PENGARUH EKSTRAK *Curcuma longa* ORAL DAN TOPIKAL TERHADAP KADAR MMP-9 DAN GPx

(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

Andi Amalia Ayu Pratiwi

MBK.24.24.010500

PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG 2025

HALAMAN PERSETUJUAN

PENELITIAN

PENGARUH EKSTRAK *Curcuma longa* ORAL DAN TOPIKAL TERHADAP KADAR MMP-9 DAN GPx

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

Disusun oleh

Andi Amalia Ayu Pratiwi

MBK.24.24.010500

Pembimbing I

Dr.dr. Chodidjah, M.Kes. PAK (K)

Pembimbing II

Prof. Dr. Ir. Titiek Sumarawati, M.Kes

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

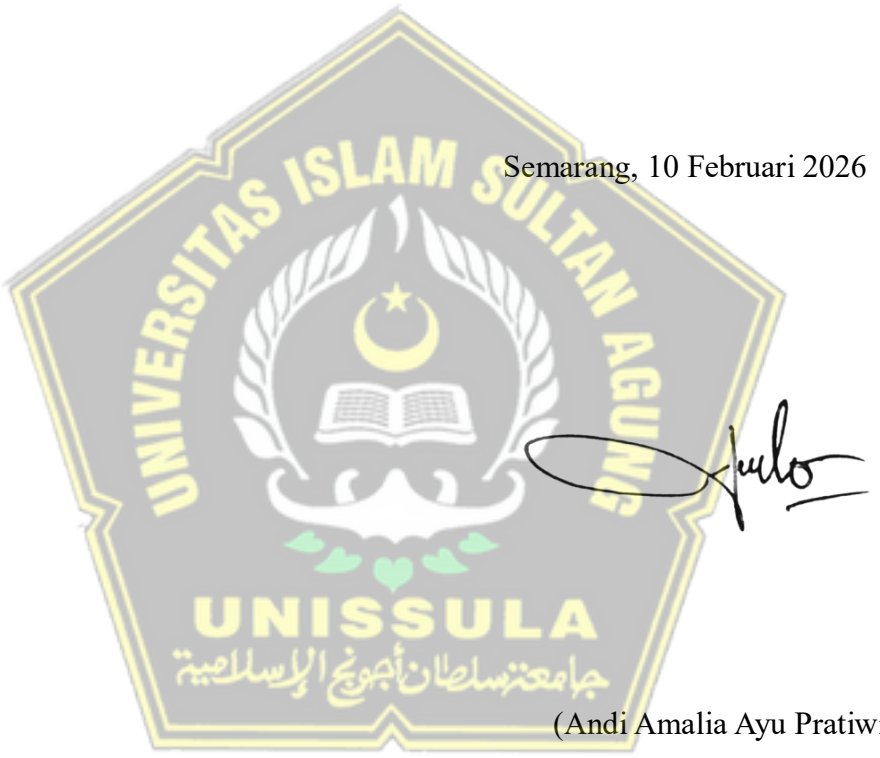
Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

NIK. 210 198 046

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



(Andi Amalia Ayu Pratiwi)

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

Nama	:	dr. Andi Amalia Ayu Pratiwi
Tempat/ Tanggal Lahir	:	Ujung Pandang, 15 Agustus 1991
Jenis Kelamin	:	Perempuan
Agama	:	Islam
Status Pernikahan	:	Menikah

B. Riwayat Pendidikan

TK Minasa Upa Makassar	1995
SD Neg. 2 Sungguminasa	1997 - 1999
SD Neg. Ungg. Monginsidi 1 Makassar	1999 - 2001
SD Neg. 26 Matekko Bulukumba	2001 - 2003
SMP Neg. 2 Bulukumba	2003 - 2005
SMP Neg. 1 Makassar	2005 - 2006
SMA Neg. 3 Makassar (Jurusan IPA)	2006 - 2009
S1 Universitas Muslim Indonesia Makassar	2009 - 2013
Profesi Dokter Universitas Muslim Indonesia Makassar	2013 - 2015
Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang	2024 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

Suami	:	Andi Muhammad Mahesa Pratama, S.T.
Anak	:	Andi Rana Azkadina

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 MMP-9 dan GPx (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 proposal 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 proposal 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. Keluarga tercinta, atas doa, dukungan, dan semangat yang selalu menyertai.
9. Rekan-rekan seperjuangan, atas kerja sama, motivasi, dan kebersamaan selama proses penyusunan proposal tesis ini.
10. 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

(Andi Amalia Ayu Pratiwi)

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyembuhan luka pada diabetes melitus sering terganggu akibat hiperglikemia kronis yang memicu stres oksidatif dan ketidakseimbangan regulasi matriks ekstraseluler. Kondisi ini ditandai oleh perubahan biomarker penting, seperti Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) yang berperan dalam degradasi kolagen dan Glutathione Peroxidase (GPx) sebagai enzim antioksidan utama. Terapi konvensional seperti povidone iodine terutama bersifat antimikroba dan belum menargetkan gangguan molekuler tersebut. Ekstrak *Curcuma longa* yang mengandung kurkumin memiliki aktivitas antioksidan dan modulasi remodeling jaringan, sehingga berpotensi mendukung penyembuhan luka diabetes.
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 MMP-9 jaringan luka dan GPx serum darah menggunakan metode ELISA.
Hasil: Rerata kadar MMP-9 jaringan luka tertinggi ditemukan pada K3 sebesar 3,21 ± 0,08 pg/mL dan terendah pada K5 sebesar 2,97 ± 0,05 pg/mL, dengan perbedaan bermakna antar kelompok (p<0,05). Rerata kadar GPx serum darah tertinggi terdapat pada K1 sebesar 666,23 ± 77,10 pg/mL dan terendah pada K2 sebesar 476,22 ± 111,03 pg/mL, tanpa perbedaan bermakna antar kelompok (p>0,05).
Kesimpulan: Pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi menurunkan kadar MMP-9 pada luka diabetes, namun tidak memengaruhi kadar GPx serum darah secara bermakna.
Kata kunci: *Curcuma longa*, diabetes melitus, GPx, luka eksisi, MMP-9

ABSTRACT

Background: *Wound healing in diabetes mellitus is frequently impaired due to chronic hyperglycemia, which induces oxidative stress and dysregulation of extracellular matrix remodeling. This condition is characterized by alterations in key biomarkers, including Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), which plays a role in collagen degradation, and Glutathione Peroxidase (GPx), a major antioxidant enzyme. Conventional therapies such as povidone iodine primarily exert antimicrobial effects and do not specifically target these molecular disturbances. Curcuma longa extract, which contains curcumin, exhibits antioxidant activity and modulates tissue remodeling, thereby showing potential to 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 at a dose of 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, wound tissue MMP-9 levels and serum GPx levels were measured using the ELISA method.*

Results: *The highest mean wound tissue MMP-9 level was observed in K3 (3.21 ± 0.08 pg/mL), while the lowest was found in K5 (2.97 ± 0.05 pg/mL), with significant differences among groups ($p<0.05$). The highest mean serum GPx level was observed in K1 (666.23 ± 77.10 pg/mL), and the lowest in K2 (476.22 ± 111.03 pg/mL), with no significant differences among groups ($p>0.05$).*

Conclusion: *Oral, topical, and combined administration of Curcuma longa extract reduced MMP-9 levels in diabetic wounds but did not significantly affect serum GPx levels.*

Keywords: *Curcuma longa, diabetes mellitus, excisional wound, GPx, MMP-9*

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 xiii
DAFTAR GAMBAR xiv
DAFTAR LAMPIRAN xv
DAFTAR SINGKATAN xvi
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Penelitian 3
1.3 Tujuan Penelitian 4
1.3.1 Umum 4
1.3.2 Khusus 4
1.4 Manfaat Penelitian 5
1.4.1 Teoritis 5
1.4.2 Praktis 5
1.5 Originalitas Penelitian 5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 9
2.1 Mat*rix Metalloproteinase-9 (MMP-9)* 9
2.1.1 Definisi dan Struktur MMP-9 9
2.1.2 Peran MMP-9 dalam Penyembuhan Luka 11
2.1.3 Regulasi Ekspresi MMP-9 12
2.2 Glutathione Peroxidase (GPx) 13
2.2.1 Antioksidan Enzimatik dan Non-Enzimatik 13
2.2.2 Struktur dan Fungsi Biologis 14
2.2.3 Regulasi GPx dalam Penyembuhan Luka 15
2.3 Diabetes Melitus 17
2.3.1 Definisi dan Klasifikasi 17

2.3.2 Patogenesis Diabetes Melitus 18
2.3.3 Hubungan Diabetes Melitus dengan Streptozotosin 20
2.4 Luka 22
2.4.1 Definisi dan Klasifikasi 22
2.4.2 Luka Eksisi 23
2.4.3 Patogenesis dan Peran MMP-9 dan GPx pada Luka 24
2.4.4 Luka pada Diabetes Melitus 28
2.5 Kunyit (*Curcuma longa* L.) 28
2.5.1 Morfologi 28
2.5.2 Kandungan Senyawa Kimia Kunyit 30
2.6 Kurkumin 31
2.6.1 Struktur Kimia dan Bioavailabilitas Kurkumin 31
2.6.2 Mekanisme Farmakologis Kurkumin dalam Penyembuhan Luka 32
2.7 Sediaan Gel 34
2.7.1 Definisi 34
2.7.2 Hidrogel sebagai Sistem Penghantaran Zat Aktif 34
2.7.3 Hidrogel Berbasis Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka 36
2.8 Peran Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka 37
2.9 Model Hewan Uji 38
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS 40
3.1 Kerangka Teori 40
3.2 Kerangka Konsep 45
3.3 Hipotesis 45
BAB IV METODE PENELITIAN 46
4.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian 46
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional 48
4.2.1 Variabel Penelitian 48
4.2.2 Definisi Operasional 49
4.3 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian 50
4.3.1 Subjek Penelitian 50
4.3.2 Sampel Penelitian 51
4.3.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian 52
4.3.4 Besar Sampel 53
4.4 Alat dan Bahan Penelitian 54
4.4.1 Alat 54
4.4.2 Bahan 55

4.5 Cara Penelitian 56
4.5.1 Permohonan Ethical Clearance 56
4.5.2 Pembuatan Ekstrak Kunyit 56
4.5.3 Uji Kadar Fenolik Total pada Ekstrak Kunyit 57
4.5.4 Cara Pembuatan Hidrogel Ekstrak Kunyit 58
4.5.5 Penetapan Dosis 60
4.5.6 Persiapan Pra-Perlakuan 61
4.5.7 Induksi Diabetes 62
4.5.8 Pembuatan Model Luka Eksisi 63
4.5.9 Pemberian Ekstrak *Curcuma longa* 64
4.5.10 Prosedur Pengambilan Sampel dan Analisis MMP-9 dan GPx 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 MMP-9 pada Jaringan Kulit Tikus 80
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar GPx pada Serum Darah Tikus 84
5.2 Pembahasan 86
BAB VI SARAN DAN KESIMPULAN 95
6.1 Kesimpulan 95
6.2 Saran 97
DAFTAR PUSTAKA 98
LAMPIRAN 108

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 Rerata Kadar GDS pada Tikus pasca Perlakuan 79
Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar MMP-9, Uji Shapiro Wilk, Levene's Test dan Kruskal- Wallis 80
Tabel 5.4 Perbedaan Rerata Kadar MMP-9 (Mann Whitney) 82
Tabel 5.5 Hasil Pemeriksaan Kadar GPx, Uji Shapiro Wilk, Levene's Test dan One Way ANOVA 84

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Protein Struktur MMP-9 9
Gambar 2.2 Struktur GPx 15
Gambar 2.3 Fase Penyembuhan Luka 25
Gambar 2.4 Rimpang Kunyit 29
Gambar 2.5 Struktur Kurkumin 32
Gambar 3.1 Kerangka Teori 44
Gambar 3.2 Kerangka Konsep 45
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian 47
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 MMP-9 82
Gambar 5.4 Grafik Rerata Kadar GPx 85

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Ijin Penelitian 108
Lampiran 2 Surat Etik Penelitian 109
Lampiran 3 Surat Keterangan Hewan 110
Lampiran 4 Spesifikasi Streptozotocin 111
Lampiran 5 Hasil Pemeriksaan ELISA 112
Lampiran 6 Hasil Pemeriksaan Kadar Total Fenol 113
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian 114
Lampiran 8 Output Uji SPSS 117

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية

DAFTAR SINGKATAN

CAT	: *Catalase*
DM	: Diabetes Mellitus
ECM	: *Extracellular Matrix*
ELISA	: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
GCL	: *Glutamate-Cysteine Ligase*
GPx	: *Glutathione Peroxidase*
GS	: *Glutamine Synthetase*
GSH	: *Glutathione*
GSSG	: *Glutathione Disulfide*
GST	: *Glutathione S-Transferase*
IL	: *Interleukin*
MAPK	: *Mitogen-Activated Protein Kinase*
MMP	: *Matrix Metalloproteinase*
MMPs	: *Matrix Metalloproteinases*
NAD+	: *Nicotinamide Adenine Dinucleotide*
NF-κB	: *Nuclear Factor kappa B*
Nrf2	: *Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2*
PARP	: *Poly (ADP-ribose) Polymerase*
PBS	: *Phosphate Buffered Saline*
PCL	: *Polycaprolactone*
PDGF	: *Platelet-Derived Growth Factor*
PEG	: *Polyethylene Glycol*
PVA	: *Polyvinyl Alcohol*
PTEN	: *Phosphatase and Tensin Homolog*
RNS	: *Reactive Nitrogen Species*
ROS	: *Reactive Oxygen Species*
SMA / α-SMA	: *Alpha-Smooth Muscle Actin*
SOD	: *Superoxide Dismutase*
STZ	: *Streptozotocin*
TGF-β	: *Transforming Growth Factor Beta*
TIMP	: *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases*
TNF-α	: *Tumor Necrosis Factor Alpha*
TNFR	: *Tumor Necrosis Factor Receptor*
UV-Vis	: *Ultraviolet–Visible Spectrophotometry*
VEGF	: *Vascular Endothelial Growth Factor*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia berkepanjangan yang memicu peningkatan stres oksidatif dan inflamasi. Kondisi ini menghambat proses penyembuhan luka, termasuk luka eksisi yang dapat muncul akibat tindakan pembedahan. Pada keadaan hiperglikemia, produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat sehingga menyebabkan kerusakan jaringan dan gangguan pada fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. [1,2] Proses tersebut berkaitan dengan perubahan biomarker penting, seperti meningkatnya *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) yang mempercepat degradasi matriks ekstraseluler, serta menurunnya aktivitas *Glutathione Peroxidase* (GPx) sebagai enzim antioksidan utama yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif.[3,4] Penatalaksanaan luka umumnya menggunakan antiseptik seperti Povidone Iodine untuk menekan pertumbuhan mikroba, tetapi terapi tersebut belum mampu mengatasi stres oksidatif dan ketidakseimbangan proteolitik yang terjadi pada luka diabetes.[5] Kondisi ini menegaskan perlunya terapi yang mampu menekan stres oksidatif, mengatur kembali aktivitas proteolitik, dan mendukung regenerasi jaringan. Kunyit (*Curcuma longa*) menjadi salah satu kandidat potensial karena kurkuminnya memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan progeneratif yang dapat memperbaiki gangguan penyembuhan luka pada kondisi diabetes. [6,7]

Diabetes melitus telah menjadi masalah kesehatan yang semakin meluas, dengan prevalensi global mencapai 8,1 miliar kasus, dan 5,3 miliar di antaranya adalah orang dewasa berusia 20–79 tahun.[1] Di Indonesia, prevalensi diabetes pada usia ≥ 15 tahun tercatat sebesar 11,7% pada tahun 2023.[8] Salah satu komplikasi serius yang muncul akibat diabetes adalah ulkus kaki diabetik, yang mempengaruhi 13% hingga 15% dari pasien diabetes yang dirawat di rumah sakit, serta 26% dari mereka yang menjalani perawatan di rumah.[9] Secara global, ulkus kaki diabetik mempengaruhi sekitar 18,6 juta orang setiap tahun dan menjadi penyebab utama amputasi ekstremitas bawah pada penderita diabetes.[10] Luka, baik yang terjadi akibat prosedur bedah maupun trauma, berisiko mengalami gangguan penyembuhan yang lebih lama pada individu dengan diabetes. Oleh karena itu, pengembangan terapi yang dapat mempercepat penyembuhan luka eksisi pada penderita diabetes sangat diperlukan.[11]

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kurkumin, sebagai komponen aktif utama kunyit, mampu mempercepat penyembuhan luka melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan stimulan regenerasi jaringan. Aplikasi kurkumin secara topikal dalam bentuk gel berkonsentrasi 10% telah terbukti mempercepat penutupan luka pada hewan uji.[12] Sementara itu, pemberian oral dengan dosis 100 mg/kgBB pada tikus diabetes menunjukkan perbaikan proses penyembuhan luka pada jaringan lunak melalui peningkatan faktor pertumbuhan dan penurunan stres oksidatif.[13] Kedua bentuk pemberian tersebut berpotensi menurunkan kadar MMP-9 dan meningkatkan aktivitas

GPx, sehingga menormalkan dinamika proteolitik dan pertahanan antioksidan yang terganggu pada diabetes. Namun, kajian yang mengevaluasi pengaruh ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasinya terhadap biomarker penyembuhan luka pada model diabetes masih terbatas.[14,15]

Kurkumin memiliki beberapa titik tangkap biologis yang relevan dalam mempercepat penyembuhan luka, antara lain melalui penurunan produksi ROS, peningkatan aktivitas enzim antioksidan seperti GPx, penghambatan aktivitas MMP-9 yang berlebihan, serta dukungan terhadap proses re-epitelisasi dan pembentukan jaringan baru.[4,16,17] Kombinasi pemberian oral dan topikal diharapkan memberikan efek yang lebih komprehensif dibandingkan pemberian tunggal. Pemberian oral berpotensi memberikan efek sistemik dengan menekan stres oksidatif secara menyeluruh, sementara pemberian topikal mampu memberikan konsentrasi lokal yang optimal pada area luka. Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menilai pengaruh ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) oral dan topikal terhadap kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi, sebagai langkah menuju pengembangan terapi berbasis bahan alam yang lebih efektif dalam mempercepat penyembuhan luka pada kondisi diabetes.

1.2 Rumusan Penelitian

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal terhadap kadar MMP-9 dan GPx 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 MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi.

1.3.2 Khusus

1. Mengukur rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar sehat sebagai nilai dasar (*baseline*).
2. Mengukur rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberi basis gel tanpa ekstrak.
3. Mengukur rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberi povidone-iodine.
4. Mengukur rerata kadar MMP-9 dan GPx 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 MMP-9 dan GPx 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 MMP-9 dan GPx 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 MMP-9 dan GPx antara kelompok kontrol (sehat, kontrol negatif, kontrol positif) dan seluruh kelompok perlakuan (oral, topikal, kombinasi).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Teoritis

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan ilmiah mengenai peran ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) yang diberikan secara oral dan topikal dalam modulasi kadar MMP-9 dan aktivitas kadar GPx, serta kontribusinya terhadap proses penyembuhan luka eksisi pada tikus yang diinduksi diabetes.

1.4.2 Praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan dasar ilmiah bagi pemanfaatan ekstrak kunyit sebagai agen terapi berbasis bahan alam, baik melalui pemberian oral, topikal, maupun kombinasi keduanya, untuk mempercepat penyembuhan luka eksisi melalui mekanisme penurunan stres oksidatif, regulasi aktivitas enzim proteolitik, serta peningkatan kapasitas antioksidan pada kondisi diabetes.

1.5 Originalitas Penelitian

Berbagai penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kurkumin memiliki potensi besar dalam mendukung penyembuhan luka melalui aktivitas

antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, serta kemampuan progeneratif. Kurkumin terbukti meningkatkan penyembuhan jaringan lunak pada tikus diabetes, mempercepat kontraksi luka, menurunkan inflamasi periodontal, dan memperkecil luas lesi kulit akibat paparan UVB. Selain itu, beberapa studi melaporkan bahwa kurkumin mampu menurunkan MMP-9, meningkatkan kapasitas antioksidan termasuk GPx, serta memperbaiki parameter penyembuhan lain seperti angiogenesis dan deposisi kolagen.

Meskipun berbagai penelitian tersebut mendukung efek kurkumin terhadap penyembuhan luka, sebagian besar studi hanya menilai pemberian topikal, atau hanya menilai oral, dan kebanyakannya tidak dilakukan pada luka eksisi dengan kondisi diabetes. Selain itu, penelitian yang mengkaji pengaruh kurkumin terhadap kadar MMP-9 dan aktivitas GPx secara bersamaan masih terbatas, padahal kedua biomarker tersebut berperan penting dalam mengatur degradasi matriks dan kapasitas antioksidan pada luka diabetik.

Hingga kini belum ada penelitian yang secara khusus mengevaluasi kombinasi pemberian oral dan topikal ekstrak kunyit terhadap MMP-9 jaringan dan GPx serum pada model tikus galur Wistar diabetes dengan luka eksisi. Kombinasi ini berpotensi memberikan efek sistemik dan lokal secara simultan sehingga dapat memberikan perbaikan penyembuhan yang lebih optimal dibandingkan pemberian tunggal.

Berdasarkan celah penelitian tersebut, studi ini dilakukan untuk memberikan kontribusi baru mengenai bagaimana pemberian ekstrak *Curcuma*

longa secara oral, topikal, dan kombinasinya dapat memodulasi MMP-9 dan GPx dalam penyembuhan luka eksisi pada kondisi diabetes.

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Chotipinit et al., 2024[13]	*Healing effect of curcumin on tooth extraction sockets in diabetic rats*	*In Vivo*	Kurkumin meningkatkan ekspresi KGF, memperbaiki penyembuhan jaringan lunak, dan mengurangi inflamasi pada tikus diabetes. Tidak memperbaiki penyembuhan tulang alveolar.
Zhao et al., 2021[18]	*A novel curcumin-loaded composite dressing facilitates wound healing due to its natural antioxidant effect*	*In Vivo*	*Dressing* komposit yang mengandung kurkumin mempercepat kontraksi luka, meningkatkan proliferasi fibroblas, angiogenesis, dan menunjukkan kemampuan antioksidan yang menurunkan ROS pada jaringan luka.
Aji et al ., 2022[19]	*Effect of the application of curcumin (Curcuma longa) oral gel on periodontal inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus*	*In Vivo*	Gel oral kurkumin menurunkan luka atau inflamasi dengan Gingival Index sebesar 51,61% dan menurunkan PPD sebesar 42,85% secara signifikan
Kaban et al., 2020[12]	*The effect of turmeric parent extract gel (Curcuma longa Linn) on incision wound healing in male white rats (Rattus norvegicus)*	*In Vivo*	Penyembuhan luka sayat pada tikus dapat dipercepat dengan penggunaan gel ekstrak kunyit berkonsentrasi 10%.
Emami., et al 2016[20]	*Effects of High Intensity Interval Training and Curcumin Supplement on Glutathione Peroxidase (GPX) Activity and*	*In Vivo*	Kurkumin oral meningkatkan aktivitas GPx dan menurunkan MDA secara signifikan dibandingkan kontrol

	Malondialdehyde (MDA) Concentration of the Liver in STZ-Induced Diabetic Rats		diabetes. Kombinasi HIIT + kurkumin memberikan efek paling kuat.
Liu et al., 2018[21]	*Encapsulation of curcumin nanoparticles with MMP9-responsive and thermos-sensitive hydrogel improves diabetic wound healing*	*In Vivo*	Hidrogel thermosensitif berbasis curcumin meningkatkan penyembuhan luka pada tikus diabetik melalui regulasi MMP-9.
Supriono et al., 2018[22]	*Effects of Curcumin Against Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2) Serum Level on Rat Model of Liver Fibrosis Resolution Process*	*In Vivo*	Curcumin menghambat ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 serta mendorong apoptosis HSC, yang berkontribusi pada resolusi fibrosis hati.
Yen et al., 2018[17]	*Curcumin accelerates cutaneous wound healing via multiple biological actions: The involvement of TNF-α, MMP-9, α-SMA, and collagen*	*In Vivo*	Curcumin mempercepat penyembuhan luka dengan menurunkan TNF-α dan MMP-9 serta meningkatkan α-SMA dan kolagen.
Rouhollahi et al., 2015[23]	*Curcuma purpurascens BI rhizome accelerates rat excisional wound healing: involvement of Hsp70, Bax proteins, antioxidant defense, and angiogenesis activity*	*In Vivo*	Ekstrak curcuma topikal meningkatkan penyembuhan luka melalui peningkatan Hsp70, penurunan Bax, peningkatan aktivitas antioksidan (SOD, CAT, GPx), serta peningkatan angiogenesis dan deposisi kolagen.

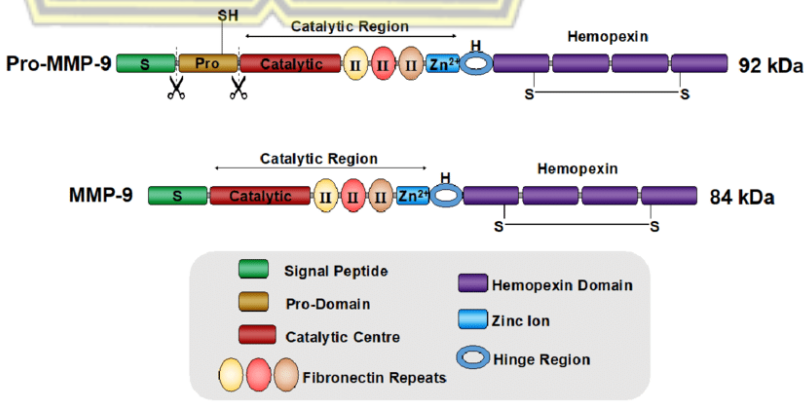
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mat*rix Metalloproteinase-9 (MMP-9)*

2.1.1 Definisi dan Struktur MMP-9

Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) merupakan salah satu enzim dari keluarga *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler (ECM) serta *remodeling* jaringan. MMP-9 termasuk dalam golongan enzim proteolitik yang bergantung pada ion zinc dan kalsium dalam aktivitasnya.[24] Enzim ini memiliki peran penting dalam berbagai proses biologis, termasuk inflamasi, migrasi sel, serta penyembuhan luka. Pada kondisi normal, ekspresi MMP-9 dikontrol secara ketat untuk mendukung degradasi ECM yang memungkinkan migrasi sel ke area luka, namun ekspresi yang berlebihan dapat menghambat epitelisasi dan memperpanjang fase inflamasi dalam penyembuhan luka.[15,25]



Gambar 2.1 Protein Struktur MMP-9[26]

Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) merupakan salah satu enzim proteolitik yang termasuk dalam kelompok gelatinase dan berperan penting dalam degradasi matriks ekstraseluler (ECM) serta remodeling jaringan. Enzim ini pertama kali disintesis dalam bentuk tidak aktif atau zimogen yang dikenal sebagai Pro-MMP-9 dengan berat molekul 92 kDa. Aktivasi MMP-9 terjadi melalui proses pemotongan proteolitik yang menghilangkan pro-domainnya, sehingga menghasilkan bentuk aktif dengan berat molekul 84 kDa. Regulasi aktivasi MMP-9 ini dikendalikan oleh enzim lain seperti MMP-3 dan beberapa protease lainnya yang berperan dalam pemrosesan Pro-MMP-9 menjadi bentuk aktifnya.[26]

Secara struktural, MMP-9 terdiri dari beberapa domain utama yang memiliki fungsi spesifik. Pada bagian ujung N-terminal, terdapat Signal Peptide, yang berperan dalam mengarahkan enzim ke jalur sekresi. Pro-Domain, yang mengandung *cysteine switch motif*, berfungsi dalam menjaga enzim tetap tidak aktif dengan berikatan dengan ion zinc di pusat katalitiknya. Ketika pro-domain ini terlepas, MMP-9 mengalami aktivasi dan dapat menjalankan fungsi proteolitiknya. Catalytic Domain merupakan bagian utama yang bertanggung jawab atas aktivitas enzim dengan pusat katalitik zinc yang memungkinkan pemecahan protein matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe IV dan gelatin. Selain itu, Fibronectin Repeats yang terdapat dalam domain katalitik memiliki afinitas tinggi terhadap gelatin dan berperan dalam interaksi substrat

yang lebih spesifik. Pada bagian C-terminal, terdapat Hemopexin Domain, yang berperan dalam interaksi dengan protein lain serta mendukung proses aktivasi dan regulasi MMP-9 secara keseluruhan.[15,26]

Mekanisme aktivasi MMP-9 melibatkan pemotongan pro-domain yang menyebabkan perubahan konformasi struktur enzim, sehingga ion zinc yang sebelumnya terikat dalam pusat katalitik dilepaskan dan memungkinkan enzim untuk mulai memecah substratnya. Proses ini dikendalikan oleh beberapa faktor, termasuk keberadaan *Reactive Oxygen Species* (ROS), sitokin proinflamasi seperti IL-1β dan TNF-α, serta enzim proteolitik lain yang bekerja secara sinergis dalam proses inflamasi dan penyembuhan luka. Selain itu, ekspresi dan aktivitas MMP-9 diatur oleh inhibitor alami seperti *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1* (TIMP-1) yang berfungsi dalam menghambat degradasi ECM yang berlebihan dan menjaga keseimbangan antara proses proteolisis dan regenerasi jaringan.[16,27]

2.1.2 Peran MMP-9 dalam Penyembuhan Luka

Pada proses penyembuhan luka, ekspresi MMP-9 berperan dalam memfasilitasi degradasi ECM yang diperlukan untuk rekrutmen sel imun serta fibroblas ke area luka. Namun, ekspresi MMP-9 yang berlebihan dapat menyebabkan degradasi berlebihan dari kolagen tipe IV yang penting dalam pembentukan jaringan baru, sehingga dapat memperpanjang fase inflamasi dan menghambat regenerasi jaringan.[16]

Studi menemukan bahwa penurunan ekspresi MMP-9 dengan RNAi dapat meningkatkan penyembuhan luka pada model diabetes, menunjukkan bahwa MMP-9 menjadi target potensial dalam pengembangan terapi penyembuhan luka yang lebih efektif.[16] Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan IL-1β dapat memicu ekspresi MMP-9 yang berkontribusi terhadap keterlambatan penyembuhan luka pada pasien diabetes melalui aktivasi jalur pensinyalan p38 MAPK dan NF-κB.[3]

2.1.3 Regulasi Ekspresi MMP-9

Regulasi ekspresi MMP-9 dikendalikan oleh beberapa faktor, termasuk sitokin proinflamasi seperti IL-1β dan TNF-α yang dapat menginduksi ekspresi MMP-9 melalui aktivasi jalur pensinyalan p38 MAPK dan NF-κB. Selain itu, regulasi post-translational melalui aktivasi proteolitik oleh MMP-3 atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) juga dapat mengubah pro-MMP-9 menjadi bentuk aktif.[3,27]

Regulasi alami MMP-9 dalam jaringan dikendalikan oleh *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* (TIMP-1), yang berfungsi sebagai penghambat aktivitas MMP-9. Ketidakseimbangan antara MMP-9 dan TIMP-1 telah dikaitkan dengan kondisi inflamasi kronis yang dapat menghambat penyembuhan luka. Studi menunjukkan bahwa dalam kondisi patologis seperti diabetes mellitus, ekspresi MMP-9 tetap tinggi dibandingkan MMP-2, yang menyebabkan gangguan pada proses penyembuhan luka.[3,27]

2.2 Glutathione Peroxidase (GPx)

2.2.1 Antioksidan Enzimatik dan Non-Enzimatik

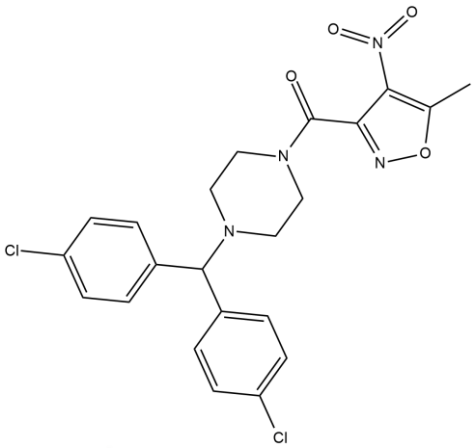
Sistem antioksidan tubuh terdiri dari dua kelompok utama, yaitu antioksidan enzimatik dan non-enzimatik, yang bekerja bersama untuk menjaga keseimbangan redoks dan mencegah kerusakan sel akibat *reactive oxygen species* (ROS). Antioksidan enzimatik meliputi Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), dan Glutathione Peroxidase (GPx), yang berfungsi menguraikan radikal superoksida serta hidrogen peroksida menjadi bentuk yang lebih aman. Sementara itu, antioksidan non-enzimatik seperti glutation (GSH), vitamin C, vitamin E, karotenoid, serta senyawa fenolik berperan sebagai penangkap radikal bebas dan mendukung aktivitas enzim-enzim antioksidan. Kedua kelompok ini bekerja sinergis, di mana SOD mengubah superoksida menjadi H_2O_2, kemudian CAT dan terutama GPx menetralkan H_2O_2 dan hidroperoksida lipid untuk melindungi membran sel dari kerusakan.[28]

GPx memiliki peran yang sangat strategis karena membutuhkan GSH sebagai substrat utama, sehingga keberhasilan mekanisme detox peroksida bergantung pada ketersediaan GSH. Pada kondisi stres oksidatif seperti luka diabetes, tingginya ROS dapat mengurangi GSH dan melemahkan aktivitas GPx, menyebabkan peroksidasi lipid meningkat dan proses penyembuhan luka terhambat. Oleh karena itu, GPx menjadi pusat penting dalam sistem pertahanan antioksidan, dan

peningkatan aktivitasnya sangat berpengaruh terhadap pemulihan jaringan serta percepatan penyembuhan luka.[29,30]

2.2.2 Struktur dan Fungsi Biologis

Glutathione peroxidase (GPx) merupakan enzim antioksidan utama yang tersusun atas subunit protein yang masing-masing mengandung asam amino selenosistein sebagai pusat katalitik. Enzim ini berada terutama di sitoplasma dan mitokondria, sehingga GPx dapat bekerja secara langsung pada berbagai sumber pembentukan radikal bebas di dalam sel.[31] Struktur GPx yang bergantung pada selenium memungkinkan enzim ini mereduksi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan hidroperoksida lipid dengan menggunakan glutation tereduksi (GSH) sebagai donor elektron. Pada proses tersebut, GPx mengubah GSH menjadi bentuk teroksidasi (GSSG), yang kemudian diregenerasi kembali oleh glutation reduktase. Mekanisme struktural ini menjadikan GPx sebagai komponen utama pertahanan sel terhadap stres oksidatif yang dapat merusak membran, protein, dan DNA.[32,33]



Gambar 2.2 Struktur GPx

GPx menjalankan fungsinya dengan menurunkan akumulasi ROS yang berlebih, menstabilkan keseimbangan redoks, serta menjaga integritas sel selama proses fisiologis maupun patologis. Pada penyembuhan luka, GPx berperan mengendalikan radikal bebas yang dilepaskan pada fase inflamasi agar tidak menimbulkan kerusakan jaringan tambahan. Enzim ini membantu mempertahankan lingkungan yang kondusif bagi migrasi sel, sintesis kolagen, dan pembentukan jaringan baru, terutama pada kondisi stres oksidatif berat seperti luka diabetes. Dengan demikian, peningkatan aktivitas GPx menunjukkan perbaikan status antioksidan jaringan, sedangkan penurunan aktivitasnya dapat memperburuk kerusakan sel dan memperlambat penyembuhan luka.[32,34]

2.2.3 Regulasi GPx dalam Penyembuhan Luka

Regulasi aktivitas glutathione peroxidase (GPx) dalam penyembuhan luka berlangsung melalui mekanisme pengendalian stres

oksidatif yang muncul sejak fase inflamasi awal. Pada fase ini, neutrofil dan makrofag menghasilkan sejumlah besar *reactive oxygen species* (ROS) yang berfungsi untuk membunuh patogen, tetapi kelebihan ROS dapat merusak jaringan sehat.[4] Sel merespons kondisi tersebut dengan meningkatkan ekspresi dan aktivitas GPx untuk menetralkan hidrogen peroksida dan hidroperoksida lipid yang terbentuk selama proses inflamasi. Aktivasi GPx bergantung pada ketersediaan selenium dan glutation tereduksi (GSH), sehingga status nutrisi dan kondisi patologis seperti diabetes dapat memengaruhi efektivitas regulasi enzim ini. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kemampuan GPx untuk menetralisasi peroksida akan memperburuk kerusakan sel dan memperlambat transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi.[29,32]

Pada fase proliferasi dan remodeling, regulasi GPx berperan penting dalam menjaga stabilitas redoks yang diperlukan untuk migrasi keratinosit, proliferasi fibroblas, dan sintesis kolagen. GPx menurunkan stres oksidatif yang berlebihan sehingga sinyal-sinyal pertumbuhan seperti VEGF, TGF-β, dan EGF dapat berlangsung secara optimal tanpa gangguan oksidatif.[32,34] Pada kondisi diabetes, regulasi GPx sering terganggu akibat peningkatan ROS kronis dan penurunan kemampuan regenerasi GSH, sehingga aktivitas GPx menjadi tidak memadai. Situasi ini menyebabkan lambatnya angiogenesis, meningkatnya kerusakan jaringan, dan berlanjutnya inflamasi. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas GPx melalui terapi antioxidant termasuk senyawa seperti

kurkumin berpotensi memperbaiki regulasi redoks, menurunkan MMP-9 yang merusak matriks, serta mempercepat proses penyembuhan luka.[29,33]

2.3 Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi dan Klasifikasi

Diabetes Melitus (DM) adalah sekumpulan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas yang memiliki fungsi utama dalam pengaturan kadar gula darah dengan membantu glukosa memasuki sel untuk digunakan sebagai energi. Ketika produksi atau kerja insulin terganggu, kadar glukosa dalam darah meningkat, yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi jangka panjang, seperti kerusakan pada pembuluh darah dan saraf.[1,2]

Diabetes melitus bukanlah satu penyakit tunggal, melainkan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa darah, yang dikenal sebagai hiperglikemia. Penyebab utama terjadinya hiperglikemia pada diabetes adalah defisiensi insulin (baik absolut maupun relatif) serta gangguan respon sel tubuh terhadap insulin, yang dikenal sebagai resistensi insulin.[2,8]

Diabetes melitus dibagi menjadi beberapa tipe, dengan dua jenis yang paling umum adalah DM tipe 1 dan DM tipe 2. Secara umum, klasifikasi diabetes melitus adalah sebagai berikut:[1,35]

a. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 adalah penyakit autoimun yang terjadi ketika sistem kekebalan tubuh menyerang dan menghancurkan sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Penyakit ini biasanya terjadi pada usia muda dan ditandai dengan defisiensi insulin absolut, yang memerlukan pemberian insulin eksternal untuk mengelola kadar gula darah. Penderita diabetes tipe 1 memiliki tingkat glukosa darah yang sangat tinggi jika tidak diberikan insulin.

b. Diabetes Tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan bentuk yang paling umum, yang terjadi karena kombinasi antara resistensi insulin (ketika sel tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan baik) dan penurunan sekresi insulin dari pankreas. DM tipe 2 biasanya berkembang secara perlahan dan sering kali terjadi pada usia dewasa, meskipun prevalensinya semakin tinggi pada anak-anak dan remaja, terutama yang mengalami obesitas. Pengelolaan diabetes tipe 2 sering kali melibatkan perubahan gaya hidup, pengobatan oral, dan kadang-kadang insulin.

2.3.2 Patogenesis Diabetes Melitus

Patogenesis diabetes melitus, terutama tipe 2, melibatkan dua mekanisme utama yang saling terkait, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin. Resistensi insulin terjadi ketika tubuh, terutama jaringan otot, lemak, dan hati, menjadi kurang responsif terhadap insulin.

Meskipun insulin ada dalam jumlah normal atau lebih, sel tubuh tidak dapat menggunakan glukosa dengan efektif, yang menyebabkan glukosa terakumulasi dalam darah. Sebagai respons, pankreas berusaha mengimbangi dengan memproduksi lebih banyak insulin. [1,36]

Namun, seiring waktu, pankreas tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengatasi hiperglikemia ini. Pada saat yang sama, penurunan fungsi sel beta pankreas juga terjadi, yang mengarah pada defisiensi insulin relatif. Dengan berlanjutnya proses ini, kemampuan tubuh untuk mengatur kadar gula darah semakin berkurang, yang mengarah pada hiperglikemia kronis. Selain itu, resistensi insulin dan defisiensi insulin memicu kondisi inflamasi ringan (*low-grade inflammation*) dalam tubuh, yang memperburuk resistensi insulin dan memicu perkembangan komplikasi seperti kerusakan pembuluh darah (mikrovaskular dan makrovaskular), neuropati, serta penyakit jantung. [37]

Proses ini juga memperlambat penyembuhan luka, yang merupakan salah satu masalah utama pada pasien diabetes. Oleh karena itu, patogenesis diabetes tipe 2 melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, gaya hidup yang tidak sehat (terutama obesitas), serta gangguan pada metabolisme tubuh yang akhirnya menyebabkan munculnya gejala dan komplikasi jangka panjang.[38]

2.3.3 Hubungan Diabetes Melitus dengan Streptozotosin

Streptozotocin (STZ) adalah senyawa yang pertama kali ditemukan pada tahun 1963 yang berasal dari *Streptomyces achromogenes* dan awalnya dikembangkan sebagai agen anti-kanker. Namun, seiring waktu, senyawa ini dikenal juga sebagai agen diabetogenik yang dapat digunakan untuk menginduksi diabetes melitus (DM) pada hewan percobaan, khususnya tikus. STZ bekerja dengan merusak sel beta pankreas, yang merupakan sel yang bertanggung jawab untuk produksi insulin. Karena insulin adalah hormon yang mengatur kadar glukosa darah, kerusakan pada sel beta pankreas akan mengganggu pengaturan kadar glukosa dalam tubuh dan menyebabkan hiperglikemia, yang merupakan ciri khas dari diabetes. [39,40]

Mekanisme kerja STZ dalam menginduksi diabetes dimulai ketika senyawa ini memasuki tubuh melalui injeksi intraperitoneal dan didistribusikan ke berbagai organ, termasuk pankreas. STZ memiliki afinitas tinggi terhadap sel beta pankreas karena memasuki sel melalui glucose transporter 2 (GLUT2), yang juga digunakan oleh glukosa untuk memasuki sel. Setelah memasuki sel, STZ mulai berinteraksi dengan berbagai komponen sel, terutama dengan DNA. STZ menghasilkan radikal bebas yang sangat reaktif yang merusak berbagai komponen sel, termasuk membran sel, protein, dan DNA. Radikal bebas ini menyebabkan kerusakan oksidatif yang signifikan pada sel beta pankreas, yang memperburuk fungsinya.[39,40]

Kerusakan DNA yang disebabkan oleh STZ kemudian mengaktifkan enzim Poly ADP-Ribose Polymerase (PARP), yang seharusnya berfungsi untuk memperbaiki kerusakan DNA. Namun, aktivasi PARP yang berlebihan menyebabkan penghabisan NAD+ di dalam sel, yang mengganggu produksi ATP dan fungsi sel. Kekurangan NAD+ ini mengganggu banyak proses metabolik penting dalam sel, termasuk produksi energi. Proses ini memperburuk kerusakan sel dan akhirnya menyebabkan kematian sel beta pankreas.[37,41]

Selain itu, radikal bebas yang dihasilkan oleh STZ juga memicu respons inflamasi dengan mengaktifkan mediator inflamasi, seperti sitokin pro-inflamasi TNF-α. Aktivasi ini memperburuk kerusakan sel pankreas dan dapat memperburuk resistensi insulin, yang merupakan salah satu komplikasi dari diabetes. Seiring berjalannya waktu, kerusakan yang terus-menerus pada sel beta pankreas menyebabkan penurunan produksi insulin yang sangat signifikan. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat secara drastis, yang mengarah pada kondisi hiperglikemia dan akhirnya diabetes melitus.[42]

Kerusakan sel β pankreas akibat paparan STZ pada dasarnya bersifat *irreversible*, karena proses destruksinya melibatkan rangkaian mekanisme sitotoksik yang permanen. Alkilasi DNA, aktivasi PARP yang berlebihan, deplesi NAD^+ dan ATP, serta stres oksidatif yang dihasilkan STZ menyebabkan apoptosis dan nekrosis sel β secara progresif tanpa kemampuan regeneratif yang memadai. Sel β pankreas

tidak memiliki kapasitas proliferasi yang tinggi, sehingga kerusakan struktural yang ditimbulkan STZ tidak dapat dipulihkan secara fisiologis. Meskipun beberapa penelitian melaporkan adanya pemulihan parsial fungsi pankreas pada model dosis rendah, perubahan tersebut lebih disebabkan oleh kompensasi seluler atau adaptasi metabolik, bukan pemulihan sel β yang telah rusak. Oleh karena itu, baik pemberian STZ dosis tinggi maupun dosis rendah tetap menghasilkan kondisi hiperglikemia yang menetap, menjadikan STZ agen diabetogenik yang efektif dan konsisten untuk menciptakan model diabetes eksperimental. [37,41]

2.4 Luka

2.4.1 Definisi dan Klasifikasi

Luka merupakan suatu kondisi terputusnya kontinuitas jaringan tubuh yang dapat terjadi akibat trauma fisik, bahan kimia, atau infeksi. Secara umum, luka dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan, penyebab, dan proses penyembuhannya. Salah satu klasifikasi utama adalah luka akut dan luka kronis, di mana luka akut memiliki penyembuhan yang relatif cepat dan melalui proses fisiologis yang normal, sedangkan luka kronis sering mengalami gangguan pada fase regenerasi jaringan. [43]

Luka dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa aspek, termasuk kedalaman, penyebab, dan proses penyembuhannya. Berdasarkan kedalamannya, luka superfisial hanya melibatkan lapisan epidermis,

sedangkan luka yang lebih dalam dapat mencapai dermis hingga jaringan subkutan, yang berpotensi meningkatkan risiko komplikasi penyembuhan. Dari segi penyebab, luka dapat terjadi akibat trauma mekanik, seperti luka insisi, luka eksisi laserasi, dan abrasi; trauma termal, seperti luka bakar; serta trauma kimia atau infeksi mikroba yang dapat memperburuk kondisi jaringan yang mengalami cedera. Selain itu, luka juga dikategorikan berdasarkan proses penyembuhannya, yaitu luka akut dan luka kronis. Luka akut umumnya sembuh dalam waktu yang relatif singkat melalui tahapan regenerasi yang normal, sedangkan luka kronis sering kali mengalami gangguan penyembuhan akibat kondisi metabolik tertentu, seperti diabetes mellitus, yang dapat menyebabkan disregulasi respons inflamasi dan memperlambat regenerasi jaringan.[43–46]

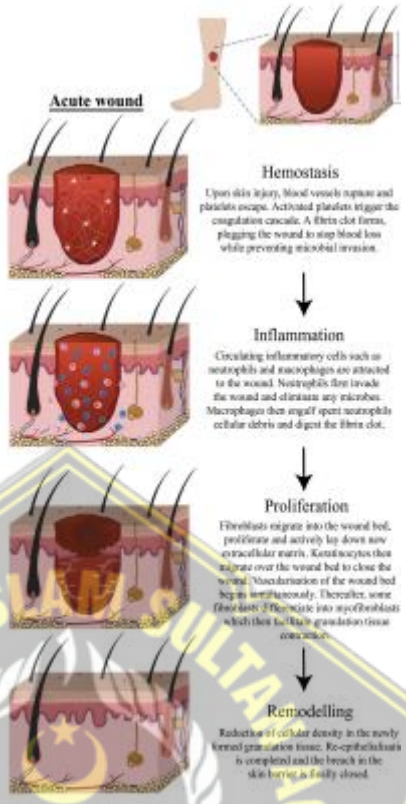
2.4.2 Luka Eksisi

Luka eksisi merupakan jenis luka terbuka yang dihasilkan dari pengangkatan jaringan secara menyeluruh, baik karena tindakan bedah maupun trauma, dan umumnya melibatkan lapisan epidermis hingga dermis, bahkan bisa mencapai jaringan subkutan. Luka ini memiliki area jaringan yang hilang, sehingga penyembuhannya lebih kompleks dibanding luka sayat biasa.[47] Proses penyembuhan luka eksisi sangat bergantung pada respons inflamasi yang terkontrol, migrasi sel epitel, serta proliferasi dan aktivitas fibroblas. Seluruh tahapan ini dipengaruhi

oleh keseimbangan antara enzim proteolitik dan sistem antioksidan dalam jaringan luka.[43,48]

2.4.3 Patogenesis dan Peran MMP-9 dan GPx pada Luka

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang kompleks dan melibatkan berbagai interaksi molekuler yang saling memengaruhi. Proses ini terdiri dari empat tahap utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling, yang masing-masing dikendalikan oleh berbagai sitokin, faktor pertumbuhan, dan enzim proteolitik.[49] Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan Glutathione Peroxidase (GPx) berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara degradasi dan regenerasi jaringan selama proses penyembuhan luka. Aktivitas kedua biomarker ini dipengaruhi oleh berbagai mediator lain seperti TNF-α, IL-1β, IL-6, VEGF, dan TGF-β, yang secara bersama-sama mengatur respons inflamasi, angiogenesis, dan pembentukan jaringan baru sehingga proses penyembuhan luka dapat berlangsung optimal.[50]



Gambar 2.3 Fase Penyembuhan Luka[49]

Pada fase hemostasis, platelet berperan dalam membentuk bekuan darah dan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan, seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan transforming growth factor-beta (TGF-β), yang berperan dalam rekrutmen sel inflamasi. Setelah fase hemostasis, fase inflamasi dimulai, di mana neutrofil dan makrofag bermigrasi ke area luka untuk melakukan fagositosis terhadap debris dan patogen. Pada fase ini, sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6 berperan dalam mengaktivasi ekspresi MMP-9, yang akan membantu dalam degradasi matriks ekstraseluler (ECM) untuk memungkinkan infiltrasi sel imun. Namun, ekspresi MMP-9 yang berlebihan dapat menyebabkan degradasi ECM yang tidak terkendali, menghambat

pembentukan jaringan granulasi, serta memperpanjang fase inflamasi, sehingga meningkatkan risiko pembentukan luka kronis. Sebaliknya, Glutathione Peroxidase (GPx) berperan sebagai enzim antioksidan utama yang mengkatalisis reduksi peroksida menjadi air dan oksigen, sehingga menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) berlebih di area luka. Aktivitas GPx yang optimal dapat menekan stres oksidatif dan mengurangi inflamasi berlebihan. Penurunan kadar atau aktivitas GPx menyebabkan akumulasi ROS yang tinggi, yang pada gilirannya meningkatkan aktivasi NF-κB dan menstimulasi ekspresi MMP-9. Kondisi ini memperburuk degradasi Extracellular Matrix (ECM) dan menghambat proses penyembuhan luka..[44,51–54]

Pada fase proliferasi, fibroblas dan keratinosit memainkan peran penting dalam pembentukan jaringan baru dan reepitelisasi luka. Fibroblas yang telah direkrut ke lokasi luka akan berproliferasi dan menghasilkan kolagen tipe III, yang menjadi fondasi awal dari jaringan granulasi. Pada tahap ini, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) berperan dalam stimulasi angiogenesis, yang memungkinkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang baru terbentuk. Namun, jika MMP-9 tetap diekspresikan dalam jumlah yang tinggi, maka degradasi kolagen yang berlebihan dapat terjadi, sehingga memperlambat pembentukan jaringan baru. Selain itu, Glutathione Peroxidase (GPx) berperan penting dalam mengurangi stres oksidatif dengan mengkatalisis reduksi peroksida menjadi air, sehingga melindungi fibroblas dan keratinosit dari

kerusakan oksidatif. Aktivitas GPx yang optimal meningkatkan viabilitas sel dan mendukung regenerasi epitel secara lebih efektif. Peningkatan aktivitas GPx juga dikaitkan dengan peningkatan ekspresi Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF-β1), yang mendorong diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas untuk mempercepat proses kontraksi dan penutupan luka.[50,52]

Fase terakhir dalam penyembuhan luka adalah fase remodeling, di mana jaringan yang baru terbentuk mengalami maturasi dan penyusunan ulang struktur kolagen untuk meningkatkan kekuatan mekanik jaringan. Pada tahap ini, MMP-9 berfungsi dalam transisi dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I, yang diperlukan untuk memperkuat struktur jaringan. Namun, ekspresi berlebihan MMP-9 dapat menyebabkan degradasi berlebihan dari ECM, yang dapat mengarah pada pembentukan jaringan parut yang tebal atau penyembuhan yang tidak sempurna. Sebaliknya, Glutathione Peroxidase (GPx) berperan protektif dengan menurunkan stres oksidatif dan menghambat produksi sitokin proinflamasi. Aktivitas GPx yang memadai membantu mencegah apoptosis sel yang berlebihan dan mempertahankan keseimbangan redoks di area luka. Kondisi ini mendukung pembentukan jaringan yang lebih fungsional, meminimalkan fibrosis berlebih, serta menghasilkan proses penyembuhan yang lebih optimal dan teratur.[43,49]

2.4.4 Luka pada Diabetes Melitus

Luka pada diabetes melitus menunjukkan gangguan penyembuhan yang salah satunya disebabkan oleh penurunan aktivitas enzim antioksidan, terutama glutathione peroxidase (GPx). Hiperglikemia kronis meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS), sedangkan rendahnya aktivitas GPx memperburuk akumulasi ROS, sehingga menyebabkan kerusakan sel, disfungsi endotel, dan hambatan pada proliferasi fibroblas. Di sisi lain, kadar matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) cenderung meningkat pada luka diabetes.[28,32] MMP-9 yang berlebihan menguraikan kolagen dan komponen matriks ekstraseluler secara berlebihan, sehingga mengganggu pembentukan jaringan granulasi dan memperpanjang fase inflamasi. Kombinasi penurunan GPx dan peningkatan MMP-9 menciptakan lingkungan luka yang tidak stabil, ditandai dengan stres oksidatif berkepanjangan, kerusakan jaringan yang berulang, serta lambatnya proses reepitelisasi dan remodeling. Ketidakseimbangan ini menjadikan luka diabetes sulit sembuh dan berpotensi berkembang menjadi luka kronis.[16,32,55]

2.5 Kunyit (*Curcuma longa* L.)

2.5.1 Morfologi

Kunyit (*Curcuma longa* L.) merupakan tanaman herbal dari famili Zingiberaceae, yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, industri pangan, dan kosmetik. Bagian utama yang dimanfaatkan dari kunyit adalah rimpangnya, yang mengandung berbagai senyawa bioaktif

dengan potensi farmakologis tinggi. Salah satu komponen utama yang paling berperan dalam efek terapeutiknya adalah kurkumin, yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, serta imunomodulator. Studi menunjukkan bahwa kunyit dapat digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka dengan cara menghambat inflamasi, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, serta mendukung regenerasi jaringan yang rusak.[56–58]

Gambar 2.4 Rimpang Kunyit[59]

Keterangan:

(a) Perbungaan kunyit; (b) karakteristik rimpang 'IISR Pragati'; (c) karakteristik rimpang 'Narendra Haldi 98'.

Tanaman kunyit memiliki batang semu dengan rimpang bercabang, yang berwarna kuning hingga oranye akibat tingginya kandungan kurkuminoid. Daun kunyit berbentuk lanset atau elips, dengan pelepah daun yang saling berbalut membentuk struktur batang semu. Bunga kunyit berwarna kuning pucat hingga merah muda dan tersusun dalam

bentuk tandan di bagian ujung batang. Kunyit tumbuh dengan baik di daerah tropis dan subtropis, terutama di India, China, Indonesia, dan Thailand, yang merupakan produsen utama. Tanaman ini berkembang dengan optimal di lingkungan dengan kelembapan tinggi, tanah gembur, dan paparan sinar matahari yang cukup.[56,60]

2.5.2 Kandungan Senyawa Kimia Kunyit

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman herbal yang dikenal luas dalam bidang farmasi dan pengobatan tradisional karena kandungan senyawa bioaktifnya yang beragam. Senyawa utama yang terkandung dalam kunyit adalah kurkumin, suatu turunan diarilheptanoid yang memiliki peran sentral dalam efek farmakologisnya. Kurkumin telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antikanker, yang menjadikannya sebagai kandidat potensial dalam berbagai aplikasi terapeutik, termasuk dalam penyembuhan luka, terapi penyakit inflamasi, dan manajemen stres oksidatif.[61–63]

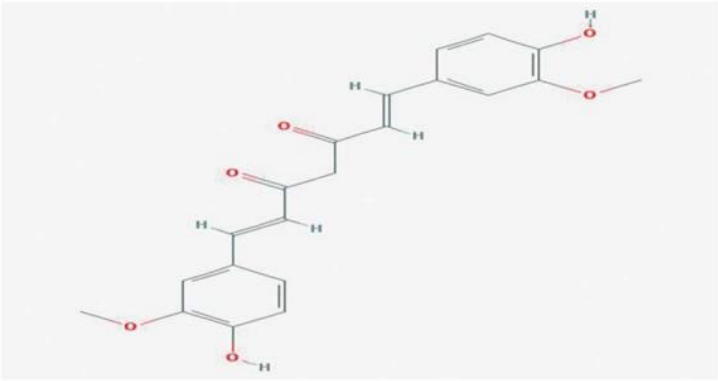
Selain kurkumin, kunyit juga mengandung senyawa turunan lainnya, seperti demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin, yang berkontribusi dalam meningkatkan stabilitas serta efektivitas kurkumin sebagai agen antioksidan dan antiinflamasi. Kombinasi dari ketiga senyawa ini berperan dalam menekan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) dan modulasi berbagai jalur sinyal inflamasi, seperti NF-κB dan MAPK, yang berhubungan erat dengan patogenesis inflamasi kronis.[64]

Di samping kandungan polifenolnya, kunyit juga mengandung minyak atsiri, yang terdiri dari berbagai komponen aktif seperti ar-turmeron, zingiberen, dan turmeron. Senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas antibakteri, antijamur, dan imunomodulator, yang penting dalam mendukung penyembuhan luka serta mencegah infeksi sekunder. Minyak atsiri kunyit juga berperan dalam meningkatkan permeabilitas membran sel bakteri, yang dapat memperkuat efektivitas antibiotik alami dalam mencegah kolonisasi mikroba patogen pada jaringan yang mengalami cedera.[62]

2.6 Kurkumin

2.6.1 Struktur Kimia dan Bioavailabilitas Kurkumin

Kurkumin merupakan senyawa polifenolik hidrofobik yang merupakan komponen aktif utama dalam kunyit, dengan berbagai aktivitas biologis yang telah banyak diteliti dalam bidang farmasi dan biomedis. Kurkumin telah terbukti memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, neuroprotektif, dan antikarsinogenik. Pada penyembuhan luka, kurkumin memiliki peran utama dalam menekan jalur inflamasi, menghambat degradasi matriks ekstraseluler, serta meningkatkan kadar antioksidan endogen.[58,61]



Gambar 2.5 Struktur Kurkumin[61]

Kurkumin memiliki struktur diarilheptanoid, yang terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh rantai karbon heptadienon dengan gugus hidroksil dan metoksil. Struktur ini memberikan kurkumin kemampuan untuk menangkap radikal bebas serta berinteraksi dengan berbagai target molekuler dalam sel. Meskipun kurkumin memiliki potensi terapeutik yang tinggi, bioavailabilitasnya rendah akibat absorpsi usus yang terbatas, metabolisme cepat di hati, serta ekskresi yang tinggi. Beberapa pendekatan telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin, antara lain mikroenkapsulasi dalam nanopartikel, penggunaan liposom, serta kombinasi dengan piperine, yang dapat meningkatkan ketersediaan hayati kurkumin hingga 2000%.[58,61]

2.6.2 Mekanisme Farmakologis Kurkumin dalam Penyembuhan Luka

Kurkumin memiliki berbagai mekanisme farmakologis yang berperan dalam penyembuhan luka dan perbaikan jaringan. Salah satu mekanisme utamanya adalah inhibisi jalur NF-κB, yang berperan dalam

regulasi gen inflamasi seperti TNF-α dan IL-6. Dengan menghambat jalur ini, kurkumin dapat menekan peradangan yang berlebihan, sehingga mengurangi kerusakan jaringan akibat proses inflamasi berkepanjangan. Selain itu, kurkumin juga mengaktifkan jalur transkripsi Nrf2, yang meningkatkan produksi enzim antioksidan seperti SOD, GPx, dan GSH, yang berperan dalam melindungi sel dari stres oksidatif dan meningkatkan regenerasi jaringan.[65–67]

Selain sebagai antiinflamasi dan antioksidan, kurkumin juga berperan dalam modulasi enzim proteolitik, terutama MMP-9, yang berperan dalam remodeling jaringan selama penyembuhan luka. Kurkumin diketahui dapat menekan aktivitas MMP-9, yang penting untuk menjaga keseimbangan antara degradasi matriks ekstraseluler dan pembentukan jaringan baru.[21,27]

Selain mekanisme antiinflamasi dan antioksidan, efektivitas kurkumin pada penyembuhan luka dipengaruhi oleh jalur kerjanya baik secara lokal maupun sistemik. Aplikasi topikal memungkinkan kurkumin bekerja langsung pada area luka dengan menekan inflamasi lokal dan aktivitas MMP-9, sedangkan pemberian oral memberikan efek sistemik melalui penurunan sitokin proinflamasi dan peningkatan kapasitas antioksidan tubuh.[17,68] Aktivitas antioksidan kurkumin, khususnya dalam meningkatkan glutathione peroxidase (GPx), juga bergantung pada ketersediaan nutrisi pendukung. Enzim GPx membutuhkan selenium sebagai kofaktor utama, sementara sintesis glutathione sebagai substrat

GPx memerlukan tiga asam amino, yaitu glutamat, sistein, dan glisin. Vitamin C dan E turut mendukung regenerasi glutathione dan menjaga keseimbangan redoks sel. Oleh karena itu, peran kurkumin dalam menekan stres oksidatif sangat dipengaruhi oleh kecukupan vitamin, mineral, dan asam amino tersebut.[14,67]

2.7 Sediaan Gel

2.7.1 Definisi

Gel merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi semi-padat yang terdiri dari sistem dispersi zat aktif dalam matriks polimer yang memiliki viskositas tinggi.[69] Struktur gel memungkinkan penyerapan air dalam jumlah besar, sehingga memberikan efek pendinginan dan hidrasi saat diaplikasikan pada kulit atau jaringan luka. Sediaan gel memiliki berbagai keunggulan dibandingkan dengan sediaan topikal lainnya, seperti kemampuan melekat pada permukaan kulit, pelepasan zat aktif yang lebih terkontrol, serta efek menenangkan dan mencegah iritasi. Penggunaan gel dalam pengobatan luka bertujuan untuk meningkatkan kelembapan area luka, mengurangi inflamasi, serta mempercepat regenerasi jaringan melalui penghantaran zat aktif yang lebih efisien.[6,70,71]

2.7.2 Hidrogel sebagai Sistem Penghantaran Zat Aktif

Hidrogel merupakan jenis gel yang berbasis air dan tersusun dari polimer hidrofilik yang dapat menyerap dan mempertahankan air dalam jumlah besar tanpa mengalami degradasi struktural. Hidrogel memiliki

karakteristik unik, seperti kemampuan membentuk lingkungan lembab di area luka, permeabilitas tinggi terhadap gas dan nutrisi, serta sifat biokompatibel, sehingga sering digunakan sebagai sistem penghantaran obat dalam terapi luka. [72]

Polimer yang umum digunakan dalam formulasi hidrogel meliputi chitosan, alginat, gelatin, polyvinyl alcohol (PVA), dan polyethylene glycol (PEG). Hidrogel juga dapat dikategorikan berdasarkan mekanisme pembentukannya, yaitu hidrogel fisik (berbasis interaksi non-kovalen) dan hidrogel kimia (terbentuk melalui ikatan kovalen antar polimer).[73]

Pada penyembuhan luka, hidrogel memiliki beberapa manfaat utama, seperti menjaga kelembapan luka untuk mendukung aktivitas fibroblas dan keratinosit, mengurangi inflamasi dengan mengontrol eksudat luka, serta memungkinkan pelepasan zat aktif secara bertahap, sehingga meningkatkan efektivitas terapi. Selain itu, hidrogel mampu mempercepat angiogenesis, yang penting dalam pemulihan jaringan melalui peningkatan suplai oksigen dan nutrisi ke area luka. Oleh karena itu, hidrogel menjadi sistem penghantaran yang sangat potensial dalam formulasi terapi luka.[66,74]

2.7.3 Hidrogel Berbasis Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka

Pemanfaatan ekstrak kunyit dalam formulasi hidrogel bertujuan untuk meningkatkan efektivitas kurkumin sebagai agen penyembuh luka. Kurkumin diketahui memiliki bioavailabilitas yang rendah dalam bentuk konvensional, karena kelarutannya yang terbatas dalam air serta metabolisme yang cepat di hati. Formulasi hidrogel berbasis ekstrak kunyit dapat mengatasi permasalahan ini dengan meningkatkan stabilitas, penetrasi, dan pelepasan zat aktif secara berkepanjangan.[73]

Studi menunjukkan bahwa kurkumin mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti Glutathione Peroxidase (GPx), menekan ekspresi Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), serta mempercepat proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen. Kombinasi efek tersebut berkontribusi signifikan dalam mempercepat proses penyembuhan luka eksisi melalui pengurangan stres oksidatif dan peningkatan regenerasi jaringan.[16,75,76] Hidrogel ekstrak kunyit juga berperan dalam menekan inflamasi melalui penghambatan ekspresi sitokin proinflamasi (TNF-α, IL-1β, IL-6), serta meningkatkan angiogenesis dengan merangsang ekspresi VEGF. Maka, dengan demikian, formulasi hidrogel ekstrak kunyit menjadi strategi inovatif yang menjanjikan dalam terapi luka, karena tidak hanya meningkatkan efektivitas kurkumin, tetapi juga mempercepat regenerasi jaringan melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif.[21,77]

2.8 Peran Ekstrak Kunyit dalam Penyembuhan Luka

Ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) telah dikenal memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif yang berperan dalam penyembuhan luka. Senyawa aktif utama, kurkumin, mampu menghambat ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6 melalui modulasi jalur NF-κB, sehingga mengurangi infiltrasi sel inflamasi dan produksi radikal bebas. Selain itu, kurkumin meningkatkan TGF-β1, yang mendukung diferensiasi fibroblas dan sintesis kolagen untuk percepatan regenerasi jaringan.[52,78,79]

Pada regulasi stres oksidatif, kurkumin bertindak sebagai antioksidan kuat dengan meningkatkan Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), dan Glutathione (GSH), yang selanjutnya memperkuat aktivitas Glutathione Peroxidase (GPx) dalam melindungi sel dari kerusakan akibat Reactive Oxygen Species (ROS). Peningkatan kadar GSH membantu GPx mereduksi peroksida dan menurunkan stres oksidatif di area luka, sementara kurkumin juga menekan ekspresi MMP-9 melalui inhibisi jalur NF-κB dan MAPK. Regulasi ini menjaga keseimbangan antara degradasi ECM dan sintesis jaringan baru, sehingga mempercepat fase proliferasi dan remodeling.[14,32,53]

Selain itu, kurkumin diketahui meningkatkan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang berperan dalam angiogenesis, memungkinkan suplai oksigen dan nutrisi ke area luka, serta mengatur keseimbangan sintesis kolagen tipe III dan kolagen tipe I untuk meningkatkan kekuatan jaringan yang telah sembuh. Namun, bioavailabilitas kurkumin yang rendah menjadi tantangan utama dalam aplikasinya, sehingga formulasi dalam bentuk hidrogel

berbasis ekstrak kunyit menjadi solusi inovatif. Hidrogel memungkinkan pelepasan zat aktif yang terkontrol serta mempertahankan lingkungan luka yang lembab, mendukung proliferasi sel dan reepitelisasi.[80,81]

2.9 Model Hewan Uji

Penelitian mengenai penyembuhan luka sering kali menggunakan model hewan uji untuk memahami mekanisme biologis serta mengevaluasi efektivitas terapi yang dikembangkan. Salah satu model hewan yang paling umum digunakan dalam studi eksperimental luka adalah Tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Tikus galur Wistar merupakan model hewan yang ideal karena memiliki profil genetik yang stabil, sistem imun yang serupa dengan manusia, serta respons fisiologis yang dapat diamati dengan jelas dalam berbagai kondisi eksperimental.[82]

Tikus galur Wistar sering digunakan dalam penelitian luka karena memiliki kapasitas regenerasi jaringan yang baik serta respons inflamasi yang dapat dikendalikan, sehingga memungkinkan analisis mendalam mengenai efektivitas agen terapi dalam berbagai tahap penyembuhan luka. Model luka eksisi pada Tikus galur Wistar dilakukan dengan cara mengangkat sebagian jaringan kulit secara menyeluruh pada area punggung atau lokasi lain yang sesuai, sehingga membentuk luka terbuka yang dapat digunakan untuk mengevaluasi proses penyembuhan secara menyeluruh.[47,83] Luka ini kemudian diamati dalam berbagai parameter, termasuk tingkat inflamasi, migrasi sel epitel, produksi kolagen, serta ekspresi biomarker seperti MMP-9 dan GPx, yang merupakan fokus utama dalam penelitian ini.[82,84,85]

Selain itu, model Tikus galur Wistar memungkinkan pemantauan yang ketat terhadap efek inflamasi, angiogenesis, dan remodeling jaringan, yang sangat relevan dalam memahami bagaimana hidrogel ekstrak kunyit bekerja dalam mempercepat penyembuhan luka. Data yang diperoleh dari studi ini dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat dalam pengembangan terapi berbasis senyawa alami yang lebih efektif dan aplikatif dalam dunia klinis.[86,87]

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori

Penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan empat fase utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling jaringan. Pada kondisi diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin (STZ), proses penyembuhan ini terganggu akibat hiperglikemia kronis yang memicu stres oksidatif dan inflamasi berkepanjangan. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) melalui beberapa jalur molekuler, antara lain aktivasi jalur poliol, peningkatan pembentukan advanced *glycation end products* (AGEs), aktivasi protein kinase C (PKC), serta peningkatan aliran elektron pada rantai transpor mitokondria. Akumulasi ROS yang berlebihan mengakibatkan kerusakan protein, lipid, dan DNA sel, serta memperburuk disfungsi sel imun dan sel endotel, sehingga menghambat regenerasi jaringan dan angiogenesis. Selain itu, stres oksidatif akibat hiperglikemia meningkatkan ekspresi matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), enzim proteolitik yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. Peningkatan MMP-9 secara berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan remodeling jaringan dan menghambat pembentukan jaringan granulasi yang optimal. Kurkumin, sebagai senyawa bioaktif utama dalam *Curcuma longa*, diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat dengan menekan ekspresi MMP-9 melalui inhibisi jalur NF-κB. Di sisi lain, kurkumin juga meningkatkan aktivitas enzim

antioksidan endogen, seperti glutathione peroxidase (GPx), yang berperan dalam menetralisir ROS dengan mengkatalisis reduksi hidrogen peroksida menjadi air. Peningkatan aktivitas GPx membantu menurunkan stres oksidatif, memperbaiki lingkungan mikro luka, dan mendukung proses penyembuhan luka yang lebih efektif pada kondisi diabetes.

Pada luka eksisi, hiperglikemia meningkatkan aktivasi *Pattern-Associated Molecular Patterns* (PAMP) dan *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMP), yang kemudian merangsang *Toll-Like Receptor* (TLR) di sel imun. Aktivasi TLR memicu aktivasi jalur Nuclear Factor-kappa B (NF-κB) serta meningkatkan kadar ROS. Aktivasi NF-κB mendorong diferensiasi makrofag M1 dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6, yang memperkuat respons inflamasi. Sitokin-sitokin tersebut juga mengaktivasi jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), terutama p38, JNK, dan ERK, yang meningkatkan ekspresi Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9).

MMP-9 berperan penting dalam degradasi Extracellular Matrix (ECM) untuk memfasilitasi migrasi sel dan remodeling jaringan. Namun, ekspresi MMP-9 yang berlebihan akibat inflamasi kronis pada diabetes menyebabkan kerusakan ECM, menurunkan stabilitas jaringan granulasi, dan menghambat pembentukan kolagen tipe I dan III. Akibatnya, fase proliferasi dan remodeling menjadi tertunda, dan penyembuhan luka berlangsung lebih lambat.

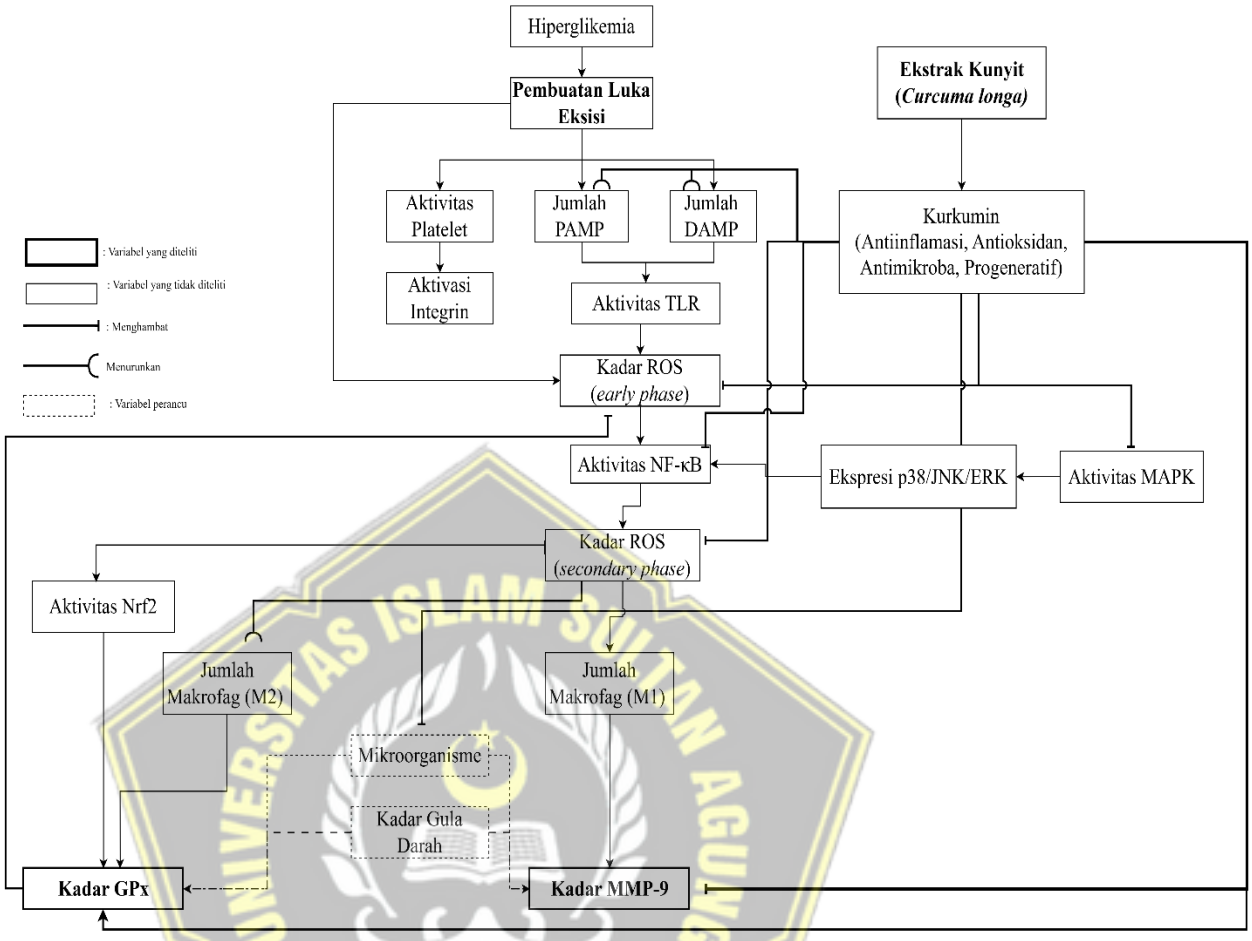
Selanjutnya, peralihan dari makrofag M1 (proinflamasi) ke M2 (antiinflamasi) diperlukan untuk mendukung resolusi inflamasi dan

pembentukan jaringan baru. Makrofag M2 menghasilkan IL-10 dan TGF-β1, yang berperan dalam perbaikan jaringan serta aktivasi *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2). Aktivasi Nrf2 meningkatkan ekspresi enzim Glutathione Peroxidase (GPx), yang bertugas mengkatalisis reduksi peroksida menjadi air dan menurunkan kadar ROS. Dengan demikian, GPx berperan penting dalam menjaga keseimbangan redoks dan melindungi fibroblas serta keratinosit dari kerusakan oksidatif selama penyembuhan luka.

Ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) mengandung kurkumin, senyawa aktif dengan sifat antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, dan progeneratif. Kurkumin mampu menghambat aktivasi NF-κB, sehingga menurunkan ekspresi TNF-α, IL-1β, dan IL-6, serta menekan aktivitas MAPK (p38/JNK/ERK). Mekanisme ini mengurangi produksi MMP-9 dan menghambat degradasi ECM yang berlebihan. Selain itu, kurkumin mengaktivasi jalur Nrf2/ARE, yang meningkatkan ekspresi GPx dan memperkuat sistem pertahanan antioksidan sel. Kombinasi efek ini menurunkan stres oksidatif dan inflamasi sekaligus mempercepat regenerasi jaringan.

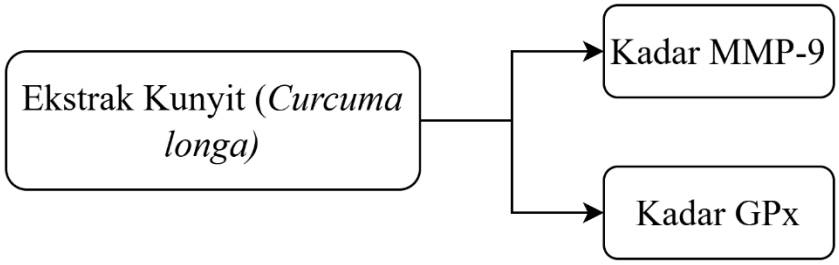
Pemberian ekstrak kunyit secara oral dan topikal diharapkan memberikan efek sinergis: pemberian oral memperbaiki kondisi sistemik dan menurunkan stres oksidatif melalui peningkatan aktivitas GPx, sedangkan aplikasi topikal bekerja langsung pada area luka untuk menekan ekspresi MMP-9 dan mempercepat proses penyembuhan lokal. Dengan demikian, kombinasi terapi ini diharapkan dapat memperbaiki keseimbangan antara

degradasi ECM dan regenerasi jaringan, mengurangi inflamasi, serta meningkatkan efektivitas penyembuhan luka eksisi pada kondisi hiperglikemia.



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

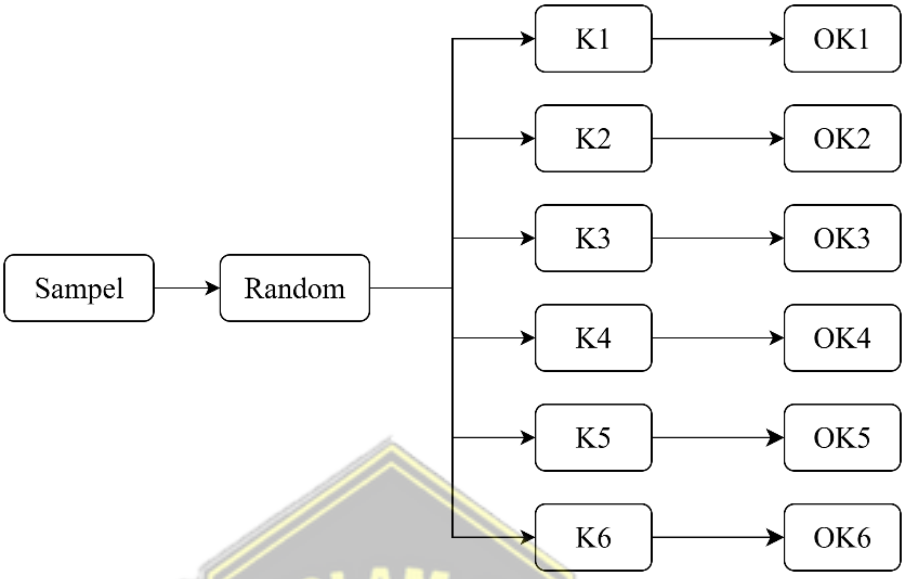
Terdapat pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal terhadap kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi.

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* pada hewan uji tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dan dibuat model luka eksisi. 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 perlakuan, pengamatan dilakukan untuk mengukur kadar MMP-9 dan GPx sebagai parameter yang merepresentasikan proses inflamasi dan regenerasi jaringan luka eksisi.



Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

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

5. 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.
6. 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%.
7. K: Kelompok
8. O: Observasi

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.2.1 Variabel Penelitian

4.2.1.1 Variabel Bebas

Pemberian ekstrak *Curcuma longa* dengan berbagai bentuk dan cara pemberian, yaitu pemberian oral dengan dosis 0,20 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

Kadar MMP-9 dan GPx, yang diukur dengan metode ELISA untuk menilai aktivitas enzim proteolitik dan kapasitas antioksidan dalam proses penyembuhan luka.

4.2.1.3 Variabel Perancu

Variabel perancu dalam penelitian ini meliputi mikroorganisme dan kadar gula darah, yang dapat memengaruhi proses inflamasi dan regenerasi jaringan. Kedua faktor tersebut dikendalikan dengan menjaga kondisi lingkungan hewan uji tetap steril serta melakukan pemantauan kadar glukosa darah secara berkala untuk memastikan konsistensi kondisi hiperglikemia.

4.2.1.4 Variabel Prakondisi

Variabel prakondisi pada penelitian ini berupa tikus sehat yang terlebih dahulu diinduksi diabetes melalui pemberian streptozotocin (STZ) secara intraperitoneal, kemudian dibuat luka eksisi untuk membentuk model luka pada keadaan hiperglikemia.

4.2.2 Definisi Operasional

4.2.2.1 Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*)

Ekstrak *Curcuma longa* merupakan sediaan yang diberikan dalam dua bentuk, yaitu secara oral dan topikal. Pemberian secara oral dilakukan dengan dosis 0,2 cc (100 mg/kgBB), yang diberikan setiap hari selama enam hari. Sementara itu, pemberian secara topikal dilakukan dalam bentuk sediaan hidrogel berbasis hidrofilik yang mengandung ekstrak *Curcuma longa* 10% dengan dosis 200 mg, yang diaplikasikan pada area luka eksisi setiap hari selama enam hari.

Unit: mg

Skala: Rasio

4.2.2.2 Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)

Enzim proteolitik yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler selama proses penyembuhan luka, diukur menggunakan metode ELISA pada hari ke-7 dengan menggunakan sampel jaringan kulit di sekitar luka.

Unit: pg/mL

Skala: Rasio

4.2.2.3 Glutathione Peroxidase (GPx)

Glutathione Peroxidase (GPx) merupakan enzim antioksidan endogen yang berperan dalam menguraikan peroksida dan melindungi jaringan dari kerusakan akibat stres oksidatif, sehingga mendukung proses regenerasi jaringan luka. Kadar GPx diukur menggunakan sampel serum darah vena orbita dengan metode ELISA pada hari ke-7 perlakuan.

Unit: pg/mL

Skala: Rasio

4.3 Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

4.3.1 Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah Tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 2–3 bulan dengan berat badan 200 gram. Tikus dipelihara dalam kondisi lingkungan terkontrol (suhu 22–25°C, kelembaban 50–70%, siklus cahaya 12 jam terang-gelap) dan diberikan

pakan standar serta air ad libitum selama periode adaptasi sebelum induksi diabetes dan luka. Tikus-tikus ini diperoleh dari Laboratorium Klinik IBL Semarang, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dan dibuat model luka eksisi kulit penuh (*full-thickness*) menggunakan pisau bedah steril dengan ukuran luka 2 x 0,5 cm.

4.3.1.1 Kriteria Inklusi

1. Tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).
2. Berusia 2-3 bulan dengan berat badan 200 gram.
3. Sehat, tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi, luka sebelumnya, atau penyakit bawaan.
4. Tidak memiliki gangguan imunologi atau inflamasi sebelum pembuatan luka.
5. Telah menjalani masa aklimatisasi selama 7 hari dalam suhu 22-25°C, kelembaban 50-70%, serta siklus cahaya 12 jam terang dan 12 jam gelap.
6. Mampu mengonsumsi pakan standar dan air ad libitum tanpa penurunan berat badan signifikan selama adaptasi.
7. Tidak menunjukkan tanda-tanda stres berat seperti penurunan berat badan >10% dalam seminggu atau perilaku agresif.

8. Kadar glukosa puasa dalam darah >200 mg/dL setelah induksi diabetes.

4.3.1.2 Kriteria Eksklusi

1. Memiliki kelainan anatomis atau penyakit bawaan.
2. Menunjukkan tanda-tanda infeksi berat sebelum induks luka.
3. Mengalami stres berat yang ditandai dengan penurunan berat badan lebih dari 10% selama aklimatisasi.

4.3.1.3 Kriteria *Dropout*

1. Tikus yang mati selama proses penelitian.
2. Tikus yang mengalami gangguan kulit, seperti luka atau infeksi sekunder, yang menghambat evaluasi.
3. Tikus yang menunjukkan tanda-tanda sakit selama masa penelitian.

4.3.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Metode *simple random sampling* digunakan untuk memastikan distribusi sampel yang acak dan tidak bias dalam penelitian ini. Sebanyak 30 ekor tikus galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dipilih secara acak dan dibagi ke dalam enam kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri atas lima ekor tikus. Kelompok penelitian terdiri dari satu kelompok sehat tanpa perlukaan, satu kelompok kontrol negatif yang diinduksi diabetes dengan luka eksisi tanpa perlakuan, satu kelompok kontrol positif yang diberikan povidone iodine, serta tiga kelompok perlakuan yang masing-masing mendapatkan ekstrak kunyit (*Curcuma*

longa) secara oral, topikal dalam bentuk hidrogel 10%, dan kombinasi oral serta topikal. Tikus dalam setiap kelompok dipilih secara acak untuk memastikan homogenitas perlakuan dan meminimalkan faktor bias dalam penelitian.[88]

4.3.4 Besar Sampel

Perhitungan jumlah sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus Federer yang umum digunakan dalam penelitian eksperimental. Rumus Frederer yaitu:

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

$$(6\text{-}1)\ (n\text{-}1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

$$n = 4$$

Di mana t merupakan jumlah kelompok perlakuan, yaitu 6 kelompok, dan n adalah jumlah sampel per kelompok. Berdasarkan hasil perhitungan, diperoleh n = 4, lalu setiap kelompok ditambah 1 ekor sebagai antisipasi kehilangan sampel (*loss of* sample) sehingga setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Dengan total 6 kelompok penelitian, jumlah keseluruhan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor Tikus galur Wistar.

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat

Penelitian ini menggunakan kandang hewan laboratorium untuk pemeliharaan tikus galur Wistar, yang dilengkapi dengan fasilitas tempat minum, kontrol suhu, dan pencahayaan guna memastikan kondisi lingkungan tetap stabil selama penelitian berlangsung. Selain itu, berbagai alat digunakan dalam proses ekstraksi, formulasi, serta analisis hidrogel ekstrak kunyit.

Pada tahapan ekstraksi dan formulasi hidrogel, alat yang digunakan mencakup beaker glass, gelas ukur, spatula stainless, hot plate stirrer, serta mortar dan pestle untuk mempersiapkan bahan baku. Rotary evaporator digunakan untuk menguapkan pelarut selama proses ekstraksi kunyit, sementara vortex mixer dan homogenizer digunakan untuk memastikan pencampuran hidrogel yang homogen.

Untuk pengambilan dan pengolahan sampel, penelitian ini menggunakan mikropipet (10–1000 µL) beserta tipnya untuk mengambil serum darah dan serum sampel jaringan, serta centrifuge guna memisahkan serum dari darah dan ekstrak jaringan. Sampel jaringan yang telah dikumpulkan disimpan dalam cryotube, lalu ditempatkan di freezer bersuhu -20°C hingga -80°C untuk menjaga stabilitasnya sebelum analisis lebih lanjut. Laminar air flow cabinet digunakan selama proses preparasi sampel guna mencegah kontaminasi.

Proses analisis kadar MMP-9 dan GPx dilakukan dengan menggunakan ELISA reader, yang digunakan untuk membaca hasil uji kadar MMP-9 dalam serum darah dan GPx dalam jaringan luka. Selain itu, spektrofotometer UV-Vis digunakan untuk analisis kadar fenol dalam ekstrak kunyit. Tissue homogenizer digunakan untuk menghomogenisasi jaringan sebelum dilakukan analisis, sementara inkubator digunakan untuk menjaga suhu stabil selama proses enzimatis pada prosedur ELISA.

4.4.2 Bahan

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus galur Wistar dengan berat badan 200 gram, yang diinduksi dengan luka eksisi menggunakan pisau bedah steril. Ekstrak kunyit yang digunakan sebagai perlakuan dibuat dengan konsentrasi 10% untuk topikal menggunakan basis hidrogel berbasis polimer hidrofilik, yang berfungsi sebagai penghantar zat aktif untuk mempertahankan kelembapan luka serta mempercepat penyembuhan dan ekstrak kunyit digunakan untuk pemberian secara oral.

Untuk induksi diabetes, menggunakan streptozotosin (STZ) yang dilarutkan dnegan buffer sitrat pH 4,5. Pada analisis kadar MMP-9 dan GPx penelitian ini menggunakan kit ELISA spesifik, yang terdiri dari antibodi primer dan sekunder, larutan substrat TMB, dan larutan stop reaction. Selain itu, digunakan pula larutan buffer PBS (Phosphate Buffered Saline) untuk pencucian plate ELISA, serta aquadest steril

untuk pembuatan larutan kerja dan pencucian sampel. Pada proses ekstraksi protein dari jaringan luka, digunakan larutan lisis RIPA buffer yang mengandung protease inhibitor cocktail guna mencegah degradasi protein selama proses ekstraksi.

4.5 Cara Penelitian

4.5.1 Permohonan Ethical Clearance

Permohonan *ethical clearance* diajukan kepada Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA) Semarang.

4.5.2 Pembuatan Ekstrak Kunyit

1) Sebanyak 200 gram serbuk kunyit kering dimasukkan ke dalam erlenmeyer.
2) Serbuk direndam dalam 2 liter etanol 96% sebagai pelarut.
3) Wadah perendaman ditutup menggunakan plastik hitam untuk mencegah degradasi senyawa aktif akibat paparan cahaya.
4) Proses maserasi dilakukan selama 3 hari, dengan pengadukan berkala untuk memastikan kontak optimal antara pelarut dan serbuk kunyit.
5) Setelah 72 jam, campuran disaring menggunakan kain kasa atau kertas saring untuk memisahkan filtrat dari ampas.
6) Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan rotary evaporator pada suhu 40–50°C hingga diperoleh ekstrak kental.

7) Ekstrak kental yang dihasilkan digunakan sebagai bahan dasar dalam formulasi hidrogel ekstrak kunyit.[89]

4.5.3 Uji Kadar Fenolik Total pada Ekstrak Kunyit

Penetapan kadar fenolik total dilakukan menggunakan metode Folin–Ciocalteu (FC), yaitu metode kolorimetri yang umum digunakan dalam analisis bahan herbal karena sensitif dan stabil terhadap perubahan konsentrasi senyawa fenolik. Reagen Folin–Ciocalteu akan bereaksi dengan gugus fenolik dalam suasana basa dan membentuk kompleks berwarna biru kehitaman, yang intensitasnya sebanding dengan konsentrasi fenolik dalam sampel. Pengukuran dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (λmaks) 641 nm, sesuai dengan karakteristik kompleks FC pada ekstrak kunyit.

Ekstrak kunyit diperoleh melalui proses maserasi menggunakan etanol 96%, kemudian diuapkan hingga diperoleh ekstrak kental. Untuk analisis, sebanyak 10 mg ekstrak ditimbang dan dilarutkan dengan metanol hingga volume 10 mL (≈1000 ppm). Larutan ini kemudian diencerkan sesuai kebutuhan agar nilai absorbansi berada dalam rentang kurva standar.

Prosedur reaksi dilakukan dengan menyiapkan campuran sebagai berikut:

1. Pipet 0,10 mL larutan sampel atau standar asam galat ke dalam tabung reaksi.
2. Tambahkan 7,90 mL akuades untuk pengenceran awal.

3. Tambahkan 0,50 mL reagen Folin–Ciocalteu, kemudian homogenkan menggunakan vortex selama ±1 menit.
4. Tambahkan 1,50 mL larutan Na_2CO_3 20% (b/v) untuk menciptakan kondisi basa yang diperlukan dalam reaksi pembentukan kompleks fenolat.
5. Campuran diinkubasi selama 90 menit pada suhu ruang dan terlindung cahaya hingga warna stabil terbentuk.

Setelah inkubasi, absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 641 nm dengan blanko yang disiapkan identik tanpa sampel. Untuk penentuan kadar, dibuat kurva standar menggunakan larutan asam galat pada beberapa konsentrasi (31,25; 62,5; 125; 250; dan 500 µg/mL). Nilai absorbansi standar diplot terhadap konsentrasi untuk menghasilkan persamaan regresi linear. Kadar fenolik total dalam sampel kemudian dihitung berdasarkan persamaan tersebut dan dinyatakan sebagai mg GAE/g ekstrak, yang menunjukkan jumlah ekuivalen asam galat dalam setiap gram ekstrak kunyit.[90]

4.5.4 Cara Pembuatan Hidrogel Ekstrak Kunyit

Proses pembuatan hidrogel diawali dengan penimbangan seluruh bahan sesuai komposisi pada Tabel 4.1 menggunakan satuan gram (b/b atau b/v). Basis hidrogel yang terdiri dari Carbopol 940 dan HPMC K4M terlebih dahulu dikembangkan dengan akuades panas hingga terbentuk gel dasar yang homogen. Selanjutnya, metil paraben dan propil paraben

dilarutkan dalam sebagian gliserin untuk memperoleh larutan pengawet yang merata.

Kemudian, ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) ditambahkan ke dalam campuran gliserin dan pengawet, diikuti dengan penambahan sisa gliserin, lalu diaduk hingga tercampur sempurna. Campuran ekstrak tersebut dicampurkan ke dalam basis hidrogel yang telah terbentuk sebelumnya dan diaduk perlahan sampai homogen. Tahap akhir dilakukan dengan penambahan sisa akuades secara bertahap sambil diaduk hingga diperoleh massa hidrogel homogen dengan bobot total 200 mg.[91]

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

Penentuan dosis ekstrak *Curcuma longa* dalam penelitian ini mengacu pada hasil studi sebelumnya yang melaporkan bahwa pemberian kurkumin secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB mampu mempercepat penyembuhan jaringan lunak pada tikus diabetes melalui peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan dan stimulasi regenerasi jaringan. Berdasarkan temuan tersebut, dosis oral yang digunakan dalam penelitian ini adalah 100 mg/kgBB per hari.[13]

Untuk pemberian topikal, digunakan hidrogel ekstrak kunyit 10% dengan dosis 200 mg per ekor per hari, yang dipilih berdasarkan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa konsentrasi 10% memberikan hasil paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka dibandingkan konsentrasi lain.[12]

Kombinasi pemberian oral dan topikal ini diharapkan mampu memberikan efek sinergis dalam menurunkan kadar MMP-9 serta meningkatkan aktivitas GPx, sehingga mempercepat proses penyembuhan luka eksisi pada tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes.

4.5.6 Persiapan Pra-Perlakuan

a) Hewan uji yang memenuhi kriteria inklusi dipilih secara acak sederhana (*simple random sampling*), dengan total 30 ekor tikus Tikus galur Wistar digunakan dalam penelitian ini dan dibagi menjadi enam kelompok, masing-masing terdiri atas lima ekor tikus. Kelompok penelitian terdiri dari satu kelompok sehat tanpa induksi luka, satu kelompok kontrol negatif yang diinduksi diabetes dengan luka eksisi tanpa perlakuan, satu kelompok kontrol positif yang diberikan povidone iodine, serta tiga kelompok perlakuan yang masing-masing mendapatkan ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) secara oral, topikal dalam bentuk hidrogel 10%, dan kombinasi oral serta topikal. Sebelum perlakuan dimulai, seluruh tikus menjalani masa adaptasi selama tujuh hari untuk menstabilkan kondisi fisiologisnya.

b) Tikus ditempatkan di lingkungan terkontrol di laboratorium preklinik, dengan suhu 22-25°C, kelembaban 50-70%, serta siklus terang-gelap 12:12 jam. Pemantauan dilakukan setiap hari untuk memastikan tidak ada tikus yang mengalami gangguan kesehatan sebelum penelitian dimulai.

c) Tikus diberikan pakan standar dengan kandungan protein 20-25%, pati 45-55%, lemak 10-12%, dan serat kasar 4%, serta diberikan air minum tanpa batasan (ad libitum) guna menjaga keseimbangan nutrisi selama penelitian berlangsung. Pemeliharaan dilakukan

sesuai dengan standar etika penelitian hewan laboratorium untuk memastikan kesejahteraan hewan uji sebelum perlakuan dilakukan.

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) Aklimatisasi tikus minimal selama 7 hari sebelum perlakuan untuk memastikan tikus dalam kondisi yang stabil dan siap untuk diberikan perlakuan lebih lanjut.
2) Lakukan puasa selama 6-8 jam dengan tetap memberikan akses air minum, untuk mengurangi variabilitas kadar glukosa darah pada tikus.
3) Perhitungan dosis dilakukan berdasarkan berat badan tikus. Dosis yang digunakan adalah 35 mg/kg BB untuk menyebabkan kerusakan

parsial pada sel beta pankreas.. Suntikkan STZ secara intraperitoneal (IP) dalam waktu 5 menit setelah persiapan larutan.

4) 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)

5) Lindungi larutan STZ dari cahaya selama proses persiapan untuk menghindari degradasi senyawa yang dapat mempengaruhi efektivitas STZ.

6) Verifikasi diabetes dengan mengukur kadar glukosa darah tikus 3 hari setelah penyuntikan STZ menggunakan glucometer, dimana ekor tikus ditusuk dengan lancet dan darahnya ditempatkan di strip *glucometer* untuk mengukur kadar glukosanya. Tikus dianggap diabetes jika kadar glukosa puasa > 200 mg/dL.[92]

4.5.8 Pembuatan Model Luka Eksisi

1) Tikus galur Wistar dibius secara intraperitoneal menggunakan ketamin (60 mg/kg BB) dan xylazine (20 mg/kg BB) untuk memastikan imobilisasi serta mengurangi rasa nyeri selama prosedur.

2) Rambut pada punggung (*dorsal thoracic region*) dicukur bersih 24 jam sebelum prosedur menggunakan alat cukur listrik. Pada hari tindakan, area luka kembali dibersihkan menggunakan etanol 70% untuk mencegah kontaminasi.
3) Luka eksisi dibuat dengan cara mengangkat kulit secara penuh (*full-thickness excision*) menggunakan pisau bedah steril, mencakup lapisan epidermis dan dermis, hingga merusak jaringan subkutan. Luka dibuat dengan ukuran sekitar 2 x 0,5 cm dengan kedalaman 1 mm.[93]
4) Lokasi luka ditentukan 1 cm lateral dari tulang belakang dan 5 cm dari telinga, karena area ini memungkinkan akses mudah untuk observasi dan pengambilan sampel secara berulang.
5) Luka dibiarkan terbuka tanpa penjahitan, untuk meniru kondisi luka terbuka pada manusia dan memungkinkan observasi alami terhadap proses penyembuhan, lakukan validasi secara makroskopis pada setiap tikus.
6) Kelompok perlakuan diberikan ekstrak kunyit secara oral maupun 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 galur Wistar dengan luka eksisi dibagi menjadi 5 kelompok, dengan perlakuan sebagai berikut:

- Kelompok Kontrol Negatif (K2): Tikus yang diinduksi diabetes dan dibuat luka eksisi, diberi pakan standar serta basis hidrogel tanpa ekstrak kunyit.
- Kelompok Kontrol Positif (K3): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dan dibuat luka eksisi, diberi pakan standar serta Povidone Iodine sebagai pembanding.
- Kelompok Perlakuan 1 (K4): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dan dibuat luka eksisi, diberi pakan standar serta ekstrak *Curcuma longa* secara oral (100 mg/kgBB).
- Kelompok Perlakuan 2 (K5): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dan dibuat luka eksisi, diberi pakan standar serta hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% secara topikal (200 mg/ekor/hari).
- Kelompok Perlakuan 3 (K6): Tikus galur Wistar yang diinduksi diabetes dan dibuat luka eksisi, diberi pakan standar serta ekstrak *Curcuma longa* oral (100 mg/kgBB) dan topikal 10% (200 mg/ekor/hari).

2) Hidrogel diaplikasikan setiap hari selama 6 hari, dengan dosis 200 mg hidrogel per tikus per hari, yang diberikan secara topikal pada area luka menggunakan aplikator steril dan dibungkus dengan film transparan (*dressing*) sedangkan pemberian oral dilakukan melalui sonde dengan volume sesuai dosis yang telah ditentukan..[94]

3) Pasca perlakuan selesai, kadar glukosa darah pada tikus kembali diukur menggunakan *glucometer*.
4) Pada hari ke-7, dilakukan pengambilan serum darah untuk pemeriksaan kadar GPx dan pengambilan jaringan kulit untuk pemeriksaan kadar MMP-9.
    - MMP-9 diukur dari jaringan kulit sebagai penanda fase inflamasi, karena peningkatan aktivitas enzim ini mencerminkan proses degradasi matriks ekstraseluler (ECM) yang terjadi akibat respons inflamasi pada luka.
    - GPx dianalisis dari serum darah sebagai indikator aktivitas antioksidan, yang menunjukkan kemampuan jaringan dalam menekan stres oksidatif dan mendukung regenerasi selama proses penyembuhan.

4.5.10 Prosedur Pengambilan Sampel dan Analisis MMP-9 dan GPx

1) Pengambilan Sampel Darah

    Pada hari ke-7 pasca-perlakuan, dilakukan pengambilan darah untuk analisis kadar GPx 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 GPx.

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.

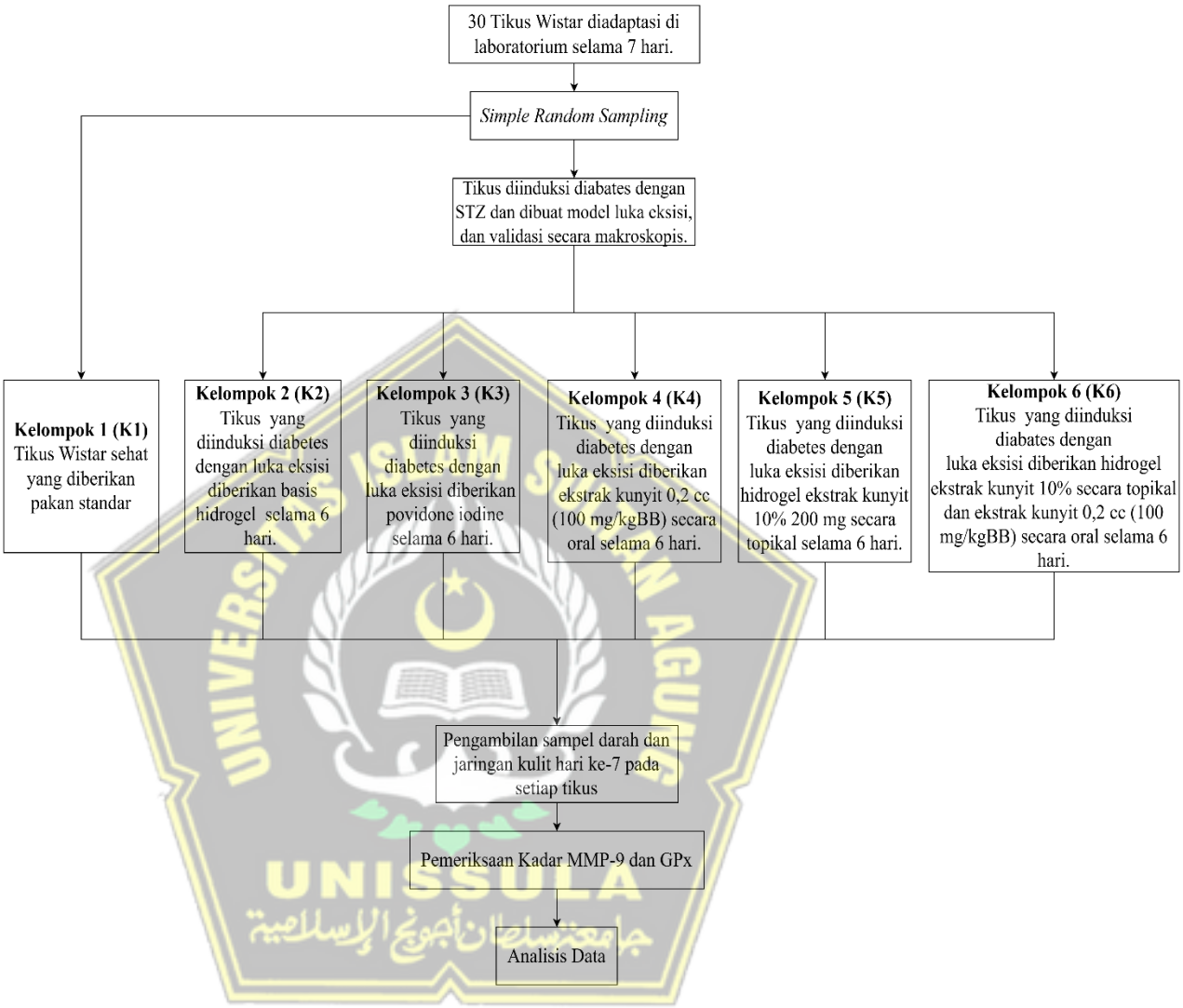
4) Sentrifugasi

- 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 MMP-9.

5) Analisis MMP-9 dan GPx dengan ELISA

- Analisis kadar GPx dilakukan pada serum darah, sedangkan kadar MMP-9 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 MMP-9 dan GPx 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 pembersihan dan tabulasi, kemudian dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26. Analisis deskriptif dilakukan untuk menyajikan rerata dan simpangan baku kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) pada jaringan luka serta kadar Glutathione Peroxidase (GPx) dalam serum darah pada masing-masing kelompok penelitian.

Uji normalitas data dilakukan menggunakan uji Shapiro–Wilk dengan kriteria nilai $p > 0,05$ menunjukkan data berdistribusi normal, sedangkan nilai $p \leq 0,05$ menunjukkan data tidak berdistribusi normal. Berdasarkan hasil uji normalitas, data kadar MMP-9 tidak berdistribusi normal dan homogen ($p \leq 0,05$), sehingga dianalisis menggunakan uji *Kruskal–Wallis*. Uji *Kruskal–Wallis* dinyatakan bermakna karena nilai $p < 0,05$. Perbedaan kadar MMP-9 bermakna, maka analisis dilanjutkan dengan uji Mann–Whitney U untuk membandingkan dua kelompok secara berpasangan, dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Sementara itu, data kadar GPx serum darah menunjukkan distribusi normal dan homogen ($p > 0,05$), sehingga dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* untuk menilai perbedaan rerata antar kelompok. Hasil uji *One-Way*

ANOVA menyatakan tidak ditemukan perbedaan bermakna antar kelompok perlakuan sehingga tidak dilanjutkan dengan analisis post hoc Tukey.

Seluruh hasil analisis statistik disajikan dalam bentuk tabel, grafik, dan deskripsi naratif untuk menggambarkan pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi terhadap kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal terhadap kadar MMP-9 pada jaringan luka dan GPx pada serum darah pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi. Penelitian dilaksanakan menggunakan 30 ekor tikus galur Wistar yang terlebih dahulu menjalani masa adaptasi selama 7 hari di laboratorium preklinik sebelum diberikan perlakuan. Setelah masa adaptasi, tikus dibagi secara acak ke dalam enam kelompok penelitian yang terdiri atas satu kelompok sehat, dua kelompok kontrol, dan tiga kelompok perlakuan. 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 dengan pemberian streptozotosin (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 rerata kadar gula darag sewaktu dapat dilihat pada Tabel 5.1.

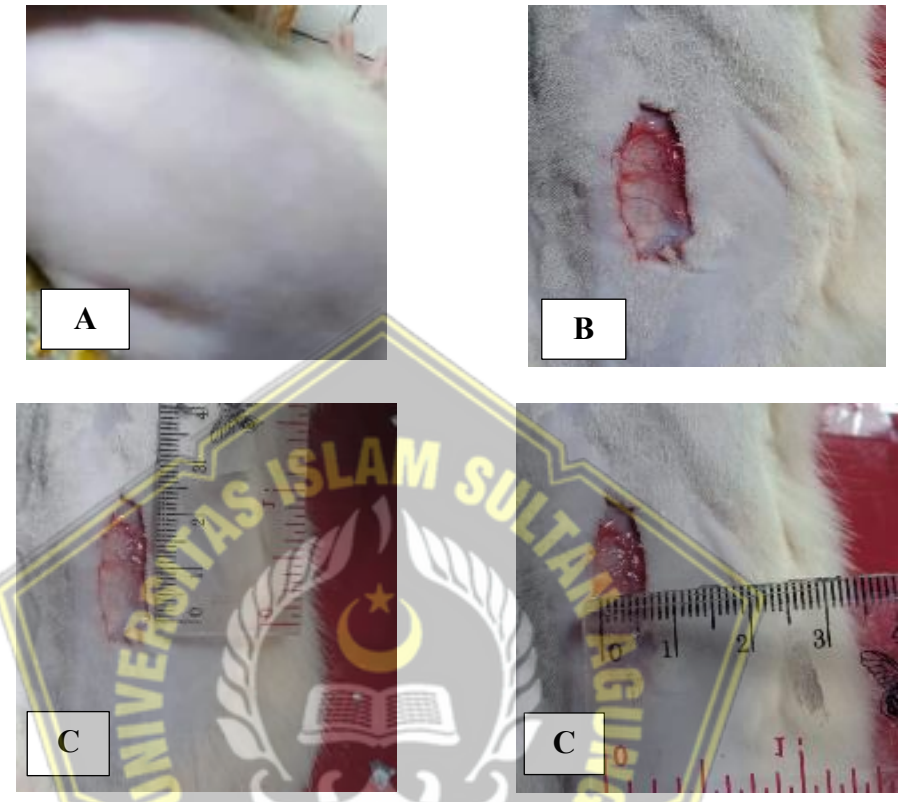
Tabel 5.1 Hasil Pemeriksaan Rerata Kadar GDS pada Tikus pasca Induksi

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 pada Tabel 5.1 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.

Pasca kondisi diabetes terkonfirmasi, dilakukan pembuatan model luka eksisi pada area punggung (dorsal) tikus. Sebelum pembuatan luka, kondisi kulit punggung tampak utuh, rata, dan bersih tanpa adanya diskontinuitas

jaringan maupun tanda peradangan secara makroskopis. Gambaran kondisi kulit sebelum tindakan eksisi dapat dilihat 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.

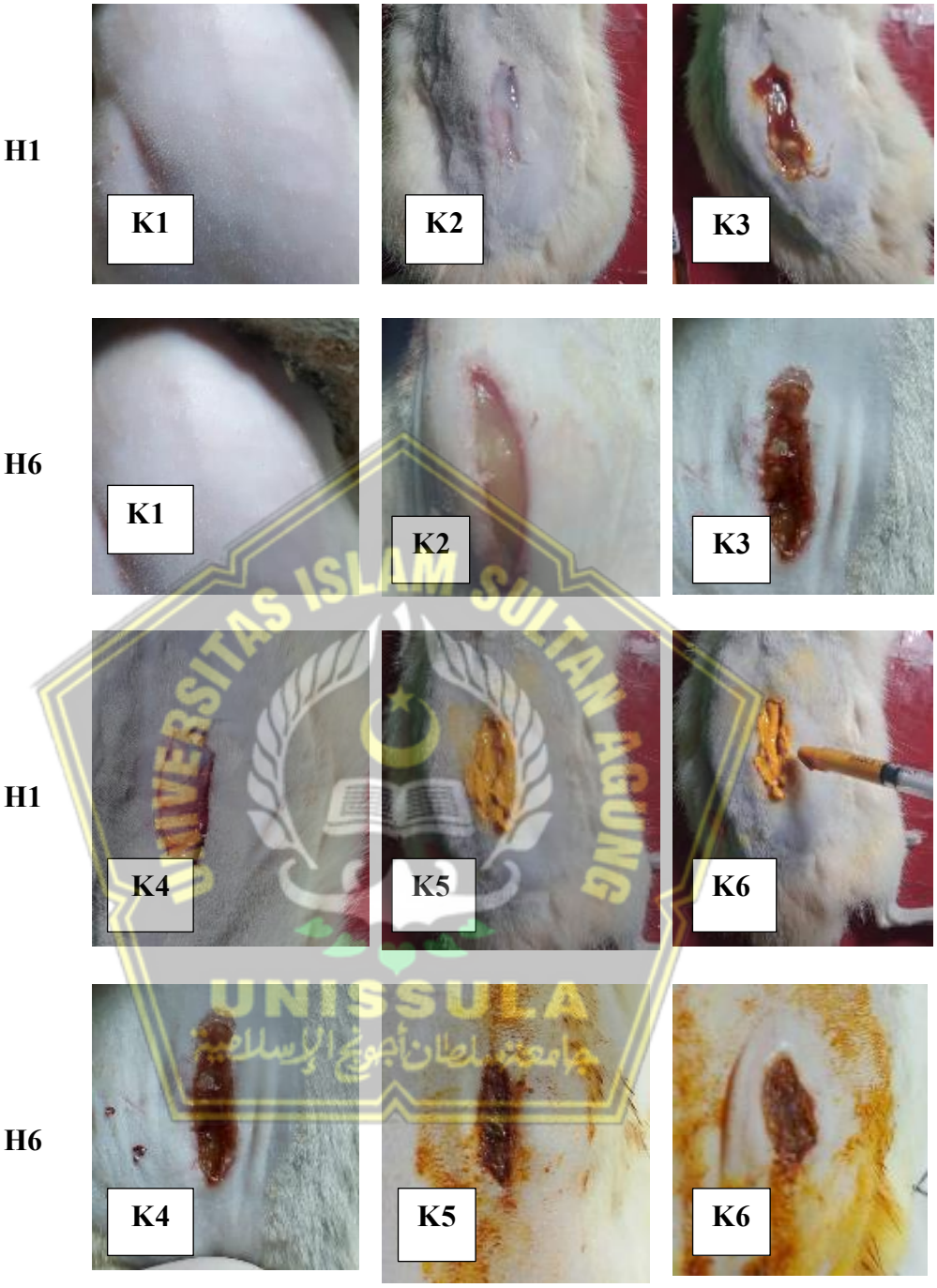
Pembuatan luka dilakukan dengan teknik *full-thickness excision wound*, yaitu pengangkatan seluruh lapisan kulit hingga mencapai jaringan subkutan. Setelah tindakan, tampak terbentuk luka terbuka dengan batas luka yang jelas

dan area kehilangan jaringan yang nyata. Dasar luka tampak berwarna pucat kemerahan, menandakan terekspos nya jaringan hidup dengan vaskularisasi yang masih baik, serta tidak disertai perdarahan aktif berlebihan. Gambaran makroskopis luka eksisi setelah pembuatan luka ditunjukkan pada Gambar 5.1b. Ukuran luka dibuat relatif seragam pada seluruh hewan uji dengan luas sekitar 2 x 0,5 cm untuk memastikan keseragaman kondisi awal antar kelompok seperti terlihat pada Gambar 5.1c. Luka dibiarkan terbuka tanpa dilakukan penjahitan guna menyerupai kondisi luka eksisi alami, sehingga proses penyembuhan berlangsung secara fisiologis. Model luka terbuka ini memungkinkan terjadinya respons inflamasi lokal, aktivitas degradasi matriks ekstraseluler, serta respons stres oksidatif sistemik yang relevan dengan kondisi luka diabetes. Oleh karena itu, model ini sesuai untuk mengevaluasi perubahan kadar MMP-9 sebagai penanda aktivitas remodeling jaringan dan GPx sebagai indikator status antioksidan.

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.

Kelompok K1 (kontrol sehat) tidak diberikan induksi diabetes maupun pembuatan luka dan hanya menerima pakan standar. Kelompok K2 (kontrol negatif) merupakan tikus diabetes dengan luka eksisi yang diberikan basis hidrogel tanpa ekstrak *Curcuma longa*. Kelompok K3 (kontrol positif) merupakan tikus diabetes dengan luka eksisi yang diberikan *povidone iodine* sebagai terapi pembanding. Kelompok K4 merupakan kelompok perlakuan yang menerima ekstrak *Curcuma longa* secara oral dengan dosis 100 mg/kgBB per hari. Kelompok K5 menerima hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% dioleskan hingga menutupi seluruh permukaan luka (200 mg), sedangkan kelompok K6 menerima kombinasi pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral 0,2 cc ((100 mg/kgBB)) dan hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% dioleskan hingga menutupi seluruh permukaan luka (200 mg). Perubahan luka eksisi pada setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 5.2 yang menunjukkan luka pada hari pertama dan hari keenam.



Gambar 5.2 Perubahan Luka Eksisi pada Tikus

Pada hari pertama (H1), kelompok K1 (kontrol sehat) tidak mengalami luka eksisi, sehingga kulitnya tetap utuh. Sementara itu, kelompok lainnya (K2, K3, K4, K5, dan K6) yang diberi luka eksisi menunjukkan kondisi luka yang

terbuka dan masih dalam tahap awal penyembuhan. Pada hari keenam (H6), perubahan yang signifikan dalam proses penyembuhan terlihat pada semua kelompok. K2 (kontrol negatif), yang hanya diberikan hidrogel tanpa ekstrak, menunjukkan luka yang masih terbuka, meskipun mulai kering dan menunjukkan 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 yang 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 terbaik dengan luka hampir sepenuhnya tertutup dan permukaan luka yang kering, menandakan proses penyembuhan yang cepat dan efektif pada hari keenam.

Perlakuan diberikan selama enam hari. Pada hari ke-7 dilakukan pemeriksaan ulang kadar gula darah sewaktu (GDS) (Tabel 5.2), pengambilan darah untuk pemeriksaan *glutathione peroksidase* (GPx), serta pengambilan jaringan luka untuk analisis *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa kelompok K4, K5, dan K6 mengalami penurunan kadar GDS dibandingkan kondisi pasca induksi, dengan penurunan paling konsisten pada kelompok K6. Sebaliknya, kelompok K2 dan K3 masih menunjukkan kadar GDS yang relatif lebih tinggi.

Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Rerata 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

Seluruh sampel dianalisis menggunakan metode ELISA sesuai dengan prosedur pabrikan. Data yang diperoleh selanjutnya digunakan untuk menilai pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, dan kombinasi terhadap aktivitas enzim degradasi matriks dan status antioksidan pada proses penyembuhan luka eksisi pada tikus galur Wistar model diabetes.

5.1.1 Hasil Pemeriksaan Kadar MMP-9 pada Jaringan Kulit Tikus

Hasil pemeriksaan kadar serum darah MMP-9 dapat dilihat pada tabel 5.3 dan gambar 5.3 di bawah ini.

Tabel 5.3 Hasil Pemeriksaan Kadar MMP-9, Uji *Shapiro Wilk*, *Levene's Test* dan *Kruskal- Wallis*

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 MMP-9 (pg/mL)	3,19 ± 0,41	3,08 ± 0,27	3,21 ± 0,08	2,98 ± 0,03	2,97 ± 0,05	3,05 ± 0,05	
Saphiro Wilk	0,863*	0,377*	0,852*	0,613*	0,119*	0,781*	
Levene's Test							0,001
Kruskal-Wallis							0,044*

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.

Hasil pemeriksaan kadar *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) pada jaringan luka tikus galur Wistar menunjukkan rerata kadar MMP-9 tertinggi ditemukan pada K3 sebesar 3,21 ± 0,08 pg/mL, diikuti oleh K1 dengan rerata 3,19 ± 0,41 pg/mL. Kelompok K2 sebagai kontrol negatif menunjukkan rerata kadar MMP-9 sebesar 3,08 ± 0,27 pg/mL. Dibandingkan dengan K2, kelompok perlakuan K4, K5, dan K6 menunjukkan rerata kadar MMP-9 yang lebih rendah, yaitu masing-masing sebesar 2,98 ± 0,03 pg/mL; 2,97 ± 0,05 pg/mL; dan 3,05 ± 0,05

pg/mL. Penurunan rerata kadar MMP-9 paling rendah ditemukan pada K5. Sementara itu, rerata kadar MMP-9 pada K6 relatif mendekati nilai K2.

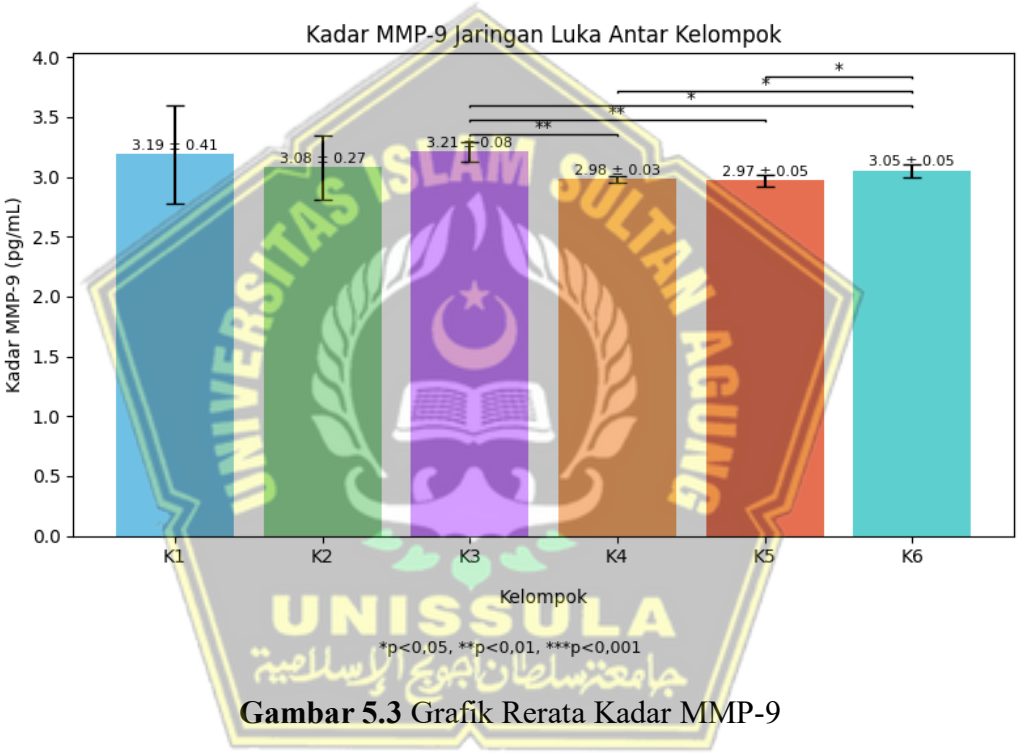
Uji normalitas data menggunakan *Shapiro–Wilk test* menunjukkan bahwa seluruh kelompok penelitian memiliki distribusi data yang normal, dengan nilai p masing-masing kelompok sebesar 0,863 pada K1; 0,377 pada K2; 0,852 pada K3; 0,613 pada K4; 0,119 pada K5; dan 0,781 pada K6 (p>0,05). Hasil tersebut menandakan bahwa data kadar MMP-9 jaringan luka memenuhi asumsi normalitas. Hasil uji homogenitas varians menggunakan *Levene's Test* menunjukkan nilai p sebesar 0,001 (p<0,05), yang mengindikasikan bahwa varians data antar kelompok tidak homogen. Oleh karena itu, analisis perbedaan kadar MMP-9 jaringan luka antar kelompok dilakukan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal–Wallis*.

Hasil uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan nilai *p* sebesar 0,044 (p<0,05), yang menandakan adanya perbedaan bermakna secara statistik pada kadar MMP-9 jaringan luka antar kelompok penelitian. Berdasarkan hasil tersebut, analisis dilanjutkan dengan uji *post hoc Mann–Whitney* untuk mengetahui pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna. Hasil uji pos hoc dapat dilihat pada Tabel 5.4.

Tabel 5.4 Perbedaan Rerata Kadar MMP-9 (*Mann Whitney*)

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,675	0,754	0,402	0,465	0,600
K2		-	0,347	0,117	0,117	0,341
K3			-	0,009*	0,009*	0,016*
K4				-	0,916	0,028*
K5					-	0,036*
K6						-

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



Gambar 5.3 Grafik Rerata Kadar MMP-9

Hasil uji *post hoc Mann–Whitney* terhadap kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) jaringan luka antar kelompok penelitian disajikan pada Tabel 5.4 dan Gambar 5.2. Analisis menunjukkan adanya beberapa pasangan kelompok yang memiliki perbedaan bermakna secara statistik (p<0,05).

Perbandingan antara kelompok normal (K1) dan kelompok kontrol negatif (K2) menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna secara

statistik (p>0,05), yang mengindikasikan bahwa kondisi kontrol negatif belum menimbulkan perubahan kadar MMP-9 yang signifikan dibandingkan jaringan normal. Selanjutnya, perbandingan antara kelompok kontrol negatif (K2) dengan kelompok perlakuan (K3, K4, K5, dan K6) juga menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna (p>0,05). Hasil ini mengindikasikan bahwa pada tahap ini, pemberian perlakuan belum menunjukkan perbedaan kadar MMP-9 yang signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

Namun demikian, perbedaan bermakna ditemukan pada beberapa perbandingan antar kelompok perlakuan. Kelompok K3 menunjukkan perbedaan bermakna dengan K4 (p=0,009), K5 (p=0,009), dan K6 (p=0,016). Selain itu, perbedaan bermakna juga dijumpai antara K4 dan K6 (p=0,028) serta antara K5 dan K6 (p=0,036). Sebaliknya, tidak terdapat perbedaan bermakna antara K4 dan K5 (p=0,916). Secara keseluruhan, hasil uji post hoc Mann–Whitney menunjukkan bahwa perubahan kadar MMP-9 jaringan luka terutama terlihat pada perbandingan antar kelompok perlakuan, sementara perbedaan terhadap kelompok kontrol negatif belum menunjukkan signifikansi statistik.

Perbedaan kadar MMP-9 yang ditemukan pada kelompok perlakuan oral (K4), topikal (K5), dan kombinasi (K6) menunjukkan bahwa intervensi ekstrak *Curcuma longa* berhubungan dengan perubahan aktivitas enzim yang terlibat dalam proses remodeling jaringan luka diabetes. Selain itu, perbedaan yang juga teridentifikasi antara kelompok

perlakuan tunggal dan kombinasi mengindikasikan bahwa rute pemberian ekstrak dapat memengaruhi respons biologis jaringan, meskipun arah dan besarnya efek tersebut perlu ditelaah lebih lanjut pada tahap pembahasan.

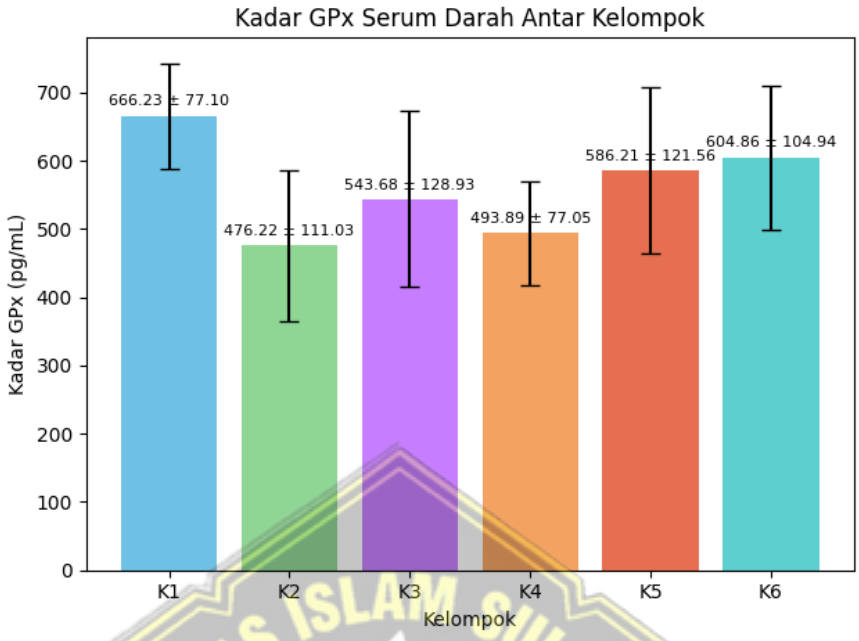
5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar GPx pada Serum Darah Tikus

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

Tabel 5.5 Hasil Pemeriksaan Kadar GPx, Uji *Shapiro Wilk*, *Levene's Test* dan *One Way ANOVA*

Variabel	**Kelompok**						
	K1	**K2**	**K3**	**K4**	**K5**	**K6**	
	Sehat	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Oral	Topikal	Kombinasi	***p value***
	Mean± SD	Mean± SD	Mean± SD	Mean ±SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Kadar GPx (pg/mL)	666,23 ± 77,10	476,22 ± 111,03	543,68 ± 128,93	493,89 ± 77,05	586,21 ± 121,56	604,86 ± 104,94	
Saphiro Wilk	0,527*	0,072*	0,959*	0,999*	0,597*	0,924*	
Levene's Test							0,890*
One Way ANOVA							0,076

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



Gambar 5.4 Grafik Rerata Kadar GPx

Hasil pemeriksaan kadar *Glutathione Peroxidase* (GPx) dalam serum darah tikus galur Wistar menunjukkan K2 sebagai kontrol negatif menunjukkan rerata kadar Glutathione Peroxidase (GPx) terendah sebesar 476,22 ± 111,03 pg/mL. Dibandingkan dengan K2, seluruh kelompok lainnya menunjukkan rerata kadar GPx yang lebih tinggi, yaitu K4 sebesar 493,89 ± 77,05 pg/mL, K3 sebesar 543,68 ± 128,93 pg/mL, K5 sebesar 586,21 ± 121,56 pg/mL, dan K6 sebesar 604,86 ± 104,94 pg/mL. Rerata kadar GPx tertinggi ditemukan pada K1 sebesar 666,23 ± 77,10 pg/mL.

Uji normalitas data menggunakan *Shapiro–Wilk test* menunjukkan bahwa seluruh kelompok penelitian memiliki distribusi data yang normal, dengan nilai p masing-masing kelompok yaitu 0,527 pada K1; 0,072 pada K2; 0,959 pada K3; 0,999 pada K4; 0,597 pada K5; dan 0,924

pada K6 (p>0,05). Hasil tersebut menandakan bahwa data kadar GPx serum memenuhi asumsi normalitas. Selanjutnya, uji homogenitas varians dilakukan menggunakan *Levene's Test* dan diperoleh nilai p sebesar 0,890 (p>0,05), yang menunjukkan bahwa varians data antar kelompok penelitian bersifat homogen. Dengan terpenuhinya asumsi normalitas dan homogenitas, analisis perbedaan kadar GPx serum antar kelompok dilanjutkan menggunakan uji *One Way ANOVA*.

Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan nilai p sebesar 0,076 (p>0,05), yang mengindikasikan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kadar GPx serum darah antar kelompok penelitian. Oleh karena itu, analisis tidak dilanjutkan dengan uji post hoc.

5.2 Pembahasan

Diabetes melitus merupakan kondisi metabolik sistemik yang memicu perubahan mendasar pada regulasi molekuler jaringan perifer. Hiperglikemia kronis menyebabkan peningkatan pembentukan *reactive oxygen species*, perubahan fungsi sel imun, serta gangguan ekspresi enzim yang berperan dalam degradasi dan pembentukan matriks ekstraseluler. Ketika jaringan kulit mengalami cedera, kondisi molekuler yang telah terganggu tersebut membentuk lingkungan mikro yang tidak responsif terhadap kebutuhan biologis perbaikan jaringan. Akibatnya, proses perbaikan jaringan tidak berlangsung adaptif dan berpotensi berkembang menjadi luka kronis. Dalam konteks tersebut, penelitian ini menganalisis *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) sebagai indikator dinamika degradasi kolagen serta *Glutathione*

Peroxidase (GPx) sebagai penanda kapasitas pertahanan antioksidan sistemik untuk memahami bagaimana ekstrak *Curcuma longa* memengaruhi kualitas respon biologis luka diabetes.[36,95]

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 dan mencapai puncaknya pada hari kelima, kemudian menurun setelah hari ketujuh, sementara fase proliferasi dimulai pada hari ketiga dan mencapai puncaknya pada hari kelima dan ketujuh.[96] Selain itu, penelitian lain juga menunjukkan bahwa pemberian gel pada luka, perbaikan penyembuhan yang signifikan terjadi pada hari keenam pada berbagai model luka, termasuk luka eksisi, dengan peningkatan penyembuhan yang lebih baik dibandingkan kontrol negatif. Dengan mempertimbangkan hasil dari kedua penelitian tersebut, pengambilan sampel pada hari ketujuh diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih jelas tentang dampak perlakuan terhadap proses transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi serta memperlihatkan perubahan dalam penyembuhan luka pada model diabetes.[97]

MMP-9 merupakan enzim proteolitik yang berperan dalam degradasi kolagen dan komponen matriks ekstraseluler, terutama kolagen tipe IV. Pada kondisi fisiologis, aktivitas MMP-9 diperlukan pada fase awal cedera jaringan untuk membersihkan matriks yang rusak dan memfasilitasi migrasi sel. Namun, pada luka diabetes, regulasi MMP-9 sering kali terganggu sehingga aktivitas

degradasi kolagen berlangsung tidak terkontrol dan menghambat stabilisasi jaringan granulasi. Oleh karena itu, MMP-9 dipandang bukan hanya sebagai penanda inflamasi, tetapi sebagai refleksi kualitas proses remodeling jaringan.[98,99]

Temuan bahwa kadar MMP-9 pada kelompok sehat (K1) relatif mendekati kelompok kontrol negatif diabetes dengan luka eksisi (K2) merupakan poin penting yang perlu ditafsirkan secara kritis. Kondisi ini tidak menunjukkan bahwa proses biologis pada kedua kelompok identik, melainkan mencerminkan keterbatasan interpretasi satu titik waktu pengukuran**.** Pengambilan jaringan pada hari ke-7 pasca cedera merepresentasikan fase transisi antara inflamasi akhir dan awal proliferasi. Pada fase ini, ekspresi MMP-9 secara fisiologis memang mulai menurun pada luka akut yang terkoordinasi, seperti pada K1. [100,101]

Selain faktor waktu pengambilan jaringan, kemiripan kadar MMP-9 antara kelompok normal (K1) dan kelompok kontrol negatif diabetes dengan luka eksisi (K2) dapat dijelaskan oleh peran mekanisme kompensasi endogen tubuh. Sistem antioksidan endogen, seperti superoksida dismutase, katalase, dan glutathione, berperan dalam menekan stres oksidatif yang diketahui berkontribusi terhadap aktivasi MMP-9. Penekanan stres oksidatif ini berkaitan dengan peningkatan atau pemeliharaan ekspresi *tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP), khususnya TIMP-1, yang berfungsi menghambat aktivitas proteolitik MMP-9. Keseimbangan antara MMP dan TIMP merupakan faktor penting dalam regulasi remodeling matriks ekstraseluler

selama proses penyembuhan luka, sehingga aktivitas antioksidan endogen yang masih adekuat pada kelompok kontrol negatif berperan dalam menjaga kadar MMP-9 tetap berada dalam rentang fisiologis dan tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok normal.[102]

Penurunan MMP-9 pada K2 yang terukur tidak mencerminkan resolusi inflamasi yang efektif, melainkan mencerminkan disfungsi makrofag dan kegagalan regulasi respon inflamasi akibat hiperglikemia. Dengan demikian, kemiripan nilai MMP-9 antara K1 dan K2 tidak menandakan kesetaraan kualitas penyembuhan, tetapi menunjukkan bahwa ekspresi MMP-9 pada luka diabetes tidak selalu meningkat secara linier dan sangat bergantung pada fase luka serta kemampuan sel imun dalam merespons kerusakan jaringan. [101,103] Fenomena tersebut menunjukkan bahwa dinamika MMP-9 pada luka diabetes sangat dipengaruhi oleh waktu observasi dan status inflamasi lokal, sehingga peningkatan MMP-9 tidak selalu terdeteksi pada seluruh fase penyembuhan luka. [17,99]

Pada kelompok kontrol positif yang mendapat *Povidone Iodine* (K3), kadar MMP-9 paling tinggi ditemukan. Hal ini disebabkan oleh efek sitotoksik dari *Povidone Iodine* yang dapat merusak sel-sel normal di area luka. Meskipun *Povidone Iodine* efektif menekan kolonisasi mikroba, ia tidak memodulasi jalur sinyal seluler yang mengatur degradasi matriks ekstraseluler. Akibatnya, meskipun terjadi peningkatan ekspresi MMP-9, proses remodeling jaringan tetap berlangsung tanpa regulasi yang memadai. *Povidone Iodine* tidak memengaruhi aktivitas jalur NF-κB, yang biasanya mengontrol ekspresi MMP-

9. Oleh karena itu, MMP-9 tetap terproduksi dalam jumlah tinggi tanpa adanya pengendalian yang cukup, memperburuk disfungsi penyembuhan luka. [5,104]

Perbedaan kadar MMP-9 yang teridentifikasi pada kelompok perlakuan ekstrak *Curcuma longa* menunjukkan terjadinya modulasi remodeling matriks, bukan penghambatan total aktivitas enzim. Secara molekuler, kurkumin diketahui menghambat aktivasi jalur NF-κB dan MAPK, yang merupakan regulator utama transkripsi gen MMP-9. Modulasi jalur ini menurunkan aktivitas degradasi kolagen yang berlebihan sekaligus mempertahankan degradasi matriks yang diperlukan untuk remodeling fisiologis.[15,17] Mekanisme tersebut konsisten dengan temuan penelitian lain pada hidrogel berbasis kurkumin dan penelitian pada model resolusi fibrosis. Dengan demikian, perubahan MMP-9 dalam penelitian ini mencerminkan perbaikan kualitas regulasi remodeling jaringan pada luka diabetes, bukan sekadar percepatan atau perlambatan penyembuhan luka secara kuantitatif.[21,22]

Di samping gangguan pada regulasi remodeling matriks ekstraseluler, luka diabetes juga ditandai oleh stres oksidatif sistemik yang berat. Hiperglikemia kronis meningkatkan pembentukan ROS melalui aktivasi jalur poliol, protein kinase C, serta pembentukan *advanced glycation end products*. Akumulasi ROS yang berlebihan merusak lipid membran, protein, dan DNA, serta mengganggu fungsi sel yang terlibat dalam penyembuhan luka. [105,106]

GPx merupakan enzim antioksidan utama yang berfungsi menetralisir hidrogen peroksida dan lipid peroksida menggunakan glutathione tereduksi sebagai kofaktor. Rendahnya kadar GPx pada kelompok kontrol negatif (K2)

mencerminkan kondisi stres oksidatif yang tidak terkompensasi. Pada kondisi ini, produksi ROS berlangsung terus-menerus sehingga GPx digunakan secara berlebihan dan kapasitas antioksidan sistemik menurun. Penurunan tersebut berkontribusi terhadap disfungsi fibroblas, hambatan angiogenesis, dan gangguan deposisi kolagen, yang pada akhirnya memperlambat perbaikan jaringan.[105,106] Mekanisme ini sesuai dengan temuan penelitian lain yang menunjukkan penurunan aktivitas GPx pada tikus diabetes akibat stres oksidatif kronis.[20] Sebaliknya, pada kelompok sehat (K1), keseimbangan antara produksi ROS dan sistem antioksidan tetap terjaga. Kondisi redoks yang stabil memungkinkan GPx menjalankan fungsi protektif secara optimal dan mendukung respon inflamasi yang terkontrol serta transisi fase penyembuhan luka yang fisiologis.[4]

Pada kelompok kontrol positif yang mendapatkan *Povidone Iodine* (K3), kadar GPx menunjukkan penurunan meskipun MMP-9 tetap tinggi. *Povidone Iodine* memiliki sifat sitotoksik yang dapat merusak sel-sel sehat di sekitar luka, meskipun efektif menekan mikroba. Kerusakan sel akibat *Povidone Iodine* ini menyebabkan peningkatan ROS, yang mempengaruhi sistem antioksidan tubuh, termasuk enzim GPx. Pada kondisi ini, GPx digunakan secara berlebihan untuk menetralisir ROS, namun kapasitas antioksidan tubuh menjadi menurun. Penurunan kapasitas GPx di kelompok K3 memperburuk ketidakseimbangan redoks, menyebabkan gangguan pada proses penyembuhan luka, disfungsi fibroblas, serta menghambat angiogenesis dan deposisi kolagen. Meskipun MMP-9 tetap tinggi, kerusakan oksidatif ini menghambat proses

remodeling jaringan yang efektif, memperlambat regenerasi jaringan dan perbaikan luka pada K3.[104]

Pemberian ekstrak *Curcuma longa* berhubungan dengan perbaikan status GPx melalui mekanisme molekuler yang telah teridentifikasi. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K2), analisis statistik menunjukkan bahwa kadar GPx pada kelompok K4, K5, dan K6 tidak berbeda secara bermakna (p>0,05), yang menandakan bahwa pemberian curcumin belum menghasilkan peningkatan GPx yang signifikan secara statistik. Kurkumin berperan sebagai penangkap radikal bebas secara langsung dan sebagai aktivator jalur Nrf2–ARE, yang meningkatkan transkripsi gen antioksidan termasuk GPx. Namun demikian, secara deskriptif rerata kadar GPx pada seluruh kelompok perlakuan, khususnya pada K5 dan K6, tampak lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif, sehingga menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan kapasitas antioksidan setelah pemberian ekstrak *Curcuma longa*. Aktivasi jalur ini meningkatkan kapasitas sel dalam menghadapi stres oksidatif dan memperbaiki lingkungan mikro jaringan luka. Pada kelompok perlakuan oral, efek ini terutama bersifat sistemik, sedangkan pada kelompok topikal, penurunan stres oksidatif lokal berkontribusi terhadap perbaikan keseimbangan redoks secara keseluruhan.[107,108] Kombinasi pemberian ekstrak kunyit secara oral dan topikal pada K6 menciptakan lingkungan oksidatif yang lebih stabil dibandingkan perlakuan tunggal. Kondisi ini sejalan dengan temuan sebelumnya yang menunjukkan bahwa kurkumin berperan dalam meningkatkan aktivitas glutathione peroksidase

(GPx) serta mendukung proses penyembuhan luka melalui pengendalian stres oksidatif.[18,23]

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, waktu observasi yang terbatas hingga hari ke-7 pasca pembuatan luka menyebabkan fase proliferasi lanjut dan fase remodeling jaringan belum dapat dievaluasi secara optimal. Waktu yang singkat ini mungkin belum cukup untuk mengamati perubahan yang lebih signifikan pada fase-fase penyembuhan luka yang lebih lanjut, termasuk pembentukan jaringan baru dan perbaikan struktural yang lebih dalam. Oleh karena itu, diperlukan penelitian dengan waktu observasi yang lebih panjang untuk mendapatkan gambaran yang lebih menyeluruh mengenai proses penyembuhan luka. Kedua, penelitian ini belum dilengkapi dengan analisis histopatologi dan imunohistokimia, sehingga perubahan struktural jaringan, deposisi kolagen, angiogenesis, serta distribusi ekspresi MMP-9 secara lokal belum dapat dikonfirmasi secara morfologis. Ke depannya, penggunaan teknik-teknik tersebut dapat memberikan pemahaman yang lebih jelas mengenai mekanisme penyembuhan luka pada level seluler dan jaringan, serta memberikan konfirmasi lebih lanjut mengenai efek *Curcuma longa* terhadap proses ini.

Ketiga, biomarker yang dianalisis masih terbatas, sehingga keterkaitan antara jalur inflamasi, stres oksidatif, dan remodeling matriks ekstraseluler belum tergambarkan secara menyeluruh. Penelitian selanjutnya sebaiknya memperluas analisis biomarker untuk mencakup lebih banyak aspek, seperti mediator inflamasi lainnya, faktor pertumbuhan, atau marker spesifik yang

dapat memberikan gambaran lebih komprehensif mengenai pengaruh *Curcuma longa* pada penyembuhan luka. Selain itu, penelitian ini belum mengeksplorasi variasi dosis dan rute pemberian ekstrak *Curcuma longa*, yang dapat mempengaruhi efektivitas biologisnya. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini mungkin belum optimal, dan variasi dosis atau kombinasi rute pemberian (oral dan topikal) yang lebih luas perlu dieksplorasi lebih lanjut untuk menemukan dosis yang paling efektif dalam mendukung proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, penelitian lanjutan yang mencakup variasi dosis dan rute pemberian ekstrak *Curcuma longa* sangat disarankan untuk memperoleh hasil yang lebih optimal dan memahami efek dosis yang paling efektif dalam mendukung regenerasi jaringan.

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak *Curcuma longa* berhubungan dengan perbaikan kualitas lingkungan biologis luka diabetes melalui regulasi remodeling matriks ekstraseluler dan pengendalian stres oksidatif. MMP-9 mencerminkan keseimbangan degradasi kolagen yang lebih terkontrol, sedangkan GPx menggambarkan kapasitas pertahanan antioksidan sistemik. Interaksi kedua mekanisme tersebut berkontribusi dalam menciptakan kondisi jaringan yang lebih mendukung proses perbaikan luka pada diabetes.[14,21,107,109]

BAB VI

SARAN DAN KESIMPULAN

6.1 Kesimpulan

1. Pemberian Ekstrak *Curcuma longa*: Pemberian ekstrak *Curcuma longa* secara oral, topikal, maupun kombinasi berpengaruh terhadap kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) jaringan luka, namun tidak memberikan pengaruh bermakna terhadap kadar Glutathione Peroxidase (GPx) dalam serum darah tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi.
2. Rerata Kadar MMP-9 dan GPx pada Tikus Sehat: Rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar sehat masing-masing sebesar 3,19 ± 0,41 pg/mL dan 666,23 ± 77,10 pg/mL, yang mencerminkan kondisi fisiologis basal jaringan dan sistem antioksidan tanpa pengaruh hiperglikemia maupun luka eksisi.
3. Rerata Kadar MMP-9 dan GPx pada Kelompok Kontrol Negatif (Basis Gel): Rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan basis hidrogel tanpa ekstrak masing-masing sebesar 3,08 ± 0,27 pg/mL dan 476,22 ± 111,03 pg/mL.
4. Rerata Kadar MMP-9 dan GPx pada Kelompok Kontrol Positif (Povidone Iodine): Rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan povidone iodine masing-masing sebesar 3,21 ± 0,08 pg/mL dan 543,68 ± 128,93 pg/mL.

5. Rerata Kadar MMP-9 dan GPx pada Perlakuan Oral (Ekstrak *Curcuma longa*): Rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan ekstrak *Curcuma longa* secara oral masing-masing sebesar 2,98 ± 0,03 pg/mL dan 493,89 ± 77,05 pg/mL.
6. Rerata Kadar MMP-9 dan GPx pada Perlakuan Topikal (Ekstrak *Curcuma longa* 10%): Rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan hidrogel ekstrak *Curcuma longa* 10% secara topikal masing-masing sebesar 2,97 ± 0,05 pg/mL dan 586,21 ± 121,56 pg/mL.
7. Rerata Kadar MMP-9 dan GPx pada Perlakuan Kombinasi Oral dan Topikal: Rerata kadar MMP-9 dan GPx pada tikus galur Wistar model diabetes dengan luka eksisi yang diberikan kombinasi ekstrak *Curcuma longa* secara oral dan topikal masing-masing sebesar 3,05 ± 0,05 pg/mL dan 604,86 ± 104,94 pg/mL.
8. Perbandingan Antar Kelompok: Perbandingan rerata kadar MMP-9 dan GPx antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada kadar MMP-9 jaringan luka antar kelompok penelitian, sedangkan rerata kadar GPx serum darah tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar kelompok.

6.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk memperpanjang durasi observasi agar fase proliferasi lanjut dan remodeling jaringan dapat dievaluasi secara lebih komprehensif, mengingat waktu observasi dalam penelitian ini terbatas hingga hari ke-7 pasca pembuatan luka.
2. Penelitian lanjutan disarankan untuk melengkapi analisis histopatologi dan imunohistokimia jaringan luka untuk mengonfirmasi perubahan struktural jaringan, deposisi kolagen, angiogenesis, serta distribusi ekspresi MMP-9 secara lokal.
3. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menganalisis biomarker tambahan yang terkait dengan inflamasi, stres oksidatif, dan remodeling matriks ekstraseluler, untuk menggambarkan keterkaitan antar jalur molekuler yang terlibat dalam penyembuhan luka.
4. Penelitian berikutnya disarankan untuk mengeksplorasi variasi dosis dan rute pemberian ekstrak *Curcuma longa* guna menentukan dosis optimal yang memberikan efek biologis paling efektif, mengingat dosis dan rute pemberian dalam penelitian ini belum dieksplorasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025 [Internet]. 11th ed. International Diabetes Federation; 2025. Available from: https://diabetesatlas.org
2. Egan AM, Dinneen SF. What is diabetes? Medicine. 2019 Jan;47(1):1–4.
3. Dai J, Shen J, Chai Y, Chen H. IL-1 β Impaired Diabetic Wound Healing by Regulating MMP-2 and MMP-9 through the p38 Pathway. Mediators Inflamm. 2021;2021.
4. Ukaegbu K, Allen E, Svoboda KKH. Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Wound Healing: Mechanisms and Therapeutic Potential. Vol. 22, International Wound Journal. John Wiley and Sons Inc; 2025.
5. 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
6. Adeliana, Usman AN, Ahmad M, Arifuddin S, Yulianty R, Prihantono. Effectiveness of turmeric (*Curcuma longa* Linn) Gel Extract (GE) on wound healing: Pre-clinical test. Gac Sanit. 2021 Jan 1;35:S196–8.
7. 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).
8. 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.
9. Andrews KL, Houdek MT, Kiemele LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: From the basics to regenerative medicine. Vol. 39, Prosthetics and Orthotics International. SAGE Publications Ltd; 2015. p. 29–39.
10. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers. JAMA. 2023 Jul 3;330(1):62.
11. Ozay Y, Guzel S, Erdogdu IH, Yildirim Z, Pehlivanoglu B, Turk BA, et al. Evaluation of the wound healing properties of luteolin ointments on excision and incision wound models in diabetic and non-diabetic rats. Records of Natural Products. 2018;12(4):350–66.
12. 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

13. 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.

14. 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.

15. Lan B, Zhang L, Yang L, Wu J, Li N, Pan C, et al. Sustained delivery of MMP-9 siRNA via thermosensitive hydrogel accelerates diabetic wound healing. J Nanobiotechnology. 2021 Dec 1;19(1).

16. Castleberry SA, Almquist BD, Li W, Reis T, Chow J, Mayner S, et al. Self-Assembled Wound Dressings Silence MMP-9 and Improve Diabetic Wound Healing in Vivo. Advanced Materials. 2016 Mar 2;28(9):1809–17.

17. 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.

18. Zhao Y, Dai C, Wang Z, Chen W, Liu J, Zhuo R, et al. A novel curcumin-loaded composite dressing facilitates wound healing due to its natural antioxidant effect. Drug Des Devel Ther. 2019;13:3269–80.

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. Emami AM, Matin Homaee H, Azarbayjani MA. Effects of High Intensity Interval Training and Curcumin Supplement on Glutathione Peroxidase (GPX) Activity and Malondialdehyde (MDA) Concentration of the Liver in STZ Induced Diabetic Rats. Iranian Journal of Diabetes and Obesity. 2016;8(3).

21. Liu J, Chen Z, Wang J, Li R, Li T, Chang M, et al. Encapsulation of Curcumin Nanoparticles with MMP9-Responsive and Thermos-Sensitive Hydrogel Improves Diabetic Wound Healing. ACS Appl Mater Interfaces. 2018 May 16;10(19):16315–26.

22. Supriono, Pratomo B, Kriestian M. Effects of Curcumin Against Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2) Serum Level on Rat Model of Liver Fibrosis Resolution Process. The Indonesian

Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. 2018;(2):62–341.

23. Rouhollahi E, Moghadamtousi SZ, Hajiaghaalipour F, Zahedifard M, Tayeby F, Awang K, et al. Curcuma purpurascens BI. rhizome accelerates rat excisional wound healing: Involvement of Hsp70/Bax proteins, antioxidant defense, and angiogenesis activity. Drug Des Devel Ther. 2015 Oct 27;9:5805–13.

24. Grünwald B, Vandooren J, Locatelli E, Fiten P, Opdenakker G, Proost P, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as an activator of nanosystems for targeted drug delivery in pancreatic cancer. Journal of Controlled Release. 2016 Oct;239:39–48.

25. Hariono M, Yuliani SH, Istyastono EP, Riswanto FDO, Adhipandito CF. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in wound healing of diabetic foot ulcer: Molecular target and structure-based drug design. Vol. 22, Wound Medicine. Elsevier GmbH; 2018. p. 1–13.

26. Napoli S, Scuderi C, Gattuso G, Di Bella V, Candido S, Basile MS, et al. Functional Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Melanoma. Cells [Internet]. 2020; Available from: www.mdpi.com/journal/cells

27. Hingorani D V., Lippert CN, Crisp JL, Savariar EN, Hasselmann JPC, Kuo C, et al. Impact of MMP-2 and MMP-9 enzyme activity on wound healing, tumor growth and RACPP cleavage. PLoS One. 2018 Sep 1;13(9).

28. Caverzan A, Casassola A, Brammer AP. Reactive oxygen species and antioxidant enzymes. In: Abiotic and Biotic Stress in Plants—Recent Advances and Future Perspectives Involved in Plant Tolerance to Stress. Croatia: Intech; p. 463–80.

29. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. Vol. 97, European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson SAS; 2015. p. 55–74.

30. Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. The role of antioxidants on wound healing: A review of the current evidence. J Clin Med. 2021 Aug 2;10(16).

31. Pei J, Pan X, Wei G, Hua Y. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. Vol. 14, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media SA; 2023.

32. Kurahashi T, Fujii J. Roles of antioxidative enzymes in wound healing. Vol. 3, Journal of Developmental Biology. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2015. p. 57–70.

33. Sarıkaya E, Doğan S. Glutathione Peroxidase in Health and Diseases. In: Glutathione System and Oxidative Stress in Health and Disease. IntechOpen; 2020.

34. Averill-Bates DA. The antioxidant glutathione. In 2023. p. 109–41.

35. Kumar R, Saha P, Sahana S, Dubey A. A Review on Diabetes Mellitus: Type 1 & Type 2. World J Pharm Pharm Sci [Internet]. 2020;9(10). Available from: www.wjpps.com

36. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, others. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Updated 2021 Sep 27. Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, others, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2021.

37. Tjandrawinata RR, Medica D. Patogenesis diabetes tipe 2: resistensi defisiensi insulin. Dexa Laboratories of Biomolecular Sciences (DLBS). 2016;1(1):1–5.

38. Salazar JJ, Ennis WJ, Koh TJ. Diabetes medications: Impact on inflammation and wound healing. J Diabetes Complications. 2016 May;30(4):746–52.

39. Rezvanian M, Ng SF, Alavi T, Ahmad W. In-vivo evaluation of Alginate-Pectin hydrogel film loaded with Simvastatin for diabetic wound healing in Streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Biol Macromol. 2021 Feb 28;171:308–19.

40. Enis Munjiati H, Sulistiyowati R, Kurniawan. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal Terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (Rattus norvegicus). 2021;9(1):2338–1159.

41. Sari Mutia M, Suhartomi. Model Hewan Coba Diabates. 1st ed. Chiuman L, Siregar N, Annastasya A, editors. Medan: Unpri Press; 2022.

42. Fatimah N, Mustika A, Sudjarwo SA. Mechanism of streptozotocin to induce cardiac fibrosis through TNFa and Bcl2 pathways in in silico and in vivo study. Open Vet J. 2024;14(9):2287–93.

43. 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.

44. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in chronic wounds. Vol. 17, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2016.

45. Leaper D, Assadian O, Edmiston CE. Approach to chronic wound infections. Vol. 173, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 351–8.

46. 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.

47. 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.

48. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts. Vol. 58, European Surgical Research. S. Karger AG; 2017. p. 81–94.

49. Tan MLL, Chin JS, Madden L, Becker DL. Challenges faced in developing an ideal chronic wound model. Vol. 18, Expert Opinion on Drug Discovery. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 99–114.

50. 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.

51. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds Chronic wound care and management. Vol. 74, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2016. p. 607–25.

52. Liarte S, Bernabé-García Á, Nicolás FJ. Role of TGF-β in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective. Vol. 9, Cells. NLM (Medline); 2020.

53. Zhang JF, Bai KW, Su WP, Wang AA, Zhang LL, Huang KH, et al. Curcumin attenuates heat-stress-induced oxidant damage by simultaneous activation of GSH-related antioxidant enzymes and Nrf2-mediated phase II detoxifying enzyme systems in broiler chickens. Poult Sci. 2018 Apr;97(4):1209–19.

54. Schmitt B, Vicenzi M, Garrel C, Denis FM. Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study. Redox Biol. 2015 Dec 1;6:198–205.

55. 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.

56. 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.

57. Chen C, Long L, Zhang F, Chen Q, Chen C, Yu X, et al. Antifungal activity, main active components and mechanism of *Curcuma longa* extract against Fusarium graminearum. PLoS One. 2018 Mar 1;13(3).

58. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Swelum AA, Arif M, Abo Ghanima MM, Shukry M, et al. Curcumin, the active substance of turmeric: its effects on health

and ways to improve its bioavailability. Vol. 101, Journal of the Science of Food and Agriculture. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 5747–62.

59. Prasath D, Kandiannan K, Leela NK, Aarthi S, Sasikumar B, Nirmal Babu K. 3 Turmeric: Botany and Production Practices. 2019.

60. Moh. Fauzan Azima, Sofiyatur Rahmah, Firman Ali Rahman. Analisis Karakteristik Morfologi Famili Zingiberaceae di Desa Segara Katon, Kecamatan Gangga Kabupaten Lombok Utara. Bioindikator: Jurnal Biologi dan Pendidikan Biologi [Internet]. 2024 Jun 30;1(1):12–9. Available from: https://bioindikator.tajuk.or.id/index.php/bioindikator/article/view/6

61. 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.

62. Nugraha MIA, Harfiani E, Pramesyanti A. Systematic Review : Potensi Kurkumin Dalam Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn) Sebagai Anti-Inflamasi Pada Gastritis Akibat Infeksi Helicobacter Pylori. Seminar Nasional Riset Kedokteran. 2022;2022.

63. Hay E, Lucariello A, Contieri M, Esposito T, De Luca A, Guerra G, et al. Therapeutic effects of turmeric in several diseases: An overview. Vol. 310, Chemico-Biological Interactions. Elsevier Ireland Ltd; 2019.

64. 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. ~ 1354 ~ International Journal of Chemical Studies. 2018;6(4):1354–7.

65. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. Vol. 11, Biomolecules. MDPI AG; 2021.

66. 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.

67. 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.

68. Susanto Y, Solehah FA, Fadya A, Khaerati K. Potensi Kombinasi Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Kapur Sirih Sebagai Anti Inflamasi dan Penyembuh Luka Sayat. JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research. 2023 Apr 10;8(1):32.

69. Khoirotuzzahra A, Kendal S, Fajaryanti N, Mediastini E, Pitarisa AP. Perbandingan Konsentrasi HPMC Terhadap Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak

Etanol Daun Sirsak (Annona muricata L.). Journal of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Science. 2023;1(1April2023).

70. 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;

71. Takzaree N, Hadjiakhondi A, Hassanzadeh G, Reza Rouini M, Majidi Zolbin M. Transforming Growth Factor-ß (TGF-ß) Activation in Cutaneous Wounds after Topical Application of Aloe Vera Gel. J Physiol Pharmacol [Internet]. 2016; Available from: www.nrcresearchpress.com

72. Yasin SNN, Said Z, Halib N, Rahman ZA, Mokhzani NI. Polymer-Based Hydrogel Loaded with Honey in Drug Delivery System for Wound Healing Applications. Vol. 15, Polymers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

73. 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.

74. Vanda Pertiwi D, Ikhsanudin A, Kurnia Ningsih A, Sugihartini N. Formulasi dan Karakterisasi Sediaan Hidrogel Minyak Cengkeh (Syzygium aromaticum) Berbasis Kitosan. Media Farmasi. 2017;

75. Telorack M, Meyer M, Ingold I, Conrad M, Bloch W, Werner S. A Glutathione-Nrf2-Thioredoxin Cross-Talk Ensures Keratinocyte Survival and Efficient Wound Repair. PLoS Genet. 2016;12(1).

76. Khandaker M, Alkadhem N, Progri H, Nikfarjam S, Jeon J, Kotturi H, et al. Glutathione Immobilized Polycaprolactone Nanofiber Mesh as a Dermal Drug Delivery Mechanism for Wound Healing in a Diabetic Patient. Processes. 2022 Mar 1;10(3).

77. 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.

78. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.

79. Qin Z, Xia W, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. YAP/TAZ regulates TGF-β/Smad3 signaling by induction of Smad7 via AP-1 in human skin dermal fibroblasts. Cell Commun Signal. 2018 Apr 25;16(1):18.

80. Nair A, Amalraj A, Jacob J, Kunnumakkara AB, Gopi S. Non-curcuminoids from turmeric and their potential in cancer therapy and anticancer drug delivery formulations. Vol. 9, Biomolecules. MDPI AG; 2019.

81. Shah AA, Kamal MA, Akhtar S. Tumor Angiogenesis and VEGFR-2: Mechanism, Pathways and Current Biological Therapeutic Interventions. Curr Drug Metab. 2021 Mar 22;22(1):50–9.

82. 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.

83. Windi Dayanti E, Arimbi, Nurwartanti Yunita M, Plumeriastuti H, Elziyad Purnama MT, Ayu Wibawati P. Efektivitas Kitosan Dari Limbah KulitUdang Terhadap Angiogenesis dalamPenyembuhan Luka Eksisi pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan. 2021;32(2).

84. Kopecki Z, Ogunniyi AD, Trott D, Cowin A. Fighting chronic wound infection-one model at a time. Wound Practice and Research. 2017;25.

85. Jayadi T, Krismi A. The Differences of Wound Healing Indicators in Non Diabetic and Diabetic Wistar Rat in Topical Application of Curcumin. Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana. 2015;

86. Silva-Santana G, Aguiar-Alves F, Silva LE, Barreto ML, Silva JFR, Gonçalves A, et al. Compared Anatomy and Histology between Mus musculus Mice (Swiss) and Rattus norvegicus Rats (Wistar). Preprints (Basel) [Internet]. 2019 Jul 27; Available from: http://www.preprints.org/manuscript/201907.0306/v1

87. Niczyporuk M. Rat skin as an experimental model in medicine. Progress in Health Sciences. 2018 Dec 31;8(2):223–8.

88. 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.

89. Daulay AS, Nadia S. Eksplorasi Ekstrak Kurkuminoid Rimpang Kunyit dengan Perbandingan Metode Maserasi dan Pelarut Berdasarkan Aktivitas Antioksidan. 2019;

90. Purba A. Identifikasi Kadar Fenol dan Flavonoid Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.). Herbal Medicine Journal. 2019;2(1).

91. 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.

92. 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.

93. 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

94. Bagus I, Suyasa O, Made N, Apriliapatni D, Ayu I, Sawitri C. Efektivitas Hidrogel dengan Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirih (Piper Betle) dan Legundi (Vitex trifolia) sebagai Alternatif Tatalaksana Luka pada Tikus Putih. Prosiding Asosiasi Institusi Pendidikan Tinggi Teknologi Laboratorium Medik Indonesia. 2024;3.

95. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. Avicenna J Med. 2020 Oct;10(04):174–88.

96. 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.

97. 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.

98. Jones JI, Nguyen TT, Peng Z, Chang M. Targeting MMP-9 in Diabetic Foot Ulcers. Pharmaceuticals. 2019 May 22;12(2):79.

99. Hingorani D V., Lippert CN, Crisp JL, Savariar EN, Hasselmann JPC, Kuo C, et al. Impact of MMP-2 and MMP-9 enzyme activity on wound healing, tumor growth and RACPP cleavage. PLoS One. 2018 Sep 24;13(9):e0198464.

100. Yasmeen W, Srinivas M, Chandra AS, Ikramuddin M. Predictive role of MMP-2 and MMP-9 in wound healing outcomes among critically ill patients: An observational study. Formosan Journal of Surgery. 2025;

101. Chen J, Qin S, Liu S, Zhong K, Jing Y, Wu X, et al. Targeting matrix metalloproteases in diabetic wound healing. Vol. 14, Frontiers in Immunology. Frontiers Media SA; 2023.

102. Murlistyarini S, Amalia Dani A. Peran Matriks Metaloproteinase (MMP) pada Proses Photoaging. Journal of Dermatology, Venereology and Aesthetic. 2023;

103. 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.

104. 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.

105. Deng L, Du C, Song P, Chen T, Rui S, Armstrong DG, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Wound Healing. Vol. 2021, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi Limited; 2021.

106. Wang R, Li B, Dong M, Zhu H, Jin P, Zou Y. Targeting oxidative damage in diabetic foot ulcers: integrative strategies involving antioxidant drugs and nanotechnologies. Burns Trauma. 2025;13.

107. Wu J, Deng L, Yin L, Mao Z, Gao X. Curcumin promotes skin wound healing by activating Nrf2 signaling pathways and inducing apoptosis in mice. Turk J Med Sci. 2023;53(5):1127–35.

108. Liao D, Shangguan D, Wu Y, Chen Y, Liu N, Tang J, et al. Curcumin protects against doxorubicin induced oxidative stress by regulating the Keap1-Nrf2-ARE and autophagy signaling pathways. Psychopharmacology (Berl). 2023 May 1;240(5):1179–90.

109. Nasr El-Din A, Ata KAESA, Abdel-Gawad AR, Fahmy NF. Impact of High Serum Levels of MMP-7, MMP-9, TGF-β and PDGF Macrophage Activation Markers on Severity of COVID-19 in Obese-Diabetic Patients. Infect Drug Resist. 2021 Sep;Volume 14:4015–25.