

**GAMBARAN HISTOLOGI KULIT IKAN MEDAKA
SULAWESI (*Oryzias celebensis*) SELAMA PROSES
PENYEMBUHAN LUKA TUSUKAN (*Puncture Wound*)**

SKRIPSI

KADEK DIAN KRISNA PUTRI K
011116506



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**GAMBARAN HISTOLOGI KULIT IKAN MEDAKA
SULAWESI (*Oryzias celebensis*) SELAMA PROSES
PENYEMBUHAN LUKA TUSUKAN (*Puncture Wound*)**

KADEK DIAN KRISNA PUTRI K

Skripsi
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran Hewan
pada
Program Studi Kedokteran Hewan
Fakultas Kedokteran

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN HEWAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Skripsi : Gambaran Histologi Kulit Ikan Medaka Sulawesi
(*Oryzias celebensis*) selama Proses Penyembuhan Luka
Tusukan (*Puncture Wound*)
Nama : Kadek Dian Krisna Putri K
NIM : 011116506

Disetujui Oleh,

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota


Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, APVet
NIP. 19730216 199903 2 001


Dr. Ir. Irma Andriani, S.Pi, M.Si
NIP. 19710809 199903 2 002

Diketahui Oleh,

An. Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik &
Pengembangan Fakultas Kedokteran

Ketua
Program Studi Kedokteran Hewan
Fakultas Kedokteran


Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, APVet
NIP. 19730216 199903 2 001


Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, APVet
NIP. 19730216 199903 2 001

Tanggal lulus : 14 Agustus 2020

PERNYATAAN KEASLIAN

1. Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kadek Dian Krisna Putri K

NIM : 011116506

Program Studi : Kedokteran Hewan

Fakultas : Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

- a. Karya skripsi saya adalah asli
 - b. Apabila sebagian atau seluruhnya dari skripsi ini, terutama dalam bab hasil dan pembahasan, tidak asli atau plagiasi, maka saya bersedia dibatalkan dan dikenakan sanksi akademik yang berlaku
2. Demikian pernyataan keaslian ini dibuat untuk dapat digunakan seperlunya.

Makassar, 10 Agustus 2020

Pembuat Pernyataan,



Kadek Dian Krisna Putri K

ABSTRAK

KADEK DIAN KRISNA PUTRI K. **Gambaran Histologi Kulit Ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*) selama Proses Penyembuhan Luka Tusukan (*Puncture Wound*)**. Di bawah bimbingan DWI KESUMA SARI dan IRMA ANDRIANI

Upaya pengembangan ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*) sebagai hewan uji perlu dilakukan sebagai tambahan informasi tentang ikan Medaka Sulawesi mengingat ikan ini adalah salah satu ikan endemis di pulau Sulawesi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histologi kulit ikan medaka sulawesi selama proses penyembuhan luka tusukan. Penelitian ini menggunakan ikan medaka Sulawesi yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu K1 sebagai kelompok kontrol tanpa perlakuan sebanyak 6 ekor, K2 yaitu kelompok perlakuan luka tusukan sebanyak 6 ekor dan K3 yaitu kelompok ikan yang diberi luka tusukan kemudian dipelihara di dalam air yang telah ditetesi dengan *methylene blue*. Ikan pada K2 dan K3 kemudian akan diamati proses penyembuhan lukanya pada hari ke-1, 3, 5, dan 7. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa warna kemerahan di sekitar luka berkurang setiap hari dan ukuran luka mengecil setiap harinya baik pada K2 maupun K3. Hasil pengamatan pada hari ke-1 K2 dan K3 menunjukkan sangat banyak sel radang, fibroblas dan serabut kolagen sangat sedikit serta tidak ditemukan sel granulasi sedangkan pada hari ke-3 menunjukkan sel radang yang masih banyak, fibroblas dan serabut kolagen lebih banyak jumlahnya dibandingkan dengan pada hari ke-1 dan jaringan granulasi masih tidak ditemukan. Pengamatan histologi pada hari ke-5 K2 menunjukkan fibroblas yang semakin banyak, sel radang tidak sebanyak pada hari ke-1 dan ke-3, selain itu ditemukan pula jaringan granulasi dalam jumlah yang banyak, sedangkan pada hari ke-7 K2 ditemukan fibroblas dengan jumlah yang tidak sebanyak pada hari ke-3 dan 5 dengan kerapatan tinggi, sel inflamasi juga masih terlihat, serabut kolagen semakin banyak pada K2 dan K3.

Kata kunci: histologi, kulit, luka, medaka, *methylene blue*, *Oryzias celebensis*

ABSTRACT

KADEK DIAN KRISNA PUTRI K. **Histology of Medaka Sulawesi (*Oryzias Celebensis*) Fish Skin while Process of Puncture Wound Healing.** Supervised by DWI KESUMA SARI and IRMA ANDRIANI

Sulawesi Medaka fish (*Oryzias celebensis*) should be developed as animal models for additional information about Medaka Sulawesi because this fish is the endemic fish of Sulawesi. This study aims to observe the skin histology of the Sulawesi medaka fish during the healing process of the puncture wound. This study used the Sulawesi medaka fish which were divided into 3 groups, K1 as a control group without treatment as many as 6 fish, K2, the puncture wound treatment group of 6 fish and K3, the group of fish that were given puncture wounds then kept in the water which had been given with *methylene blue*. The wound healing process of K2 and K3 then observe on days 1, 3, 5, and 7. The result shows that the redness around the wound and the size of the wound decreases every day both on K2 and K3. The observations on 1st day of K2 and K3 showed that there were much inflammatory cells, fibroblasts and collagen fibers are found in few and granulation tissue were not found, while on the 3rd day there were still much inflammatory cells, fibroblasts and collagen fibers in more ways than 1st day and granulation tissue was still not found. Histological observations on 5th day of K2 showed that there were more fibroblasts, inflammatory cells were decreased, and a large amount of granulation tissue was found, while on 7th day of K2, fibroblasts were found but not as much as 3rd and 5th day with high density, inflammatory cells were also still visible, more collagen fibers were found on K2 and K3.

Keywords: histology, skin, medaka, *methylene blue*, *Oryzias celebensis*, wound

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, Sang Pemilik Kekuasaan dan alam semesta, yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Gambaran Histologi Kulit Ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias Celebensis*) selama Proses Penyembuhan Luka Tusukan (*Puncture Wound*)**” ini. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu, sejak persiapan, pelaksanaan hingga pembuatan skripsi setelah penelitian selesai.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh ujian sarjana kedokteran hewan. Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan, hal ini dikarenakan keterbatasan kemampuan yang dimiliki penulis. Namun adanya doa, restu dan dorongan dari orang tua yang tidak pernah putus menjadikan penulis bersemangat untuk melanjutkan penulisan skripsi ini. Untuk itu dengan segala bakti penulis memberikan penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada mereka: Ayahanda **I Wayan Jasi**, Ibunda **Adolpina K**, Kakak **Dewi**, Adik **Komang**, **Inta**, **Wisnu**, dan **Dika**

Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi ini tidak akan terwujud tanpa adanya bantuan, bimbingan, motivasi dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penyusun mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof. dr. Budu, PhD., Sp. M(K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin.
2. **Dr. Drh. Dwi Kesuma Sari, Ap.Vet** sebagai pembimbing skripsi utama serta **Dr. Irma Andriani, S.Pi, M.Si** sebagai dosen pembimbing skripsi anggota yang tak hanya memberikan bimbingan selama masa penulisan skripsi ini, namun juga menjadi tempat penulis berkeluh kesah.
3. **dr. Shelly Salmah, M. Kes** dan **Drh. Nurul Sulfi Andini, M.Sc** sebagai dosen pembahas dan penguji dalam seminar proposal yang telah memberikan masukan-masukan dan penjelasan untuk perbaikan penulisan ini.
4. **Drh. Adriany Ris, M.Si** sebagai dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan masukan akademik kepada penulis
5. Dosen pengajar yang telah banyak memberikan ilmu dan berbagi pengalaman kepada penulis selama mengikuti pendidikan di PSHK UH. Serta staf tata usaha PSKH UH khususnya, **Ibu Tuti**, **Ibu Ida** dan **Pak Tomo** yang mengurus kelengkapan berkas.

6. **Andi Azifah Cahyani** dan **Jessica Tania Loto** sebagai sahabat seperjuangan dalam meraih gelar sarjana dan sahabat berbagi suka dan duka serta cerita selama menjalani perkuliahan di PSKH UH.
7. Sahabat seperjuangan berbagi cerita: **Andi Azifah Cahyani, Aniza Putri S., Nurhashunatil Mar'ah, Dhiya Nabilah Jafar, Kasriana Nurasmi, Nurul Patima Rusdi, Mukhlisa Rahman, dan Reski** terima kasih atas dukungan dan kesediannya untuk selalu mendengarkan keresahan penulis, kalian luar biasa dan tidak akan terlupakan.
8. **Andi Muhammad Taufan, Muhammad Alif Munir, Achmad Yusril Izhamahendra, Muh. Adlihaq YJ, Muhammad Fadhil Shalih, Andi Nur Indri Paramita, Dwi Ainun Utari, Riri Apriani Jabbar, Suci Ramdhani, Ayu Lestari, dan Pandu sekeluarga** yang turut membantu dalam kelancaran penelitian ini.
9. Teman seangkatan 2016 “**COS7AVERA**”, sebuah wadah untuk menemukan jati diri, cinta, dan persahabatan.
10. Teman seperjuangan masa KKN posko “**Desa Cakke Bone**” yang sudah memberi warna baru dan berbagi pengalaman selama kurang lebih sebulan mengabdikan di masyarakat.
11. **BTS dan Karyanya** yang selalu menemani penulis dalam menyelesaikan tulisannya.
12. **Senior-Senior Kedokteran Hewan** yang turut membantu penulis dalam menyelesaikan tulisan ini
13. Terima kasih kepada semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu yang telah ikut menyumbangkan pikiran dan tenaga untuk penulis.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun agar dalam penyusunan karya berikutnya dapat lebih baik. Akhir kata, semoga karya ini dapat bermanfaat bagi setiap jiwa yang bersedia menerimanya.

Makassar, 10 Agustus 2020



Kadek Dian Krisna Putri K

DAFTAR ISI

Nomor	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
ABSTRAK	v
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
1. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	2
1.5. Hipotesis	3
1.6. Keaslian Penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Ikan Medaka Sulawesi (<i>Oryzias celebensis</i>)	4
2.2 Kulit Ikan	
2.3 Komponen- Komponen dalam Penyembuhan Luka	7
2.4 Luka	9
2.5. Perbedaan Penyembuhan Luka pada Ikan dan Mamalia	13
2.6 <i>Methylene Blue</i>	14
3 METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	16
3.2 Jenis Penelitian dan Metode Pengambilan Sampel	16
3.3 Alat dan Bahan Penelitian	16
3.4 Prosedur Penelitian	16
3.4.1 Pengambilan Sampel	16
3.4.2 Persiapan Wadah dan Pemeliharaan Ikan Uji	17
a. Kelompok 1 Sampel Kontrol	17
b. Kelompok 2 Sampel Tusukan	17
c. Kelompok 3 Sampel Pemberian <i>Methylene blue</i>	17
3.4.3 Pengamatan Makroskopik	17
3.4.4. Pengamatan Mikroskopik	18
3.5 Analisis Data	20
4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Pengamatan Makroskopis	21
4.1.1. Kelompok Kontrol	21
4.1.2. Kelompok Luka Tusukan	22
4.1.3 Kelompok Luka Tusukan dan Pemberian <i>Methylene Blue</i>	22
4.2. Pengamatan Mikroskopis	25
4.2.1. Kelompok Kontrol	25
4.2.2. Kelompok Luka Tusukan	25

4.2.3 Kelompok Luka Tusukan dan Pemberian <i>Methylene Blue</i>	28
5. KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1. Kesimpulan	31
5.2. Saran	31
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tabel Pengamatan Secara Makroskopik	17
Tabel 2. Tabel Pengamatan Secara Mikroskopik	19
Tabel 3. Tabel Hasil Pengamatan Makroskopik	24
Tabel 4. Tabel Hasil Pengamatan Mikroskopik	29

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Gambar Ikan Medaka Sulawesi (<i>Oryzias celebensis</i>)	4
2. Fisiognomi ikan secara keseluruhan	5
3. Gambar Histologi Kulit Ikan	6
4. Gambar Histologi Kulit Ikan Medaka	5
5. Infiltrasi Sel Radang	7
6. Gambaran Mikroskopis Fibroblas	8
7. Gambaran Mikroskopis Jaringan Granulasi	8
8. Gambaran Mikroskopis Serabut Kolagen	9
9. Ringkasan Peristiwa Dalam Penyembuhan Luka Pada Ikan	11
10. Gambaran Migrasi Neutrofil Dalam Larva Ikan <i>Zebrafish</i>	12
11. Gambaran Histologi Proses Penyembuhan Luka Pada Kulit Ikan	13
12. Struktur kimia <i>methylene blue trihydrate</i>	14
13. Gambaran Ikan medaka Sulawesi (<i>Oryzias celebensis</i>)	21
14. Gambaran makroskopis K1	22
15. Gambaran makroskopis K2 hari ke-1,3,5, dan 7	22
16. Gambaran makroskopis K3 hari ke-1 dan 7	23
17. Gambaran mikroskopis K1	25
18. Gambaran mikroskopis K2 hari ke-1	26
19. Gambaran mikroskopis K2 hari ke-3	26
20. Gambaran mikroskopis K2 hari ke-5	26
21. Gambaran mikroskopis K2 hari ke-7	27
22. Gambaran mikroskopis K3 hari ke-1	28
23. Gambaran mikroskopis K3 hari ke-7	28

1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia adalah negara kepulauan terbesar di dunia yang terdiri dari 16.056 pulau. Indonesia memiliki garis pantai yang membentang lebih dari 95.180 km, yang merupakan garis pantai terbesar kedua di dunia setelah Kanada. Indonesia terletak di antara Samudra Pasifik dan Samudra Hindia, Indonesia memiliki lima pulau utama, yaitu Pulau Sumatera, Jawa, Kalimantan, Sulawesi, dan Papua. Dua dari pulau-pulau ini dibagi dengan negara-negara tetangga yaitu Kalimantan adalah bagian dari pulau Kalimantan (dibagi dengan Malaysia dan Brunei) dan Papua adalah bagian dari pulau Papua (dibagi dengan Papua Nugini). Selain itu, pulau Timor yang lebih kecil dibagi dengan negara bangsa Timor-Leste yang terpisah (USAID, 2018)

Sumber daya perikanan yang kaya di daerah ini telah menjadikan Indonesia sebagai negara penghasil ikan terbesar kedua di dunia, menyediakan produk makanan laut untuk pasar internasional dan domestik. Di Indonesia, produk perikanan diperkirakan menyediakan 54 persen dari semua protein hewani yang dikonsumsi dalam makanan manusia, menjadikan negara ini salah satu negara yang bergantung pada sumber daya perikanan tertinggi di dunia (USAID, 2018)

Perairan Indonesia merupakan “*homeland of oryzias*” karena lebih dari separuh spesies dari genus *Oryzias* dilaporkan mendiami perairan Indonesia. Genus *Oryzias* lebih dikenal dengan sebutan *ricefish* (ikan padi) karena umumnya ikan ini menempati ekosistem persawahan, kolam, selokan, dan danau. Penyebaran ikan padi meliputi perairan tawar hingga laut. *Oryzias* merupakan anggota famili *Adriacichthyidae*. Famili ini tersebar secara luas di wilayah Asia bagian selatan dan timur. Berbagai kajian terkait dengan ikan padi (*Oryzias sp.*) telah banyak dilakukan di negara Asia Timur seperti Jepang, Korea, Taiwan, dan Cina. Di negara-negara tersebut genus *Oryzias* lebih dikenal dengan istilah ikan medaka dan telah berkembang menjadi ikan model atau hewan percobaan pada berbagai penelitian seperti penelitian organogenesis, genetika molekuler, dan evolusi molekuler (Fahmi *et al.*, 2015)

Beberapa informasi ilmiah diketahui bahwa terdapat jenis ikan medaka *Oryzias celebensis* di perairan Maros. Sebaran spesies dan genus *Oryzias* ini, khususnya di pulau Sulawesi dari beberapa hasil penelitian sebelumnya diketahui bahwa ikan jenis ini dijumpai hidup di beberapa danau di Sulawesi Selatan, seperti di danau Towuti dan Matano Kabupaten Luwu Timur, dan di beberapa sungai di sekitar Kabupaten Maros, sedangkan di perairan lainnya belum terdata. Sungai Maros adalah sungai yang hulunya terdapat di pegunungan karst Kabupaten Maros, sehingga memiliki karakteristik habitat khas (Risnawati *et al.*, 2015),

Ikan *Teleost* seperti ikan *zebrafish* (*Danio rerio*), ikan buntal (*Fugu rubripes*) dan ikan medaka (*Oryzias latipes*), semakin banyak digunakan sebagai sistem model vertebrata di berbagai bidang biologi. Ada dua alasan utama mengapa *teleost* digunakan sebagai model vertebrata dalam biologi modern, yaitu relatif mudahnya aplikasi dalam genetika dan ukuran genomnya yang relatif kecil. Karena mutagenesis skala besar telah berhasil dicapai di ikan golongan ini, sehingga ikan golongan *teleost* menjadi sangat menarik sebagai model vertebrata untuk perkembangan genetika (Ishikawa, 2000).

Kesehatan populasi perairan perlu diperhatikan karena beberapa alasan. Penyakit dapat memengaruhi produktivitas atau kemampuan keseluruhan

ekosistem untuk mempertahankan populasi ikan atau kerang, yang dapat mengurangi jumlah makanan laut yang dapat dipanen. Masyarakat umum akan sangat merasakan dampak dari binatang yang sakit, mati, atau sekarat. Secara khusus, penyakit tertentu, seperti bisul kulit pada ikan dapat mempengaruhi secara estetika (Noga, 2000)

Penyakit kulit dan luka pada kulit sering terjadi pada banyak spesies ikan budidaya. Beberapa penelitian yang melaporkan efek dari faktor lingkungan, hormon dan komponen makanan pada tingkat penyembuhan luka kulit yang dalam. Perlukaan dapat melemahkan kulit dan meningkatkan risiko kerusakan mekanis. Kerusakan pada kulit dapat mengancam fungsi pertahanan tubuh ikan sehingga mengurangi kesejahteraan hewan. Jika kulit terluka parah (kerusakan epidermis), perawatan penyembuhan luka dilakukan dengan baik untuk mengembalikan integritas jaringan. Perawatan penyembuhan luka dimulai dari proses epitelisasi ulang, disertai dengan peradangan dan timbulnya perbaikan jaringan dan *re-modeling* (Sveen *et al.*, 2018).

Upaya pengembangan ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*) sebagai hewan uji dirasa perlu untuk dilakukan melalui penelitian mengenai ikan medaka Sulawesi sehingga dapat menambah informasi tentang ikan Medaka di pulau Sulawesi mengingat ikan ini adalah salah satu ikan endemis di pulau Sulawesi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat diambil rumusan masalah yaitu bagaimana gambaran histologi kulit ikan medaka (*Oryzias celebensis*) dalam proses penyembuhan luka tusukan (*Puncture wound*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran histologi dari kulit ikan medaka (*Oryzias celebensis*) selama proses penyembuhan luka tusukan (*Puncture wound*)

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

- a) Sebagai tambahan informasi ilmiah mengenai Gambaran Histologi Kulit Ikan Medaka (*Oryzias celebensis*) selama proses penyembuhan luka tusukan (*Puncture wound*)
- b) Sebagai bahan edukasi terhadap masyarakat tentang cara pengobatan bagi ikan hias dalam penyembuhan luka tusukan (*Puncture wound*)
- c) Untuk meningkatkan daya nalar, minat, dan kemampuan dalam pengembangan ilmu di bidang kedokteran hewan khususnya pada satwa akuatik dalam upaya meningkatkan kesejahteraan hewan akuatik.
- d) Sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.5 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah ditemukannya perbedaan gambaran histologi pada kulit ikan medaka (*Oryzias celebensis*) selama proses penyembuhan luka tusukan (*puncture wound*)

1.6 Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai gambaran histologi kulit ikan medaka (*Oryzias celebensis*) selama proses penyembuhan luka tusukan (*puncture wound*) belum pernah dilakukan. Namun penelitian yang berkaitan dengan penelitian ini sebelumnya telah dilakukan oleh Sveen *et al.* (2018) dengan judul “High fish density delays wound healing in Atlantic salmon (*Salmo salar*)” dan penelitian oleh Richardson *et al.* (2013) dengan judul “Adult Zebrafish as a Model System for Cutaneous Wound-Healing Research”

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*)

Ikan medaka merupakan kelompok ikan *Teleostae* berukuran kecil yang menghuni perairan tawar hingga payau, banyak mendiami kolam-kolam kecil, selokan dan daerah persawahan sehingga lebih dikenal juga dengan sebutan ikan padi (*ricefish*). Medaka secara bahasa memiliki arti mata di atas (me= mata; daka= tinggi, besar), karena ciri khusus ikan medaka adalah memiliki mata di atas posisi hidung dengan ukuran yang cukup besar. Hal ini dapat dilihat dengan jelas pada saat malam hari atau pada saat stadia juvenil, keberadaan kedua mata pada ikan medaka terlihat sangat dominan. Ikan medaka masuk ke dalam famili *Adrianichthyidae*. Sebagian besar anggota famili ini adalah genus *Oryzias*, genus *Adrianichthys*, dan *Horaichthys*. Aspek biologi ikan medaka yang menarik adalah pemijahan terjadi secara oviviparus, ukuran telur besar dan pemijahan terjadi sepanjang hari (Fahmi *et al.*, 2015)

Oryzias celebensis memiliki ciri kepala dan tubuh berwarna kuning pucat, bagian punggung dan sisi tubuh. Membran sirip punggung transparan, sirip dubur kuning pucat pada dasarnya. Kuning Oranye bagian *band submarginal* pada punggung dan perut sirip ekor, selaput sirip perut kuning pucat. Panjang kepala 4.0 mm, kepala lebih sedikit terkompresi daripada tubuh, bagian depan kepala tertekan, panjang moncong 5,4 mm (3,2 mm - 7,6 mm), panjang kepala 4.0 mm, moncong lebih pendek dari diameter mata. Diameter mata 2,3 mm (2,2 mm - 2,4 mm). Bentuk mulut hampir horizontal. Perut agak cembung dari kepala hingga sirip dubur. Tubuh ditutupi dengan sisik sikloid di bagian longitudinal 29mm – 33mm (Gambar 1) (Sari *et al.*, 2018)



Gambar 1. Ikan Medaka Sulawesi (*Oryzias celebensis*) (Sari *et al.*, 2018)

Genus *Oryzias* terdiri atas 24 spesies, lebih dari setengahnya mendiami perairan Indonesia. Berdasarkan konstruksi pohon filogenetik dengan menggunakan sekuen nukleotida mitokondria dan gen inti maka genus *Oryzias* terdiri atas tiga grup monofiletik yaitu *latipes*, *celebes*, dan *javanicus*. Grup *latipes* dan *javanicus* umumnya tersebar di Asia bagian timur dan selatan, sedangkan semua spesies grup *celebes* menghuni perairan Sulawesi. Mengacu pada molekuler *clock* maka kelompok *celebes* telah terisolasi semenjak terbentuknya Selat Makasar atau kira-kira 30 juta tahun yang lalu (Fahmi *et al.*, 2015)

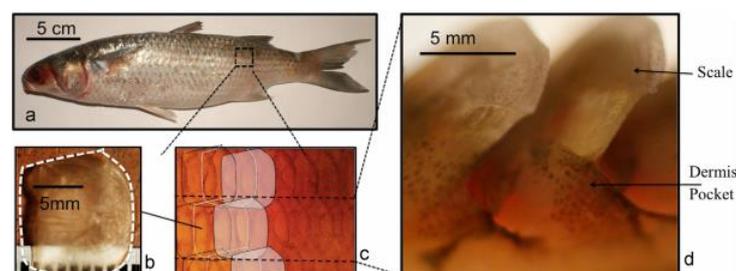
Ikan medaka termasuk dalam kelompok ikan kecil yang secara taksonomi diklasifikasikan ke dalam famili *Adrianichthyidae*. Famili *Adrianichthyidae* adalah famili asli di Asia, terdiri dari empat genera, yaitu *Oryzias* dengan 20 spesies,

Adrianichthys dengan dua spesies, *Horaiichthys* dengan satu spesies dan *Xenopoecilus* dengan tiga spesies. Sebagian besar ikan dalam famili ini terbatas pada air tawar tetapi beberapa spesies ditemukan di air payau dan di sepanjang pantai. Distribusi ikan ini meliputi wilayah yang luas dari India hingga Jepang dan selatan di sepanjang kepulauan Indonesia - Australia di garis Wallace dari Timor dan Sulawesi. Penemuan spesies baru spesies ikan medaka juga semakin meningkat. Di 2009, ada 32 spesies *Oryzias sp* di Asia, 14 spesies endemik di perairan Sulawesi, 6 spesies *Orygia* endemik di danau-danau tertentu di Pulau Sulawesi. Spesies ikan Medaka di Sulawesi Selatan berpusat di sekitar wilayah Maros-Pangkep dan Malili kompleks danau di Kabupaten Luwu Timur. Ikan medaka yang ditemukan di sekitar wilayah Maros Pangkep pada umumnya didominasi oleh *Oryzias celebensis*. Ikan Medaka di Luwu Timur memiliki pola distribusi yang unik, karena masing-masing danau memiliki spesies endemik sendiri, meskipun danau-danau tersebut terletak berdekatan satu sama lain. Ikan medaka endemik yang ditemukan di Danau Matano umumnya memiliki bercak hitam dan terdiri dari 2 spesies, yaitu *Oryzias marmoratus* dan *Oryzias matanensis*. Medaka endemik ke Danau Towuti adalah *Oryzias profundicola*. Sementara di danau kecil Masapi, ditemukan spesies *Oryzias hadiatyae*. Spesies ini dideskripsikan pada 2010. Jenis Medaka lainnya yaitu *Oryzias eversi* yang ditemukan di Tana Toraja di Indonesia 2012 (Sari *et al.*, 2018)

Struktur histologis ikan medaka Sulawesi memiliki kesamaan dengan ikan Zebrafish kecuali ada beberapa perbedaan dalam beberapa sistem organ. Ditemukan bahwa ikan medaka Sulawesi sebagai ikan endemik di daerah Sulawesi Selatan dapat digunakan sebagai model hewan alternatif selain ikan Zebrafish (Sari *et al.*, 2018)

2.2. Kulit Ikan

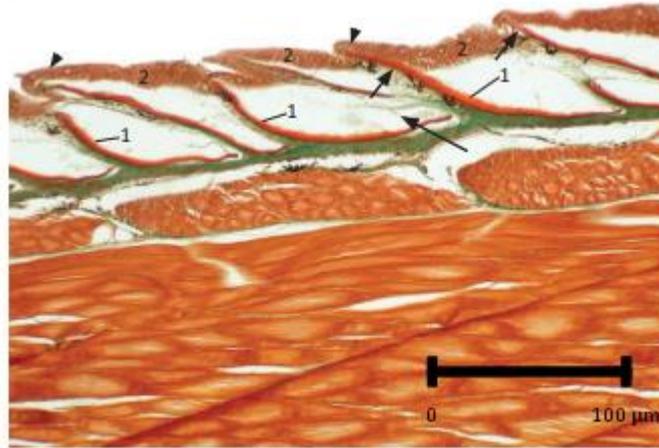
Lapisan sel pada permukaan kulit ikan dibentuk oleh sekresi dari sel epitel, sel goblet, dan sel-sel lain di epidermis. Morfologi kulit ikan sangat bervariasi. Seperti pada vertebrata lain, integumen semua ikan terdiri dari dua lapisan: epidermis luar dan dermis bagian dalam atau *corium*. Dua lapisan berbeda dalam asal, struktur, dan fungsi (Gambar 2) (Elliott, 2011)



Gambar 2. (a) Fisiognomi ikan secara keseluruhan, (b-c) *close-up* dari sisik dan strukturnya, dan (d) perbesaran satu lapisan sisik yang menampilkan sisik tumpang tindih dan hubungannya dengan dermis yang mendasarinya (Vernerey dan Barthelat, 2014)

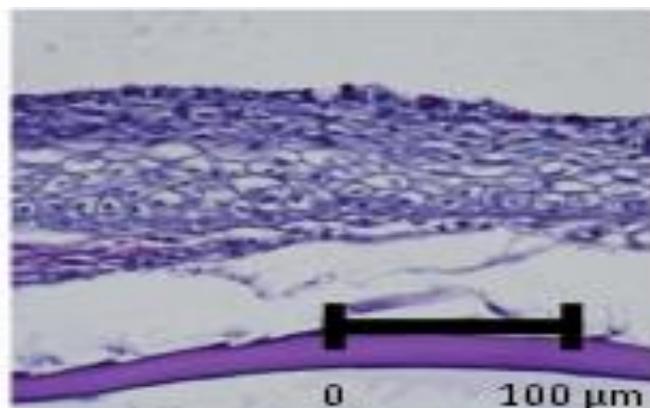
Epidermis pada sebagian besar ikan mengandung sedikit atau tidak ada pigmen dan karenanya sebagian besar transparan dengan inspeksi visual, fitur morfologis dari jaringan ini umumnya dilihat dengan bantuan mikroskop. Dermis kulit mengandung pembuluh darah, saraf, sisik, sel pigmen, dan jaringan adiposa, 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 (Gambar 3) (Elliott, 2011)



Gambar 3. Gambaran umum sampel kulit ikan *Poecilia reticulata* yang diambil dari daerah *middorsal*. Sisik (1) berasal dari kantong sisik kulit dan menonjol ke belakang (panah pendek) dimana mereka ditutupi oleh epidermis (2). Epidermis lebih tipis (panah) di atas poron bebas sisik. Panah panjang menunjuk ke *stratum laxum* pada dermis. *Stratum compactum* berwarna hijau. Sel-sel otot rangka (*epaxial*) mengisi bagian bawah gambar. Skala: (Genten *et al.*, 2009).

Epidermis pada dasarnya adalah seluler struktur dalam, terdiri dari epitel berlapis-lapis yang berasal dari ektoderm embrionik. Dermis adalah struktur berserat dengan sel yang relatif sedikit, dan diturunkan dari mesenkim embrionik asal mesodermal. Ketebalan epidermis ikan dapat bervariasi tergantung pada spesies, usia, daerah tubuh, dan keadaan lingkungan. Pada sebagian besar spesies ikan, epidermis lebih tipis dari pada dermis. Keratinisasi epidermis untuk membuat lapisan permukaan yang bertanduk seperti pada vertebrata darat jarang terjadi pada ikan. Sebaliknya, umumnya pada epidermis ikan semua lapisannya aktif secara metabolik (Gambar 4) (Elliott, 2011)

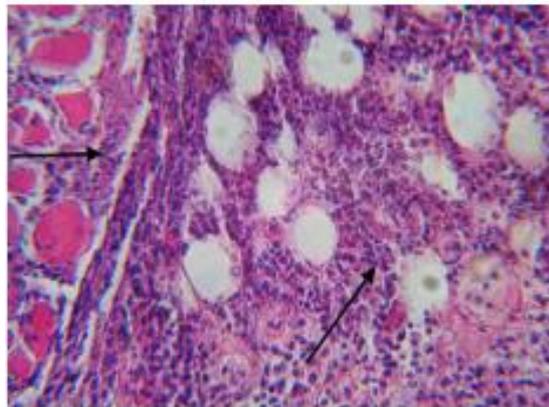


Gambar 4. Histologi Epidermis Kulit Ikan Medaka (Mathuru, 2016)

2.3. Komponen-Komponen dalam Proses Penyembuhan Luka

2.3.1. Sel Radang

Sel-sel radang sangat penting dalam respon terhadap cedera di semua jaringan. Peradangan adalah respons utama terhadap infeksi, tetapi juga merupakan komponen penting dari respons terhadap sebagian besar bentuk cedera lainnya. Salah satu konsekuensi dari perekrutan sel-sel inflamasi adalah pembentukan sejumlah besar radikal bebas yang berasal dari oksigen oleh sel-sel ini. Sitokin, faktor pertumbuhan, dan enzim degradatif juga diproduksi dan dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler oleh sel-sel inflamasi. Molekul dan protein ini dapat merusak sel parenkim di jaringan yang meradang dan dapat menyebabkan kematian sel. Bentuk lain dari cedera yang dimediasi imun yang disebabkan oleh antibodi dan sel T yang teraktivasi dapat secara langsung merusak atau membunuh sel parenkim (Gambar 5) (King, 2007).



Gambar 5. Infiltrasi sel radang pada lapisan kulit yang ditunjukkan dengan tanda panah (Mohammed *et al.*, 2014)

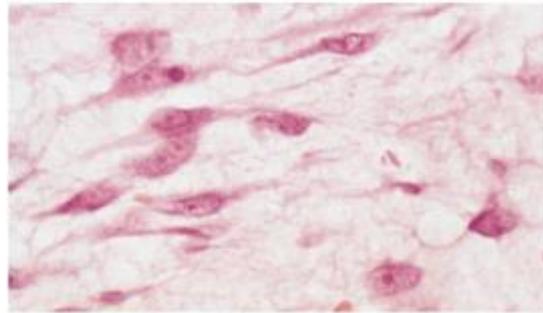
2.3.2. Fibroblas

Fibroblas adalah sel yang hadir pada saat proses penyembuhan luka berlangsung, dari fase inflamasi lanjut hingga epitelisasi penuh telah terjadi. Fibroblas kemudian akan bermigrasi ke daerah luka, berkembang biak dan melakukan sejumlah kegiatan utama di bawah regulasi ketat dari faktor-faktor yang diperantarai cedera dan lingkungan yang berubah secara progresif dari penyembuhan luka, yang sangat penting untuk kondisi akhir luka. Setelah luka telah direnovasi secara memadai, meskipun tidak identik dengan jaringan sehat di sekitarnya, tingkat fibroblas kembali ke tingkat pra-cedera (Bainbridge, 2013).

Sel fibroblas berasal dari sel mesenkimal dan merupakan jaringan permanen di jaringan ikat. Sel-sel lain yang ditemukan adalah makrofag, sel plasma, dan sel mast, berasal dari sel batang hematopoietik di sumsum tulang kemudian bersirkulasi dalam darah, dan pindah ke jaringan ikat. Sel-sel ini dan leukosit adalah sel sementara dari sebagian besar jaringan ikat, dimana sel ini melakukan berbagai fungsi dalam periode singkat sesuai kebutuhan dan kemudian mati dengan apoptosis (Gambar 6) (Junqueira dan Carneiro, 2005)

Fibroblas adalah sel berbentuk spindle dan didistribusikan secara luas di sebagian besar jenis jaringan, terutama jaringan ikat. Sel-sel ini berasal dari mesenkimal dan mengekspresikan vimentin, tetapi tidak desmin atau otot polos.

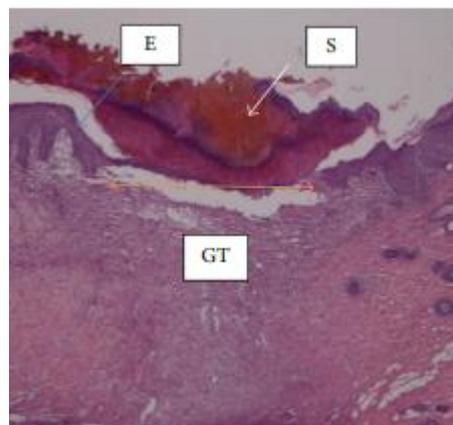
Fibroblas memainkan peran penting dalam mengatur pergantian matriks ekstraseluler dalam kondisi normal. Pada jaringan yang terluka, fibroblas diaktifkan dan berdiferensiasi menjadi miofibroblas, yang berkontraksi dan berpartisipasi dalam penyembuhan dengan mengurangi ukuran luka dan mengeluarkan protein matriks ekstraseluler. Diferensiasi fibroblas ke miofibroblas adalah peristiwa kunci dalam penyembuhan luka jaringan ikat (Karamichos, 2009)



Gambar 6. Gambaran mikroskopis dari fibroblas dalam jaringan ikat longgar, yang memperlihatkan bentuk spindel atau fusiform dari fibroblas. Fibroblas membentuk jaringan ikat serta substansi interseluler diantara komponen jaringan (Balogh dan Fehrenbach, 2011)

2.3.3. Jaringan Granulasi

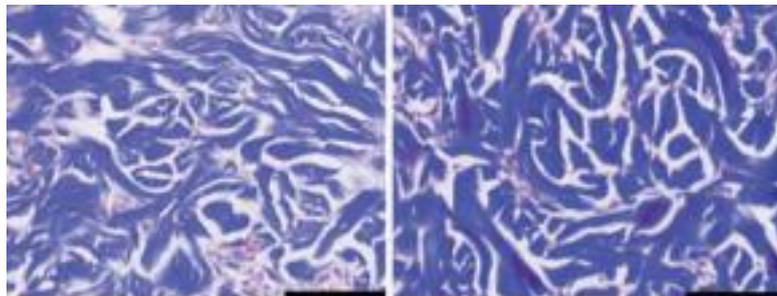
Jaringan granulasi merupakan komponen penting dalam proses penyembuhan luka. Luka dapat sembuh dengan tujuan primer (tepi luka mendekati dengan mudah) dan tujuan sekunder (tepi luka tidak mendekati). Matriks jaringan granulasi akan mengisi luka yang sembuh dengan tujuan kedua. Jenis jaringan ini juga hadir pada luka kronis yang memiliki banyak penyebab berbeda. Jaringan granulasi dianggap organ kontraktile dan ditandai secara histologis dengan adanya proliferasi fibroblas, keratinosit, sel endotel, kapiler berdinding tipis baru, infiltrasi sel inflamasi dari matriks ekstraseluler. Pembentukan jaringan granulasi adalah suatu proses yang kompleks dan membutuhkan interaksi yang rumit antara tipe sel di lokasi luka (Gambar 7) (Alhaji *et al.*, 2020)



Gambar 7. Gambaran Histologi dari proses penyembuhan luka pada fase proliferasi dengan granulasi pembentukan jaringan. Ket: E: Epidermis, S: Scab, GT: Granulation tissue (Amin *et al.*, 2015)

2.3.4. Serabut Kolagen

Kolagen adalah molekul protein triple helix yang unik, yang membentuk bagian utama dari matriks dermal ekstraseluler, bersama dengan glikosaminoglikan, proteoglikan, laminin, fibronektin, elastin dan komponen seluler. Kolagen adalah protein paling banyak di jaringan hewan dan menyumbang 70-80% dari berat kering dermis. Terutama diproduksi oleh fibroblas, setidaknya 21 kolagen yang berbeda secara genetik saat ini telah diidentifikasi, dengan enam di antaranya ada di kulit. Kolagen tipe I terdiri dari sekitar 70% kolagen di kulit, dengan tipe III 10%, dan sejumlah kolagen tipe IV, V, VI, dan VII. Fungsi utama kolagen adalah bertindak sebagai perancah dalam jaringan ikat, sebagian besar dalam bentuk tipe I, II dan III. Pada penyembuhan luka dini, tipe III diletakkan terlebih dahulu, dengan proporsi tipe I meningkat seiring dengan pembentukan jaringan parut yang berkembang dan direnovasi. Endapan kolagen dan remodeling berkontribusi pada peningkatan kekuatan luka, yang kira-kira 20% normal pada tiga minggu setelah cedera, secara bertahap mencapai maksimum 70% dari kulit normal (Gambar 8) (Harsha dan Brundha, 2020).



Gambar 8. Gambaran histologi dengan pewarnaan trikrokrom Masson pada jaringan granulasi menunjukkan bagian dari serat kolagen yang baru terbentuk yang didistribusikan ke jaringan granulasi, kumpulan kolagen yang diregenerasi dari pengaturan teratur dan distribusi luas (Guo *et al.*, 2016)

2.4. Luka

2.4.1 Penyebab Luka Pada Tubuh Ikan

Kulit ikan secara metabolik sangat aktif dan sangat peka terhadap penyebab stres. Kulit ikan termasuk target umum bagi banyak patogen karena merupakan jaringan hidup. Integritas epidermal sangat penting untuk pertahanan karena banyak patogen oportunistik yang ada di lingkungan dapat dengan cepat menyebabkan luka terbuka. Patogen ini juga dapat hadir pada kulit yang sehat meskipun dalam jumlah kecil. Hal antara kerusakan kulit dan kolonisasi mikroba terkadang sulit untuk diidentifikasi penyebab awalnya ulkus kulit. Kerusakan epidermal tidak hanya dapat menyebabkan infeksi, tetapi juga menghasilkan stres osmotik yang bisa kehidupan ikan. Ada penelitian yang menyatakan bahwa hanya 10% dari luas permukaan tubuh yang dapat menyebabkan kematian akut (50%), mungkin karena stres osmotik dan tingkat kematian berhubungan langsung dengan kerusakan kulit. Jadi, bahkan pathogen yang benar-benar terbatas pada epidermis (misalnya, sebagian besar ektoparasit) dapat membunuh ikan semata-mata karena syok osmotik terkait dengan kerusakan epidermal. Zat toksin dapat menyebabkan kerusakan epidermis. Stres ringan dapat melemahkan kulit tetapi tidak

menyebabkan kerusakan yang cukup sampai terjadi infeksi klinis. Kulit yang rusak ini dapat meningkatkan penetrasi racun di seluruh kulit. Faktor-faktor ini dapat terjadi secara normal tergantung pada usia, jenis kelamin, status endokrin, dan kondisi lingkungan serta spesies. Spesies *bottomdwelling* (bentik), seperti *flounder*, biasanya memiliki epitel yang lebih tebal daripada spesies pelagis, yang menghuni kolom air dan tidak pernah bersentuhan dengan benda padat (Noga, 2000)

2.4.2. Fase-Fase Penyembuhan Luka pada Kulit Ikan

Menurut Alhajj *et al.* (2020), fase penyembuhan luka adalah sebagai berikut:

a. Fase Inflamasi

Tahap ini dimulai ketika neutrofil mulai tiba di lokasi luka. Neutrofil tiba di luka dalam beberapa menit dan terus menumpuk selama beberapa hari. Peran neutrofil adalah untuk menjebak mikroorganisme yang ada di lokasi luka sejak awal cedera. Neutrofil juga memperkuat respons proinflamasi dan melepaskan penanda mereka sendiri. Monosit tiba di lokasi luka dalam dua hari, di mana mereka berdiferensiasi menjadi makrofag. Peran makrofag adalah untuk defagosit, patogen, dan neutrofil fagositosis sementara juga memproduksi mediator kimia (TGF-beta dan VEGF) yang berfungsi untuk merekrut fibroblas dan sel endotel yang menandai tahap penyembuhan selanjutnya.

b. Fase Proliferasi

Selama tahap penyembuhan, epitelisasi ulang, dan penggantian bekuan darah oleh jaringan granulasi terjadi secara bersamaan. Tahap ini sangat seluler dengan jenis sel primer, termasuk fibroblas, keratinosit, dan sel endotel. Fibroblas berfungsi untuk mensintesis kolagen dan matriks ekstraseluler. Jaringan granulasi itu sendiri terdiri dari matriks ekstraseluler, proteoglikan, asam hialuronat, kolagen, dan elastin. Sitokin dan faktor pertumbuhan, interleukin, dan faktor angiogenesis aktif selama waktu ini, yang dapat berlanjut di mana saja dari hari ke minggu dalam keadaan normal. Jaringan granulasi tumbuh dari pangkal luka dan biasanya dapat mengisi berbagai ukuran luka. Setiap kesalahan dalam pembentukan jaringan granulasi dapat menyebabkan pembentukan luka kronis. Benda asing di lokasi luka juga dapat mengakibatkan jaringan granulasi persisten dan penyembuhan luka yang buruk dengan makrofag berlebih, fibroblas, dan kapiler bereaksi di sekitar bahan asing.

c. Fase Remodeling

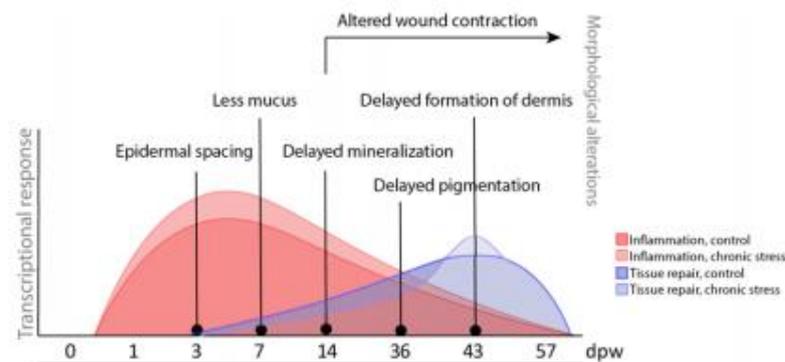
Tahap terakhir penyembuhan luka melibatkan apoptosis dan produksi sel-sel baru. Apoptosis dan degradasi matriks ekstraseluler dan kolagen tipe III imatur dan pembentukan akhir kolagen tipe I matang sangat penting untuk pembentukan parut, integritas, dan kekuatan. Tahap ini dapat berlanjut dari bulan ke tahun. Jika ada kesalahan selama fase ini, mungkin ada penyembuhan luka berlebihan yang mengarah ke jaringan parut hipertrofik atau keloidal atau luka kronis yang mengakibatkan jaringan granulasi persisten.

2.4.3. Mekanisme Penyembuhan Luka Pada Kulit Ikan

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena adanya kegiatan bioseluler dan biokimia yang terjadi secara berkesinambungan. Penggabungan respon vaskuler, aktivitas seluler, dan terbentuknya senyawa kimia sebagai substansi mediator di daerah luka merupakan komponen yang saling terkait

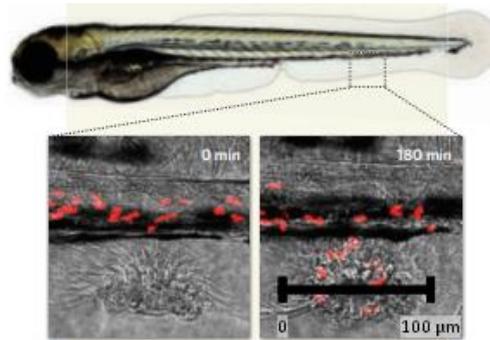
pada proses penyembuhan luka. Ketika terjadi luka, tubuh memiliki mekanisme untuk mengembalikan komponen-komponen jaringan yang rusak dengan membentuk struktur baru dan fungsional. Proses penyembuhan luka tidak hanya terbatas pada proses regenerasi yang bersifat lokal, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor endogen, seperti umur, nutrisi, imunologi, pemakaian obat-obatan, dan kondisi metabolik (Handi *et al.*, 2017)

Tahapan penyembuhan luka yakni inflamasi, proliferasi sel dengan granulasi pembentukan jaringan, dan renovasi jaringan. Tahapan ini terjadi pada ikan. Pada ikan dan amfibi penyembuhan luka dengan sel epitel (keratosit) yang bermigrasi dari jaringan sekitarnya yang utuh kemudian menutupi permukaan luka. Setelah epitelisasi ulang, epidermis mulai memproduksi *mucus* yang berfungsi sebagai penghalang melindungi luka dari lingkungan eksternal. Rekonstitusi epidermis penting dari proses penyembuhan, tetapi untuk luka yang lebih dalam, dermis juga perlu diregenerasi. Karena dermis terdiri dari beberapa struktur dan tipe sel seperti sisik, sel tulang, jaringan ikat padat dan longgar, fibroblas, sel pigmen, dan kapiler. Proses ini sudah dibuktikan dengan penelitian pada *Zebrafish*, di mana jaringan granulasi sudah ada pada 2 hari pasca luka (Gambar 9) (Sveen *et al.*, 2019)



Gambar 9. Ringkasan peristiwa dalam penyembuhan luka pada ikan salmon Atlantik. Infamasi dan perbaikan jaringan adalah dua respon transkripsional yang mendominasi terhadap luka (Sveen *et al.*, 2018)

Perekrutan leukosit ke lokasi luka setelah kerusakan jaringan sangat penting untuk mencegah masuknya mikroorganisme ke dalam luka dan untuk membantu mengoordinasikan penutupan luka. Sel-sel kekebalan ini melakukan fungsi-fungsi lain pada luka juga, seperti pembersihan sel dan puing-puing jaringan selama proses perbaikan. Namun, peradangan overenthusiastik dapat merusak, jadi memahami bagaimana sel-sel kekebalan direkrut ke luka dan bagaimana respon peradangan menyelesaikan sangat penting. Serangkaian kompleks molekul pensinyalan yang tumpang tindih sementara, termasuk protein kemokin, diketahui menarik sel-sel kekebalan ke tempat luka (Gambar 10) (Martin dan Feng, 2009)

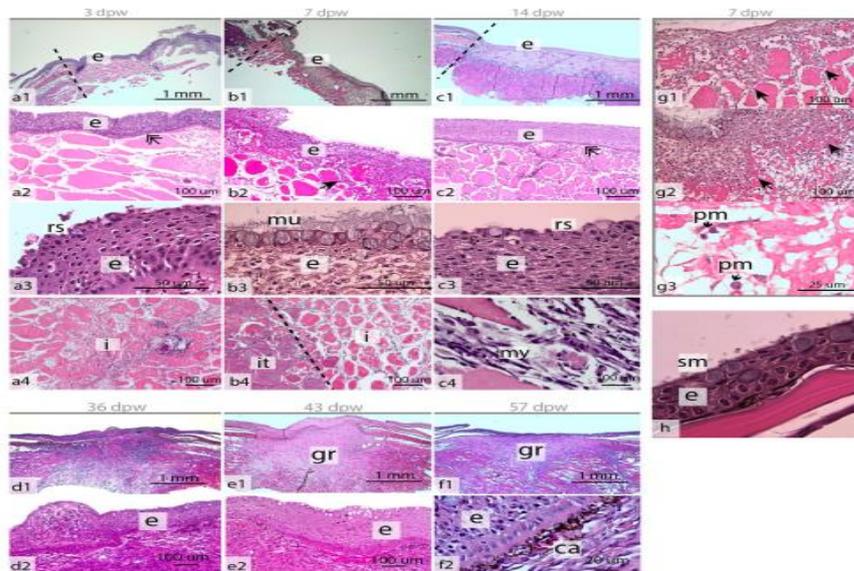


Gambar 10. Visualisasi migrasi neutrofil dalam larva ikan *zebrafish*. Luka kecil yang dibuat di sirip ekor ventral dari larva ikan *zebrafish* berusia 4 hari menghasilkan perekrutan neutrofil yang ditandai dengan fluoresensi (merah) ke lokasi luka dalam beberapa menit, di mana mereka bertahan selama beberapa jam (Martin dan Feng, 2009)

Neutrofil adalah sel darah putih pertama yang tiba di lokasi luka. Jika pembuluh darah rusak karena luka, sel-sel ini keluar dari sirkulasi dan membentuk bagian dari bekuan darah. Selain itu, neutrofil bermigrasi ke luka dari pembuluh darah kecil di dekat lokasi kerusakan jaringan. Untuk melakukan ini, neutrofil menempel pada permukaan luminal sel endotel teraktivasi yang melapisi pembuluh darah dan kemudian berpindah ke sel endotel ke dalam ruang ekstrasvaskuler. Selanjutnya, neutrofil bergerak menuju luka dengan memperluas proyeksi dari sel dan mempertahankannya yang kebetulan diarahkan ke sinyal luka. Sel-sel pertama tiba dalam beberapa menit pada kerusakan jaringan: pencitraan langsung dari neutrofil yang ditandai dengan fluoresensi menunjukkan bahwa sekitar satu juta sel telah tiba di lesi kulit kecil 4 jam setelah kerusakan jaringan awal, dan setelah 18 jam sekitar 5 juta telah tiba. Jika luka terinfeksi, maka setidaknya dua kali lipat jumlah neutrofil ini akan direkrut (Martin dan Feng, 2009). Perbedaan antara proses penrsembuhan luka pada mamalia dan ikan adalah pada ikan, re-epitelisasi tidak memerlukan respons inflamasi (Richardson *et al.*, 2013)

Keratosit dapat menutupi permukaan luka kulit ikan dengan lapisan pelindung sel baru dalam beberapa jam setelah luka dengan migrasi cepat dari margin luka di sekitarnya. Selain migrasi, berbagai tipe sel yang ada dalam epidermis ikan juga ditunjukkan menginternalisasi zat tertentu seperti bakteri dan partikel lainnya. Fungsi keratosit menyiratkan perbaikan luka. Sebagian besar hewan memiliki kemampuan untuk memperbaiki lesi epidermis setelah infeksi atau perkelahian di alam liar. Bahkan, epitelisasi celah luka pada spesies ikan melibatkan perubahan arsitektur permukaan sel epitel. Sebagai respon cepat terhadap cedera, sekresi mukosa yang banyak dan akumulasi diamati pada permukaan sel epitel yang berdekatan yang juga terkait dengan fungsi pelindung dari *mucus* terhadap mikroorganisme patogen. Mekanisme penyembuhan luka pada ikan: Penutupan luka dan penyembuhan, pembentukan epidermis luka, pembentukan sel blastema proliferasif, dan diferensiasi sel dan morfogenesis yang mengarah pada restorasi jaringan. Setelah cedera, luka harus segera ditutup dengan sel epitel untuk meminimalkan perdarahan dan risiko infeksi. Oleh karena itu, penutupan luka awal terjadi dengan cepat tanpa pembelahan sel. Cincin F-actin terbentuk di sel-sel epitel

di sekitar luka dan dengan cepat berkontraksi untuk menutup pembukaan epitel. Pada akhir kontraksi jaringan, yang terjadi dalam hitungan jam, sel-sel epitel di sekitar luka bermigrasi untuk membentuk segel epitel yang ketat. Kontraksi dan penataan ulang sel epitel luka tertutup. Diperkirakan bahwa proses penutupan luka seperti itu bersifat universal dalam berbagai invertebrata dan vertebrata (Gambar 11) (Eissa *et al.*, 2013)



Gambar 11. Bagian-bagian jaringan pewarnaan *hematoxylin* dan eosin dari penyembuhan luka selama fase penyembuhan awal (a-c) dan akhir (d-f) (Sveen *et al.*, 2018)

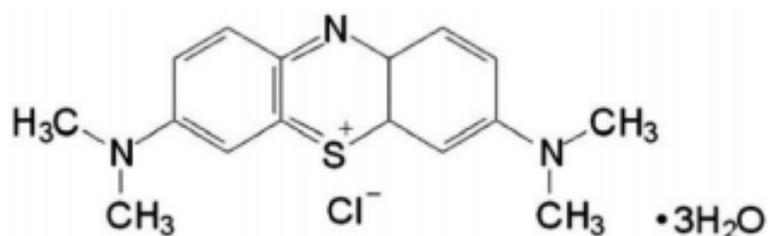
2.5. Perbedaan Penyembuhan Luka pada Ikan dan Mamalia

Penatalaksanaan luka ditujukan untuk pencegahan infeksi dan untuk menghentikan nekrosis jaringan yang akan terjadi, sehingga penyembuhan terjadi dengan baik pada luka yang sebagian tebalnya. Luka parsial dengan ketebalan superfisial sembuh dalam dua minggu tanpa jaringan parut, tetapi luka parsial yang dalam sering memiliki waktu yang lebih lama untuk sembuh. Penyembuhan luka pada ikan, meskipun mirip dengan vertebrata darat, namun terjadi lebih cepat pada spesies ikan yang hidup di lingkungan perairan yang tepat. Penatalaksanaan luka harus melibatkan identifikasi dan koreksi terhadap kemungkinan penyebab penyakit tidak menular dan / atau infeksi. Luka kulit sembuh dengan cepat pada ikan dan permukaan kulit dengan cepat ditutupi oleh *mucus* dan epitelisasi ulang dari margin luka terjadi dalam beberapa jam. Selain itu, dalam beberapa minggu sisik baru dengan ukuran dan karakteristik sisik dewasa benar-benar tumbuh kembali. Proses regenerasi ini telah dibagi menjadi empat tahap; dimulai dengan epitelisasi ulang dan diferensiasi sel pembentuk sisik (hari 1–2), diikuti oleh produksi cepat matriks lapisan eksternal (hari 3–5), produksi matriks pelat dasar (hari 6–14) dan akhirnya mineralisasi parsial pelat basal (Eissa *et al.*, 2013)

2.6 Methylene Blue

Methylene blue adalah pewarna dasar yang murah, aman, tersedia secara luas yang digunakan secara klinis dalam perawatan medis dan diagnostik. Digunakan selama lebih dari seabad, zat ini adalah bahan kimia sintetis pertama yang diuji pada manusia. Di antara banyak aplikasi biologisnya, *methylene blue* mewarnai molekul bermuatan negatif, termasuk DNA, di dalam sel yang rusak. *methylene blue* tidak mewarnai epitel yang tidak menyerap seperti sel epitel skuamosa kulit. Mekanisme pengambilan *methylene blue*, meskipun tidak sepenuhnya dipahami, dianggap mirip dengan *toluidine blue*. Karena biayanya yang lebih rendah dan profil keamanan yang lebih baik daripada *toluidine blue*, berkumur dengan larutan *methylene blue* telah diusulkan sebagai metode skrining untuk mendeteksi lesi kanker epitel oral. Karena ia secara ireversibel memberi label pada jaringan yang rusak tetapi tidak pada epitelium yang tidak rusak atau diregenerasi, *Methylene blue* yang diaplikasikan secara topikal telah lama digunakan sebagai teknik sederhana namun efektif untuk memandu debridemen bedah luka kronis yang tepat. Pewarna vital lainnya (misalnya Blue V, toluidine blue, trypan blue, Evans blue), sebaliknya, tidak memberikan diskriminasi yang cukup tajam antara jaringan yang hidup dan rusak / nekrotik untuk secara akurat memandu eksisi klinis (Milyavsky dan Dickie, 2017)

Methylene blue (MB) atau basic blue-9 adalah pewarna kationik monovalen dengan rumus molekul $C_{16}H_{18}N_3ClS$, digunakan sebagai model adsorbat pada penelitian kali ini untuk mengevaluasi efisiensi daun salvadora persica (miswak) sebagai adsorben alami. HCl, NaOH digunakan untuk mengatur pH yang dibeli dari BDH (Woo dan Heil, 2017). *Methylene blue* (3,7-Bis (dimethylamino) phenothiazin-5-ism chloride) memiliki bentuk kristal hijau tua tak berbau atau bubuk kristal dengan kilau perunggu. *Methylene blue* adalah salah satu kelompok tiazinium halida, atau senyawa fenotiazin-5-ium klorida, yang memiliki berbagai macam kegunaan, termasuk aplikasi aktivitas biomedis dan biologis. Saat ini, *methylene blue* digunakan dalam pengobatan manusia dan hewan dalam sejumlah prosedur terapeutik dan diagnostik termasuk pewarnaan bakteriologis, pewarna redoks, agen penargetan untuk melanoma, anti methemoglobinemik, antiseptik dalam industri peternakan dan akuakultur, desinfektan untuk menyembuhkan *ichthyophthiriasis*, pengobatan untuk ensefalopati yang diinduksi ifosfamide, pengobatan vasoplegia yang berhubungan dengan syok septik, dan sebagai pelacak dalam operasi paratiroid (Park *et al.*, 2019)



Gambar 12. Struktur kimia *methylene blue trihydrate* (Park *et al.*, 2019)

Methylene blue digunakan oleh pembudidaya untuk pencegahan dan pengobatan penyakit ikan yang biasanya ditandai dengan borok (*ulcer*) pada kulit ikan (Mawardi, 2016). *Methylene blue* bertindak sebagai anti-oksidan, pro-oksidan, penghambat sintesis prostasiklin dan mengurangi akselerator proses dalam sel, yang menjelaskan efek perlindungannya mencegah kerusakan sel dan perkembangan nekrosis pada kelompok yang menerima *Methylene blue* satu atau enam jam setelah mendapatkan luka. Injeksi *Methylene blue* dalam evaluasi histopaologi secara intraperitoneal menyebabkan penurunan persentase nekrosis yang signifikan dan meningkatkan persentase kulit normal. Secara umum, pemberian *Methylene blue* yang aman adalah 2 ppm, tetapi risiko tertentu harus dipertimbangkan, sedangkan menurut Menurut Keputusan Menteri Lingkungan Hidup yaitu KEP-51/MENLH/10/1995 tentang baku mutu limbah cair, konsentrasi maksimum *Methylene blue* yang diperbolehkan adalah 5-10 ppm (Rosique *et al.*, 2017)

Penanggulangan penyakit infeksius dalam bidang akuakultur selama ini masih banyak mengandalkan obat-obat kimiawi. *Methylene Blue* termasuk dalam obat-obatan kimiawi yang sering digunakan di dalam pencegahan dan pengobatan organisme budidaya yang terinfeksi penyakit (Kurniawan, 2012). *Methylene blue* memiliki efek penghambatan monoamine oksidase, dan secara teoritis dapat menyebabkan sindrom serotonin pada pasien yang menggunakan inhibitor reuptake serotonin selektif (Church *et al.*, 2015).