JURNAL FARMASIMED (JFM)
E-ISSN: 2655-0814
https://ejournal.medistra.ac.id/index.php/JFM

Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 25% Terpurifikasi Biji Pinang Pada Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan

Activity Test of 25% Purified Ethanol Extract of Areca Nut on Excision Wound Healing in Male White Rats (Rattus norvegicus)

Nicholas Christobal Pasaribu[1], Humaryanto[2*], Fathnur Sani Kasmadi[3], Amelia Dwi Putri[4], Erny Kusdiyah[5]

[1,2,4,5]*Department of Medicine, Faculty Of Medicine and Health Sciences, Jambi University, Jl. Letjen Suprapto No.33, Jambi, 36361, Indonesia.*
[3]*Department of Pharmacy, Faculty Of Medicine and Health Sciences, Jambi University, Jl. Letjen Suprapto No.33, Jambi, 36361, Indonesia.*
Email: humaryanto_fkik@unja.ac.id

Abstrak

Latar belakang: Luka eksisi merupakan cedera jaringan terbuka akibat benda tajam yang memerlukan proses penyembuhan kompleks melalui fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling, sehingga diperlukan agen terapi yang efektif dan aman, termasuk pemanfaatan bahan alam seperti biji pinang (*Areca catechu L.*) yang mengandung senyawa bioaktif antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan. **Tujuan**: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efektivitas ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang terhadap penyembuhan luka eksisi pada tikus putih jantan serta menentukan konsentrasi terbaiknya. **Metode**: Penelitian ini menggunakan *desain true experimental* dengan *randomized posttest control-only group design* pada 25 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang dibagi menjadi lima kelompok, yaitu tiga kelompok perlakuan ekstrak konsentrasi 2,5%, 5%, dan 7,5%, kontrol positif bioplacenton, dan kontrol negatif vaselin flavum selama 14 hari. Parameter yang diamati meliputi penurunan diameter luka secara makroskopis serta gambaran histopatologi berupa regenerasi epidermis, serabut kolagen, jumlah fibroblas, dan vaskularisasi. **Hasil dan Pembahasan**: Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang mempercepat penyembuhan luka eksisi yang ditandai oleh penurunan diameter luka lebih cepat, pembentukan kolagen yang lebih matang, peningkatan aktivitas fibroblas, serta vaskularisasi yang baik. Konsentrasi 7,5% memberikan efek penyembuhan paling optimal mendekati kontrol positif. **Kesimpulan**: Penelitian ini didapatkan bahwa ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang efektif mempercepat penyembuhan luka eksisi dan berpotensi sebagai terapi topikal berbasis bahan alam.
Kata kunci: Biji Pinang; Ekstrak Etanol; Terpurifikasi; Penyembuhan Luka; Luka Eksisi; Tikus Putih Jantan.

Abstract

Background*: Excision wounds are open tissue injuries caused by sharp objects that require a complex healing process involving inflammatory, proliferative, and remodeling phases; therefore, effective and safe therapeutic agents are needed, including natural products such as areca nut (Areca catechu L.), which contains bioactive compounds with antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant properties.* ***Objective****: This study aimed to determine the effectiveness of purified 25% ethanol extract of areca nut seeds in excision wound healing in male white rats and to identify the most effective concentration.* ***Method****: A true experimental study using a randomized posttest control-only group design was conducted on 25 male Sprague-Dawley rats divided into five groups: three treatment groups receiving extract concentrations of 2.5%, 5%, and 7.5%, a positive control group receiving bioplacenton, and a negative control group receiving vaseline flavum for 14 days. Observed parameters included macroscopic wound diameter reduction and histopathological features such as epidermal regeneration, collagen fibers, fibroblast count, and vascularity.* ***Results and Discussion****: The results show that the purified 25% ethanol extract of areca nut accelerates excision wound healing, indicated by faster wound contraction, more mature collagen formation, increased fibroblast activity, and improved vascularization. The 7.5% concentration shows the most optimal healing effect, approaching the positive control.* ***Conclusion****: It is concluded that purified 25% ethanol extract of areca nut seeds effectively enhances excision wound healing and has potential as a natural topical therapeutic agent.*
Keywords**:** *Areca Nut; Ethanol Extract; Purified; Wound Healing; Excision Wound; Male White Rats.*

Corresponding author: Humaryanto, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi, Indonesia
E-mail : humaryanto_fkik@gmail.com
Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3674
Received : May 26, 2026, Accepted: October 27, 2026, Published: October 30, 2026
Copyright: © 2026 Humaryanto (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Kulit adalah organ terbesar pada tubuh manusia, yang melapisi seluruh bagian permukaan luar tubuh dan berfungsi sebagai pelindung pertama terhadap lingkungan luar seperti dehidrasi, zat kimia atau radiasi yang berbahaya, dan mikroorganisme yang berbahaya [1]. Pada kulit terdiri dari beberapa lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis adalah lapisan kulit paling luar dengan ketebalan 1 mm dan paling tipis 0,1 mm dengan rata-rata ketebalan 1-2 mm. Kulit pada tubuh manusia sangat rentan dengan cedera, sehingga ketebalan kulit menjadi penentu pada proses penyembuhan apabila kulit terluka [2]. Salah satu cedera kulit yang paling sering dijumpai adalah luka. Luka adalah keadaan jaringan pada badan yang terjadi kerusakan yang dikarenakan oleh beberapa faktor yaitu terkena goresan benda tajam, trauma akibat aktivitas fisik seperti terjatuh di permukaan yang kasar, gigitan hewan dan sebagainya. Berdasarkan penyebab luka, ada 2 jenis luka yaitu luka terbuka dan luka tertutup [3–5]. Luka eksisi adalah luka terbuka yang paling umum ditemukan. Luka eksisi adalah cedera jaringan akibat benda tajam [6].

Biji pinang dapat dimanfaatkan sebagai obat untuk menyembuhkan luka. BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) mengatakan bahwa biji pinang memiliki kandungan alkaloid, arekaidin, arekolin, arekain, guvakolin, arekolidine, isoguvasine dan guvasine, glusida, tanin, serta nikotin. Senyawa alkaloid, arekaidin, dan arekolin pada biji pinang diduga mempunyai manfaat sebagai agen hemostatik. Lalu, kandungan senyawa flavonoid dan saponin mempunyai manfaat sebagai antimikroba dan antiinflamasi pada senyawa flavonoid berupa katekin. Senyawa proantosianidin yaitu tanin yang terkondensasi yang juga tergolong flavonoid mempunyai manfaat sebagai anti-bakteri, anti-inflamasi, anti-karsinogenik, anti-virus, anti-alergi, dan agen vasidilator. Selain itu, tanin diduga mempunyai efek sebagai astringen yang bermanfaat untuk memperbaiki jaringan kulit yang terbuka sehingga perdarahan dapat berhenti dan proses penyembuhan luka bisa terjadi [7].

Penelitian yang dilakukan tim peneliti sebelumnya mengevaluasi pengaruh variasi konsentrasi pelarut etanol, yaitu 0% etanol (air), 25%, 50%, 75%, dan 100%, terhadap kemampuan ekstrak dalam menghambat aktivitas enzim 5-lipoxygenase secara in vitro. Enzim tersebut berperan penting dalam jalur metabolisme asam arakidonat dan pembentukan mediator inflamasi berupa leukotrien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak dengan etanol 25% memiliki aktivitas penghambatan enzim 5-lipoxygenase paling optimal dibandingkan dengan variasi konsentrasi etanol lainnya, dengan nilai IC50 sebesar 0,42 µg/mL [8]. Hasil yang sama juga didapatkan oleh Rairisiti A pada tahun 2014 dan Arief A, et al pada tahun 2022 yaitu ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu L.*) memiliki efek penyembuhan luka dan dapat mempercepat penyembuhan luka pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan [2,9]. Maka penulis tertarik untuk dapat menguji, membuktikan potensi serta mengetahui konsentrasi terbaik pada aktivitas ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang (*Areca catechu L.*) sebagai penyembuh luka eksisi pada tikus putih jantan.

2. METODE

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian *True Eksperimental* dengan desain Posttest dengan Kelompok Kontrol (*The randomized Posttest Control-Only Group Design*) yang dilaksanakan dengan memberikan intervensi kepada subjek penelitian yaitu tikus putih jantan dengan pengambilan hasil setelah dilakukan intervensi. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah dengan metode simple random sampling. Sebelum melakukan intervensi, subjek penelitian akan dipuasakan selama 18 jam, tetapi air minum tetap dapat diberikan. Selanjutnya, subjek penelitian akan dibagi menjadi 5 kelompok dengan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan yang berusia 3-4 bulan dengan berat badan 150-250 gram. Hasil post-test yang diukur setelah dilakukan intervensi akan dibandingkan antara 5 kelompok yaitu 3 kelompok perlakuan yang terdiri dari konsentrasi 2,5%; 5%; 7,5% pada ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang, 1 kelompok kontrol positif yaitu bioplacenton, dan 1 kelompok kontrol negatif yaitu vaseline flavum. Hasil pengamatan dianalisis secara deskriptif dan statistik ANOVA (Analysis of Variance) 1 arah dengan tingkat kepercayaan 95% dan uji lebih lanjut menggunakan DMRT (*Duncan's Multiple Range Test*) untuk mengetahui kelompok perlakuan mana yang berbeda secara signifikan. Penelitian ini sudah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Jambi, No. 3050/UN21.8/PT.01.04/2025.

Bahan

Bahan-bahan yang dipakai yakni serbuk biji pinang, *aquadest*, gliserin (PT. Brataco) , larutan Nacl 0,9%, etanol absolut (Merck), xylol (Merck), Hematoxyline eosine, paraffin (PT. Midif Farma), larutan NBF (*Neutral Buffered Formalin*) 10% (Onemed), Ketamin (Bernofarm), Xylazine (Holland), Vaselin flavum (PT. Brataco).

Alat

Alat yang digunakan juga adalah neraca analitik, timbangan hewan, jangka sorong, kandang hewan percobaan, pembakar spiritus, alat cukur tikus, rotary evaporator (IKA). Alat gelas yang dipakai juga adalah gelas ukur (Pyrex), vial, Erlenmeyer (Pyrex), pipet tetes, object glass (Onemed), cover glass (Onemed), tabung reaksi (Pyrex), botol kaca, labu ukur (Pyrex), gelas beaker (Pyrex), batang pengaduk, corong (Pyrex). Alat-alat lain yang juga digunakan adalah mikroskop (PT.Affan Tecnology Indonesia), timbangan digital (OSUKA), lumpang, minor set, spuit 1 cc, oven (Memmert), rak tabung reaksi (Pyrex), gunting, dan cawan petri (Pyrex).

Prosedur

Proses Ekstraksi dan Purifikasi Sampel

Sampel buah pinang dibersihkan dari kotoran dan dicuci dengan air mengalir. Setelah itu, buah pinang dibelah, dikeruk dan dipotong hingga mencapai ukuran 5-7mm. Selama 48 jam, potongan biji pinang dikeringkan dalam oven pada suhu 40˚C. Setelah kering, biji pinang dihaluskan. Serbuk biji pinang seberat 500 gram diekstraksi menggunakan metode maserasi. Serbuk akan dimasukkan ke dalam botol kaca gelap dan direndam dalam pelarut etanol sebesar 25%. Maserat dan ampas dipisahkan dengan corong dan kertas saring ke dalam botol erlenmeyer. Lalu didapatkanlah hasil maserat I dan ampas; ampas diremaserasi setiap dua puluh empat jam untuk menghasilkan maserat II dan maserat III. Kemudian, semua hasil maserat diproses dengan rotary evaporator untuk menghasilkan ekstrak kental [10].

Proses purifikasi menggunakan 100 ml etanol 96% dan sampel yang sudah diekstrak yang akan mengencerkan 10 gram ekstrak kental. Campuran ini kemudian dimasukkan ke dalam corong pisah dan ditambahkan pelarut n-heksan sebanyak 100 mL. Setelah dikocok selama sekitar lima menit, corong akan didiamkan agar terbentuk dua lapisan. Fase n-heksan berada pada lapisan atas, sedangkan fase etanol yang mengandung ekstrak berada pada lapisan bawah [11,12].

Uji Kualitatif Skrining Fitokimia

Ekstrak biji pinang yang digunakan diuji fitokimia untuk mengidentifikasi bahan bioaktif yang terkandung dalamnya. Analisis fitokimia yang dilakukan meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, fenol, saponin, steroid dan terpenoid [12,13].

Pembuatan Luka Eksisi

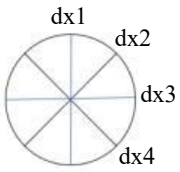
Rambut pada area punggung yang akan diberi luka eksisi dicukur terlebih dahulu, Kemudian diberikan anestesi umum. Setelah anestesi sudah bekerja dengan baik, area kulit yang akan diberi luka eksisi kemudian didisinfeksi dengan alkohol 70%. Untuk membuat luka eksisi gunakan koin dengan diameter 24 mm dan lingkari dengan menggunakan spidol di punggung tikus. Selanjutnya, angkat kulit dengan pinset dan potong bagian subkutis dermis dengan menggunakan gunting bedah dan luka tidak melebihi batas yang sudah dilingkari. Kedalaman luka sekitar 1-2 mm [10].

Pengaplikasian Ekstrak Etanol 25% Terpurifikasi Biji Pinang

1. Perlakuan 1 (P1): Oleskan ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang konsentrasi 2,5% yang ditambahkan vaselin flavum hingga 100% setiap hari 1 kali sehari dengan 1 volume 0,4 gram.
2. Perlakuan 2 (P2): Oleskan ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang konsentrasi 5% yang ditambahkan vaselin flavum hingga 100% setiap hari 1 kali sehari dengan 1 volume 0,4 gram.
3. Perlakuan 3 (P3): Oleskan ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang konsentrasi 7,5% yang ditambahkan vaselin flavum hingga 100% setiap hari 1 kali sehari dengan 1 volume 0,4 gram.
4. Kontrol Positif (KP): Sebagai kontrol positif Bioplacenton setiap hari dengan 1 volume 0,4 gram.
5. Kontrol Negatif (KN): Sebagai kontrol negatif Vaselin Flavum setiap hari dengan 1 volume 0,4 gram.

Pengamatan Makroskopis Luka Eksisi

Pengamatan akan dilakukan selama 14 hari untuk memeriksa bentuk dan diameter pada luka eksisi di tikus. Dengan menggunakan jangka sorong setiap tiga hari sekali, diameter luka diukur dari luas permukaan luka eksisi pada tikus. Hasil diukur dalam satuan milimeter (mm) dengan rumus sebagai berikut.



$$\text{diameter luka hari ke x} = \frac{dx1 + dx2 + dx3 + dx4}{4}$$

Lalu hitung persentase kesembuhan pada hari ke 15 dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

$$\text{Persentase} = \frac{\text{diameter luka awal} - \text{diameter luka pada hari pengamatan}}{\text{diameter luka awal}} \times 100\%$$

Pengamatan Histopatologi

Pengamatan preparat histopatologi yang sudah didapatkan kemudian ditinjau dari gambaran regenerasi lapisan epidermal, perbaikan serat kolagen, jumlah fibroblas, dan pembentukan vaskularisasi. Lapisan epidermal adalah lapisan terluar kulit, tidak memiliki pembuluh darah, dan dilapisi oleh epitel skuamosa berkeratin. Serat kolagen adalah protein dalam bentuk serat yang merupakan perekat tubuh yang memiliki kekuatan tarik yang tinggi dan relatif tidak elastis, serta membentuk komponen serat utama dari struktur jaringan ikat. Fibroblas adalah sel utama dalam jaringan ikat yang berfungsi memproduksi dan memilihara matriks ekstraseluler, terutama pembentukan serat kolagen. Jumlah fibroblas akan menurun seiring waktu dalam penyembuhan luka dikarenakan pembentukan serat kolagen sudah terbentuk dengan baik. Sedangkan vaskularisasi adalah proses pembentukan pembuluh darah yang baru yang sudah tampak matur yang berfungsi untuk mengantar sel inflmasi selama penyembuhan luka [14].

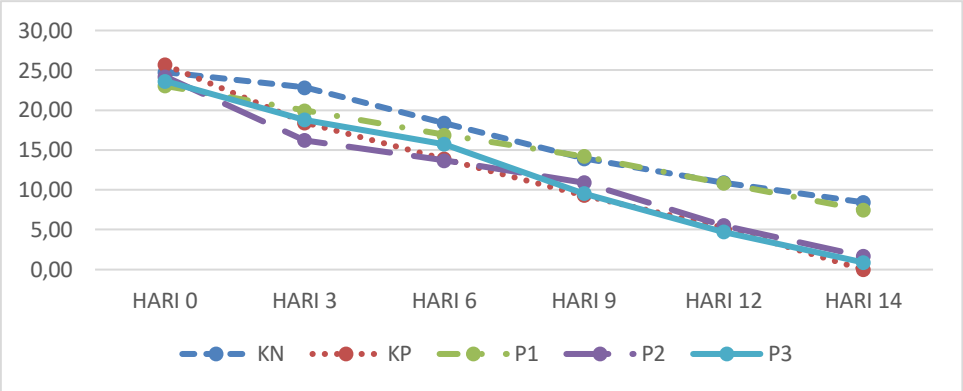
3. HASIL

Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder dalam ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang [15]. Hasil Skrining Fitokimia dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Skrining Fitokimia

Sampel	Senyawa Metabolit	Hasil	Hasil Pengamatan
Ekstrak Etanol 25% terpurifikasi Biji Pinang	Alkaloid	+	Endapan Putih
	Terpenoid	+	Lembayung Merah
	Flavonoid	+	Kuning-Jingga
	Tanin	+	Biru tua kehitaman
	Steroid	-	Tidak Berwarna Biru
	Saponin	-	Tidak Berbusa

Pengukuran diameter luka dilaksanakan pada pagi hari dengan menggunakan jangka sorong digital pada luka eksisi di permukaan kulit tikus putih jantan. Pengukuran dan pemantauan perkembangan luka eksisi pada tikus putih jantan dilakukan setiap 3 hari sekali dengan pencatatan ukuran luka eksisi di setiap kelompok. Berikut adalah hasil pengukuran diameter luka eksisi pada tikus putih jantan pada kelompok KP, KN, P1, P2 dan P3.

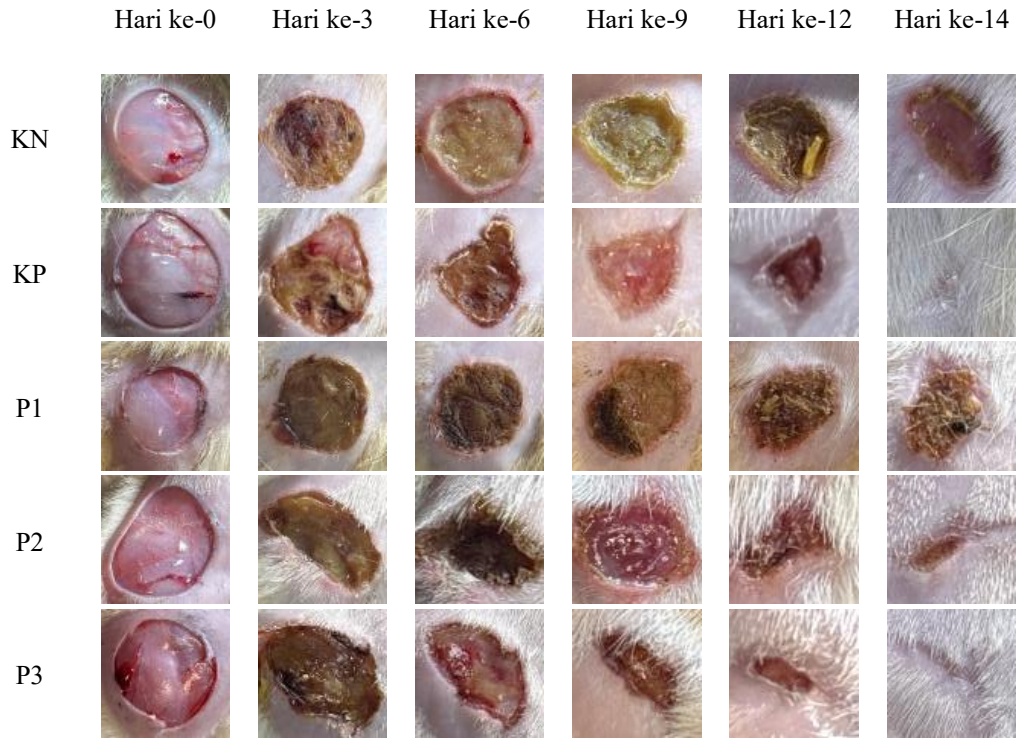


Gambar 1. Grafik Penurunan Luas Luka Eksisi dari Hari Ke-0 hingga Hari Ke-14 Pada Kelompok KN, KP, P1, P2 dan P3 (mm)

Pada hari ke-12, kelompok P3 tercatat dengan rata-rata diameter luka eksisi sebesar 4,72 mm, yang lebih kecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Pada hari ke-14 dibandingkan dengan kelompok P3, kelompok KP menunjukkan penyembuhan yang sempurna dibandingkan kelompok P3 dengan rata-rata penurunan diameter luka eksisi yaitu 0,90 mm. Akan tetapi, kelompok P3 pada hari ke-14, masih cukup menunjukkan kualitas pengobatan yang cukup baik dibanding dengan kelompok lainnya selain kelompok KP.

Tabel 2. Rata-Rata Penurunan Diameter Luka Eksisi dan Persentase Penyembuhan Luka Eksisi

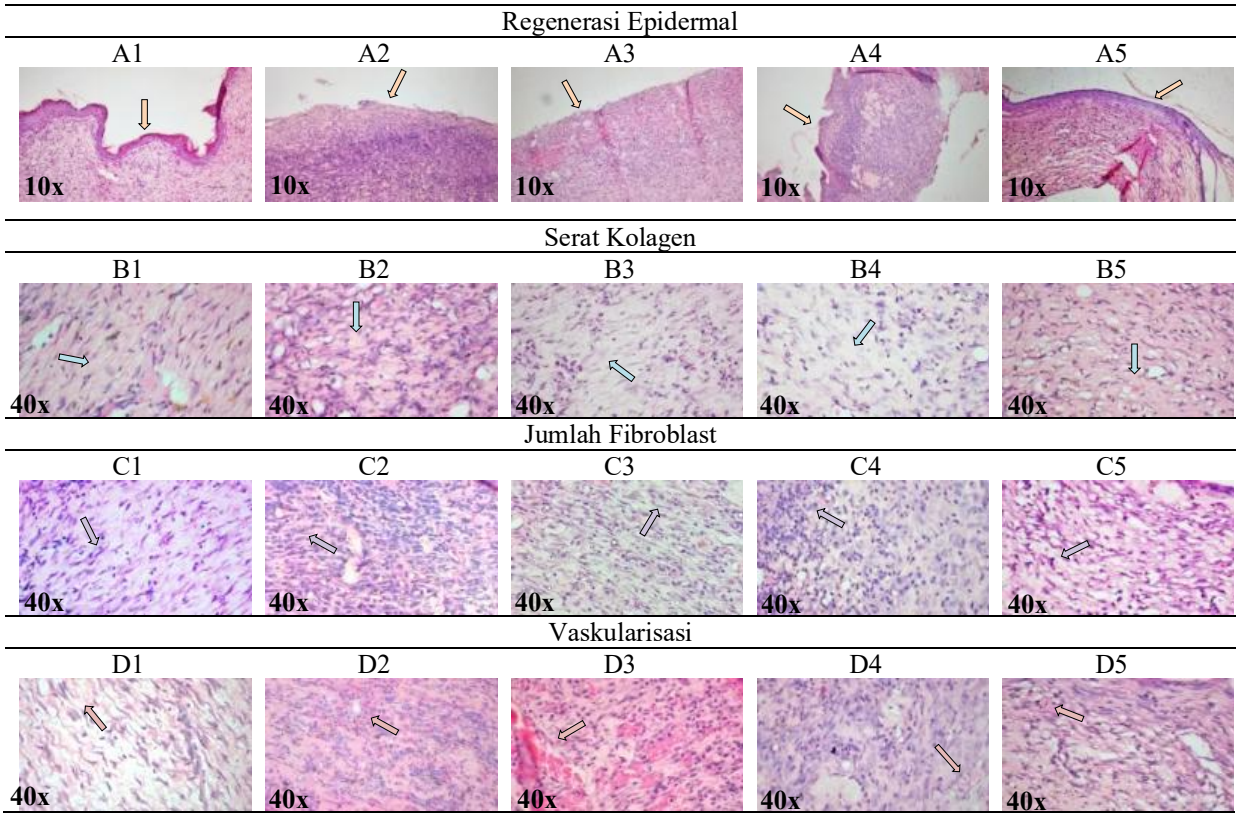
Kelompok Perlakuan Tikus	Rata-Rata Diameter Luka Eksisi (mm) ± SEM		Rata-Rata Persentase Penyembuhan Luka Eksisi (%) ± SEM	
	Minggu Ke-1	Minggu ke-2	Minggu ke-1	Minggu ke-2
KN	24,77 ± 0,39	8,44 ± 1,05	25,89 ± 7,77	65,81 ± 4,70
KP	25,70 ± 1,19	0,00 ± 0,00	45,66 ± 6,04	100,00 ± 0,00
P1 (2,5%)	23,05 ± 0,93	7,49 ± 3,48	26,28 ± 6,07	68,44 ± 14,07
P2 (5%)	24,23 ± 1,72	1,67 ± 0,05	42,97 ± 4,59	93,07 ± 0,42
P3 (7,5%)	23,67 ± 1,14	0,90 ± 0,90	34,07 ± 7,51	96,50 ± 3,50



Gambar 2. Hasil Gambaran Makroskopis Luka Eksisi dari Hari Ke-0 hingga Hari Ke-14 Pada Kelompok KN, KP, P1, P2 dan P3

Analisis data luas luka eksisi pada tikus putih jantan menggunakan perangkat lunak SPSS (Statistical Product and Service Solutions) [16]. Uji awal meliputi uji normalitas menggunakan One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test, untuk membuktikan bahwa data terdistribusi normal dengan nilai signifikasi > 0,05 dan data akan dihomogenkan setelah data terbukti terdistribusi normal. Setelah itu, data yang sudah dihomogenkan akan lanjut dianalisis menggunakan Uji ANOVA. Terakhir, jika terdapat perbedaan yang signifikan maka akan dapat dilanjutkan dengan uji lanjutan yaitu Uji Duncan untuk menunjukkan urutan kelompok terbaik.

Berdasarkan pengamatan histopatologi, kelompok KP dengan bioplacenton menunjukkan hasil gambaran yang terbaik. Diikuti Kelompok P3 dengan dosis 7,5%; kelompok P2 dengan dosis 5%; kelompok P1 dengan dosis 2,5%; dan kelompok KN dengan vaselin flavum sebagai yang terendah pada hasil pengamatan histopatologi.



Gambar 3. Hasil Gambaran Histopatologi Luka Eksisi pada Kulit Tikus

Regenerasi Epitel (↗), serat kolagen (↗), jumlah fibroblas (↗), vaskularisasi (↗)

Catatan:

A. Regenerasi Epitel; A1: Bioplacenton®; A2: Vaseline album; A3: 2,5% ekstrak; A4: 5% ekstrak; A5: 7,5% ekstrak (Optilab Iris-5 Mikroskop Phrase Contrast Trinokuler, 10x)
B. Serat Kolagen; B1: Bioplacenton®; B2: Vaseline album; B3: 2,5% ekstrak; B4: 5% ekstrak; B5: 7,5% ekstrak (Optilab Iris-5 Mikroskop Phrase Contrast Trinokuler, 40x)
C. Jumlah Fibroblas; C1: Bioplacenton®; C2: Vaseline album; C3: 2,5% ekstrak; C4: 5% ekstrak; C5: 7,5% ekstrak (Optilab Iris-5 Mikroskop Phrase Contrast Trinokuler, 40x)
D. Vaskularisasi; D1: Bioplacenton®; D2: Vaseline album; D3: 2,5% ekstrak; D4: 5% ekstrak; D5: 7,5% ekstrak (Optilab Iris-5 Mikroskop Phrase Contrast Trinokuler, 40x)

4. PEMBAHASAN

Pada tabel 1, hasil dari skrining fitokimia ekstrak etanol biji pinang didapatkan senyawa metabolit alkaloid, terpenoid, flavonoid dan tanin yang ditandai dengan hasil yang positif. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Azizah V, et al. yang meneliti salep ekstrak etanol biji pinang terhadap penyembuhan luka

yaitu biji pinang mengandung senyawa alkaloid, terpenoid, flavonoid, tanin dan glikosida. Namun untuk kandungan senyawa saponin dan steroid tidak terdeteksi juga. Hal ini diduga karena sifat kimia senyawa tersebut yang umumnya bersifat nonpolar atau semi polar. Steroid dapat berada dalam bentuk aglikon yang bersifat nonpolar maupun dalam bentuk glikosida yang lebih polar. Kemungkinan besar, senyawa steroid dan saponin yang terkandung dalam biji pinang dominan berada dalam bentuk aglikon nonpolar, sehingga tidak dapat terekstraksi secara optimal oleh pelarut etanol [7].

Pada Gambar 1 dan Gambar 2, perbedaan hasil yang signifikan dapat dilihat pada kelompok P3 dan kelompok KN yang masing-masing menunjukkan rata-rata luas diameter luka eksisi 4,72 mm dan 10,93 mm. Penurunan luas luka eksisi yang signifikan ini menandakan adanya fase penyembuhan luka yang dominan berada pada fase proliferasi bahkan hampir memasuki fase remodeling. Pada fase ini, proses penyembuhan luka dipengaruhi berbagai mekanisme biologis yang bekerja secara sinergis. Secara patofisiologis, fase proliferasi ini ditandai dengan terbentuknya jaringan granulasi, meningkatnya pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), bertambahnya jumlah sel fibroblas, serta meningkatnya sintesis serat kolagen. Selain itu, fase ini juga ditandai dengan meningkatnya aktivitas mediator molekuler, seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*), PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*), protease serin trombin, serta sitokin antiinflamasi seperti IL-10 (*Interleukin-10*) yang berperan penting dalam mempercepat proses regenerasi jaringan pada area luka [17–19]. Ladeska et al. melaporkan bahwa krim ekstrak etil asetat ranting ampelas (*Tetracera macrophylla*) konsentrasi 6% menunjukkan aktivitas penyembuhan luka terbuka pada tikus putih jantan galur Wistar selama pengamatan 14 hari [20].

Pada analisis data ANOVA satu arah, hasil menunjukkan nilai signifikasi 0,013. Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada penyembuhan luka dengan hasil penurunan diameter luka paling rendah di antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Karena adanya perbedaan yang signifikan maka akan dapat dilanjutkan dengan uji lanjutan yaitu Uji Duncan untuk menunjukkan urutan kelompok terbaik. Uji lanjutan dengan Duncan's Test menyatakan bahwa Kelompok KP mendapatkan hasil penurunan diameter luka yang sempurna yaitu 0,00 mm (persentase penyembuhan 100,00% ± 0,00), sehingga luka sudah tertutup dan sembuh. Kelompok P3 dan P2 menunjukkan hasil yang cukup memuaskan dengan diameter penurunan luka masing-masing yaitu 0,9 mm (persentase penyembuhan 96,50% ± 3,50) dan 1,67 mm (persentase penyembuhan 93,07% ± 0,42) yang sudah hampir sembuh dan tertutup dengan sempurna. Dibandingkan dengan kelompok yang lain, kelompok P1 dan kelompok KN adalah yang terbesar dengan diameter luka eksisi masing-masing yaitu 7,48 mm (persentase penyembuhan 68,44% ± 14,07) dan 8,44 mm (persentase penyembuhan 65,81% ± 4,70) yang masih belum sembuh dengan tanda yaitu luka eksisi yang masih belum tertutup sempurna dan masih ada bekas luka yang cukup besar pada permukaan kulit tikus putih jantan. Harahap et al. melaporkan bahwa gel ekstrak etanol umbi bawang sabrang (*Eleutherine bulbosa*) konsentrasi 15% memberikan penyembuhan luka sayat yang lebih baik dibandingkan konsentrasi 5% dan 10% pada tikus Wistar[21] .

Terjadinya peningkatan efektivitas penyembuhan yang terlihat pada kelompok dengan dosis lebih tinggi menunjukkan potensi ekstrak biji pinang sebagai terapi alternatif dalam penanganan luka eksisi. Pemberian dosis yang lebih tinggi diduga mampu mempercepat transisi dari fase inflamasi menuju fase proliferasi dalam proses penyembuhan luka, meningkatkan pembentukan kolagen, serta menekan respons inflamasi yang berlebihan sehingga dapat menghambat proses regenerasi jaringan [19].

Pada kelompok KP yang diberikan Bioplacenton, proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh kandungan neomisin sulfat, yaitu antibiotik topikal golongan aminoglikosida yang berperan dalam mencegah kontaminasi bakteri serta menghambat pertumbuhan mikroorganisme pada permukaan luka. Aktivitas antimikroba tersebut membantu menurunkan risiko infeksi sehingga mendukung proses penyembuhan luka kulit superfisial. Selain itu, Bioplacenton juga mengandung ekstrak plasenta (*ex bivone*) yang berperan dalam merangsang regenerasi jaringan melalui peningkatan proliferasi sel dan pembentukan jaringan kulit baru. Sinergi antara efek antimikroba neomisin sulfat dan kemampuan regeneratif ekstrak plasenta menyebabkan Bioplacenton menunjukkan efektivitas penyembuhan luka yang lebih optimal dibandingkan kelompok lainnya [22]. Sebaliknya, pada kelompok KN, vaselin flavum hanya berfungsi sebagai basis salep hidrokarbon yang meningkatkan hidrasi kulit tanpa memiliki

aktivitas terapeutik tambahan, sehingga penggunaannya saja kurang efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka [23].

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi pada Gambar 3, seluruh kelompok menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang bervariasi sesuai dengan fase perbaikan jaringan. Kelompok KP memperlihatkan penyembuhan paling optimal yang ditandai dengan regenerasi epidermis yang sempurna, deposisi kolagen yang padat dan terorganisasi, serta vaskularisasi yang telah matur, mengindikasikan fase remodeling dengan respons inflamasi minimal. Kelompok P3 juga menunjukkan hasil yang sangat baik dan mendekati KP, dengan struktur epidermis dan kolagen yang sudah terorganisasi serta vaskularisasi yang hampir matur, sehingga mencerminkan efektivitas dosis tinggi ekstrak dalam mempercepat penyembuhan luka. Sementara itu, kelompok P2 menunjukkan perbaikan sedang dengan epitelisasi parsial, serat kolagen yang belum teratur, dan aktivitas fibroblas yang masih cukup tinggi, menandakan fase proliferasi akhir. Kelompok P1 dan KN menunjukkan penyembuhan yang belum optimal, ditandai dengan belum terbentuknya epitel yang baik, deposisi kolagen yang masih minimal, serta tingginya aktivitas fibroblas dan angiogenesis, yang mengindikasikan bahwa kedua kelompok tersebut masih berada pada fase proliferasi. Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa kualitas penyembuhan luka berkorelasi dengan kematangan jaringan, khususnya dalam hal organisasi kolagen, regenerasi epitel, dan perkembangan vaskularisasi [17,24,25].

Pada hasil pengamatan histopatologi pada keseluruhan kelompok ini, semua hasil pengamatan ini menunjukkan indikasi bahwa pemberian ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang berkontribusi dalam mempercepat proses perbaikan jaringan luka, dengan efektivitas paling optimal ditemukan pada kelompok KP dan pada kelompok perlakuan yang hampir mendekati efektivitas paling optimal adalah kelompok P3. Temuan tersebut konsisten dengan studi sebelumnya yang menegaskan bahwa penyembuhan luka sangat dipengerahi oleh regenerasi epitel yang baik, pembentukan serta kolagen yang adekuat, jumlah aktivitas sel fibroblas, serta tanda pembentukan vaskular yang sudah matur [17,24,25].

Senyawa bioaktif dalam ekstrak biji pinang, khususnya flavonoid dan tanin, memiliki peranan penting dalam mendukung proses penyembuhan luka, khususnya flavonoid dan tanin, memiliki peranan penting dalam mendukung proses penyembuhan luka [26]. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menurunkan stres oksidatif di sekitar jaringan luka, serta efek antiinflamasi yang dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-1β. Kondisi ini menciptakan lingkungan yang lebih optimal bagi proliferasi sel baru serta memfasilitasi migrasi fibroblas menuju area luka. Selain itu, flavonoid dan tanin juga berperan dalam modulasi jalur sinyal molekuler, seperti PI3K/Akt dan MAPK/ERK yang berkontribusi terhadap stimulasi migrasi sel, peningkatan sintesis kolagen, serta pembentukan matriks ekstraseluler baru selama proses regenerasi jaringan [17–19].

Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa bahan alami, termasuk flavonoid, tanin, dan berbagai senyawa bioaktif lainnya, memiliki efek sinergis dalam mendukung proses penyembuhan luka. Menurut Liu E et al. studi yang dipublikasikan dalam *Frontiers in Pharmacology* melaporkan bahwa produk alami mampu mempercepat penyembuhan luka melalui mekanisme molekuler yang kompleks, di antaranya regulasi ekspresi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), TGF-β (*Transforming Growth Factor-beta*), serta modulasi respons inflamasi. Mekanisme tersebut berperan penting dalam mendukung regenerasi jaringan secara optimal dengan menekan proses peradangan, merangsang angiogenesis, serta mempercepat proses remodeling jaringan luka [27,28].

Pada kandungan alkaloid, diketahui alkaloid berperan dalam mempercepat tahap epitelisasi, sehingga dapat memperkuat pembentukan jaringan granulasi. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang ditunjukkan pada kelompok P2 dan P3 pada Gambar 4.4. Menurut Hakim A, et al., alkaloid memiliki aktivitas antibakteri melalui mekanisme penghambatan enzim yang berperan dalam replikasi DNA bakteri, sehingga proses pembelahan sel bakteri menjadi terhambat. Selain itu, senyawa alkaloid dalam ekstrak tanaman juga dapat mengganggu sintesis dinding sel bakteri dengan mengintervensi komponen penyusun peptidoglikan, sehingga pembentukan dinding sel tidak berlangsung sempurna dan akhirnya menyebabkan kematian sel bakteri. Selain sebagai agen antibakteri,

alkaloid juga berkontribusi dalam proses penyembuhan luka. Aktivitas ini berkaitan dengan sifat antioksidan yang dimilikinya, yang mampu menetralisir radikal bebas serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan[7,29].

Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Arief et al. menunjukkan bahwa ekstrak hidroetanol biji pinang memiliki aktivitas antiinflamasi, yang diduga terjadi melalui mekanisme penghambatan enzim COX-2 oleh katekin. Hambatan terhadap COX-2 ini kemudian menurunkan pembentukan prostaglandin E2, sehingga proses inflamasi yang berkepanjangan dapat dicegah serta gejala peradangan seperti nyeri dan pembengkakan dapat berkurang. percepatan pengeringan luka juga dipengaruhi oleh kandungan tanin dalam ekstrak etanol biji pinang yang bersifat astringen. Sifat astringen ini memungkinkan terjadinya pengerutan dan pengencangan jaringan kulit, sehingga membantu menghentikan perdarahan lebih cepat serta mempercepat proses pengeringan luka [2].

Pada penelitian ini juga, proses purifikasi ekstrak tanaman berperan penting dalam meningkatkan efektivitas terapeutik dengan memisahkan komponen yang tidak diinginkan dan memusatkan senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas farmakologis. Proses ini dapat meningkatkan konsentrasi senyawa aktif, seperti flavonoid, tanin, dan polisakarida, yang berperan dalam aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, serta regenerasi jaringan. Riadh et al. melaporkan bahwa ekstrak purifikasi *Opuntia ficus-indica* mampu mempercepat penyembuhan luka melalui peningkatan pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis, disertai peningkatan aktivitas antioksidan dan antibakteri pada model tikus diabetes. Selain itu, peningkatan kandungan senyawa bioaktif, khususnya flavonoid, dapat mendukung proses migrasi keratinosit dan pemulihan integritas epidermis sehingga berpotensi mempercepat proses penyembuhan luka [30].

Penelitian yang dilakukan oleh Egi et al. mengenai penyembuhan luka bakar menggunakan ekstrak terpurifikasi biji pinang juga melaporkan bahwa efektivitas terapeutik ekstrak meningkat seiring dengan peningkatan dosis yang diberikan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa formulasi ekstrak etanol 50% terpurifikasi dengan konsentrasi 6% merupakan konsentrasi paling efektif dalam mempercepat penyembuhan luka bakar. Efektivitas ini kemudian diikuti oleh konsentrasi 4% dan 2%. Secara statistik, terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan, di mana konsentrasi 6% menunjukkan tingkat penyembuhan tertinggi dengan persentase kesembuhan sebesar 51,07%, dibandingkan dengan konsentrasi lainnya [31].

5. KESIMPULAN

Ekstrak etanol 25% terpurifikasi biji pinang terbukti efektif dalam mempercepat penyembuhan luka eksisi pada tikus putih jantan melalui efek antiinflamasi dan stimulasi proses regenerasi jaringan. Efektivitas ini ditunjukkan oleh penurunan diameter luka, peningkatan regenerasi epidermis, pembentukan kolagen, aktivitas fibroblas, serta angiogenesis dan maturasi vaskular. Di antara variasi konsentrasi yang diuji, konsentrasi 7,5% memberikan efek penyembuhan dan antiinflamasi paling optimal, diikuti oleh konsentrasi 5% dan 2,5%.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Comino-Sanz IM, López-Franco MD, Castro B, Pancorbo-Hidalgo PL. The role of antioxidants on wound healing: A review of the current evidence. J Clin Med 2021;10. https://doi.org/10.3390/jcm10163558.

[2] Azis A, Bulawan L, Deniyati. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Biji Pinang (Areca catechu L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Kelinci (Oryctolagus cuniculus). Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar. 2022;6:8–17.

[3] Repatri A. B, Edwin Q, Deby A. M. Uji Efektivitas Salep Ekstrak Daun Jarak Pagar (Jatropha curcas L.) Terhadap Penyembuhan Luka Sayat Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus). PHARMACON. 2020;9:284–93.

[4] Simorangkir DM, Depiana E, Sianipar M, Umaya C, Apulina G. The Effect of Laban Leaf Ethanol Extract Cream (Vitex pinnata) on Wound Healing on Male White Rats (Rattus norvegicus) Wistar Strain. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*. 2025;7:319–26. https://doi.org/10.35451/JFM.V7I2.2713.

[5] Pranata C, Harahap HY, Herlina H, Silitonga AJ. Effectiveness Test of a 96% Ethanolic Extract Cream of Sambung Nyawa Leaves (Gynura procumbens L.) on Incision Wounds in Male White Rats. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*. 2026;8:1076–83. https://doi.org/10.35451/FH42GN18.

[6] Permatasari F, Yunit M, Plumeriastuti H, Arimbi, Fikri F, Ayu Wibawati P. Effect of shrimp shell chitosan on re-epithelialization of healing processes of excision wounds in white rats (Rattus norvegicus). 2023. https://doi.org/10.1063/5.0118064.

[7] Vonna A, Nurismi R, Misrahanum. Wound Healing Activity Of Unguentum Dosage Form Of Ethanolic Extracts Of Areca catechu L. NUT IN Mus musculus albinus. Jurnal Natural. 2015;15:28–36.
[8] Humaryanto, Fathnur S K, Fairuz. Topical anti-inflammatory effect of 25% ethanol extract of areca nut (Areca catechu L.) on the diameter and histopathology of osteoarthritis rat knees. Pharmaciana. 2025;15:388–97.
[9] Rairisti A. Uji aktivitas ekstrak etanol biji pinang (Areca catechu L.) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih (Rattus norvegicus.) jantan galur wistar. Jurnal Untan. 2014;1:1–17.
[10] Fairuz F, Berty KA, Humaryanto H. The Effect of Psychotria malayana Extract on Wound Healing in Male White Rats (Rattus Novergicus) Sprague Dawley Strain. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2023:217–22. https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2023.032.04.3.
[11] Dian Puspitasari A, Pramono S. Comparison Of Methods Of Producing Bee Propolis Purified Extract Based On Total Flavonoid Content Using Rutin As Standard. Traditional Medicine Journal. 2015;20:2015.
[12] Ramadhani MA, Novema AP. Aktivitas antibakteri ekstrak kasar dan terpurifikasi daun cengkeh (Syzygium aromaticum) terhadap Escherichia coli dan Staphylococcus aureus. Borobudur Pharmacy Review. 2022;2:8–14. https://doi.org/10.31603/bphr.v2i1.6934.
[13] Irwandi, Dwi Agustian Harahap. Anemia et Causa Perdarahan Saluran Makan Bagian Atas. GALENICAL: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh. 2022;1.
[14] Yulia Sari E, Mutia C, Syuhada Fitri Z, Talitha Nabila Sakhi R, Maharini I, Studi Farmasi P. Formulation of Nanoemulgel Preparation from Jernang Resin Extract (Daemonorops draco (Wild.)) for Healing Burn Wounds in Male White Rats (Rattus norvegicus). *JURNAL FARMASIMED (JFM)*. 2025;7:371–80. https://doi.org/10.35451/JFM.V7I2.2651.
[15] Djohari M, Fernando A, Safitri A. Aktivitas Daya Hambat Ekstrak Etanol Biji Pinang (Areca catechu L.) Terhadap Isolat Bakteri Gigi (Inhibition Activity Of Ethanol Extract Of Areca Catechu L. Against Isolation Of Tooth's Bacteria). JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA. 2020;18:81–7.
[16] Rosa VS, Hasanah F, Siahaan DN. Testing Of The Effects Of Balakacida (Chromolaena odorata L.) Leaf Extract Ointment On Wound Healing In Guinea Pigs. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*. 2023;5:148–56. https://doi.org/10.35451/JFM.V5I2.1530.
[17] Kangal MKO, Regan J-P. Wound Healing. StatPearls. 2023.
[18] Mamun A Al, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. Front Immunol. 2024;15:1395479. https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1395479.
[19] Zulkefli N, Che Zahari CNM, Sayuti NH, Kamarudin AA, Saad N, Hamezah HS, et al. Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. International Journal of Molecular Sciences. 2023, Vol 24, Page 4607 2023;24:4607. https://doi.org/10.3390/ijms24054607.
[20] Ladeska V, Nabela T, Efendi K. Cream Formulation of Ampelas Twig Extract (Tetracera macrophylla Wall. Ex Hook.f. & Thomson) as a Wound Healer. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*. 2026;8:486–97. https://doi.org/10.35451/Y0N7TX23.
[21] Yaturramadhan Harahap H, Syarifuddin S, Arum C, Cahya D, Suryani I, Sinaga KB. Test of the Anti-Inflammatory Effectiveness of Ethanol Extract Gel Preparation of Sabrang Onion Bulb (Eleutherine bulbosa) on Incisional Wounds in Wistar Rats. *JURNAL FARMASIMED (JFM)*. 2024;7:61–7. https://doi.org/10.35451/JFM.V7I1.2317.
[22] Trisha M. A, Syamsu R, Inna M. M, Ida R, Rachmat F. S. Pengaruh Pemberian Madu Hutan, Kurma Ajwa dan Gel Bioplacenton terhadap Proses Penyembuhan Luka pada Mencit. Fakumi Medical Journal. 2024;4:447–56.
[23] Sun Y, Feng J, Hou W, Qi H, Liu Y. Comprehensive insights into areca nut: active components and omics technologies for bioactivity evaluation and quality control. Front Pharmacol. 2024;15. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1407212.
[24] Berry CE, Brenac C, Gonzalez CE, Kendig CB, Le T, An N, et al. Natural Compounds and Biomimetic Engineering to Influence Fibroblast Behavior in Wound Healing. International Journal of Molecular Sciences. 2024, Vol 25, Page 3274 2024;25:3274. https://doi.org/10.3390/IJMS25063274.
[25] Nova P, Achmad B, David S P. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. Qanun Medika. 2019;3:31–43.
[26] Megawati S, Rangkuti SN, Hidayat I, Dewi AE. The Effect of Genjer Leaf Extract Ointment (Limnocharis flava) on Incision Wounds in Male New Zealand White rabbits. *JURNAL FARMASIMED (JFM)* 2026;8:999–1005. https://doi.org/10.35451/TFPM7Z77.
[27] Liu E, Gao H, Zhao YJ, Pang Y, Yao Y, Yang Z, et al. The potential application of natural products in cutaneous wound healing: A review of preclinical evidence. Front Pharmacol. 2022;13:900439. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.900439.
[28] Farhan M, Humaryanto, Kusdiyah E, Sani Kasmadi F, Harahap H. Test of 25% Ethanol Extract of Betel

Nut as a Burn Wound Healing Agent in Male White Mice. *JURNAL FARMASIMED (JFM).* 2025;8:438–45. https://doi.org/10.35451/ADCWGH75.

[29] Hakim AR, Nayaken PO, Alawiyah T. Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Kadar Alkaloid Total Ekstrak Daun Kirinyuh (Chromolaena odorata): Determination of Total Alkaloid Content of Kirinyuh Leaf Extract (Chromolaena odorata) Based on Different Extraction Methods. Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product. 2023;6:194–200. https://doi.org/10.35473/IJPNP.V6I02.2508.

[30] Ktari N, Gargouri W, Jlaiel L, Trabelsi I, Ben Slima S, Bardaa S, et al. Extraction, Purification, Characterization, and Wound Healing Effects of Novel Prickly Pear (Opuntiaficus-indica (L.) Mill.) Heteropolysaccharides. Pharmaceuticals 2024, Vol 17, Page 1410 2024;17:1410. https://doi.org/10.3390/ph17101410.

[31] Egi Ramadhan Sm, Humaryanto, Fathnur Sani Kasmadi, Wahyu Indah Aurora, Hanina. Potensi Ekstrak Etanol 50% Terpurifikasi Biji Pinang (Areca Catechu L.) Sebagai Penyembuh Luka Bakar. Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi Dan Kesehatan. 2025;11:99–106. https://doi.org/10.51352/jim.v11i2.914.