

# Kajian Efektivitas Ekstrak *Black Garlic* (*Allium Sativum* Linn.) Sebagai Gel Pada Ulkus Diabetik

Muthiah K. Isna<sup>1</sup>, Nurhaliza.Yasinta<sup>2</sup>, Afifah N. Aliyah<sup>1</sup>, Ermawati E. Dian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Farmasi, FMIPA Universitas Sebelas Maret

<sup>2</sup>Program Studi Kimia, FMIPA Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Corresponding author: isnakhoirum1602@gmail.com

**Abstrak.** Ulkus diabetik dialami oleh 15% penderita diabetes melitus menyebabkan 23,5% mengalami amputasi. Ulkus diabetik merupakan luka kronis yang terjadi karena kondisi hiperglikemia yang lama ditandai dengan munculnya luka pada kaki disertai keluarnya cairan yang berbau menyengat. Perawatan luka diabetik yang umum dilakukan dengan obat antibiotik topikal seperti salep gentamisin dan krim kloramfenikol memiliki efek samping yaitu hipersensitivitas, resistensi, dan super infeksi. Efek samping tersebut dapat dicegah dengan penggunaan bahan alam sebagai alternatif, salah satunya yaitu *Black Garlic* yang merupakan olahan bawang putih yang mengandung fenol, flavonoid dan *S-Allylcysteine* sebagai antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan yang memiliki daya hambat bakteri 9.67 mm terhadap bakteri *S. aureus*. *Black Garlic* diekstraksi dengan metode pelarut air dan metode *Folin-Ciocalteu*. Zat aktif yang diperoleh didispersikan dalam matriks gel karbopol. Karakteristik fisik dan kimia formulasi sediaan gel dilakukan dengan uji organoleptis, homogenitas, uji daya sebar, viskositas, daya dan waktu lekat serta pH.

## 1. Pendahuluan

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolisme karbohidrat yang kronis, dapat menimbulkan komplikasi yang bersifat kronis [1]. *World Health Organization* memperkirakan pada tahun 2025 kejadian Diabetes melitus meningkat menjadi 300 juta orang. Sekitar 15% dari jumlah penderita diabetes di Indonesia mengalami ulkus diabetik yang menyebabkan 23,5% dari seluruh penderita ulkus diabetik mengalami amputasi [2]. Ulkus diabetik terjadi karena kondisi hiperglikemia yang lama pada pasien diabetes melitus menyebabkan arteroskelosis, penebalan membran basalis dan perubahan pada saraf perifer. Perawatan ulkus diabetik meliputi pengangkatan jaringan mati (*debridement*), *offloading*, dan kontrol infeksi [1]. Luka diabetes dikategorikan sebagai luka kronis dengan waktu penyembuhan lama karena respon inflamasi yang memanjang mencapai 12-20 minggu [3]. Obat antibiotik topikal seperti salep antibiotik yang dioleskan pada luka akan mencegah pengeringan segera, dan penggunaan antibiotik dapat memiliki efek samping berupa hipersensitivitas, resistensi, dan super infeksi[4]. Obat antibiotik lokal yang sering digunakan pada luka yaitu salep gentamisin dan krim kloramfenikol[5] sehingga untuk menghindari efek samping tersebut dengan mencari alternatif, salah satunya dengan penggunaan bahan alam berupa bawang putih. Bawang putih (*Allium sativum* Linn.) merupakan obat alami untuk antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan. Kandungan zat utama pada bawang putih yaitu alicin (*S-allyl-cystein sulphoxide*). Aktivitas antibakteri ini bekerja dengan menghambat sintesis DNA, RNA dan protein yang penting untuk pertumbuhan bakteri<sup>[5]</sup>. Namun dalam penggunaannya ekstrak bawang putih memiliki bau yang menyengat dan terasa panas di kulit sehingga tidak nyaman diplikasikan secara langsung, maka dibutuhkan olahan bawang putih tanpa mengubah kandungan zat didalamnya seperti *Black Garlic*. *Black Garlic* dapat mengubah senyawa yang berbau menyengat dan mengiritasi menjadi lebih lembut dan tidak berbau menyengat<sup>[6]</sup>. Kandungan *Black Garlic* yaitu fenol, flavonoid dan *S-Allylcysteine* yang memiliki daya hambat bakteri 9.67 mm terhadap bakteri *S. aureus* dengan metode difusi cakram<sup>[7]</sup>. Tujuan penggunaan obat pada terapi dermatologi adalah untuk menghasilkan efek terapeutik pada jaringan epidermis. Formulasi dalam sediaan gel karena mengandung komponen air yang lebih tinggi memungkinkan pelarutan obat yang lebih besar, dan migrasi obat dengan mudah melalui transpor cairan dibandingkan dengan salep

atau krim, dan lebih unggul dalam hal penerimaan pasien<sup>[8]</sup>. Kelebihan sediaan gel mudah mengering, membentuk lapisan film yang mudah dicuci dan memberi rasa dingin<sup>[9]</sup>. Sediaan gel juga memiliki stabilitas tinggi, mudah digunakan, mampu menjaga kelembaban kulit, tidak mengiritasi kulit dan lebih lama berada pada jaringan luka<sup>[10]</sup>. Basis gel menggunakan karbopol dapat memberikan viskositas dan sifat aliran yang baik pada konsentrasi rendah, kompatibel, memiliki stabilitas suhu baik<sup>[11]</sup>. *Review* ini bertujuan untuk memberikan kajian literatur mengenai aktivitas antibakteri dan antioksidan ekstrak *Black Garlic* dalam sediaan gel yang dapat merawat dan mempercepat penyembuhan luka pada penderita diabetes mellitus.

## 2. Metode Penulisan

*Narrative review* ini didasarkan pada hasil penelitian atau original research article yang terpublikasi database *Google Scholar* dan *Scopus*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian hasil penelitian yaitu “*Black Garlic*”, “gel”, “ulkus diabetik”, “luka diabetes”.

## 3. Hasil dan Diskusi

### 3.1. *Black Garlic* dan Kandungan Zat Aktif

*Black Garlic* merupakan olahan dari bawang putih dengan dihangatkan pada suhu dan kelembapan tertentu sehingga sifat organoleptis berubah menjadi hitam, lunak, serta tidak memiliki bau yang menyengat<sup>[12]</sup>. *Black Garlic* memiliki kandungan zat polifenol, flavonoid, leusin dan isoleusin yang meningkat dibandingkan dengan bawang putih<sup>[13]</sup>. Pada penelitian [1] *Black Garlic* mengandung senyawa bioaktif seperti *S-allylcysteine*, amino asam, flavonoid, polifenol yang lebih banyak dibandingkan dengan bawang putih segar. Senyawa *allicin* pada *Black Garlic* mengalami perubahan menjadi senyawa antioksidan yang larut dalam air seperti *S-allylcysteine*, *tetrahydro-β-carbolines*, alkaloid yang aktif secara biologis, dan senyawa seperti flavonoid. *S-allylcysteine* dibentuk oleh katabolisme  $\gamma$ -*glutamylcysteine* yang menghambat kerusakan oksidatif terkait dengan penuaan dan berbagai penyakit<sup>[14]</sup>. Antibakteri pada *Black Garlic* memiliki spektrum luas yang efektif terhadap bakteri gram positif dan negatif. Senyawa *allicin* *Black Garlic* dapat memberikan efek antibakteri sehingga dapat mencegah terjadinya infeksi dan inflamasi yang berkepanjangan terhadap luka diabetes. Dosis *Black Garlic* dapat memberikan efek antibakteri berkisar antara 5 g hingga 10 g<sup>[5]</sup>.

Menurut [15], senyawa *allicin* dapat meningkatkan permeabilitas dinding bakteri yang menyebabkan gugus SH (*sulfhidril* dan *disulfide*) pada asam amino sistin dan sistein hancur sehingga dapat menghambat sintesis enzim protease, maka membran sitoplasma pada dinding bakteri rusak. Selain itu, mengganggu metabolisme protein dan asam nukleat sehingga tidak terjadi poliferasi pada bakteri. Kandungan *Black Garlic* lain yaitu flavonoid sebagai zat antibakteri dan antioksidan. Menurut [16], flavonoid bekerja dengan mendenaturasi protein yang dimiliki bakteri. Flavonoid merupakan turunan senyawa fenol yang dapat berinteraksi dengan sel bakteri dengan cara adsorpsi yang dalam prosesnya melibatkan ikatan hidrogen. Fenol dalam kadar rendah membentuk kompleks protein dengan ikatan lemah. Fenol yang akan segera terurai dan diikuti oleh penetrasi fenol ke dalam sel, dan menyebabkan presipitasi dan denaturasi protein. Fenol dapat menghambat aktivitas enzim bakteri, yang akan mengganggu metabolisme serta proses kelangsungan hidup bakteri tersebut<sup>[17]</sup>. Aktivitas antioksidan flavonoid mampu menghambat oksidasi dari molekul oksidan. Oksidasi tersebut memindahkan elektron dari satu substansi ke agen oksidan. Pada luka ekspresi enzimatis antioksidan meningkat tetapi aktifitasnya menurun karena pengaruh stres oksidatif yang tinggi sehingga menyebabkan berkurangnya antioksidan nonenzimatis dan pengaruh ini akan lebih parah terjadi pada luka kronis dibandingkan luka akut. Suplementasi luka dengan antioksidan akan membantu dalam pencegahan kerusakan akibat oksidasi sel sehingga meningkatkan penyembuhan luka tersebut<sup>[18]</sup>.

### 3.2. Ekstraksi Zat Aktif

Ekstraksi merupakan metode pemisahan senyawa aktif menggunakan pelarut yang selektif. Berdasarkan penelitian [6] ekstraksi *Black Garlic* dilakukan dengan pelarut air. Serbuk *Black Garlic* diekstraksi dengan pelarut air yang dipanaskan 100°C selama 2 jam. Kandungan *S-Allylcysteine* dalam ekstraksi yang dihasilkan sebesar 194,3 µg/g, hasil ini meningkat signifikan dari bawang putih segar



yang mengandung *S-Allylcysteine* sebesar 23,7 µg/g. Ekstraksi polifenol dalam *Black Garlic* telah dilakukan oleh [19] dengan metode *Folin-Ciocalteu* yaitu mereduksi polifenol menggunakan oksidan. Hasil dari ekstraksi pada suhu optimum 90°C terdapat polifenol sebanyak 25,80 mg/g.

### 3.3. Aktivitas Antibakteri dan Antioksidan

Kandungan antibakteri dan antioksidan dilihat melalui uji daya hambat dan daya antioksidan. Pengujian antibakteri *Black Garlic* dengan metode difusi cakram memiliki daya hambat 9.67 mm terhadap bakteri *S. aureus*<sup>[7]</sup>. Pengujian aktivitas antioksidan metode DPPH (*1,1-difenil-2-picrylhydrazil*) dengan pengukuran aktivitas antioksidan secara kuantitatif dengan memploting antara konsentrasi dan persen aktivitas antioksidan. Persen inhibisi meningkat menunjukkan penghambatan radikal bebas semakin baik. Prinsip pengujian ini adanya donor atom hidrogen dari senyawa antioksidan ke DPPH radikal<sup>[20]</sup>. Aktivitas antioksidan *Black Garlic* bergantung pada proses pembuatannya, suhu menjadi faktor penting yang mempengaruhi aktivitas antioksidan<sup>[22]</sup>. Pembuatan *Black Garlic* pada suhu 60-70°C meningkatkan 10 kali aktivitas antioksidan<sup>[23]</sup>. Hasil aktivitas antioksidan *Black Garlic* 44,77%<sup>[24]</sup>. Pada penelitian [7] hasil uji DPPH sebesar 20.86 %. Dilaporkan bahwa *Black Garlic* memiliki hasil uji antioksidan 39,437-70,38 %, aktivitas antioksidan meningkat drastis hingga 25 kali lipat dibandingkan bawang putih segar<sup>[20]</sup>. Penelitian lain menyantakan 10 mg/mL *Black Garlic* memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dari pada bawang segar yang dideteksi oleh uji kemampuan mendonasikan elektron secara in vitro<sup>[22]</sup>.

### 3.4. Desain Formulasi Gel

Sediaan gel merupakan sediaan yang menjerat air dalam jumlah besar atau cairan hidroalkohol dalam jaringan partikel padat koloid yang terdiri dari zat anorganik, seperti garam aluminium atau polimer organik yang berasal dari alam atau sintesis<sup>[8]</sup>. Perlu diperhatikan sifat dari zat aktif dan bahan tambahan yang digunakan agar sesuai dengan sifat yang diharapkan dan kompatibel. Bahan tambahan yang diperlukan antara lain *gelling agent*, pengatur pH, pengawet, humektan, dan zat pengemulsi. Bahan *gelling agent* yang dapat digunakan antara lain karbopol, HPMC dan CMC<sup>[10]</sup>. Pemilihan basis *gelling agent* harus disesuaikan, berdasarkan penelitian [25] penggunaan *gelling agent* karbopol 934 dengan konsentrasi 1,5% pada formulasi gel untuk ulkus diabetes, memiliki viskositas yang dapat memperbaiki luka dengan mencegah iritasi dari luar. Karbopol merupakan basis gel hidrofilik yang memiliki stabilitas tinggi. Pada penelitian lain penggunaan karbopol dengan konsentrasi 2%<sup>[26]</sup>. Karbopol sebagai *gelling agent* dapat digunakan pada konsentrasi 0,5-2,0%<sup>[27]</sup>. Humektan seperti propilenglikol memiliki kemampuan menarik air dan berpenetrasi pada kulit sehingga dapat meningkatkan hidrasi dari *stratum corneum*. Zat pengemulsi untuk mengoptimalkan viskositas gel dan mampu menstabilkan pH. Rancangan sediaan gel pada luka diabetes menurut [25]:

**Tabel 1.** Rancangan Formulasi Sediaan Gel

Nama Bahan	Fungsi	Range Konsentrasi (%)
Ekstrak	Zat aktif	5-20
Karbopol	<i>Gelling agent</i>	0,5-2
Propilenglikol	Humektan	5
TEA	Pengemulsi	1,0
Nipagin	Pengawet	0,3

### 3.5. Sifat Fisik dan Sifat Kimia Sediaan Gel

Formula optimum diidentifikasi dari karakteristik fisik dan kimia serta efektivitas pengobatan luka. Pengujian karakteristik antara lain uji organoleptis, homogenitas, uji daya sebar, viskositas, daya dan waktu lekat serta pH. Berdasarkan penelitian [25] uji organoleptis sebagai uji pendahuluan yang meliputi warna, konsistensi dan bau. Dilaporkan pada penelitian [26] dan [25] warna gel dipengaruhi oleh jumlah konsentrasi ekstrak yang terkandung, semakin banyak kandungan ekstrak maka warna gel mendekati warna dari ekstrak. Bau sediaan gel dipengaruhi oleh kadar dari ekstrak, semakin tinggi kadar maka semakin kuat bau khas ekstrak. Sedangkan tekstur gel kurang lebih sama pada semua formula. Uji homogenitas sebagai parameter sediaan homogen yang menunjukkan distribusi zat aktif

yang merata, sehingga dosis terapi yang diberikan seragam. Sediaan gel yang homogen ditandai dengan tidak adanya gumpalan dan butiran kasar, serta gel tercampur tidak memisah.

Pengujian daya sebar untuk mengetahui penyebaran dari sediaan. Menurut [28], sediaan gel yang bagus memiliki rentang 5-7 cm. Daya sebar obat semakin mudah diratakan maka semakin memperluas area dan meningkatkan absorpsi zat aktifnya. Daya sebar yang baik akan membentuk lingkaran dan tersebar merata. Pada penelitian [26] menghasilkan sediaan gel yang memiliki daya sebar yang baik. Pada penelitian [25] pengujian viskositas untuk mengetahui konsistensi gel, viskositas gel dipengaruhi oleh penambahan konsentrasi dari ekstrak. Pada uji daya dan waktu lekat sediaan gel dipengaruhi oleh konsentrasi dari ekstrak yang ditambahkan. Uji daya lekat dan waktu lekat berpengaruh pada adsorpsi obat, semakin kecil maka efektivitas obat juga semakin menurun. Pengujian pH harus sesuai pH fisiologis kulit yaitu 4,5-6,5 sehingga sediaan akan *acceptable* pada kulit yang sedang luka dan stabil dalam penyimpanan<sup>[25]</sup>. Hal ini dilaporkan pada penelitian [26] sediaan gel topikal memiliki pH 5. Nilai pH yang terlalu basa dapat menyebabkan kulit menjadi kering dan bersisik dan sebaliknya nilai pH yang terlalu asam menyebabkan iritasi pada kulit.<sup>[32]</sup>

### 3.6. Pengujian In Vivo

*Black Garlic* memiliki kandungan fenol, flavonoid, dan komponen sulfur *S-allylcysteine*, *diallyl sulfide*, dan *trisulfide*<sup>[7]</sup>. Pada penelitian pemberian gel ekstrak mengandung flavonoid memberikan efek penyembuhan luka dibandingkan dengan basis gel, namun pemberian gel ekstrak 5% menunjukkan perbedaan yang tidak berarti dengan kontrol positif gel Prontosan® ( $P > 0,05$ )<sup>[26]</sup>. Pada penelitian [25] penggunaan gel ( $P > 0,05$ ) mengandung flavonoid pada luka diabetes diperoleh hasil penyembuhan luka tanpa pengobatan 14 hari, sedangkan kelompok dengan gel lebih cepat pada hari ke 7. Penggunaan gel ekstrak mengandung flavonoid sebagai antibakteri dapat menyembuhkan luka diabetes melalui pengukuran jumlah sel radang polimorfonukler (PMN) netrofil. Pada penggunaan gel menunjukkan penurunan sel radang PMN netrofil dan reepitelisasi yang lebih banyak dibandingkan kontrol negatif. Penurunan PMN netrofil tersebut mampu menghambat siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga terjadi pembatasan jumlah sel radang PMN netrofil yang bermigrasi ke jaringan perlukaan, sehingga reaksi inflamasi lebih singkat dan kemampuan proliferasi dari TGF- $\beta$  tidak terhambat yang mengakibatkan fase proliferasi dapat segera terjadi<sup>[29]</sup>. Peran antioksidan flavonoid pada tahap proliferasi dapat menghambat pelepasan senyawa oksigen reaktif pada jaringan luka yang merusak sel. Zat antioksidan mampu meningkatkan kelangsungan kolagen fibril dengan peningkatan kekuatan serat kolagen, meningkatkan sirkulasi, mencegah kerusakan sel dan merangsang sintesis DNA<sup>[26]</sup>. Flavonoid disebut *vascular protector agent* yang merupakan agen untuk memperbaiki peredaran darah dengan meningkatkan pembentukan kapiler darah (neovaskularisasi)<sup>[30]</sup>. Neovaskularisasi sangat diperlukan dalam proses penyembuhan luka untuk membawa oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk metabolisme sel dan regenerasi jaringan. Hambatan sirkulasi darah mengakibatkan sel-sel yang bekerja pada fase inflamasi, seperti neutrofil dan makrofag berkurang pada daerah luka, sehingga proses fagositosis mikroba dan jaringan mati terhambat.<sup>[31]</sup>

## 4. Kesimpulan

*Black Garlic* dengan kandungan senyawa fenol, flavonoid, dan komponen sulfur *S-allylcysteine* yang memiliki aktivitas antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan. Kandungan antibakteri yang memiliki spektrum luas berpotensi dapat mencegah terjadinya infeksi pada luka dan antioksidan berpotensi untuk mencegah kerusakan akibat oksidasi sel pada luka. Potensi Formulasi *Black Garlic* dalam formulasi gel untuk mempercepat penyembuhan luka diabetes.

## 5. Referensi

- [1] Handayani, L. T. 2016. Studi Meta Analisis Perawatan Luka Kaki Diabetes Dengan Dressing Modern. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*. 6: 149-159.
- [2] Santosa, A., dan Nikmah, I.M.N. 2014. Hubungan Pengetahuan Tentang Pengendalian Kadar Gula Darah Dengan Kejadian Ulkus Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus. *Medisains*. 18:1-11.



- [3]Lai, J.C.Y., Lai, H.Y., Rao, N.K. dan Ng, S.F. 2016. Treatment For Diabetic Ulcer Wounds Using A Fern Tannin Optimized Hydrogel Formulation With Antibacterial And Antioxidative Properties. *Journal of ethnopharmacology*. 189:277-289.
- [4]Provider Synergies, L.L.C. 2010. *Antibiotics, Topical Review*. Provider Synergies, L.L.C :Ohio.
- [5]Aini, S. Q., dan Shovitri, M. 2018. Studi Awal Pemanfaatan Bawang Putih Yang Dihitamkan Sebagai Antibakteri. *Jurnal Sains dan Seni ITS*. 7: 9-12.
- [6]Sasaki, J.I., Lu, C., Machiya, E., Tanahashi, M. dan Hamada, K. 2007. Processed *Black Garlic (Allium Sativum)* Extracts Enhance Anti-Tumor Potency Against Mouse Tumors. *Energy (kcal/100 g)*. 227: 278-281.
- [7]Jang, H.J., Lee, H.J., Yoon, D.K., Ji, D.S., Kim, J.H. dan Lee, C.H. 2018. Antioxidant And Antimicrobial Activities Of Fresh Garlic And Aged Garlic By-Products Extracted With Different Solvents. *Food science and biotechnology*. 27:219-225.
- [8]Sultana, S. S., Swapna, G., Lakshmi, G. S. S., Swathi, S., Jyothi, G. N., dan Devi, A. S. 2016. Formulation And Evaluation Of Herbal Emulgel Of Lantana Camara Leaves Extract For Wound Healing Activity In Diabetic Rats. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 6 :6404-6417.
- [9]Sayuti, N. A. 2015. Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata L.*). *Indonesian Pharmaceutical Journal*. 5 : 74-82.
- [10]Rinaldi, R., Fauziah, F., Adriani, A., Silviana, E., & Ritazahara, R. 2020. Studi Formulasi Gel Ekstrak Etanol Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus Lam. L*) dengan Basis Na-CMC dan Karbopol. *Jurnal Dunia Farmasi*. 4: 99-107.
- [11]Fatmawati, S.M., Setiawan, I. dan Saryanti, D. 2019. Formulasi Dan Uji Efektivitas Sediaan Gel Antiseptik Ekstrak Daun Cabe Rawit (*Capsicumfrutescens L.*) Dengan Metode Replika. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*, 6(1):140-148.
- [12]Choi, I.L.S., Cha, H.S., dan Lee, Y.S. 2014. Physicochemical And Antioxidant Properties Of Black Garlic. *Molecules*. 19: 16811-16823.
- [13]Kimura, S., Tung, Y.C., Pan, M.H., Su, N.W., Lai, Y.J. dan Cheng, K.C. 2017. Black Garlic: A Critical Review Of Its Production, Bioactivity, And Application. *Journal of food and drug analysis*, 25: 62-70.
- [14]Bayan, L., Koulivand, P.H. dan Gorji, A. 2014. Garlic: A Review Of Potential Therapeutic Effects. *Avicenna journal of phytomedicine*. 4: 1-14.
- [15]Pajan, S. S., O. Waworuntu dan M. A. Leman. 2016. Potensi Antibakteri Air Perasan Bawang Putih (*Allium Sativum L*) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus Aureus*. *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi*. 5:77-89.
- [16]Gulfraz, M., M. Imran dan Khaam, S.A. 2014. Comparative Study Of Antimicrobial And Antioxidant Activities Of Garlic (*Allium Sativum L*) Extract In Various Localities In Pakistan. *Africa Journal Plant Science*. 8:298-306.
- [17]Purwantiningsih, T.I., Rusae, A. dan Freitas, Z. 2019. Uji In Vitro Antibakteri Ekstrak Bawang Putih Sebagai Bahan Alami Untuk Celup Puting. *Sains Peternakan: Jurnal Penelitian Ilmu Peternakan*. 17:1-4.
- [18]Arief, H. dan Widodo, M.A. 2018. Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 5:22-28.
- [19]Xiong, F., Dai, C., Hou, F., Zhu, P., He, R., dan Ma, H. 2018. Study on the ageing method and antioxidant activity of black garlic residues. *Czech Journal of Food Sciences*. 36 :88-97.
- [20]Agustina, E., Andiarna, F. dan Hidayati, I. 2020. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bawang Hitam (Black Garlic) Dengan Variasi Lama Pemanasan. *Al-Kaunyah: Jurnal Biologi*. 13: 39-50.
- [21]Uçkay, I., Kressmann, B., Di Tommaso, S., Portela, M., Alwan, H., Vuagnat, H., Maître, S., Paoli, C. dan Lipsky, B.A. 2018. A Randomized Controlled Trial Of The Safety And Efficacy Of A Topical Gentamicin-Collagen Sponge In Diabetic Patients With A Mild Foot Ulcer Infection. *SAGE Open Medicine*. 6.:1-6





- [22]Jung, Y.M., Lee, S.H., Lee, D.S., You, M.J., Chung, I.K., Cheon, W.H., Kwon, Y.S., Lee, Y.J., dan Ku, S.K. 2011. Fermented Garlic Protects Diabetic, Obese Mice When Fed A High-Fat Diet By Antioxidant Effects. *Nutr Res.* 31: 387-396.
- [23]Sato, E., Kohno, M., Hamano, H., dan Niwano, Y. 2006. Increased Antioxidative Potency Of Garlic By Spontaneous Short-Term Fermentation. *Plant Foods Hum Nutr.* 61:157-160.
- [24]Bae, S.E., Cho, S.Y., Won, Y.D., Lee, S.H. dan Park, H.J. 2014. Changes In S-Allyl Cysteine Contents And Physicochemical Properties Of *Black Garlic* During Heat Treatment. *LWT-Food Science and Technology.* 55: 397-402.
- [25]Palupi, D. H. S., dan Suharsanti, R. 2018. Optimasi Formula Kombinasi Gel Madu Dan Lidah Buaya (*Aloe Vera*) Pada Penyembuhan Luka Gangren Diabetik. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia.* 1: 60-67.
- [26]Candra, S., Susilawati, E. dan Adnyana, I.K. 2019. Pengaruh Gel Ekstrak Daun Kerehau (*Callicarpa Longifolia Lam.*) Terhadap Penyembuhan Luka Pada Model Tikus Diabetes. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi.* 6 :70-80.
- [27]Rowe, R.C., Paul, J.S., dan E.Q. Marian. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition.* USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- [28]Mappa, T., Hosea, J.E., dan Novel, K. 2013. Formulasi Gel Ekstrak Daun Sasaladahan (*Peperomia pellucida L.*) dan Uji Efektivitasnya Terhadap Luka Bakar Pada Kelinci. *Jurnal Ilmiah Farmasi.* 2:49-55.
- [29]Kintoko, K. dan Novitasari, P.R. 2016. Studi In Vivo Efektivitas Gel Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steen*) Sebagai Penyembuh Luka Diabetes. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences.* 3:253-264.
- [30]Soni, H., dan Singhai, A.K., 2012. A Recent Update Of Botanicals For Wound Healingactivity. *Intl Res J Pharmac.* 3: 1-7.
- [31]Malini, D.K., Madihah., dan Kamilawati, F. 2017. Uji Potensi Sediaan Salep Ekstrak Etanol Kulit Buah Jengkol Untuk Mempercepat Penyembuhan Luka Pada Kulit Mencit Model Diabetes. *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon.* 3: 205-210.
- [32]Eriadi, A., Arifin, H., Rizal, Z., dan Barmitoni. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Tenore) Steen*) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan. *Jurnal Farmasi Higea,* 7: 162-172.

