

**EFEK PEMBERIAN KOMBINASI ORAL DAN TOPIKAL EKSTRAK  
IKAN TOMAN (*Channa micropeltes*) PADA PENYEMBUHAN LUKA  
SAYAT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

**NASKAH PUBLIKASI**



**Oleh:**

**WILHELMUS ANDYKA FANILLEN AMAS**

**NIM : I 21110040**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TANJUNGPURA  
PONTIANAK**

**2016**

**NASKAH PUBLIKASI**

**EFEK PEMBERIAN KOMBINASI ORAL DAN TOPIKAL EKSTRAK IKAN TOMAN (*Channa micropeltes*) PADA PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

**Oleh:**

**WILHELMUS ANDYKA FANILLEN AMAS**

**NIM : I21110040**

**Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran  
Universitas Tanjungpura  
Tanggal : 08 Januari 2016**

**Disetujui**

**Pembimbing Utama,**



**Ressi Susanti, M.Sc., Apt**  
**NIP. 198003242008122002**

**Pembimbing Pendamping,**



**Mohamad Andrie, M.Sc., Apt.**  
**NIP. 1981 0508 2008 011 008**

**Penguji I,**



**Inarah Fajriaty, M.Si., Apt**  
**NIP. 198004072009122002**

**Penguji II,**



**Eka Kartika Untari, M.Farm., Apt**  
**NIP. 198301192008122001**

**Mengetahui**  
**Dekan Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Tanjungpura**

**dr. Arif Wicaksono, M.Biomed**  
**NIP : 198310302008121002**

**Lulus Tanggal : 08 Januari 2016**  
**No. SK Dekan FK : 30 /UN22.9/DT/2016**  
**Tanggal : 09 Januari 2016**

**EFEK PEMBERIAN KOMBINASI ORAL DAN TOPIKAL EKSTRAK IKAN TOMAN (*Channa micropeltes*) PADA PENYEMBUHAN LUKA SAYAT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

Wilhelmus Andyka Fanillen Amas<sup>(1)</sup>, Ressi Susanti<sup>(2)</sup>, Mohamad Andrie<sup>(3)</sup>  
<sup>(1,2,3)</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak  
[hellmuz@gmail.com](mailto:hellmuz@gmail.com)

**ABSTRAK**

Ikan toman (*Channa micropeltes*) mengandung protein (albumin) dan asam lemak yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka sayat. Asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6 dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka pada kaki tikus diabetes kronis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek penyembuhan luka sayat dan konsentrasi optimal dari pemberian kombinasi oral dan topikal ekstrak ikan toman dari ekstrak ikan toman pada tikus wistar yang di induksi *streptozotocin*. Sampel 16 ekor tikus Wistar di induksi dengan *streptozotocin*, dan pada hari ke-3 diukur kadar gula darah. Tikus dibagi dalam 3 kelompok dosis, kontrol normal dan kontrol negatif. Tikus diberi luka sayat dan diberikan kombinasi ekstrak ikan toman dengan dosis oral 4,00; 8,00; dan 15,95 ml/kg BB dan topikal 5, 10 dan 20 %. Kadar glukosa darah tikus percobaan ditentukan dengan menggunakan alat *Blood glucose Test Meter GlucoDr*. Luas area luka sayat diamati selama 15 hari dan dikuantifikasi dengan program *Macbiophotonic Image J*. Analisis data menggunakan *One Way Anova* dan *Post Hoc Test- LSD*. Kombinasi ekstrak oral pada dosis 15,95 ml/kg BB dengan topikal pada konsentrasi 20% memberikan efek penyembuhan luka terbaik dengan persentase 96,54 % pada hari ke-9.

Kata kunci : Ekstrak ikan toman, kombinasi, *sterptozotocin*, luka sayat.

**EFFECT OF THE COMBINATION ORAL AND TOPICAL EXTRACT GIANT SNAKEHEAD (*Channa micropeltes*) IN WOUND HEALING ON STREPTOZOTOCIN-INDUCED WISTAR RATS**

**ABSTRACT**

Giant snakehead (*Channa micropeltes*) has content of protein (albumin) and fatty acids that can accelerate the wound healing process. Fatty acid-3 and fatty acid-6 accelerate the wound healing process on cronic diabetic rats legs. This research aimed to determine the effect of the combination oral and topic extract giant snakehead and the best dose of giant snakehead extract to accelerate the wound healing process on streptozotocin-induced rats. 16 of the wistar rats were induce with streptozotocin, and in the day 3 we measure the blood glucose levels.

Rats were devine in 3 dose group, normal control and negative control. Rats which are given cut, are given the combination extract of giant snakehead with oral dose 4,00; 8,00 and 15,95 ml/kg of rat weight and topical dose with consentration 5, 10 and 20 %. Blood glucose level are measure using *Blood glucose Test Meter GlucoDr*. The wound were measured for 15 days and quantified by using *Macbiophotonic Image J* program. The data were analyzed by *SPSS for Windows 17.0* and using *One Way ANOVA* and also *Post-Hoc LSD test*. The combination between 15,95 ml/kg rat weight oral dose with 20% topical consentration has the best effect in wound healing process. The percentage is about 96,54% on day 9.

Keyword : Giant snakehead extract, combination, *streptozotocin*, wound,

## PENDAHULUAN

Ikan toman (*Channa micropeltes*) adalah ikan dari famili *Channadidae*. Ikan air tawar tersebut hidup di kawasan tropis Afrika, Asia Selatan, Asia Tenggara dan Asia Timur. Semua jenis toman adalah predator yang memangsa cacing, katak, anak-anak ikan, udang, ketam, dan lainnya. Oleh karena itu, digolongkan sebagai ikan karnivora<sup>(1)</sup>.

Kandungan dari ikan toman yakni protein albumin. Minyak ikan toman mengandung asam lemak omega-3 dan omega-6. Kandungan asam lemak omega-3 dan omega-6 dalam 81,2 ± 30,5 g minyak ikan toman adalah 19,8% dan 16,6 % dengan rasio 1:0,9. Penelitian sebelumnya oleh Nicodemus telah menunjukkan bahwa ekstrak ikan toman dapat mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus. Kombinasi penggunaan kedua asam lemak ini sudah terbukti dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka pada kaki tikus

yang dikondisikan mengalami diabetes kronis, sehingga bisa dikatakan bahwa asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6 baik untuk kesehatan<sup>(2-4)</sup>.

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolik yang memiliki karakteristik hiperglikemik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya. Penyakit ini dapat berdampak pada produktivitas dan penurunan sumber daya manusia. Patogenesis hiperglikemik melibatkan penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin yang menyebabkan saat terjadi peningkatan produksi glukosa akan berdampak pada penurunan penggunaan glukosa tersebut sehingga mengakibatkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemik). Saat ini angka prevalensi terjadinya diabetes melitus semakin mengalami peningkatan. Di Indonesia sendiri tercatat 2,5 juta orang terkena diabetes mellitus<sup>(5-6)</sup>.

Peningkatan kadar glukosa ekstraseluler mengakibatkan terjadi reaksi *glikasi* (reaksi non enzimatis antara glukosa dengan protein) dan membentuk *basa schiff*, kemudian menjadi produk *amadori* (eksudat yang purulent) dan akhirnya membentuk protein yang toksik. Hal ini yang mendasari terjadinya ulkus diabetes. Proses terjadinya ulkus inilah yang sering mempengaruhi kualitas hidup penderita diabetes. Ulkus diabetes merupakan luka terbuka pada permukaan kulit atau selaput lendir yang proses timbulnya dimulai dari cedera jaringan lunak, pembentukan fisura antara jari kaki atau daerah kulit yang kering atau pembentukan kalus <sup>(7)</sup>. Terapi kombinasi pada radang usus menggunakan 5-aminosalisilat yang dilakukan oleh Ford dkk telah menunjukkan bahwa terapi menggunakan kombinasi oral dan topikal menunjukkan hasil yang lebih baik di bandingkan terapi yang hanya menggunakan oral saja <sup>(8)</sup>.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ekstrak ikan toman yang diberikan secara kombinasi oral dan topikal dapat mempercepat proses penyembuhan luka sayat pada tikus yang di induksi *streptozotocin* dan berapa dosis kombinasi ekstrak ikan toman yang memberikan efek terbaik dalam mempercepat proses penyembuhan luka sayat.

## **METODOLOGI**

### **Alat**

Peralatan yang digunakan antara lain kompor gas (SNI), alat *press* Hidrolik (modifikasi), alat *Centrifuge PLC Series*, cawan porselin, beaker glass 500 mL (*Pyrex*<sup>®</sup>), *clean pack*, bulb, gelas ukur (*Pyrex*<sup>®</sup>), kain flanel, panci kukus (modifikasi), pipet volume (*Pyrex*), tabung reaksi (*Pyrex*<sup>®</sup>), timbangan analitik (*Precisa XB 4200C*), glukotest strip dan glukometer (*GlucoDr*<sup>®</sup>), sudip, wadah plastik, sendok tanduk, erlenmeyer (*Pyrex*<sup>®</sup>), alumunium foil, batang pengaduk, pot salep, spatula, penggaris, *scalpel blade 1022.24 No.11*, pinset.

### **Bahan**

Bahan yang digunakan adalah daging ikan toman, ekstrak ikan toman, *Streptozotocin*. Adapun bahan lain yang digunakan adalah asam sitrat 0,1 M, natrium sitrat 0,1 M vaselin kuning, adeps lanae, akuades.

### **Hewan Uji**

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

### **Determinasi Sampel**

Ikan toman (*Channa micropeltes*) yang digunakan dideterminasi di Laboratorium Biologi, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura, Pontianak.

### **Pengumpulan dan Pengolahan Sampel**

No.	Nama Bahan	Formula A	Formula B	Formula C
1.	Ekstrak ikan toman (g)	2,5	5	10
2.	Lemak bulu domba (g)	16,875	16,875	16,875
3.	Vaselin flavum (g)	30,625	28,125	23,125

Bahan berupa ikan toman yang diperoleh dan dikumpulkan dari tambak ikan masyarakat yang berlokasi di Kelurahan Benuis, Kecamatan Selimbau, Kabupaten Kapuas Hulu, Kalimantan Barat. Adapun bagian yang digunakan adalah bagian dagingnya. Sebanyak 9 Kg ikan toman dibersihkan kepala dan isi perutnya serta dibuang sisiknya, kemudian ditimbang dagingnya. Daging ikan toman yang sudah dibersihkan kemudian dikukus dalam panci selama  $\pm 30$  menit pada suhu 70-80 °C.

Daging ikan toman yang sudah dikukus kemudian dibungkus dengan kain flannel dan dimasukkan ke dalam alat *Hydraulic press*, selanjutnya dilakukan pengepresan berulang untuk mengambil ekstrak ikan toman. Ekstrak ikan toman yang telah didapat di masukkan ke tabung reaksi dan ditutup dengan *clean pack* dan alumunium foil, kemudian disentrifuse pada kecepatan 6000 rpm selama 60 menit selanjutnya diambil lapisan minyak dan air, sedangkan endapan dibuang.

Ekstrak ikan toman ini disimpan di dalam botol kaca gelap dan ditutup dengan alumunium foil dan *clean pack*.

### **Formulasi Salep Ekstrak Ikan Toman**

### **Tabel 1. Formulasi Salep Ekstrak Ikan Toman**

Ekstrak ikan toman dibuat dalam sediaan salep dengan menggunakan variasi konsentrasi zat aktif 5, 10 dan 20%. Pembuatan salep ekstrak ikan toman diawali dengan penimbangan bahan-bahan yang diperlukan. Kemudian *adepts lanae* dimasukkan ke dalam lumpang dan tambahkan ekstrak ikan toman sedikit demi sedikit hingga semua ekstrak ikan toman terserap oleh *adepts lanae* dan digerus hingga homogen. Kemudian ditambahkan vaselin kuning dan digerus kembali hingga homogen.. Sediaan salep ekstrak ikan toman dengan variasi konsentrasi 5, 10, dan 20% dimasukkan kedalam pot salep.

### **PERSIAPAN HEWAN UJI**

Tikus yang digunakan berjumlah 20 ekor dibagi kedalam 5 kelompok perlakuan, sehingga sample dalam tiap kelompok terdapat 4 ekor.

Kelompok 1 : Diberi ekstrak ikan toman oral dengan dosis 4 ml/Kg BB dan salep dengan konsentrasi 5%

Kelompok 2 : Diberi ekstrak ikan toman oral dengan dosis 8 ml/Kg BB dan salep dengan konsentrasi 10%

Kelompok 3 : Diberi ekstrak ikan toman oral dengan dosis 16 ml/Kg BB dan salep dengan konsentrasi 20%

Kelompok 4 : Diberi *aquadest* 1ml dan basis salep (kontrol negatif)

Kelompok 5 : Diberi *aquadest* 1ml dan basis salep (kontrol normal)

### **Perlukaan pada Hewan**

Sebelum dilakukan perlukaan, tikus dianestesi menggunakan eter 10% dengan jalur inhalasi, kemudian bulu di sekitar punggung dicukur dengan diameter 3 cm dan dibersihkan dengan alkohol 70%. Perlakuan ini dilakukan sama terhadap semua hewan uji. Penyayatan dilakukan pada punggung tikus dengan membuat sayatan sepanjang 2 cm dengan kedalaman 2 mm menggunakan skapel steril No. 11<sup>(9)</sup>.

### **Pengujian Salep Ekstrak Ikan Toman**

Salep ekstrak ikan toman dioleskan pada bagian punggung yang telah dilukai. Pemberian salep ekstrak ikan toman dilakukan 2 x sehari dengan waktu yang sama dari hari ke-1 selama 15 hari. Pengukuran luas area luka dilakukan dengan mengambil gambar area luka pada hari ke-1,3,5,7,8,9,11,13,15 selama pemberian salep ekstrak ikan toman, dan dikuantifikasi menggunakan program *Macbiophotonic Image J* 1.46 untuk mendapatkan data hasil luas area luka dalam mm<sup>2</sup>. Dilakukan juga pengamatan penutupan luka dan pertumbuhan rambut secara deskriptif. Selanjutnya data hasil

kuantifikasi dianalisis secara statistik menggunakan *One Way ANOVA*.

### **Analisis Data**

Data dianalisis menggunakan metode ANOVA (*Analysis Of Variant*) yang dibantu dengan program SPSS 17.0 *for window*.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Determinasi Hewan**

Berdasarkan hasil determinasi yang dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak menyatakan bahwa sampel yang digunakan adalah ikan toman (*Channa micropeltes*).

#### **Hasil Ekstraksi Daging Ikan Toman**

Hasil ekstrak terdiri dari 3 lapisan, yakni lapisan minyak yang berada dibagian atas, lapisan air yang berada dibagian tengah, dan lapisan zat-zat pengotor yang berada dibagian bawah. Lapisan minyak berwarna kuning terang menggumpal dan berada diatas permukaan air. Lapisan air berwarna kuning pucat dan berada dibagian tengah. Lapisan zat-zat pengotor terbentuk dari sisa-sisa daging ikan toman yang ikut masuk kedalam wadah penampungan saat pengepresan.



**Gambar 1. Hasil Sentrifugasi Ekstrak Ikan Toman**

### Uji Identifikasi Albumin

Berdasarkan hasil dari uji identifikasi diperoleh bahwa ekstrak ikan toman positif mengandung albumin, hal ini ditandai adanya gumpalan atau buih berwarna putih yang mengambang<sup>(11)</sup>.



**Gambar. 2 Uji Identifikasi Albumin**

### Tingkat Keberhasilan Pembuatan Model Tikus Diabetes



**Gambar. 3 Diagram Batang Rata-rata Persentase Penyembuhan Luka Kontrol Normal dan Kontrol Negatif pada Hari ke-5.**

Berdasarkan diagram yang ditunjukkan pada gambar terlihat bahwa rata-rata persen penyembuhan luka pada kontrol normal dengan kontrol negatif berbeda secara signifikan. Terlihat jelas rata-rata persen penyembuhan kontrol normal jauh lebih besar dari pada kontrol negatif pada hari yang sama. Uji T pada data rata-rata persen penyembuhan luka ini, yaitu *Independent sample t-test* dilakukan untuk membuktikan keberhasilan metode pembuatan model luka hiperglikemi. Hasil uji ini dapat dilihat pada lampiran yang menunjukkan nilai signifikan  $p < 0.05$ .

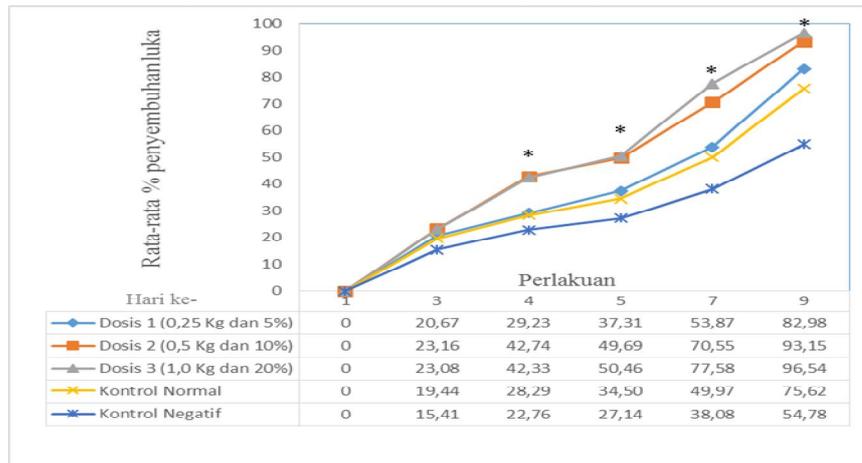
### Hasil Uji Penyembuhan Luka Kombinasi Ekstrak Ikan Toman

Hasil data luas area luka yang di dapat dengan cara dikuantifikasi dengan bantuan program *Macbiophotonic Image J* selanjutnya dibuat dalam bentuk persen (%) penyembuhan luka untuk mengetahui persentase peningkatan kesembuhan luka pada hewan uji. Berdasarkan hasil rata-rata persentase penyembuhan luka menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak dosis 0,5 Kg dan salep konsentrasi 10% dan kombinasi ekstrak dosis 1,0 Kg dan salep konsentrasi 20% memberikan efek penyembuhan luka terbaik mulai hari ke-4 sampai hari ke-9 bila dibandingkan dengan kelompok kombinasi ekstrak 0,25kg dan salep konsentrasi 5%, kontrol normal dan kontrol negatif.

Data hasil rata-rata persentase penyembuhan luka kemudian diuji

secara statistik menggunakan uji *One Way* ANOVA yang dibantu dengan program SPSS 17.0 for window. Uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ), hal ini

menunjukkan bahwa data mempunyai sebaran yang normal dengan profil yang dapat dikatakan mewakili populasi sehingga data dapat digunakan dalam statistik



**Gambar 4.6. Grafik Rata-Rata Persentase Penyembuhan Luka Kombinasi Ekstrak Ikan Toman dan Salep Ekstrak Ikan Toman**

Keterangan: Tikus yang disayat diberikan kombinasi ekstrak ikan toman dan salep ekstrak ikan toman, difoto yang selanjutnya dikuantifikasi luas luka menggunakan program *Macbiophotonic Image J*. Hasil rata-rata persentase kesembuhan luka dianalisis menggunakan *One Way* ANOVA yang dilanjutkan dengan *Post Hoc Test Multiple Comparisons-LSD* (tanda \* menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok dosis dengan kontrol negatif).

parametrik, yaitu *One Way* ANOVA. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa varian data adalah identik ( $p > 0,05$ ) sehingga syarat untuk menggunakan uji *One Way* ANOVA telah terpenuhi. Hasil uji *One Way* ANOVA untuk semua kelompok menunjukkan perbedaan signifikan persentase penyembuhan pada hari ke-4 hingga hari ke-9.

Hasil analisis data persentase kesembuhan luka dengan *Post Hoc Test (LSD)* pada hari ketiga menunjukkan bahwa tidak terjadi perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) pada semua kelompok. Perbedaan

bermakna terjadi pada hari keempat dimana dosis 2 dan 3 berbeda signifikan terhadap dosis 1, kontrol negatif dan kontrol normal ( $p < 0,05$ ). Tidak terjadi perbedaan bermakna antara dosis 2 dengan dosis 3 ( $p > 0,05$ ). Antara dosis 1 dengan kontrol negatif dan kontrol normal juga tidak terjadi perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada hari kelima terjadi perbedaan bermakna antara kontrol negatif dengan dosis 1, dosis 2 dan dosis 3 ( $p < 0,05$ ). Tidak terjadi perbedaan bermakna antara kontrol negatif dengan kontrol normal, kontrol normal dengan dosis 1, dan

dosis 2 dengan dosis 3 ( $p>0,05$ ). Hasil analisis data persentase kesembuhan luka dengan *Post Hoc Test (LSD)* pada hari ketujuh dan kesembilan menunjukkan bahwa terjadi perbedaan bermakna pada semua kelompok ( $p<0,05$ ).

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *One Way ANOVA* yang dibantu dengan program SPSS 17.0 *for window* dapat diindikasikan bahwa adanya efektivitas penyembuhan luka yang lebih besar terdapat pada dosis 2 dan dosis 3 jika dibandingkan dengan kelompok dosis 1 yang ditandai dengan adanya perubahan penutupan luka yang signifikan ( $p<0,05$ ) mulai hari keempat dengan luka mengering dan menutup. Sebaliknya persentase penyembuhan luka pada tikus putih jantan yang diinduksi STZ yang paling rendah terdapat pada luka yang hanya diberi basis salep dan aquades (kontrol negatif). Pada kelompok dosis 1 dan kontrol normal tidak memiliki perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ) dari hari keempat hingga hari ketujuh, hal ini dapat dikarenakan konsentrasi ekstrak ikan toman pada dosis I terlalu rendah sehingga sedikit memberikan aktivitas dalam penyembuhan luka apabila dibandingkan dengan kelompok dosis 2 dan dosis 3. Namun berbeda bermakna dengan kontrol negatif mulai hari kelima. Penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok tikus induksi STZ yang diberikan kombinasi oral dan salep ekstrak ikan toman dosis 2 dan dosis 3 memiliki efek penyembuhan luka

yang lebih baik dibandingkan dengan dosis 1, kontrol normal dan kontrol negatif pada hari keempat.

Proses penyembuhan luka dapat berlangsung berbulan-bulan bahkan hingga bertahun-tahun lamanya. Proses penyembuhan luka dapat berlangsung lebih cepat maupun lebih lambat, hal ini dapat dipengaruhi oleh nutrisi. Penyembuhan luka pada kelompok induksi STZ yang diberikan kombinasi ekstrak ikan toman lebih cepat dibandingkan dengan kelompok induksi STZ yang hanya diberikan basis salep dan aquades dikarenakan adanya nutrisi yang terkandung didalam ekstrak ikan toman.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, salep fase air ekstrak ikan toman yang mengandung albumin dan salep fase minyak ekstrak ikan toman yang mengandung asam lemak memiliki efektivitas penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan Wistar dengan luka menutup dan tumbuh bulu pada hari ke-5. Dan pada pemberian oral ekstrak ikan toman penyembuhan tertinggi pada hari ketujuh dengan persentase penyembuhan luka sebesar 97,21%. Pemberian salep ikan toman pada tikus yang diinduksi streptozotocin pada hari ke-9 menunjukkan persentase penyembuhan luka sebesar 91,62% dan pada pemberian oral ekstrak ikan toman pada tikus yang diinduksi STZ pada hari ke-9 menunjukkan persentase penyembuhan sebesar 75,37%.

Sedangkan kombinasi ekstrak ikan toman yang diberikan pada tikus putih jantan Wistar yang telah diinduksi STZ memiliki efektivitas penyembuhan luka pada hari kesembilan dengan persentase penyembuhan luka sebesar 96,54% ditandai dengan luka menutup. Hal ini dikarenakan tikus induksi STZ mengalami keadaan hiperglikemi. Tikus dengan induksi STZ mengalami gangguan sirkulasi, gangguan ini berkaitan dengan gangguan pada arteri perifer. Efek sirkulasi inilah yang berpengaruh terhadap terjadinya perubahan tonus otot yang menyebabkan tidak normalnya aliran darah. Dengan demikian kebutuhan akan nutrisi dan oksigen maupun pemberian sediaan tidak berjalan dengan normal.

Pada tikus dengan keadaan hiperglikemia atau kadar glukosa darah yang tinggi, fungsi leukosit mengalami perubahan dan dapat terjadi resiko infeksi yang besar. Selain itu pada tikus hiperglikemi juga mengalami kerusakan arteri yang disebabkan oleh aterosklerosis yang menyebabkan turunnya aliran darah sehingga terganggunya transfer nutrisi dan protein lain yang dibutuhkan pada proses penyembuhan luka<sup>(10)</sup>.

Namun berdasarkan pengamatan, pada tikus induksi STZ yang diberi kombinasi ekstrak ikan toman pada dosis 2 dan 3 memberikan efektivitas penyembuhan luka lebih cepat dibandingkan kelompok tikus induksi lainnya (dosis 1, dan kontrol

negatif) dan kelompok kontrol normal (KN). Hal ini dapat dikarenakan kandungan nutrisi yang terkandung didalam ekstrak ikan toman. Albumin dan asam lemak merupakan beberapa nutrisi yang terkandung didalam ekstrak ikan toman yang berperan dalam proses penyembuhan luka.

Penyembuhan luka melibatkan berbagai proses seperti inflamasi akut, regenerasi sel parenkimal, migrasi dan proliferasi sel parenkimal, sintesis protein *extra cellular matrix* (ECM), remodeling jaringan ikat dan komponen parenkimal, serta kolagenasi dan akuisisi kekuatan luka. Proses penyembuhan luka pada umumnya dibagi atas beberapa fase yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi. Kolagen merupakan komponen kunci pada fase dari penyembuhan luka. Segera setelah injuri, paparan kolagen *fibriler* ke darah akan menyebabkan agregasi dan aktivasi trombosit dan melepaskan faktor-faktor kemotaksis yang memulai proses penyembuhan luka. Fragmen-fragmen kolagen melepaskan kolagenase leukositik untuk menarik fibroblas ke daerah injuri. Selanjutnya kolagen menjadi pondasi untuk matrik ekstraseluler yang baru<sup>(11-14)</sup>.

Rangsangan eksogen dan endogen yang menimbulkan kerusakan sel memicu reaksi vaskular kompleks pada jaringan ikat di pembuluh darah. Reaksi inflamasi berguna sebagai proteksi terhadap jaringan yang rusak agar tidak

mengalami infeksi dan meluas tak terkendali. Tanpa adanya inflamasi tidak akan terjadi proses penyembuhan luka, luka akan tetap menjadi sumber nyeri. Proses inflamasi terjadi pada jaringan ikat dengan pembuluh darah yang mengandung plasma, sel yang bersirkulasi, elemen seluler (eritrosit, leukosit (netrofil, eosinofil, basofil), limfosit, trombosit) dan sel jaringan pengikat (sel mast, *fibroblast*, monosit, makrofag). Elemen ekstra seluler seperti kolagen, elastin, glikoprotein adesif (fibronektin, laminin, kolagen non fibril, tenasin, proteoglikan) <sup>(11, 13, 15-17)</sup>.

Proses inflamasi mengakibatkan kerusakan, pelarutan, dan penghancuran sel atau agen penyebab kerusakan sel. Pada saat yang sama juga terjadi proses reparasi, pembentukan kembali jaringan rusak. Proses tersebut akan selesai sempurna apabila agen penyebab kerusakan sel telah dinetralkan. Selama proses reparasi berlangsung, jaringan rusak diganti oleh regenerasi sel parenkimal asli dengan cara mengisi bagian yang rusak dengan jaringan *fibroblast* (proses *scarring*) <sup>(11, 13, 17)</sup>.

Ekstrak ikan toman mengandung asam lemak yang tinggi terutama asam lemak omega-3 dan omega-6. Asam lemak omega-3 dan omega-6 merupakan PUFAs (*Polyunsaturated Fatty Acids*). Asam arakidonat merupakan turunan dari omega-6. Asam lemak omega-3 terdapat dalam bentuk DHA dan EPA. Asam lemak terutama asam

lemak omega-3 dan omega-6 juga berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Pemberian asam lemak omega-3 dan omega-6 secara bersamaan pada tikus yang dilukai kakinya, setelah diinduksi diabetes memberikan efek penyembuhan luka lebih cepat daripada kelompok tikus yang diberi asam lemak omega-3 saja maupun kelompok yang diberi asam lemak omega-6 saja <sup>(2, 4, 18)</sup>.

Proses inflamasi melibatkan mediator kimiawi berupa leukotrien dan prostaglandin, yang merupakan turunan asam arakidonat (AA) omega-6 memegang peranan penting. AA dalam proses reaksi biokimia di dalam tubuh yang menghasilkan leukotrien dan prostaglandin berfungsi menimbulkan inflamasi, namun di tengah proses inflamasi, AA juga dikonversi menjadi senyawa lipoxins yang berfungsi mencegah terjadinya inflamasi berlarut-larut. Pada waktu yang bersamaan, netrofil mengeluarkan mediator kimiawi sebagai sinyal untuk merekrut lebih banyak lagi sel netrofil dan leukosit untuk memusnahkan senyawa asing. Proses ini disebut fagositosis. Aksi dari netrofil harus dicegah pada tahap tertentu, karena agen dan enzim yang dikeluarkan netrofil dapat merusak sel dan jaringan sel. Pencegahan tersebut terjadi saat mediator kimiawi yang pro-inflamasi (leukotrien) distop dan beralih ke biosintesa mediator kimiawi yang anti-inflamasi (lipoxins), semua biosintesa ini terjadi di dalam sel netrofil. Peralihan biosintesa dari

mediator yang pro-inflamasi ke anti-inflamasi terjadi dengan meregulasi enzim 15-LO (15-Lipoxygenase) yang terdapat di dalam sel neutrofil. Kemampuan enzim 15-LO dapat mengkonversi secara enzimatik dari AA yang menjadi leukotrien, lalu beralih menghasilkan lipoxins. Munculnya neutrofil dan terbentuknya nanah mengisyaratkan peralihan dari mediator pro- ke anti-inflamasi dan pembatasan serta pencegahan perekrutan neutrofil berikutnya dari pembuluh darah ke lokasi luka. Mediator anti-inflamasi (lipoxins, resolvins, dan protectins) memobilisasi sel makrofag yang memakan sel neutrofil dan membersihkan sisa-sisa proses fagositosis<sup>(19)</sup>.

Sel-sel mukosal yang mengandung enzim 15-LO mengkonversi secara oksidatif AA menjadi mediator 15S-H(p)ETE, kemudian mediator ini dikonversi lagi di dalam leukosit menjadi mediator lipoxins, LXA4 (5S,6R, 15S-trihydroxy-7-9-13-trans-11-cis-eicosatetraenoic acid) dan isomernya LXB4 (5S,14R, 15S-trihydroxy-6-10-12-trans-8-cis-eicosatetraenoic acid)<sup>(19)</sup>.

Dalam proses interaksi antara sel platelet dan leukosit, sel platelet menempel pada sel neutrofil dan menangkap LTA4 serta mengkonversinya menjadi LXA4 dan LXB4. Membran dapat menyimpan senyawa *intermediate* 15-HETE dalam bentuk lipid dengan kandungan inositol. 15-HETE akan dilepas dan ditangkap oleh sel leukosit

yang berdekatan dan dikonversi menjadi lipoxins. Pada saat inilah terjadinya biosintesis lipoxins di dalam sel leukosit dan berkurangnya produksi leukotrien. Fungsi lipoxins adalah menghalangi infiltrasi sel neutrofil (PMN atau *polymorphonuclear*) yang menuju ke arah terjadinya inflamasi sehingga inflamasi dapat dicegah dengan tepat waktu dan tidak berkelanjutan yang mana dapat membahayakan proses kerja normal sel dan jaringan sel. Proses kembali ke normal di mana pembuluh darah dijaga permeabilitasnya terhadap keluarnya neutrofil dari pembuluh darah disebut homeostatis. Lipoxins terlibat dalam proses merekrut sel mononuklear (monosit) yang berasal dari pembuluh darah, dan kemudian berubah fungsi sebagai makrofag yang memakan sel PMN. Proses tersebut mengakhiri fase inflamasi atau disebut memecah inflamasi (*resolution*)<sup>(19)</sup>.

Selain lipoxins yang menggunakan asam arakidonat omega-6 sebagai substrat, DHA (*Docosahexaenoic Acid*) dan EPA (*Eicosapentaenoic Acid*) juga memainkan peranan penting sebagai *peredam inflamasi dan anti-inflamasi*. Mediator pertama dari grup *resolvins* adalah turunan EPA, 5,12,18R-trihydroxy-6,8,10,14,16-eicosapentaenoic acid (resolvins E1 atau RvE1). Senyawa ini dapat mengurangi gejala inflamasi dengan memblokir migrasi neutrofil dan terjadi 3 hingga 4 jam setelah kehadirannya<sup>(19)</sup>.

Fase proliferasi terjadi apabila tidak ada kontaminasi atau infeksi yang bermakna. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk *fibroblast* dan sel inflamasi dan bersamaan dengan timbulnya kapiler baru tertanam dalam jaringan longgar ekstra seluler dari matriks kolagen, fibronektin, dan asam hialuronik. *Fibroblast* merupakan elemen utama pada proses perbaikan untuk pembentukan protein struktural yang berperan dalam pembentukan jaringan. *Fibroblast* juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen merupakan unsur utama matriks luka ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut. Penumpukan kolagen pada saat awal terjadi berlebihan kemudian fibril kolagen mengalami reorganisasi sehingga terbentuk jaringan reguler sepanjang luka<sup>(11, 13, 20-21)</sup>.

Pada fase maturasi, kolagen berkembang cepat menjadi faktor utama pembentuk matriks. Serabut kolagen pada permulaan terdistribusi acak membentuk persilangan dan beragregasi menjadi bundel-bundel fibril yang perlahan menyebabkan penyembuhan jaringan dan meningkatkan kekakuan dan kekuatan ketegangan. Pengembalian kekuatan tegangan berjalan perlahan karena deposisi jaringan kolagen terus menerus, remodeling serabut kolagen membentuk bundel-bundel

kolagen lebih besar dan perubahan dari *cross linking* inter molekuler. Remodeling kolagen selama pembentukan jaringan parut tergantung pada proses sintesis dan katabolisme kolagen yang berkesinambungan<sup>(11, 20-21)</sup>.

### **Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, salep ekstrak ikan toman (*Channa micropeltes*) terbukti memiliki efek penyembuhan luka sayat pada tikus hiperglikemia dengan dosis tercepat dalam penyembuhan luka yaitu kombinasi dosis 3 dengan dosis oral 15,95 mL/Kg dan salep konsentrasi 20% .

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Kordi, K. M. Ghufuran H. Panduan Lengkap Memelihara Ikan Air Tawar di Kolam Terpal. *Lily Publisher*. Yogyakarta. 2010 hal: 63-65.
2. Omar MN, Ahlam NS, Yusoff, Zainuddin NA dan Yunus K. ω-fatty acids from malaysian giant snakehead (*Channa micropeltes*) fish oil. *Ori J of Chem*. 2010; **26**(1): 1-4.
3. Nicodemus. Uji efek penyembuhan luka sayat ekstrak ikan toman (*Channa micropeltes*) secara oral pada tikus putih jantan wistar. *Skripsi*. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas

- Tanjungpura Pontianak. 2014.
4. Naveh HR, Jafari, Taghavi MM, Shariati M., Vazeirnejad R., dan Rezvani ME. Both omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids stimulate foot wound healing in chronic diabetic rat. *Afr J of Pharm and Pharmacol.* 2011; 5(14): 1713-1717.
  5. Soegondo. *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu.* Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010.
  6. Sustrani, L., Alam S., dan Hadibroto, I. *Diabetes.* Jakarta : PT Gramedia Pustaka Utama; 2006.
  7. Smeltzer, Suzanne C dan Bare, Brenda G. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner dan Suddarth* (Ed.8, Vol. 1,2), Alih bahasa oleh Agung Waluyo...(dkk), EGC, Jakarta. 2002.
  8. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. Leeds Gastroenterology Institute, Leeds General Infirmary, Leeds, UK. 2012.
  9. Kenisa YP, Istiati, Setyari JW. Effect of robusta coffee beans ointment on full thickness wound healing. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi).* 2012; 45(1): 52-56.
  10. Suriadi. *Perawatan luka edisi 1.* Jakarta: CV. Sagung Seto; 2004.
  11. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathology basic of disease.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W B Saunders Co. 1999. Hal: 21-201.
  12. Constantinnides P. *General pathobiology.* 1<sup>st</sup> ed. Appleton and Lange. Norwalk connecticut. 1994. Hal: 173-186.
  13. Mercandetti M, Cohen A. *Wound healing, healing and repair.* EMedicine. <http://www.eMedicine.com/Inc> (diakses 1 Desember 2015).
  14. *Wound healing.* <http://www.orthoteers.co.uk/Nrujpij33lm/orthwound.htm> (diakses 1 Desember 2015).
  15. Stephen E Abram. *Pain pathways and mechanism. The pain clinic manom* 2<sup>nd</sup>. 2000. Hal: 19 -20.
  16. Hollmann , Markus W, Durieux E. *Local anesthetics and the inflammatory response : A new therapeutic indication ?.* *Anesthesiology.* 2000; 93: 858-75.
  17. Christie J M, Chen G W. *Secondary hyperalgesia is not affected by wound infiltration with*

bupivacaine. CJA. 1993; **40**:  
1034-37.

18. Lubis MI. Pengujian asam lemak tak jenuh omega-3 dari ekstraksi beberapa jenis ikan lemuru (*Sardinella longiceps*) di perairan Aceh. Laboratorium Klinik Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan-Unsyiah Darussalam Banda Aceh. 2000; **7**(3): 20-24.
19. Charles N. Serhan. Resolution Phase of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways, Annu. Rev. Immunol. 2007; **25**: 101–137.
20. Collagen and the wound healing process. <http://www.woundheal.com> (diakses 1 Desember 2015).
21. Collagen plays a significant role in all of wound healing. <http://www.cyberadsstudio.com/envy/collagen.htm> (diakses 1 Desember 2015).