan selanjutnya dikeringkan namun terhindar dari sinar matahari langsung yang bertujuan untuk mencegah kerja enzim dan hilangnya metabolit sekunder yang terkandung didalam sampel tersebut. Setelah kering, sampel dihaluskan dengan menggunakan blender, yang bertujuan untuk memaksimalkan interaksi pelarut dengan sampel sehingga diharapkan keseluruhan dari metabolit sekunder yang terkandung dapat tersari secara sempurna. Setelah itu, dilanjutkan dengan proses maserasi sampel Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan menggunakan pelarut etanol 96% yang dilakukan selama 3 hari dengan melakukan penggantian pelarut setiap hari pada suhu ruang yang bertujuan untuk mencegah pelarut menjadi jenuh sehingga dapat memaksimalkan proses pengambilan senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada sampel Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.).

Ada beberapa metode ekstraksi yang dapat digunakan untuk menarik senyawa yang tidak tahan pemanasan, yaitu metode maserasi dan perkolasii. Namun, dalam penelitian ini, dipilih menggunakan metode maserasi karena memiliki kelebihan, yaitu alat yang sederhana, teknik pengeraian yang sederhana dan mudah dilakukan sehingga biaya yang digunakan juga relatif rendah. Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh (Suharniayanti *et al.*, 2022) dimana peneliti tersebut mengekstraksi buah kelor dengan metode maserasi, karena didalam buah kelor mengandung senyawa yang tidak tahan pemanasan.

Selanjutnya dilakukan uji evaluasi sediaan gel yang mengandung ekstrak buah Kelor (*Moringa oleifera* L.). Pengujian mutu fisik organoleptik sebelum *cycling test*, dapat dilihat pada tabel 2. yang menunjukkan sediaan gel ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.). Pada F0 dengan konsentrasi ekstrak 0%, F1 dengan konsentrasi ekstrak 5%, F2 dengan konsentrasi ekstrak 10%, dan F3 dengan konsentrasi 15%, memiliki bau khas kelor dan teksturnya yang semi padat. Selanjutnya, pada pengamatan warna sediaan pada F0, F1, F2, F3 dapat dilihat bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak maka semakin pekat pula warna sediaan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Putri, 2021) bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak, maka semakin pekat juga warna dari sediaan tersebut. Berdasarkan hasil uji organoleptik sebelum dan sesudah *cycling test* tidak mengalami perubahan bentuk, warna dan bau.

Pharmacology and Pharmacy Scientific Journals

Sehingga dapat dinyatakan bahwa sediaan yang dihasilkan relatif stabil karena tidak terpengaruh oleh perubahan suhu pada saat penyimpanan.

Uji evaluasi kedua yaitu pengujian homogenitas. Pengujian ini bertujuan untuk mengetahui apakah sediaan gel ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) yang dibuat homogen. Berdasarkan tabel 3, diperoleh hasil bahwa uji homogenitas sediaan gel ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) sebelum dan sesudah *cycling test* menunjukkan susunan yang homogen, dimana tidak terlihat butiran kasar yang terlihat pada objek gelas, sehingga sediaan memenuhi persyaratan homogenitas.

Evaluasi ketiga yaitu pengujian pH. Pengujian pH ini dilakukan untuk mengetahui nilai pH, yang bertujuan untuk keamanan dan menghindari iritasi saat diaplikasikan ke kulit dengan menggunakan pH meter. Hasil pengujian pH sebelum dan sesudah *cycling test* dapat dilihat pada tabel 4.5 nilai pH sebelum *cycling test* yaitu berkisar 5,76 – 6,38. Sedangkan nilai pH sesudah *cycling test* berkisar 5,66 – 6,36. Nilai pH mengalami penurunan sesudah penyimpanan, tetapi masih memenuhi syarat pH sediaan gel yaitu 4,5 – 6,5 (Novitasari *et al.*, 2022). Hal ini sejalan dengan hasil pengolahan data secara statistik dimana nilai signifikansi yang diperoleh $0,092 > 0,05$ menandakan tidak ada perbedaan antara sebelum dan sesudah *cycling test*.

Tabel 2. Hasil Pengamatan Uji Organoleptik Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.)

| Parameter | Bau | | Warna | | Tekstur | |
|------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Cycling test | Sebelum | Sesudah | Sebelum | Sesudah | Sebelum |
| F0 | Khas | Khas | Jernih | Jernih | Semi Padat | Semi Padat |
| F1 | Khas | Khas | Coklat | Coklat | Semi Padat | Semi Padat |
| | Buah | Buah | Muda | Muda | Semi Padat | Semi Padat |
| | Kelor | Kelor | Jernih | Jernih | | |
| F2 | Khas | Khas | | | Semi Padat | Semi Padat |
| | Buah | Buah | Coklat Tua | Coklat Tua | Semi Padat | Semi Padat |
| | Kelor | Kelor | | | | |
| F3 | Khas | Khas | | | Semi Padat | Semi Padat |
| | Buah | Buah | Coklat | Coklat | Semi Padat | Semi Padat |
| | Kelor | Kelor | Kehitaman | Kehitaman | | |



Gambar 1. Hasil Uji Organoleptik Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.)

Tabel 3. Hasil Pengamatan Uji Homogenitas Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.)

| Parameter | Homogenitas | | Syarat | |
|------------------|---------------------|----------------|----------------|--|
| | Cycling test | Sebelum | Sesudah | |
| F0 | Homogen | Homogen | | |
| F1 | Homogen | Homogen | Homogen | |
| F2 | Homogen | Homogen | | |
| F3 | Homogen | Homogen | | |

Tabel 4. Hasil Pengamatan Uji pH Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L)

| Parameter | Nilai Rata-rata pH | | Syarat | Signifikan |
|-----------|--------------------|---------|--------------------------------------|------------|
| | Cycling test | Sebelum | Sesudah | |
| F0 | 6,38 | 6,36 | (Nuryadin Zain <i>et al.</i> , 2022) | 0,092>0,05 |
| F1 | 6,30 | 5,95 | | |
| F2 | 5,88 | 5,80 | | |
| F3 | 5,76 | 5,66 | | |

Uji Viskositas bertujuan untuk mengetahui konsistensi dari sediaan, yang berpengaruh terhadap penggunaan obat secara topical (Putri, 2021). Pengujian viskositas ini menggunakan viskometer Brookfield RVT spindle 4 dengan kecepatan 50 rpm. Hasil pengujian viskositas dapat dilihat pada tabel 5. Nilai viskositas sebelum *cycling test* berkisar antara 5560 - 5915 cP. Sedangkan nilai viskositas sesudah *cycling test* berkisar antara 5554 – 5886 cP. Nilai Viskositas mengalami penurunan, tetapi masih memenuhi syarat viskositas 3000 – 50.000 cP (Novitasari *et al.*, 2022). Hal ini disebabkan oleh faktor Na-CMC sebagai basis gel yang digunakan menghasilkan sediaan gel yang akan mengalami penurunan nilai viskositas dan pada saat penyimpanan. Kemasan yang kurang (Putri, 2021). Selanjutnya pada pengolahan data secara statistik didapatkan nilai signifikansi 0,160>0,05 menandakan bahwa tidak ada perbedaan antara sebelum dan sesudah *cycling test*.

Tabel 5. Hasil Pengamatan Uji Viskositas Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L)

| Parameter | Viskositas | | Syarat | Signifikan |
|-----------|--------------|---------|--------------------------------------|------------|
| | Cycling test | Sebelum | Sesudah | |
| F0 | 5560 | 5554 | (Nuryadin Zain <i>et al.</i> , 2022) | 0,160>0,05 |
| F1 | 5785 | 5606 | | |
| F2 | 5914 | 5843 | | |
| F3 | 5915 | 5886 | | |

Tujuan pengujian daya sebar gel untuk mengetahui seberapa gel luka dapat menyebar pada kulit. Dari hasil pengujian daya sebar dapat dilihat pada tabel 6. Dari hasil yang diperoleh sebelum *cycling test* berkisar antara 5,3-6,0 cm sedangkan sesudah *cycling test* diperoleh 5,5 – 6,0 cm. Adapun persyaratan uji daya sebar pada gel yaitu antara 5-7 cm (Novitasari *et al.*, 2022). Daya sebar ini berhubungan terbalik dengan kekentalan sediaan gel. Hal ini dibuktikan dengan nilai viskositas gel yang menurun akan mempengaruhi nilai daya sebar gel yang semakin membesar. Dan nilai viskositas gel yang semakin meningkat, mempengaruhi nilai daya sebar gel yang semakin menurun (Putri, 2021). Dari hasil uji statistik, diperoleh nilai signifikansi 0,092>0,05 menandakan bahwa tidak ada perbedaan antara sebelum dan sesudah *cycling test*.

Tabel 6. Hasil Pengamatan Uji Daya Sebar Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L)

| Parameter | Viskositas | | Syarat | Signifikan |
|-----------|--------------|---------|--------------------------------------|------------|
| | Cycling test | Sebelum | Sesudah | |
| F0 | 5560 | 5554 | (Nuryadin Zain <i>et al.</i> , 2022) | 0,160>0,05 |
| F1 | 5785 | 5606 | | |
| F2 | 5914 | 5843 | | |
| F3 | 5915 | 5886 | | |

Selanjutnya pengujian daya lekat. Uji daya lekat ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan sediaan gel melekat pada tempat aplikasinya. Dari hasil uji daya lekat dapat dilihat pada tabel 7, yang menunjukkan bahwa daya lekat sebelum *cycling test* berkisar antara 11.52 – 17.6 detik, sedangkan sesudah *cycling test* berkisar antara 10.16 – 17.47 detik. Hal ini memenuhi syarat uji daya lekat sediaan yaitu lebih dari 1 detik (Irianto *et al.*, 2020). Hal ini sejalan dengan hasil pengolahan data secara statistik dimana nilai signifikansi yang diperoleh $0,167 > 0,05$ menandakan tidak ada perbedaan antara sebelum dan sesudah *cycling test*.

Tabel 7. Hasil Pengamatan Uji Daya Lekat Gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L)

| Parameter | Viskositas | | Syarat | Signifikikan |
|---------------------|------------|---------|--------------------------------------|--------------|
| | Sebelum | Sesudah | | |
| <i>Cycling test</i> | | | | |
| F0 | 5560 | 5554 | | |
| F1 | 5785 | 5606 | 3000 – 50.000 cP | |
| F2 | 5914 | 5843 | (Nuryadin Zain <i>et al.</i> , 2022) | 0,160 > 0,05 |
| F3 | 5915 | 5886 | | |

Evaluasi sediaan gel yang telah dilakukan mendapatkan hasil yang sesuai persyaratan, selanjutnya yaitu pengujian efektivitas gel ekstrak buah kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap penyembuhan luka diabetes pada tikus putih Jantan. Sebelum diberi perlakuan, tikus diadaptasikan dan dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan dengan setiap kelompok terdapat 4 tikus sesuai perhitungan Federer yaitu kelompok kontrol positif (Duoderm hydroactive Gel), F0 (basis gel), F1 (ekstrak 5%), F2 (ekstrak 10%), F3 (ekstrak 15%), dan kontrol negatif. Setelah itu, ditimbang berat masing-masing tikus, dan selanjutnya dipuaskan selama 8 jam sebelum diukur kadar glukosa darah puasa tikus. Pengukuran GDP tikus setelah dipuaskan berkisar antara 75–106 mg/dL.

Selanjutnya tikus diinduksi menggunakan aloksan monohidrat. Aloksan dipilih sebagai penginduksi diabetes karena aloksan bekerja dengan cara merusak sel-sel penghasil insulin yaitu sel beta pankreas sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat dan mengakibatkan gangguan metabolisme dalam tubuh (Novitasari *et al.*, 2022). Selain itu, onset dan durasi efek aloksan lebih cepat dalam merusak sel beta pankreas sehingga diabetes yang diinduksi aloksan cenderung akut dan terjadi segera setelah paparan. Dibandingkan dengan streptozitosin, walaupun dapat menyebabkan diabetes dengan cepat, tetapi onsetnya sedikit lambat dibandingkan aloksan. Efek diabetagonik dari streptozitosin berkembang dalam beberapa hari hingga beberapa minggu setelah injeksi dan selain merusak sel beta pankreas, streptozitosin juga toksik terhadap ginjal dan hati dibandingkan dengan (Ighodaro *et al.*, 2017).

Hasil pengamatan kadar glukosa darah dapat dilihat pada tabel 4.9. Pada hari pertama setelah pemberian aloksan kadar glukosa darah tikus meningkat lebih dari kadar glukosa puasa tikus. Kemudian pada hari kedua hingga hari keenam kadar glukosa darah tikus rata-rata telah mengalami diabetes. Tikus dikatakan diabetes apabila kadar glukosa darah telah melebihi 250 mg/dL (Leal, *et al.*, 2015). Selanjutnya pada hari terakhir pengamatan, kadar glukosa darah berada pada rentang 213 mg/dL - 425 mg/dL. Keberhasilan terjadinya diabetes tergantung dari beberapa faktor yaitu strain, jenis kelamin, asupan pakan dan minum (Elfasyari, *et al.*, 2018).

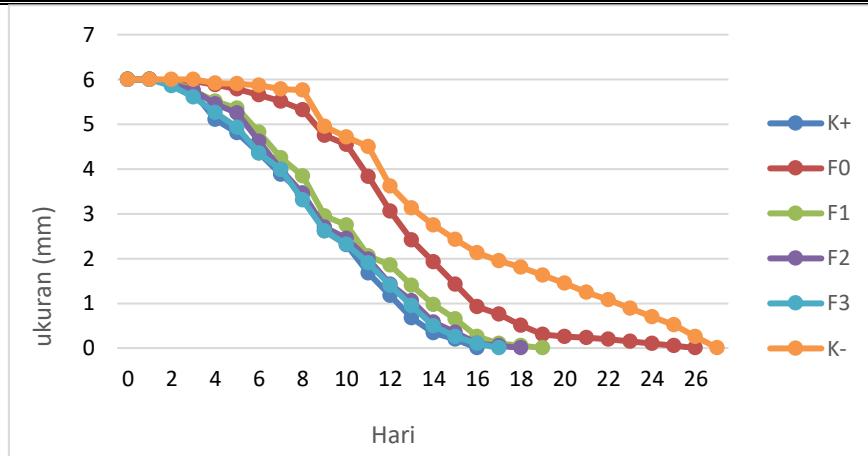
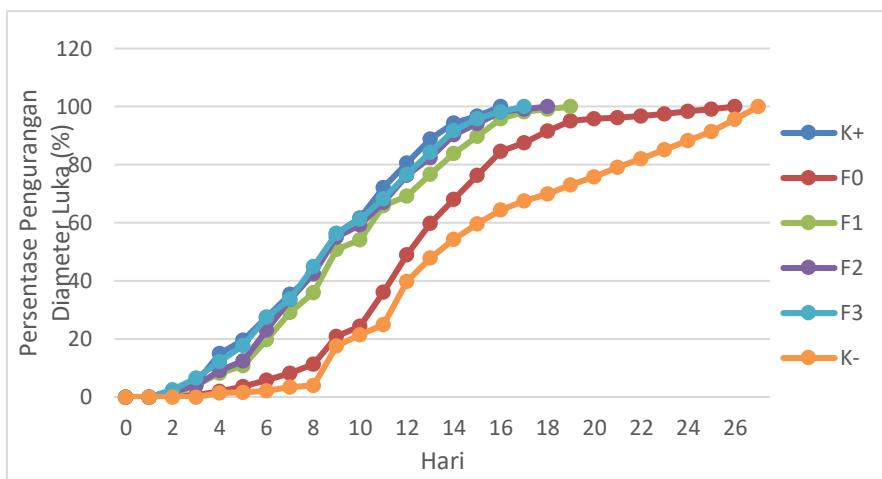
Tabel 8. Hasil Pengamatan Kadar Glukosa Darah Hewan Uji

| Kelompok | Replikasi | GDP (mg/dL) | Kadar Glukosa Pasca Pemberian Aloksan (mg/dL) | | | | | |
|----------|-----------|-------------|---|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | | | Hari Ke-1 | Hari Ke-3 | Hari Ke-5 | Hari Ke-6 | Hari Ke-14 | Hari Ke-27 |
| Kontrol | 1 | 75 | 114 | 239 | HI | 535 | 434 | 425 |
| | 2 | 103 | 136 | 226 | 599 | 418 | 412 | 257 |
| | 3 | 94 | 150 | 217 | HI | 479 | 484 | 228 |
| | 4 | 102 | 120 | 247 | HI | 461 | 407 | 219 |

| | | | | | | | | |
|------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | 84 | 159 | 513 | HI | 573 | 499 | 420 |
| Basis (F0) | 2 | 99 | 149 | 276 | 407 | 563 | 381 | 251 |
| | 3 | 100 | 199 | 333 | 548 | 599 | 362 | 287 |
| | 4 | 87 | 149 | 504 | HI | 527 | 409 | 338 |
| | 1 | 100 | 162 | 247 | 521 | 512 | 374 | 269 |
| F1 5% | 2 | 104 | 124 | 205 | 417 | 534 | 289 | 289 |
| | 3 | 84 | 161 | 182 | 489 | 570 | 340 | 273 |
| | 4 | 104 | 163 | 214 | 534 | 570 | 289 | 278 |
| | 1 | 106 | 152 | 179 | HI | 519 | 402 | 414 |
| F2 10% | 2 | 97 | 153 | 255 | HI | 563 | 378 | 214 |
| | 3 | 84 | 162 | 281 | HI | 536 | 297 | 216 |
| | 4 | 92 | 152 | 196 | HI | 569 | 351 | 339 |
| | 1 | 99 | 142 | 235 | HI | 536 | 345 | 264 |
| F3 15% | 2 | 94 | 177 | 305 | 450 | 563 | 296 | 236 |
| | 3 | 90 | 192 | 315 | HI | 567 | 313 | 242 |
| | 4 | 85 | 142 | 226 | HI | 585 | 237 | 213 |
| Kontrol | 1 | 84 | 162 | 325 | HI | 561 | 341 | 242 |
| Negatif | 2 | 88 | 173 | 482 | HI | 423 | 345 | 339 |
| (-) | 3 | 90 | 147 | 207 | HI | 551 | 265 | 402 |
| | 4 | 95 | 131 | 388 | HI | 551 | 273 | 426 |

Setelah tikus dikatakan diabetes, kemudian dibuat luka eksisi pada punggung tikus dengan menggunakan biopsy punch dengan diameter 6 mm. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Ardinata *et al.*, 2023). Sebelum dibuat luka, terlebih dahulu rambut tikus di bagian punggung tikus dicukur, kemudian tikus tersebut di induksi ketamin 0.2-0.3 ml secara intraperitoneal (Elfasyari, *et al.*, 2018). Ketamin digunakan sebagai anestesi pada tikus karena ketamin memiliki margin keamanan yang luas dan merupakan anestesi umum yang dapat bekerja dengan cepat serta memiliki aktivitas analgesik yang signifikan dan kurangnya efek depresan kardiopulmoner (Krissanti, *et al.*, 2023).

Hasil pengamatan efektivitas ekstrak buah kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap penyembuhan luka diabetes dapat dilihat pada gambar 2. Mekanisme penyembuhan luka melibatkan beberapa proses yang kompleks, yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan maturase. Pada fase hemostasis, terjadi mekanisme pembekuan darah akibat terlepasnya aterosklerosis pada pembuluh darah. Fase hemostasis akan berlangsung sesaat setelah pembuatan luka pada tikus (Muttaqien & Purnama, 2024). Pada hari kedua masih terlihat bahwa luka pada punggung tikus masih basah dan berwarna kemerahan dimana luka tersebut berada pada fase inflamasi. Fase inflamasi merupakan fase penting pada proses penyembuhan luka. Secara normal, fase ini terjadi dari hari 0-3 dari proses penyembuhan luka sehingga reaksi inflamasi yang berlangsung secara terus-menerus dapat mengganggu penyembuhan luka yang mengakibatkan proses penyembuhan luka menjadi lebih lama. Sedangkan fase proliferasi terjadi mulai hari ke-2 sampai 24, dan fase remodeling terjadi pada hari ke-21 hingga satu atau dua tahun (Risky, *et al.*, 2021). Pada penelitian ini, fase proliferasi dapat dilihat bahwa luka diabetes mengalami penurunan, artinya myofibroblas berkontraksi. Sedangkan fase remodeling terjadi setelah fase proliferasi, yaitu tahap akhir dari proses penyembuhan luka dimana jaringan yang baru terbentuk reorganisasi dan penguatan agar menjadi lebih kuat dan tahan lama.


Gambar 2. Rata-Rata Penurunan Diameter Luka Diabetes

Gambar 3. Rata-Rata Persentase Penurunan Diameter Luka Diabetes

Dari data tersebut, pada hari ketiga rata-rata luka tikus telah mengalami penurunan. Pada gambar 2, dapat dilihat pada hari Ke-3, kontrol positif dalam hal ini menggunakan *Duoderm hydroactive Gel*, dapat dilihat rata-rata diameter penyembuhan luka sebesar 5,71 mm dengan persentase penyembuhan sebesar 4,83%. Selanjutnya pada F1 (pemberian sediaan gel ekstrak buah kelor 5%) rata-rata diameter penyembuhan luka sebesar 5,75 mm dengan persentase penyembuhan sebesar 4,16%. F2 (pemberian sediaan gel ekstrak buah kelor 10%) sebesar 5,76 dengan persentase penyembuhan 4%, selanjutnya pada F3 (pemberian sediaan gel ekstrak buah kelor 15%) rata-rata diameter sebesar 5,61 dengan persentase penyembuhan 6,5%. Pada F0, rata-rata diameter luka sebesar 5,96 dengan persentase penyembuhan 0,67%. Sedangkan pada kontrol negatif tanpa perlakuan apapun dapat dilihat bahwa diameter luka masih seperti dengan diameter luka awal.

Pada Hari ke-7, rata-rata diameter penyembuhan luka pada kontrol positif sebesar 3,88 mm dengan persentase penyembuhan 35,3%. Selanjutnya pada F1, F2 dan F3 berturut-turut diameter penyembuhan luka sebesar 4,25 mm, 3,99 mm, 3,98 mm dengan persentase penurunan sebesar 29,2%, 33,5%, 33,7%. Sedangkan pada F0 rata-rata diameter penyembuhan luka sebesar 5,51 mm, dengan persentase penyembuhan 8,17% dan pada kontrol negatif rata-rata diameter penyembuhan luka 5,79 mm dengan persentase penyembuhan 3,5%.

Kontrol positif pada hari ke-16 didapatkan rata-rata diameter luka 0 mm dengan persentase penyembuhan sebesar 100%. Sedangkan pada F0 memiliki diameter penyembuhan luka sebesar 0,92 mm dengan persentase 84,67%, F1 dengan diameter 0,25 mm dengan persentase penurunan 95,83%, F2 dan F3 dengan diameter 0,25 mm dengan persentase 98,3%, F2 0,1 mm dengan persentase 98,3% dan kontrol negatif memiliki diameter luka 2,13 mm dengan persentase penurunan sebesar 64,5%.

Selanjutnya, pada hari Ke-17, F3 menunjukkan diameter penyembuhan luka 0 mm dengan persentase 100%, F0 dengan diameter 0,75 mm dengan persentase 87,5%, F1 0,1 mm dengan

persentase 98,3%, F2 0,05 mm dengan persentase penurunan 99,17%. Sedangkan pada kontrol negatif 1,95 dengan persentase penurunan 67,5%. Pada hari ke-18, F2 juga telah menunjukkan penyembuhan luka dengan persentase 100%, dan pada hari ke-19 F1 juga telah menunjukkan penyembuhan dengan persentase 100%. Sedangkan untuk kelompok basis dalam hal ini F0, menunjukkan penyembuhan luka pada hari ke-26 dengan persentase 100%. Selanjutnya untuk kelompok kontrol negatif terjadi penyembuhan pada hari ke-27.

Dari penelitian ini, didapatkan bahwa pemberian perlakuan gel ekstrak buah kelor (*Moringa oleifera* L.) efektif terhadap penyembuhan luka diabetes. Hal ini karena kandungan senyawa metabolit sekunder dari buah kelor yaitu senyawa alkaloid, steroid, flavonoid, tanin dan fenol yang berpotensi dalam penyembuhan luka. Mekanisme kerja dari alkaloid yaitu dapat meningkatkan proliferasi seluler pada lokasi luka dan berkontribusi banyak dalam proses penyembuhan luka dengan cara regenerasi dermal dan epidermal dini, serta pembentukan jaringan granular dan epitelisasi. Selain itu, alkaloid juga dapat menginisiasi fibroblas menuju daerah luka. Selanjutnya flavonoid yang terdapat pada buah kelor juga berperan dalam penyembuhan luka. Flavonoid bekerja di semua fase penyembuhan luka dan mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang penting dalam penyembuhan luka diabetes karena dapat melawan peradangan dan merangsang regenerasi jaringan. Sedangkan tanin yang ada pada tanaman juga menunjukkan efek signifikan dalam meningkatkan penyembuhan luka, mekanisme kerjanya yaitu dengan meningkatkan proliferasi fibroblas dan migrasi ke dalam luka, dan juga sebagai antibakteri. Selanjutnya mekanisme kerja fenol sebagai penyembuhan luka yaitu memiliki kemampuan untuk membentuk senyawa kompleks dengan protein melalui ikatan hidrogen, sehingga dapat merusak sel bakteri (Al-Ghanayem *et al.*, 2022).

Dari ketiga formulasi sediaan gel ekstrak buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dapat dijadikan sediaan yang dapat menyembuhkan luka diabetes. Data uji penyembuhan luka diabetes yang diperoleh kemudian dilakukan uji statistik menggunakan SPSS. Untuk nilai normalitas diuji dengan metode *Shapiro wilk*, hasil menunjukkan nilai signifikansi ($p > 0,05$) yang berarti nilai terdistribusi normal. Untuk uji homogenitas diuji dengan metode Test of Homogeneity of Variances, hasil menunjukkan nilai signifikansi ($p > 0,05$) yang berarti variabel data uji penyembuhan luka adalah homogen dan dapat dilanjutkan untuk uji *One-Way ANOVA*. Hasil pengujian menggunakan *One-Way ANOVA* diperoleh hasil ($p 0,03 < 0,05$) yang berarti adanya perbedaan signifikan persentase penyembuhan pada tiap perlakuan. Selanjutnya nilai uji lanjutan yaitu Post Hoc dengan metode LSD diperoleh nilai signifikansi ($0,001 < 0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna tiap perlakuan. Maka konsentrasi sediaan yang paling efektif terhadap penyembuhan luka diabetes pada tikus putih Jantan adalah pada F3 dengan konsentrasi ekstrak 15%, hal ini dikarenakan semakin tinggi konsentrasi ekstrak yang digunakan pada sediaan gel, maka semakin cepat pula proses penurunan diameter luka (Al-Ghanayem *et al.*, 2022).

Kesimpulan

Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dapat diformulasikan sebagai zat aktif sediaan gel luka diabetes yang stabil secara fisika dan kimia. Formula sediaan gel Ekstrak Buah Kelor (*Moringa oleifera* L.) dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15% dapat menyembuhkan luka diabetes dengan konsentrasi paling efektif pada 15%. Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengembangkan formula inovatif dari ekstrak buah kelor (*Moringa oleifera* L.), baik dalam bentuk sediaan padat maupun cair, guna meningkatkan efektivitas dan kemudahan penggunaan. Selain itu, penting untuk melakukan pengamatan lebih mendalam terhadap proses penyembuhan luka secara mikroskopis agar diperoleh pemahaman biologis yang lebih komprehensif terkait mekanisme kerjanya.

Referensi

- Al-Ghanayem, A. A., Alhussaini, M. S., Asad, M., & Joseph, B. (2022). *Moringa oleifera Leaf Extract Promotes Healing of Infected Wounds in Diabetic Rats: Evidence of Antimicrobial, Antioxidant and Proliferative Properties*. *Pharmaceuticals*, 15(5), 528. <https://doi.org/10.3390/ph15050528>
- Anggun, B. D., & Pambudi, D. B. (2020). *Uji stabilitas fisik formula sediaan gel ekstrak daun kelor (Moringa oleifera Lamk.)*. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 13(2), 115-122. <https://doi.org/10.48144/jiks.v13i2.260>



- Anisa, S., Khumaidi, A., & Khaerati, K. (2023). *AKTIVITAS EKSTRAK DAUN EBONI (Diospyros celebica Bakh.) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA DIABETIK TIKUS PUTIH YANG DIINDUKSI ALOKSAN: ACTIVITY OF EBONY LEAF EXTRACT (Diospyros celebica Bakb.) ON DIABETIC Wound Healing ALLOXAN-INDUCED WHITE RATS*. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(2), 539-548. <https://doi.org/10.37874/ms.v8i2.607>
- Ardinata, I. P. R., Satriyasa, B. K., & Sumardika, I. W. (2023). Uji Aktivitas Peningkatan Fibrogenesis Salep Ekstrak Daun Binahong (Anredera Scandens (L.) Moq.) 10% Dalam Penyembuhan Luka Diabetes Pada Tikus Galur Sprague dawley. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 4(1), 101-107. <https://doi.org/10.31764/lf.v4i1.11376>
- Dasari, N., Jiang, A., Skochdopole, A., Chung, J., Reece, E. M., Vorstenbosch, J., & Winocour, S. (2021, August). *Updates in diabetic wound healing, inflammation, and scarring*. In *Seminars in plastic surgery* (Vol. 35, No. 03, pp. 153-158). Thieme Medical Publishers, Inc.
- Elfasyari, T. Y., Kintoko, K., & Nurkhasanah, N. (2018, December). *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). <https://doi.org/10.32734/tm.v1i3.282>
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). *Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies*. *Medicina*, 53(6), 365-374. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
- Irianto, I. D. K., Purwanto, P., & Mardan, M. T. (2020). *Aktivitas antibakteri dan uji sifat fisik sediaan gel dekokta sirih hijau (Piper betle L.) sebagai alternatif pengobatan mastitis sapi*. *Majalah Farmaseutik*, 16(2), 202-210. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i2.53793>
- Krissanti, I., Hanifa, R., & Dwiwina, R. G. (2023, January). *Efektivitas dan Pengaruh Kombinasi Anestesi Ketamine-Xylazine pada Tikus (Rattus norvegicus)*. In *Gunung Djati Conference Series* (Vol. 18, pp. 245-252). <https://conferences.uinsgd.ac.id/index.php/gdcs/article/view/1116>
- Leal, E. C., Carvalho, E., Tellechea, A., Kafanas, A., Tecilazich, F., Kearney, C., ... & Veves, A. (2015). *Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype*. *The American journal of pathology*, 185(6), 1638-1648. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.02.011>
- Leal, E. C., Carvalho, E., Tellechea, A., Kafanas, A., Tecilazich, F., Kearney, C., ... & Veves, A. (2015). *Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype*. *The American journal of pathology*, 185(6), 1638-1648. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.02.011>
- Muttaqien, Y., & Purnama, E. R. (2024). *Blood Glucose Levels and Diabetic Ulcers Amelioration in Mice After Mangrove (Bruguiera gymnorhiza) Leaves Extract Treatments*. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 13(1), 55-64. <https://doi.org/10.26740/lenterabio.v13n1.p55-64>
- Novitasari, E., Zain, D. N., & Idacahyati, K. (2022, December). *Uji Aktivitas Sediaan Gel Kombinasi Minyak Atsiri Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata L.) dengan Curcumin terhadap Penyembuhan Luka Diabetes pada Tikus Galur Wistar*. In *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Hasil Penelitian Program Studi S1 Farmasi* (Vol. 2, No. 1). <https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/PSNDP/article/view/1006>



- Primadani, A. F., & Nurrahmantika, D. (2021). *Proses Penyembuhan Luka Kaki Diabetik Dengan Perawatan Luka Metode Moist Wound Healing.* Ners Muda, 2(1), 9. <https://doi.org/10.26714/nm.v2i1.6255>
- Putri, R. (2021). *Formulasi Dan Evaluasi Fisik Sediaan Gel Antiseptik Tangan Dari Ekstrak Etanol 96% Daun Pandan Wangi (Pandanus Amaryllifolius Roxb).* Journal Of Pharmaceutical and Healty Research, 2(1), 21-27. <https://doi.org/10.47065/jharma.v2i1.837>
- Risky, M. N., Lubis, T. M., Salim, M. N., Helmi, T. Z., Harris, A., Hennivanda, H., ... & Karmil, T. F. (2020). *3. Efficacy of Jatropha (Jatropha curcas L) Cream sap Leucocytes in Inflammation Phase of Wound Healing.* Jurnal Medika Veterinaria, 14(2). <https://doi.org/10.21157/j.med.vet..v14i2.19092>
- Suharniayanti, Dewi, S. T., & Jumain. (2022). Efektivitas Ekstrak Buah Kelor (Moringa oleifera L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (Mus musculus) Yang Diinduksi Aloksan. *Farmasi Dan Farmakologi* , 26(2), 92–95. <https://doi.org/10.20956/mff.v26i2.21553>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Ventura, A. C. S. S. B., de Paula, T., Gonçalves, J. P., da Silva Soley, B., 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), 100099. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100099>