APLIKASI FORMULASI *AZADIRACHTA INDICA* DAN *HYPERICUM PERFORATUM* TERHADAP PROSES PENYEMBUHAN ULKUS DIABETIKUM

Dedianto Hidajat[1], Nadia Puspa Dewi[1], I Wayan Hendrawan[1],*
I Gusti Agung Ayu Ratna Medikawati[1], Yunita Hapsari[1], Dinie Ramdhani Kusuma[1]

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Mataram/RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

ABSTRAK

*Formulasi*Azadirachta indica *(neem) dan* Hypericum perforatum *telah digunakan sejak berabad-abad lalu dalam pengobatan tradisional. Minyak neem mengandung diterpenoid dan triterpenoid, sedangkan ekstrak minyak bunga* Hypericum perforatum *cukup populer untuk pengobatan ekskoriasi, luka, dan memar. Kedua ekstrak tanaman ini menunjukkan efek bakteriostatik, antifungi, imunomodulator, dan antiinflamasi, serta aman digunakan untuk perawatan luka bagian luar. Beberapa penelitian telah menunjukkan efikasi pemberian formulasi ini pada ulkus diabetikum.Seorang perempuan, 41 tahun, timbul luka pada kaki kanan yang tidak kunjung sembuh sejak 2 bulan. Pada pemeriksaan dermatologis tampak ulkus dengan bentuk tidak beraturan, soliter, berukuran 7,5x3,4x0,3 cm pada regio pedis dekstra bagian lateral. Kulit sekitar ulkus tampak tenang, tepi ulkus meninggi, dinding landai. Dasar ulkus terdiri atas jaringan granulasi dan bersih, tidak tampak pus. Pada palpasi tidak terasa nyeri. Ulkus tidak berbau. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hiperglikemia dan hiperkolesterolemia. Pemeriksaan USG Doppler menunjukkan kesan* deep vein thrombosis *pada kruris dekstra.Pemberian formulasi* Azadirachta indica *dan* Hypericum perforatum *untuk terapi topikal pada ulkus memberikan perbaikan lesi.Setelah terapi selama 49 hari, luka ulkus diabetikum menutup sempurna.*

Kata kunci: *ulkus diabetikum,*Azadirachta indica, Hypericum perforatum

THE APPLICATION OF AZADIRACHTA INDICA AND HYPERICUM PERFORATUM FORMULATION ON THE HEALING PROCESS OF DIABETIC FOOT ULCER

ABSTRACT

Azadirachta indica (neem) and Hypericum perforatum formulation have been used for centuries in traditional medicine. Neem oil contains diterpenoid and triterpenoid, while Hypericum perforatum flower oil extract is quite popular as a treatment for excoriations, wounds, and bruises. Both of these plant extracts have bacteriostatic, antifungal, immunomodulatory, and antiinflammatory effects, and also safe to use as an external treatment for wounds. Several studies have shown the benefit of this formulation for diabetic foot ulcer. A 41-year-old woman had a wound on her right leg that had not been healed for the past two months. Dermatological examination showed an ulcer with an irregular border, measuring 7.5x3.4x0.3 on the lateral region of the right foot. The ulcer's edge was elevated, while the wall was gently sloping. The surrounding skin was unaffected. The base of the ulcer consisted of granulation tissue and was clean, without any pus formation. The ulcer was painless and odorless. Laboratory tests showed hyperglycemia and hypercholesterolemia. Doppler ultrasound examination showed deep vein thrombosis in the right leg.A topical formulation containing Azadirachta indica and Hypericum perforatum was given. After 49 days of therapy, diabetic ulcer wounds had healed completely..

Key word: *diabetic ulcer, Azadirachta indica, Hypericum perforatum*

***Korespondensi:**

Jl. Majapahit no. 62, Mataram
Email: dedianto@unram.ac.id

PENDAHULUAN

Formulasi *Azadirachta indica (A.indica)* atau neem dan *Hypericum perforatum (H.perforatum)* telah digunakan sejak berabad-abad lalu dalam pengobatan tradisional.[1,2] Minyak neem mengandung diterpenoid dan triterpenoid, yang menunjukkan efek bakteriostatik, antifungi, imunomodulator, dan antiinflamasi. Minyak neem juga aman digunakan pada perawatan luka bagian luar. Ekstrak minyak bunga *Hypericum perforatum* cukup populer sebagai obat untuk ekskoriasi, luka, dan memar. Produk ini menunjukkan sifat antiinfeksi, membantu penyembuhan luka, dan antiinflamasi.[3]

Kaki diabetik dengan ulkus merupakan komplikasi diabetes yang sering terjadi, yaitu sekitar 15%-25%. Ulkus kaki diabetikum adalah luka kronik pada daerah di bawah pergelangan kaki, yang meningkatkan morbiditas, mortalitas, dan mengurangi kualitas hidup pasien.[4] Ulkus pada tungkai bawah merupakan penyebab 25% pasien diabetes menjalani rawat inap, dan menyebabkan amputasi pada 84% pasien diabetes. Sekitar 14-24% pasien diabetes dengan ulkus diabetikum menjalani amputasi.[5]

Saat ini telah muncul berbagai terapi pendukung ulkus diabetikum, antara lain *growth factors* dan *skin-replacement products*. Namun, data penelitian yang ada belum cukup mendukung untuk menggantikan terapi standar.[5] Melihat karakteristik formulasi kedua ekstrak tanaman ini (*A. indica* dan *H. perforatum*), muncul ketertarikan untuk menggunakan kombinasi keduanya untuk penanganan ulkus tungkai bawah. Keberhasilan penggunaannya pada ulkus diabetikum bilateral tahap lanjut telah dijelaskan dalam sebuah penelitian di Italia yang dilakukan oleh Iabichella.[6] Penggunaan formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* untuk perawatan luka, bersamaan dengan kontrol gula darah yang baik membantu penyembuhan ulkus diabetikum tahap lanjut.

Penelitian maupun laporan kasus di Indonesia khususnya di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tentang penggunaan formulasi ini masih kurang. Melihat potensi formulasi ini sebagai terapi pendukung yang cukup terjangkau untuk menangani ulkus diabetikum, maka penulis tertarik untuk mengevaluasi aplikasi formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* terhadap proses penyembuhan ulkus diabetikum pada pasien diabetes melitus tipe 2.

ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan, 41 tahun, dirujuk ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat dengan keluhan timbul luka di kaki kanan yang tidak menyembuh sejak 2 bulan sebelumnya. Awalnya kaki kanan terasa bengkak dan gatal, lama-kelamaan timbul luka. Kaki kanan juga terasa tebal dan kesemutan. Pasien juga mengeluhkan nyeri, terutama saat berjalan atau berdiri lama. Riwayat trauma pada kaki disangkal. Pasien baru terdiagnosis diabetes melitus (DM) tipe 2 satu bulan sebelumnya saat memeriksakan diri ke Puskesmas Sigerongan. Pasien pernah mengalami bengkak di kaki kanan sebelumnya, namun sembuh dengan sendirinya. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit darah tinggi, jantung, ataupun asma. Tidak ada riwayat alergi makanan maupun obat. Tidak ada anggota keluarga pasien dengan keluhan yang sama. Untuk penanganan DM, pasien rutin kontrol ke rumah sakit, sedangkan untuk penanganan lukanya selama ini menggunakan sabun cair antiseptik dan madu. Pasien sehari-hari mengurus rumah tangga dan memiliki warung di depan rumah sehingga sering duduk lama sekitar 5-6 jam sehari.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan keadaan umum pasien baik, indeks massa tubuh (IMT) 23,4 kg/m^2(normal), tanda-tanda vital baik kecuali tekanan darah 140/90 mmHg. Pada regio pedis dekstra bagian lateral, tampak ulkus dengan bentuk tidak beraturan, soliter, berukuran 7,5x3,4x0,3 cm. Kulit sekitar ulkus tampak tenang, tepi ulkus meninggi, dinding landai. Dasar ulkus terdiri atas jaringan granulasi dan bersih, tidak tampak pus, palpasi tidak terasa nyeri, tidak berbau.

Gambar 1. Foto kunjungan pertama pasien (25 Juni 2019)

Pemeriksaan foto *X-ray* pedis dekstra AP/*oblique* tidak ada fraktur, dislokasi, maupun *space occupying lesion* (SOL). Hasil pemeriksaan HbA1C adalah 10,9% (N 4,8-5,7%).

Pasien kemudian dikonsultasikan ke poliklinik Penyakit Dalam dan didiagnosis sebagai ulkus diabetikum pedis dekstra Wagner III disertai DM tipe 2 dan hipertensi esensial. Pasien kemudian mendapatkan terapi injeksi insulin basal 15 IU, kapsul sefadroksil 2x500 mg selama 5 hari, tablet asam mefenamat 3x500 mg bila perlu, tablet nifedipin 1x10 mg, tablet zinc 1x10 mg, dan tablet vitamin C 1x50 mg.

Terapi topikal untuk perawatan ulkus berupa aplikasi formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* (Hyperoil®). Prosedur perawatan ulkus diabetikum dilakukan sebagai berikut: pertama mencuci luka dengan larutan NaCl 0,9%, kemudian dikompres selama 10-15 menit dengan kasa steril yang telah dibasahi larutan NaCl 0,9%. Setelah itu, diberikan formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* dalam bentuk minyak selama 13 hari dan *gel* selama 21 hari yang diratakan di permukaan luka. Selanjutnya, luka ditutup dengan kasa obat (*medicated gauze*) yang mengandung formulasi *A. indica* dan *H. perforatum.* Terakhir, ditambahkan kasa steril dan kasa gulung untuk penutup luka. Perawatan ini dilakukan sekali setiap hari.

(A). Luka dicuci dengan larutan NaCl 0,9%.

(B). Luka dikompres selama 10-15 menit dengan kasa steril yang telah dibasahi dengan larutan NaCl 0,9%.

(C). Luka diberikan formulasi *Azadirachta indica* dan *Hypericum perforatum* dalam bentuk minyak atau *gel* yang diratakan pada permukaan luka.

(D). Luka ditutup dengan kasa obat (*medicated gauze*) yang mengandung formulasi *Azadirachta indica* dan *Hypericum perforatum*.

(E). Ditambahkan kasa steril dan kasa gulung untuk penutup luka.

Gambar 2. Langkah-langkah perawatan ulkus diabetikum.

(A). Hari 1 (25 Juni 2019) (B). Hari 49 (12 Agustus 2019)

Gambar 3. Foto kondisi ulkus diabetikum pada pasien sebelum dan sesudah terapi.

Keterangan:
Gambar A: Kondisi ulkus pada hari ke-1 (25 Juni 2019) dengan ukuran 7,5x3,4x0,3 cm.
Gambar B: Kondisi ulkus pada hari ke-49 (12 Agustus 2019) yang sudah menutup sempurna.

Perawatan ulkus dengan formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* dilakukan setiap hari. Pada hari ke-1 terapi, pasien mengeluhkan nyeri yang hilang timbul di daerah sekitar ulkus, terutama daerah tumit. Mulai hari ke-7 nyeri berkurang, dan ukuran ulkus mengecil.

Hasil pemeriksaan USG Doppler ekstremitas inferior dekstra pada hari ke-14 menunjukkan kesan *deep vein thrombosis* di vena poplitea dan tibialis posterior pedis kanan. Pasien kemudian dirujuk ke Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Provinsi NTB, dan menjalani rawat inap. Pasien mendapat terapi simvastatin 1x20 mg, injeksi insulin basal 1x15 IU, dan injeksi insulin sesudah makan sebanyak 3x8 IU.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan hasil LED 40 mm (normal 0-10 mm), kadar gula darah puasa 255 mg/dL dan gula darah 2 jam postprandial 258 mg/dL, kadar kolesterol 238 mg/dL dan LDL 180 mg/dL. Pemeriksaan D-dimer menunjukkan hasil normal, yaitu 0,1 mg/L (nilai normal <0,30 mg/L). Hasil pemeriksaan waktu protrombin menunjukkan hasil normal, sedangkan APTT memendek, sebesar 24,9 detik (normal 28-38 detik).

Perawatan ulkus tetap dilanjutkan setiap hari selama rawat inap dengan prosedur yang sama. Pada hari ke-21, keluhan nyeri terus berkurang dan ukuran ulkus terus mengecil. Hasil konsultasi dengan bagian Bedah Toraks dan Kardiovaskular dikatakan pasien mengalami *post thrombotic syndrome*. Pasien dipulangkan dengan mendapat terapi tambahan warfarin oral 1x2 mg selama 10 hari.

Pada hari ke-49 terapi, pasien sudah tidak merasakan nyeri dan luka sudah menutup sempurna. Tekanan darah pasien terkontrol baik, dan kadar gula darah puasa 165 mg/dL.

DISKUSI

Kaki diabetik merupakan komplikasi diabetes yang sangat sering terjadi. Kaki diabetik didefinisikan sebagai kaki yang mengalami ulserasi akibat neuropati dan/atau penyakit arteri perifer pada tungkai bawah yang terjadi pada pasien diabetes.[7]

Pada kasus ini, ulkus pasien terdapat pada maleolus lateralis sampai pergelangan kaki kanan. Proses penyembuhan membutuhkan waktu 49 hari. Sebagian besar ulkus diabetikum akan menyembuh (60-80%), 10-15% akan tetap aktif, sedangkan 5-24% akan mengalami amputasi ekstremitas dalam 6-18 bulan setelah pemeriksaan pertama.[8] Berdasarkan lokasinya, ulkus pada jari kaki memiliki waktu penyembuhan yang lebih singkat dibandingkan ulkus yang berada pada daerah *midfoot* dan *hindfoot*.[9]

Faktor risiko yang paling bermakna terhadap timbulnya ulkus adalah neuropati diabetikum, trauma berulang pada kaki, dan penyakit arteri perifer. Neuropati diabetikum merupakan faktor yang terjadi pada 90% kasus ulkus diabetikum.[10] Hilangnya sensasi pada kaki menyebabkan trauma minor repetitif yang tidak segera terdeteksi dan dapat menyebabkan ulserasi.[11] Penyakit arteri perifer ditemukan 2-8 kali lebih sering pada pasien diabetes dan dapat menyebabkan ulkus hingga amputasi.[12]

Pada kasus ini, pasien mengeluhkan hipoestesi dan parestesi di daerah pedis dekstra. Kedua keluhan tersebut disertai ulkus yang tidak menyembuh. Klaudikasio intermiten dapat menjadi tanda-tanda neuropati dan insufisiensi arteri perifer. Gejala neuropati perifer meliputi hipoestesi, hiperestesi, parestesi, disestesi, nyeri radikuler, dan anhidrosis. Sedangkan gejala insufisiensi arteri perifer antara lain klaudikasio intermiten, nyeri iskemik saat istirahat, ulkus yang tidak menyembuh pada kaki, atau iskemia pada kaki.[13]

Pada pasien ini pemeriksaan USG Doppler ekstremitas inferior dekstra menunjukkan *deep vein thrombosis (DVT)* pada vena poplitea dan tibialis posterior pedis kanan. *Deep vein thrombosis* (DVT) adalah sebuah kondisi pembentukan trombus pada sistem vena yang dapat dicetuskan ataupun diikuti oleh respons inflamasi pada dinding pembuluh darah. Diabetes melitus menyebabkan peningkatan risiko DVT sebesar 1,4 kali. Faktor lain yang berperan meningkatkan risiko DVT adalah usia, paralisis, imobilisasi lama, riwayat DVT sebelumnya, infeksi, kehamilan, varises, pil kontrasepsi, obesitas, hipertensi, kadar LDL dan trigliserida yang tinggi.[14] Pada pasien terdapat beberapa faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan terjadinya DVT, antara lain penyakit diabetes melitus, kebiasaan sering duduk lama, dan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL.

Pada kasus ini, dilakukan penatalaksanaan komprehensif yaitu pemberian terapi nonfarmakologis dan farmakologis. Terapi nonfarmakologis berupa edukasi tentang diabetes melitus dan pengobatannya, diet dan pola makan, serta pencegahan luka pada ekstremitas. Terapi farmakologis dibagi menjadi dua, yaitu sistemik dan topikal. Terapi topikal hanya dilakukan dengan memberikan formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* untuk perawatan ulkus yang dilakukan setiap hari.

Formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* telah digunakan sejak berabad-abad lalu dalam pengobatan tradisional. Neem (*A. indica*) menunjukkan efek terapi dalam pengobatan berbagai penyakit, yaitu efek antioksidan, antibiotik, antifungal, antiinflamasi, penyembuhan luka, neuroprotektif, hepatoprotektif, antidiabetik, dan imunomodulator. Senyawa aktif yang terdapat dalam neem adalah nimbolin, nimbin, nimbidin, nimbidol, *sodium nimbinate*, gedunin, *salannin*, dan quercetin. Senyawa neem sudah teruji secara klinis menunjukkan efikasi yang baik dan efek samping yang sedikit sehingga sering digunakan sebagai komposisi dalam beberapa sediaan obat.[1,2] *Hypericum perforatum* dikenal juga dengan nama *St. John's-wort*, merupakan bunga dari familia *Hypericaceae*. *Hypericum perforatum* telah lama digunakan sebagai terapi herbal dan alternatif. Ekstrak minyak bunga ini berefek dapat menyembuhkan luka misalnya ulkus dan luka bakar.[1] *H. perforatum* dikenal sebagai tanaman yang memiliki efek antidepresan dan dapat digunakan pada penyakit kulit inflamasi ringan serta pengobatan luka secara tradisional. *Hyperforin* adalah bahan aktif yang paling penting untuk membantu penyembuhan luka karena efeknya pada fibroblas dan proliferasi serta diferensiasi keratinosit. Selain itu *hyperforin* juga memiliki aktivitas antimikroba, terutama pada bakteri Gram positif.[15]

Penggunaan formulasi ini telah dilakukan pada beberapa penelitian sebelumnya, seperti penelitian oleh Iabichella pada tahun 2015.[6] Penggunaan formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* dilakukan pada 16 pasien dengan ulkus diabetikum tahap lanjut pada area kaki, dimana 14 pasien mengalami ulkus dengan eksposisi tulang. Perawatan luka dilakukan dengan metode sederhana yang diajarkan ke keluarga pasien sehingga dapat dilakukan sendiri di rumah. Dalam waktu 2-10 bulan, ulkus pada semua pasien mengalami penyembuhan. Penelitian ini menunjukkan bahwa formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* dapat menjadi pilihan terapi baru yang murah dan efektif untuk ulkus diabetikum tahap lanjut.[6]

Penelitian oleh Giuggioli dkk. yang mengevaluasi penggunaan formulasi ini pada ulkus skleroderma dengan kalsinosis menunjukkan perbaikan pada kalsinosis, dimana terjadi penghancuran dan resolusi deposisi kalsium disertai perbaikan keluhan nyeri pada pasien. Kalsinosis adalah deposisi garam kalsium pada kulit dan jaringan subkutan yang sangat sulit diobati. Pada penelitian ini, formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* diberikan setelah tindakan *debridement* luka bersamaan dengan terapi sistemik untuk skleroderma. Studi ini menunjukkan perbaikan pada kalsinosis, dimana terjadi penghancuran dan resolusi deposisi kalsium disertai perbaikan keluhan nyeri pada pasien.[15]

Selain pada kedua kasus ulkus yang sudah disebutkan, penggunaan formulasi *A. indica* dan *H. perforatum* juga diteliti pada kondisi lain, yaitu radiodermatitis[15], ulkus buruli kronik, dan ulkus pada pasien anak dengan malnutrisi berat.[16] Semua kondisi tersebut menunjukkan perbaikan dengan penggunaan formulasi ini.[15,16]

KESIMPULAN

Telah dilaporkan sebuah kasus ulkus diabetikum pada perempuan berusia 41 tahun. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan penunjang. Selain terapi standar untuk mengatasi DM, pasien mendapatkan terapi topikal dengan formulasi ekstrak *A. indica* dan *H. perforatum.* Setelah 49 hari, luka ulkus diabetikum menutup sempurna. Kedepannya diharapkan ada penelitian lebih lanjut tentang efikasi dan profil keamanan formulasi ini dalam pengobatan ulkus diabetikum.

DAFTAR PUSTAKA

1. Holoil System by Ri.Mos. R&D. What is Hyperoil?. 2018. [Disitasi 10 Agustus 2019]. Tersedia di: https://hyperoil.com/wp-content/uploads/2018/09/What-is-Hyperoil-2018.pdf
2. Alzohairy MA. Therapeutics role of *Azadirachta indica* (Neem) and their active constituents in diseases prevention

and treatment. Evid Based Complement Alternat Med. 2016; 7382506:1-11.
3. Iabichella ML. *In vitro* bacteriostatic effect of a scaffold with a mixture of *Hypericum perforatum* and *Azadirachta indica* oil extracts. Brit J Med Med Res. 2015; 6: 431-8.
4. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2015. h. 1.
5. Schachtel A, Kalus A. Diabetes and other endocrine diseases. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, dkk., penyunting. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h. 2493-526.
6. Iabichella ML. The use of a mixture of hypericum perforatum and azadirachta indica for the management of diabetic foot ulcers: a case series. J Diabetes Metab. 2015; 6(2):1-6.
7. Nirjana M, Thayabaran M, Sathinjani WLY, Wijerathna AWIG. Prevalence and risk factors for diabetic foot ulcer among diabetes patients attending the medical clinic in teaching hospital Batticaloa. IJSRP. 2018; 8(2):523-27.
8. Pemayun TG, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. Diabet Foot Ankle. 2015;6:29629.
9. Sorensen MLB, Jansen RB, Fabricius TW, Jorgensen B, Svendsen OL. Healing of diabetic foot ulcers in patients treated at the Copenhagen wound healing center in 1999/2000 and in 2011/2012. J Diabetes Res. 2019; 6429575.
10. Banik PC, Barua L, Moniruzzaman M. Risk of diabetic foot ulcer and its associated factors among Bangladeshi subjects: a multicentric crosssectional study. BMJ Open. 2020;10:e034058.
11. Del Core MA. The evaluation and treatment of diabetic foot ulcers and diabetic foot infections. Foot & Ankle Orthopaedics. 2018. July: 1-11.
12. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and risk of amputation in patients with diabetes mellitus and peripheral artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020; 40(8):1808-17.
13. Rowe VL. Diabetic Ulcers. Medscape [Internet]. 2019 [Disitasi 24 Juli 2019]. Tersedia di: https://emedicine.medscape.com/article/460282-overview
14. Alotaibi HK, Abo el-Fetoh NM, Menwer Alanazi A, Alanazi OA, Alanazi AB, Alhowaish MA, dkk. Deep venous thrombosis among diabetic patients in King Abdulaziz University (KAU) Hospital, Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. Electron Physician. 2017; 9 (9): 5185-90.
15. Giuggioli D. Use of neem oil and hypericum perforatum for treatment of calcinosis-related skin ulcers in systemic sclerosis. J Int Med Res. 2019; 48(4):1-9.
16. Iabichella ML. A case of skin ulcer in severe acute malnutrition treated with hyperoil. Austin J Clin Case Rep. 2017; 4(1):1111.