

## INTISARI

Luka pada pasien diabetes mellitus (DM) sering mengalami proses penyembuhan yang lambat akibat gangguan sirkulasi dan risiko infeksi yang meningkat. Daun *Piper crocatum* dikenal kaya akan flavonoid yang memiliki potensi sinergis dalam mempercepat regenerasi jaringan, namun studi komprehensif mengenai mekanisme molekular dan formulasi optimal untuk meningkatkan bioavailabilitasnya masih minim. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek terapeutik ekstrak etanol daun *P. crocatum* dalam formulasi SNEDDS gel terhadap penyembuhan luka diabetes pada mencit Balb/c, serta mendefinisikan interaksi multitarget flavonoid melalui pendekatan network pharmacology. Ekstrak diperoleh dengan maserasi etanol, diikuti perancangan SNEDDS gel dengan surfaktan Tween 80 dan kosurfaktan propilen glikol (rasio 3:1), menghasilkan formula optimal F3 (Grade A) dengan ukuran partikel seragam. Uji in vivo dilakukan dengan induksi hiperglikemia, pengukuran kecepatan penutupan luka, dan deposisi kolagen menggunakan pewarnaan Sirius Red pada hari ke-7 dan ke-14. Secara histometrik, kelompok perlakuan menunjukkan penutupan luka signifikan lebih cepat dan peningkatan deposisi kolagen ( $46,12 \pm 4,44\%$  pada hari ke-7;  $60,36 \pm 13,92\%$  pada hari ke-14;  $p < 0,0001$ ). Analisis *network pharmacology* mengungkap 43 variasi interaksi antara 20 senyawa dengan 11 protein target; flavonoid utama (apigenin, luteolin, rutin, hydroxychavibetol, piperbetol, asam hidrosinamat) secara selektif menargetkan MMP2, MMP3, dan MMP9 dengan afinitas ikatan tinggi, mengindikasikan peran kunci dalam remodelasi matriks ekstraseluler. Hasil ini mendemonstrasikan bahwa SNEDDS gel ekstrak daun *P. crocatum* efektif mempercepat penyembuhan luka diabetes melalui mekanisme multitarget yang

terintegrasi dan peningkatan deposisi kolagen, sehingga membuka peluang pengembangan terapeutik berbasis flavonoid untuk manajemen luka kronis pada DM.

**Kata kunci:** “Diabetes mellitus”, “*Piper crocatum*”, Flavonoid, SNEDDS, “*Network pharmacology*”

## ABSTRAK

Delayed wound healing in patients with diabetes mellitus (DM) is often caused by impaired circulation and an elevated risk of infection. *Piper crocatum* leaf extract, rich in synergistic flavonoids, holds promise for enhancing tissue regeneration, yet comprehensive studies on its molecular mechanisms and optimal formulation for improved bioavailability remain scarce. This study evaluates the therapeutic potential of ethanol extract of *P. crocatum* formulated as a SNEDDS gel in accelerating diabetic wound closure in BALB/c mice and characterizes flavonoid multitarget interactions via network pharmacology. The extract was obtained by ethanol maceration and subsequently incorporated into a SNEDDS gel using Tween 80 and propylene glycol at a 3:1 surfactant:cosurfactant ratio, yielding the optimal F3 formulation (Grade A) with a uniform particle size distribution. In vivo assessments included induction of hyperglycemia, measurement of wound closure rate, and collagen deposition via Sirius Red staining on days 7 and 14. Histometric analysis showed that treated groups exhibited significantly faster wound closure and increased collagen deposition ( $46.12 \pm 4.44\%$  on day 7;  $60.36 \pm 13.92\%$  on day 14;  $p < 0.0001$ ). Network pharmacology revealed 43 interaction variants between 20 compounds and 11 protein targets; key flavonoids (apigenin, luteolin, rutin, hydroxychavibetol, piperbetol, hydrocinnamic acid) selectively bound MMP2, MMP3, and MMP9 with high affinity, indicating their pivotal role in extracellular matrix remodeling. These findings demonstrate that the *P. crocatum* SNEDDS gel significantly accelerates diabetic wound healing through integrated multitarget

mechanisms and enhanced collagen deposition, supporting its development as a flavonoid-based therapeutic for chronic wound management in DM.

**Keywords:** "Diabetes mellitus", "*Piper crocatum*", Flavonoids, SNEDDS, "Network pharmacology"