

Formulasi dan Efektivitas Nanospray Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*) terhadap Penyembuhan Luka Diabetes Terinfeksi *Staphylococcus aureus*: Sebuah Studi Eksperimental

Nida Khofiya Puspa Diwana,^{1*} Kayla Radina Dwi Putri,¹ Hanifah Dyanti Anjani,¹ Nandita Aprilia Sari,¹ Nurul Marfu'ah,² Indriyanti Widayatna²

¹Mahasiswa Departemen Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Darussalam Gontor, Ponorogo, Indonesia

²Departemen Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Darussalam Gontor, Ponorogo, Indonesia

*Korespondensi Penulis:	Riwayat Artikel:	
nida123khofiya@gmail.com	Dikirim:	4 Desember 2025
	Diterima:	31 Januari 2026
	Terbit:	31 Januari 2026

Artikel Penelitian

Abstrak

Latar Belakang: Luka pada pasien diabetes mellitus memiliki kerentanan tinggi terhadap infeksi bakteri *Staphylococcus aureus*, yang jika tidak ditangani dengan tepat dapat meningkatkan risiko amputasi dan kematian. Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) diketahui memiliki aktivitas antibakteri dan antiinflamasi, yang potensinya dapat dioptimalkan melalui sistem penghantaran obat nanospray untuk meningkatkan penetrasi zat aktif ke dalam jaringan kulit. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menentukan karakteristik fisik formulasi nanospray ekstrak daun kersen dan mengevaluasi efektivitasnya dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes yang terinfeksi bakteri pada hewan coba. **Metode:** Penelitian eksperimental laboratoris ini menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% (1:5) untuk ekstraksi daun kersen. Sediaan nanospray dibuat dalam tiga variasi konsentrasi ekstrak: F1 (25 mg), F2 (50 mg), dan F3 (100 mg). Evaluasi sediaan meliputi uji organoleptik, pH, ukuran partikel, dan indeks polidispersitas. Uji efektivitas penyembuhan luka dilakukan secara *in vivo* pada tikus yang diinduksi aloksan dan dipaparkan *S. aureus*. Analisis data menggunakan One Way ANOVA dengan taraf kepercayaan 95%. **Hasil:** Hasil evaluasi fisik menunjukkan seluruh formula homogen dengan rentang pH 4,7–6,2. Pengukuran ukuran partikel menunjukkan F1 dan F2 memenuhi kriteria nanometer (38,73–47,93 nm), sedangkan F3 berada di atas ukuran nano (>100 nm). Terdapat perbedaan signifikan konsentrasi ekstrak terhadap pH sediaan ($p < 0,05$). Hasil uji *in vivo* membuktikan bahwa formula F2 memberikan efek penyembuhan luka diabetes yang paling signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok perlakuan lainnya. **Simpulan:** Sediaan nanospray ekstrak daun kersen memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan topikal. Formula F2 (50 mg) ditetapkan sebagai formula terbaik karena memiliki karakteristik ukuran partikel nano yang optimal serta efektivitas penyembuhan luka diabetes yang paling tinggi. **Kata kunci:** nanospray; daun kersen (*Muntingia calabura L.*); luka diabetes; *Staphylococcus aureus*; penyembuhan luka.

Abstract

Background: Wounds in patients with diabetes mellitus exhibit high susceptibility to *Staphylococcus aureus* infections, which, if not properly managed, can significantly increase the risk of amputation and mortality. Kersen leaves (*Muntingia calabura L.*) are known to possess antibacterial and anti-inflammatory activities. This potential can be optimized through a nanospray drug delivery system to enhance the penetration of active substances into the skin tissues. **Objective:** This study aims to determine the physical characteristics of the kersen leaf extract nanospray formulation and to evaluate its effectiveness in accelerating the healing of infected diabetic wounds in experimental animal models. **Methods:** This laboratory experimental study utilized the maceration method with 96% ethanol (1:5 ratio) for the extraction of kersen leaves. The nanospray preparations were formulated in three variations of extract concentration: F1 (25 mg), F2 (50 mg), and F3 (100 mg). The evaluation of the preparations included organoleptic properties, pH, particle size, and polydispersity index. The *in vivo* wound healing efficacy test was conducted on alloxan-induced rats exposed to *S. aureus*. Data analysis was performed using One-Way ANOVA with a 95% confidence level. **Results:** Physical evaluation results showed that all formulas were homogeneous, with a pH range of 4.7–6.2. Particle size measurements indicated that F1 and F2 met the nanometer criteria (38.73–47.93 nm), whereas F3 exceeded the nano-scale (>100 nm). There was a

significant difference in extract concentration relative to the pH of the preparations ($p < 0.05$). In vivo test results proved that formula F2 provided the most significant diabetic wound healing effect ($p < 0.05$) compared to the other treatment groups. **Conclusion:** The kersen leaf extract nanospray preparations meet the physical quality requirements for topical dosage forms. Formula F2 (50 mg) was determined as the optimal formula due to its superior nanoparticle characteristics and highest efficacy in healing diabetic wounds.

Keywords: nanospray; *Muntingia calabura* L.; diabetic wound; *Staphylococcus aureus*; wound healing.

LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh kelainan sekresi insulin, kekurangan insulin atau keduanya. DM menjadi penyebab kenaikan angka kematian di dunia. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021 menyebutkan bahwa Indonesia menempati peringkat ke-5 negara dengan penderita DM terbanyak dan pada tahun 2045 mendatang diperkirakan akan terjadi peningkatan dari 19,5 juta menjadi 28,6 juta penderita.¹ Sebanyak 14,3% pasien pasca amputasi meninggal dalam setahun dan 37% meninggal 3 tahun kemudian.²

Penggunaan obat herbal banyak menjadi pilihan karena efek samping lebih sedikit dan terjangkau, salah satu tanaman yang berpotensi adalah kersen. Daun kersen mengandung senyawa flavonoid, saponin, polifenol dan tanin. Flavonoid dalam daun kersen memiliki potensi sebagai antioksidan, hepatoprotektor, antibakteri, analgesik, antiinflamasi, anti kanker dan antiplatelet.³ Pada konsentrasi 3% dan 5% ekstrak etanol daun kersen memiliki efek antiinflamasi pada mencit.⁴ Sedangkan pada konsentrasi 40% ekstrak daun kersen efektif menghambat bakteri *Staphylococcus aureus* dan bakteri *Pseudomonas aeruginosa*.⁵

Pengobatan infeksi luka diabetes biasa diatasi menggunakan antibiotik secara empiris dengan identifikasi bakteri yang akurat untuk meningkatkan pendekatan terapeutik dan mencegah resistensi bakteri. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) adalah bakteri paling banyak ditemukan pada infeksi diabetes.⁶ Keadaan ini membuat luka semakin sulit diobati. Untuk mengurangi resiko resistensi bakteri perlu meminimalkan penggunaan antibiotik.⁷ Upaya mengoptimalkan penanganan luka diabetes dapat diformulasikan dalam sediaan nanopartikel.

Penggunaan nanopartikel dalam sediaan farmasi dengan sistem emulsifikasi berukuran kurang dari 100 nm dapat merubah tekstur, transparansi dan bentuk sediaan menjadi seperti air serta meningkatkan penetrasi ke kulit.⁸ Sediaan nano memiliki distribusi ukuran partikel lebih kecil daripada sediaan *spray* tradisional dan luas permukaan yang lebih besar mampu meningkatkan kelarutan obat, meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitas, mengontrol pelepasan obat serta mengoptimalkan absorpsi.⁹ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa nanospray ekstrak teripang 40% memiliki efektivitas sebagai penyembuh luka diabetes yang lebih efektif dibanding penicillin.¹⁰ Maka dari itu penelitian ini perlu dilakukan untuk meringankan kondisi luka diabetes diabetes yang

rumit ditangani dengan memanfaatkan bahan alam sebagai inovasi sediaan nanospray yang bertujuan mengetahui karakteristik formulasi nanospray ekstrak daun kersen dan mengetahui efektivitas nanospray terhadap luka diabetes pada hewan coba

METODE

Desain, Waktu, dan Tempat Penelitian

Penelitian ini merupakan studi **eksperimental laboratoris** dengan rancangan *post-test only control group design*. Penelitian dilaksanakan selama empat bulan, terhitung sejak Juli hingga Oktober 2023. Proses penyiapan sampel, ekstraksi, hingga pengujian *in vivo* dilakukan di Laboratorium Terpadu Universitas Darussalam Gontor. Karakterisasi fisik sediaan menggunakan *Particle Size Analyzer* (PSA) dilakukan di Laboratorium Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Bahan dan Prosedur Penelitian

1. Determinasi dan Ekstraksi

Daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dideterminasi di UPT Materia Medika, Batu, Malang (No. ID: 067/1797/102.20/2023). Ekstraksi dilakukan menggunakan metode **maserasi** dengan pelarut etanol 96% (rasio 1:5) selama 3x24 jam. Filtrat dipekatkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60°C (60 rpm) dan dilanjutkan dengan penguapan di atas *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental. Selanjutnya, dilakukan **skrining fitokimia** untuk mengidentifikasi senyawa flavonoid (uji Mg dan HCl pekat), tanin (uji FeCl₃),¹¹ dan saponin (uji buih).

2. Formulasi Nanospray

Ekstrak diformulasikan ke dalam sistem nanoemulsi tipe *oil in water* (O/W). Fase minyak terdiri dari minyak kedelai, Tween 80, dan PEG 400 (rasio 6:1:1) yang dihomogenkan menggunakan *magnetic stirrer* (1000 rpm, 5 menit). Campuran tersebut kemudian diteteskan ke dalam fase air dan dihomogenkan kembali menggunakan *high-shear homogenizer* pada kecepatan 4000 rpm selama 15 menit.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Wistar. **Kriteria Inklusi:** Tikus jantan sehat, berat badan ± 200 gram, usia 2–3 bulan, memiliki kadar gula darah puasa >100 mg/dL setelah induksi aloksan, dan menunjukkan tanda infeksi klinis (kemerahan/edema) pada luka insisi. **Kriteria Eksklusi:** Tikus yang sakit atau mati selama masa aklimatisasi (7 hari). **Jumlah Sampel:** Total 25 ekor tikus yang dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok perlakuan ($n = 5$ per kelompok).

Evaluasi Sediaan dan Pengujian *In Vivo*

Evaluasi fisik meliputi uji organoleptik, homogenitas, dan nilai pH (target pH kulit 4,0–7,0). Karakterisasi ukuran partikel dan Indeks Polidispersitas¹² (PDI) diukur menggunakan PSA Horiba

SZ-100, dengan target ukuran <100 nm.⁸ Untuk uji *in vivo*, tikus diinduksi aloksan (125 mg/kg BB) secara subkutan. Luka insisi sepanjang 1,5 cm (kedalaman 0,2 cm) dibuat¹⁴ pada punggung tikus dan diinfeksi dengan kultur *S. aureus*.¹³ Terapi nanospray diberikan 3 kali sehari secara topikal dengan jarak semprot ± 10 cm. Parameter yang diukur adalah panjang luka (mm) dan durasi hari penyembuhan total.

Teknik Analisis Data




Data yang diperoleh diuji normalitasnya menggunakan uji Shapiro-Wilk. Apabila data terdistribusi normal ($p > 0,05$), analisis dilanjutkan dengan uji statistik parametrik One-Way ANOVA untuk menentukan perbedaan rerata antar kelompok. Pemilihan ANOVA didasarkan pada kebutuhan membandingkan lebih dari dua kelompok independen. Jika data tidak terdistribusi normal, digunakan uji non-parametrik Kruskal-Wallis. Seluruh pengujian statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 16.0 dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$), di mana hasil dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$.¹⁵

HASIL PENELITIAN

Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kersen

Hasil skrining fitokimia ekstrak daun kersen terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Kersen

Uji	Reagen	Hasil	Kesimpulan	Gambar
Flavonoid	Mg, HCl pekat	Jingga kecoklatan	+	
Saponin	Aquades panas, HCl 2N	Pembentukan buih 1 cm	+	
Tanin	FeCl	Hijau kehitaman	+	

Keterangan: + artinya positif mengandung senyawa

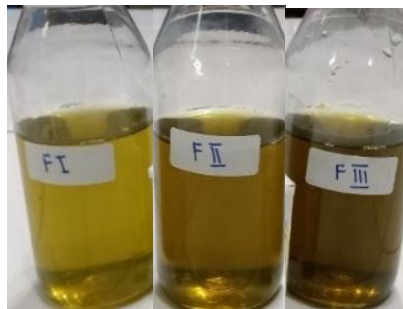
Uji Organoleptik

Hasil uji organoleptis pada nanospray ekstrak daun kersen menunjukkan bahwa sediaan berwarna kuning kehijauan, bentuk cair dan memiliki aroma khas seperti ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2 Hasil Uji Organoleptik Sediaan Nanospray Ekstrak Daun Kersen

Formula	Warna	Aroma	Kejerihan
F1	Kuning muda	Khas Daun Kersen	Jernih dan transparan
F2	Kuning	Khas Daun Kersen	Jernih dan transparan
F3	Kuning kehijauan	Khas Daun Kersen	Agak keruh

Keterangan: (F1) formula 1 konsentasi ekstrak daun kersen 25 mg
 (F2) formula 2 konsentasi ekstrak daun kersen 50 mg
 (F3) formula 3 konsentasi ekstrak daun kersen 100 mg



Gambar 1. Hasil sediaan F1, F2 dan F3

Uji Homogenitas

Hasil uji homogenitas sediaan nanospray ekstrak daun kersen terdapat pada tabel 3.

Tabel 3 Rata-rata Hasil Uji Homogenitas

F1	F2	F3
Homogen	Homogen	Homogen

Keterangan: (F1) formula 1 konsentasi ekstrak daun kersen 25 mg
 (F2) formula 2 konsentasi ekstrak daun kersen 50 mg
 (F3) formula 3 konsentasi ekstrak daun kersen 100 mg

Uji pH

Hasil uji pH nanospray ekstrak daun kersen terdapat pada Tabel 4.

Tabel 4. Rata-rata Hasil Uji pH Nanospray Daun Kersen

F1	F2	F3
5,97	5,70	4,77

Keterangan: (F1) formula 1 konsentasi ekstrak daun kersen 25 mg
 (F2) formula 2 konsentasi ekstrak daun kersen 50 mg
 (F3) formula 3 konsentasi ekstrak daun kersen 100 mg

Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Hasil uji ukuran partikel nanospray ekstrak daun kersen terdapat pada tabel 5.

Tabel 5. Rata-rata Hasil Uji Ukuran Partikel dan Indeks Polidispersitas

Formula	Uji Ukuran Partikel (nm)	Indeks Polidispersitas
1	38,73	0,39
2	47,93	0,43
3	5107,9	0,46

Keterangan: (F1) formula 1 konsentasi ekstrak daun kersen 25 mg
 (F2) formula 2 konsentasi ekstrak daun kersen 50 mg
 (F3) formula 3 konsentasi ekstrak daun kersen 100 mg

Uji In Vivo

Hasil pengamatan efek penyembuhan lukasediaan Nanospray ekstrak daun kersen terhadap hewan coba pada seluruh kelompok perlakuan terdapat pada tabel 6.

Tabel 6 Hasil Pengamatan Durasi Penyembuhan Luka

Perlakuan	Lama Penyembuhan luka (replikasi/hari)				Rata-rata (hari)
	1	2	3	4	
KN	14	14	14	14	14
KP	5	5	5	5	5
P1	8	8	8	8	8
P2	5	5	5	5	5
P3	6	6	6	6	6

Keterangan: (KN) Kontrol negatif: luka tidak diberi intervensi
 (KP) Kontrol positif: luka diberi intervensi Octenidine *Spray*
 (P1) Perlakuan 1: luka diintervensi dengan formula 1
 (P2) Perlakuan 2: luka diintervensi dengan formula 2
 (P3) Perlakuan 3: luka diintervensi dengan formula 3

PEMBAHASAN

Ekstrak daun kersen dihasilkan dari proses maserasi serbuk daun kersen dengan berat total 500gram menggunakan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 1:5 dan menghasilkan 129 gram ekstrak kental. Berdasarkan hasil skrining fitokimia, ekstrak daun kersen positif mengandung senyawa flavonoid, saponin dan tanin. Penambahan reagen HCl dan Mg menunjukkan ekstrak daun kersen positif mengandung flavonoid berupa perubahan warna yang semula berwarna hijau menjadi jingga kecoklatan. Jenis flavonoid yang dapat menyebabkan perubahan warna tersebut adalah isoflavon yang memiliki 5-OH bebas. Untuk warna merah hingga jingga redup jenis flavonoid yang mungkin adalah antosianidin 3-glikosida.¹⁶

Hasil skrining senyawa saponin ekstrak daun kersen menunjukkan positif dengan adanya pembentukan buih setelah ditambahkan aquades dan HCl 2N, buih tersebut berukuran 1 cm dan

bertahan selama 40 detik. Sesuai dengan penelitian Hadi dan Kuncoro, 2022 bahwa ekstrak daun kersen menunjukkan hasil positif mengandung senyawa saponin dengan adanya reaksi pembentukan buih. Hal ini menunjukkan adanya glikosida yang memiliki kemampuan membentuk gelembung dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa dan aglikon.

Pengujian senyawa tanin pada ekstrak daun kersen menunjukkan hasil positif dengan adanya perubahan warna dari hijau menjadi hijau kehitaman. Perubahan warna terjadi karena reaksi penambahan Fe sebagai pembentuk kompleks warna yang berikatan dengan gugus hidroksil pada senyawa tanin.¹⁷ Pengujian ketiga senyawa tersebut dilakukan karena, senyawa tersebut memiliki pengaruh dalam penyembuhan luka diabetes yang terinduksi bakteri dengan mekanisme yang berbeda-beda.

Formula yang digunakan merupakan kombinasi surfaktan, kosurfaktan, fase minyak dan fase air. Minyak kedelai merupakan fase minyak dalam nanoemulsi, berperan sebagai pembawa yang dapat melarutkan zat aktif bersifat hidrofobik. Minyak kedelai mengandung lesitin sehingga dapat berfungsi sebagai zat pengemulsi dan membantu pembentukan emulsi. Pengaruh ukuran partikel dan kestabilan sediaan menjadi pertimbangan dalam menentukan Tween 80 sebagai surfaktan dan PEG 400 sebagai ko-surfaktan.

Tabel 7 Formulasi Nanospray Ekstrak Daun Kersen

Bahan	F1	F2	F3	Fungsi
Ekstrak daun kersen	25mg	50 mg	100 mg	Senyawa aktif
PEG 400	1,25 mL	1,25 mL	1,25 mL	kosurfaktan
Tween 80	7,5 mL	7,5 mL	7,5 mL	surfaktan
Minyak kedelai	1,25 mL	1,25 mL	1,25 mL	Fase minyak
Aquadest	40 mL	40 mL	40 mL	Fase air

Keterangan: (F1) formula 1 konsentrasi ekstrak daun kersen 25 mg
 (F2) formula 2 konsentrasi ekstrak daun kersen 50 mg
 (F3) formula 3 konsentrasi ekstrak daun kersen 100 mg

Hasil uji organoleptik menunjukkan perbedaan variasi konsentrasi ekstrak daun kersen mempengaruhi warna nanospray. Hal ini tampak dari perubahan warna nanospray ekstrak daun kersen semakin tinggi kadar konsentrasi ekstrak, maka warna nanospray berubah kuning kehijauan, sesuai dengan gambar 13. Pada sediaan formulasi 1 dan 2 berwarna kuning, yang bersumber zat warna kuning antara lain minyak kedelai dengan kandungan α dan β karoten.¹⁸ Dan tween 80 yang secara fisik berwarna kuning.

Formula 3 menunjukkan warna kuning kehijauan. Warna hijau merupakan warna dari ekstrak daun kersen, yang dipengaruhi oleh pigmen warna hijau pada daun yaitu klorofil. Pada konsentrasi ekstrak daun kersen yang lebih besar berwarna kehijauan bersumber dari ekstrak daun kersen berwarna hijau tua yang termasuk jenis klorofil a dengan rumus molekul ($C_{55}H_{72}O_5N_4Mg$).

Hasil uji homogenitas menunjukkan sediaan nanospray ekstrak daun kersen yang homogen dan tidak mengandung partikel kasar. Peningkatan konsentrasi ekstrak daun kersen tidak menunjukkan perubahan tingkat homogenitas dan ekstrak daun kersen dapat menyatu secara homogen pada ketiga sediaan. Uji homogenitas dilakukan untuk membuktikan bahwa bahan yang dipilih dan proses pencampuran bahan dalam formula berhasil menghasilkan sediaan yang homogen. Sediaan tipe emulsi yang homogen dihasilkan melalui kombinasi surfaktan dan ko surfaktan. Sesuai dengan penelitian Tungadi dan Wicita 2020 bahwa Tween 80 dan PEG 400 membuat sistem nanoemulsi menjadi lebih homogen.

Hasil uji pH semua formula nanospray ekstrak daun kersen berada pada rentang nilai 4,77–5,97. Hasil nilai pH memenuhi standar pH kulit yaitu antara pH 4,0–7,0.¹⁹ Berdasarkan hasil analisis data yang didapatkan dari metode *One Way Anova* konsentrasi ekstrak daun kersen berpengaruh signifikan terhadap pH nanospray dengan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$). Berdasarkan uji LSD yang mempengaruhi derajat pH merupakan perbandingan formula 1:3 dan 2:3 dengan ($p < 0,05$). Untuk mempertahankan pH dalam derajat standar kulit maka direkomendasikan penambahan ekstrak daun kersen dalam sediaan nano tidak lebih dari konsentrasi 1%.

Semakin banyak konsentrasi ekstrak daun kersen nilai pH semakin menurun, sesuai dengan Gambar 14. Penurunan pH menandakan pH sediaan semakin asam. pH asam pada ekstrak daun kersen berasal dari flavonoid yang termasuk dalam golongan senyawa fenol yang memiliki sifat asam.²⁰ Penambahan konsentrasi ekstrak daun kersen dapat meningkatkan kadar flavonoid yang kemudian mempengaruhi tingkat keasamaan sediaan nanospray ditunjukkan dengan penurunan pH.

Hasil pengukuran partikel F1 dan F2 38,73–47,93 nm, sedangkan pada F3 tidak sesuai standar dengan nilai 5107,9 nm. Penambahan konsentrasi ekstrak daun kersen dapat memperbesar ukuran partikel nanospray sehingga tidak sesuai dengan standar ukuran sediaan nano. Selain ukuran partikel sediaan nanospray juga diukur indeks polidispersitasnya. Hasil uji indeks polidispersitas sediaan nanospray ekstrak daun kersen ditampilkan pada tabel 5.

Pengukuran indeks polidispersitas bertujuan untuk mengetahui tingkat keseragaman distribusi partikel pada sediaan nano dengan rentang nilai 0–1. Semakin mendekati angka 0 menunjukkan keseragaman distribusi ukuran partikel sedangkan nilai diatas 0,6 menunjukkan heterogenitas distribusi ukuran partikel. Pengukuran indeks polidispersitas semua formula nanospray daun kersen antara 0,39–0,46 menunjukkan keseragaman distribusi ukuran partikel yang homogen.

Luka yang sudah terinfeksi pada setiap tikus diabetes diberi perlakuan sesuai kelompok, kemudian diamati efektifitas intervensi yang diberikan. Pengamatan dilakukan dengan cara mengukur luka setiap hari pada masing-masing kelompok. Pengukuran panjang luka dilaksanakan

setiap hari hingga menutupnya jaringan kulit setelah diberi perlakuan. Kelompok kontrol positif memiliki durasi penyembuhan hingga luka tertutup selama 5 hari. Studi menunjukkan bahwa penggunaan OCT dapat menyebabkan penurunan infeksi, perolehan dan pengangkutan *S. aureus*.²¹ OCT memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas terhadap bakteri gram positif, bakteri gram negatif termasuk *S. aureus*. OCT menembus lapisan lipopolisakarida dan berinteraksi dengan daerah rantai asil lemak pada membran luar, menyebabkan gangguan lipid, yang akhirnya menyebabkan lisis sel bakteri.²² OCT membantu mengurangi pembentukan bekas luka yang hipertrofi. Keberadaan kelompok kontrol positif dengan intervensi OCT berfungsi sebagai pembandingan standar penyembuhan luka yang diharapkan.

Hasil pengamatan kelompok perlakuan menunjukkan efek yang paling optimal dalam penyembuhan luka adalah kelompok P2 yang diberikan intervensi nanospray ekstrak daun kersen F2 dengan durasi selama 5 hari. Sesuai dengan tabel 6 KN mengalami penyembuhan hingga luka tertutup pada hari kelima sebanding dengan durasi penyembuhan kelompok kontrol positif. Sedangkan kelompok P3 selama 6 hari, P1 selama 8 hari dan KN selama 14 hari. Kelompok KN tidak diberi intervensi namun dapat mengalami kesembuhan. Hal ini terjadi karena tubuh dapat melakukan proses penyembuhan luka dengan keberadaan sistem homeostasis namun membutuhkan waktu yang lebih lama dibanding dengan luka yang diberi intervensi.

Pada penyembuhan luka KN meskipun tidak diberikan intervensi terdapat proses angiogenesis yang berperan penting untuk menyediakan asupan nutrisi sel-sel yang aktif, melakukan pembersihan debris dan membantu aktivasi pembentukan jaringan granulasi. Jaringan granulasi merupakan jaringan baru yang tumbuh sebagai hasil dari pembentukan pembuluh-pembuluh kapiler baru dan sel-sel fibroblas yang menempati rongga luka. Semakin tebal jaringan granulasi yang terbentuk, proses penyembuhan luka akan berlangsung semakin cepat. Pembentukan jaringan granulasi menandakan proses penyembuhan luka memasuki fase proliferasi yang bergantung pada konsentrasi metabolik, oksigen dan faktor pertumbuhan.¹⁵

Hasil uji non-parametrik dengan *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan rerata antar kelompok dengan nilai signifikan yaitu 0,001 ($p < 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian sediaan nanospray ekstrak daun kersen berpengaruh terhadap penyembuhan luka diabetes yang terinfeksi *S. aureus*. Berdasarkan nilai rata-rata pada analisis data setiap kelompok, kelompok perlakuan yang memiliki nilai terendah menunjukkan bahwa kelompok perlakuan tersebut memiliki waktu penyembuhan luka tercepat. Nilai terendah dalam analisis data yaitu 4.50 pada kelompok P2 menunjukkan bahwa nanospray ekstrak daun kersen F2 paling berpengaruh dalam penyembuhan luka dengan lama waktu penyembuhan selama 5 hari.

KESIMPULAN

Hasil sediaan nanospray ekstrak daun kersen memiliki warna kuning kehijauan, bau khas ekstrak daun kersen, warna jernih–keruh. Semua formula homogen, nilai pH 4,7–6,2; F1 dan F2 berukuran 38,73–47,93 nm, sedangkan F3 tidak berukuran nano (>100). Perbedaan konsentrasi ekstrak daun kersen memengaruhi nilai pH sediaan ($p<0,05$).

Nanospray ekstrak daun kersen formula 2 berpengaruh paling baik dengan nilai signifikan yaitu 0,001 ($p<0,05$) dalam menyembuhkan luka yang diinduksi *S. aureus* pada tikus diabetes secara efektif selama 5 hari.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dari masing-masing penulis, baik yang bersifat finansial maupun non-finansial.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi, yang telah mendanai penelitian ini. Serta terima kasih kepada Universitas Darussalam Gontor dan pihak terkait yang membantu menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas IDF Diabetes Atlas. Edward J Boyko, Magliano DJ, Karuranga S, Piemonte L, Riley P, Saeedi P, et al., editors. Berkeley; 2021. 37–38 p.
2. Rahman DRBA, Srinivasagam TD. Diabetes Melitus Tipe II dan Diabetic Foot. Universitas Udayana. 2018. 1–43 p.
3. Puspitasari AD, Prayogo LS. Pengaruh waktu perebusan terhadap kadar flavonoid total daun kersen (*Muntingia calabura*). *Inov Tek Kim*. 2016;1(2).
4. Rahman S, Wati A, Asariningtyas EM. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Padad Mencit (*Mus musculus*). *J Ilm As-Syifaa*. 2017;9(1):51–7.
5. Alouw G, Fatimawali F, Lebang JS. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas aeruginosa* Dengan Metode Difusi Sumuran. *J Farm Medica/Pharmacy Med J*. 2022;5(1):36.
6. Shah P, Inturi R, Anne D, Jadhav D, Viswambharan V, Khadilkar R. Wagner ' s Classification as a Tool for Treating Diabetic Foot Ulcers : Our Observations at a Suburban Teaching Hospital. *Cureus*. 2022;14(1):1–11.
7. Mufid S Al, Achmad N, Daffa T, Firmansyah D, Pratiwi OG, Putri S, et al. Nano-Oxy : Diabetic ulcer treatment using oxygen nanoparticles concept as innovation in reducing amputation rates and antibiotics usage. *World J Adv Res Rev*. 2022;13(01):1.
8. Naito M, Yokoyama T, Hosokawa K, Nogi K. Nanoparticle Technology Handbook. 3rd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier B.V.; 2018. 399–401 p.
9. Chen R, Zhang T, Bao S, Liu Y, Xu X. Formulation and Characterization of Voriconazole

- Nanospray Dried Powders. *Pharm Dev Technol.* 2020;5:9–13.
10. Hanifah N, Achmad YF, Permatasari M, Kurniati M, Syafira DT, Oktavia SNS. Nano Spray TRISWHEAT (Teripang Super Wound Healing Agent) dari Ekstrak Teripang sebagai Penyembuh Luka Diabetes Melitus yang Terinfeksi Bakteri MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*). *J Sains Vet.* 2018;36(1):40–5.
 11. Hadi K, Permatasari I. Uji Fitokimia (*Muntingia calabura* .L) dan Pemanfaatannya Sebagai Alternatif Penyembuhan Luka. In: *Prosiding SainsTeKes Semnas MIPAKes UMRi Vol: 2022.*
 12. Pratiwi L, Sari R, Apridamayanti P. Design and characterization of nanospray with self-nanoemulsifying drug delivery system using synergistic combination of *melastoma malabathricum* l. Fraction and gentamicin. *Int J Appl Pharm.* 2021;13(2):254–63.
 13. Sholikhatin E, Sarwiyono, Surjowardojo P. Ekstrak Etanol Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Sebagai Antimikroba terhadap Bakteri *Streptococcus agalactiae* pada Sapi Perah di Daerah Ngantang, Malang. *J Fak Peternak Univ Brawijaya.* 2014;
 14. Safani EE, Ayu W, Kunharjito C, Lestari A. Potensi Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* L .) Sebagai Spray Untuk Pemulihan Luka Mencit Diabetik Yang Terinfeksi *Staphylococcus aureus*. *Biotropic J Trop Biol.* 2019;3(1).
 15. Pringgandini LA, Indarti GY, Melinda M, Sari M. Efektivitas spray nanokolagen limbah sisik ikan mas (*Cyprinus carpio*) untuk mempercepat proses penyembuhan luka insisi. *J Kedokt Gigi Univ Padjadjaran.* 2018;30(2):113.
 16. Manik DF, Hertiani T, Anshory H. Analisis Korelasi Antara Kadar Flavonoid dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksi Daun Kersen (*Muntingiacalabura* L) Terhadap *Staphylococcus aureus*. *Khazanah.* 2014;6(2):1–8.
 17. Lailiyah M, Rahayu D. Formulasi Dan Uji Aktivitas Antibakteri Sabun Cair Dari Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) Terhadap Bakteri *Staphylococcus aureus*. *J Ilm J-HESTECH.* 2019;2(1):15–24.
 18. Mulyani H, Sujarwanta A. Lemak dan Minyak. 1st ed. Prof. Dr. H. Juhri AM MP, editor. Lampung: Lembaga Penelitian UM Metro; 2018. 64–66 p.
 19. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci.* 2006;28:359–70.
 20. Dwiananta S, Yudhistira B, Utami R. Karakteristik hard candy minyak atsiri daun kemangi (*Ocimum basilicum* L.) dengan penambahan ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.). *Agrointek.* 2022;16(1):1–9.
 21. Köck R, Denkel L, Feßler AT, Eicker R, Mellmann A, Schwarz S, et al. Clinical Evidence for the Use of Octenidine Dihydrochloride to Prevent Healthcare-Associated Infections and Decrease *Staphylococcus aureus* Carriage or Transmission — A Review. *Pathogens.* 2023;12(412).
 22. Malanovic N, Ön A, Pabst G, Zellner A, Lohner K. Octenidine: Novel insights into the detailed killing mechanism of Gram-negative bacteria at a cellular and molecular level. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(5):106146. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106146>