

LITERATUR REVIEW : TERAPI TOPIKAL TERBARU DALAM PENYEMBUHAN ULKUS KAKI DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS

Nurul Fauziah Danial^{1*}, Prema Hapsari Hidayati², Jufri Latief³, Adharia⁴, Abdul
Mubdi Ardiansar⁵

Program Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia¹, Departemen Interna
Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia²⁻⁵, Departemen Orthopedic Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia³, Departemen Dermatologi Fakultas Kedokteran Universitas Muslim
Indonesia⁴

*Corresponding Author : nurulfzhdnl@gmail.com

ABSTRAK

Ulkus kaki diabetik (DFU) merupakan komplikasi serius diabetes melitus yang sering berujung pada infeksi kronis, keterlambatan penyembuhan luka, hingga amputasi meskipun telah diberikan perawatan standar. Tujuan tinjauan ini adalah merangkum bukti terkini mengenai berbagai terapi topikal terbaru untuk DFU, termasuk mekanisme kerja serta potensi aplikasinya dalam praktik klinis. Metode yang digunakan berupa literature review dari basis data PubMed dalam rentang tahun 2021–2025 dengan kata kunci terkait ulkus kaki diabetik, terapi topikal baru, penyembuhan luka, dan tatalaksana. Hasil kajian menunjukkan bahwa berbagai agen topikal inovatif memberikan efek yang menjanjikan. Kombinasi A-PRF dengan asam hialuronat (A-PRF+HA) terbukti meningkatkan angiogenesis dan regenerasi jaringan. ON101 bekerja dengan memodulasi respons imun melalui perubahan makrofag dari fenotip M1 pro-inflamasi menjadi M2 pro-penyembuhan. Gel *Plantago major* 10% serta terapi oksigen topikal efektif dalam mengurangi luas luka. Esmolol menunjukkan peningkatan mikrosirkulasi lokal, sementara pravibismane berperan dalam mengatasi biofilm yang menghambat penyembuhan. Selain itu, terapi berbasis sel dan eksosom memberikan hasil signifikan pada DFU refrakter. Kesimpulannya, terapi topikal terbaru berpotensi sebagai adjuvan penting dalam perawatan standar DFU dan dapat membantu menurunkan angka amputasi bila diterapkan secara bertahap sesuai tingkat layanan kesehatan.

Kata kunci : pengobatan baru, penyembuhan luka, tatalaksana, terapi baru, terapi terkini, topikal, ulkus kaki diabetik

ABSTRACT

*Diabetic foot ulcers (DFU) are a serious complication of diabetes mellitus, often leading to chronic infection, delayed wound healing, and even amputation despite standard care. This review aims to summarize recent evidence on novel topical therapies for DFU, including their mechanisms of action and potential clinical applications. A literature review was conducted using PubMed databases from 2021 to 2025 with keywords related to diabetic foot ulcers, novel topical therapies, wound healing, and management. The findings indicate that several innovative topical agents show promising outcomes. The combination of advanced platelet-rich fibrin with hyaluronic acid (A-PRF+HA) enhances angiogenesis and tissue regeneration. ON101 modulates the immune response by shifting macrophages from the pro-inflammatory M1 phenotype to the pro-healing M2 phenotype. *Plantago major* 10% gel and topical oxygen therapy effectively reduce wound size. Esmolol improves local microcirculation, while pravibismane targets biofilm that impairs healing. In conclusion, these emerging topical therapies serve as effective adjuncts to standard DFU care, including debridement, offloading, and infection control, and have the potential to reduce amputation rates when implemented appropriately across different levels of healthcare.*

Keywords : diabetic foot ulcer, novel therapy, new treatment, recent therapy, wound healing, management, topical

PENDAHULUAN

Diabetic Foot Ulcer (DFU) atau ulkus kaki diabetik merupakan komplikasi serius diabetes melitus (DM) yang ditandai dengan kerusakan jaringan kulit akibat neuropati, iskemia, dan infeksi yang mengancam integritas ekstremitas bawah. Berbeda dengan ulkus diabetik adalah luka kronis pada penderita diabetes yang dapat muncul di berbagai bagian tubuh. Sementara itu, ulkus kaki diabetik adalah bentuk khusus ulkus diabetik yang terbatas pada daerah kaki yaitu jari, telapak, atau tumit yang memiliki konsekuensi klinis lebih berat karena berkaitan dengan risiko amputasi ekstremitas bawah, sehingga menjadi fokus utama dalam kajian ini. Prevalensi seumur hidup DFU mencapai 15–25% pada pasien DM global dengan risiko amputasi mayor hingga 20% pada kasus tidak terkontrol (Maldonado-Valer et al., 2023; Raja et al., 2023). Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 oleh Kementerian Kesehatan RI, prevalensi diabetes mellitus pada usia ≥ 15 tahun mencapai 11,7% atau sekitar 23,9 juta orang. Estimasi jumlah penderita DM terus meningkat dari 18,6 juta (11,1%) pada 2013 menjadi 23,9 juta (11,3%) pada 2023. Hanya 1 dari 4–5 penderita DM yang mengetahui statusnya dan mendapat tatalaksana di fasilitas kesehatan. Proyeksi pada 2045 mencapai 28,6 juta kasus jika tidak ditangani. Prevalensi DFU di Indonesia sekitar 15% dengan angka amputasi 25–30% dan mortalitas 16–32% (Muharram et al., 2025; Fitrianiingsih et al., 2025).

Patofisiologi DFU melibatkan triad neuropati sensorik-motorik, penyakit arteri perifer, dan kolonisasi bakteri yang menghambat fase inflamasi serta proliferasi penyembuhan luka. Hiperglikemia kronis menyebabkan advanced glycation end-products (AGEs) yang merusak matriks ekstraseluler dan memicu inflamasi persisten. Durasi DM lebih dari 10 tahun meningkatkan risiko DFU hingga 25 kali lipat dibandingkan pasien baru didiagnosis. Kontrol glikemik buruk dengan HbA1c $> 9\%$ secara signifikan memperburuk prognosis penyembuhan luka. Faktor risiko tambahan seperti usia lanjut, obesitas, merokok, dan trauma minor sering tidak disadari oleh pasien sehingga mempercepat ulserasi rekuren pada 40% kasus (Raja et al., 2023; Yunir et al., 2021). Meskipun pedoman *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) 2023 merekomendasikan debridement, off-loading, dan kontrol infeksi sebagai terapi standar, tingkat penyembuhan lengkap hanya mencapai 25–40% dalam 12 minggu. Terapi konvensional sering gagal pada DFU kronis yang disertai biofilm bakteri dan hipoksia tisu. Di Indonesia, akses layanan wound care yang terbatas di daerah pedesaan menyebabkan delay diagnosis pada stadium Wagner 3–4. Resistensi antimikroba dan biaya perawatan tinggi menjadi hambatan utama dalam tata laksana DFU di fasilitas kesehatan primer (Sauriasari et al., 2025; Chen et al., 2024; International Working Group on the Diabetic Foot, 2023).

Terapi topikal terbaru menawarkan pendekatan bioaktif melalui hidrogel responsif, nanospray fotokatalitik, dan agen antimikroba non-antibiotik yang memodulasi microenvironment luka secara efektif. Uji klinis fase 3 tahun 2024 melaporkan insulin topikal meningkatkan laju penyembuhan 2,3 kali lipat dibanding plasebo pada DFU grade 1–2 (Hu et al., 2025). Esmolol hidroklorida gel menunjukkan reduksi luas luka hingga 45% dalam 8 minggu melalui inhibisi beta-adrenergik lokal yang mengurangi inflamasi (Rastogi et al., 2023). Pravibismane topikal pada uji fase 2 mencapai tingkat penutupan luka 46,7% pada DFU terinfeksi biofilm yang resisten (Lipsky et al., 2024). Selain itu, terapi berbasis hidrogel, platelet-rich fibrin dengan asam hialuronat, serta terapi sel dan eksosom menunjukkan potensi signifikan dalam meningkatkan regenerasi jaringan dan penyembuhan luka kronis (Zhao et al., 2025; Kartika et al., 2021; Askø Andersen et al., 2022; Kishta et al., 2025; Ganesan & Orgill, 2024). Pedoman IWGDF juga secara kondisional merekomendasikan balutan sukrosa oktasulfat dan oksigen hiperbarik topikal untuk kasus refrakter (Chen et al., 2024).

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi efektivitas terapi topikal terbaru adjuvan dalam penyembuhan DFU pada pasien DM tipe 2 di Indonesia serta menyusun rekomendasi klinis berbasis bukti terkini. Secara khusus, studi ini mengevaluasi tingkat penutupan luka,

waktu penyembuhan rata-rata, dan profil keamanan agen topikal inovatif dibandingkan terapi standar. Hasil penelitian diharapkan menjadi pedoman skrining dini DFU dan stratifikasi risiko di tingkat puskesmas serta rumah sakit umum daerah. Secara teoritis, temuan ini berkontribusi pada pengembangan protokol wound care nasional dan optimalisasi program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) untuk pencegahan DFU (Ganesan & Orgill, 2024; Zhao et al., 2025).

METODE

Penelitian ini adalah studi kepustakaan menggunakan pendekatan literature review naratif mengenai faktor-faktor penyembuhan ulkus diabetikum. Kajian ini bersifat desain naratif dengan teknik pengumpulan informasi dari jurnal, buku, dan internet untuk mengkaji terapi topikal terbaru dalam penyembuhan ulkus diabetikum menggunakan data sekunder dari studi existing, bukan observasi langsung. Periode literatur 2021-2025 dari database PubMed; kata kunci : *diabetic foot ulcer, novel therapy, new treatment, recent therapy, wound healing, management, topical*. Temuan sekunder dirangkum dalam tabel yang memuat informasi penulis, tahun terbit, desain studi, populasi/pasien, ukuran sampel, intervensi/analisis utama, hasil kunci, serta effect size/statistik signifikan.

Literatur yang dianalisis dipilih berdasarkan kriteria inklusi: Artikel penelitian asli (*original research*) dengan desain RCT, kohort prospektif/retrospektif, case-control, atau studi observasional; pasien dewasa dengan diabetes mellitus tipe 2 yang mengalami ulkus kaki diabetik (DFU) grade Wagner 1-4; intervensi terapi topikal (hidrogel, insulin topikal, esmolol hidroklorida gel, pravabismane, balutan sukrosa oktasulfat, oksigen topikal) atau perbandingan dengan terapi standar (debridement, off-loading, balutan konvensional); desain Kriteria eksklusi: studi tentang pengobatan ulkus non-DM (misal pressure ulcer), artikel review naratif tanpa data primer, systematic review, studi hewan/in vitro saja, artikel yang tidak dapat diakses full text, grey literature (tesis/disertasi).

HASIL

Tabel 1. Hasil Studi Terapi Topikal pada Ulkus Kaki Diabetik

No	Tahun terbit	Judul	Metode	Penulis	Hasil	Kesimpulan
1.	2021	<i>Wound Healing in Diabetic Foot Ulcer Patients Using Combined Use of Platelet Rich Fibrin and Hyaluronic Acid, Platelet Rich Fibrin and Placebo: An Open Label, Randomized Controlled Trial</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	Ronald W.. Et all	kombinasi A-PRF dengan hyaluronic acid secara signifikan meningkatkan kadar VEGF dan indeks granulasi serta menurunkan IL-6 pada luka ulkus kaki diabetik, sehingga mempercepat proses penyembuhan melalui peningkatan angiogenesis dan pengurangan inflamasi.	Kombinasi autologous platelet-rich fibrin (A-PRF) dan hyaluronic acid (HA) sebagai obat topikal terbukti meningkatkan angiogenesis dan menurunkan inflamasi pada ulkus kaki diabetik, sehingga berpotensi menjadi terapi topikal yang efektif untuk mempercepat penyembuhan,

					termasuk pada pasien berisiko tinggi	
2.	2021	<i>Evaluation of LL-37 in healing of hard-to-heal venous leg ulcers: A multicentric prospective randomized placebo-controlled clinical trial</i>	Placebo-controlled	Margit M. et al	Studi ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan, LL-37 tidak meningkatkan penyembuhan luka vena sulit sembuh dibandingkan placebo. Namun, pada luka besar (≥ 10 cm ²), LL-37, terutama dosis rendah, tampak meningkatkan penyembuhan. Pengobatan ini aman dan ditoleransi baik	Terapi topikal LL-37 aman dan dapat meningkatkan penyembuhan luka vena yang besar dan sulit sembuh, sementara efektivitasnya secara keseluruhan belum terbukti pada populasi luas. Penggunaan dosis rendah menunjukkan hasil yang lebih baik dibanding dosis tinggi pada luka besar. Diperlukan studi lanjutan untuk mengkonfirmasi efektivitas dalam subkelompok ini
3.	2021	<i>Effect of a Novel Macrophage-Regulating Drug on Wound Healing in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial</i>	Randomized	Huang YY et al.	ON101 meningkatkan angka kesembuhan ulkus kaki diabetik secara bermakna dibanding balutan standar, tanpa menambah efek samping serius.	Efektivitas penyembuhan ulkus kaki diabetik yang secara klinis dan statistik lebih unggul dibanding balutan absorbent standar, dengan tidak ada peningkatan kejadian efek samping serius, sehingga dipandang sebagai pilihan terapi aktif yang menjanjikan untuk perawatan DFU kronis.
4.	2022	<i>Translational development of ABCB5⁺ dermal mesenchymal stem cells for therapeutic</i>	Open-label single-arm	Kerstan et al.	ABCB5 ⁺ dermal MSC topikal pada DFU kronis yang refrakter terapi standar menghasilkan	ABCB5 ⁺ dermal mesenchymal stem cells tampak aman dan berpotensi efektif sebagai

		<i>induction of angiogenesis in non-healing diabetic foot ulcers</i>			median penurunan luas luka sekitar 60–67% dalam 12 minggu, sekitar tiga per empat pasien mencapai $\geq 30\%$ reduksi luas luka, sebagian sembuh total, dan tidak ditemukan efek samping terkait terapi yang serius.	terapi topikal adjuvan untuk DFU kronis yang sulit sembuh, sehingga layak diuji lebih lanjut dalam uji klinis terkontrol berskala lebih besar.
5	2022	<i>A multicenter clinical trial evaluating the durability of diabetic foot ulcer healing in ulcers treated with topical oxygen and standard of care versus standard of care alone 1 year post healing</i>	Studi kohort prospektif	Al-Jalodi et al.	Sebagian besar ulkus yang sembuh dengan TOT tetap tertutup setelah 1 tahun: sekitar 85% pasien kelompok TOT+SOC tetap sembuh dibanding sekitar 60% pada kelompok SOC saja, dengan satu amputasi mayor hanya pada kelompok SOC. waktu lebih lama untuk sembuh.	<i>Topical oxygen therapy (TOT)</i> cenderung membuat penyembuhan ulkus kaki diabetik lebih tahan lama, dengan proporsi ulkus yang tetap tertutup setelah 1 tahun lebih tinggi pada kelompok TOT+SOC dibanding SOC saja, sehingga TOT berpotensi meningkatkan durabilitas penyembuhan meski data masih terbatas dan perlu dikonfirmasi studi dengan sampel lebih besar.
6	2022	<i>Novel topical allogeneic bone-marrow-derived mesenchymal stem cell treatment of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a proof of concept study</i>	Studi prospektif	Asko Andersen et al.	Terapi topikal allogeneic BM-MSC pada dua pasien DFU dinilai aman, dengan efek samping utama peningkatan eksudat luka yang sementara dan tanpa komplikasi serius; kejadian serius yang muncul tidak terkait terapi dan studi hanya berfokus pada keamanan, sehingga ulkus tidak dinilai untuk efektivitas penyembuhan.	Formulasi topikal BM-MSC allogenik untuk DFU dinilai sebagai pilihan terapi yang aman, dengan efek samping utama berupa peningkatan eksudasi luka yang mudah diatasi dan tanpa dampak jangka panjang, tetapi temuan ini masih

						bersifat <i>proof of concept</i> karena hanya melibatkan dua pasien.
7	2022	<i>The Effect of Plantago major Hydroalcoholic Extract on the Healing of Diabetic Foot and Pressure Ulcers: A Randomized Open-Label Controlled Clinical Trial.</i>	Randomized controlled trial	Ghanadian et al	Gel topikal 10% ekstrak hidroalkoholik daun <i>Plantago major</i> mempercepat penyembuhan DFU dan PU dibanding balutan modern saja: penurunan ukuran luka lebih besar pada minggu pertama dan kedua, dan proporsi luka yang sembuh sempurna lebih tinggi pada kelompok <i>Plantago</i> .	Penggunaan gel topikal 10% ekstrak daun <i>Plantago major</i> mempercepat penyembuhan ulkus kaki diabetik dan dekubitus, dengan penurunan ukuran luka lebih besar dan angka kesembuhan lengkap lebih tinggi dibanding balutan modern saja.
8	2023	<i>Topical Esmolol Hydrochloride as a Novel Treatment Modality for Diabetic Foot Ulcers: A Phase 3 Randomized Clinical Trial.</i>	Randomized Controlled Trial	Rastogi et al	Penambahan gel esmolol 14% ke standard of care meningkatkan angka ulkus kaki diabetik yang sembuh (lebih banyak ulkus menutup dan lebih cepat) dibanding standard of care saja, tanpa masalah keamanan bermakna.	Penambahan gel esmolol topikal 14% pada perawatan standar secara bermakna meningkatkan angka dan kecepatan penutupan ulkus kaki diabetik dibanding perawatan standar saja, dengan profil keamanan yang baik dan tanpa efek samping serius yang terkait obat.
9	2024	<i>Topical pravibismane as adjunctive therapy for moderate or severe diabetic foot infections: A phase 1b randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.</i>	Uji klinis fase Ib acak	Benjamin A et al	Salep pravibismane yang dioleskan pada ulkus kaki diabetik terinfeksi tampak aman dan mungkin membantu penyembuhan: luka rata-rata mengecil jauh lebih besar dan angka amputasi terkait ulkus lebih rendah dibanding plasebo, walau jumlah pasien masih	pravibismane topikal sebagai tambahan terapi standar pada infeksi ulkus kaki diabetik moderat–berat dinilai aman dan berpotensi mempercepat penyembuhan (ulkus lebih banyak mengecil dan

				terlalu sedikit untuk memastikan efektivitas secara pasti.	amputasi lebih jarang), tetapi bukti efektivitasnya masih awal karena studi fase 1b dengan sampel kecil.	
10	2025	<i>The transforming role of Wharton's jelly mesenchymal stem cell-derived exosomes for diabetic foot ulcer healing: a randomized controlled clinical trial.</i>	<i>Randomized Controlled Trial</i>	Kishta et all	Gel eksosom WJ-MSC mempercepat dan memperbanyak penyembuhan penuh DFU (rata-rata sembuh 6 minggu vs 20 minggu pada kontrol), tanpa peningkatan efek samping bermakna.	Eksosom yang berasal dari WJ-MSC sebagai gel topikal, ditambah standard of care, merupakan opsi terapi yang menjanjikan untuk DFU karena secara bermakna mempercepat dan meningkatkan angka penyembuhan penuh tanpa menambah efek samping penting, sehingga berpotensi memperbaiki luaran dan kualitas hidup pasien.

PEMBAHASAN

Analisis terhadap sepuluh uji klinis menunjukkan bahwa penyembuhan ulkus kaki diabetik (DFU) paling optimal bila pendekatan farmakologis dan biologis dikombinasikan dengan perawatan standar (*debridement, ofloading*, kontrol infeksi, dan optimasi metabolik), bukan digantikan. Secara umum, modalitas tambahan yang diteliti bekerja melalui tiga mekanisme utama: peningkatan angiogenesis dan perfusi lokal, modulasi inflamasi kronis, serta stimulasi regenerasi jaringan dan kontrol infeksi lokal.

Terapi Autologus Berbasis Produk Darah (A-PRF + HA)

Terapi autologus berbasis A-PRF + HA merupakan pendekatan pengobatan yang menggunakan darah pasien sendiri untuk mempercepat penyembuhan luka kulit. A-PRF (Advanced Platelet-Rich Fibrin) adalah bentuk fibrin kaya platelet yang diperoleh melalui proses sentrifugasi darah dengan kecepatan rendah, sehingga menghasilkan matriks biologis alami yang mengandung berbagai faktor pertumbuhan penting. Faktor-faktor tersebut antara lain VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) yang berperan dalam merangsang angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru, serta PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) yang mendukung proliferasi dan regenerasi sel jaringan (Kartika et al., 2021).

Sementara itu, HA (Hyaluronic Acid) merupakan komponen alami yang bersifat hidrofilik dan berfungsi menjaga kelembapan luka, mengurangi respons inflamasi, serta memfasilitasi pelepasan faktor pertumbuhan dari A-PRF secara lebih optimal. Kombinasi A-PRF dan HA menghasilkan suatu gel bioaktif yang dapat diaplikasikan langsung pada luka ulkus kaki diabetik (DFU). Sinergi antara kedua komponen ini tidak hanya meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas faktor pertumbuhan, tetapi juga menciptakan lingkungan mikro yang kondusif untuk proses penyembuhan luka. Beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi A-PRF + HA secara signifikan mempercepat proses penyembuhan luka dibandingkan penggunaan A-PRF saja, ditandai dengan peningkatan kadar VEGF pada hari ke-3 dan PDGF pada hari ke-7 setelah aplikasi (Kartika et al., 2021).

Agen Topikal Imunomodulator dan Fitofarmaka (ON101 dan Plantago)

ON101 merupakan krim topikal imunomodulator yang digunakan dalam terapi ulkus kaki diabetik (DFU) dengan mekanisme utama mengatur keseimbangan aktivitas makrofag antara fenotip M1 (pro-inflamasi) dan M2 (pro-penyembuhan). Agen ini diformulasikan dari ekstrak *Plectranthus amboinicus* (PA-F4) dan *Centella asiatica* (S1), yang bekerja secara sinergis menekan respons inflamasi sekaligus merangsang proliferasi sel kulit dan angiogenesis. Dengan demikian, ON101 membantu mempercepat transisi fase inflamasi menuju fase proliferasi dalam proses penyembuhan luka (Huang et al., 2021). Sementara itu, *Plantago major* merupakan fitofarmaka berbasis ekstrak daun yang diformulasikan dalam bentuk gel 10% dan memiliki sifat anti-inflamasi alami. Kandungan aktif seperti aucubin dan allantoin berperan dalam mengurangi eritema, meningkatkan sintesis kolagen, serta mempercepat kontraksi luka melalui stimulasi pembentukan jaringan baru. Efek ini menjadikan *Plantago major* sebagai alternatif terapi topikal yang menjanjikan dalam mempercepat penyembuhan DFU (Ghanadian et al., 2022).

Dalam uji klinis fase 3, ON101 menunjukkan efektivitas yang signifikan dengan tingkat penyembuhan mencapai 60,7% pada kasus DFU sulit, dibandingkan 35,1% pada kelompok perawatan standar ($p < 0,001$) pada 236 pasien dengan kadar HbA1c tinggi atau luka kronis. Di sisi lain, penggunaan gel *Plantago major* 10% terbukti memberikan reduksi ukuran luka yang lebih cepat ($p < 0,05$) serta meningkatkan proporsi pasien yang mencapai penyembuhan total dalam waktu dua minggu dibandingkan terapi konvensional (Huang et al., 2021; Ghanadian et al., 2022).

Terapi Sel dan Eksosom Untuk Regenerasi Luka Kronis

Terapi sel punca dan eksosom merupakan pendekatan inovatif dalam penanganan luka kronis yang sulit sembuh seperti ulkus kaki diabetik (DFU), terutama pada kondisi dengan gangguan perfusi, infeksi berulang, dan inflamasi persisten. Sel punca mesenkimal (mesenchymal stem cells/MSC) dapat diperoleh dari sumsum tulang maupun jaringan adiposa, dengan adipose-derived stem cells (ADSC) menjadi pilihan utama karena prosedur pengambilannya relatif mudah dan menghasilkan jumlah sel yang tinggi. MSC bekerja melalui mekanisme parakrin dengan mensekresikan berbagai faktor pertumbuhan seperti vascular endothelial growth factor (VEGF) yang merangsang angiogenesis, transforming growth factor-beta (TGF- β) yang berperan dalam regenerasi jaringan, serta mediator anti-inflamasi yang menginduksi pergeseran makrofag dari fenotip M1 pro-inflamasi ke M2 pro-penyembuhan. Efek kombinasi ini berkontribusi pada percepatan kontraksi luka, pembentukan jaringan granulasi, dan epitelisasi (Askø Andersen et al., 2022; Kishta et al., 2025).

Eksosom merupakan vesikel ekstraseluler berukuran nano (30–150 nm) yang disekresikan oleh MSC/ADSC dan mengandung microRNA (miRNA), protein, serta lipid bioaktif. Dibandingkan terapi sel langsung, eksosom menawarkan profil keamanan yang lebih baik karena tidak melibatkan sel hidup, sehingga meminimalkan risiko tumorigenesis, infeksi,

maupun reaksi imun. Eksosom dapat diaplikasikan secara topikal atau injeksi lokal dengan stabilitas penyimpanan yang lebih tinggi. Studi eksperimental menunjukkan bahwa eksosom ADSC mampu mempercepat penutupan luka secara signifikan melalui penurunan stres oksidatif (ROS) melalui jalur SIRT3/SOD2, peningkatan ekspresi VEGF, serta stimulasi migrasi sel epitel. Pada uji klinis awal, terapi eksosom menunjukkan perbaikan penyembuhan luka besar, peningkatan perfusi jaringan, serta profil keamanan yang baik, termasuk melalui regulasi miR-125b-5p yang menghambat ferroptosis (Askø Andersen et al., 2022; Kishta et al., 2025). Secara keseluruhan, terapi berbasis sel punca dan eksosom menunjukkan potensi besar sebagai terapi adjuvan pada DFU stadium lanjut. Namun, diperlukan uji klinis berskala besar untuk memastikan efektivitas jangka panjang, keamanan, serta standarisasi dosis sebelum dapat diimplementasikan secara luas dalam praktik klinis.

Agen Topikal Baru Penarget Mikrosirkulasi dan Biofilm (Esmolol dan Pravibismane)

Esmolol hydrochloride merupakan agen topikal inovatif berbentuk gel dengan konsentrasi 7–20% yang dikembangkan untuk meningkatkan mikrosirkulasi pada luka kronis seperti ulkus kaki diabetik (DFU). Obat ini bekerja sebagai β 1-selective beta-blocker yang, selain efek kardiovaskularnya, memiliki peran lokal dalam menghambat enzim aldose reductase sehingga menurunkan pembentukan advanced glycation end-products (AGEs), yang diketahui berkontribusi terhadap kerusakan vaskular dan inflamasi kronis pada pasien diabetes. Dengan demikian, esmolol membantu mengurangi inflamasi dan memperbaiki elastisitas jaringan luka (Rastogi et al., 2023). Selain itu, esmolol meningkatkan produksi nitric oxide (NO) yang berfungsi sebagai vasodilator alami, sehingga memperbaiki aliran darah lokal. Agen ini juga merangsang migrasi fibroblas serta angiogenesis, yang berperan penting dalam proses regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. Dalam uji klinis acak, penggunaan esmolol sebagai tambahan terapi standar (standard of care/SoC) menunjukkan peningkatan tingkat penutupan luka DFU >2 cm² hingga 50% lebih tinggi dalam 12 minggu dibandingkan terapi standar saja, dengan profil keamanan yang baik karena absorpsi sistemik minimal (Rastogi et al., 2023).

Tabel 2. Terapi Topikal Terbaru pada Ulkus Kaki Diabetik (DFU)

No	Jenis obat/topikal	Keunggulan	Kekurangan	Patomekanisme	Lama waktu penyembuhan
1	A-PRF + Hyaluronic acid (HA)	Mempercepat granulasi, menaikkan VEGF, menurunkan inflamasi.	Perlu fasilitas operator terlatih, tidak tersedia di semua RS; biaya prosedur relatif.	Growth factor dari PRF + HA menjaga kelembapan dan mendukung angiogenesis.	Peningkatan VEGF hari ke-3, PDGF hari ke-7; perbaikan klinis bermakna dalam 2–4 minggu
2	Krim ON101	Angka kesembuhan DFU lebih tinggi daripada balutan standar, profil aman baik.	Obat baru, distribusi masih terbatas, harga relatif tinggi.	Imunomodulator: menggeser makrofag dari M1 pro-inflamasi ke M2 pro-healing.	Hingga 16 minggu terapi; sekitar 50% pasien ON101 sembuh sekitar 13 minggu
3	Gel Plantago major 10%	Bahan fitofarmaka, mempercepat penurunan ukuran luka, sebagian lebih terjangkau.	Sediaan terstandar belum luas di pasaran; kualitas produk bisa bervariasi.	Senyawa fitokimia anti-inflamasi, meningkatkan kolagen dan regenerasi.	Penurunan luas luka lebih cepat pada minggu 1–2.
4	Topical oxygen therapy (TOT)	Menjaga luka tetap tertutup lebih lama;	Membutuhkan perangkat khusus, sesi berulang; akses lebih	Meningkatkan oksigenasi lokal, mendukung	Lama terapi bervariasi (minggu–bulan); penyembuhan

		mengurangi kekambuhan.	banyak di RS rujukan.	angiogenesis dan kontrol infeksi.	bisa sampai 12 bulan
5	<i>Esmolol hydrochloride gel</i>	Mempercepat penutupan ulkus, profil keamanan baik.	Masih dalam tahap adopsi; belum tersedia di fasilitas primer; harga relatif mahal.	Beta-blocker topikal: perbaiki mikrosirkulasi, kurangi AGEs dan inflamasi.	Reduksi luas luka bermakna dalam ±8 minggu.
6	Pravibismane topikal	Potensial kuat terhadap biofilm, menurunkan risiko amputasi.	Masih uji klinis; belum tersedia rutin; biaya tinggi dan hanya di pusat penelitian.	Agen antimikroba non-antibiotik penghancur biofilm dan penghambat energi bakteri.	Evaluasi 12 minggu terapi; sebagian besar perbaikan area luka terjadi dalam rentang ini..
7	ABC5 ⁺ dermal MSC	Penurunan luas luka besar, sebagian luka sembuh total; aman pada studi awal.	Terapi sangat khusus, hanya di pusat tersier, biaya sangat tinggi.	MSC dermal merangsang angiogenesis dan modulasi inflamasi kronis.	Penilaian efek utama pada minggu ke-12 setelah aplikasi topikal berulang

Di sisi lain, pravibismane merupakan agen antimikroba topikal berbasis bisbiguanide yang secara spesifik menargetkan biofilm bakteri, yaitu lapisan protektif yang dibentuk oleh mikroorganisme seperti *Staphylococcus* dan *Pseudomonas* yang sering menyebabkan infeksi persisten pada DFU. Pravibismane bekerja dengan mengganggu bioenergetik bakteri, merusak matriks biofilm, serta memiliki aktivitas luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif tanpa meningkatkan risiko resistensi. Selain efek antimikroba, agen ini juga memiliki sifat imunomodulator yang membantu mengurangi inflamasi berlebih (Lipsky et al., 2024). Dalam uji klinis fase awal, pravibismane menunjukkan efektivitas yang signifikan dengan reduksi luas luka hingga 85% dibandingkan 30% pada kelompok plasebo, serta menurunkan risiko amputasi secara bermakna. Agen ini juga menunjukkan tolerabilitas yang baik tanpa iritasi kulit yang signifikan (Lipsky et al., 2024). Secara keseluruhan, efektivitas berbagai terapi topikal tersebut sangat bergantung pada penerapan perawatan dasar yang optimal, termasuk debridement, off-loading, dan kontrol infeksi. Evaluasi respons awal, seperti penurunan luas luka $\geq 50\%$ dalam 4 minggu, dapat digunakan sebagai indikator keberhasilan terapi. Jika target tidak tercapai, penambahan terapi adjuvan menjadi penting. Dalam konteks Indonesia, pendekatan bertahap yang dimulai dari terapi standar intensif, diikuti agen topikal yang lebih terjangkau, hingga terapi lanjutan seperti sel punca atau intervensi vaskular pada kasus selektif, berpotensi menurunkan angka amputasi dan beban biaya secara signifikan (Ganesan & Orgill, 2024; Zhao et al., 2025).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dipaparkan, dapat disimpulkan bahwa berbagai terapi topikal terbaru mulai dari produk autologus (A-PRF + asam hialuronat), krim imunomodulator ON101, fitofarmaka terstandar (gel *Plantago major*), oksigen topikal, agen molekuler baru (esmolol dan pravibismane), hingga terapi sel dan eksosom (BM-MSC, ABC5⁺ dermal MSC, eksosom WJ-MSC) mampu mempercepat penutupan luka, meningkatkan angka kesembuhan lengkap, dan pada sebagian studi menurunkan infeksi berulang dan amputasi melalui peningkatan angiogenesis, oksigenasi jaringan, modulasi inflamasi, regenerasi jaringan, dan kontrol biofilm. Meskipun demikian, seluruh modalitas tersebut paling efektif bila digunakan sebagai terapi tambahan di atas perawatan dasar yang optimal (*debridement, ofloading*, kontrol infeksi, dan optimasi sistemik) dengan pemantauan

objektif seperti penurunan luas luka $\geq 50\%$ dalam empat minggu pertama; dalam konteks layanan kesehatan Indonesia, strategi bertahap yang mengombinasikan terapi sederhana-murah di lini primer dan terapi canggih di pusat rujukan berpotensi signifikan menurunkan angka amputasi DFU dan memperbaiki kualitas hidup pasien diabetes.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Universitas Muslim Indonesia atas dukungan akademik, fasilitas, serta lingkungan ilmiah yang kondusif dalam penyusunan karya ini. Apresiasi juga diberikan kepada para dosen dan seluruh civitas akademika yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi selama proses penelitian hingga penulisan. Dukungan tersebut sangat berarti dalam menunjang kelancaran serta keberhasilan penyelesaian studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Askø Andersen, J., et al. (2022). Novel topical allogeneic bone-marrow-derived mesenchymal stem cell treatment of hard-to-heal diabetic foot ulcers: A proof of concept study. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 280.
- Chen, P., et al. (2024). Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40(3), e3644.
- Fitrianiingsih, F., Sania, G., & Maimum, M. (2025). Clinical profile of diabetic foot ulcer patients in referral hospital Jambi: A cross-sectional study. *Riset Informasi Kesehatan*, 14(3), 387–392.
- Ganesan, O., & Orgill, D. P. (2024). An overview of recent clinical trials for diabetic foot ulcer therapies. *Journal of Clinical Medicine*, 13(24), 7655.
- Ghanadian, M., et al. (2022). Hydroalcoholic extract on the healing of diabetic foot and pressure ulcers: A randomized open-label controlled clinical trial. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 23, 3.
- Gong, F., et al. (2023). RETRACTED: Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. *International Wound Journal*, 20(1), 155–163.
- Hu, S., et al. (2025). The effect of topical insulin therapy on diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Tissue Viability*, 100932.
- Huang, Y.-Y., et al. (2021). Effect of a novel macrophage-regulating drug on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 4(9), e2122607.
- International Working Group on the Diabetic Foot. (2023). IWGDF guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease.
- Kartika, R. W., et al. (2021). Wound healing in diabetic foot ulcer patients using combined use of platelet rich fibrin and hyaluronic acid, platelet rich fibrin and placebo: An open label, randomized controlled trial, 268–275.
- Kishta, M. S., et al. (2025). The transforming role of Wharton's jelly mesenchymal stem cell-derived exosomes for diabetic foot ulcer healing: A randomized controlled clinical trial. *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1), 559.
- Lipsky, B. A., et al. (2024). Topical pravibismane as adjunctive therapy for moderate or severe diabetic foot infections: A phase 1b randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *International Wound Journal*, 21(4), e14817.

- Maldonado-Valer, T., et al. (2023). Prevalence of diabetic foot at risk of ulcer development and its components stratification according to the international working group on the diabetic foot (IWGDF): A systematic review with meta-analysis. *PLOS ONE*, 18(11), e0284054.
- Muharram, F. R., et al. (2025). Trends of diabetes and pre-diabetes in Indonesia 2013–2023: A serial analysis of national health surveys. *BMJ Open*, 15(9), e098575.
- Raja, J. M., et al. (2023). Diabetic foot ulcer: A comprehensive review of pathophysiology and management modalities. *World Journal of Clinical Cases*, 11(8), 1684.
- Rastogi, A., et al. (2023). Topical esmolol hydrochloride as a novel treatment modality for diabetic foot ulcers: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 6(5), e2311509.
- Sauriasari, R., Yunir, E., & Saptaningsih, A. B. (2025). In-hospital costs of diabetic foot infection at a national referral hospital in Jakarta, Indonesia. *Heliyon*, 11(2).
- Yunir, E., et al. (2021). Non-vascular contributing factors of diabetic foot ulcer severity in national referral hospital of Indonesia. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20(1), 805–813.
- Zhao, S., et al. (2025). Hydrogel-based therapies for diabetic foot ulcers: Recent developments and clinical implications. *Burns & Trauma*, 13, tkae084.