

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAGING IKAN BUJUK  
(*Channa lucius*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA DIABETIK  
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus L.*)**

***EFFECT OF Channa lucius MEAT EXTRACT ON DIABETIC WOUND  
HEALING IN RATS (Rattus norvegicus L.)***

**SKRIPSI SARJANA SAINS**

**Oleh**

**SITI RAHMAWATI**



**FAKULTAS BIOLOGI  
UNIVERSITAS NASIONAL  
JAKARTA  
2019**

## FAKULTAS BIOLOGI UNIVERSITAS NASIONAL

Skripsi, Jakarta Agustus 2019

Siti Rahmawati

### **EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAGING IKAN BUJUK (*Channa lucius*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA DIABETIK PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus L.*)**

ix + 52 halaman, 12 gambar, 3 tabel, 2 lampiran

Jumlah penderita diabetes melitus (DM) di seluruh dunia semakin meningkat dari tahun ke tahun. Penderita DM sangat berisiko mengalami komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik. Salah satu komplikasi DM adalah terbentuknya luka yang sukar sembuh yang sering disebut ulkus diabetik. Oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian untuk menemukan bahan-bahan yang dapat membantu penyembuhan luka diabetik. Pemberian ekstrak daging ikan gabus (*Channa striata*) sudah dibuktikan dapat mempercepat penyembuhan luka. Ikan bujuk (*Channa lucius*) kerabat dekat ikan gabus. Oleh sebab itu dalam penelitian ini dilakukan eksperimen untuk mengungkapkan potensi ikan bujuk sebagai bahan penyembuh luka diabetik. Penelitian dilakukan menggunakan 72 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* (SD) yang diinduksi diabetik dengan aloksan 150 mg/kgBB dan diberi perlakuan eksisi pada bagian dorsal badan tikus. Kemudian tikus percobaan diberi ekstrak ikan bujuk dengan 3 tingkat dosis, yaitu 1,25; 2,5, dan 5 g/kgBB sejak hari pertama sampai luka sembuh sempurna. Sebagai pembanding digunakan glibenklamid 5 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daging ikan bujuk mengandung zat-zat yang diperlukan untuk mempercepat penyembuhan luka diabetik yaitu protein total (74,28%), albumin (26,20%), karbohidrat (4,30%), lemak (5,73%) dan Zn (6,69 mg/kg). Pemberian ekstrak ikan bujuk dapat mempercepat reduksi luas luka, waktu sembuh 50%, waktu epitelisasi sempurna, dan pembentukan jaringan epitel pada jaringan kulit yang luka. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daging ikan bujuk dapat mempercepat penyembuhan luka diabetik pada tikus putih dan dapat mempercepat pembentukan jaringan epitel pada jaringan kulit yang luka.

Kata kunci : Epitelisasi, ikan bujuk, luka diabetik.

Daftar bacaan : 40 (2010-2019)

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAGING IKAN BUJUK  
(*Channa lucius*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA DIABETIK  
PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus L.*)**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
SARJANA SAINS DALAM BIDANG BIOLOGI**

**Oleh**

**SITI RAHMAWATI  
173112620120141**



**FAKULTAS BIOLOGI  
UNIVERSITAS NASIONAL  
JAKARTA  
2019**

Judul Skripsi

: EFEK PEMBERIAN EKSTRAK DAGING IKAN BUJUK  
(*Channa lucius*) TERHADAP PENYEMBUHAN LUKA  
DIABETIK PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus* L.)


Nama Mahasiswa : Siti Rahmawati

Nomor Pokok : 173112620120141

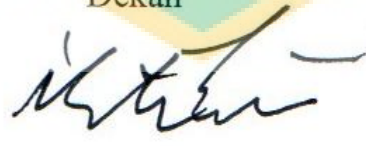
Pembimbing Pertama

Pembimbing Kedua

  
Prof. Dr. Ernawati Sinaga, MS, Apt.

  
Dra. Suprihatin, M.Si.

Dekan

  
Drs. Imran S.L. Tobing, M.Si.

Tanggal Lulus : 31 Agustus 2019

## KATA PENGANTAR

Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat, taufik dan hidayah-Nya, penyusunan skripsi yang berjudul **“Efek Pemberian Ekstrak Daging Ikan Bujuk (*Channa lucius*) Terhadap Penyembuhan Luka Diabetik Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*)”** dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan skripsi ini banyak mengalami kendala, namun berkat bantuan, bimbingan, kerjasama dari berbagai pihak dan berkah dari Allah SWT sehingga kendala yang dihadapi tersebut dapat diatasi. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Ernawati Sinaga, Ms, Apt selaku pembimbing pertama yang telah meluangkan waktunya memberi arahan kepada penulis dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dra. Suprihatin, M. Si, selaku pembimbing kedua yang telah membantu dan memberi masukan kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Dra. Dwi Andayaningsih M.M. selaku pembimbing akademik angkatan 2017/2018 yang telah meluangkan waktunya memberikan arahan kepada penulis dalam menyusun dan menyelesaikan skripsi ini
4. Bapak Drs. Imran S.L. Tobing, M.Si. selaku Dekan Fakultas Biologi Universitas Nasional.
5. Ibu Dr. Sri Endarti Rahayu, M.Si selaku Ketua Progam Studi Biologi Universitas Nasional.
6. Drs. Yeremiah Rubin Camin, MS yang telah meluangkan waktunya dalam membantu memberikan arahan dalam pengelolaan data skripsi ini
7. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Biologi konsentrasi studi Biologi Medik yang telah memberikan bimbingan dan ilmu pengetahuannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
8. Keluarga dan kerabat penulis yang banyak memberikan bantuan moril, material, arahan, dan selalu mendoakan keberhasilan dan keselamatan selama menempuh pendidikan.

9. Winny Pratiwi, Putri Andhini, Esty Jayanti, Natalia, Syahrani, Tati, Raras dan rekan-rekan Biomedik angkatan 2017 Genap.
10. Siti Endang, Nur Hidayah, Elvera yang telah bekerjasama dengan baik selama penelitian ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian penulisan skripsi ini.

Akhirnya, dengan segala kerendahan hati penulis menyadari masih banyak terdapat kekurangan, sehingga penulis mengharapkan adanya saran dan kritik yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini.

Jakarta, Agustus 2019

Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
BAB II. METODE PENELITIAN .....	5
A. Tempat dan waktu penelitian .....	5
B. Instrumen penelitian.....	5
C. Cara kerja.....	7
D. Analisis data.....	17
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	19
A. Komposisi gizi ekstrak ikan bujuk.....	19
B. Efek pemberian ekstrak daging ikan bujuk terhadap penyembuhan luka.....	21
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN .....	34
A. Kesimpulan.....	34
B. Saran .....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	36

## DAFTAR GAMBAR

### Naskah

### Halaman

Gambar 1. Daging ikan bujuk yang telah dibersihkan dan dipotong-potong.....	7
Gambar 2. Ekstrak cair daging ikan bujuk .....	8
Gambar 3. Ekstrak kering daging ikan bujuk .....	8
Gambar 4. Mengukur luas luka pada tikus percobaan dengan menggunakan plastik transparan.....	14
Gambar 5. Alur uji efek luka diabetik ikan bujuk .....	18
Gambar 6. Gambaran penyembuhan luka diabetik pada tikus .....	22
Gambar 7. Rata-rata penyembuhan luka diabetik setelah diberi ekstrak ikan bujuk ...	24
Gambar 8. Waktu sembuh 50% (IR50) .....	27
Gambar 9. Rata-rata waktu epitelisasi sempurna setelah diberi ekstrak ikan bujuk ....	28
Gambar 10. Gambaran mikroskopis jaringan epitelisasi hari 9 setelah perlukaan.....	30
Gambar 11. Gambaran mikroskopis jaringan epitelisasi hari 18 setelah perlukaan.....	30
Gambar 12. Gambaran mikroskopis jaringan epitel setelah luka sembuh sempurna dengan lamanya hari kesembuhan yang berbeda .....	31

### Lampiran

Gambar 1. Ikan bujuk ( <i>Channa lucius</i> ) .....	52
Gambar 2. Daging ikan bujuk yang telah dibersihkan dan dipotong-potong.....	52
Gambar 3. Ekstrak cair daging ikan bujuk .....	52
Gambar 4. Ekstrak kering daging ikan bujuk .....	52



## DAFTAR TABEL

### Naskah

	Halaman
Tabel 1. Definisi operasional variabel.....	6
Tabel 2. Komposisi gizi ekstrak kering daging ikan bujuk.....	19
Tabel 3. Pengaruh pemberian ekstrak daging ikan bujuk terhadap reduksi luas luka tikus diabetik.....	25
	
<b>Lampiran</b>	
Tabel Lampiran 1. Ukuran luas luka.....	40
Tabel Lampiran 2. Hasil analisa statistika.....	41
Tabel Lampiran 3. Hasil <i>post hoc test</i> .....	42
Tabel Lampiran 4. Waktu sembuh 50% (IR50).....	45
Tabel Lampiran 5. Hasil analisa statistika.....	45
Tabel Lampiran 6. Hasil <i>post hoc test</i> waktu sembuh 50% (IR50).....	46
Tabel Lampiran 7. Waktu epitelisasi sempurna.....	47
Tabel Lampiran 8. Hasil analisa statistika.....	48
Tabel Lampiran 9. Hasil <i>post hoc test</i> waktu epitelisasi sempurna.....	49

## BAB I. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang disebabkan pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara cukup atau tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan (American Diabetes, 2014). Jumlah penderita diabetes di seluruh dunia semakin meningkat dari tahun ke tahun, pada tahun 2017 ada 451 juta penderita (usia 18-99 tahun) diabetes di seluruh dunia. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 693 juta pada tahun 2045 (Cho *et al.*, 2018).

Penderita DM sangat berisiko mengalami komplikasi, baik yang bersifat akut maupun kronik. Salah satu komplikasi DM adalah terbentuknya luka yang sukar sembuh yang sering disebut ulkus diabetik. Ulkus diabetik merupakan luka terbuka pada permukaan kulit yang disebabkan adanya makroangiopati. Ulkus diabetik terutama terjadi pada kaki karena itu disebut ulserasi kaki, yang dapat mengakibatkan amputasi dan bahkan kematian (Robert *et al.*, 2016). Prevalensi luka diabetes pada kaki diperkirakan sebesar 6,3% di seluruh dunia (Zhang *et al.*, 2017), suatu jumlah yang cukup besar dan mengkhawatirkan karena terus meningkat dari tahun ke tahun. Oleh sebab itu sangat perlu dilakukan penelitian untuk menemukan bahan yang dapat membantu penyembuhan luka diabetik.

Banyak ahli yang telah melakukan penelitian untuk mencari bahan alam yang membantu penyembuhan luka diabetik. Sebagian besar penelitian tersebut menggunakan ekstrak bahan alam yang diaplikasikan secara topikal, baik dalam bentuk salep ataupun gel. Bahan alam yang terbukti efektif dalam penyembuhan luka diabetes yang diberikan secara topikal, antara lain ekstrak kulit batang *Strychnos pseudoquina* (Sarandy *et al.*, 2017), ekstrak daun *Euphorbia hirta* (Tuhin *et al.*, 2017), ekstrak daun *Moringa oleifera* (Muhammad *et al.*, 2016), ekstrak daun *Amaranthus viridis* (Sahoo *et al.*, 2015), dan ekstrak *Centella asiatica* (Shetty and Pemmineti, 2013). Para peneliti Indonesia juga melaporkan efektivitas beberapa bahan alam dalam menyembuhkan luka diabetes ketika diaplikasikan secara topikal, antara lain kunyit (*Curcuma domestica*), (Winarsih *et al.*, 2012), bandotan (*Ageratum conyzoides*) (Afrianti *et al.*, 2016), dan binahong (*Anredera cordifolia*) (Wijonarko *et al.*, 2016).

Penelitian efektivitas bahan alam dalam penyembuhan luka diabetik dengan pemberian per oral masih sangat sedikit, salah satu diantaranya dilaporkan oleh Saini and Verma (2017) yang membuktikan bahwa ekstrak etanol dan etil asetat akar *Jasminum mesnyi* yang diberikan per oral berpotensi sebagai anti diabetik dan mempercepat penyembuhan luka pada tikus diabetes.

Ekstrak daging ikan marga *Channa* juga telah dibuktikan dapat mempercepat penyembuhan luka dan luka diabetik. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Murdani (2016), ekstrak ikan toman (*Channa micropeltes*) dapat mempercepat proses penyembuhan luka sayat pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi streptozotisin. Ekstrak ikan gabus juga telah dibuktikan secara klinis dapat mempercepat penyembuhan luka paska operasi *Caesar*, baik diberikan per oral maupun topikal (Mustafa *et al.*, 2012; Rahman *et al.*, 2018; Zandifar *et al.*, 2012). Menurut Andrie and Dies (2017) dan Andrie and Sihombing (2017) sediaan salep yang mengandung ekstrak ikan gabus dapat mempercepat penyembuhan luka akut stadium II terbuka pada tikus jantan galur Wistar. Pemberian ekstrak ikan gabus (*Channa striatus*) secara oral juga mampu memberikan pengaruh terhadap nyeri dan mempercepat penyembuhan luka operasi *Caesar* (Wahab *et al.*, 2015).

Ikan gabus dan ikan toman adalah sumber albumin yang baik bagi penderita hipoalbumin dan penyembuhan luka paska operasi maupun luka bakar. Albumin sangat baik untuk kesehatan dalam pembentukan jaringan baru, mempercepat pemulihan jaringan tubuh yang rusak serta memelihara keseimbangan cairan di dalam darah (Afrianti *et al.*, 2016). Beberapa peneliti menyatakan bahwa ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) dapat mempercepat proses penyembuhan luka karena kandungan albuminnya tinggi dan fase minyak yang mengandung asam lemak omega-3 dan omega-6 yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Andrie and Dies, 2017). Kandungan asam lemak omega 3 dan omega 6 dapat membantu proses pembentukan kembali kolagen dan jaringan epitel pada luka (Jafari Naveh *et al.*, 2011).

Ikan bujuk (*Channa lucius*) merupakan ikan marga *Channa*, karena itu berkerabat dekat dengan ikan gabus (*Channa striata*) dan ikan toman (*Channa micropeltes*). Ikan-ikan ini sering disebut sebagai ikan kepala ular (*snakehead*) karena bentuk kepalanya lebar dan bersisik besar. Ikan ini merupakan ikan ekonomis penting,

baik sebagai ikan hias maupun ikan konsumsi (Azrita *et al.* 2013; Sinaga, 2018). ikan bujuk juga mengandung protein total, albumin dan Zn dalam jumlah yang cukup tinggi sebagaimana ikan gabus dan ikan toman (Suprayitno *et al.*, 2013).

Berdasarkan uraian tersebut maka dilakukan penelitian ini yang bertujuan untuk mengungkapkan potensi ikan bujuk sebagai bahan penyembuh luka diabetik. Hipotesis yang diuji dalam penelitian ini adalah

1. Pemberian ekstrak ikan bujuk dapat mempercepat pengurangan atau reduksi luas luka pada tikus putih diabetik
2. Pemberian ekstrak ikan bujuk dapat mempersingkat waktu epitelisasi sempurna luka pada tikus putih diabetik
3. Pemberian ekstrak ikan bujuk dapat meningkatkan epitelisasi jaringan luka pada tikus putih diabetik.





## BAB II. METODE PENELITIAN

### A. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia, Laboratorium Zoologi dan Laboratorium Mikrobiologi Universitas Nasional Jakarta Selatan. *Freezedrying* dilakukan di Puspitek (Pusat Penelitian Ilmu Pengetahuan dan Teknologi) Serpong dan pemeriksaan histopatologi dilakukan di Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Seluruh kegiatan penelitian dilaksanakan pada bulan April 2019 sampai dengan Agustus 2019.

### B. Instrumen penelitian

#### 1. Devinisi operasional variabel

Definisi operasional variabel disajikan pada Tabel 1.

#### 2. Bahan penelitian

Ikan bujuk (*Channa lucius*) yang digunakan dalam penelitian ini (Gambar lampiran 1) diperoleh dari pedagang ikan Pasar Angso Duo Kota Jambi yang memperoleh ikan dari sungai Desa Tanjung Kabupaten Muaro Jambi Provinsi Jambi.

#### 3. Hewan percobaan

Penelitian ini menggunakan hewan coba sebanyak 72 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan galur *Sprague Dawley* yang berasal dari Unit Pengelolaan Hewan Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, dengan kriteria inklusi yakni berjenis kelamin jantan, berumur kurang lebih 3-4 bulan dengan berat badan 200-240 g, kondisi sehat .

#### 4. Reagensia dan pelarut

Glukosa 10%, NaCl 0,9%, Na-CMC 0,5%, alkohol 70%, eter 10%.

## 5. Aloksan dan glibenklamid

Aloksan yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari CV. Banyu Bening, sedangkan glibenklamid (Daonil) merupakan produksi PT. Mugi Laboratories.

**Tabel 1. Definisi operasional variabel**

No	Variabel	DOV	Sumber	Satuan
1	Dosis ekstrak daging ikan bujuk	Banyaknya ekstrak ikan bujuk yang diberikan kepada tikus dalam jumlah 2,5 ml/ekor tikus/hari dengan dosis 5, 2,5 dan 1,25 g/kgBB	Ikan bujuk yang diperoleh dari sungai Desa Tanjung Kabupaten Muaro Jambi	ml/hari
2	Perlukaan tikus	Luka eksisi dibuat dibagian dorsal dari badan tikus dengan luas luka 2cmX2cm menggunakan Scapel.	Hasil pengukuran	Diameter 2 cm
3	Pengukuran luas luka	Luas luka diukur setiap 3 hari sekali dimulai pada hari ketiga setelah pencekokan pertama kali	Luas luka ditentukan dengan mengukur tanda luas luka pada kertas milimeter blok	mm
4	Pengamatan waktu epitelisasi sempurna	Penyembuhan setiap luka yang di dokumentasikan dengan foto	Penyembuhan luka	
5	Histopatologi epitelisasi mikroskopik	Jaringan luka kulit dalam preparat histopatologi	Luka kulit diambil setelah tikus dibunuh pada waktu hari ke 9, 18 dan saat luka sembuh sempurna	

## 6. Alat penelitian

- a. Alat yang digunakan dalam pembuatan ekstrak ikan bujuk adalah pisau, *beaker glass* (50 ml, 100 ml, 500 ml), erlenmeyer (300 ml) gelas ukur (1000 ml), alat sentrifugasi,

- panci pengukus, botol kaca (500 ml), timbangan analitik, batang pengaduk, aluminium foil serta alat untuk *freezdy* menggunakan merk Heto FD.
- b. Alat yang digunakan pada eksperimen dengan hewan coba adalah alat sonde lambung, pisau cukur, penggaris, scapel blade no. 11, lancet dan pena lancet (autoklik), spuit injeksi 3 ml, kertas millimeter blok.
  - c. Alat yang digunakan untuk analisis ekstrak yaitu alat fotometer Humastar 80
  - d. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan histologi jaringan adalah mikroskop, *objek glass* dan kamera mikroskop merk Optilab.

### C. Cara kerja

#### 1. Pembuatan ekstrak ikan bujuk

Ikan bujuk dibersihkan kepala dan isi perutnya serta dibuang sisik dan tulangnya, kemudian diambil daging ikannya saja. Lalu daging ikan dicuci bersih, dikeringkan dengan kertas penyerap yang bersih dan kering. Daging ikan bujuk dipotong-potong dengan ukuran kira-kira 2x2 cm (Gambar 1), ditimbang, lalu diletakkan di dalam wadah kaca tahan panas. Air dipanaskan sampai mendidih dalam alat pengukus yang di atasnya sudah terdapat saringan kukusan. Kemudian wadah kaca berisi daging ikan diletakkan di atas saringan (Gambar lampiran 2), alat pengukus ditutup, lalu proses pengukusan dilakukan pada 70°C selama 2 jam. Setelah pengukusan selesai daging ikan dibungkus dengan kain flanel kemudian diperas, lalu cairan daging ikan dikumpulkan dan dimasukkan dalam wadah kaca yang bersih dan kering (Gambar lampiran 3).



**Gambar 1.** Daging ikan bujuk yang telah dibersihkan dan dipotong-potong



Cairan daging ikan disentrifugasi selama 15 menit, lalu lapisan cairan yang pekat berupa cairan berwarna putih susu diambil dengan menggunakan pipet, lalu disimpan dalam wadah kaca (Gambar 2 dan Gambar Lampiran 4). Sebelum dilakukan *freezedry* ekstrak disimpan pada suhu  $<4^{\circ}\text{C}$  untuk mencegah kerusakan ekstrak. Ekstrak di-*freezedry* di Puspitek (Pusat Penelitian Ilmu Pengetahuan dan Teknologi) Serpong. Untuk perlakuan, ekstrak kering hasil *freezedry* (Gambar 3) dilarutkan dalam air suling sesuai dengan konsentrasi yang ditetapkan.



Gambar 1. Ekstrak cair daging ikan bujuk

Gambar 2. Ekstrak kering daging ikan bujuk

## 2. Penetapan kadar protein total, karbohidrat, lipid dan Zn ekstrak ikan bujuk

Ekstrak kering ikan bujuk diambil sebanyak 50 g untuk diperiksa kadar protein total, karbohidrat, lipid dan Zn menggunakan alat fotometer Humastar 80 di Laboratorium Anugrah Analisis Sempurna (AAS) Depok, sedangkan kadar albumin ditetapkan di RS Yadika Kebayoran Lama. Cara kerja yang digunakan adalah sebagai berikut:

### a. Penetapan kadar protein

- Prinsip pemeriksaan: Senyawa nitrogen diubah menjadi ammonium sulfat oleh  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pekat. Ammonium sulfat yang terbentuk diuraikan dengan  $\text{NaOH}$ . Amoniak yang dibebaskan diikat dengan asam borat dan kemudian dititer dengan larutan baku  $\text{HCL}$ .

- Cara kerja:

Ditimbang seksama 0,5 g sampel, lalu dimasukkan ke dalam labu Kjeldahl 100 ml, dan ditambahkan 2 g campuran selen dan 25 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, lalu dipanaskan di atas pemanas listrik atau api pembakar sampai mendidih dan larutan menjadi jernih kehijau-hijauan (sekitar 2 jam). Cairan dibiarkan dingin, kemudian diencerkan dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml, ditepatkan sampai tanda garis, kemudian dipipet 5 ml larutan dan dimasukkan ke dalam alat penyuling dan ditambahkan 5 ml NaOH 30% dan beberapa tetes indikator fenolftalein, lalu disuling selama lebih kurang 10 menit. Sebagai penampung digunakan 10 ml larutan asam borat 2% yang telah dicampur indikator. Ujung pendingin dibilas dengan air suling, kemudian dititer dengan larutan HCl 0,01 N. Blanko dikerjakan dengan cara yang sama.

- b. Penetapan kadar albumin

- Prinsip pemeriksaan: Albumin dengan hijau brom kresol (BCG) dalam dapar sitrat dan suasana asam pH 4,2 akan membentuk senyawa kompleks berwarna biru. Intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi albumin dalam sampel

- Cara kerja:

Dimasukkan 10 µl sampel ke dalam kuvet, ditambahkan 1000 µl reagen albumin (dapar sitrat pH 4,2 dan hijau brom kresol), lalu diinkubasi selama 10 menit pada suhu 37°C. Kemudian absorban diukur pada panjang gelombang 546 nm, dan dicatat nilai absorbannya.

- c. Penetapan kadar karbohidrat

- Prinsip pemeriksaan: karbohidrat dihidrolisis menjadi monosakarida yang dapat mereduksikan Cu<sup>2+</sup> menjadi Cu<sup>+</sup>. Kelebihan Cu<sup>2+</sup> dititer secara Jodometri.

- Cara kerja:

Ditimbang seksama lebih kurang 5 g sampel ke dalam erlenmeyer 500 ml, lalu ditambahkan 200 ml larutan HCl 3%, dan dididihkan selama 3 jam dengan pendingin tegak. Setelah itu campuran didinginkan dan dinetralkan dengan larutan NaOH 30% (dengan indikator lakmus atau fenoltallein). Kemudian ditambahkan sedikit CH<sub>3</sub>COOH 3% agar suasana larutan agak sedikit asam, lalu dipindahkan isinya ke dalam labu ukur 500 ml dan diimpitkan hingga tanda garis, kemudian

disaring 10 ml hasil saringan dipipet ke dalam erlenmeyer 500 ml, dan ditambahkan 25 ml larutan Luff (dengan pipet) dan beberapa butir batu didih serta 15 ml air suling. Setelah itu campuran dipanaskan dengan nyala yang stabil. Usahakan agar larutan dapat mendidih dalam waktu 3 menit (digunakan stop watch), lalu dididihkan terus selama 10 menit (dihitung dari saat mulai mendidih dan digunakan stop watch), kemudian dengan cepat didinginkan dalam bak berisi es. Setelah dingin ditambahkan 15 ml larutan KI 20% dan 25 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 25% perlahan-lahan. Kemudian dititer secepatnya dengan larutan tio 0,1 N (digunakan penunjuk larutan kanji 0,5%). Blanko dikerjakan dengan cara yang sama.

d. Penetapan Zn

• Cara kerja:

Semua peralatan gelas yang digunakan dibilas dengan HCl 1 kali, air keran 1 kali, dan dengan air suling 1 kali. Gelas piala dan labu ukur yang akan digunakan untuk menimbang dan menyaring dikeringkan dalam oven. Lalu ditimbang 5 g contoh dan dimasukkan ke dalam *beaker glass* 50 ml, ditambahkan 25 ml larutan HNO 1:1, kemudian dipanaskan sampai mendidih dan dibiarkan dalam keadaan tersebut selama 5 menit. Pelarut didinginkan dan kemudian dipindahkan ke dalam labu ukur 50 ml secara kuantitatif. Setelah itu diencerkan sampai tanda garis dengan air suling, dikocok dan disaring melalui kertas saring berlipat, kemudian dibuat larutan blanko dan diproses dengan cara ditambahkan pereaksi yang sama seperti contoh. Absorbansi larutan deret standar, blanko dan contoh dibaca dengan alat spektrofotometer serapan atom pada panjang gelombang 213,9 nm, lalu dibuat kurva kalibrasi dengan sumbu y sebagai absorbansi dan sumbu x sebagai konsentrasi (dalam ppm), dan dihitung kadar logam dalam contoh.

### 3. Uji efektivitas ekstrak ikan bujuk terhadap penyembuhan luka diabetik

#### a. Desain penelitian dan pengelompokan hewan coba

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* menggunakan 72 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague Dawley* (SD) yang diinduksi diabetik dengan aloksan dan diberi perlakuan eksisi. Eksperimen menggunakan desain

Rancangan Acak Lengkap (RAL). Tikus percobaan 18 kombinasi variabel, yang terdiri dari 4 ulangan, yaitu:

- Kelompok kontrol sehat 1 (KS1), yaitu kelompok tikus sehat (tidak diinduksi diabetik) yang diberi suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 9
- Kelompok kontrol sehat 2 (KS2), yaitu kelompok tikus sehat (tidak diinduksi diabetik) yang diberi suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 18
- Kelompok kontrol sehat 3 (KS3), yaitu kelompok tikus sehat (tidak diinduksi diabetik) yang hanya diberi suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai luka sembuh sempurna.
- Kelompok kontrol diabetik 1 (KD1), yaitu kelompok tikus diabetik (diinduksi diabetik dengan aloksan 150 mg/kgBB) yang diberi suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 9
- Kelompok kontrol diabetik 2 (KD2), yaitu kelompok tikus diabetik (diinduksi diabetik dengan aloksan 150 mg/kgBB), yang diberi suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 2,5 ml (sebagai pengganti ekstrak) sejak hari ke-1 sampai hari ke 18
- Kelompok kontrol diabetik 3 (KD3), yaitu kelompok tikus diabetik (diinduksi diabetik dengan aloksan 150 mg/kgBB), yang diberi suspensi Na-CMC 0,5% sebanyak 2,5 ml (sebagai pengganti ekstrak) sejak hari ke-1 sampai luka sembuh sempurna
- Kelompok kontrol pembanding 1 (KG1), yaitu kelompok tikus diabetik (diinduksi diabetik dengan aloksan), yang diberi glibenklamid 5 mg/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 9
- Kelompok kontrol pembanding 2 (KG2), yaitu kelompok tikus diabetik (diinduksi diabetik dengan aloksan), yang diberi glibenklamid 5 mg/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 18
- Kelompok kontrol pembanding 3 (KG3), yaitu kelompok tikus diabetik (diinduksi diabetik dengan aloksan), yang diberi glibenklamid 5 mg/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai luka sembuh sempurna.

- Kelompok ekstrak dosis rendah 1 (KER1), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 1,25 g/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 9
- Kelompok ekstrak dosis rendah 2 (KER2), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 1,25 g/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 18
- Kelompok ekstrak dosis rendah 3 (KER3), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 1,25 g/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai luka sembuh sempurna.
- Kelompok ekstrak dosis medium 1 (KEM1), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 2,5 g/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 9
- Kelompok ekstrak dosis medium 2 (KEM2), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 2,5 g/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 18
- Kelompok ekstrak dosis medium 3 (KEM3), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 2,5 g/Kg BB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai luka sembuh sempurna.
- Kelompok ekstrak dosis tinggi 1 (KET1), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 5 g/kgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 9
- Kelompok ekstrak dosis tinggi 2 (KET2), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 5 g/KgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari ke 18
- Kelompok ekstrak dosis tinggi 3 (KET3), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk 5 g/KgBB sebanyak 2,5 ml sejak hari ke-1 sampai hari dimana luka sembuh sempurna.

**b. Pemeliharaan dan aklimatisasi tikus percobaan**

Tikus percobaan dipelihara secara individual terpisah satu sama lain dan diadaptasikan selama 2 minggu sebelum percobaan dilakukan. Selama adaptasi dan percobaan tikus diberikan pakan standar serta diberi minum air kran secara ad libitum.

### **c. Induksi diabetik dengan aloksan**

Induksi diabetik dilakukan mengikuti metode yang dilakukan para peneliti lain (Sahoo *et al.*, 2015; Tuhin *et al.*, 2017) dengan sedikit modifikasi. Larutan aloksan monohidrat dalam larutan NaCl fisiologis steril diberikan dalam dosis tunggal 150mg/kgBB secara intraperitoneal, setelah sebelumnya tikus dipuasakan selama 10 jam. 6 jam setelah disuntik aloksan, tikus diberi air minum glukosa 5% selama 24 jam. Pada hari ke-4 (72 jam setelah pemberian aloksan), darah diambil dari vena ekor dan kadar glukosa darah puasa diperiksa menggunakan glukometer. Tikus percobaan dianggap diabetik apabila kadar glukosa darah puasa >200 mg/dL.

### **d. Pembuatan luka**

Pembuatan luka dilakukan sebagaimana yang dilakukan oleh para peneliti lain (Nagar *et al.*, 2016; Sahoo *et al.*, 2015; Tuhin *et al.*, 2017) dengan sedikit modifikasi. Luka dibuat di bagian dorsal badan tikus. Sebelum diberi perlukaan, tikus dianestesi total terlebih dahulu dengan eter 10% dan rambut tikus dicukur di sekitar tempat yang akan dibuat perlukaan. Kemudian dilakukan desinfeksi menggunakan alkohol 70% di sekitar tempat yang akan dibuat perlukaan. Lalu dengan hati hati dibuat luka eksisi, dengan memotong bagian kulit bentuk lingkaran dengan diameter 2 cm (diberi tanda terlebih dahulu) menggunakan pinset (*toothed forceps*), pisau bedah, dan gunting. Semua alat disterilisasi terlebih dahulu sebelum digunakan.

### **e. Pemberian ekstrak ikan bujuk dan glibenklamid**

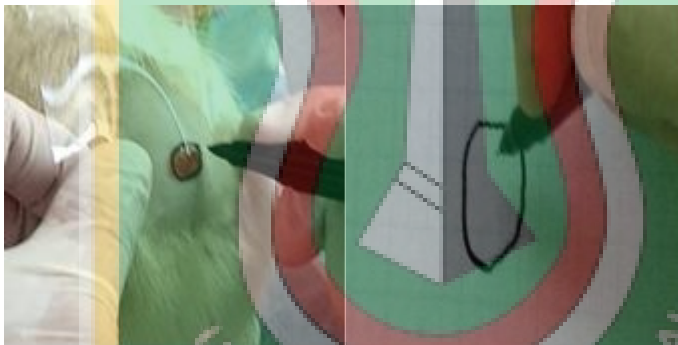
Ekstrak ikan bujuk kering hasil *freezdy* dilarutkan dalam aquadestilata hangat dan diberikan per oral melalui intubasi lambung dalam volume 2,5 ml per tikus. Konsentrasi ekstrak diatur agar setiap kali pemberian sesuai dengan dosis yang ditentukan, yaitu 1,25 ; 2,5 dan 5 g/kg/BB. Sebagai kontrol positif diberikan suspensi glibenklamid dalam Na-CMC 0,5% dalam volume yang sama dengan ekstrak, dengan cara dan waktu yang sama dengan pemberian ekstrak. Ekstrak ikan bujuk, glibenklamid dan kontrol negatif (suspensi Na-CMC 0,5%) diberikan sekali sehari, mulai hari ke 1



(hari setelah perlukaan) sampai saat tikus dikorbankan, yaitu hari ke-9, ke-18, dan pada saat seluruh luka sembuh sempurna.

#### **f. Pengukuran luas luka**

Pengukuran luas luka dilakukan mengacu pada Nagar *et al.* (2016) dan Gautam *et al.* (2014) dengan sedikit modifikasi. Luas luka diukur setiap 3 hari sekali dimulai hari ketiga setelah pemberian ekstrak. Pengukuran luas luka menggunakan plastik transparan yang didekatkan pada luka lalu diberi tanda. Luas luka ditentukan dengan mengukur tanda/gambar luas luka pada kertas millimeter (Gambar 4). Perkembangan penyembuhan luka didokumentasikan dengan foto berwarna dengan resolusi tinggi.



**Gambar 3. Mengukur luas luka pada tikus percobaan dengan menggunakan plastik transparan**

#### **1. Reduksi luas luka**

Dari data luas luka dihitung persentase reduksi luas luka atau persentase penyembuhan luka dengan rumus :

$$(\text{Luas luka awal} - \text{luas luka yang diukur}) / \text{luas luka awal}) \times 100\%.$$

#### **2. Waktu sembuh 50%**

Disamping itu juga dihitung waktu sembuh 50% (IR50) untuk setiap kelompok dengan prosedur yang diajukan oleh Tjamin dan Sinaga, (2019) sebagai berikut:

- Data disusun di Excel, dengan variabel waktu dan respon pada baris atau kolom terpisah
- Sorot data yang akan diolah, Klik Tab Insert → Chart → Scatter
- Pilih salah satu bentuk Scatter Chart. Klik kanan pada kurvanya, kemudian pilih 'Add Trendline' pada jendela popup.
- Pada opsi Format Trendline, pilih 'Polynomial' Order '2', dan untuk menambahkan persamaan kurva dan koefisien determinasi ( $R^2$ ), centang kotak 'Display Equation On Chart', dan 'Display R-Squared Value On Chart'
- Selanjutnya koefisien persamaan yang diperoleh disalin ke lembar kerja Excel, masing-masing suku pada kotak yang berbeda
- Penentuan IR50 dilakukan dengan bantuan fasilitas Goal Seek pad Excel. Untuk itu dilakukan estimasi nilai persamaan (nilai y) dengan memasukkan nilai  $x = 0$  ke persamaan kurva.
- Selanjutnya nilai IR50 diestimasi dengan Goal Seek.
- Klik Tab Data → What If Analysis → Goal Seek
- Pada jendela Goal Seek, kotak isian 'Set Cell' diisi dengan alamat kotak nilai y (kotak C10), kemudian kotak isian 'To Value' diisi dengan nilai 50 (persentaseutupan 50%), pada kotak isian 'by changing cell' diisi dengan alamat kotak nilai x (kotak C9). Kemudian klik OK.
- Nilai x dikotak C9 adalah IR50.

#### **g. Pengamatan waktu epitelisasi sempurna**

Pengamatan waktu epitelisasi sempurna dilakukan mengacu pada (Nagar *et al.*, 2016). Waktu epitelisasi sempurna adalah jumlah hari yang diperlukan untuk luka sembuh sempurna dan semua sisa-sisa jaringan mati dari luka sudah luruh seluruhnya.

#### **h. Pengambilan jaringan dan pembuatan preparat histopatologi**

Pengambilan jaringan luka dan pembuatan preparat histologis mengacu pada (Gautam *et al.*, 2014; Zandifar *et al.*, 2012). Hewan uji dianestesi dengan eter, jaringan



kulit diambil dan difiksasi dengan formalin 10% (NBF 10%) selama 24 jam kemudian dicuci dengan air. Dehidrasi dan *clearing* kulit bekas luka dilakukan dengan memasukkan kulit bekas luka ke dalam alkohol dengan konsentrasi 70%, 80%, 95%, 96%, alkohol absolut I, II, III, xylol I, II dan III masing-masing selama 30 menit. Kemudian dilakukan proses pelekatan kulit dengan parafin (*embedding*) yaitu dengan memasukkan jaringan kulit ke dalam parafin I yang masih cair, kemudian dimasukkan ke dalam oven suhu 55 – 56 °C selama 30 menit dan diulangi lagi dengan parafin II dengan suhu oven 60°C. Hasil *embedding* kemudian dibuat blok parafin (*blocking*) dengan menggunakan cetakan besi. Setelah parafin membeku dilakukan pemotongan blok paraffin menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-7 µm. Hasil potongan dimasukkan ke dalam *water bath* dengan suhu 42-45°C sampai jaringan mengembang kemudian dikeringkan dalam *hot plate*.

Pewarnaan jaringan kulit menggunakan *Hematoxylin Eosin* (HE) yang dilakukan setelah jaringan yang kering dimasukkan ke dalam xylol I, II dan III, masing masing selama 5, 4, dan 3 menit. Jaringan selanjutnya dimasukkan ke dalam alkohol absolut I (3 menit), alkohol absolut II (2 menit) dan alkohol absolut III (3 menit), alkohol 95% (2 menit), alkohol 90% (2 menit), alkohol 80% (1 menit), alkohol 70% (1 menit), kemudian dicuci dengan air kran mengalir selama 5 menit.

Proses selanjutnya jaringan dimasukkan ke dalam zat warna HE selama 4-10 menit kemudian dicuci dengan air kran mengalir selama 10 menit. Jaringan dimasukkan ke dalam eosin selama 3-8 menit kemudian dimasukkan berturut-turut ke dalam alkohol 70% (1 menit), 80% (2 menit), 90% (3 menit) dan alkohol absolut I (3 menit), alkohol absolut II (3 menit), alkohol absolut III (3 menit). Selanjutnya jaringan dimasukkan kedalam xylol I (3 menit), xylol II (4 menit) dan xylol III (5 menit).

Proses terakhir adalah *mounting* yaitu penutupan gelas obyek dengan gelas penutup yang sebelumnya telah ditetesi menggunakan entellan atau kanada balsem. Pengkajian histopatologi dilakukan di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 10 x 40 (Rusmiati and Lestari, 2018).

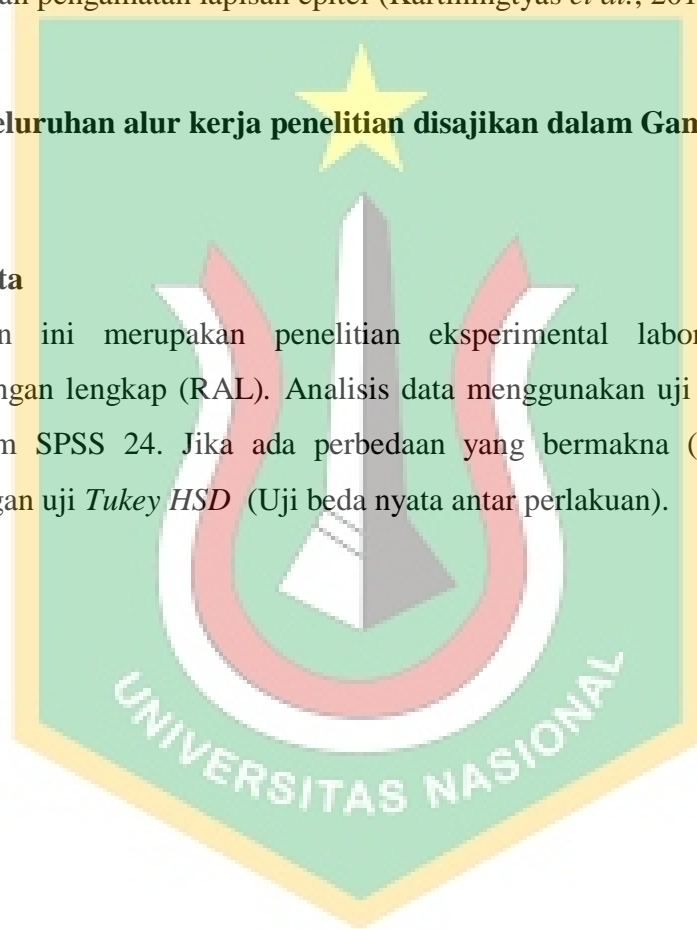
**i. Pengamatan pembentukan epitel pada jaringan bekas luka**

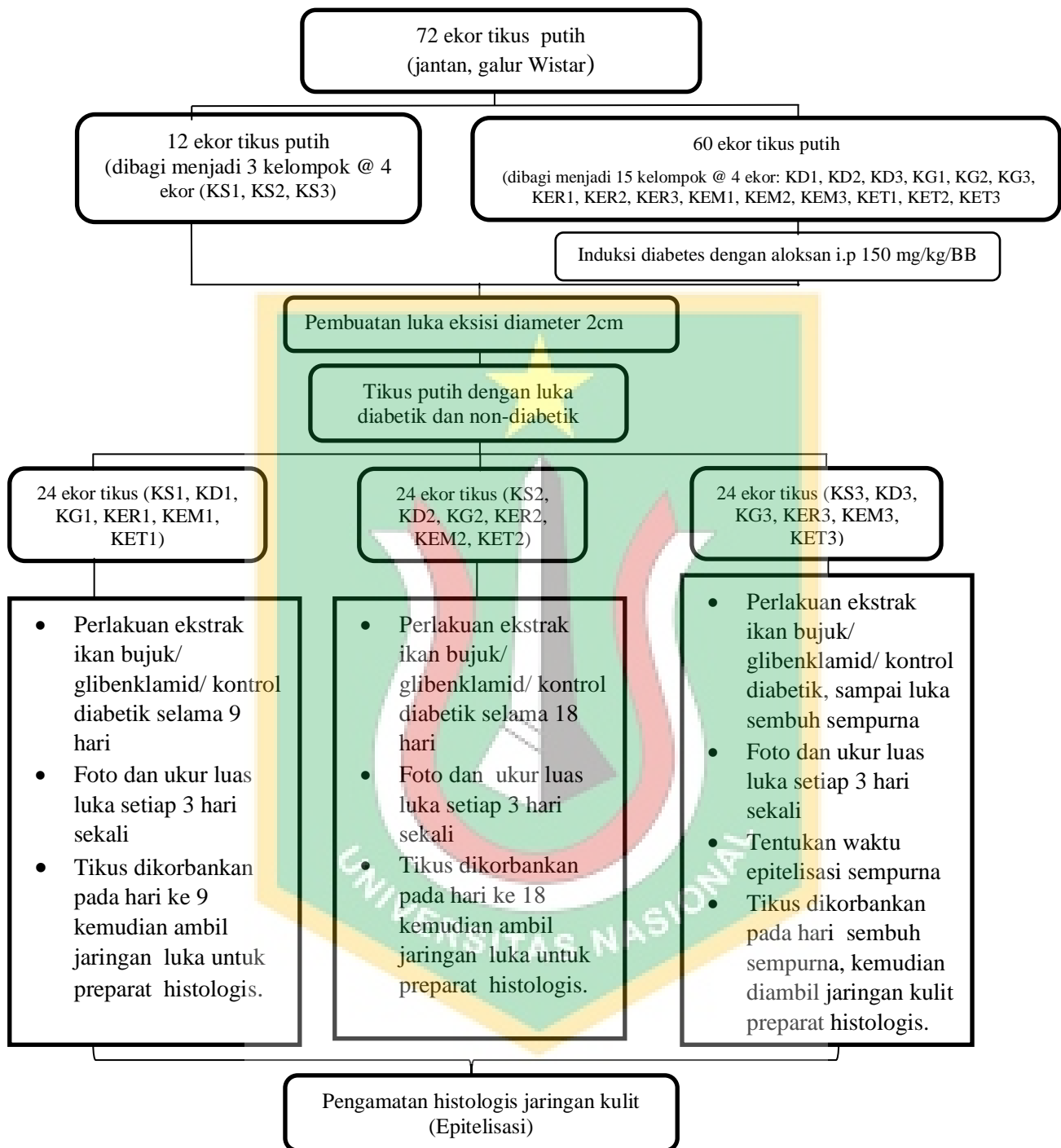
Pemeriksaan mikroskopis jaringan epitel dilakukan dengan kamera mikroskop yang dipasang pada lensa okuler mikroskop dengan pembesaran 10x. Pengamatan jaringan luka dilihat dari gambaran epitelisasi dari lapisan basalis (stratum basalis) sampai lapisan korneum (stratum korneum) yang paling luar. Hasil pemeriksaan preparat dianalisis secara deskriptif dan untuk membandingkan keseluruhan gambaran preparat dilakukan pengamatan lapisan epitel (Kartiningtyas *et al.*, 2015).

**j. Secara keseluruhan alur kerja penelitian disajikan dalam Gambar 5.**

**D. Analisis data**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan ancangan lengkap (RAL). Analisis data menggunakan uji ANOVA dengan bantuan program SPSS 24. Jika ada perbedaan yang bermakna (signifikan) maka dilanjutkan dengan uji *Tukey HSD* (Uji beda nyata antar perlakuan).





**Gambar 4. Alur uji efek luka diabetik ikan bujuk**

### BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Komposisi gizi ekstrak ikan bujuk

Ikan bujuk (*Channa lucius*) merupakan ikan marga Channa, karena itu berkerabat dekat dengan ikan gabus (*Channa striata*) dan ikan toman (*Channa micropeltes*) yang mempunyai kandungan albumin tinggi. Hasil pemeriksaan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak ikan bujuk memiliki kandungan protein dan albumin yang tinggi yaitu 74,28% dan 26,20% (Tabel 2). Dari hasil ini tampak bahwa ekstrak kering daging ikan bujuk yang digunakan dalam penelitian ini mengandung protein sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak yang digunakan Istiqomah (2019) yaitu 73,16%, namun kadar albumin ekstrak yang digunakan dalam penelitian ini jauh lebih rendah dari pada yang digunakan oleh Istiqomah (2019). Ekstrak kering daging ikan bujuk yang digunakan dalam penelitian ini mengandung Zn yang tinggi (6,69 mg/kg), jauh lebih tinggi dibandingkan dengan yang dilaporkan Istiqomah (2019), yaitu 4,4 mg/kg.

**Tabel 2. Komposisi gizi ekstrak kering daging ikan bujuk**

<b>Zat gizi</b>	<b>Kadar</b>
<b>Albumin</b>	26,20%
<b>Protein</b>	74,28 %
<b>Karbohidrat</b>	4,30 %
<b>Lemak</b>	5,73 %
<b>Seng (Zn)</b>	6,69 mg/kg

Hasil analisis komposisi gizi ekstrak ikan bujuk yang diperoleh dalam penelitian ini juga agak berbeda dengan hasil analisis yang telah dilaporkan oleh Firlianty *et al.* (2013), yaitu kadar protein 3,6 mg/dl dan albumin 2,0 mg/dl. Firlianty *et al.* (2013) menggunakan ekstrak daging ikan bujuk yang belum difreeze, sehingga kadar albumin dan proteinnya jauh lebih rendah. Firlianty *et al.* (2013) menggunakan ikan bujuk yang berasal dari Kalimantan Tengah, sedangkan ikan bujuk dalam penelitian ini berasal dari Jambi. Menurut Azrita *et al.* (2013) perbedaan habitat, ketersediaan jumlah makanan

pada habitat dan kebiasaan makan dari ikan bujuk dapat menjadi penyebab terjadinya perbedaan kandungan gizi ikan bujuk dari berbagai daerah. Kandungan zat-zat gizi dalam daging ikan bujuk yaitu protein, albumin dan seng berperan penting dalam penyembuhan luka.

Albumin merupakan sumber antioksidan hewani yang berfungsi sebagai pengikat radikal bebas sehingga berperan dalam proses pembersihan dan penangkapan ROS. Albumin juga meningkatkan fungsi imun tubuh khususnya untuk penyembuhan luka (Merlot *et al.*, 2014). Albumin merupakan salah satu protein plasma darah yang *disintesis* di hati. Albumin berperan penting menjaga tekanan osmotik plasma, mengangkut molekul-molekul kecil melewati plasma maupun cairan ekstrasel serta mengikat obat-obatan. Albumin juga digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit terutama yang disebabkan berkurangnya jumlah protein darah, seperti luka bakar, patah tulang, pasca operasi dan infeksi paru-paru (Suprayitno, 2016). Dalam proses penyembuhan luka, albumin berperan dalam tahap profilerasi sebagai sarana pengangkut atau transportasi nutrisi serta oksigen yang dibutuhkan tubuh antara lain untuk pembentukan jaringan baru. Selanjutnya, pada tahapan maturasi albumin bermanfaat sebagai bahan dasar dalam pembentukan jaringan tubuh yang baru yaitu melalui proses katabolik tubuh yang memecah albumin menjadi asam amino untuk kemudian digunakan dalam pembentukan jaringan yang baru (Merlot *et al.*, 2014).

Seng (Zn) adalah mikronutrien esensial yang sangat penting untuk kesehatan manusia, karena peranannya yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan, metabolisme, sistem saraf pusat, fungsi kekebalan tubuh dan penyembuhan luka. Seng merupakan kofaktor penting untuk berbagai jenis enzim dan protein-protein fungsional lainnya. Berbagai protein yang fungsinya bergantung pada kofaktor Zn (Zn-dependent proteins) memiliki peran yang penting di dalam sel, antara lain dalam regulasi transkripsi, perbaikan DNA (DNA-repair), apoptosis, regulasi matriks ekstraseluler (ECM), dan pertahanan antioksidan tubuh. Peranan seng dalam penyembuhan luka adalah multifaktorial, antara lain diperlukan untuk sintesis kolagen, proliferasi sel, dan kekebalan tubuh, yang semuanya penting untuk regenerasi dan perbaikan jaringan yang luka. Semua sel yang berproliferasi, termasuk sel-sel inflamasi, sel epitel, dan fibroblast membutuhkan seng. Meningkatnya konsentrasi seng dapat mempercepat reaksi

molekuler yang dilakukan oleh sistem enzim yang terlibat dalam perbaikan luka. Seng juga diperlukan untuk produksi antibodi dan berfungsinya limfosit dengan baik dan mempunyai peran penting dalam beberapa langkah proses pembekuan darah. Seng merangsang aktivitas berbagai jenis enzim dan dalam tahap proliferasi dan remodeling penyembuhan luka diperlukan untuk mencapai stabilitas membran dan pematangan kolagen (Lin *et al.*, 2018). Adanya kandungan protein, terutama albumin yang tinggi, dan juga kadar Zn yang tinggi dalam ekstrak daging ikan bujuk, menunjukkan fungsinya sebagai bahan yang dapat membantu penyembuhan luka.

## **B. Efek pemberian ekstrak daging ikan bujuk terhadap penyembuhan luka**

Pada penelitian ini pemberian ekstrak ikan bujuk dilakukan mulai hari ke-1 sampai dengan saat tikus dikorbankan, yaitu pada hari ke 9, 18 dan pada saat luka sudah sembuh sempurna. Untuk mengetahui efektivitas pemberian ekstrak ikan bujuk dilakukan pengamatan penyembuhan luka secara makroskopis, pengukuran luas luka, pengamatan waktu epitelisasi sempurna dan pengamatan epitelisasi jaringan secara mikroskopis. Dari data pengukuran luas luka dihitung persentase reduksi atau pengurangan luas luka dan waktu sembuh 50% (IR50).

### **1. Perkembangan penyembuhan luka secara makroskopis**

Perkembangan penyembuhan luka tikus diabetik dapat dilihat pada Gambar 6. Dari gambar tersebut tampak bahwa pemberian ekstrak daging ikan bujuk per oral secara nyata dapat mempercepat penyembuhan luka. Dari Gambar 6 tampak bahwa perkembangan penyembuhan luka pada tikus sehat (KS) berlangsung paling baik dan paling cepat. Pada hari ke-3 luka sudah mulai mengering walaupun ukuran luka relatif belum berkurang. Pada hari ke-9 luas luka sudah berkurang banyak, dan pada hari ke-21 luka sudah sembuh sempurna.



Hari	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
<b>KS</b>												
<b>KD</b>												
<b>KG</b>												
<b>KER</b>												
<b>KEM</b>												
<b>KET</b>												

Gambar 5. Gambaran perkembangan penyembuhan luka secara makroskopis

Pada tikus diabetik (KD), penyembuhan luka berlangsung paling lambat. Pada hari ke-3 luka tampak masih basah, dan pada hari ke-9 luka sudah mulai mengering tetapi luas luka masih cukup besar. Pada hari ke-18, luas luka mulai berkurang, dan baru sembuh sempurna pada hari ke-33. Pada tikus yang menderita luka diabetik dan diberi glibenklamid (KG) penyembuhan luka jauh lebih baik dari pada tikus diabetik yang tidak diberi pengobatan (KD). Pada kelompok ini luka sembuh sempurna pada hari ke 24.

Pemberian ekstrak daging ikan bujuk nampak memperbaiki proses penyembuhan luka pada tikus diabetik. Makin besar dosis yang diberikan, penyembuhan luka makin baik. Pada tikus yang diberi ekstrak dosis 1,25 g/kg/BB (KER) pada hari ke-9 luka sudah nampak mengering dan luas luka sudah banyak berkurang. Pada tikus yang diberi ekstrak dosis 2,5 g/kg/BB (KEM) dan dosis 5 g/kg/BB (KET) pada hari ke-9 luka sudah mengering dan luas luka sudah banyak berkurang, lebih banyak dari pada yang diberi ekstrak dosis 1,25 g/kg/BB (KER). Pada hari ke-18 luas luka pada tikus yang diberi ekstrak ikan bujuk, baik dosis 1,25 g/kg/BB (KER), 2,5 g/kg/BB (KEM) maupun 5 g/kg/BB (KET) sudah sangat kecil. Luka sembuh sempurna pada tikus yang diberi ekstrak dosis 1,25 g/kg/BB (KER), 2,5 g/kg/BB (KET), dan 5 g/kg/BB (KET) berturut-turut pada hari ke-27, 21 dan 21.

## **2. Reduksi luas luka**

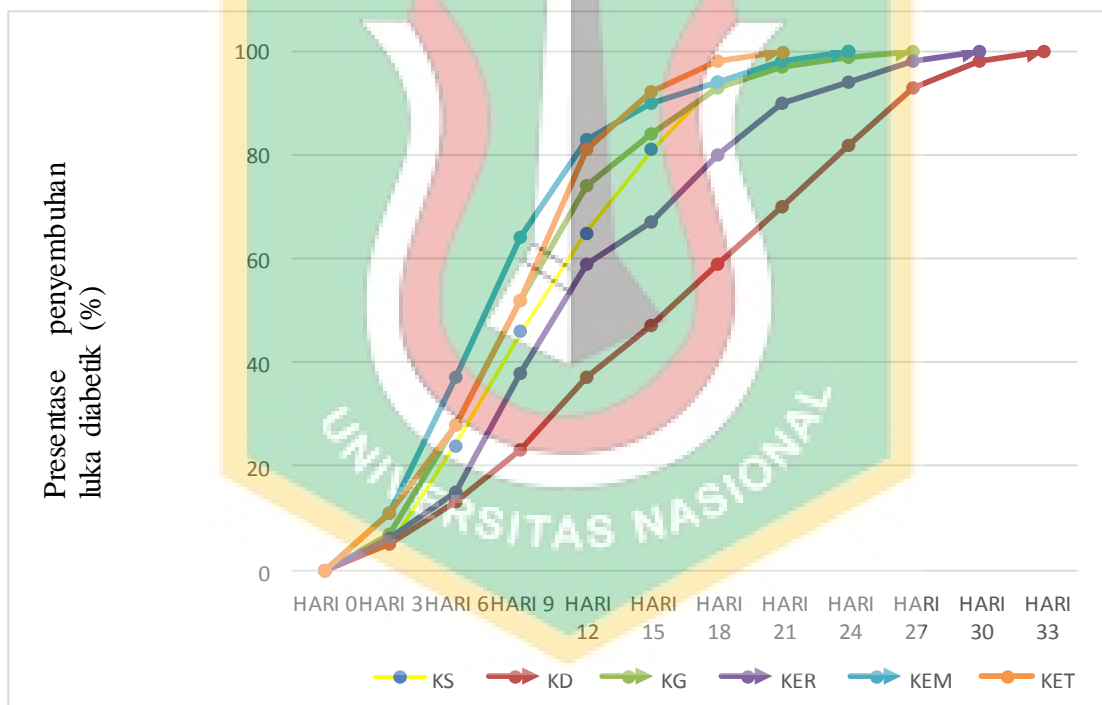
Data hasil reduksi luas luka disajikan dalam Gambar 7 dan Tabel 3. Pada hari ke-3 masing masing kelompok tidak berbeda nyata. Pengurangan luas luka baru tampak pada pengukuran hari ke-6, pada kelompok tikus sehat non-diabetik (KS) berbeda nyata dengan kelompok tikus diabetik (KD) dan pada kelompok tikus yang diberi ekstrak daging ikan bujuk dosis 1,25 g/kg/BB, sedangkan pada kelompok tikus sehat non diabetik (KS) tidak berbeda nyata dengan kelompok tikus yang diberi ekstrak dosis 2,5-5 g/kg/BB dan yang diberi glibenklamid.

Pada hari ke-9 terlihat bahwa luka pada kelompok tikus yang diberi ekstrak ikan bujuk dengan dosis 5 g/kg/BB pengurangan luas lukanya sudah terlihat sedikit mengecil hal ini berbeda nyata dengan kelompok tikus diabetik (KD). Pada kelompok tikus diabetik (KD) luka masih terlihat cukup besar, pengurangan luas luka rata-rata baru



22,7%, sedangkan pada kelompok tikus sehat non-diabetik (KS) dan kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak dosis 5 g/kg/BB pengurangan luka sebesar 45,9% dan 52,4%.

Pada hari ke-18 terlihat bahwa luka pada kelompok tikus yang diberi ekstrak, baik dosis 2,5-5 g/kgBB, luas lukanya terlihat sudah sangat mengecil dan tidak berbeda nyata ( $P>0,05$ ) dengan tikus sehat non-diabetik (KS). Pengurangan luas luka masing-masing rata-rata sebesar 95,0%, 98,3% dan 94,0%. Pada tikus diabetik (KD) luka masih terlihat cukup besar, pengurangan luas luka rata-rata baru sebesar 47,1%. Perbedaan luas luka pada hari ke 18 pada kelompok tikus yang diberi ekstrak dosis 2,5-5 g/kg/BB berbeda nyata ( $P<0,05$ ) dengan kelompok tikus diabetik (KD) dan kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak dosis 1,25 g/kg/BB



**Gambar 6. Rata-rata penyembuhan luka diabetik setelah diberi ekstrak ikan bujuk**

**Keterangan :**

- KS : Kontrol sehat non-diabetik
- KD : Kontrol diabetik
- KG : Kontrol glibenklamid
- KER : Ekstrak ikan bujuk dosis 1,25 g/kgBB
- KEM : Ekstrak ikan bujuk dosis 2,5 g/kgBB
- KET : Ekstrak ikan bujuk dosis 5 g/kgBB

Tabel 3. Pengaruh pemberian ekstrak daging ikan bujuk terhadap reduksi luas luka tikus diabetik

Hari	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Kelompok												
<b>KS</b>	0 ± 0	4,9±3,0	23,7±7,4	45,9±14,0	65,4±23,7	81,4±16,8	94,0±7,3	98,2±0,5	100±0			
<b>KD</b>	0 ± 0	5,1±3,8	13,1±2,0	22,7±4,1	37,4±5,5	47,1±9,3	59,5±9,7	70,5±8,5	82,2±5,9	92,7±2,3	97,5±1,7	100,0 ±0
<b>KG</b>	0 ± 0	6,8±3,6	28,1±14,6	51,7±24,3	73,6,±13,9	84,3±14,9	93,2±8,5	97,2±8,5	99,1±1,0	100±0		
<b>KER</b>	0 ± 0	5,6±1,7	14,8±4,3	37,8±12,7	59,1±20,5	66,6±20,4	79,9±16, 2	89,6±6,7	93,8±4,5	98,2±2,3	100±0	
<b>KEM</b>	0 ± 0	10,7±5,3	37,3±18,9	63,9±27,7	83,9±11,4	90,4±5,9	95,0±5,8	97,9±2,3	100±0			
<b>KET</b>	0 ± 0	11,2±4,5	28,3±3,6	52,4±7,6	80,6±3,7	91,9±4,5	98,3±2,3	100±0				

Data dipresentasikan sebagai mean ± SD (n=4)

**Keterangan Tabel: sama dengan keterangan pada gambar 7**



Pada hari ke 21 sudah ada kelompok tikus yang lukanya sembuh sempurna (100%), yaitu kelompok tikus diabetik yang diberi ekstrak daging ikan bujuk dosis 5 g/kgBB (KET). Pada kelompok tikus yang diberi dosis 1,25-2 g/kg/BB serta yang diberi glibenklamid (KG) dan juga tikus sehat non-diabetik (KS) masih tampak terlihat sedikit luka (Tabel 3). Luka yang paling besar tampak pada kelompok tikus diabetik (KD), pengurangan luas luka rata-ratanya baru sebesar 70,5%, dan ini berbeda nyata ( $P < 0,05$ ) dengan seluruh kelompok tikus baik kelompok tikus sehat non-diabetik (KS) serta kelompok tikus diabetik yang diberi glibenklamid, dan yang diberi ekstrak daging ikan bujuk dosis 1,25-5 g/kg/BB.

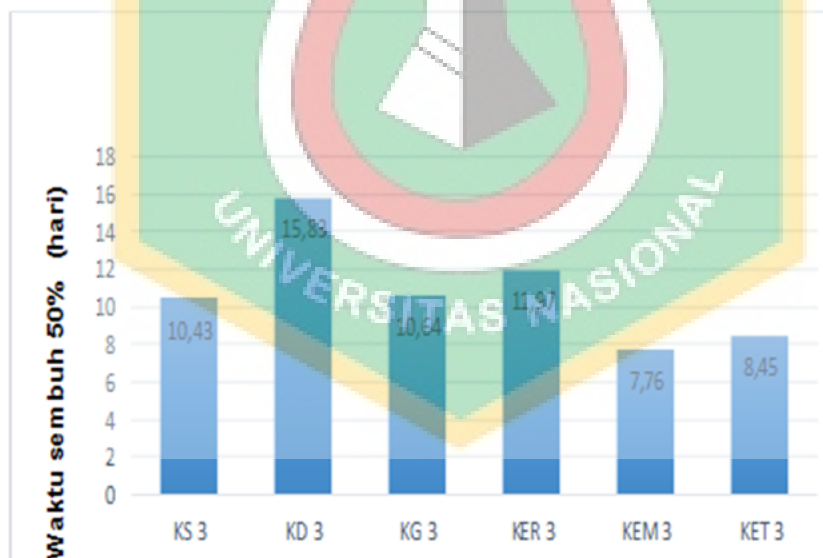
Pada hari ke-24 luka pada seluruh kelompok tikus yang diberi ekstrak dosis 2,5 g/kg/BB serta kelompok tikus sehat non-diabetik (KS) dan kelompok tikus yang diberi glibenklamid sudah sembuh sempurna dan pada hari ke-27, luka pada seluruh tikus percobaan sudah sembuh sempurna, kecuali kelompok tikus diabetik (KD) yang tidak diberi ekstrak ataupun glibenklamid. Luka pada tikus diabetik baru sembuh sempurna pada hari ke-33.

Dari hasil pengamatan pengurangan luas luka tersebut menunjukkan bahwa paling cepat pengurangan luas luka yaitu pada kelompok ekstrak daging ikan bujuk dengan dosis 5 g/kgBB (KET) hal ini disebabkan bahwa pada ekstrak daging ikan bujuk memiliki kandungan gizi yang tinggi, seperti yang dilaporkan oleh Murdani (2016) bahwa ikan toman mampu mempercepat penyembuhan luka sayat pada tikus diabetik yang diinduksi streptozotisin, dosis ekstrak cair ikan toman yang diberikan 16 ml/kgBB yang diberikan selama 11 hari.

### **3. Indeks waktu sembuh 50% (IR50)**

Kecepatan penyembuhan luka juga dapat dilihat melalui indeks waktu sembuh 50% (IR50). Waktu sembuh 50% adalah waktu luka mencapai tahap kesembuhan 50%, pada Gambar 8 tampak kelompok tikus diabetik (KD) paling tinggi nilai IR50 nya, artinya jauh lebih lambat kecepatan pencapaian sembuh 50% nya dibandingkan dengan kelompok tikus sehat non-diabetik (KS), perbedaan ini secara statistik berbeda nyata. Kelompok tikus diabetik mencapai sembuh 50% rata-rata pada hari ke-15,83, sedangkan

kelompok tikus sehat non-diabetik (KS) mencapai sembuh 50% rata-rata pada hari 10,43. IR50 untuk kelompok tikus yang diberi glibenklamid (KG), dan yang diberi ekstrak ikan bujuk dengan dosis 1,25–5 g/kg/BB tidak berbeda nyata. Rata-rata penyembuhan luka 50% pada tikus yang diberi glibenklamid 10,64 hari, pada kelompok yang diberi ekstrak 1,25 g/kg/BB (KER) yaitu 11,7 hari, yang diberi ekstrak dosis 2,5 g/kg/BB (KEM) 7,76 hari, dan yang diberi ekstrak dosis 5 g/kg/BB (KET) 8,45 hari. Dari data ini dapat dinyatakan bahwa waktu pencapaian sembuh 50% untuk ke-3 kelompok tikus yang menderita luka diabetik dan diberi ekstrak ikan bujuk serta yang diberi glibenklamid tidak berbeda nyata dengan kelompok tikus sehat yang tidak menderita diabetes, sedangkan dengan kelompok tikus yang menderita luka diabetik waktu pencapaian sembuh 50% berbeda nyata. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak ikan bujuk dapat mempercepat pencapaian sembuh 50% dari tikus yang menderita luka diabetik.



**Gambar 7. Waktu sembuh 50% (IR50)**

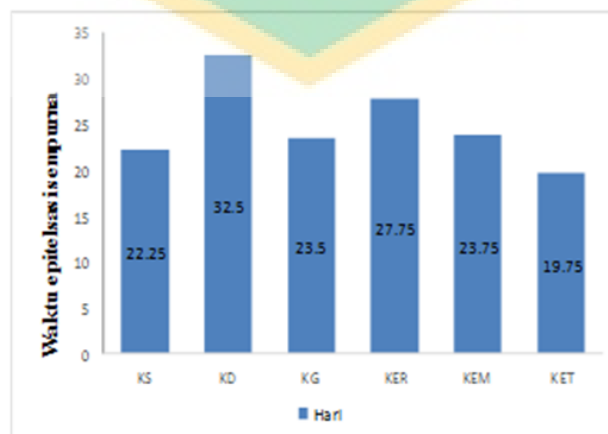
**Keterangan Gambar : sama dengan keterangan pada gambar 7**

#### 4. Waktu epitelisasi sempurna

Untuk mendapatkan informasi tentang efek pemberian ekstrak ikan bujuk dalam mempercepat penyembuhan luka diabetik, dalam penelitian ini juga diamati dan ditentukan waktu epitelisasi sempurna yaitu waktu ketika luka sembuh sempurna. Hasil pengamatan waktu epitelisasi sempurna disajikan dalam lampiran Tabel 4 dan Gambar 9.

Dari Gambar 9 dapat dilihat bahwa pemberian ekstrak ikan bujuk secara nyata dapat menurunkan waktu epitelisasi sempurna. Pemberian ekstrak ikan bujuk pada kelompok tikus dengan dosis 2,5-5 g/kg/BB memiliki waktu epitelisasi sempurna yang tercepat yaitu rata-rata 23,75 dan 19,75 hari. Waktu epitelisasi sempurna kedua kelompok tikus ini tidak berbeda nyata satu sama lain, dan tidak berbeda nyata pula dengan kelompok tikus sehat yang tidak menderita diabetes. Artinya pemberian ekstrak ikan bujuk 2,5-5 g/kg/BB dapat mempercepat waktu epitelisasi sempurna sampai sama dengan kelompok tikus sehat yang tidak menderita diabetes. Pemberian ekstrak ikan bujuk dosis 1,25 g/kg/BB sudah dapat menurunkan waktu epitelisasi sempurna, tetapi belum dapat menyamai kelompok tikus sehat non diabetik. Waktu epitelisasi sempurna tikus diabetik rata-rata 32,5 hari, sedangkan pada tikus yang diberi ekstrak ikan bujuk dosis 1,25 g/kg/BB sebesar 27,5 hari. Sementara itu waktu epitelisasi sempurna tikus sehat (KS) rata-rata sebesar 22,25 hari.

Hasil ini konsisten dengan hasil penelitian yang dilakukan Sinaga et al (2019). Sinaga et al (2019) melaporkan bahwa suplementasi ikan bujuk secara signifikan dapat mempercepat pengurangan luas luka dan mempercepat waktu epitelisasi sempurna yaitu ketika luka sembuh secara total. Penyembuhan luka total pada tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk sebesar 6 g/kg bb, 135% lebih cepat dibandingkan dengan tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk sebesar 6 g/kg bb bahkan 110% lebih cepat bila di bandingkan dengan tikus sehat non-diabetik (Sinaga et al, 2019).



Gambar 8. Rata-rata waktu epitelisasi sempurna setelah diberi ekstrak ikan bujuk

Keterangan Gambar : sama dengan keterangan pada gambar 7

Proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh zat-zat yang terkandung dalam bahan yang diberikan, terutama zat aktif yang mempunyai kemampuan untuk mempercepat penyembuhan luka dengan merangsang pertumbuhan sel-sel baru pada kulit. Gizi yang baik akan mendukung penyembuhan, serta menghambat dan mencegah komplikasi. Selama proses penyembuhan luka dibutuhkan asupan nutrisi yang cukup seperti protein, lemak, karbohidrat, dan mikronutrien. Pengaruh kecukupan gizi terhadap penyembuhan luka telah dibuktikan oleh beberapa peneliti sebelumnya (Gurnida and Lilisari, 2011; Wild *et al.*, 2010). Penyembuhan luka pada tikus diabetik yang diberi ekstrak ikan bujuk lebih cepat dibandingkan dengan tikus diabetik yang tidak diberi ekstrak daging ikan bujuk, karena kandungan yang ada di dalam ekstrak ikan bujuk antara lain protein, albumin dan Zn cukup tinggi.

#### **E. Pengamatan epitelisasi jaringan luka**

Untuk mengetahui lebih dalam tentang pengaruh pemberian ekstrak ikan bujuk terhadap penyembuhan luka dilakukan pengamatan jaringan epitel pada jaringan bekas luka secara mikroskopis. Dari hasil pengamatan tersebut tampak bahwa pemberian ekstrak ikan bujuk secara nyata dapat mempercepat pembentukan jaringan epitel baru (Gambar 10-12).

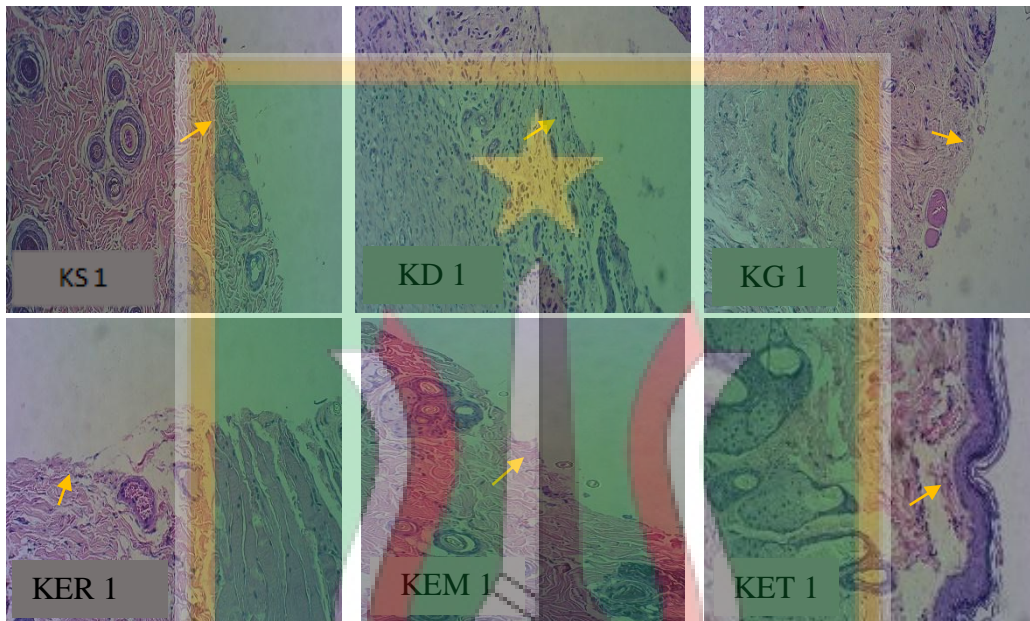
Hasil pengamatan mikroskopis pada hari ke 9 setelah perlakuan (Gambar 10), luka pada kontrol sehat (KS), kontrol diabetik (KD), kontrol glibenklamid (KG) dan kelompok pemberian ekstrak daging ikan bujuk, baik itu kelompok ekstrak dosis 1,25 g/kgBB (KER) ataupun kelompok ekstrak dosis 2,5 g/kg/BB (KEM) belum terlihat adanya lapisan epitel pada dasar luka, sedangkan pada kelompok ekstrak dengan dosis 5 g/kg/BB sudah mulai terlihat adanya lapisan epitel tipis pada dasar luka.

Pada Gambar 11 (epitelisasi pada hari ke 18 setelah perlakuan) sudah terlihat lapisan epitel pada kelompok tikus sehat non-diabetik, kelompok diabetik yang diberi ekstrak, baik itu ekstrak dosis rendah, dosis sedang maupun dosis tinggi, sedangkan pada kelompok diabetik yang tidak diberi ekstrak maupun kelompok glibenklamid belum tampak adanya lapisan epitel pada dasar luka.

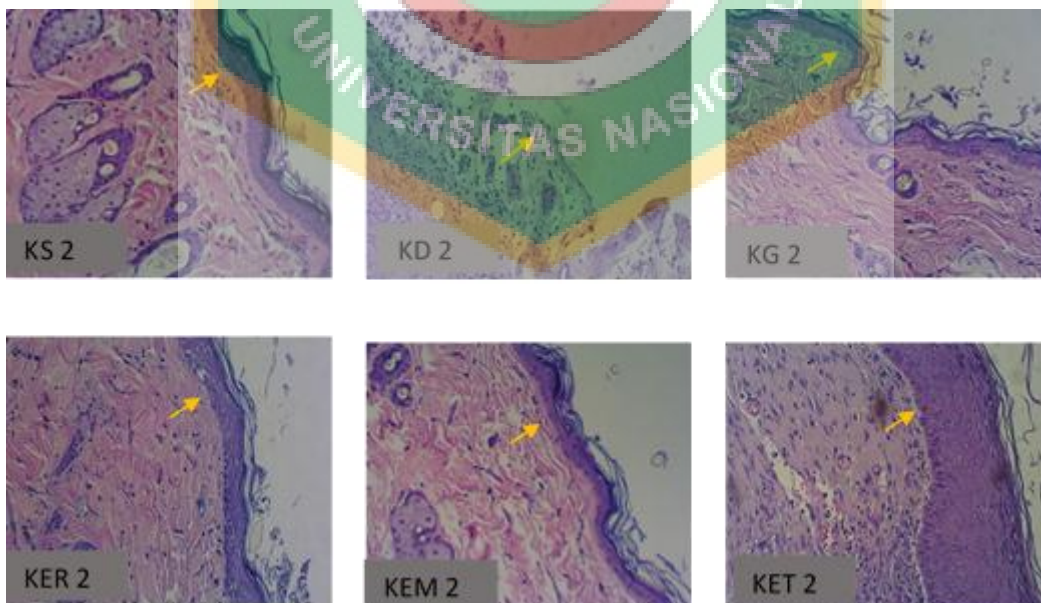
Pada Gambar 12 terlihat peningkatan ketebalan epitel dan jaringan epitel sudah terlihat sempurna, tampak adanya lapisan basalis sampai lapisan korneum. Berdasarkan



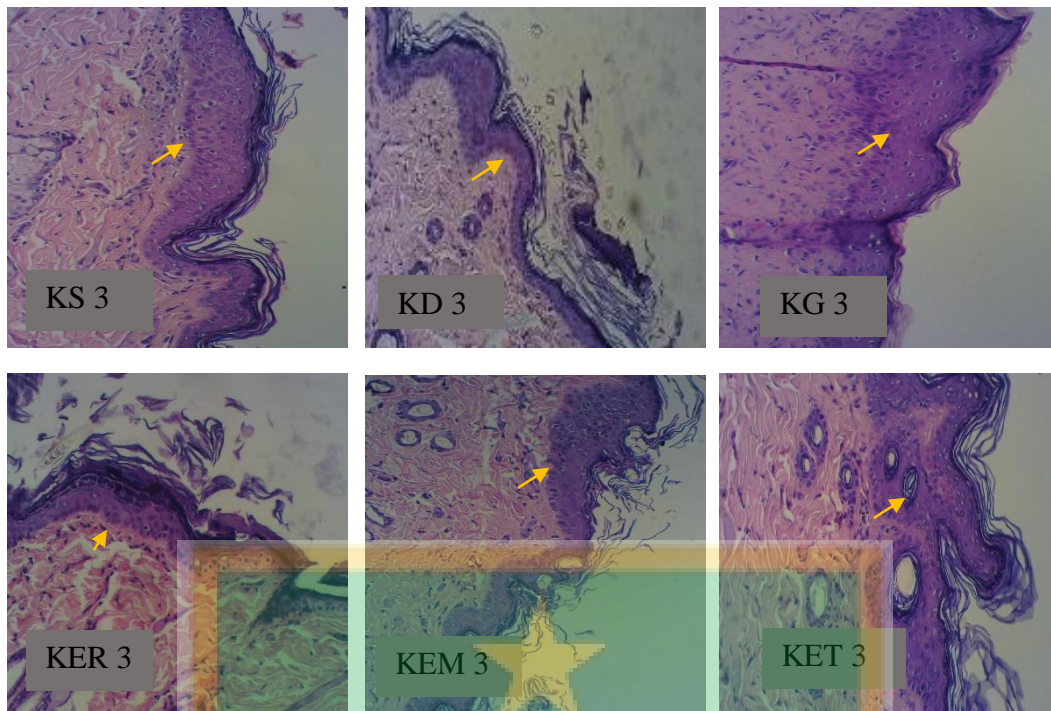
pengamatan jaringan kulit mikroskopis bahwa pada hari ke 18 kelompok tikus non diabetik dan kelompok tikus diabetik baik yang diberi glibenklamid maupun kelompok tikus yang diberi ekstrak daging ikan bujuk sudah terlihat adanya lapisan epitel pada dasar luka, kecuali pada kelompok tikus diabetik yang tidak diberi ekstrak dan glibenklamid.



**Gambar 9. Gambaran mikroskopis jaringan epitel 9 hari setelah perlukaan**



**Gambar 10. Gambaran mikroskopis jaringan epitel 18 hari setelah perlukaan**



**Gambar 11. Gambaran mikroskopis jaringan epitel setelah luka sembuh sempurna dengan lamanya hari kesembuhan yang berbeda**

Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak daging ikan bujuk berpengaruh terhadap pertumbuhan epitel jaringan kulit tikus. Penelitian proses epitelisasi pada kulit tikus juga dilakukan oleh Kartiningtyas *et al.* (2015) tentang aplikasi gel ekstrak kulit *citrus sinensis* terhadap epitelisasi pada penyembuhan luka gingiva tikus, hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari ke 14 setelah perlukaan jaringan epitel yang terbentuk pada tikus kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan sudah hampir sama dengan jaringan sehat di sekitarnya.

Dari hasil pengamatan membuktikan bahwa pemberian ekstrak daging ikan bujuk dapat mempercepat penyembuhan luka, karena pada hari ke 9 kelompok ekstrak daging ikan bujuk dengan dosis 5 g/kgBB (KET) sudah terlihat adanya lapisan epitel pada dasar luka dibandingkan dengan kelompok lain. Hasil ini sesuai dengan hasil pengamatan pada pengurangan luas luka (Tabel 3) yang menunjukkan bahwa paling cepat pengurangan luas luka yaitu pada kelompok ekstrak daging ikan bujuk dengan dosis tinggi 5 g/kg BB (KET). Hal ini karena ekstrak daging ikan bujuk memiliki kandungan gizi yang tinggi terutama kandungan protein albumin. Menurut (Merlot *et al.*, 2014; Taverna *et al.*, 2013) bahwa albumin merupakan sumber antioksidan hewani yang berfungsi sebagai pengikat radikal bebas sehingga berperan dalam proses pembersihan dan penangkapan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Dalam proses



penyembuhan luka, albumin berperan dalam tahap proliferasi sebagai sarana pengangkut atau transportasi nutrisi serta oksigen yang dibutuhkan tubuh antara lain untuk pembentukan jaringan baru. Ekstrak ikan bujuk juga mengandung Zn dalam jumlah yang cukup tinggi, yaitu sebesar 6,69 mg/kg (Tabel 2). Zn mempunyai peran yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka, antara lain dalam sintesis kolagen, proliferasi sel, dan kekebalan tubuh, yang semuanya penting untuk regenerasi dan perbaikan jaringan yang luka. Hal demikian sama dengan peneliti sebelumnya yang mengatakan bahwa pemberian krim ekstrak ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) dosis 2% menunjukkan hasil yang signifikan dalam mempercepat proses penyembuhan luka pasca operasi pada kulit kelinci yang dibuktikan dengan pemeriksaan histopatologi dan pengurangan luas luka yang sembuh dibandingkan dengan kontrol dan pemberian krim ekstrak ikan gabus 0.5% dan 1% (Tungadi, 2011).

Suatu luka dikatakan sembuh jika terjadi proses re-epitelisasi sempurna yaitu proses pembentukan jaringan epitel hingga menutupi seluruh permukaan luka. Proses epitelisasi berlangsung kompleks yang melibatkan sel epitel pada epidermis kulit, yaitu perubahan struktur internal sel epitel meliputi migrasi, proliferasi dan diferensiasi. Epidermis kulit merupakan stratifikasi epitel yang tersusun dari beberapa lapisan keratinosit yang memberikan barrier antara lingkungan dan organisme, sehingga melindunginya dari agen dan patogen eksternal serta membatasi hilangnya cairan untuk menjaga kelembaban kulit. Epidermis ini terus dipertahankan oleh keratinosit yang mengalami proliferasi dari lapisan basal terdiferensiasi dan bermigrasi melalui lapisan granular dan akhirnya menjadi sel mati yang terdapat di stratum corneum atau lapisan kulit ari. Namun, keratinosit tidak hanya penting dalam menjaga jaringan kulit tetapi juga berfungsi memulihkan kulit setelah cedera (Primadina *et al.*, 2019)



## BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN

### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan, bahwa:

1. Ekstrak daging ikan bujuk (*Channa lucius*) memiliki kandungan zat-zat yang diperlukan untuk mempercepat proses penyembuhan luka diabetik yaitu protein total (74,28%), albumin (26,20%), karbohidrat (4,30%), lemak (5,73%) dan Zn (6,69 mg/kg).
2. Pemberian ekstrak ikan bujuk dapat mempercepat proses penyembuhan luka pada tikus diabetik dengan dosis 5 g/kgBB yang ditunjukkan makin cepatnya reduksi luas luka, waktu sembuh 50%, waktu epitelisasi sempurna, dan pembentukan jaringan epitel pada jaringan kulit yang luka.

### B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka disampaikan beberapa saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengamati jaringan luka secara mikroskopis untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daging ikan bujuk terhadap angiogenesis, kerapatan serabut kolagen dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi penyembuhan luka.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menganalisis jaringan luka secara biokimia untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daging ikan bujuk terhadap kadar senyawa-senyawa yang mempengaruhi penyembuhan luka (kadar hidrosipolin, malondialdehida, nitrogen monoksida dan lain-lain).
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme kerja ekstrak ikan bujuk dalam mempercepat penyembuhan luka.



## DAFTAR PUSTAKA

- Afrianti R, Nofiandi D, Dira D, *et al.* 2016. Pengujian Efektivitas Penyembuhan Luka Mencit Diabetes Melitus Yang Diberikan Sediaan Krim Ekstrak Etanol Daun Bandotan. *Scientia: Jurnal Farmasi dan Kesehatan* 6: 50-8
- American Diabetes A. 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37 Suppl 1: S81-90
- Andrie M, Dies S. 2017. Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Pharm Sci Res ISSN: 2407-354*
- Andrie M, Sihombing D. 2017. Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka Kombinasi Fase Air-Minyak Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) Dalam Sediaan Salep Pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)* 4: 88-101
- Azrita, Hafrijal Syandri, Dahelmi, *et al.* 2013. Karakterisasi Morfologi Ikan Bujuk (*Channa lucius*) pada Perairan Danau Singkarak Sumatera Barat, Rawa Banjiran Tanjung Jabung Timur Jambi dan Rawa Banjiran Kampar Riau. *Jurnal Natur Indonesia* 15
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, *et al.* 2018. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138: 271-81
- Firlianty S, Eddy, Nursyam H, Mustafa A. 2013. Chemical Composition and Amino Acid Profile of Channidae Collected From Central Kalimantan, Indonesia. *IEESE International Journal of Science and Technology* 2: 25
- Gautam M, Purohit V, Agarwal M, *et al.* 2014. In vivo healing potential of *Aegle marmelos* in excision, incision, and dead space wound models. *The Scientific World Journal* 2014
- Gautam MK, Purohit V, Agarwal M, *et al.* 2014. In vivo healing potential of *Aegle marmelos* in excision, incision, and dead space wound models. *ScientificWorldJournal* 2014: 740107
- Gurnida DA, Lilisari M. 2011. Dukungan Nutrisi pada Penderita Luka Bakar. *Bagian Ilmu Kesehatann Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung*

- Istiqomah F. 2019. Efektivitas Suplementasi Ekstrak Ikan Bujuk (*Channa lucius*) Dalam Penyembuhan Luka Diabetik Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus L.*) Sprague Dawley yang Diinduksi Aloksan. Skripsi. Universitas Nasional
- Jafari Naveh H, Taghavi M, Shariati M, *et al.* 2011. Both omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids stimulate foot wound healing in chronic diabetic rat. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5: 1713-7
- Kartiningtyas AT, Prayitno P, Lastianny SP. 2015. Pengaruh Aplikasi Gel Ekstrak Kulit Citrus Sinensis terhadap Epitelisasi pada Penyembuhan Luka Gingiva Tikus Sprague Dawley. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia* 1: 86-93
- Lin P-H, Sermersheim M, Li H, *et al.* 2018. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients* 10: 16
- Merlot AM, Kalinowski DS, Richardson DR. 2014. Unraveling the mysteries of serum albumin—more than just a serum protein. *Frontiers in physiology* 5: 299
- Muhammad AA, Arulselvan P, Cheah PS, *et al.* 2016. Evaluation of wound healing properties of bioactive aqueous fraction from *Moringa oleifera* Lam on experimentally induced diabetic animal model. *Drug Design, Development and Therapy* 10: 1715
- Murdani OJ. 2016. Uji Efek Penyembuhan Luka Sayat Ekstrak Ikan Toman (*Channa micropeltes*) Secara Oral Pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran UNTAN* 3
- Mustafa A, Widodo MA, Kristianto Y. 2012. Albumin and zinc content of snakehead fish (*Channa striata*) extract and its role in health. *IEESE International Journal of Science and Technology* 1: 1
- Nagar HK, Srivastava AK, Srivastava R, *et al.* 2016. Pharmacological investigation of the wound healing activity of *Cestrum nocturnum* (L.) ointment in Wistar albino rats. *Journal of pharmaceutics* 2016
- Nagar HK, Srivastava AK, Srivastava R, *et al.* 2016. Pharmacological Investigation of the Wound Healing Activity of *Cestrum nocturnum* (L.) Ointment in Wistar Albino Rats. *J Pharm (Cairo)* 2016: 9249040
- Primadina N, Basori A, Perdanakusuma DS. 2019. Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler. *Qanun Medika-Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya* 3: 31-43
- Rahman M, Molla M, Sarker M, *et al.* 2018. Snakehead fish (*Channa striata*) and its biochemical properties for therapeutics and health benefits. *SF J Biotechnol Biomed Eng.* 2018; 1 (1) 1005

- Robert, Frykberg, Jaminelli Banks. 2016. Management of Diabetic Foot Ulcers. *FEDERAL PRACTITIONER*
- Rusmiati R, Lestari A. 2018. Struktur histologis organ hepar dan ren mencit (*Mus musculus L*) jantan setelah perlakuan dengan ekstrak kayu secang (*Caesalpinia sappan L*). *BIOSCIENTIAE* 1
- Sahoo H, Mishra K, Sagar R, *et al.* 2015. Evaluation of the wound-healing potential of *Amaranthus viridis* (Linn.) in experimentally induced diabetic rats. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* 5: 50
- Saini P, Verma P. 2017. Evaluation of the Wound Healing Properties of *Jasminum Mesnyi H* in Diabetic Rats. *Ann of Pharmacol and Pharm* 2: 1096
- Sarandy MM, Novaes RD, Xavier AA, *et al.* 2017. Hydroethanolic extract of *Strychnos pseudoquina* accelerates skin wound healing by modulating the oxidative status and microstructural reorganization of scar tissue in experimental type I diabetes. *BioMed research international* 2017
- Shetty BS, Pemmineti S. 2013. Evaluation of *Centella asiatica* leaf extract for wound healing in streptozotocin induced diabetic rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 4: 1082-90
- Sinaga E. 2018. Jenis-jenis ikan marga *Channa* di Indonesia. Universitas Nasional. Jakarta
- Sinaga , Suprihatin, Istiqomah F. 2019. Efektivitas Suplementasi Ekstrak Daging Ikan Bujuk (*Chana lucius*) dalam mempercepat Penyembuhan luka Diabetik. *Majalah Farmasetika* 4 (Suppl 1). 195-200.
- Suprayitno E. 2016. Albumin Ikan gabus untuk kesehatan. *Prasetya. ub. ac. id. online* 30
- Suprayitno E, Nursyam H, Mustafa A. 2013. Chemical Composition and Amino Acid Profile of Channidae Collected From Central Kalimantan, Indonesia. *IEESE International Journal of Science and Technology* 2: 25
- Taverna M, Marie A-L, Mira J-P, *et al.* 2013. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Annals of intensive care* 3: 4
- Tjamin YR, Sinaga E. 2019. Prosedur perhitungan indeks 50% (IR50) waktu penyembuhan lesi. Fakultas Biologi, Universitas Nasional, Jakarta.
- Tuhin RH, Begum MM, Rahman MS, *et al.* 2017. Wound healing effect of *Euphorbia hirta* linn. (Euphorbiaceae) in alloxan induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med* 17: 423



- Tungadi R. 2011. Percepatan Penyembuhan Luka oleh Krim Ikan Gabus (*Ophiocephalus striatus*) terhadap Luka Kulit Kelinci secara Histopatologi. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 9: 72-155
- Wahab A, Zubaidah S, Abdul Kadir A, *et al.* 2015. The effect of *Channa striatus* (Haruan) extract on pain and wound healing of post-lower segment caesarean section women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015
- Wijonarko B, Anies A, Mardiono M. 2016. Efektivitas Topikal Salep Ekstrak Binahong (*Anredera Cordifolia* (Tenore) Steenis) terhadap Proses Penyembuhan Luka Ulkus Diabetik pada Tikus Wistar (*Rattus Novergicus*). *Jurnal Ilmiah Kesehatan* 9
- Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, *et al.* 2010. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition* 26: 862-6
- Winarsih W, Wientarsih I, Sutardi Ln. 2012. Aktivitas Salep Ekstrak Rimpang Kunyit Dalam Proses Persembuhan Luka Pada Mencit Yang Diinduksi Diabetes (The Activity Of Turmeric Extract Ointment In The Wound Healing Process Of Induced Diabetic Mice). *Jurnal Veteriner* 13: 242-50
- Zandifar E, Sohrabi Beheshti S, Zandifar A, *et al.* 2012. The effect of captopril on impaired wound healing in experimental diabetes. *Int J Endocrinol* 2012: 785247
- Zhang P, Lu J, Jing Y, *et al.* 2017. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis (dagger). *Ann Med* 49: 106-16