



## **Analisis Ekspresi MMP-9 dan Hitung Fibroblas sebagai Marker Penyembuhan Ulkus Traumatikus dengan St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) Topikal pada Tikus Diabetes Melitus**

**Analysis of MMP-9 Expression and Fibroblast Count as Markers of Traumatic Ulcer Healing Applied with Topical St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in Diabetic Rats**

**Dhiya N. Putri,<sup>1</sup> Nilasary R. Suparno<sup>2</sup>**

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia

Email: [j530235107@student.ums.ac.id](mailto:j530235107@student.ums.ac.id)

Received: July 24, 2025; Accepted: September 28, 2025; Published online: October 9, 2025

**Abstract:** Diabetes mellitus impairs oral ulcer healing by reducing fibroblast proliferation and increasing MMP-9 expression. St. John's Wort exhibits anti-inflammatory activity and supports tissue regeneration. This study aimed to evaluate the effect of topical St. John's Wort on MMP-9 expression and fibroblast count in the oral mucosa of diabetic rats with traumatic ulcers. Fifteen Wistar rats induced with alloxan to establish diabetes were subjected to ulcer creation on the labial mucosa. Wistar rats were divided into three groups, namely treatment group (topical St. John's Wort oil), positive control group (Aloclair gel), and negative control group. Tissue samples were collected on day-7 for histological (HE stain) and immunohistochemical (IHC) examination. Data were analyzed using one-way ANOVA with a significance level of  $p < 0.05$ . The results demonstrated that topical St. John's Wort significantly increased fibroblast count and reduced MMP-9 expression. In conclusion, topical St. John's Wort has the potential to accelerate traumatic ulcer healing under diabetic conditions

**Keywords:** St. John's wort; traumatic ulcer; diabetes mellitus; fibroblast; matrix metalloproteinases-9

**Abstrak:** Diabetes melitus menghambat penyembuhan ulkus mulut melalui penurunan proliferasi fibroblas dan peningkatan MMP-9. *St. John's wort* diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dan mendukung proses regenerasi jaringan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek *St. John's wort* topikal terhadap ekspresi MMP-9 dan jumlah fibroblas pada mukosa mulut tikus diabetes dengan ulkus traumatik. Lima belas ekor tikus wistar diinduksi diabetes dengan alloxan, dibuat ulkus pada mukosa labial, dan selanjutnya dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok perlakuan (*St. John's Wort oil* topikal), kontrol positif (Aloclair gel), dan kontrol negatif (tidak diberikan apapun). Jaringan mukosa ulkus diambil pada hari ke-7 untuk pemeriksaan histologik (pulasan HE) dan imunohistokimia (IHC). Analisis data menggunakan *one-way* ANOVA dengan taraf signifikansi  $p < 0,05$ . Hasil penelitian mendapatkan bahwa pemberian *St. John's wort* meningkatkan jumlah fibroblas dan menurunkan ekspresi MMP-9 secara bermakna. Simpulan penelitian ini ialah *St. John's wort* topikal berpotensi mempercepat penyembuhan ulkus traumatikus pada kondisi diabetes melitus.

**Kata kunci:** *St. John's wort*; ulkus traumatik; diabetes melitus; fibroblas; matriks metaloproteinase-9

## PENDAHULUAN

Berdasarkan data lima tahun terakhir yang dikutip dari *International Diabetes Federation* (IDF) diperkirakan pada tahun 2035 jumlah insiden penyakit diabetes melitus (DM) akan mengalami peningkatan menjadi 55% atau sekitar 592 juta orang penyandang DM dengan rentang usia 20-79 tahun.<sup>1</sup> Sekitar 50% dari jumlah penyandang DM pada awalnya tidak mengetahui bahwa dirinya terdiagnosis sehingga penyakit ini sering disebut “*silent killer*” karena sering tidak disadari namun mematikan. Pada tahun 2024, angka penyandang DM di Indonesia berada di urutan ke-7 yaitu sekitar 19 juta. *American Diabetes Association* (ADA) mendefinisikan penyakit diabetes melitus sebagai suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang dibagi menjadi dua jenis yaitu tipe 1 dan tipe 2.<sup>2</sup> Hiperglikemia yang kronis, tentunya mempunyai efek secara langsung dalam tubuh, salah satunya menyebabkan proses penyembuhan yang lambat dan komplikasi yang lebih serius seperti infeksi dan ulserasi kronis dikarenakan adanya peningkatan sitokin pro-inflamasi yang berdampak ketidakseimbangan matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) dalam degenerasi matriks ekstra sel (MES).<sup>3</sup> Ketidakseimbangan ini memengaruhi proliferasi fibroblas sebagai sel dominan yang bertanggung jawab terhadap percepatan proses penyembuhan luka. Beberapa penelitian menunjukkan ekspresi MMP-9 berhubungan erat dengan inflamasi, invasi, dan metastasis sehingga analisis ekspresi MMP-9 dapat berperan sebagai marker biologis.<sup>4</sup> Ekspresi MMP-9 dan fibroblas dapat digunakan sebagai petanda prognostik dan marker untuk melihat percepatan proses penyembuhan luka khususnya pada fase inflamasi dan proliferasi.

Pada penyandang DM, penyembuhan yang lambat dapat juga dijumpai pada ulkus di rongga mulut.<sup>3</sup> Salah satu obat komersil yang sering digunakan oleh masyarakat sebagai lini pertama dalam meredakan nyeri dan mempercepat penyembuhan ulkus di rongga mulut yaitu Alocclair gel.<sup>5</sup> Beberapa penelitian menyatakan bahwa penggunaan Alocclair gel secara berlebihan memiliki efek samping khususnya bagi penyandang hiperglikemia kronis dikarenakan komposisi kandungan yang terdapat di dalam Alocclair gel seperti asam hialuronat dan polivinilpirolidon (PVP) dapat menyebabkan iritasi atau reaksi alergi (hipersensitivitas), terlebih lagi pada penyandang DM dengan jaringan mukosa yang lebih sensitif.<sup>6</sup> Kandungan PVP terutama PVP-iodine yang berfungsi sebagai antiseptik jika digunakan secara berlebihan dapat menyebabkan sitotoksitas terhadap sel-sel sehat yang mengakibatkan lamanya proses penyembuhan dengan merusak fibroblas dan sel epitel baru, dan menimbulkan reaksi seperti dermatitis kontak. Selain itu, penggunaan secara terus menerus dapat membuat luka menjadi terlalu kering sehingga kurang optimal untuk penyembuhan luka kronis.<sup>7</sup>

Tumbuhan secara historis memainkan peran penting dalam pemulihan kesehatan manusia, sehingga dapat dijadikan alternatif pengobatan yang lebih terjangkau dan sehat dibandingkan produk sintesis yang mengandung zat kimia. Salah satu bahan tradisional yang bisa dipakai sebagai alternatif terapi yaitu tanaman *Hypericum perforatum* atau sering dikenal sebagai *St. John's wort*. Tanaman ini masih jarang dimanfaatkan masyarakat sebagai terapi penyembuhan luka. Tanaman ini ternyata memiliki kandungan anti-inflamasi seperti *hyperforin*, *flavonoid*, dan *hypericin* yang meningkatkan deposisi kolagen, memperpendek durasi peradangan, dan meningkatkan migrasi fibroblas selama penyembuhan luka.<sup>8</sup>

Menurut penelitian sebelumnya, secara klinis tanaman *St. John's wort* dapat memengaruhi ekspresi dan aktivitas MMP-9 yang terlibat dalam remodeling matriks ekstrasel selama proses penyembuhan luka kronis. *St. John's wort* dapat menekan laju kadar ekspresi MMP-9 pada peningkatan kadar MMP-9 yang terjadi akibat luka kronis dan penyembuhan luka yang lambat sehingga proses penyembuhan luka dapat seimbang dengan meningkatkan aktivitas fibroblas untuk menyintesis kolagen dalam memfasilitasi pembentukan jaringan baru.<sup>9</sup>

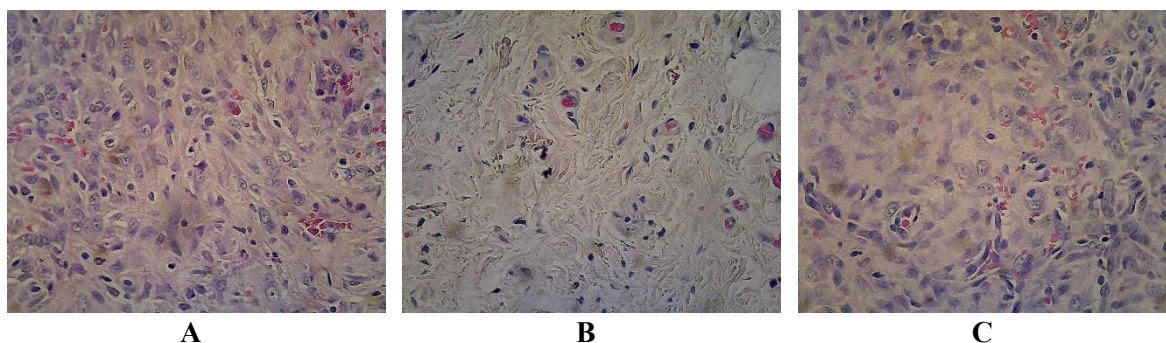
Penelitian tentang pemanfaatan *St. John's wort* dalam proses penyembuhan ulkus traumatikus pada tikus yang diinduksi DM telah terbukti secara klinis berperan mempercepat proses penyembuhan,<sup>10</sup> namun, analisis ekspresi MMP-9 dan fibroblas sebagai marker penyembuhan pada kasus ulkus traumatikus dengan *St. John's wort* topikal pada tikus DM belum pernah dibuktikan sebelumnya.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorium dengan *post test only control group design* dan telah memperoleh kelaikan etik dari KEPK RSUD Dr. Moewardi (No. 1.175/VI/HREC/2023). Bahan uji berupa *St. John's Wort oil* diperoleh melalui proses infus bunga kering dalam *extra virgin olive oil* selama 4–6 minggu. Subjek penelitian terdiri dari 15 ekor tikus Wistar jantan (200–250 g) yang dibagi dalam tiga kelompok: perlakuan (*St. John's Wort oil* topikal), kontrol positif (*Aloclair gel*), dan kontrol negatif (tidak diberikan apapun). Induksi diabetes dilakukan dengan penyuntikan intraperitoneal *alloxan monohidrate*, kemudian kadar glukosa darah  $>200$  mg/dl digunakan sebagai kriteria keberhasilan induksi. Ulkus traumatik dibuat pada mukosa labial menggunakan *burnisher* panas setelah anestesi ketamin. Perlakuan berupa aplikasi *St. John's wort oil* diberikan pada kelompok perlakuan (KP), sedangkan kelompok kontrol positif (KKP) mendapat *Aloclair gel*. Sementara itu, kelompok kontrol negatif (KKN) tidak diberikan perlakuan apapun untuk menilai proses penyembuhan fisiologis alami tanpa intervensi. Seluruh perlakuan diberikan satu kali per hari selama tujuh hari, kecuali kelompok kontrol negatif yang dibiarkan mengalami proses penyembuhan spontan. Pada hari ke-7, jaringan mukosa bibir tikus Wistar Jantan diambil untuk dilakukan pemeriksaan histologik menggunakan pulasan hematoksilin-eosin (HE) untuk menghitung jumlah fibroblas dan imunohistokimia (IHC) untuk menilai ekspresi MMP-9. Data dianalisis dengan *One-Way ANOVA* dan uji Tukey HSD pada taraf signifikansi  $p < 0,05$ .

## HASIL PENELITIAN

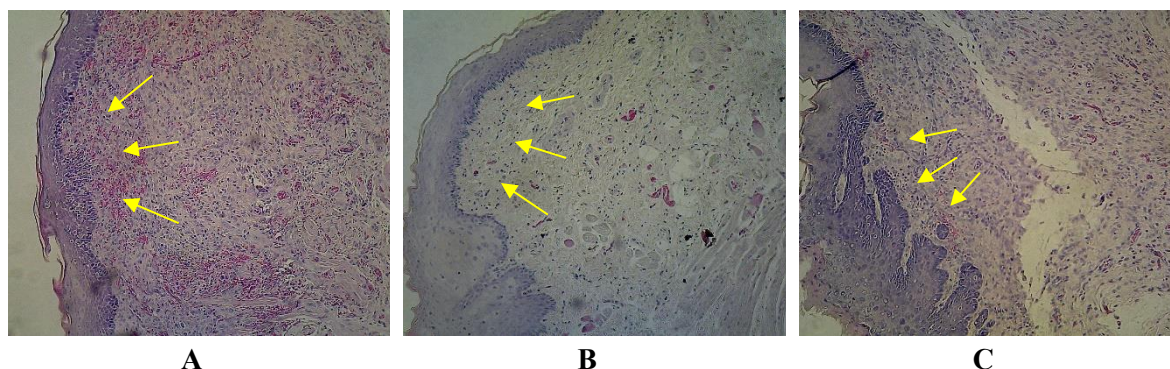
Gambar 1 memperlihatkan gambaran histologik mukosa labial tikus Wistar jantan pada hari ke-7 yang menunjukkan perbedaan jumlah fibroblas dan serat kolagen pada masing-masing kelompok. Jumlah serat kolagen (terbanyak ke sedikit) terdapat pada KKP, diikuti KP, dan KKN. Hal tersebut dipengaruhi karena pada rerata KKP perlukaan ulkus hampir sembuh secara total sedangkan KKN masih dalam fase penyembuhan luka.



**Gambar 1.** Mukosa labial tikus Wistar jantan hari ke-7 setelah dilakukan *burnisher* dan perlakuan. A, Kelompok perlakuan (KP); B) Kelompok kontrol positif (KKP); C) Kelompok kontrol negatif (KKN). Pewarnaan HE (400X)

Gambar 2 memperlihatkan gambaran histologik mukosa labial tikus Wistar jantan hari ke-7 setelah dilakukan perlukaan menggunakan *burnisher* dan pemberian obat pada KP dan KKP. Didapatkan hasil jaringan granulasi yang paling sedikit ke terbanyak yaitu pada KKP, KP, dan KKN. Juga didapatkan perbedaan gambaran vasa darah pada masing-masing kelompok.

Tabel 1 memperlihatkan hasil rerata dan standar deviasi jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan ulkus traumatik dengan hasil tertinggi pada KP, diikuti KKN dan KKP. Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk terhadap rerata sel fibroblas menunjukkan bahwa data setiap kelompok terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Selanjutnya dilakukan uji homogenitas Levene untuk mengetahui data ketiga kelompok memiliki varian yang sama atau berbeda. Hasil uji homogenitas varian data penelitian mendapatkan nilai  $p = 0,636$  ( $p > 0,05$ ), yang menunjukkan bahwa varian data penelitian berupa rerata jumlah sel fibroblas bersifat homogen.



**Gambar 2.** Preparat mukosa labial tikus Wistar jantan hari ke-7 setelah dilakukan *burnisher* dan perlakuan. A) Kelompok Perlakuan (KP); B.) Kelompok Kontrol Positif (KKP); C) Kelompok Kontrol Negatif (KKN). Tanda panah menunjukkan jaringan granulasi. Pulasan HE (100x)

**Tabel 1.** Hasil rerata dan standar deviasi jumlah sel fibroblas pada proses penyembuhan ulkus traumatik

Kelompok sampel	N	Rerata $\pm$ SD
Kelompok perlakuan (KP)	5	178,2 $\pm$ 44,6
Kelompok kontrol positif (KKP)	5	65,4 $\pm$ 49,4
Kelompok kontrol negatif (KKN)	5	103,2 $\pm$ 27,9

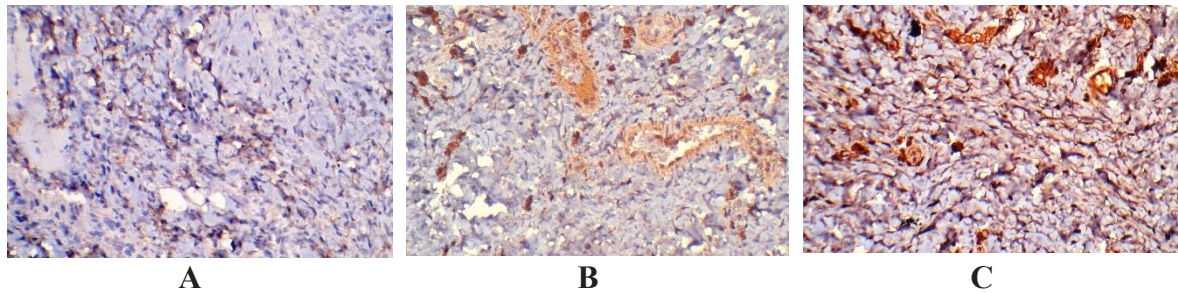
Hasil uji *One-Way ANOVA* terhadap perbedaan pada tiap kelompok mendapatkan nilai  $p=0,003$  ( $p<0,05$ ) yang menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah fibroblas. Tabel 2 memperlihatkan hasil uji *Post Hoc LSD* yang menunjukkan bahwa hasil KP memiliki perbedaan bermakna terhadap KKP dan KKN (nilai  $p$  masing-masing sebesar 0,001 dan 0,015  $<0,05$ ). Pada KKP dan KKN tidak ditemukan adanya perbedaan (nilai  $p=0,178 >0,05$ ).

**Tabel 2.** Hasil uji *Post Hoc LSD* pada proses penyembuhan ulkus traumatik terhadap jumlah fibroblas

Kelompok Sampel		Mean Difference	Sig.
KP	KKP	112.800*	0,001
	KKN	75.000*	0,015
KKP	KP	-112.800*	0,001
	KKN	-37.800	0,178
KKN	KP	-75.000*	0,015
	KKP	37.800	0,178

Pengamatan ekspresi MMP-9 hari ke-7 pada penyembuhan ulkus traumatik tikus Wistar jantan dilakukan melalui pembacaan ekspresi MMP-9 di stroma dan dilakukan perhitungan menggunakan *Allred Score IHC* (total skor) yaitu penjumlahan persentase sel yang diwarnai ditambah dengan perhitungan intensitas pewarnaan MMP-9 yang terekspresi menggunakan mikroskop cahaya perbesaran 20x dengan tiga lapang pandang oleh satu pengamat kemudian dipilih tiga titik yang terdapat MMP-9 dan diambil rerata.<sup>11</sup> Gambar 3 memperlihatkan hasil pengamatan ekspresi MMP-9 hari ke-7 yang menunjukkan hasil pengukuran MMP-9 pada kelompok KKP memiliki intensitas ekspresi lebih kuat dan tinggi dibandingkan KP dan KKN.

Tabel 3 memperlihatkan hasil rerata *Allred Score IHC* dan standar deviasi ekspresi MMP-9 pada proses penyembuhan ulkus traumatik hari ke-7. Hasil uji normalitas mendapatkan nilai 0,492 pada KP dan nilai 0,000 pada KKP, sedangkan pada KKN tidak dapat terdefinisi karena nilai data tersebut sama besar. Nilai perolehan  $p>0,05$  pada KP yang berarti bahwa data seluruh nilai rerata MMP-9 pada KP tidak terdistribusi secara normal dan memenuhi uji normalitas, sedangkan pada KKP dan KKN didapatkan  $p<0,05$ , atau tidak memenuhi uji normalitas sehingga secara keseluruhan nilai MMP-9 tidak terdistribusi secara normal.



**Gambar 3.** Mukosa labial tikus Wistar jantan hari ke-7 setelah dilakukan *burnisher* dan perlakuan. A) Pada KP ekspresi MMP-9 lemah; B) Pada KKN ekspresi MMP-9 sedang; dan C) Pada KKP ekspresi MMP-9 kuat. Pewarnaan IHC (20x)

**Tabel 3.** Hasil rerata *Allred Score* IHC dan standar deviasi ekspresi MMP-9 pada proses penyembuhan ulkus traumatik hari ke-7

Kelompok sampel	N	Rerata $\pm$ SD
KP	5	6,4 $\pm$ 1,517
KKP	5	7,8 $\pm$ 0,447
KKN	5	7,0 $\pm$ 0,000

Tabel 4 memperlihatkan bahwa nilai signifikansi perolehan sebesar 0,041 ( $p < 0,05$ ), yang menunjukkan terdapat perbedaan nilai MMP-9 pada perhitungan *Allred Score* IHC setiap kelompok. Untuk mengetahui perbedaan tersebut maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Dunn's*.

**Tabel 4.** Rangkuman hasil uji non-parametrik Kruskal Wallis pada proses penyembuhan ulkus traumatik pada ekspresi MMP-9

Kelompok sampel	Nilai signifikansi
KP	0,041
KKP	
KKN	

Tabel 5 memperlihatkan hasil uji *Post Hoc Dunn's*. Didapatkan bahwa KKP memiliki perbedaan bermakna dengan KP dan KKN (nilai  $p = 0,021$  dan  $p = 0,042 < 0,05$ ), sedangkan pada KP dengan KKN tidak ditemukan adanya perbedaan (nilai  $p = 0,784 > 0,05$ ).

**Tabel 5.** Rangkuman hasil uji *Post Hoc Dunn's* terhadap proses penyembuhan ulkus traumatik pada ekspresi MMP-9

Kelompok sampel	Mean Difference	Sig.
KP – KKN	-0,700	0,0784
KP – KKP	-5,900	0,021
KKN - KKP	5,200	0,042

Hasil pengamatan secara mikroskopik terhadap proses penyembuhan ulkus dengan menghitung jumlah fibroblas dan ekspresi MMP-9 mendapatkan bahwa adanya hubungan peningkatan MMP-9 yang terekspresi kuat dan tinggi akan menghambat proliferasi fibroblas. Hal ini dapat dilihat dari rendahnya ekspresi MMP-9 pada KP dan tingginya jumlah proliferasi fibroblas. Untuk menunjang data penelitian secara mikroskopik, selain melihat gambaran fibroblas dalam prediktor penyembuhan luka. Dapat disimpulkan bahwa KP dengan minyak *St. John's wort* dinilai secara makroskopik dan mikroskopik terbukti lebih efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka dibandingkan kelompok KKN dan KKP.

## BAHASAN

Pada penyandang DM terdapat ciri khas luka kronis yang sulit sembuh dengan prevalensi 40% dalam satu tahun dan 65% dalam lima tahun.<sup>12</sup> Hambatan penyembuhan ini memicu inflamasi yang meningkatkan MMP-9 melalui stimulasi TNF- $\alpha$ , IKK, dan NF- $\kappa$ B. Telah diketahui bahwa MMP-9 berperan sebagai anti-apoptosis, proliferasi sel inflamasi, serta memfasilitasi fase proliferasi dan remodeling jaringan dengan menyiapkan matriks untuk migrasi fibroblas dan komponen lain ke area ulkus.<sup>13</sup> Pada penyandang DM, ekspresi MMP-9 tetap tinggi akibat inflamasi berkepanjangan sehingga proteinase dan degradasi jaringan terus berlangsung, yang menghambat penyembuhan ulkus. Penurunan MMP-9 menandakan berakhirnya fase inflamasi dan awal fase proliferasi, di mana fibroblas dapat meningkatkan sintesis kolagen, membentuk jaringan granulasi, serta mendukung adhesi, migrasi, pertumbuhan, dan diferensiasi sel dalam proses perbaikan luka.<sup>14</sup>

Penelitian ini menggunakan sediaan topikal *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*) untuk mempercepat penyembuhan ulkus traumatik pada tikus Wistar dengan DM. Secara tradisional, bunga tanaman ini dipakai untuk mengobati luka karena kandungannya seperti *hypericin* dan *hyperforin*, memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antidiabetes, analgesik, hingga sitotoksik.<sup>15</sup> Ekstrak minyaknya bersifat oklusif, mendukung proliferasi fibroblas, maturasi, dan deposisi kolagen. *Hypericin* berperan pada fase proliferasi, sedangkan *hyperforin* dan *pseudohypericin* memodulasi inflamasi serta proliferasi. Tanaman ini juga menekan sitokin proinflamasi dan ekspresi MMP-9, sekaligus melindungi sel dari stres oksidatif, sehingga mempercepat penyembuhan luka.<sup>16</sup>

Analisis data hari ke-7 menunjukkan KP memiliki efek bermakna terhadap penyembuhan ulkus traumatik dengan peningkatan jumlah fibroblas dibandingkan KKP dan KKN dengan nilai  $p=0,001$  dan  $p=0,015$  ( $p<0,05$ ). Temuan ini sejalan dengan penelitian Çobanoğlu<sup>8</sup> yang menyatakan bahwa senyawa bioaktif *St. John's wort*, seperti *hypericin* dan *hyperforin*, bersifat antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif yang menstimulasi proliferasi fibroblas serta sintesis kolagen. Pada penelitian ini, KP memperlihatkan jumlah fibroblas lebih tinggi dibanding KKP dan KKN, yang menandakan peningkatan aktivitas seluler dalam perbaikan jaringan.<sup>10</sup> Peningkatan bermakna jumlah fibroblas pada KP membuktikan efektivitas *Hypericum perforatum* topikal sebagai agen penyembuhan luka kronis, terutama pada fase proliferaatif.<sup>15</sup> *Hyperforin* bekerja melalui jalur MAPK/ERK yang menstimulasi mitosis dan migrasi fibroblas, sedangkan flavonoid dan *xanton* berperan sebagai antioksidan yang menekan stres oksidatif akibat hiperglikemia sehingga proliferasi fibroblas, pembentukan granulasi, dan sintesis kolagen dapat berlangsung optimal.<sup>17</sup> *Alocclair gel* pada KKP hanya menunjukkan efek terbatas pada proliferasi fibroblas sehingga hasilnya tidak berbeda dengan KKN. yang tanpa intervensi mengalami regenerasi lambat akibat inflamasi kronis dan kerusakan matriks ekstrasel. Dengan demikian, KP memiliki tingkat penyembuhan lebih cepat dibanding kedua kelompok kontrol

Analisis statistik menunjukkan bahwa ekspresi MMP-9 pada KP dengan *St. John's wort* lebih rendah dibandingkan KKP dan KKN. Uji *post hoc* menunjukkan perbedaan bermakna antara KP dan KKP ( $p<0,05$ ) serta KKP dan KKN ( $p<0,05$ ), namun tidak bermakna antara KP dan KKN ( $p>0,05$ ). Meski demikian, KP tetap menunjukkan kecenderungan penurunan MMP-9, yang mengindikasikan potensi protektif *St. John's wort* dalam menekan enzim proteolitik destruktif pada luka kronis.<sup>18</sup> Penurunan ini diduga terkait peran *hyperforin* dan *hypericin* yang menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, sehingga produksi sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-6) berkurang dan aktivitas MMP-9 dapat ditekan.<sup>10</sup> Sebaliknya, KKP dengan *Alocclair gel* menunjukkan ekspresi MMP-9 tinggi, tidak berbeda dengan KKN, yang menandakan efektivitasnya rendah pada luka kronis.<sup>19</sup> Hal ini sejalan dengan studi Purnamasari et al<sup>5</sup> yang menyebutkan bahwa *Aloe vera* dalam sediaan campuran seperti *Alocclair gel* berpotensi mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B melalui polisakarida kompleks, termasuk *acemannan*, yang belum terbukti kuat sebagai antiinflamasi pada inflamasi kronis.<sup>5</sup>

*Alocclair gel* yang mengandung *Aloe vera* beserta bahan tambahan seperti alkohol,

pengawet, dan *buffer* dapat mengiritasi jaringan serta memperkuat jalur inflamasi, sehingga ekspresi MMP-9 tetap tinggi.<sup>20</sup> Hal ini menjelaskan mengapa hasil statistik menunjukkan kesamaan antara KKP dan KKN. Studi sebelumnya juga melaporkan bahwa *Aloe vera* hanya efektif menekan MMP-9 pada luka akut, namun kurang berpengaruh pada luka kronis dengan inflamasi sistemik seperti ulkus diabetik.<sup>5</sup> Pada kondisi ini, pelepasan sitokin dan *reactive oxygen species* (ROS) tetap tinggi, migrasi fibroblas serta sel epitel terhambat, sehingga respons terhadap *Aloe vera* menjadi lambat.<sup>21</sup> Selain itu, faktor sistemik diabetes turut memperlambat penyembuhan luka perifer. Oleh karena itu, dibutuhkan agen topikal dengan efek antiinflamasi lebih kuat dan spesifik, seperti *St. John's wort* yang tidak hanya bersifat antioksidan tetapi juga mampu menekan ekspresi mediator destruktif seperti MMP-9.

Pada KKN tanpa intervensi, terlihat kecenderungan penurunan ekspresi MMP-9 meski tidak bermakna dibandingkan KP. Fenomena ini dijelaskan oleh mekanisme alami penyembuhan luka kronis, di mana kadar MMP-9 tinggi pada fase awal inflamasi lalu menurun seiring berjalannya waktu jika tidak ada stimulasi inflamasi baru. Proses ini disebut resolusi pasif inflamasi, yaitu pengaturan ulang sitokin dan enzim proteolitik untuk menghambat inflamasi akut. Faktor waktu juga berperan, karena pengamatan hari ke-7 bertepatan dengan transisi inflamasi menuju fase proliferasi yaitu saat ekspresi MMP-9 mulai menurun secara fisiologik.<sup>14</sup> Dengan demikian, meski tetap lebih tinggi dibanding KP, kelompok KKN menunjukkan penurunan ekspresi MMP-9 yang konsisten dengan studi sebelumnya.

Pada penelitian ini, pengamatan mikroskopis menunjukkan bahwa penurunan ekspresi MMP-9 menciptakan kondisi matriks ekstrasel yang lebih stabil dan menekan inflamasi kronis. Keadaan ini mendukung peningkatan aktivitas dan jumlah fibroblas, sehingga proses proliferasi dan regenerasi jaringan dapat berlangsung secara optimal. Dengan demikian, meski KKN tidak mendapat agen terapeutik seperti *St. John's wort*, ketiadaan aktivasi inflamasi tambahan membuat ekspresi MMP-9 lebih terkendali secara alami. Hal ini menjelaskan mengapa hasil MMP-9 pada KKP dan KKN serupa secara statistik, namun berbeda secara fisiologik. Pada KKP dipengaruhi aktivasi inflamasi iatrogenik oleh *Alocloaire gel*, sedangkan KKN hanya mengalami inflamasi fisiologik alami.

## SIMPULAN

Kelompok perlakuan dengan pemberian topikal *St. John's wort oil* lebih efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka ulkus traumatik dibandingkan kelompok kontrol positif (*Alocloaire gel*) dan kelompok kontrol negatif (tanpa intervensi). Penggunaan *St. John's wort oil* memperlihatkan potensi sebagai alternatif terapi yang lebih efektif dalam meningkatkan penyembuhan ulkus traumatik.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Subandi E, Sanjaya KA. Efektifitas modern dressing terhadap proses penyembuhan luka diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Kesehatan*. 2020;10(1):1273–84. Doi: <https://doi.org/10.38165/jk.v10i1.7>
2. Sarifah L, Jannah R, Sari DRT. Efek hipoglikemia formula herbal antidiabetes pada tikus diabetes yang diinduksi alloxan. *JPSP*. 2024;4(1):84–94. Doi: <https://doi.org/10.23971/jpsp.v4i1.8010>
3. Suparno NR, Rizqinavia GA, Putri NAP. Oral mucoadhesive patch of green betle leaf, areca nut, and gambier can reduce the size of traumatic ulcer lesion. *Odonto*. 2023;10(1):100. Doi: <https://doi.org/10.30659/odj.10.1.100-107>
4. Pratama D, Wibawa IK, Patrianef P. Analisis hubungan polimorfisme gen matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dengan penyakit ulkus diabetik pada penderita diabetes mellitus tipe 2 di RSCM. *Jurnal Ilmu Bedah Indonesia*. 2020;47(1):57–68. Doi: <https://doi.org/10.46800/jibi-ikabi.v47i1.20>
5. Purnamasari YW, Rahmah NA, Ernanda H, Sari W. Effect of aloe vera gel and sodium metabisulphite on expression of fibroblast growth factor in incision wound of rats. *World Vet J*. 2024;14(3):311–7. Doi:

- <https://doi.org/10.54203/scil.2024.wvj37>
6. Bhandari N, Dhudum B. Effect of aloe vera pulp on pressure ulcers among bed ridden patients. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022;13(8):1227–35. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S08.152>
7. Canbaz Y, Karakol P, Erten R, Mercantepe T, Alp HH, Canbaz ET, et al. Comparison of the effectiveness of thymoquinone, St. John wort oil and silver sulfadiazine in experimental burn wounds. *Journal of Burn Care & Research*. 2025;46(2):400–10. Doi: <https://doi.org/10.1093/jbcr/irae174>
8. Çobanoğlu A. Effect of St. John's Wort on wound healing. *ACAM*. 2018;2(5):178–9. <https://doi.org/10.31031/ACAM.2018.02.000548>
9. Yücel A, Kan Y, Yesilada E, Akın O. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) oily extract for the care and treatment of pressure sores; a case report. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017;196:236–41. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.030>
10. Aksu AN, Bilgic T, Kayhan CK, Isik Saglam ZM, Caf N. Partial healing effects of St. John's wort oil on the rat excisional wound model. *Marmara Medical Journal*. 2022;35(3):281–7, 31.10.2022. Doi: <https://doi.org/10.5472/marumj.1186858>
11. Lin B-Y, Kamata S-I, Ahmad Fauzi MF, Ahmad WSHMW. New automatic allred scoring for breast cancer nuclei detection and scoring from ER-IHC stained images. 2024 IEEE 8th International Conference on Signal and Image Processing Applications (ICSIPA). Kuala Lumpur, Malaysia: IEEE; 2024. p. 1–6. Doi: <https://doi.org/10.1109/ICSIPA62061.2024.10686193>
12. Rif'at ID, Hasneli NY, Indriati G. Gambaran komplikasi diabetes melitus pada penderita diabetes melitus. *JKP*. 2023;11(1):52–69. Doi: <https://doi.org/10.33650/jkp.v11i1.5540>
13. Rahakratat AMN, Astuti RA, Irwandi I. Efektivitas ekstrak daun binahong (*Anredera cardifolia* L) pada penyembuhan luka akut mencit jantan (*Mus musculus*). *JKT*. 2024;5(4):13193–201. Doi: <https://doi.org/10.31004/jkt.v5i4.38212>
14. Hidayat LH, Hadi P, Radithia D. Pengaruh pemberian ZnSO<sub>4</sub> 1% topikal terhadap ekspresi MMP-9 dan jumlah fibroblas pada penyembuhan ulkus traumatikus tikus Wistar diabetes melitus. *Eprodentia*. 2018;02(02):163–71. Doi: <https://doi.org/10.21776/ub.eprodentia.2018.002.02.4>
15. Temel M, Atılgan N, Aydemir S, Dokuyucu R. Comparison of St. John's wort oil and thiocilline ointment on wound healing in a diabetic rat model. *Journal of Medicine and Palliative Care*. 2024;5(4):208–13. Doi: <https://doi.org/10.47582/jompac.1515587>
16. Altıparmak M, Eskitaşçıoğlu T. Comparison of systemic and topical *Hypericum perforatum* on diabetic surgical wounds. *Journal of Investigative Surgery*. 2018;31(1):29–37. Doi: <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1272654>
17. Khofifah SD, Suparno NR, Sari M, Vernanda MR, Azmi NMIT. The effectiveness of ethanolic extract of *Centella asiatica* (L.) on healing minor recurrent aphthous stomatitis in Wistar male rats (*Rattus norvegicus*). *Advances in Health Sciences Research*. Surakarta: Atlantis Press; 2022. Doi: <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.220403.007>
18. Nobakht SZ, Akaberi M, Mohammadpour A, Tafazoli MA, Emami A. *Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iran J Basic Med Sci*. 2022;25(9):1045–58. Doi: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.65112.14338>
19. Bigliardi P, Langer S, Cruz JJ, Kim SW, Nair H, Srisawasdi G. An Asian perspective on povidoneiodine in wound healing. *Dermatology*. 2017;233(2–3):223–33. Doi: <https://doi.org/10.1159/000479150>
20. Freeman C, Duan E, Kessler J. Molecular iodine is not responsible for cytotoxicity in iodophors. *J Hospital Inf*. 2022;122:194–202. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.01.015>
21. Liu C, Cui Y, Pi F, Cheng Y, Guo Y, Qian H. Extraction, Purification, Structural Characteristics, Biological Activities and Pharmacological Applications of Acemannan, a Polysaccharide from Aloe vera: A Review. *Molecules*. 2019;24(8):1554. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24081554>