

KARYA AKHIR

**EFEK EKSTRAK CHANNA STRIATA TERHADAP
NILAI *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)
PADA TIKUS HIPERGLIKEMIA YANG MENGALAMI
PERLUKAAN AKUT**

***THE EFFECT OF CHANNA STRIATA EXTRACT ON
THE NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR)
VALUE IN HYPERGLYCEMIC RATS WITH ACUTE
INJURY***

NUR FITRIANA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**EFEK EKSTRAK CHANNA STRIATA TERHADAP NILAI
NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) PADA TIKUS
HIPERGLIKEMIA YANG MENGALAMI PERLUKAAN AKUT**

***THE EFFECT OF CHANNA STRIATA EXTRACT ON THE
NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) VALUE IN
HYPERGLYCEMIC RATS WITH ACUTE INJURY***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Pendidikan Dokter Spesialis**

NUR FITRIANA

**Kepada
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR
EFEK EKSTRAK CHANNA STRIATA TERHADAP NILAI
NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR)
PADA TIKUS HIPERGLIKEMI YANG MENGALAMI
PERLUKAAAN AKUT**

Disusun dan diajukan oleh :

NUR FITRIANA

Nomor Pokok : C175171005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas

Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 08 Oktober 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. kes. Sp. PD-KGH. Sp. GK
NIP. 196805301996032001



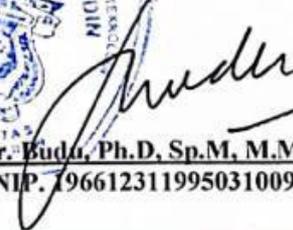
Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp. GK(K)
NIP. 195610201985032001

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp. GK(K)
NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas,



Prof. dr. Budi, Ph.D, Sp.M, M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nur Fitriana
Nomor Induk Mahasiswa : C175171005
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 8 Oktober 2021

Yang Menyatakan,



Nur Fitriana

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wa barakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K) sebagai ketua komisi penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr.dr.Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai sekretaris Komisi Penasihat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai penasihat akademik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar

yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasihat dan motivasi selama masa pendidikan.
5. Dr.dr.Andi Makbul Aman, Sp.PD-KEMD, FINASIM sebagai dosen penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasihat dan motivasi selama masa pendidikan.
6. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D sebagai dosen penilai dan pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
7. Orangtua tercinta, ayahanda dan ibunda, suami serta anak-anak untuk limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan
8. Teman-teman seangkatan atas bantuan, dukungan, serta kebersamaan menjalani proses pendidikan.
9. Rekan peneliti, Caroline Prisilia Marsell dan Ni luh eka suprapti atas kerjasamanya dan bantuannya selama proses penelitian dan penyelesaian karya akhir.
10. Seluruh Staf laboratorium hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas bantuannya selama proses penelitian.

11. H. Yusran yunus S,Si,M.kes. Laboran (Laboratorium patologi klinik rumah sakit unhas) atas segala fasilitas, bantuan, dan bimbingannya dalam proses penelitian.
12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Nur Fitriana

ABSTRAK

Pendahuluan: Gangguan penyembuhan luka dapat terjadi pada kondisi hiperglikemik. Proses ini melibatkan banyak jalur, termasuk peradangan. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan pemeriksaan yang mudah dan memungkinkan untuk dilakukan dengan tujuan untuk menggambarkan peradangan sistemik. *Channa striata* (ikan gabus) secara tradisional dikenal karena efek penyembuhan lukanya. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pengaruh ekstrak *Channa striata* terhadap proses penyembuhan luka akut yang diukur dengan nilai NLR, pada tikus wistar hiperglikemik yang diinduksi streptozocin (STZ). **Metode:** Penelitian laboratorium hewan dengan 30 ekor tikus wistar jantan dewasa yang dikelompokkan menjadi intervensi (n=15) dan kontrol (n=15). Pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-0, hari ke-3 dan hari ke-10. Ekstrak *Channa striata* diberikan dengan dosis 81 mg/hari pada kelompok intervensi dari hari ke-0 sampai hari ke-10. Dilakukan pengambilan spesimen untuk dilakukan analisis NLR diambil. **Hasil:** Perbedaan nilai NLR antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi pada hari ke-0 (0,3 vs 0,47, $p > 0,05$), hari ke-3 (0,46 vs 0,49, $p > 0,05$) dan hari ke-10 (0,45 vs 0,37, $p > 0,05$) tidak signifikan. Meskipun tidak signifikan ($p > 0,05$), kelompok intervensi menunjukkan persentase neutrofil yang lebih rendah (23,22% vs 26,98%), persentase limfosit yang lebih tinggi (65,66% vs 62,16%) dan nilai NLR yang lebih rendah (0,37 vs 0,45) pada hari ke-10. **Kesimpulan:** Ekstrak *Channa striata*, meskipun tidak signifikan secara statistik, menurunkan NLR pada penyembuhan luka akut pada tikus wistar hiperglikemik.

Kata kunci: hiperglikemik, penyembuhan luka, *Channa striata*

ABSTRACT

Introduction: Wound healing impairment may occur in a hyperglycemic condition. It involves many pathways, including inflammation. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an easy and feasible examination to reflect systemic inflammation. *Channa striata* (snakehead fish) is traditionally known for its wound healing effect. The objective of our research is to study the effect of *Channa striata* extract on acute wound healing process measured as NLR value, in hyperglycemic wistar rat induced by streptozocin (STZ). **Methods:** an animal laboratory study with 30 adult male wistar rats grouped into intervention (n=15) and control (n=15). Blood samples were taken on day-0, day-3 and day-10. *Channa striata* extract was administered with a dose of 81 mg/day on intervention group from day-0 to day-10. NLR data were taken and analyzed. **Result:** The different NLR values between the control group and the intervention group on day-0 (0.3 vs 0.47, $p > 0.05$), day-3 (0.46 vs 0.49, $p > 0.05$) and day-10 (0.45 vs 0.37, $p > 0.05$) were not significant. Although insignificant ($p > 0.05$), the intervention group showed a lower neutrophil percentages (23.22% vs 26.98%), higher lymphocyte percentages (65.66% vs 62.16%) and lower NLR value (0.37 vs 0.45) on the day-10. **Conclusion:** *Channa striata* extract, although not statistically significant, reduced NLR on acute wound healing in hyperglycemic wistar rat.

Keyword: hyperglycemic, wound healing, *Channa striata*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
C.1 Tujuan Umum	4
C.2 Tujuan Khusus	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
E. Hipotesis Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Hiperglikemia	6
A.1 Patofisiologi Hiperglikemia	7
A.2 Hiperglikemia Pada Diabetes Melitus (DM).....	8

A.3	Diabetes Akibat Pemberian Streptozotocin	10
A.4	Komplikasi Hiperglikemia	11
A.5	Hiperglikemia pada tikus	12
B.	Luka dan Penyembuhan Luka	13
B.1	Proses Penyembuhan Luka	14
B.2	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka	17
B.3	Dampak Hiperglikemia Akut terhadap Penyembuhan Luka	20
C.	Ekstrak <i>Channa striata</i>	21
C.1	Ekstrak <i>Channa striata</i>	21
C.2	Peran <i>Channa striata</i> pada Penyembuhan Luka	26
C.3	Peran Albumin dalam Penyembuhan Luka	28
C.4	Efek Ekstrak <i>Channa striata</i> pada Diabetes Melitus	30
D.	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR) pada Luka Sayat Hiperglikemik	31
D.1	Neutrofil	31
D.2	Limfosit	32
D.3	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR)	33
BAB III	KERANGKA PENELITIAN	35
A.	Kerangka Teori	35
B.	Kerangka Konsep	36
BAB IV	METODE PENELITIAN	37
A.	Rancangan penelitian	37
B.	Alur Penelitian	37

C. Tempat dan Waktu Penelitian	38
D. Sampel Penelitian	38
E. Perkiraan Besar Sampel.....	38
F. Kriteria Sampel.....	39
G. Alat Penelitian.....	39
H. Prosedur Penelitian	40
I. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	44
J. Identifikasi Variabel	45
K. Definisi Operasional	46
L. Rencana Manajemen dan Analisis Data.....	46
BAB V HASIL.....	47
BAB VI PEMBAHASAN	53
A. Neutrofil.....	53
B. Limfosit.....	56
C. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....	59
D. Keterbatasan Penelitian	63
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
A. Kesimpulan	64
B. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN	73
Lampiran 1. Rekomendasi Etik Penelitian	73
Lampiran 2. Lokasi Pelaksanaan Intervensi	74

Lampiran 3. Alat dan Bahan Intervensi.....	74
Lampiran 4. Tiga puluh ekor tikus wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) jantan sebagai sampel penelitian yang dibagi menjadi 2 kelompok besar	75
Lampiran 5. Pengambilan Spesimen	75
Lampiran 6. Sediaan Placebo dan Ekstrak <i>Channa striata</i> sebagai Material Intervensi	76
Lampiran 7. Pemberian Intervensi Placebo dan Ekstrak <i>Channa striata</i> pada tikus wistar	76
Lampiran 8. Proses Pemeriksaan Nilai NLR.....	77
Lampiran 9. Hasil Analisis Laboratorium	78
Lampiran 10. Hasil Analisis Uji Statistik.....	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan kandungan nutrisi kapsul <i>Channa striata</i> dan kapsul ekstrak <i>Channa striata</i> plus (Hasniati et al, 2019)	24
Tabel 2. Kandungan ekstrak <i>Channa striata</i> (Pujimin Plus®)/ kapsul (750 mg):.....	42
Tabel 3. Jumlah Neutrofil, Limfosit, NLR kontrol dan intervensi pada hari ke 0,3,10	47
Tabel 4. Perbandingan Jumlah Neutrofil Kontrol dan Intervensi <i>Channa striata</i>	49
Tabel 5 Perbandingan Jumlah Limfosit kontrol dan Intervensi <i>Channa striata</i>	50
Tabel 6. Perbandingan Jumlah NLR pada kontrol dan Intervensi <i>Channa striata</i>	51
Tabel 7. Jumlah <i>Neutrofil</i> kontrol dan intervensi pada hari ke 0,3,10	53
Tabel 8. Jumlah <i>Limfosit</i> pada kontrol dan intervensi pada hari ke 0,3,10	57
Tabel 9. Jumlah <i>NLR</i> pada kontrol dan intervensi pada hari ke-0,3,10	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Destruksi dan disfungsi sel β	8
Gambar 2. <i>The Egregious Eleven</i>	9
Gambar 3. Patogenesis komplikasi dari Hiperglikemia	12
Gambar 4. Kerangka teori	35
Gambar 5. Kerangka konsep	36
Gambar 6. Alur Penelitian.....	37
Gambar 7. Diagram Perbandingan Jumlah Neutrofil Kontrol dan Intervensi <i>Channa striata</i> (Sumber: Data Hasil penelitian, 2021)	51
Gambar 8. Diagram Perbandingan Jumlah Limfosit Kontrol dan Intervensi <i>Channa striata</i> (Data Hasil penelitian, 2021).	52
Gambar 9. Diagram Perbandingan Jumlah <i>Neutrofil Limfosit Ratio</i> (NLR) Kontrol dan Intervensi <i>Channa striata</i> . (Data Hasil penelitian, 2021)	52

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycation Endproducts</i>
ATP	: <i>Adenosina Trifosfat</i>
CD4	: <i>Cluster Of Differentiation 4</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DKA	: <i>Diabetic Ketoacidosis</i>
DMT2	: <i>Diabetes Melitus Tipe 2</i>
FADH2	: <i>Flavin Adenin Dinukleotida</i>
GLUT2	: <i>Glucose Transporter Type 2</i>
HHS	: <i>Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MDA	: <i>Malondialdehyd</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NADH	: <i>Dinukleotida Adenin Nikotinamida</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SDF-1	: <i>Stromal Derived Factor - 1</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sebagian besar populasi di belahan dunia mengkonsumsi karbohidrat dalam jumlah besar. Hal ini terjadi karena karbohidrat menyediakan sebagian besar energi dalam diet. Diet karbohidrat yang berlebihan menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Hiperglikemia adalah keadaan kadar glukosa di dalam darah melebihi kadar glukosa darah normal. Pada manusia, kadar glukosa darah normal puasa 80–110 mg/dL, dan pada tikus kadar glukosa darah normal 95–125 mg/dL (Suarsana et al., 2011). Hiperglikemia adalah glukosa darah lebih besar dari 126 mg/dL saat puasa dan lebih besar dari 180 mg/dL 2 jam postprandial. Seorang pasien mengalami gangguan toleransi glukosa atau pra-diabetes dengan glukosa plasma puasa 100 mg/dL hingga 126 mg/dL. Jika hiperglikemia dibiarkan tanpa diobati maka dapat menyebabkan banyak komplikasi serius yang mengancam jiwa seperti kerusakan mata, ginjal, saraf, jantung dan sistem pembuluh darah perifer. Dengan demikian, sangat penting untuk menangani hiperglikemia secara efektif dan efisien untuk mencegah komplikasi penyakit dan meningkatkan hasil pada pasien (Mouri and Badireddy, 2020).

Kadar gula yang tinggi sering menimbulkan komplikasi diantaranya adalah terjadinya perubahan patologis pada ekstremitas. Salah satu perubahan patologis yang terjadi pada ekstremitas adalah timbulnya luka. Luka yang bila tidak dirawat dengan baik akan berkembang menjadi ulkus dan gangren, dan dapat berujung pada amputasi. Untuk itu, sangatlah penting untuk mengetahui penatalaksanaan yang tepat untuk luka dengan keadaan kadar glukosa yang tinggi. Penyembuhan luka adalah proses yang dinamis dan interaktif yang melibatkan koagulasi, peradangan, pembentukan jaringan, dan remodeling jaringan. Penyembuhan luka kulit

yang terganggu adalah penyebab umum morbiditas dan mortalitas di antara pasien dengan diabetes (Frykberg, 1991).

Terlepas dari perbedaan besar dalam umur, manusia dan tikus menunjukkan pola yang sama dalam patogenesis penyakit serta fisiologi organ dan sistemik. Sel mereka mengandung struktur molekul serupa yang mengatur fungsi dan diferensiasi sel. Hampir 99% gen tikus menyerupai genom manusia, sehingga menjadikan model tikus kandidat yang ideal untuk mempelajari fungsi gen manusia dalam kesehatan serta dalam regulasi penyakit multifaktorial seperti kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes dan artritis (Dutta and Sengupta, 2016). Penyakit kaki terkait diabetes (DFD) adalah penyebab utama gangguan kualitas hidup terkait kesehatan, amputasi, rawat inap, dan biaya perawatan kesehatan. Model hewan pada penyakit manusia seperti tikus biasanya digunakan untuk mengidentifikasi pengobatan baru (Huynh et al., 2020).

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan parameter yang mudah dilakukan dan bersifat sensitif sebagai penanda prognostik pada berbagai kondisi medis. NLR merupakan rasio yang membandingkan jumlah neutrofil dan limfosit di dalam sirkulasi. Inflamasi ini berhubungan erat dengan resistensi insulin akibat peningkatan jaringan lemak yang memproduksi adipokin pro-inflamasi sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi ringan yang berlangsung kronik. (Lee et al., 2018; Mendes et al., 2019). Penelitian oleh Vatankhah et al menunjukkan bahwa NLR adalah prediktor independen dari luaran ulkus kaki diabetik. Nilai NLR < 4.2 dapat memprediksi penyembuhan luka total dengan sensitivitas 63% dan spesifisitas 71% (Vatankhah et al., 2017).

Berbagai pendekatan telah dilakukan dan diteliti untuk meningkatkan perbaikan penyembuhan luka pada penderita diabetes. *Channa striata* merupakan jenis ikan yang banyak ditemukan di Indonesia dan diyakini oleh masyarakat bahwa ini memiliki potensi dalam penyembuhan luka pasca operasi. Kandungan nutrisi berupa asam amino dan asam lemak esensial yang tinggi pada *Channa striata* berkontribusi terhadap perannya dalam

proses penyembuhan. *Channa striata* tidak hanya mengandung nutrisi yang tinggi yang dapat mendukung proses penyembuhan, namun juga mempunyai potensi antimikroba, anti inflamasi dan anti nosiseptif (Ma'rufi et al., 2019; Sahid et al., 2018).

Kandungan albumin dalam ekstrak *Channa striata* digunakan untuk mempercepat pemulihan jaringan atau sel tubuh yang rusak. Hasil penelitian melaporkan bahwa terjadi peningkatan albumin pada pasien pasca bedah yang diberikan kapsul ekstrak *channa striata* selama 10 hari yaitu sebesar 0,7 g/dl dan mempercepat penyembuhan luka operasi (Fauzan et al., 2020). Kandungan asam lemak pada *Channa striata* juga memiliki efek penyembuhan luka. Senyawa ini dapat membantu proses pembentukan kembali kolagen dan jaringan epitel pada luka. Penelitian telah membuktikan bahwa asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6 yang terkandung dalam ikan gabus dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka pada kaki tikus diabetes kronis (Jafari Naveh et al., 2011).

Sediaan ekstrak *Channa striata* "Pujimin Plus" memiliki kandungan albumin yang lebih tinggi yaitu sebesar 39,34% bila dibandingkan dengan sediaan "Pujimin" yang mengandung albumin sebanyak 21%. Selain itu kapsul Pujimin Plus juga memiliki kandungan seng (Zn) yang lebih tinggi kadarnya (22.9 mg/kg) dibandingkan kadar seng dalam sediaan sebelumnya (1.62 mg/kg). Kandungan lainnya yaitu asam glutamate 123719.69 ppm dan arginine 50830.78 ppm yang dapat meningkatkan status imun pasien infeksi. Protein arginin dan glutamin efektif dalam memelihara fungsi imun tubuh. Arginin mempengaruhi fungsi sel T, penyembuhan luka, dan hormone pertumbuhan (Hasniati et al., 2019).

Berdasarkan uraian sebelumnya, maka penelitian ini dilaksanakan untuk melihat efek ekstrak *Channa striata* terhadap nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: “Apakah ada efek ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus) terhadap nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut?”

C. Tujuan Penelitian

C.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus) terhadap nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

C.2 Tujuan Khusus

1. Menilai efek pemberian ekstrak *Channa striata* terhadap perubahan kadar neutrofil pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.
2. Menilai efek pemberian ekstrak *Channa striata* terhadap perubahan kadar limfosit pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.
3. Menilai efek pemberian ekstrak *Channa striata* terhadap perubahan kadar *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

D. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini adalah:

1. Pengembangan ilmu pengetahuan.
Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang efek ekstrak *Channa striata* terhadap nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut sehingga menjadi informasi tambahan untuk penelitian selanjutnya.

2. Aplikasi klinis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman proses penyakit, kemungkinan pengembangan upaya preventif, tatalaksana, penentuan prognosis dan pemantauan terapi.

E. Hipotesis Penelitian

Efek ekstrak *Channa striata* (Pujimin Plus) terhadap nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) pada tikus hiperglikemia yang mengalami perlukaan akut.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar glukosa darah lebih dari normal, bilamana dengan kadar glukosa darah sesaat ≥ 200 mg/dL dan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL merupakan kriteria DM. Pada keadaan normal, glukosa darah berfungsi sebagai stimulator terhadap sel β pankreas dalam produksi insulin. Glukosa ekstraseluler akan masuk ke dalam sel β dengan bantuan GLUT 2, kemudian glukosa akan mengalami fosforilasi dan glikolisis untuk membentuk adenosin triphosphate (ATP). Adapun ATP akan menyebabkan menutupnya kanal ion K^+ sehingga terjadi depolarisasi pada pankreas, yang diikuti masuknya Ca^{2+} ke dalam sel β pankreas, sehingga menyebabkan peningkatan sekresi insulin (American Diabetes Association, 2019)

Prevalensi penderita hiperglikemia belum diketahui secara pasti tetapi berdasarkan studi populasi dinyatakan bahwa prevalensi hiperglikemia sangat bervariasi. Berdasarkan studi observasi yang dilakukan oleh Umpierrez et al pada tahun 2002 melaporkan prevalensi hiperglikemia di dunia mengalami peningkatan dari 32% menjadi 38% yang dirawat di rumah sakit, dengan 16% diantaranya tidak memiliki riwayat diabetes mellitus. Dari persentase tersebut, sekitar 70% pasien diabetes dengan sindrom koroner akut dan sekitar 80% pasien bedah jantung pada fase perioperatif di rumah sakit (Mutiara PI et al., 2015).

Hiperglikemia sangat erat kaitannya dengan penyakit diabetes mellitus. Menurut *International Diabetic Federation*, jumlah penderita diabetes mellitus yang ada di Indonesia tahun 2001 terdapat 5,6 juta jiwa untuk usia di atas 20 tahun. Pada tahun 2020 diestimasikan akan meningkat menjadi 8,2 juta, apabila tidak dilakukan upaya perubahan gaya hidup sehat pada penderita (Kemenkes RI, 2014).

A.1 Patofisiologi Hiperglikemia

Kondisi hiperglikemia bisa disebabkan oleh banyak hal misalnya terlalu banyak mengonsumsi karbohidrat dan bahkan dalam keadaan stress atau sakit juga dapat memicu peningkatan kadar glukosa darah (Pakhetra et al., 2011).

Pada keadaan sakit atau stress akan terjadi aktivasi system aksis *Hipotalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) dengan dilepaskannya kortisol dari kelenjar adrenal. Peningkatan kortisol mengakibatkan peningkatan dari pelepasan epinefrin, norepinefrin, glukagon dan *growth hormone*. Glukagon inilah mediator hormonal primer dalam proses glukoneogenesis yang nantinya akan meningkatkan kadar gula darah (Foster, 2003).

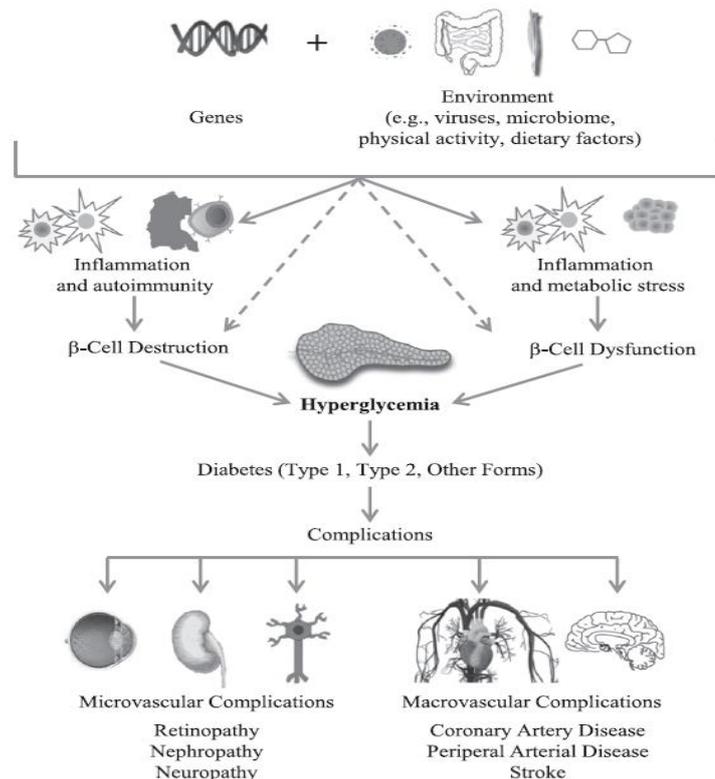
Stres oksidatif adalah kondisi berlebihnya jumlah radikal bebas *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS) yang dapat merusak sel namun tidak diimbangi oleh antioksidan. Radikal bebas yang dihasilkan oleh hiperglikemia adalah jenis ROS. Kondisi hiperglikemia kronis akan meningkatkan terbentuknya ROS melalui berbagai cara antara lain aktivasi jalur poliol fluks, reaksi oksidasi glukosa akan menghasilkan radikal superoksida yang merupakan jenis ROS, reaksi reduksi glukosa menyebabkan menurunnya glutathione yang merupakan antioksidan alami, peningkatan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi protein kinase C (PKC) dan aktivitas dari jalur hexosamine (Zatalia and Sanusi, 2013).

Adanya gangguan sekresi dan kerja insulin dapat menyebabkan hiperglikemia (Skyler et al., 2017). Kelainan metabolik yang terjadi pada pasien diabetes terdiri atas 4 hal; kelainan metabolisme pada otot dan lemak, menurunnya sekresi insulin, peningkatan produksi glukosa dan lemak dari hepar, dan sindroma resistensi insulin. Penjelasan mengenai mekanisme terjadinya resistensi insulin masih belum dapat dijelaskan dengan baik. Secara definisi, resistensi insulin

digambarkan sebagai peningkatan kebutuhan insulin dalam darah untuk mencapai pemakaian glukosa yang maksimal. Resistensi insulin ini mengakibatkan menurunnya penggunaan glukosa pada perifer dan peningkatan produksi glukosa dari hepar (DeFronzo, 2009).

A.2 Hiperglikemia Pada Diabetes Melitus (DM)

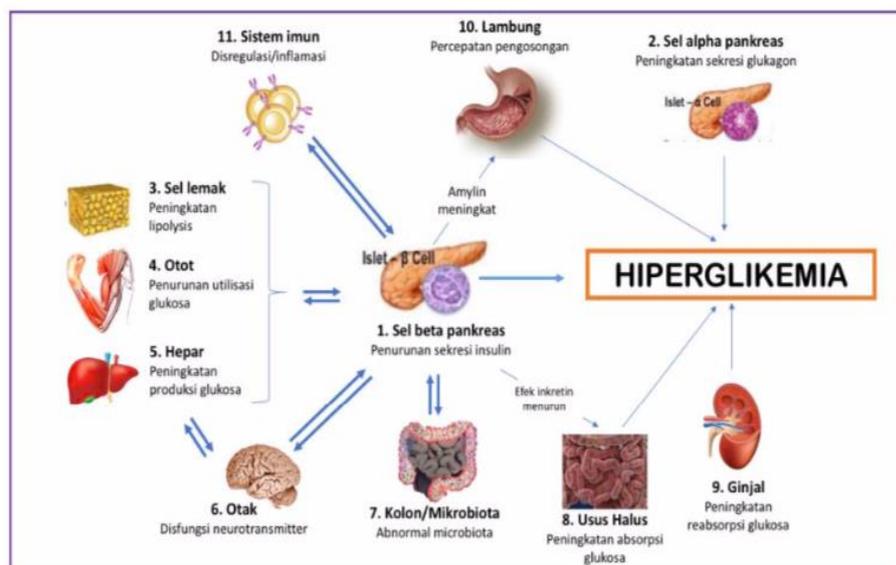
Pada diabetes mellitus, terjadi destruksi dan disfungsi sel β pankreas sehingga menyebabkan kurangnya insulin disertai resistensi pada jaringan. Hal ini akan menyebabkan ketidakmampuan regulasi gula darah sehingga akan terjadi hiperglikemia. Hiperglikemia yang kronik akan memicu respon inflamasi dan perubahan metabolisme berbagai organ baik makrovaskular maupun mikrovaskular (Skyler et al., 2017).



Gambar 1. Destruksi dan disfungsi sel β Destruksi dan disfungsi sel β pankreas menyebabkan kondisi hiperglikemia yang jika tidak terkontrol akan berdampak pada makrovaskular maupun mikrovaskular (dikutip dari Skyler et al., 2017)

Resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe-2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel alpha pancreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin) yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari *Ominous octet* yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe-2 (Soelistijo et al., 2019).

Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe-2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai *the Egregious Eleven* (Gambar 2) (Soelistijo et al., 2019).



Gambar 2. *The Egregious Eleven*
The Egregious Eleven organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe 2 (dikutip dari Soelistijo et al., 2019)

A.3 Diabetes Akibat Pemberian Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta Langerhans pankreas. Streptozotocin memasuki sel beta Langerhans pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi. Hal ini didahului oleh pembatasan pembentukan adenosin trifosfat pada mitokondria akibat pembentukan radikal bebas, peningkatan enzim xanthine oxidase dan penghambatan siklus Krebs. Terdapat dua tipe diabetes mellitus akibat induksi STZ yaitu DM Tipe 1 dan DM Tipe 2 (Yatura, 2011).

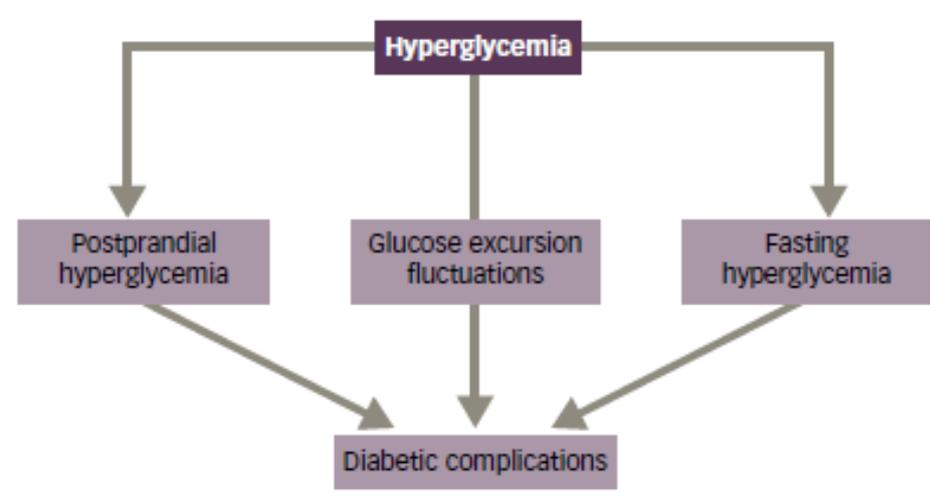
Untuk menggunakan model hewan dengan diabetes mellitus, streptozotocin (STZ; turunan N-nitroso dari glukosamin) telah umum digunakan untuk menginduksi tidak hanya model hewan diabetes tipe 1 tetapi juga diabetes tipe 2 dengan hipoinsulinemia dengan pemberian STZ ke neonatus (mencit berumur 1 atau 2 hari). Diabetes yang diinduksi streptozotocin adalah model diabetes eksperimental yang dapat terlihat dengan baik. Literatur yang dilaporkan sebelumnya menunjukkan bahwa tipe diabetes dan karakteristiknya berbeda dengan dosis penggunaan STZ dan hewan dan spesies yang digunakan. Diabetes yang diinduksi streptozotocin memberikan contoh yang relevan dari stres oksidatif kronis endogen karena hiperglikemia yang dihasilkan. STZ adalah toksin sel pankreas yang menyebabkan nekrosis sel yang cepat dan tidak dapat diubah. Sedangkan satu dosis diabetogenik STZ (70-250 mg/kgBB) telah dibuktikan dapat menyebabkan kerusakan total sel di sebagian besar spesies dalam waktu 24 jam, beberapa dosis subdiabetogenik STZ merusak sebagian sel pankreas, sehingga memicu proses inflamasi yang mengarah ke infiltrasi limfosit dan makrofag, yang diikuti dengan terjadinya defisiensi insulin (Sachin et al., 2009)

Pemberian STZ 180 mg/kgBB dapat memberikan efek diabetes tipe I atau insulin dependen dan STZ 100 mg/kgBB gagal menghasilkan diabetes melitus. Namun, beberapa STZ dosis rendah menghasilkan diabetes mellitus tipe I atau insulin dependen mirip dengan STZ 180 mg/kgBB. Tingkat keparahan dan mortalitas diabetes dengan STZ 180 mg/kgBB lebih banyak dibandingkan dengan beberapa STZ dosis rendah 40 mg/kgBB. Komplikasi jangka panjang, perbaikan luka pada diabetes mellitus dan karakteristik diabetes mellitus progresif dapat dipelajari dengan menggunakan beberapa suntikan STZ dosis rendah pada tikus (Sachin et al., 2009)

A.4 Komplikasi Hiperglikemia

Konsentrasi glukosa yang tinggi dapat menyebabkan cedera pada sejumlah besar organ dan jaringan. Sebagian besar sel dapat mengadaptasi laju transpor glukosa intraseluler dalam kondisi hiperglikemia dan mereka dapat melindungi lingkungan intraseluler dari efek negatif kadar glukosa tinggi. Sebaliknya, sel-sel lain, seperti sel-sel β , sel-sel neuron, dan endotel, tidak dapat mengaktifkan kontrol glukosa ini dan menyeimbangkan kadar glukosa intraselulernya dengan konsentrasi ekstraseluler, dan karenanya lebih rentan terhadap efek hiperglikemia (Loredana Marcovecchio, 2017).

Hiperglikemia adalah penentu utama komplikasi vaskular diabetes, juga dikenal sebagai komplikasi diabetes kronis. Ada bukti luas yang menunjukkan bahwa hiperglikemia akut dan kronis memainkan peran penting dalam patogenesis komplikasi ini (lihat Gambar 3) (Loredana Marcovecchio, 2017).



Gambar 3. Patogenesis komplikasi dari Hiperglikemia

Komponen berbeda hiperglikemia terkait dengan resiko komplikasi komplikasi vaskular diabetes dibagi menjadi “mikrovaskular” (seperti retinopati, nefropati, dan neuropati) yang dihasilkan dari kerusakan pembuluh darah kecil di dalam mikrosirkulasi ginjal, retina, neuron dan “makrovaskular,” yang mencerminkan kerusakan pembuluh besar dan pengarah untuk penyakit kardiovaskular dikutip dari (Loredana Marcovecchio, 2017)).

A.5 Hiperglikemia pada tikus

Tikus memberikan kondisi eksperimental yang analog dan hasil yang sebanding dengan manusia. Temuan eksperimen umum dengan tikus, uji farmasi untuk obat yang baru dirancang dalam model tikus, atau studi tentang fase perkembangan tikus yang berbeda dimaksudkan untuk diterapkan pada kesehatan dan kehidupan manusia. Dalam semua kasus seperti itu, menggunakan tikus dengan usia perkiraan daripada usia atau fase yang berkorelasi secara tepat dengan manusia membatasi keakuratan eksperimen dan implikasinya terhadap fisiologi manusia (Dutta and Sengupta, 2016).

Terlepas dari perbedaan besar dalam umur, manusia dan tikus menunjukkan pola yang sama dalam patogenesis penyakit serta fisiologi organ dan sistemik. Sel mereka mengandung struktur molekul serupa yang mengatur fungsi dan diferensiasi sel. Hampir 99% gen tikus menyerupai genom manusia, sehingga menjadikan model mencit kandidat yang ideal untuk mempelajari fungsi gen manusia dalam

kesehatan serta dalam regulasi penyakit multifaktorial seperti kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes dan artritis (Dutta and Sengupta, 2016). Penyakit kaki terkait diabetes adalah penyebab utama gangguan kualitas hidup terkait kesehatan, amputasi, rawat inap, dan biaya perawatan kesehatan. Model hewan pada penyakit manusia seperti tikus biasanya digunakan untuk mengidentifikasi pengobatan baru (Huynh et al., 2020)

Tinjauan sistematis dari Huynh et al menunjukkan bahwa, terlepas dari metode induksi diabetes, hiperglikemia mengganggu penyembuhan luka pada tikus. Penggabungan aspek yang relevan secara klinis, seperti iskemia tungkai dan durasi diabetes yang berkepanjangan, dapat meningkatkan temuan dari model tikus. Tidak ada konsensus saat ini tentang model tikus yang paling tepat untuk ulserasi terkait diabetes. Persyaratan utama model ulserasi terkait diabetes adalah gangguan penyembuhan luka. Ini telah dikaitkan dengan beberapa proses patologis yang dirangsang oleh hiperglikemia kronis, termasuk aterosklerosis dan penyakit mikrovaskuler yang menyebabkan iskemia tungkai dan neuropati perifer. Saat ini tidak jelas metode yang berbeda untuk menginduksi diabetes pada tikus yang terkait dengan gangguan penyembuhan luka (Huynh et al., 2020)

B. Luka dan Penyembuhan Luka

Kejadian luka sebagai gangguan pada jaringan tubuh yang dapat terjadi secara tertutup disebut *vulneratio occlusa*, yaitu jaringan kulit yang terluka masih tetap utuh, dan pada kejadian ini dapat disebabkan akibat *contusion*. Pada *contusion*, kulit mengalami kerusakan sekalipun masih utuh, namun demikian jaringan yang mengalami kerusakan tersebut dapat terjadi pada muskulus tendon saraf maupun tulang. Selain itu dapat berakibat *abrasio* yang mana luka dibagian superfisial dari kulit terkelupas

disebabkan akibat friksi dan luka ini sangat sensitif sekalipun sedikit mengalami perdarahan namun mengalami penyembuhan yang lama. Pada kejadian luka kulit yang terbuka disebut *vulneratio aperta* dikenal beberapa bentuk, yakni dalam bentuk insisi adalah luka yang disebabkan benda tajam, tepi luka yang terjadi rata dengan kerusakan yang sedikit sekali, luka insisi ini dapat terjadi pada muskulus, tendon, pembuluh darah, dan saraf yang disertai dengan pendarahan. Pada luka sobek yang dikenal sebagai luka laserasi terjadi akibat benda tumpul yang menyobek jaringan berakibat dengan kulit yang terlepas bahkan kadang bisa terjadi sebagian kulit hilang. Bilamana terjadi kejadian luka yang disertai kehilangan jaringan disebut dengan *avulsion*. Pada luka tusukan (punktur) adalah luka yang dalam dengan lubang yang kecil yang bisa disebabkan oleh benda yang ujungnya tajam dan juga bisa tumpul. Luka penetrasi adalah luka yang terjadi yang menembus rongga tubuh dan berakibat menimbulkan kerusakan maupun infeksi pada tubuh seperti peritonitis (Fallis, 2013).

Fisiologi penyembuhan luka, akibat kerusakan jaringan yang terjadi baik sebagai intervensi pembedahan maupun bukan, akan menyebabkan terjadinya perubahan-perubahan molekuler dan seluler yang merupakan usaha dari tubuh hewan penderita untuk memulihkan kontinuitas dari fungsi organ jaringan tersebut untuk melakukan fibroplasia dan regenerasi epitel (Fallis, 2013).

B.1 Proses Penyembuhan Luka

Proses dasar biokimia dan seluler yang sama terjadi dalam penyembuhan semua cedera jaringan lunak, baik luka ulseratif kronik, seperti dekubitus dan semua ulkus tungkai, luka traumatis, misalnya laserasi, abrasi, dan luka bakar atau luka akibat operasi (Said et al., 2013). Proses penyembuhan luka dibagi menjadi 4 fase, yaitu fase homeostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Setiap fase memainkan peran penting utama dan memiliki jaringan sinyal interkoneksi untuk menyelesaikan prosesnya. Kondisi hiperglikemik

diketahui berdampak pada penghambatan homeostasis vaskuler, peningkatan stres oksidatif, peningkatan sitokin prokoagulan-proinflamasi, dan penghambatan angiogenesis, sehingga memperlambat proses penyembuhan luka. Penyembuhan luka diabetes entah bagaimana membuatnya menjadi sangat menantang. Berbagai pengobatan tradisional telah dipelajari memiliki peran penting dalam meningkatkan respon imunologi di tingkat molekuler. *Channa striata* memiliki peran potensial dalam mengatur mekanisme molekuler dan imunologi karena telah diketahui berdampak pada percepatan proses penyembuhan luka, karena bersifat antiinflamasi, antioksidan, dan meningkatkan proliferasi sel dan pembentukan kembali jaringan (Wijaya et al., 2021).

Menurut Schwartz and Seymour (2000) bahwa ada empat fase penyembuhan luka yakni:

a. Koagulasi

Terjadinya luka baik yang bersifat traumatik atau yang berbentuk pada pembedahan menyebabkan pendarahan dari pembuluh yang rusak. Vasokonstriksi segera terjadi sebagai akibat dilepaskannya katekolamin ke dalam lingkungan cedera. Bradikinin, serotonin, dan histamin merupakan senyawa vasoaktif lain yang dilepaskan oleh sel mast ke jaringan sekitar. Senyawa-senyawa ini mengawali peristiwa diapedesis, yaitu keluarnya sel-sel intravaskular ke dalam ruang ekstrasvaskular daerah yang luka. Suatu bekuan darah terbentuk dari trombosit yang dikeluarkan dari ekstrasvasi darah. Faktor-faktor pembekuan yang dilepaskan dari trombosit menghasilkan fibrin yang bersifat hemostatik dan membentuk suatu jaringan yang akan menampung migrasi lebih lanjut sel-sel inflamasi dan fibroblas. Fibrin merupakan produk akhir dari aliran proses pembekuan. Tanpa kerja fibrin ini maka kekuatan akhir dari sesuatu luka akan berkurang. Trombosit juga penting karena

menghasilkan sitokin esensial yang dapat mempengaruhi peristiwa penyembuhan luka (Fallis, 2013).

b. Inflamasi

Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari keempat. Pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan perdarahan dan tubuh akan berusaha menghentikannya dengan vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh yang putus (retraksi), dan reaksi hemostasis. Hemostasis terjadi karena trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling berlekatan, dan bersama dengan fibrin yang terbentuk membekukan darah yang keluar dari pembuluh darah. Sementara itu terjadi reaksi inflamasi. Sel mast dalam jaringan ikat menghasilkan serotonin dan histamin yang meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi eksudasi cairan, penyebukan sel radang, disertai vasodilatasi setempat yang menyebabkan pembengkakan. Tanda dan gejala klinik reaksi radang menjadi jelas berupa warna kemerahan karena kapiler melebar (*rubor*), suhu hangat (*kalor*), rasa nyeri (*dolor*), dan pembengkakan (*tumor*) (Fallis, 2013).

c. Fibroplasia

Fibroplasia adalah fase penyembuhan luka yang ditandai oleh sintesis kolagen. Sintesis kolagen dimulai dalam 24 jam setelah cedera, namun tidak akan mencapai puncaknya hingga 5 hari kemudian. Setelah 7 hari, sintesis kolagen akan berkurang secara perlahan-lahan. Remodelling luka mengacu pada keseimbangan antara sintesis kolagen dan degradasi kolagen. Pada saat serabut-serabut kolagen tua diuraikan oleh kolagenase jaringan, serabut-serabut baru dibentuk dengan kepadatan pengerutan yang makin bertambah. Proses ini akan

meningkatkan kekuatan potensial dari jaringan parut (Fallis, 2013).

d. Remodeling

Fase yang paling lama pada proses penyembuhan luka, terjadi pada hari 21 hingga 1 tahun. Sitokin memungkinkan berjalannya seluruh komunikasi untuk interaksi antar sel. Mereka mungkin juga berperan penting dalam jalur farmakologis klinis di berbagai tempat penatalaksanaan penyembuhan luka. Misalnya, sitokin tampaknya ikut mengatur peranan dan pengaturan fibrosis, penyembuhan luka kronik, cangkakan kulit, vaskularisasi, peningkatan kekuatan tendon dan tulang setelah perbaikan, dan barangkali juga mengendalikan proses keganasan. Fase ini juga dikenal sebagai tahap maturasi, Pada tahap ini terjadi reepitelisasi, kontraksi luka, dan organisasi jaringan ikat (Fallis, 2013).

B.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Penyembuhan Luka

Mengenai peran zat gizi pada proses penyembuhan luka masih terus menjadi diskusi sampai sekarang. Namun beberapa studi dengan tegas menyebutkan peran zat gizi yang terlibat pada penyembuhan luka, termasuk luka pasca pembedahan yang steril seperti pada studi ini. Zat gizi makro berikutnya adalah lemak. Peran lemak dalam penyembuhan luka belum banyak diteliti. Akan tetapi, diketahui dengan baik bahwa terjadi peningkatan kebutuhan asam lemak esensial saat terjadi luka. Prostaglandin memegang peranan penting dalam metabolisme seluler dan inflamasi. Sintesis prostaglandin tergantung dua asam lemak (linoleat dan arakidonat) tidak tersaturasi dalam diet. Defisiensi lipid ini berimplikasi pada terganggunya penyembuhan luka. Zat gizi mikro berfungsi terutama sebagai kofaktor dalam reaksi biokimia dan dengan demikian sangat penting untuk semua aktivitas zat gizi makro dalam proses

penyembuhan luka. Sintesis protein tidak akan adekuat jika tidak tersedia vitamin B, seng, dan tembaga dalam jumlah yang cukup. Pembentukan kolagen akan terganggu tanpa vitamin C, zat besi, dan tembaga yang memadai. Pemanfaatan karbohidrat terganggu tanpa kromium dan mangan. Adapun vitamin B12, folat, dan seng sangat penting untuk metabolisme asam nukleat yang sangat penting dalam penyembuhan luka pada proses proliferasi sel yang cepat. Oleh karena itu, selain memenuhi asupan zat gizi makro (karbohidrat, protein, dan lemak), sangat penting bagi rumah sakit untuk memenuhi kebutuhan zat gizi mikro pasien yang umumnya berasal dari kelompok makanan buah dan sayuran (Said et al., 2016).

Penelitian oleh Said et al, ditemukan bahwa penyembuhan luka pasca pembedahan berhubungan secara bermakna dengan status gizi pasien berdasarkan IMT dan kadar albumin pasien. Pada studi Susetyowati et al. memperlihatkan bahwa pasien yang telah mengalami malnutrisi sebelum pembedahan berisiko 4,8 kali lebih besar mengalami penyembuhan luka yang tidak baik, dan berisiko 5,5 kali lebih besar mengalami rawat inap 7 hari lebih lama dari pasien yang bergizi normal (Said et al., 2016).

Protein sendiri memiliki peran yang sangat penting pada seluruh proses atau fase penyembuhan luka. Pembentukan limfosit, leukosit, fagosit, monosit, dan makrofag (yang semuanya merupakan sel-sel sistem imun) terutama tersusun atas protein, dan sel-sel tersebut sangat diperlukan untuk memulai respon inflamasi yang baik pada proses penyembuhan luka. Selain itu, protein dalam bentuk asam amino berperan dalam neovaskularisasi, proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, dan remodeling luka. Depleksi kadar protein akan menyebabkan penurunan kolagen, memperlambat proses penyembuhan. Depleksi protein menghambat penyembuhan luka dengan memperlambat fase inflamasi, inhibisi fibroblas, sintesis kolagen dan proteoglikan, dan neoangiogenesis (fase proliferasi),

serta dengan menghambat remodeling luka. Intake protein yang adekuat dibutuhkan bagi penyembuhan luka yang sempurna (Said et al., 2016).

Proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu, vaskularisasi (mempengaruhi luka karena luka membutuhkan keadaan peredaran darah yang baik untuk pertumbuhan atau perbaikan sel), anemia (orang yang mengalami kekurangan kadar hemoglobin dan protein dalam darah akan mengalami proses penyembuhan lama), usia (proses penuaan dapat menurunkan sistem perbaikan sel sehingga dapat memperlambat proses penyembuhan luka), penyakit lain (diabetes dan ginjal), stres, obesitas, obat-obatan yang berlebih, nutrisi merupakan unsur utama dalam membantu perbaikan sel (vitamin A diperlukan untuk membantu proses epitelisasi penutupan luka dan kolagen; vitamin B kompleks sebagai kofaktor pada sistem enzim yang mengatur metabolisme protein; karbohidrat, dan lemak; vitamin C dapat berfungsi sebagai fibroblast, dan mencegah adanya infeksi, serta membentuk kapiler-kapiler darah; dan vitamin K yang membantu sintesis protombin dan berfungsi sebagai zat pembekuan darah), dan jahitan luka yang kurang baik atau tidak dapat menempel pada proses epitelisasi penyembuhan luka merupakan salah satu indikasi terhambatnya penyembuhan luka perineum dan luka lainnya (Rejeki and Ernawati, 2010).

Smeltzer menambahkan bahwa hal-hal yang mempengaruhi penyembuhan luka dan perbaikan sel yaitu penanganan jaringan (Penanganan yang kasar menyebabkan cedera dan memperlambat penyembuhan), faktor edema lokal, penurunan suplai oksigen, *personal hygiene* (kebersihan diri yang kurang baik dapat memperlambat penyembuhan karena adanya benda asing seperti debu dan kuman), serta hiperaktivitas sel yang menghambat perapatan tepi luka. (Smeltzer and Bare, 2002). Distribusi kalori makronutrien harus serupa dengan distribusi makanan dalam diet

tradisional (45-60% karbohidrat, 25-30% lemak, dan 15-20% protein). Protein tambahan diperlukan untuk mendukung peningkatan pasokan asam amino dalam sintesis kolagen dan penyembuhan luka. *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* merekomendasikan asupan kalori sebesar 30-35 kkal/kgbb, protein 1,25-1,5 g/kgbb dan asupan cairan 1 mL per 50 kkal asupan makanan (Dorner B et al.,2009). Direkomendasikan pemberian suplementasi asam lemak omega-6 dan omega-3 yang membantu percepatan penyembuhan luka mencapai tahap proliferasi dan remodeling. (Turek JJ,2007)

B.3 Dampak Hiperglikemia Akut terhadap Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah proses yang dinamis dan interaktif yang melibatkan koagulasi, peradangan, pembentukan jaringan, dan remodeling jaringan. Penyembuhan luka kulit yang terganggu adalah penyebab umum morbiditas dan mortalitas di antara pasien dengan diabetes. Disregulasi homeostasis glukosa dan peningkatan kadar glukosa adalah etiologi sentral diabetes. Dengan meningkatnya prevalensi diabetes di dunia, memahami mekanisme yang bertanggung jawab atas penyembuhan luka diabetes yang buruk adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting (Lan et al., 2013).

Pada penderita dengan keadaan kadar glukosa yang tinggi (hiperglikemia) dapat menimbulkan pengapuran dan penyempitan pembuluh darah. Gangguan peredaran pembuluh darah besar dan kecil, mengakibatkan sirkulasi darah menjadi kurang baik, pemberian nutrisi dan oksigenasi berkurang, penyumbatan aliran darah terutama pada daerah kaki, sehingga dapat menyebabkan terjadinya luka yang sukar sembuh. Hal ini menyebabkan penderita dengan kadar glukosa yang tinggi memerlukan perawatan luka yang baik. Pada umumnya perawatan luka di masyarakat dilakukan dengan balutan disertai dengan kompres *povidone iodine* dan *normal saline* karena bahan-

bahan tersebut mudah didapatkan. Namun penggunaan jangka panjang balutan tersebut dapat menyebabkan penyembuhan luka yang lambat dan dapat muncul berbagai infeksi (Mutiara PI et al., 2015).

Penyembuhan yang tertunda disebabkan oleh regulasi yang tidak sempurna dari faktor molekuler dan biologis kompleks yang terlibat dalam penyembuhan. Faktor-faktor ini dilaporkan antara lain gangguan keratinosit, fibroblas, fungsi makrofag, respons angiogenik yang menyimpang dan produksi faktor pertumbuhan. Juga, dilaporkan bahwa gangguan penyembuhan luka disebabkan oleh adanya *advanced glycation end-products* (AGE) atau peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Dalam penelitiannya, tikus berlemak SDT dengan pengobatan canagliflozin mengalami penundaan penyembuhan luka. Efek farmakologis ini dianggap diinduksi oleh penurunan produksi AGE atau ROS oleh kontrol glikemik. Komplikasi diabetes, termasuk mikroangiopati dan makroangiopati disebabkan oleh diabetes mellitus yang tidak terkontrol untuk jangka panjang. Di sisi lain, gangguan penyembuhan luka disebabkan oleh pengendalian jangka pendek. Juga, gangguan penyembuhan luka pada tikus ditingkatkan dengan kontrol glikemik untuk jangka pendek 2-3 minggu. Dalam analisis histologis pada kulit, fibrosis yang menonjol, infiltrasi sel inflamasi ringan dan neovaskularisasi diamati pada tikus SD adalah normal. Namun demikian, keterlambatan regenerasi epitel dan banyak massa bakteri pada jaringan kulit tercatat pada tikus tersebut (Katsuhiko et al., 2018).

C. Ekstrak *Channa striata*

C.1 Ekstrak *Channa striata*

Peningkatan pengetahuan dan kesadaran tentang manfaat mengonsumsi Ekstrak *Channa striata* menyebabkan tingginya

permintaan terhadap alami spesies ini. Keberhasilan albumin ikan gabus dalam menggantikan atau bahkan menggantikan *human serum albumin* (HSA) atau albumin serum manusia yang mahal dan kemanjurannya dalam meningkatkan kadar albumin pada penderita hipoalbumin membuat albumin ikan ini semakin menarik perhatian. Albumin ikan adalah sarkoplasma dengan kelarutan air tinggi. Semua sampel ikan yang diteliti mengandung protein tingkat tinggi dalam dagingnya. Dari spesies ikan laut dan air payau yang dianalisis, kandungan albumin *Channa striata* sumber albumin ikan air tawar yang sangat populer (Fatma et al., 2020).

Channa striata merupakan alternatif lain sebagai sumber protein albumin karena diketahui mengandung senyawa-senyawa penting bagi tubuh manusia diantaranya protein yang cukup tinggi, lemak, air dan mineral, terutama mineral seng. Seng berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi sel-sel, mempercepat proses penyembuhan luka, mengatur ekspresi dalam limfosit dan protein (Ghufran, 2010; Gibson, 2005)

Ekstrak *Channa striata* dapat dimanfaatkan sebagai pengganti serum albumin yang biasa digunakan untuk menyembuhkan luka operasi. Untuk memanfaatkan *Channa striata* sebagai obat, ikan diambil ekstraknya dengan cara mengukusnya, lalu menampung airnya. Air ekstrak langsung diminumkan kepada pasien yang baru operasi. Ekstrak *Channa striata* (ikan gabus) saat ini telah banyak diproduksi, namun dengan adanya teknologi *Freeze Dryer* maka membuat ekstrak ini terjamin kualitas dan komposisi albumin yang dikandungnya, serta dikemas dalam bentuk kapsul sehingga lebih mudah dikonsumsi (Ghufran, 2010).

Sediaan ekstrak *Channa striata* "Pujimin Plus" memiliki kandungan albumin yang lebih tinggi yaitu sebesar 39,34% bila dibandingkan dengan sediaan "Pujimin" yang mengandung albumin sebanyak 21%. Selain itu kapsul Pujimin Plus juga memiliki

kandungan seng (Zn) yang lebih tinggi kadarnya (22.9 mg/kg) dibandingkan kadar seng dalam sediaan sebelumnya (1.62 mg/kg). Kandungan lainnya yaitu asam glutamat sebesar 123719.69 ppm dan arginin sebesar 50830.78 ppm yang dapat meningkatkan status imunitas pasien infeksi. Protein arginin dan glutamin efektif dalam memelihara fungsi imun tubuh. Arginin mempengaruhi fungsi sel T, penyembuhan luka, dan hormone pertumbuhan (Hasniati et al., 2019).

Saat ini telah terdapat beberapa penelitian mengenai ekstrak *Channa striata*, termasuk di Indonesia, diantaranya dengan topik sebagai berikut: HIV/AIDS, hipoalbuminemia berat paska laparotomi emergensi, pre-eklampsia berat paska *sectio caesaria*, TBC, stroke iskemik akut, suhu pasteurisasi dan efektifitas kenaikan kadar albumin serum, sepsis, perbandingan albumin teknologi nano dan kapsul albumin lain (Purwoko and Kurniawati, 2017).

Tabel 1. Perbandingan kandungan nutrisi kapsul *Channa striata* dan kapsul ekstrak *Channa striata* plus (Hasniati et al, 2019)

Parameter	<i>Channa striata</i>	Ekstrak <i>Channa striata</i>	Unit
Kadar Protein	70	78.99	%
Albumin	21	39.34	%
Aspartat	54960	62191	ppm
Glutamat	103485	109447	ppm
Serin	28856	35678	ppm
Glisin	42477	51839	ppm
Histidin	17813	23596	ppm
Arginin	57509	59775	ppm
Threonin	36752	43552	ppm
Alanin	44513	43525	ppm
Prolin	29149	28364	ppm
Valin	38844	39261	ppm
Tirosin	24216	36890	ppm
Isoleusin	34781	35792	ppm
Leusin	59897	64527	ppm
Fenilalanin	29266	46993	ppm
Lisin	70604	72948	ppm
Sistin	135	2581	ppm
Metionin	26633	29967	ppm
Zink	16,2	29	ppm
Besi	6,3	43	ppm
Magnesium	301,8	1041	ppm
Kalsium	1219	4112	ppm

Studi menunjukkan bahwa *Channa striata* berperan sebagai anti inflamasi dapat digunakan sebagai terapi adjuvan untuk memperbaiki inflamasi kronis, terutama DMT2. Aktivitas penyembuhan oleh sel T regulator menurunkan jumlah relatif sel makrofag dan sitokin-sitokin pro-inflamasi TNF- α , IFN- γ , dan IL-6 dan menghambat NF-kB pada sel CD4, CD8, dan sel makrofag (Dwijayanti et al., 2015). Dari

berbagai studi, didapatkan bahwa ekstrak *Channa striata* mempunyai peran imunologis, diantaranya:

- a. Meningkatkan jumlah dari sel T-reg (regulator)
Peningkatan secara signifikan jumlah sel T-reg pada tikus diabetes, dan didapatkan bahwa jumlah sel T-reg pada tikus diabetes secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan tikus non-diabetes.
- b. Menurunkan jumlah sel makrofag (CD68+)
Terdapat peningkatan jumlah sel makrofag pada pasien DM tipe 2, terutama pada jaringan pankreas. Hal ini terjadi karena sel makrofag memiliki peranan penting terhadap proses inflamasi kronik sebagai pembentuk sitokin pro-inflamasi. Pada penelitian dengan tikus, didapatkan peningkatan sel makrofag secara signifikan dibandingkan dengan tikus non-diabetes.
- c. Menurunkan jumlah sitokin pro-inflamasi TNF- α , IFN- γ , dan IL-6.
Sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh sel imun merupakan salah satu dari mediator inflamasi kronik di pankreas yang menyebabkan kerusakan sel β pankreas. Sitokin pro-inflamasi ini termasuk TNF- α , IFN- γ and IL-6. Pada uji in-vivo, terdapat penurunan jumlah TNF- α yang diproduksi oleh sel T CD4+ pada model tikus DM setelah diberikan ekstrak ikan gabus selama 14 hari. Terdapat peningkatan TNF- α yang diproduksi oleh sel T CD4+ pada model tikus DM dibandingkan dengan tikus non-DM.
- d. Menurunkan jumlah sitokin IFN- γ yang diproduksi sel T CD4+
Studi menunjukkan bahwa terdapat peningkatan jumlah sitokin IFN- γ dan IL-6 yang diproduksi sel T CD4+ pada model tikus DM dibandingkan dengan tikus non-DM.

- e. Menurunkan kadar NF-κB pada sel limfosit T dan sel makrofag
Sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh sel imun diperantarai oleh NF-κB, suatu faktor transkripsi sitokin pro-inflamasi. Pada studi, didapatkan terdapat peningkatan signifikan NF-κB pada sel T dan sel makrofag pada tikus diabetes.
- f. Meningkatkan jumlah kemokin SDF-1
Studi yang dilakukan oleh Andi dkk, menunjukkan bahwa suplementasi ekstrak *Channa striata* meningkatkan jumlah kemokin SDF-1 pada populasi non-diabetes.
- g. Menurunkan kadar malondialdehid (MDA)
Studi yang dilakukan oleh Retnoningsih, menunjukkan bahwa suplementasi ekstrak *Channa striata* menurunkan kadar MDA sebagai penanda radikal bebas pada populasi pasien stroke iskemik. (Dwijayanti et al., 2015).

C.2 Peran *Channa striata* pada Penyembuhan Luka

Efek anti inflamasi terdapat pada *Channa striata* yang merupakan salah satu jenis ikan yang telah dikenal dan dipercaya oleh masyarakat sebagai makanan yang berpotensi sebagai obat mempercepat proses penyembuhan luka. Ibu setelah melahirkan, anak yang baru dikhitan, dan pasien setelah operasi biasanya dianjurkan mengkonsumsi *Channa striata*. *Channa striata* adalah ikan air tawar yang habitat alaminya di rawa, waduk, dan sungai bahkan dapat hidup di air kotor dengan kadar oksigen rendah. *Channa striata* dianjurkan untuk dikonsumsi oleh pasien setelah operasi karena ikan gabus dikenal memiliki khasiat mempercepat penyembuhan luka dan memiliki efek antiinflamasi (Santoso, 2009; Suhartono et al., 2013; Ulandari et al., 2011).

Penelitian oleh Fauzan et al memperlihatkan diharapkan dengan pemberian ekstrak *channa striata* sebagai sumber protein alternatif

dapat meningkatkan kadar albumin, dengan harga yang lebih murah dan terjangkau di masyarakat. Pemberian ekstrak *Channa striata* dalam bentuk kapsul yang merupakan suplemen dan bukan merupakan bagian dari total kebutuhan kalori dan protein penderita hipalbuminemia. Pemberian kapsul ikan gabus diharapkan dapat memudahkan pasien untuk mengkonsumsi suplemen dari *Channa striata* sehingga dapat meningkatkan asupan protein dan kadar hemoglobin. Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak *Channa striata* selama 10 hari sebanyak 3x2 per hari dapat meningkatkan kadar albumin dan asupan protein serta hemoglobin pada penderita hipalbuminemia. (Fauzan et al., 2020).

Ekstrak *Channa striata* mengandung senyawa-senyawa penting bagi proses sintesis jaringan, seperti albumin, mineral seng (Zn), tembaga (Cu), dan besi (Fe) serta asam lemak tak jenuh, Albumin, Zn, Cu, Fe, dan asam lemak berperan penting untuk mempercepat proses penyembuhan luka berfungsi sebagai antiinflamasi dan mempercepat proliferasi. Albumin merupakan protein darah yang mampu mengikat Zn dan berfungsi sebagai alat angkut utama Zn dalam plasma darah. Zn merupakan mineral mikro yang penting dalam proses biologis tubuh. Zn berperan dalam meningkatkan proliferasi sel, proses epitelisasi, dan kekuatan kolagen. Cu berperan penting dalam penyatuan kolagen dan elastin, bertanggung jawab untuk menjaga integritas membran myelin, pembentukan tulang, dan pembentukan jaringan ikat. Defisiensi Cu juga dapat menyebabkan penurunan respon kekebalan tubuh, serta gangguan fungsi dan aktivitas fagosit pada inflamasi. Fe berperan dalam pengiriman oksigen serta sintesis kolagen. Defisiensi Fe dan Zn akan mengakibatkan sirkulasi darah ke jaringan berkurang. Asam lemak tak jenuh yang terdapat pada *Channa striata* berfungsi sebagai antiinflamasi, meregulasi sintesis prostaglandin yang berperan sebagai vasodilator pembuluh darah sehingga mengatur infiltrasi dan aktivasi neutrofil, basofil, eosinofil

pada proses inflamasi dan menginduksi penyembuhan luka (Çekici et al., 2019).

C.3 Peran Albumin dalam Penyembuhan Luka

Albumin merupakan protein plasma yang paling banyak dalam tubuh manusia yaitu sebanyak 55-60% dari protein serum yang terukur. Sintesa albumin hanya terjadi di hati dengan kecepatan 12-25 gram/hari. Laju produksi albumin ini bervariasi dipengaruhi oleh penyakit dan laju nutrisi, karena albumin hanya dibentuk pada lingkungan osmotik, hormonal dan nutrisi. Tekanan osmotik koloid cairan interstisial yang membasahi hepatosit merupakan regulator sintesis albumin. Ikan gabus ini juga kaya akan asam lemak esensial yaitu omega-3 dan omega-6. Omega-6 khususnya asam arakidonat merupakan asam lemak proinflamasi. Kandungan asam arakidonat pada ikan gabus merupakan prekursor prostaglandin yang dapat menginduksi agregasi platelet dan adhesi platelet pada jaringan endotel yang mengawali reaksi pembekuan darah pada luka sehingga dapat membantu mempercepat penyembuhan luka (Gam et al., 2005).

Albumin memiliki fungsi untuk meregulasi tekanan osmotik, menjaga keseimbangan cairan di plasma darah untuk menjaga status volume, transportasi elemen kurang larut dalam air seperti asam lemak bebas, kalsium, besi, dan elemen obat. Hal ini juga dapat disinergikan dengan preparat mineral seng yang berperan penting terhadap perkembangan sel dan regenerasi sel pada proses penyembuhan luka (Mustafa et al., 2012).

Channa striata merupakan sumber protein yang cukup lengkap dibandingkan dengan ikan-ikan lain yang sering dikonsumsi masyarakat seperti lele, nila, bandeng, ikan mas. Kandungan protein yang terdapat di dalam *Channa striata* adalah 25,5%, lebih tinggi dibandingkan dengan *milkfish* 20.0%, *goldfish* 16.05%, *snapper* (20.0%), dan *sardines* (21.1%). Mayoritas dari ekstrak protein dari

Channa striata adalah albumin, yaitu sekitar 64.61% dari total protein, komposisi ini tergantung dari umur, jenis kelamin, habitat dan kondisi lingkungan dimana ikan hidup (Mustafa et al., 2012).

Kurang lebih 17 asam amino yang telah berhasil diidentifikasi pada ikan gabus. Asam-asam amino utama yang diidentifikasi adalah asam glutamat, glisin, leusin, asam aspartat, prolin, alanine dan arginine (Zuraini et al., 2006). Asam-asam amino yang ada pada ikan gabus ini terbanyak merupakan asam-asam amino yang diperlukan dalam meregulasi pembentukan sistem imun (Dahlan-Daud et al., 2010).

Adanya kandungan glisin pada *Channa striata* merupakan komponen penting dalam sintesis kolagen dan secara sinergis Bersama asam amino lain seperti glutamat (berperan pada fase inflamasi dan proliferasi), arginin (modulasi fungsi imun dan fungsi endotel), isoleusin, fenilalanin, prolin, alanin, dan serin dapat membentuk polipeptida yang mendorong perbaikan jaringan dan proses penyembuhan luka (Dahlan-Daud et al., 2010). Huang *et al*, telah melaporkan adanya asam lipoamino yang disebut arakidonoglisin yang dapat menekan edema dan nyeri. *Channa striata* selain dikenal sebagai sumber asam amino dan asam lemak yang cukup lengkap, juga mengandung beberapa vitamin dan mineral diantaranya vitamin A, B, D dan E dan mineral yaitu seng, magnesium, kalsium dan fosfor. Vitamin dan mineral yang terkandung pada ikan gabus ini juga berperan dalam proses penyembuhan luka, terutama komponen seng (Zn) (Mustafa et al., 2012).

Sekarang ini setelah banyak dilakukan penelitian terhadap *Channa striata* dan sudah banyak ditemukan manfaat lain, selain dapat mempercepat penyembuhan luka. Selain itu, juga memiliki aktivitas untuk menghambat agregasi platelet dan anti fungal (Mustafa et al., 2012).

C.4 Efek Ekstrak *Channa striata* pada Diabetes Melitus

Sel Treg merupakan sel yang berperan dalam regulasi negative inflamasi yang dimediasi sistem imun yang umumnya dialami oleh penderita penyakit dengan gangguan autoimun, inflamasi, alergi, infeksi, kanker, dan penyakit kronik seperti pada diabetes mellitus. Mencit yang menderita diabetes mellitus memiliki jumlah Sel Treg secara signifikan lebih rendah dibandingkan mencit sehat. Ekstrak *Channa striata* dapat meningkatkan jumlah Sel T-reg pada penderita diabetes tipe 2. Sel Treg berperan dalam homeostasis sistem imun melalui proses regulasi dan kontrol sel efektor yang menghasilkan sitokin pro-inflamasi. Mekanisme sel Treg untuk meregulasi sel efektor melalui beberapa cara, yaitu sel Treg mensekresi sitokin IL-10, TGF- β , dan IL-35 yang merupakan sitokin inhibisi terhadap sel efektor. Sel T-reg juga berperan sebagai sel sitotoksik yang menyekresikan granzyme A dan B yang dapat menyebabkan apoptosis sel efektor (Dwijayanti et al., 2015).

IL-1 β merupakan sitokin pro-inflamasi yang dapat mengaktifkan NADPH oksidase dan divalent metal transporter-1 (DMT1) yang dapat meningkatkan ROS dan stress oksidatif pada pankreas. ROS akan mengaktifasi NK- κ B. Inflamasi pada sel β pankreas akan mengaktifasi sel imun seperti CD4+, CD8+, dan makrofag (CD68+) yang merupakan sel imun yang mensekresikan sitokin proinflamasi. Kondisi inflamasi kronik dapat menurunkan produksi insulin. Adapun ekstrak *Channa striata* dapat meregulasi sel T, menghambat sitokin pro-inflamasi, dan menekan aktivitas NK- κ B pada sel efektor. Reduksi sitokin pro-inflamasi dapat menurunkan kondisi inflamasi kronik pada pankreas sehingga dapat menstimulasi sekresi insulin yang normal (Dwijayanti et al., 2015).

D. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada Luka Sayat Hiperglikemik

D.1 Neutrofil

Neutrofil merupakan jenis leukosit pada sirkulasi darah yang akan meningkat pada kondisi inflamasi. Neutrofil sering digunakan sebagai indikator prognostik, misalnya pada penderita kanker dan penyakit inflamasi sistemik. Neutrofil dapat menghasilkan *vascular endothelial growth factor* yang berperan pada perkembangan beberapa penyakit termasuk pada proses tumorigenesis. Pada pasien kanker, adanya peningkatan neutrofil dapat menstimulasi angiogenesis tumor dan berkontribusi terhadap progresivitas penyakit. Pada tikus hiperglikemia, terjadi penurunan apoptosis neutrofil yang menyebabkan gangguan bersihan neutrofil dan inflamasi berkepanjangan (Hanses et al., 2011).

Penelitian Shiny et al menunjukkan bahwa peningkatan kadar neutrofil berkorelasi positif dengan derajat intoleransi glukosa. Pada subjek sehat, didapatkan kadar neutrofil sebesar $53.8 \pm 7.9\%$, pada penderita toleransi glukosa terganggu sebesar $55.9 \pm 6.4\%$, dan $59.7 \pm 7.3\%$ pada penderita diabetes. Adapun limfosit menurun secara signifikan sedangkan basofil, monosit, dan eosinofil tidak mengalami perubahan signifikan (Shiny et al., 2014).

Dalam kondisi normal, regulasi penyembuhan luka bergantung pada induksi sitokin inflamasi yang tepat dan mengarah ke pelepasan neutrofil untuk menangkal infeksi potensial. Selain perannya dalam mengendalikan invasi mikroba, neutrofil berperan pula dalam proses penyembuhan luka yang tidak terkontaminasi. Namun, persistensi inflamasi dan infiltrasi neutrofil adalah karakteristik yang berhubungan dengan gangguan penyembuhan luka di antara pasien dengan diabetes. Perawatan luka yang membantu penyembuhan luka diabetes berkorelasi dengan berkurangnya sitokin proinflamasi di sekitar luka. Menariknya, sebuah studi oleh Dovi, He, dan DiPietro

menunjukkan bahwa re-epitelisasi setelah cedera dipercepat oleh berkurangnya jumlah neutrofil. Temuan ini menunjukkan peradangan khususnya neutrofil, memiliki dampak langsung pada penyembuhan luka.

Pertanyaan penting namun masih belum terjawab pada proses penyembuhan luka diabetes adalah bagaimana lingkungan glukosa tinggi mempengaruhi aktivitas kemotaksis keratinosit ke neutrofil. Keratinosit, sel imunokompeten yang membentuk lapisan luar kulit, merupakan penyedia sitokin kemotaksis neutrofil termasuk *chemokine* (C-X-C) ligan 1 (CXCL-1) dan interleukin (IL)-8, keduanya diidentifikasi sebagai sitokin kemotaksis utama dalam cairan luka manusia. Telah ditunjukkan bahwa luka epidermal menghasilkan aktivitas kemotaksis yang menonjol terhadap neutrofil pada kulit yang terluka dan produksi IL-8 yang berasal dari keratinosit terlibat secara kritis dalam proses ini. Selain merekrut neutrofil, IL-8 juga telah dikenal mengaktifkan fungsi neutrofil termasuk meningkatkan pembentukan superoksida dan hidrogen peroksida. Bukti-bukti ini menunjukkan bahwa keratinosit epidermal, melalui sekresi IL-8 berfungsi sebagai perantara antara luka kulit dan perekrutan/aktivasi neutrofil selama fase awal penyembuhan luka (Lan et al., 2013).

D.2 Limfosit

Sel polimorfonuklear (PMN) merupakan sel inflamasi pertama yang bermigrasi menuju area luka, kemudian digantikan oleh sel mononuklear (MN) atau makrofag yang infiltrasinya dipacu oleh limfosit. Limfosit merupakan sel inflamasi kronis dengan inti besar dan bulat serta memiliki sedikit sitoplasma. Limfosit berperan dalam respon imun spesifik, baik secara humoral oleh limfosit B atau secara seluler oleh limfosit T. Peran limfosit adalah melepaskan limfokin, yang berperan mempengaruhi agregasi dan kemotaksis makrofag dalam proses penyembuhan luka. Makrofag bertugas untuk

memfagosit jejas dan sel PMN yang sudah apoptosis. Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan sitokin yaitu IL-1 dan TNF yang akan mengaktivasi limfosit. Limfosit dan makrofag saling merangsang satu sama lain secara persisten untuk mampu menghilangkan agen antigen pemicu dan sel fibroblas telah membentuk jaringan yang kuat (Kumar et al.,2013)

Diabetes mellitus dapat mempengaruhi jumlah limfosit dalam sirkulasi. Pada kondisi inflamasi sistemik, terjadi peningkatan mediator inflamasi yang dapat menyebabkan limfositopenia (Duman et al., 2019). Terjadi peningkatan apoptosis limfosit pada penderita diabetes disertai meningkatnya kerusakan oksidatif DNA pada limfosit darah perifer (Otton et al., 2004).

Penelitian Shiny et al menunjukkan bahwa kadar limfosit tubuh pada penderita diabetes lebih rendah dibanding subjek sehat yaitu sebesar $34.2 \pm 6.9\%$ pada subjek sehat, $32.6 \pm 6.1\%$ pada penderita toleransi glukosa terganggu, dan $29.67 \pm 6.2\%$ pada penderita diabetes (Shiny et al., 2014). Kadar limfosit berhubungan dengan derajat keparahan diabetes dan akan terjadi penurunan kadar limfosit pada penderita diabetes dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dibandingkan penderita diabetes tanpa komplikasi (Akin et al., 2019; Senyigit, 2018).

D.3 *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)*

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan parameter yang mudah dilakukan dan merupakan penanda prognostik yang sensitif pada berbagai kondisi medis. NLR merupakan rasio yang membandingkan jumlah neutrofil dan limfosit di dalam sirkulasi darah. Inflamasi ini berhubungan erat dengan resistensi insulin akibat peningkatan jaringan lemak yang memproduksi adipokin pro-inflamasi sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi ringan yang berlangsung kronik (Mendes et al., 2019). Lee et al meneliti nilai referensi NLR pada

penduduk dewasa di Korea Selatan yang sehat, didapatkan nilai rata-rata NLR pada seluruh kelompok usia di atas 19 tahun adalah 1.65, dimana nilai NLR untuk laki-laki sebesar 1.63 dan perempuan sebesar 1.66 (Lee et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Imtiaz et al menunjukkan bahwa NLR secara signifikan berhubungan dengan inflamasi sistemik misalnya diabetes melitus. Dari 117 penderita diabetes melitus yang diteliti, sebanyak 29 orang memiliki NLR 0.17-1.51; sebanyak 43 orang memiliki NLR 1.52-2.55; dan sebanyak 45 orang yang memiliki NLR 2.56-22.50 (Imtiaz et al., 2012). Jika dibandingkan dengan subjek sehat, NLR penderita diabetes lebih tinggi (NLR 2.2 ± 1.1) dibanding dengan subjek sehat (NLR 1.5 ± 0.4) ($p < 0.001$) (Shiny et al., 2014). Sefil et al meneliti korelasi NLR dengan kadar HbA1c mendapatkan hasil bahwa NLR berkorelasi positif dengan kadar HbA1c pada penderita diabetes melitus. Pada kelompok dengan HbA1c $\leq 7\%$, didapatkan nilai NLR 1.45 ± 0.56 dan pada kelompok HbA1c $> 7\%$ didapatkan nilai NLR 1.97 ± 0.56 ($p < 0.001$) (Sefil et al., 2014).

NLR juga berkorelasi dengan penanda-penanda inflamasi seperti CRP, laju endap darah, dan fibrinogen untuk menilai status inflamasi penderita komplikasi diabetes. NLR pada penderita diabetes tanpa komplikasi adalah 1.97 ± 1.17 dibandingkan NLR pada penderita diabetes dengan neuropati yaitu 2.49 ± 1.26 . NLR secara signifikan berkorelasi dengan neuropati perifer pada penderita diabetes (Senyigit, 2018). Suatu studi oleh Chittawar et al menunjukkan bahwa NLR yang lebih tinggi secara signifikan didapatkan pada penderita diabetes yang lama dan telah memiliki komplikasi kardiovaskular. NLR merupakan penanda inflamasi yang murah dan dapat diperiksa di seluruh tingkat fasilitas kesehatan untuk menilai progresivitas penyakit, komplikasi, dan luaran pada penderita dengan diabetes mellitus (Chittawar et al., 2017).