

## INTISARI

*Plantago major* adalah tumbuhan yang banyak digunakan dalam pengobatan tradisional dan telah terbukti memiliki berbagai aktivitas, termasuk mempercepat penyembuhan luka, antidiabetes, antioksidan, antifungi, antibakteri, antivirus, antiinflamasi, antidiare, dan antikanker. Tujuan penelitian ini adalah untuk memahami mekanisme aksi *P. major* dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes menggunakan *network pharmacology* (NP).

Metode penelitian ini terdiri dari analisis *network pharmacology*, analisis *untargeted metabolomic*, dan uji aktivitas penyembuhan luka pada tikus yang diinduksi diabetes. NP dibangun menggunakan berbagai *database* yang terdiri dari *database* penyakit dan metabolit. Tahap ini terdiri dari analisis topologi dan pengayaan fungsi. Selanjutnya, dilakukan analisis *untargeted metabolomic* untuk karakterisasi profil kimiawi ekstrak etanol daun *P. major*. Hasil karakteristik ekstrak dibandingkan dengan hasil NP. Selain itu, uji stabilitas dan formulasi basis gel juga dilakukan untuk memastikan bahwa gel yang digunakan stabil dan kompatibel dengan ekstrak etanol daun *P. major*. Tahap akhir uji penyembuhan luka pada tikus yang diinduksi diabetes. Induksi dilakukan menggunakan fruktosa 20% + HFD 10% selama 21 hari dan induksi STZ i.p. 45 mg/kgBB pada hari ke 22. Luka dibuat pada tikus yang telah mengalami diabetes yang stabil. Evaluasi meliputi parameter % area penutupan luka dan pengamatan makroskopik selama 14 hari.

Hasil tahap NP terdiri atas hasil dari analisis topologi dan analisis pengayaan. Analisis topologi mengidentifikasi 10 target dan 10 metabolit kunci. Sementara itu, analisis pengayaan mengidentifikasi 7 jalur persinyalan yang berhubungan dengan permasalahan pada 4 fase luka diabetes. Selanjutnya, hasil *untargeted metabolomic* menunjukkan 22 senyawa yang relevan dengan *P. major* dan 6 diantaranya terdapat dalam NP. Sementara itu, Uji stabilitas menunjukkan formulasi dengan basis HPMC (1%) menunjukkan stabilitas terbaik. Hasil % penutupan luka menunjukkan gel EDPM 10% mempercepat penyembuhan luka pada hari ke-3 setelah terbentuknya luka secara signifikan. Hasil NP dan uji penyembuhan luka diabetes ini menunjukkan potensi dari gel EDPM dalam mengatasi masalah-masalah yang muncul di fase inflamasi pada luka diabetes.

**Kata Kunci:** *network pharmacology*, *Plantago major*, penyembuhan luka diabetes

## ABSTRACT

*Plantago major*, a widely used herb in traditional medicine, has demonstrated a range of medicinal properties, including wound healing, antidiabetic, antioxidant, antifungal, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, antidiarrheal, and anticancer activities. This study is a beacon of hope, aiming to unravel the mechanism of action of *P. major* in accelerating diabetic wound healing using network pharmacology (NP).

This comprehensive research encompasses NP analysis, untargeted metabolomics, and wound healing activity tests in diabetes-induced rats. The NP was meticulously constructed using disease and metabolite databases, involving thorough topology and functional enrichment analyses. Untargeted metabolomics provided a detailed chemical profile of the ethanol extract of *P. major* leaves, which was then compared with NP results. Stability tests and gel formulation were conducted to ensure the compatibility and stability of the ethanol extract of *P. major* leaves. Wound healing tests were carried out on diabetes-induced rats, induced with 20% fructose + 10% HFD for 21 days and STZ i.p. 45 mg/kgBW on day 22. Wounds were created on rats with stable diabetes, and evaluations included wound closure percentage and macroscopic observation over 14 days.

NP results identified 10 targets and 10 key metabolites from topology analysis and 7 signaling pathways from enrichment analysis. These pathways, which include [specific pathways], are related to the 4 phases of diabetic wounds. Untargeted metabolomics identified 22 compounds relevant to *P. major*, 6 of which were present in NP. Stability testing showed that the formulation with HPMC (1%) base exhibited the best stability. Wound closure percentage results showed that 10% EDPM gel significantly accelerated wound healing by day 3. These NP and diabetic wound healing results indicate the potential of EDPM gel in addressing issues in the inflammatory phase of diabetic wounds.

**Keywords:** network pharmacology, *Plantago major*, diabetic wound healing