PENGARUH EKSTRAK *Curcuma longa* ORAL DAN TOPIKAL TERHADAP KADAR IL-6 dan VEGF

(Studi Eksperimental *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar Model Diabetes dengan Luka Eksisi)

Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Magister (S2)

Magister Ilmu Biomedik

A. Iryanti Mattoreang Caca

MBK.24.24.010480

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG 2025

TESIS

PENGARUH EKSTRAK CURCUMA LONGA ORAL DAN TOPIKAL TERHADAP KADAR IL-6 DAN VEGF

(Studi Eksperimental *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar Model Diabetes dengan Luka Eksisi)

Disusun oleh

A. Iryanti Mattoreang Caca

MBK.24.24.010480

telah dipertahankan di depan Tim Penguji

pada tanggal 10 Februari 2026

dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I	Pembimbing II
Dr.dr. Chodidjah, M.Kes. PAK (K)	Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

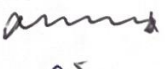
NIK. 210 198 046

LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis Dengan Judul "PENGARUH EKSTRAK *Curcuma longa* ORAL DAN TOPIKAL TERHADAP KADAR IL-6 DAN VEGF (Studi Eksperimental *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar Model Diabetes dengan Luka Eksisi)" ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Selasa

Tanggal : 10 Februari 2026

NO.	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M,.Kes.	Penguji I	
2.	Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS	Penguji II	
3.	Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.F(K)	Penguji III	
4.	Dr.dr. Chodidjah, M.Kes. PAK (K)	Pembimbing I	
5.	Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes	Pembimbing II	

PERNYATAAN

Dengan ini Saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan Saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/ tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 10 Februari 2026

(A. Iryanti Mattoreang Caca)

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

Nama	:	dr. .Iryanti Mattoreang Caca
Tempat/ Tanggal Lahir	:	Ujung Pandang, 7 Januari 1986
Jenis Kelamin	:	Perempuan
Agama	:	Islam
Status Pernikahan	:	Menikah

B. Riwayat Pendidikan

TK Islam Al-Falah Jambi	1990 - 1991
SD Islam Al- falah	1991 - 1997
SMP Negeri 7 Jambi	1997 - 2000
SMA Negeri 2 Makassar (Jurusan IPA)	2000 - 2003
S1 Universitas Muslim Indonesia Makassar	- 2009
Profesi Dokter Universitas Universitas Muslim Indonesia Makassar	- 2012
Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang	2024 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

Suami : Andi Nuralim Kamal, ST, M.A

Anak :
1. Andi Muhammad Syauqi Atthaya
2. Andi Muhammad Alteza Anargya

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga proposal tesis ini yang berjudul "Pengaruh Ekstrak *Curcuma longa* Oral dan Topikal terhadap Kadar IL-6 dan VEGF (Studi Eksperimental *In Vivo* pada Tikus Galur Wistar Model Diabetes dengan Luka Eksisi)" dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat mencapai gelar Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari bahwa tesis dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis berterima kasih kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan kontribusi dalam menyelesaikan tesis ini.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, S.H., M.Hum, selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang beserta para Wakil Rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan Magister Biomedik.
2. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan Penguji I yang telah memberikan kritik, saran dan dorongan semangat dalam penyusunan tesis ini.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M,.Kes, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan pengarahan dan dukungan dalam penyusunan proposal tesis ini sekaligus selaku Penguji II yang telah memberikan kritik, saran dan dorongan semangat dalam penyusunan tesis ini.

4. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, PAK (K), selaku Dosen Pembimbing I, yang telah memberikan banyak perhatian, waktu, kritik, saran, serta motivasi yang membangun bagi penulis selama penyusunan proposal tesis ini.
5. Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes, selaku Dosen Pembimbing II, yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan masukannya yang berharga selama proses penyusunan proposal tesis ini.
6. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.F(K), selaku Penguji III yang telah memberikan kritik, saran dan dorongan semangat dalam penyusunan tesis ini.
7. Seluruh Dosen Pengajar dan seluruh Staff Prodi Magister Ilmu Biomedik, Lab IBL UNISSULA yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu, memberikan doa dan semangat dalam penyusunan tesis ini
8. Seluruh Dosen Pengajar dan seluruh Staff Prodi Magister Ilmu Biomedik, Lab IBL UNISSULA yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu, memberikan doa dan semangat dalam penyusunan tesis ini
9. Keluarga tercinta, atas doa, dukungan, dan semangat yang selalu menyertai.
10. Rekan-rekan seperjuangan, atas kerja sama, motivasi, dan kebersamaan selama proses penyusunan proposal tesis ini.
11. Kepada seluruh pihak yang telah memberikan dukungan, bantuan, serta doa dalam proses penyusunan karya tulis ini. Mohon maaf karena tidak dapat menyebutkan satu per satu, namun setiap kontribusi yang diberikan sangat berarti dan menjadi bagian penting dalam terselesaikannya karya ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dan kelemahan dalam penyusunan tesis ini, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan agar tesis ini dapat menjadi lebih baik. Akhir kata penulis mengucapkan banyak terima kasih. Semoga tesis ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu biomedik dan penelitian terkait.

Semarang, 10 Februari 2026

(A. Iryanti Mattoreang Caca)

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyembuhan luka pada diabetes melitus sering terhambat akibat gangguan respons inflamasi dan angiogenesis, yang ditandai oleh perubahan kadar interleukin-6 (IL-6) dan vascular endothelial growth factor (VEGF). Terapi konvensional seperti povidone iodine terutama bersifat antimikroba dan belum menargetkan gangguan tersebut. Ekstrak *Curcuma longa* berpotensi memodulasi proses penyembuhan luka diabetes melalui pengaruhnya terhadap biomarker inflamasi dan angiogenesis.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group* ini menggunakan 30 ekor tikus galur Wistar yang dibagi menjadi enam kelompok: kontrol sehat, kontrol negatif (diabetes dengan luka eksisi + basis hidrogel), kontrol positif (povidone iodine), perlakuan ekstrak *Curcuma longa* oral dosis 100 mg/kgBB/hari, hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% topikal, serta kombinasi oral dan topikal. Diabetes diinduksi menggunakan streptozotocin dan dibuat luka eksisi *full-thickness*. Perlakuan diberikan selama 6 hari. Pada hari ke-7 dilakukan pemeriksaan kadar IL-6 serum darah dan VEGF jaringan luka menggunakan metode ELISA. Data IL-6 dianalisis dengan uji Kruskal–Wallis, sedangkan data VEGF dianalisis dengan uji One Way ANOVA dilanjutkan *post hoc* Tukey.

Hasil: Rerata kadar IL-6 tertinggi ditemukan pada kelompok sehat sebesar 4,14 ± 1,08 ng/L, sedangkan pada kelompok diabetes dengan luka eksisi berkisar antara 2,62 ± 1,18 ng/L hingga 3,74 ± 0,60 ng/L, tanpa perbedaan bermakna antar kelompok ($p>0,05$). Rerata kadar VEGF tertinggi ditemukan pada kelompok kombinasi oral dan topikal sebesar 387,06 ± 23,31 ng/L dan terendah pada kontrol negatif sebesar 282,81 ± 16,22 ng/L, dengan perbedaan bermakna antar kelompok ($p<0,05$).

Kesimpulan: Pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi tidak berpengaruh secara bermakna terhadap kadar IL-6, namun berpengaruh terhadap kadar VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi.

Kata kunci: *Curcuma longa*, diabetes melitus, interleukin-6, luka eksisi, vascular endothelial growth factor

ABSTRACT

Background: *Wound healing in diabetes mellitus is frequently impaired due to dysregulated inflammatory responses and altered angiogenesis, which are reflected by changes in interleukin-6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels. Conventional therapy such as povidone iodine mainly provides antimicrobial effects and does not directly address these biological disturbances. Curcuma longa extract has been suggested to influence inflammatory and angiogenic processes and may support diabetic wound healing.*

Methods: *This in vivo experimental study with a post-test only control group design involved 30 Wistar rats divided into six groups: healthy control, negative control (diabetic excisional wound with hydrogel base), positive control (povidone iodine), oral Curcuma longa extract (100 mg/kg body weight/day), topical 10% Curcuma longa extract hydrogel, and a combination of oral and topical treatments. Diabetes was induced using streptozotocin, followed by the creation of a full-thickness excisional wound. Treatments were administered for 6 days. On day 7, serum IL-6 levels and wound tissue VEGF levels were measured using the ELISA method. IL-6 data were analyzed using the Kruskal–Wallis test, while VEGF data were analyzed using One-Way ANOVA followed by Tukey post hoc test.*

Results: *The highest mean IL-6 level was observed in the healthy group (4.14 ± 1.08 ng/L), while IL-6 levels in diabetic wound groups ranged from 2.62 ± 1.18 ng/L to 3.74 ± 0.60 ng/L, with no significant differences among groups ($p>0.05$). The highest mean VEGF level was observed in the combined oral and topical treatment group (387.06 ± 23.31 ng/L) and the lowest in the negative control group (282.81 ± 16.22 ng/L), with a significant difference among groups ($p<0.05$).*

Conclusion: *Oral, topical, and combined administration of Curcuma longa extract did not significantly affect IL-6 levels but significantly affected VEGF levels in Wistar rats with diabetic excisional wounds.*

Keywords: *Curcuma longa, diabetes mellitus, excisional wound, interleukin-6, vascular endothelial growth factor*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN ii
PERNYATAAN iii
RIWAYAT HIDUP iv
KATA PENGANTAR v
ABSTRAK viii
ABSTRACT ix
DAFTAR ISI x
DAFTAR TABEL xiv
DAFTAR GAMBAR xv
DAFTAR LAMPIRAN xvi
DAFTAR SINGKATAN xvii
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Penelitian 3
1.3 Tujuan Penelitian 3
1.3.1 Umum 3
1.3.2 Khusus 3
1.4 Manfaat Penelitian 5
1.4.1 Manfaat Teoritis 5
1.4.2 Manfaat Praktis 5
1.5 Originalitas Penelitian 5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 9
2.1 *Interleukin-6* (IL-6) 9

2.1.1 Peran IL-6 dalam Inflamasi 9
2.1.2 Regulasi dan Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar IL-6 10
2.1.3 Mekanisme Kerja IL-6 dalam Penyembuhan Luka 12
2.2 *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) 13
2.2.1 Peran VEGF dalam Proses Angiogenesis 13
2.2.2 Regulasi VEGF dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ekspresinya 15
2.2.3 Mekanisme VEGF pada Penyembuhan Luka 16
2.3 Diabetes Melitus 18
2.3.1 Definisi 18
2.3.2 Klasifikasi 18
2.3.3 Patofisiologi 20
2.4 Luka 22
2.4.1 Definisi dan Klasifikasi Luka 22
2.4.2 Patogenesis Luka Eksisi 23
2.4.3 Mekanisme Penyembuhan Luka dan Hubungan dengan VEGF dan IL-6 24
2.5 Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Kurkumin 28
2.5.1 Morfologi dan Komponen Kimia Kunyit 28
2.5.2 Manfaat Kunyit Berdasarkan Komponen Senyawa Kimia 31
2.5.3 Kurkumin sebagai Bioaktif Utama Kunyit 32
2.6 Sediaan Gel 34
2.6.1 Definisi dan Karakteristik 34
2.6.2 Hidrogel sebagai Sistem Penghantaran Zat Aktif dalam Penyembuhan Luka 35
2.6.3 Hidrogel Berbasis Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka 36
2.7 Peran Streptozotocin (STZ) dalam Induksi Diabetes 37

2.8 Peran Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka 38
2.9 Model Hewan Uji..... 40
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS..... 43
3.1 Kerangka Teori..... 43
3.2 Kerangka Konsep..... 46
3.3 Hipotesis 46
BAB IV METODE PENELITIAN..... 47
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian..... 47
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional 49
4.2.1 Variabel Penelitian 49
4.2.2 Definisi Operasional..... 50
4.3 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian 52
4.3.1 Subjek Penelitian..... 52
4.3.2 Sampel Penelitian..... 52
4.3.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian 53
4.3.4 Besar Sampel..... 54
4.4 Alat dan Bahan Penelitian..... 55
4.4.1 Alat 55
4.4.2 Bahan..... 56
4.5 Cara Penelitian..... 56
4.5.1 Permohonan *Ethical Clearance* 56
4.5.2 Cara Pembuatan Ekstrak Kunyit 57
4.5.3 Uji Kadar Fenolik Total pada Ekstrak Kunyit..... 57
4.5.4 Cara Pembuatan Hidrogel Ekstrak Kunyit..... 59
4.5.5 Penetapan Dosis 60
4.5.6 Persiapan Sebelum Perlakuan 61

4.5.7 Induksi Diabetes 63
4.5.8 Pembuatan Model Luka Eksisi 64
4.5.9 Pemberian Ekstrak *Curcuma longa* 65
4.5.10 Prosedur Pengambilan Sampel dan Analisis IL-6 dan VEGF 66
4.6 Alur Penelitian 69
4.7 Tempat dan Waktu Penelitian 70
4.8 Analisis Data 70
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN 72
5.1 Hasil Penelitian 72
5.1.1 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 pada Serum Darah Tikus 80
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar VEGF pada Jaringan Kulit Tikus 83
5.2 Pembahasan 86
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN 94
6.1 Kesimpulan 94
6.2 Saran 95
DAFTAR PUSTAKA 97
LAMPIRAN 106

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian 7
Tabel 4.1 Formulasi Hidrogel Ekstrak Kunyit..... 60
Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar GDS pada Tikus pasca Induksi..... 73
Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Kadar GDS pada Tikus pasca Perlakuan 79
Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6, Uji Shapiro Wilk, Levene's Test dan Kruskal-Wallis..... 80
Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan Kadar VEGF, Uji Shapiro Wilk, Levene's Test dan One Way ANOVA 83
Tabel 5.5 Perbedaan Rerata Kadar VEGF (Post Hoc Tukey)..... 85

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jalur Signal IL-6 13
Gambar 2.2 VEGF pada Angiogenesis 14
Gambar 2.3 Fase Penyembuhan Luka dan Peran IL-6 25
Gambar 2.4 Kunyit (*Curcuma longa*) 28
Gambar 3.1 Kerangka Teori 45
Gambar 3.2 Kerangka Konsep 46
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian 48
Gambar 4.2 Alur Penelitian 69
Gambar 5.1 Model Luka Eksisi pada Kulit Tikus Galur Wistar; (A) Tikus Normal; (B) Tikus degan Luka Eksisi; (C) Validasi Ukuran Luka Eksisi 74
Gambar 5.2 Perubahan Luka Eksisi pada Tikus 77
Gambar 5.3 Grafik Rerata Kadar IL-6 81
Gambar 5.4 Grafik Rerata Kadar VEGF 83

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Ijin Penelitian 106
Lampiran 2 Surat Etik Penelitian 107
Lampiran 3 Surat Keterangan Hewan 108
Lampiran 4 CoA Streptozotocin..... 109
Lampiran 5 Hasil Pemeriksaan ELISA 110
Lampiran 6 Hasil Pemeriksaan Kadar Total Fenol.....112
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian 113
Lampiran 8 Output Uji SPSS 116

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية

DAFTAR SINGKATAN

Ang-1 : *Angiopoietin-1*
bFGF : *Basic Fibroblast Growth Factor*
CMC-Na : *Carboxymethyl Cellulose Sodium*
CRP : *C-Reactive Protein*
DM : Diabetes Melitus
ELISA : *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
ERK : *Extracellular Signal-Regulated Kinase*
FGF-2 : *Fibroblast Growth Factor-2*
GDM : Diabetes Melitus Gestasional
GP130 : *Glycoprotein 130*
HDL : *High-Density Lipoprotein*
HIF-1α : *Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha*
IL-1β : *Interleukin-1 beta*
IL-6 : *Interleukin-6*
IBL : *Integrated Biomedical Laboratory*
JAK : *Janus Kinase*
KGF : *Keratinocyte Growth Factor*
MAPK : *Mitogen-Activated Protein Kinase*
miR-21 : *MicroRNA-21*
NF-κB : *Nuclear Factor-kappa B*
PARP : *Poly (ADP-ribose) Polymerase*
PARP-1 : *Poly (ADP-ribose) Polymerase-1*
PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*
PI3K/AKT: *Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B*
PTEN : *Phosphatase and Tensin Homolog*
RAL : Rancangan Acak Lengkap
REEDA : *Redness, Edema, Ecchymosis, Discharge, Approximation*
RNS : *Reactive Nitrogen Species*
ROS : *Reactive Oxygen Species*
sIL-6R : *soluble Interleukin-6 Receptor*
SMAD2/3 : *SMAD Family Member 2/3*
SOD : *Superoxide Dismutase*
STAT3 : *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*
STZ : *Streptozotocin*
TGF-β : *Transforming Growth Factor-beta*
Th2 : *T helper type 2*
Th17 : *T helper type 17*
TLR : *Toll-Like Receptor*
TNF-α : *Tumor Necrosis Factor-alpha*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
VEGFR : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*
VWF : *Von Willebrand Factor*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Luka pada penderita diabetes melitus mengalami penyembuhan yang terhambat akibat inflamasi berkepanjangan dan gangguan angiogenesis. Luka eksisi pada kondisi hiperglikemia menunjukkan peningkatan kadar *Interleukin-6* (IL-6) yang menghambat proliferasi sel, sementara penurunan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) membatasi pembentukan pembuluh darah baru yang dibutuhkan untuk regenerasi jaringan. [1–3] Perawatan luka diabetes sering menggunakan *Povidone Iodine* sebagai kontrol positif untuk menjaga kebersihan dan mencegah infeksi, namun antiseptik tersebut tidak memperbaiki ketidakseimbangan inflamasi dan angiogenesis yang menjadi dasar keterlambatan penyembuhan.[4] Ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) dipertimbangkan sebagai alternatif terapi karena kandungan kurkumin yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan progeneratif, sehingga berpotensi memperbaiki proses penyembuhan luka secara lebih komprehensif dibandingkan terapi konvensional. [5,6]

Prevalensi diabetes melitus secara global terus meningkat, dengan diperkirakan sekitar 8,1 miliar orang hidup dengan diabetes pada tahun 2024. Setiap tahunnya, sekitar 18,6 juta orang mengalami ulkus kaki diabetik, yang menjadi penyebab utama 80% amputasi ekstremitas bawah pada penderita diabetes.[7,8] Di Indonesia, prevalensi diabetes pada usia ≥ 15 tahun tercatat sebesar 11,7%, dan prevalensi ulkus kaki diabetik mencapai 13%-15% pada

pasien yang dirawat di rumah sakit, serta 26% pada pasien yang menjalani perawatan di rumah. Angka kejadian luka ini menggambarkan tantangan besar dalam penanganan dan perawatan luka pada penderita diabetes.[9,10]

Penelitian mengenai ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) menunjukkan bahwa kurkumin berperan aktif dalam penyembuhan luka melalui aktivitas antioksidan yang menetralkan stres oksidatif, antiinflamasi yang menurunkan IL-6, antimikroba yang menghambat pertumbuhan patogen, serta progeneratif yang merangsang migrasi dan proliferasi sel.[11–13] Pemberian kurkumin secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB terbukti meningkatkan regenerasi jaringan lunak melalui modulasi respon inflamasi sistemik.[14] Pemberian secara topikal memungkinkan kurkumin bekerja langsung pada jaringan luka, mempercepat reepitelisasi, dan meningkatkan angiogenesis melalui peningkatan VEGF.[13] Penelitian yang membandingkan pemberian oral, topikal, maupun kombinasi pada luka eksisi model diabetes belum banyak dilakukan, terutama yang menilai pengaruhnya terhadap IL-6 dan VEGF sebagai biomarker kunci penyembuhan.

Pemberian ekstrak *Curcuma longa* memiliki potensi sebagai terapi tambahan pada luka diabetes melalui kemampuan kurkumin dalam menekan inflamasi, meningkatkan aktivitas antioksidan, menghambat pertumbuhan mikroba, dan merangsang regenerasi jaringan. Kurkumin menurunkan IL-6 dengan menghambat jalur NF-κB dan meningkatkan angiogenesis melalui peningkatan ekspresi VEGF.[5,13,15] Jalur pemberian oral berpeluang memperbaiki kondisi inflamasi sistemik, sedangkan jalur topikal memberikan

efek langsung pada area luka. Kombinasi kedua jalur pemberian diharapkan menghasilkan efek sinergis yang mempercepat penyembuhan luka secara lebih efektif dibandingkan pemberian tunggal maupun kontrol positif dengan penggunaan povidone iodine, sehingga berpotensi menjadi pendekatan terapeutik yang lebih unggul untuk perawatan luka pada penderita diabetes[13,16]. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada luka eksisi tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes, guna mendalami potensi kedua jalur pemberian tersebut dalam mempercepat penyembuhan luka diabetik.

1.2 Rumusan Penelitian

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi.

1.3.2 Khusus

1. Mengukur rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar sehat sebagai nilai dasar (*baseline*).

2. Mengukur rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberi basis gel tanpa ekstrak.
3. Mengukur rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberi povidone-iodine.
4. Mengukur rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberi ekstrak *Curcuma longa* secara oral sebesar 0,20–0,25 cc per hari (setara 100 mg/kgBB).
5. Mengukur rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberi hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% sebanyak 200 mg per hari secara topikal.
6. Mengukur rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberi kombinasi ekstrak *Curcuma longa* oral (0,20–0,25 cc per hari) dan hidrogel ekstrak 10% sebanyak 200 mg per hari.
7. Membedakan rerata kadar IL-6 dan VEGF antara kelompok kontrol (sehat, kontrol negatif, kontrol positif) dan seluruh kelompok perlakuan (oral, topikal, kombinasi).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai peran pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi dalam memodulasi kadar IL-6 dan VEGF pada luka eksisi model diabetes. Penelitian ini juga diharapkan dapat memperkuat dasar teoritis mengenai mekanisme antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan progeneratif kurkumin dalam mempercepat proses penyembuhan luka.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dukungan ilmiah terhadap pemanfaatan ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) sebagai terapi berbasis bahan alam yang berpotensi digunakan secara oral maupun topikal untuk mempercepat penyembuhan luka diabetik melalui penurunan inflamasi dan peningkatan angiogenesis. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi referensi dalam pengembangan formulasi berbahan alam, termasuk hidrogel topikal berbasis ekstrak kunyit, sebagai alternatif terapi luka yang lebih aman, terjangkau, dan efektif dibandingkan agen farmakologis konvensional.

1.5 Originalitas Penelitian

Penelitian pada tabel 1.1 menunjukkan bahwa ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) memiliki potensi antiinflamasi dan angiogenik pada berbagai kondisi. Pemberian oral terbukti mempercepat penyembuhan jaringan lunak pada tikus

diabetes dan mengurangi respon inflamasi. Aplikasi topikal maupun nanoformulasi menunjukkan peningkatan angiogenesis dan regenerasi jaringan melalui peningkatan VEGF dan TGF-β serta penurunan mediator inflamasi. Beberapa penelitian juga melaporkan penurunan IL-6 setelah pemberian ekstrak kunyit pada model penyakit lain.

Setiap penelitian tersebut menggunakan model luka yang berbeda serta menilai parameter yang tidak seragam, sehingga hasilnya belum menggambarkan respons penyembuhan pada luka eksisi diabetes secara khusus. Tidak ada penelitian dalam tabel yang mengevaluasi efek ekstrak kunyit secara oral, topikal, dan kombinasi dalam satu desain eksperimen, dan tidak ada penelitian yang menilai IL-6 dan VEGF secara bersamaan pada luka eksisi yang diinduksi diabetes. Kondisi ini menunjukkan adanya kekosongan mengenai perbandingan efek sistemik dan lokal ekstrak kunyit terhadap fase inflamasi dan angiogenesis pada luka diabetes.

Penelitian ini menghadirkan kebaruan melalui evaluasi terintegrasi pemberian ekstrak kunyit secara oral, topikal, dan kombinasi terhadap IL-6 dan VEGF pada luka eksisi model diabetes. Desain ini memberikan kontribusi baru dalam memahami peran ekstrak kunyit pada modulasi inflamasi dan angiogenesis secara simultan, sekaligus menawarkan dasar ilmiah bagi pengembangan strategi terapi luka diabetik berbasis tanaman obat.

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1	Rahim et al (2025)[17]	*Effect of Turmeric Ethanol Extract on TNF-α and Wound Lesion Area in Wistar Rats Exposed to UVB*	*In Vivo*	Ekstrak kunyit oral tidak menurunkan TNF-α signifikan, tetapi mempercepat penyembuhan luka (mengurangi luas lesi).
2	Chotipinit et al. (2024)[14]	*Healing effect of curcumin on tooth extraction sockets in diabetic rats*	*In Vivo*	Pemberian oral kurkumin mempercepat penyembuhan jaringan lunak dan menurunkan inflamasi pada tikus diabetes.
3	Sugiarto & Budijitno (2024)[18]	*The effect of turmeric extract (Curcuma longa) on IL-6 expression*	*In Vivo*	Ekstrak kunyit menurunkan ekspresi IL-6 pada model adenokarsinoma payudara.
4	Aji et al., (2021)[19]	*Effect of the application of curcumin (Curcuma longa) oral gel on periodontal inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus*		Curcumin oral gel menurunkan inflamasi periodontal secara signifikan. Efek dipengaruhi aktivitas antiinflamasi kurkumin melalui modulasi NF-κB.
5	Ebrahiminaseri et al., (2021)[20]	*Combination treatment of dendrosomal nanocurcumin and low-level laser therapy on wound healing*	*In Vivo*	Kombinasi nanocurcumin dan terapi laser meningkatkan ekspresi TGF-β dan VEGF serta menurunkan TNF-α dan IL-6.
6	Trimahendra., et al 2020[21]	*The Effect of Turmeric Extract (Curcuma longa)*	*In Vivo*	Ekstrak kunyit memperbaiki massa otot, yang

		on the Improvement of Muscle Mass in Swiss Diabetes Mellitus Mice Skeletal Muscle Induced by Streptozotocin		mengindikasikan penurunan inflamasi jaringan pada kondisi diabetes meskipun marker inflamasi tidak diukur langsung.
7	Basak et al., 2020[22]	*Curcumin stimulates angiogenesis through VEGF and expression of HLA-G in placental cells*	*In Vitro*	Curcumin meningkatkan angiogenesis melalui ekspresi VEGF pada sel trofoblas plasenta manusia.
8	Kaban et al., 2020[23]	*The effect of turmeric parent extract gel (Curcuma longa Linn) on incision wound healing in male white rats (Rattus norvegicus)*	*In Vivo*	Gel ekstrak kunyit dengan konsentrasi 10% mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus dalam 7,10 hari dibandingkan kontrol.
9	Kant et al., (2015)[13]	*Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats*	*In Vivo*	Kandungan kurkumin pada kunyit dapat mempercepat angiogenesis dan penyembuhan luka pada tikus diabetes melalui peningkatan ekspresi VEGF dan TGF-β1.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Interleukin-6* (IL-6)

2.1.1 Peran IL-6 dalam Inflamasi

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki peran sentral dalam proses inflamasi, imunomodulasi, dan regenerasi jaringan. Sitokin ini diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk makrofag, fibroblas, sel epitel, dan sel endotel, sebagai respons terhadap cedera jaringan, infeksi, atau stres oksidatif.[24] Pada kondisi fisiologis, IL-6 berfungsi sebagai mediator utama dalam aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif, serta berkontribusi dalam produksi protein fase akut di hati seperti *C-reactive protein* (CRP) yang menjadi biomarker inflamasi.[25] Selain itu, IL-6 berperan dalam regulasi proliferasi dan diferensiasi sel T serta peningkatan aktivitas sel B dalam menghasilkan imunoglobulin.[26]

Pada inflamasi, IL-6 memiliki efek bifasik, yaitu bertindak sebagai mediator proinflamasi pada fase awal penyembuhan luka, namun juga berkontribusi dalam resolusi inflamasi pada fase akhir.[27] Pada fase inflamasi akut, IL-6 berperan dalam rekrutmen neutrofil ke area cedera, aktivasi makrofag, serta peningkatan produksi sitokin inflamasi lainnya seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-α) dan *interleukin-1β* (IL-1β).[28] Namun, jika ekspresi IL-6 tidak terkendali, inflamasi dapat menjadi kronis dan menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut.[29]

2.1.2 Regulasi dan Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kadar IL-6

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin yang memiliki regulasi kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik endogen maupun eksogen. Produksi dan sekresi IL-6 bergantung pada kondisi fisiologis dan patologis tubuh, yang melibatkan sinyal imunologis, stres oksidatif, hipoksia, serta interaksi dengan sitokin lain.[24] Pada penyembuhan luka, regulasi IL-6 sangat penting untuk memastikan keseimbangan antara inflamasi awal yang diperlukan untuk pertahanan tubuh dan resolusi inflamasi agar tidak terjadi kerusakan jaringan lebih lanjut.[27]

1. Aktivasi Jalur NF-κB dan STAT3

   Ekspresi IL-6 sangat bergantung pada aktivasi jalur transduksi sinyal NF-κB dan STAT3, yang dipicu oleh berbagai faktor inflamasi. Jalur NF-κB diaktifkan oleh sinyal dari reseptor pola pengenalan patogen (PRR) seperti Toll-Like Receptors (TLR) yang mengenali molekul dari mikroorganisme patogen.[24] Aktivasi NF-κB kemudian meningkatkan transkripsi gen IL-6, yang mengarah pada produksi IL-6 dalam jumlah besar.[25] Selain itu, jalur STAT3 yang dipicu oleh IL-6 sendiri membentuk mekanisme umpan balik positif, memperpanjang inflamasi dan meningkatkan produksi VEGF yang terlibat dalam angiogenesis.[26,30]

2. Hipoksia dan Faktor Transkripsi HIF-1α

   Kondisi hipoksia yang sering terjadi pada jaringan luka merupakan salah satu pemicu utama ekspresi IL-6. Hipoksia mengaktifkan

Hypoxia-Inducible Factor-1α (HIF-1α), yang secara langsung merangsang transkripsi IL-6.[27] Selain itu, hipoksia juga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan infiltrasi sel inflamasi, yang memperkuat respons inflamasi dan meningkatkan ekspresi IL-6.[28]

3. Usia dan Penyakit Metabolik

   Ekspresi IL-6 cenderung meningkat pada individu dengan usia lanjut dan penyakit metabolik, seperti diabetes mellitus dan obesitas.[26] Pada individu lanjut usia, terjadi peningkatan inflamasi sistemik kronis (inflammaging), di mana kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan individu yang lebih muda, sehingga berkontribusi terhadap gangguan penyembuhan luka.[28] Pada pasien dengan diabetes mellitus, kadar IL-6 yang tinggi menyebabkan disregulasi makrofag, gangguan angiogenesis, dan penurunan produksi faktor pertumbuhan, yang pada akhirnya menghambat proses regenerasi jaringan.[29]

4. Infeksi dan Respons Imun

   Infeksi bakteri dan virus memicu produksi IL-6 sebagai bagian dari respons imun. Pada infeksi bakteri, lipopolisakarida (LPS) dari dinding sel bakteri menginduksi aktivasi TLR pada makrofag, yang meningkatkan produksi IL-6.[24] Sementara itu, dalam infeksi virus, seperti COVID-19, peningkatan IL-6 yang berlebihan menyebabkan cytokine storm, suatu kondisi inflamasi berlebihan yang dapat merusak jaringan tubuh.[29]

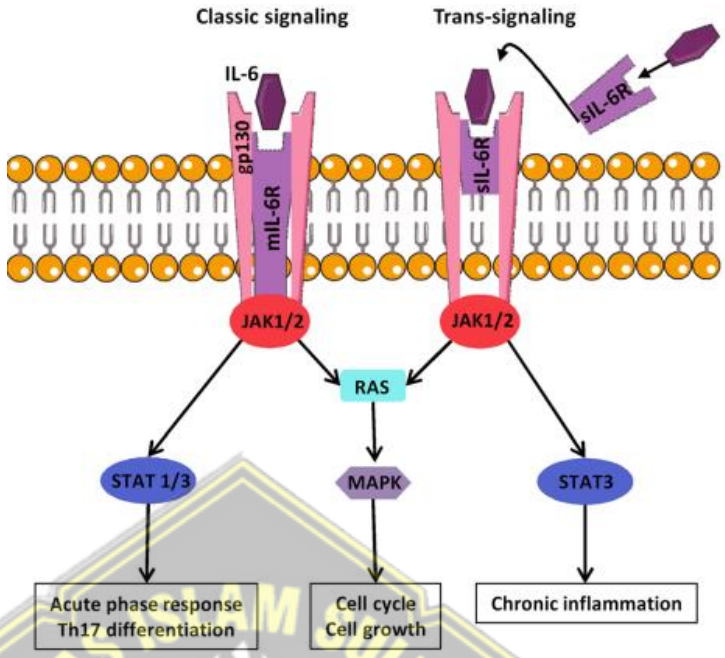
5. Regulasi oleh Mekanisme Umpan Balik Negatif

   Meskipun IL-6 memiliki efek proinflamasi yang kuat, tubuh memiliki mekanisme umpan balik negatif untuk mengendalikan produksinya. *Suppressor of Cytokine Signaling* (SOCS) berperan dalam menghambat aktivasi STAT3, sehingga menekan transkripsi IL-6.[24] Selain itu, TGF-β dan IL-10 juga berperan dalam menekan produksi IL-6, yang membantu dalam resolusi inflamasi.[25]

2.1.3 Mekanisme Kerja IL-6 dalam Penyembuhan Luka

Pada penyembuhan luka, IL-6 bekerja melalui dua mekanisme utama, yaitu classic signaling dan trans-signaling.[31] Mekanisme classic signaling terjadi ketika IL-6 berikatan dengan reseptor membran IL-6R yang diekspresikan pada sel imun seperti limfosit T dan hepatosit.[25,31] Jalur ini berperan dalam aktivasi makrofag dan produksi protein fase akut, yang diperlukan untuk respons imun awal terhadap luka. Sebaliknya, mekanisme *trans-signaling* melibatkan IL-6 yang berikatan dengan soluble IL-6 receptor (sIL-6R), yang kemudian berinteraksi dengan gp130 pada berbagai jenis sel.[24]

Mekanisme *trans-signaling* lebih dominan dalam inflamasi kronis, karena meningkatkan ekspresi VEGF dan memperpanjang infiltrasi sel imun ke area luka[27]. Selain perannya dalam inflamasi, IL-6 juga berperan dalam angiogenesis melalui stimulasi VEGF. Studi menunjukkan bahwa IL-6 dapat meningkatkan ekspresi VEGF melalui aktivasi jalur STAT3 pada sel endotel dan fibroblas.[26,30,31]



Gambar 2.1 Jalur Signal IL-6[31]

Pada kondisi hipoksia, IL-6 bekerja bersama dengan HIF-1α untuk mempercepat pembentukan pembuluh darah baru dan meningkatkan oksigenasi jaringan luka.[29] Namun, ekspresi IL-6 yang tidak terkendali dapat menyebabkan disfungsi angiogenesis, yang dapat menghambat penyembuhan luka atau memicu fibrosis.[28]

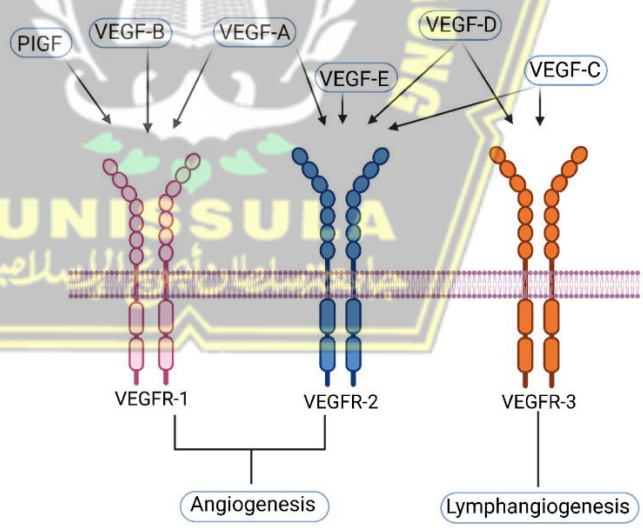
2.2 *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

2.2.1 Peran VEGF dalam Proses Angiogenesis

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah salah satu faktor pertumbuhan utama yang berperan dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh yang sudah ada sebelumnya. VEGF diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel endotel, fibroblas, makrofag, dan keratinosit, sebagai respons terhadap

hipoksia, inflamasi, dan cedera jaringan.[32] Faktor ini bekerja dengan cara meningkatkan proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel endotel serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.[33]

VEGF memiliki beberapa isoform, dengan VEGF-A sebagai bentuk utama yang paling berperan dalam angiogenesis. Isoform VEGF lainnya, seperti VEGF-B, VEGF-C, dan VEGF-D, juga memiliki fungsi spesifik, seperti regulasi limfangiogenesis atau pembentukan pembuluh limfatik.[34] Dalam penyembuhan luka, VEGF bertindak sebagai sinyal utama dalam fase proliferasi dengan merangsang pembentukan pembuluh darah baru di area luka, meningkatkan oksigenasi jaringan, dan mendukung proliferasi fibroblas untuk pembentukan jaringan granulasi.[35]



Gambar 2.2 VEGF pada Angiogenesis[36]

Selain itu, VEGF juga memainkan peran penting dalam permeabilitas vaskular, yang memungkinkan perpindahan sel-sel inflamasi ke area luka serta penyampaian nutrisi dan faktor pertumbuhan

yang diperlukan untuk regenerasi jaringan.[37] Namun, peningkatan VEGF yang berlebihan dapat menyebabkan edema jaringan dan pembentukan jaringan parut yang berlebihan, yang berpotensi menghambat penyembuhan luka yang optimal.[38]

2.2.2 Regulasi VEGF dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ekspresinya

Ekspresi VEGF dikendalikan oleh berbagai faktor, termasuk hipoksia, sitokin inflamasi, dan interaksi dengan faktor pertumbuhan lain seperti Transforming Growth Factor-β (TGF-β) dan Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF).[39]

1. Hipoksia dan Aktivasi HIF-1α

   Hipoksia merupakan salah satu regulator utama VEGF. Ketika jaringan mengalami kekurangan oksigen, faktor transkripsi Hypoxia-Inducible Factor-1α (HIF-1α) diaktifkan, yang kemudian meningkatkan transkripsi VEGF. Hal ini memungkinkan peningkatan angiogenesis untuk mengembalikan suplai oksigen ke jaringan yang rusak.[40]

2. Sitokin Inflamasi dan Faktor Pertumbuhan

   Sitokin proinflamasi seperti Interleukin-6 (IL-6) dan Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) dapat meningkatkan ekspresi VEGF melalui jalur sinyal NF-κB dan STAT3.[41] Selain itu, faktor pertumbuhan seperti bFGF dan Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) juga berperan dalam stimulasi VEGF untuk meningkatkan angiogenesis.[33]

3. Regulasi oleh Reseptor VEGF

   VEGF bekerja dengan berikatan pada tiga reseptor utama, yaitu VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1), dan VEGFR-3 (Flt-4). VEGFR-2 merupakan reseptor utama yang bertanggung jawab atas efek pro-angiogenik VEGF, sedangkan VEGFR-1 bertindak sebagai regulator negatif untuk membatasi aktivitas VEGF yang berlebihan.[42]

4. Efek Hiperglikemia dan Stres Oksidatif

   Pada kondisi hiperglikemia kronis, seperti pada diabetes mellitus, ekspresi VEGF meningkat sebagai respons terhadap stres oksidatif yang menginduksi aktivasi jalur Protein Kinase C (PKC). Namun, peningkatan VEGF dalam kondisi ini sering kali disertai dengan disfungsi angiogenesis, yang menyebabkan pembentukan pembuluh darah yang abnormal dan meningkatkan risiko komplikasi luka kronis.[38]

5. Interaksi dengan Faktor Ekstraseluler

   VEGF juga dapat berinteraksi dengan Von Willebrand Factor (VWF), yang berfungsi sebagai reservoir VEGF dalam matriks ekstraseluler dan membantu dalam pelepasan VEGF secara bertahap untuk mendukung angiogenesis yang optimal.[37]

2.2.3 Mekanisme VEGF pada Penyembuhan Luka

VEGF memainkan peran krusial dalam setiap fase penyembuhan luka eksisi, mulai dari fase inflamasi hingga *remodeling* jaringan. Pada fase inflamasi, VEGF berperan dalam meningkatkan permeabilitas

vaskular, yang memungkinkan migrasi neutrofil dan makrofag ke area luka. Sel-sel imun ini bertugas membersihkan debris seluler dan patogen, sekaligus melepaskan berbagai faktor pertumbuhan yang mendukung regenerasi jaringan.[32] Selain itu, VEGF juga bertindak sebagai sinyal proinflamasi yang mempercepat respons imun bawaan, memastikan lingkungan yang kondusif bagi penyembuhan luka.[35]

Selama fase proliferasi, VEGF berkontribusi pada pembentukan jaringan granulasi dengan menstimulasi migrasi dan proliferasi sel endotel. Angiogenesis yang diinduksi oleh VEGF memastikan suplai oksigen dan nutrisi ke area luka, yang esensial untuk mendukung proliferasi fibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler.[39] Peningkatan ekspresi VEGF pada fase ini juga dikaitkan dengan peningkatan sintesis kolagen tipe I dan III, yang berperan dalam pembentukan jaringan baru yang lebih kuat.[33] Selain mendukung pembentukan pembuluh darah baru, VEGF juga berinteraksi dengan faktor pertumbuhan lain, seperti TGF-β dan bFGF, untuk mempercepat pemulihan luka.[42]

Pada fase *remodeling*, VEGF membantu dalam pematangan dan stabilisasi pembuluh darah yang baru terbentuk. Normalnya, ekspresi VEGF menurun dalam fase ini untuk menghindari hiperplasia vaskular yang berlebihan.[38] Jika kadar VEGF tetap tinggi dalam fase *remodeling*, dapat terjadi peningkatan densitas kapiler yang tidak normal, yang berpotensi mengarah pada fibrosis dan gangguan struktural dalam jaringan yang baru terbentuk.[37] Oleh karena itu, regulasi ekspresi VEGF

dalam penyembuhan luka harus dijaga agar tidak berlebihan, sehingga dapat mendukung pemulihan jaringan yang optimal tanpa komplikasi.

2.3 Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) adalah sekumpulan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronik akibat gangguan sekresi insulin, gangguan aksi insulin, atau keduanya. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel β pankreas yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam darah dengan memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel untuk diubah menjadi energi. Pada pasien DM, gangguan ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat secara abnormal, yang dapat merusak berbagai organ tubuh dalam jangka panjang.[7,43]

Penyakit ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi, baik jangka pendek (seperti hipoglikemia atau ketoasidosis diabetik) maupun jangka panjang (seperti penyakit kardiovaskular, kerusakan mata, ginjal, dan saraf). DM dapat dibedakan menjadi dua jenis utama yaitu Diabetes Melitus Tipe 1 dan Tipe 2, selain jenis lainnya yang lebih jarang seperti diabetes gestasional.[44,45]

2.3.2 Klasifikasi

Diabetes Melitus dikelompokkan berdasarkan penyebab dan mekanisme patofisiologi yang mendasarinya. Klasifikasi utama meliputi:

1. Diabetes Melitus Tipe 1 (DM Tipe 1)

DM Tipe 1 adalah jenis diabetes yang disebabkan oleh penghancuran sel β pankreas oleh sistem kekebalan tubuh itu sendiri, yang mengarah pada kekurangan insulin total. Jenis ini biasanya dimulai pada usia muda (termasuk anak-anak dan remaja) dan sering kali ditandai dengan gejala akut seperti poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, dan kelelahan. Pasien dengan DM Tipe 1 memerlukan pemberian insulin seumur hidup untuk mengelola kadar glukosa darah.[7,45]

2. Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2)

   DM Tipe 2 adalah bentuk yang paling umum dari diabetes, yang mencakup sekitar 90-95% dari semua kasus DM. Pada DM Tipe 2, tubuh mengalami resistensi terhadap insulin, di mana sel-sel tubuh tidak merespon insulin secara efektif, dan pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin untuk mengimbangi kondisi ini. Faktor risiko utama termasuk obesitas, usia, kurangnya aktivitas fisik, dan riwayat keluarga diabetes. Penyakit ini sering berkembang secara bertahap dan bisa tetap tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun.[7,44,46]

3. Diabetes Melitus Gestasional (GDM)

   DM gestasional terjadi selama kehamilan dan biasanya didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga. GDM biasanya menghilang setelah melahirkan, namun wanita yang mengalaminya berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan DM Tipe 2 di kemudian hari. GDM dapat

mempengaruhi kesehatan ibu dan bayi, meningkatkan risiko preeklamsia, kelahiran prematur, dan gangguan metabolik pada anak.[45,47]

4. Diabetes Melitus yang Disebabkan oleh Kondisi Tertentu

   Tipe ini mencakup diabetes yang disebabkan oleh kondisi medis atau faktor eksternal tertentu, seperti pankreatitis kronik, kelainan hormonal (seperti sindrom Cushing), atau akibat penggunaan obat-obatan seperti kortikosteroid. Pada beberapa kasus, DM juga dapat disebabkan oleh gangguan genetik tertentu yang mempengaruhi produksi atau efektivitas insulin.[7,45]

2.3.3 Patofisiologi

Patofisiologi Diabetes Melitus berkaitan dengan gangguan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh defisiensi atau resistensi insulin. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel β pankreas yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah dengan membantu glukosa masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai energi. Pada penderita diabetes, ada dua masalah utama yang terjadi: gangguan sekresi insulin (produksi insulin yang tidak mencukupi) dan gangguan aksi insulin (resistensi terhadap insulin).[44,47]

Pada Diabetes Melitus Tipe 1, penyakit ini dimulai dengan reaksi autoimun, di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang dan menghancurkan sel β pankreas yang memproduksi insulin. Akibatnya, tubuh tidak dapat memproduksi insulin sama sekali, menyebabkan

hiperglikemia (kadar glukosa darah yang sangat tinggi) karena glukosa tidak dapat diproses dan digunakan oleh sel tubuh. Kekurangan insulin ini memicu tubuh untuk mengatasi dengan memecah lemak dan protein untuk dijadikan energi. Proses ini menghasilkan keton, yang jika tidak dikendalikan dengan baik, dapat menyebabkan ketoasidosis diabetik (KAD), suatu kondisi yang bisa berakibat fatal.[44,48]

Sementara itu, pada Diabetes Melitus Tipe 2, masalah utama adalah resistensi insulin. Sel-sel tubuh, terutama yang ada di otot, hati, dan jaringan adiposa, tidak merespons insulin dengan baik. Dalam upaya mengatasi resistensi ini, pankreas berusaha untuk memproduksi lebih banyak insulin. Namun, seiring berjalannya waktu, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup, dan akhirnya terjadi defisiensi insulin relatif. Hal ini menyebabkan kadar glukosa darah tetap tinggi, dan tubuh menjadi kesulitan untuk memanfaatkan glukosa secara efisien. Selain itu, resistensi insulin ini juga mengganggu metabolisme lemak, yang berujung pada peningkatan kadar lemak dalam darah. Ini memperburuk kondisi dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular, seperti penyakit jantung dan stroke.[7,45,48]

Hiperglikemia yang berkelanjutan mengarah pada kerusakan pembuluh darah kecil (mikrovaskular) dan besar (makrovaskular). Pada pembuluh darah kecil, kerusakan ini dapat menyebabkan komplikasi seperti retinopati diabetik, yang bisa berujung pada kebutaan, serta nefropati diabetik yang dapat menyebabkan gagal ginjal. Sementara pada

pembuluh darah besar, kerusakan ini meningkatkan risiko penyakit jantung koroner dan stroke. Selain itu, kadar glukosa darah yang tinggi juga mengganggu fungsi saraf, yang menyebabkan neuropati diabetik, sebuah kondisi yang dapat merusak saraf-saraf penting dalam tubuh, terutama pada kaki, dan meningkatkan risiko infeksi serta amputasi.[46,48]

2.4 Luka

2.4.1 Definisi dan Klasifikasi Luka

Luka merupakan cedera pada jaringan tubuh yang menyebabkan gangguan terhadap struktur dan fungsi normal kulit. Luka dapat dikategorikan berdasarkan kedalaman, etiologi, dan proses penyembuhannya. Luka eksisi adalah jenis luka terbuka yang dihasilkan dari pengangkatan jaringan secara penuh, meliputi lapisan epidermis dan dermis. Luka ini sering dijumpai dalam prosedur bedah minor atau akibat trauma, dan memerlukan proses penyembuhan yang cepat dan terkoordinasi untuk mencegah infeksi serta mendukung regenerasi jaringan secara optimal.[49–51].

Luka dapat diklasifikasikan menjadi akut dan kronis. Luka akut, seperti luka bedah, umumnya mengalami penyembuhan dalam urutan yang terkoordinasi dengan baik melalui fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Sementara itu, luka kronis adalah luka yang mengalami gangguan dalam salah satu fase ini, sering kali akibat faktor sistemik seperti diabetes mellitus atau gangguan vaskular.[52,53]

Luka eksisi, seperti pada model yang digunakan dalam penelitian ini, merupakan luka superfisial yang melibatkan epidermis dan sebagian dermis. Proses penyembuhannya dapat berlangsung cepat apabila didukung oleh lingkungan yang kondusif, termasuk pengendalian inflamasi dan stimulasi angiogenesis yang efektif.[54,55]

2.4.2 Patogenesis Luka Eksisi

Penyembuhan luka eksisi melibatkan interaksi kompleks antara berbagai jenis sel, matriks ekstraseluler, dan mediator inflamasi. Secara umum, proses penyembuhan luka dapat dibagi menjadi empat fase utama:

1. Fase Hemostasis

   Fase ini dimulai segera setelah luka terjadi dan bertujuan untuk menghentikan perdarahan melalui agregasi trombosit dan pembentukan bekuan fibrin. Trombosit juga melepaskan faktor pertumbuhan seperti *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang berperan dalam merekrut sel imun dan mempercepat pembentukan pembuluh darah baru.[54,56]

2. Fase Inflamasi

   Pada fase ini, makrofag dan neutrofil direkrut ke area luka untuk membersihkan debris seluler dan patogen. IL-6 memainkan peran kunci dalam meregulasi inflamasi, karena ia bertindak sebagai sitokin proinflamasi yang merangsang aktivasi neutrofil dan produksi

mediator inflamasi lainnya. [57] Namun, ekspresi IL-6 yang berlebihan dapat memperpanjang fase inflamasi dan menghambat peralihan ke fase proliferasi, sehingga dapat menghambat penyembuhan luka.[49]

3. Fase Proliferasi

   Fase ini ditandai dengan proliferasi fibroblas, migrasi keratinosit, dan pembentukan pembuluh darah baru melalui angiogenesis. VEGF memainkan peran utama dalam proses ini dengan menstimulasi proliferasi dan migrasi sel endotel, yang mendukung pembentukan pembuluh darah kapiler baru di sekitar luka.[58,59]

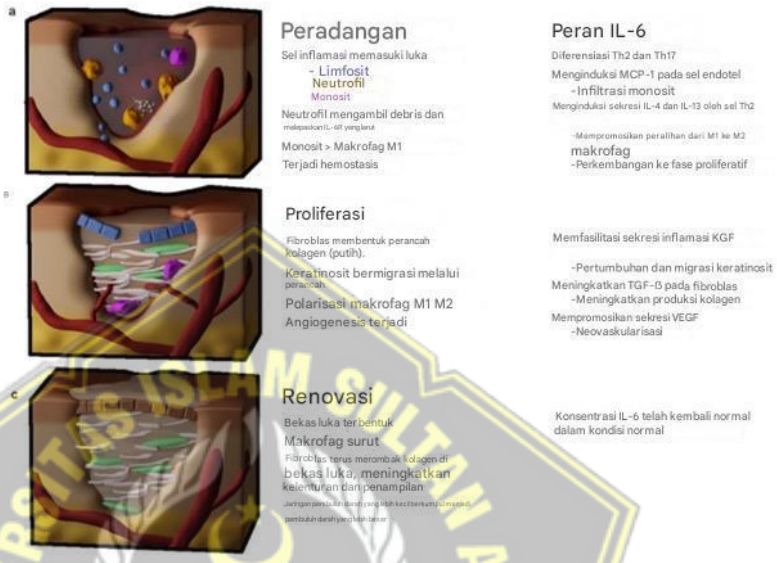
4. Fase *Remodeling* (Maturasi)

   Pada fase akhir ini, kolagen yang disintesis selama fase proliferasi mengalami *remodeling* untuk memperkuat jaringan yang baru terbentuk. VEGF juga berperan dalam regulasi stabilisasi pembuluh darah yang terbentuk, sementara IL-6 dapat mengatur aktivasi fibroblas dan penyusunan ulang matriks ekstraseluler.[49,60]

2.4.3 Mekanisme Penyembuhan Luka dan Hubungan dengan VEGF dan IL-6

Penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan berbagai jenis sel, sitokin, faktor pertumbuhan, dan matriks ekstraseluler untuk mengembalikan integritas jaringan yang rusak. Proses ini dapat dibagi menjadi tiga fase utama: fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodeling*, di mana IL-6 dan VEGF memainkan peran utama dalam regulasi inflamasi dan angiogenesis. Setiap fase

melibatkan jalur sinyal molekuler yang saling berinteraksi untuk memastikan transisi yang optimal menuju penyembuhan luka yang sempurna.[61]



Gambar 2.3 Fase Penyembuhan Luka dan Peran IL-6[61]

Pada fase inflamasi, sel imun seperti limfosit, neutrofil, dan monosit bermigrasi ke area luka sebagai respons terhadap sinyal kemotaksis yang dilepaskan oleh jaringan yang mengalami kerusakan. Neutrofil berperan dalam membersihkan debris seluler dan patogen, serta melepaskan soluble IL-6 receptor (sIL-6R) yang berinteraksi dengan IL-6 untuk meningkatkan sinyal inflamasi.[49] Monosit yang bermigrasi ke jaringan luka akan berdiferensiasi menjadi makrofag tipe M1, yang bersifat proinflamasi dan menghasilkan sitokin seperti IL-6, TNF-α, dan IL-1β, yang mengaktifkan jalur NF-κB untuk memperkuat rekrutmen sel imun lainnya.[52] Selain itu, IL-6 juga berperan dalam diferensiasi sel Th2 dan Th17, yang berkontribusi terhadap monosit

infiltration dan aktivasi sistem imun adaptif. Namun, jika fase inflamasi ini berlangsung terlalu lama akibat tingginya kadar IL-6 dan TNF-α, dapat terjadi peradangan kronis yang menghambat penyembuhan luka.[58,61]

Setelah fase inflamasi terkendali, penyembuhan luka memasuki fase proliferasi, di mana fibroblas mulai membentuk kerangka kolagen sebagai pondasi jaringan baru. Pada fase ini, makrofag M1 mulai mengalami transisi menjadi makrofag M2, yang memiliki sifat antiinflamasi dan pro-regeneratif. IL-6 berperan dalam memfasilitasi sekresi keratinocyte growth factor (KGF) untuk meningkatkan pertumbuhan dan migrasi keratinosit ke area luka.[54,61] Selain itu, IL-6 juga meningkatkan ekspresi TGF-β dalam fibroblas, yang mempercepat sintesis kolagen tipe I dan III, komponen utama dalam matriks ekstraseluler.[49]

Sejalan dengan itu, VEGF mulai memainkan peran penting dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru untuk meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang sedang beregenerasi.[58] VEGF bekerja dengan mengaktivasi jalur PI3K/AKT yang mencegah apoptosis sel endotel, serta jalur MAPK/ERK yang merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel ke area luka. Mekanisme ini sangat penting dalam mendukung neovaskularisasi, yaitu pembentukan pembuluh darah baru yang stabil untuk memastikan

jaringan yang baru terbentuk mendapatkan suplai darah yang optimal.[54,61]

Pada fase *remodeling*, luka mulai mengalami pematangan dan stabilisasi. Pada fase ini, makrofag mulai mengalami regresi, sementara fibroblas terus melakukan *remodeling* serat kolagen dalam jaringan parut, sehingga meningkatkan elastisitas dan kekuatan mekanisnya.[52] VEGF tetap memainkan peran dalam mematangkan pembuluh darah yang terbentuk, yang kemudian mengalami penggabungan menjadi pembuluh darah yang lebih besar dan stabil.[58] Sementara itu, konsentrasi IL-6 secara bertahap kembali ke tingkat normal, menandakan bahwa inflamasi telah sepenuhnya diselesaikan dan proses penyembuhan luka mencapai tahap akhir.[49]

Secara keseluruhan proses ini, IL-6 dan VEGF merupakan dua regulator utama yang bekerja secara sinergis dalam penyembuhan luka. IL-6 berperan dalam mengatur fase inflamasi dan transisi ke fase proliferasi, sementara VEGF menjadi faktor utama dalam mendukung angiogenesis dan regenerasi jaringan. Namun, ketidakseimbangan dalam ekspresi IL-6 dan VEGF dapat menghambat penyembuhan luka. Jika IL-6 tetap tinggi dalam fase proliferasi, inflamasi akan berkepanjangan dan menyebabkan fibrosis atau jaringan parut yang berlebihan. Sebaliknya, jika VEGF diekspresikan secara tidak terkendali, dapat terjadi pembentukan pembuluh darah yang tidak stabil, yang berisiko menyebabkan edema atau gangguan vaskularisasi.

Oleh karena itu, regulasi yang optimal terhadap IL-6 dan VEGF menjadi kunci dalam menciptakan lingkungan penyembuhan luka yang ideal.[39,61–63]

2.5 Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Kurkumin

2.5.1 Morfologi dan Komponen Kimia Kunyit

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman herba tahunan dari famili *Zingiberaceae*, yang banyak ditemukan di Asia Selatan dan Asia Tenggara, khususnya di India dan Indonesia.[64] Tanaman ini memiliki rimpang berwarna kuning-oranye yang kaya akan berbagai senyawa bioaktif yang berperan dalam aktivitas farmakologisnya. Rimpang kunyit secara tradisional telah digunakan dalam pengobatan Ayurveda dan pengobatan tradisional Cina untuk berbagai penyakit, seperti inflamasi, gangguan pencernaan, serta infeksi bakteri dan virus.[65]

Gambar 2.4 Kunyit (*Curcuma longa*)[66]

Secara kimia, kunyit mengandung kurkuminoid, minyak atsiri, polisakarida, dan berbagai senyawa fenolik serta flavonoid yang berkontribusi terhadap efek terapeutiknya.[67] Komponen utama kunyit meliputi:

1. Kurkuminoid

   Kurkuminoid adalah kelompok polifenol diferuloilmetana yang terdiri dari kurkumin (60-70%), demetoksikurkumin (20-27%), dan bisdemetoksikurkumin (10-15%). Kurkumin merupakan senyawa paling aktif dan bertanggung jawab atas sebagian besar efek farmakologis kunyit.[68]

   - Kurkumin memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, antikanker, serta pro-angiogenik yang mendukung penyembuhan luka. Senyawa ini bekerja dengan menekan jalur NF-κB dan menghambat produksi sitokin inflamasi seperti IL-6 dan TNF-α.[69]
   - Demetoksikurkumin memiliki aktivitas serupa dengan kurkumin tetapi lebih stabil secara kimia, sehingga lebih efektif dalam menghambat stres oksidatif dan peradangan.[70]
   - Bisdemetoksikurkumin memiliki efek yang lebih lemah dibandingkan kurkumin utama, tetapi tetap menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi.[71]

2. Minyak Atsiri

   Minyak atsiri dalam kunyit mengandung berbagai senyawa volatil seperti α-turmeron, β-turmeron, ar-turmeron, zingiberen, dan seskuiterpen.[64]

   - α -Turmeron dan β-Turmeron berperan dalam meningkatkan proliferasi sel saraf dan memiliki potensi dalam regenerasi jaringan.[68]
   - Ar-Turmeron bersifat antiinflamasi dan berpotensi meningkatkan absorpsi kurkumin dalam tubuh, sehingga membantu meningkatkan efektivitasnya.[11]
   - Zingiberen berkontribusi dalam aktivitas antibakteri dan antijamur, yang membuat kunyit efektif dalam melawan infeksi yang dapat memperlambat penyembuhan luka[70].

3. Polisakarida

   Kunyit juga mengandung polisakarida larut air, seperti ukonans, yang memiliki efek imunomodulator, membantu meningkatkan respons imun tubuh dalam penyembuhan luka.[69] Polisakarida ini juga berperan sebagai prebiotik, yang dapat mendukung kesehatan mikrobiota usus, yang berkaitan erat dengan regulasi inflamasi sistemik.[71]

4. Flavonoid dan Fenolik

   Flavonoid dalam kunyit bertindak sebagai antioksidan kuat, yang melindungi sel dari stres oksidatif yang dapat memperlambat

penyembuhan luka.[67] Beberapa flavonoid dalam kunyit, seperti quercetin dan kaempferol, telah terbukti memiliki efek antiinflamasi, antibakteri, dan antiangiogenik, yang mendukung regenerasi jaringan.[65]

5. Senyawa Mineral dan Vitamin

   Kunyit juga mengandung berbagai mineral seperti kalium, besi, mangan, dan magnesium, yang berperan dalam proses metabolisme seluler dan sintesis kolagen yang diperlukan dalam penyembuhan luka.[70] Selain itu, kunyit juga mengandung vitamin C dan E, yang bertindak sebagai antioksidan untuk mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif.[64]

2.5.2 Manfaat Kunyit Berdasarkan Komponen Senyawa Kimia

Komponen kimia kunyit telah menunjukkan berbagai manfaat farmakologis, terutama dalam penyembuhan luka dan terapi berbagai penyakit. Beberapa manfaat utama kunyit berdasarkan senyawa aktifnya meliputi:

1. Sebagai Agen Antiinflamasi

   Kurkumin dan minyak atsiri kunyit dapat menghambat produksi sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF-α, dan IL-1β, yang berperan dalam mempercepat peralihan dari fase inflamasi ke fase proliferasi dalam penyembuhan luka.[65,72]

2. Meningkatkan Angiogenesis dan Penyembuhan Luka

Kurkumin telah terbukti meningkatkan ekspresi VEGF, yang berperan dalam angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru. Hal ini sangat penting dalam penyembuhan luka karena meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan luka.[13,68]

3. Sebagai Antioksidan

   Kurkuminoid dan flavonoid dalam kunyit dapat menangkap radikal bebas dan melindungi sel dari stres oksidatif yang dapat memperlambat regenerasi jaringan.[11,12]

4. Memiliki Aktivitas Antibakteri dan Antijamur

   Minyak atsiri kunyit, khususnya zingiberen dan turmeron, memiliki sifat antibakteri dan antifungal, yang dapat membantu mencegah infeksi pada luka dan mempercepat penyembuhan.[67,73,74]

5. Meningkatkan Imunitas dan Regenerasi Jaringan

   Polisakarida kunyit dapat meningkatkan respons imun tubuh serta membantu dalam proliferasi fibroblas, yang berperan dalam pembentukan jaringan granulasi pada luka.[70,71]

2.5.3 Kurkumin sebagai Bioaktif Utama Kunyit

Kurkumin adalah senyawa utama dalam kunyit yang termasuk dalam kelompok polifenol diferuloilmetana dan memiliki berbagai efek biologis.[68] Kurkumin ditemukan pertama kali pada tahun 1815 dan sejak saat itu menjadi subjek penelitian intensif karena aktivitasnya yang luas, termasuk sebagai antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, dan antikanker[69].

Dari segi struktur kimia, kurkumin memiliki rantai karbon tak jenuh yang menghubungkan dua gugus aromatik yang mengandung hidroksil (-OH) dan metoksil (-OCH_3), yang memungkinkan interaksi dengan berbagai target biologi.[70,71] Namun, salah satu kendala utama dalam aplikasi klinis kurkumin adalah bioavailabilitasnya yang rendah, yang disebabkan oleh metabolisme yang cepat di hati dan ekskresi yang cepat.[11] Oleh karena itu, banyak penelitian yang mengembangkan formulasi nano atau kombinasi dengan piperin untuk meningkatkan ketersediaannya dalam tubuh.[75]

Kurkumin merupakan senyawa aktif yang memiliki berbagai aktivitas farmakologis, sehingga mendukung penggunaannya dalam pengobatan tradisional maupun modern. Salah satu efek utama kurkumin adalah sifat antiinflamasinya, yang bekerja dengan menghambat jalur sinyal NF-κB dan menekan ekspresi mediator inflamasi seperti TNF-α, IL-6, serta COX-2.[72,76] Efek ini menjadikan kurkumin efektif dalam mengatasi kondisi inflamasi kronis, termasuk artritis dan penyakit inflamasi usus.[75] Selain itu, kurkumin juga dikenal sebagai antioksidan yang kuat karena kemampuannya menangkap radikal bebas dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase, yang berperan dalam melindungi sel dari stres. [12,77]

Aktivitas antibakteri dan antifungal kurkumin juga telah dibuktikan dalam berbagai studi, di mana senyawa ini efektif melawan bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*, serta

menghambat pertumbuhan jamur patogen seperti *Candida albicans*.[12,64] Dalam bidang onkologi, kurkumin menunjukkan potensi sebagai agen antikanker dengan menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, serta menghambat angiogenesis melalui berbagai jalur sinyal, termasuk p53, Wnt/β-catenin, dan MAPK.[68] Efek ini telah diteliti pada berbagai jenis kanker, seperti kanker kolorektal, payudara, dan paru-paru.[68,71] Selain itu, kurkumin berperan penting dalam penyembuhan luka dan regenerasi jaringan dengan meningkatkan ekspresi VEGF untuk mempercepat angiogenesis, sekaligus menghambat produksi IL-6 dan TNF-α guna mengurangi inflamasi di area luka.[20,22,69] Dengan berbagai manfaat ini, kurkumin menjadi senyawa yang menjanjikan dalam berbagai aplikasi medis dan terapeutik.

2.6 Sediaan Gel

2.6.1 Definisi dan Karakteristik

Gel adalah sediaan semi-padat yang terdiri dari dispersi zat aktif dalam suatu matriks polimer yang memiliki kemampuan untuk mempertahankan bentuknya tetapi tetap bersifat fleksibel seperti cairan.[78] Sediaan gel umumnya digunakan dalam farmasi dan kosmetik karena memiliki kelebihan dibandingkan sediaan lain, seperti daya sebar yang baik, viskositas yang stabil, kemudahan aplikasi, serta kenyamanan penggunaannya di kulit.[79] Struktur gel terdiri dari fase cair yang terperangkap dalam jaringan tiga dimensi polimer hidrofilik,

memberikan sifat mekanik yang unik seperti elastisitas dan kemampuan menahan air.[80]

Sediaan gel banyak digunakan dalam aplikasi dermatologis, termasuk untuk penghantaran obat topikal, antiinflamasi, antiseptik, dan penyembuhan luka. Salah satu bahan yang sering digunakan dalam formulasi gel adalah Carbopol 940, Natrium Carboxymethyl Cellulose (CMC-Na), atau polimer alami seperti kitosan dan alginat, yang berfungsi sebagai agen pengental dan stabilizer[78,79]

2.6.2 Hidrogel sebagai Sistem Penghantaran Zat Aktif dalam Penyembuhan Luka

Hidrogel adalah jenis gel yang memiliki kandungan air tinggi dan dapat mempertahankan kelembapan pada permukaan luka, yang sangat penting untuk mendukung penyembuhan luka yang optimal.[81] Tidak seperti *dressing* luka tradisional yang hanya bertindak sebagai pelindung, hidrogel dapat memberikan kelembaban, mencegah infeksi, serta mendukung proses regenerasi jaringan dengan menyediakan lingkungan fisiologis yang sesuai untuk pertumbuhan sel epitel dan fibroblas.[82]

Hidrogel memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dressing luka konvensional:[81,82]

- Menjaga kelembapan luka, yang dapat mempercepat penyembuhan dengan mencegah kekeringan jaringan.
- Mencegah adhesi dressing ke luka, sehingga mengurangi rasa sakit saat pergantian dressing.

- Memiliki sifat bioadhesif, yang memungkinkan hidrogel menempel dengan baik pada area luka tanpa perlu bantuan perekat tambahan.
- Dapat dimodifikasi dengan zat aktif, seperti antiinflamasi, antibakteri, atau faktor pertumbuhan, untuk meningkatkan efek terapeutik.

2.6.3 Hidrogel Berbasis Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka

Penggunaan hidrogel sebagai sistem penghantaran ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) dalam penyembuhan luka telah menarik perhatian dalam beberapa tahun terakhir. Kunyit mengandung kurkumin, senyawa bioaktif yang memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan pro-regeneratif yang mendukung penyembuhan luka.[16,74] Hidrogel berbasis kunyit bekerja dengan beberapa mekanisme:[13,16,74]

- Menekan produksi sitokin proinflamasi (IL-6, TNF-α) → Mengurangi inflamasi berlebihan yang dapat memperlambat penyembuhan luka.
- Meningkatkan ekspresi VEGF → Meningkatkan angiogenesis dan suplai darah ke area luka.
- Memfasilitasi transisi makrofag dari M1 ke M2 → Meningkatkan regenerasi jaringan tanpa memperpanjang inflamasi.

Hidrogel berbasis kunyit memiliki potensi besar dalam terapi luka eksisi karena selain mengurangi inflamasi, juga mempercepat proliferasi fibroblas dan migrasi keratinosit, yang berperan penting dalam re-epitelisasi.[13,16,82]

2.7 Peran Streptozotocin (STZ) dalam Induksi Diabetes

Streptozotocin (STZ) adalah senyawa sitotoksik yang banyak digunakan dalam penelitian sebagai agen induksi diabetes mellitus, terutama pada hewan percobaan. STZ merupakan derivat nitrosourea yang dihasilkan oleh bakteri *Streptomyces achromogenes*, dan memiliki struktur kimia menyerupai glukosa, sehingga secara selektif diambil oleh sel β pankreas melalui transporter GLUT2.[83] Induksi diabetes oleh STZ terjadi melalui beberapa mekanisme. STZ memasuki sel β pankreas dan menyebabkan kerusakan DNA melalui proses alkilasi. Aktivasi enzim poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) akibat kerusakan DNA menyebabkan deplesi NAD+ dan ATP intraseluler, yang pada akhirnya menghambat sekresi insulin dan memicu kematian sel β pankreas. Efek toksik ini dapat terjadi secara langsung atau memicu reaksi imun, tergantung pada dosis dan regimen pemberian STZ.[83,84]

Pemberian STZ dosis tinggi tunggal (misalnya 60 mg/kgBB) dapat menyebabkan hiperglikemia permanen yang menyerupai diabetes tipe 1, sedangkan pemberian dosis rendah berulang (multiple low-dose STZ) dapat meniru kondisi autoimunitas diabetes melalui pembentukan autoantigen dari protein atau DNA yang termodifikasi secara kovalen oleh produk dekomposisi STZ seperti isosianat dan ion karbonium.[84,85]

Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pemberian STZ dosis rendah tunggal (30 mg/kgBB) dapat menyebabkan peningkatan signifikan kadar glukosa dan trigliserida darah dalam waktu singkat, yang menggambarkan resistensi insulin serta disfungsi metabolisme lipid. STZ juga meningkatkan

kadar lipoprotein kaya trigliserida dan menurunkan HDL, mendukung timbulnya dislipidemia diabetik. Lebih lanjut, studi terbaru mengemukakan hipotesis bahwa paparan STZ dalam jumlah kecil dari lingkungan atau makanan (misalnya susu sapi yang terkontaminasi STZ) dapat berperan dalam patogenesis diabetes autoimun pada manusia dengan predisposisi genetik tertentu. Eksposur ini dapat memicu pembentukan antigen baru yang dikenali oleh sistem imun sebagai asing, sehingga memulai serangan autoimun terhadap sel β pankreas.[83,86]

2.8 Peran Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka

Kunyit (*Curcuma longa*) telah dikenal dalam dunia medis sebagai agen terapi yang memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan pro-angiogenik.[64,67,70] Senyawa utama dalam kunyit, yaitu kurkumin, berperan dalam berbagai mekanisme molekuler yang mendukung penyembuhan luka, termasuk dengan menekan produksi IL-6 dan TNF-α serta meningkatkan ekspresi VEGF, yang berperan penting dalam angiogenesis.[69,87] Kurkumin bekerja secara sinergis dalam setiap fase penyembuhan luka untuk mempercepat regenerasi jaringan dan mengurangi risiko inflamasi berkepanjangan.[13]

Pada fase inflamasi, luka merangsang aktivasi makrofag, neutrofil, dan limfosit, yang menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6. Meskipun respon inflamasi ini penting untuk membersihkan debris jaringan dan patogen, inflamasi yang tidak terkendali dapat memperpanjang fase ini dan memperlambat penyembuhan.[75] Kurkumin menghambat aktivasi jalur NF-κB,

yang berperan dalam regulasi produksi sitokin inflamasi, sehingga dapat menekan ekspresi IL-6 dan TNF-α, mengurangi infiltrasi neutrofil, serta mempercepat transisi ke fase proliferasi.[65] Selain itu, kurkumin juga mendorong perubahan makrofag dari fenotipe M1 yang proinflamasi ke fenotipe M2 yang pro-regeneratif, yang penting untuk mendukung pembentukan jaringan baru.[71]

Pada fase proliferasi, kurkumin berperan dalam mempercepat pembentukan jaringan granulasi dengan meningkatkan ekspresi VEGF, yang berperan dalam stimulasi angiogenesis untuk mendukung suplai oksigen dan nutrisi ke area luka.[68] VEGF bekerja dengan merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel, yang mempercepat pembentukan pembuluh darah baru untuk mendukung regenerasi jaringan. Selain itu, kurkumin juga meningkatkan ekspresi TGF-β dalam fibroblas, yang mempercepat sintesis kolagen tipe I dan III, dua komponen utama dalam matriks ekstraseluler yang memberikan kekuatan mekanik pada jaringan luka.[69,88] Dengan peningkatan produksi kolagen ini, proses epitelisasi dan pemulihan luka terjadi lebih cepat, memperkuat struktur jaringan baru.[57]

Pada fase *remodeling*, kurkumin mendukung penyusunan ulang jaringan dengan menstimulasi aktivitas fibroblas dan keratinosit, yang berperan dalam *remodeling* matriks ekstraseluler dan re-epitelisasi luka. VEGF juga tetap berperan dalam mematangkan pembuluh darah yang terbentuk, memastikan oksigenasi jaringan yang cukup tanpa menyebabkan hiperplasia vaskular yang berlebihan. Dengan menekan inflamasi yang berkepanjangan dan mengatur

keseimbangan produksi kolagen, kurkumin membantu mengurangi pembentukan jaringan parut berlebihan atau fibrosis, yang sering kali menjadi tantangan dalam penyembuhan luka.[58,61,71]

Pada aplikasinya, penggunaan hidrogel berbasis ekstrak kunyit telah dikembangkan sebagai sistem penghantaran zat aktif yang lebih efisien dalam terapi luka. Hidrogel memberikan beberapa keuntungan utama, seperti menjaga hidrasi luka, meningkatkan penetrasi kurkumin ke jaringan luka, serta memastikan pelepasan bertahap senyawa aktif. Dengan formulasi hidrogel, kurkumin dapat bekerja lebih optimal dalam mengurangi inflamasi, meningkatkan proliferasi fibroblas, dan mendukung re-epitelisasi luka dibandingkan dengan metode konvensional.[81,89,90]

Melalui berbagai mekanisme ini, ekstrak kunyit menjadi agen terapeutik yang menjanjikan dalam pengobatan luka, terutama dalam mengatur keseimbangan IL-6 dan VEGF untuk memastikan proses penyembuhan yang optimal. Penggunaan hidrogel berbasis kunyit sebagai sistem penghantaran kurkumin menawarkan pendekatan inovatif dalam pengobatan luka, dengan keuntungan utama berupa kontrol inflamasi yang lebih baik, stimulasi regenerasi jaringan, serta pengurangan risiko fibrosis dan jaringan parut. [18,30,62,89]

2.9 Model Hewan Uji

Model hewan uji merupakan bagian fundamental dalam penelitian biomedis, terutama dalam studi penyembuhan luka, untuk memahami mekanisme biologis dan mengevaluasi efektivitas terapi yang dikembangkan

sebelum diaplikasikan pada manusia.[50] Tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu model yang paling banyak digunakan dalam penelitian ini karena berbagai keunggulannya, seperti ukuran tubuh yang sesuai untuk manipulasi laboratorium, siklus hidup yang relatif singkat, serta kemiripan proses penyembuhan luka dengan manusia. Meskipun terdapat perbedaan dalam struktur kulit, seperti keberadaan panniculus carnosus yang memungkinkan kontraksi luka lebih cepat dibandingkan manusia, tikus tetap menjadi model yang valid untuk memahami fase inflamasi, proliferasi, dan *remodeling* dalam penyembuhan luka.[91,92]

Pada penelitian ini, model luka eksisi pada Tikus galur Wistar digunakan untuk mengevaluasi efek hidrogel ekstrak kunyit terhadap proses penyembuhan. Luka dibuat dengan mengangkat jaringan lapisan dermis dan hingga dapat melibatkan otot atau jaringan subkutan, sehingga memungkinkan analisis spesifik terhadap respon inflamasi dan regenerasi jaringan.[92–94]

Proses penyembuhan luka pada tikus mengikuti mekanisme yang serupa dengan manusia, yaitu melalui empat fase utama: hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Pada fase inflamasi, terjadi aktivasi berbagai sel imun, termasuk neutrofil dan makrofag, yang melepaskan sitokin seperti IL-6, TNF-α, dan IL-1β. IL-6 berperan dalam mengatur infiltrasi makrofag dan proliferasi fibroblas, serta memediasi transisi ke fase proliferasi dengan meningkatkan sekresi faktor pertumbuhan seperti VEGF, yang berperan dalam angiogenesis dan pembentukan pembuluh darah baru. Mekanisme ini penting

dalam memastikan suplai oksigen dan nutrisi yang cukup ke area luka, yang akan mempercepat regenerasi jaringan.[61,93,95]

Selain keunggulan penggunaan Tikus galur Wistar sebagai model hewan uji, namun terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan, seperti perbedaan struktur kulit yang dapat mempengaruhi mekanisme penyembuhan luka serta tingkat metabolisme yang lebih tinggi dibandingkan manusia, yang dapat mempercepat beberapa proses biologis dan mempengaruhi interpretasi hasil penelitian.[96] Kendati demikian, penggunaan model tikus dalam penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam mengenai peran IL-6 dan VEGF dalam regulasi inflamasi dan angiogenesis selama penyembuhan luka eksisi, serta membantu mengevaluasi efektivitas hidrogel ekstrak kunyit sebagai terapi topikal yang berpotensi dikembangkan lebih lanjut dalam aplikasi klinis.[91].

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

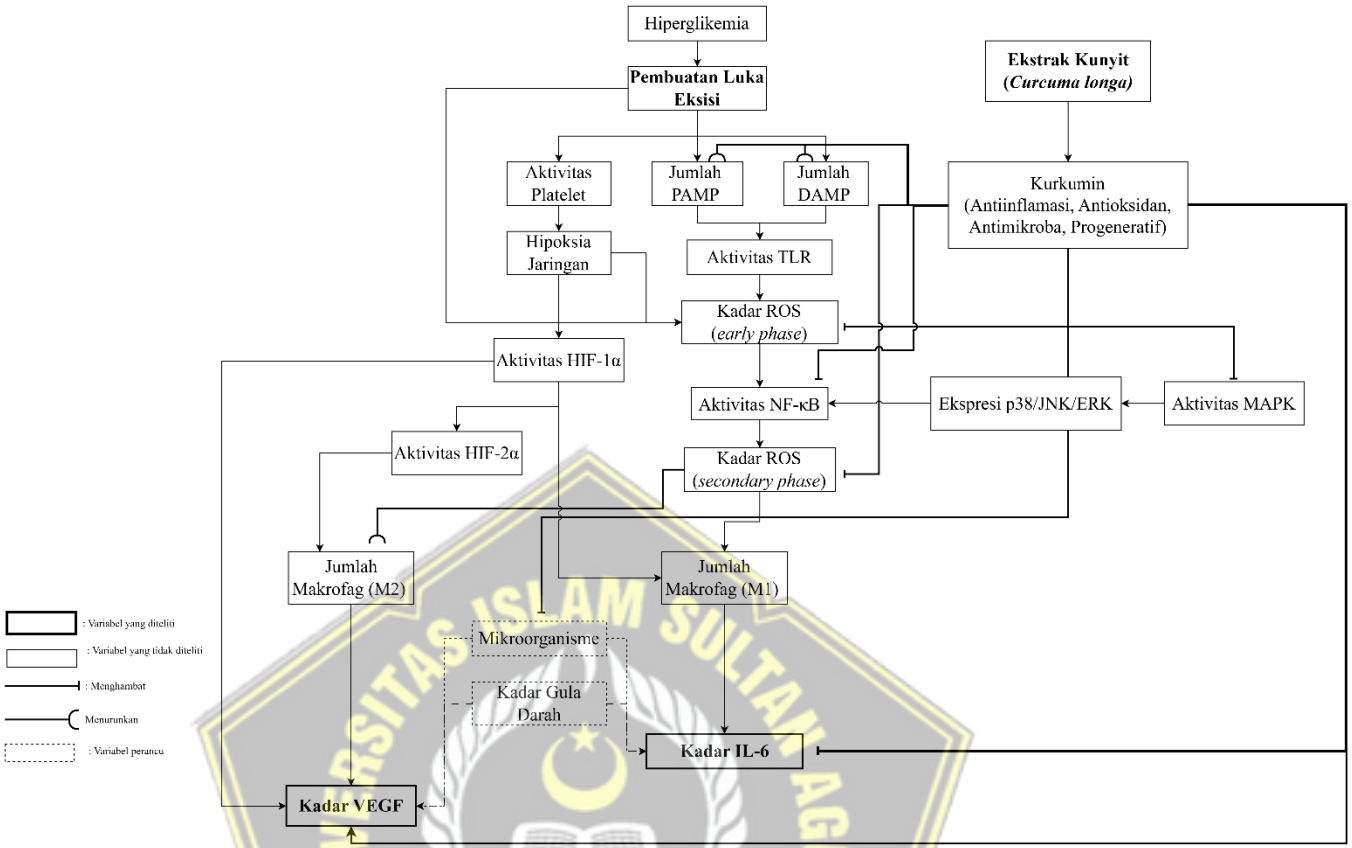
Kondisi hiperglikemia akibat diabetes mellitus menyebabkan gangguan penyembuhan luka, termasuk luka eksisi. Peningkatan kadar glukosa darah menimbulkan stres oksidatif dan hipoksia jaringan, yang memicu aktivasi berbagai mediator inflamasi. Proses induksi luka eksisi memperparah keadaan tersebut melalui peningkatan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMP) yang mengaktivasi *toll-like receptor* (TLR). Aktivasi TLR meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan menginduksi jalur *nuclear factor kappa B* (NF-κB), yang berperan penting dalam regulasi ekspresi gen proinflamasi.

Aktivasi NF-κB meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6). Peningkatan IL-6 mempertahankan dominasi makrofag fenotipe M1 dan memperpanjang fase inflamasi, sehingga menghambat peralihan ke fase proliferasi. Kondisi ini berakibat pada keterlambatan epitelisasi dan gangguan pembentukan jaringan baru. Selain itu, hipoksia jaringan akibat mikroangiopati diabetes menstimulasi aktivitas *hypoxia-inducible factor* (HIF-1α dan HIF-2α), yang mempengaruhi regulasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Kadar VEGF yang terlalu tinggi atau tidak terkontrol dapat menimbulkan angiogenesis abnormal, menyebabkan

pembuluh darah rapuh, perfusi tidak stabil, dan memperburuk regenerasi jaringan luka.

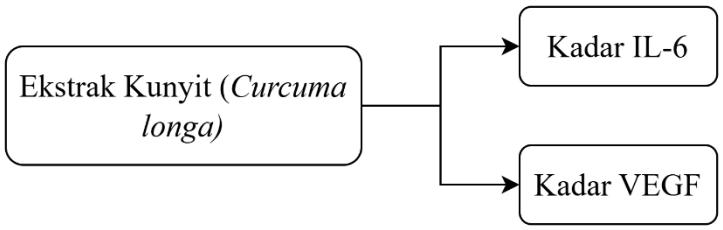
Ekstrak kunyit (*Curcuma longa*), yang mengandung senyawa aktif kurkumin, memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan progeneratif. Kurkumin menekan aktivasi jalur NF-κB dan MAPK (p38, JNK, ERK), sehingga menurunkan kadar ROS dan mengurangi produksi IL-6. Efek ini membantu mengembalikan keseimbangan polaritas makrofag menuju fenotipe M2 yang bersifat antiinflamasi. Makrofag M2 berperan penting dalam sekresi faktor pertumbuhan seperti TGF-β dan VEGF secara terkendali, yang mendukung angiogenesis fisiologis dan perbaikan jaringan luka.

Pemberian ekstrak kunyit secara oral berperan dalam menekan inflamasi sistemik akibat hiperglikemia melalui efek antioksidan dan modulasi respon imun. Pemberian topikal melalui sediaan hidrogel bekerja secara lokal pada area luka dengan meningkatkan kadar VEGF terkontrol dan memperbaiki proses regenerasi jaringan. Kombinasi kedua jalur pemberian tersebut diharapkan memberikan efek sinergis dengan menekan inflamasi sistemik sekaligus mempercepat proses angiogenesis dan epitelisasi di area luka.Secara keseluruhan, ekstrak kunyit diharapkan mampu menurunkan kadar IL-6, menormalkan kadar VEGF, serta memperbaiki keseimbangan antara inflamasi dan regenerasi jaringan, sehingga mempercepat penyembuhan luka eksisi pada kondisi hiperglikemia akibat diabetes mellitus.



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal terhadap kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi

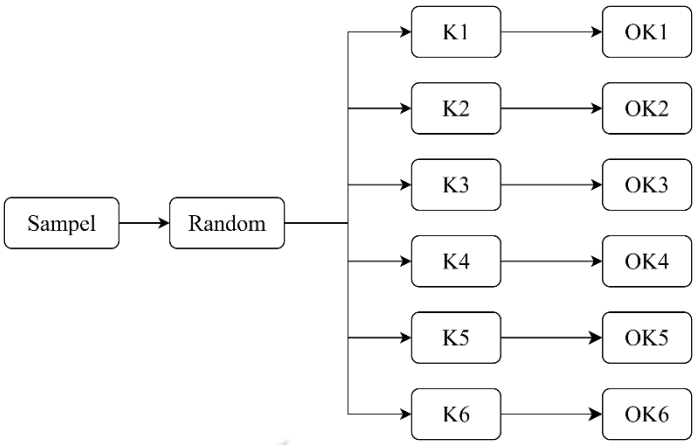
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* dengan menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design* untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* baik secara oral maupun topikal dalam bentuk hidrogel terhadap kadar IL-6 dan VEGF dalam proses penyembuhan luka eksisi pada Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes.[97] Rancangan penelitian yang digunakan adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang terdiri atas beberapa kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol mencakup tikus sehat tanpa perlakuan, tikus yang diinduksi diabetes dan diberikan basis hidrogel, serta tikus yang diinduksi diabetes dan diberikan kontrol positif berupa Povidone Iodine. Sementara itu, kelompok perlakuan mencakup tikus yang diinduksi diabetes dan diberikan ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) secara oral, topikal dalam bentuk hidrogel 10%, maupun kombinasi keduanya. Setelah periode perlakuan yang telah ditentukan, kadar IL-6 dan VEGF diukur sebagai indikator utama dari proses inflamasi dan angiogenesis dalam penyembuhan luka eksisi.



Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

1. O: Observasi
2. K: Kelompok
3. K1 (Kelompok Sehat): Tikus galur Wistar Sehat yang tidak diberikan perlakuan dan diberikan pakan standar.
4. K2 (Kontrol Negatif): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dengan model luka eksisi yang diberikan pakan standar dan diberikan basis hidrogel.
5. K3 (Kontrol Positif): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dengan model luka eksisi yang diberikan pakan standar dan diberikan Povidone Iodine.
6. K4 (Perlakuan 1): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dengan model luka eksisi yang diberikan pakan standar dan ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) secara oral.

7. K5 (Perlakuan 2): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dengan model luka eksisi yang diberikan pakan standar dan hidrogel ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) 10% secara topikal.
8. K6 (Perlakuan 3): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dengan model luka eksisi yang diberikan pakan standar dan ekstrak kunyit secara oral dan hidrogel ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) 10%.

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1 Variabel Penelitian

4.2.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak *Curcuma longa* dengan berbagai bentuk dan cara pemberian, yaitu pemberian oral dengan dosis 0,2 cc (100 mg/kgBB) per ekor tikus, pemberian topikal dalam bentuk hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% sebanyak 200 mg pada area luka, serta kombinasi keduanya. Seluruh perlakuan diberikan pada tikus Wistar model luka eksisi yang telah diinduksi diabetes.

4.2.1.2 Variabel Terikat

1) Kadar IL-6, sebagai sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh jaringan kulit luka eksisi. Satuan: pg/mg protein.
2) Kadar VEGF, sebagai indikator angiogenesis dalam penyembuhan luka. Satuan: pg/mg protein.

4.2.1.3 Variabel Perancu

Variabel perancu pada penelitian ini adalah mikroorganisme dan kadar gula darah, yang berpotensi memengaruhi respon inflamasi serta proses penyembuhan luka. Faktor-faktor tersebut dikendalikan melalui pemeliharaan hewan uji dalam kondisi higienis dan pemantauan kadar glukosa darah.

4.2.1.4 Variabel Prakondisi

Variabel prakondisi dalam penelitian ini merupakan tikus sehat yang terlebih dahulu diinduksi diabetes melalui injeksi intraperitoneal streptozotocin (STZ), kemudian diberikan perlakuan berupa pembuatan luka eksisi untuk mensimulasikan luka pada kondisi hiperglikemia.

4.2.2 Definisi Operasional

4.2.2.1 Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*)

Sediaan ekstrak kunyit (*Curcuma longaI*) diberikan kepada tikus model diabetes dengan luka eksisi melalui tiga bentuk perlakuan, yaitu secara oral, topikal, serta kombinasi oral dan topikal. Pemberian secara oral dilakukan dengan dosis 0,2 cc (100 mg/kgBB) per hari menggunakan sonde, sedangkan pemberian secara topikal dilakukan dalam bentuk hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% sebanyak 200 mg yang dioleskan pada area luka eksisi satu kali sehari. Perlakuan dilakukan selama 6 hari berturut-turut

untuk menilai pengaruhnya terhadap proses inflamasi dan angiogenesis dalam penyembuhan luka.

Unit: mg

Skala: Rasio

4.2.2.2 *Interleukin-6* (IL-6)

Sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam modulasi respons imun dengan merekrut sel inflamasi ke area luka dan mengaktifkan jalur inflamasi. Kadar IL-6 diukur pada hari ke-7 sebagai indikator tingkat inflamasi pada serum darah di vena orbita menggunakan metode ELISA.

Unit: pg/mL

Skala: Rasio

4.2.2.3 *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Faktor pertumbuhan yang berperan dalam stimulasi angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung regenerasi jaringan. Pengukuran VEGF dilakukan menggunakan metode ELISA pada hari ke-7 dengan sampel jaringan kulit di sekitar luka untuk menilai aktivitas angiogenik selama proses penyembuhan luka.

Unit: pg/mL

Skala: Rasio

4.3 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

4.3.1 Subjek Penelitian

Subjek dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur Wistar yang digunakan sebagai model hewan uji untuk mengevaluasi pengaruh hidrogel ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) terhadap kadar IL-6 dan VEGF dalam penyembuhan luka eksisi. Tikus yang digunakan berusia 10–12 minggu dengan berat badan 200 gram. Hewan uji diperoleh dari Laboratorium Klinik IBL Semarang, Universitas Islam Sultan Agung Semarang, dan dipelihara dalam lingkungan dengan kontrol suhu dan pencahayaan yang sesuai.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah Tikus galur Wistar berusia 10–12 minggu dengan berat 200 gram yang telah memenuhi kriteria sebagai model hewan uji luka eksisi. Tikus-tikus ini diperoleh dari Laboratorium Klinik IBL Semarang, Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan dipelihara dalam kondisi suhu lingkungan 28°C–32°C dengan ventilasi dan pencahayaan yang cukup. Hewan uji diberikan pakan pellet standar dan air minum pada suhu ruangan. Sebelum perlakuan dimulai, tikus menjalani masa adaptasi selama 7 hari untuk memastikan kondisi stabil sebelum dilakukan induksi luka eksisi dan pemberian hidrogel ekstrak kunyit.

4.3.1.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan galur Wistar dengan berat badan 200 gram yang telah dikonfirmasi dalam kondisi sehat.
2. Tikus bebas dari penyakit kulit dan tidak memiliki luka atau infeksi sebelum perlakuan.
3. Tikus yang telah menyelesaikan masa adaptasi selama 7 hari sebelum perlakuan dimulai.
4. Tikus dengan kadar gula darah puasa >200 mg/dL setelah induksi diabetes.

4.3.1.2 Kriteria Eksklusi

1. Tikus yang menunjukkan gejala stress pada masa adaptasi di Laboratorium.
2. Tikus yang mengalami gejala penyakit selama masa adaptasi.

4.3.1.3 Kriteria *Dropout*

1. Tikus yang mengalami kematian selama proses penelitian.
2. Tikus yang mengalami luka tambahan atau infeksi sekunder yang dapat mengganggu evaluasi hasil.
3. Tikus yang menunjukkan gejala penyakit atau kondisi abnormal selama penelitian berlangsung.

4.3.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *simple random sampling*, di mana sebanyak 30 ekor Tikus galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak sederhana ke

dalam 6 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus.[97] Pembagian kelompok penelitian terdiri atas satu kelompok sehat, satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif, serta tiga kelompok perlakuan. Kelompok kontrol positif diberikan povidone iodine, sedangkan kelompok perlakuan masing-masing menerima ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) secara oral, topikal dalam bentuk hidrogel 10%, dan kombinasi oral serta topikal.

4.3.4 Besar Sampel

Jumlah sampel dihitung berdasarkan rumus Federer untuk eksperimen hewan, yaitu:

$$\mathbf{(t-1)\ (n-1) \geq 15}$$

$$(6-1)\ (n-1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

$$n = 4$$

Di mana:

t = jumlah kelompok perlakuan (6 kelompok)

n = jumlah sampel per kelompok

Dengan memasukkan nilai t = 6, diperoleh n = 4, lalu setiap kelompok ditambah 1 ekor sebagai antisipasi *loss of sample* sehingga setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Dengan demikian, total jumlah

sampel dalam penelitian ini adalah 30 ekor Tikus galur Wistar yang dibagi ke dalam kelompok perlakuan dan kontrol secara acak.

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat

Penelitian ini menggunakan kandang hewan laboratorium yang dilengkapi dengan tempat air minum dan sistem kontrol lingkungan untuk memelihara tikus model luka eksisi. Alat tambahan yang digunakan dalam persiapan hidrogel ekstrak kunyit meliputi spatula stainless, gelas ukur, beaker glass, hot plate stirrer, serta mortar dan pestle untuk pencampuran dan homogenisasi bahan hidrogel.

Pengumpulan dan pemrosesan data dilakukan menggunakan mikropipet (10–1000 µL) beserta tipnya untuk pengambilan serum sampel, spuit untuk pengambilan sampel darah, centrifuge untuk pemisahan serum atau supernatan jaringan, serta cryotube untuk penyimpanan sampel sebelum analisis. Freezer bersuhu -20°C hingga -80°C digunakan untuk penyimpanan jangka panjang sampel jaringan dan serum. *Laminar air flow cabinet* digunakan untuk menjaga sterilisasi selama proses persiapan sampel.

Pengukuran kadar IL-6 dan VEGF dilakukan menggunakan ELISA reader, sementara spektrofotometer digunakan untuk analisis kuantitatif lainnya. Homogenizer digunakan untuk memproses jaringan sebelum analisis, dan inkubator CO_2 diperlukan untuk menjaga kondisi optimal selama penyimpanan dan inkubasi sampel.

4.4.2 Bahan

Penelitian ini menggunakan Tikus galur Wistar dengan berat badan 200 gram sebagai model hewan yang diinduksi luka eksisi menggunakan pisau bedah steril. Bahan uji yang digunakan adalah hidrogel ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) dengan konsentrasi 10% yang diformulasikan menggunakan basis hidrogel dan ekstrak kunyit untuk oral. Induksi diabetes menggunakan *streptozotocin* (STZ) yang dilarutkan dengan buffer sitrat pH 4,5.

Untuk analisis kadar IL-6 dan VEGF, digunakan kit ELISA spesifik dengan antibodi primer dan sekunder yang sesuai. Larutan buffer PBS digunakan sebagai media pencucian dan pencampuran sampel, sementara larutan TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) digunakan sebagai substrat reaksi warna. Aquadest steril digunakan dalam berbagai tahap preparasi larutan, dan larutan blocking diaplikasikan untuk mengurangi ikatan non-spesifik selama prosedur ELISA. Semua bahan dirancang untuk mendukung proses penelitian, mulai dari pembuatan luka eksisi, pemberian ekstrak secara oral, aplikasi hidrogel, hingga analisis biomolekuler menggunakan metode ELISA.

4.5 Cara Penelitian

4.5.1 Permohonan *Ethical Clearance*

Ethical clearance didapatkan melalui Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang.

4.5.2 Cara Pembuatan Ekstrak Kunyit

1) Sebanyak 200 gram serbuk kunyit kering dimasukkan ke dalam erlenmeyer sebagai wadah ekstraksi.
2) Serbuk kunyit tersebut kemudian direndam dalam 2 liter etanol 96% yang berfungsi sebagai pelarut utama.
3) Untuk mencegah degradasi senyawa aktif akibat paparan cahaya, wadah ekstraksi ditutup rapat menggunakan plastik hitam.
4) Proses maserasi dilakukan selama 3 hari (72 jam) dengan pengadukan secara berkala guna meningkatkan efisiensi kontak antara pelarut dan serbuk simplisia.
5) Setelah proses maserasi selesai, campuran disaring menggunakan kain kasa atau kertas saring untuk memisahkan filtrat dari ampas.
6) Filtrat yang diperoleh kemudian dievaporasi menggunakan rotary evaporator pada suhu 40–50°C hingga terbentuk ekstrak kental.
7) Ekstrak kental hasil evaporasi dikumpulkan dan disimpan dalam wadah tertutup untuk selanjutnya digunakan sebagai bahan aktif dalam formulasi hidrogel ekstrak *Curcuma longa*.[98]

4.5.3 Uji Kadar Fenolik Total pada Ekstrak Kunyit

Penetapan kadar fenolik total dilakukan dengan menggunakan metode Folin–Ciocalteu (FC), yang merupakan metode kolorimetri umum pada analisis bahan herbal karena memiliki sensitivitas tinggi dan kestabilan terhadap variasi konsentrasi senyawa fenolik. Pada metode ini, reagen Folin–Ciocalteu bereaksi dengan gugus fenolik dalam kondisi

basa sehingga membentuk kompleks berwarna biru kehitaman, dengan intensitas warna yang menunjukkan besarnya konsentrasi fenolik dalam sampel. Pengujian ini dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (λmaks) 641 nm, yang menjadi panjang gelombang khas kompleks FC pada ekstrak kunyit.

Ekstrak kunyit diperoleh melalui proses maserasi menggunakan etanol 96%, kemudian diuapkan hingga menghasilkan ekstrak kental. Pada tahap analisis, peneliti menimbang 10 mg ekstrak dan melarutkannya dalam metanol hingga volume akhir 10 mL (≈1000 ppm). Larutan ini kemudian diencerkan lagi sesuai kebutuhan agar nilai absorbansi berada dalam rentang kerja kurva standar.

Prosedur reaksi dilaksanakan dengan langkah-langkah berikut: (1) Peneliti memipet 0,10 mL sampel atau standar asam galat ke dalam tabung reaksi; (2) Peneliti menambahkan 7,90 mL akuades untuk pengenceran awal; (3) Peneliti menambahkan 0,50 mL reagen Folin–Ciocalteu dan menghomogenkannya dengan vortex selama ±1 menit; (4) Peneliti menambahkan 1,50 mL larutan Na_2CO_3 20% (b/v) untuk menciptakan kondisi basa yang diperlukan; dan (5) Peneliti menginkubasi campuran selama 90 menit pada suhu ruang dalam kondisi terlindung cahaya hingga warna menjadi stabil.

Setelah inkubasi, peneliti mengukur absorbansi sampel menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 641 nm dengan blanko yang disiapkan melalui prosedur identik tanpa sampel. Untuk

menghitung kadar fenolik, peneliti membuat kurva standar dari larutan asam galat pada konsentrasi 31,25; 62,5; 125; 250; dan 500 µg/mL, kemudian memplot absorbansi standar terhadap konsentrasi untuk memperoleh persamaan regresi linear. Kadar fenolik total sampel selanjutnya ditentukan menggunakan persamaan tersebut dan dinyatakan sebagai mg GAE/g ekstrak, yang menggambarkan jumlah ekuivalen asam galat dalam setiap gram ekstrak kunyit.[99]

4.5.4 Cara Pembuatan Hidrogel Ekstrak Kunyit

Proses pembuatan hidrogel diawali dengan penimbangan seluruh bahan sesuai komposisi yang tercantum pada Tabel 4.1 dalam satuan gram (b/b atau b/v). Basis hidrogel yang terdiri atas Carbopol 940 dan HPMC K4M dikembangkan terlebih dahulu menggunakan akuades panas hingga membentuk gel dasar yang homogen. Metil paraben dan propil paraben kemudian dilarutkan dalam sebagian gliserin untuk menghasilkan larutan pengawet yang merata. [100]

Selanjutnya, ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) dimasukkan ke dalam campuran gliserin dan pengawet tersebut, lalu sisa gliserin ditambahkan dan diaduk hingga homogen. Campuran ekstrak kemudian dimasukkan ke dalam basis hidrogel yang telah dikembangkan sebelumnya, dan diaduk perlahan hingga tercampur merata. Setelah itu, sisa akuades ditambahkan sedikit demi sedikit sambil diaduk hingga terbentuk massa hidrogel homogen dengan bobot total 200 mg.[100]

Tabel 4.1 Formulasi Hidrogel Ekstrak Kunyit

Komposisi	Fungsi	Formulasi (%)
Ekstrak Kunyit	Zat Aktif	10
Carbopol 940	Basis	0,5
HPMC K4M	Basis	0,25
Gliserin	Humektan	5
Metil Paraben	Pengawet	0,18
Propil Paraben	Pengawet	0,02
Aquades Add	Pelarut	200 mg

4.5.5 Penetapan Dosis

Penetapan dosis hidrogel ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) dalam penelitian ini didasarkan pada hasil studi sebelumnya yang mengevaluasi efektivitas sediaan ekstrak kunyit dalam mempercepat penyembuhan luka. Penelitian melaporkan bahwa gel ekstrak kunyit 10% mampu mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus dalam waktu 7–10 hari, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mendapatkan perlakuan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi 10% memiliki efektivitas yang optimal dalam mempercepat proses epitelisasi dan regenerasi jaringan.[23]

Berdasarkan temuan tersebut, penelitian ini menggunakan satu konsentrasi hidrogel ekstrak kunyit 10% yang diberikan secara topikal pada model luka eksisi tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes. Setiap tikus menerima 200 mg hidrogel per hari, yang terdiri atas 20 mg ekstrak kunyit sebagai zat aktif dan 180 mg basis hidrogel. Dosis ini digunakan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak kunyit terhadap kadar

IL-6 dan VEGF, yang berperan sebagai indikator utama dalam proses inflamasi dan angiogenesis pada penyembuhan luka eksisi.[101]

Pemilihan dosis oral ekstrak *Curcuma longa* didasarkan pada penelitian sebelumnya yang menilai efek kurkumin terhadap penyembuhan luka pada soket gigi tikus model diabetes. Penelitian tersebut melaporkan bahwa pemberian kurkumin secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB selama masa pengamatan meningkatkan ekspresi keratinocyte growth factor (KGF) dan mempercepat regenerasi jaringan lunak pada tikus diabetes tanpa menimbulkan efek toksik. Hasil tersebut menjadi dasar penggunaan dosis 100 mg/kgBB dalam penelitian ini karena dosis tersebut terbukti efektif dan aman untuk menilai pengaruh ekstrak *Curcuma longa* terhadap kadar IL-6 dan VEGF dalam proses penyembuhan luka eksisi.[14]

4.5.6 Persiapan Sebelum Perlakuan

a. Hewan uji yang memenuhi kriteria inklusi dipilih menggunakan metode *simple random sampling*, dengan total 30 ekor Tikus galur Wistar, yang dibagi menjadi 6 kelompok, masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus. Pembagian kelompok mencakup 1 kelompok sehat, 1 kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), 1 kelompok kontrol positif (povidone iodine), serta 3 kelompok perlakuan Sebelum perlakuan dimulai, tikus menjalani masa adaptasi selama 7 hari guna memastikan stabilitas kondisi fisiologisnya sebelum dilakukan induksi luka eksisi.

b. Tikus ditempatkan dalam lingkungan laboratorium preklinik dengan suhu terkendali 22–25°C, kelembaban relatif 50–70%, serta siklus pencahayaan terang-gelap 12:12 jam untuk mempertahankan ritme biologis yang optimal. Pemantauan dilakukan setiap hari untuk memastikan tidak ada tanda-tanda gangguan kesehatan sebelum dimulainya perlakuan, seperti stres berat atau gejala penyakit yang dapat mengganggu hasil penelitian.

c. Tikus diberikan pakan standar yang mengandung protein 20–25%, pati 45–55%, lemak 10–12%, serta serat kasar 4%, guna memenuhi kebutuhan energi dan mendukung proses regenerasi jaringan selama penelitian berlangsung. Selain itu, tikus diberikan air minum tanpa batasan (ad libitum) untuk menjaga hidrasi yang optimal. Seluruh prosedur pemeliharaan dilakukan sesuai dengan standar etika penelitian hewan laboratorium, guna memastikan kesejahteraan hewan uji sebelum dilakukan intervensi penelitian.

d. Larutan ekstrak *Curcuma longa* 100 mg/mL disiapkan dengan menggunakan vehikel CMC-Na 1% (w/v) sebanyak 20 mL untuk memenuhi kebutuhan pemberian oral pada 10 ekor tikus selama 6 hari. Ekstrak ditimbang sebanyak 2,0 g, kemudian dicampurkan dengan 0,20 g CMC-Na. Campuran ditambahkan sekitar 15 mL air destilat hangat sambil diaduk hingga CMC-Na terhidrasi dan ekstrak terdispersi homogen, kemudian volume ditambahkan (qs) hingga mencapai 20 mL menggunakan air destilat. Suspensi yang terbentuk

dihomogenkan kembali dengan vortex, dipindahkan ke vial tertutup, diberi label, disimpan pada suhu 4°C, dan dikocok sebelum digunakan setiap hari.

4.5.7 Induksi Diabetes

1) Tikus galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasikan dalam kandang laboratorium selama 7 hari dengan ventilasi, pencahayaan, dan suhu yang terkontrol untuk memastikan stabilitas fisiologis sebelum perlakuan.
2) Sebelum penyuntikan STZ, tikus dipuasakan selama 6–8 jam dengan tetap diberikan akses air minum, guna menstabilkan kadar glukosa darah awal dan mengurangi variabilitas antar individu.
3) Perhitungan dosis dilakukan berdasarkan berat badan tikus. Dosis yang digunakan adalah 35 mg/kg BB. Rumus volume suntikan yang diberikan:

$$V = \frac{D \times W}{C}$$

Keterangan:

- V= Volume injeksi (mL)
- D = Dosis STZ (mg/kgBB)
- W = Berat badan tikus (kg)
- C = Konsentrasi larutan STZ (mg/mL)

4) Pada hari ke-3 setelah penyuntikan, kadar glukosa darah puasa tikus diukur menggunakan glucometer melalui pengambilan darah dari vena ekor, dimana ekor tikus ditusuk dengan lancet dan darahnya

ditempatkan di strip *glucometer* untuk mengukur kadar glukosanya.. Tikus dikategorikan mengalami diabetes apabila kadar glukosa puasa > 200 mg/dL.[86]

4.5.8 Pembuatan Model Luka Eksisi

1) Tikus diberikan anestesi intraperitoneal menggunakan ketamin (60 mg/kg BB) dan xylazine (20 mg/kg BB) untuk memastikan imobilisasi dan mengurangi nyeri selama prosedur pembuatan luka.
2) Bagian punggung tikus (wilayah dorsal thorakal) dicukur bersih menggunakan alat cukur listrik 24 jam sebelum prosedur. Pada hari pelaksanaan, area tersebut kembali disanitasi menggunakan etanol 70% untuk mencegah terjadinya kontaminasi dan infeksi.
3) Luka eksisi dibuat dengan mengangkat seluruh ketebalan kulit (*full-thickness*) menggunakan pisau bedah steril, meliputi epidermis dan dermis hingga merusak jaringan subkutan atau otot. Ukuran luka ditetapkan sebesar sekitar 2 x 0,5 cm dengan kedalaman 1 mm, sesuai dengan protokol standar model luka eksisi pada hewan uji.[3]
4) Luka tidak dijahit dan dibiarkan terbuka guna meniru kondisi luka eksisi alami yang sering ditemukan secara klinis, sehingga proses penyembuhan dapat berlangsung secara fisiologis tanpa manipulasi tambahan, lakukan validasi luka secara makroskopis.
5) Kelompok perlakuan diberikan ekstrak kunyit secara oral dan topikal sedangkan kelompok kontrol negatif tidak diberikan

perlakuan, dan kelompok kontrol positif diberikan povidone iodine sebagai pembanding.

4.5.9 Pemberian Ekstrak *Curcuma longa*

1) Tikus yang telah dibuat luka eksisi dibagi ke dalam 5 kelompok perlakuan, sebagai berikut:
    - Kelompok kontrol negatif (K2): Tikus galur Wistar diabetes dengan luka eksisi yang diberikan basis hidrogel tanpa ekstrak kunyit.
    - Kelompok kontrol positif (K3): Tikus galur Wistar diabetes dengan luka eksisi yang diberikan Povidone Iodine sebagai pembanding.
    - Kelompok perlakuan 1 (K4): Tikus galur Wistar diabetes dengan luka eksisi yang diberikan ekstrak *Curcuma longa* secara oral dengan dosis 0,2 cc (100 mg/kgBB).
    - Kelompok perlakuan 2 (K5): Tikus galur Wistar diabetes dengan luka eksisi yang diberikan hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% secara topikal dengan dosis 200 mg per hari.
    - Kelompok perlakuan 3 (K6): Tikus galur Wistar diabetes dengan luka eksisi yang diberikan kombinasi ekstrak *Curcuma longa* oral 0,2 cc (100 mg/kgBB) dan topikal hidrogel 10% (200 mg per hari).
2) Pemberian perlakuan dilakukan setiap hari selama enam hari berturut-turut. Hidrogel diaplikasikan secara topikal pada area luka

menggunakan aplikator steril dan dibalut dengan film transparan, sedangkan pemberian oral dilakukan menggunakan sonde sesuai dosis yang telah ditetapkan.

3) Pasca perlakuan 6 hari, kadar glukosa pada tikus kembali diukur menggunakan *glucometer*.
4) Pengambilan jaringan luka dan serum darah dilakukan pada hari ke-7 untuk mengukur kadar IL-6 dan VEGF sebagai indikator aktivitas inflamasi dan angiogenesis dalam proses penyembuhan luka eksisi.

4.5.10 Prosedur Pengambilan Sampel dan Analisis IL-6 dan VEGF

1) Pengambilan Sampel Darah

Pada hari ke-7 pasca-perlakuan, dilakukan pengambilan darah untuk analisis kadar IL-6 dalam serum.

- Tikus dimatikan secara etis menggunakan metode servikal dislokasi untuk meminimalkan rasa nyeri.
- Darah diambil melalui vena orbita menggunakan spuit steril ±2 mL dan dimasukkan ke dalam tabung tanpa antikoagulan.
- Sampel darah kemudian disentrifugasi pada 3.000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum.
- Serum yang terbentuk dikumpulkan dan disimpan pada suhu –80°C hingga dilakukan analisis ELISA untuk penentuan kadar IL-6.

2) Pengambilan Jaringan Luka

- Area luka dipotong menggunakan biopsy punch berdiameter 2 mm, kemudian dicuci dengan PBS dingin untuk menghilangkan sisa darah dan debris.
- Jaringan yang diperoleh selanjutnya diproses untuk ekstraksi protein sebelum dilakukan analisis.

3) Homogenisasi Jaringan

- Jaringan dimasukkan ke dalam larutan lisis RIPA buffer yang mengandung protease inhibitor cocktail guna mencegah degradasi protein.
- Proses homogenisasi dilakukan menggunakan tissue homogenizer pada kecepatan tinggi hingga jaringan larut sempurna.

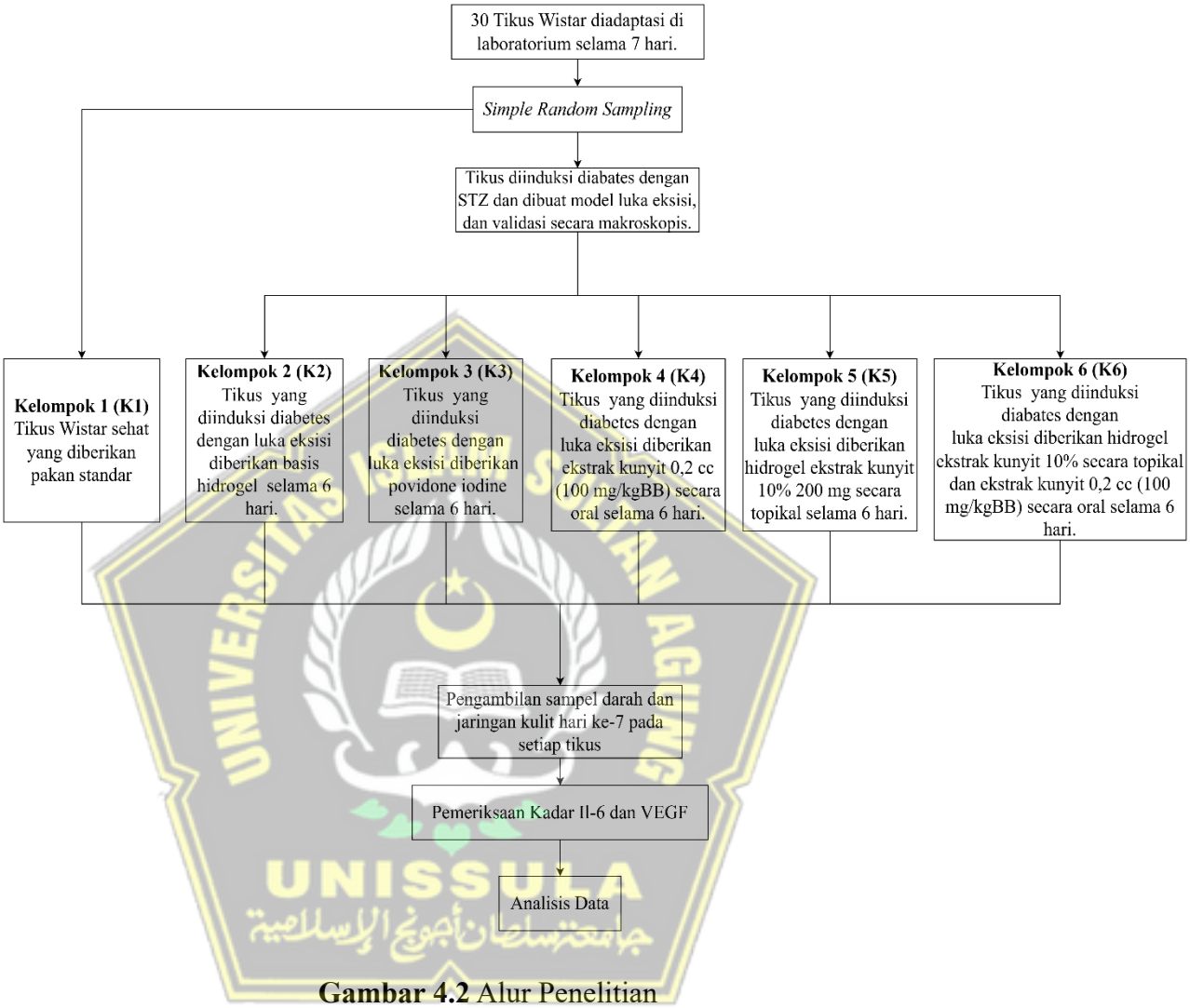
4) Sentrifugasi

- Sampel jaringan yang telah dihomogenisasi kemudian disentrifugasi pada 12.000 rpm selama 20 menit pada suhu 4°C untuk memisahkan supernatan.
- Supernatan yang diperoleh dikumpulkan dan disimpan pada suhu –80°C hingga dilakukan analisis ELISA untuk pengukuran VEGF.

5) Analisis IL-6 dan VEGF dengan ELISA

- Analisis kadar IL-6 dilakukan pada serum darah, sedangkan kadar VEGF diukur dari jaringan luka menggunakan kit ELISA sesuai prosedur pabrikan.
- Sampel dipipet ke dalam well plate ELISA, diinkubasi sesuai petunjuk, lalu hasil absorbansi dibaca pada panjang gelombang 450 nm menggunakan microplate reader.
- Konsentrasi IL-6 dan VEGF dihitung berdasarkan kurva standar yang telah disiapkan sebelumnya.

4.6 Alur Penelitian



Gambar 4.2 Alur Penelitian

4.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Klinik IBL, Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian akan berlangsung pada bulan Desember 2025.

4.8 Analisis Data

Data penelitian terlebih dahulu melalui proses pengolahan, penyuntingan, tabulasi, dan pembersihan, kemudian dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26. Analisis deskriptif dilakukan untuk menyajikan rerata dan simpangan baku kadar interleukin-6 (IL-6) serum darah dan vascular endothelial growth factor (VEGF) jaringan kulit pada masing-masing kelompok penelitian.

Uji normalitas data dilakukan menggunakan uji Shapiro–Wilk. Berdasarkan hasil uji tersebut, data kadar IL-6 tidak seluruhnya terdistribusi normal, sehingga analisis perbedaan kadar IL-6 antar kelompok penelitian dilakukan menggunakan uji nonparametrik Kruskal–Wallis. Hasil menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna, maka tidak dilanjutkan analisis post hoc Mann Whitney. Sementara itu, data kadar VEGF jaringan kulit menunjukkan distribusi normal dan varians yang homogen berdasarkan uji Shapiro–Wilk dan uji Levene. Oleh karena itu, analisis perbedaan kadar VEGF antar kelompok penelitian dilakukan menggunakan uji One-Way ANOVA. Hasil uji menunjukkan perbedaan bermakna, analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc* Tukey untuk mengetahui pasangan kelompok yang menunjukkan perbedaan bermakna.

Seluruh hasil analisis statistik disajikan dalam bentuk tabel, grafik, dan deskripsi naratif untuk memberikan gambaran mengenai perbedaan kadar IL-6 dan VEGF antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, serta untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi terhadap proses inflamasi dan angiogenesis pada penyembuhan luka eksisi.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi terhadap kadar *Interleukin-6* (IL-6) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi. Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo* yang dilakukan selama 14 hari, meliputi masa adaptasi, induksi diabetes, pembuatan luka eksisi, dan pemberian perlakuan. Subjek penelitian terdiri atas 30 ekor tikus galur Wistar jantan yang diadaptasi selama 7 hari sebelum intervensi dan dibagi menjadi enam kelompok dan tikus dibagi secara acak ke dalam enam kelompok penelitian, masing-masing terdiri dari lima ekor tikus. Kelompok 1 (kontrol sehat) merupakan tikus galur Wistar sehat yang tidak diberikan perlakuan dan diberikan pakan standar. Kelompok 2 (kontrol negatif) merupakan tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dengan model luka eksisi, diberikan pakan standar, dan diberi basis hidrogel. Kelompok 3 (kontrol positif) merupakan tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dengan model luka eksisi, diberikan pakan standar, dan diberi *Povidone Iodine* sebagai perlakuan. Kelompok 4 (perlakuan 1) mendapatkan ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) secara oral dengan dosis 0,2 cc (100 mg/kg) berat badan per hari, sedangkan kelompok 5 (perlakuan 2) diberikan hidrogel ekstrak kunyit 10% secara topikal. Kelompok 6 (perlakuan 3) merupakan kelompok yang mendapatkan kombinasi perlakuan, yaitu ekstrak kunyit secara

oral dengan dosis 0,2 cc (100 mg/kg) dan hidrogel ekstrak kunyit 10% 200 mg secara topikal.

Induksi diabetes dilakukan menggunakan streptozotocin (STZ) dosis 35 mg/kgBB secara intraperitoneal. Keberhasilan induksi dievaluasi pada hari ke-5 pasca penyuntikan melalui pemeriksaan kadar gula darah sewaktu (GDS), dengan kriteria diabetes apabila kadar glukosa darah >200 mg/dL. Hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu dapat dilihat pada Tabel 5.1.

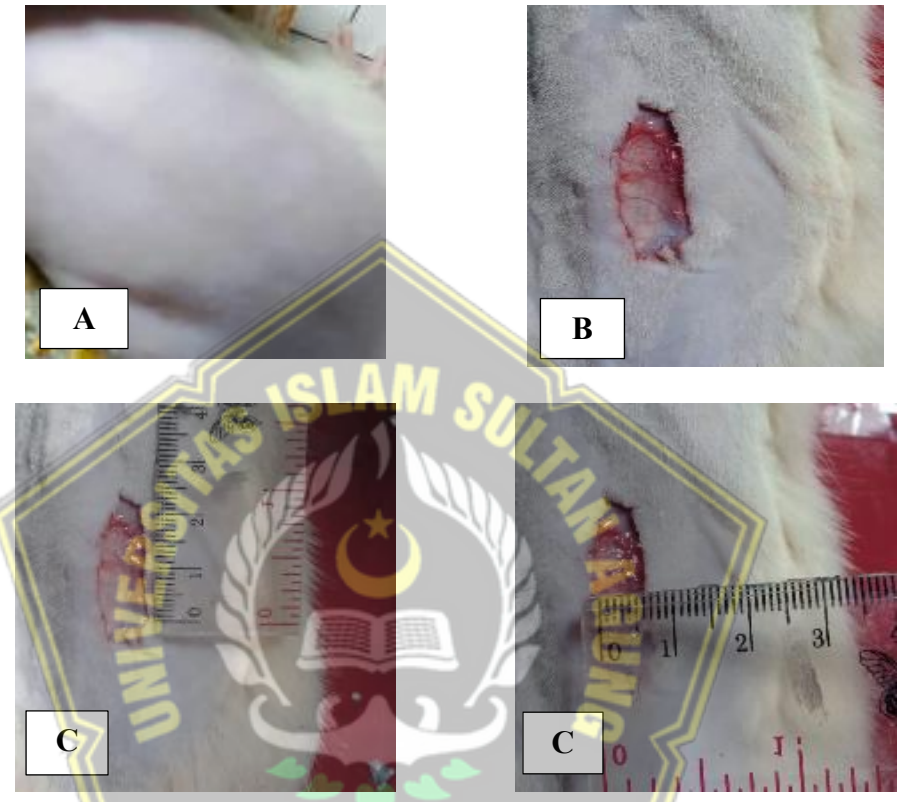
Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar GDS pada Tikus pasca Induksi

Kelompok	Rerata Kadar Gula Darah Sewaktu (mg/dL)
K1	74,20 ± 10,54
K2	306,80 ± 117,90
K3	385,40 ± 59,618
K4	316,20 ± 115,856
K5	347,40 ± 101,288
K6	274,80 ± 121,89

Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa tikus pada kelompok K2 hingga K6 memenuhi kriteria tersebut, sedangkan kelompok K1 berada dalam kisaran normal, sehingga dapat disimpulkan bahwa induksi diabetes berhasil dilakukan. Selama penelitian tidak ditemukan kematian maupun kondisi klinis berat pada hewan uji.

Model luka eksisi dibuat pada tikus diabetes dengan teknik *full-thickness excision wound* pada area punggung (dorsal) berukuran 2 x 0,5 cm dengan kedalaman 1 mm, setelah dilakukan pencukuran bulu dan desinfeksi area

tindakan. Pada kondisi sebelum pembuatan luka, permukaan kulit tampak utuh, berwarna pucat homogen, tanpa diskontinuitas jaringan, perdarahan, maupun tanda inflamasi makroskopis, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 5.1a.



Gambar 5.1 Model Luka Eksisi pada Kulit Tikus Galur Wistar; (A) Tikus Normal; (B) Tikus degan Luka Eksisi; (C) Validasi Ukuran Luka Eksisi

Keterangan:

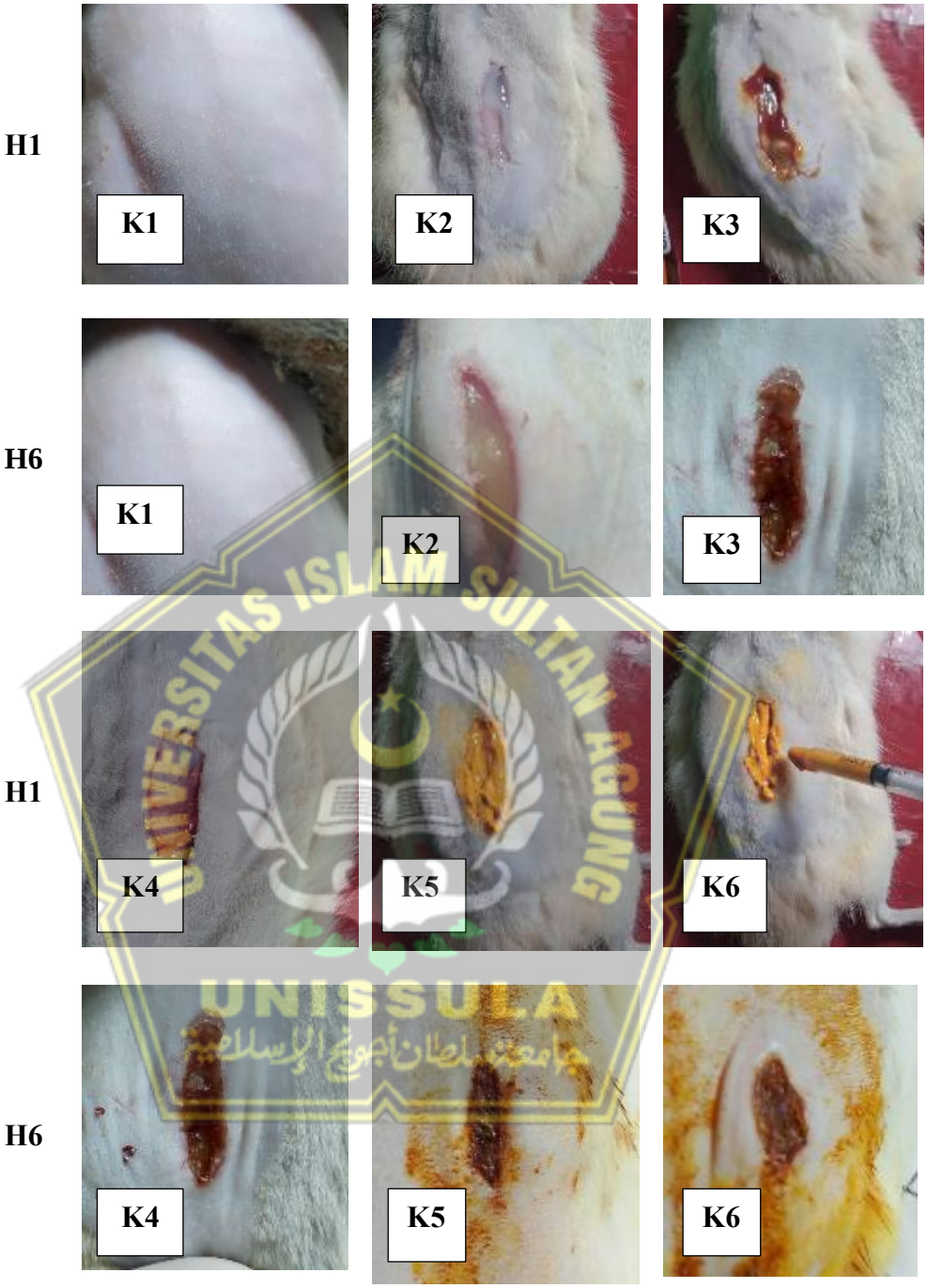
A. Kondisi kulit punggung (dorsal) tikus galur Wistar sebelum pembuatan luka eksisi, tampak permukaan kulit utuh dan tanpa diskontinuitas jaringan.
B. Kondisi luka eksisi pada kulit punggung tikus galur Wistar setelah pembuatan luka dengan teknik *full-thickness excision wound* tampak luka terbuka dengan dasar luka berwarna pucat kemerahan akibat terangkatnya jaringan dermis dan subkutan.
C. Validasi pengukuran pembuatan luka eksisi pada tikus dengan ukuran 2 x 0,5 cm.

Setelah dilakukan pembuatan luka, tampak adanya diskontinuitas jaringan kulit yang melibatkan seluruh lapisan kulit, meliputi epidermis dan dermis hingga mencapai jaringan subkutan, sesuai dengan karakteristik luka *full-thickness*. Luka berbentuk memanjang, disertai tampakan jaringan dasar luka berwarna pucat kemerahan yang menunjukkan paparan jaringan hidup dan vaskularisasi. Kondisi luka eksisi tersebut ditunjukkan pada Gambar 5.1b. Ukuran luka dipertahankan seragam dengan panjang dan lebar sekitar $2 \times 0{,}5$ cm dengan kedalaman 0,1 mm, sebagaimana tervalidasi secara makroskopis menggunakan alat ukur seperti yang terlihat pada Gambar 5.1c. Luka dibiarkan terbuka tanpa penjahitan untuk meniru kondisi luka eksisi alami, sehingga proses penyembuhan berlangsung secara fisiologis melalui fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling tanpa intervensi mekanik tambahan. Kondisi ini memungkinkan terjadinya respons inflamasi lokal dan angiogenesis secara optimal yang selanjutnya dievaluasi melalui pengukuran kadar IL-6 dan VEGF.

Pada penelitian ini, ekstrak *Curcuma longa* yang digunakan terlebih dahulu dilakukan pengujian kadar total fenol sebelum diberikan sebagai perlakuan. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kadar total fenol ekstrak *Curcuma longa* sebesar 50,3 mg/L, yang mencerminkan kandungan senyawa fenolik dalam jumlah relatif tinggi. Senyawa fenolik dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang berperan penting dalam menetralkan radikal bebas dan menekan stres oksidatif. Kandungan total fenol yang cukup tinggi ini menunjukkan bahwa ekstrak *Curcuma longa* memiliki potensi biologis yang baik sebagai sumber

antioksidan, sehingga secara teoritis mampu berkontribusi dalam modulasi proses inflamasi dan penyembuhan luka.

Perlakuan diberikan selama enam hari berturut-turut sesuai dengan kelompok penelitian dan pasca perlakuan, kadar gula darah sewaktu kembali dicek. Kelompok K1 merupakan kelompok sehat tanpa induksi diabetes dan tanpa pembuatan luka eksisi. Kelompok K2 merupakan kontrol negatif berupa tikus diabetes dengan luka eksisi yang diberikan basis hidrogel tanpa ekstrak. Kelompok K3 merupakan kontrol positif berupa tikus diabetes dengan luka eksisi yang diberikan *povidone iodine*. Kelompok K4 mendapatkan ekstrak *Curcuma longa* secara oral dengan dosis 0,2 cc (100 mg/kgBB) per hari. Kelompok K5 mendapatkan hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% dioleskan hingga menutupi seluruh permukaan luka (200 mg). Kelompok K6 mendapatkan kombinasi ekstrak *Curcuma longa* oral dosis 0,2 cc (100 mg/kgBB) per hari dan hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% dioleskan hingga menutupi seluruh permukaan luka (200 mg). Perubahan kondisi kulit tikus pada hari pertama perlakuan dan hari keenam dapat dilihat pada Gambar 5.2.



Gambar 5.2 Perubahan Luka Eksisi pada Tikus

Pada hari pertama (H1), kelompok K1 (kontrol sehat) tidak mengalami luka eksisi, sehingga kulitnya tetap mulus. Kelompok lainnya (K2, K3, K4, K5, dan K6) yang diberi luka eksisi menunjukkan luka terbuka, masih dalam tahap awal

penyembuhan. Pada hari keenam (H6), perubahan penyembuhan terlihat signifikan pada setiap kelompok. K2 (kontrol negatif), yang hanya diberi hidrogel tanpa ekstrak, menunjukkan luka yang masih terbuka, meskipun sudah mulai kering dengan tanda-tanda penyembuhan. K3 (kontrol positif), yang diberi *povidone iodine*, memperlihatkan luka yang lebih kering dengan pembentukan jaringan epitel baru, meskipun belum sepenuhnya tertutup. K4, yang diberi ekstrak *Curcuma longa* secara oral, menunjukkan luka yang lebih kering dan mulai tertutup sebagian. K5, yang diberi hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10%, memperlihatkan luka hampir tertutup sepenuhnya dan sudah jauh lebih kering. Terakhir, K6, yang mendapatkan kombinasi ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10%, menunjukkan penyembuhan yang paling optimal dengan luka hampir sepenuhnya tertutup dan permukaan luka yang kering, menunjukkan proses penyembuhan yang cepat dan efektif pada hari keenam.

Pengambilan sampel darah dan jaringan luka dilakukan pada hari ke-7 setelah pemberian perlakuan. Pada hari yang sama dilakukan pemeriksaan kadar gula darah sewaktu (GDS) pascaperlakuan sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Kadar GDS pada Tikus pasca Perlakuan

Kelompok	Rerata Kadar Gula Darah Sewaktu (mg/dL)
K1	86,60 ± 12,28
K2	205,00 ± 82,16
K3	206,20 ± 43,67
K4	180,40 ± 72,162
K5	198,40 ± 86,12
K6	116,20 ± 56,50

Hasil pemeriksaan menunjukkan adanya perubahan kadar GDS setelah pemberian perlakuan jika dibandingkan dengan kondisi sebelum perlakuan. Sebagian kelompok perlakuan menunjukkan kecenderungan penurunan kadar GDS setelah perlakuan, sementara kelompok kontrol masih menunjukkan kadar GDS yang relatif lebih tinggi.

Sampel darah selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan *kadar interleukin-6* (IL-6) serum, sedangkan jaringan luka digunakan untuk pemeriksaan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF) jaringan. Pemeriksaan kadar IL-6 dan VEGF dilakukan menggunakan metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Data yang diperoleh digunakan untuk membandingkan kadar GDS sebelum dan sesudah perlakuan serta kadar IL-6 dan VEGF antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

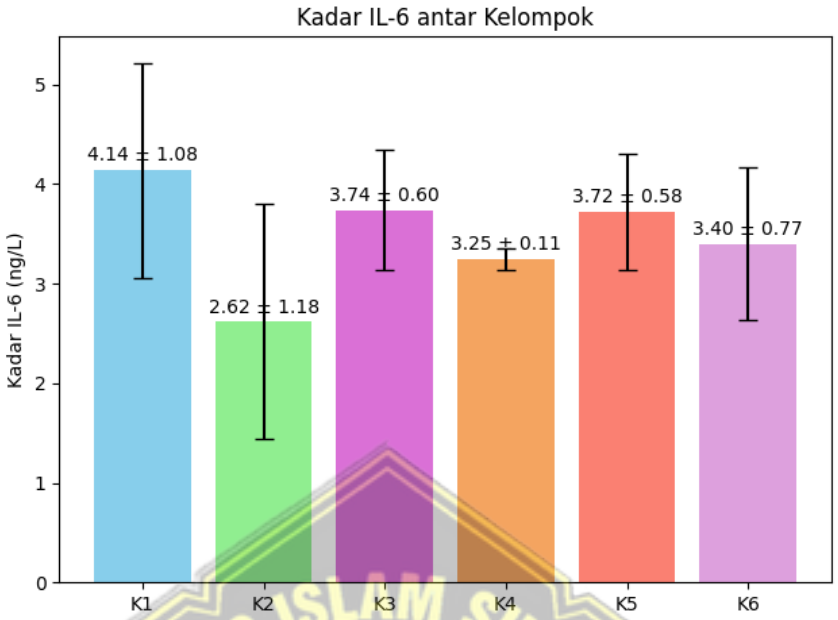
5.1.1 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 pada Serum Darah Tikus

Hasil pemeriksaan kadar serum darah IL-6 dapat dilihat pada tabel 5.3 dan gambar 5.3 di bawah ini.

Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6, Uji *Shapiro Wilk*, *Levene's Test* dan *Kruskal-Wallis*

Variabel	**Kelompok**						
	K1 Sehat Mean± SD	**K2** Kontrol Negatif Mean± SD	**K3** Kontrol Positif Mean± SD	**K4** Oral Mean ±SD	**K5** Topikal Mean ± SD	**K6** Kombinasi Mean ± SD	***p value***
Kadar IL-6 (ng/L)	4,14 ± 1,08	2,62 ± 1,18	3,74 ± 0,60	3,25 ± 0,11	3,72 ± 0,58	3,40 ± 0,77	
Saphiro Wilk	0,030	0,086*	0,559*	0,113*	0,277*	0,937*	
Levene's Test							0,031
Kruskal Wallis							0,117

Keterangan:
Shapiro Wilk: data terdistribusi normal p ≥ 0,050
Levene's Test: data terdistribusi homogen p ≥0,050
Kruskal Wallis: terdapat perbedaan bermakna p < 0,050.



Gambar 5.3 Grafik Rerata Kadar IL-6

Hasil pemeriksaan kadar Interleukin-6 (IL-6) serum darah menunjukkan bahwa rerata kadar IL-6 tertinggi diperoleh pada kelompok K1 sebesar 4,14 ± 1,08 ng/L. Pada kelompok tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi, rerata kadar IL-6 tertinggi ditemukan pada kelompok K3 sebesar 3,74 ± 0,60 ng/L, diikuti oleh K5 (3,72 ± 0,58 ng/L), K6 (3,40 ± 0,77 ng/L), dan K4 (3,25 ± 0,11 ng/L), sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok K2 sebagai kontrol negatif sebesar 2,62 ± 1,18 ng/L. Dibandingkan dengan kelompok K2, seluruh kelompok perlakuan menunjukkan rerata kadar IL-6 yang lebih tinggi. Kondisi ini diduga berkaitan dengan fase inflamasi awal proses penyembuhan luka yang masih berlangsung hingga hari ke-7, di mana IL-6 berperan sebagai mediator penting dalam respons inflamasi dan aktivasi sel yang terlibat dalam perbaikan jaringan.

Uji normalitas *Shapiro–Wilk* yang dilakukan pada seluruh kelompok penelitian (K1–K6) menunjukkan bahwa sebagian besar kelompok memiliki distribusi data normal ($p>0,05$), kecuali pada kelompok K1 yang menunjukkan nilai $p=0,030$ ($p<0,05$), sehingga data pada kelompok tersebut tidak terdistribusi normal.

Uji homogenitas varians menggunakan *Levene's Test* menunjukkan nilai $p=0,031$ ($p<0,05$), yang menandakan bahwa varians data antar kelompok tidak homogen. Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas tersebut, analisis perbedaan kadar IL-6 serum antar kelompok penelitian dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal–Wallis*.

Hasil uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan nilai $p=0,117$ ($p>0,05$), yang mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 serum antar kelompok penelitian.

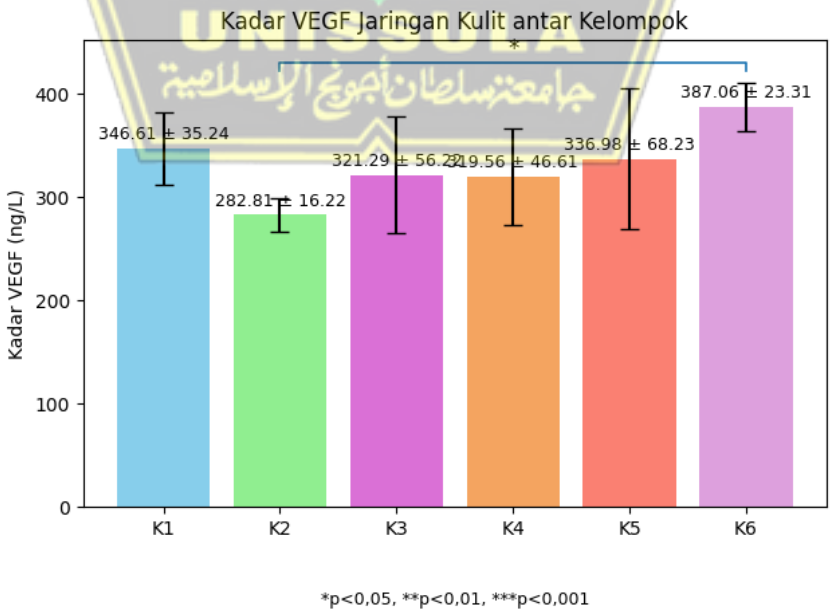
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar VEGF pada Jaringan Kulit Tikus

Hasil pemeriksaan kadar serum darah VEGF dapat dilihat pada tabel 5.4 dan gambar 5.4 di bawah ini.

Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan Kadar VEGF, Uji *Shapiro Wilk*, *Levene's Test* dan *One Way ANOVA*

Variabel	**Kelompok**						***p value***
	K1	**K2**	**K3**	**K4**	**K5**	**K6**	
	Sehat	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Oral	Topikal	Kombinasi	
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean ±SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Kadar VEGF (ng/L)	346,61 ± 35,24	282,81 ± 16,22	321,29 ± 56,22	319,56 ±46,61	336,98 ± 68,23	387,06 ± 23,31	
Saphiro Wilk	0,982*	0,416*	0,064*	0,931*	0,161*	0,928*	
Levene's Test							0,069*
One Way ANOVA							0,032*

Keterangan:
Shapiro Wilk: data terdistribusi normal p ≥ 0,050
Levene's Test: data terdistribusi homogen p ≥0,050
ANOVA: terdapat perbedaan bermakna p < 0,050.



Gambar 5.4 Grafik Rerata Kadar VEGF

Hasil pemeriksaan kadar *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada jaringan kulit seperti ditunjukkan pada Tabel 5.2 dan Gambar 5.3 menunjukkan bahwa rerata kadar VEGF tertinggi diperoleh pada kelompok K6 (387,06 ± 23,31 ng/L). Rerata kadar VEGF selanjutnya terdapat pada kelompok K1 (346,61 ± 35,24 ng/L), diikuti oleh kelompok K5 (336,98 ± 68,23 ng/L), K3 (321,29 ± 56,22 ng/L), K4 (319,56 ± 46,61 ng/L), dan terendah pada kelompok K2 (282,81 ± 16,22 ng/L).

Uji normalitas *Shapiro–Wilk* yang dilakukan pada seluruh kelompok penelitian (K1–K6) menunjukkan bahwa seluruh data terdistribusi normal, dengan nilai p masing-masing kelompok sebesar 0,982 pada K1; 0,416 pada K2; 0,064 pada K3; 0,931 pada K4; 0,161 pada K5; dan 0,928 pada K6 ($p>0,05$).

Uji homogenitas varians menggunakan *Levene's Test* menunjukkan nilai $p=0,069$ ($p>0,05$), yang menandakan bahwa varians data antar kelompok homogen. Berdasarkan terpenuhinya asumsi normalitas dan homogenitas, analisis perbedaan kadar VEGF jaringan kulit antar kelompok penelitian dilanjutkan menggunakan uji One Way ANOVA.

Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai $p=0,032$ ($p<0,05$), yang mengindikasikan adanya perbedaan bermakna kadar VEGF jaringan kulit antar kelompok penelitian. Berdasarkan hasil tersebut, analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui

pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna seperti yang terlihat pada Tabel 5.5 di bawah ini.

Tabel 5.5 Perbedaan Rerata Kadar VEGF (*Post Hoc Tukey*)

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,252	0,944	0,928	0,999	0,710
K2		-	0,750	0,784	0,419	0,013*
K3			-	1.000	0,993	0,224
K4				-	0,989	0,202
K5					-	0,504
K6						-

Keterangan:
*: terdapat perbedaan bermakna p < 0,050

Berdasarkan hasil uji *post hoc* Tukey pada Tabel 5.5, perbandingan kadar Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) jaringan kulit menunjukkan bahwa perbedaan bermakna hanya ditemukan antara kelompok K2 dan K6 dengan nilai p=0,013 (p<0,05). Hal ini menunjukkan bahwa kadar VEGF pada kelompok K6 yang mendapatkan kombinasi ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal berbeda secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K2).

Sebaliknya, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok K2 dengan kelompok lainnya, yaitu K1 (p=0,252), K3 (p=0,750), K4 (p=0,784), dan K5 (p=0,419) (p>0,05). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian perlakuan tunggal, baik povidone iodine maupun ekstrak *Curcuma longa* secara oral atau topikal, belum menunjukkan perbedaan kadar VEGF yang bermakna dibandingkan kontrol negatif.

Selain itu, perbandingan antar kelompok selain K2 juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna, termasuk antara K1 dengan K3

(p=0,944), K4 (p=0,928), K5 (p=0,999), dan K6 (p=0,710), serta antar kelompok perlakuan K3, K4, K5, dan K6 (p>0,05). Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar VEGF yang bermakna hanya terjadi pada kelompok K6, sedangkan kelompok perlakuan tunggal dan kelompok kontrol positif tidak menunjukkan perbedaan signifikan.

5.2 Pembahasan

Penyembuhan luka eksisi pada kondisi diabetes merupakan proses biologis yang kompleks karena dipengaruhi oleh hiperglikemia kronis, stres oksidatif, gangguan fungsi sel imun, serta disfungsi vaskular. Kondisi tersebut menyebabkan respon inflamasi berlangsung tidak terkoordinasi dan menghambat transisi menuju fase proliferasi. Gangguan ini tercermin pada perubahan ekspresi sitokin inflamasi dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam regulasi regenerasi jaringan. Penelitian ini mengevaluasi kadar *Interleukin-6* (IL-6) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sebagai biomarker utama untuk menggambarkan dinamika inflamasi dan angiogenesis pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang mendapat berbagai perlakuan.[102]

Penelitian ini menggunakan periode perlakuan selama enam hari dengan pengambilan sampel pada hari ketujuh. Pemilihan durasi ini didasarkan pada temuan yang menunjukkan bahwa fase inflamasi pada penyembuhan luka berlangsung pada beberapa hari pertama, sementara fase proliferasi mulai terjadi pada hari ketiga hingga ketujuh.[103] Selain itu, sebuah penelitian lain

menunjukkan bahwa pemberian gel dengan *film forming* pada luka eksisi menunjukkan perbaikan signifikan kesembuhan luka pada hari keenam, dengan penyembuhan yang lebih baik dibandingkan dengan kontrol negatif. Oleh karena itu, pengambilan sampel pada hari ketujuh dalam penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih lengkap mengenai perubahan kadar IL-6 dan VEGF, serta memberikan wawasan tentang transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi setelah enam hari perlakuan.[104]

Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki peran ganda dalam proses inflamasi dan penyembuhan luka. Pada fase awal cedera jaringan, IL-6 berperan sebagai mediator proinflamasi melalui aktivasi jalur *Nuclear Factor kappa B* dan *mitogen-activated protein kinase*, yang meningkatkan rekrutmen sel inflamasi dan permeabilitas vaskular. Pada fase selanjutnya, IL-6 berperan dalam resolusi inflamasi dan regenerasi jaringan melalui aktivasi jalur *Janus kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription 3* yang mendukung diferensiasi sel imun, proliferasi sel, serta peralihan menuju fase proliferasi.[105,106]

Pada hasil penelitian ini, kadar IL-6 menunjukkan penurunan pada kelompok kontrol negatif diabetes dengan luka eksisi (K2) serta seluruh kelompok perlakuan (K3, K4, K5, dan K6) dibandingkan dengan kelompok sehat (K1). Kadar IL-6 yang relatif lebih tinggi pada kelompok sehat (K1) dalam penelitian ini mencerminkan peran fisiologis IL-6 dalam kondisi homeostasis jaringan. Pada keadaan normal, IL-6 terlibat dalam regulasi metabolisme, fungsi imun basal, serta pemeliharaan keseimbangan respon

imun.[107] Oleh karena itu, peningkatan IL-6 pada kelompok sehat tidak mencerminkan inflamasi patologis, melainkan menunjukkan aktivitas basal IL-6 yang bersifat imunoregulator dan protektif. Temuan ini sesuai dengan laporan yang menyatakan bahwa IL-6 dapat berfungsi sebagai sitokin antiinflamasi pada jaringan normal dan berperan dalam menjaga keseimbangan respon imun.[108]

Penurunan kadar IL-6 pada tikus diabetes dengan luka eksisi tanpa perlakuan (K2) menunjukkan adanya disfungsi respon inflamasi pada kondisi diabetes. Hiperglikemia kronis diketahui mengganggu aktivasi makrofag, meningkatkan stres oksidatif, serta menurunkan kemampuan sel imun dalam memproduksi sitokin secara terkontrol.[109] Kondisi ini menyebabkan respon inflamasi awal tidak berlangsung optimal, sehingga fase inflamasi tidak mampu memicu transisi menuju fase proliferasi secara efektif. Studi sebelumnya melaporkan bahwa pada luka diabetes terjadi respon sitokin yang tidak adekuat meskipun terdapat kerusakan jaringan, yang berkontribusi terhadap kegagalan transisi fase penyembuhan luka dan keterlambatan regenerasi jaringan.[110]

Pemberian *povidone iodine* pada kelompok kontrol positif (K3) tidak menunjukkan perbedaan bermakna kadar IL-6 dibandingkan kelompok kontrol negatif. *Povidone iodine* bekerja terutama sebagai agen antiseptik untuk menekan kolonisasi mikroba pada luka, namun tidak memiliki efek imunomodulator langsung terhadap jalur sinyal inflamasi. Oleh karena itu,

kadar IL-6 pada kelompok ini tetap dipengaruhi oleh kondisi metabolik diabetes dan respon inflamasi intrinsik jaringan.[111]

Pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral (K4) maupun topikal (K5) tidak menunjukkan perbedaan bermakna kadar IL-6 dibandingkan kelompok kontrol negatif. Kurkumin sebagai senyawa aktif utama dalam kunyit diketahui menghambat aktivasi jalur NF-κB dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi. Namun, pada proses penyembuhan luka diabetes, efek kurkumin terhadap IL-6 bersifat modulatif dan menjaga keseimbangan inflamasi, bukan menekan respon inflamasi secara berlebihan.[13,112] Temuan ini berbeda dengan penelitian lain yang melaporkan penurunan ekspresi IL-6 pada model adenokarsinoma payudara, karena pada kondisi inflamasi kronis dan keganasan, IL-6 berperan dominan sebagai sitokin proinflamasi. Perbedaan model penyakit dan lingkungan jaringan menyebabkan respon IL-6 terhadap ekstrak kunyit tidak identik.[18]

Pemberian kombinasi ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal (K6) juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna kadar IL-6. Temuan ini sejalan dengan penelitian Ebrahiminaseri et al. (2021), yang melaporkan bahwa kombinasi nanokurkumin pada luka diabetes tidak selalu menurunkan IL-6 secara signifikan pada waktu pengamatan tertentu, meskipun terjadi perbaikan penyembuhan luka. Hasil tersebut menunjukkan bahwa IL-6 pada luka diabetes dapat berada pada fase regulasi, sehingga perubahan kuantitatifnya tidak selalu mencerminkan efektivitas terapi.[20]

Secara keseluruhan, hasil IL-6 pada penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak *Curcuma longa* tidak bersifat imunosupresif, melainkan berperan sebagai imunomodulator yang menjaga keseimbangan respon inflamasi. Peran pleiotropik IL-6 menjelaskan mengapa kadar IL-6 yang lebih tinggi pada kelompok sehat tidak bertentangan secara biologis dan mengapa tidak ditemukan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan.[106,113]

Vascular Endothelial Growth Factor merupakan faktor pertumbuhan utama yang berperan dalam angiogenesis, peningkatan permeabilitas vaskular, dan pembentukan jaringan granulasi pada fase proliferasi penyembuhan luka. VEGF dihasilkan oleh fibroblas, makrofag, dan sel endotel sebagai respon terhadap hipoksia jaringan dan stimulus inflamasi terkontrol. Pada kondisi diabetes, ekspresi VEGF sering mengalami gangguan akibat stres oksidatif dan disfungsi endotel, sehingga angiogenesis berjalan tidak optimal.[1]

Kadar VEGF terendah pada kelompok kontrol negatif (K2) mencerminkan gangguan angiogenesis pada luka diabetes tanpa perlakuan. Lingkungan jaringan yang hiperglikemik menyebabkan penurunan fungsi sel endotel dan berkurangnya respons terhadap faktor angiogenik, sehingga pembentukan pembuluh darah baru terhambat. Kondisi ini sejalan dengan laporan Kant et al. (2015) yang menyebutkan bahwa diabetes menurunkan ekspresi VEGF dan memperlambat penyembuhan luka.[13]

Pemberian *povidone iodine* pada kelompok K3 menunjukkan peningkatan VEGF dibandingkan kelompok kontrol negatif, namun tidak berbeda bermakna secara statistik. *Povidone iodine* berperan dalam mencegah infeksi,

tetapi tidak secara langsung mengaktivasi jalur molekuler angiogenesis. Oleh karena itu, peningkatan VEGF pada kelompok ini bergantung pada mekanisme penyembuhan alami jaringan.[111]

Kadar VEGF pada kelompok pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral (K4) dan topikal (K5) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dibandingkan kelompok kontrol negatif ($p>0,05$). Meskipun demikian, secara deskriptif terlihat adanya peningkatan rerata kadar VEGF pada kelompok K4 dan K5 dibandingkan kelompok kontrol negatif. Peningkatan ini dapat dijelaskan secara teoritis melalui peran kurkumin sebagai senyawa bioaktif utama dalam *Curcuma longa* yang diketahui mampu meningkatkan ekspresi VEGF melalui aktivasi *Hypoxia-Inducible Factor-1α* serta modulasi jalur *Transforming Growth Factor-β*, yang berperan dalam proliferasi sel endotel dan pembentukan pembuluh darah baru.[114] Temuan ini sejalan dengan laporan penelitian yang menunjukkan bahwa kurkumin memiliki potensi dalam meningkatkan angiogenesis dan mendukung proses penyembuhan luka, termasuk pada kondisi diabetes.[13,22]

Kadar VEGF tertinggi ditemukan pada kelompok kombinasi (K6) dan berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif. Kombinasi pemberian oral dan topikal menghasilkan efek aditif melalui perbaikan kondisi sistemik dan stimulasi lokal jaringan luka secara simultan. Temuan ini konsisten dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa kombinasi terapi berbasis kurkumin memberikan peningkatan VEGF yang lebih besar dibandingkan terapi tunggal.[20] Penelitian lainnya juga mendukung temuan ini

dengan menunjukkan percepatan penyembuhan luka pada penggunaan gel ekstrak kunyit 10%, yang secara biologis berkaitan dengan peningkatan angiogenesis.[23]

Selain itu, berdasarkan rerata kadar GDS, kelompok K6 menunjukkan penurunan kadar gula darah secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa *Curcuma longa* memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar gula darah, baik secara sistemik melalui pemberian oral maupun secara lokal melalui pemberian topikal. Penurunan kadar GDS ini dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme molekuler. Salah satunya adalah keberadaan kurkumin, senyawa bioaktif utama dalam *Curcuma longa*, yang telah terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengaktifkan jalur AMPK (AMP-*activated protein kinase*). Aktivasi AMPK meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel, mengurangi resistensi insulin, dan meningkatkan metabolisme glukosa. Selain itu, kurkumin juga berperan dalam menghambat enzim-enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis di hati, seperti PEPCK (*Phosphoenolpyruvate Carboxykinase*), sehingga mengurangi produksi glukosa endogen. Penurunan kadar gula darah ini mendukung klaim bahwa ekstrak *Curcuma longa* dapat memberikan efek terapeutik terhadap pengelolaan gula darah pada tikus model diabetes.[13,19,115]

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang memengaruhi hasil pengukuran parameter interleukin-6 (IL-6). Durasi pemberian perlakuan yang hanya dilakukan selama enam hari membatasi kemampuan penelitian ini dalam menangkap perubahan respons inflamasi sistemik secara optimal, mengingat

ekspresi IL-6 dipengaruhi oleh dinamika fase penyembuhan luka. Pengambilan sampel darah yang dilakukan satu kali pada hari ke-7 pasca pembuatan luka juga membatasi representasi variasi temporal ekspresi IL-6 selama proses inflamasi dan perbaikan jaringan. Selain itu, penelitian ini tidak melakukan karakterisasi dan standarisasi kandungan zat aktif utama dalam ekstrak *Curcuma longa*, sehingga variasi kualitas bahan baku, asal rimpang, dan metode ekstraksi dapat memengaruhi konsentrasi senyawa bioaktif yang berperan dalam modulasi respons inflamasi.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak *Curcuma longa* memodulasi penyembuhan luka diabetes melalui mekanisme yang bergantung pada fase biologis. IL-6 berperan sebagai sitokin pleiotropik yang menjaga keseimbangan inflamasi, sedangkan VEGF berperan dominan dalam angiogenesis dan fase proliferasi. Pemberian kombinasi ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal memberikan efek paling optimal dalam meningkatkan angiogenesis tanpa mengganggu regulasi inflamasi yang diperlukan untuk proses penyembuhan luka.[106,114]

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, maupun kombinasi tidak memberikan pengaruh bermakna terhadap kadar IL-6 serum darah, namun memberikan pengaruh bermakna terhadap kadar VEGF jaringan luka pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi.
2. Rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar sehat masing-masing sebesar 4,14 ± 1,08 ng/L dan 346,61 ± 35,24 ng/L, yang mencerminkan kondisi fisiologis basal tanpa adanya luka eksisi maupun gangguan metabolik.
3. Rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan basis hidrogel tanpa ekstrak (kontrol negatif) masing-masing sebesar 2,62 ± 1,18 ng/L dan 282,81 ± 16,22 ng/L, yang merupakan nilai terendah dibandingkan kelompok penelitian lainnya.
4. Rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan povidone iodine masing-masing sebesar 3,74 ± 0,60 ng/L dan 321,29 ± 56,22 ng/L, serta tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kelompok kontrol negatif.
5. Rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan ekstrak *Curcuma longa* secara oral masing-masing sebesar 3,25 ± 0,11 ng/L dan 319,56 ± 46,61 ng/L.

6. Rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% secara topikal masing-masing sebesar 3,72 ± 0,58 ng/L dan 336,98 ± 68,23 ng/L.
7. Rerata kadar IL-6 dan VEGF pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan kombinasi ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal masing-masing sebesar 3,40 ± 0,77 ng/L dan 387,06 ± 23,31 ng/L, dengan rerata kadar VEGF tertinggi ditemukan pada kelompok ini.
8. Perbandingan rerata kadar IL-6 dan VEGF antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6 antar kelompok penelitian, sedangkan terdapat perbedaan bermakna kadar VEGF jaringan luka, khususnya antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan kombinasi.

6.2 Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan durasi pemberian perlakuan dan waktu observasi yang lebih panjang, sehingga perubahan respons inflamasi dapat diamati secara lebih optimal sesuai dengan dinamika fase penyembuhan luka.
2. Penelitian lanjutan disarankan untuk melakukan pengambilan sampel pada beberapa titik waktu selama proses penyembuhan luka, guna menggambarkan perubahan temporal kadar interleukin-6 (IL-6) secara lebih komprehensif.

3. Penelitian berikutnya disarankan untuk melakukan karakterisasi dan standarisasi kandungan zat aktif utama dalam ekstrak *Curcuma longa*, termasuk pengendalian kualitas bahan baku dan metode ekstraksi, sehingga konsentrasi senyawa bioaktif yang berperan dalam modulasi respons inflamasi dapat ditentukan secara lebih pasti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Okonkwo UA, Chen L, Ma D, Haywood VA, Barakat M, Urao N, et al. Compromised angiogenesis and vascular Integrity in impaired diabetic wound healing. PLoS One. 2020 Apr 1;15(4).
2. Ismail BK, Sukriyadi MB, Nasrullah SS. Intervensi Keperawatan "Peningkatan Perfusi Jaringan Perifer Pada Pasien Ulkus Diabetik: Laporan Kasus. Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar. 2023;18(2).
3. Sayeed R, Nasir MAM, Mahammed NL, Roshan S, Ahmed W. Wound Healing Activity of Poly Herbal Formulation in Albino Rats Using Excision Wound Model, Incision Wound Model, Dead Space Wound Model and Burn Wound Model. International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences [Internet]. 2018;5(2):2080–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/324928400
4. Idu CJ, Tamaela JM, Lukman Wicaksana A. Penggunaan Honey Dressing dan Povidone Iodine untuk Ulkus Kaki Diabetes: Systematic Review. Jurnal Kesehatan [Internet]. 2022;15(1). Available from: https://doi.org/10.32763/juke
5. Kocaadam B, Şanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (Curcuma longa), and its effects on health. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017 Sep 2;57(13):2889–95.
6. Chanda S, Ramachandra T V. Phytochemical and Pharmacological Importance of Turmeric (Curcuma longa): A Review. Research & Reviews: A Journal of Pharmacology [Internet]. 2019;16–23. Available from: www.stmjournals.com
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025 [Internet]. 11th ed. International Diabetes Federation; 2025. Available from: https://diabetesatlas.org
8. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers. JAMA. 2023 Jul 3;330(1):62.
9. Zihni Zatihulwani E, Bagus Sasmito N. Wound Degrees and Body Image in Diabetes Mellitus Patients with Diabetic Foot Ulcers. 2024;(2):2722–7573. Available from: http://e-journals.unmul.ac.id/index.php/JKPBK
10. Safinatin Najiyah K, Hazmi Fadhilah W, Tan W. Upaya Peningkatan Kewaspadaan Penyakit Diabetes Melitus Melalui Edukasi dan Skrining Gula Darah Sewaktu. Jurnal Bakti Masyarakat Indonesia. 2024;7(3):641–8.
11. Fadus MC, Lau C, Bikhchandani J, Lynch HT. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. Vol. 7, Journal of Traditional and Complementary Medicine. National Taiwan University; 2017. p. 339–46.
12. Stanojević JS, Stanojević LP, Cvetković DJ, Danilović BR. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of The Turmeric Essential Oil (Curcuma longa L.). Advanced technologies. 2015;19–25.

13. Kant V, Gopal A, Kumar D, Pathak NN, Ram M, Jangir BL, et al. Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats. Journal of Surgical Research. 2015 Feb 1;193(2):978–88.
14. Chotipinit T, Supronsinchai W, Chantarangsu S, Suttamanatwong S. Healing effect of curcumin on tooth extraction sockets in diabetic rats. Journal of Applied Oral Science. 2024;32.
15. Kamar SS, Abdel-Kader DH, Rashed LA. Beneficial effect of Curcumin Nanoparticles-Hydrogel on excisional skin wound healing in type-I diabetic rat: Histological and immunohistochemical studies. Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger. 2019 Mar;222:94–102.
16. Zhou P, Zhou H, Shu J, Fu S, Yang Z. Skin wound healing promoted by novel curcumin-loaded micelle hydrogel. Ann Transl Med. 2021 Jul;9(14):1152–1152.
17. Rahim DDS, Sumarawati T, Chodidjah, Zulaikhah ST, Priyantini S, Trisnadi S. Effect of Turmeric Ethanol Extract (Curcuma Longa Linn.) on Tumor Necrosis Factor alpha (TNFα) and the extent of wound lesions (Experimental Study on Wistar Rats Exposed to UVB Rays). Gema Lingkungan Kesehatan. 2025 Jul 28;23(3):427–31.
18. Sugiarto Y, Budijitno S. The effect of turmeric extract (Curcuma longa) on IL-6 expression. Intisari Sains Medis. 2024 Apr 8;15(1):402–7.
19. Aji NRAS, Karina VM, Hafiyyah OA, Murdiastuti K, Syaify A. Effect of the application of curcumin (Curcuma Longa) oral gel on periodontal inflammation in patients with type 2 diabetes melitus. Majalah Kedokteran Gigi Indonesia. 2022 Aug 9;7(3):160.
20. Ebrahiminaseri A, Sadeghizadeh M, Moshaii A, Asgaritarghi G, Safari Z. Combination treatment of dendrosomal nanocurcumin and low-level laser therapy develops proliferation and migration of mouse embryonic fibroblasts and alter TGF-β, VEGF, TNF-α and IL-6 expressions involved in wound healing process. PLoS One. 2021 May 1;16(5 May).
21. Ihza Trimahendra A, Nindita Y, Karlowee V, Thohar Arifin M, Ali Sobirin M. The Effect of Turmeric Extract (Curcuma longa) on the Improvement of Muscle Mass in Swiss Diabetes Mellitus Mice Skeletal Muscle Induced by Streptozotocin. Jurnal Kedokteran Diponegoro [Internet]. 2020;9(3). Available from: http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico
22. Basak S, Srinivas V, Mallepogu A, Duttaroy AK. Curcumin stimulates angiogenesis through VEGF and expression of HLA-G in first-trimester human placental trophoblasts. Cell Biol Int. 2020 May 1;44(5):1237–51.
23. Kaban VE, Nasri N, Rani Z, Suci N, Swandi E, Sekali K, et al. The effect of turmeric parent extract gel (Curcuma longa Linn) on incision wound healing in male white rats (Rattus norvegicus) norvegicus). Journal of Pharmaceutical and Sciences [Internet]. 2020;2024(4):616–27. Available from: https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v7i4.590
24. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. Vol. 33, International immunology. NLM (Medline); 2021. p. 127–48.
25. Jordan SC, Choi J, Kim I, Wu G, Toyoda M, Shin B, et al. Interleukin-6, A cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft

rejection: Therapeutic implications of IL-6 receptor blockade. Vol. 101, Transplantation. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 32–44.
26. Nosenko MA, Ambaryan SG, Drutskaya MS. Proinflammatory Cytokines and Skin Wound Healing in Mice. Mol Biol. 2019 Sep 1;53(5):653–64.
27. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav Immun. 2018 May 1;70:61–75.
28. Ghasemi H. Roles of IL-6 in Ocular Inflammation: A Review. Vol. 26, Ocular Immunology and Inflammation. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 37–50.
29. Utariani A, Rahardjo E, Perdanakusuma DS. Effects of Albumin Infusion on Serum Levels of Albumin, Proinflammatory Cytokines (TNF-α, IL-1, and IL-6), CRP, and MMP-8; Tissue Expression of EGRF, ERK1, ERK2, TGF-β, Collagen, and MMP-8; and Wound Healing in Sprague Dawley Rats. Int J Inflam. 2020;2020.
30. Teresa Prasetyo M, Surjotomo H, Setyo Yudhanto Departemen Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya H, Sakit Saiful Anwar Malang R. Korelasi ekspresi IL-6 dengan STAT 3 pada metastasis ORLI. Vol. 49. 2019.
31. Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. Vol. 39, Seminars in Immunopathology. Springer Verlag; 2017. p. 365–83.
32. Zarei F, Soleimaninejad M. Role of growth factors and biomaterials in wound healing. Vol. 46, Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology. Taylor and Francis Ltd.; 2018. p. 906–11.
33. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Vol. 176, Cell. Cell Press; 2019. p. 1248–64.
34. Stanca Melincovici C, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol [Internet]. 2018;59(2):455–67. Available from: http://www.rjme.ro/
35. Yamakawa S, Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing. Vol. 7, Burns and Trauma. Oxford University Press; 2019.
36. Bokhari SMZ, Hamar P. Vascular Endothelial Growth Factor-D (VEGF-D): An Angiogenesis Bypass in Malignant Tumors. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
37. Ishihara J, Ishihara A, Starke RD, Peghaire CR, Smith KE, McKinnon TAJ, et al. The heparin binding domain of von Willebrand factor binds to growth factors and promotes angiogenesis in wound healing. Blood. 2019;133(24):2559–69.
38. Behl T, Kotwani A. Exploring the various aspects of the pathological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic retinopathy. Vol. 99, Pharmacological Research. Academic Press; 2015. p. 137–48.
39. Elbialy ZI, Atiba A, Abdelnaby A, Al-Hawary II, Elsheshtawy A, El-Serehy HA, et al. Collagen extract obtained from Nile tilapia (Oreochromis niloticus

L.) skin accelerates wound healing in rat model via up regulating VEGF, bFGF, and α-SMA genes expression. BMC Vet Res. 2020 Sep 24;16(1):352.
40. Liu Y, Long L, Zhang F, Hu X, Zhang J, Hu C, et al. Microneedle-mediated vascular endothelial growth factor delivery promotes angiogenesis and functional recovery after stroke. Journal of Controlled Release. 2021 Oct 10;338:610–22.
41. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. Vol. 58, Clinical Reviews in Allergy and Immunology. Springer; 2020. p. 298–312.
42. Stanca Melincovici C, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol [Internet]. 2018;59(2):455–67. Available from: http://www.rjme.ro/
43. Egan AM, Dinneen SF. What is diabetes? Medicine. 2019 Jan;47(1):1–4.
44. Lestari, Zulkarnani, Aisyah Sijid ST. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. In: Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change [Internet]. 2021. Available from: http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb
45. Hartono, Ediyono S. Hubungan Tingkat Pendidikan, Lama Menderita Sakit dengan Tingkat Pengetahuan 5 Pilar Penatalaksanaan Diabetes Mellitus di Wilayah Kerja Puskesmas Sungai Durian Kabupaten KBU Raya Kalimantan Barat. Journal of TSCS1Kep [Internet]. 2024;9(1):2775–0345. Available from: http://ejournal.annurpurwodadi.ac.id/index.php/TSCS1Kep
46. Puspa Sari G, Samekto M, Sakundarno Adi M. Faktor-Faktor yang Berpengaruh terhadap Terjadinya Hipertensi pada Penderita Diabetes Melitus Tipe II (Studi di Wilayah Puskesmas Kabupaten Pati). Jurnal Litbang. 2017;XIII(1):47–59.
47. Sari Mutia M, Suhartomi. Model Hewan Coba Diabates. 1st ed. Chiuman L, Siregar N, Annastasya A, editors. Medan: Unpri Press; 2022.
48. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J Med. 2020 Oct;10(04):174–88.
49. Suzuki R, Takakuda K. Wound healing efficacy of a 660-nm diode laser in a rat incisional wound model. Lasers Med Sci. 2016 Nov 1;31(8):1683–9.
50. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. Vol. 101, International Journal of Experimental Pathology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 21–37.
51. Jahandideh M, Hajimehdipoor H, Mortazavi A, Dehpour A, Hassanzadeh G. Evaluation of the Wound Healing Activity of a Traditional Compound Herbal Product Using Rat Excision Wound Model. Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2017.

52. Eyarefe DO, Kuforiji DI, Jarikre TA, Emikpe BO. Enhanced electroscalpel incisional wound healing potential of honey in wistar rats. Int J Vet Sci Med. 2017 Dec 1;5(2):128–34.
53. Leaper D, Assadian O, Edmiston CE. Approach to chronic wound infections. Vol. 173, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 351–8.
54. Zhang X, Chen G, Sun L, Ye F, Shen X, Zhao Y. Claw-inspired microneedle patches with liquid metal encapsulation for accelerating incisional wound healing. Chemical Engineering Journal. 2021 Feb 15;406.
55. Sawatdee S, Choochuay K, Chanthorn W, Srichana T. Evaluation of the topical spray containing Centella asiatica extract and its efficacy on excision wounds in rats. Acta Pharmaceutica. 2016 Jun 1;66(2):233–44.
56. Akhtari N, Ahmadi M, Kiani Doust Vaghe Y, Asadian E, Behzad S, Vatanpour H, et al. Natural agents as wound-healing promoters. Inflammopharmacology. 2024 Feb 7;32(1):101–25.
57. Pascal W, Smoliński A, Gotowiec M, Wojtkiewicz M, Stachura A, Pełka K, et al. Pre-Incisional and Multiple Intradermal Injection of N-Acetylcysteine Slightly Improves Incisional Wound Healing in an Animal Model. Int J Mol Sci. 2024 May 1;25(10).
58. Horch RE. Incisional Negative Pressure Wound Therapy for High Risk Wounds. J Wound Care. 2015;24(4).
59. Pignet AL, Schellnegger M, Hecker A, Kamolz LP, Kotzbeck P. Modeling Wound Chronicity In Vivo: The Translational Challenge to Capture the Complexity of Chronic Wounds. Vol. 144, Journal of Investigative Dermatology. Elsevier B.V.; 2024. p. 1454–70.
60. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. Vol. 12, Pharmaceutics. MDPI AG; 2020. p. 1–30.
61. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. Biomedicines. 2020 May 1;8(5).
62. Wise LM, Stuart GS, Jones NC, Fleming SB, Mercer AA. Orf virus IL-10 and VEGF-E act synergistically to enhance healing of cutaneous wounds in mice. J Clin Med. 2020 Apr 1;9(4).
63. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014 Oct;3(10):647–61.
64. Omosa LK, Midiwo JO, Kuete V. Curcuma longa. In: Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases. Elsevier Inc.; 2017. p. 425–35.
65. Srinivasan V, Thankamani CK, Dinesh R, Kandiannan K, Zachariah TJ, Leela NK, et al. Nutrient management systems in turmeric: Effects on soil quality, rhizome yield and quality. Ind Crops Prod. 2016 Jul 1;85:241–50.
66. Mutiah R. Evidence Based Kurkumin Dari Tanaman Kunyit (Curcuma longa) sebagai Terapi Kanker pada Pengobatan Modern. 2015 Jul 1;

67. Marchi JP, Tedesco L, Melo A da C, Frasson AC, França VF, Wietzikoski Sato S, et al. Curcuma longa L., O Açafrão Da Terra, E Seus Benefícios Medicinais. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR. 2016 Mar 30;20(3).
68. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. Vol. 11, Nutrients. MDPI AG; 2019.
69. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (Curcuma longa) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. Vol. 32, Phytotherapy Research. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 985–95.
70. Jyotirmayee B, Mahalik G. A review on selected pharmacological activities of Curcuma longa L. Vol. 25, International Journal of Food Properties. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 1377–98.
71. Unlu A, Nayir E, Kalenderoglu MG, Kirca O. Curcumin (Turmeric) and cancer. JBOUN. 2016;21(5).
72. Yu Y, Shen Q, Lai Y, Park SY, Ou X, Lin D, et al. Anti-inflammatory effects of curcumin in microglial cells. Front Pharmacol. 2018 Apr 20;9(APR).
73. Nofriyanti, Partika Sari S, Iskandar B, Firmansyah F, Ikhtiarudin I, Susanti E. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri Gel Ekstrak Kering Rimpang Kunyit (Curcuma domestica Val.) terhadap Propionibacterium acnes. Majalah Farmasi dan Farmakologi. 2021;
74. Le TTN, Nguyen TKN, Nguyen VM, Dao TCM, Nguyen HBC, Dang CT, et al. Development and Characterization of a Hydrogel Containing Curcumin-Loaded Nanoemulsion for Enhanced In Vitro Antibacteria and In Vivo Wound Healing. Molecules. 2023 Sep 1;28(17).
75. Farhood B, Mortezaee K, Goradel NH, Khanlarkhani N, Salehi E, Nashtaei MS, et al. Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy. Vol. 234, Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 5728–40.
76. Yen YH, Pu CM, Liu CW, Chen YC, Chen YC, Liang CJ, et al. Curcumin accelerates cutaneous wound healing via multiple biological actions: The involvement of TNF-α, MMP-9, α-SMA, and collagen. Int Wound J. 2018;15(4):605–17.
77. Meshkibaf MH, Maleknia M, Noroozi S. Effect of curcumin on gene expression and protein level of methionine sulfoxide reductase A (MSRA) SOD, CAT and GPx in Freund's adjuvant inflammation-induced male rats. J Inflamm Res. 2019;12:241–9.
78. Yusu AL, Nugraha D, Wahlanto P, Indriastuti M, Ismail R, Himah FA. Formulasi Dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Buah Pare (Momordica Charantia L.) Dengan Variasi Konsentrasi Carbopol 940. Pharmacy Genius. 2022;01:50–61.
79. Manus N, Yamlean PVY, Kojong NS. Formulasi Sediaan Gel Minyak Atsiri Daun Sereh (Cymbopogon citratus) sebagai Antiseptik Tangan. PHARMACONJurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT. 2016;5(3).
80. Eelkema R, Pich A. Pros and Cons: Supramolecular or Macromolecular: What Is Best for Functional Hydrogels with Advanced Properties? Vol. 32, Advanced Materials. Wiley-VCH Verlag; 2020.

81. Huang C, Dong L, Zhao B, Lu Y, Huang S, Yuan Z, et al. Anti-inflammatory hydrogel dressings and skin wound healing. Clin Transl Med. 2022 Nov;12(11).
82. Xu Z, Han S, Gu Z, Wu J. Advances and Impact of Antioxidant Hydrogel in Chronic Wound Healing. Vol. 9, Advanced Healthcare Materials. Wiley-VCH Verlag; 2020.
83. Yulianti A, Restuti ANS, Nuraini N. Single Low Dose Streptozotocin (STZ) to Increase Serum Triglyceride Levels of Rats. In: The International Conference of Food and Agriculture. 2018.
84. Zhu BT. Pathogenic Mechanism of Autoimmune Diabetes Mellitus in Humans: Potential Role of Streptozotocin-Induced Selective Autoimmunity against Human Islet β-Cells. Cells. 2022 Feb 1;11(3).
85. Dewangan H, Tiwari RK, Sharma V, Shukla SS, Satapathy T, Pandey R. Past and future of in-vitro and in-vivo animal models for diabetes: A review. Vol. 51, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. Association of Pharmaceutical Teachers of India; 2017. p. S522–30.
86. Safitri M, Harliansyah, Wuryanti S. Effect of intermittent fasting on fasting blood glucose, sirtuin 1, and total antioxidant capacity in rat models of diabetes mellitus. Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia. 2024 Apr 29;27–36.
87. Vigyan Kendra K, Preeti Kumari I, Kumar Maurya Scholar R, Kumar V, Kumar Verma R, Kumari P, et al. Medicinal properties of turmeric (Curcuma longa L.): A review. Int J Chem Stud. 2018;6(4):1354–7.
88. Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ. Role of TGF-β in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. Vol. 9, Cells. NLM (Medline); 2020.
89. Alven S, Nqoro X, Aderibigbe BA. Polymer-based materials loaded with curcumin for wound healing applications. Polymers (Basel). 2020 Oct 1;12(10):1–25.
90. Kumari A, Raina N, Wahi A, Goh KW, Sharma P, Nagpal R, et al. Wound-Healing Effects of Curcumin and Its Nanoformulations: A Comprehensive Review. Vol. 14, Pharmaceutics. MDPI; 2022.
91. Khvatov IA, Ganza PN, Kharitonov AN, Samuleeva M V. Wistar Male Rats (Rattus norvegicus domestica) Are Aware of Their Dimensions. Animals. 2024 Dec 1;14(23).
92. Grada A, Mervis J, Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. Vol. 138, Journal of Investigative Dermatology. Elsevier B.V.; 2018. p. 2095-2105.e1.
93. Flynn K, Mahmoud NN, Sharifi S, Gould LJ, Mahmoudi M. Chronic Wound Healing Models. ACS Pharmacol Transl Sci. 2023 May 12;6(5):783–801.
94. Sari BR, Yesilot S, Ozmen O, Aydin Acar C. Superior In Vivo Wound-Healing Activity of Biosynthesized Silver Nanoparticles with Nepeta cataria (Catnip) on Excision Wound Model in Rat. Biol Trace Elem Res. 2024 Mar 1;
95. Gushiken LFS, Beserra FP, Bastos JK, Jackson CJ, Pellizzon CH. Cutaneous wound healing: An update from physiopathology to current therapies. Vol. 11, Life. MDPI AG; 2021.

96. Bazzano T, Restel TI, Porfirio LC, De Souza AS, Silva IS. Renal biomarkers of male and female wistar rats (Rattus norvegicus) undergoing renal ischemia and reperfusion. Acta Cir Bras. 2015;30(4):277–88.
97. Adiputra IMS, Asnawati Munthe S, Ari Tania PO, Budiastutik I, Faridi A, Fitria Rahmiati B, et al. Metodologi Penelitian Kesehatan. Watrianthos R, Simarmata J, editors. Vol. 1. Denapasar: Yayasan Kita Menulis; 2021.
98. Daulay AS, Nadia S. Eksplorasi Ekstrak Kurkuminoid Rimpang Kunyit dengan Perbandingan Metode Maserasi dan Pelarut Berdasarkan Aktivitas Antioksidan. 2019;
99. Purba A. Identifikasi Kadar Fenol dan Flavonoid Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (Curcuma longa L.). Herbal Medicine Journal. 2019;2(1).
100. Harliantika Y, Noval. Formulasi dan Evaluasi Hidrogel Ekstrak Etanol Daun Gaharu (Aquilaria malacensis Lamk.) dengan Kombinasi Basis Karbopol 940 dan HPMC K4M. Journal of Pharmacy and Science. 2021;6(1):37.
101. Dasari N, Jiang A, Skochdopole A, Chung J, Reece EM, Vorstenbosch J, et al. Updates in Diabetic Wound Healing, Inflammation, and Scarring. Semin Plast Surg. 2021 Aug 1;35(3):153–8.
102. Khalaf AA, Hassanen EI, Zaki AR, Tohamy AF, Ibrahim MA. Histopathological, immunohistochemical, and molecular studies for determination of wound age and vitality in rats. Int Wound J. 2019 Dec 1;16(6):1416–25.
103. Kim JY, Jun JH, Kim SJ, Hwang KM, Choi SR, Han SD, et al. Wound healing efficacy of a chitosan-based film-forming gel containing tyrothricin in various rat wound models. Arch Pharm Res. 2015 Feb 10;38(2):229–38.
104. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. Vol. 73, Cellular and Molecular Life Sciences. Birkhauser Verlag AG; 2016. p. 3861–85.
105. Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. Vol. 50, Immunity. Cell Press; 2019. p. 812–31.
106. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. Oncology. 2020;98(3):131–7.
107. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Vol. 1813, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research. 2011. p. 878–88.
108. Sharifiaghdam M, Shaabani E, Faridi-Majidi R, De Smedt SC, Braeckmans K, Fraire JC. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing. Vol. 30, Molecular Therapy. Cell Press; 2022. p. 2891–908.
109. denDekker AD, Gallagher KA. Dysregulated inflammation in diabetic wounds. In: Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes. Elsevier; 2020. p. 81–95.
110. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. Vol. 44, International Journal of Surgery. Elsevier Ltd; 2017. p. 260–8.

111. Tejada S, Manayi A, Daglia M, F. Nabavi S, Sureda A, Hajheydari Z, et al. Wound Healing Effects of Curcumin: A Short Review. Curr Pharm Biotechnol. 2016 Sep 2;17(11):1002–7.
112. Aliyu M, Zohora FT, Anka AU, Ali K, Maleknia S, Saffarioun M, et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. Int Immunopharmacol. 2022 Oct;111:109130.
113. Cao Z, He S, Peng Y, Liao X, Lu H. Nanocurcumin Inhibits Angiogenesis via Down-regulating hif1a/VEGF-A Signaling in Zebrafish. Curr Neurovasc Res. 2020 Aug 4;17(2):147–54.
114. White CM, Pasupuleti V, Roman YM, Li Y, Hernandez A V. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 146, Pharmacological Research. Academic Press; 2019.

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية