

ANATOMI, HISTOLOGI, DAN PATOFISIOLOGI PENYEMBUHAN LUKA SERTA BUKTI PRAKLINIK EKSTRAK ETANOL BIJI PINANG (*ARECA CATECHU L.*) PADA MODEL TIKUS

**Nicholas Christobal Pasaribu^{1*}, Humaryanto², Erny Kusdiyah³,
Fathnur Sani Kasmadi⁴, Amelia Dwi Fitri⁵**

^{1,2,3,5}Departemen Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi,
Jl. Letjen Suprpto No.33, Jambi, 36361, Indonesia.

⁴Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi,
Jl. Letjen Suprpto No.33, Jambi, 36361, Indonesia.

¹nicholaschristobalpasaribu@gmail.com, ²humaryanto_fkik@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Luka merupakan sayatan pada kulit yang proses penyembuhannya berlangsung melalui rangkaian proses biologis yang saling berkaitan, meliputi fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu L.*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi mendukung perbaikan jaringan melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, serta stimulasi regenerasi sel. Tujuan: Mengkaji anatomi, histologi, dan patofisiologi penyembuhan luka serta mensintesis bukti praklinik penggunaan etanol biji pinang (*Areca catechu L.*) yang dilakukan proses ekstraksi pada model hewan pengerat yaitu tikus. Metode: Kajian ini dilakukan dengan metode tinjauan naratif yang diperoleh melalui penelusuran berbagai literatur ilmiah dari database *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* memanfaatkan artikel yang relevan mengenai penyembuhan luka, anatomi kulit, histologi, patofisiologi, dan etanol biji pinang dalam proses ekstraksi. Hasil: Literatur memberikan gambaran apabila proses biji pinang yang dilakukan ekstrak etanol memiliki kemampuan sebagai penangkal radikal bebas, peredam peradangan, serta penghambat pertumbuhan bakteri dimana memiliki peranan atas meningkatnya proliferasi fibroblas, deposisi kolagen, angiogenesis, serta re-epitelisasi. Berbagai penelitian praklinik pada model tikus melaporkan bahwa ekstrak ini berpotensi terjadinya penutupan luka prosesnya semakin cepat dan mendukung regenerasi jaringan. Kesimpulan: Ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu L.*) memang berpotensi menjadi kandidat terapi topikal penyembuhan luka berdasarkan bukti praklinik yang tersedia. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendukung penerapannya dalam praktik klinis.

Kata Kunci: Biji pinang, luka, penyembuhan luka, bukti praklinik, model tikus.

Article history

Received: August 2026

Reviewed: August 2026

Published: August 2026

Plagirism checker no 234.8576

Copyright : Author

Publish by : Nutricia



This work is licensed under
a [creative commons
attribution-noncommercial 4.0
international license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Abstract

Background: Wounds are disruptions of skin integrity whose healing process occurs through a series of interconnected biological stages, including hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Ethanol extract of areca nut (Areca catechu L.) is known to contain various bioactive compounds that may support tissue repair through antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, and cell-regenerative mechanisms. Objective: To review the anatomy, histology, and pathophysiology of wound healing and to synthesize preclinical evidence regarding the use of ethanol extract of areca nut (Areca catechu L.) in rodent models, particularly rats. Methods: This study employed a narrative review approach by examining relevant scientific literature retrieved from PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. The selected articles addressed wound healing, skin anatomy, histology, pathophysiology, and the extraction and application of ethanol extract of areca nut. Results: The literature indicates that ethanol extract of areca nut possesses antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial activities that may contribute to enhanced fibroblast proliferation, collagen deposition, angiogenesis, and re-epithelialization. Several preclinical studies using rat models have reported that the extract may accelerate wound closure and support tissue regeneration. Conclusion: Ethanol extract of areca nut (Areca catechu L.) has the potential to serve as a candidate topical therapy for wound healing based on the available preclinical evidence. However, further studies are required to establish its efficacy and safety before its application in clinical practice

Keyword: Areca nut; wound; wound healing; preclinical evidence; rat model.

PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang berfungsi sebagai pelindung utama terhadap berbagai faktor eksternal, termasuk trauma fisik, mikroorganisme, radiasi ultraviolet, dan kehilangan cairan tubuh. Selain berperan sebagai barier mekanis, kulit juga memiliki fungsi dalam regulasi suhu tubuh, persepsi sensorik, serta respons imun. Kerusakan pada integritas kulit akibat luka dapat mengganggu fungsi fisiologis tersebut dan meningkatkan risiko infeksi serta komplikasi lainnya. Oleh karena itu, proses penyembuhan luka yang optimal menjadi aspek penting dalam mempertahankan homeostasis jaringan¹.

Luka merupakan gangguan atau trauma akut pada kulit yang ditandai dengan hilangnya kontinuitas jaringan akibat tindakan pembedahan atau trauma menggunakan benda tajam. Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang kompleks dan terkoordinasi yang melibatkan empat fase utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Keberhasilan setiap fase dipengaruhi oleh interaksi berbagai jenis sel, mediator inflamasi, faktor pertumbuhan, serta komponen matriks ekstraseluler. Gangguan pada salah satu fase tersebut dapat

memperlambat penyembuhan luka, meningkatkan risiko infeksi, dan menyebabkan pembentukan jaringan parut yang kurang optimal².

Terapi topikal merupakan salah satu pendekatan yang banyak digunakan untuk mempercepat penyembuhan luka karena mampu memberikan efek langsung pada jaringan yang mengalami cedera dengan efek samping sistemik yang relatif minimal³. Selain penggunaan obat sintesis, pemanfaatan tanaman obat sebagai sumber kandidat terapi topikal terus berkembang seiring meningkatnya minat terhadap bahan alam yang memiliki aktivitas biologis beragam⁴. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, serta mampu mendukung proses regenerasi jaringan sehingga berpotensi mempercepat penyembuhan luka^{3,5,6}.

Salah satu tanaman yang telah banyak diteliti adalah biji pinang (*Areca catechu* L.). Biji pinang diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, tanin, alkaloid, polifenol, dan terpenoid, yang berkontribusi terhadap aktivitas farmakologisnya. Sejumlah penelitian praklinik pada model tikus melaporkan bahwa ekstrak etanol biji pinang mampu meningkatkan proliferasi fibroblas, merangsang deposisi kolagen, mempercepat re-epitelisasi, meningkatkan angiogenesis, serta menurunkan respons inflamasi pada proses penyembuhan luka. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pinang memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat terapi topikal dalam penyembuhan luka⁷.

Meskipun demikian, sebagian besar penelitian yang tersedia masih berfokus pada evaluasi efektivitas ekstrak etanol biji pinang terhadap parameter penyembuhan luka tanpa mengintegrasikan pemahaman mengenai anatomi kulit, perubahan histologis jaringan, serta mekanisme patofisiologi yang mendasari proses penyembuhan luka. Padahal, pemahaman terhadap keterkaitan antara struktur kulit, perubahan histologis selama penyembuhan, dan mekanisme kerja senyawa bioaktif sangat penting untuk menjelaskan dasar ilmiah penggunaan ekstrak etanol biji pinang sebagai terapi topikal.

Berdasarkan hal tersebut, artikel ini bertujuan mengulas anatomi, histologi, dan patofisiologi penyembuhan luka serta mensintesis bukti praklinik mengenai penggunaan ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) pada model tikus. Diharapkan artikel ini dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme penyembuhan luka dan potensi pengembangan ekstrak etanol biji pinang sebagai kandidat terapi topikal di masa mendatang.

METODE

Artikel ini disusun menggunakan metode *narrative review* dengan tujuan memberikan sintesis ilmiah mengenai anatomi, histologi, dan patofisiologi penyembuhan luka serta bukti praklinik penggunaan ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) pada model tikus. Penelusuran literatur dilakukan melalui beberapa basis data elektronik, yaitu PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar⁸.

Strategi pencarian literatur menggunakan kombinasi kata kunci dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, antara lain: "*Areca catechu* .L", "*areca nut*", "*ethanolic extract*", "*wound*", "*wound healing*", "*skin anatomy*", "*skin histology*", "*pathophysiology of wound healing*", "*rat model*", "*penyembuhan luka*", dan "*biji pinang*". Kata kunci dikombinasikan menggunakan operator Boolean (AND dan OR) untuk memperoleh literatur yang relevan.

Literatur yang diikutsertakan merupakan artikel penelitian asli (*original research*), artikel tinjauan (*review articles*), dan buku referensi yang membahas anatomi kulit, histologi kulit, patofisiologi penyembuhan luka, kandungan fitokimia biji pinang, mekanisme farmakologis ekstrak etanol biji pinang, serta penelitian praklinik menggunakan model tikus. Artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris pada rentang tahun 2020-2026 diprioritaskan untuk memperoleh informasi yang mutakhir. Namun, beberapa referensi

klasik yang masih relevan digunakan untuk mendukung konsep dasar anatomi, histologi, dan patofisiologi.

Literatur yang tidak memiliki teks lengkap (*full text*), tidak berkaitan dengan topik pembahasan, merupakan artikel duplikat, atau memiliki kualitas ilmiah yang rendah dikeluarkan dari proses sintesis. Seluruh literatur yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis secara deskriptif dan disintesis berdasarkan kesesuaiannya dengan topik pembahasan, meliputi anatomi kulit, histologi kulit, patofisiologi penyembuhan luka, kandungan bioaktif biji pinang, mekanisme farmakologis, serta bukti praklinik penggunaan ekstrak etanol biji pinang pada model tikus.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Anatomi dan Histologi Kulit

Kulit merupakan organ terbesar tubuh yang memiliki fungsi utama sebagai pelindung terhadap berbagai faktor eksternal, seperti trauma mekanis, mikroorganisme, bahan kimia, dan radiasi ultraviolet. Selain berfungsi sebagai sawar fisik, kulit juga berperan dalam menjaga keseimbangan cairan tubuh, mengatur suhu, menerima rangsangan sensorik, serta berpartisipasi dalam respons imun. Keutuhan struktur anatomi dan histologi kulit sangat menentukan keberhasilan proses penyembuhan luka, karena setiap lapisan kulit memiliki karakteristik seluler dan fungsi biologis yang berbeda dalam proses regenerasi jaringan¹.

Secara anatomi, kulit tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (subkutis). Ketiga lapisan tersebut saling berintegrasi dalam mempertahankan fungsi proteksi sekaligus berkontribusi pada proses penyembuhan luka. Luka umumnya menyebabkan kerusakan hingga mencapai lapisan dermis, bahkan dapat melibatkan hipodermis, sehingga proses penyembuhannya memerlukan koordinasi berbagai sel dan mediator biologis untuk mengembalikan struktur serta fungsi kulit secara optimal⁹.

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang tersusun atas epitel skuamosa berlapis berkeratin. Secara histologis, epidermis terdiri atas lima lapisan, yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum (pada kulit tebal), dan stratum corneum. Keratinosit merupakan sel dominan yang berperan dalam pembentukan lapisan pelindung kulit. Setelah terjadi luka, keratinosit pada stratum basale akan mengalami proliferasi dan bermigrasi menuju permukaan luka melalui proses re-epitelisasi untuk membentuk kembali lapisan epidermis yang utuh. Keberhasilan re-epitelisasi merupakan salah satu indikator penting penyembuhan luka karena berkaitan dengan pemulihan fungsi sawar kulit dan penurunan risiko infeksi^{9,10}.

Di bawah epidermis terdapat dermis yang tersusun atas jaringan ikat padat dengan kandungan fibroblas, serabut kolagen, serabut elastin, pembuluh darah, pembuluh limfe, ujung saraf, folikel rambut, serta kelenjar kulit. Dermis dibagi menjadi lapisan papiler dan retikuler yang memiliki komposisi jaringan ikat berbeda. Fibroblas merupakan sel utama pada dermis yang berperan dalam sintesis kolagen, elastin, dan komponen matriks ekstraseluler lainnya. Selama proses penyembuhan luka, fibroblas mengalami proliferasi dan membentuk jaringan granulasi yang menjadi dasar regenerasi jaringan. Selain itu, pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*) di lapisan dermis berperan penting dalam menyediakan oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan selama proses perbaikan jaringan^{9,10}.

Hipodermis atau jaringan subkutis merupakan lapisan terdalam yang tersusun atas jaringan adiposa dan jaringan ikat longgar. Lapisan ini berfungsi sebagai bantalan mekanis, penyimpan cadangan energi, dan isolator panas, serta menjadi tempat pembuluh darah dan saraf berukuran besar. Kerusakan yang mencapai hipodermis umumnya menyebabkan penyembuhan luka berlangsung lebih lama karena luasnya jaringan yang mengalami cedera serta meningkatnya kebutuhan regenerasi jaringan dan vaskularisasi^{9,10}.

Secara histologis, perubahan struktur kulit selama penyembuhan luka mengikuti tahapan penyembuhan fisiologis. Pada fase inflamasi terjadi infiltrasi neutrofil dan makrofag untuk membersihkan jaringan yang rusak serta mengeliminasi mikroorganisme. Memasuki fase proliferasi, jumlah fibroblas meningkat disertai pembentukan jaringan granulasi, deposisi kolagen tipe III, angiogenesis, dan migrasi keratinosit menuju area luka. Selanjutnya, pada fase remodeling terjadi reorganisasi matriks ekstraseluler, maturasi kolagen menjadi kolagen tipe I, serta penurunan jumlah sel inflamasi sehingga terbentuk jaringan parut yang lebih stabil dan memiliki kekuatan tarik yang lebih baik^{11,12}.

Evaluasi anatomi dan histologi kulit merupakan bagian penting dalam penelitian praklinik penyembuhan luka karena dapat menggambarkan kualitas regenerasi jaringan secara lebih komprehensif dibandingkan penilaian makroskopis semata. Parameter histopatologi yang sering digunakan meliputi ketebalan epidermis hasil re-epitelisasi, jumlah fibroblas, kepadatan serabut kolagen, pembentukan pembuluh darah baru, infiltrasi sel inflamasi, serta pembentukan jaringan granulasi. Perbaikan parameter-parameter tersebut menunjukkan bahwa proses regenerasi jaringan berlangsung secara optimal dan sering dijadikan indikator keberhasilan terapi pada penelitian penyembuhan luka¹³.

Patofisiologi Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang kompleks dan dinamis yang bertujuan mengembalikan kontinuitas jaringan serta memulihkan fungsi kulit setelah terjadi cedera. Proses ini melibatkan interaksi berbagai jenis sel, mediator inflamasi, sitokin, faktor pertumbuhan, dan matriks ekstraseluler yang berlangsung secara berurutan melalui empat fase utama, yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Keberhasilan penyembuhan luka bergantung pada koordinasi yang baik antar setiap fase sehingga gangguan pada salah satu tahapan dapat memperlambat regenerasi jaringan atau meningkatkan risiko terbentuknya jaringan parut yang abnormal^{11,12}.

Fase hemostasis merupakan respons pertama yang terjadi segera setelah jaringan mengalami luka dan berlangsung dalam beberapa menit hingga beberapa jam pertama. Kerusakan pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi untuk mengurangi kehilangan darah, diikuti oleh aktivasi trombosit yang berikatan dengan kolagen subendotel yang terpapar. Aktivasi trombosit memicu pembentukan sumbat trombosit dan pelepasan berbagai mediator biologis, seperti platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β), vascular endothelial growth factor (VEGF), dan epidermal growth factor (EGF). Selain berperan menghentikan perdarahan, mediator tersebut juga berfungsi merekrut sel inflamasi dan mempersiapkan lingkungan jaringan untuk memasuki fase penyembuhan berikutnya¹⁴⁻¹⁶.

Fase inflamasi berlangsung sekitar hari pertama hingga hari ketiga setelah terjadinya luka. Pada fase ini terjadi infiltrasi neutrofil sebagai sel imun pertama yang berfungsi mengeliminasi mikroorganisme dan membersihkan debris jaringan melalui proses fagositosis. Selanjutnya, makrofag menjadi sel dominan yang berperan dalam mengatur transisi menuju fase proliferasi melalui pelepasan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan, termasuk tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), PDGF, TGF- β , dan VEGF. Meskipun inflamasi merupakan respons fisiologis yang penting, inflamasi yang berlangsung berkepanjangan dapat meningkatkan stres oksidatif, memperlambat pembentukan jaringan baru, serta menghambat proses penyembuhan luka¹⁵⁻¹⁸.

Fase proliferasi umumnya berlangsung sejak hari ketiga hingga sekitar minggu kedua setelah cedera. Tahap ini ditandai oleh pembentukan jaringan granulasi yang kaya akan fibroblas, pembuluh darah baru, dan matriks ekstraseluler. Fibroblas berperan penting dalam mensintesis kolagen, terutama kolagen tipe III, yang menjadi kerangka awal regenerasi jaringan. Selain itu, angiogenesis yang dimediasi oleh VEGF meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang sedang mengalami perbaikan. Pada saat yang sama, keratinosit

bermigrasi dari tepi luka menuju pusat luka melalui proses re-epitelisasi untuk membentuk kembali lapisan epidermis sehingga integritas kulit dapat dipulihkan¹⁵⁻¹⁸.

Fase remodeling merupakan tahap akhir penyembuhan luka yang dapat berlangsung selama beberapa minggu hingga beberapa bulan. Pada fase ini terjadi reorganisasi matriks ekstraseluler, peningkatan kekuatan tarik jaringan, dan penggantian kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I yang memiliki struktur lebih kuat. Aktivitas fibroblas mulai menurun, sementara keseimbangan antara matrix metalloproteinases (MMPs) dan tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) berperan dalam mengatur degradasi dan sintesis kolagen. Proses remodeling yang berlangsung secara optimal menghasilkan jaringan parut yang lebih matang dengan fungsi mekanik yang lebih baik, sedangkan gangguan pada fase ini dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut hipertrofik atau keloid¹⁵⁻¹⁸.

Kandungan Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.)

Biji pinang (*Areca catechu* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional karena mengandung berbagai senyawa fitokimia yang memiliki aktivitas biologis. Komposisi fitokimia ekstrak etanol biji pinang dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti tingkat kematangan buah, asal tanaman, metode ekstraksi, jenis pelarut, dan kondisi penyimpanan. Penggunaan etanol sebagai pelarut banyak dipilih karena mampu mengekstraksi senyawa polar maupun semipolar secara efektif, sehingga menghasilkan ekstrak dengan kandungan metabolit sekunder yang relatif lengkap¹⁹⁻²¹.

Berbagai penelitian melaporkan bahwa ekstrak etanol biji pinang mengandung flavonoid, tanin, alkaloid, polifenol, saponin, dan terpenoid sebagai komponen utama yang berkontribusi terhadap aktivitas farmakologinya. Selain itu, beberapa penelitian juga mengidentifikasi adanya senyawa fenolik lain yang berperan sebagai antioksidan alami. Kombinasi berbagai senyawa tersebut diduga bekerja secara sinergis dalam mendukung proses penyembuhan luka melalui modulasi respons inflamasi, penghambatan pertumbuhan mikroorganisme, perlindungan terhadap stres oksidatif, serta stimulasi regenerasi jaringan^{7,22}.

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa yang paling banyak dikaitkan dengan aktivitas penyembuhan luka. Senyawa ini diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga mengurangi kerusakan sel pada jaringan yang mengalami cedera. Selain itu, flavonoid juga memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan produksi sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), *interleukin-1β* (IL-1β), dan *interleukin-6* (IL-6). Aktivitas tersebut membantu mempercepat transisi dari fase inflamasi menuju fase proliferasi sehingga regenerasi jaringan berlangsung lebih optimal^{16,17,23}.

Tanin merupakan senyawa polifenol yang memiliki sifat astringen dan antibakteri. Sifat astringen tanin dapat membantu mengurangi eksudasi pada luka serta meningkatkan kontraksi jaringan sehingga mendukung proses penutupan luka. Selain itu, tanin dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan berbagai bakteri patogen melalui mekanisme presipitasi protein dan gangguan permeabilitas membran sel bakteri. Aktivitas antibakteri tersebut berperan dalam menurunkan risiko infeksi sekunder yang dapat memperlambat penyembuhan luka⁷.

Ekstrak etanol biji pinang juga mengandung alkaloid yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk antimikroba dan antiinflamasi. Beberapa alkaloid pada biji pinang, seperti arekolin, telah banyak diteliti karena kemampuannya memengaruhi aktivitas seluler melalui berbagai jalur biologis. Meskipun demikian, efek biologis alkaloid sangat bergantung pada jenis senyawa, konsentrasi, dan durasi paparan, sehingga pemanfaatannya sebagai agen terapeutik memerlukan evaluasi keamanan yang memadai²⁴.

Selain flavonoid, tanin, dan alkaloid, kandungan polifenol dan terpenoid juga berkontribusi terhadap aktivitas farmakologis ekstrak etanol biji pinang. Polifenol berperan sebagai antioksidan dengan melindungi jaringan dari kerusakan akibat radikal bebas, sedangkan

terpenoid dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dan antimikroba yang mendukung proses regenerasi jaringan. Interaksi antarberbagai senyawa fitokimia tersebut menghasilkan efek biologis yang lebih luas dibandingkan apabila masing-masing senyawa bekerja secara terpisah²⁵.

Bukti Praktlinik Penggunaan Ekstrak Etanol Biji Pinang pada Model Tikus

Berbagai penelitian praklinik telah mengevaluasi penggunaan ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) sebagai terapi topikal pada model tikus dengan berbagai model luka. Penelitian-penelitian tersebut umumnya menggunakan tikus galur Wistar atau Sprague Dawley sebagai hewan uji untuk menilai efektivitas ekstrak melalui parameter makroskopis maupun mikroskopis, seperti persentase penutupan luka, waktu penyembuhan, jumlah fibroblas, deposisi kolagen, angiogenesis, dan re-epitelisasi. Secara umum, hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol biji pinang berpotensi mempercepat proses penyembuhan luka dibandingkan kelompok kontrol, meskipun terdapat variasi pada metode ekstraksi, dosis, bentuk sediaan, dan lama pengamatan²⁶⁻²⁹.

Aktivitas penyembuhan luka yang diamati diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid, tanin, alkaloid, dan polifenol dalam biji pinang. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan mampu mengurangi respons inflamasi, meningkatkan aktivitas antioksidan, merangsang proliferasi fibroblas, mempercepat deposisi kolagen, serta mendukung proses re-epitelisasi. Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan adanya aktivitas antibakteri terhadap mikroorganisme penyebab infeksi luka, sehingga membantu menciptakan lingkungan yang lebih kondusif untuk regenerasi jaringan^{28,30}.

Meskipun sebagian besar penelitian melaporkan hasil yang positif, masih terdapat variasi metodologi yang cukup besar antarpemeriksaan. Perbedaan konsentrasi ekstrak, jenis pelarut, formulasi sediaan, model hewan, ukuran luka, durasi perlakuan, dan parameter evaluasi menyebabkan hasil yang diperoleh belum dapat dibandingkan secara langsung. Oleh karena itu, diperlukan standarisasi metodologi penelitian praklinik agar efektivitas ekstrak etanol biji pinang dapat dievaluasi secara lebih komprehensif.

Secara keseluruhan, bukti praklinik yang tersedia menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pinang memiliki potensi sebagai kandidat terapi topikal dalam penyembuhan luka. Namun demikian, sebagian besar penelitian masih terbatas pada model hewan sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan desain yang lebih terstandar serta uji klinis pada manusia untuk memastikan efektivitas dan keamanannya sebelum dapat diterapkan dalam praktik klinis.

Tabel 1. Karakteristik Penelitian Praklinik Ekstrak Etanol Biji Pinang (*Areca catechu* L.) pada Model Hewan untuk Penyembuhan Luka

Penulis (Tahun)	Jenis Luka	Model Tikus	Bentuk/Konsentrasi Ekstrak	Parameter yang Dinilai	Hasil Utama
Abbasy et al. (2021)	Luka bakar	Tikus Wistar	Salep 5% dan 10%	Kontraksi luka, histopatologi	Mempercepat penyembuhan dan meningkatkan deposisi kolagen
Vonna et al. (2015)	Luka insisi	Mencit	Salep ekstrak etanol	Panjang luka, waktu penyembuhan	Mempercepat penutupan luka
Olivia et al. (2019)	Luka insisi	Tikus Sprague Dawley	Salep ekstrak	Fibroblas, kolagen	Meningkatkan jumlah fibroblas dan deposisi kolagen

Penulis (Tahun)	Jenis Luka	Model Tikus	Bentuk/Konsentrasi Ekstrak	Parameter yang Dinilai	Hasil Utama
Farhan et al. (2025)	Luka bakar	Tikus putih jantan	Ekstrak etanol 25%	Fibroblas, kolagen, angiogenesis	Mempercepat regenerasi jaringan
Egi et al. (2025)	Luka bakar	Tikus putih jantan	Ekstrak etanol 50% terpurifikasi	Epitel, Fibroblas, kolagen, angiogenesis	Mempercepat regenerasi jaringan
Bharat et al. (2013)	Luka bakar	Tikus Sprague Dawley	Ekstrak etanol <i>Areca catechu</i>	Persentase kontraksi luka, waktu epitelisasi	Mempercepat kontraksi luka dan memperpendek waktu epitelisasi dibandingkan kelompok kontrol.

Keterbatasan Bukti Praktinik dan Arah Penelitian Masa Depan

Meskipun berbagai penelitian praklinik menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) memiliki potensi dalam mempercepat penyembuhan luka, bukti ilmiah yang tersedia masih memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Salah satu keterbatasan utama adalah belum adanya standarisasi dalam metode ekstraksi, konsentrasi ekstrak, formulasi sediaan, serta durasi pemberian perlakuan. Perbedaan tersebut menyebabkan hasil antarpelitian sulit dibandingkan secara langsung dan menyulitkan penentuan dosis maupun formulasi yang paling efektif^{26,31}.

Selain itu, sebagian besar penelitian masih menggunakan model hewan, terutama tikus, sehingga hasil yang diperoleh belum sepenuhnya dapat digeneralisasikan pada manusia. Perbedaan karakteristik anatomi kulit, ketebalan epidermis, kepadatan folikel rambut, respons imun, serta kecepatan regenerasi jaringan antara hewan percobaan dan manusia dapat memengaruhi respons terhadap pemberian ekstrak etanol biji pinang. Oleh karena itu, interpretasi hasil penelitian praklinik harus dilakukan secara hati-hati sebelum diaplikasikan dalam praktik klinis³².

Keterbatasan lain yang masih sering ditemukan adalah variasi parameter penilaian penyembuhan luka. Beberapa penelitian hanya mengevaluasi penyembuhan secara makroskopis melalui pengukuran luas atau diameter luka, sedangkan penelitian lain menggunakan parameter histopatologi, seperti jumlah fibroblas, deposisi kolagen, angiogenesis, dan re-epitelisasi. Perbedaan parameter evaluasi tersebut menyebabkan sulitnya melakukan perbandingan secara menyeluruh mengenai efektivitas ekstrak etanol biji pinang. Selain itu, penelitian yang mengevaluasi mekanisme molekuler, seperti ekspresi sitokin proinflamasi, faktor pertumbuhan, maupun jalur pensinyalan seluler, masih relatif terbatas³².

Dari aspek keamanan, data mengenai toksisitas lokal maupun sistemik penggunaan ekstrak etanol biji pinang sebagai terapi topikal juga masih terbatas. Sebagian besar penelitian berfokus pada efektivitas penyembuhan luka, sementara evaluasi keamanan jangka panjang, potensi iritasi kulit, maupun efek samping penggunaan berulang masih jarang dilaporkan. Padahal, aspek keamanan merupakan salah satu persyaratan penting sebelum suatu bahan alam dapat dikembangkan menjadi produk terapeutik³¹.

Berdasarkan keterbatasan tersebut, penelitian selanjutnya perlu diarahkan pada standarisasi metode ekstraksi dan karakterisasi kandungan senyawa aktif untuk menghasilkan ekstrak yang lebih konsisten. Selain itu, diperlukan penelitian yang mengevaluasi hubungan

antara dosis, formulasi, dan efektivitas biologis ekstrak etanol biji pinang menggunakan parameter makroskopis, histopatologis, dan molekuler secara terpadu. Pengembangan formulasi topikal modern, seperti hidrogel, nanoemulsi, atau sistem penghantaran obat berbasis nanoteknologi, juga berpotensi meningkatkan stabilitas senyawa aktif, penetrasi ke jaringan kulit, dan efektivitas terapi³³.

KESIMPULAN

Penyembuhan luka merupakan proses biologis yang kompleks dan melibatkan interaksi antara struktur anatomi kulit, perubahan histologis, serta mekanisme patofisiologis yang berlangsung melalui fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Berbagai bukti praklinik menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) mengandung senyawa fitokimia, seperti flavonoid, tanin, alkaloid, polifenol, dan terpenoid, yang berpotensi mendukung proses penyembuhan luka melalui aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, stimulasi proliferasi fibroblas, deposisi kolagen, angiogenesis, dan re-epitelisasi. Meskipun hasil penelitian praklinik menunjukkan potensi yang menjanjikan, masih diperlukan standarisasi metode ekstraksi, formulasi, serta penelitian praklinik yang lebih komprehensif dan uji klinis pada manusia untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaannya sebagai terapi topikal dalam praktik klinis.

REFERENSI

1. Richard et all. Gray's Basic Anatomy International. ELSEVIER; 2011.
2. 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*). AIP Conference Proceedings. 2023. 040001 p. doi:10.1063/5.0118064
3. Trinh XT, Long N Van, Van Anh LT, Nga PT, Giang NN, Chien PN, et al. A Comprehensive Review of Natural Compounds for Wound Healing: Targeting Bioactivity Perspective. Int J Mol Sci. 2022 Sep 1;23(17):9573. doi:10.3390/IJMS23179573/S1 PubMed PMID: 36076971.
4. Cedillo-Cortezano M, Martinez-Cuevas LR, López JAM, Barrera López IL, Escutia-Perez S, Petricevich VL. Use of Medicinal Plants in the Process of Wound Healing: A Literature Review. Pharmaceuticals 2024, Vol 17, Page 303. 2024 Feb 27;17(3):303. doi:10.3390/PH17030303
5. Albahri G, Badran A, Hijazi A, Daou A, Baydoun E, Nasser M, et al. The Therapeutic Wound Healing Bioactivities of Various Medicinal Plants. 2023 Feb 1;13(2):317. doi:10.3390/LIFE13020317 PubMed PMID: 36836674.
6. Vitale S, Colanero S, Placidi M, Di Emidio G, Tatone C, Amicarelli F, et al. Phytochemistry and Biological Activity of Medicinal Plants in Wound Healing: An Overview of Current Research. Molecules. 2022 Jun 1;27(11):3566. doi:10.3390/MOLECULES27113566 PubMed PMID: 35684503.
7. 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 [Internet]. 2022;6(2):8-17. Available from: <http://journal.yamasi.ac.id>
8. Theile C, Beall A. Narrative Reviews of the Literature: An overview. J Dent Hyg. 2024.
9. Junqueira LC, Mescher AL. Junqueira's basic histology: text & atlas/Anthony L. Mescher. New York [etc.]: McGraw-Hill Medical,; 2013.
10. Eroschenko, Victor P. Atlas Histologi Difioire dengan Korelasi Fungsional. 12th ed. Jakarta: EGC; 2013.
11. Sherwood L. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. 9th ed. Jakarta: EGC; 2018.
12. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences; 2020.

13. Engin Durmaz C, Ozkan A, Bugra Il, Iii S, Uyar HA. Comparison of effects of unfractionated heparin and low molecular weight heparin on skin wound healing of rats 1 Comparação dos efeitos da heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular na cicatrização de feridas na pele de ratos. *Acta Cirúrgica Brasileira*.
14. Ekaputra E. *Evolusi manajemen luka*. Jakarta: Trans Info Media; 2013.
15. Grubbs H, Manna B. Wound Physiology. *StatPearls*. 2023 May 16. PubMed PMID: 30085506.
16. Kangal MKO, Regan JP. Wound Healing. *StatPearls*. 2023 May 1. PubMed PMID: 30571027.
17. 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. doi:10.3389/FIMMU.2024.1395479 PubMed PMID: 38835782.
18. Nguyen A V., Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 1811. 2019 Apr 12;20(8):1811. doi:10.3390/IJMS20081811 PubMed PMID: 31013709.
19. 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 May 30;15:1407212. doi:10.3389/FPHAR.2024.1407212/BIBTEX
20. Silalahi M, Biologi PP. Manfaat Dan Toksisitas Pinang (Areca Catechu) Dalam Kesehatan Manusia. *Bina Generasi; Jurnal Kesehatan*, Edisi. 11(2):p.
21. Tong T, Xu A, Tan S, Jiang H, Liu L, Deng S, et al. Biological Effects and Biomedical Applications of Areca Nut and Its Extract. *Pharmaceuticals* 2024, Vol 17, Page 228. 2024 Feb 8;17(2):228. doi:10.3390/PH17020228
22. Vonna A, Nurismi R, Misrahanum D, Farmasi J, Matematika F, Ilmu D, et al. Wound Healing Activity Of Unguentum Dosage Form Of Ethanolic Extracts Of Areca catechu L. Nut In Mus musculus albinus. *Jurnal Natural*. 2015;15(2):11-2.
23. 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 Feb 27;24(5):4607. doi:10.3390/ijms24054607 PubMed PMID: 36902038.
24. 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 Sep 30;6(02):194-200. doi:10.35473/IJPNP.V6I02.2508
25. Yusuf KY, Basir S, Maritska Z, Layal K. Pengaruh Terpenoid pada Bunga Telang (*Clitoria Ternatea* L.) dalam Proses Penyembuhan Luka: Tinjauan Literatur. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*. 2025 Feb 1;7(1):27-34. doi:10.29313/JIKS.V7I1.14251
26. Abbasy Z, Tameh AA, Mozaffari-Kermani R, Arani HZ, Talaei SA. Effect of topical Areca palm L. hydroalcoholic extract on burn wound healing in rats. *J Adv Vet Anim Res*. 2021 Dec 1;8(4):619-28. doi:10.5455/javar.2021.h553
27. Olivia Rahman A, Farmakologi B, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi F, Bedah B, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan F. Efek Salep Ekstrak Pinang Terhadap Level Fibroblast Dan Kolagen Pada Proses Penyembuhan Luka. *Jambi Medical Journal : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2019 May 1;7(1):19-25. doi:10.22437/JMJ.V7I1.7121
28. Ekstrak Etanol U, Pinang Sebagai Penyembuhan Luka Bakar Pada Tikus Putih Jantan B, Farhan M, Sani Kasmadi F, Kusdiyah E, Harahap H. Test of 25% Ethanol Extract of Betel Nut as a Burn Wound Healing Agent in Male White Mice. *Jurnal Farmasimed (JFM)*. 2025 Nov 13;8(1):438-45. doi:10.35451/ADCWGH75

29. Humaryanto, Egi R, Fathnur S, dkk. Potensi Ekstrak Etanol 50% Terpurifikasi Biji Pinang (*Areca catechu* L.) Sebagai Penyembuh Luka Bakar. *Jurnal Ilmiah Manuntung: Sains Farmasi dan Kesehatan*. 2025;11(2):99-106.
30. Sari LM, Mubarak Z, Sari DK. Evaluation of clinical, histological, TNF- α , and collagen expressions on oral ulcer in rats after treatment with *Areca catechu* L. nut and *Dendranthema grandiflora* oral gel. *F1000Res*. 2025 Sep 12;10:623. doi:10.12688/F1000RESEARCH.54887.7 PubMed PMID: 41018047.
31. Sarma A, Ramesha NK, Kumar M, Udupa S, Thorat SA, Kaniyassery A, et al. Pharmacological and biological activities of areca nut (*Areca catechu* L.): A systematic review. *Journal of Food Measurement and Characterization* 2026 20:6. 2026 May 2;20(6):9676-708. doi:10.1007/S11694-026-04393-9
32. Zhang Y, Leng K, Dong M, Wu J, Wang Z, Zhu Q, et al. Establishment and translational evaluation of animal models for skin wound healing: a systematic review. *Front Physiol*. 2026 Apr 16;17. doi:10.3389/FPHYS.2026.1800001 PubMed PMID: 42078210.
33. Schuhlarden K, Wiegand C, Kuhlmann M, Fliss PM, Brill FHH. Overview of Advanced in vitro and ex vivo Test Methods for Preclinical Evaluation of Wound Care Products. *Skin Pharmacol Physiol*. 2026 Jun 1;39(2):58-83. doi:10.1159/000550141 PubMed PMID: 41563941.