

EVALUASI HISTOPATOLOGIS REGENERASI EPIDERMIS PADA LUKA EKSISI KULIT SETELAH PEMBERIAN TOPIKAL EKSTRAK ETANOL BIJI PINANG

Widyanita Artha Uli Br Simamora¹, Humaryanto², Hasna Dewi³, Fathnur Sani Kasmadi⁴, Lipinwati⁵

Email: weedyanitasimamora03@gmail.com

¹Program Studi Kedokteran, ²Departemen Ortopedi, ³Departemen Patologi Anatomi, ⁴Departemen Farmasi, ⁵Departemen Mikrobiologi
Universitas Jambi, Jambi

Abstrak

Biji pinang (*Areca catechu* L.) mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi membantu regenerasi jaringan. Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan hasil histopatologis jaringan kulit pada luka eksisi tikus putih setelah pemberian ekstrak etanol biji pinang. Sebanyak 20 ekor tikus putih jantan galur wistar dibagi ke dalam kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, serta kelompok yang diberi ekstrak biji pinang dengan konsentrasi 2,5%, 5%, 7,5%. Jaringan kulit diwarnai dengan hematoxylin-eosin dan dianalisis untuk mengetahui regenerasi epidermis. Kelompok ekstrak 5% menunjukkan regenerasi epidermal yang paling mirip dengan kelompok kontrol positif dengan skor $1,75 \pm 0,25$. Pemberian ekstrak etanol dari biji pinang menghasilkan hasil histopatologis yang berbeda-beda, dengan regenerasi jaringan yang paling baik secara deskriptif terlihat pada konsentrasi 5%.

Kata Kunci: Biji Pinang, Histopatologi, Luka Eksisi, Regenerasi Jaringan

Abstract

Areca nut (Areca catechu L.) contains bioactive compounds that may support tissue regeneration. This study aimed to describe the histopathological features of skin tissue in excision tissue in wounds in Wistar rats following the topical administration of ethanolic areca nut seed extract. Twenty male Wistar rats were divided into five groups: a negative control, a positive control, and three treatment groups receiving areca nut seed extract at concentrations of 2.5%, 5%, and 7.5%. Skin tissue sections were stained with hematoxylin and eosin and evaluated for epidermal regeneration. The 5% extract group exhibited a epidermal regeneration most closely resembling that of the positive control group, with scores of 1.75 ± 0.25 for epidermal regeneration. The ethanolic areca nut seed extract produced varying histopathological features across the treatment groups, with the most favorable descriptive tissue regeneration profile observed at a concentration of 5%.

Keywords: *Areca Nut, Histopathology, Excision Wound, Tissue Regeneration.*

1. PENDAHULUAN

Luka eksisi ditandai oleh terputusnya kontinuitas kulit akibat hilangnya sebagian jaringan kulit. Kondisi tersebut mengaktifkan serangkaian mekanisme penyembuhan yang meliputi hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Proses penyembuhan tersebut melibatkan interaksi antara sel, mediator pertumbuhan, matriks ekstraseluler, serta pembuluh darah untuk memperbaiki struktur jaringan kulit yang rusak. Penyembuhan yang berhasil tidak hanya ditandai dengan penutupan permukaan luka, tetapi juga dilihat dari regenerasi kulit, pembentukan jaringan granulasi, deposisi kolagen, dan pematangan jaringan. Proses penyembuhan bisa terhambat di tahap manapun yang menyebabkan proses perbaikan jaringan luka menjadi lebih lambat atau mengakibatkan jaringan tidak berkembang secara optimal (Fernando *et al.*, 2021).

Analisis histopatologis sangat penting untuk mengevaluasi perubahan jaringan yang tidak dapat dijelaskan secara lengkap melalui penilaian luka secara visual. Regenerasi epidermis menandakan pemulihan lapisan pelindung kulit, sedangkan fibroblas berperan dalam pembentukan kolagen dan komponen matriks ekstraseluler. Vaskularisasi menyediakan oksigen dan nutrisi selama perkembangan jaringan granulasi, namun umumnya berkurang seiring transisi jaringan ke fase remodeling. Oleh karena itu, untuk menggambarkan perkembangan penyembuhan jaringan, beberapa karakteristik seperti regenerasi epidermis, serat kolagen, fibroblas, dan vaskularisasi perlu dievaluasi secara terpadu (Cialdai, Risaliti and Monici, 2022; Diller and Tabor, 2022).

Re-epitelisasi merupakan bagian penting dari fase proliferasi yang bertujuan membentuk kembali lapisan epidermis di atas permukaan luka. Proses ini terutama dilaksanakan oleh keratinosit di tepi luka melalui aktivasi, migrasi, proliferasi, dan diferensiasi. Keratinosit bermigrasi melintasi dasar luka untuk menutup jaringan yang terbuka, kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi guna membentuk kembali epidermis yang berlapis. Epidermis yang telah terbentuk secara kontinu menunjukkan terjadinya pemulihan penghalang kulit. Sebaliknya, re-epitelisasi yang tidak lengkap menyebabkan permukaan luka tetap terbuka dan rentan terhadap kehilangan cairan, paparan mikroorganisme, serta inflamasi berkepanjangan (Davis and Hom, 2024; Xiao *et al.*, 2024; Shahin *et al.*, 2025).

Biji pinang (*Areca catechu* L.) mengandung alkaloid, tanin, flavonoid, polifenol, dan berbagai senyawa bioaktif lainnya. Beberapa senyawa bioaktif tersebut telah menunjukkan sifat antioksidan dan antiinflamasi dalam studi praklinis yang mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi mendukung kondisi biologis yang diperlukan untuk regenerasi jaringan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan topikal ekstrak hidroalkoholik biji pinang pada model luka bakar tikus mendorong re-epitelisasi, produk kolagen, dan perubahan pada angiogenesis. Namun demikian, perbedaan dalam model luka, pelarut, konsentrasi ekstrak, dan parameter pengamatan menunjukkan hasil tersebut belum dapat secara langsung menggambarkan respons jaringan pada luka eksisi yang diberi ekstrak etanol biji pinang (Abbasy *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2024).

Angiogenesis memiliki peran sangat penting selama fase proliferasi karena pembuluh darah baru yang terbentuk membantu memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi jaringan. Seiring proses penyembuhan menuju fase remodeling, sebagian pembuluh tersebut akan mengalami regresi karena kebutuhan metabolisme jaringan mulai menurun. Oleh sebab itu, adanya vaskularisasi yang tinggi pada akhir pengamatan belum tentu mencerminkan kondisi penyembuhan yang lebih baik. Analisis harus mempertimbangkan faktor-faktor tambahan termasuk regenerasi epidermis, keberadaan fibroblas, dan deposisi kolagen untuk memastikan evaluasi kematangan jaringan yang akurat (Shi *et al.*, 2023).

Potensi biji pinang dalam mendukung perbaikan jaringan juga dilaporkan dalam penelitian yang menggunakan salep ekstrak *Areca catechu* konsentrasi 5% pada luka bakar derajat IIA. Pemberian sediaan tersebut berkaitan dengan berkurangnya infiltrasi sel inflamasi dan nekrosis koagulatif serta meningkatnya pembentukan kolagen dan neovaskularisasi. Akan tetapi, penelitian tersebut menggunakan model luka bakar dan menitikberatkan pembahasan pada aktivitas antibakteri serta proses inflamasi. Penelitian ini memiliki fokus berbeda karena menggunakan model luka eksisi dan mengamati karakteristik regenerasi jaringan melalui parameter epidermis, serat kolagen, fibroblas, dan vaskularisasi (Made *et al.*, 2023).

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan menggambarkan regenerasi epidermis kulit tikus putih pada luka eksisi setelah pemberian ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) melalui pemeriksaan histopatologis. Hasil penelitian diharapkan memberikan informasi deskriptif mengenai profil regenerasi epidermis pada konsentrasi ekstrak yang berbeda dan menjadi dasar bagi penelitian lanjutan yang menggunakan pengukuran histomorfometri, penilaian tersamar, jumlah sampel yang lebih besar, serta analisis statistik untuk menguji perbedaan antarkelompok.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Desain dan Hewan Percobaan

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post-test-only control group*. Sebanyak 20 ekor tikus putih jantan galur Wistar dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri atas lima ekor. Kelompok kontrol negatif diberi vaselin flavum, kelompok kontrol positif diberi Bioplasenton® gel, sedangkan kelompok perlakuan diberi ekstrak etanol biji pinang (*Areca catechu* L.) dengan konsentrasi 2,5% (P1), 5% (P2), dan 7,5% (P3).

2.2 Pembuatan Ekstrak dan Sediaan

Simplisia dikeringkan, dihaluskan, kemudian diekstraksi menggunakan etanol 50% melalui metode maserasi selama 3 hari. Filtrat dipisahkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kemudian dicampurkan dengan basis vaselin flavum sehingga diperoleh sediaan berkonsentrasi 2,5%, 5%, dan 7,5%.

2.3 Pembuatan dan Perawatan Luka Eksisi

Setelah menjalani aklimatisasi selama tujuh hari, tikus dianestesi menggunakan ketamine hydrochloride dan xylazine hydrochloride. Rambut pada bagian dorsal dicukur, kemudian kulit dibersihkan menggunakan alkohol 70%. Luka eksisi dibuat dengan ukuran diameter 2,4 cm. Masing-masing sediaan dioleskan secara topikal dengan frekuensi 2 kali dalam 1 hari selama 14 hari perlakuan. Model luka terbuka pada hewan memungkinkan perkembangan re-epitelisasi diamati secara histologis.

2.4 Pengambilan dan Pembuatan Preparat Jaringan

Pada hari ke-15, hewan dieutanasia. Jaringan kulit pada area luka diambil bersama sebagian jaringan sehat di sekitarnya agar batas antara jaringan luka dan jaringan normal dapat diamati. Sampel difiksasi menggunakan *neutral buffered formalin* 10%, diproses dengan metode parafin, dipotong tipis, kemudian diwarnai menggunakan *hematoxylin-eosin*. Fiksasi formalin netral 10%, pembuatan blok parafin, pemotongan jaringan, dan pewarnaan *hematoxylin-eosin* merupakan prosedur yang umum digunakan untuk mengevaluasi morfologi jaringan luka

2.5 Evaluasi Histopatologis

Evaluasi histopatologis dinilai menggunakan skala ordinal 0–2 dilakukan oleh dokter spesialis patologi anatomi. Skor dari seluruh lapang pandang dirangkum untuk memperoleh nilai setiap sampel

2.6 Analisis Data

Data skor histopatologis dianalisis secara deskriptif dan disajikan menurut masing-masing kelompok. Hasil ditampilkan dalam bentuk tabel.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengamatan histopatologis dilakukan pada hari ke-15 terhadap 20 ekor tikus putih yang dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri atas empat ekor. Regenerasi epidermis dinilai menggunakan sistem skor ordinal. Skor yang lebih tinggi menunjukkan pembentukan kembali lapisan epidermis yang lebih baik. Hasil pengamatan disajikan secara deskriptif dalam bentuk rerata $\pm$ SEM sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Skor regenerasi epidermis kulit tikus putih

Kelompok	Perlakuan	n	Skor (<i>Mean</i> $\pm$ SEM)
K-	Vaseline flavum	4	0 $\pm$ 0
K+	Bioplasenton® Gel	4	2 $\pm$ 0
P1	Ekstrak 2,5%	4	0 $\pm$ 0
P2	Ekstrak 5%	4	1,75 $\pm$ 0,25
P3	Ekstrak 7,5%	4	1,25 $\pm$ 0,47

Keterangan :

K- = Kontrol negatif

K+ = Kontrol positif

P1 = Perlakuan 1

P2 = Perlakuan 2

P3 = Perlakuan 3

n = Banyak sampel

Berdasarkan Tabel 1, kelompok kontrol positif yang diberi Bioplasenton® gel memperoleh skor regenerasi epidermis tertinggi, yaitu 2,0 $\pm$ 0,0. Nilai tersebut memperlihatkan bahwa seluruh hewan pada kelompok kontrol positif mencapai kategori regenerasi epidermis tertinggi sesuai sistem penilaian yang digunakan. Sebaliknya, kelompok kontrol negatif dan kelompok ekstrak etanol biji pinang 2,5% sama-sama memperoleh skor 0,0 $\pm$ 0,0. Di antara kelompok perlakuan ekstrak, skor tertinggi ditemukan pada konsentrasi 5%, yaitu 1,75 $\pm$ 0,25, kemudian diikuti konsentrasi 7,5% dengan skor 1,25 $\pm$ 0,47.

Secara deskriptif, urutan skor regenerasi epidermis dari yang tertinggi hingga terendah adalah sebagai berikut:

$$K+ (2) > P2 (1,75) > P3 (1,25) > K- = P1 (0)$$

Perbedaan skor tersebut menggambarkan adanya variasi tingkat regenerasi epidermis pada hari ke-15. Regenerasi epidermis atau re-epitelisasi merupakan proses pembentukan kembali lapisan epidermis setelah terjadinya kerusakan jaringan. Proses ini melibatkan aktivasi, migrasi, proliferasi, dan diferensiasi keratinosit yang berasal dari tepi luka serta struktur adneksa kulit yang masih bertahan. Keratinosit bermigrasi melintasi dasar luka, kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi untuk membentuk epidermis baru yang berlapis dan kontinu. Oleh karena itu, semakin tinggi skor

regenerasi epidermis, semakin lanjut pula pemulihan kontinuitas lapisan pelindung kulit (Fernando *et al.*, 2021; Fang and Lan, 2023).

Kelompok kontrol positif menunjukkan skor $2,0 \pm 0,0$ serta tidak memperlihatkan variasi nilai antarhewan. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa pembentukan kembali epidermis pada seluruh sampel kelompok ini telah mencapai kategori tertinggi pada hari ke-15. Bioplasenton® gel dalam penelitian ini digunakan sebagai terapi pembanding sehingga hasil kelompok kontrol positif menjadi acuan dalam menilai perkembangan epidermis pada kelompok yang diberi ekstrak biji pinang. Meskipun demikian, data penelitian ini belum dapat digunakan untuk menyatakan kesetaraan suatu kelompok ekstrak dengan kontrol positif karena penilaian hanya dilakukan secara deskriptif tanpa analisis statistik inferensial.

Berbeda dengan kontrol positif, kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan vaselin flavum memperoleh skor $0,0 \pm 0,0$. Vaseline flavum pada dasarnya merupakan basis hidrokarbon yang dapat membentuk lapisan oklusif dan membantu mengurangi kehilangan air dari permukaan kulit. Namun, bahan tersebut tidak mengandung ekstrak biji pinang ataupun komponen aktif yang terdapat pada terapi pembanding. Skor nol menunjukkan bahwa pada waktu pengamatan, sampel dalam kelompok ini belum mencapai kriteria regenerasi epidermis yang ditetapkan dalam sistem skoring. Temuan tersebut tidak dapat langsung diartikan bahwa vaselin menghambat regenerasi karena penelitian ini tidak menyertakan kelompok tanpa pemberian sediaan dan tidak melakukan pengamatan secara berurutan pada beberapa waktu penyembuhan.

Pada kelompok perlakuan, pemberian ekstrak etanol biji pinang 5% menghasilkan skor $1,75 \pm 0,25$. Nilai ini merupakan skor tertinggi di antara ketiga konsentrasi ekstrak dan secara numerik paling mendekati kontrol positif. Temuan tersebut menunjukkan bahwa kelompok P2 memiliki gambaran pembentukan epidermis yang lebih berkembang daripada kelompok ekstrak 2,5% dan 7,5%. Walaupun demikian, kedekatan skor antara P2 dan kontrol positif tidak membuktikan bahwa kedua perlakuan mempunyai efektivitas yang setara.

Gambaran regenerasi epidermis pada kelompok ekstrak 5% diduga berkaitan dengan kandungan senyawa bioaktif biji pinang, seperti flavonoid, tanin, saponin, senyawa fenolik, dan alkaloid. Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas biologis yang berpotensi mendukung penyembuhan luka, terutama melalui aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Pengendalian stres oksidatif dan respons inflamasi yang berlebihan dapat menciptakan lingkungan jaringan yang lebih mendukung migrasi serta proliferasi keratinosit. Aktivitas antibakteri juga berpotensi mengurangi gangguan penyembuhan akibat pertumbuhan mikroorganisme pada area luka (Made *et al.*, 2023).

Meskipun demikian, mekanisme tersebut belum dapat dibuktikan secara langsung dalam penelitian ini. Pemeriksaan yang dilakukan hanya menilai gambaran morfologis epidermis dan tidak mencakup pengukuran jumlah mikroorganisme, kadar mediator inflamasi, aktivitas antioksidan, ataupun proliferasi keratinosit. Dengan demikian, peranan kandungan ekstrak biji pinang dalam menghasilkan skor regenerasi epidermis yang lebih tinggi masih merupakan penjelasan biologis berdasarkan penelitian terdahulu, bukan hubungan mekanistik yang telah dibuktikan dalam penelitian ini.

Hasil pada kelompok ekstrak 5% sejalan dengan penelitian Sandhiutami *et al.* (2023), yang melaporkan bahwa salep ekstrak biji pinang 5% menunjukkan hasil penyembuhan luka bakar derajat IIA yang lebih baik dibandingkan konsentrasi 2,5%. Penelitian tersebut melaporkan berkurangnya infiltrasi sel inflamasi dan nekrosis koagulatif serta meningkatnya neovaskularisasi dan pembentukan kolagen. Temuan ini

juga didukung oleh Abbasy et al. (2021), yang melaporkan bahwa pemberian topikal ekstrak hidroalkoholik pinang berpotensi mendukung penyembuhan luka bakar pada tikus. Meskipun kedua penelitian tersebut mendukung potensi biji pinang dalam perbaikan luka, hasilnya perlu dibandingkan secara hati-hati dengan penelitian ini karena terdapat perbedaan model luka, metode ekstraksi, konsentrasi dan formulasi sediaan, waktu pemeriksaan, serta parameter yang dinilai.

Kelompok ekstrak 2,5% memperoleh skor $0,0 \pm 0,0$, sama dengan kelompok kontrol negatif. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada hari ke-15, kelompok P1 belum memperlihatkan regenerasi epidermis sesuai kriteria skoring penelitian. Salah satu kemungkinan penjelasannya adalah konsentrasi senyawa bioaktif dalam sediaan 2,5% belum memadai untuk menghasilkan perubahan epidermis yang dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan histopatologis. Namun, dugaan tersebut belum dapat dipastikan karena penelitian tidak mengukur kadar masing-masing senyawa aktif, kestabilan bahan dalam sediaan, penetrasi senyawa ke dalam jaringan, maupun respons molekuler keratinosit.

Skor nol juga tidak berarti bahwa seluruh proses penyembuhan luka tidak berlangsung pada kelompok P1. Penyembuhan luka mencakup beberapa proses yang terjadi secara bersinambungan, meliputi inflamasi, pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis, aktivitas fibroblas, deposisi matriks ekstraseluler, kontraksi luka, dan re-epitelisasi. Kecepatan setiap proses tersebut dapat berbeda. Karena jaringan hanya diperiksa pada hari ke-15, penelitian ini tidak dapat memperlihatkan kapan regenerasi epidermis mulai terjadi atau bagaimana perkembangannya pada hari-hari sebelumnya (Fernando *et al.*, 2021).

Pada kelompok ekstrak 7,5%, skor regenerasi epidermis mencapai $1,25 \pm 0,47$. Skor ini lebih tinggi daripada kelompok ekstrak 2,5%, tetapi lebih rendah daripada kelompok ekstrak 5%. Nilai SEM yang lebih besar juga menunjukkan bahwa respons antarmelanoma dalam kelompok P3 lebih bervariasi dibandingkan kelompok P2 dan kontrol positif. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa peningkatan konsentrasi ekstrak dari 5% menjadi 7,5% tidak diikuti oleh peningkatan skor regenerasi epidermis.

Pola tersebut menunjukkan bahwa hubungan antara konsentrasi ekstrak dan regenerasi epidermis tidak bersifat linier. Konsentrasi yang semakin tinggi tidak selalu menghasilkan respons jaringan yang semakin baik. Variasi respons dapat dipengaruhi oleh kondisi biologis masing-masing hewan, keadaan awal luka, jumlah sediaan yang berkontak dengan jaringan, penetrasi bahan aktif, kestabilan senyawa dalam basis salep, dan variasi dalam penilaian histopatologis. Selain itu, campuran senyawa dalam ekstrak tanaman dapat memberikan respons biologis yang berbeda pada setiap konsentrasi. Akan tetapi, penyebab lebih rendahnya skor P3 dibandingkan P2 tidak dapat dipastikan karena penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan toksisitas lokal, biomarker inflamasi, maupun respons seluler.

Apabila dibandingkan dengan kontrol negatif, kelompok ekstrak 5% dan 7,5% menunjukkan skor regenerasi epidermis yang lebih tinggi, sedangkan kelompok ekstrak 2,5% memiliki skor yang sama. Temuan tersebut menggambarkan adanya kecenderungan pembentukan epidermis pada pemberian ekstrak konsentrasi 5% dan 7,5%. Sementara itu, seluruh kelompok ekstrak masih memiliki skor lebih rendah daripada kontrol positif. Konsentrasi 5% memperlihatkan gambaran regenerasi epidermis paling baik di antara kelompok ekstrak, tetapi hasil ini tidak dapat dinyatakan sebagai pengaruh atau perbedaan yang bermakna karena tidak dilakukan pengujian statistik.

Interpretasi hasil penelitian ini dibatasi oleh penggunaan skor ordinal, jumlah sampel yang relatif terbatas, dan pemeriksaan jaringan yang hanya dilakukan pada satu waktu pengamatan. Sistem skoring juga belum memberikan informasi kuantitatif mengenai panjang celah epitel, persentase permukaan luka yang tertutup epidermis, atau ketebalan lapisan epidermis. Selain itu, apabila penilaian dilakukan oleh satu pengamat tanpa penyamaran, subjektivitas pengamat dapat memengaruhi hasil skoring. Oleh karena itu, penelitian lanjutan perlu menggunakan pengamatan pada beberapa waktu, penilaian tersamar oleh lebih dari satu pemeriksa, pengujian reliabilitas antarpemilai, serta analisis statistik yang sesuai untuk data ordinal. Pemeriksaan histomorfometrik menggunakan pengukuran ketebalan epidermis, panjang celah epitel, dan persentase re-epitelisasi juga diperlukan agar regenerasi epidermis dapat dinilai secara lebih objektif.

Secara keseluruhan, pemberian ekstrak etanol biji pinang 5% memperlihatkan skor regenerasi epidermis paling tinggi di antara kelompok ekstrak dan secara numerik paling mendekati kelompok kontrol positif. Namun, karena hasil disajikan secara deskriptif tanpa analisis statistik inferensial, temuan tersebut hanya menunjukkan kecenderungan regenerasi epidermis dan belum membuktikan perbedaan efektivitas antarkelompok.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan pengamatan histopatologis pada hari ke-15, kelompok kontrol positif menunjukkan skor regenerasi epidermis tertinggi, yaitu $2,0 \pm 0,0$. Di antara kelompok yang diberi ekstrak etanol biji pinang, konsentrasi 5% memperlihatkan profil regenerasi epidermis paling baik dengan skor $1,75 \pm 0,25$, diikuti konsentrasi 7,5% sebesar $1,25 \pm 0,47$. Sementara itu, kelompok ekstrak 2,5% dan kontrol negatif sama-sama memperoleh skor $0,0 \pm 0,0$. Secara deskriptif, ekstrak etanol biji pinang konsentrasi 5% menunjukkan regenerasi epidermis yang paling berkembang di antara kelompok ekstrak dan mendekati gambaran kelompok kontrol positif. Namun, karena data tidak dianalisis secara statistik, hasil tersebut hanya menunjukkan kecenderungan dan belum membuktikan adanya perbedaan bermakna maupun kesetaraan efektivitas antarkelompok.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Abbasy, Z. *et al.* (2021) 'Effect of Topical Areca palm L. Hydroalcoholic Extract on Burn Wound Healing in Rats', *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 8(4), pp. 619–628. Available at: <https://doi.org/10.5455/javar.2021.h553>.
- Cialdai, F., Risaliti, C. and Monici, M. (2022) 'Role of Fibroblasts in Wound Healing and Tissue Remodeling on Earth and in Space', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, (October), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.958381>.
- Davis, M. and Hom, D. (2024) 'Current and Future Developments in Wound Healing', *Flacial Plastic Surgeon*, 39(5), pp. 477–488. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1769936>.Current.
- Diller, R.B. and Tabor, A.J. (2022) 'The Role of the Extracellular Matrix (ECM) in Wound Healing : A Review', *Biomimetics*, pp. 14–16.
- Fang, W. and Lan, C.E. (2023) 'The Epidermal Keratinocyte as a Therapeutic Target for Management of Diabetic Wounds', *International Journal of Molecular Sciences* [Preprint].
- Fernando, L. *et al.* (2021) 'Cutaneous Wound Healing : An Update from Physiopathology to Current Therapies', *Life*, pp. 1–15.
- Made, N. *et al.* (2023) 'Enhanced Wound Healing Effect of Areca catechu L . Ointment Via

- Antibacterial Activity and Anti-Inflammatory Process at Grade IIA Burns in Rats', *Journal of Herbmed Pharmacology*, 12(3), pp. 388–398. Available at: <https://doi.org/10.34172/jhp.2023.42>.
- Shahin, H. *et al.* (2025) 'Towards propagation of epidermal cells for wound repair : glass , as cell culture substrate , enhances proliferation and migration of human keratinocytes', *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, (March), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1547044>.
- Shi, Z. *et al.* (2023) 'Research Progress on The Mechanism of Angiogenesis in Wound Repair and Regeneration', *Frontiers in Physiology*, (November), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>.
- Sun, H. *et al.* (2024) 'Bioactive Components of Areca Nut: An Overview of Their Positive Impacts Targeting Different Organs', *Nutrients*, 16(5). Available at: <https://doi.org/10.3390/nu16050695>.
- Xiao, Y. *et al.* (2024) 'Single-cell profiling and functional screening reveal crucial roles for lncRNAs in the epidermal re-epithelialization of human acute wounds', *Frontiers in Surgery*, (February), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1349135>.