

Potensi ekstrak ikan gabus terhadap kesembuhan luka diabetes

Bambang Prayugo, Muhammad Ikhwan, Zulham Yamamoto

Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
Email: Bamper1980@gmail.com

Abstrak. Luka diabetes merupakan luka kronis yang berdampak buruk bagi morbiditas, mortalitas, dan psiko-sosio-ekonomi penderita maupun keluarganya. Kondisi hiperglikemia mengakibatkan fase penyembuhan luka tidak berjalan normal. Ekstrak ikan gabus, yang dapat diberikan peroral maupun sebagai bahan kombinasi penutup luka berpotensi terhadap penyembuhan luka diabetes melalui peningkatan jumlah netrofil dan makrofag, neovaskularisasi. Selain itu, ekstrak ikan gabus meningkatkan jumlah fibroblas, deposisi kolagen, peningkatan re-epitelisasi, kekuatan regangan, dan kontraksi pada penyembuhan luka.

Kata kunci: Ekstrak ikan gabus, Luka diabetes, Penyembuhan luka.

Abstract. Diabetic wound is a chronic wound that has bad impact on morbidity, mortality, and psychosocio-economic of the sufferers and their families. The hyperglycemia condition results in the wound healing phases not run properly. Snakehead fish extract, which can be administered orally or as a wound cover combination material, has potential for diabetic wounds therapy. The extract increases neutrophils and macrophages amount and neovascularization. In addition, it also increase fibroblasts amount, collagen deposition, re-epithelialization, stretch strength, and wound healing contraction.

Keywords: diabetic wound, snakehead fish extract, wound healing.

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah salah satu masalah kesehatan di dunia yang dapat mengakibatkan gangguan penyembuhan luka terutama pada anggota gerak tubuh bawah (kaki diabetes)¹. Kondisi tersebut mengakibatkan waktu pengobatan yang lama, beban biaya, gangguan psikososial, gangguan stress dan kecemasan, dan penurunan kualitas hidup penderita yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas²⁻⁴

Keberhasilan pengobatan luka diabetes memerlukan keseimbangan antara pengobatan sistemik dan lokal pada luka. Pengobatan lokal terdiri dari *debridement* (kontrol infeksi dan jaringan mati) dan pemilihan penutup luka yang tepat. Penutup luka modern memiliki kemampuan menjaga kelembaban luka, dilewati oksigen, menyerap eksudat, dan mengandung antibiotik, *growth factor* atau obat yang menstimulasi proliferasi dan *remodeling*

jaringan. Penutup luka berbahan dasar polimer alami (*natural polymer*) yang dikombinasikan dengan obat/material lain dapat mempercepat pertumbuhan dasar luka (*ulcer bed*) dan pertumbuhan epitelisasi⁵.

Dalam satu dasawarsa terakhir, obat tradisional semakin populer. Bahan obat-obatan tradisional, biasanya bisa terbuat dari binatang atau tumbuhan, banyak digunakan sebagai obat alternatif untuk memenuhi kebutuhan masyarakat di bidang kesehatan. Keuntungan menggunakan obat tradisional dibandingkan obat kimia adalah murah, mudah didapat, dan efek sampingnya minimal. Salah satu bahan obat tradisional yang sering digunakan dan berpotensi digunakan adalah ikan gabus^{6,7}.

Fase penyembuhan luka

Penyembuhan luka adalah suatu proses fisiologis kompleks berupa proses perbaikan atau rekonstruksi tubuh manusia sebagai respon

umum terhadap defek akibat cedera di jaringan/organ, terutama pada kulit. Proses penyembuhan luka normal terdiri atas tiga fase yaitu inflamasi, proliferasi, dan remodeling.

Fase Inflamasi bertujuan membuang jaringan rusak dan mencegah infeksi. Saat terjadi luka, komponen jaringan yang cedera termasuk *fibrillar collagen* akan mengaktifkan kaskade pembekuan darah untuk menghentikan perdarahan. Cedera pembuluh darah pada saat luka mengakibatkan elemen yang beredar di darah bergerak ke lokasi luka disertai dengan penumpukan platelet. Selama proses ini, platelet akan mengalami degranulasi untuk menghasilkan berbagai faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor β* (TGF- β). Koagulasi mengubah fibrinogen menjadi fibrin, selanjutnya mengalami polimerisasi membentuk jaring yang menjadi tempat menempelnya sel sel dan molekul yang dibutuhkan untuk kelanjutan fase penyembuhan luka, seperti monosit/makrofag. Monosit/makrofag akan mengikuti netrofil menuju luka⁸. Pada kondisi luka, kulit telah kehilangan fungsinya sebagai *barrier* mekanik terhadap invasi mikroorganisme. Netrofil menjadi sel pertama yang bermigrasi ke area luka dalam beberapa jam setelah luka terjadi hingga 48 jam pasca terjadinya luka. Fase inflamasi akan memanjang selama dibutuhkan sehingga luka menjadi bebas bakteri dan debris. Fase inflamasi yang memanjang mengakibatkan kerusakan jaringan yang luas, penundaan fase proliferasi, dan luka kronik⁹.

Fase proliferasi dimulai hari ke-4 sampai hari ke-21. Setelah fase inflamasi selesai, fase proliferasi mulai memperbaiki defek luka melalui proses angiogenesis, pembentukan jaringan granulasi, deposisi kolagen, epitelisasi, dan retraksi pinggir luka¹⁰. Re-epitelisasi dan keratinosit menjadi hal yang penting pada fase ini. Pembentukan serabut aktin di dalam sitoplasma keratinosit menjadi penggerak keratinosit menuju luka. Keratinosit kemudian berpindah melalui interaksi dengan berbagai protein *extracellular matrix* (ECM) seperti fibronectin, vitronectin, dan kolagen tipe I melalui mediator spesifik integrin yang

membentuk matrik fibrin sementara. Matrik fibrin sementara, secara bertahap akan digantikan oleh jaringan granulasi. Jaringan granulasi tersebut mengandung tiga jenis sel yaitu fibroblas, makrofag, dan endotel⁸. Jaringan granulasi mulai muncul sekitar empat hari pasca cedera. Fibroblas menjadi sel yang sangat diperlukan pada fase ini melalui pembentukan serabut ECM dan memfasilitasi migrasi keratinosit. Makrofag akan memproduksi berbagai faktor pertumbuhan seperti PDGF dan TGF- β 1 yang akan menginduksi fibroblas melakukan proliferasi, migrasi, deposit ECM serta menstimulasi endotel untuk membentuk pembuluh darah baru. Berbagai faktor pertumbuhan dan aktivasi sel-sel dermis dan epidermis merangsang granulasi, angiogenesis, dan epitelisasi. Sel-sel progenitor endotel dimobilisasi oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *matrix metalloproteinase 9* (MMP9), dan *nitric oxide*. Pembentukan ECM juga terjadi sebagai respon jaringan luka terhadap *insulin growth factor* (IGF) dan *stromal-derived factor* (SDF)¹¹. Angiogenesis berawal sejak pembentukan bekuan darah akibat pelepasan TGF- β , PDGF, dan *fibroblast growth factor* (FGF). Kondisi hipoksia merangsang produksi VEGF yang kemudian bersama dengan beberapa sitokin, merangsang sel endotel membentuk neovaskularisasi dan memperbaiki pembuluh darah yang rusak. Pelepasan PDGF dan TGF- β merangsang proliferasi fibroblas untuk bergabung dengan ECM dan membentuk serabut kolagen tipe 3 serta *fibronectin*. Proses tersebut berlanjut dengan epitelisasi, melalui proses *epithelial mesenchymal transition* (EMT) dimana sel epitel tumbuh dari pinggir luka ke seluruh area luka. Selanjutnya, proses kontraksi luka berlangsung sejak hari ke-7 setelah cedera. Kontraksi luka terutama dimediasi oleh *myofibroblast* dan mengakibatkan interaksi aktin dan myosin di daerah luka⁹.

Fase remodeling menjadi fase terpanjang dibandingkan fase-fase penyembuhan luka lainnya dan dapat berlangsung sejak hari ke-21 hingga satu tahun. Fibroblas dan *myofibroblast* berperan besar dalam fase remodeling. Fibrosit berkontribusi langsung di dalam luka melalui sekresi beberapa sitokin inflamasi, kemokin, dan protein ECM. *Alpha smooth muscle actin*

(SMA), satu protein hasil ekspresi fibrosit, berperan dalam kontraksi penyembuhan luka¹⁰. Fase remodeling ditandai dengan proses kontraksi luka dan remodeling kolagen. Proses kontraksi luka dihasilkan oleh aktivitas *myofibroblast*. Remodeling kolagen juga menjadi ciri spesifik dari fase ini. Kolagen tipe 3 digantikan oleh kolagen tipe 1. Perubahan ini dimediasi oleh enzim MMP, yang banyak disekresi oleh makrofag, fibroblas, dan endotel⁸. Fase ini menghasilkan pembentukan epitel normal dan maturasi jaringan parut. Pada fase ini terjadi keseimbangan sintesis dan degradasi dari kolagen tipe 1⁹.

Kegagalan penyembuhan luka sebagai komplikasi diabetes

DM merupakan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang ditandai dengan naiknya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) akibat sekresi insulin yang kurang, aksi insulin menurun, atau keduanya. Salah satu keluhan yang terjadi pada pasien DM ialah timbulnya luka yang sulit disembuhkan (luka diabetes). Pada luka diabetes terjadi gangguan fungsi sitokin kekurangan produksi kolagen yang disertai proses glikasi non-enzimatik dari kolagen dan keratin sehingga mengakibatkan kekakuan kolagen yang justru merusak jaringan^{12,13}. Luka diabetes yang tidak diobati, mudah terinfeksi bakteri secara cepat, meluas, dan dalam keadaan lebih lanjut, menyebabkan gangren diabetik. Luka kronis pada diabetes bisa ditandai oleh pembentukan faktor pertumbuhan yang tidak adekuat, pembentukan biofilm oleh bakteri, dan faktor lain seperti penanganan yang kurang sesuai terkait vaskulopati, imunopati, dan neuropati^{14,2}. Ketidakadekuatan pembentukan faktor pertumbuhan mengakibatkan peningkatan enzim-enzim proteolitik yang berakibat pada terganggunya proses penyembuhan luka.

DM atau hiperglikemia yang tidak terkontrol bisa mengakibatkan morbiditas dan mortalitas berupa komplikasi mikrovaskular, makrovaskular, hingga tindakan amputasi tungkai bawah. Hiperglikemia mengakibatkan ROS di mitokondria diproduksi secara berlebih. Hal ini mengakibatkan kerusakan jaringan

melalui lima mekanisme utama: peningkatan glukosa dan jenis gula darah lain melalui jalur *polyol*, pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs) intraselular, peningkatan ekspresi reseptor dan ligan AGEs, aktivasi *protein kinase C* (PKC) *isoform*, dan aktivitas berlebihan *hexosamine pathway*.¹⁵

Faktor-faktor yang mempengaruhi luka diabetes

Selain faktor-faktor yang mempengaruhi luka secara umum (usia, iskemia, bakteri, nutrisi, dan imunitas), luka diabetes juga dipengaruhi secara khusus oleh:

- 1) Disfungsi Sirkulasi Makro dan Mikro. Penyakit arteri perifer mengganggu penyembuhan luka dengan mempengaruhi sirkulasi makro dan aliran darah ke tungkai bawah. Selain itu, neuropati diabetik berhubungan dengan perubahan mikrosirkulasi dan menyebabkan penurunan saturasi oksigen pada kaki¹⁶.
- 2) Gangguan Vaskularisasi. Vaskularisasi mengalami gangguan pada luka diabetes yang tidak dapat disembuhkan. Berkurangnya EPC pada pasien DM berisiko mengalami ulserasi kaki. Hiperglikemia dan peradangan kronis dianggap sebagai penyebab utama disfungsi EPC dan gangguan perekrutan EPC dari sumsum tulang pada DM. Juga telah disarankan bahwa glikasi non-enzimatik dari membran basal vaskuler mengakibatkan gangguan dari EPC dan karenanya mengganggu regenerasi pembuluh darah¹⁷.
- 3) Gangguan Transmisi Sinyal Neuropeptida. Serabut saraf tepi di kulit bereaksi segera setelah cedera dengan melepaskan beberapa neuropeptida ke dalam lingkungan mikro luka. Stimulasi serat *c-nosiseptif* menghasilkan stimulasi lanjutan kepada serat yang berdekatan untuk melepaskan vasodilator seperti substansi P, *neuropeptide Y* (NPY), *calcitonine-gene related peptide* (CGRP), katekolamin, dan histamin yang menyebabkan vasodilatasi dan hiperemia selama cedera luka. Berbagai neuropeptida tersebut didapati berkurang pada penderita DM sehingga berdampak buruk pada proses kesembuhan luka¹⁶.

Patomekanisme luka diabetes peran fibroblas pada luka diabetes

Fibroblas berperan penting selama penyembuhan luka melalui produksi, kontraksi, dan remodeling ECM. Ia juga menghasilkan beberapa faktor pertumbuhan yang penting yang bekerja sebagai *messenger* mesenkim-mesenkim maupun epitel dengan mesenkim, khususnya di membran basal epitel dan selama re-epitelisasi. Penelitian lain membuktikan dengan adanya penambahan media dengan dosis tertentu yang bersumber dari fibroblas penderita DM bisa menghambat proliferasi fibroblas normal yang terlihat disebabkan suatu kondisi peningkatan *L-lactate*¹⁵.

Peningkatan ROS diduga berperan terhadap kelainan fenotip fibroblas pada penderita DM, yang mengakibatkan gangguan penyembuhan luka. Kondisi ini mengganggu kemampuan migrasi fibroblas dengan cara hilangnya polarisasi sel, peningkatan aktivitas Rac1 dan proyeksi dari beberapa *lamellipodia* (proyeksi aktin protein sitoskeletal di tepi depan sel)¹⁵.

Produk AGEs yang meningkat pada penderita DM mengakibatkan usia biologis kolagen mengalami peningkatan. Fibroblas yang dibiakkan dan diekspos ke prekursor AGE mengurangi kemampuan untuk bermigrasi secara efisien. Pengamatan ini tampaknya terkait dengan masalah pada (*reticulo-endothelial*) ER bersama dengan *extracellular regulated kinase* 1/2 (ERK 1/2), dan jalur Akt. Prekursor AGEs juga menginduksi stres oksidatif dan apoptosis melalui kaskade protein apoptosis sebagai aktivasi FOXO1, BIM dan caspase-3 pada fibroblas kulit. Perhatian telah diberikan selama beberapa tahun terakhir untuk peran aktivasi FOXO1 dalam sel jaringan ikat DM sebagai efektor apoptosis utama AGEs dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). FOXO1 membatasi penyembuhan luka dengan menghambat proliferasi fibroblas dan mendorong kematian sel. Menariknya, insulin menonaktifkan FOXO1 melalui Akt. Dugaan tentang berbagai hormon yang bekerja pada penderita DM (peningkatan ekspresi *nitric oxide synthase*, faktor pertumbuhan endotel vaskular, dan *stromal-derived factor-1 α* (SDF-

1 α) diamati pada luka eksperimental dan klinis ketika insulin diberikan secara topikal mungkin disebabkan oleh penetralan kerja FOXO1¹⁵.

Fibroblas adalah sumber utama kolagen, dan jumlah fibroblas dapat diambil sebagai ukuran perbaikan oleh kemampuan sintesis kolagennya. Sangat mungkin bahwa faktor pertumbuhan seperti faktor pertumbuhan epidermal (EGF), faktor pertumbuhan transformasi beta (TGF- β 1), faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF-I), dan PDGF yang merangsang fibroblas proliferasi, transdiferensiasi dan sintesis komponen matriks, tampak defisit pada ulkus kaki diabetik yang mengakibatkan pembentukan ECM yang langka. Banyak faktor pertumbuhan (TGF- β 1, IGF-I, PDGF) mengatur ekspresi seimbang dari matriks metaloprotease dan penghambat jaringannya (MMPs/TIMPs), sementara kebanyakan dari mereka menunjukkan ekspresi yang berubah pada ulkus kaki diabetik. Selain itu, ketidakseimbangan dalam lingkungan ulkus kaki diabetik antara TGF- β 1 dan TGF- β 3, dapat menjelaskan proliferasi dan sekresi fibroblas. Fenomena ini mewakili defisit salah satu faktor pertumbuhan pro-fibrogenik dan fibroblas-mitogenik yang paling kuat, yang pada saat yang sama mengatur aktivasi makrofag¹⁵.

Sel Endotel pada Luka Diabetes

Angiogenesis adalah istilah komprehensif yang menunjukkan proses fisiologis yang melibatkan pertumbuhan pembuluh darah baru atau neovaskularisasi. Hal ini penting untuk pertumbuhan embriologis, perkembangan jaringan, dan penyembuhan luka. Berbagai faktor pertumbuhan seperti VEGF, FGF, angiopoietin, PDGF, TGF- β , bekerja sama dengan protein lain seperti *integrin*, *cadherin* dan *ephrens* mengatur angiogenesis dengan mempromosikan perekrutan, proliferasi, dan migrasi sel endotel¹⁵.

Terdapat bukti yang sangat besar dan terus berkembang yang menunjukkan korelasi erat antara hiperglikemia dan kelainan pada morfologi dan fungsi endotel [91]. Anomali angiogenesis adalah ciri khas dari kedua tipe DM yang secara jelas dapat diamati selama proses pertumbuhan jaringan granulasi. Insulin

memiliki dampak dramatis pada homeostasis endotel dengan kemampuannya untuk merangsang pelepasan NO melalui kaskade yang melibatkan aktivasi *fosforilasi fosfatidylinositol 3-kinase* (PI3K)-Akt dan *endotelial nitric oxide synthase* (e-NOS). Peranan fibroblas, glukosa tinggi dan produk sampingan terglukasi memberikan efek toksik pada sel endotel dan dinding pembuluh darah secara umum. Secara paralel, sel endotel tampaknya menjadi target yang sangat sensitif terhadap glukosa tinggi. Disfungsi endotel berhubungan erat dengan resistensi insulin melalui efek stimulasi insulin pada pembuangan glukosa dan produksi NO di endotel. Glukosa yang tinggi telah terbukti mengganggu siklus sel, meningkatkan kerusakan DNA, menunda replikasi, dan menginduksi apoptosis endotel¹⁵.

Hiperglikemia dan akumulasi AGEs mengganggu faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF, reseptornya, jalur pensinyalannya, sehingga mempengaruhi proliferasi endotel, migrasi, dan pelepasan dan perekrutan sel progenitor endotel (EPC). Resistensi insulin mengganggu regulasi positif angiogenik yang dimediasi NO atas faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF, FGF, dan TGF- β . Setidaknya sebagian dari hiperglikemia dan kerusakan endotel yang dimediasi oleh AGEs berhubungan dengan gangguan aktivitas mitokondria yang mengakibatkan mutasi DNA mitokondria oleh produksi radikal oksigen reaktif yang tidak proporsional yang menyebabkan reaksi inflamasi dan apoptosis. Dengan cara yang sama, kondisi metabolik yang terkait dengan DM terjadi akibat kegagalan sintesis NO atau degradasi sebelum waktunya. Dalam hal ini, integritas jalur kopling Akt/e-NOS untuk fungsi endotel normal tampaknya sangat dibutuhkan¹⁵.

EPC adalah pemain aktif untuk pemeliharaan dan perbaikan sel endotel. Mereka berpartisipasi dalam angiogenesis saat mereka berkembang biak, bermigrasi dan berdiferensiasi, dan merupakan sumber faktor pro-angiogenik dan sitokin. Jumlah EPC yang bersirkulasi menurun pada kedua bentuk klinis DM, yang kemungkinan terlibat dalam patogenesis komplikasi vaskular. Secara umum EPC yang

diturunkan dari sumsum tulang pada pasien DM dianggap disfungsional, menghasilkan lebih sedikit sel endotel dan dengan potensi replikatif dan migrasi yang berkurang. Untuk sepenuhnya mengalihkan peran fisiologis EPC dalam perbaikan jaringan dan angiogenesis, hiperglikemia-ROS merangsang EPC untuk memproduksi sitokin pro-inflamasi dan untuk menggeser produksi NO dengan meningkatkan i-NOS dan menurunkan e-NOS¹⁵.

Jaringan Granulasi pada Luka Diabetes

Proses pembentukan jaringan granulasi sangat penting karena merupakan semacam agregat sel dan protein yang hidup-sementara, bertindak sebagai bahan pengisi sementara sampai kontinuitas jaringan dipulihkan. Namun, ketidakmampuan mempertahankan pertumbuhan jaringan granulasi produktif dengan matriks ekstraseluler yang sesuai adalah tipikal pada pasien DM, terutama jika terjadi iskemia. Luka diabetes ditandai dengan terhentinya proliferasi, fenotipe pro-inflamasi, pro-oksidan dan pro-degradatif di mana tumpahan protease mendegradasi ECM, faktor pertumbuhan dan reseptornya. Proses granulasi DM umumnya tidak menunjukkan rangkaian kejadian yang teratur yang mencirikan penyembuhan luka normal. Infiltrasi sel polimorfonuklear (PMN) intens dan berkepanjangan terutama pada luka neuropatik, bersamaan dengan akumulasi matriks ekstraseluler yang langka di mana deposit kolagen berkurang. Dalam tahap yang lebih matang, lesi neuropatik juga dapat menunjukkan pertumbuhan abnormal pembuluh darah kecil dan kapiler baru yang mungkin berasal bukan dari respons angiogenik normal tetapi karena arteriovenosa. Pasien neuropatik menunjukkan penurunan proliferasi fibroblas dan akumulasi kolagen di dasar luka. Sebaliknya, infiltrasi sel bundar yang tersebar luas mendominasi pada pasien yang menderita iskemia dasar luka, terkait dengan matriks fibro-hialin dari aspek “mengeras” dan angiogenesis abnormal di mana mosaikisme seluler dinding pembuluh darah, penebalan media sebelum waktunya, hipertrofi nuklei endotel dan banyak kekurangan lain dapat diidentifikasi¹⁵.

Neovaskularisasi pada Luka Diabetes

Ada dua mekanisme terkait ekspansi pembuluh darah, yaitu vaskulogenesis dan angiogenesis. Vaskulogenesis merupakan bentuk *de novo* dari pembuluh darah baru oleh EPCs. Pada tahap awal, neovaskularisasi berasal dari angioblas yang berdiferensiasi menjadi endotel. Proses ini biasanya memicu pembentukan pembuluh darah yang dibutuhkan saat perkembangan janin. Walaupun demikian, Vaskulogenesis juga bisa berlangsung pada orang dewasa, terutama berhubungan dengan kondisi iskemia. Proses ini memunculkan pembuluh darah baru dari pembuluh darah matur, dan membutuhkan proliferasi, migrasi, dan diferensiasi endotel menjadi pembuluh darah baru¹⁸.

Proses angiogenesis dapat dibedakan dalam fase tenang, fase aktivasi dan resolusi. Pertumbuhan pembuluh darah baru diawali oleh sebuah endotel yang dikenal dengan *tip cell*. Pertumbuhan *tip cell* yang sejalan dengan pertumbuhan pembuluh darah dipengaruhi oleh perbedaan mediator *proangiogenic* seperti VEGF. Beberapa faktor pertumbuhan seperti *TGF-β*, dan *VEGF* merangsang angiogenesis, sedangkan angiotensin (fragmen dari plasminogen), endostatin (fragmen kolagen XVIII), dan trombospodin menjadi mediator yang menghambat angiogenesis¹⁸.

Kolagen pada Luka Diabetes

Kolagen merupakan molekul protein *triple helix* yang unik, yang membentuk sebagian besar ECM, bersama proteoglikan, laminin, fibronectin, elastin dan komponen seluler lainnya. Fibroblas memproduksi kolagen di kulit dengan 70% kolagen yang ada adalah tipe I dan 10 % tipe III. Kolagen berfungsi sebagai rangka pada jaringan ikat terutama tipe I, II, dan III. Deposisi dan remodeling kolagen berkontribusi dalam peningkatan kekuatan tegangan luka. Beberapa peranan kolagen dalam proses penyembuhan luka adalah (1) kontrol dari respon inflamasi yang terjadi pada luka dengan cara memengaruhi mitogenesis, diferensiasi dan migrasi seluler (keratinosit, epitelisasi, fibroblas, monosit/makrofag, dan netrofil), (2) sintesis protein di ECM, (3) sintesis dan pelepasan

sitokin inflamasi dan faktor pertumbuhan, (3) interaksi antara enzim yang bekerja pada ECM, termasuk MMPs dan inhibitornya (TIMPs)¹². Pada kondisi luka kronik, berbagai kondisi mengakibatkan ketidaksempurnaan pembentukan kolagen. Kolagen dapat terganggu pembentukannya dalam bentuk kolagen rigid, sintesis yang terganggu, dan produksi yang berlebihan¹².

Kontraksi Luka Diabetes

Kontraksi luka dimulai pada fase proliferasi penyembuhan luka, melalui kerja *myofibroblast*, yang kaya akan aktin otot polos alfa. *Myofibroblast* berkumpul di pinggir luka, melakukan aktivitas kontraksi dari pinggir dan bergerak ke arah tengah luka. Memasuki masa maturasi dan remodeling, pembuluh-pembuluh darah, fibroblas, dan sel-sel inflamasi mulai berkurang di area luka karena proses emigrasi, apoptosis, dan mekanisme kematian sel lainnya. Proses ini mengakibatkan pembentukan *scar*, yang diikuti oleh perubahan fenotip fibroblas menjadi *myofibroblast*, hingga berlanjut kepada proses epitelisasi¹⁵.

Myofibroblast, membutuhkan bantuan kontraksi otot polos, yang menggerakkan bagian tepi dari batas luka. Selama proses ini, sel-sel menghasilkan ikatan monofilamen yang membentuk aktin. Proses ini terbentuk dari komunikasi selular, dan filamen sitoplasmik aktin yang dihubungkan oleh reseptor integrin ke *fibril fibronectin* dan kolagen tipe I dan III dari matriks ekstraseluler. Inilah yang menyebabkan *myofibroblast* menjadi penghasil matriks ekstraseluler dalam pembentukan fibrosis¹⁹.

Epitelisasi Luka Diabetes

Epitelisasi merupakan tahapan perbaikan luka yang meliputi migrasi, mitosis dan diferensiasi sel epitel dengan mengubah keratinosit menjadi fenotip proliferasi, dimana proses ini mengalami gangguan pada penderita DM. Tahapan-tahapan ini akan mengembalikan integritas kulit yang hilang. Luka akan tertutup sepenuhnya apabila sel-sel epitel telah menyatu di bagian tengah luka. Epitelisasi ditandai

dengan migrasi sel-sel epitel yang ada di sekitar luka atau folikel rambut dan kelenjar keringat ke area luka. Proses ini dikenal dengan nama *epiboly*²⁰.

Kegagalan penyembuhan pada DM ini dikondisikan oleh faktor sistemik dan lokal yang dalam keterlibatannya melawan mekanisme reparatif intrinsik. Pasien DM dengan ulserasi kaki menghadapi perubahan status imun dengan peningkatan regulasi aktif dari level protein fase akut, sitokin, dan kemokin yang bersirkulasi yang memaksakan profil inflamasi sistemik kronis, dan memperkuat jaringan inflamasi luka lokal. Kadar penanda respon pro-inflamasi yang meningkat secara sistemik dan ekspresi luka dari sitokin dan kemokin adalah di antara penyebab dari mekanisme perbaikan abnormal. Faktor lain yang harus dipertimbangkan adalah bahwa DM itu sendiri adalah penyakit metabolik di mana metabolisme bahan bakar terganggu karena pecahnya salah satu sumbu anabolik terpenting dari organisme: insulin/faktor pertumbuhan mirip insulin tipe-I. Peran insulin dalam penyembuhan luka terkenal dengan efek anaboliknya pada keseimbangan protein luka yang mendukung sintesis dan mencegah degradasi. Baik insulin dan IGF-1 tampaknya bekerja sebagian oleh induksi ATF4 (CREB2), penting untuk aktivasi target mamalia dari kompleks rapamycin 1 (m-TORC1), yang pada gilirannya diperlukan untuk sintesis protein melalui bergantung pada FOXO gen represi. Tampaknya tingkat aktivitas diatur dengan baik untuk insulin dan reseptor tirosin-kinase faktor pertumbuhan lainnya sangat diperlukan untuk fisiologi sel termasuk peristiwa yang tercakup dalam proses penyembuhan¹⁵.

Salah satu tantangan utama dalam penyembuhan luka diabetik adalah penataan matriks normal secara kuantitas dan kualitas. Secara umum, pembentukan matriks ekstraseluler yang buruk membedakan ulkus kaki diabetikum, yang dapat diakibatkan oleh: (a) berkurangnya sintesis, (b) peningkatan degradasi oleh enzim proteolitik, (c) toksisitas akibat akumulasi produk sampingan terglifikasi, dan (d) toksisitas oleh difusi kontaminan bakteri biofilm¹⁵.

Kemungkinan kombinasi hipoperfusi arteri dan

turunan toksik glukosa menimbulkan pola kerusakan tertentu pada morfogenesis pembuluh darah di dalam luka. Pengamatan ini memicu spekulasi bahwa lingkungan mikro biokimia pada luka diabetes iskemik dan neuropatik berbeda dan bahwa inflamasi berhubungan dengan komponen patogen luka yang paling umum. Berbeda dengan luka akut pada subyek non-DM, reaksi inflamasi pada penderita DM tampak berkepanjangan, yang secara tajam menunda pembentukan dan pematangan jaringan granulasi. Data yang berasal dari model diabetes murine menunjukkan bahwa reaksi inflamasi yang berlebihan terkait dengan ekspresi berkepanjangan protein inflamasi makrofag-2 (MIP-2) dan protein kemotaktan makrofag-1 (MCP-1). Selain itu, penurunan regulasi dari anti-inflamasi sitokin IL-10 dalam lingkungan ulkus diabetes menunjukkan kegagalan penahanan inflamasi yang penting. Bukti lain menunjukkan bahwa PMN adalah sel kritis terhadap akuisisi dan pelestarian inflamasi dan fenotipe degradatif. Granulosit mengeluarkan TNF- α dan IL-1 β , yang bertindak sebagai sinyal pemicu untuk ekspresi MMP melalui jalur pensinyalan NF- κ B yang umum. Yang penting, PMN yang terus menerus di dalam dasar luka dikaitkan dengan tingkat sekresi elastase, ROS, dan spesies nitrogen reaktif lokal yang tinggi. Kadar elastase yang bersirkulasi tinggi dan terkait PMN disebabkan oleh kontrol glikemia yang buruk dan saat ini dianggap sebagai penanda risiko untuk pengembangan angiopati diabetik¹⁵.

PERAN PENUTUP LUKA PADA LUKA DIABETES

Pengetahuan mengenai peran biomolekuler pada penyembuhan luka diabetes semakin berkembang dalam dua dekade terakhir. meski belum dikenahui secara jelas *pathway* yang menjadi penyebab proses kronis pada luka DM, namun peran berbagai molekul yang memengaruhi kerja sel fibroblas, *pericytes*, keratinosit, dan sel endotel sudah banyak diketahui¹⁵.

Prinsip utama pengobatan luka diabetes adalah debridemen luka, menghindari tekanan, revaskularisasi, dan manajemen infeksi. Pilihan

pengobatan baru seperti pengganti kulit yang direkayasa secara biologis, protein matriks ekstraseluler, faktor pertumbuhan, dan terapi luka tekanan negatif, telah muncul sebagai terapi tambahan. Strategi pengobatan masa depan termasuk terapi berbasis sel punca (*stem cell*), terapi gen, penerapan analog reseptor angiotensin, dan neuropeptida seperti zat P, serta penghambatan sitokin inflamasi^{16,21}.

Setelah pengobatan dilakukan, luka memerlukan penutup atau balutan yang menjadi satu kesatuan dengan modalitas lain dalam penanganan luka. Beberapa hal yang menjadi peran balutan luka terhadap proses pengobatan adalah mencegah kontaminasi (re-infeksi), membuat suasana lembab pada area luka, penyerapan eksudat, dan membantu proses hemostasis secara mekanik. Kemajuan zaman telah menjadikan teknologi sedemikian pesatnya, menjadikan balutan juga telah diperkaya dengan bahan, zat aktif, dan komponen lain yang telah diteliti dapat mempengaruhi proses penyembuhan luka menjadi lebih baik. Hal ini menjadikan pemilihan balutan luka menjadi salah satu kunci penting dalam penyembuhan luka¹⁶.

Balutan luka banyak digunakan pada perawatan luka, dengan tujuan melindungi dan merawat luka untuk mencapai kesembuhan. Berbagai jenis penutup luka telah tersedia untuk menangani jenis luka yang kompleks seperti luka diabetes²². Pengembangan penutup luka yang efisien untuk luka diabetes merupakan tantangan besar. Penutup luka yang ideal harus menawarkan perlindungan dari infeksi sekunder, memberikan lingkungan luka yang lembab, menghilangkan eksudat luka, dan meningkatkan regenerasi jaringan. Penutup luka dapat terdiri dari polimer alami, dimodifikasi, atau sintetis, serta campuran atau kombinasinya, dan dapat diproses dalam bentuk film, busa, hidrokoloid, dan hidrogel. Selain itu, dapat memberikan peningkatan penyembuhan dan zat terapeutik (obat-obatan, faktor pertumbuhan, peptida, sel punca, dan/atau zat bioaktif lainnya). Saat ini, tidak ada bukti penelitian yang menunjukkan bahwa satu jenis penutup luka lebih efektif dalam menyembuhkan luka diabetes dibandingkan jenis pembalut lainnya. Dokter

harus mempertimbangkan aspek-aspek seperti biaya balutan dan sifat manajemen luka yang ditawarkan oleh setiap jenis penutup luka¹⁶.

POTENSI EKSTRAK IKAN GABUS PADA LUKA DIABETES

Kandungan Kimia

Kandungan nutrisi ikan gabus terutama terdiri dari protein (78%) dan lemak (2%). Kandungan lemaknya terdiri dari fosfolipid, gliserida, kolesterol, alkohol, trigliserida, ester kolesterol, dan asam lemak *polyunsaturated*. *Arachidonic acid* dan *docosahexaenoic acid* merupakan kandungan asam lemak dominan dari komponen lemak²³.

Kandungan protein albumin dan beberapa mineral seperti Zn, Cu, dan Fe mengandung senyawa penting bagi proses sintesis jaringan dan proses penyembuhan luka²⁴⁻²⁶. Asam amino utama pada ikan gabus yaitu glisin, alanin, prolin, arginin, leusin, isoleusin, serin, fenilalanin dan asam arakhidonat, berperan penting dalam sintesis kolagen dan reepitelisasi jaringan luka²⁶. Kandungan asam lemak ω 3-*polyunsaturated* berperan dalam regulasi sintesis prostaglandin sebagai bagian dari komponen penting dalam proses penyembuhan luka²⁷. Asam lemak omega-3 khususnya *eicopentaenoic acid* (EPA) membantu fibroblas dalam mensintesis kolagen dan meningkatkan kadar *interleukin 6* (IL-6) yang dapat meningkatkan produksi kolagen oleh fibroblas²⁴.

Ekstrak ikan gabus juga memiliki kemampuan untuk merangsang proliferasi sel mesenkim dan sel fibroblas selama proses penyembuhan luka²⁸. Potensi penggunaannya untuk membantu mempercepat penyembuhan luka melalui peningkatan jumlah neokapiler/neovaskular⁷, meningkatkan kekuatan regangan, sel epitel dan sel fibroblas pada luka laparotomi yang dilakukan pada hewan coba²⁹. Penelitian sebelumnya memperlihatkan pemberian ekstrak ikan gabus berpengaruh positif terhadap kondisi DM atau hiperglikemia^{6,30}

Mineral seng yang terkandung dalam ekstrak ikan gabus selain berperan dalam proses penyembuhan, berperan juga dalam proses

sintesis DNA dan sintesis protein. Pemberian mineral seng dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan menstimulasi re-epitelisasi. Defisiensi seng mengakibatkan kemampuan fagositosis pada sistem imun menurun, serta gangguan penghancuran mikroba, dan proses penyembuhan luka ²³.

Keberhasilan penatalaksanaan luka juga bergantung pada pemahaman proses penyembuhan yang dikombinasi dengan pengetahuan tentang sifat berbagai bahan penutup luka yang tersedia. Peningkatan keberhasilan penanganan luka oleh berbagai bahan alami didukung oleh bahan-bahan pendukung yang menyertai bahan utama seperti alginate ³¹ atau rumput laut (*Eucheuma cottonii*)³².

Komposisi asam amino (% dari total protein) menunjukkan keberadaan utama asam glutamat (21,7%), asam aspartat (11,4%), dan lisin (9,7%). Ikan gabus mengandung asam arakidonat (C20:4) sebanyak 19,0%, prekursor untuk prostaglandin dan biosintesis tromboksan yang mengganggu proses pembekuan darah dan keterikatannya pada sel endotel yang mendorong penyembuhan luka. Baik asam lemak dan amino merupakan komponen penting untuk proses penyembuhan luka. Oleh karena itu, kekurangan komponen esensial ini akan menghambat proses pemulihan. Glisin (4,3%), komponen utama kolagen kulit manusia, bersama dengan asam amino esensial lainnya seperti alanin, prolin, arginin, serin, isoleusin, dan fenilalanin membentuk polipeptida yang mendorong pertumbuhan kembali dan penyembuhan jaringan ³³.

Antimikroba dan Antijamur

Bakteri merupakan salah satu penyebab masalah besar di dunia kesehatan di negara-negara berkembang. Studi terhadap ikan gabus memperlihatkan hasil positif sebagai antibakteri dan antijamur. Kulit dan cairan usus ikan gabus memiliki efek antimikroba berspektrum luas terhadap *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio anguillarum*, *P. Aeruginosa* dan *V. fischeri*. Ekstrak etanol pada gabus memperlihatkan hasil positif sebagai antijamur

pada *Neurospora crassa*, *Aleurisma keratinophilum*, *Cordyceps militaris*, *Botrytis pyramidal* dan *Paecilomyces fumosoroseus* ²³.

Antiinflamasi

Efek anti-inflamasi ikan gabus terhadap luka akut dan kronik memiliki keunggulan dibandingkan spesies *channa* lainnya²³. Potensi antiinflamasinya telah diteliti pada osteoarthritis. Aktivitas penyembuhan disebabkan aktivasi sel Treg yang menimbulkan penurunan jumlah sel makrofag dan beberapa sitokin proinflamasi TNF- α , IFN- γ dan IL-6 dan menghambat NF- κ B pada CD4, CD8 limfosit T dan sel makrofag. Penelitian uji klinis fase I ekstrak ikan gabus topikal memiliki profil keamanan yang baik ³⁴.

Antioksidan

Antioksidan adalah esensi yang diperlukan oleh tubuh untuk menetralkan dari serangan radikal bebas dan menahan kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terhadap sel normal, protein, dan lemak. Penyebab timbulnya stres oksidatif kerusakan jaringan ditandai oleh dengan tingginya kadar MDA (*malondialdehyde*)²³. Ekstrak ikan gabus mengandung albumin yang berperan sebagai antioksidan melalui mekanisme sebagai pengikat radikal dan penangkapan ROS, sehingga tubuh akan membutuhkan antioksidan yang akan menjaga dari serangan radikal bebas dengan menghilangkan dampak negatif dari senyawa tersebut ²³. Selain berfungsi sebagai antioksidan, albumin memiliki sejumlah fungsi pada tahap penyembuhan luka. Fungsi pertama adalah albumin akan menjaga tekanan osmotik antara cairan di dalam sel dengan cairan di luar sel pada fase inflamasi. Albumin menjaga keberadaan air dalam plasma darah sehingga dapat mempertahankan volume darah dan menjaga agar cairan dari luar sel tidak masuk ke dalam sel dan menyebabkan sel mengalami pembengkakan. Fungsi kedua adalah albumin bermanfaat sebagai bahan dasar dalam pembentukan jaringan tubuh yang baru melalui proses katabolik tubuh yang memecah albumin menjadi asam amino untuk kemudian digunakan dalam pembentukan jaringan baru. Albumin pada fase air ekstrak ikan gabus mengandung

asam-asam amino penyusun serat kolagen dalam jumlah yang banyak yaitu glisin dan prolin. Hal ini sangat mempengaruhi fibroblas untuk mensintesis kolagen sehingga mempercepat proses pembentukan jaringan baru pada proliferasi dan maturasi. Fungsi ketiga dari albumin adalah sebagai sarana pengangkut atau transportasi nutrisi serta oksigen yang dibutuhkan tubuh untuk pembentukan jaringan baru pada tahap proliferasi²³.

Efek Lainnya pada Luka

Minyak yang terkandung dalam ikan gabus adalah asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6. Asam arakidonat (AA) merupakan turunan dari Omega-6. Asam arakidonat merupakan substrat utama pembentuk eukosanoid jenis tromboksan, prostasiklin, dan leukotrien. AA berperan sebagai proinflamasi dan antiinflamasi. Dengan bantuan enzim siklooksigenase, asam arakidonat dikonversi menjadi *eucosanoids* jenis prostaglandin dan turunannya (prostasiklin dan tromboksan). Prostaglandin (PGI₂) berfungsi menghambat pembekuan darah dan memperlancar aliran darah, sedangkan tromboksan (TXA₂) yang terbentuk di platelet menyebabkan keping darah menyatu dan membeku. 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, neutrofil mengeluarkan mediator kimiawi sebagai sinyal untuk merekrut lebih banyak lagi sel neutrofil dan leukosit untuk memusnahkan senyawa asing. Aksi dari neutrofil harus dicegah pada tahap tertentu karena agen dan enzim yang dikeluarkan oleh neutrofil dapat merusak sel dan jaringan. Pencegahan terjadi dengan bantuan enzim 15-lipooksigenase (15-LO). Enzim 15-LO dapat mengkonversi asam arakidonat menjadi lipoksin, bersamaan dengan konversi ini pembentukan leukotrien dihentikan. Lipoksin merupakan mediator anti-inflamasi yang dapat menghalangi infiltrasi sel neutrofil yang menuju ke arah terjadinya inflamasi sehingga inflamasi dapat dicegah dengan tepat waktu dan tidak berkelanjutan. Mekanisme penyembuhan luka yang terjadi pada omega-3 melibatkan 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 (lipoksin, resolin, 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*. Asam lemak omega-3 khususnya EPA telah terbukti dapat membantu fibroblas dalam mensintesis kolagen. EPA berperan meningkatkan jumlah sitokin jenis IL-6 yang mana dengan meningkatnya IL-6 terjadi peningkatan produksi kolagen oleh fibroblas. Dengan meningkatnya jumlah kolagen maka proses penyembuhan luka juga akan berlangsung dengan cepat³⁵.

Kekuatan tarikan (*tensile strength*) pada luka akan meningkat walaupun luka dibiarkan tanpa penanganan. Kolagen berperan utama pada proses tersebut. Produksi kolagen akan mencapai puncaknya pada minggu ke-2-3 setelah luka terjadi. Nutrisi yang cukup sangat dibutuhkan selama pembentukan kolagen melalui proses proliferasi fibroblas. Penutupan luka dibuktikan lebih cepat bisa mengurangi risiko infeksi pada percobaan penutup luka yang mengandung ekstrak ikan gabus³⁶. Hal ini tidak terlepas dari efek ekstrak ikan gabus meningkatkan jumlah sel fibroblas dan jumlah neokapiler secara signifikan dalam proses penyembuhan luka^{28,37}.

kesimpulan

Penyembuhan luka diabetes masih menjadi tantangan bagi dunia medis sampai saat ini. Peran berbagai sel (fibroblas, keratinosit, endotel) dan biomolekul yang berada di area luka menentukan berjalannya fase penyembuhan luka berjalan sebagaimana mestinya. Berbagai obat maupun bahan aktif yang disertakan pada penutup luka sebagai bahan penunjang terapi pembedahan dan stabilisasi kadar gula darah, terus digali potensinya untuk kesembuhan luka diabetes. Ekstrak ikan gabus sebagai bahan alami berbiaya murah, memiliki potensi terhadap peningkatan proses penyembuhan luka (kontraksi luka, granulasi, neovaskularisasi,

kolagen dan pertumbuhan epitel).

Daftar pustaka

- Okonkwo, U. & DiPietro, L. Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1419 (2017).
- Hariono, M., Yuliani, S. H., Istyastono, E. P., Riswanto, F. D. O. & Adhipandito, C. F. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in wound healing of diabetic foot ulcer: Molecular target and structure-based drug design. *Wound Med.* **22**, 1–13 (2018).
- Upton, D., Hender, C. & Solowiej, K. Mood disorders in patients with acute and chronic wounds: a health professional perspective. *J. Wound Care* **21**, 42–48 (2012).
- Phillips, C. J. *et al.* Estimating the costs associated with the management of patients with chronic wounds using linked routine data: Costs of wounds using routine data. *Int. Wound J.* **13**, 1193–1197 (2016).
- Gianino, E., Miller, C. & Gilmore, J. Smart Wound Dressings for Diabetic Chronic Wounds. *Bioengineering* **5**, 51 (2018).
- Mustafa, A., Riyadi, B. D., Kristianto, Y. & Pudjirahaju, A. Pengaruh pemberian sari ikan gabus (*channa ntriata*) terhadap perbaikan kondisi diabetes pada tikus wistar (*rattus norvegicus*). *Indones. J. Public Health* **56**–69 (2014).
- Setiawan, M. R., Dewi, N. & Oktaviyanti, I. K. Ekstrak ikan haruan (*Channa striata*) meningkatkan jumlah neokapiler pada penyembuhan luka. *Dentofasial* **14**, 1–5 (2015).
- Gurtner, G. C. & wong, victor W. Wound Healing: Normal and Abnormal. in *Grabb and Smith's plastic surgery* 13–19 (Lippincott Williams & Wilkins, 2014).
- Young, A. & McNaught, C.-E. The physiology of wound healing. *Surg. Oxf.* **29**, 475–479 (2011).
- Kao, H.-K. *et al.* Peripheral Blood Fibrocytes: Enhancement of Wound Healing by Cell Proliferation, Re-Epithelialization, Contraction, and Angiogenesis. *Ann. Surg.* **254**, 1066–1074 (2011).
- Zollino, I. & Zamboni, P. Adipose-Derived Stem Cells for Wound Healing: An Update. in *Pancreas, Kidney and Skin Regeneration* (ed. Pham, P. V.) 249–271 (Springer International Publishing, 2017). doi:10.1007/978-3-319-55687-1_11.
- Rangaraj, A., Harding, K. & Leaper, D. Role of collagen in wound management. *Wound* **7**, 54–63 (2011).
- Snyder, R. J. *et al.* Macrophages: A review of their role in wound healing and their therapeutic use: Review of macrophages in wound healing. *Wound Repair Regen.* **24**, 613–629 (2016).
- Zhao, G. *et al.* Time course study of delayed wound healing in a biofilm-challenged diabetic mouse model: Delayed healing in biofilm-colonized db/db mouse wounds. *Wound Repair Regen.* **20**, 342–352 (2012).
- Gerardo Guillen-Nieto, P. L.-S. & Luis Herrera-Martínez, B. A.-C. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): Biological Overview from Pathways to Organelles and its Translation toward a Torpid Wound Healing Process. *J Diabetes Metab* **04**, (2013).
- Baltzis, D., Eleftheriadou, I. & Veves, A. Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Adv. Ther.* **31**, 817–836 (2014).
- Kim, K.-A. *et al.* Dysfunction of endothelial progenitor cells under diabetic conditions and its underlying mechanisms. *Arch. Pharm. Res.* **35**, 223–234 (2012).
- Johnson, K. E. & Wilgus, T. A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *Adv. Wound Care* **3**, 647–661 (2014).
- Gonzalez, A. C. de O., Costa, T. F., Andrade, Z. de A. & Medrado, A. R. A. P. Wound healing - A literature review. *An. Bras. Dermatol.* **91**, 614–620 (2016).
- Kant, V. *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. Immunopharmacol.* **20**, 322–330 (2014).
- Cambrala Garms, B. *et al.* Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. *Brain Imaging Behav.* **12**, 1669–1677 (2019).
- Dumville, J. C., Soares, M. O., O'Meara, S. & Cullum, N. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers. *Diabetologia* **55**, 1902–

- 1910 (2012).
23. Rahman, R., Molla, M., SH, C. & MM, S. Snakehead Fish (*Channa striata*) and Its Biochemical Properties for Therapeutics and Health Benefits. **1**, 5 (2018).
 24. Daisa, F., Andrie, M. & Taurina, W. The Effectiveness Test of Oil Phase Ointment Containing Snakehead Fish (*Channa striata*) Extract on Open Stage II Acute Wounded Wistar Strain Male Rats. *Maj. Obat Tradis.* **22**, 97 (2017).
 25. Sura, G. M. & Carabelly, A. N. (Haruan extract (*Channa striata*) 100% application on wound of mice (*Mus musculus*) back on the number of neutrophils and macrophages). *J. PDGI* **62**, 41–44 (2013).
 26. Tamales, D. AM., Dewi, N. & Rosida, L. Extract of haruan (*channa striata*) extract increasing reepithelialisation count in wound healing process on wistar rat's buccal mucosa. *J. Dentomaxillofacial Sci.* **1**, 12 (2016).
 27. Farouk Musa, A. *et al.* A study on the effect of Haruan fish extract (*Channa striatus*) on wound healing and quality of life of coronary artery bypass grafting (CABG) patients: A prospective, double-blind, randomized, controlled trial. *F1000Research* **7**, 469 (2018).
 28. Siswanto, A., Dewi, N. & Hayatie, L. Effect of haruan (*channa striata*) extract on fibroblast cells count in wound healing. *J. Dentomaxillofacial Sci.* **1**, 89 (2016).
 29. Pasha, M., Husin, R. A. & Hassan, S. The Influence of Oral and Topical *Channa striatus* on Laparotomy Wound Healing in Malnourished Wistar Rats. *Int. J. Pharm. Sci. Invent.* **4**, 37–41 (2015).
 30. Suhendi, A., Muhtadi, M. & Sutrisna, E. Anti-inflammatory and antidiabetic of *Channa striata* powder and *Nephelium lappaceum* fruit peel ethanolic extracts on albino Wistar mice. *Drug Invent. Today* **12**, 6 (2019).
 31. Blessing Aderibigbe & Buhle Buyana. Alginate in Wound Dressings. *Pharmaceutics* **10**, 42 (2018).
 32. Awadhiya, A., Tyeb, S., Rathore, K. & Verma, V. Agarose bioplastic-based drug delivery system for surgical and wound dressings. *Eng. Life Sci.* **17**, 204–214 (2017).
 33. Haniffa, M. A. K., Sheela, P. A. J., Kavitha, K. & Jais, A. M. M. Salutory value of haruan, the striped snakehead *Channa striatus* – a review. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **4**, S8–S15 (2014).
 34. Kuppusamy, M. Topical *Channa striatus* 5% cream for inflammatory skin conditions: A phase I randomized double-blind, controlled trial. *Iran J Dermatol* **19**, 6 (2016).
 35. Andrie, M. & Sihombing, D. 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* **4**, 88–101 (2017).
 36. Laila, L., Febriyenti, F., Salhimi, S. M. & Baie, S. Wound healing effect of Haruan (*Channa striatus*) spray. *Int. Wound J.* **8**, 484–491 (2011).
 37. Royyana, A., Carabelly, A. N. & Aspriyanto, D. Number of Neovascular in Diabetes Mellitus Wound Healing. *Dentino* **3**, 101–107 (2018).