

**UJI EFEK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT SALEP EKSTRAK
IKAN TOMAN (*Channa micropeltes*) SECARA TOPIKAL PADA
TIKUS YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

NASKAH PUBLIKASI



Oleh:

ABANG MUHAMMAD KARUNIAWAN

NIM : I 22111020

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

2016

NASKAH PUBLIKASI


**UJI EFEK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT SALEP EKSTRAK
IKAN TOMAN (*Channa micropeltes*) PADA TIKUS
YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

Oleh:
ABANG MUHAMMAD KARUNIAWAN
NIM: 1 22111020

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura
Tanggal : 5 Januari 2016

Disetujui

Pembimbing Utama,



Mohamad Andrie, M.Sc., Apt
NIP. 198105082008011008

Pembimbing Pendamping,



Hafrizal Riza, M.Farm., Apt
NIP. 198309162008121005

Penguji Pertama,



Esy Nansy, M.Sc., Apt
NIP. 198210132008122002

Penguji Kedua,



Robiyanto, M.PharmSc., Apt
NIP. 198212192008011005

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura



dr. Arif Wicaksono, M.Biomed
NIP. 198310302008121002

Lulus Tanggal : 5 Januari 2016
No. SK Dekan FK : 6046 /UN22.9/DT/2015
Tanggal SK : 30 Desember 2015

**UJI EFEK PENYEMBUHAN LUKA SAYAT SALEP EKSTRAK IKAN
TOMAN (*Channa micropeltes*) SECARA TOPIKAL PADA
TIKUS YANG DIINDUKSI *STREPTOZOTOCIN***

Abang Muhammad Karuniawan⁽¹⁾, Mohamad Andrie⁽²⁾, Hafrizal Riza⁽³⁾
^(1,2,3)Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak
aadkaruniawan@gmail.com

ABSTRAK

Ikan toman (*Channa micropeltes*) mengandung protein (albumin) dan asam lemak yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek penyembuhan luka sayat dari salep ekstrak ikan toman pada tikus hiperglikemia. 16 ekor tikus putih jantan galur Wistar diinduksi dengan *streptozotocin* secara *intra peritoneal*. Setelah dinyatakan hiperglikemia, hewan dibagi dalam kelompok dosis 1 (konsentrasi 5%), dosis 2 (konsentrasi 10%), dosis 3 (konsentrasi 20%) dan kontrol negatif. Tikus diberi luka sayat dan diamati selama 15 hari. Luas area luka sayat diukur dengan program *Macbiophotonic Image J*. Analisis data menggunakan *One Way ANOVA* dan *Post Hoc Test*. Hasil analisis menunjukkan bahwa pada hari ke-3 telah terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini membuktikan bahwa salep ekstrak ikan toman memiliki efek terhadap penyembuhan luka pada tikus hiperglikemia. Dosis 3 memiliki efek penyembuhan luka tercepat dengan rata-rata persentase 91,62% dibandingkan dengan dosis 1 72,50% , dosis 2 86,66% dan kontrol negatif 54,69% pada hari ke-9.

Kata kunci : ekstrak ikan toman, luka sayat, salep, *streptozotocin*.

**EFFECT OF WOUND HEALING OINTMENT GIANT
SNAKEHEAD (*Channa micropeltes*) EXTRACT ON
STREPTOZOTOCIN-INDUCED RATS**

ABSTRACT

The giant snakehead (*Channa micropeltes*) was contain protein (albumin) and fatty acids that can accelerate the wound healing process. This research to determine the effect of cuts healing ointment giant snakehead extract on hyperglycemia rats. 16 rats male Wistar induced with streptozotocin by *intra peritoneal*. After hyperglycemia, rats were divided into dose 1 (5% concentration), dose 2 (concentration 10%), dose 3 (concentration 20%) and a negative control group. Rats were cut and observed for 15 days. Cuts area measured by Macbiophotonic Image J program. The data were analysis used One Way ANOVA and Post Hoc Test. On day 3 was significant difference ($p < 0.05$) between the treated group and the negative control group. This result showed that the ointment toman fish extract has an effect on wound healing on hyperglycemia rats. Dose 3 showed wound healing effect faster than other dose with an average percentage of 91.62% compared with dose 1 72.50%, dose 2 86.66% and negative controls 54.69% on day 9.

Keywords: cuts, giant snakehead extract, ointments, streptozotocin.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia dan glukosuria, disertai dengan atau tidak adanya gejala klinik akut ataupun kronik akibat dari kurangnya insulin efektif didalam tubuh. Salah satu komplikasi dari DM adalah kerentanan terhadap infeksi yang mana salah satu infeksi yang paling sering terjadi yaitu pada bagian kaki yang dapat berkembang menjadi gangren kaki. Gangren kaki diabetik merupakan luka pada kaki yang merah kehitam-hitaman dan berbau busuk yang terjadi akibat sumbatan dipembuluh darah sedang atau besar ditungkai. Luka gangren merupakan salah satu komplikasi kronik DM yang paling ditakuti oleh setiap penderita DM^(1,2).

Menurut penelitian yang telah dilakukan menyatakan bahwa kandungan asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6 dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka pada kaki tikus diabetes⁽³⁾. Asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6 dapat diperoleh dari alam, salah satunya adalah ikan toman (*Channa micropeltes*). Ikan toman merupakan ikan dari keluarga *Channidae*. Minyak ikan toman mengandung asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6. Kandungan kedua senyawa ini dalam 5,8 ml minyak ikan toman adalah 19,8 % asam lemak omega-3 dan 16,6 % asam lemak omega-6⁽⁴⁾.

Beberapa penelitian lain juga menyatakan bahwa sediaan salep fase air ekstrak ikan toman yang mengandung albumin dan salep fase

minyak ekstrak ikan toman yang mengandung asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6 memiliki aktivitas terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus dalam waktu 7 hari dengan konsentrasi zat aktif 20% dalam 50 g salep memberikan hasil terbaik dalam penutupan luka sayat^(5,6).

Berdasarkan hal tersebut diatas, dilakukan penelitian mengenai uji efek penyembuhan luka sayat salep ekstrak ikan toman pada tikus diabetes yang diinduksi *streptozotocin*.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan dosis tercepat dalam penyembuhan luka sayat pada tikus jantan galur Wistar yang telah diinduksi *streptozotocin*.

METODOLOGI PENELITIAN

Alat

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

Bahan

Bahan yang digunakan adalah daging ikan toman, ekstrak ikan toman, *Streptozotocin* (*Nacalay*[®]),

asam sitrat 0,1 M, natrium sitrat 0,1 M, vaselin kuning, lemak bulu domba (*adepts lanae*), eter 10%, aquades, alkohol.

Hewan Uji

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

Determinasi Sampel

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

Pengolahan Sampel

Ikan toman yang digunakan berusia 6-12 bulan, bobot 600-1000 g. Bagian yang digunakan adalah bagian dagingnya yang telah dibersihkan, dikukus selama ±30 menit dengan suhu 70-80°C. Daging ikan toman dibungkus dengan kain flanel dan dimasukkan ke dalam alat press hidraulik, dilakukan pengepresan dengan tekanan tinggi. Ekstrak hasil pengepresan kemudian

disentrifugasi selama 60 menit pada kecepatan 6000 rpm^(7,8,9).

Uji identifikasi albumin

Sebanyak 5 mlekstrak ikan toman yang diambil, kemudian dipanaskan pada penangas air selama 30 menit. Dilihat perubahan yang terjadi pada ekstrak. Ekstrak positif mengandung albumin jika terdapat gumpalan putih yang mengapung pada bagian atas ekstrak^(10,11).

Pembuatan Tikus Diabetes Mellitus

Streptozotocin diberikan sekali secara *intraperitonal* sebanyak 8,5 mg/200 gBB tikus. Kemudian 3 hari setelah induksi, kadar glukosa darah hewan uji diukur dan dibandingkan glukosa darahnya terhadap tikus normal⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Formulasi Salep Ekstrak Ikan Toman (*Channa micropeltes*)

Salep dibuat dalam tiga formulasi dengan variasi dosis terlihat pada (tabel 1)

Tabel 1. Formulasi Salep Ekstrak Ikan Toman

No.	Nama Bahan	Formula A	Formula B	Formula C
1.	Ekstrak ikan toman (g)	2,5 (5%)	5 (10%)	10 (20%)
2.	<i>Adepts lanae</i> (g)	16,875	16,875	16,875
3.	Vaselin kuning (g)	30,625	28,125	23,125
	Total Sediaan(g)	50	50	50

Pembuatan 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 konsentrasi 5, 10, dan 20% 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⁽¹⁵⁾.

Perlukaan pada Hewan

Sebelum dilakukan perlukaan, tikus dianestesi menggunakan eter 10% dengan jalur inhalasi, kemudian bulu disekitar 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⁽¹⁶⁾.

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 dikuantifikasikan menggunakan program *Macbiophotonic Image J1.46* untuk mendapatkan data hasil luas area luka dalam mm². 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.

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⁽¹¹⁾.



Gambar. 1 Uji Identifikasi Albumi

Tingkat Keberhasilan Pembuatan Model Tikus Diabetes

Hasil dari metode penginduksian *streptozotocin* dengan dosis 8,5 mg/200gBB menunjukkan bahwa semua hewan uji yang diinduksi tersebut mengalami kenaikan kadar glukosa darah yang berbeda secara signifikan ($p < 0.05$) dengan kelompok normal. Keberhasilan metode induksi *streptozotocin*.

Hasil Pengujian Efek Penyembuhan Luka Salep Ekstrak Ikan Toman

Hewan uji yang telah dilukai kemudian diberikan sediaan salep dan dilakukan pengambilan gambar. Pengambilan gambar bertujuan untuk mengukur luas area luka sayat dengan menggunakan *Macbiophotonic Image J*.

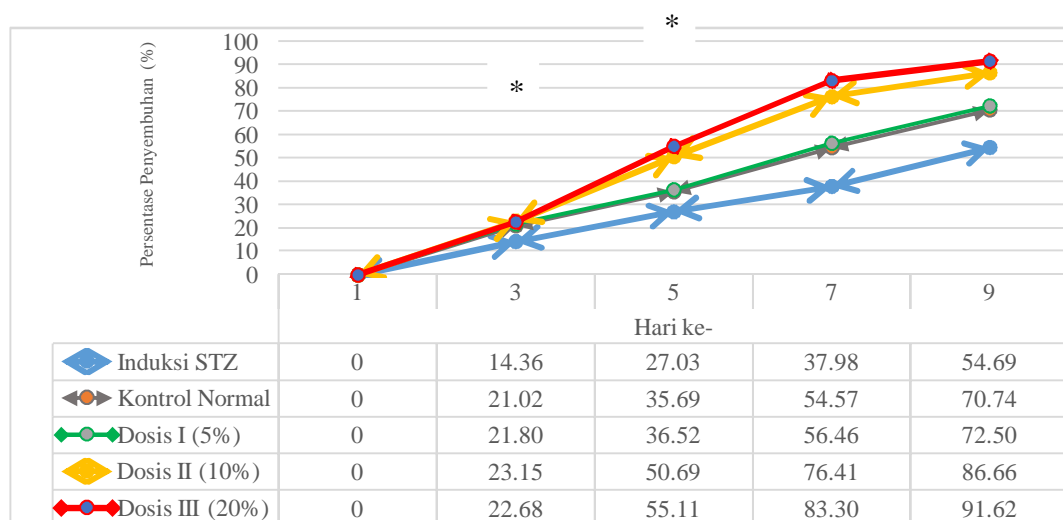
Hasil data yang telah dikuantifikasi dengan bantuan program *Macbiophotonic Image J* selanjutnya dibuat dalam bentuk persen (%) untuk mengetahui persentase penyembuhan luka pada

hewan uji. Persentase didapat dengan menggunakan rumus sebagai berikut⁽¹⁷⁾:

$$\frac{\text{Luas Luka}}{\text{Luas Kulit}} \times 100\%$$

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. 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 parameter menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) persentase penyembuhan luka dari hari ke-3 hingga hari ke-11 antara variasi konsentrasi sediaan 5, 10 dan 20%, kontrol normal (KN) maupun kelompok induksi STZ.

Gambar 2. Grafik Rata-rata Persentase Penyembuhan Luka Salep Ekstrak



Ikan Toman

Keterangan: Tikus yang disayat dioleskan salep ekstrak ikan toman dan difoto yang selanjutnya dikuantifikasi luas area 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-Tukey HSD*. *) Semua kelompok perlakuan dosis berbeda bermakna terhadap kelompok induksi STZ

Berdasarkan hasil analisis menggunakan *One Way ANOVA* yang dibantu dengan program *SPSS 17.0 for window* dapat digambarkan bahwa adanya efektivitas penyembuhan luka yang lebih besar terdapat pada dosis III (konsentrasi 20%) jika dibandingkan dengan kelompok dosis I dan dosis II yang ditandai dengan adanya perubahan penutupan luka lebih cepat (signifikansi ($p < 0,05$) mulai hari kelima) dengan luka mengering dan menutup. Sebaliknya daya penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan yang diinduksi STZ yang paling rendah terdapat pada luka yang hanya diberi dasar salep (kelompok induksi STZ). Pada kelompok dosis I dan kontrol normal (KN) tidak memiliki perbedaan bermakna (signifikansi ($p > 0,05$)) dari hari ketiga hingga hari kesembilan, hal ini dapat dikarenakan konsentrasi zat aktif (ekstrak ikan toman) pada dosis I (konsentrasi 5%) terlalu rendah sehingga sedikit memberikan aktivitas dalam penyembuhan luka apabila dibandingkan dengan kelompok dosis II dan dosis III namun berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok induksi STZ.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok tikus induksi STZ yang diberikan salep ekstrak ikan toman memiliki efek penyembuhan

luka yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok induksi STZ yang hanya diberikan basis salep. Berdasarkan data pengamatan, diperoleh bahwa konsentrasi yang paling baik dalam menutup luka sayat pada tikus hiperglikemia adalah konsentrasi 20% dalam waktu 9 hari. Hal ini menunjukkan bahwa pada konsentrasi 20% memiliki aktivitas penyembuhan luka lebih cepat bila dibandingkan dengan konsentrasi 5 dan 10%.

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 salep ekstrak ikan toman lebih cepat dibandingkan dengan kelompok induksi STZ yang hanya diberikan basis salep dikarenakan adanya nutrisi yang terkandung didalam sediaan salep ekstrak ikan toman.

Dalam penelitian ini digunakan ekstrak ikan toman sebagai zat aktif yang diformulasikan kedalam sediaan salep. Ekstrak ikan toman mengandung asam lemak yang tinggi terutama asam lemak omega-3 dan omega-6⁽⁴⁾. 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⁽²⁷⁾. Asam lemak terutama asam lemak omega-3 dan omega-6 juga berperan penting dalam proses penyembuhan luka⁽³⁾.

Asam arakidonat (AA) merupakan turunan dari Omega-6. Asam lemak omega-3 terdapat dalam bentuk *Eicosa Pentaenoic Acid* (EPA) dan *Docosa Hexaenoic Acid* (DHA)⁽¹⁸⁾. Asam arakidonat merupakan substrat utama pembentuk *eucosanoids* jenis tromboksan, prostasiklin, dan leukotrien. Dengan bantuan enzim siklooksigenase asam arakidonat dikonversi menjadi *eucosanoids* jenis prostaglandin dan turunannya (prostasiklin dan tromboksan). Prostasiklin (PGI₂) berfungsi menghambat pembekuan darah dan memperlancar aliran darah, sedangkan tromboksan (TXA₂) yang terbentuk di platelet menyebabkan keping darah menyatu dan membeku⁽¹⁹⁾. Asam arakidonat juga dikonversi menjadi leukotrien (LT₄) dengan bantuan enzim lipooksigenase. LT₄ berfungsi menarik netrofil ke arah luka untuk melakukan fagositosis. Pada waktu yang bersamaan, netrofil mengeluarkan mediator kimiawi sebagai sinyal untuk merekrut lebih banyak lagi sel netrofil dan lekosit untuk memusnahkan senyawa asing⁽⁷⁾. Aksi dari netrofil harus dicegah pada tahap tertentu karena agen dan enzim yang dikeluarkan oleh netrofil dapat merusak sel dan jaringan. Pencegahan terjadi dengan bantuan enzim 15-lipooksigenase (15-LO). Enzim 15-LO dapat mengkonversi asam arakidonat

menjadi *lipoxins*, bersamaan dengan konversi ini pembentukan leukotrien dihentikan. *Lipoxins* merupakan mediator anti-inflamasi yang dapat menghalangi infiltrasi sel netrofil yang menuju ke arah terjadinya inflamasi sehingga inflamasi dapat dicegah dengan tepat waktu dan tidak berkelanjutan⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Mediator anti inflamasi lainnya yang juga bekerja menghalangi infiltrasi netrofil adalah *resolvins* E1 dan *protectin* D1. *Resolvins* E1 merupakan turunan dari EPA sedangkan *protectin* D1 merupakan turunan dari DHA. Mediator anti-inflamasi (*lipoxins*, *resolvins*, dan *protectin*) dapat memobilisasi sel makrofag untuk memakan sel netrofil dan membersihkan sisa-sisa proses fagositosis. Proses ini mengakhiri fase inflamasi atau biasa disebut dengan *resolution*. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi merupakan kombinasi dari elemen seluler termasuk *fibroblast* dan sel inflamasi. *Fibroblast* juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut^(18,21). Asam lemak omega-3 khususnya EPA telah terbukti dapat membantu *fibroblast* dalam mensintesis kolagen. EPA berperan meningkatkan jumlah sitokin jenis IL-6 yang mana dengan meningkatnya IL-6 terjadi peningkatan produksi kolagen oleh *fibroblast*. Dengan meningkatnya jumlah kolagen maka proses penyembuhan luka juga akan berlangsung dengan cepat⁽²²⁾.

Berdasarkan hasil uji identifikasi albumin, diperoleh hasil

bahwa ekstrak ikan toman yang digunakan positif mengandung albumin (Gambar 1). Albumin terbukti mampu membantu mempercepat proses penyembuhan luka⁽²³⁾. Albumin mempengaruhi tingkat dan kualitas penyembuhan luka, berperan dalam proses pengembangan jaringan granulasi dan proses pembentukan kolagen⁽²⁴⁾. Kolagen adalah protein utama yang menyusun komponen matrik ekstraseluler dan merupakan protein yang paling banyak ditemukan di dalam tubuh manusia. Kolagen tersusun atas *triple helix* dari tiga rantai α polipeptida⁽²⁵⁾. Albumin bertugas mengatur tekanan osmotik di dalam darah dan membentuk hampir 50% protein plasma. Protein diperlukan dalam proses penyembuhan luka dan kekurangan protein dapat memperlambat proses penyembuhan luka. Peningkatan kebutuhan protein saat luka diperlukan untuk proses inflamasi, imunitas, dan perkembangan jaringan granulasi⁽⁶⁾.

Pada fase maturasi, kolagen berkembang cepat menjadi faktor utama pembentuk matrik. 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⁽²³⁾.

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 dosis III dengan konsentrasi 20% .

DAFTAR PUSTAKA

1. Suryadi. Manajemen Luka. Pontianak: STIKEP Muhammadiyah;2007.
2. Foster DW. Diabetes Mellitus. Textbook of Endocrinology 9th ed. USA: WB. Saunders Co; 1998.
3. 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.
4. 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.
5. Hairima. Uji Aktivitas Salep Obat Luka Fase Air Ekstrak Ikan Toman (*Channa micropeltes*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. Skripsi. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak; 2014.

6. Wijaya U. Uji Aktivitas Salep Fase Minyak Ekstrak Ikan Toman (*Channa micropeltes*) terhadap Luka Sayat Pada Tikus Jantan Galur Wistar. Skripsi. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak; 2015.
7. Astawan M. Teknik ekstraksi dan pemanfaatan minyak ikan untuk kesehatan. Bul Tek dan Ind Pangan; 1998.
8. Gusdi O. Formulasi Sediaan Gel Ekstrak Ikan Gabus (*Channa Striata*) Sebagai Obat Luka Sayat. Skripsi. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak; 2012.
9. Sinambela H.Y. Optimasi Formulasi Sediaan Salep Minyak Ikan Gabus (*Channa Striata Bloch*) sebagai Obat Luka Sayat dengan Metode Simplex Lattice Design. Skripsi. Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak; 2012.
10. Poedjiadi A. Dasar-Dasar Biokimia. Jakarta: UI Press; 2006.
11. Foegeding EA, Allen CE, Dayton WR. Effect of heating rate on thermally formed myosin, fibrinogen and albumin gel. J Food Sci; 1986.
12. Latifah NJ. Uji Aktivitas Jamu Gendong Beras Kencur (*Oryza sativa* L.; *Kaempferia galanga* L.) sebagai Antidiabetes Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin. Skripsi. Program Studi Farmasi. Fakultas Kedokteran. Universitas Tanjungpura Pontianak; 2014.
13. Srinivasan, K., dan Ramarao, P. Animals Models in Type 2 Diabetes Research: An Overview. Indian J Med Res; 2007.
14. Srividya. AK., Dhanabal. S.P., Satish. K.M.N, dan Parth. K. Antioxidant and Antidiabetic Activity of *Alpinia galanga*. IJPPR; 2011.
15. Anief. A. Ilmu Meracik Obat. Edisi 6. Yogyakarta : UGM Press;1998.
16. Kenisa YP, Istiati, Setyari JW.Effect of robusta coffee beans ointment on full thickness wound healing. Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi); 2012.
17. Pongsipulung GR, Paulina VY, Banne Y. Formulasi dan pengujian salep ekstrak bonggol pisang (*Musa paradisiaca var. Sapientum* (L.)) terhadap luka terbuka pada kulit tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*). Jurnal; 2013.
18. Woodward, M. et al. Nutrition & Wound Healing: Expert Guide for Healthcare Professionals. Nestle Nutrition Healthcare;2009.
19. Shafri, M.A., Mat Jais, A.M. Therapeutic Potential of Haruan (*Channa striatus*): From Food to Medicinal Uses. Mal. J. Nut; 2012.
20. Fox, S.I. Fox: Human Physiology, Eighth Edition. The McGraw-Hills Companies. Boston;2003.
21. Monteiro, Ana P.T. et al. Leukotriene B₄ Mediates Neutrophil Migration Induced

- by Heme. The Journal of Immunology; 2011.
22. Charles N.Serhan.Resolvins and Protectins: Novel Lipid Mediators in Anti-inflammation and Resolutions. Scandinavian Journal of Food and Nutrition;2006.
 23. Suprayitno E. Penggunaan albumin ikan gabus (*Ophiocephalus striatus*) pada penutupan luka. Artikel Ilmiah; 2009
 24. Gray D, Cooper P. Nutrition and wound healing: what is the link?. J of Wound Care; 2001.
 25. Collagen and the wound healing process.
<http://www.woundheal.com>
(diakses 20 Oktober 2015).