

SKRIPSI
AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA METABOLIT
SEKUNDER FUNGI SIMBION SPONS DENGAN
MENGGUNAKAN HEWAN MODEL IKAN MEDAKA
(*Oryzias javanicus*)

WOUND HEALING ACTIVITY OF SECONDARY
METABOLITE FUNGI SYMBIONT SPONS WITH
MODEL ANIMAL MEDAKA FISH
(*Oryzias javanicus*)

Disusun dan diajukan oleh

FAHMI ERYANTI

N011 17 1020



PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

**AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA METABOLIT SEKUNDER FUNGI
SIMBION SPONS DENGAN MENGGUNAKAN HEWAN MODEL IKAN
MEDAKA (*Oryzias javanicus*)**

**WOUND HEALING ACTIVITY OF SECONDARY METABOLITE FUNGI
SYMBIONT SPONS WITH MODEL ANIMAL MEDAKA FISH
(*Oryzias javanicus*)**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**FAHMI ERYANTI
N011 17 1020**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA METABOLIT SEKUNDER FUNGI
SIMBION SPONS DENGAN MENGGUNAKAN HEWAN MODEL IKAN
MEDAKA (*Oryzias javanicus*)**

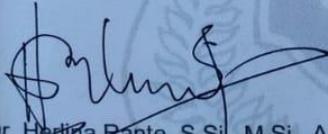
FAHMI ERYANTI

N011 17 1020

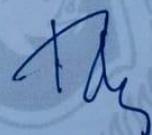
Disetujui Oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 19771125 200212 2 003


Dr. Ir. Irma Andriani, S.Pi., M.Si.

NIP. 1971108090 199903 2 002

Pada tanggal, 20 Agustus 2021

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**AKTIVITAS PENYEMBUHAN LUKA METABOLIT SEKUNDER FUNGI
SIMBION SPONS DENGAN MENGGUNAKAN HEWAN MODEL IKAN
MEDAKA (*Oryzias javanicus*)**

**WOUND HEALING ACTIVITY OF SECONDARY METABOLITE FUNGI
SYMBIONT SPONS WITH MODEL ANIMAL MEDAKA FISH
(*Oryzias javanicus*)**

Disusun dan diajukan oleh

**FAHMI ERYANTI
N011 17 1020**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 16 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. Herlina Rante, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 19771125 200212 2 003


Dr. Ir. Irma Andriani, S.Pi., M.Si
NIP. 1971108090 199903 2 002


Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19820610 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fahmi Eryanti
NIM : N011 17 1020
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul

Aktivitas Penyembuhan Luka Metabolit Sekunder Fungi Simbion Spons
Dengan Menggunakan Hewan Model Ikan Medaka
(*Oryzias javanicus*)

adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 20 Agustus 2021

Yang Menyatakan



Fahmi Eryanti

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah *rabbi'l'alam*. Puji dan syukur kepada Allah SWT, karena atas berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Tersusunnya skripsi ini tentunya tidak lepas dari banyaknya rintangan dan tantangan yang penulis hadapi, namun, berkat bantuan dari berbagai pihak yang telah memberikan bantuan dan doa kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penyusunan skripsi. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu Dr. Herlina Rante., S.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Dr. Ir. Irma Andriani., S.Pi., M.Si. selaku pembimbing pendamping yang senantiasanya sabar dalam membimbing, mengarahkan dan telah meluangkan waktunya kepada penulis selama penulis melakukan penelitian hingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini.
2. Tim penguji Bapak Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed., Ph.D., Apt. dan Bapak Anshar Saud, S.Si., M.Farm., Apt. yang telah memberikan arahan, saran serta meluangkan waktunya dalam proses penyusunan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt. selaku prnasehat akademik yang telah memberikan banyak nasehat dan arahan selama penulis menempuh studi di Fakultas Farmasi.

4. Dekan dan seluruh Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang dengan tulus telah memberikan ilmu dan pengajaran kepada penulis selama ini.
5. Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas ilmu, waktu, tenaga, nasehat dan motivasi kepada penulis selama ini, serta seluruh staf Akademik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam kelengkapan berkas administrasi selama perkuliahan hingga penulis meraih gelar sarjana.
6. Sahabat-sahabat dekat penulis selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, khususnya Rani Lestari, Nurasiyah, Munawara, Nursyahputri Nasution, Nur Amalia Ramadani, Hasriani, Olivia Prianto, Desia Andriani Faiz, Nur Insani Asdar, Syafira Nurul Salsabil dan Halisa yang tidak hentinya menghibur dan memberikan penulis semangat serta menjadi tempat berbagi kesedihan serta canda dan tawa.
7. Sahabat seperjuangan dalam penelitian skripsi ini, A.Nailil Aulia yang telah bersama-sama dengan penulis berjuang dengan penuh semangat menyelesaikan penelitian.
8. Kepada teman-teman CLOSTR17IUM (angkatan 2017) Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah menjadi sahabat sekaligus keluarga penulis selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

9. Kepada teman-teman KKN Soppeng 4 yang senantiasa memberikan dukungan kepada penulis.
10. Seluruh pihak yang telah membantu penulis selama penelitian dan penyusunan skripsi ini yang namanya tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Ucapan terima kasih kepada orang tua tercinta, Ibunda Hj.Nuraini dan Ayahanda Muh.Sade, serta saudara penulis Dwia Nur Islamia, berkat doa, kasih dan sayang, dukungan baik secara moral maupun materil serta semangat yang selalu diberikan kepada saya selama proses penyusunan skripsi ini. Semoga Allah SWT membalas budi baik yang tulus dan ikhlas kepada semua pihak yang telah penulis sebutkan di atas. Penulis menyadari skripsi yang telah penulis susun dan kemas tidak luput dari kelemahan dan kekurangan baik dari segi teknis maupun non-teknis. Untuk itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang dapat penulis gunakan dalam karya selanjutnya. Terakhir penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 20 Agustus 2021

Fahmi Eryanti

ABSTRAK

FAHMI ERYANTI. Aktivitas Penyembuhan Luka Metabolit Sekunder Fungi Simbion Spons Dengan Menggunakan Hewan Model Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*) (Herlina Rante dan Irma Andriani).

Luka merupakan gangguan integritas jaringan yang berakibat kerusakan. Luka dapat mengalami kegagalan dalam penyembuhan jika ada faktor yang menghambat sehingga diperlukana adanya perawatan terhadap luka. Fungi simbion spons menghasilkan senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tannin, makroloid, terpenoid, derivat peptida dan struktur lainnya yang berpotensi dalam bidang farmakologi. Salah satunya sebagai penyembuh luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas penyembuhan luka metabolit sekunder fungi simbion spons terhadap hewan model ikan medaka (*Oryzias javanicus*). Penelitian ini menggunakan 18 ekor ikan medaka (*Oryzias javanicus*) yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, tiap kelompok perlakuan terdiri dari 3 ekor ikan. Kelompok 1 (tidak diberikan perlakuan), kelompok 2 (luka bakar), kelompok 3 (konsentrasi 5%), kelompok 4 (konsentrasi 10%), kelompok 5 (konsentrasi 20%), dan Kelompok 6 (basis salep). Pengamatan dilakukan secara makroskopik dengan mengamati perubahan ukuran luka bakar selama 7 hari. Analisis data menggunakan *One Way Anova* dan *Post Hoc Test*. Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol negati dengan kelompok perlakuan konsentrasi 20%.

Kata Kunci : Luka, Fungi Simbion Spons, Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*), Salep.

ABSTRACT

FAHMI ERYANTI. Wound Healing Activity Of Secondary Metabolite Fungi Symbiont Spons With Model Animal Medaka Fish (*Oryzias javanicus*) (Herlina Rante and Irma Andriani).

Wounds are disorders of tissue integrity that result in damage. Wounds can fail to heal if there are inhibiting factors so that wound care is needed. Fungi symbiont Spons produce secondary metabolites such as alkaloids, flavonoids, tannins, macroloids, terpenoids, peptide derivatives and other structures that have potential in the field of pharmacology. One of them as a wound healer. This study aims to determine the wound healing activity of secondary metabolites of fungi symbiont spongs with model animal medaka fish (*Oryzias javanicus*). This study used 18 medaka fish (*Oryzias javanicus*), divided into 6 treatment groups, each treatment group consisted of 3 fish. Group 1 (not given treatment), group 2 (burn treatment), group 3 (concentration 5%), group 4 (concentration 10%), group 5 (concentration 20%), and Group 6 (ointment base). Observations were made macroscopically by observing changes in burn size for 7 days. Data were analyzed using One Way Anova and Post Hoc Test. The results showed that a significant difference ($p < 0.05$) between the negative control group and the concentration 20% group.

Keywords : Wound, Fungi Symbiont Spongs, Medaka Fish (*Oryzias javanicus*), Ointment

DAFTAR ISI

	Halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
II.1 Spons Laut	5
II.2 Fungi	6
II.3 Aktivitas Senyawa bioaktif yang bersimbiosis dengan Spons	8
II.4 Ikan medaka (<i>Oryzias sp.</i>)	9
II.4.1 Klasifikasi	9
II.4.2 Ciri-ciri ikan Medaka (<i>Oryzias javanicus</i>)	10
II.4.3 Pemanfaatan Ikan Medaka (<i>Oryzias javanicus</i>)	11
II.4.4 Kulit ikan	12
II.5 Luka	14
II.5.1 Pengertian luka	14

II.5.2 Penyembuhan luka	15
II.5.3 Luka pada tubuh ikan	17
II.5.4 Penyembuhan luka pada kulit ikan	18
BAB III METODE PENELITIAN	22
III.1 Alat dan Bahan	22
III.2 Metode Kerja	22
III.2.1 Sampel	22
III.2.2 Inokulasi	22
III.2.3 Fermentasi isolat fungi simbion	23
III.2.4 Pengeringan hasil fermentasi	23
III.2.5 Uji Penyembuhan luka	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
IV.1. Peremajaan Fungi KDR-02-05	Error! Bookmark not defined.
IV.2. Fermentasi Dan Pengeringan Isolat Fungi KDR-02-05	Error! Bookmark not defined.
IV.3. Aktivitas Penyembuhan Luka	Error! Bookmark not defined.
IV.3.1 Hasil pengamatan makroskopik	Error! Bookmark not defined.
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	29
V.1 Kesimpulan	29
V.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Formulasi sediaan salep	24
2. Hasil pengamatan makroskopik	34
3. <i>One Way Anova</i>	50
4. <i>Post hoc test</i>	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Spons	5
2. <i>Oryzias javanicus</i>	9
3. Isolat fungi KDR-02-05	28
4. Kulit ikan tanpa luka bakar, kontrol sehat	32
5. Perbandingan ukuran luka pada hari ke-5	33
6. Isolat fungi KDR-02-05	46
7. Hasil fermentasi hari ke-11 pada medium PDB	46
8. Proses sonikasi	46
9. Proses <i>freeze drying</i>	46
10. Ekstrak metabolit sekunder hasil <i>freeze drying</i>	46
11. Pengukuran berat ikan	46
12. Pemeliharaan ikan	47
13. Salep ekstrak metabolit sekunder fungi KDR-02-05	47
14. Pemberian luka pada kulit ikan medaka	47
15. Pengamatan luka pada kulit ikan dengan menggunakan Mikroskop	47
16. Gambaran makroskopik kelompok tanpa luka bakar	48
17. Gambaran makroskopik kelompok luka bakar (kontrol negatif)	48
18. Gambaran makroskopik kelompok perlakuan konsentrasi 5%	48
19. Gambaran makroskopik kelompok perlakuan konsentrasi 10%	48
20. Gambaran makroskopik kelompok perlakuan konsentrasi 20%	49
21. Gambaran makroskopik kelompok basis salep	49

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan		halaman
PDA	= <i>Potato Dextrosa Agar</i>	22
PDB	= <i>Potato Dextrosa Broth</i>	23

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja penelitian	44
2. Dokumentasi penelitian	46
3. Analisis statistik	50
4. Kode etik penelitian	53

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kulit merupakan organ terbesar dari tubuh manusia .Kulit memiliki peranan yang penting dalam melindungi tubuh dari benda-benda asing seperti parasit, mikroorganisme, dan jamur, selain itu kulit juga berfungsi sebagai pengatur keseimbangan air dan elektrolit serta perlindungan dari sinar ultraviolet (Rachmanita *et al.*, 2019). Salah satu gangguan atau kerusakan pada kulit yang sering dijumpai adalah luka (Handayani *et al.*, 2019). Luka merupakan gangguan integritas jaringan yang berakibat kerusakan (Sabharwal *et al.*, 2012). Proses yang kemudian terjadi pada jaringan yang rusak adalah penyembuhan luka (Yunanda *et al.*, 2017).

Penyembuhan luka dapat diartikan sebagai proses perubahan kompleks berupa pemulihan kontinuitas dan fungsi anatomi (Shenoy *et al.*, 2009). Pada umumnya luka dapat sembuh dengan sendirinya, namun memerlukan waktu yang cukup lama. Biasanya berkisar 5-10 hari. Hal ini karena tubuh akan berusaha untuk menormalkan kembali semua yang menjadi abnormal dengan proses penyembuhan secara alami (Yunanda *et al.*, 2017). Hariyati (2017) menyatakan, bahwa menurut Arisanty (2013), luka dapat mengalami kegagalan dalam penyembuhan jika ada faktor yang menghambat sehingga diperlukana adanya perawatan

terhadap luka. Perawatan luka dan pemeliharannya melibatkan sejumlah langkah seperti, pemberian antibiotik topikal, penggunaan agen inflamasi, agen antimikroba serta menggunakan gel topikal yang memiliki kemampuan untuk proses penyembuhan luka (Babu *et al.*, 2012). Selain itu, Tujuan dari manajemen luka adalah mempercepat proses penyembuhan luka dan menekan kejadian luka yang terinfeksi (Palumpun *et al.*, 2017).

Menurut (Murniasih & Satari, 1998) organisme laut memiliki potensi yang sangat besar dalam menghasilkan senyawa-senyawa aktif yang dapat digunakan sebagai bahan baku obat-obatan dibandingkan dengan senyawa yang dihasilkan oleh tumbuhan teresterial. Organisme laut yang diketahui dapat menghasilkan senyawa bioaktif antara lain adalah spons (Thakur *et al.*, 2014). Kemampuan spons dalam menghasilkan senyawa bioaktif karena adanya hubungan simbiotik dengan mikroorganisme. Oleh karena itu, mikroorganisme laut terutama yang berasosiasi dengan spons menjadi salah satu fokus penelitian mikrobiologi dan produk bahan alam laut (Zhang *et al.*, 2009). Mikroorganisme yang berasosiasi dengan spons merupakan sumber senyawa bioaktif yang menjanjikan dalam pencarian produk hayati laut. Mikroorganisme tersebut misalnya fungi (Lee *et al.*, 2001).

Fungi merupakan mikroorganisme simbiosis spons yang berpotensi sebagai sumber senyawa metabolit sekunder (V. Vasanthabharathi *et al.*, 2012). Fungi simbiosis spons menghasilkan senyawa metabolit sekunder

seperti alkaloid, makroloid, terpenoid, derivat peptide dan struktur lainnya yang berpotensi dalam bidang farmakologi (Ebel, 2010). Metabolit sekunder fungi endofit dengan konsentrasi 40 mikroliter yang diperoleh dari laut memiliki aktivitas penyembuhan luka bakar derajat dua (Aqilah *et al.*, 2018). Menurut Kurnianto (2017) metabolit sekunder yang ada pada tumbuhan seperti tannin, flavanoid dan saponin dapat berperan dalam proses penyembuhan luka dengan bertindak sebagai antibiotik, perangsang angiogenesis (perangsang pertumbuhan sel-sel baru pada luka) dan memacu pertumbuhan kolagen pada luka.

Salah satu fungi yang telah diteliti oleh (Mathar, 2020) adalah fungi simbiosis spons KDR-02-05 yang berasal dari pulau Kodingareng Keke. Berdasarkan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa fungi simbiosis spons KDR-02-05 memiliki aktivitas antibakteri, dimana dengan adanya aktivitas antibakteri tersebut diharapkan fungi simbiosis spons KDR-0205 juga memiliki aktivitas penyembuhan luka. Sehingga pada penelitian ini digunakan fungi simbiosis spons KDR-02-05.

Pada umumnya, pengujian aktivitas penyembuhan luka dilakukan dengan menggunakan hewan coba seperti tikus dan kelinci. Namun hewan ini membutuhkan biaya dan waktu yang cukup besar sehingga pada penelitian ini digunakan hewan model yang lain yaitu ikan. Menurut (Grada *et al.*, 2019) Ikan Zebra merupakan salah satu hewan model yang dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas penyembuhan luka pada kulit. Hal ini dikarenakan semua langkah perbaikan luka mamalia dewasa

juga terdapat pada ikan zebra. Sehingga menjadikan ikan zebra model yang berharga untuk mempelajari perbaikan kulit vertebrata (Richardson *et al.*, 2013).

Menurut Kusuma, *et al* (2018), ikan medaka merupakan model hewan alternatif pengganti ikan zebra. Selain itu, Ikan medaka merupakan ikan yang sebagian besar penyebarannya berada di perairan Sulawesi (Fahmi *et al.*, 2008). Pada penelitian lain juga telah menggunakan ikan medaka untuk melihat gambaran histologi selama proses penyembuhan luka (Cahyani, 2020). Sehingga pada penelitian ini digunakan ikan medaka (*Oryzias javanicus*) sebagai hewan model.

Berdasarkan uraian diatas, maka diharapkan Fungi Siombion KDR-02-05 memiliki aktivitas penyembuhan luka pada hewan model ikan medaka (*Oryzias javanicus*).

I.2 Rumusan Masalah

Apakah metabolit sekunder yang diperoleh dari isolat KDR-02-05 simbion spons memiliki aktivitas penyembuhan luka pada hewan model ikan medaka (*Oryzias javanicus*) ?

I.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas penyembuhan luka isolat KDR-02-05 simbion spons dengan menggunakan hewan model ikan medaka (*Oryzias javanicus*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Spons Laut



Gambar 1. Spons

Spons termasuk filum Porifera, merupakan hewan multiseluler dengan fungsi jaringan dan organ yang masih sangat sederhana. Hewan ini mempunyai banyak pori-pori dan saluran-saluran pada seluruh bagian tubuhnya. Untuk memperoleh makanan, hewan ini aktif menghisap dan menyaring air melalui seluruh permukaan tubuhnya (Kacombo *et al.*, 2018).

Spons merupakan hewan multiseluler paling primitif yang telah ada selama 700- 800 juta tahun. Sebanyak 15.000 jenis spesies spons ditemukan di lautan sedangkan hanya 1 % spons hidup di air tawar (Belarbi *et al.*, 2003).

Spons memiliki fungsi jaringan dan organ yang masih sangat sederhana. Hewan ini hidup menetap pada suatu habitat pasir, batuan dan pada karang-karang mati di dalam laut. Spons dapat hidup

dengan baik pada arus air yang kuat, karena aliran air tersebut menyediakan kumpulan nutrisi dan oksigen. Nutrisi spons terdiri dari detritus organik seperti bakteri, zooplankton dan phytoplankton yang kecil-kecil yang secara efektif ditangkap oleh sel-sel bulu cambuk (Amir, 1996).

Interaksi antara spons dengan mikroorganisme dapat terjadi dalam beberapa bentuk. Ada mikroorganisme yang berperan sebagai sumber makanan bagi spons, patogen/parasit, dan ada yang membentuk simbiosis mutualisme. Sekitar 40% dari spons mengandung mikroorganisme yang bersimbiosis dengan spons. Mikroorganisme yang berasosiasi dengan spons merupakan sumber senyawa bioaktif yang menjanjikan dalam pencarian produk hayati laut. Mikroorganisme tersebut misalnya fungi (Lee *et al.*, 2001).

II.2 Fungi

Fungi adalah mikroorganisme yang masuk golongan eukariotik dan tidak termasuk golongan tumbuhan. Fungi berbentuk sel atau benang bercabang dan mempunyai dinding sel yang sebagian besar terdiri atas kitin dan glukukan, dan sebagian kecil dari selulosa atau kitosan. Gambaran tersebut yang membedakan fungi dengan sel hewan dan sel tumbuhan. Sel hewan tidak mempunyai dinding sel, sedangkan sel tumbuhan sebagian besar adalah selulosa. Fungi mempunyai protoplasma yang mengandung satu atau lebih inti, tidak mempunyai klorofil dan berkembang biak secara aseksual, seksual, dan keduanya (Sutanto, 2008).

Secara umum fungi dapat dibagi atas dua kelompok berdasarkan atas tipe selnya yaitu fungi yang bersifat uniseluler (khamir, ragi dan yeast) dan fungi yang bersifat multiseluler (kapang, jamur dan cendawan) (Natsir, Djide, 2016). Khamir adalah sel-sel yang berbentuk bulat (uniseluler) dan dapat bersifat dimorfistik, lonjong atau memanjang yang berkembang biak dengan membentuk tunas dan membentuk koloni yang basah atau berlendir. Sedangkan kapang terdiri atas sel-sel memanjang dan bercabang yang disebut hifa, anyaman hifa yang disebut miselium (Sutanto, 2008).

Penyebaran fungi sangat luas, fungi terdapat dalam tanah, air, air laut, bahan organik, bahan makanan dan sebagai saprofit dan ada pula bersifat parasit. Fungi tumbuh seperti benang-benang yang disebut hife dan hife-hife tersebut bercabang-cabang membentuk suatu kumpulan yang disebut miselium (miselia) hife ada dua macam yaitu hife fertil dan hife vegetatif, selain itu hife ada yang bersepta dan ada pula yang tidak bersepta (Djide dan Sartini, 2016).

Berdasarkan basis ekologi, jamur yang hidup di laut dikelompokkan menjadi dua yaitu jamur laut obligat dan jamur laut fakultatif. Jamur laut obligat tumbuh dan berkembang biak di habitat laut, sedangkan jamur laut fakultatif berasal dari daratan atau air tawar yang mampu hidup di lingkungan laut. Selanjutnya dinyatakan jamur berasosiasi dengan substrat dan berbagai organisme laut seperti spons, karang, tunikata, alga, lamun, moluska dan mangrove (Kohlmeyer and Kohlmeyer 1979).

II.3 Aktivitas Senyawa bioaktif yang bersimbiosis dengan Spons

Spons merupakan invertebrate laut berpori yang bersifat *filter feeder* sehingga menjadi habitat bagi mikroorganisme. Spons dapat menghasilkan senyawa metabolit sekunder sebagai mekanisme perlindungan diri. Metabolit sekunder yang dihasilkan tidak hanya berperan dalam dalam metabolisme organisme, tetapi juga berperan dalam dalam strategi adaptasi organisme terhadap lingkungannya (Thakur dan Muller, 2004).

Keberadaan spons saat ini menjadi perhatian besar bagi para peneliti karena kandungan senyawa aktif dalam tubuh spons. Ekstrak metabolit dari spons dipercaya mengandung senyawa bioaktif seperti terpenoid, steroid, poliketida, alkaloid, dan senyawa-senyawa lainnya (Ralph, 1988). Senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi biomedik yang berguna bagi penyakit tertentu pada manusia, misalnya anti tumor, anti virus, anti inflamasi, anti fungi, anti leukemia, dan penghambat aktivitas enzim (Haedar *et al.*, 2016). Selain itu Metabolit sekunder fungi endofit dengan konsentrasi 40 mikroliter yang diperoleh dari laut memiliki aktivitas penyembuhan luka bakar derajat dua (Aqilah *et al.*, 2018).

Menurut Vasanthabharathi dan Jayakshmi (2012), Jamur merupakan mikroorganisme simbiosis spons selain bakteri yang berpotensi sebagai sumber senyawa metabolit sekunder. Jamur simbiosis spons menghasilkan senyawa metabolit sekunder yang berpotensi dalam bidang farmakologi. Senyawa-senyawa yang dihasilkan oleh jamur berpotensi

sehingga diaplikasikan dalam dunia kesehatan dan telah dibuktikan memiliki banyak sumber metabolit sekunder aktif yang unik secara struktur (Bugni, 2004).

Pada tahun 2002-2004, dari jamur laut telah ditemukan 272 produk alami baru, hal ini membuktikan bahwa jamur laut memiliki potensi farmakologis (F. Losung, 2015). Penemuan senyawa metabolit sekunder fungi yang berasosiasi dengan spons setiap tahunnya mengalami peningkatan, pada tahun 2002-2010 dilaporkan kurang lebih 400 senyawa dan saat ini telah mencapai 1000 senyawa (Rateb dan Ebel, 2011).

II.4 Ikan Medaka (*Oryzias sp.*)

II.4.1 Klasifikasi

Kingdom	:	Animalia
Filum	:	Chordota
Kelas	:	Actinopterygii
Ordo	:	Beloniformes
Famili	:	Adrianichthyidae
Genus	:	<i>Oryzias</i>
Spesies	:	<i>Oryzias javanicus</i>



Gambar 2. *Oryzias javanicus*

Ikan Medaka (*Oryzias sp.*) merupakan merupakan kelompok ikan Teleostae berukuran kecil yang menghuni perairan tawar hingga payau, banyak mendiami kolam-kolam kecil dan daerah persawahan sehingga lebih dikenal juga dengan sebutan ikan pada (*ricefish*). Medaka secara bahasa memiliki arti mata di atas (me= mata, daka=tinggi, besar), karena

cirri khusus ikan medaka adalah memiliki mata diatas posisi hidung dengan ukuran yang cukup besar. Ikan Medaka termasuk dalam family Adrianicthyidae. (fahmi *et al.*, 2008).

Ikan Medaka (*Oryzias* sp.) memiliki panjang tubuh 4,5 cm, badan pipih, bagian sisi badan terdapat bercak- bercak berwarna gelap, sebuah garis samar-samar pada samping badan bagian belakang (Departemen Perikanan dan Kelautan, 2012). Karakteristik khas dari ikan medaka meliputi tubuh yang dikompresi secara lateral, kepala yang tertekan, mata yang cukup besardan memiliki 28-31 tulang belakang. Basis sirip punggung adalah dari duri vertebra ke-17 sampai 20-21, dan dasar sirip dubur adalah dari duri vertebra ke-10 hingga ke-19-20.

Ikan Medaka (*Oryzias* sp.) biasanya hidup berkelompok di dekat permukaan air dimana ikan ini dapat menangkap larva nyamuk dan serangga lainnya. Betina membawa gugusan telurnya menggantung pada permukaan alat kelamin, gugusan telur ini disembunyikan diantara vegetasi. Jantan mempunyai warna yang lebih terang dan memiliki filamen pada sirip punggung dan dubur. Semua jenis ikan medaka yang dikenal bersifat endemik di danau-danau tertentu di Sulawesi (Dahrudin, 2012).

II.4.2 Ciri-ciri Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*)

Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*) merupakan ikan yang dapat hidup di air tawar, payau, maupun air laut. Ikan medaka (*Oryzias javanicus*) memiliki kemampuan adaptasi yang tinggi dilingkungan tawar dan laut (Inoue dan Takeji, 2002). Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*) berpotensi

dikembangkan sebagai biota uji karena memiliki sebaran geografi dan ketersediaan yang luas, umur dan siklus hidup yang pendek, laju pertumbuhan yang cepat, mudah diidentifikasi dan mudah dikultur.

Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*) memiliki toleransi yang tinggi terhadap perubahan salinitas. Ciri yang memudahkan membedakan spesies ini dari yang lain adalah berukuran kecil dengan panjang mencapai 4,5 cm, memiliki tubuh bening transparan sehingga organ tubuh jelas terlihat dan memiliki garis lateral yang berwarna gelap (Anonim, 2016).

II.4.3 Pemanfaatan Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*)

Ikan Medaka (*Oryzias* sp.) memiliki potensi sebagai organisme model di Laboratorium dan juga sebagai ikan hias. Ikan Medaka (*Oryzias javanicus*) adalah ikan tropis kecil yang mempunyai banyak kesamaan karakter dengan ikan laboratorium yang terkenal. Ikan ini memiliki sebaran geografi yang luas, ketersediaan sepanjang tahun, tingkat pertumbuhan cepat, tahan terhadap kualitas air yang buruk dan mudah diidentifikasi serta dibudidayakan di Laboratorium (Ama *et al.*, 2018)

Penelitian biologi umumnya menggunakan hewan model untuk uji coba sebuah sistem atau model. Hasil yang diperoleh melalui hewan model ini diharapkan dapat diaplikasikan pada skala yang lebih besar dan luas. Hewan model umumnya memiliki karakter berukuran kecil, memiliki siklus reproduksi yang pendek dan dapat dipelihara dalam lingkungan yang terkontrol atau di laboratorium. Berbagai hewan model telah banyak

dikenal seperti *Drosophilla*, *Danio rario* (*zebrafish*), *Takifugu rubrifus* (*pufferfish*) dan terakhir *Oryzias latipes* (*medaka fish*). Namun diantara ketiga Teleostae ini, *Danio rario* secara evolusi menempati posisi paling bawah (Ostariophysii), sedangkan *pufferfish* dan *medaka fish* menempati posisi lebih tinggi (Berger, 2010).

Pada awalnya ikan medaka lebih dikenal sebagai ikan hias hal ini terlihat dari lukisan yang dipublikasi oleh Harunobu Suzuki (1767-1768). Namun semenjak dasawarsa 1900 ikan medaka pun lebih banyak dikenal sebagai ikan percobaan terutama spesies *Oryzias latipes* di negara Jepang. Seiring dengan tingginya penggunaan ikan medaka sebagai ikan percobaan maka sumber daya genetik ikan medaka pun menjadi menjadi perhatian para ilmuwan untuk objek penelitian (Naruse *et al.*, 2011).

Secara biologis ikan Medaka memiliki beberapa keunggulan sehingga menjadikan ikan ini populer sebagai ikan model, diantaranya adalah ukurannya relative kecil (sekitar 4-5 cm), memiliki daya tahan tubuh yang cukup kuat sehingga memungkinkan dipelihara dalam berbagai wadah dan berbagai kondisi penelitian (Fahmi *et al.*, 2008), mudah pemijahannya, siklus reproduksi singkat (maturasi awal 2 bulan), embrio yang transparan, waktu generasi singkat, ukuran genom kecil, dan telah memiliki konstruksi transgenik (Kusuma, 2020).

II.4.4 Kulit ikan

Secara umum kulit hewan vertebrata terdiri dari beberapa lapisan, dengan dua lapisan utama yaitu bagian luar disebut lapisan epidermis dan

bagian dalam disebut lapisan dermis. Lapisan epidermis pada ikan selalu basah karena adanya lendir yang selalu dihasilkan oleh sel-sel yang berbentuk piala yang terdapat diseluruh permukaan tubuhnya. (Andriani dan desi, 2017).

Epidermis pada sebagian besar ikan mengandung sedikit atau tidak ada pigmen dan karenanya sebagian besar transparan dengan inspeksi visual, fitur morfologis dari jaringan ini umumnya dilihat dengan bantuan mikroskop. Dermis kulit mengandung pembuluh darah, saraf, sisik, sel pigmen, dan jaringan adiposa, tetapi sebagian besar lapisan kulit khas terdiri dari berserat jaringan ikat. Ketika seekor ikan sedang dikuliti, serat kolagen dari jaringan ikat itu dengan otot dan tulang yang mendasarinya terlihat jelas. Karakteristik morfologis sebagian besar susunan dermal pada ikan paling baik diamati secara mikroskopis (Elliott, 2011).

Kulit ikan terdiri dari epidermis, dermis dan hipodermis yang memiliki banyak kesamaan karakteristik dengan kulit manusia. Perbedaannya sebagian besar karena adanya adaptasi dengan lingkungan air seperti : adanya sisik, bukan rambut, sekresi lendir dari sel di epitel, kekurangan lapisan keratin superfisial, dan dua basement membran (Le Guellec *et al.*, 2004).

Adaptasi ini memastikan integritas kulit dan membantu mempertahankan diri dari organisme patogen akuatik. Selain perbedaan tersebut, kulit ikan pulih dari luka lebih cepat dari kulit manusia dan tidak mengakibatkan jaringan parut (Richardson *et al.*, 2013).

II.5 Luka

II.5.1 Pengertian luka

Luka adalah suatu kondisi rusaknya kontinuitas jaringan, struktur dan fungsi anatomis kulit normal akibat adanya proses patologis yang berasal dari lingkungan internal ataupun eksternal dan mengenai organ tertentu (Milatul Fauziah, 2020). Berdasarkan waktu dan proses penyembuhannya luka dapat diklasifikasikan menjadi luka akut dan luka kronik.

1. Luka akut

Luka akut merupakan cedera jaringan yang dapat pulih kembali seperti keadaan normal dengan bekas luka yang minimal dalam rentang waktu 8-12 minggu. Penyebab utama dari luka akut adalah cedera mekanikal karena faktor eksternal, dimana terjadi kontak antara kulit dengan permukaan yang keras atau tajam, luka tembak, dan luka pasca operasi. Penyebab lain luka akut adalah luka bakar dan cedera kimiawi, seperti terpapar sinar radiasi, tersengat listrik, terkena cairan kimia yang bersifat korrosif, serta terkena sumber panas (Handi *et al.*, 2017).

2. Luka kronik

Luka kronik merupakan luka dengan proses pemulihan yang lambat, dengan waktu penyembuhan lebih dari 12 minggu dan terkadang dapat menyebabkan kecacatan. Salah satu penyebab terjadinya luka kronik adalah kegagalan pemulihan karena kondisi

fisiologis seperti Diabetes Melitus, dan kanker, infeksi terus-menerus dan rendahnya tindakan pengobatan yang diberikan (Handi *et al.*, 2017).

II.5.2 Penyembuhan luka

Penyembuhan luka adalah mekanisme tubuh untuk memperbaiki kerusakan yang terjadi dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses ini bertujuan untuk mengembalikan dan mengoptimalkan fungsi proteksi dan fungsi penting lain dari kulit. Regenerasi dan perbaikan merupakan dua proses penting dalam penyembuhan luka. Regenerasi memerlukan penggantian jaringan yang rusak dengan sel – sel normal dari jenis yang hilang dan hanya mungkin dalam jaringan dengan populasi sel yang aktif membelah seperti epitel, tulang dan hati. Sebaliknya, perbaikan merupakan reaksi “*stop-gap*” yang direncanakan untuk mengembalikan kelangsungan jaringan yang cedera dengan jaringan parut yang tidak berdiferensiasi. Luka yang mengalami komplikasi akan menghambat proses penyembuhan luka dan bahkan memperburuk kondisi luka (Laut *et al.*, 2019).

Terdapat empat tahapan penting yang terjadi secara terus-menerus seperti hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan diferensiasi atau remodeling.

1. Hemostasis

Pada luka yang menembus epidermis, akan merusak pembuluh darah menyebabkan pendarahan. Untuk mengatasi hal tersebut, maka terjadilah proses Hemostasis. Hemostasi atau penghentian perdarahan

adalah proses pertama dalam proses penyembuhan luka (*Pramono et al.*, 2016).

2. Inflamasi

Fase inflamasi hanya berlangsung selama 5-10 menit dan setelah itu akan terjadi vasodilatasi. Fase ini merupakan respon vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan yang menyebabkan rusaknya jaringan lunak. Dalam fase ini pendarahan akan di hentikan dan area luka akan dibersihkan dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan proses penyembuhan. Pada fase ini akan berperan pletelet yang berfungsi hemostasis, dan lekosit serta makrofag yang mengambil fungsi fagositosis. Tercapainya fase inflamasi dapat di tandai dengan adanya eritema, hangat pada kulit, edema dan rasa sakit yang berlangsung sampai hari ke-3 atau hari ke-4 (*Maryunani*, 2015).

3. Proliferasi

Fase proliferasi berlangsung mulai hari ke-3 hingga 14 pasca trauma, ditandai dengan pergantian matriks provisional yang didominasi oleh platelet dan makrofag secara bertahap digantikan oleh migrasi sel fibroblast dan deposisi sintesis matriks ekstraseluler. Pada level makroskopis ditandai dengan adanya jaringan granulasi yang kaya akan jaringan pembuluh darah baru, fibroblas, dan makrofag, granulosit, sel endotel dan kolagen yang membentuk matriks ekstraseluler dan neovaskular yang mengisi celah luka dan

memberikan scaffold adhesi, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel. Tujuan fase proliferasi ini adalah untuk membentuk keseimbangan antara pembentukan jaringan parut dan regenerasi jaringan (Primadina *et al.*, 2019).

4. Diferensiasi atau remodeling

Fase remodelling jaringan parut adalah fase terlama dari proses penyembuhan. Proses ini dimulai sekitar hari ke-21 hingga satu tahun. Pembentukan kolagen akan mulai menurun dan stabil. Meskipun jumlah kolagen sudah maksimal, kekuatan tahanan luka hanya 15 % dari kulit normal. Proses remodelling akan meningkatkan kekuatan tahanan luka secara drastis. Proses ini didasari pergantian dari kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I. Peningkatan kekuatan terjadi secara signifikan pada minggu ketiga hingga minggu keenam setelah luka. Kekuatan tahanan luka maksimal akan mencapai 90% dari kekuatan kulit normal (Iwan Antara Suryadi;).

II.5.3 Luka pada tubuh ikan

Kulit ikan secara metabolik sangat aktif dan sangat peka terhadap penyebab stress. Kulit ikan termasuk target umum bagi banyak pathogen karena merupakan jaringan hidup. Integritas epidermal sangat penting untuk pertahanan karena banyak pathogen yang ada di lingkungan yang dapat dengan cepat menyebabkan luka terbuka. Luka yang terjadi pada ikan juga dapat disebabkan oleh parasite, bakteri atau virus yang

menyerang daya tahan tubuh serta adanya interaksi yang tidak serasi antara lingkungan dan ikan.

Ada banyak cara untuk menginduksi luka superfisial dan luka dengan ketebalan parsial pada ikan. Luka dengan ketebalan parsial seperti kehilangan kerak tidak akan mengeluarkan darah, tetapi luka dalam yang memotong melalui hipodermis vaskularisasi dan / atau ke dalam jaringan otot akan mengeluarkan darah. (Schmidt, 2013).

II.5.4 Penyembuhan luka pada kulit ikan

Studi ini menyiratkan bahwa luka dalam mengaktifkan kaskade penyembuhan luka, dengan reepitelisasi, peradangan, pembentukan jaringan granulasi dan remodeling jaringan (Guerra *et al.*, 2008). Kaskade ini memiliki banyak kesamaan dengan kaskade penyembuhan luka klasik pada mamalia. Namun, langkah reepitelisasi awal yang diamati pada ikan digantikan oleh pembentukan gumpalan darah awal pada mamalia. Tidak seperti mamalia, ikan bersifat poikilothermic, dengan suhu internal yang berfluktuasi yang disebabkan oleh variasi suhu lingkungan sekitar; dengan demikian, luka sembuh lebih cepat pada spesies beriklim sedang daripada spesies yang beradaptasi dengan dingin (Sveen *et al.*, 2019)

1. Re-epitelisasi dan regenerasi epidermis

Seperti pada mamalia, respons pertama terhadap luka yang dalam adalah perdarahan, namun tidak ada bukti pembentukan gumpalan darah pada ikan (Roubal dan Bullock, 1988). Meskipun demikian, gen

yang terlibat dalam hemostasis dan pembekuan darah aktif selama hari-hari pertama setelah peradangan luka (Sveen *et al.*, 2019).

Substrat amorf yang mengisi luka juga telah diidentifikasi oleh beberapa penulis (Roubal & Bullock 1988; Sveen dkk. 2019). Struktur ini dapat menghaluskan permukaan luka awal yang membantu migrasi awal sel keratosit. Sel keratosit dengan cepat bergerak dalam lembaran kolektif ke lokasi luka untuk menutupi area yang terbuka. Selama proses ini, keratosit mengalami perubahan struktural tergantung di mana mereka berada di epidermis. Keratosit yang memulai migrasi, termasuk dalam lapisan perantara epidermis. Pada luka dengan ketebalan parsial, sel-sel ini menyebar ke permukaan dari sisi posterior dan anterior luka dan migrasi berhenti ketika bagian depan sel yang bermigrasi bertemu satu sama lain. Penataan ulang sel keratosit yang cepat selama migrasi dimungkinkan melalui perekrutan sel yang ekstensif dari epidermis yang berdekatan. Peradangan diikuti epitelisasi ulang (Quilhac dan Sire 1999; Richardson *et al.*, 2016).

Di dasar luka, respons peradangan dengan perekrutan leukosit dan makrofag diperlukan untuk membersihkan luka dari jaringan yang rusak dan mendorong proses perbaikan. Awalnya, neutrofil tetap berada di belakang tepi terdepan dari epidermis reepitelisasi (Richardson *et al.*, 2013). Kemudian, lebih banyak neutrofil dan makrofag direkrut ke lokasi luka. Pada ikan zebra, jumlah neutrofil dan makrofag memuncak pada 8 jam setelah luka dan secara bertahap

turun selama periode empat hari meninggalkan beberapa makrofag di dasar luka (Richardson *et al.*, 2013).

Pada mamalia, matriks metaloproteinase disekresikan oleh keratinosit dan makrofag (Schultz *et al.*, 2005), dan mereka menurunkan matriks ekstraseluler seperti kolagen fibril, dan mengendalikan peradangan dengan mengatur aktivitas sitokin dan kemokin (Xue dan Jackson 2015). Dalam konteks ini, relevan untuk menyebutkan bahwa peningkatan aktivitas metaloproteinase matriks dilaporkan sebagai faktor kunci dalam luka kronis, di mana penyetelan yang tepat dari respons peradangan sangat penting untuk penyembuhan yang berhasil (Landen *et al.*, 2016). Hal ini juga mungkin terjadi pada ikan, di mana peradangan dan sinyal faktor pertumbuhan fibroblast diperlukan untuk mendorong proliferasi sel dan pembentukan jaringan perbaikan selanjutnya (Roubal dan Bullock 1988; Richardson *et al.*, 2013).

2. Pembentukan jaringan granulasi dan kontraksi luka

Perbaikan Jaringan juga dikenal sebagai jaringan granulasi, terdiri dari jaringan ikat, fibroblas, mioforblas, sel imun dan pembuluh darah kecil. Jaringan biasanya tumbuh dari batas luka dan seiring waktu jaringan itu menggantikan jaringan yang rusak (Sveen *et al.*, 2019). Pada ikan zebra, jaringan granulasi dibersihkan secara bertahap selama periode enam hari. Dalam satu bulan sejak cedera asli, kulit hampir sepenuhnya beregenerasi dengan sisik, adiposit subkutan, dan

pigmentasi kulit (Richardson *et al.*, 2013). Namun, dalam kasus luka dalam, jaringan otot tidak sepenuhnya beregenerasi.

Posisi luka juga dapat mempengaruhi kecepatan kontraksi. Di seabream, luka yang terletak di daerah perut berkontraksi lebih cepat daripada luka yang terletak di daerah punggung (CeballosFrancisco *et al.*, 2017). Pada ikan kucing Afrika, luka di daerah ekor sembuh lebih cepat dibandingkan dengan daerah lateral (Abdel-Tawwab *et al.*, 2019). Menurut penulis, perbedaan respon imun dan tekstur jaringan menyebabkan perbedaan yang diamati. Pada mamalia, telah didokumentasikan dengan baik bahwa ketegangan jaringan dan gerakan mekanis memengaruhi pembentukan parut dan regenerasi jaringan. Respons serupa mungkin memengaruhi perbaikan luka pada ikan. (Aarabi *et al.*, 2007).