

PEMANFAATAN *Calotropis gigantea* SEBAGAI PENGobatan DINI BOROK GANGREN UNTUK PREVENTIF AMPUTASI PADA DIABETES MELITUS: LITERATURE REVIEW

Elok Salsabiella, Amaliyah Dina Anggraeni*

Informasi Penulis

Program Studi Farmasi, Fakultas
Ilmu Kesehatan, Universitas
Muhammadiyah Malang, Malang,
Indonesia

*Korespondensi

Email: amaliyah@umm.ac.id

ABSTRAK

Ulkus gangren akibat diabetes meningkatkan risiko amputasi. Ramuan Madura berbahan *Calotropis gigantea* diketahui secara empiris mempercepat penyembuhan luka melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan stimulasi angiogenesis, serta membantu menghambat infeksi dan memperbaiki jaringan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas ramuan tradisional Madura berbasis ekstrak *Calotropis gigantea* sebagai terapi komplementer dalam mempercepat penyembuhan ulkus gangren pada penderita diabetes melitus. Metode yang digunakan adalah *Systematic Literature Review* (SLR) berdasarkan database Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect periode 2020-2025 yang terindeks *SCImago Journal Rank* (SJR) *Quartile* 1 - 2 artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. *Medical Subject Heading* (MeSH) digunakan sebagai acuan kata kunci pencarian literatur dengan penggunaan konsep PIO (*Problem, Intervention, Outcome*) sebagai ekstraksi dan analisis artikel penelitian. Hasil kajian menunjukkan ekstrak *Calotropis gigantea* memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan mampu merangsang angiogenesis, yang efektif mempercepat penyembuhan ulkus gangren serta mengurangi risiko komplikasi serius. Senyawa bioaktif dalam ramuan Madura ini mendukung regenerasi jaringan dan pengendalian infeksi. Ramuan tradisional Madura berbasis ekstrak *Calotropis gigantea* berpotensi menjadi terapi komplementer efektif untuk mendukung pengobatan konvensional, menurunkan risiko amputasi, dan meningkatkan kualitas hidup penderita ulkus gangren akibat diabetes.

Kata Kunci: Amputasi, *Calotropis gigantea*, Diabetes Melitus, Gangren, Ramuan Madura.

Calotropis gigantea AS EARLY TREATMENT OF GANGRENOUS ULCERS TO PREVENT AMPUTATION IN DIABETES MELLITUS: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Gangrenous ulcers due to diabetes increase the risk of amputation. Madurese herb *Calotropis gigantea* is empirically known to accelerate wound healing through its anti-inflammatory, antioxidant, and angiogenesis-stimulating activities, as well as helping to inhibit infection and repair tissues. To determine the effectiveness of traditional Madurese herb based on *Calotropis gigantea* extract as a complementary therapy in accelerating the healing of gangrenous ulcers in patients with diabetes mellitus. Using *Systematic Literature Review* (SLR) based on google scholar database, PubMed, and ScienceDirect for the period 2020-2025 indexed by *SCImago Journal Rank* (SJR) *Quartile* 1 - 2 articles were selected based on inclusion and exclusion criteria. *Medical Subject Heading* (MeSH) was used as a reference for literature search keywords with the use of the PIO (*Problem, Intervention, Outcome*) concept as an extraction and analysis of research articles. The results showed that *Calotropis gigantea* extract has anti-inflammatory, antioxidant, and angiogenesis-stimulating activities, which effectively accelerate the healing of gangrenous ulcers and reduce the risk of serious complications. The bioactive compounds in this Madurese herb support tissue regeneration and infection control. Traditional Madurese herb based on *Calotropis gigantea* extract has the potential to be an effective complementary therapy to support conventional treatment, reduce the risk of amputation, and improve the quality of life of patients with gangrenous ulcers due to diabetes.

Keywords: Amputation, *Calotropis gigantea*, Diabetes Mellitus, Gangrene, Madurese herb.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan salah satu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) akibat kelainan sekresi insulin atau gangguan kerja insulin. Kondisi ini dapat berujung pada berbagai komplikasi serius yang mempengaruhi kualitas hidup penderita, bahkan menyebabkan kecacatan atau kematian (Hotimah *et al.* 2023). Salah satu komplikasi yang umum terjadi pada penderita diabetes melitus adalah luka gangrene (Simatupang 2023). Gangren merupakan kondisi kematian jaringan yang disebabkan oleh gangguan pada pembuluh darah (nekrosis iskemik), akibat mikroemboli aterotrombotik serta penyakit pembuluh darah perifer yang sering menyertai penderita diabetes melitus (Hotimah *et al.* 2023). Bagian tubuh yang paling rentan terhadap gangren adalah ekstremitas atas dan bawah, terutama jari tangan dan kaki, meskipun dalam beberapa kasus, gangren juga dapat menyerang otot dan organ dalam (Widyastuti *et al.* 2023).

Menurut laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF), prevalensi diabetes melitus di dunia mencapai 415 juta penderita (Dhillon *et al.* 2022). Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa Indonesia menempati peringkat keenam dunia dalam jumlah penderita diabetes melitus (Laili 2024). Dari angka tersebut, sekitar 15% penderita diabetes mengalami luka gangren, dengan tingkat amputasi dan kematian yang masih tinggi, yaitu sebesar 32,5% (Santoso *et al.* 2022). Diperkirakan setiap tahun terdapat satu juta pasien dengan luka gangren yang menjalani amputasi ekstremitas bawah (85%), dengan tingkat kematian tahunan berkisar antara 15-40% dan meningkat hingga 39-89% dalam periode lima tahun (Maimunah *et al.* 2023).

Luka gangren dapat disebabkan oleh berbagai faktor, di antaranya neuropati diabetik, trauma, deformitas kaki, tekanan berlebih pada telapak kaki, serta gangguan vaskular (Kartika 2020). Selain itu, tekanan yang tinggi atau gesekan yang berulang juga dapat memicu kerusakan kulit dan menyebabkan abrasi, yang pada akhirnya meningkatkan risiko amputasi (Sharma *et al.* 2022). Oleh karena itu, langkah pencegahan dan

pengobatan dini menjadi sangat penting dalam mengurangi dampak luka gangren pada penderita diabetes. Salah satu pendekatan yang mulai dikembangkan adalah pemanfaatan bahan alami, seperti ramuan tradisional Madura yang menggunakan daun biduri (*Calotropis gigantea* L.) sebagai agen bioaktif alami dalam pengobatan luka gangrene (Aladejana *et al.* 2024).

Daun biduri (*Calotropis gigantea* L.) merupakan tanaman herbal yang memiliki berbagai kandungan metabolit sekunder dengan potensi terapeutik dalam penyembuhan luka, termasuk luka gangren. Daun ini mengandung senyawa flavonoid, saponin, dan tannin yang memiliki sifat antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan. Flavonoid dalam daun biduri berperan dalam mempercepat regenerasi jaringan dengan merangsang pembentukan kolagen serta meningkatkan suplai darah ke area luka (Nazar *et al.* 2024). Saponin berfungsi sebagai antiseptik alami yang membantu membersihkan luka dan mencegah infeksi, sedangkan kandungan tannin memiliki efek astringen yang dapat mempercepat proses penyembuhan dengan mengurangi eksudasi dan memperbaiki jaringan yang rusak. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa ekstrak daun biduri memiliki aktivitas antimikroba yang efektif melawan bakteri penyebab infeksi pada luka gangren, seperti *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Sewidan *et al.* 2020).

Dalam pengobatan luka gangren, penggunaan daun biduri sebagai terapi alternatif pada penderita diabetes melitus dapat menjadi solusi potensial untuk mendukung pengobatan konvensional dan mengurangi risiko amputasi. Daun biduri memiliki aktivitas antiinflamasi dan antibakteri yang membantu mempercepat penyembuhan luka dengan menghambat pertumbuhan bakteri serta meredakan peradangan pada area yang terinfeksi. Selain itu, penelitian oleh Santana *et al.* (2024) melaporkan bahwasanya ekstrak daun biduri berpotensi digunakan dalam biosensor sederhana yang sensitif terhadap perubahan pH pada luka gangren, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai indikator non-invasif untuk memantau proses penyembuhan (Khan *et al.* 2024). Dengan teknologi ini, pasien dapat mengawasi perkembangan luka mereka secara lebih efektif, mencegah komplikasi

serius, mengurangi risiko amputasi, serta meningkatkan kualitas hidup penderita diabetes melitus dengan perawatan yang lebih terkontrol.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif dengan metode *systematic review* sesuai dengan panduan *Preferred Reporting Items for Literature Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Sumber data diperoleh dari berbagai database, seperti Sciencedirect, Google Scholar, BioMed, dan Pubmed. Pencarian artikel menggunakan kata kunci "*Calotropis gigantea*", "diabetes mellitus", dan "gangrene", menghasilkan sejumlah literatur pada tahap awal.

Artikel yang ditemukan kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi, yaitu (1) literatur *peer-reviewed*; (2) tersedia dalam bentuk full text berbahasa Inggris atau berasal dari jurnal internasional bertipe *research article*; serta (3) diterbitkan dalam lima tahun terakhir (2020–2025). Penyaringan lanjutan dilakukan untuk memilih literatur yang paling sesuai dengan tujuan *literature review*, sehingga diperoleh artikel yang lebih spesifik. Seleksi kelayakan dilakukan dengan mempertimbangkan indeks *Scimago Journal Rank* (SJR) minimal *Quartile 1* (Q1) hingga *Quartile 2* (Q2), kemudian dilanjutkan dengan *critical appraisal* menggunakan instrumen *Joanna Briggs Institute* (JBI) dengan *cut-off* 50%, hingga diperoleh artikel yang memenuhi kriteria.

Artikel yang telah diseleksi dianalisis menggunakan pendekatan PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*). Tahapan penelitian ini meliputi identifikasi masalah, pencarian data, serta penyaringan artikel dalam dua tahap dimulai dengan peninjauan abstrak, kemudian menganalisis keseluruhan jurnal untuk memastikan relevansinya hingga tahap ekstraksi data.

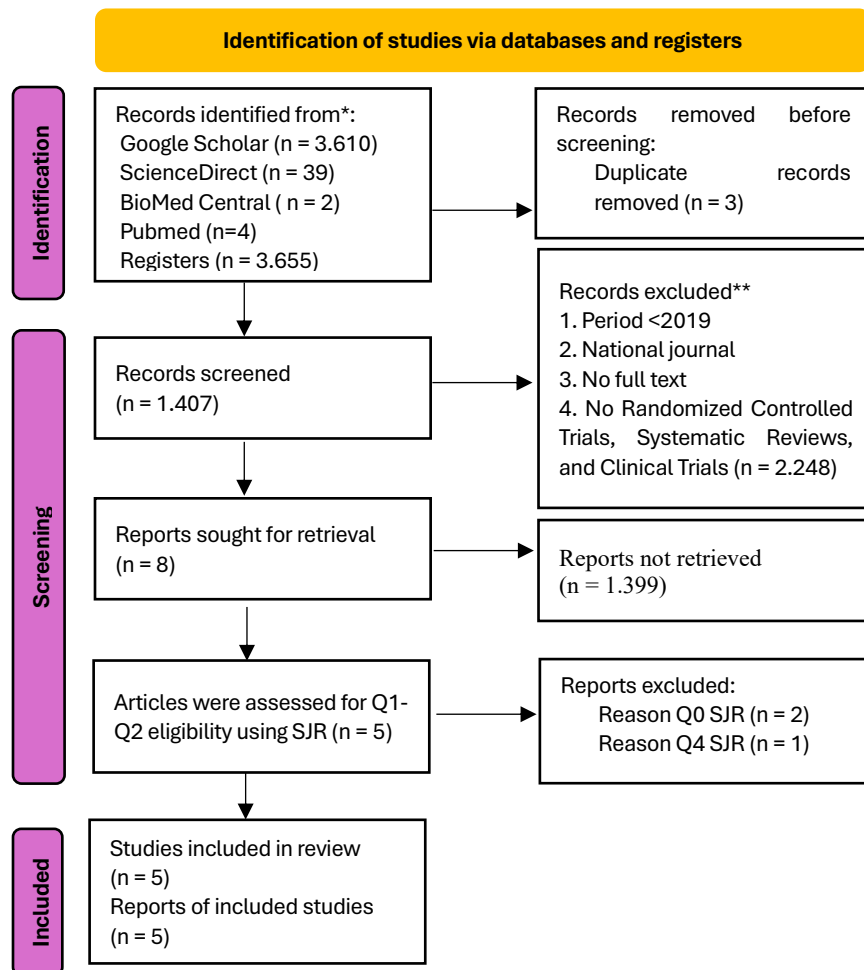
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian literatur didapatkan sebanyak 5 artikel yang bersumber dari Sciencedirect (n=1), Google Scholar (n=2), BioMed (n=1), dan Pubmed (n=1). Kemudian dilakukan analisis secara mendalam melalui proses *systematic review*

berdasarkan PRISMA memiliki tahapan seperti *identification, screening, eligibility*, dan *included* yang terdapat pada Gambar 1. Selanjutnya, dilakukan analisis secara mendalam, diikuti dengan pembahasan untuk memperoleh kesimpulan yang sesuai dengan tujuan penelitian. Hasil penelitian yang diperoleh dari artikel ilmiah akan disajikan dalam Tabel 1.

Artikel pertama berjudul *Healing of Leprosy-Associated Chronic Plantar Wounds with a Novel Biomembrane Containing Latex Proteins from Calotropis procera* oleh Nunes *et al.* (2024) meneliti efektivitas biomembran berbasis *Calotropis procera* dalam penyembuhan luka kronis pada pasien lepra. Studi ini merupakan *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan total 23 pasien, terdiri dari kelompok intervensi (n=15, menggunakan BioMemCpLP), kelompok kontrol positif (n=5, menggunakan *silver sulfadiazine*), dan kelompok kontrol negatif (n=3, menggunakan perban hidrokoloid). Hasil penelitian menunjukkan bahwa biomembran BioMemCpLP mempercepat penyembuhan luka secara signifikan (p=0,036), di mana 88% luka sembuh dalam 56 hari, dibandingkan hanya 6% pada kelompok kontrol. Hal ini membuktikan bahwa *Calotropis procera* memiliki potensi tinggi sebagai terapi alternatif dalam penyembuhan luka kronis akibat infeksi lepra (Nunes *et al.* 2024).

Artikel kedua berjudul *Evaluation of the Phytochemical, Antioxidant, Enzyme Inhibition, and Wound Healing Potential of Calotropis gigantea* (L.) Dryand oleh Alafnan *et al.* (2021) meneliti efek ekstrak etanolik daun *Calotropis gigantea* terhadap penyembuhan luka eksisi dan luka bakar pada tikus. Studi eksperimental sejati ini menggunakan tujuh tikus albino wistar sebagai sampel. Hasil analisis fitokimia menggunakan UHPLC-MS menunjukkan bahwa ekstrak daun *Calotropis gigantea* mengandung flavonoid dan fenolik tinggi, yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan kuat serta efek inhibisi terhadap enzim tertentu. Secara signifikan (p=0,001, p<0,05), ekstrak ini mempercepat penyembuhan luka eksisi dan luka bakar pada tikus, menjadikannya kandidat potensial untuk aplikasi medis dalam penyembuhan luka gangren (Alafnan *et al.* 2021).

**Gambar 1.** Diagram PRISMA**Tabel 1.** Ekstraksi data (n=5)

No.	Judul, Peneliti, Tahun Publikasi	Sampel, Instrumen, dan Desain Penelitian	Hasil
1.	<i>Healing of leprosy-associated chronic plantar wounds with a novel biomembrane containing latex proteins from Calotropis procera</i> M. O. Nunes, N. M. N. Alencar, M. A. A. Pontes, P. G. B. Silva, L. M. A. Rabelo, J. V. Lima-Filho, T. F. G. Souza, M. G. G. Almeida, dan M. V. Ramos 2024	Dalam penelitian ini, total sampel adalah n=23 pasien, di mana kelompok intervensi (BioMemCpLP) terdiri dari n=15 pasien, kontrol positif (silver sulfadiazine) n=5 pasien, dan kontrol negatif (perban hidrokoloid) n=3 pasien Perban biomembran <i>BioMemCpLP</i> berbasis <i>Calotropis procera</i> <i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i>	Biomembran <i>BioMemCpLP</i> berbasis <i>Calotropis procera</i> secara signifikan dengan nilai $p=0.036$ ($p<0,05$) mempercepat penyembuhan luka plantar kronis pada pasien lepra, dengan 88% luka sembuh dalam 56 hari dibandingkan hanya 6% pada kelompok kontrol
2.	<i>Evaluation of the Phytochemical, Antioxidant, Enzyme Inhibition, and Wound Healing Potential of Calotropis gigantea (L.) Dryand: A Source</i>	Tujuh tikus albino wistar jantan berusia tujuh minggu (180-200 g) Uji fitokimia menggunakan UHPLC-MS untuk	Ekstrak etanolik daun <i>Calotropis gigantea</i> mengandung flavonoid dan fenolik tinggi, menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat, efek inhibisi terhadap enzim tertentu, serta secara

No.	Judul, Peneliti, Tahun Publikasi	Sampel, Instrumen, dan Desain Penelitian	Hasil
	<i>of a Bioactive Medicinal Product</i> Ahmed Alafnan, Swathi Sridharagatta, Hammad Saleem, Umair Khurshid, Abdulhakeem S. Alamri, Nafees Ahemad, dan Sirajudheen Anwar 2021	mengidentifikasi metabolit sekunder. <i>True Eksperimental</i>	signifikan dengan nilai $p=0.001$ ($p<0,05$) meningkatkan penyembuhan luka eksisi dan luka bakar pada tikus, menjadikannya kandidat potensial untuk aplikasi medis.
3.	<i>Sustainable Development of Chitosan/Calotropis procera-Based Hydrogels to Stimulate Formation of Granulation Tissue and Angiogenesis in Wound Healing Applications</i> Muhammad Zahid, Maria Lodhi, Zulfiqar Ahmad Rehan, Ahmed Mukhtar, Ayman EL Sabagh, Robert Adamski, dan Dorota Siuta 2021	Hidrogel berbasis kitosan yang mengandung ekstrak lateks <i>Calotropis procera</i> , diuji pada membran koroalantois embrio ayam (<i>Chick Chorioallantoic Membrane/CAM</i>). <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (FTIR), <i>Scanning Electron Microscopy</i> (SEM), <i>Swelling Analysis</i> , <i>Thermogravimetric Analysis</i> (TGA), dan uji biologis menggunakan CAM assay.	Hidrogel berbasis kitosan dan <i>Calotropis procera</i> menunjukkan peningkatan pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis yang signifikan pada model membran koroalantois, dengan formulasi 60:40 kitosan-lateks memberikan hasil terbaik dalam penyembuhan luka.
<i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i>			
4.	<i>Phytomodulatory Proteins Isolated from Calotropis procera Latex Promote Glycemic Control by Improving Hepatic Mitochondrial Function in HepG2 Cells</i> Keciany Alves de Oliveira, Hygor Nunes Araújo, Paula Alexandre de Freitas, Márcio Viana Ramos, Leonardo Reis Silveira, Ariclecio Cunha de Oliveira 2021	24 ekor tikus Swiss jantan sehat, dibagi secara acak menjadi dua kelompok: kelompok kontrol ($n = 6$) dan kelompok fraksi CpII (CpII , $n = 6$). Western blotting, PCR real-time, spektrofotometri. <i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i>	Protein latisifer CpII dari <i>Calotropis procera</i> menurunkan kadar glukosa puasa, meningkatkan toleransi glukosa, dan menghambat produksi glukosa hati melalui aktivasi AMPK/PPAR, serta terbukti signifikan dapat menyembuhkan luka diabetic.
5.	<i>Healing Rate in Diabetic Foot Ulcers Treated with Biomembrane and Hydrocolloid Powder: Randomized Clinical Trial</i> Manuela de Mendonça Figueirêdo Coelho, Luciana Catunda Gomes de Menezes, Shérída Karanini Paz de Oliveira. 2021	8 pasien dengan ulkus kaki diabetik, yang dibagi menjadi kelompok eksperimen ($n=4$) dan kelompok kontrol ($n=4$). Biomembran berbasis protein lateks <i>Calotropis procera</i> (BioMem CpLP) pada kelompok eksperimen. <i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i>	Biomembran <i>Calotropis procera</i> menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang sebanding dengan bubuk hidrokoloid pada pasien dengan ulkus kaki diabetik setelah 30 dan 60 hari ($p=0,002$ dan $p=0,005$), menjadikannya alternatif efektif dan berbiaya rendah.

Artikel ketiga berjudul *Sustainable Development of Chitosan/Calotropis procera*-Based Hydrogels to Stimulate Formation of Granulation Tissue and Angiogenesis in Wound Healing Applications oleh Zahid *et al.* (2021) meneliti hidrogel berbasis kitosan dan *Calotropis procera* dalam meningkatkan pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis, faktor penting dalam proses penyembuhan luka. Studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) ini menggunakan model membran koroalantois embrio ayam (*CAM assay*) dengan metode analisis FTIR, SEM, Swelling Analysis, dan TGA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidrogel berbasis kitosan dan *Calotropis procera* secara signifikan meningkatkan angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi, terutama pada formulasi 60:40 kitosan-lateks, yang menunjukkan efektivitas terbaik dalam penyembuhan luka gangren (Zahid *et al.* 2021).

Artikel keempat berjudul *Phytomodulatory Proteins Isolated from Calotropis procera Latex Promote Glycemic Control by Improving Hepatic Mitochondrial Function in HepG2 Cells* oleh Oliveira *et al.* (2021) meneliti efek protein latisifer CpPII dari *Calotropis procera* terhadap kontrol glikemik dan fungsi mitokondria. Studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) ini menggunakan 24 ekor tikus Swiss jantan, yang dibagi menjadi kelompok kontrol ($n=6$) dan kelompok perlakuan ($n=6$, diberikan CpPII). Hasil penelitian menunjukkan bahwa CpPII menurunkan kadar glukosa puasa, meningkatkan toleransi glukosa, serta menghambat produksi glukosa hati melalui aktivasi AMPK/PPAR. Efek ini penting dalam penyembuhan luka diabetik, yang merupakan penyebab utama gangren pada penderita diabetes (Oliveira *et al.* 2021).

Artikel terakhir berjudul *Healing Rate in Diabetic Foot Ulcers Treated with Biomembrane and Hydrocolloid Powder: Randomized Clinical Trial* oleh Coelho *et al.* (2021) membandingkan efektivitas biomembran berbasis protein lateks *Calotropis procera* (BioMem CpLP) dengan bubuk hidrokoloid dalam penyembuhan ulkus kaki diabetik. Studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) ini melibatkan 8 pasien, yang dibagi dalam kelompok eksperimen ($n=4$, menerima BioMem CpLP) dan kelompok kontrol ($n=4$, menerima

bubuk hidrokoloid). Hasil penelitian menunjukkan bahwa biomembran *Calotropis procera* memiliki tingkat penyembuhan luka yang sebanding dengan bubuk hidrokoloid, dengan hasil yang signifikan setelah 30 hari ($p=0,002$) dan 60 hari ($p=0,005$), menjadikannya alternatif efektif dan berbiaya rendah untuk penyembuhan luka gangren akibat diabetes (Coelho *et al.* 2021).

Berdasarkan lima studi tersebut, *Calotropis gigantea* terbukti memiliki potensi besar dalam penyembuhan luka gangren akibat berbagai kondisi, seperti lepra, luka eksisi, luka bakar, dan ulkus kaki diabetik. Senyawa aktif seperti flavonoid dan fenolik dalam tanaman ini memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang mempercepat regenerasi jaringan, meningkatkan angiogenesis, menghambat infeksi, serta mengurangi stres oksidatif dan peradangan (Aladejana *et al.* 2024).

Salah satu inovasi terbaru dalam pemanfaatan *Calotropis gigantea* adalah pengembangan biosensor alami berbasis ramuan Madura untuk deteksi dini ulkus gangren pada penderita diabetes melitus. Biosensor ini dikombinasikan dengan teknologi wearable, memungkinkan pemantauan real-time terhadap suhu, penanda biokimia, serta kondisi luka menggunakan *biosensor silikon nanowire* (SiNW) (Zhong *et al.* 2024). Algoritma kecerdasan buatan (ResNet-18) membantu menilai tingkat penyembuhan luka, sementara teknologi nirkabel memungkinkan pemantauan jarak jauh, sehingga mempercepat respons medis dan mencegah komplikasi serius (Qi *et al.* 2024).

Dengan kombinasi antara terapi tradisional dan teknologi modern, risiko amputasi akibat gangren dapat diminimalkan melalui deteksi dini dan pemantauan luka yang lebih efektif. Inovasi ini tidak hanya menawarkan pendekatan holistik dan berbasis alam, tetapi juga membuka peluang baru dalam pengembangan sistem pemantauan luka berbasis teknologi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan luka kronis.

KESIMPULAN

Berdasarkan literatur yang ditinjau, ekstrak *Calotropis gigantea* menunjukkan potensi besar sebagai agen penyembuhan luka gangren melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan

kemampuannya merangsang angiogenesis, yang berperan penting dalam regenerasi jaringan luka kronis. Senyawa bioaktif seperti flavonoid dan fenolik dalam *Calotropis gigantea* membantu menghambat infeksi, mengurangi stres oksidatif, dan mempercepat proses penyembuhan. Selain itu, pengembangan biosensor sederhana berbasis ekstrak *Calotropis gigantea* yang mampu mendeteksi perubahan pH luka berpotensi menjadi solusi inovatif untuk pemantauan non-invasif. Pemanfaatan ekstrak ini sebagai ramuan tradisional Madura juga membuka peluang pendekatan terapi berbasis kearifan lokal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan formulasi, memastikan keamanan, dan mengevaluasi efektivitas klinisnya agar dapat dimanfaatkan sebagai terapi komplementer yang mendukung pengobatan konvensional dan menurunkan risiko amputasi pada penderita gangren.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas nikmat-Nya yang telah memungkinkan kami menyelesaikan penelitian dan karya ilmiah ini dengan baik. Kami juga mengucapkan terima kasih kepada orang tua kami atas dukungan moral dan materiil yang tiada henti. Kami mengapresiasi Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang atas fasilitas yang diberikan, serta orang tua, dosen pembimbing, dan teman-teman yang telah mendukung kami, walaupun tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

Aladejana EB, Adelabu OA, Aladejana AE, Ndlovu S. I, 2024, Antimicrobial properties of alternative medicines used in the management of infections in diabetic patients: A comprehensive review, *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine* 11:100432, doi: 10.1016/j.prmcm.2024.100432.

Alafnan A, Sridharagatta S, Saleem H, Khurshid U, Alamri A, Ansari SY, Zainal Abidin SA, Ansari SA, Alamri AS, Ahemad N, Anwar S, 2021, Evaluation of the Phytochemical, Antioxidant, Enzyme Inhibition, and Wound Healing Potential of *Calotropis gigantea*

(L.) Dryand: A Source of a Bioactive Medicinal Product, *Frontiers in Pharmacology* 12:1–10, doi: 10.3389/fphar.2021.701369.

Coelho MMF, Menezes LCG, Oliveira SKP, Bonfim ADAC, Cavalcante VMV, Moraes JT, Cabral RL, 2021, Healing Rate in Diabetic Foot Ulcers Treated With Biomembrane and Hydrocolloid Powder: Randomized Clinical Trial, *ESTIMA, Brazilian Journal of Enterostomal Therapy*: 1–10, doi: 10.30886/estima.v19.986_in.

Dhillon J, Sopacua E, Tandanu E, 2022, Insidensi Gangren Diabetikum Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Royal Prima. *Jambura Journal of Health Sciences and Research* 4(1): 453–460.

Hotimah H, Budi YS, Amin MAI, 2023, Asuhan Keperawatan pada Pasien Diabetes Mellitus (Gangren) dengan Masalah Keperawatan Gangguan Citra Tubuh, *Nursing Information Journal* 3(1): 48–54, doi: 10.54832/nij.v3i1.323.

Kartika RW, 2020, Pengelolaan Gangren Kaki Diabetik. *Continuing Medical Education: Jakarta, Continuing Medical Education* 44(1): 18–22, doi: 10.55175/cdk.v44i1.810.

Khan RU, Almakdi S, Alshehri M, Haq AU, Ullah A, Kumar R, 2024, An intelligent neural network model to detect red blood cells for various blood structure classification in microscopic medical images, *Heliyon* 10(4):e26149, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26149.

Laili N, 2024, Diabetes Self Management Dengan Kemampuan Self Wound Care Pada Pasien Dengan Luka Gangren Di Klinik Pandawa Kediri, *Jurnal Keperawatan Suaka Insan (Jksi)* 9(1):12–21, doi: 10.51143/jksi.v9i1.513.

Maimunah S, Rohmawati DL, Gusmiarni G, 2023, Dukungan Keluarga Berhubungan dengan Kejadian Gangren pada Penderita Diabetes Melitus, *Jurnal Penelitian Perawat Profesional* 5(1): 373–380.

Nazar A, Adnan M, Shah SM, Bari A, Ullah R, Tariq A, Ahmad N, 2024, Ethnobotanical assessment of antidiabetic medicinal plants in District Karak, Pakistan, *BMC Complementary Medicine and*

Therapies 24(1):1–21, doi: 10.1186/s12906-024-04462-w.

Nunes MO, Alencar NMN, Pontes MAA, Silva PGB, Rabelo LMA, Lima-Filho JV, Souza TFG, Almeida MGG, Ramos MV, 2024, Healing of leprosy-associated chronic plantar wounds with a novel biomembrane containing latex proteins from *Calotropis procera*, Brazilian Journal of Biology (Revista Brasileira de Biologia) 84:e281674, doi: 10.1590/1519-6984.281674.

Oliveira KA, Araújo HN, Lima TI, Oliveira AG, Favero-Santos BC, Guimarães DSPSF, Freitas PA, Neves RJ, Vasconcelos RP, Almeida MGG, Ramos MV, Silveira LR, Oliveira AC, 2021, Phytomodulatory proteins isolated from *Calotropis procera* latex promote glycemic control by improving hepatic mitochondrial function in HepG2 cells, Saudi Pharmaceutical Journal 29(9):1061–1069, doi: 10.1016/j.jsps.2021.07.008.

Qi J, Cao X, Bao H, Zhang T, Wang Y, Wen Y, Yang J, Ge G, Wang P, Chen L, Wang F, 2024, Magnetic nanobead assisted the dual targets driven fluorescent biosensor based on SPEXPAN and MNAzyme for the olfactory marker protein detection, Materials Today Bio 29:101272, doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101272.

Santana JE, García KJ, Hernández-Hernández IJ, Miranda Á, Cruz-Irisson M, Pérez LA, 2024, Urea adsorption and detection using silicon nanowires doped with B, Al, C, Ge, N, and P: A DFT investigation, Physica B: Condensed Matter 691, doi: 10.1016/j.physb.2024.416332.

Santoso P, Rahayu D, Irawan H, 2022, Analisa Penerapan Perawatan Luka Ganggren pada Penderita Ulkus Diabetes: Literatur Review, Jurnal

Keperawatan 14(1):171–178, doi: 10.32583/keperawatan.v14i1.40.

Sewidan N, Khalaf RA, Mohammad H, Hammad W, 2020, In-vitro studies on selected jordanian plants as dipeptidyl peptidase-IV inhibitors for management of diabetes mellitus, Iranian Journal of Pharmaceutical Research 19(4):95–102, doi: 10.22037/ijpr.2020.1101232.

Sharma M, Delta AK, Kaushik P, 2022, Phytochemistry and Pharmacology of *Calotropis gigantea* — An update, Indian Journal of Biochemistry and Biophysics 59(6):611–618, doi: 10.56042/ijbb.v59i6.56922.

Simatupang R, (2023). Tingkat Pengetahuan Dan Sikap Pasien Diabetes Melitus Terhadap Resiko Ulkus Kaki Di Praktek Perawatan Luka Modern Ak Wocare Tahun 2022, *Journal of Innovation Research and Knowledge* 3(3):579–586, doi: 10.53625/jirk.v3i3.6333.

Widyastuti WOSA, Ernasari, 2023, Tingkat Pengetahuan Pasien Diabetes Melitus pada Pencegahan Luka Kaki Diabetes. *Window of Nursing Journal* 4(1): 1–8, doi: 10.33096/won.v4i1.187.

Zahid M, Lodhi M, Rehan ZA, Tayyab H, Javed T, Shabbir R, Mukhtar A, El Sabagh A, Adamski R, Sakran MI, Siuta D, 2021, Sustainable development of chitosan/*Calotropis procera*-based hydrogels to stimulate formation of granulation tissue and angiogenesis in wound healing applications, Molecules 26(11), doi: 10.3390/molecules26113284.

Zhong C, Arai S, Okada Y, 2024, Development of fluorescence lifetime biosensors for ATP, cAMP, citrate, and glucose using the mTurquoise2-based platform, Cell Reports Methods 4(11): 100902, doi: 10.1016/j.crmeth.2024.100902.