



**HISTOPATOLOGI KULIT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
DM TIPE-2 INDUKSI STREPTOZOTOCIN YANG DITERAPI  
NANOEMULGEL EKSTRAK ETANOL DAUN EBONI  
(*Diospyros celebica* Bakh.)**

**SKRIPSI**

**WAFIQ MAGFIRAH  
G 701 21 052**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
JURUSAN KIMIA, BIOLOGI, DAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS TADULAKO**

**OKTOBER 2025**





**HISTOPATOLOGI KULIT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
DM TIPE-2 INDUKSI STREPTOZOTOCIN YANG DITERAPI  
NANOEMULGEL EKSTRAK ETANOL DAUN EBONI  
(*Diospyros celebica* Bakh.)**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan  
Program Sarjana Strata Satu (S1) Program Studi Farmasi pada Jurusan  
Kimia Biologi Farmasi FMIPA Universitas Tadulako**

**WAFIQ MAGFIRAH  
G 701 21 052**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
JURUSAN KIMIA, BIOLOGI DAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS TADULAKO**

**OKTOBER 2025**



## LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Histopatologi Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) DM Tipe-2  
Induksi Streptozotocin Yang Diterapi Nanoemulgel Ekstrak Etanol  
Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)

Nama : Wafiq Magfirah

Stambuk : G70121052

Palu, 23 September 2025

*Telah diperiksa dan disetujui*

Pembimbing Utama

apt. Yusriadi, S.Si., M.Si  
NIP. 198007242005011003

Pembimbing Pendamping

apt. Ihwan, S.Si., M.Kes  
NIDN. 0913047404

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Farmasi

FMIPA Universitas Tadulako

Dr. apt. Evi Sulastri, S.Si., M.Si  
NIP. 198306032008122001

Dekan

FMIPA Universitas Tadulako



Prof. Dr. Lufsyi Mahmudin, S.Si., M.Si  
NIP. 197207141998031001



## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tugas akhir ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Palu, 28 Oktober 2025

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Wafiq Magfirah', with a stylized flourish at the end.

Wafiq Magfirah

G70121052



## ABSTRAK

Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) merupakan tanaman endemik Sulawesi Tengah yang secara empiris digunakan dalam pengobatan tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus. Daun eboni mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang berpotensi sebagai antimikroba dan antidiabetik, sehingga berpeluang dikembangkan sebagai terapi topikal untuk luka diabetes. Untuk meningkatkan efektivitasnya, ekstrak daun eboni diformulasikan dalam bentuk nanoemulgel berukuran droplet yang kecil memudahkan penetrasi ke kulit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh serta frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni yang efektif terhadap perbaikan gambaran histopatologi kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) DM Tipe 2. Penelitian dilakukan secara eksperimental menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design* dengan 15 ekor tikus yang dibagi dalam lima kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, serta tiga kelompok perlakuan nanoemulgel dengan frekuensi pemberian 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari. Induksi diabetes dilakukan menggunakan streptozotocin dosis 35 mg/kgBB, sedangkan luka dibuat dengan *biopsy punch* dan diterapi topikal selama 14 hari. Pemeriksaan histopatologi kulit dilakukan dengan menilai empat parameter utama yaitu epitelisasi, pembentukan kolagen, infiltrasi seluler, dan neovaskularisasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok frekuensi pemberian nanoemulgel 3 kali sehari memberikan perbaikan histopatologi kulit yang paling optimal, dibandingkan dengan kelompok perlakuan frekuensi pemberian nanoemulgel 1 atau 2 kali sehari. Berdasarkan temuan tersebut, nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni berpotensi menjadi terapi topikal alternatif untuk mendukung penyembuhan luka pada penderita DM Tipe 2.

Kata kunci: Histopatologi kulit, *Diospyros celebica* Bakh., DM Tipe 2, *Rattus norvegicus*, Nanoemulgel, Luka diabetes.



## ABSTRACT

Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) is an endemic plant of Central Sulawesi that has been empirically used in traditional medicine to reduce blood glucose levels in patients with diabetes mellitus. Eboni leaves contain active compounds such as flavonoids, tannins, and saponins, which possess antimicrobial and antidiabetic properties, making them potential candidates for development as topical therapy for diabetic wounds. To enhance its effectiveness, eboni leaf extract is formulated into a nanoemulgel with small droplet size to facilitate skin penetration. This study aimed to evaluate the effect and effective frequency of nanoemulgel ethanol extract of eboni leaves on the improvement of skin histopathology in white rats (*Rattus norvegicus*) with Type 2 DM. The study was conducted experimentally using a *Post-Test Only Control Group Design* with 15 rats divided into five groups, namely negative control, positive control, and three treatment groups with nanoemulgel administration 1 time daily, 2 times daily, and 3 times daily. Diabetes induction was carried out using streptozotocin at a dose of 35 mg/kgBW, while wounds were created with a *biopsy punch* and treated topically for 14 days. Histopathological examination of the skin was assessed based on four main parameters, namely epithelialization, collagen formation, cellular infiltration, and neovascularization. The results showed that the group treated Skin with nanoemulgel 3 times daily demonstrated the most optimal improvement in skin histopathology compared to the groups treated 1 time daily or 2 times daily. Based on these findings, nanoemulgel ethanol extract of eboni leaves has the potential to be developed as an alternative topical therapy to support wound healing in patients with Type 2 DM.

Keywords: Skin Histopathology, *Diospyros celebica* Bakh., Type 2 DM, *Rattus norvegicus*, Nanoemulgel, Diabetic wounds.



## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis haturkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul: “Histopatologi Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) DM Tipe-2 Induksi Streptozotocin Yang Diterapi Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi dalam program studi Farmasi, jurusan Kimia Biologi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada kedua orang tua tercinta, Bapak Riyanto Nurdin dan Ibu Masnur, yang dengan penuh kasih sayang, pengorbanan, serta doa yang tiada henti selalu mendukung penulis dalam menempuh pendidikan hingga ke jenjang perguruan tinggi. Segala dukungan dan pengorbanan yang telah diberikan merupakan anugerah terindah dan sumber kekuatan bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis juga menyampaikan rasa terima kasih kepada Bapak Yusriadi, S.Si., M.Si. selaku pembimbing I dan Bapak apt. Ihwan, S.Si., M.Kes. selaku pembimbing II atas segala bimbingan, arahan, saran, serta motivasi yang diberikan, baik selama masa perkuliahan maupun dalam proses penyusunan skripsi. Semua bantuan tersebut memberikan dorongan yang sangat berarti dalam penyelesaian skripsi ini. Penulis merasa terhormat dan bangga dapat menjalani proses bimbingan di bawah arahan kedua pembimbing.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, sehingga penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan di masa mendatang. Dengan segala kerendahan hati, semoga apa yang tersampaikan dalam tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak

Palu, 28 Oktober 2025



Wafiq Magfirah



## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada orang tua, adik, dan keluarga tercinta atas segala usaha dan pengorbanannya yang dilakukan demi penulis serta terima kasih atas kasih sayang yang diberikan selama ini. Terima kasih atas semangat dan motivasi yang diberikan kepada penulis. Semoga ini bisa jadi sesuatu yang membanggakan bagi ibu, bapak, adik, dan keluarga yang menjadi alasan skripsi ini selesai tepat waktu.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Amar, ST., MT., IPU., ASEAN Eng. selaku rektor Universitas Tadulako yang telah memberikan izin dan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Universitas Tadulako.
2. Bapak Prof. Dr. Lufsyi Mahmudin, S.Si, M.Si selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan S1 Farmasi di FMIPA UNTAD.
3. Ibu apt. Yonelia Yuyun, S.Farm., M.Si., Ph.D selaku ketua jurusan Kimia Biologi Farmasi dan Ibu Dr. apt. Evi Sulastri, S.Si, M.Si selaku Koordinator Program Studi Farmasi FMIPA UNTAD.
4. Bapak apt. Ihwan, S.Si., M.Kes. selaku dosen wali yang telah banyak memberikan arahan, masukan, serta banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studinya untuk memperoleh gelar S.Farm.
5. Terima kasih kepada seluruh Dosen Farmasi UNTAD yang telah memberikan ilmu dan membentuk saya menjadi pribadi yang seperti sekarang.
6. Seluruh Staf Akademik FMIPA UNTAD yang telah memberikan pelayanan yang baik kepada penulis selama kuliah.
7. Seluruh laboran di Laboratorium Jurusan Kimia Biologi Farmasi yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik
8. Kepada Ababil Ridho Putra, penulis mengucapkan terima kasih atas kesabaran, dukungan tulus, serta kehadiran yang sangat berarti bagi penulis, yang telah menemani dan memberi semangat di setiap langkah, tidak hanya dalam proses



penyusunan skripsi, tetapi juga dalam perjalanan hidup penulis selama menempuh pendidikan terutama di saat-saat yang tidak mudah.

9. Kepada sahabat terbaik, Rizkiyani Amelia, penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan, kebersamaan, dan semangat yang tulus. Persahabatan ini menjadi penguat berharga, baik dalam proses penyusunan skripsi maupun dalam perjalanan hidup penulis selama menempuh pendidikan.
10. Kepada sahabat tercinta, Silvana Salsabila, yang telah menjadi partner bertumbuh dalam berbagai keadaan, penulis menyampaikan terima kasih atas dukungan dan motivasi yang senantiasa diberikan sepanjang masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan.
11. Kepada sahabat seperjuangan, Qaulan sadida, Syarifah Nurul Syahbani dan Nur An-Nisa penulis mengucapkan terima kasih yang tulus atas kebersamaan yang berarti sejak awal menjalani perkuliahan hingga saat ini.
12. Kepada Sahabat terkasih, Ni Luh Romi Widiari dan Mutiara Oktarina, Moh Risandi, serta Moh Ichsan, penulis mengucapkan terima kasih atas kehadiran kalian yang berarti.
13. Kepada Tim Penelitian Eboni, Qaulan, Saras, Rani, Renisa, Elsa, dan Zahra dan Ummu, terima kasih atas kerja sama dan kebersamaan selama proses penelitian.
14. Kepada teman-teman angkatan 2021 "VI3RANIUM" dan teman seperjuangan di "KELAS C" yang telah kebersamai dan membantu penulis selama perkuliahan di Farmasi UNTAD.
15. Terakhir, Kepada seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam penyelesaian skripsi ini, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Palu, 28 Oktober 2025

Penulis



Wafiq Magfirah



## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| SAMPUL .....   | i    |
| HALAMAN JUDUL.....   | ii   |
| LEMBAR PENGESAHAN .....  | iii  |
| PERNYATAAN.....  | iv   |
| ABSTRAK .....  | v    |
| ABSTRACT .....   | vi   |
| KATA PENGANTAR .....   | vii  |
| UCAPAN TERIMA KASIH.....                                       | viii |
| DAFTAR ISI.....  | x    |
| DAFTAR TABEL.....  | xii  |
| DAFTAR GAMBAR .....  | xiii |
| DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN.....                               | xiv  |
| DAFTAR ISTILAH .....   | xv   |
| DAFTAR LAMPIRAN.....   | xvi  |
| BAB I PENDAHULUAN .....  | 1    |
| 1.1. Latar Belakang.....                                       | 1    |
| 1.2. Rumusan Masalah.....                                      | 4    |
| 1.3. Tujuan Penelitian.....                                    | 4    |
| 1.4. Manfaat Penelitian.....                                   | 4    |
| 1.5. Batasan Penelitian.....                                   | 5    |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....                                   | 6    |
| 2.1 Tumbuhan Eboni ( <i>Diospyros celebica</i> Bakh.) .....    | 6    |
| 2.1.1. Klasifikasi Tumbuhan Eboni .....                        | 6    |
| 2.1.2. Morfologi Tumbuhan <i>Diospyros celebica</i> Bakh. .... | 6    |
| 2.1.3. Habitat <i>Diospyros celebica</i> Bakh. ....            | 7    |
| 2.1.4. Nama-Nama Daerah <i>Diospyros celebica</i> Bakh. ....   | 7    |
| 2.1.5. Kandungan Kimia <i>Diospyros celebica</i> Bakh.....     | 8    |
| 2.1.6. Khasiat <i>Diospyros celebica</i> Bakh.....             | 8    |
| 2.2 Simplisia .....  | 9    |
| 2.3 Ekstraksi .....  | 9    |
| 2.4 Perkolasi .....  | 10   |
| 2.5 Ekstrak .....  | 10   |
| 2.6 Kulit.....   | 10   |
| 2.6.1. Anatomi Kulit Manusia .....                             | 10   |
| 2.6.2. Fisiologi Kulit.....                                    | 11   |
| 2.6.3 Kulit Tikus .....  | 12   |
| 2.7 Diabetes Melitus .....                                     | 13   |
| 2.7.1 Definisi Diabetes Melitus .....                          | 13   |
| 2.7.2 Klasifikasi Diabetes Melitus.....                        | 14   |
| 2.7.3 Patofisiologi Diabetes Melitus.....                      | 14   |
| 2.8 Profil Glukosa Darah .....                                 | 15   |
| 2.9 Luka Diabetik .....  | 16   |
| 2.9.1 Patofisiologi Luka Diabetik.....                         | 17   |
| 2.9.2 Penatalaksanaan Luka Diabetik.....                       | 17   |
| 2.10 Nanoemulgel.....  | 19   |



|   |     |
|---|-----|
| 2.10.1 Metode Pembuatan .....                                     | 20  |
| 2.10.2 Evaluasi Karakteristik.....                                | 20  |
| 2.11 Hewan Uji.....   | 21  |
| 2.11.1 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) .....             | 21  |
| 2.11.2 Klasifikasi Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) ..... | 21  |
| 2.12 Histopatologi Kulit .....                                    | 22  |
| BAB III METODE PENELITIAN.....                                    | 24  |
| 3.1. Jenis Penelitian .....                                       | 24  |
| 3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....                             | 24  |
| 3.3. Etik Penelitian.....   | 24  |
| 3.4. Alat dan Bahan .....   | 24  |
| 3.4.1. Alat .....   | 24  |
| 3.4.2. Bahan .....  | 25  |
| 3.4.3. Hewan Uji.....   | 25  |
| 3.5. Rancangan Penelitian .....                                   | 25  |
| 3.5.1. Pengambilan Sampel .....                                   | 25  |
| 3.5.2. Pengolahan Simplisia.....                                  | 25  |
| 3.5.3. Pembuatan Ekstrak .....                                    | 26  |
| 3.5.4. Pembuatan Nanoemulgel Ekstrak Daun Eboni.....              | 26  |
| 3.5.5. Karakterisasi Nanoemulgel.....                             | 28  |
| 3.5.6. Pembuatan Larutan Streptozotocin.....                      | 29  |
| 3.5.7. Proses Pengujian.....                                      | 29  |
| 3.5.8. Analisis Data.....   | 33  |
| BAB IV HASIL PEMBAHASAN.....                                      | 34  |
| 4.1 Hasil Penelitian.....   | 34  |
| 4.1.1 Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Eboni.....                     | 34  |
| 4.1.2 Hasil Karakterisasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Eboni.....  | 34  |
| 4.1.3 Hasil Pengamatan Histopatologi Kulit .....                  | 35  |
| 4.1.4 Hasil Gambaran Uji Histopatologi Kulit .....                | 37  |
| 4.2 Pembahasan .....  | 40  |
| BAB V PENUTUP.....  | 54  |
| 5.1 Kesimpulan.....   | 54  |
| 5.2 Saran .....   | 54  |
| DAFTAR PUSTAKA .....  | 55  |
| LAMPIRAN.....   | 64  |
| RIWAYAT HIDUP.....  | 98  |
| SURAT KETERANGAN PUBLIKASI.....                                   | 99  |
| JURNAL.....   | 100 |
| SURAT KEPUTUSAN (SK) PEMBIMBING.....                              | 127 |



## DAFTAR TABEL

|  |    |
|--|----|
| Tabel 2. 1 Klasifikasi kadar Diabetes Mellitus manusia.....              | 16 |
| Tabel 2. 2 Kadar glukosa darah normal dan diabetes pada tikus .....      | 16 |
| Tabel 3. 1 Formula Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun eboni.....             | 27 |
| Tabel 3. 2 Formula Basis Gel Ekstrak Etanol Daun Eboni.....              | 27 |
| Tabel 3. 3 Formula Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni.....            | 27 |
| Tabel 4. 1 Persen rendemen ekstrak etanol daun eboni .....               | 34 |
| Tabel 4. 2 Hasil Karakterisasi Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun .....     | 34 |
| Tabel 4. 3 Nilai Rata-rata Histopatologi Kulit Luka Tikus DM Tipe 2..... | 36 |



## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 2. 1 Daun Eboni ( <i>Diospyros celebica</i> Bakh.).....               | 6  |
| Gambar 2. 2 Anatomi Kulit.....   | 11 |
| Gambar 2. 3 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ).....                    | 22 |
| Gambar 2.4 Gambaran Histopatologi Kulit PadaTikus Normal.....                | 23 |
| Gambar 4. 1 Grafik Rata-rata Hasil Histopatologi Kulit Tikus DM Tipe 2 ..... | 35 |
| Gambar 4. 2 K1: Kontrol Negatif (Basis Nanoemulgel).....                     | 37 |
| Gambar 4. 3 K2: Kontrol Positif (Bioplacenton).....                          | 38 |
| Gambar 4. 4 K3: Nanoemulgel Ekstrak Eboni Pemberian 1 kali sehari.....       | 38 |
| Gambar 4. 5 K4: Nanoemulgel Ekstrak Eboni Pemberian 2 kali sehari.....       | 39 |
| Gambar 4. 6 K5: Nanoemulgel Ekstrak Eboni Pemberian 3 kali sehari.....       | 39 |



## DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN

|          |   |  |
|----------|---|--|
| DM       | : | Diabetes Mellitus                                  |
| DMT2     | : | Diabetes Mellitus Tipe 2                           |
| FFA      | : | Free Fatty Acid (Asam Lemak Bebas)                 |
| ROS      | : | Reactive Oxygen Species                            |
| GDPT     | : | Glukosa Darah Puasa Terganggu                      |
| TGT      | : | Toleransi Glukosa Terganggu                        |
| TTGO     | ; | Tes Toleransi Glukosa Oral                         |
| HbA1c    | : | Hemoglobin A1c                                     |
| SMX-TMP  | : | Sulfametoksazol-Trimetoprim                        |
| MRSA     | : | Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> |
| LC-MS/MS | : | Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry     |
| W/O      | : | Water in Oil (Air dalam Minyak)                    |
| O/W      | : | Oil in Water (Minyak dalam Air)                    |
| TEA      | : | Triethanolamine                                    |
| PSA      | : | Particle Size Analyzer                             |
| PDI      | : | Polydispersity Index                               |
| Ph       | : | Potential of Hydrogen                              |
| STZ      | : | Streptozotocin                                     |
| VCO      | : | Virgin Coconut Oil                                 |
| PEG      | : | Polyethylene Glycol                                |
| GLTU2    | : | Glucose Transporter Type 2                         |
| DNA      | : | Deoxyribonucleic Acid                              |
| NBF      | : | Neutral Buffered Formalin                          |
| SPSS     | : | Statistical Package for the Social Sciences        |
| ANOVA    | : | Analysis of Variance                               |
| VEGF     | : | Vascular Endothelial Growth Factor                 |



## **DAFTAR ISTILAH**

|                    |  |
|--------------------|--|
| Histopatologi      | : Ilmu yang mempelajari perubahan struktur jaringan akibat penyakit menggunakan mikroskop.   |
| Hiperglikemia      | : Kadar glukosa (gula) dalam darah yang melebihi batas normal  |
| Epitelisasi        | : Proses pembentukan kembali jaringan epitel pada luka   |
| Infiltrasi seluler | : Masuknya sel-sel imun ke jaringan sebagai respons terhadap peradangan atau infeksi   |
| Kolagen            | : Protein struktural utama dalam jaringan ikat yang membantu penyembuhan luka  |
| Neovaskularisasi   | : Pembentukan pembuluh darah baru, penting dalam penyembuhan luka  |
| Nanoemulgel        | : Sediaan topikal semi-padat yang merupakan kombinasi antara nanoemulsi dan gel, berfungsi meningkatkan penetrasi zat aktif, stabilitas, dan efektivitas obat di kulit. Droplet berukuran nano memungkinkan absorpsi yang lebih baik, terutama untuk senyawa lipofilik |
| Resistensi         | : Kemampuan mikroorganisme atau sel tubuh untuk bertahan terhadap efek obat atau zat tertentu, sehingga terapi menjadi kurang efektif  |
| Ulkus              | : Luka terbuka pada permukaan kulit atau mukosa yang sulit sembuh dan sering ditemukan pada penderita diabetes   |
| Topikal            | : Rute pemberian obat secara langsung ke permukaan kulit atau mukosa untuk efek lokal  |
| Aklimatisasi       | : Proses penyesuaian organisme terhadap lingkungan atau kondisi baru untuk mempertahankan fungsi normal  |
| Deparafinisasi     | : Proses penghilangan parafin dari preparat jaringan sebelum pewarnaan mikroskopis dilakukan   |



## DAFTAR LAMPIRAN

|   |    |
|---|----|
| Lampiran 1 Kode Etik.....                                       | 64 |
| Lampiran 2 Preparasi Sampel .....                               | 65 |
| Lampiran 3 Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Eboni..... | 66 |
| Lampiran 4 Skema Kerja Pembuatan Nanoemulsi .....               | 67 |
| Lampiran 5 Skema Kerja Pembuatan Basis Gel .....                | 67 |
| Lampiran 6 Skema Kerja Pembuatan Nanoemulgel .....              | 68 |
| Lampiran 7 Skema Kerja Pembuatan Larutan Streptozotocin.....    | 68 |
| Lampiran 8 Skema Kerja Perlakuan Terhadap Hewan Uji.....        | 69 |
| Lampiran 9 Perhitungan Pembuatan Bahan Uji.....                 | 71 |
| Lampiran 10 Dokumentasi Penelitian .....                        | 73 |
| Lampiran 11 Laporan Analisis Histologi Kulit.....               | 78 |
| Lampiran 12 Data Hasil Pengujian Ukuran Partikel.....           | 81 |
| Lampiran 13 Hasil Analisis Uji Data Statistik.....              | 84 |



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat resistensi insulin dan kerusakan sel beta pankreas. Pada kondisi ini, terutama pada individu dengan obesitas, insulin tidak dapat bekerja secara efektif pada jaringan otot, hati, dan lemak. Sebagai respon, pankreas meningkatkan produksi insulin, namun bila peningkatan tersebut tidak mencukupi, kadar gula darah tetap tinggi sehingga menyebabkan hiperglikemia kronis (Decroli, 2019). Hal ini menjadi perhatian karena jumlah penderita DM tipe 2 terus mengalami peningkatan. Secara global Indonesia menempati peringkat kelima dengan 19,5 juta kasus pada tahun 2021 dan diperkirakan mencapai 28,6 juta pada tahun 2045, sementara 73,7% kasus masih belum terdiagnosis (IDF, 2021). Di Sulawesi Tengah tercatat 78.488 penderita pada tahun 2023 dengan 75% di antaranya telah mendapatkan pelayanan kesehatan sesuai standar (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah, 2024). Pada penderita DM Tipe 2 dapat terjadi berbagai komplikasi, baik makrovaskular yang menyerang jantung, otak, dan pembuluh darah, maupun mikrovaskular yang berdampak pada ginjal, mata, serta sistem saraf (Cahyani et al., 2024). Salah satu komplikasi yang sering ditemukan adalah luka diabetik, yang umumnya dipicu oleh angiopati dan neuropati. Kedua kondisi tersebut mengganggu sirkulasi darah dan suplai oksigen, menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah, serta menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan bakteri sehingga memperburuk kondisi luka (Sundari et al., 2024).

Pemeriksaan histopatologi kulit memiliki peran penting dalam memahami dinamika penyembuhan luka. Histopatologi merupakan pemeriksaan mikroskopis jaringan kulit yang bertujuan menilai struktur dan perubahan yang terjadi pada jaringan (Alwahaibi & Alwahaibi, 2025). Melalui analisis ini, proses regenerasi jaringan dapat dievaluasi berdasarkan beberapa parameter, seperti ketebalan epitel, produksi kolagen, tingkat infiltrasi seluler, dan



pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi), yang secara keseluruhan mencerminkan tingkat keberhasilan penyembuhan luka (Karayannopolou et al., 2011).

Penanganan luka diabetik sendiri memerlukan obat yang efektif guna mempercepat proses penyembuhan serta mencegah terjadinya infeksi yang berkelanjutan. Salah satu pilihan terapi yang dinilai aman adalah penggunaan obat herbal, karena dapat mendukung proses penyembuhan secara alami (Hamdin et al., 2018). Di Indonesia, tanaman obat tradisional banyak digunakan sebagai alternatif penyembuhan karena mudah diperoleh serta dianggap lebih alami. Selain itu, penggunaannya juga semakin populer di masyarakat karena dapat berperan sebagai terapi pendukung dengan biaya yang relatif terjangkau (Dewi et al., 2024). Di antara berbagai tanaman obat tersebut, salah satu yang berpotensi adalah eboni (*Diospyros celebica* Bakh.), yang merupakan sumber daya alam endemik dari Sulawesi Tengah. Daun eboni memiliki potensi sebagai antidiabetes, antivirus, dan antijamur. Selain itu, daun ini juga mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang bersifat antimikroba sehingga dapat dimanfaatkan untuk mendukung proses penyembuhan luka diabetes (Ariyanti et al., 2016). Secara empiris, masyarakat telah menggunakan daun eboni sebagai obat tradisional untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah. Hal tersebut diperkuat oleh penelitian Kartini et al (2018). yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun eboni dengan dosis 500 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih dengan efektivitas yang setara dengan glibenklamid.

Transdermal merupakan salah satu rute pemberian obat melalui kulit yang banyak dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal, dengan memanfaatkan kulit sebagai media penghantaran zat aktif yang berdifusi melewati lapisan kulit untuk menghasilkan efek lokal maupun (Assyfa et al., 2022). Yang mana secara umum, struktur histologis kulit tikus serupa dengan mamalia lainnya, sehingga dapat mendukung pemahaman dalam penerapan sediaan topikal transdermal. Kulit tikus terdiri atas epidermis sebagai lapisan epitel luar yang melapisi dermis, serta hipodermis di bagian bawah yang didominasi oleh



jaringan lemak. Lapisan tipis otot rangka yang dikenal sebagai panniculus carnosus memisahkan hipodermis dari adventitia, yaitu jaringan ikat longgar yang melekat pada otot dinding tubuh. Epidermis pada tikus dewasa tampak sangat tipis (sekitar 1–2 lapisan sel), namun tetap tersusun atas empat lapisan khas, yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum yang mengalami keratinisasi, sedangkan ketebalan epidermis lebih besar pada tikus neonatus. Dermis tersusun atas jaringan ikat longgar yang mengandung pembuluh darah dan hanya sedikit sel inflamasi dalam kondisi normal. Di dalamnya juga terdapat folikel rambut, kelenjar adneksa, serta otot-otot kecil yang beberapa di antaranya meluas hingga ke hipodermis. Hipodermis sebagian besar terdiri dari jaringan adiposa dengan ketebalan yang bervariasi tergantung pada fase siklus folikel rambut, lebih tebal pada fase anagen (pertumbuhan) dan menipis pada fase telogen (istirahat) (Scudamore, 2014).

Salah satu sediaan yang menggunakan sistem penghantaran transdermal adalah nanoemulgel. Nanoemulgel merupakan sediaan emulsi yang terdispersi dalam matriks hidrogel sehingga membentuk sistem yang homogen dan stabil. Komponen utama penyusun nanoemulgel meliputi campuran air, minyak, surfaktan, ko-surfaktan, serta bahan pembentuk gel (*gelling agent*) dengan ukuran droplet sekitar 10–100 nm. Ukuran droplet yang kecil memberikan keuntungan berupa peningkatan kemampuan permeasi obat ke dalam kulit (Tungadi et al., 2024). Selain itu, sediaan dalam bentuk nanoemulgel dapat memperpanjang waktu retensi zat aktif pada area target dan memberikan distribusi yang lebih merata pada permukaan luka, sehingga obat dapat bekerja lebih optimal dalam mendukung proses penyembuhan luka, khususnya pada kondisi diabetes, di mana regenerasi jaringan kulit cenderung lebih lambat dan proses perbaikan luka sering terhambat (Hayati et al., 2024).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan pengujian aktivitas penyembuhan luka menggunakan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni yang dioleskan pada luka hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi diabetes melitus tipe 2, yang menggunakan metode induksi



streptozotocin, serta melakukan pemeriksaan histopatologi kulit untuk mengevaluasi perubahan struktural dan proses penyembuhan jaringan pada luka kulit tikus.

### **1.2. Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh terapi Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) terhadap perubahan Histopatologi kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus tipe 2 yang diinduksi Streptozotocin, berdasarkan ketebalan epitel, produksi kolagen, tingkat infiltrasi seluler dan pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi).
2. Berapakah frekuensi pemberian Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) yang mampu memberikan gambaran histopatologi kulit terbaik pada luka kulit diabetes melitus tipe 2?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui pengaruh terapi Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) terhadap perubahan Histopatologi kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus tipe 2 yang diinduksi Streptozotocin, berdasarkan ketebalan epitel, produksi kolagen, tingkat infiltrasi seluler dan pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi).
2. Untuk mengetahui variasi frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) yang paling efektif dalam memperbaiki gambaran histopatologi kulit pada luka diabetes melitus, dari 3 frekuensi pemberian yang di uji, yaitu 1 kali, 2 kali, dan 3 kali sehari.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Bagi Masyarakat  
Memberikan bukti secara ilmiah mengenai manfaat dari nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni dalam proses penyembuhan luka diabetik sebagai alternatif dalam pengembangan pengobatan tradisional.
2. Bagi Peneliti



Memberikan informasi tentang pengaruh nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni terhadap perubahan histopatologi kulit pada luka diabetik.

3. Bagi Pendidikan

Memberikan informasi berupa pengetahuan ilmiah terkait potensi Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni dalam memperbaiki struktur jaringan kulit pada luka diabetik tikus putih Jantan (*Rattus norvegicus*).

### **1.5. Batasan Penelitian**

Adapun batasan masalah pada penelitian ini adalah pengujian nanoemulgel ekstrak daun eboni hanya pada variasi pemberian 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari terhadap perubahan histopatologi kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang mengidap diabetes mellitus tipe 2, serta penelitian ini hanya bersifat eksperimental.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tumbuhan Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)

##### 2.1.1 Klasifikasi Tumbuhan Eboni

Menurut GBIF Secretariat (2023). Klasifikasi Tanaman Eboni yaitu:

|         |   |                                 |
|---------|---|---------------------------------|
| Kingdom | : | Plantae                         |
| Phylum  | : | Tracheophyta                    |
| Class   | : | Magnoliopsida                   |
| Order   | : | Ericales                        |
| Family  | : | Ebenaceae                       |
| Genus   | : | <i>Diospyros</i> L.             |
| Species | : | <i>Diospyros celebica</i> Bakh. |



**Gambar 2. 1** Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)

(Sumber: Data Primer Penelitian)

##### 2.1.2 Morfologi Tumbuhan *Diospyros celebica* Bakh.

Eboni memiliki batang yang tumbuh tegak lurus dengan ketinggian mencapai 40 meter serta diameter batang sekitar 100 cm. Pada beberapa individu, batangnya dapat membentuk banir yang cukup besar. Kulit batang eboni memiliki tekstur beralur dan cenderung mengelupas dalam potongan kecil-kecil, dengan warna cokelat kehitaman. Daun eboni termasuk daun tunggal yang tersusun secara berseling. Bentuk daunnya jorong memanjang dengan permukaan bawah yang berbulu serta berwarna hijau keabu-abuan, sedangkan permukaan atasnya tidak berbulu dan berwarna hijau tua. Bunga eboni tersusun dalam kelompok



yang muncul dari ketiak daun, dengan warna putih. Buah eboni berbentuk bulat telur dan memiliki permukaan berbulu. Warna buah berubah seiring dengan tingkat kematangannya, mulai dari merah kekuningan hingga coklat ketika sudah tua. Kayu eboni terdiri dari dua bagian utama, yaitu kayu gubal yang berwarna putih hingga merah muda, serta kayu teras yang berwarna hitam atau coklat dengan pola garis-garis. Biji eboni berbentuk agak lonjong dengan salah satu sisinya meruncing menyerupai segitiga. Warna biji dominan coklat tua dengan pola garis-garis berwarna coklat muda. Daging buah eboni yang berwarna keputihan sering dikonsumsi oleh berbagai jenis satwa, seperti monyet hitam Sulawesi, anoa, babi rusa, babi hutan Sulawesi, dan kelelawar dan kayu eboni memiliki sifat yang sangat berat. Berdasarkan tingkat keawetan dan kekuatannya, kayu ini termasuk dalam kelas satu dan tergolong sebagai salah satu jenis kayu mewah (*fancy wood*) yang berasal dari Indonesia (Mustari et al., 2020).

### **2.1.3 Habitat *Diospyros celebica* Bakh.**

*Diospyros celebica* Bakh merupakan salah satu spesies tumbuhan yang termasuk dalam marga *Diospyros* dan famili *Ebenaceae*. Spesies ini merupakan flora endemik yang hanya ditemukan secara alami di Pulau Sulawesi, dengan populasi alaminya tersebar di wilayah Provinsi Sulawesi Tengah dan Sulawesi Barat. Di Sulawesi Tengah, keberadaan eboni secara alami dapat dijumpai di beberapa kabupaten, antara lain Poso, Parigi Moutong, Donggala, Morowali, dan Tojo Una-Una (Rukmi et al., 2023).

### **2.1.4 Nama-Nama Daerah *Diospyros celebica* Bakh.**

Kayu eboni mempunyai berbagai nama yang berbeda di tiap daerah di Sulawesi, diantaranya pada masyarakat Suku Bugis di Sulawesi Selatan kayu eboni dikenal dengan sebutan "aju lotong", sementara itu di kalangan Suku Kaili di Sulawesi Tengah kayu eboni dikenal dengan nama "moutong" (Mustari et al., 2020).



### **2.1.5 Kandungan Kimia *Diospyros celebica* Bakh.**

Berdasarkan hasil analisis LC-MS/MS terhadap ekstrak daun dan kayu eboni yang dikumpulkan dari tiga provinsi di Sulawesi, Indonesia, sebanyak 59 senyawa berhasil diidentifikasi. Dari jumlah tersebut, 14 senyawa ditemukan dalam kedua bagian tanaman, 24 senyawa terdeteksi secara spesifik hanya dalam daun, dan 21 senyawa hanya ditemukan dalam kayu. Senyawa-senyawa tersebut berasal dari berbagai kelas metabolit sekunder, termasuk flavonoid, terpenoid, amino aldehida, alkaloid, kuinon, asam fenolat, steroid, asam amino, asam lemak, dan sakarida. Flavonoid yang dominan dalam ekstrak menunjukkan potensi sebagai senyawa antioksidan, sementara terpenoid berperan dalam perlindungan tanaman terhadap patogen dan serangga. Alkaloid yang ditemukan dalam daun berpotensi memiliki aktivitas farmakologis, sedangkan steroid dan asam fenolat dalam kayu berkontribusi terhadap ketahanan struktural kayu (Boritnaban et al., 2022).

### **2.1.6 Khasiat *Diospyros celebica* Bakh.**

Ekstrak etanol daun eboni dengan konsentrasi 10% tidak hanya berpotensi sebagai antidiabetik oral, tetapi juga telah dilaporkan dapat mempercepat proses penyembuhan luka pada tikus diabetes yang diinduksi oleh aloksan ketika digunakan secara topikal. Aktivitas farmakologis daun eboni ini diduga berkaitan dengan keberadaan berbagai senyawa metabolit sekunder, seperti fenolik, flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid, yang berperan dalam mekanisme terapeutik. Beberapa senyawa fenolik dan flavonoid yang terkandung dalam tanaman secara umum diketahui memiliki efek antidiabetik, terutama melalui mekanisme kerja sebagai antioksidan. Senyawa antioksidan berperan dalam mengurangi stres oksidatif, yang dapat mencegah perkembangan diabetes melitus serta melindungi sel beta pankreas dari efek toksik radikal bebas yang dihasilkan selama kondisi hiperglikemia kronis. Dengan demikian, keberadaan antioksidan ini membantu mempertahankan kadar insulin sehingga kadar glukosa darah tetap



berada dalam batas normal. Selain itu, flavonoid juga diketahui dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat proses penyerapan glukosa di saluran pencernaan, sehingga dapat berkontribusi dalam pengelolaan kadar gula darah pada penderita diabetes (Apriandini et al., 2023).

## **2.2 Simplisia**

Simplisia merupakan bahan alam yang digunakan dalam pengobatan dan masih dalam bentuk aslinya tanpa mengalami proses pengolahan lebih lanjut, kecuali dinyatakan berbeda. Umumnya, simplisia dikeringkan pada suhu tidak lebih dari 60°C untuk mempertahankan kandungan zat aktifnya. Berdasarkan sumber asalnya, simplisia dikategorikan ke dalam tiga jenis utama, yaitu simplisia nabati, simplisia hewani, dan simplisia mineral. Simplisia nabati berasal dari tumbuhan dan mencakup berbagai bagian tanaman, seperti akar, batang, daun, bunga, serta eksudat yang dihasilkan oleh tanaman baik secara alami maupun melalui proses tertentu. Simplisia hewani, diperoleh dari hewan, baik dalam bentuk bagian tubuh seperti tulang dan organ maupun zat yang dihasilkan oleh hewan, seperti madu dan minyak ikan. Simplisia jenis ini banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional maupun modern karena kandungan bioaktifnya yang berkhasiat, dan Simplisia mineral merupakan bahan alam yang berasal dari mineral dan belum mengalami proses pengolahan kimiawi. Contohnya adalah serbuk seng dan serbuk tembaga yang sering digunakan dalam formulasi farmasi (Sugiyanto & Anisyah, 2024).

## **2.3 Ekstraksi**

Ekstraksi adalah proses pemindahan suatu zat atau solut dari larutan asal atau padatan ke dalam pelarut tertentu. Proses ini dilakukan berdasarkan perbedaan kemampuan komponen-komponen dalam campuran untuk larut. Secara umum, ekstraksi dibagi menjadi dua jenis, yaitu ekstraksi padat-cair (leaching) dan ekstraksi cair-cair. Ekstraksi padat-cair atau leaching merupakan proses pemisahan solut dari padatan yang tidak larut, yang disebut sebagai inert. Pektin dapat larut dalam berbagai pelarut, seperti air, senyawa organik tertentu, serta senyawa alkalis dan asam. Dalam proses ekstraksi pektin, terjadi



perubahan senyawa pektin akibat hidrolisis protopektin. Proses hidrolisis ini mengubah protopektin menjadi pektinat (pektin) yang terjadi dengan pemanasan dalam asam pada suhu dan durasi ekstraksi yang telah ditentukan (Aji et al., 2017).

## **2.4 Perkolasi**

Perkolasi adalah metode ekstraksi yang dilakukan dengan cara mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi sebelumnya. Cairan penyari mengalir dari atas ke bawah melalui serbuk dan akan melarutkan zat aktif yang terdapat dalam sel-sel hingga tercapai kejenuhan. Proses ekstraksi perkolasi umumnya dilakukan pada suhu ruang (30°C) untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi, mengurangi beban bakar, serta mengontrol suhu selama proses. Suhu yang terkontrol dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif dalam cairan penyari. Pengendalian suhu ini diharapkan dapat mengurangi variabilitas hasil penelitian dan menghasilkan rendemen yang optimal (Puspo et al., 2023).

## **2.5 Ekstrak**

Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh melalui proses ekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau hewani dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Proses ekstraksi ini merupakan metode pemisahan komponen dari suatu bahan, baik dalam bentuk padat maupun cair, dengan bantuan pelarut tertentu. Setelah ekstraksi selesai, sebagian besar atau seluruh pelarut diuapkan, sehingga menyisakan massa atau serbuk yang selanjutnya diolah lebih lanjut hingga memenuhi standar yang telah ditetapkan (Dillasamola et al., 2023).

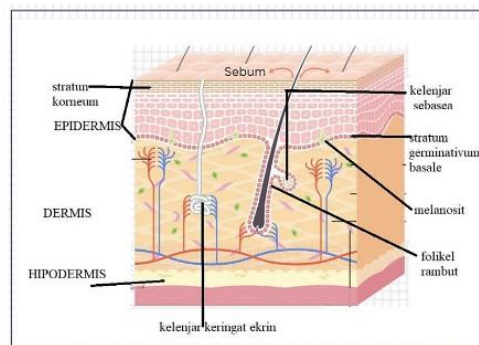
## **2.6 Kulit**

### **2.6.1 Anatomi Kulit Manusia**

Kulit, yang juga dikenal sebagai sistem integumen, merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia yang menutupi seluruh permukaan eksternal. Pada orang dewasa rata-rata, kulit memiliki luas hingga 2 m<sup>2</sup> dan berat sekitar 4,5–5 kg, atau sekitar 12–15% dari total berat badan. Sebagai pelindung utama, kulit berperan sebagai penghalang fisik



pertama yang menjaga tubuh dari berbagai faktor eksternal. Kulit tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis sebagai lapisan terluar, dermis yang berada di bawahnya, serta jaringan subkutan yang terletak di lapisan paling dalam. Setiap lapisan kulit memiliki struktur, anatomi, dan komposisi yang berbeda, disesuaikan dengan fungsi serta peran spesifiknya dalam menjaga keseimbangan dan perlindungan tubuh (Lotfollahi, 2024).



**Gambar 2. 2 Anatomi Kulit**  
Sumber: (Harissya et al., 2023)

### 2.6.2 Fisiologi Kulit

Menurut Hutagaol et al (2020). Kulit merupakan organ terbesar pada tubuh manusia yang terdiri atas tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis, yang memiliki masing-masing fungsi yaitu:

#### a. Epidermis

Epidermis adalah lapisan paling luar yang berfungsi sebagai penghalang terhadap faktor eksternal. Pada lapisan ini terdapat sel-sel seperti keratinosit yang menghasilkan keratin, melanosit yang memproduksi pigmen melanin, serta sel-sel khusus lainnya (misalnya sel Langerhans dan Merkel) yang berperan dalam pertahanan dan sensasi.

#### b. Dermis

Dermis terletak tepat di bawah epidermis dan tersusun dari jaringan ikat, serat kolagen, dan elastin yang memberikan kekuatan, kelenturan, serta dukungan struktural. Selain itu, dermis juga



mengandung pembuluh darah, saraf, dan kelenjar yang berfungsi dalam pengaturan suhu tubuh serta distribusi nutrisi dan oksigen.

c. Hipodermis (subkutis)

Hipodermis adalah lapisan yang paling dalam, terutama terdiri dari jaringan lemak yang berfungsi sebagai penyimpanan energi, pelindung terhadap benturan, dan sebagai isolator termal.

Selain ketiga lapisan tersebut, kulit juga memiliki struktur pelengkap seperti rambut, kuku, serta kelenjar keringat dan sebacea. Kelenjar keringat berperan dalam ekskresi dan pengaturan suhu melalui proses evaporasi, sedangkan kelenjar sebacea membantu melumasi kulit sehingga mempertahankan kelembapan dan kekuatan penghalang kulit.

### 1.6.3 Kulit Tikus

Secara umum menurut Scudamore (2014), kulit tikus memiliki struktur yang serupa dengan kulit mamalia lainnya, terdiri atas lapisan epidermis yang merupakan epitel paling luar, yang menutupi dermis berupa jaringan ikat, serta hipodermis di bagian bawah yang sebagian besar tersusun atas jaringan lemak.

a Epidermis

Epidermis pada tikus dewasa mungkin tampak sangat tipis, terdiri dari satu hingga dua lapisan, namun tetap mengandung empat lapisan sel turunan epitel yang juga ditemukan pada spesies lain, yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, serta stratum korneum yang mengalami keratinisasi. Sementara itu, ketebalan epidermis cenderung lebih besar pada tikus neonatus.

b Dermis

Dermis tersusun atas jaringan ikat longgar yang berperan sebagai penunjang struktur epidermis. Di dalamnya terdapat pembuluh darah yang berfungsi untuk mendistribusikan nutrisi dan oksigen, serta mengangkut produk limbah metabolik dari sel-sel kulit. Selain itu, dermis umumnya memiliki jumlah sel inflamasi yang relatif sedikit



dalam kondisi normal, meskipun keberadaan sel-sel tersebut dapat meningkat sebagai respons terhadap cedera atau infeksi.

c Hipodermis

Hipodermis sebagian besar tersusun atas jaringan adiposa yang berfungsi sebagai cadangan energi, pelindung mekanis, dan insulator termal. Ketebalan jaringan ini dapat mengalami perubahan yang dinamis tergantung pada fase siklus folikel rambut.

## **2.7 Diabetes Melitus**

### **2.7.1 Definisi Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan jenis diabetes yang paling umum ditemukan, yaitu sekitar 90-95% dari seluruh kasus diabetes. Kondisi ini umumnya dialami oleh individu berusia di atas 40 tahun, meskipun dapat pula terjadi pada mereka yang berusia di atas 20 tahun. Pada penderita DM tipe 2, pankreas masih mampu memproduksi insulin, namun kualitas insulin yang dihasilkan tidak optimal sehingga fungsinya dalam membantu penyerapan gula ke dalam sel menjadi terganggu. Akibatnya, kadar gula dalam darah mengalami peningkatan. Berbeda dengan diabetes tipe 1, penderita diabetes tipe 2 umumnya tidak memerlukan terapi insulin tambahan. Sebagai gantinya, pengobatan difokuskan pada penggunaan obat-obatan yang bertujuan untuk meningkatkan efektivitas kerja insulin, menurunkan kadar gula darah, serta mengoptimalkan metabolisme gula di hati. Salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap terjadinya diabetes tipe 2 adalah resistensi insulin, yaitu kondisi ketika sel-sel tubuh, terutama pada jaringan otot, tidak lagi responsif terhadap insulin. Hal ini menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dengan baik sehingga terakumulasi dalam darah. Resistensi insulin umumnya dikaitkan dengan kondisi kelebihan berat badan atau obesitas, yang menjadi faktor risiko utama dalam perkembangan diabetes tipe 2 (Tandra, 2017).



### 2.7.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut Agustanti et al (2023) Diabetes mellitus terbagi menjadi dua jenis utama, yaitu:

- a. Diabetes Melitus Tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang dan merusak sel-sel pankreas yang berperan dalam produksi insulin. Akibatnya, tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara optimal, sehingga penderita memerlukan terapi insulin seumur hidup. Diabetes tipe ini lebih sering ditemukan pada anak-anak dan dewasa muda, sehingga sering disebut sebagai *juvenile diabetes* atau *insulin-dependent diabetes*.
- b. Diabetes Melitus Tipe 2 terjadi akibat produksi insulin yang tidak mencukupi atau ketika sel-sel tubuh mengalami resistensi terhadap insulin, sehingga glukosa tidak dapat diserap secara optimal. Diabetes tipe 2 merupakan jenis yang paling umum dengan prevalensi mencapai sekitar 95% dari total kasus diabetes. Kondisi ini lebih sering dialami oleh individu yang berusia paruh baya hingga lanjut usia, sehingga dikenal dengan istilah *adult-onset diabetes* atau *insulin-resistant diabetes*. Di Indonesia, diabetes tipe 2 sering disebut sebagai *kencing manis* dan umumnya berkaitan dengan gaya hidup serta faktor risiko seperti obesitas dan pola makan yang kurang sehat.

### 2.7.3 Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan gangguan metabolik yang disebabkan oleh kombinasi disfungsi sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas dan resistensi insulin pada jaringan tubuh. Kondisi ini mengakibatkan ketidakseimbangan metabolik yang berujung pada hiperglikemia kronis. Pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2, gangguan utama terjadi pada mekanisme sekresi insulin dan respons jaringan terhadap insulin. Sel  $\beta$  pankreas berperan dalam produksi insulin untuk menjaga keseimbangan kadar glukosa dalam darah. Namun, pada kondisi Diabetes Melitus Tipe 2, terjadi gangguan dalam sintesis dan sekresi insulin, sehingga tubuh tidak mampu mengontrol kadar glukosa darah secara optimal. Selain itu,



resistensi insulin menyebabkan jaringan target seperti otot, hati, dan jaringan adiposa tidak dapat merespons insulin dengan baik, sehingga glukosa tetap berada dalam sirkulasi darah dan tidak dapat dimanfaatkan oleh sel secara efektif. Pada tingkat seluler, resistensi insulin dikaitkan dengan beberapa mekanisme, termasuk peningkatan kadar asam lemak bebas (Free Fatty Acid/FFA) dan gangguan regulasi adipokin yang memicu peradangan kronis dan stres oksidatif. Stres oksidatif yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas serta mengganggu jalur transduksi sinyal insulin, sehingga memperburuk kondisi resistensi insulin. Selain itu, hiperglikemia kronis berkontribusi terhadap disfungsi mitokondria yang menghambat produksi energi serta meningkatkan akumulasi spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species/ROS*), yang berperan dalam proses inflamasi dan apoptosis sel  $\beta$  pankreas. Faktor lain yang turut berkontribusi terhadap perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2 adalah ketidakseimbangan mikrobiota usus, yang mempengaruhi metabolisme dan regulasi sistem imun, sehingga memicu inflamasi sistemik yang semakin memperburuk resistensi insulin. Kombinasi dari berbagai gangguan metabolik ini menyebabkan progresivitas Diabetes Melitus Tipe 2, yang pada akhirnya dapat berujung pada komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik (Galicia-Garcia et al., 2020).

## **2.8 Profil Glukosa Darah**

Menurut Soelistijo et al (2019). Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah yang tidak termasuk dalam kategori normal maupun memenuhi kriteria Diabetes Melitus (DM) diklasifikasikan sebagai prediabetes. Kondisi ini mencakup Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) dan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT).

### **a. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT)**

Ditandai dengan kadar glukosa plasma puasa dalam rentang 100 – 125 mg/dL, sementara kadar glukosa plasma dua jam setelah uji toleransi glukosa oral (TTGO) kurang dari 140 mg/dL.



b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)

Terjadi ketika kadar glukosa plasma dua jam setelah TTGO berada antara 140 – 199 mg/dL, dengan kadar glukosa plasma puasa di bawah 100 mg/dL.

c. Dalam beberapa kasus, seseorang dapat mengalami GDPT dan TGT secara bersamaan, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya diabetes.

d. Prediabetes juga dapat didiagnosis melalui pemeriksaan HbA1c, dengan nilai yang berada dalam kisaran 5,7 – 6,4%.

**Tabel 2. 1** Klasifikasi kadar Diabetes Mellitus manusia

|              | <b>HbA1c<br/>(%)</b> | <b>Glukosa darah<br/>Puasa (mg/dL)</b> | <b>Glukosa plasma 2 jam<br/>setelah TTGO (mg/dL)</b> |
|--------------|----------------------|--|--|
| Diabetes     | ≥ 6,5                | ≥ 126                                  | ≥ 200  |
| Pre-Diabetes | 5,7-6,4              | 100-125                                | 140-199  |
| Normal       | < 5,7                | 70-99                                  | 70-139   |

Sumber: (Soelistijo et al., 2019)

**Tabel 2. 2** Kadar glukosa darah normal dan diabetes pada tikus

|          |              |
|----------|--------------|
| Diabetes | ≥ 200 mg/dL  |
| Normal   | 62-175 mg/dL |

Sumber: (BPOM, 2021)

## 2.9 Luka Diabetik

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes mellitus (DM) yang tidak terkontrol, ditandai dengan kerusakan integritas kulit atau infeksi yang dapat menyebar hingga ke jaringan subkutan, tendon, otot, bahkan tulang (Rahmawati et al., 2020). Ulkus ini umumnya berkembang pada area kaki yang mengalami tekanan atau cedera berulang, yang diperparah oleh berbagai faktor, seperti kadar gula darah yang tidak terkontrol, neuropati, gangguan pembuluh darah, serta perawatan luka yang tidak optimal. Faktor utama yang berkontribusi terhadap terbentuknya ulkus



diabetikum meliputi ketidakseimbangan kadar gula darah, perawatan luka yang tidak tepat, penggunaan alas kaki yang kurang sesuai, neuropati perifer, sirkulasi darah yang buruk, serta kondisi kulit yang kering. Neuropati yang dialami oleh sekitar 60% penderita diabetes dapat menyebabkan penurunan sensitivitas pada kulit, sehingga luka kecil sering kali tidak disadari (Gaol et al., 2023). Kondisi ini diperburuk oleh gangguan sirkulasi darah, yang menghambat suplai darah yang diperlukan dalam proses penyembuhan luka. Akibatnya, luka pada penderita diabetes cenderung sulit sembuh, tetap terbuka, dan dalam beberapa kasus dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama, bahkan berbulan-bulan (Alhuda et al., 2024).

### **2.9.1 Patofisiologi Luka Diabetik**

Perkembangan ulkus diabetikum umumnya terjadi dalam tiga tahap. Tahap pertama dimulai dengan terbentuknya kalus, yang disebabkan oleh neuropati. Neuropati motorik dapat menyebabkan perubahan bentuk kaki (deformitas), sedangkan neuropati sensorik mengakibatkan hilangnya sensasi, sehingga penderita tidak menyadari adanya trauma berulang pada kaki. Selain itu, neuropati otonom dapat menyebabkan kulit menjadi kering, yang semakin memperparah kondisi. Jika kalus terus mengalami tekanan atau cedera, perdarahan subkutan dapat terjadi, yang pada akhirnya menyebabkan luka terbuka atau ulkus. Selain faktor neuropati, penderita diabetes melitus juga sering mengalami aterosklerosis pada pembuluh darah kecil di tungkai dan kaki. Kondisi ini menyebabkan gangguan aliran darah, yang menjadi faktor utama dalam infeksi kaki diabetik. Ketika suplai darah ke luka terganggu, proses penyembuhan menjadi lebih lambat. Akibatnya, luka dapat berkembang menjadi lebih parah (Cahyaningtyas & Werdiningsih, 2022).

### **2.9.2 Penatalaksanaan Luka Diabetik**

Menurut Hutagalung et al (2019). Penatalaksanaan infeksi luka diabetik mencakup tiga aspek utama, yaitu pembedahan, pemberian antibiotik, dan perawatan luka.



## 1. Pembedahan

Pembedahan dilakukan untuk membersihkan jaringan yang terinfeksi, mengurangi jaringan mati (nekrosis), serta mencegah penyebaran infeksi lebih lanjut. Jika kerusakan jaringan sudah luas dan tidak dapat dipertahankan, reseksi tulang atau amputasi mungkin diperlukan.

## 2. Pengobatan dengan Antibiotik

Antibiotik diberikan untuk mengatasi infeksi bakteri, terutama yang disebabkan oleh *Staphylococcus* dan *Streptococcus*. Penggunaan antibiotik dapat disesuaikan berdasarkan tingkat keparahan infeksi dan hasil kultur, dengan durasi pengobatan berkisar 1–2 minggu untuk infeksi ringan hingga sedang, dan hingga 3 minggu untuk infeksi berat.

### 1) Infeksi Lokal (Ringan)

- a) Tanpa tanda kegawatdaruratan: Kloksasilin, Amoksisilin-asam klavulanat, atau Sefaleksin.
- b) Infeksi dengan selulitis ringan: Trimethoprim-Sulfametoksazol (SMX-TMP) atau Klindamisin.
- c) Tatalaksana rawat jalan: Doksisiklin.

### 2) Infeksi Lebih Ekstensif (Sedang - Berat)

- a) Infeksi lebih dalam seperti selulitis luas atau abses plantaris: SMX-TMP + Metronidazol atau Klindamisin, Siprofloksasin atau Levofloksasin + Klindamisin atau Metronidazol, Moxifloksasin atau Linezolid.
- b) Jika terdapat tanda infeksi berat atau risiko *Pseudomonas aeruginosa*: Sefoxitin atau kombinasi Sefalosporin generasi 1-3 + Metronidazol, Klindamisin + Sefalosporin generasi ke-3, Karbapenem jika infeksi polimikroba berat, Jika dicurigai infeksi MRSA: Vankomisin, Linezolid, atau Daptomisin.

### 3) Osteomielitis (Infeksi Tulang)



- a) Oral: Kloksasilin, Sefalekssin, SMX-TMP, Klindamisin, atau Amoksisilin-asam klavulanat.
- b) Jika ada dugaan MRSA: Linezolid atau kombinasi SMX-TMP + Metronidazol/Klindamisin. Parenteral (Intravena): Piperasilin-Tazobaktam, Klindamisin + Sefalosporin generasi ke-3, atau Karbapenem.

### 3. Perawatan Luka

Perawatan luka bertujuan untuk mempercepat proses penyembuhan dan mencegah infeksi lebih lanjut. Prosedur debridement dilakukan untuk mengangkat jaringan mati, sedangkan pemilihan balutan luka disesuaikan dengan kondisi luka baik yang membutuhkan penyerapan kelembapan untuk luka basah maupun pelembab untuk luka kering. Balutan luka sebaiknya diganti setiap hari agar luka tetap bersih dan dapat dipantau perkembangannya.

## 2.10 Nanoemulgel

Nanoemulgel merupakan sistem penghantaran obat berbasis nanoemulsi, baik dalam bentuk water-in-oil (W/O) maupun oil-in-water (O/W), yang diformulasikan dalam bentuk gel dengan penambahan agen pengental. Sediaan ini menggabungkan sifat nanoemulsi dan gel sehingga memiliki kemampuan pelepasan obat yang lebih optimal, tidak menyebabkan rasa berminyak atau iritasi, serta meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien (Gurav et al., 2024). Adapun Keunggulan nanoemulgel antara lain stabilitas yang lebih baik melalui distribusi droplet minyak dalam matriks gel, daya adhesi tinggi pada kulit, kemampuan melarutkan obat yang tinggi sehingga meningkatkan penetrasi ke jaringan target, mendukung penghantaran obat lipofilik maupun obat dengan kelarutan rendah dalam air, serta mampu melepaskan obat secara terkontrol dan meningkatkan deposisi obat di kulit. Selain itu, nanoemulgel bersifat tidak beracun, memungkinkan pemuatan obat lebih tinggi dibandingkan formulasi lain, dan memiliki daya sebar yang lebih baik. Namun, sediaan ini juga memiliki keterbatasan, seperti stabilitas yang masih rentan terhadap pemisahan fase dan creaming, proses pembuatan yang lebih kompleks, serta biaya produksi lebih tinggi karena memerlukan



bahan tambahan seperti surfaktan, dan tetap menghadapi tantangan dalam penghantaran obat hidrofobik meskipun berbasis gel (Jivani et al., 2018).

#### **2.10.1 Metode Pembuatan**

Formulasi nanoemulgel dapat dibagi menjadi dua metode, yaitu emulsifikasi berenergi tinggi dan emulsifikasi berenergi rendah. Pemilihan metode disesuaikan dengan karakteristik bahan aktif serta tujuan formulasi. Metode emulsifikasi berenergi tinggi menggunakan alat mekanis seperti microfluidizer, high-pressure homogenizer, dan ultrasonikasi untuk menghasilkan gaya geser yang mampu memperkecil droplet hingga skala nano, bahkan mendekati 1 nm. Meskipun efektif, metode ini dapat meningkatkan suhu selama proses sehingga stabilitas termodinamika formulasi bisa terganggu, terutama bagi bahan aktif yang termolabil. Sebaliknya, emulsifikasi berenergi rendah memanfaatkan prinsip fisikokimia seperti inversi fase, emulsifikasi spontan, perubahan suhu, dan transisi fase. Metode ini tidak membutuhkan energi mekanik tinggi sehingga lebih aman bagi bahan aktif yang sensitif terhadap panas. Salah satu contohnya adalah metode emulsifikasi spontan, di mana minyak, surfaktan, dan air dicampurkan dalam rasio optimal untuk membentuk emulsi secara otomatis (Donthi et al., 2023).

#### **2.10.2 Evaluasi Karakteristik**

Evaluasi nanoemulgel dilakukan untuk memastikan kualitas dan stabilitasnya melalui berbagai pengujian. Pengujian organoleptik mencakup pemeriksaan warna, aroma, dan bentuk sediaan. Karakterisasi nanoemulgel meliputi pengukuran ukuran partikel menggunakan Particle Size Analyzer (PSA). Uji homogenitas dilakukan dengan mengoleskan sampel pada kaca objek guna memastikan tidak ada partikel kasar. Pengukuran pH menggunakan pH meter untuk memastikan kesesuaian dengan pH kulit (4,5-6,5). Viskositas diuji menggunakan *viskometer Brookfield* untuk menilai kekentalan sediaan, sedangkan uji daya sebar dilakukan dengan



mengukur luas penyebaran sampel di bawah beban bertahap, dengan standar optimal 5-7 cm. (Andini et al., 2023).

## **2.11 Hewan Uji**

### **2.11.1 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

Hewan percobaan adalah hewan yang digunakan dalam penelitian biologi dan biomedis, yang pemilihannya didasarkan pada kesesuaian dengan tujuan penelitian. Penggunaan hewan percobaan memerlukan pemahaman mendalam mengenai aspek biologisnya, terutama dalam konteks penggunaannya di laboratorium. Hewan laboratorium atau hewan percobaan juga dapat didefinisikan sebagai hewan yang dipelihara atau dibudidayakan khusus untuk mendukung penelitian di bidang biologi. Dalam penelitian farmakologi, berbagai jenis hewan dapat digunakan tergantung pada tujuan penelitian, mekanisme kerja obat yang dikaji, serta kebutuhan spesifik lainnya. Salah satu hewan percobaan yang paling umum digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus Putih sering dipilih karena mudah dipelihara, memiliki siklus hidup yang relatif singkat, serta biaya perawatan yang rendah. Selain itu, tikus memiliki kesamaan genetik yang signifikan dengan manusia dalam banyak aspek, sehingga sering digunakan sebagai model penelitian untuk berbagai penyakit manusia (Istiqomah et al., 2024).

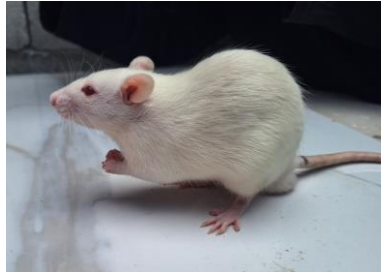
### **2.11.2 Klasifikasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)**

Menurut Rejeki et al (2018). Klasifikasi dari Tikus Putih adalah sebagai berikut:

|         |            |
|---------|------------|
| Kingdom | : animalia |
| Filum   | : chordate |
| Kelas   | : Mamalia  |
| Ordo    | : Rodentia |
| Famili  | : Murinae  |
| Genus   | : Rattus   |



Spesies : *Rattus norvegicus*



**Gambar 2. 3** Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

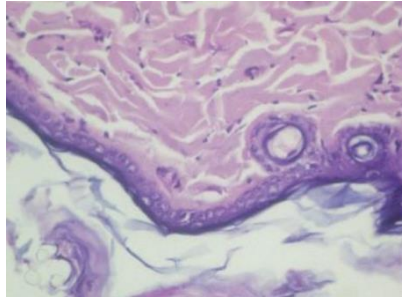
(Sumber: Data Primer Penelitian)

## 2.12 Histopatologi Kulit

Histopatologi kulit merupakan cabang ilmu yang mempelajari perubahan mikroskopis pada jaringan kulit akibat adanya cedera maupun proses penyakit. Pemeriksaan histopatologi berperan penting dalam menganalisis kondisi jaringan, termasuk untuk menilai proses perbaikan luka setelah diberikan terapi. Prosedur ini dilakukan melalui biopsi kulit, kemudian jaringan diproses dan diberi pewarnaan khusus agar dapat diamati secara mikroskopis, sehingga perubahan struktural dan seluler yang terjadi pada kulit dapat teridentifikasi (Pujiastuti et al., 2025). Agar proses perbaikan jaringan dapat tergambar jelas, evaluasi histopatologi dilakukan dengan beberapa parameter utama, yaitu epitelisasi, produksi kolagen, infiltrasi seluler, serta neovaskularisasi (pembentukan pembuluh darah baru). Dimana epitelisasi menunjukkan proses penutupan luka oleh lapisan epitel baru, kolagen mencerminkan pembentukan jaringan ikat yang memberi kekuatan pada luka, infiltrasi seluler menandakan aktivitas sel inflamasi, sedangkan neovaskularisasi berhubungan dengan pembentukan pembuluh darah baru untuk mendukung perbaikan jaringan (Karayannopolou et al., 2011). Untuk mengidentifikasi secara jelas, diperlukan metode pewarnaan jaringan yang mampu membedakan tiap komponen dengan kontras. Dan salah satu metode pewarnaan yang dapat digunakan dalam pemeriksaan histopatologi kulit adalah *Mallory Azan*. Teknik pewarnaan ini memungkinkan identifikasi komponen jaringan dengan kontras warna yang jelas, di mana kolagen pada



dermis tampak biru, sitoplasma sel berwarna merah, dan eritrosit tampak oranye. Melalui pewarnaan Mallory Azan, dapat diamati parameter-parameter penting penyembuhan luka, seperti deposisi kolagen dan pembentukan pembuluh darah baru, sehingga metode ini sesuai digunakan untuk mengevaluasi efektivitas terapi pada jaringan kulit yang mengalami luka (Saputro et al., 2022).



**Gambar 2. 4** Gambaran Histopatologi Kulit Pada Tikus Normal

Sumber : (Elim et al., 2021)



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium yang menggunakan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Dalam penelitian ini, daun eboni diolah menjadi simplisia dan diekstraksi, kemudian diformulasikan dalam bentuk sediaan nanoemulgel. Selanjutnya, sediaan tersebut diuji aktivitasnya terhadap diabetes melitus tipe 2 pada hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), dengan parameter yang diamati berupa gambaran histopatologi kulit.

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2024 - Mei 2025. Pembuatan ekstrak daun eboni dilakukan di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, perlakuan dan penginduksian Streptozotocin di Laboratorium Farmakologi-Biofarmasetika, formulasi sediaan nanoemulgel dilakukan di Laboratorium Farmasetika, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, serta pengujian Histopatologi kulit tikus dilakukan di Laboratorium Biosistem Hewan, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Padjadjaran.

#### **3.3 Etik Penelitian**

Prosedur penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik (*Ethical Approval*) dari Komite Etik Penelitian Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako dengan nomor 8333/UN28.1.30/KL/2023.

#### **3.4 Alat dan Bahan**

##### **3.4.1 Alat**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi Gelas Ukur (Iwaki Pyrex®), Gelas Kimia (Iwaki Pyrex®), Labu Ukur (Iwaki Pyrex®), Batang Pengaduk (Iwaki Pyrex®), Hot Plate (Denviller®), Neraca Analitik (Adam®), Blender (Philips®), Pipet Tetes (Pyrex®), Gunting Bedah (Onemed®), Homogenizer, Disposable Syringe



(Onemed®), Cawan Porselin (Pyrex®), Pisau Bedah (Onemed®), Punch Biopsy (Ribbel®), Mikrotom (Delta®), Kaca Objek (Onemed®), dan Mikroskop (Olympus®)

### **3.5.3 Bahan**

Adapun bahan-bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu daun Ebony (*Diospyros celebica* Bakh), Etanol 70%, Aquadest, Ketamin, Kapas (selection®), Tissue (nice®), Streptozotocin (merc®), Buffer Sitrat 0,1 M, Virgin Coconut Oil (VCO), Tween 80, PEG 400, Triethanolamine (TEA), Karbopol 940, Gliserin, Kasa (Onemed®), Plester (Hansaplast®), NaCl, Bioplacenton, NBF 10%, Alkohol, Absolut alkohol, Parafin, Mallory-Azan.

### **3.5.4 Hewan Uji**

Dalam penentuan jumlah sampel hewan uji dilakukan berdasarkan Peraturan BPOM Nomor 18 Tahun 2021, dimana hewan uji dikelompokkan menjadi beberapa kelompok dengan jumlah per kelompoknya 5-8 ekor. Sehingga peneliti memilih menggunakan 5 ekor tikus putih dengan jumlah kelompoknya 5.

## **3.5 Rancangan Penelitian**

### **3.5.1 Pengambilan Sampel**

Daun eboni diambil berada di Desa Binangga, Kecamatan Parigi Tengah, Kabupaten Parigi Moutong, Provinsi Sulawesi Tengah.

### **3.5.2 Pengolahan Simplisia**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun eboni yang masih segar dan berwarna hijau. Daun tersebut terlebih dahulu dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan partikel yang tidak diinginkan, seperti tanah dan debu. Selanjutnya, dilakukan proses sortasi basah, kemudian daun dikeringkan dengan cara diangin-anginkan pada tempat yang terhindar dari paparan sinar matahari langsung. Setelah kering, selanjutnyanya di sortasi kering, lalu dihaluskan menggunakan blender hingga menjadi serbuk. Serbuk yang dihasilkan kemudian diayak



dengan ayakan mesh 40 guna memperoleh ukuran partikel yang lebih halus.

### 3.5.3 Pembuatan Ekstrak

Ekstrak daun eboni diperoleh melalui proses ekstraksi perkolasi. Sebanyak 800 gram serbuk simplisia daun eboni yang telah dihaluskan ditempatkan dalam wadah dan dialiri pelarut etanol 70% selama 24 jam. Setelah itu, perkolat yang diperoleh diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak kental. Ekstrak kental tersebut kemudian ditimbang dan dihitung rendemennya.

$$\%Rendemen = \frac{\text{Berat ekstrak kental (g)}}{\text{Berat sampel (g)}} \times 100\%$$

### 3.5.4 Pembuatan Nanoemulgel Ekstrak Daun Eboni

Proses pembuatan nanoemulgel Menurut DwiYansyah et al (2024). terdiri atas tiga tahapan utama yaitu pembuatan nanoemulsi, pembuatan basis gel, serta penggabungan nanoemulsi ke dalam basis gel, dan langkah-langkahnya sebagai berikut:

- a. Tahap pertama adalah pembuatan nanoemulsi. Pada tahap ini, bahan fase minyak yang terdiri atas Virgin Coconut Oil (VCO), PEG 400, Tween 80, dan ekstrak daun eboni dimasukkan ke dalam gelas beaker, kemudian dihomogenisasi menggunakan homogenizer selama 2 jam. Setelah itu, ditambahkan aquades hingga volume mencapai 100 mL, lalu proses homogenisasi dilanjutkan selama 1 jam hingga terbentuk nanoemulsi yang stabil.
- b. Tahap kedua adalah pembuatan basis gel. Karbopol 940 ditimbang sesuai formula, kemudian dikembangkan dalam air panas bersuhu 80–100 °C sambil dihomogenisasi hingga terbentuk mucilago. Campuran ini kemudian didiamkan selama 24 jam agar karbopol mengembang sempurna. Setelah itu, ditambahkan triethanolamine (TEA) dan gliserin secara bertahap, kemudian dihomogenisasi



menggunakan homogenizer pada kecepatan 3.000 rpm selama 1 jam hingga terbentuk basis gel yang jernih, kental, dan homogen.

- c. Tahap terakhir adalah penggabungan nanoemulsi ke dalam basis gel. Nanoemulsi dimasukkan secara perlahan ke dalam basis gel sambil dihomogenisasi menggunakan homogenizer pada kecepatan 3.000 rpm selama 5 menit. Setelah seluruh nanoemulsi tercampur, kecepatan diatur menjadi 5.000 rpm dan proses homogenisasi dilanjutkan selama 1 jam. Proses ini diakhiri dengan sonikasi pada suhu 40 °C selama 1 jam.

**Tabel 3. 1** Formula Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun eboni

| Bahan                     | Fungsi       | Konsentrasi (%) |
|---------------------------|--------------|-----------------|
| Ekstrak etabol daun eboni | Zat aktif    | 0,8             |
| VCO                       | Fase minyak  | 5               |
| Tween 80                  | Surfaktan    | 50              |
| PEG 400                   | Co-surfaktan | 25              |
| Aquades                   | Pelarut      | Ad 100          |

**Tabel 3. 2** Formula Basis Gel Ekstrak Etanol Daun Eboni

| Bahan           | Fungsi           | Konsentrasi (%) |
|-----------------|------------------|-----------------|
| Karbopol 940    | Gelling Agent    | 1,5             |
| Triethanolamine | Alkalizing Agent | 2               |
| Gliserin        | Humektan         | 15              |
| Aquadest        | Pelarut          | Ad 100          |

**Tabel 3. 3** Formula Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni

| Bahan      | Konsentrasi (%) |
|------------|-----------------|
| Nanoemulsi | 50              |
| Basis Gel  | 50              |



### 3.5.5 Karakterisasi Nanoemulgel

Menurut Andriani et al (2023). Evaluasi karakteristik Nanoemulgel dilakukan dengan beberapa uji, yakni sebagai berikut:

a. Uji Organoleptis

Evaluasi karakteristik fisik nanoemulgel meliputi bentuk, warna, bau, dan rasa, yang diamati secara visual. Pengujian dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali untuk memastikan konsistensi hasil.

b. Uji Pengukuran pH

Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter dengan tiga kali replikasi. Sampel nanoemulgel ditempatkan dalam wadah, lalu elektrode pH meter dicelupkan hingga menunjukkan nilai stabil, kemudian hasilnya dicatat.

c. Uji Homogenitas

Sebanyak 0,5 gram nanoemulgel dioleskan pada plat kaca, lalu diamati apakah terdapat butiran kasar. Sediaan dikatakan homogen jika tidak ditemukan partikel kasar yang terlihat.

d. Uji Viskositas

Dilakukan menggunakan viskometer brookfield dengan menggunakan spindle nomor 64 dengan. Hasil viskositas dicatat setelah jarum viskometer menunjukkan nilai yang stabil selama lima kali putaran.

e. Uji Daya Sebar

Sebanyak 0,5 gram nanoemulgel diletakkan di atas kaca, kemudian diberikan beban 50 gram. Beban secara bertahap ditingkatkan hingga 150 gram, lalu diameter penyebaran sediaan diukur untuk menilai daya sebar.

f. Uji Daya Lekat

Sebanyak 1 gram nanoemulgel dioleskan pada plat kaca, kemudian dua plat ditempelkan dan diberi beban 80 gram. Waktu yang diperlukan hingga kedua plat terpisah diamati untuk menilai daya lekat sediaan.

g. Uji Daya Tercuci



Uji daya tercuci dilakukan dengan mengoleskan sediaan gel sebanyak 1 gram pada punggung tangan, kemudian dialiri air secara perlahan menggunakan buret. Setelah itu, dilakukan pengamatan secara visual untuk melihat apakah masih terdapat sisa gel pada permukaan kulit (Rusli et al., 2021)

h. Uji Ukuran Partikel

Pengujian ukuran partikel dan indeks polidispersitas dilakukan menggunakan alat Particle Size Analyzer (PSA). Sediaan diencerkan dengan aquadest, kemudian 1 mL sampel dianalisis pada suhu ruang, dan hasilnya ditampilkan pada monitor komputer dalam bentuk kurva (Baskoro Sanaji et al., 2019).

### **3.5.5 Pembuatan Larutan Streptozotocin**

Sebanyak 0,28 gram streptozotocin ditimbang, kemudian dilarutkan dalam buffer sitrat 0,1 M dengan pH 4,5 hingga mencapai volume tertentu. Larutan yang telah homogen selanjutnya diinduksikan pada tikus secara intraperitoneal (IP). Dan dosis streptozotocin yang digunakan adalah 35 mg/KgBB (Bisala et al., 2019).

### **3.5.6 Proses Pengujian**

#### **1. Pemilihan Hewan Uji**

Sebanyak 15 ekor tikus putih telah dipersiapkan sebagai subjek uji dalam penelitian ini.

##### **1) Kriteria Inklusi**

- a) Tikus Putih Jantan
- b) Berat 150-200 gram
- c) Usia 2-4 bulan
- d) Tikus dalam keadaan sehat

##### **2) Kriteria Eksklusi**

- a) Tikus dengan keadaan patologi yang berat

#### **2. Perlakuan Hewan Uji**



Pada penelitian ini terbagi dalam 5 kelompok. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus. Adapun 5 kelompok perlakuan yang dimaksud yaitu:

- Kelompok 1 : Kelompok kontrol negatif, diberi  
(K1) Streptozotocin + Basis Nanoemulgel
- Kelompok 2 : Kelompok kontrol positif, diberi  
(K2) Streptozotocin + Bioplacenton
- Kelompok 3 : Kelompok uji I, diberikan Streptozotocin +  
(K3) Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni  
pemberian 1 kali sehari
- Kelompok 4 : Kelompok uji II, diberikan Streptozotocin  
(K4) + Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni  
pemberian 2 kali sehari
- Kelompok 5 : Kelompok uji III, diberikan Streptozotocin  
(K5) + Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni  
pemberian 3 kali sehari

### **3. Aklimatisasi Hewan Uji**

Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan di ruangan yang memenuhi persyaratan, yaitu dengan suhu 22°C ( $\pm 30^\circ\text{C}$ ), kelembapan relatif 30-70%, serta pencahayaan selama 12 jam terang dan 12 jam gelap. Selama periode aklimatisasi, hewan uji diberikan air minum sesuai dengan standar laboratorium (BPOM, 2021).

### **4. Pemberian Induksi Streptozotocin**

Pada hari ke-8, hewan uji ditimbang dan diberi tanda identifikasi, kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal menggunakan *EasyTouch GCU Meter Device*. Proses pengujian diawali dengan membersihkan ekor tikus secara aseptis menggunakan kapas yang dibasahi alkohol 70%. Ujung ekor tikus kemudian dipotong untuk memperoleh sampel darah, yang selanjutnya digunakan untuk pengukuran kadar glukosa darah.



Kemudian hewan uji diberikan streptozotocin pada dosis 35 mg/kg berat badan. Pada hari ke-11, kadar glukosa darah diukur kembali untuk mengevaluasi peningkatan kadar glukosa darah setelah induksi streptozotocin. Kemudian dilakukan pembuatan luka eksisi pada hewan uji.

#### **5. Pembuatan Luka Eksisi**

Pertama bagian punggung tikus dicukur hingga bersih agar mempermudah proses pembuatan luka. Kemudian dibersihkan dengan kapas yang telah dibasahi etanol 70%. Dan sebelum luka dibuat, tikus diberikan anestesi dengan ketamin sebanyak 0,2–0,3 mL melalui injeksi intramuskular. Setelah anestesi bekerja, luka berdiameter 6 mm dibuat menggunakan alat punch biopsy (Elfasyari et al., 2018).

#### **6. Pengaplikasian Sediaan Nanoemulgel**

Sebelum pemberian terapi, area luka dibersihkan menggunakan larutan NaCl fisiologis, kemudian sediaan diaplikasikan secara topikal menggunakan *cotton bud* lalu sediaan dioleskan hingga seluruh permukaan luka tertutup secara merata. Setelah itu, luka ditutup dengan kain kasa, yang kemudian direkatkan menggunakan plaster untuk memastikan kasa tetap berada di tempatnya. Tikus uji dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif yang diberikan basis plasebo, kelompok kontrol positif yang diberikan Bioplacenton, serta tiga kelompok perlakuan dengan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni, masing-masing dengan frekuensi pemberian 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari. Seluruh perlakuan diberikan secara konsisten sesuai dengan kelompoknya masing-masing selama 14 hari berturut-turut (Zahara et al., 2023).

#### **7. Pemeriksaan Histopatologi Kulit**

Menurut Chandra et al (2023). preparat histopatologi merupakan suatu teknik yang digunakan untuk mengamati struktur jaringan secara mikroskopis setelah dilakukan proses fiksasi dan



pewarnaan. Berikut adalah tahapan dalam pemeriksaan histopatologi kulit tikus:

1. Pengambilan Sampel:

Kulit tikus pada bagian punggung yang mengalami luka dipotong dengan ukuran yang sesuai. Kemudian sampel yang telah dipotong direndam dalam larutan formalin 10% sebagai fiksatif untuk mengawetkan jaringan.

2. Fiksasi Jaringan

Jaringan yang telah direndam dalam formalin 10% kemudian dicuci menggunakan larutan NaCl fisiologis 0,9% untuk menghilangkan sisa formalin. Setelah itu, jaringan direndam dalam larutan dapar normal formalin fisiologis selama 48 jam untuk memastikan fiksasi yang optimal.

3. Dehidrasi Jaringan

Jaringan dipotong melintang dengan ketebalan sekitar 0,5 cm. kemudian potongan jaringan dipindahkan secara bertahap ke dalam larutan etanol dengan konsentrasi meningkat secara progresif, yaitu 70%, 80%, 90%, dan 95%. Lalu jaringan direndam dalam alkohol absolut I dan II untuk menghilangkan kandungan air sepenuhnya. Bu

4. Penjernihan (Clearing)

Jaringan yang telah mengalami proses dehidrasi dipindahkan ke dalam larutan xylol I dan xylol II untuk menggantikan alkohol serta mempermudah penetrasi parafin.

5. Infiltrasi dan Pembentukan Blok Parafin

Sampel jaringan dimasukkan ke dalam parafin cair I dan II agar jaringan dapat mengeras dan mudah dipotong. Dan setelah infiltrasi parafin selesai, jaringan dicetak dalam cetakan manila karton dan didinginkan hingga parafin mengeras membentuk blok.

6. Pemotongan Jaringan



Blok parafin yang telah mengeras kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan yang sesuai untuk analisis mikroskopis.

#### 7. Pelekatan pada Kaca Objek

Kaca objek ditetesi cairan Ewit untuk membantu pelekatan jaringan. Lalu potongan jaringan diletakkan di atas kaca objek dan dipanaskan dalam inkubator bersuhu 40-45°C dengan posisi miring agar jaringan menempel dengan baik.

#### 8. Pewarnaan Mallory azan

Preparat yang telah melekat di kaca objek kemudian melalui proses pewarnaan menggunakan Mallory azan untuk memperjelas struktur sel dan jaringan.

#### 9. Pemasangan Kaca Penutup

Preparat yang telah diwarnai ditutup menggunakan kaca penutup. Bagian tepi preparat dibersihkan agar tidak mengganggu pengamatan mikroskopis.

#### 10. Analisis Mikroskopis

Preparat yang telah siap diamati menggunakan mikroskop untuk menilai perubahan histologis pada jaringan kulit tikus. Dan hasil pengamatan dianalisis untuk memahami perubahan morfologi akibat luka atau perlakuan yang diberikan.

### 3.5.7 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *uji One Way ANOVA* untuk data yang memenuhi asumsi parametrik, dengan tingkat kepercayaan 95% ( $p < 0,05$ ), dan dilanjutkan dengan uji *Duncan* jika terdapat perbedaan yang signifikan. Untuk data nonparametrik, digunakan uji *Kruskal–Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Mann–Whitney* sebagai uji banding antar kelompok.



## BAB IV

### HASIL PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

##### 4.1.1 Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)

Data hasil rendemen ekstraksi menggunakan metode perkolasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% sebesar 24,959 % dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

**Tabel 4. 1** Persen rendemen ekstrak etanol daun eboni

| Berat Simplisia | Berat Ekstrak Kental | Persen Rendemen |
|-----------------|----------------------|-----------------|
| 800 g           | 199,670 g            | 24,959%         |

##### 4.1.2 Hasil Karakterisasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni

**Tabel 4. 2** Hasil Karakterisasi Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni

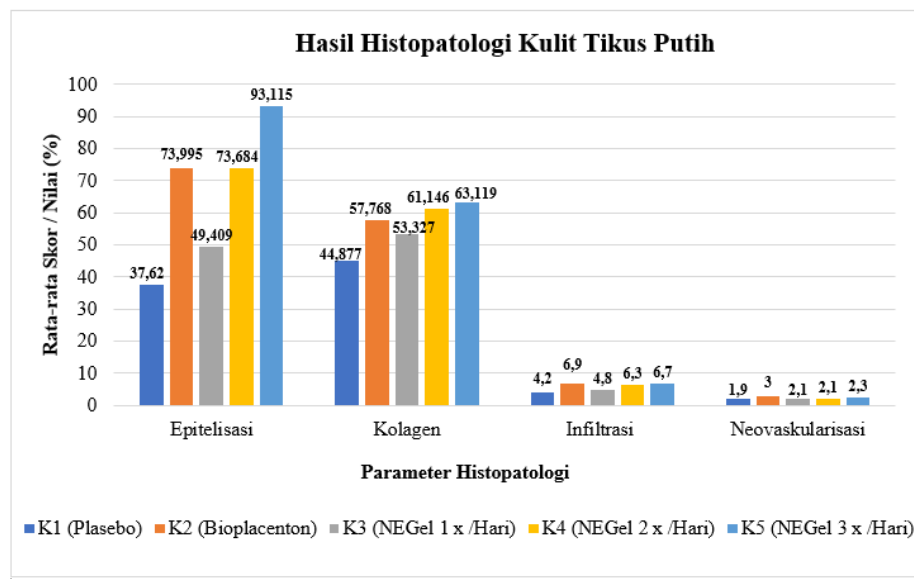
| Pengujian                               | R1           | R2           | R3           | Rata-rata±SD      | Literatur                            |
|---|--------------|--------------|--------------|-------------------|--------------------------------------|
| Organoleptik (warna, aroma, kejernihan) | Kuning gelap | Kuning gelap | Kuning gelap | -                 | (Christian et al., 2022)             |
|   | Khas         | Khas         | Khas         |                   |                                      |
|   | Keruh        | Keruh        | Keruh        |                   |                                      |
| Homogenitas                             | Homogen      | Homogen      | Homogen      | -                 | (Habiba et al., 2022)                |
| Viskositas (cPs)                        | 11900,000    | 12380,000    | 11960,000    | 12080,000±261,533 | 2000-50000 cPs (Andini et al., 2023) |
| Ph                                      | 7,300        | 7,100        | 7,000        | 7,113±0,152       | 4-8 (Hardiansyah & Mawarni, 2023)    |
| Daya Sebar (cm)                         | 5,700        | 5,900        | 5,900        | 5,833±0,115       | 5-7 cm (Andriani et al., 2023)       |



|                      |        |        |        |                      |                                   |
|----------------------|--------|--------|--------|----------------------|-----------------------------------|
| Daya Lekat (detik)   | 28,600 | 28,300 | 29,100 | 28,666<br>±<br>0,404 | >1 detik<br>(Rusli et al., 2021)  |
| Daya Tercuci (ml)    | 24,000 | 22,000 | 21,000 | 22,333<br>±<br>1,527 | 15-25 ml<br>(Rusli et al., 2021)  |
| Ukuran Partikel (nm) | 72,800 | 66,100 | 68,500 | 69,133<br>±<br>3,394 | 10-100 nm<br>(Gupta et al., 2025) |

#### 4.1.3 Hasil Pengamatan Histopatologi Kulit

Pengamatan gambaran histopatologi kulit luka diabetik pada hewan uji dilakukan setelah pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni selama 14 hari. Hasil rata-rata skor parameter epitelisasi, pembentukan kolagen, infiltrasi seluler, dan neovaskularisasi pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada grafik berikut:



**Gambar 4. 1** Grafik Rata-rata Hasil Histopatologi Kulit Luka Tikus DM Tipe 2

#### Keterangan:

- K1 : Kontrol Negatif (Basis Nanoemulgel / Plasebo)  
K2 : Kontrol Positif (Bioplacenton)



- K3 : Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni  
Pemberian 1 kali sehari
- K4 : Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni  
Pemberian 2 kali sehari
- K5 : Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni  
Pemberian 3 kali sehari

Berdasarkan hasil rata-rata, kelompok nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni pemberian 3 kali sehari menunjukkan hasil terbaik pada semua parameter histopatologi, yaitu epitelisasi, kolagen, infiltrasi seluler, dan neovaskularisasi, dibandingkan kelompok pemberian 1 kali sehari dan 2 kali sehari, serta mendekati kelompok Bioplacenton.

**Tabel 4. 3** Nilai Rata-rata Histopatologi Kulit Luka Tikus DM Tipe 2

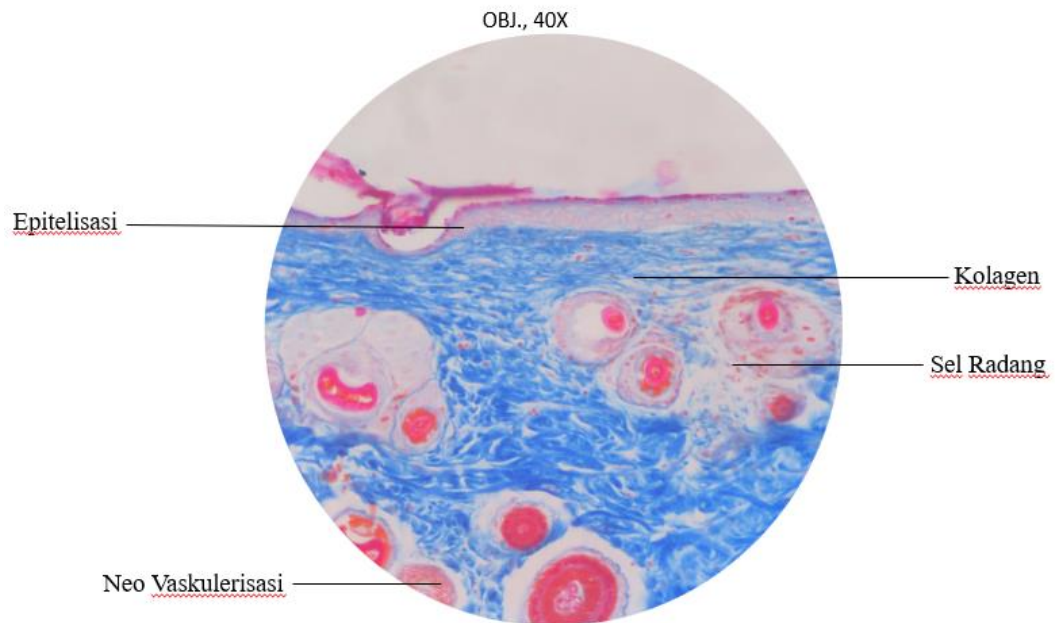
| Kelompok                          | Rerata hasil histopatologi kulit Tikus (/lapang pandang) $\pm$ SD |                                   |                            |                            |
|-----------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                   | Epitelisasi   | Kolagen                           | Infiltrasi seluler         | Neovaskularisasi           |
| K1 (Kontrol Negatif Plasebo)      | 37,620 $\pm$ 1,953 <sup>a</sup>                                   | 44,877 $\pm$ 0,919 <sup>a</sup>   | 4,2 $\pm$ 0,5 <sup>a</sup> | 1,9 $\pm$ 0,3 <sup>a</sup> |
| K2 (Kontrol Positif Bioplacenton) | 73,995 $\pm$ 11,570 <sup>b</sup>                                  | 57,768 $\pm$ 0,431 <sup>c</sup>   | 6,9 $\pm$ 0,6 <sup>b</sup> | 3,0 $\pm$ 0,2 <sup>b</sup> |
| K3 (NEGel 1 x /Hari)              | 49,409 $\pm$ 5,955 <sup>c</sup>                                   | 53,327 $\pm$ 1,330 <sup>b</sup>   | 4,8 $\pm$ 0,4 <sup>a</sup> | 2,1 $\pm$ 0,2 <sup>a</sup> |
| K4 (NEGel 2 x /Hari)              | 73,684 $\pm$ 8,145 <sup>b</sup>                                   | 61,146 $\pm$ 2,095 <sup>c,d</sup> | 6,3 $\pm$ 0,5 <sup>b</sup> | 2,1 $\pm$ 0,3 <sup>a</sup> |
| K5(NEGel 3 x /Hari)               | 93,115 $\pm$ 6,265 <sup>d</sup>                                   | 63,119 $\pm$ 2,738 <sup>d</sup>   | 6,7 $\pm$ 0,5 <sup>b</sup> | 2,3 $\pm$ 0,6 <sup>a</sup> |

**Keterangan:** a, b, c, d : notasi huruf berbeda berarti ada perbedaan yang signifikan dengan hasil statistik  $p > 0,05$ .



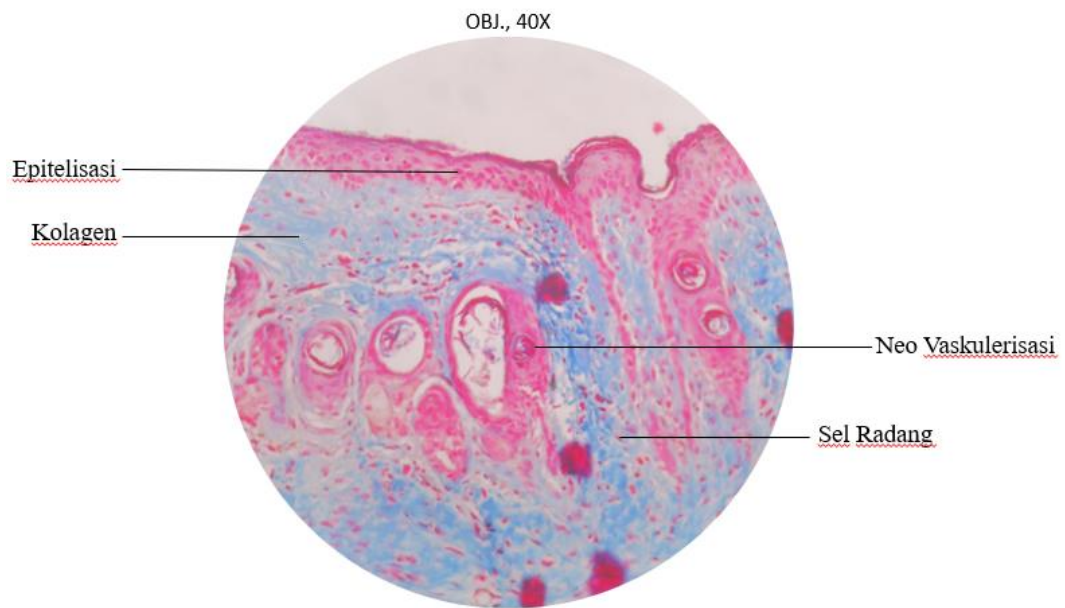
#### 4.1.4 Hasil Gambaran Uji Histopatologi Kulit

Gambaran fotomikrografi Histologi pada tiap kelompok dapat dilihat pada gambar berikut:

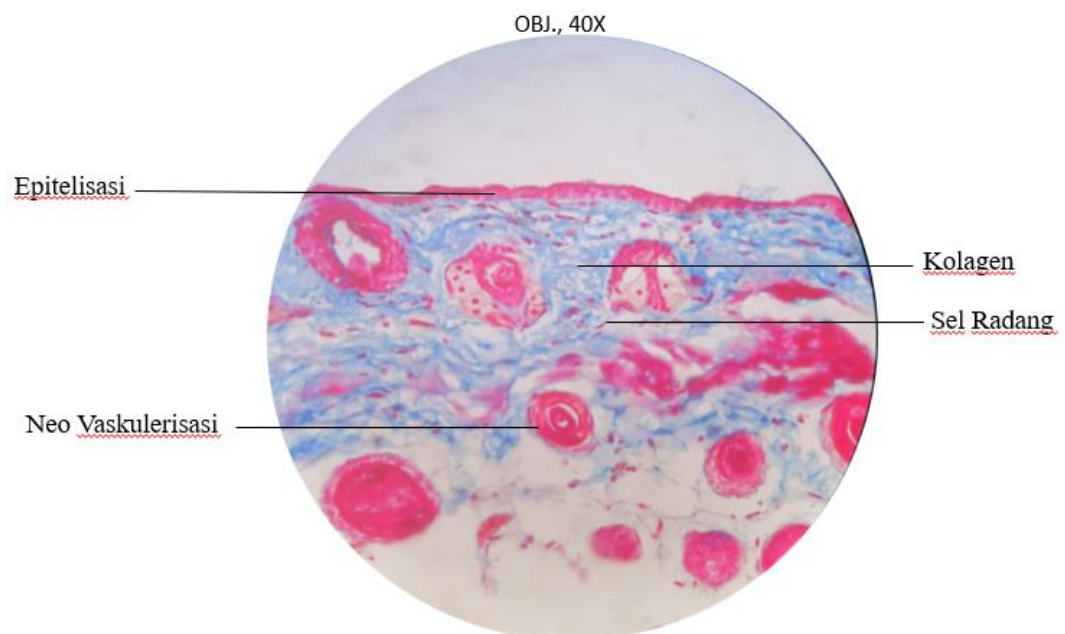


**Gambar 4. 2 K1:** Kontrol Negatif (Basis Nanoemulgel)



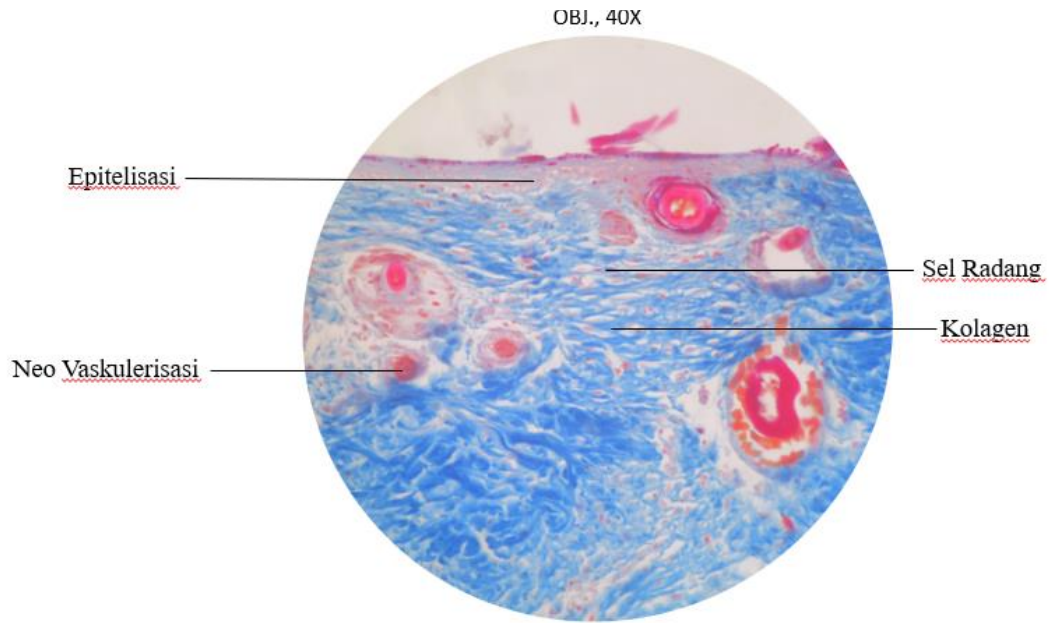


**Gambar 4. 3 K2: Kontrol Positif (Bioplacenton)**

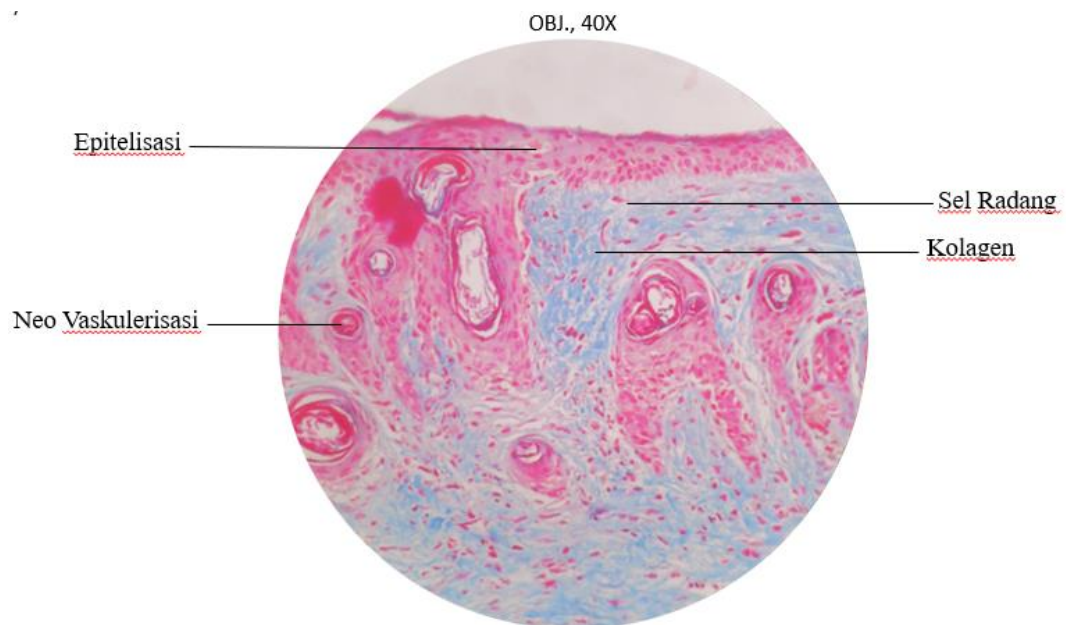


**Gambar 4. 4 K3: Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni Pemberian 1 kali sehari**





**Gambar 4. 5** K4: Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni Pemberian 2 kali sehari



**Gambar 4. 6** K5: Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni Pemberian 3 kali sehari



## 4.2 Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak etanol daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) dalam mempercepat penyembuhan luka kulit pada tikus putih jantan model diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) yang diinduksi menggunakan streptozotocin (STZ), serta mengevaluasi gambaran histopatologi jaringan kulit sebagai parameter penyembuhan. Evaluasi dilakukan untuk mengetahui sejauh mana ekstrak tersebut mampu memperbaiki struktur jaringan kulit yang mengalami kerusakan akibat kondisi hiperglikemia, serta menentukan dosis optimum ekstrak dalam mendukung proses regenerasi jaringan pada luka kulit diabetes. Pada kondisi DM Tipe 2, perubahan struktur histologis pada jaringan kulit dapat terjadi akibat kadar glukosa darah yang tinggi dan berkepanjangan. Hiperglikemia kronis yang terjadi pada DM Tipe 2 menyebabkan gangguan metabolik sistemik dan berperan dalam memperlambat proses regenerasi jaringan kulit, terutama saat terjadi luka. Mekanisme ini berkaitan dengan stres oksidatif, peradangan berkepanjangan, serta penurunan aktivitas sel-sel kunci dalam proses penyembuhan luka. Selain itu, DM Tipe 2 juga mengganggu pembentukan kolagen, memperlambat neovaskularisasi, serta menurunkan ketebalan epitel akibat hambatan dalam proses re-epitelisasi. Akibatnya, struktur histologi kulit penderita DM Tipe 2 sering menunjukkan tanda-tanda infiltrasi sel inflamasi yang tinggi, berkurangnya jaringan ikat, dan kerusakan pada lapisan epidermis dan dermis (Wisesa et al., 2022). Oleh karena itu, pemantauan kondisi histologis kulit sangat penting dalam mengevaluasi efektivitas terapi, khususnya pada luka kronik yang sering terjadi pada pasien diabetes.

Penelitian ini menggunakan sampel daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) yang diperoleh dari Desa Binangga, Kecamatan Parigi Tengah, Kabupaten Parigi Moutong, Sulawesi Tengah. Lalu daun yang digunakan merupakan daun segar berwarna hijau. Proses pembuatan simplisia dilakukan melalui tahapan pembersihan, pemotongan, serta pengeringan secara alami dengan diangin-anginkan. Pengeringan alami ini dipilih untuk menjaga stabilitas senyawa aktif yang terkandung dalam daun. Setelah kering, daun disortir



kembali dan dihaluskan hingga diperoleh simplisia berbentuk serbuk halus (Gafur & Rizki, 2021). Kemudian ekstraksi dilakukan dengan metode perkolasi, yaitu proses pelarutan senyawa aktif melalui aliran pelarut secara kontinu hingga mencapai kondisi jenuh. Pemilihan metode ini didasarkan pada efisiensinya dalam memperoleh ekstrak berkualitas, karena aliran pelarut yang stabil mampu memaksimalkan difusi senyawa dari jaringan tumbuhan. Selain itu, perkolasi juga dinilai lebih unggul dibandingkan metode lain dalam menghasilkan ekstrak dengan konsentrasi senyawa aktif yang lebih tinggi (Natsir et al., 2019). Dan dalam penelitian ini digunakan etanol 70% sebagai pelarut. Pemilihan etanol 70% didasarkan pada tingkat polaritasnya yang sesuai untuk melarutkan senyawa polar seperti flavonoid glikosida. Dibandingkan etanol 96% atau pelarut organik lain, etanol 70% lebih efektif mengekstraksi senyawa bioaktif, relatif aman, serta memiliki titik didih rendah ( $\pm 79^{\circ}\text{C}$ ) sehingga memudahkan proses pemekatan ekstrak. Selain itu, toksisitasnya yang rendah membuat etanol lebih aman digunakan dalam penelitian bahan alam (Hasanah & Novian, 2020).

Hasil rendemen ekstrak etanol daun eboni yang diperoleh adalah 24,959%. Hasil yang didapat berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Djamil et al (2024). yang dimana hasil rendemen yang didapatkan dari daun eboni sebesar 30,8%. Perbedaan hasil rendemen yang didapatkan dipengaruhi karena adanya perbedaan metode ekstraksi dan perbedaan penggunaan pelarut. Penentuan rendemen memiliki peran krusial dalam proses ekstraksi, untuk mengukur secara kuantitatif jumlah metabolit sekunder yang berhasil terbawa oleh pelarut yang digunakan (Egra et al., 2019).

Berdasarkan hasil uji sifat fisik sediaan nanoemulgel ekstrak daun eboni, diperoleh karakteristik organoleptik berupa warna kuning gelap, aroma khas yang berasal dari bahan aktif, tampilan yang agak keruh, serta bentuk sediaan yang kental. Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Indalifiany et al (2021). yang menyatakan bahwa nanoemulgel berbasis gel Karbopol 940 memiliki sifat fisik yang jernih, tidak berwarna, tidak beraroma, bersifat emolien, mudah dibersihkan, tidak meninggalkan rasa berminyak,



serta memiliki konsistensi yang baik dan stabil. Ketidaksesuaian ini diduga disebabkan oleh karakteristik alami dari ekstrak tumbuhan yang digunakan, yang mengandung senyawa aktif seperti flavonoid dan tanin yang memiliki warna khas sehingga memengaruhi kejernihan sediaan. Hal ini sejalan dengan penelitian Christian et al (2022). yang menyatakan bahwa penggunaan ekstrak tumbuhan dalam sediaan nanoemulgel dapat menyebabkan tampilan sediaan menjadi tidak jernih. Namun demikian, hal ini tidak memengaruhi efektivitas maupun kestabilan dari sediaan. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa sediaan tidak mengandung partikel kasar dan tidak mengalami pemisahan fase. Hasil ini sesuai dengan pernyataan Habiba et al. (2022). bahwa suatu sediaan dapat dikategorikan homogen apabila tidak ditemukan adanya butiran atau gumpalan saat diamati menggunakan kaca objek. Pada uji viskositas nanoemulgel ekstrak etanol eboni diperoleh hasil viskositas yang baik dimana berada dalam kisaran viskositas yang sesuai untuk sediaan topikal berbasis gel (Andini et al., 2023). Hal ini mengindikasikan bahwa viskositas sediaan telah memenuhi persyaratan yang sesuai untuk formulasi nanoemulgel. Viskositas yang tinggi ini dipengaruhi oleh sifat dasar karbopol sebagai polimer pembentuk gel, dimana peningkatan konsentrasinya akan meningkatkan kekentalan sediaan serta nilai viskositasnya (Pambudi, et al., 2023). Hasil uji pH pada sediaan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni menunjukkan nilai ini berada dalam rentang pH yang sesuai untuk sediaan topikal yang mana menurut Hardiansyah & Mawarni (2023). pH yang ideal bagi sediaan topikal berkisar antara 4 hingga 8, agar sesuai dengan pH fisiologis kulit. Hasil uji daya sebar menunjukkan bahwa nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni memiliki daya sebar yang baik saat diaplikasikan pada kulit, sesuai dengan pernyataan Andriani et al (2023). yang menyebutkan bahwa sediaan dikatakan memiliki daya sebar yang baik jika berada dalam rentang 5–7 cm dimana daya sebar yang merata ini memungkinkan seluruh area luka atau kulit yang diolesi tertutup secara optimal. Daya sebar tersebut memiliki hubungan berbanding terbalik dengan daya lekat. Sediaan dengan daya sebar tinggi cenderung memiliki daya lekat yang lebih rendah karena lapisan yang terbentuk pada permukaan kulit lebih tipis sehingga tidak mampu bertahan lama. Sebaliknya,



sediaan dengan daya sebar rendah membentuk lapisan yang lebih tebal sehingga lebih kuat menempel pada permukaan kulit dan meningkatkan daya lekatnya (Ullah et al., 2023). Berdasarkan hasil uji daya lekat, nanoemulgel menunjukkan kemampuan melekat yang baik pada kulit. Sementara itu, pada uji daya tercuci, diperoleh hasil yang menunjukkan sediaan mudah dibersihkan setelah digunakan. Kedua hasil ini sesuai dengan pernyataan Rusli et al (2021). bahwa sediaan dikatakan memiliki daya lekat yang baik jika bertahan lebih dari satu detik saat digunakan, serta memiliki daya tercuci yang baik jika berada dalam rentang 15–25 mL. Korelasi antara daya lekat dan daya tercuci juga bersifat berbanding terbalik dimana sediaan dengan daya lekat tinggi cenderung lebih sulit dicuci, sedangkan sediaan dengan daya lekat rendah akan lebih mudah tercuci. Hal ini karena semakin tinggi daya lekat, sediaan akan menempel lebih kuat pada kulit sehingga lebih sulit dilepaskan oleh air, sedangkan daya lekat yang rendah menyebabkan sediaan menempel lebih lemah sehingga mudah hilang saat dicuci (Thewanjutiwong et al., 2023). Kemudian pada hasil uji ukuran partikel nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni menunjukkan bahwa sediaan yang diperoleh telah berada dalam rentang ukuran partikel nano. Hal ini sejalan dengan pernyataan Gupta et al (2025). yang menyebutkan bahwa nanoemulgel memiliki ukuran partikel antara 10 hingga 100 nanometer. Dengan demikian, ukuran partikel sediaan ini sudah sesuai sebagai sediaan nanoemulgel.

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 2–4 bulan dengan berat 150–200 gram. Pemilihan tikus putih didasarkan pada kemudahan perolehan, perawatan sederhana, ukuran tubuh yang sesuai, serta kemiripan fisiologis dengan manusia sehingga sering dijadikan model penelitian (Tamahiwu et al., 2024). Dan tikus jantan dipilih untuk menghindari pengaruh siklus reproduksi dan perubahan hormon pada tikus betina yang dapat memengaruhi hasil penelitian (Hasiadin et al., 2022). Kemudian sebelum perlakuan, hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari agar dapat menyesuaikan diri dengan lingkungan baru. Tahap ini penting untuk menjaga kondisi fisiologis tetap stabil dan mencegah stres yang berpotensi mengganggu hasil penelitian (Sumerah et al., 2020). Setelah aklimatisasi,



kadar glukosa darah diperiksa guna memastikan kondisi normal sebelum induksi. Induksi diabetes dilakukan dengan pemberian Streptozotocin (STZ) dosis 35 mg/kgBB, kemudian tiga hari setelahnya dilakukan pemeriksaan ulang kadar glukosa darah untuk memastikan terjadinya peningkatan sebagai indikator keberhasilan induksi diabetes.

Streptozotocin (STZ) merupakan senyawa yang umum digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada hewan uji, terutama tikus (Parawansah et al., 2020). STZ bekerja secara langsung pada sel  $\beta$  pankreas melalui efek sitotoksik yang dimediasi oleh pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Senyawa ini masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas melalui transporter glukosa tipe 2 (GLUT2), kemudian memicu proses alkilasi DNA. Alkilasi, yaitu penambahan gugus metil dari STZ ke dalam rantai DNA, menyebabkan kerusakan berupa fragmentasi DNA yang berujung pada kematian sel  $\beta$  pankreas (Firmanto et al., 2023). Akibatnya kerusakan sel  $\beta$  pankreas tersebut menimbulkan kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia kronis selanjutnya memicu peningkatan stres oksidatif dan aktivasi jalur inflamasi, yang berujung pada pelepasan mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6. Mekanisme ini dapat menyebabkan respon inflamasi sistemik yang berdampak pada keterlambatan penyembuhan luka. Berdasarkan penelitian (Chen et al., 2021), tikus yang diinduksi STZ menunjukkan proses penyembuhan luka yang lebih lambat dengan peningkatan respon inflamasi pada jaringan kulit, yang mencerminkan efek tidak langsung STZ melalui induksi hiperglikemia terhadap kondisi luka.

Sebelum dilakukan induksi luka pada hewan uji, tikus yang telah menunjukkan kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL di anestesi menggunakan ketamin dengan dosis 6,5 mg/kgBB. Pemberian anestesi ini bertujuan untuk menghilangkan rasa nyeri dan meminimalkan stres selama proses pembuatan luka, sehingga prosedur dapat berjalan dengan aman dan tanpa menyebabkan ketidaknyamanan pada hewan uji. Selain itu, anestesi ketamin dengan dosis yang sama juga diberikan kembali pada hari ke-14 pasca perlakuan, yaitu saat dilakukan pengambilan jaringan melalui prosedur pembedahan, guna



memastikan tikus tetap dalam kondisi tidak sadar selama proses pengambilan sampel berlangsung. Ketamin merupakan salah satu anestesi yang umum digunakan pada manusia dan hewan karena memiliki efek anestetik, analgesik, serta sedatif yang bermanfaat selama proses pembedahan, baik sebelum, saat, maupun setelah tindakan operasi dilakukan (Gerb et al., 2019). Ketamin bekerja dengan menghambat reseptor NMDA, sehingga dapat mengurangi masuknya ion kalsium dan menekan sinyal nyeri. Selain itu, ketamin juga membantu menurunkan nyeri berlebihan akibat penggunaan opioid, menghambat zat pemicu nyeri seperti substansi P di sumsum tulang belakang, serta memengaruhi reseptor lain seperti muskarinik dan AMPA yang berperan dalam mengatur persepsi nyeri dan respons emosional terhadap nyeri (Zainal et al., 2023).

Setelah dilakukan anestesi menggunakan ketamin, perlukaan dibuat pada bagian punggung tikus menggunakan biopsy punch. Luka yang terbentuk akan memicu respon inflamasi yaitu tahap awal dalam proses penyembuhan yang melibatkan mekanisme tubuh untuk membersihkan jaringan yang rusak serta mencegah infeksi. Mekanisme ini melibatkan peran sel-sel imun, seperti neutrofil dan makrofag, yang aktif di area luka. Berdasarkan hasil Penelitian (Moheghi et al., 2023). inflamasi merupakan bagian penting dari fase awal penyembuhan, namun pada kondisi khusus seperti diabetes yang dipicu oleh Streptozotocin, inflamasi dapat menjadi tidak terkontrol dan memperlambat pemulihan jaringan luka.

Penelitian ini melibatkan lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif yang diberikan basis emulgel sebagai pembanding, kelompok kontrol positif yang diberikan Bioplacenton, serta tiga kelompok uji yang masing-masing diberi sediaan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni dengan frekuensi pemberian sebanyak 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari. Tujuan dari pemberian variasi waktu pemberian tersebut adalah untuk mengevaluasi dosis yang paling efektif dalam mempercepat proses penyembuhan luka pada model diabetes. Setelah dilakukan pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni secara topikal selama 14 hari, tikus



putih kemudian di anestesi menggunakan ketamin untuk memastikan hewan dalam keadaan tidak sadar dan tidak merasakan nyeri selama pembedahan berlangsung. Selanjutnya, dilakukan pembedahan pada area kulit yang mengalami luka diabetes, tepatnya pada bagian kulit yang telah diberikan terapi sebelumnya. Untuk melihat gambaran histopatologi kulit dimana pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk menilai kondisi jaringan kulit setelah diberi perlakuan, sehingga dapat diketahui sejauh mana proses penyembuhan atau regenerasi jaringan berlangsung. Pemeriksaan ini juga bertujuan untuk melihat adanya perbaikan atau kerusakan struktur jaringan kulit akibat luka diabetes. Sebelum dianalisis lebih lanjut, jaringan kulit terlebih dahulu difiksasi dengan larutan Neutral Buffered Formalin (NBF) 10%. Proses fiksasi dilakukan untuk mempertahankan kestabilan struktur sel dan jaringan, serta mencegah terjadinya kerusakan seperti autolisis, sehingga jaringan dapat disimpan untuk dalam jangka waktu yang lebih lama. Kemudian proses dehidrasi dan pembersihan secara bertahap. Proses ini dilakukan menggunakan serangkaian larutan, dimulai dari formalin 10% sebanyak tiga kali, dilanjutkan dengan alkohol 70%, alkohol 96%, alkohol absolut sebanyak tiga kali, xylol sebanyak tiga kali, dan diakhiri dengan parafin cair sebanyak dua kali. Seluruh proses ini berlangsung selama kurang lebih 23 jam. Setelah proses pembersihan, jaringan kemudian diblokir menggunakan parafin cair. Blok parafin yang telah mengeras selama pendinginan sekitar 30 menit selanjutnya dipotong menggunakan mikrotom untuk memperoleh irisan jaringan tipis. Irisan tersebut kemudian diproses lebih lanjut dengan metode pewarnaan *Mallory-Azan* guna memvisualisasikan struktur jaringan secara histologis. Sebelum dilakukan pewarnaan, preparat terlebih dahulu melalui tahap deparafinisasi dan hidrasi bertahap menggunakan xylol dan alkohol dengan konsentrasi menurun, lalu dibilas dengan air. Setelah itu, jaringan direndam dalam larutan pewarna *Mallory-Azan* sesuai prosedur untuk membedakan komponen jaringan, seperti kolagen dan sitoplasma, dengan warna yang kontras. Setelah proses pewarnaan selesai, preparat kembali didehidrasi, dibersihkan dengan xylol, dan dilakukan proses mounting agar siap diamati di bawah mikroskop.



Berdasarkan pada analisis histopatologi jaringan kulit dilakukan pengamatan terhadap empat parameter utama yang mencerminkan proses penyembuhan luka, yaitu epitelisasi, pembentukan kolagen, infiltrasi sel radang, dan neovaskularisasi. Epitelisasi merupakan proses penutupan luka oleh sel epitel yang bermigrasi untuk menutupi permukaan luka. Proses ini menjadi indikator bahwa luka mulai menutup secara bertahap dan risiko infeksi menurun (Jamaluddin et al., 2025). Pengolahan data parameter Epitelisasi dilakukan menggunakan SPSS dengan metode Kruskal-Wallis, karena data ini tidak memenuhi asumsi parametrik yang dibutuhkan untuk ANOVA, sehingga metode nonparametrik lebih tepat digunakan. Hasil uji statistik Kruskal-Wallis terhadap parameter epitelisasi menunjukkan nilai signifikansi sebesar  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ), yang mengindikasikan adanya perbedaan signifikan antar kelompok tikus dengan berbagai perlakuan, yaitu K1 (Plasebo), K2 (Bioplacenton), K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari), K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari), dan K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari). Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara spesifik, dilakukan uji lanjut menggunakan Mann-Whitney. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok K1 (Plasebo) berbeda signifikan dengan seluruh kelompok lainnya (K2, K3, K4, dan K5) dengan nilai  $p < 0,001$ , yang menandakan bahwa semua perlakuan, baik kontrol positif maupun pemberian nanoemulgel daun eboni, meningkatkan epitelisasi dibanding plasebo. Kelompok K2 (Bioplacenton) tidak berbeda signifikan dengan K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) ( $p = 0,950$ ), namun berbeda signifikan dengan K3 ( $p < 0,001$ ) dan K5 ( $p = 0,004$ ). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas Bioplacenton sebanding dengan nanoemulgel pemberian 2 kali sehari, lebih tinggi dibanding pemberian 1 kali sehari, dan sedikit lebih rendah dibanding pemberian 3 kali sehari. Kelompok K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) berbeda signifikan dengan K2, K4, dan K5 (seluruhnya  $p < 0,001$ ), menandakan bahwa pemberian 1 kali sehari belum memberikan efek optimal terhadap epitelisasi. Sementara itu, kelompok K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) berbeda signifikan dengan K3 ( $p < 0,001$ ) dan K5 ( $p = 0,002$ ), tetapi tidak dengan K2, menunjukkan bahwa pemberian 2 kali sehari mulai menunjukkan efektivitas



yang setara dengan Bioplacenton. Kelompok K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari) memiliki nilai rata-rata epitelisasi tertinggi (mean rank = 62,67) dan berbeda signifikan terhadap seluruh kelompok kecuali K2, yang menunjukkan bahwa pemberian 3 kali sehari memberikan efek paling optimal dalam mempercepat epitelisasi, bahkan mendekati atau melebihi kontrol positif. Dengan demikian, peningkatan frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni sejalan dengan peningkatan proses epitelisasi. Efektivitas tertinggi pada kelompok K5 diduga terkait dengan tingginya kandungan senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin, yang merangsang regenerasi sel epitel, mempercepat pembentukan jaringan baru, dan mengurangi peradangan. Temuan ini sejalan dengan penelitian (Awaluddin et al., 2024). yang menyatakan bahwa semakin tinggi jumlah zat aktif, semakin besar kemampuan penyembuhan luka. Selain itu (Ihwan et al., 2023). melaporkan bahwa daun eboni mengandung flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid yang bersifat antimikroba dan antiinflamasi, sehingga efektif dalam mendukung penyembuhan luka, khususnya luka diabetes.

Kolagen berperan penting dalam pembentukan jaringan baru dan perbaikan jaringan kulit yang mengalami kerusakan. Sebagai komponen utama jaringan ikat, jumlah kolagen akan meningkat selama proses penyembuhan luka (Gunawan et al., 2019). Berdasarkan hasil pengukuran parameter kolagen menggunakan SPSS dengan metode ANOVA, diperoleh nilai signifikansi  $p < 0,001$  ( $\alpha = 0,05$ ), yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Sebelumnya, dilakukan uji normalitas (Shapiro-Wilk dan Kolmogorov-Smirnov) dan homogenitas (Levene's test), yang menunjukkan semua kelompok memiliki distribusi data normal dan bersifat homogen ( $p > 0,05$ ), sehingga data memenuhi syarat uji parametrik. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan perbedaan antar kelompok terhadap peningkatan kolagen. Kelompok K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari) memiliki nilai rata-rata tertinggi sebesar 63,12, yang berbeda signifikan dengan K1 (Plasebo) dan K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari). Kelompok K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) memiliki rata-rata 61,15 dan berada dalam subset yang sama dengan K5, sehingga keduanya tidak berbeda signifikan satu sama



lain, tetapi berbeda dengan kelompok dengan pemberian lebih rendah. Kelompok K1 (Plasebo) menunjukkan nilai rata-rata kolagen terendah sebesar 44,88, berbeda signifikan dengan kelompok dengan pemberian lebih tinggi (K4 dan K5). Sementara itu, kelompok K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) dan K2 (Bioplacenton) memiliki nilai rata-rata masing-masing 53,33 dan 57,77, berada di tengah, menunjukkan efektivitasnya masih di bawah kelompok dengan pemberian lebih tinggi. Hasil ini menegaskan bahwa peningkatan frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni berbanding lurus dengan peningkatan pembentukan kolagen pada luka. Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari memberikan rata-rata kolagen tertinggi, bahkan melebihi kontrol positif (Bioplacenton), yang menunjukkan pengaruh signifikan dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes melalui sintesis kolagen. Temuan ini sejalan dengan (Rismawati et al., 2025). yang menyatakan bahwa semakin tinggi jumlah zat aktif, semakin besar peningkatan kepadatan kolagen dan percepatan proses penyembuhan. Selain kandungan senyawa aktif dalam daun eboni yang merangsang aktivitas fibroblas untuk membentuk kolagen, bentuk sediaan juga memengaruhi efektivitas penyembuhan. Bioplacenton sebagai kontrol positif merupakan sediaan gel konvensional, sedangkan nanoemulgel memiliki ukuran partikel yang lebih kecil, sehingga penetrasi zat aktif ke jaringan luka lebih cepat. Hal ini sesuai dengan (Hidayah et al., 2022). yang menyatakan bahwa bentuk nanoemulgel lebih efisien dalam menghantarkan zat aktif ke jaringan target.

Infiltrasi sel radang menunjukkan adanya migrasi sel-sel imun ke area luka sebagai respon terhadap kerusakan jaringan. Sel-sel ini berperan membersihkan jaringan dari kotoran, patogen, dan sel yang rusak untuk mendukung fase penyembuhan selanjutnya. Peningkatan jumlah sel radang menunjukkan fase inflamasi yang sedang aktif. Namun, jika infiltrasi berlangsung secara berlebihan dan berkepanjangan, hal tersebut dapat menghambat proses penyembuhan akibat peradangan yang terus terjadi (Destiawan et al., 2022). Pengolahan data parameter Infiltrasi seluler dilakukan menggunakan SPSS dengan metode Kruskal-Wallis, karena data ini tidak memenuhi asumsi parametrik yang dibutuhkan untuk ANOVA, sehingga



metode nonparametrik lebih tepat digunakan. Berdasarkan hasil pengukuran parameter infiltrasi sel radang menggunakan uji Kruskal-Wallis, diperoleh nilai signifikansi  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ), yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Oleh karena itu, dilakukan uji lanjut Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan spesifik antar kelompok. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok K1 (Plasebo) berbeda signifikan dengan K2 (Bioplacenton), K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari), dan K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari) ( $p < 0,001$ ), namun tidak berbeda signifikan dengan K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) ( $p = 0,100$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian nanoemulgel 1 kali sehari belum memberikan efek yang bermakna dalam mengurangi infiltrasi sel radang dibandingkan plasebo. Sementara itu, kelompok K2 (Bioplacenton) berbeda signifikan dengan K3 ( $p < 0,001$ ), tetapi tidak berbeda signifikan dengan K4 dan K5 ( $p = 0,147$  dan  $p = 0,605$ ). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas Bioplacenton sebanding dengan nanoemulgel pemberian 2 kali dan 3 kali sehari, namun lebih baik dibandingkan nanoemulgel 1 kali sehari. Kelompok K3 berbeda signifikan dengan K4 dan K5 ( $p = 0,002$  dan  $p < 0,001$ ), yang menandakan bahwa peningkatan frekuensi pemberian nanoemulgel memberikan pengaruh nyata terhadap penurunan infiltrasi sel radang. Sementara itu, K4 dan K5 tidak berbeda signifikan ( $p = 0,263$ ), yang menunjukkan bahwa keduanya memiliki efektivitas yang relatif setara. Berdasarkan nilai mean rank pada uji Kruskal-Wallis, kelompok K5 (Nanoemulgel 3 kali sehari) memiliki nilai mean rank tertinggi (51,53), diikuti K2 (Bioplacenton) sebesar 53,67, K4 (44,90), K3 (23,77), dan terendah K1 (Plasebo) sebesar 16,13. Nilai mean rank yang lebih tinggi menunjukkan jumlah infiltrasi sel radang yang lebih sedikit. Dengan demikian, kelompok K5 memiliki infiltrasi sel radang paling rendah, disusul K4, dan keduanya sebanding dengan kontrol positif (K2). Sebaliknya, pemberian 1 kali sehari (K3) belum memberikan penurunan infiltrasi sel radang yang signifikan. Hasil ini juga berkaitan dengan mekanisme sistem proinflamasi. Pada luka, terutama pada kondisi diabetes, terjadi aktivasi NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa B*), yaitu protein pengatur yang menyalakan gen-gen peradangan dapat memicu



peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alpha*), IL-1 (*Interleukin-1*), dan IL-6 (*Interleukin-6*), sehingga infiltrasi sel radang menjadi lebih tinggi. Kandungan senyawa flavonoid dalam ekstrak daun eboni berperan menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, yang berdampak pada penurunan produksi sitokin proinflamasi tersebut serta meningkatkan aktivitas SOD (*Superoxide Dismutase*) yaitu enzim antioksidan alami dalam tubuh dan GSH-Px (*Glutathione Peroxidase*) enzim pelindung sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Sehingga mekanisme ini mendukung berkurangnya infiltrasi sel radang dan fase inflamasi dapat lebih cepat bergeser menuju fase proliferasi (Zulkefli et al., 2023). Selain mekanisme antiinflamasi tersebut, adapun kandungan senyawa dari eboni, seperti flavonoid, yang memiliki efektivitas antibakteri yang dapat menekan pertumbuhan mikroorganisme pada luka, dan dengan menurunnya jumlah bakteri, stimulus inflamasi terhadap jaringan dapat ditekan, sehingga infiltrasi sel radang berkurang dan proses penyembuhan luka dapat berlangsung lebih optimal (Budianto et al., 2022). Demikian pula, penggunaan Bioplacenton juga menunjukkan penurunan infiltrasi sel radang yang signifikan. Efek ini terutama disebabkan oleh kandungan neomycin sulfate, antibiotik golongan aminoglikosida, yang menghambat sintesis protein bakteri sehingga menekan pertumbuhan mikroorganisme pada luka. Selain itu, placenta extract dalam Bioplacenton mendukung regenerasi jaringan dan mempercepat fase proliferasi penyembuhan luka (Lastra et al., 2025).

Neovaskularisasi merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari percabangan pembuluh yang sudah ada. Proses ini penting dalam penyembuhan luka karena membantu penyaluran oksigen dan nutrisi ke jaringan yang sedang mengalami regenerasi (Budi et al., 2017). Pengolahan data parameter neovaskularisasi dilakukan menggunakan SPSS dengan metode Kruskal-Wallis, karena data ini tidak memenuhi asumsi parametrik yang dibutuhkan untuk ANOVA, sehingga metode nonparametrik lebih tepat digunakan. Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai signifikansi  $p = 0,024$  ( $p < 0,05$ ), yang menandakan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara spesifik,



dilakukan uji lanjut Mann-Whitney. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok K1 (Plasebo) berbeda signifikan dengan K2 (Bioplacenton) ( $p = 0,003$ ), namun tidak berbeda signifikan dengan K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) ( $p = 0,495$ ), K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) ( $p = 0,478$ ), maupun K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari) ( $p = 0,220$ ). Hal ini menunjukkan bahwa plasebo secara statistik hanya berbeda signifikan dengan kontrol positif, tetapi tidak berbeda dengan kelompok nanoemulgel. Kelompok K2 (Bioplacenton) berbeda signifikan dengan K3 dan K4 ( $p = 0,017$  dan  $p = 0,012$ ), tetapi tidak berbeda signifikan dengan K5 ( $p = 0,064$ ). Ini menandakan bahwa efektivitas Bioplacenton lebih tinggi dibanding pemberian 1 kali dan 2 kali sehari, namun mulai sebanding dengan pemberian 3 kali sehari. Antar kelompok nanoemulgel (K3, K4, dan K5) tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ), baik K3 vs K4 ( $p = 0,965$ ), K3 vs K5 ( $p = 0,567$ ), maupun K4 vs K5 ( $p = 0,521$ ), yang menandakan bahwa peningkatan frekuensi pemberian belum memberikan pengaruh signifikan terhadap neovaskularisasi secara statistik. Berdasarkan nilai mean rank Kruskal-Wallis, rerata tertinggi terdapat pada K2 (Bioplacenton = 52,83), diikuti K5 (38,87), K3 (34,57), K4 (34,20), dan terendah K1 (Plasebo = 29,53). Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni belum secara signifikan meningkatkan neovaskularisasi. Hanya kontrol positif (Bioplacenton) yang menunjukkan nilai tertinggi dan berbeda signifikan dibanding plasebo. Kelompok K5 (pemberian 3 kali sehari) menunjukkan tren peningkatan dibanding plasebo dan mulai mendekati efektivitas Bioplacenton, namun belum mencapai signifikansi. Kondisi ini sejalan dengan penelitian Maulidiah et al (2025). bahwa meskipun terjadi perbaikan klinis pada kelompok perlakuan, tidak semua perubahan biologis menghasilkan perbedaan statistik yang nyata. Dan beberapa faktor seperti waktu pengamatan, variasi respons hewan uji, dan mekanisme kerja zat aktif yang tidak langsung dapat memengaruhi hasil ini. Dengan demikian, meski belum signifikan, nanoemulgel pemberian tiga kali sehari tetap menunjukkan potensi mendukung neovaskularisasi. Efektivitas tertinggi tetap ditunjukkan oleh Bioplacenton, namun ekstrak daun eboni



dalam bentuk nanoemulgel tetap memiliki peluang untuk dikembangkan lebih lanjut.



## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Pemberian terapi nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) berpengaruh terhadap perbaikan gambaran histopatologi kulit tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus tipe 2. Hal ini ditunjukkan dengan terjadinya proses penyembuhan luka yang meliputi peningkatan epitelisasi sebesar 93,12, pembentukan kolagen sebesar 63,12, infiltrasi sel radang sebesar 6,7, serta nilai neovaskularisasi sebesar 2,3 yang mendekati kontrol positif.
2. Kelompok perlakuan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni dengan frekuensi pemberian 3 kali sehari terbukti paling efektif dalam mendukung penyembuhan luka pada kulit tikus model diabetes melitus tipe 2, ditunjukkan dengan perbaikan histopatologi yang lebih baik pada seluruh parameter dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan frekuensi pemberian 1 kali maupun 2 kali sehari.

#### **5.2 Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai proses Neovaskularisasi dengan menambahkan metode analisis seperti imunohistokimia menggunakan penanda VEGF serta memperpanjang durasi terapi, guna memperoleh gambaran yang lebih jelas mengenai pengaruh Nanoemulgel ekstrak daun eboni terhadap penyembuhan luka diabetes melitus.



## DAFTAR PUSTAKA

- Agustanti, D., Rahayu, D. Y. S., Festi, P., Hayati, W., Simanullang, P., & Wicaksono, K. E. (2023). *Buku Ajar Keperawatan Keluarga* (Tim MCU Group, Ed.). Mahakarya Citra Utama.
- Aji, A., Bahri, S., & Tantalia. (2017). Pengaruh Waktu Ekstraksi Dan Konsentrasi HCL Untuk Pembuatan Pektin Dari Kulit Jeruk Bali (*Citrus maxima*). *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 6:1, 33–44.
- Alhuda, Sabil, T. M., & Maulina, P. (2024). Pengaruh Balutan Hydrocolloid Terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Melitus Di Klinik Alhuda Wound Care. *Jurnal Kesehatan Akimal*, 3(2), 1963–3338.
- Alwahaibi, N., & Alwahaibi, M. (2025). Mini review on skin biopsy: traditional and modern techniques. *Frontiers in Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1476685>
- Andini, S., Yulianita, & Febriani, E. N. K. (2023). Formulasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Buah Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 dan PEG 400. *Majalah Farmasetika*, 8, 250–266.
- Andriani, D., Saiful Amin, M., Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, S., & Kunci, K. (2023). Formulasi Nanoemulgel Minyak Atsiri Palmarosa (*Cymbopogon martinii*) Dan Aktivitas Antiinflamasi. *Cendekia Journal of Pharmacy Itekes Cendekia Utama Kudus*, 7(2). <http://cjp.jurnal.stikescendekiautamakudus.ac.id>
- Apriandini, L., Hanafi, M., Djamil, R., Desmiaty, Y., Narrij Lotulung, P. D., & Artanti, N. (2023). Antioxidant and Antidiabetic Compounds from Ebony Leaf Extract (*Diospyros celebica* Bakh.) and Their Correlation with Total Phenolic and Flavonoid Compounds in Various Solvent Extraction. *Journal of Natural Product for Degenerative Diseases*, 1(1), 8–18. <https://doi.org/10.58511/jnpdd.v1i1.5454>
- Ariyanti, Budiarto, E., Budi, S. A., & Irawan, K. W. (2016). Analisis Fitokimia Ekstrak Kayu Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.). *Warta Rimba*, 6(2), 61–68.
- Assyfa, Nurhabibah, A., Maulida, N., Difa Aulia, S., Nurcahyati, S., Dewi, Y., & Yuniarsih, N. (2022). Review Artikel: Metode Teknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat Transdermal Sediaan Patch. *Jurnal Ilmiah Pannmed (Pharmacy, Analyst, Nurse, Nutrition, Midwifery, Environment, Dental Hygiene)*, 17.
- Awaluddin, N., Hikmawati, H., Pratiwi, R. I., & Awaluddin, A. (2024). Efektivitas Gel Ekstrak Biji Kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Melitus. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 6(2). <https://doi.org/10.37311/jsscr.v6i2.28001>



- Bisala, F. K., Fitiyani Ya, U., studi, P. S., & Pelita Mas Palu, S. (2019). Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Talas Pada Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 1, p.
- Boritnaban, D. A., Karomah, A. H., Septaningsih, D. A., Majiidu, M., Dwiyantri, F. G., Siregar, I. Z., & Rafi, M. (2022). Metabolite Profiling of Ebony (*Diospyros celebica* Bakh) Leaves and Wood Extracts Using LC-MS/MS. *Indonesian Journal of Chemistry*, 22(2), 352–360. <https://doi.org/10.22146/ijc.68529>
- BPOM. (2021). "Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 18 Tahun 2021 Tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Praktikum Obat Tradisional." *Badan Pengawas Obat dan Makanan*. [www.peraturan.go.id](http://www.peraturan.go.id)
- Budi, H. S., Soesilowati, P., & Imanina, Z. (2017). Gambaran histopatologi penyembuhan luka pencabutan gigi pada makrofag dan neovaskular dengan pemberian getah batang pisang ambon. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(3), 3. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.17454>
- Budianto, R. E., Linawati, N. M., Arijana, I. G. K. N., Wahyuniari, I. A. I., & Wiryawan, I. G. N. S. (2022). Potensi Senyawa Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(5), 548–556. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1259>
- Cahyani, P. A., Abdullah, R. P. I., Natsir, P., & Irmayanti. (2024). Pengaruh Kadar HbA1c Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Makrovaskular Dan Mikrovaskular Di Rumah Sakit Ibnu Sina Yw Umi Makassar. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2).
- Cahyaningtyas, U., & Werdiningsih, R. (2022). Analisis Faktor Lama Penyembuhan Kaki Diabetes/Ulkus Diabetikum Pada Pasien Dm Tipe 2. *Jurnal Media Administrasi*, 7(1), 28–39.
- Chandra, P. P. B., Laksmiawati, D. R., & Rahmat, D. (2023). Aktivitas Gel Ekstrak Buah Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) Terhadap Luka Mencit Hiperqlikemik Berdasarkan Jumlah Infiltrasi Neutrofil. *Akfarindo*, 8(1), 11–17.
- Chen, L. Y., Cheng, H. L., Kuan, Y. H., Liang, T. J., Chao, Y. Y., & Lin, H. C. (2021). Therapeutic potential of luteolin on impaired wound healing in streptozotocin-induced rats. *Biomedicines*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070761>
- Christian, Y. E., Rahmat, D., & Farida, Y. (2022). Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Daun Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium* Miq.) Sebagai Antioksidan. *Majalah Farmasetika*, 7(5), 478–439.
- Decroli, E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe 2* (Kam. Alexander, Y. P. Efendi, G. P. Decroli, & A. Rahmadi, Eds.; 1st ed.). Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.



- Destiawan, R. A., Wijaya, A. F., & Mufliah, A. I. (2022). Aktivitas Madu Trigona (Trigona sp) Terhadap Gambaran Infiltrasi Sel Radang di Dermis pada Tikus (Rattus novergicus) dengan Model Luka Bakar. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 13. <https://doi.org/10.33846/sf13nk342>
- Dewi, D. M. L., Habibah, N., Setiyo Bakti, H., Wayan Karta, I., & Ade Wilan Krisna, L. (2024). Histopatologi Potensi Penyembuhan Luka Ekstrak Daun Mimba (Azadirachta Indica L.) Yang Dikombinasikan Dengan Minyak Kelapa Murni Pada Model Tikus Diabetes. *Department of Medical Laboratory Technology, Poltekkes Kemenkes Denpasar*.
- Dillasamola, D., Almahdy, Kurniawan, H., Putri, B. O., & Sari, A. N. (2023). *Efek Teratogenik Ekstrak Etanol Akar Kuning* (D. Dillasamola, Ed.). CV. Adanu Abimata.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah. (2024). *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah 2023*.
- Djamil, R., Hanafi, M., Desmiaty, Y., Apriandini, L., Minarti, M., Lotulung, P. D. N., Sundowo, A., Devi, A. F., Randy, A., & Artanti, N. (2024). Flavonoid Compound From Ethanol Extract of Diospyros celebica Leaves As An Antidiabetic Candidate. *Rasayan Journal of Chemistry*, 17(2), 410–416. <https://doi.org/10.31788/RJC.2024.1728686>
- Donthi, M. R., Munnangi, S. R., Krishna, K. V., Saha, R. N., Singhvi, G., & Dubey, S. K. (2023). Nanoemulgel: A Novel Nano Carrier as a Tool for Topical Drug Delivery. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010164>
- Dwiyansyah, M. I., Insyira, R., Mirsa, A. M., Sawalia, A. G., Nugra, D., & Salmi, S. (2024). Penghambatan Xantin Oksidase Oleh Gel Ekstrak Takokak (Solanum torvum Swartz) Berbasis Nanoteknologi Secara In Vitro. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(2), 2680. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i2.12610>
- Egra, S., Rofin, M., Adiweni, M., Jannah, N., Kuspradini, H., & Tohr Mitsunaga. (2019). Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bakau (Rhizophora mucronata) dalam Menghambat Pertumbuhan Ralstonia Solanacearum Penyebab Penyakit Layu. *Agrovigor*, 12(1), 26–31.
- Elfasyari, T. Y., Kintoko, & Nurkhasanah. (2018). Gambaran Penyembuhan Luka Tikus Diabetes Dengan Fraksi Etil Asetat Daun Binahong (Anredera cordifolia (Tenore) Steenis). *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(3), 158–161. <https://doi.org/10.32734/tm.v1i3.282>
- Elim, M. A., Rohmah, I. N., Haryanto, J. I., & Istiadi, H. (2021). Derajat Kerusakan Histopatologi Kulit Tikus Wistar Pada Periode Dekomposisi Dengan Suhu Udara Yang Berbeda. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3), 281–291.
- Firmanto, G. M., Siharis, F. S., & Awaliyah Halid, N. H. (2023). Uji Efektivitas Infusa Rambut Jagung (Zea mays L) Sebagai Anti Diabetes Pada Mencit



- (Mus musculus) Yang Di Induksi Streptozotocin. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 2(1), 28–35. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v2i1.58>
- Gafur, A., & Rizki, M. I. (2021). Penerapan Teknologi Modified Sortation Untuk Standarisasi Mutu Produk Kelompok Mitra “Rumah Herbal” Banjarbaru. *Prosiding Seminar Nasional Pengabdian Kepada Masyarakat*, 3.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gaol, L. L., & Phonna, L. (2023). Diabetic Ulcers Treatments Using Wound Care Method In Alhuda Wound Care Lhokseumawe. *Jurnal Kesehatan Akimal*, 2(1).
- GBIF Secretariat, D. celebica B. in. (2023). *GBIF Backbone Taxonomy*. August 28, 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.15468/39omei>
- Gerb, S. A., Cook, J. E., Gochenauer, A. E., Young, C. S., Fulton, L. K., Grady, A. W., & Freeman, K. B. (2019). Ketamine Tolerance in Sprague-Dawley Rats after Chronic Administration of Ketamine, Morphine, or Cocaine. *Comparative Medicine*, 69(1), 29–34. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-18-000053>
- Gunawan, S. A., Ketut Berata, I., Wirata, W., Sarjana, M. P., Hewan, K., Veteriner, L. P., & Veteriner, L. B. (2019). Histopatologi Kulit pada Kesembuhan Luka Insisi Tikus Putih Pasca Pemberian Extracellular Matrix (ECM) yang Berasal dari Vesica Urinaria Babi. *Indonesia Medicus Veterinus Mei*, 8(3), 2477–6637. <https://doi.org/10.19087/imv.2019.8.3.313>
- Gupta, A. s, Dubey N, Sharma R, & Darwhekar G. (2025). Nanoemulgel: A Novel Approach For Topical Drug Delivery. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 14(2). <https://doi.org/10.31032/ijbpas/2025/14.2.8650>
- Gurav, S. R., Dhangar, N. D., Dhankani, M. A., Dhankani, A. R., & Pawar, S. P. (2024). Nanoemulgel: A Novel Approach For Topical Delivery of Hydrophobic Drug. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 9, 2456–4494. <https://doi.org/10.35629/4494-0904360374>
- Habiba, S. A., Tilarso, D. P., & Putri, A. E. (2022). Pengaruh Konsentrasi Karbomer-940 pada Sediaan Emulgel Minyak Zaitun dan Ekstrak Daun Kelor. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(2), 138–146. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i2.894>
- Hamdin, C. D., Muliasari, H., Prasedya, E. S., & Sunarpi. (2018). Pelatihan Pembuatan Gel Penyembuh Luka Diabetes Dari Ekstrak Rumput Laut Pada Siswa Dan Guru Di Yayasan Generasi Muslim Cendekia (Gmc) Puyung Lombok Tengah. *Prosiding PKM-CSR*, 1, 2655–3570.



- Hardiansyah, S. C., & Mawarni, C. S. (2023). *Pengaruh Konsentrasi Minyak Atsiri Serai Wangi(Cymbopogon nardus) Terhadap Stabilitas Formulasi Sediaan Emulgel*. 13(1).
- Harissya, Z., Setiorini, A., Rahayu, M., Supriyanta, B., Asbath, Mahata, L. E., Anida, Silalahi, D. M. D., Rahmawati, Panjaitan, A. O., Novelyn, S., Abdul, N. A., Nurlina, W. O., Putri, D. N., & Batubara, F. R. (2023). *Ilmu Biomedik Untuk Perawat* (Mubarak & M. Sarani, Eds.; 1st ed.). Cv. Eureka Media Aksara.
- Hasanah, N., & Novian, D. R. (2020). Analisis Ekstrak Etanol Buah Labu Kuning (Cucurbita Moschata D.). *Dede Rival Novian*, 9(1), 2020–2054. <http://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/parape>
- Hasiadin, A. L. O., Pusmarani, J., & Putri, R. J. (2022). Aktivitas Gastroprotektif Ekstrak Metanol Kulit Semangka (Citrullus lanatus L.) Pada Tikus (Rattus norvegicus) Yang Diinduksi Aspirin. *Jurnal Pharmacia Mandala Wahuya*, 1(1), 21–36. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v1i1.9>
- Hayati, F., Ramadani, A. P., Putri, C. A., Chabib, L., Putri, F. U., & Nugroho, A. E. (2024). A Wound-Healing Effect of Nanoemulgel of Kangkung (Ipomoea Reptans, Poir) Leaf Extract in STZ Diabetic Rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(2), 51–59. [https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs\\_1139\\_23](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1139_23)
- Hidayah, M. N., Feranisa, A., Septiana, L., Gigi, P. D., Gigi, K., Islam, U., & Agung, S. (2022). Efektivitas Nanoemulgel Ekstrak Alga Merah (Eucheuma cottonii) 5% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus (Kajian pada Tikus Wistar). *Konstelasi Ilmiah Mahasiswa Unissula (Kimu)* 7.
- Hutagalung, M. B. Z., Eljatin, D. S., Awalita, Sarie, V. P., Sianturi, G. D. A., & Santika, G. F. (2019). Diabetic Foot Infection (Infeksi Kaki Diabetik): Diagnosis dan Tatalaksana. *Continuing Medical Education*, 46(6).
- Hutagaol, R., Sukarna, R. A., Susanti, N., Sijabat, M., Adriani, R. B., Aini, S. N., Rusdi, Elvina, R., Padoli, Kai, M. W., Novrita, S., Muryani, N. M. S., Yumni, F. L., Fatimah, S., Safitri, R., Miskiyah, Hairunisyah, R., & Sanjaya, L. R. (2020). *Buku Ajar Anatomi Fisiologi*. Zahir Publishing.
- IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- Ihwan, Anisa, S., Khumaidi, A., & Khaerati, K. (2023). Aktivitas Ekstrak Daun Eboni (Diospyros Celebica Bakh.) Terhadap Penyembuhan Luka Diabetik Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(2).
- Indalifiany, A., Hajrul Malaka, M., Fristiohady, A., Andriani, R., & Harul Malaka, M. (2021). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel Ekstrak Etanol Spons Petrosia Sp. *JFSP*, 7(3), 2579–4558. <http://journal.ummgl.ac.id/index.php/pharmacy>



- Istiqomah, A. N., Lestari, K. S., Erlyn, P., Rahayu, T. P., Suarni, E., Rohani, S., Hartanti, M. D., Fitriani, N., Aligita, widhya, & Susilawati, E. (2024). *Konsep Dasar Metode Farmakologi* (Ilham P, Ed.). Yayasan Cendekia Mulia Mandiri.
- Jamaluddin, A., Ulfa Azhar, M., Khusnul Khotimah, N., Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, P., Islam Negeri Alauddin Makassar Jl Yasin Limpo No, U. H., Gowa, K., & Selatan, S. (2025). Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Jaringan Granulasi Dan Epitelisasi Pada Luka Pasien Diabetes Melitus Di Kota Serambi Madinah, Gorontalo. *Alauddin Scientific Journal of Nursing*, 2025(1), 61–69. <https://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/asjn/article/view/56418>
- Jivani, M. N., Patel, C. P., & Prajapati, B. G. (2018). “Nanoemulgel” Innovative Approach For Topical Gel Based Formulation. *Research and Reviews on Healthcare: Open Access Journal*, 1(2). <https://doi.org/10.32474/rrhoaj.2018.01.000107>
- Karayannopolou, M., Tsioli, V., Loukopoulos, P., Anagnostou, T. L., Giannakas, N., Savvas, I., Papazoglou, L. G., & Kaldrymidou, E. (2011). Evaluation of the effectiveness of an ointment based on Alkannis/ Shikonins on second intention wound healing in the dog. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 75, 42–48.
- Kartini, K., Khumaidi, A., Khaerati, K., & Ihwan. (2018). Ekstrak Etanol Daun Eboni Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Veteriner*, 19(3).
- Lastra, S., Wirata, I. W., Setiasih, N. L. E., Sudisma, I. G. N., I Wayan Gorda, & Kardenia, I. M. (2025). Histopathological Analysis Of Incision Wound Healing In Rats Treated With Pig Blood-Derived Platelet-Rich Plasma Gel. *Buletin Veteriner Udayana*, 226–237. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2025.v17.i01.p23>
- Lotfollahi, Z. (2024). The anatomy, physiology and function of all skin layers and the impact of ageing on the skin. In *Wound Practice and Research* (Vol. 32, Issue 1). Cambridge Media. <https://doi.org/10.33235/wpr.32.1.6-10>
- Maulidiah, N. F., Faisal Syamsu, R., Surdam, Z., Gani, A. B., & Ikram, D. (2025). Uji Efektivitas Minyak Zaitun (Olive Oil) Extra Virgin Dan Extra Light Dibandingkan Dengan Nacl 0,9% Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Mencit (Mus Musculus). *Syntax Literate : Jurnal Ilmiah Indonesia*, 10(1).
- Moheghi, A., Mougehi, S. M. H. N., Amini, A., Mostafavinia, A., Rezaei, F., Tadi, F. B., Chien, S., & Bayat, M. (2023). Anti-inflammatory, Antioxidant, and Wound-Healing Effects of Photobiomodulation on Type-2 Diabetic Rats. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 14. <https://doi.org/10.34172/JLMS.2023.45>



- Mustari, A. H., Identifikasi, M., Bio-Ekologi, D., Kunci, S., & Sulawesi, D. (2020). *Manual Identifikasi dan Bio-Ekologi Spesies Kunci di Sulawesi*. [www.ipbpress.com](http://www.ipbpress.com)
- Natsir, M. H., Mashudi, Sjoifan, O., Irsyamawati, A., & Hartutik. (2019). *Teknologi Pengolahan Bahan Pakan Ternak*. UB Press.
- Pambudi, R. R. K., Ariastuti, R., & Ahwan. (2023). Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora* Pierre) dengan Variasi Gelling Agent Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(1).
- Parawansah, P., Rahmawati, R., Sudayasa, I. P., Kholidha, A. N., Eso, A., & Nuralifah, N. (2020). Pengaruh Fraksi Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia* L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus yang Diinduksi Streptozotocin. *Majalah Farmasetika.*, 4. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v4i0.25863>
- Pujiastuti, A. T., Verawaty, L., Turchan, E. N. G., Wardhani, F. K., Mahroos, R. EL, Fahira, A., Syarif, A., Retnoningsih, D., Setyawati, L. C., Wibowo, M. A., Prawiragara, F. A., Rahmadinie, A., Prajnaparamita, I., Arthanti, W. B., Durry, F. D., & Hani, S. M. (2025). *Dermatologi Dan Muskuloskeletal* (M. Hlt. Sc. , Ph. D. , Sp. K. Subsp. F. Prof. dr. Hj. Rika Yuliwulandari, Ed.). Penerbit Thalibul Ilmi Publishing & Education.
- Puspo, A. A., Issusilaningtyas, E., Fauziah, A. R., Ratih, D., & Nugraheni. (2023). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap Kandungan Metabolit Sekunder Ekstrak Daun Bakau Hitam (*Rhizophora mucronata*). *Sains Indonesiana: Jurnal Ilmiah Nusantara*, 1(3), 2964–3724.
- Rahmawati, R., Umah, K., Rizki, A., & Ani, I. (2020). Pengaruh Pendidikan Kesehatan Terhadap Perilaku Pencegahan Terjadinya Luka Kaki Penderita Diabetes Mellitus. *Journals of Ners Community*, 11(1), 108–121.
- Rejeki, P. S., Putri, E. A. C., & Prasetya, R. E. (2018). *Ovariectomi Pada Tikus Dan Mencit*.
- Rismawati, Gondokesumo, M. E., & Aryani, D. N. L. (2025). Terapi Herbal untuk Penyembuhan Luka Ulkus Kaki Diabetik. *Jurnal Surya Medika*.
- Rukmi, R., Labiro, E., Rosyid, A., Yusran, Y., & Mowidu, I. (2023). Potential, Distribution Pattern and Autecology of *Diospyros celebica* Bakh. in the Maleali Seed Stand Area, Central Sulawesi, Indonesia. *International Journal of Design and Nature and Ecodynamics*, 18(2), 421–428. <https://doi.org/10.18280/ijdne.180220>
- Rusli, D., Amelia, K., & Gading setia Sari, S. (2021). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) Dengan Variasi NaCMC Sebagai Basis. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 1, 7–12.
- Sanaji, J. B., Krismala, M. S., & Liananda, F. R. (2019). Pengaruh Konsentrasi Tween 80 Sebagai Surfaktan Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan



- Nanoemulgel Ibuprofen The Effect Of Tween 80 Concentration As A Surfactant On Nanoemulgel Ibuprofen's Physical Characteristics. *IJMS-Indonesian Journal On Medical Science*, 6(2).
- Saputro, I. D., Rizaliyana, S., & Noverta, D. A. (2022). The effect of allogenic freeze-dried platelet-rich plasma in increasing the number of fibroblasts and neovascularization in wound healing. *Annals of Medicine and Surgery*, 73. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103217>
- Scudamore, C. L. (2014). *A Practical Guide to the Histology of the Mouse*. John Wiley & Sons, Ltd. [www.wiley.com/go/scudamore/mousehistology](http://www.wiley.com/go/scudamore/mousehistology)
- Soelistijo, S. A., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., Budiman, Ikhsan, R., Sasirani, L., & Sanusi, H. (2019). *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2019*.
- Sugiyanto, & Anisyah, L. (2024). *Buku Ajar Sediaan Effervescent Dari Ekstrak Serbuk Bunga Telang (Clitoria ternatea.L)*. [www.penerbitlitnus.co.id](http://www.penerbitlitnus.co.id)
- Sumerah, M. E., Yudistira, A., & Mansauda, K. L. R. (2020). Uji Aktivitas Amara Dari Produk Jst Ternak, Prebiotik Ternak, Dan Asam Amino Ternak Terhadap Tikus Putih Jantan (Rattus Norvegicus L.) Galur Wistar. *Pharmacon*, 9(2).
- Sundari, P., Puspitasari, D., Nur Rahmawati, A., Studi, P. S., Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta, S., & Studi DIII Farmasi, P. (2024). Formulasi Nanoemulgel Peel Off Ekstrak Buah Stroberi (Fragaria x ananassa) dan Minyak Palmarosa (Cymbopogon martinii) Sebagai Antibakteri Propionibacterium acnes. *Journal of Pharmacy*, 13(2).
- Tamahiwi, N. E. R., Bodhi, W., Syenni Datu, O., Studi Farmasi, P., Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, F., & Sam Ratulangi, U. (2024). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Labu Kuning (Cucurbita moschata) Pada Tikus Putih Jantan (Rattus nirvegicus). *Pharmacon*, 13. <https://doi.org/10.35799/pha.13.2024.49751>
- Tandra, H. (2017). *Segala Sesuatu Yang Harus Anda Ketahui Tentang Diabetes. Panduan Lengkap Mengenal Dan Mengatasi Diabetes Dengan Cepat Dan Mudah Edisi Kedua Paling Komplit* (Edisi kedua). PT Gramedia Pustaka Utama.
- Thewanjutiwong, S., Phokasem, P., Disayathanoowat, T., Juntrapirom, S., Kanjanakawinkul, W., & Chaiyana, W. (2023). Development of Film-Forming Gel Formulations Containing Royal Jelly and Honey Aromatic Water for Cosmetic Applications. *Gels*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/gels9100816>
- Tungadi, R., Thomas, N. A., Hasan, H., Taupik, M., & Pakaya, J. J. (2024). Uji Permeasi Nanoemulgel Kurkumin Secara In Vitro. *Jurnal Farmasi Teknologi Sediaan Dan Kosmetika*, 1(3), 91–103. <https://doi.org/10.70075/jftsk.v1i3.20>



- Ullah, N., Amin, A., Farid, A., Selim, S., Rashid, S. A., Aziz, M. I., Kamran, S. H., Khan, M. A., Rahim Khan, N., Mashal, S., & Mohtasheemul Hasan, M. (2023). Development and Evaluation of Essential Oil-Based Nanoemulgel Formulation for the Treatment of Oral Bacterial Infections. *Gels*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/gels9030252>
- Wisesa, J., Revilla, G., & Yenita. (2022). Pengaruh Pemberian Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Terhadap Gambaran Mikroskopis Jaringan Adneksa Pada Kulit Tikus Luka Bakar Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 3(2). <http://jikesi.fk.unand.ac.id131ArtikelPenelitian>
- Zahara, V., Afriyeni, H., & Rizal, R. (2023). Uji Efektivitas Sediaan Sintesis Dan Herbal Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat Ii Pada Tikus Putih Jantan. *Journal Sains Farmasi Dan Kesehatan*, 01(01), 9–15.
- Zainal, R., Irfannuddin, Legiran, Ibrahim, N., & Ahmad, M. R. (2023). Peran Ketamin pada Nyeri di Tingkat Sel Role of Ketamine on Pain at the Cell Level. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 15(1).
- Zulkefli, N., Che Zahari, C. N. M., Sayuti, N. H., Kamarudin, A. A., Saad, N., Hamezah, H. S., Bunawan, H., Baharum, S. N., Mediani, A., Ahmed, Q. U., Ismail, A. F. H., & Sarian, M. N. (2023). Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24054607>



## LAMPIRAN

### Lampiran 1 Kode Etik



**KOMITE ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS TADULAKO**  
Kampus Bumi Tadulako Tondo  
Jl. Soekarno Hatta Km. 9 Telp. (0451) 422611 – 422355 Fax. (0451) 422844  
Email: [kedokteran@untad.ac.id](mailto:kedokteran@untad.ac.id)  
Palu – Sulawesi Tengah 94118

PERNYATAAN KOMITE ETIK  
Nomor : **8333** / UN 28.1.30 / KL / 2023

Judul penelitian : Uji Farmakokinetik Praklinik Nanoemulsi Ekstrak Terstandar Eboni ( *Dyosporus celebica* Bakh. ) Sebagai Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2.

Peneliti Utama : apt. Ihwan, S. Si., M. Kes

Nim : A20322003

Anggota peneliti (bisa lebih dari 1) : -

Tanggal disetujui : 13 Oktober 2023

Nama Supervisor : apt. Khilda Khaerati, S. Si., M. Si

Lokasi Penelitian (bisa lebih dari 1): 1. Lab. Farmakognosi - Fitokimia F.MIPA Untad  
2. Lab. Farmasetika Farmasi F.MIPA Untad  
3. Lab. Farmakologi - Biofarmasetika F.MIPA Untad  
4. Lab. Hewan Farmasi F.MIPA Untad  
5. Lab. Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah  
6. Lab. Biokimia Universitas Padjajaran

Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako menyatakan bahwa protokol penelitian yang diajukan oleh peneliti telah sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian menurut prinsip etik dari Deklarasi Helsinki Tahun 2008.

Komite Etik Penelitian memiliki hak melakukan monitoring dan evaluasi atas segala aktivitas penelitian pada waktu yang telah ditentukan oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako

Kewajiban Peneliti kepada Komite Etik sebagai berikut :

- Melaporkan perkembangan penelitian secara berkala.
- Melaporkan apabila terjadi kejadian serius atau fatal pada saat penelitian
- Membuat dan mengumpulkan laporan lengkap penelitian ke komite etik penelitian.

Demikian persetujuan etik penelitian ini dibuat, untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Ketua



**Dr. dr. Muh. Ardi Munir, M.Kes., Sp.OT., FICS., M.H.**  
Nip.197803102010121001

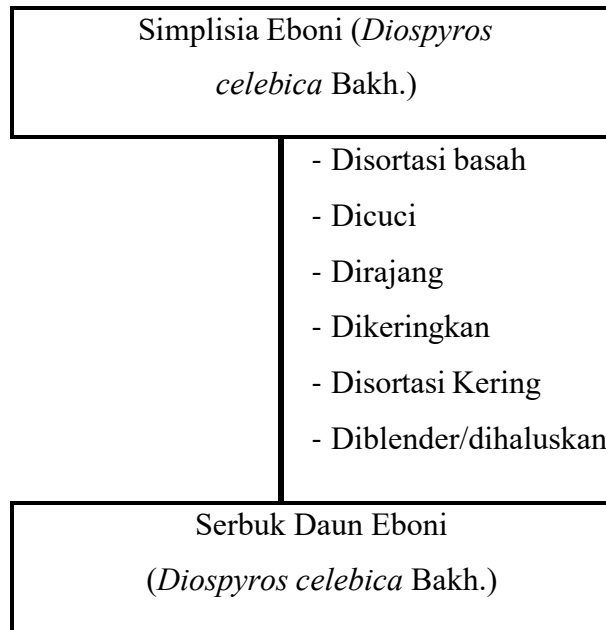
Palu, 13 Oktober 2023  
Sekretaris



**Dr. drg. Tri Setyawati, M.Sc**  
Nip.198111172008012006

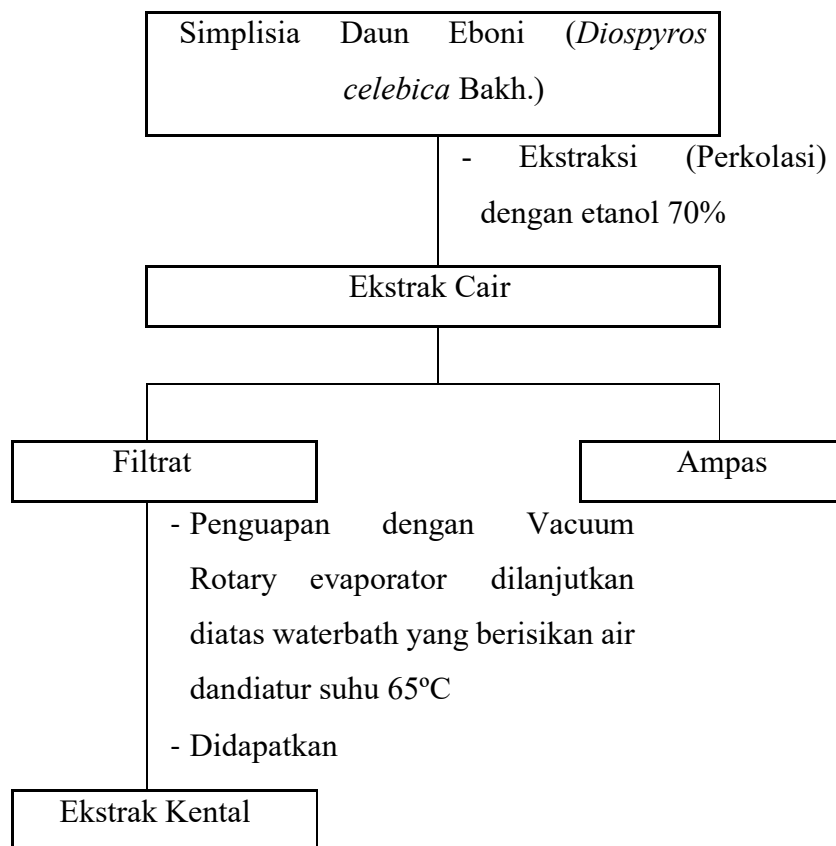


## Lampiran 2 Preparasi Sampel



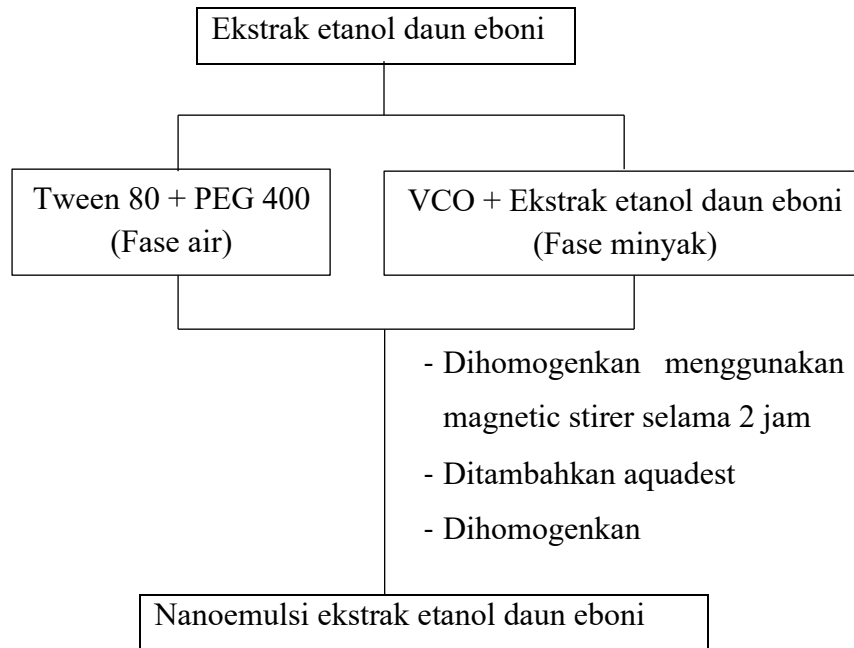


**Lampiran 3 Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)**

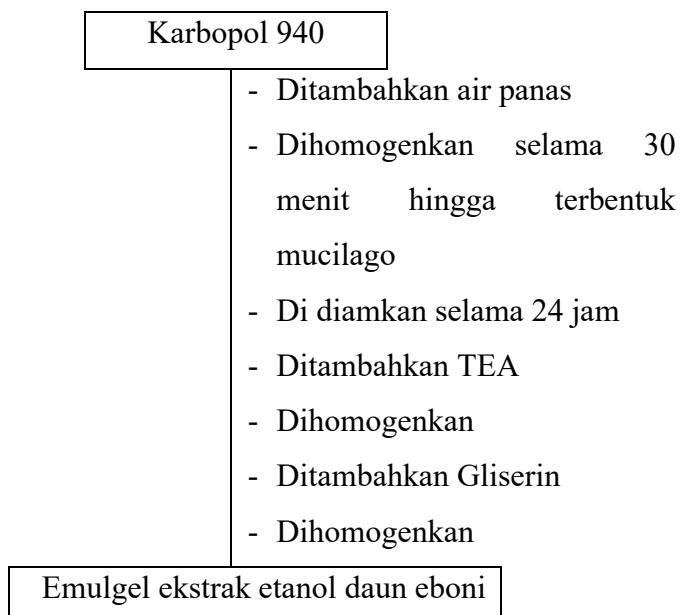




**Lampiran 4 Skema Kerja Pembuatan Nanoemulsi Ekstrak Etanol Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)**

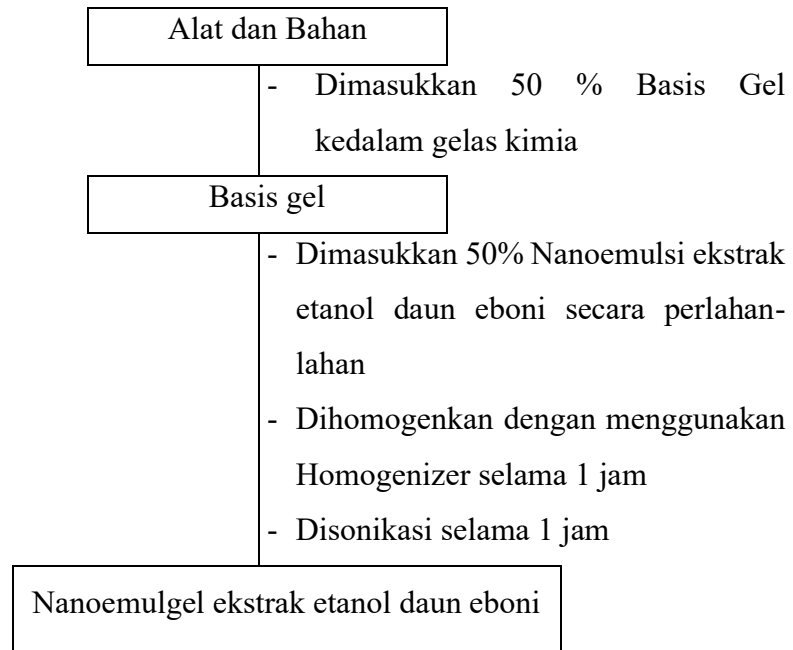


**Lampiran 5 Skema Kerja Pembuatan Basis Gel**

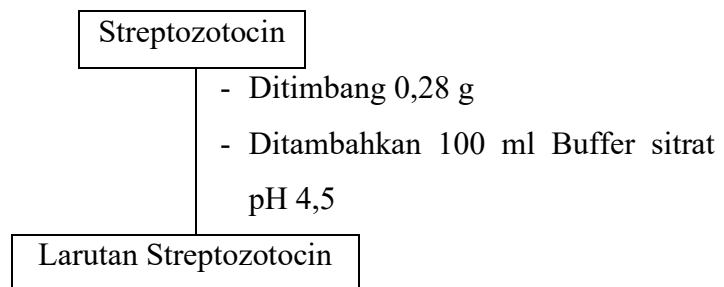




**Lampiran 6 Skema Kerja Pembuatan Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)**

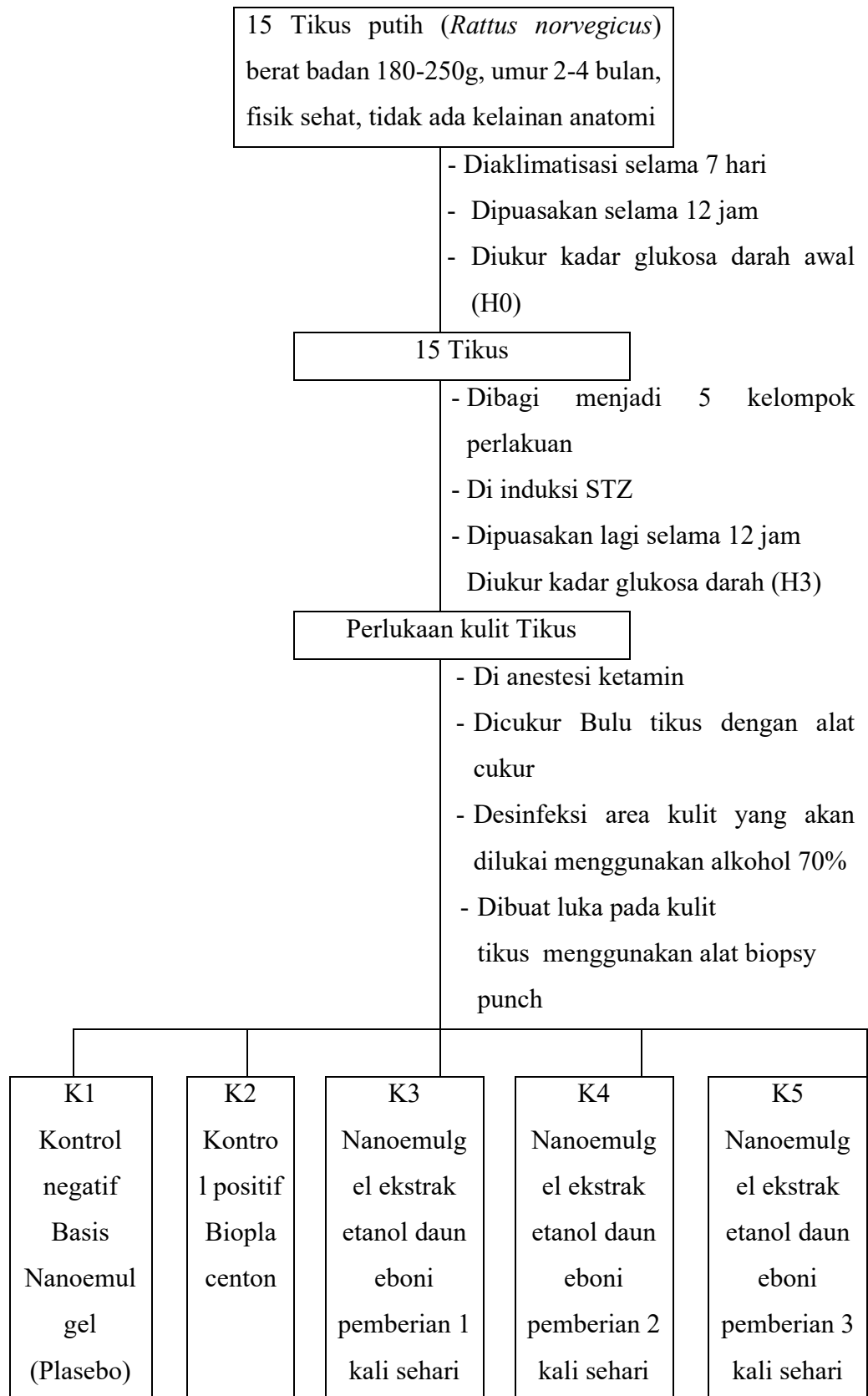


**Lampiran 7 Skema Kerja Pembuatan Larutan Streptozotocin**

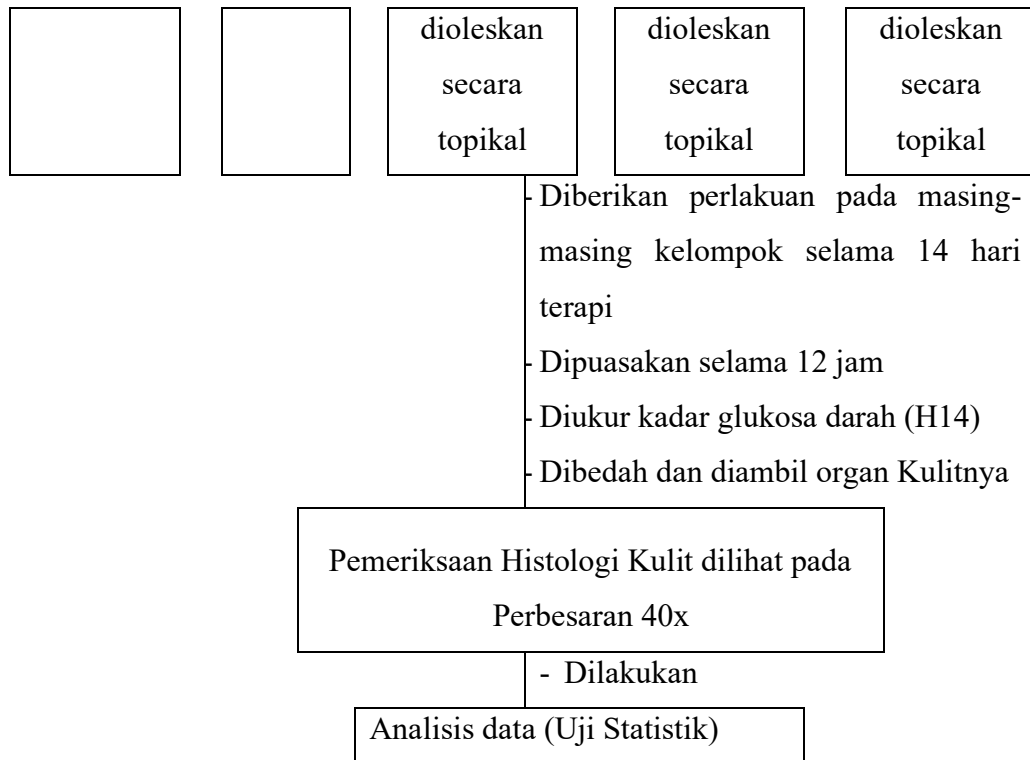




## Lampiran 8 Skema Kerja Perlakuan Terhadap Hewan Uji









## Lampiran 9 Perhitungan Pembuatan Bahan Uji

### Perhitungan Rendemen Simplisia dan Ekstrak

Rendemen Simplisia

$$\begin{aligned}\% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{Berat Simplisia}}{\text{Berat Sampel daun}} = \frac{2,4 \text{ kg}}{5,3 \text{ kg}} \times 100\% \\ &= 45,2 \%\end{aligned}$$

Rendemen Ekstrak

$$\begin{aligned}\% \text{ Rendemen} &= \frac{\text{Berat ekstrak}}{\text{Berat Sampel daun}} = \frac{199,67 \text{ gram}}{800 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 24,9 \%\end{aligned}$$

### Perhitungan Larutan Streptozotocin 35 mg/kg BB

$$\begin{aligned}\text{Stok} &= \frac{\text{Dosis} \times \text{BB max}}{\frac{1}{2}(Vp)} \\ &= \frac{35 \frac{\text{mg}}{\text{kgBB}} \times 0,28 \text{ kg}}{\frac{1}{2} \times 5} = 3,92 \text{ mg/ml}\end{aligned}$$

Dibuat dalam 100 ml

Streptozotocin = 3,92 mg/ml x 100 ml = 392 mg

Jadi, serbuk STZ yang ditimbang adalah sebanyak 392 mg

$$\text{Volume pemberian} = \frac{\text{Dosis} \times \text{BB Tikus}}{\text{Stok}}$$

### Kelompok Plasebo Nanoemulgel

$$\text{Volume pemberian T1} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,227 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 2 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T2} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,120 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 1,1 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T3} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,128 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 1,1 \text{ ml}$$

### Kelompok Bioplacenton

$$\text{Volume pemberian T1} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,101 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 0,9 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T2} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,087 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 0,7 \text{ ml}$$



$$\text{Volume pemberian T3} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,104 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 0,9 \text{ ml}$$

#### **Kelompok Pemberian 1 kali sehari**

$$\text{Volume pemberian T1} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,156 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 1,4 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T2} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,124 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 1,1 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T3} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,129 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 1,1 \text{ ml}$$

#### **Kelompok Pemberian 2 kali sehari**

$$\text{Volume pemberian T1} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,233 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 2 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T2} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,125 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 1,1 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T3} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,154 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 1,3 \text{ ml}$$

#### **Kelompok Pemberian 3 kali sehari**

$$\text{Volume pemberian T1} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,230 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 2 \text{ ml}$$


$$\text{Volume pemberian T2} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,246 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 2,1 \text{ ml}$$

$$\text{Volume pemberian T3} = \frac{35 \text{ mg/kgBB} \times 0,092 \text{ kg}}{3,92 \text{ mg/ml}} = 0,8 \text{ ml}$$



## Lampiran 10 Dokumentasi Penelitian







### Preparasi Sampel

| Keterangan   | Gambar   |
|--|--|
| Pengambilan sampel daun eboni<br> | Sortasi basah<br>                  |
| Pencucian<br>                    | Pengeringan<br>                   |
| Sortasi kering<br>              | Penyerbukan<br>                  |
| Serbuk simplisia daun eboni<br> | Proses ekstraksi daun eboni<br> |









|   |  |
|---|--|
| <p>Proses penguapan</p>  | <p>Ekstrak kental eboni</p>  |
|---|--|





### Pembuatan Bahan Uji dan Perlakuan pada Hewan Uji

| Keterangan  | Gambar  |
|---|---|
| <p>Pembuatan Nanoemulgel</p>  | <p>Pembuatan Plasebo</p>             |
| <p>Aklimatisasi</p>          | <p>Pemeriksaan gula darah awal</p>  |
| <p>Pembuatan stz</p>         | <p>Pemberian injeksi stz</p>       |




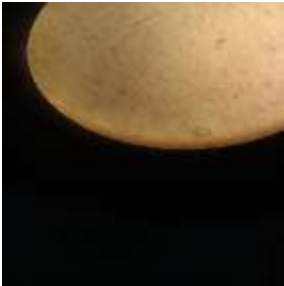


|   |  |
|---|--|
| <p>Pemeriksaan gula darah setelah injeksi</p>  | <p>Anestesi Hewan Uji</p>  |
| <p>Pencukuran Bulu</p>                         | <p>Pembuatan Luka</p>     |
| <p>Pemberian Terapi Secara Topikal</p>        | <p>Pembalutan Luka</p>   |

### Perlakuan Pengujian Histopatologi




|  |   |
|--|---|
| <p>Pemberian Ketamin</p>        | <p>Proses Pembedahan Hewan Uji</p>                      |
| <p>Pengambilan Organ Kulit</p>  | <p>Organ Kulit Dalam Wadah Berisi Larutan NBF 10%</p>  |



### Hasil Karakterisasi Nanoemulgel

| Keterangan                     | Gambar  |
|--------------------------------|---|
| <p><b>Uji Organoleptik</b></p> |     |
| <p><b>Uji Homogenitas</b></p>  |    |
| <p><b>Uji pH</b></p>           |  |
| <p><b>Uji Viskositas</b></p>   |   |



|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <p><b>Uji Daya Sebar</b></p>   |    |
| <p><b>Uji Daya Lekat</b></p>   |     |
| <p><b>Uji Daya Tercuci</b></p> |  |



## Lampiran 11 Laporan Analisis Histologi Kulit

Laboratorium Mikroteknik Hewan  
Departemen Biologi  
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Padjadjaran

### LAPORAN ANALISIS HISTOLOGI

Jenis Sampel : Organ Kulit Tikus  
Pengirim : Bpk. Apt. Ihwan, S.Si., M.Kes., Universitas Tadulako  
Metode : Metode Paraffin dengan pewarnaan Mallory-Azan  
Analisis Uji : Kualitatif menggunakan Software ImageJ

### Hasil Analisis Data Di Lembar Terpisah

#### Pustaka:

Aughey, E. and Frye, F.L. 2001. *Comparative Veterinary Histology*. Manson Publishing/The Veterinary Press, London.  
Greaves, P. 2012. *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation*. 4<sup>th</sup> Edition. Elsevier.  
Haschek, W.M., Wallig, M.A. and Rousseaux, C. 2010. *Fundamentals of Toxicologic Pathology*. 2nd Ed. Elsevier.

Bandung, 25 Juni 2025  
Analisis



Deden Deni, S.Si., M.T

## Epitelisasi

| Kelompok | Sampel | Skoring Epitelisasi (/lapang pandang, obj. 40x) (µm) |         |        |         |         |
|----------|--------|--|---------|--------|---------|---------|
|          |        | 1  | 2       | 3      | 4       | 5       |
| BP (+)   | 1      | 82,430   | 56,230  | 85,189 | 59,155  | 89,946  |
|          | 2      | 92,430   | 91,745  | 71,580 | 73,273  | 97,248  |
|          | 3      | 75,440   | 56,930  | 60,237 | 66,658  | 51,430  |
| N (-)    | 1      | 29,049   | 39,913  | 42,594 | 46,210  | 28,681  |
|          | 2      | 32,340   | 47,780  | 34,610 | 34,740  | 49,111  |
|          | 3      | 40,685   | 29,704  | 32,768 | 36,195  | 39,913  |
| D (0.4)  | 1      | 62,839   | 65,440  | 43,585 | 53,860  | 36,960  |
|          | 2      | 51,030   | 45,736  | 55,440 | 58,102  | 55,440  |
|          | 3      | 42,668   | 37,720  | 37,020 | 43,557  | 51,745  |
| D (0.8)  | 1      | 80,769   | 79,485  | 76,960 | 54,740  | 67,020  |
|          | 2      | 97,992   | 62,156  | 88,681 | 79,601  | 84,610  |
|          | 3      | 82,257   | 73,049  | 57,248 | 46,200  | 74,495  |
| D (1.2)  | 1      | 114,076  | 82,156  | 82,156 | 102,594 | 98,097  |
|          | 2      | 79,743   | 103,100 | 85,632 | 69,454  | 91,836  |
|          | 3      | 108,102  | 79,219  | 87,248 | 96,200  | 117,115 |



## Kolagen

| Kelompok | Sampel | Skoring Kolagen (/lapang pandang, obj. 100x) (%) |        |        |        |        |
|----------|--------|--|--------|--------|--------|--------|
|          |        | 1  | 2      | 3      | 4      | 5      |
| BP (+)   | 1      | 52,876   | 59,754 | 63,594 | 54,076 | 56,195 |
|          | 2      | 60,767   | 60,992 | 63,100 | 48,234 | 56,200 |
|          | 3      | 51,030   | 60,237 | 55,632 | 62,839 | 60,992 |
| N (-)    | 1      | 47,720   | 46,960 | 37,901 | 45,736 | 40,820 |
|          | 2      | 49,454   | 53,100 | 47,901 | 36,200 | 39,704 |
|          | 3      | 46,939   | 42,976 | 38,102 | 47,901 | 51,745 |
| D (0.4)  | 1      | 52,340   | 56,960 | 45,244 | 59,082 | 48,681 |
|          | 2      | 54,076   | 49,219 | 56,195 | 49,743 | 54,076 |
|          | 3      | 49,743   | 60,769 | 49,680 | 54,879 | 59,219 |
| D (0.8)  | 1      | 67,855   | 62,400 | 54,160 | 62,628 | 70,685 |
|          | 2      | 73,634   | 56,205 | 52,668 | 62,468 | 56,083 |
|          | 3      | 57,248   | 62,156 | 60,237 | 65,663 | 53,100 |
| D (1.2)  | 1      | 63,829   | 66,960 | 62,594 | 54,076 | 59,743 |
|          | 2      | 56,205   | 68,540 | 74,610 | 62,839 | 69,202 |
|          | 3      | 64,845   | 55,736 | 62,668 | 59,243 | 65,702 |

## Infiltrasi Seluler

| Kelompok | Sampel | Skoring Infiltrasi Sel Radang (/lapang pandang, obj. 40x) |   |   |   |   |
|----------|--------|---|---|---|---|---|
|          |        | 1   | 2 | 3 | 4 | 5 |
| BP (+)   | 1      | 8   | 7 | 5 | 8 | 6 |
|          | 2      | 7   | 7 | 5 | 5 | 8 |
|          | 3      | 6   | 8 | 8 | 7 | 9 |
| N (-)    | 1      | 5   | 6 | 4 | 5 | 4 |
|          | 2      | 3   | 6 | 4 | 4 | 3 |
|          | 3      | 3   | 4 | 4 | 3 | 5 |
| D (0.4)  | 1      | 5   | 5 | 4 | 6 | 4 |
|          | 2      | 6   | 4 | 4 | 5 | 3 |
|          | 3      | 6   | 6 | 5 | 5 | 4 |
| D (0.8)  | 1      | 5   | 8 | 8 | 6 | 7 |
|          | 2      | 7   | 7 | 5 | 4 | 6 |
|          | 3      | 6   | 5 | 7 | 7 | 6 |
| D (1.2)  | 1      | 8   | 5 | 5 | 7 | 6 |
|          | 2      | 7   | 8 | 7 | 7 | 5 |
|          | 3      | 7   | 7 | 6 | 8 | 8 |

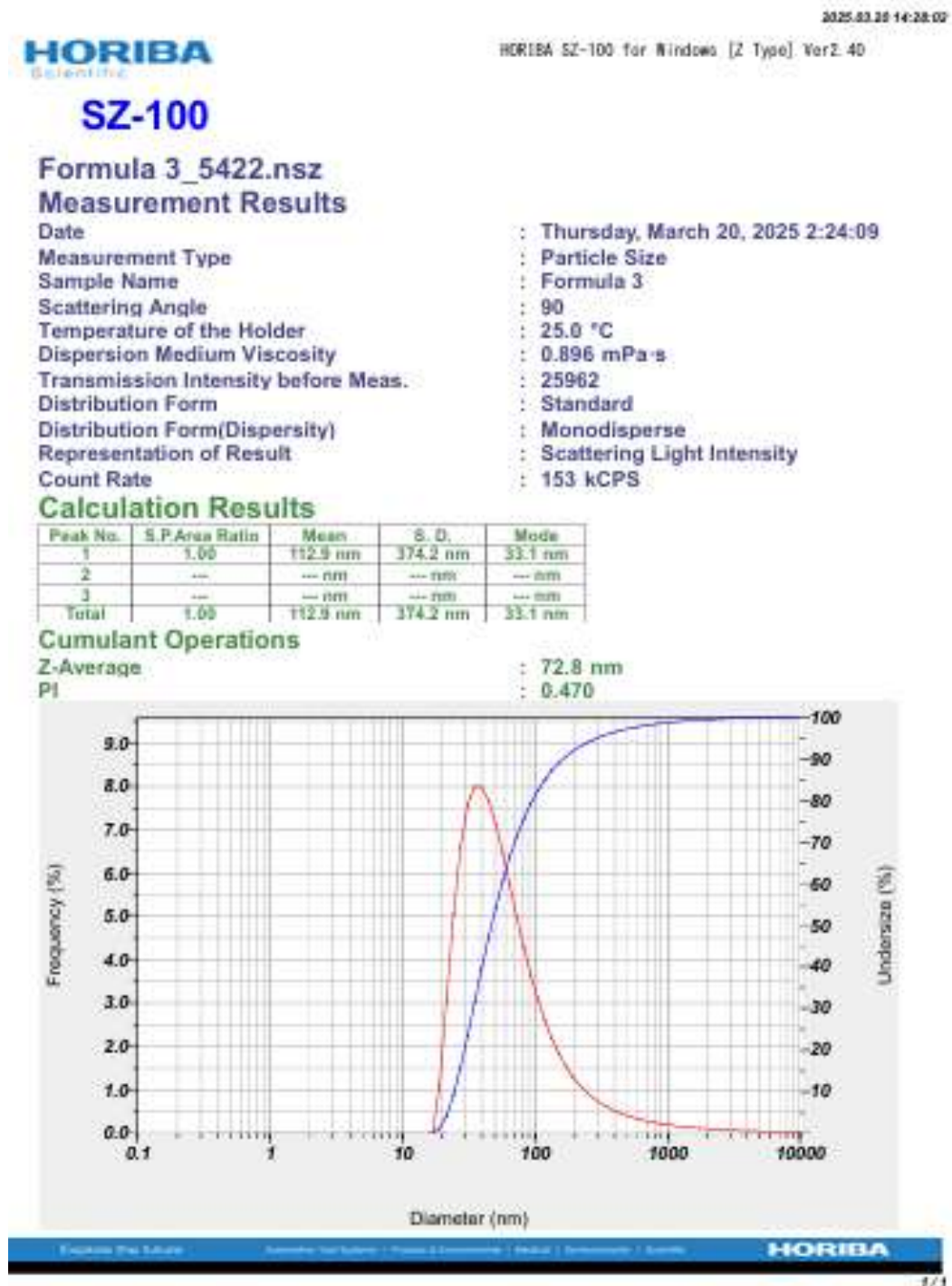


## Neovaskularisasi

| Kelompok | Sampel | Skoring Neovaskularisasi (/lapang pandang, obj. 40x) |   |   |   |   |
|----------|--------|--|---|---|---|---|
|          |        | 1  | 2 | 3 | 4 | 5 |
| BP (+)   | 1      | 3  | 3 | 2 | 4 | 4 |
|          | 2      | 2  | 4 | 3 | 3 | 2 |
|          | 3      | 4  | 4 | 2 | 2 | 3 |
| N (-)    | 1      | 2  | 3 | 2 | 2 | 1 |
|          | 2      | 1  | 1 | 3 | 2 | 1 |
|          | 3      | 3  | 3 | 1 | 2 | 2 |
| D (0.4)  | 1      | 2  | 2 | 3 | 2 | 3 |
|          | 2      | 3  | 1 | 1 | 2 | 3 |
|          | 3      | 2  | 1 | 3 | 3 | 1 |
| D (0.8)  | 1      | 2  | 3 | 2 | 2 | 3 |
|          | 2      | 2  | 2 | 1 | 3 | 3 |
|          | 3      | 1  | 1 | 3 | 2 | 2 |
| D (1.2)  | 1      | 2  | 3 | 3 | 4 | 3 |
|          | 2      | 3  | 1 | 1 | 3 | 2 |
|          | 3      | 2  | 2 | 1 | 3 | 2 |



## Lampiran 12 Data Hasil Pengujian Ukuran Partikel





## SZ-100

### Formula 3\_5423.nsz Measurement Results

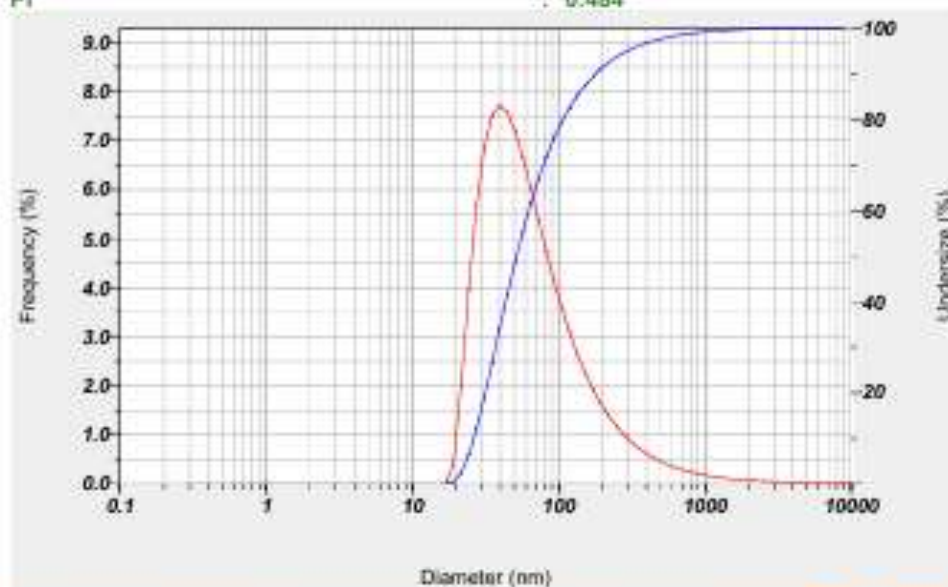
|                                     |                                    |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Date                                | : Thursday, March 20, 2025 2:26:45 |
| Measurement Type                    | : Particle Size                    |
| Sample Name                         | : Formula 3                        |
| Scattering Angle                    | : 90                               |
| Temperature of the Holder           | : 24.8 °C                          |
| Dispersion Medium Viscosity         | : 0.898 mPa·s                      |
| Transmission Intensity before Meas. | : 25962                            |
| Distribution Form                   | : Standard                         |
| Distribution Form(Dispersity)       | : Monodisperse                     |
| Representation of Result            | : Scattering Light Intensity       |
| Count Rate                          | : 90 kCPS                          |

### Calculation Results

| Peak No. | S.P.Area Ratio | Mean     | S. D.    | Mode    |
|----------|----------------|----------|----------|---------|
| 1        | 1.00           | 105.9 nm | 282.2 nm | 37.3 nm |
| 2        | —              | — nm     | — nm     | — nm    |
| 3        | —              | — nm     | — nm     | — nm    |
| Total    | 1.00           | 105.9 nm | 282.2 nm | 37.3 nm |

### Cumulant Operations

|           |           |
|-----------|-----------|
| Z-Average | : 66.1 nm |
| PI        | : 0.484   |





## SZ-100

Formula 3\_5424.nsz

### Measurement Results

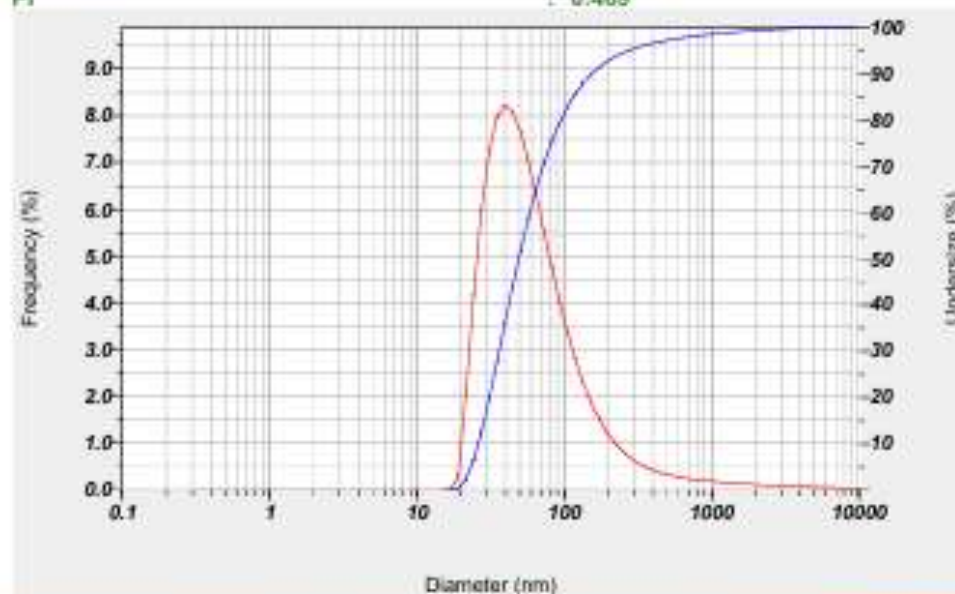
|                                     |                                    |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Date                                | : Thursday, March 20, 2025 2:29:29 |
| Measurement Type                    | : Particle Size                    |
| Sample Name                         | : Formula 3                        |
| Scattering Angle                    | : 90                               |
| Temperature of the Holder           | : 24.9 °C                          |
| Dispersion Medium Viscosity         | : 0.897 mPa·s                      |
| Transmission Intensity before Meas. | : 25962                            |
| Distribution Form                   | : Standard                         |
| Distribution Form(Dispersity)       | : Monodisperse                     |
| Representation of Result            | : Scattering Light Intensity       |
| Count Rate                          | : 119 kCPS                         |

### Calculation Results

| Peak No. | S.P.Area Ratio | Mean     | S. D.    | Mode    |
|----------|----------------|----------|----------|---------|
| 1        | 1.00           | 120.7 nm | 436.8 nm | 37.3 nm |
| 2        | ---            | --- nm   | --- nm   | --- nm  |
| 3        | ---            | --- nm   | --- nm   | --- nm  |
| Total    | 1.00           | 120.7 nm | 436.8 nm | 37.3 nm |

### Cumulant Operations

|           |           |
|-----------|-----------|
| Z-Average | : 68.5 nm |
| PI        | : 0.469   |





## Lampiran 13 Hasil Analisis Uji Data Statistik

### Epitelisasi

Non Parametric Test (Uji Kruskal-Wallis)

#### NPar Tests

#### Kruskal-Wallis Test

| Ranks       |                      |    |           |
|-------------|----------------------|----|-----------|
|             | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank |
| Epitelisasi | K1 (Plasebo)         | 15 | 10.40     |
|             | K2 (Bioplacenton)    | 15 | 47.40     |
|             | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 23.13     |
|             | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 46.40     |
|             | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 62.67     |
|             | Total                | 75 |           |

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

| Epitelisasi      |        |
|------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H | 55.270 |
| df               | 4      |
| Asymp. Sig.      | <,001  |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok Tikus



## Uji Mann-Whitney

### K1 vs K2

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                   |    |           |              |
|----------------|-------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                   | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi    | K1 (Placebo)      | 15 | 8.00      | 120.00       |
|                | K2 (Bioplasenton) | 15 | 23.00     | 345.00       |
| Total          |                   | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000               |
| Wilcoxon W                     | 120.000            |
| Z                              | -4.667             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K3

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi    | K1 (Placebo)         | 15 | 10.20     | 153.00       |
|                | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 20.80     | 312.00       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 33.000             |
| Wilcoxon W                     | 153.000            |
| Z                              | -3.298             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K4

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi    | K1 (Placebo)         | 15 | 8.20      | 123.00       |
|                | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 22.80     | 342.00       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 3.000              |
| Wilcoxon W                     | 123.000            |
| Z                              | -4.542             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi    | K1 (Placebo)         | 15 | 8.00      | 120.00       |
|                | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 23.00     | 345.00       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000               |
| Wilcoxon W                     | 120.000            |
| Z                              | -4.667             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



## K2 vs K3

### Mann-Whitney Test

| Ranks       |                      |    |           |              |
|-------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|             | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi | K2 (Bioplasentron)   | 15 | 21.87     | 328.00       |
|             | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 9.13      | 137.00       |
|             | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 17.000             |
| Wilcoxon W                     | 137.000            |
| Z                              | -3.962             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K2 vs K4

### Mann-Whitney Test

| Ranks       |                      |    |           |              |
|-------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|             | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi | K2 (Bioplasentron)   | 15 | 15.60     | 234.00       |
|             | K4 (NEGel Dosis 0.8) | 15 | 15.40     | 231.00       |
|             | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 111.000           |
| Wilcoxon W                     | 231.000           |
| Z                              | -.062             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .950              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .967 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K2 vs K5

### Mann-Whitney Test

| Ranks       |                      |    |           |              |
|-------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|             | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi | K2 (Bioplasentron)   | 15 | 10.93     | 164.00       |
|             | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 20.07     | 301.00       |
|             | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 44.000            |
| Wilcoxon W                     | 164.000           |
| Z                              | -2.842            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .004              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .004 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K3 vs K4

### Mann-Whitney Test

| Ranks       |                      |    |           |              |
|-------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|             | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 9.20      | 138.00       |
|             | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 21.80     | 327.00       |
|             | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Epitelisasi                    |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 18.000             |
| Wilcoxon W                     | 138.000            |
| Z                              | -3.920             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



### K3 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks       |                      |    |           |              |
|-------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|             | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 8.00      | 120.00       |
|             | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 23.00     | 345.00       |
|             | Total                | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Epitelisasi        |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | .000               |
| Wilcoxon W                     | 120.000            |
| Z                              | -4.667             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K4 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks       |                      |    |           |              |
|-------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|             | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Epitelisasi | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 10.40     | 156.00       |
|             | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 20.60     | 309.00       |
|             | Total                | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                | Epitelisasi        |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 36.000             |
| Wilcoxon W                     | 156.000            |
| Z                              | -3.173             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .002               |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



## Kolagen

### Descriptive

#### Descriptives

Kolagen

|                      | N  | Mean     | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|----------------------|----|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|                      |    |          |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| K1 (Plasebo)         | 15 | 44.87727 | 5.265284       | 1.359490   | 41.96145                         | 47.79308    | 36.200  | 53.100  |
| K2 (Bioplacenton)    | 15 | 57.76787 | 4.715217       | 1.217464   | 55.15667                         | 60.37907    | 48.234  | 63.594  |
| K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 53.32707 | 4.566451       | 1.179053   | 50.79825                         | 55.85588    | 45.244  | 60.769  |
| K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 61.14600 | 6.382902       | 1.648058   | 57.61127                         | 64.68073    | 52.668  | 73.634  |
| K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 63.11947 | 5.570379       | 1.438266   | 60.03469                         | 66.20424    | 54.076  | 74.610  |
| Total                | 75 | 56.04753 | 8.353056       | .964528    | 54.12567                         | 57.96940    | 36.200  | 74.610  |

### Uji Normalitas

#### Tests of Normality

|         | Kelompok Tikus       | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |                   | Shapiro-Wilk |    |      |
|---------|----------------------|---------------------------------|----|-------------------|--------------|----|------|
|         |                      | Statistic                       | df | Sig.              | Statistic    | df | Sig. |
| Kolagen | K1 (Plasebo)         | .186                            | 15 | .174              | .938         | 15 | .359 |
|         | K2 (Bioplacenton)    | .197                            | 15 | .123              | .927         | 15 | .248 |
|         | K3 (NEGel Dosis 0,4) | .184                            | 15 | .185              | .956         | 15 | .627 |
|         | K4 (NEGel Dosis 0,8) | .142                            | 15 | .200 <sup>*</sup> | .948         | 15 | .489 |
|         | K5 (NEGel Dosis 1,2) | .129                            | 15 | .200 <sup>*</sup> | .978         | 15 | .950 |

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### Uji Homogenitas

#### Tests of Homogeneity of Variances

|         |                                      | Levene    | df1 | df2    | Sig. |
|---------|--------------------------------------|-----------|-----|--------|------|
|         |                                      | Statistic |     |        |      |
| Kolagen | Based on Mean                        | .456      | 4   | 70     | .768 |
|         | Based on Median                      | .330      | 4   | 70     | .857 |
|         | Based on Median and with adjusted df | .330      | 4   | 65.696 | .857 |
|         | Based on trimmed mean                | .469      | 4   | 70     | .758 |



## Anova

### ANOVA

#### Kolagen

|                |             | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig.  |
|----------------|-------------|----------------|----|-------------|--------|-------|
| Between Groups | (Combined)  | 3167.129       | 4  | 791.782     | 27.766 | <,001 |
|                | Linear Term | 2383.532       | 1  | 2383.532    | 83.586 | <,001 |
|                | Deviation   | 783.597        | 3  | 261.199     | 9.160  | <,001 |
| Within Groups  |             | 1996.113       | 70 | 28.516      |        |       |
| Total          |             | 5163.243       | 74 |             |        |       |

## Duncan

### Kolagen

|                     |                      |    | Subset for alpha = 0.05 |          |          |          |
|---------------------|----------------------|----|-------------------------|----------|----------|----------|
|                     | Kelompok Tikus       | N  | 1                       | 2        | 3        | 4        |
| Duncan <sup>a</sup> | K1 (Plasebo)         | 15 | 44.87727                |          |          |          |
|                     | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 |                         | 53.32707 |          |          |
|                     | K2 (Bioplacenton)    | 15 |                         |          | 57.76787 |          |
|                     | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 |                         |          | 61.14600 | 61.14600 |
|                     | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 |                         |          |          | 63.11947 |
|                     | Sig.                 |    | 1.000                   | 1.000    | .088     | .315     |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 15,000.



## Infiltrasi Seluler

Non Parametric Test (Uji Kruskal-Wallis)

### NPar Tests

#### Kruskal-Wallis Test

| Ranks          |                      |    |           |
|----------------|----------------------|----|-----------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank |
| Infiltrasi     | K1 (Plasebo)         | 15 | 16.13     |
|                | K2 (Bioplacenton)    | 15 | 53.67     |
|                | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 23.77     |
|                | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 44.90     |
|                | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 51.53     |
|                | Total                | 75 |           |

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

| Infiltrasi       |        |
|------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H | 37.803 |
| df               | 4      |
| Asymp. Sig.      | <,001  |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok Tikus



## Uji Mann-Whitney

### K1 vs K2

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                  |    |           |              |
|----------------|------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                  | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi     | K1 (Plasebo)     | 15 | 8.83      | 132.50       |
|                | K2 (Bioplacenta) | 15 | 22.17     | 332.50       |
| Total          |                  | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 12.500             |
| Wilcoxon W                     | 132.500            |
| Z                              | -4.204             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K3

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi     | K1 (Plasebo)         | 15 | 12.97     | 194.50       |
|                | K3 (NEGel Dosis 0.4) | 15 | 18.03     | 270.50       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 74.500            |
| Wilcoxon W                     | 194.500           |
| Z                              | -1.643            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .100              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .116 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K4

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi     | K1 (Plasebo)         | 15 | 9.50      | 142.50       |
|                | K4 (NEGel Dosis 0.8) | 15 | 21.50     | 322.50       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 22.500             |
| Wilcoxon W                     | 142.500            |
| Z                              | -3.800             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi     | K1 (Plasebo)         | 15 | 8.83      | 132.50       |
|                | K5 (NEGel Dosis 1.2) | 15 | 22.17     | 332.50       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 12.500             |
| Wilcoxon W                     | 132.500            |
| Z                              | -4.212             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



## K2 vs K3

### Mann-Whitney Test

| Ranks                        |    |           |              |
|------------------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus               | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi K2 (Bioplasenton) | 15 | 21.43     | 321.50       |
| K3 (NEGel Dosis 0,4)         | 15 | 9.57      | 143.50       |
| Total                        | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 23.500             |
| Wilcoxon W                     | 143.500            |
| Z                              | -3.763             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. (2*(1-tailed Sig.)) | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K2 vs K4

### Mann-Whitney Test

| Ranks                        |    |           |              |
|------------------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus               | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi K2 (Bioplasenton) | 15 | 17.77     | 266.50       |
| K4 (NEGel Dosis 0,8)         | 15 | 13.23     | 198.50       |
| Total                        | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 78.500            |
| Wilcoxon W                     | 198.500           |
| Z                              | -1.451            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .147              |
| Exact Sig. (2*(1-tailed Sig.)) | .161 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K2 vs K5

### Mann-Whitney Test

| Ranks                        |    |           |              |
|------------------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus               | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi K2 (Bioplasenton) | 15 | 16.30     | 244.50       |
| K5 (NEGel Dosis 1,2)         | 15 | 14.70     | 220.50       |
| Total                        | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 100.500           |
| Wilcoxon W                     | 220.500           |
| Z                              | -.517             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .605              |
| Exact Sig. (2*(1-tailed Sig.)) | .624 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K3 vs K4

### Mann-Whitney Test

| Ranks                           |    |           |              |
|---------------------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus                  | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 10.80     | 159.00       |
| K4 (NEGel Dosis 0,8)            | 15 | 20.40     | 306.00       |
| Total                           | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 39.000            |
| Wilcoxon W                     | 159.000           |
| Z                              | -3.128            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .002              |
| Exact Sig. (2*(1-tailed Sig.)) | .002 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



### K3 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi     | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 9.57      | 143.50       |
|                | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 21.43     | 321.50       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Mann-Whitney U                 | 23.500             |
| Wilcoxon W                     | 143.500            |
| Z                              | -3.770             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | <.001              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | <.001 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K4 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks          |                      |    |           |              |
|----------------|----------------------|----|-----------|--------------|
| Kelompok Tikus |                      | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Infiltrasi     | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 13.77     | 206.50       |
|                | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 17.23     | 258.50       |
| Total          |                      | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Infiltrasi                     |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 86.500            |
| Wilcoxon W                     | 206.500           |
| Z                              | -1.120            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .263              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .285 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



## Neovaskularisasi

Non Parametric Test (Uji Kruskal-Wallis)

### NPar Tests

#### Kruskal-Wallis Test

| Ranks            |                      |    |           |
|------------------|----------------------|----|-----------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank |
| Neovaskularisasi | K1 (Plasebo)         | 15 | 29.53     |
|                  | K2 (Bioplacenton)    | 15 | 52.83     |
|                  | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 34.57     |
|                  | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 34.20     |
|                  | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 38.87     |
|                  | Total                | 75 |           |

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

| Neovaskularisasi |        |
|------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H | 11.208 |
| df               | 4      |
| Asymp. Sig.      | .024   |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok Tikus



## Uji Mann-Whitney

### K1 vs K2

#### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                   |    |           |              |
|------------------|-------------------|----|-----------|--------------|
|                  | Kelompok Tikus    | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Neovaskularisasi | K1 (Plasebo)      | 15 | 11.00     | 165.00       |
|                  | K2 (Bioplasenton) | 15 | 20.00     | 300.00       |
|                  | Total             | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi               |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 45.000            |
| Wilcoxon W                     | 165.000           |
| Z                              | -2.926            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .003              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .004 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K3

#### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |
|------------------|----------------------|----|-----------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank |
| Neovaskularisasi | K1 (Plasebo)         | 15 | 14.47     |
|                  | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 16.53     |
|                  | Total                | 30 |           |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi               |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 97.000            |
| Wilcoxon W                     | 217.000           |
| Z                              | -.662             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .495              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .539 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K4

#### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |
|------------------|----------------------|----|-----------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank |
| Neovaskularisasi | K1 (Plasebo)         | 15 | 14.43     |
|                  | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 16.57     |
|                  | Total                | 30 |           |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi               |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 96.500            |
| Wilcoxon W                     | 216.500           |
| Z                              | -.710             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .478              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .512 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K1 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |
|------------------|----------------------|----|-----------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank |
| Neovaskularisasi | K1 (Plasebo)         | 15 | 13.63     |
|                  | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 17.37     |
|                  | Total                | 30 |           |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi               |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                 | 84.500            |
| Wilcoxon W                     | 204.500           |
| Z                              | -1.227            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | .220              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .250 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



## K2 vs K3

### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |              |
|------------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Neovaskularisasi | K2 (Etoposentron)    | 15 | 19.17     | 287.50       |
|                  | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 11.83     | 177.50       |
|                  | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi                |                   |
|---------------------------------|-------------------|
|                                 | asi               |
| Mann-Whitney U                  | 57.500            |
| Wilcoxon W                      | 177.500           |
| Z                               | -2.395            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)          | .017              |
| Exact Sig. (2*) (1-tailed Sig.) | .021 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K2 vs K4

### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |              |
|------------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Neovaskularisasi | K2 (Etoposentron)    | 15 | 19.33     | 290.00       |
|                  | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 11.67     | 175.00       |
|                  | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi                |                   |
|---------------------------------|-------------------|
|                                 | asi               |
| Mann-Whitney U                  | 55.000            |
| Wilcoxon W                      | 175.000           |
| Z                               | -2.522            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)          | .012              |
| Exact Sig. (2*) (1-tailed Sig.) | .016 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K2 vs K5

### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |              |
|------------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Neovaskularisasi | K2 (Etoposentron)    | 15 | 18.33     | 275.00       |
|                  | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 12.67     | 190.00       |
|                  | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi                |                   |
|---------------------------------|-------------------|
|                                 | asi               |
| Mann-Whitney U                  | 70.000            |
| Wilcoxon W                      | 190.000           |
| Z                               | -1.952            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)          | .064              |
| Exact Sig. (2*) (1-tailed Sig.) | .081 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

## K3 vs K4

### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |              |
|------------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Neovaskularisasi | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 15.57     | 233.50       |
|                  | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 15.43     | 231.50       |
|                  | Total                | 30 |           |              |

### Test Statistics<sup>a</sup>

| Neovaskularisasi                |                   |
|---------------------------------|-------------------|
|                                 | asi               |
| Mann-Whitney U                  | 111.500           |
| Wilcoxon W                      | 231.500           |
| Z                               | -.044             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)          | .965              |
| Exact Sig. (2*) (1-tailed Sig.) | .967 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



### K3 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |              |
|------------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Neovaskularisasi | K3 (NEGel Dosis 0,4) | 15 | 14.63     | 219.50       |
|                  | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 16.37     | 245.50       |
|                  | Total                | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                 | Neovaskularisasi  |
|---------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                  | 99.500            |
| Wilcoxon W                      | 219.500           |
| Z                               | -.572             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)          | .567              |
| Exact Sig. (2*) (1-tailed Sig.) | .567 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.

### K4 vs K5

#### Mann-Whitney Test

| Ranks            |                      |    |           |              |
|------------------|----------------------|----|-----------|--------------|
|                  | Kelompok Tikus       | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Neovaskularisasi | K4 (NEGel Dosis 0,8) | 15 | 14.53     | 218.00       |
|                  | K5 (NEGel Dosis 1,2) | 15 | 16.47     | 247.00       |
|                  | Total                | 30 |           |              |

#### Test Statistics<sup>a</sup>

|                                 | Neovaskularisasi  |
|---------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U                  | 98.000            |
| Wilcoxon W                      | 218.000           |
| Z                               | -.641             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)          | .521              |
| Exact Sig. (2*) (1-tailed Sig.) | .567 <sup>b</sup> |

a. Grouping Variable: Kelompok Tikus

b. Not corrected for ties.



## RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Wafiq Magfirah, lahir di kecamatan Sojol, Kabupaten Donggala, Desa Siboang, Sulawesi Tengah pada tanggal 02 September 2002. Merupakan anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Riyanto Nurdin dan Ibu Masnur. Penulis saat ini bertempat tinggal di Jln. Umar Syarif Perumahan Grand Tagari Permai. Riwayat pendidikan dimulai dari Sekolah dasar pada tahun 2008 dan menamatkan pendidikannya di SDN 01 Siboang, pada tahun 2014. Kemudian pada penulis melanjutkan Pendidikan sekolah menengah pertama di MTs Al-Khairaat Pusat Palu pada tahun 2014 dan tamat di tahun 2017. Selanjutnya pada tahun 2017 penulis melanjutkan ke tingkat Sekolah Menengah Atas di SMA Negeri 1 Palu, dan tamat pada tahun 2020. Dan pada tahun 2021 penyusun melanjutkan pendidikannya di Perguruan Tinggi Negeri Universitas Tadulako, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Jurusan Kimia, Biologi, dan Farmasi, Program Studi S-1 Farmasi. Berikut ini adalah media sosial Penulis @wafiq\_magfih dan email penulis yang bisa dihubungi [wafiqmagfirah29@gmail.com](mailto:wafiqmagfirah29@gmail.com).



## SURAT KETERANGAN PUBLIKASI

Saya yang bertanda tangan di bawah ini.

**Pembimbing Utama**

Nama : apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.

Jabatan : Dosen Farmasi FMIPA Universitas Tadulako

**Pembimbing Pendamping**

Nama : apt. Ihwan, S.Si., M.Kes.

Jabatan : Dosen Farmasi FMIPA Universitas Tadulako

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa :

Nama : Wafiq Magfirah

Stambuk : G70121052

Minat : Sains & Teknologi Farmasi

Judul : Histopatologi Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) DM Tipe-  
2 Induksi Streptozotocin Yang Diterapi Nanoemulgel Ekstrak  
Etanol Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.)

Hasil penelitian ini akan dipublikasikan secepatnya di Jurnal Nasional terakreditasi.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan semestinya.

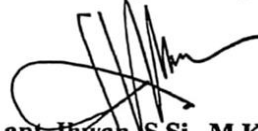
Palu, 23 September 2025

Pembimbing Utama



apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.  
NIP. 198007242005011003

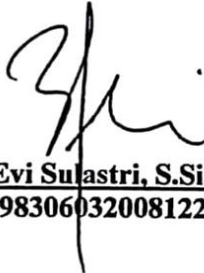
Pembimbing Pendamping



apt. Ihwan, S.Si., M.Kes.  
NIDN. 0913047404

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Farmasi  
FMIPA Universitas Tadulako



Dr. apt. Evi Sulastri, S.Si., M.Si  
NIP. 198306032008122001



**HISTOPATOLOGI KULIT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) DM TIPE-2  
INDUKSI STREPTOZOTOCIN YANG DITERAPI NANOEMULGEL EKSTRAK  
ETANOL DAUN EBONI (*Diospyros celebica* Bakh.)**

**HISTOPATHOLOGY OF WHITE RAT SKIN (*Rattus norvegicus*) TYPE-2  
DIABETES MELLITUS STREPTOZOTOCIN INDUCTION TREATED  
WITH NANOEMULGEL OF EBONY LEAF ETHANOL EXTRACT  
(*Diospyros celebica* Bakh.)**

**Wafiq Magfirah<sup>1\*</sup>, Ihwan<sup>1\*</sup>, Yusriadi<sup>1\*</sup>**

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,

Universitas Tadulako, Palu

[wafiqmagfirah29@gmail.com](mailto:wafiqmagfirah29@gmail.com)

**ABSTRAK**

Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.) merupakan tanaman endemik Sulawesi Tengah yang secara empiris digunakan dalam pengobatan tradisional untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus. Daun eboni mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang berpotensi sebagai antimikroba dan antidiabetik, sehingga berpeluang dikembangkan sebagai terapi topikal untuk luka diabetes. Untuk meningkatkan efektivitasnya, ekstrak daun eboni diformulasikan dalam bentuk nanoemulgel berukuran droplet yang kecil memudahkan penetrasi ke kulit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh serta frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni yang efektif terhadap perbaikan gambaran histopatologi kulit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) DM Tipe 2. Penelitian dilakukan secara eksperimental menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design* dengan 15 ekor tikus yang dibagi dalam lima kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, serta tiga kelompok perlakuan nanoemulgel dengan frekuensi pemberian 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari. Induksi diabetes dilakukan menggunakan streptozotocin dosis 35 mg/kgBB, sedangkan luka dibuat dengan *biopsy punch* dan diterapi topikal selama 14 hari. Pemeriksaan histopatologi kulit dilakukan dengan menilai empat parameter utama yaitu epitelisasi, pembentukan kolagen, infiltrasi seluler, dan neovaskularisasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok frekuensi pemberian nanoemulgel 3 kali sehari memberikan perbaikan histopatologi kulit yang paling optimal, dibandingkan dengan kelompok perlakuan frekuensi pemberian nanoemulgel 1 atau 2 kali sehari. Berdasarkan temuan tersebut, nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni berpotensi menjadi terapi topikal alternatif untuk mendukung penyembuhan luka pada penderita DM Tipe 2.

**Kata Kunci :** Histopatologi kulit, *Diospyros celebica* Bakh., DM Tipe 2, *Rattus norvegicus*, Nanoemulgel, Luka diabetes.



## ABSTRACT

*Eboni (Diospyros celebica Bakh.) is an endemic plant of Central Sulawesi that has been empirically used in traditional medicine to reduce blood glucose levels in patients with diabetes mellitus. Eboni leaves contain active compounds such as flavonoids, tannins, and saponins, which possess antimicrobial and antidiabetic properties, making them potential candidates for development as topical therapy for diabetic wounds. To enhance its effectiveness, eboni leaf extract is formulated into a nanoemulgel with small droplet size to facilitate skin penetration. This study aimed to evaluate the effect and effective frequency of nanoemulgel ethanol extract of eboni leaves on the improvement of skin histopathology in white rats (Rattus norvegicus) with Type 2 DM. The study was conducted experimentally using a Post-Test Only Control Group Design with 15 rats divided into five groups, namely negative control, positive control, and three treatment groups with nanoemulgel administration 1 time daily, 2 times daily, and 3 times daily. Diabetes induction was carried out using streptozotocin at a dose of 35 mg/kgBW, while wounds were created with a biopsy punch and treated topically for 14 days. Histopathological examination of the skin was assessed based on four main parameters, namely epithelialization, collagen formation, cellular infiltration, and neovascularization. The results showed that the group treated Skin with nanoemulgel 3 times daily demonstrated the most optimal improvement in skin histopathology compared to the groups treated 1 time daily or 2 times daily. Based on these findings, nanoemulgel ethanol extract of eboni leaves has the potential to be developed as an alternative topical therapy to support wound healing in patients with Type 2 DM.*

**Keywords** : Skin Histopathology, *Diospyros celebica Bakh.*, Type 2 DM, *Rattus norvegicus*, Nanoemulgel, Diabetic wounds.

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat resistensi insulin dan kerusakan sel beta pankreas. Pada kondisi ini, terutama pada individu dengan obesitas, insulin tidak dapat bekerja secara efektif pada jaringan otot, hati, dan lemak. Sebagai respon, pankreas meningkatkan produksi insulin, namun bila peningkatan tersebut tidak mencukupi, kadar gula darah tetap tinggi sehingga menyebabkan hiperglikemia kronis (Decroli, 2019). Hal ini menjadi

perhatian karena jumlah penderita DM tipe 2 terus mengalami peningkatan. Secara global Indonesia menempati peringkat kelima dengan 19,5 juta kasus pada tahun 2021 dan diperkirakan mencapai 28,6 juta pada tahun 2045, sementara 73,7% kasus masih belum terdiagnosis (IDF, 2021). Di Sulawesi Tengah tercatat 78.488 penderita pada tahun 2023 dengan 75% di antaranya telah mendapatkan pelayanan kesehatan sesuai standar (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah, 2024). Pada penderita DM Tipe 2 dapat terjadi berbagai komplikasi, baik makrovaskular yang menyerang



jantung, otak, dan pembuluh darah, maupun mikrovaskular yang berdampak pada ginjal, mata, serta sistem saraf (Cahyani et al., 2024). Salah satu komplikasi yang sering ditemukan adalah luka diabetik, yang umumnya dipicu oleh angiopati dan neuropati. Kedua kondisi tersebut mengganggu sirkulasi darah dan suplai oksigen, menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah, serta menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan bakteri sehingga memperburuk kondisi luka (Sundari et al., 2024).

Pemeriksaan histopatologi kulit memiliki peran penting dalam memahami dinamika penyembuhan luka. Histopatologi merupakan pemeriksaan mikroskopis jaringan kulit yang bertujuan menilai struktur dan perubahan yang terjadi pada jaringan (Alwahaibi & Alwahaibi, 2025). Melalui analisis ini, proses regenerasi jaringan dapat dievaluasi berdasarkan beberapa parameter, seperti ketebalan epitel, produksi kolagen, tingkat infiltrasi seluler, dan pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi), yang secara keseluruhan mencerminkan tingkat keberhasilan penyembuhan luka

(Karayannopolou et al., 2011).

Penanganan luka diabetik sendiri memerlukan obat yang efektif guna mempercepat proses penyembuhan serta mencegah terjadinya infeksi yang berkelanjutan. Salah satu pilihan terapi yang dinilai aman adalah penggunaan obat herbal, karena dapat mendukung proses penyembuhan secara alami (Hamdin et al., 2018). Di Indonesia, tanaman obat tradisional banyak digunakan sebagai alternatif penyembuhan karena mudah diperoleh serta dianggap lebih alami. Selain itu, penggunaannya juga semakin populer di masyarakat karena dapat berperan sebagai terapi pendukung dengan biaya yang relatif terjangkau (Dewi et al., 2024). Di antara berbagai tanaman obat tersebut, salah satu yang berpotensi adalah eboni (*Diospyros celebica* Bakh.), yang merupakan sumber daya alam endemik dari Sulawesi Tengah. Daun eboni memiliki potensi sebagai antidiabetes, antivirus, dan antijamur. Selain itu, daun ini juga mengandung senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, dan saponin yang bersifat antimikroba sehingga dapat dimanfaatkan untuk mendukung proses penyembuhan luka diabetes (Ariyanti et al., 2016). Secara empiris, masyarakat telah menggunakan



daun eboni sebagai obat tradisional untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah. Hal tersebut diperkuat oleh penelitian Kartini et al (2018). yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun eboni dengan dosis 500 mg/kgBB mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih dengan efektivitas yang setara dengan glibenklamid.

Transdermal merupakan salah satu rute pemberian obat melalui kulit yang banyak dikembangkan dalam bentuk sediaan topikal, dengan memanfaatkan kulit sebagai media penghantaran zat aktif yang berdifusi melewati lapisan kulit untuk menghasilkan efek lokal maupun (Assyfa et al., 2022). Yang mana secara umum, struktur histologis kulit tikus serupa dengan mamalia lainnya, sehingga dapat mendukung pemahaman dalam penerapan sediaan topikal transdermal. Kulit tikus terdiri atas epidermis sebagai lapisan epitel luar yang melapisi dermis, serta hipodermis di bagian bawah yang didominasi oleh jaringan lemak. Lapisan tipis otot rangka yang dikenal sebagai panniculus carnosus memisahkan hipodermis dari adventitia, yaitu jaringan ikat longgar yang melekat pada otot dinding tubuh. Epidermis

pada tikus dewasa tampak sangat tipis (sekitar 1–2 lapisan sel), namun tetap tersusun atas empat lapisan khas, yaitu stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, dan stratum korneum yang mengalami keratinisasi, sedangkan ketebalan epidermis lebih besar pada tikus neonatus. Dermis tersusun atas jaringan ikat longgar yang mengandung pembuluh darah dan hanya sedikit sel inflamasi dalam kondisi normal. Di dalamnya juga terdapat folikel rambut, kelenjar adneksa, serta otot-otot kecil yang beberapa di antaranya meluas hingga ke hipodermis. Hipodermis sebagian besar terdiri dari jaringan adiposa dengan ketebalan yang bervariasi tergantung pada fase siklus folikel rambut, lebih tebal pada fase anagen (pertumbuhan) dan menipis pada fase telogen (istirahat) (Scudamore, 2014).

Salah satu sediaan yang menggunakan sistem penghantaran transdermal adalah nanoemulgel. Nanoemulgel merupakan sediaan emulsi yang terdispersi dalam matriks hidrogel sehingga membentuk sistem yang homogen dan stabil. Komponen utama penyusun nanoemulgel meliputi campuran air, minyak, surfaktan, ko-surfaktan, serta bahan pembentuk gel



(*gelling agent*) dengan ukuran droplet sekitar 10–100 nm. Ukuran droplet yang kecil memberikan keuntungan berupa peningkatan kemampuan permeasi obat ke dalam kulit (Tungadi et al., 2024). Selain itu, sediaan dalam bentuk nanoemulgel dapat memperpanjang waktu retensi zat aktif pada area target dan memberikan distribusi yang lebih merata pada permukaan luka, sehingga obat dapat bekerja lebih optimal dalam mendukung proses penyembuhan luka, khususnya pada kondisi diabetes, di mana regenerasi jaringan kulit cenderung lebih lambat dan proses perbaikan luka sering terhambat (Hayati et al., 2024).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan pengujian aktivitas penyembuhan luka menggunakan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni yang dioleskan pada luka hewan uji tikus putih (*Rattus norvegicus*) kondisi diabetes melitus tipe 2, yang menggunakan metode induksi streptozotocin, serta melakukan pemeriksaan histopatologi kulit untuk mengevaluasi perubahan struktural dan proses penyembuhan jaringan pada luka kulit tikus.

## **METODE PENELITIAN**

### **Jenis Penelitian**

Penelitian ini merupakan eksperimen laboratorium yang menggunakan desain penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Dalam penelitian ini, daun eboni diolah menjadi simplisia dan diekstraksi, kemudian diformulasikan dalam bentuk sediaan nanoemulgel. Selanjutnya, sediaan tersebut diuji aktivitasnya terhadap diabetes melitus tipe 2 pada hewan uji tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*), dengan parameter yang diamati berupa gambaran histopatologi kulit.

### **Waktu dan Tempat**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2024 - Mei 2025. Pembuatan ekstrak daun eboni dilakukan di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, perlakuan dan penginduksian Streptozotocin di Laboratorium Farmakologi-Biofarmasetika, formulasi sediaan nanoemulgel dilakukan di Laboratorium Farmasetika, Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, serta pengujian Histopatologi kulit tikus dilakukan di Laboratorium Biosistem Hewan, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Padjadjaran.



## **Alat dan Bahan**

Adapun alat yang digunakan pada penelitian kali ini yaitu Gelas Ukur (Iwaki Pyrex®), Gelas Kimia (Iwaki Pyrex®), Labu Ukur (Iwaki Pyrex®), Batang Pengaduk (Iwaki Pyrex®), Hot Plate (Denviller®), Neraca Analitik (Adam®), Blender (Philips®), Pipet Tetes (Pyrex®), Gunting Bedah (Onemed®), Magnetic Stirrer, Homogenizer, Disposable Syringe (Onemed®), Cawan Porselin (Pyrex®), Pisau Bedah (Onemed®), Punch Biopsy (Ribbel®), Mikrotom (Delta®), Kaca Objek (Onemed®), dan Mikroskop (Olympus®)

Adapun bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu daun Ebony (*Diospyros celebica* Bakh), Etanol 70%, Aquadest, Ketamin, Kapas (selection®), Tissue (nice®), Streptozotocin (merc®), Buffer Sitrat 0,1 M, Virgin Coconut Oil (VCO), Tween 80, PEG 400, Triethanolamine (TEA), Karbopol 940, Gliserin, Methyl Paraben, Propil Paraben, Kasa (Onemed®), Plester (Hansaplast®), NaCl, Bioplacenton, NBF 10%, Alkohol, Absolut alkohol, Parafin, Mallory-Azan.

## **Hewan Uji**

Pada penelitian ini menggunakan 15 ekor tikus putih (*Rattus noorvegicus*), yang terdiri dari 5 kelompok yaitu, basis nanoemulgel (plasebo) sebagai kontrol negatif (K1), bioplacenton (K2), nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni pemberian 1 kali sehari (K3), pemberian 2 kali sehari (K4), dan pemberian 3 kali sehari (K5), tiap kelompok terdiri 3 hewan uji.

## **PROSEDUR PENELITIAN**

### ***Preparasi sampel***

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun eboni hijau segar. Daun eboni (*Diospyros celebica* Bakh) diperoleh dari Desa Binangga, Kecamatan Parigi Tengah, Kabupaten Parigi Moutong. Provinsi Sulawesi Tengah. Daun tersebut kemudian dicuci menggunakan air mengalir untuk menghilangkan partikel yang tidak diinginkan seperti tanah dan debu, disortir basah, dan dikeringkan di tempat yang terlindung dari sinar matahari. Setelah kering, daun disortir kering dan diserbuk. Daun kemudian diayak dengan saringan 40 mesh untuk mendapatkan serbuk yang lebih halus.

### ***Pembuatan Ekstrak***

#### ***Perkolasi***

Ekstrak daun eboni diperoleh melalui



proses ekstraksi perkolasi. Sebanyak 800 gram serbuk simplisia daun eboni yang telah dihaluskan ditempatkan dalam wadah dan dialiri pelarut etanol 70% selama 24 jam. Setelah itu, perkolat yang diperoleh diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga menjadi ekstrak kental. Ekstrak kental tersebut kemudian ditimbang dan dihitung rendemennya.

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Bobot ekstrak kental (g)}}{\text{Bobot serbuk kering (g)}} \times 100\%$$

### **Formulasi Nanoemulgel**

Proses pembuatan nanoemulgel terdiri atas tiga tahapan utama yaitu pembuatan nanoemulsi, pembuatan basis gel, serta penggabungan nanoemulsi ke dalam basis gel. Tahap pertama adalah pembuatan nanoemulsi. Pada tahap ini, bahan fase minyak yang terdiri atas Virgin Coconut Oil (VCO), PEG 400, Tween 80, dan ekstrak daun eboni dimasukkan ke dalam gelas beaker, kemudian dihomogenisasi menggunakan homogenizer selama 2 jam. Setelah itu, ditambahkan aquades hingga volume mencapai 100 mL, lalu proses homogenisasi dilanjutkan selama 1 jam hingga terbentuk nanoemulsi yang stabil. Tahap kedua adalah pembuatan basis gel. Karbopol 940 ditimbang sesuai formula, kemudian

dikembangkan dalam air panas bersuhu 80–100 °C sambil dihomogenisasi hingga terbentuk mucilago. Campuran ini kemudian didiamkan selama 24 jam agar karbopol mengembang sempurna. Setelah itu, ditambahkan triethanolamine (TEA) dan gliserin secara bertahap, kemudian dihomogenisasi menggunakan homogenizer pada kecepatan 3.000 rpm selama 1 jam hingga terbentuk basis gel yang jernih, kental, dan homogen. Tahap terakhir adalah penggabungan nanoemulsi ke dalam basis gel. Nanoemulsi dimasukkan secara perlahan ke dalam basis gel sambil dihomogenisasi menggunakan homogenizer pada kecepatan 3.000 rpm selama 5 menit. Setelah seluruh nanoemulsi tercampur, kecepatan diatur menjadi 5.000 rpm dan proses homogenisasi dilanjutkan selama 1 jam. Proses ini diakhiri dengan sonikasi pada suhu 40 °C selama 1 jam Dwiyanasyah et al (2024).

Tabel 3. 1 Formula Naoemulsi Ekstrak Etanol Daun Eboni

| Bahan                     | Fungsi       | Konsentrasi |
|---------------------------|--------------|-------------|
| Ekstrak etabol daun eboni | Zat Aktif    | 0,8         |
| VCO                       | Fase minyak  | 5           |
| Tween 80                  | Surfaktan    | 50          |
| PEG 400                   | Co-surfaktan | 25          |
| Aquades                   | Pelarut      | Ad 100      |



Tabel 3. 2 Formula Basis Gel Ekstrak  
Etanol Daun Eboni

| Bahan           | Fungsi           | Konsentrasi (%) |
|-----------------|------------------|-----------------|
| Karbopol 940    | Gelling Agent    | 1,5             |
| Triethanolamine | Alkalizing Agent | 2               |
| Gliserin        | Humektan         | 15              |
| Aquadest        | Pelarut          | Ad 100          |

Tabel 3. 3 Formula Nanoemulgel  
Ekstrak Etanol Daun Eboni

| Bahan      | Konsentrasi (%) |
|------------|-----------------|
| Nanoemulsi | 50              |
| Basis Gel  | 50              |

### ***Pembuatan Larutan Streptozotocin Dosis 35 mg/kg BB***

Sebanyak 0,28 gram streptozotocin ditimbang, kemudian dilarutkan dalam buffer sitrat 0,1 m dengan pH 4,5 hingga mencapai volume tertentu. Larutan yang telah homogen selanjutnya diinduksikan pada tikus secara intraperitoneal (IP). Dan dosis streptozotocin yang digunakan adalah 35 mg/KgBB (Bisala et al., 2019).

### ***Karakterisasi Nanoemulgel***

#### ***Uji Organoleptik***

Evaluasi karakteristik fisik nanoemulgel meliputi bentuk, warna, bau, dan rasa, yang diamati secara visual. Pengujian dilakukan dengan replikasi sebanyak tiga kali untuk memastikan konsistensi hasil Andriani

et al (2023).

#### ***Uji Pengukuran pH***

Pengukuran pH dilakukan menggunakan pH meter dengan tiga kali replikasi. Sampel nanoemulgel ditempatkan dalam wadah, lalu elektrode pH meter dicelupkan hingga menunjukkan nilai stabil, kemudian hasilnya dicatat Andriani et al (2023).

#### ***Uji Homogenitas***

Sebanyak 0,5 gram nanoemulgel dioleskan pada plat kaca, lalu diamati apakah terdapat butiran kasar. Sediaan dikatakan homogen jika tidak ditemukan partikel kasar yang terlihat Andriani et al (2023).

#### ***Uji Viskositas***

Dilakukan menggunakan viskometer brookfield dengan menggunakan spindle nomor 64 dengan. Hasil viskositas dicatat setelah jarum viskometer menunjukkan nilai yang stabil selama lima kali putaran Andriani et al (2023).

#### ***Uji Daya Sebar***

Sebanyak 0,5 gram nanoemulgel diletakkan di atas kaca, kemudian diberikan beban 50 gram. Beban secara bertahap ditingkatkan hingga 150 gram, lalu diameter penyebaran sediaan



diukur untuk menilai daya sebar Andriani et al (2023).

#### ***Uji Daya Lekat***

Sebanyak 1 gram nanoemulgel dioleskan pada plat kaca, kemudian dua plat ditempelkan dan diberi beban 80 gram. Waktu yang diperlukan hingga kedua plat terpisah diamati untuk menilai daya lekat sediaan Andriani et al (2023).

#### ***Uji Daya Tercuci***

Uji daya tercuci dilakukan dengan mengoleskan sediaan gel sebanyak 1 gram pada punggung tangan, kemudian dialiri air secara perlahan menggunakan buret. Setelah itu, dilakukan pengamatan secara visual untuk melihat apakah masih terdapat sisa gel pada permukaan kulit (Rusli et al., 2021).

#### ***Uji Ukuran Partikel***

Pengujian ukuran partikel dan indeks polidispersitas dilakukan menggunakan alat Particle Size Analyzer (PSA). Sediaan diencerkan dengan aquadest, kemudian 1 mL sampel dianalisis pada suhu ruang, dan hasilnya ditampilkan pada monitor komputer dalam bentuk kurva (Sanaji et al., 2019).

#### ***Perlakuan Hewan Uji***

Penelitian ini menggunakan 15 ekor

tikus yang terbagi dalam 5 kelompok perlakuan. Setiap kelompok perlakuan terdiri dari 3 ekor. Tikus yang dipelihara dalam kondisi yang sama. Adapun 5 kelompok perlakuan yang dimaksud yaitu:

Kelompok 1 : Kelompok kontrol negatif diberi streptozotocin + basis nanoemulgel

Kelompok 2 : Kelompok kontrol positif, diberi streptozotocin + bioplacenton

Kelompok 3: Kelompok uji I, diberi streptozotocin + nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni pemberian 1 kali sehari

Kelompok 4 : Kelompok uji II, diberi streptozotocin + nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni pemberian 2 kali sehari

Kelompok 5: Kelompok uji III, diberi streptozotocin + nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni pemberian 3 kali sehari

#### ***Prosedur Pengujian***

##### ***Aklimatisasi Hewan Uji***

Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan di ruangan yang memenuhi persyaratan, yaitu dengan suhu 22°C ( $\pm 30^\circ\text{C}$ ), kelembapan relatif 30-70%, serta pencahayaan selama 12 jam terang dan 12 jam gelap. Selama



periode aklimatisasi, hewan uji diberikan air minum sesuai dengan standar laboratorium (BPOM, 2021).

#### ***Pemberian Induksi Streptozotocin***

Pada hari ke-8, hewan uji ditimbang dan diberi tanda identifikasi, kemudian dilakukan pengukuran kadar glukosa darah awal menggunakan *EasyTouch GCU Meter Device*. Proses pengujian diawali dengan membersihkan ekor tikus secara aseptis menggunakan kapas yang dibasahi alkohol 70%. Ujung ekor tikus kemudian dipotong untuk memperoleh sampel darah, yang selanjutnya digunakan untuk pengukuran kadar glukosa darah. Kemudian hewan uji diberikan streptozotocin pada dosis 35 mg/kg berat badan. Pada hari ke-11, kadar glukosa darah diukur kembali untuk mengevaluasi peningkatan kadar glukosa darah setelah induksi streptozotocin. Kemudian dilakukan pembuatan luka eksisi pada hewan uji.

#### ***Pembuatan Luka Eksisi***

Pertama bagian punggung tikus dicukur hingga bersih agar mempermudah proses pembuatan luka. Kemudian dibersihkan dengan kapas yang telah dibasahi etanol 70%. Dan sebelum luka dibuat, tikus diberikan

anestesi dengan ketamin sebanyak 0,2–0,3 mL melalui injeksi intramuskular. Setelah anestesi bekerja, luka berdiameter 6 mm dibuat menggunakan alat punch biopsy (Elfasyari et al., 2018).

#### ***Pengaplikasian Sediaan Nanoemulgel***

Sebelum pemberian terapi, area luka dibersihkan menggunakan larutan NaCl fisiologis, kemudian sediaan diaplikasikan secara topikal menggunakan *cotton bud* lalu sediaan dioleskan hingga seluruh permukaan luka tertutup secara merata. Setelah itu, luka ditutup dengan kain kasa, yang kemudian direkatkan menggunakan plaster untuk memastikan kasa tetap berada di tempatnya. Tikus uji dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif yang diberikan basis plasebo, kelompok kontrol positif yang diberikan Bioplacenton, serta tiga kelompok perlakuan dengan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni, masing-masing dengan frekuensi pemberian 1 kali sehari, 2 kali sehari, dan 3 kali sehari. Seluruh perlakuan diberikan secara konsisten sesuai dengan kelompoknya masing-masing selama 14 hari berturut-turut (Zahara et al., 2023).



### ***Pemeriksaan Histopatologi Kulit***

Menurut Chandra et al (2023). preparat histopatologi merupakan suatu teknik yang digunakan untuk mengamati struktur jaringan secara mikroskopis setelah dilakukan proses fiksasi dan pewarnaan. Berikut adalah tahapan dalam pemeriksaan histopatologi kulit tikus:

#### **1. Pengambilan Sampel**

Kulit tikus pada bagian punggung yang mengalami luka dipotong dengan ukuran yang sesuai. Kemudian sampel yang telah dipotong direndam dalam larutan formalin 10% sebagai fiksatif untuk mengawetkan jaringan.

#### **2. Fiksasi Jaringan**

Jaringan yang telah direndam dalam formalin 10% kemudian dicuci menggunakan larutan NaCl fisiologis 0,9% untuk menghilangkan sisa formalin. Setelah itu, jaringan direndam dalam larutan dapar normal formalin fisiologis selama 48 jam untuk memastikan fiksasi yang optimal.

#### **3. Dehidrasi Jaringan**

Jaringan dipotong melintang dengan ketebalan sekitar 0,5 cm. kemudian potongan jaringan dipindahkan secara bertahap ke dalam larutan etanol dengan konsentrasi meningkat secara progresif, yaitu 70%, 80%, 90%, dan 95%. Lalu

jaringan direndam dalam alkohol absolut I dan II untuk menghilangkan kandungan air sepenuhnya. Bu

#### **4. Penjernihan (Clearing)**

Jaringan yang telah mengalami proses dehidrasi dipindahkan ke dalam larutan xylol I dan xylol II untuk menggantikan alkohol serta mempermudah penetrasi parafin.

#### **5. Infiltrasi dan Pembentukan Blok Parafin**

Sampel jaringan dimasukkan ke dalam parafin cair I dan II agar jaringan dapat mengeras dan mudah dipotong. Dan setelah infiltrasi parafin selesai, jaringan dicetak dalam cetakan manila karton dan didinginkan hingga parafin mengeras membentuk blok.

#### **6. Pemotongan Jaringan**

Blok parafin yang telah mengeras kemudian dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan yang sesuai untuk analisis mikroskopis.

#### **7. Pelekatan pada Kaca Objek**

Kaca objek ditetesi cairan Ewit untuk membantu pelekatan jaringan. Lalu potongan jaringan diletakkan di atas kaca objek dan dipanaskan dalam inkubator bersuhu 40-45°C dengan posisi miring agar jaringan menempel dengan baik.

#### **8. Pewarnaan Mallory azan**



Preparat yang telah melekat di kaca objek kemudian melalui proses pewarnaan menggunakan Mallory azan untuk memperjelas struktur sel dan jaringan.

#### 9. Pemasangan Kaca Penutup

Preparat yang telah diwarnai ditutup menggunakan kaca penutup. Bagian tepi preparat dibersihkan agar tidak mengganggu pengamatan mikroskopis.

#### 10. Analisis Mikroskopis

Preparat yang telah siap diamati menggunakan mikroskop untuk menilai perubahan histologis pada jaringan kulit tikus. Dan hasil pengamatan dianalisis untuk memahami perubahan morfologi akibat luka atau perlakuan yang diberikan.

#### *Analisis Data*

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *uji One Way ANOVA* untuk data yang memenuhi asumsi parametrik, dengan tingkat kepercayaan 95% ( $p < 0,05$ ), dan dilanjutkan dengan *uji Duncan* jika terdapat perbedaan yang signifikan. Untuk data nonparametrik, digunakan *uji Kruskal–Wallis* yang dilanjutkan dengan *uji Mann–Whitney* sebagai uji banding antar kelompok.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### *Hasil Pembuatan Ekstrak Etanol*

#### *Daun Eboni (Diospyros celebica Bakh.)*

Data hasil rendemen ekstraksi menggunakan metode perkolasi dengan menggunakan pelarut etanol 70% sebesar 24,959 % dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Persen rendemen ekstrak etanol daun eboni

| Berat Simplisia | Berat Ekstrak Kental | Rendemen |
|-----------------|----------------------|----------|
| 800 g           | 199,670 g            | 24.959 % |

Hasil rendemen ekstrak etanol daun eboni yang diperoleh adalah 24,959%. Hasil yang didapat berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Djamil et al (2024). yang dimana hasil rendemen yang didapatkan dari daun eboni sebesar 30,8%. Perbedaan hasil rendemen yang didapatkan dipengaruhi karena adanya perbedaan metode ekstraksi dan perbedaan penggunaan pelarut. Penentuan rendemen memiliki peran krusial dalam proses ekstraksi, untuk mengukur secara kuantitatif jumlah metabolit sekunder yang berhasil terbawa oleh pelarut yang digunakan (Egra et al., 2019).

#### *Hasil Karakterisasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni*

Tabel 4.2 Hasil Karakterisasi



Nanoemulgel Ekstrak Etanol  
Daun Eboni

| Penguji<br>an  | R1                  | R2                  | R3                  | Rata<br>-<br>rata<br>±SD              | Literatu<br>r   |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|---|
| Organo<br>leptik<br>(warna,<br>aroma,<br>kejerni<br>han) | Kuni<br>ng<br>gelap | Kuni<br>ng<br>gelap | Kuni<br>ng<br>gelap | -                                     | (Christi<br>an et al.,<br>2022)                       |
|  | Khas                | Khas                | Khas                |                                       |   |
| Homog<br>enitas  | Keru<br>h           | Keru<br>h           | Keru<br>h           | -                                     | (Habiba<br>et al.,<br>2022)                           |
|  | Hom<br>ogen         | Hom<br>ogen         | Hom<br>ogen         |                                       |   |
| Viskosi<br>tas<br>(cPs)                                  | 1190<br>0,<br>000   | 1238<br>0,<br>000   | 1196<br>0,<br>000   | 1208<br>0,<br>000<br>±<br>261,<br>533 | 2000-<br>50000<br>cPs<br>(Andini<br>et al.,<br>2023)  |
| Ph   | 7,300               | 7,100               | 7,000               | 7,11<br>3±<br>0,15<br>2               | 4-8<br>(Hardia<br>nsyah<br>&<br>Mawar<br>ni,<br>2023) |
| Daya<br>Sebar<br>(cm)                                    | 5,700               | 5,900               | 5,900               | 5,83<br>3±<br>0,11<br>5               | 5-7 cm<br>(Andria<br>ni et al.,<br>2023)              |
| Daya<br>Lekat<br>(detik)                                 | 28,60<br>0          | 28,30<br>0          | 29,10<br>0          | 28,6<br>66±<br>0,40<br>4              | >1<br>detik<br>(Rusli<br>et al.,<br>2021)             |
| Daya<br>Tercuci<br>(ml)                                  | 24,00<br>0          | 22,00<br>0          | 21,00<br>0          | 22,3<br>33±<br>1,52<br>7              | 15-25<br>ml<br>(Rusli<br>et al.,<br>2021)             |
| Ukuran<br>Partikel<br>(nm)                               | 72,80<br>0          | 66,10<br>0          | 68,50<br>0          | 69,1<br>33±<br>3,39<br>4              | 10-100<br>nm<br>(Gupta<br>et al.,<br>2025)            |

Berdasarkan hasil uji sifat fisik sediaan nanoemulgel ekstrak daun eboni, diperoleh karakteristik organoleptik berupa warna kuning gelap, aroma khas yang berasal dari bahan aktif, tampilan yang agak keruh, serta bentuk sediaan yang kental. Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian yang

dilakukan oleh Indalifiany et al (2021). yang menyatakan bahwa nanoemulgel berbasis gel Karbopol 940 memiliki sifat fisik yang jernih, tidak berwarna, tidak beraroma, bersifat emolien, mudah dibersihkan, tidak meninggalkan rasa berminyak, serta memiliki konsistensi yang baik dan stabil. Ketidakesesuaian ini diduga disebabkan oleh karakteristik alami dari ekstrak tumbuhan yang digunakan, yang mengandung senyawa aktif seperti flavonoid dan tanin yang memiliki warna khas sehingga memengaruhi kejernihan sediaan. Hal ini sejalan dengan penelitian Christian et al (2022). yang menyatakan bahwa penggunaan ekstrak tumbuhan dalam sediaan nanoemulgel dapat menyebabkan tampilan sediaan menjadi tidak jernih. Namun demikian, hal ini tidak memengaruhi efektivitas maupun kestabilan dari sediaan. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa sediaan tidak mengandung partikel kasar dan tidak mengalami pemisahan fase. Hasil ini sesuai dengan pernyataan Habiba et al. (2022). bahwa suatu sediaan dapat dikategorikan homogen apabila tidak ditemukan adanya butiran atau gumpalan saat diamati menggunakan kaca objek. Pada uji



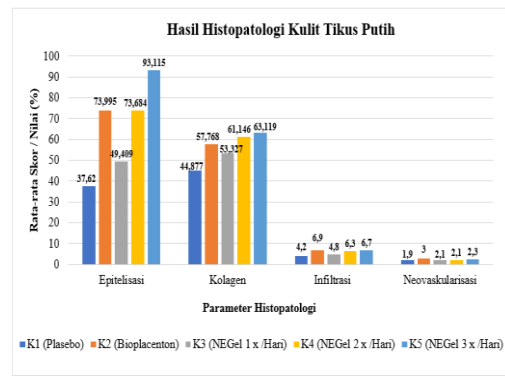
viskositas nanoemulgel ekstrak etanol eboni diperoleh hasil viskositas yang baik dimana berada dalam kisaran viskositas yang sesuai untuk sediaan topikal berbasis gel (Andini et al., 2023). Hal ini mengindikasikan bahwa viskositas sediaan telah memenuhi persyaratan yang sesuai untuk formulasi nanoemulgel. Viskositas yang tinggi ini dipengaruhi oleh sifat dasar karbopol sebagai polimer pembentuk gel, dimana peningkatan konsentrasinya akan meningkatkan kekentalan sediaan serta nilai viskositasnya (Pambudi, et al., 2023). Hasil uji pH pada sediaan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni menunjukkan nilai ini berada dalam rentang pH yang sesuai untuk sediaan topikal yang mana menurut Hardiansyah & Mawarni (2023). pH yang ideal bagi sediaan topikal berkisar antara 4 hingga 8, agar sesuai dengan pH fisiologis kulit. Hasil uji daya sebar menunjukkan bahwa nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni memiliki daya sebar yang baik saat diaplikasikan pada kulit, sesuai dengan pernyataan Andriani et al (2023). yang menyebutkan bahwa sediaan dikatakan memiliki daya sebar yang baik jika berada dalam rentang 5–7 cm dimana daya sebar yang merata ini memungkinkan seluruh area luka atau kulit yang diolesi tertutup secara optimal. Daya sebar tersebut memiliki hubungan berbanding terbalik dengan daya lekat. Sediaan dengan daya sebar tinggi cenderung memiliki daya lekat yang lebih rendah karena lapisan yang terbentuk pada permukaan kulit lebih tipis sehingga tidak mampu bertahan lama. Sebaliknya, sediaan dengan daya sebar rendah membentuk lapisan yang lebih tebal sehingga lebih kuat menempel pada permukaan kulit dan meningkatkan daya lekatnya (Ullah et al., 2023). Berdasarkan hasil uji daya lekat, nanoemulgel menunjukkan kemampuan melekat yang baik pada kulit. Sementara itu, pada uji daya tercuci, diperoleh hasil yang menunjukkan sediaan mudah dibersihkan setelah digunakan. Kedua hasil ini sesuai dengan pernyataan Rusli et al (2021). bahwa sediaan dikatakan memiliki daya lekat yang baik jika bertahan lebih dari satu detik saat digunakan, serta memiliki daya tercuci yang baik jika berada dalam rentang 15–25 mL. Korelasi antara daya lekat dan daya tercuci juga bersifat berbanding terbalik dimana sediaan dengan daya lekat tinggi cenderung lebih sulit dicuci, sedangkan sediaan dengan daya lekat



rendah akan lebih mudah tercuci. Hal ini karena semakin tinggi daya lekat, sediaan akan menempel lebih kuat pada kulit sehingga lebih sulit dilepaskan oleh air, sedangkan daya lekat yang rendah menyebabkan sediaan menempel lebih lemah sehingga mudah hilang saat dicuci (Thewanjutiwong et al., 2023). Kemudian pada hasil uji ukuran partikel nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni menunjukkan bahwa sediaan yang diperoleh telah berada dalam rentang ukuran partikel nano. Hal ini sejalan dengan pernyataan Gupta et al (2025). yang menyebutkan bahwa nanoemulgel memiliki ukuran partikel antara 10 hingga 100 nanometer. Dengan demikian, ukuran partikel sediaan ini sudah sesuai sebagai sediaan nanoemulgel.

### ***Hasil Pengamatan Histopatologi Kulit***

Pengamatan gambaran histopatologi kulit luka diabetik pada hewan uji dilakukan setelah pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni selama 14 hari. Hasil rata-rata skor parameter epitelisasi, pembentukan kolagen, infiltrasi seluler, dan neovaskularisasi pada masing-masing kelompok perlakuan dapat dilihat pada grafik berikut:



Gambar 4. 1 Grafik Rata-rata Hasil Histopatologi Kulit Luka Tikus DM Tipe 2

### **Keterangan:**

- K1 : Kontrol Negatif (Basis Nanoemulgel / Plasebo)
- K2 : Kontrol Positif (Bioplacenton)
- K3 : Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni Pemberian 1 kali sehari
- K4 : Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni Pemberian 2 kali sehari
- K5 : Nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni Pemberian 3 kali sehari

Berdasarkan hasil rata-rata, kelompok nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni pemberian 3 kali sehari menunjukkan hasil terbaik pada semua parameter histopatologi, yaitu epitelisasi, kolagen, infiltrasi seluler, dan neovaskularisasi, dibandingkan kelompok pemberian 1 kali sehari dan 2 kali sehari, serta mendekati kelompok Bioplacenton.



Tabel 4.3 Nilai Rata-rata Histopatologi Kulit Luka Tikus DM-Tipe 2

**Keterangan:** a, b, c, d : notasi huruf berbeda berarti ada perbedaan yang signifikan dengan hasil statistik  $p > 0,05$ .

Berdasarkan pada analisis histopatologi jaringan kulit dilakukan pengamatan terhadap empat parameter utama yang mencerminkan proses penyembuhan luka, yaitu epitelisasi, pembentukan kolagen, infiltrasi sel radang, dan neovaskularisasi. Epitelisasi merupakan proses penutupan luka oleh sel epitel yang bermigrasi untuk menutupi permukaan luka. Proses ini menjadi indikator bahwa luka mulai

| Kelompok                          | Rerata hasil histopatologi kulit Tikus (/lapang pandang) $\pm$ SD |                                   |                            |                            |
|-----------------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                   | Epitelisasi   | Kolagen                           | Infiltrasi seluler         | Neovaskularisasi           |
| K1 (Kontrol Negatif Plasebo)      | 37,620 $\pm$ 1,953 <sup>a</sup>                                   | 44,877 $\pm$ 0,919 <sup>a</sup>   | 4,2 $\pm$ 0,5 <sup>a</sup> | 1,9 $\pm$ 0,3 <sup>a</sup> |
| K2 (Kontrol Positif Bioplacenton) | 73,995 $\pm$ 11,570 <sup>b</sup>                                  | 57,768 $\pm$ 0,431 <sup>c</sup>   | 6,9 $\pm$ 0,6 <sup>b</sup> | 3,0 $\pm$ 0,2 <sup>b</sup> |
| K3 (NEGel 1 x /Hari)              | 49,409 $\pm$ 5,955 <sup>c</sup>                                   | 53,327 $\pm$ 1,330 <sup>b</sup>   | 4,8 $\pm$ 0,4 <sup>a</sup> | 2,1 $\pm$ 0,2 <sup>a</sup> |
| K4 (NEGel 2 x /Hari)              | 73,684 $\pm$ 8,145 <sup>b</sup>                                   | 61,146 $\pm$ 2,095 <sup>c,d</sup> | 6,3 $\pm$ 0,5 <sup>b</sup> | 2,1 $\pm$ 0,3 <sup>a</sup> |
| K5 (NEGel 3 x /Hari)              | 93,115 $\pm$ 6,265 <sup>d</sup>                                   | 63,119 $\pm$ 2,738 <sup>d</sup>   | 6,7 $\pm$ 0,5 <sup>b</sup> | 2,3 $\pm$ 0,6 <sup>a</sup> |

menutup secara bertahap dan risiko infeksi menurun (Jamaluddin et al., 2025). Pengolahan data parameter Epitelisasi dilakukan menggunakan SPSS dengan metode Kruskal-Wallis, karena data ini tidak memenuhi asumsi parametrik yang dibutuhkan untuk ANOVA, sehingga metode nonparametrik lebih tepat digunakan.

Hasil uji statistik Kruskal-Wallis terhadap parameter epitelisasi menunjukkan nilai signifikansi sebesar  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ), yang mengindikasikan adanya perbedaan signifikan antar kelompok tikus dengan berbagai perlakuan, yaitu K1 (Plasebo), K2 (Bioplacenton), K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari), K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari), dan K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari). Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara spesifik, dilakukan uji lanjut menggunakan Mann-Whitney. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok K1 (Plasebo) berbeda signifikan dengan seluruh kelompok lainnya (K2, K3, K4, dan K5) dengan nilai  $p < 0,001$ , yang menandakan bahwa semua perlakuan, baik kontrol positif maupun pemberian nanoemulgel daun eboni, meningkatkan epitelisasi dibanding plasebo. Kelompok K2 (Bioplacenton) tidak berbeda signifikan dengan K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) ( $p = 0,950$ ), namun berbeda signifikan dengan K3 ( $p < 0,001$ ) dan K5 ( $p = 0,004$ ). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas Bioplacenton sebanding dengan nanoemulgel pemberian 2 kali sehari, lebih tinggi



dibanding pemberian 1 kali sehari, dan sedikit lebih rendah dibanding pemberian 3 kali sehari. Kelompok K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) berbeda signifikan dengan K2, K4, dan K5 (seluruhnya  $p < 0,001$ ), menandakan bahwa pemberian 1 kali sehari belum memberikan efek optimal terhadap epitelisasi. Sementara itu, kelompok K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) berbeda signifikan dengan K3 ( $p < 0,001$ ) dan K5 ( $p = 0,002$ ), tetapi tidak dengan K2, menunjukkan bahwa pemberian 2 kali sehari mulai menunjukkan efektivitas yang setara dengan Bioplacenton. Kelompok K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari) memiliki nilai rata-rata epitelisasi tertinggi (mean rank = 62,67) dan berbeda signifikan terhadap seluruh kelompok kecuali K2, yang menunjukkan bahwa pemberian 3 kali sehari memberikan efek paling optimal dalam mempercepat epitelisasi, bahkan mendekati atau melebihi kontrol positif. Dengan demikian, peningkatan frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni sejalan dengan peningkatan proses epitelisasi. Efektivitas tertinggi pada kelompok K5 diduga terkait dengan tingginya kandungan senyawa aktif seperti

flavonoid, tanin, dan saponin, yang merangsang regenerasi sel epitel, mempercepat pembentukan jaringan baru, dan mengurangi peradangan. Temuan ini sejalan dengan penelitian (Awaluddin et al., 2024). yang menyatakan bahwa semakin tinggi jumlah zat aktif, semakin besar kemampuan penyembuhan luka. Selain itu (Ihwan et al., 2023). melaporkan bahwa daun eboni mengandung flavonoid, tanin, saponin, alkaloid, dan steroid yang bersifat antimikroba dan antiinflamasi, sehingga efektif dalam mendukung penyembuhan luka, khususnya luka diabetes.

Kolagen berperan penting dalam pembentukan jaringan baru dan perbaikan jaringan kulit yang mengalami kerusakan. Sebagai komponen utama jaringan ikat, jumlah kolagen akan meningkat selama proses penyembuhan luka (Gunawan et al., 2019). Berdasarkan hasil pengukuran parameter kolagen menggunakan SPSS dengan metode ANOVA, diperoleh nilai signifikansi  $p < 0,001$  ( $\alpha = 0,05$ ), yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Sebelumnya, dilakukan uji normalitas (Shapiro-Wilk dan Kolmogorov-Smirnov) dan homogenitas (Levene's



test), yang menunjukkan semua kelompok memiliki distribusi data normal dan bersifat homogen ( $p > 0,05$ ), sehingga data memenuhi syarat uji parametrik. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan perbedaan antar kelompok terhadap peningkatan kolagen. Kelompok K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari) memiliki nilai rata-rata tertinggi sebesar 63,12, yang berbeda signifikan dengan K1 (Plasebo) dan K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari). Kelompok K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) memiliki rata-rata 61,15 dan berada dalam subset yang sama dengan K5, sehingga keduanya tidak berbeda signifikan satu sama lain, tetapi berbeda dengan kelompok dengan pemberian lebih rendah. Kelompok K1 (Plasebo) menunjukkan nilai rata-rata kolagen terendah sebesar 44,88, berbeda signifikan dengan kelompok dengan pemberian lebih tinggi (K4 dan K5). Sementara itu, kelompok K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) dan K2 (Bioplacenton) memiliki nilai rata-rata masing-masing 53,33 dan 57,77, berada di tengah, menunjukkan efektivitasnya masih di bawah kelompok dengan pemberian lebih tinggi. Hasil ini menegaskan bahwa peningkatan frekuensi pemberian

nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni berbanding lurus dengan peningkatan pembentukan kolagen pada luka. Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari memberikan rata-rata kolagen tertinggi, bahkan melebihi kontrol positif (Bioplacenton), yang menunjukkan pengaruh signifikan dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes melalui sintesis kolagen. Temuan ini sejalan dengan (Rismawati et al., 2025). yang menyatakan bahwa semakin tinggi jumlah zat aktif, semakin besar peningkatan kepadatan kolagen dan percepatan proses penyembuhan. Selain kandungan senyawa aktif dalam daun eboni yang merangsang aktivitas fibroblas untuk membentuk kolagen, bentuk sediaan juga memengaruhi efektivitas penyembuhan. Bioplacenton sebagai kontrol positif merupakan sediaan gel konvensional, sedangkan nanoemulgel memiliki ukuran partikel yang lebih kecil, sehingga penetrasi zat aktif ke jaringan luka lebih cepat. Hal ini sesuai dengan (Hidayah et al., 2022). yang menyatakan bahwa bentuk nanoemulgel lebih efisien dalam menghantarkan zat aktif ke jaringan target.

Infiltrasi sel radang menunjukkan adanya migrasi sel-sel imun ke area luka



sebagai respon terhadap kerusakan jaringan. Sel-sel ini berperan membersihkan jaringan dari kotoran, patogen, dan sel yang rusak untuk mendukung fase penyembuhan selanjutnya. Peningkatan jumlah sel radang menunjukkan fase inflamasi yang sedang aktif. Namun, jika infiltrasi berlangsung secara berlebihan dan berkepanjangan, hal tersebut dapat menghambat proses penyembuhan akibat peradangan yang terus terjadi (Destiawan et al., 2022). Pengolahan data parameter Infiltrasi seluler dilakukan menggunakan SPSS dengan metode Kruskal-Wallis, karena data ini tidak memenuhi asumsi parametrik yang dibutuhkan untuk ANOVA, sehingga metode nonparametrik lebih tepat digunakan. Berdasarkan hasil pengukuran parameter infiltrasi sel radang menggunakan uji Kruskal-Wallis, diperoleh nilai signifikansi  $p < 0,001$  ( $p < 0,05$ ), yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Oleh karena itu, dilakukan uji lanjut Mann-Whitney untuk mengetahui perbedaan spesifik antar kelompok. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok K1 (Plasebo) berbeda signifikan dengan K2 (Bioplacenton), K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari), dan K5 (Nanoemulgel pemberian 3 kali sehari) ( $p < 0,001$ ), namun tidak berbeda signifikan dengan K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) ( $p = 0,100$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian nanoemulgel 1 kali sehari belum memberikan efek yang bermakna dalam mengurangi infiltrasi sel radang dibandingkan plasebo. Sementara itu, kelompok K2 (Bioplacenton) berbeda signifikan dengan K3 ( $p < 0,001$ ), tetapi tidak berbeda signifikan dengan K4 dan K5 ( $p = 0,147$  dan  $p = 0,605$ ). Hal ini menunjukkan bahwa efektivitas Bioplacenton sebanding dengan nanoemulgel pemberian 2 kali dan 3 kali sehari, namun lebih baik dibandingkan nanoemulgel 1 kali sehari. Kelompok K3 berbeda signifikan dengan K4 dan K5 ( $p = 0,002$  dan  $p < 0,001$ ), yang menandakan bahwa peningkatan frekuensi pemberian nanoemulgel memberikan pengaruh nyata terhadap penurunan infiltrasi sel radang. Sementara itu, K4 dan K5 tidak berbeda signifikan ( $p = 0,263$ ), yang menunjukkan bahwa keduanya memiliki efektivitas yang relatif setara. Berdasarkan nilai mean rank pada uji Kruskal-Wallis, kelompok



K5 (Nanoemulgel 3 kali sehari) memiliki nilai mean rank tertinggi (51,53), diikuti K2 (Bioplacenton) sebesar 53,67, K4 (44,90), K3 (23,77), dan terendah K1 (Plasebo) sebesar 16,13. Nilai mean rank yang lebih tinggi menunjukkan jumlah infiltrasi sel radang yang lebih sedikit. Dengan demikian, kelompok K5 memiliki infiltrasi sel radang paling rendah, disusul K4, dan keduanya sebanding dengan kontrol positif (K2). Sebaliknya, pemberian 1 kali sehari (K3) belum memberikan penurunan infiltrasi sel radang yang signifikan. Hasil ini juga berkaitan dengan mekanisme sistem proinflamasi. Pada luka, terutama pada kondisi diabetes, terjadi aktivasi NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa B*), yaitu protein pengatur yang menyalakan gen-gen peradangan dapat memicu peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alpha*), IL-1 (*Interleukin-1*), dan IL-6 (*Interleukin-6*), sehingga infiltrasi sel radang menjadi lebih tinggi. Kandungan senyawa flavonoid dalam ekstrak daun eboni berperan menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, yang berdampak pada penurunan produksi sitokin proinflamasi tersebut serta meningkatkan aktivitas SOD (*Superoxide Dismutase*) yaitu enzim antioksidan alami dalam tubuh dan GSH-Px (*Glutathione Peroxidase*) enzim pelindung sel dari kerusakan akibat radikal bebas. Sehingga mekanisme ini mendukung berkurangnya infiltrasi sel radang dan fase inflamasi dapat lebih cepat bergeser menuju fase proliferasi (Zulkefli et al., 2023). Selain mekanisme antiinflamasi tersebut, adapun kandungan senyawa dari eboni, seperti flavonoid, yang memiliki efektivitas antibakteri yang dapat menekan pertumbuhan mikroorganisme pada luka, dan dengan menurunnya jumlah bakteri, stimulus inflamasi terhadap jaringan dapat ditekan, sehingga infiltrasi sel radang berkurang dan proses penyembuhan luka dapat berlangsung lebih optimal (Budianto et al., 2022). Demikian pula, penggunaan Bioplacenton juga menunjukkan penurunan infiltrasi sel radang yang signifikan. Efek ini terutama disebabkan oleh kandungan neomycin sulfate, antibiotik golongan aminoglikosida, yang menghambat sintesis protein bakteri sehingga menekan pertumbuhan mikroorganisme pada luka. Selain itu, placenta extract dalam Bioplacenton mendukung regenerasi jaringan dan mempercepat



fase proliferasi penyembuhan luka (Lastra et al., 2025).

Neovaskularisasi merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari percabangan pembuluh yang sudah ada. Proses ini penting dalam penyembuhan luka karena membantu penyaluran oksigen dan nutrisi ke jaringan yang sedang mengalami regenerasi (Budi et al., 2017). Pengolahan data parameter neovaskularisasi dilakukan menggunakan SPSS dengan metode Kruskal-Wallis, karena data ini tidak memenuhi asumsi parametrik yang dibutuhkan untuk ANOVA, sehingga metode nonparametrik lebih tepat digunakan. Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan nilai signifikansi  $p = 0,024$  ( $p < 0,05$ ), yang menandakan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok secara spesifik, dilakukan uji lanjut Mann-Whitney. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa kelompok K1 (Plasebo) berbeda signifikan dengan K2 (Bioplacenton) ( $p = 0,003$ ), namun tidak berbeda signifikan dengan K3 (Nanoemulgel pemberian 1 kali sehari) ( $p = 0,495$ ), K4 (Nanoemulgel pemberian 2 kali sehari) ( $p = 0,478$ ), maupun K5 (Nanoemulgel pemberian 3

kali sehari) ( $p = 0,220$ ). Hal ini menunjukkan bahwa plasebo secara statistik hanya berbeda signifikan dengan kontrol positif, tetapi tidak berbeda dengan kelompok nanoemulgel. Kelompok K2 (Bioplacenton) berbeda signifikan dengan K3 dan K4 ( $p = 0,017$  dan  $p = 0,012$ ), tetapi tidak berbeda signifikan dengan K5 ( $p = 0,064$ ). Ini menandakan bahwa efektivitas Bioplacenton lebih tinggi dibanding pemberian 1 kali dan 2 kali sehari, namun mulai sebanding dengan pemberian 3 kali sehari. Antar kelompok nanoemulgel (K3, K4, dan K5) tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ), baik K3 vs K4 ( $p = 0,965$ ), K3 vs K5 ( $p = 0,567$ ), maupun K4 vs K5 ( $p = 0,521$ ), yang menandakan bahwa peningkatan frekuensi pemberian belum memberikan pengaruh signifikan terhadap neovaskularisasi secara statistik. Berdasarkan nilai mean rank Kruskal-Wallis, rerata tertinggi terdapat pada K2 (Bioplacenton = 52,83), diikuti K5 (38,87), K3 (34,57), K4 (34,20), dan terendah K1 (Plasebo = 29,53). Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan frekuensi pemberian nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni belum secara signifikan meningkatkan



neovaskularisasi. Hanya kontrol positif (Bioplacenton) yang menunjukkan nilai tertinggi dan berbeda signifikan dibanding plasebo. Kelompok K5 (pemberian 3 kali sehari) menunjukkan tren peningkatan dibanding plasebo dan mulai mendekati efektivitas Bioplacenton, namun belum mencapai signifikansi. Kondisi ini sejalan dengan penelitian Maulidiah et al (2025). bahwa meskipun terjadi perbaikan klinis pada kelompok perlakuan, tidak semua perubahan biologis menghasilkan perbedaan statistik yang nyata. Dan beberapa faktor seperti waktu pengamatan, variasi respons hewan uji, dan mekanisme kerja zat aktif yang tidak langsung dapat memengaruhi hasil ini. Dengan demikian, meski belum signifikan, nanoemulgel pemberian tiga kali sehari tetap menunjukkan potensi mendukung neovaskularisasi. Efektivitas tertinggi tetap ditunjukkan oleh Bioplacenton, namun ekstrak daun eboni dalam bentuk nanoemulgel tetap memiliki peluang untuk dikembangkan lebih lanjut.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Pemberian terapi nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni

(*Diospyros celebica* Bakh.) berpengaruh terhadap perbaikan gambaran histopatologi kulit tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus tipe 2. Hal ini ditunjukkan dengan terjadinya proses penyembuhan luka yang meliputi peningkatan epitelisasi sebesar 93,12, pembentukan kolagen sebesar 63,12, infiltrasi sel radang sebesar 6,7, serta nilai neovaskularisasi sebesar 2,3 yang mendekati kontrol positif.

2. Kelompok perlakuan nanoemulgel ekstrak etanol daun eboni dengan frekuensi pemberian 3 kali sehari terbukti paling efektif dalam mendukung penyembuhan luka pada kulit tikus model diabetes melitus tipe 2, ditunjukkan dengan perbaikan histopatologi yang lebih baik pada seluruh parameter dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan frekuensi pemberian 1 kali maupun 2 kali sehari.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai proses Neovaskularisasi dengan menambahkan metode analisis seperti imunohistokimia menggunakan penanda VEGF serta



memperpanjang durasi terapi, guna memperoleh gambaran yang lebih jelas mengenai pengaruh Nanoemulgel ekstrak daun eboni terhadap penyembuhan luka diabetes melitus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alwahaibi, N., & Alwahaibi, M. (2025). Mini review on skin biopsy: traditional and modern techniques. *Frontiers in Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1476685>
- Andini, S., Yulianita, & Febriani, E. N. K. (2023). Formulasi Sediaan Nanoemulgel Ekstrak Buah Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) dengan Variasi Konsentrasi Tween 80 dan PEG 400. *Majalah Farmasetika*, 8, 250–266.
- Andriani, D., Saiful Amin, M., Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional, S., & Kunci, K. (2023). Formulasi Nanoemulgel Minyak Atsiri Palmarosa (*Cymbopogon martinii*) Dan Aktivitas Antiinflamasi. *Cendekia Journal of Pharmacy Itekes Cendekia Utama Kudus*, 7(2). <http://cjp.jurnal.stikescendekiauta.kudus.ac.id>
- Ariyanti, Budiarso, E., Budi, S. A., & Irawan, K. W. (2016). Analisis Fitokimia Ekstrak Kayu Eboni (*Diospyros celebica* Bakh.). *Warta Rimba*, 6(2), 61–68.
- Assyfa, Nurhabibah, A., Maulida, N., Difa Aulia, S., Nurcahyati, S., Dewi, Y., & Yuniarsih, N. (2022). Review Artikel: Metode Teknologi Dalam Sistem Penghantaran Obat Transdermal Sediaan Patch. *Jurnal Ilmiah Pannmed (Pharmacy, Analyst, Nurse, Nutrition, Midwifery, Environment, Dental Hygiene)*, 17.
- Awaluddin, N., Hikmawati, H., Pratiwi, R. I., & Awaluddin, A. (2024). Efektivitas Gel Ekstrak Biji Kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Melitus. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 6(2). <https://doi.org/10.37311/jsscr.v6i2.28001>
- Bisala, F. K., Fitiyani Ya, U., studi, P. S., & Pelita Mas Palu, S. (2019). Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Talas Pada Tikus Putih Jantan Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 1, p.
- BPOM. (2021). "Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 18 Tahun 2021 Tentang Pedoman Uji Farmakodinamik Pratiklinik Obat Tradisional." *Badan Pengawas Obat dan Makanan*. [www.peraturan.go.id](http://www.peraturan.go.id)
- Budi, H. S., Soesilowati, P., & Imanina, Z. (2017). Gambaran histopatologi penyembuhan luka pencabutan gigi pada makrofag dan neovaskular dengan pemberian getah batang pisang ambon. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(3), 3. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.17454>
- Budianto, R. E., Linawati, N. M., Arijana, I. G. K. N., Wahyuniari, I. A. I., & Wiryawan, I. G. N. S. (2022). Potensi Senyawa



- Fitokimia pada Tumbuhan dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Diabetes Melitus. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(5), 548–556. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i5.1259>
- Cahyani, P. A., Abdullah, R. P. I., Natsir, P., & Irmayanti. (2024). Pengaruh Kadar HbA1c Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Komplikasi Makrovaskular Dan Mikrovaskular Di Rumah Sakit Ibnu Sina Yw Umi Makassar. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2).
- Chandra, P. P. B., Laksmiawati, D. R., & Rahmat, D. (2023). Aktivitas Gel Ekstrak Buah Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) Terhadap Luka Mencit Hiperglikemik Berdasarkan Jumlah Infiltrasi Neutrofil. *Akfarindo*, 8(1), 11–17.
- Christian, Y. E., Rahmat, D., & Farida, Y. (2022). Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Daun Cantigi (*Vaccinium varingiaefolium* Miq.) Sebagai Antioksidan. *Majalah Farmasetika*, 7(5), 478–439.
- Decroli, E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe 2* (Kam. Alexander, Y. P. Efendi, G. P. Decroli, & A. Rahmadi, Eds.; 1st ed.). Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
- Destiawan, R. A., Wijaya, A. F., & Muflahah, A. I. (2022). Aktivitas Madu Trigona (*Trigona* sp) Terhadap Gambaran Infiltrasi Sel Radang di Dermis pada Tikus (*Rattus novergicus*) dengan Model Luka Bakar. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 13. <https://doi.org/10.33846/sf13nk342>
- Dewi, D. M. L., Habibah, N., Setiyo Bakti, H., Wayan Karta, I., & Ade Wilan Krisna, L. (2024). Histopatologi Potensi Penyembuhan Luka Ekstrak Daun Mimba (*Azadirachta Indica* L.) Yang Dikombinasikan Dengan Minyak Kelapa Murni Pada Model Tikus Diabetes. *Department of Medical Laboratory Technology, Poltekkes Kemenkes Denpasar*.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah. (2024). *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah 2023*.
- Djamil, R., Hanafi, M., Desmiaty, Y., Apriandini, L., Minarti, M., Lotulung, P. D. N., Sundowo, A., Devi, A. F., Randy, A., & Artanti, N. (2024). Flavonoid Compound From Ethanol Extract of *Diospyros celebica* Leaves As An Antidiabetic Candidate. *Rasayan Journal of Chemistry*, 17(2), 410–416. <https://doi.org/10.31788/RJC.2024.1728686>
- Dwiyansyah, M. I., Insyira, R., Mirsa, A. M., Sawalia, A. G., Nugra, D., & Salmi, S. (2024). Penghambatan Xantin Oksidase Oleh Gel Ekstrak Takokak (*Solanum torvum* Swartz) Berbasis Nanoteknologi Secara In Vitro. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*, 12(2), 2680. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i2.12610>



- Egra, S., Rofin, M., Adiwena, M., Jannah, N., Kuspradini, H., & Tohru Mitsunaga. (2019). Aktivitas Antimikroba Ekstrak Bakau (*Rhizophora mucronata*) dalam Menghambat Pertumbuhan *Ralstonia Solanacearum* Penyebab Penyakit Layu. *Agrovigor*, 12(1), 26–31.
- Elfasyari, T. Y., Kintoko, & Nurkhasanah. (2018). Gambaran Penyembuhan Luka Tikus Diabetes Dengan Fraksi Etil Asetat Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis). *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, 1(3), 158–161.  
<https://doi.org/10.32734/tm.v1i3.282>
- Gunawan, S. A., Ketut Berata, I., Wirata, W., Sarjana, M. P., Hewan, K., Veteriner, L. P., & Veteriner, L. B. (2019). Histopatologi Kulit pada Kesembuhan Luka Insisi Tikus Putih Pasca Pemberian Extracellular Matrix (ECM) yang Berasal dari Vesica Urinaria Babi. *Indonesia Medicus Veterinus Mei*, 8(3), 2477–6637.  
<https://doi.org/10.19087/imv.2019.8.3.313>
- Gupta, A. s, Dubey N, Sharma R, & Darwhekar G. (2025). Nanoemulgel: A Novel Approach For Topical Drug Delivery. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 14(2).  
<https://doi.org/10.31032/ijbpas/2025/14.2.8650>
- Habiba, S. A., Tilarso, D. P., & Putri, A. E. (2022). Pengaruh Konsentrasi Karbomer-940 pada Sediaan Emulgel Minyak Zaitun dan Ekstrak Daun Kelor. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4(2), 138–146.  
<https://doi.org/10.25026/jsk.v4i2.894>
- Hamdin, C. D., Muliastari, H., Prasedya, E. S., & Sunarpi. (2018). Pelatihan Pembuatan Gel Penyembuh Luka Diabetes Dari Ekstrak Rumpun Laut Pada Siswa Dan Guru Di Yayasan Generasi Muslim Cendekia (Gmc) Puyung Lombok Tengah. *Prosiding PKM-CSR*, 1, 2655–3570.
- Hardiansyah, S. C., & Mawarni, C. S. (2023). *Pengaruh Konsentrasi Minyak Atsiri Serai Wangi(Cymbopogonnardus) Terhadap Stabilitas Formulasi Sediaan Emulgel*. 13(1).
- Hayati, F., Ramadani, A. P., Putri, C. A., Chabib, L., Putri, F. U., & Nugroho, A. E. (2024). A Wound-Healing Effect of Nanoemulgel of Kangkung (*Ipomoea Reptans*, Poir) Leaf Extract in STZ Diabetic Rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(2), 51–59.  
[https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs\\_1139\\_23](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1139_23)
- Hidayah, M. N., Feranisa, A., Septiana, L., Gigi, P. D., Gigi, K., Islam, U., & Agung, S. (2022). Efektivitas Nanoemulgel Ekstrak Alga Merah (*Eucheuma cottonii*) 5% Terhadap Jumlah Fibroblas Pada Proses Penyembuhan Ulkus Traumatikus (Kajian pada Tikus Wistar). *Konstelasi Ilmiah Mahasiswa Unissula (Kimu)* 7.
- IDF. (2021). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)



- Ihwan, Anisa, S., Khumaidi, A., & Khaerati, K. (2023). Aktivitas Ekstrak Daun Eboni (*Diospyros Celebica* Bakh.) Terhadap Penyembuhan Luka Diabetik Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 8(2).
- Indalifiany, A., Hajrul Malaka, M., Fristiohady, A., Andriani, R., & Harul Malaka, M. (2021). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel Ekstrak Etanol Spons *Petrosia* Sp. *JFSP*, 7(3), 2579–4558.  
<http://journal.ummgl.ac.id/index.php/pharmacy>
- Jamaluddin, A., Ulfa Azhar, M., Khusnul Khotimah, N., Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, P., Islam Negeri Alauddin Makassar Jl Yasin Limpo No, U. H., Gowa, K., & Selatan, S. (2025). Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Jaringan Granulasi Dan Epitelisasi Pada Luka Pasien Diabetes Melitus Di Kota Serambi Madinah, Gorontalo. *Alauddin Scientific Journal of Nursing*, 2025(1), 61–69.  
<https://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/asjn/article/view/56418>
- Karayannopolou, M., Tsioli, V., Loukopoulos, P., Anagnostou, T. L., Giannakas, N., Savvas, I., Papazoglou, L. G., & Kaldrymidou, E. (2011). Evaluation of the effectiveness of an ointment based on Alkannis/Shikonins on second intention wound healing in the dog. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 75, 42–48.
- Kartini, K., Khumaidi, A., Khaerati, K., & Ihwan. (2018). Ekstrak Etanol Daun Eboni Menurunkan Kadar Glukosa Darah Tikus Jantan Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Veteriner*, 19(3).
- Lastra, S., Wirata, I. W., Setiasih, N. L. E., Sudisma, I. G. N., I Wayan Gorda, & Kardenia, I. M. (2025). Histopathological Analysis Of Incision Wound Healing In Rats Treated With Pig Blood-Derived Platelet-Rich Plasma Gel. *Buletin Veteriner Udayana*, 226–237.  
<https://doi.org/10.24843/bulvet.2025.v17.i01.p23>
- Maulidiah, N. F., Faisal Syamsu, R., Surdam, Z., Gani, A. B., & Ikram, D. (2025). Uji Efektivitas Minyak Zaitun (Olive Oil) Extra Virgin Dan Extra Light Dibandingkan Dengan Nacl 0,9% Terhadap Penyembuhan Luka Insisi Mencit (*Mus Musculus*). *Syntax Literate : Jurnal Ilmiah Indonesia*, 10(1).
- Pambudi, R. R. K., Ariastuti, R., & Ahwan. (2023). Formulasi Nanoemulgel Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora* Pierre) dengan Variasi Gelling Agent Sebagai Antioksidan. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(1).
- Rismawati, Gondokesumo, M. E., & Aryani, D. N. L. (2025). Terapi Herbal untuk Penyembuhan Luka Ulkus Kaki Diabetik. *Jurnal Surya Medika*.
- Rusli, D., Amelia, K., & Gading setia Sari, S. (2021). Formulasi dan Evaluasi Sediaan Gel Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lam.) Dengan Variasi NaCMC Sebagai Basis. *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, 1, 7–12.



- Sanaji, J. B., Krismala, M. S., & Liananda, F. R. (2019). Pengaruh Konsentrasi Tween 80 Sebagai Surfaktan Terhadap Karakteristik Fisik Sediaan Nanoemulgel Ibuprofen The Effect Of Tween 80 Concentration As A Surfactant On Nanoemulgel Ibuprofen's Physical Characteristics. *IJMS-Indonesian Journal On Medical Science*, 6(2).
- Scudamore, C. L. (2014). *A Practical Guide to the Histology of the Mouse*. John Wiley & Sons, Ltd. [www.wiley.com/go/scudamore/mousehistology](http://www.wiley.com/go/scudamore/mousehistology)
- Sundari, P., Puspitasari, D., Nur Rahmawati, A., Studi, P. S., Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional Surakarta, S., & Studi DIII Farmasi, P. (2024). Formulasi Nanoemulgel Peel Off Ekstrak Buah Stroberi (*Fragaria x ananassa*) dan Minyak Palmarosa (*Cymbopogon martinii*) Sebagai Antibakteri *Propionibacterium acnes*. *Journal of Pharmacy*, 13(2).
- Thewanjutiwong, S., Phokasem, P., Disayathanoowat, T., Juntrapirom, S., Kanjanakawinkul, W., & Chaiana, W. (2023). Development of Film-Forming Gel Formulations Containing Royal Jelly and Honey Aromatic Water for Cosmetic Applications. *Gels*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/gels9100816>
- Tungadi, R., Thomas, N. A., Hasan, H., Taupik, M., & Pakaya, J. J. (2024). Uji Permeasi Nanoemulgel Kurkumin Secara In Vitro. *Jurnal Farmasi Teknologi Sediaan Dan Kosmetika*, 1(3), 91–103. <https://doi.org/10.70075/jftsk.v1i3.20>
- Ullah, N., Amin, A., Farid, A., Selim, S., Rashid, S. A., Aziz, M. I., Kamran, S. H., Khan, M. A., Rahim Khan, N., Mashal, S., & Mohtasheemul Hasan, M. (2023). Development and Evaluation of Essential Oil-Based Nanoemulgel Formulation for the Treatment of Oral Bacterial Infections. *Gels*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/gels9030252>
- Zahara, V., Afriyeni, H., & Rizal, R. (2023). Uji Efektivitas Sediaan Sintesis Dan Herbal Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Bakar Derajat Ii Pada Tikus Putih Jantan. *Journal Sains Farmasi Dan Kesehatan*, 01(01), 9–15.
- Zulkefli, N., Che Zahari, C. N. M., Sayuti, N. H., Kamarudin, A. A., Saad, N., Hamezah, H. S., Bunawan, H., Baharum, S. N., Mediani, A., Ahmed, Q. U., Ismail, A. F. H., & Sarian, M. N. (2023). Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 5). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24054607>



# Surat Keputusan (SK) Pembimbing



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI,  
SAINS, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS TADULAKO  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
Jalan Soekarno Hatta Kilometer 9 Tondo, Mantikulore, Palu 94119  
Surel: [fmipa@untad.ac.id](mailto:fmipa@untad.ac.id) Laman: <https://fmipa.untad.ac.id>

## KEPUTUSAN

DEKAN FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS TADULAKO

Nomor : 7020/UN28.7/TU.00.01/2025

## TENTANG

PENGANGKATAN DOSEN PEMBIMBING KARYA TULIS ILMIAH/SKRIPSI ( *Revisi* )

DEKAN FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

- Menimbang : a. bahwa sesuai surat Ketua/Sek.Jurusan Kimia, Biologi dan Farmasi No.6759/UN28.7/TU.00.01/2025 tanggal 21 Juli 2025 tentang Usul Pengangkatan Revisi Dosen Pembimbing Karya Tulis Ilmiah/Skripsi, maka usul tersebut disetujui;
- b. bahwa untuk kelancaran serta terarahnya penulisan/penyusunan karya tulis ilmiah/skripsi mahasiswa, dipandang perlu mengangkat dosen pembimbing;
- c. bahwa yang tersebut namanya di bawah ini dipandang memenuhi syarat untuk diangkat sebagai pembimbing penulisan/penyusunan karya tulis ilmiah/skripsi;
- d. bahwa berdasarkan pertimbangan huruf a, huruf b dan huruf c di atas, perlu ditetapkan dengan Keputusan Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako sebagai dasar pelaksanaannya;
- Mengingat : 1. Undang-undang RI, Nomor 20 Tahun 2003, Tentang Sistem Pendidikan Nasional ( Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4301 );
2. Undang-undang RI, Nomor 12 Tahun 2012, Tentang Pendidikan Tinggi;
3. Undang-undang RI Nomor 20 Tahun 2023, Tentang Aparatur Sipil Negara;
4. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 , Tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi;
5. Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 2021 tentang Standar Nasional Pendidikan;
6. Peraturan Presiden Nomor 62 Tahun 2021 Tentang Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi
7. Keputusan Presiden Nomor: 36 Tahun 1981, Tentang Pendirian Universitas Tadulako;
8. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi RI, Nomor 8 Tahun 2015 Tentang Statuta Universitas Tadulako;
9. Keputusan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Nomor 41 Tahun 2023 Tentang Organisasi dan Tata Kerja Universitas Tadulako;
10. Keputusan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Nomor 53 Tahun 2023 tentang Penjaminan Mutu Pendidikan Tinggi;
11. Keputusan Menteri Keuangan RI, Nomor 97/KMk.05/2012, Tentang Penetapan Universitas Tadulako pada Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan sebagai Instansi Pemerintah yang menerapkan Pengelolaan Keuangan Badan Layanan Umum;
12. Keputusan Menteri Keuangan Nomor: 193/PMK.05/2016, tentang penetapan Remunerasi bagi Pejabat Pengelola, Dewan Pengawas dan Pegawai Badan Layanan Umum Universitas Tadulako pada Kementerian Riset dan Pendidikan Tinggi;
13. Keputusan Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi RI, Nomor 14377/M/06/2023 tentang Pengangkatan Rektor Universitas Tadulako Masa Jabatan 2023-2027;
14. Keputusan Rektor Universitas Tadulako, Nomor 2958/H28/KP/2007, Tentang Pembukaan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako;
15. Keputusan Rektor Universitas Tadulako, Nomor 11481/UN28/KP/2023, Tentang Pengangkatan Dosen yang diberi Tugas Tambahan Sebagai Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako masa jabatan 2023-2027;



### Catatan :

- UU ITE No. 11 Tahun 2008 Pasal 5 Ayat 1 "Informasi Elektronik dan/atau Dokumen Elektronik dan/atau hasil cetaknya merupakan alat bukti yang sah."
- Dokumen ini telah ditandatangani secara elektronik menggunakan sertifikat elektronik yang diterbitkan oleh BSrE



### MEMUTUSKAN:

Menetapkan: KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM UNIVERSITAS TADULAKO TENTANG PENGANGKATAN DOSEN PEMBIMBING KARYA TULIS ILMIAH/SKRIPSI

- KESATU : Mengangkat dosen pembimbing masing-masing :
- Nama : apt. Yusriadi, S.Si., M.Si.  
NIP/NIDN : 198007242005011003  
Pangkat/Gol. : Penata Tk. 1, III/d Sebagai Pembimbing I  
Nama : apt. Ihwan, S.Si., M.Kes.  
NIP/NIDN : 0913047404  
Pangkat/Gol. : \_ Sebagai Pembimbing II
- KEDUA : Mereka yang namanya tersebut pada dictum KESATU pada keputusan ini untuk segera melaksanakan pembimbingan penulisan/penyusunan karya tulis ilmiah/skripsi kepada mahasiswa atas nama :
- Nama : Wafiq Magfirah  
NIM : G70121052  
Jurusan/Prodi : Kimia, Biologi dan Farmasi/S1 Farmasi  
DenganJudu : Histopatologi Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) DM Tipe -2 Induksi Streptozotocin Yang Diterapi Nanoemulgel Ekstrak Etanol Daun Eboni (*Diospyros celebica* Bakh)
- KETIGA : Jika mahasiswa tidak dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah/skripsi tersebut sampai berakhirnya SK tersebut, maka segera memperpanjang pengangkatan dosen pembimbing.
- KEEMPAT : Konsekuensi biaya yang diperlukan atas diterbitkannya keputusan ini dibebankan pada DIPA Universitas Tadulako yang dialokasikan pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tadulako melalui sistem perhitungan pembayaran remunerasi.
- KELIMA : Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan dan berakhir pada tanggal .

Ditetapkan di : Palu  
Pada tanggal : 31 Juli 2025  
D e k a n,



Prof. Dr. Lufsyi Mahmudin, S.Si., M.Si  
NIP. 197207141998031001

#### Tembusan:

1. Rektor Universitas Tadulako
2. Wakil Dekan Bidang Akademik FMIPA UNTAD
3. Ketua Jurusan/Prodi Kimia, Biologi dan Farmasi FMIPA UNTAD
4. Masing-Masing Yang Bersangkutan Untuk dilaksanakan



#### Catatan :

1. UU ITE No. 11 Tahun 2008 Pasal 5 Ayat 1 "Informasi Elektronik dan/atau Dokumen Elektronik dan/atau hasil cetaknya merupakan alat bukti yang sah."
2. Dokumen ini telah ditandatangani secara elektronik menggunakan sertifikat elektronik yang diterbitkan oleh BSSE