

DENTINO
JURNAL KEDOKTERAN GIGI
 Vol I. No 1. Maret 2016

Laporan Penelitian

**EFEKTIVITAS EKSTRAK IKAN HARUAN (*Channa striata*) DAN IBUPROFEN
 TERHADAP JUMLAH SEL NEUTROFIL PADA PROSES PENYEMBUHAN LUKA
 Studi in Vivo pada Mukosa Bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar**

Riski Agustin, Nurdiana Dewi, Suka Dwi Rahardja

Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

ABSTRACT

Background: Wound healing associated with growth and regeneration phenomenon of tissue that consists of four phases, which are inflammatory phase, migration phase, proliferative phase, and remodeling phase. Inflammatory phase takes place in the first 24 hours until day 3 with marked cellular activity. One of the cellular activity is the movement of neutrophils into the blood vessels to the increasing pain in 24-48 hours and decreased after 3rd of day. One of the cellular effects of seepage of fluid in the blood vessels and then cause edema. Haruan contains albumin, zinc (Zn), iron (Fe), and fatty acids that have potential to accelerate wound healing process. **Purpose:** The purpose of this study is to determine the effect of extract Haruan (*Channa striata*) 25%, 50%, and 100% in wound healing process of buccal mucosa Wistar (*Rattus norvegicus*) Rats on day 3 by counting the number of neutrophils every treatment groups. **Methods:** This study was true experimental with posttest-only design with control design. Researcher conducted 5 treatments, there were Aquadest, Haruan extract 25%, 50%, and 100%, and Ibuprofen. **Results:** The results presented the number of neutrophils in concentration 100% of haruan extract had been most effective reduce neutrophil cells in the wound healing process. **Conclusion:** Haruan extract (*Channa striata*) was effective on increasing wound healing process of buccal mucosa Wistar (*Rattus norvegicus*) Rats characterized by the number of neutrophils which were decrease in acute inflammatory cells histopathologically on day 3.

Keywords: haruan extract, Ibuprofen, neutrophils, rats wistar

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyembuhan luka berhubungan dengan fenomena regenerasi jaringan yang terdiri dari empat fase, yaitu fase inflamasi, fase migrasi, fase proliferasi, dan fase remodelling. Fase inflamasi berlangsung pada 24 jam pertama sampai hari ke-3 dengan ditandai adanya aktivitas selular. Salah satu aktivitas selular tersebut adalah pergerakan neutrofil ke pembuluh darah menuju luka yang meningkat pada 24-48 jam dan menurun setelah hari ke-3. Salah satu efek selular dari rembesan cairan di pembuluh darah kemudian menyebabkan edema. Ikan Haruan memiliki kandungan yang berperan penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka antara lain albumin, mineral seng (Zn), besi (Fe), dan asam lemak. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) 25%, 50%, dan 100% pada proses penyembuhan luka mukosa bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar pada hari ke-3 dengan menghitung jumlah neutrofil setiap kelompok perlakuan. **Metode:** Penelitian ini bersifat eksperimental murni dengan rancangan posttest-only with control design. Peneliti melakukan 5 perlakuan, antara lain Aquadest, ekstrak Ikan Haruan 25%, ekstrak Ikan Haruan 50%, ekstrak Ikan Haruan 100%, dan Ibuprofen. **Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan ekstrak Ikan Haruan 100% paling baik membantu menurunkan sel neutrofil pada proses penyembuhan luka. **Kesimpulan:** Ekstrak ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) efektif membantu proses penyembuhan luka mukosa bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar dengan ditandai penurunan jumlah sel radang akut neutrofil secara histopatologi dilihat pada hari ke-3.

Kata kunci: ekstrak Ikan Haruan, Ibuprofen, neutrofil, tikus wistar

Korespondensi: Riski Agustin, Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Universitas Mangkurat, Jl. Veteran 128B, Banjarmasin 70249, Kalimantan Selatan, e-mail: agustin.riski@gmail.com

PENDAHULUAN

Proses penyembuhan luka merupakan proses biologis yang berhubungan dengan fenomena pertumbuhan dan regenerasi jaringan. Penyembuhan luka terdiri dari 4 fase, yaitu fase inflamasi, fase migrasi, fase proliferasi, dan fase remodeling.^{1,2} Ada 2 tipe penyembuhan luka yaitu penyembuhan primer dan sekunder. Penyembuhan primer terjadi pada insisi luka dengan tepi yang dekat sehingga pembentukan parut yang terjadi minimal, sedangkan penyembuhan luka sekunder merupakan penyembuhan pada luka yang kasar dan bercelah dengan banyak kerusakan jaringan (misalnya ulkus pada kulit) sehingga proses penyembuhan lebih lambat dengan pembentukan yang parut yang lebih banyak.^{2,3,4}

Penyembuhan luka diawali fase inflamasi ditandai dengan adanya peningkatan aliran darah dan permeabilitas kapiler darah diikuti dengan vasodilatasi selama cedera. Hal ini memungkinkan leukosit fagositik seperti neutrofil dan makrofag serta platelet dan limfosit T bermigrasi ke tempat luka. Neutrofil merupakan sel radang pertama yang dilepaskan segera setelah terjadi luka. Neutrofil memberikan respons imun dengan menghasilkan enzim proteolitik untuk mencerna partikel asing dan membunuh bakteri. Tanda dan gejala klinis reaksi radang terlihat jelas dan membuat penderita tidak nyaman, ditandai dengan warna kemerahan karena kapiler melebar (rubor), rasa hangat (kalor), nyeri (dolor), pembengkakan (tumor), dan penurunan fungsi (functio laesa).^{5,6,7,8,9,10} Eksudasi cairan (keluarnya cairan beserta sel radang neutrofil melalui membran luka) termasuk semua protein plasma (albumin, globulin, dan fibrinogen) akan keluar ke pembuluh darah dan berkumpul di dalam jaringan sekitar pembuluh darah, banyaknya produk radang di sekitar jaringan ditandai neutrofil yang meningkat sehingga menimbulkan gejala pembengkakan atau biasa disebut dengan oedema inflamatoir atau edema. Hal ini menyebabkan penderita mengupayakan pengobatan.^{1,4,5,7,10}

Banyak faktor yang mempengaruhi penyembuhan luka termasuk jenis obat yang digunakan pada perawatan antara lain Non Steroid Anti Inflammation Drug (NSAID) yang sering digunakan sebagai antiinflamasi.^{1,2,10,11} Setiap jenis NSAID memiliki keunggulan dan keuntungan, serta efek samping. Efek samping NSAID dapat terjadi pada berbagai organ tubuh penting seperti ginjal, sistem kardiovaskular, dan pencernaan. Keuntungan dan bahaya efek samping NSAID dapat dikaitkan dengan mekanisme kerjanya.^{1,2,11,12,13,14} Cara kerja NSAID adalah sebagai regulator prostaglandin untuk menekan cyclo-oxygenase (COX) pada proses peradangan.¹²

Hal ini patut menjadi perhatian, khususnya menyangkut pengetahuan farmakokinetik dan farmakologik obat atau patofisiologi.^{11,13,15,16,17}

Terdapat beberapa jenis NSAID antara lain aspirin, parasetamol, Ibuprofen, asam mefenamat, endometasin, diklofenak, piroksikam, dan nemosulide. Ibuprofen dikenal masyarakat mempunyai aktivitas antirematik-antiradang dan sering digunakan terutama untuk mengurangi peradangan.^{12,13,14}

Efek antiinflamasi juga terdapat pada Ikan Haruan (*Channa striata*). Ikan Haruan merupakan salah satu jenis ikan yang telah dikenal dan dipercaya oleh masyarakat sebagai makanan yang berpotensi sebagai obat mempercepat proses penyembuhan luka. Ibu setelah melahirkan, anak yang baru dikhitan, dan pasien setelah operasi biasanya dianjurkan mengkonsumsi daging Ikan Haruan. Ikan Haruan adalah ikan air tawar berasal dari Kalimantan yang habitat alaminya di rawa, waduk, dan sungai bahkan dapat hidup di air kotor dengan kadar oksigen rendah. Ikan Haruan seringkali menjadi lauk kegemaran masyarakat di Kalimantan Selatan dan dianjurkan untuk dikonsumsi oleh pasien setelah operasi karena Ikan Haruan dikenal memiliki khasiat mempercepat penyembuhan luka dan memiliki efek antiinflamasi.^{18,19,20}

Berdasarkan penelitian Santoso dan Ulandari, ekstrak Ikan Haruan mengandung senyawa-senyawa penting bagi proses sintesis jaringan, seperti albumin, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan besi (Fe) serta asam lemak tak jenuh.^{18,19,20} Albumin, Zn, Cu, Fe, dan asam lemak berperan penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan mempercepat proliferasi. Albumin merupakan protein darah yang mampu mengikat Zn dan berfungsi sebagai alat angkut utama Zn dalam plasma darah. Zn merupakan mineral mikro yang penting dalam proses biologis tubuh.^{21,22,23,24} Zn berperan dalam meningkatkan proliferasi sel, proses epitelialisasi, dan kekuatan kolagen. Cu berperan penting dalam penyatuan kolagen dan elastin, bertanggung jawab untuk menjaga integritas membran myelin, pembentukan tulang, dan pembentukan jaringan ikat. Defisiensi Cu juga dapat menyebabkan penurunan respon kekebalan tubuh, serta gangguan fungsi dan aktivitas fagosit pada inflamasi.^{25,24} Fe berperan dalam pengiriman oksigen serta sintesis kolagen. Defisiensi Fe dan Zn akan mengakibatkan sirkulasi darah ke jaringan berkurang.^{21,24,25,26} Asam lemak tak jenuh yang terdapat pada Ikan Haruan berfungsi antiinflamasi meregulasi sintesis prostaglandin yang berperan sebagai vasodilator pembuluh darah sehingga mengatur infiltrasi dan aktivasi neutrofil pada

proses inflamasi dan menginduksi penyembuhan luka.^{27,28,29,30,31,32,33,34}

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) terhadap jumlah neutrofil pada proses penyembuhan luka mukosa bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar, sedangkan tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) pada proses penyembuhan luka mukosa bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar pada hari ke-3 dengan menghitung, dan membandingkan jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan Ikan Haruan (*Channa striata*), kontrol positif berupa Ibuprofen, dan kontrol negatif berupa larutan Aquadest.

BAHAN DAN METODE

Pelaksanaan penelitian diawali dengan mengurus izin penelitian dan ethical clearance yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat. Penelitian ini merupakan eksperimental murni (true experimental) dengan rancangan posttest-only with control design. Peneliti menggunakan hewan coba yang dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan 25%, kelompok perlakuan 50%, dan kelompok perlakuan 100% masing-masing terdiri dari 3 ekor tikus yang dimatikan pada hari ke-3.

Prosedur penelitian diawali dengan pengambilan sampel Ikan Haruan di daerah Banjarmasin, Kalimantan Selatan. Ikan Haruan dipilih dalam keadaan hidup untuk menjaga kualitas ekstrak yang akan dihasilkan. Ikan Haruan dibersihkan dari sisik dan isi perut dibuang lalu dagingnya dipotong dalam ukuran kecil dengan potongan melintang dan ketebalannya ± 1 cm dengan membuang tulangnya. Pembuatan ekstrak Ikan Haruan dengan melalui proses pengukusan. Daging Ikan Haruan diletakkan dalam wadah kemudian dimasukkan dalam panci kukus, dikukus dengan temperatur 70°C (api sedang) selama 50 menit. Ekstrak haruan berupa cairan berwarna kuning muda yang tertampung dalam wadah kemudian dipekatkan menggunakan rotary evaporator lalu disimpan dalam kulkas.

Perlakuan pada tikus diawali dengan mengadaptasikan tikus selama 1 minggu dalam suasana laboratorium, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan dengan jumlah sampel 10 ekor tikus dan diberi nomor sesuai kelompoknya. Tikus diambil dan diberi bahan sedatif menggunakan dietil eter. Luka sayat dibuat sepanjang 1 cm dan kedalaman 1 mm pada bagian mukosa bukal tikus dengan menggunakan scalpel steril, darah yang keluar dibersihkan dengan Aquadest. Setiap kelompok diberi perlakuan sebagai berikut:

Perlakuan I: Kelompok 1 dan 2 diberikan ekstrak Ikan Haruan 25% secara intraoral, kemudian didekapitasi pada hari ke-3. **Perlakuan II:** Kelompok 3 dan 4 diberikan ekstrak Ikan Haruan 50% secara intraoral, kemudian didekapitasi pada hari ke-3. **Perlakuan III:** Kelompok 5 dan 6 diberikan ekstrak Ikan Haruan 100% secara intraoral, kemudian didekapitasi pada hari ke-3. **Perlakuan IV:** Kelompok 7 dan 8 diberikan Ibuprofen secara intraoral, kemudian didekapitasi pada hari ke-3. **Perlakuan V:** Kelompok 9 dan 10 diberikan Aquadest secara intraoral, kemudian didekapitasi pada hari ke-3.

Perlakuan pada setiap tikus diberikan secara oral pada kelompok perlakuan dengan menggunakan sonde lambung dan diberikan satu kali sehari selama 3 hari. Hari ke-3 semua tikus pada tiap kelompok didekapitasi untuk dilihat adanya proses penyembuhan dengan bius inhalasi menggunakan dietil eter. Peneliti mengambil jaringan mukosa bukal tikus untuk dibuat sediaan histopatologi pada daerah paska sayatan dan jaringan difiksasi dalam larutan formalin 10% dan dibuat sediaan histopatologi kemudian dilakukan pewarnaan dengan HE. Semua tikus yang telah mati dilakukan penguburan.

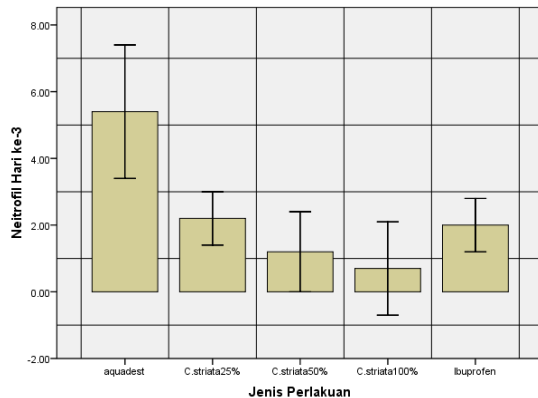
HASIL PENELITIAN

Rerata dan standar deviasi jumlah sel neutrofil pada hari ke-3 kelompok kontrol negatif berupa Aquadest antara lain $5,4 \pm 1,41$. Kelompok perlakuan yaitu pemberian masing-masing berupa Ekstrak Ikan Haruan 25% terdapat Rerata $2,2 \pm 0,56$, Ekstrak Ikan Haruan 50%, terdapat Rerata $1,2 \pm 0,84$, serta Ekstrak Ikan Haruan 100% terdapat Rerata $0,7 \pm 0,98$. Kelompok kontrol positif berupa Ibuprofen memiliki nilai Rerata $3,4 \pm 0,56$.

Hasil perhitungan jumlah sel neutrofil kemudian dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Hasil yang didapatkan menunjukkan kelompok negatif, kelompok perlakuan, dan kelompok kontrol positif terdistribusi normal dan terdistribusi tidak homogen. Peneliti melakukan uji Kruskal Wallis untuk mengetahui perbedaan efektivitas antara kelompok perlakuan yaitu Aquadest, Ikan Haruan 25%, Ikan Haruan 50%, dan Ikan Haruan 100%, dan Ibuprofen dengan Rerata jumlah neutrofil hari ke-3. Berdasarkan uji homogenitas Levene, 5 Kelompok perlakuan tersebut terdistribusi tidak homogen dengan $p=0,00$. Data kelima perlakuan terdistribusi normal yaitu $p=0,169$. Hasil Uji Kruskal Wallis didapatkan hasil tidak adanya perbedaan bermakna pada setiap perlakuan (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Uji Kruskal Wallis perlakuan Aquadest (kontrol negatif), Ekstrak Ikan Haruan 25%, Ekstrak Ikan Haruan 50%, Ekstrak Ikan Haruan 100% (perlakuan), dan Ibuprofen (kontrol positif) pada hari ke-3.

Perlakuan	Aquadest	25%	50%	100%	Ibuprofen
Aquadest		P=0,121	P=0,123	P=0,119	P=0,125
25%			P=0,221	P=0,206	P=0,227
50%				P=0,439	P=0,276
100%					P=0,121
Ibuprofen					



Gambar 1. Hasil Rerata jumlah sel neutrofil Aquadest (kontrol negatif), Ekstrak Ikan Haruan 25%, Ekstrak Ikan Haruan 50%, Ekstrak Ikan Haruan 100% (perlakuan), dan Ibuprofen (kontrol positif) pada hari ke-3.

Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan nilai signifikansi sel neutrofil pada lima perlakuan yaitu $p > 0,05$. Hal ini berarti H1 ditolak sehingga tidak ada perbedaan bermakna antara Rerata jumlah neutrofil pada kelompok kontrol negatif berupa Aquadest, pemberian perlakuan berupa Ekstrak Ikan Haruan, dan kontrol positif berupa Ibuprofen. Uji Kruskal Wallis tersebut kemudian ditinjau kembali menggunakan uji lanjutan Mann Whitney. Hasil uji post Hoc Mann Whitney menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna penurunan neutrofil pada perbandingan antar tiap perlakuan.

Dari hasil penghitungan rerata jumlah sel neutrofil terdapat adanya penurunan yang konstan pada perlakuan Aquadest, ekstrak Ikan Haruan 25%, dan Ibuprofen dengan Rerata jumlah neutrofil terendah terdapat pada perlakuan ekstrak Ikan Haruan dengan perbandingan Rerata jumlah neutrofil Ibuprofen lebih rendah dibandingkan Rerata jumlah neutrofil Aquadest. Rerata jumlah neutrofil pada perlakuan ekstrak Ikan Haruan 50% dan 100% lebih tinggi dibandingkan ekstrak Ikan Haruan 25%. Rerata jumlah neutrofil pada Aquadest paling tinggi dibanding ekstrak Ikan Haruan 25%, 50%, dan 100%. Hal ini menunjukkan gambaran secara umum jumlah sel neutrofil pada hari ke-3 berangsur-angsur menurun pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif.

Kelompok perlakuan ekstrak Ikan Haruan 100% memiliki jumlah sel neutrofil paling sedikit dibandingkan kelompok kontrol negatif berupa Aquadest, kelompok perlakuan ekstrak Ikan Haruan 25%, ekstrak Ikan Haruan 50%, dan kelompok kontrol positif berupa Ibuprofen. Penghitungan sel neutrofil dilakukan pada perbesaran 40×10 yang nantinya hasil masing-masing kelompok perlakuan tersebut dimasukkan dalam tabel banyak Rerata jumlah neutrofil pada tiap perlakuan.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ekstrak Ikan Haruan 25%, 50%, dan 100% dapat membantu proses penyembuhan luka pada fase inflamasi proses penyembuhan luka terhadap Tikus Wistar karena sel neutrofil pada kelompok perlakuan ekstrak Ikan Haruan 25%, 50%, dan 100% lebih sedikit dibandingkan kelompok Aquadest dan Ibuprofen. Rerata jumlah neutrofil pada kontrol negatif paling tinggi, hal ini kemungkinan disebabkan tidak adanya bahan aktif sehingga sangat memungkinkan masih terdapatnya mikroba yang harus difagosit dan kerusakan jaringan oleh sel-sel pada daerah luka berbeda dengan bahan aktif yang ada pada ekstrak Ikan Haruan. Hal ini didukung oleh penelitian Jannata yang menggunakan kontrol negatif Aquadest steril pada penelitiannya menggunakan ekstrak kulit apel manalagi sebagai antibakteri yang diuji senyawa aktifnya pada konsentrasi 25%, 50%, dan 100%.^{35,36,37}

Rerata jumlah neutrofil pada kelompok yang diberikan perlakuan Aquadest dan Ibuprofen masih lebih tinggi dibandingkan Rerata jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan ekstrak Ikan Haruan 25%, ekstrak Ikan Haruan 50%, dan ekstrak Ikan Haruan 100%. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh zat aktif yang terdapat ada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol positif belum bekerja secara optimal karena durasi pemberian yang masih singkat. Rerata jumlah neutrofil pada kelompok yang diberikan ekstrak Ikan Haruan 50% dan 100% penurunannya lebih banyak dibandingkan ekstrak Ikan Haruan 25% dan Ibuprofen. Hal ini mungkin disebabkan zat aktif yang terdapat pada konsentrasi ekstrak Ikan Haruan 50% dan 100% lebih banyak.^{1,3,4,38,39} Menurut Boateng pada hari ke-3 hingga 5 proses penyembuhan luka sudah mulai terjadi proses proliferasi jaringan pada mukosa bukal Tikus Wistar, sehingga Rerata jumlah neutrofil lebih sedikit karena peran neutrofil pada fase proliferasi telah digantikan makrofag. Hal ini didukung oleh penelitian Sulistiawati bahwa semakin banyak konsentrasi zat aktif yang diberikan maka semakin banyak menurunkan sel radang akut.^{35,38,40,41}

Dekapitasi pada hari ke-3 terdapat rerata jumlah neutrofil yang tinggi pada kelompok

kontrol negatif berupa Aquadest, penurunan rerata jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan berupa ekstrak Ikan Haruan 25%, 50%, dan 100%, serta kelompok kontrol positif berupa Ibuprofen. Hal ini kemungkinan kerja neutrofil sebagai sel radang akut yang berperan melawan benda-benda asing dan luruhan sel yang tidak terfagositosis selesai lebih cepat, oleh karena itu neutrofil akan diteruskan oleh makrofag yang daya fagositosisnya terhadap bakteri lebih hebat dibandingkan neutrofil. Munculnya makrofag ini akan menggantikan neutrofil dalam membantu proses penyembuhan luka sehingga jumlah sel neutrofil berangsur-angsur menurun di jaringan.^{1,2,6,11,12,14,15,18}

Menurutnya Rerata jumlah neutrofil pada kelompok perlakuan ekstrak Ikan Haruan 25%, 50%, dan 100% disebabkan adanya senyawa-senyawa pada ekstrak Ikan Haruan yang membantu proses penyembuhan luka, seperti, asam lemak tak jenuh, albumin, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan juga besi (Fe).^{18,19,20,27} Asam lemak tak jenuh yang terdapat pada Ikan Haruan dapat membantu meregulasi sintesis prostaglandin yang penting dalam fase inflamasi dan menginduksi penyembuhan luka. Prostaglandin merupakan salah satu produk jaringan yang timbul saat reaksi inflamasi yang mengaktifkan sistem makrofag dengan kuat sehingga jumlah makrofag meningkat dan memfagositosis benda-benda asing di daerah luka seperti pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak Ikan Haruan.^{21,28,45,46} Albumin yang terdapat dalam ekstrak Ikan Haruan dapat meningkatkan albumin di dalam tubuh. Rendahnya albumin dapat menyebabkan rendahnya tekanan osmotik darah, sehingga terjadi rembesan cairan di pembuluh darah kemudian menyebabkan edema. Hal ini sesuai dengan penelitian Maryanto dan Mustafa mengenai efek serum albumin pada proses penyembuhan luka.²³ Mineral seng (Zn) berperan dalam mempercepat proses penyembuhan luka dengan mengurangi peradangan dan menstimulasi reepitelisasi.²⁰ Mineral tembaga (Cu) dan besi (Fe) yang terdapat pada ekstrak Ikan Haruan juga merupakan senyawa yang membantu sintesis kolagen dan proliferasi.^{20,23} Berdasarkan hasil penelitian tersebut, peneliti mengambil kesimpulan bahwa konsentrasi paling baik untuk mempercepat proses penyembuhan luka dengan menghambat infiltrasi neutrofil adalah ekstrak Ikan Haruan 100% karena zat aktif yang paling banyak.^{36,37,38,43,44}

Berdasarkan uraian di atas, ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) efektif membantu proses penyembuhan luka mukosa bukal Tikus (*Rattus norvegicus*) Wistar dengan ditandai penurunan jumlah sel radang akut neutrofil secara histopatologi dilihat pada hari ke-3. Ekstrak Ikan Haruan 100% paling baik membantu menurunkan sel neutrofil pada proses penyembuhan luka. Untuk penelitian selanjutnya, diperlukan ketekunan dan

kehati-hatian dalam proses fiksasi untuk peneliti selanjutnya agar jaringan dapat menunjukkan tepi luka ketika dilihat secara histopatologi serta saat melakukan cutting blok pada mikrotom agar jaringan dapat terambil sempurna dan tidak rusak. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk mengetahui efektivitas Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) pada proses penyembuhan luka terkait toksisitas zat aktif, farmakokinetik, farmakodinamik, dan uji klinis penggunaan Ekstrak Ikan Haruan, serta perlu juga penelitian selanjutnya terkait perbandingan efektivitas Ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) pada proses penyembuhan luka secara topikal pada mukosa bukal dengan obat paten lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Boateng JS, Matthews KR, Stevens HNE, and Eccleston GM. Wound Healing Dressing and Drug Delivery Systems: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 97(8): 2892-2914
2. Martin P. Wound healing—aiming for perfect skin regeneration. *Journal Science* 1997; 276:75–81.
3. Price SA dan Wilson LM. *Patofisiologi: Konsep klinis proses-proses penyakit*. Jakarta: EGC, 2006. Hal 79.
4. Kumar, Abbas, dan Fausto. *Dasar patologi penyakit*. Edisi 7. Jakarta: EGC, 2010. Hal 116-117.
5. Wientarsih, I, Wiwin W, and Lina NS. Aktivitas penyembuhan luka oleh gel fraksi etil asetat rimpang kunyit pada mencit hiperglikemik: *Jurnal Veteriner*. Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi FKH-IPB, 2012; 13 (3): 251-256.
6. Stroncek JD and Reichert WM. *Overview of Wound Healing in Different Tissue Types*. Taylor and francis group journal 2008.
7. Gruendemann, Barbara J and Billie F. *Buku ajar keperawatan perioperatif volume 1*. Jakarta: EGC, 2006. Hal 519.
8. Handayani TN. *Pengaruh pengelolaan depresi dengan latihan pernafasan yoga (pranayama) terhadap perkembangan proses penyembuhan ulkus diabetikum di Rumah Sakit Pemerintah Aceh*. Bogor: Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia, 2010.
9. Dealey C. *The care of wounds: aguide for nurses 3th edition*. Australia: Blakwell, 2005. Hal 3-6.
10. Kusumawati S. *Pengaruh pemberian obat kumur aloclair terhadap pembentukan fibroblas pada proses penyembuhan luka paska odontektomi*. Tesis. Yogyakarta: UGM, 2008.
11. Fajriani. *Pemberian Obat-obatan anti inflamasi non steroid (AINS) pada anak*.

- Indonesian Journal of Dentistry 2008; 15 (3): 200-204.
12. Tjay TH dan Kirana R. Obat-obat penting: kasiat, penggunaan, dan efek sampingnya. Jakarta: Elex Media Komputindo, 2007. Hal 321-331.
 13. Neidle EA, Kroeger DC, and Yogiela JA. Pharmacologic and Therapeutic for Dentistry. London: The CV Mosby Company, 1980. Hal 69-70.
 14. Meechan JG and Seymour RA. Drug dictionary for dentistry. New York: Oxford University Press, 2002. Hal 301.
 15. Eko TP. Penggunaan coxib dalam tata laksana nyeri nosiseptif. Jurnal Ilmiah Kedokteran 2012; 43 (1): 23-30.
 16. Christianie M, Siti S, Yulia T, Retnosari A. Kejadian reaksi obat yang tidak dikehendaki yang menyebabkan pasien usia lanjut dirawat di RSCM. Jurnal Farmasi Indonesia 2007; 3 (4): 181-188.
 17. Waranugraha Y, Putra S, and Bogi P. Hubungan pola penggunaan OAINS dengan gejala klinis gastropati pada pasien reumatik. Jurnal Kedokteran Brawijaya 2010; 26 (2): 107-112.
 18. Suhartono E, Triawanti, Ari Y, Rizky TF, and Iskandar. Chronic cadmium hepatooxidative in rats: treatment with haruan fish (*Channa striata*). Journal Asia-Pacific Chemical, Biological & Environmental Engineering 2013; 5: 441-445.
 19. Ulandari A, Dedy K, and Alsa SP. Potensi ikan gabus dalam mencegah kwashiorkor pada balita di Provinsi Jambi. Jurnal FK Universitas Jambi, 2010: 1-12.
 20. Santoso AH. Uji potensi Ikan Haruan (*channa strata*) sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi parasetamol. Tesis. Bogor: IPB, 2009. Hal 1-3.
 21. Kurnia P, Dwi S and Setyaningrum R. Efek fortifikasi fe dan zn pada biskuit yang diolah dari kombinasi tempe dan bekatul untuk meningkatkan kadar albumin anak balita kurang gizi dan anemia. Jurnal Eksplanasi 2010; 5 (2): 1-4.
 22. Murray RK, Granner DK, Mayer PA, and Rodwell VW. Harper's illustrated biochemistry. New York: Medical Publishing Division, 2000. Hal 219-231.
 23. Mustafa A, Aris MW, and Yohanes K. Albumin and zinc content of snakehead fish (*channa striata*) extract and its role in health. International Journal of Science and Technology (IJSTE) 2012; 1 (2): 1-8.
 24. Maryanto A. The impact of albumin serum on length of postoperative wound healing process. Theses. Yogyakarta: Faculty of Medicine University of Gadjah Mada, 2004.
 25. Aziz SSD, Soemardini, and Fajar AN. Hubungan tingkat konsumsi protein, zat besi (fe) dan zinc (zn) dengan kondisi penyembuhan luka perineum derajat II pada ibu Nifas. Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya 2010: 1-6.
 26. Badorsono S, Lestari ED, Sri S, Inge P, Andayani DE, and Leilani L. Effect of iron and zinc fortified milk Effect of a six-month iron-zinc fortified milk supplementation on nutritional status, physical capacity and speed learning process in Indonesian underweight schoolchildren: randomized, placebo-controlled, Medical Journal Indonesia 2009; 18 (3): 191-200.
 27. Suntar IP, Ufuk K, Esra KA, Demet Y, and Murat A. Assessment of wound healing activity of the aqueous extracts of *colutea cilicica* boiss. & bal. fruits and leaves. Jurnal Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2011: 1-7.
 28. Michelle NYT, Ganabadi S, and Mohamad YL. Effect of orally administered *Channa striatus* extract against experimentally-induced osteoarthritis in rabbits. Intern J Appl Res Vet Med 2004; 2(3):171-175.
 29. Zakaria ZA, Mat JAM, Somchit MN, Sulaiman MR, and Fatimah CA. Report on some of the physical properties of bioactive compounds responsible for the *Channa striatus* fillet extract antinociceptive activity. Journal of Biological Sciences 2006; 6(4): 680-686.
 30. Ernawati TH, and Idris H. Jurnal terapi relaksasi terhadap nyeri dismenore pada mahasiswi. Jurnal Universitas Muhammadiyah Semarang 2010: 106-113.
 31. Setijanto E. Hubungan antara kadar kortisol serum, kuantitas neutrofil segmen dan infiltrasi anestetik lokal levobupivakain pada penyembuhan luka tikus wistar. Tesis. Program Paska Sarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi Universitas Diponegoro, 2005.
 32. Pedersen SH, Linda MD, and Timothy JE. Accelerated surgical stay programs: a mechanism to reduce health care costs. Journal Annals of Surgery 1994; 219 (4): 374-381.
 33. Bardram L, Funch JP, Jensen P, Kehlet H, and Crawford. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilization. The Lancet Journal 1995; 345 (8952): 763-764.
 34. Kumar V, Robbins, and Cotran: Pathologic basis of disease, 7th ed. Beijing: Elsevier Saunders, 2005. Hal 29-65, 112.
 35. Darma D, I Wayan S, dan Hapsari M. Efektivitas perasan akar kelor (*Moringa*

- oleifera) sebagai pengganti antibiotik pada ayam broiler yang terkena kolibasilosis. *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus* 2013; 2 (3): 331-346.
36. Jannata RH, Gunadi A, Ermawati E. Daya antibakteri ekstrak kulit apel manalagi (*malus sylvestris mill.*) terhadap pertumbuhan *streptococcus mutans*. *E-Jurnal Pustaka Kesehatan* 2014; 2(1), 26-27.
37. Mohajeri D, Mousavi SG, Khayat NMH, and Ashefi A. Histopathological study of the effects of Ibuprofen on gastric surgical trauma in rats. *Journal FEYZ WINTER* 2009; 12 (4): 13-21.
38. Sura GM. Efektivitas ekstrak Ikan Haruan (*Channa striata*) 100% pada proses penyembuhan luka kulit punggung mencit (*Mus musculus*) secara gambaran histopatologi. Skripsi. Banjarmasin: Program Studi Kedokteran Gigi FK UNLAM, 2014. Hal 21.
39. Sjamsuhidayat R. Buku ajar ilmu bedah. Jakarta: EGC, 2010. Hal 95-97.
40. Mobert, Jacqueline MD, Zahler, Stefan, Becker, Bernhard F, Conzen, and Peter F. Inhibition of neutrofil activation by volatile anaesthetics decreases adhesion to culture human endothelial cells. *Journal American Society of Anesthesiologists* 1999; 90 (5): 1372-1381.
41. Rasyid M, Usmar, dan Subehan. Uji toksisitas akut ekstrak etanol lempuyang wangi (*zingiber aromaticum val.*) pada mencit. *Majalah Farmasi dan Farmakologi* 2012; 16 (1): 13-20.
42. Saleem AM, Hidayat MT, Jais AMM, Fakurazi S, Moklas MAM, Sulaiman MR, and Amom Z. Antidepressant-like effect of aqueous extract of *channa striatus* fillet in imice models of depression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2011; 15: 795-802.
43. Sulistiawati, dan Nuraini IDA, Pemberian ekstrak daun lidah buaya (*Aleo vera*) konsentrasi 75% lebih menurunkan jumlah makrofag dari pada konsentrasi 50% dan 25% pada radang mukosa mulut tikus putih jantan. Tesis. Denpasar: Universitas Udayana, 2011.
44. Febriyenti, Noor AM, and Baie SBB. Physical evaluation of haruan spray for wound dressing and wound healing. 2011: 115-124.
45. Muhamad NA and Jamaludin M. Fatty acids composition of selected malaysian fishes. *Sains Malaysiana* 2012; 41(1): 81-94.
46. Nitipong, J, Nongnuch R, Kamonwan R, and Teeraporn K. Effects of combined antioxidants and packing on lipid oxidation of salted dried snakehead fish (*Channa striata*) during refrigerated storage. *International Food Research Journal* 2014; 21(1): 91-99.