

Utilisation of collagen extract from tilapia fish skin waste (*Oreochromis niloticus*) for tissue regeneration Pemanfaatan ekstrak kolagen dari limbah kulit ikan nila tilapia (*Oreochromis niloticus*) untuk regenerasi jaringan

¹Nabilah A. Putri, ¹Salsabyla T. P. Ilhamsyah, ¹Fatimah Azzahrah, ¹Tiara R. M. Nusaly, ²Irene E. Rieuwpassa

¹Mahasiswa Klinik Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

²Departemen Oral Biologi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Irene Edith Rieuwpassa, e-mail: drgirene@yahoo.com

ABSTRACT

Production and cultivation of tilapia fish (TF) (*Oreochromis niloticus*) in Indonesia is the second largest after China. However, TF waste is a potential pathogen. The waste of TF can be managed into valuable products, such as collagen extracts that can be used in dentistry in several dosage forms, such as sponges, hydrogels, membranes, and nano collagen fibres. There are various therapeutic applications of collagen extracts from TF skin, especially in the field of dentistry, such as in the treatment of wounds healing, dry socket healing, bone necrosis, grafting, flap surgery, and periodontal tissue regeneration. TF skin can be used as an excellent and economical regenerative treatment to provide cost-effective treatment. However, larger-scale studies worldwide should be conducted before it is officially used widely.

Keywords: tilapia fish skin (*Oreochromis niloticus*), collagen extract, tissue regeneration

ABSTRAK

Produksi dan budidaya ikan nila tilapia (INT) (*Oreochromis niloticus*) di Indonesia adalah kedua terbesar setelah China. Namun, limbah INT berpotensi sebagai patogen. Limbah INT dapat dikelola menjadi produk yang bernilai guna, seperti ekstrak kolagen yang dapat digunakan dalam bidang kedokteran gigi dalam beberapa bentuk sediaan, seperti sponges, hydrogel, membran, dan serabut kolagen nano. Terdapat banyak macam aplikasi terapeutik dari ekstrak kolagen kulit INT terutama pada bidang kedokteran gigi, seperti dalam pengobatan luka, penyembuhan *dry socket*, nekrosis tulang, pencangkokan, operasi *flap*, dan regenerasi jaringan periodontal. Kulit INT dapat digunakan sebagai perawatan regeneratif yang sangat baik dan ekonomis untuk memberikan pengobatan yang hemat biaya. Namun, penelitian berskala lebih besar di seluruh dunia harus dilakukan sebelum resmi digunakan secara luas.

Kata kunci: kulit ikan nila tilapia (*Oreochromis niloticus*), ekstrak kolagen, regenerasi jaringan

Received: 10 March 2024

Accepted: 1 August 2024

Published: 1 December 2024

PENDAHULUAN

Indonesia dikenal sebagai negara maritim dan negara kepulauan terbesar di dunia dengan jumlah pulau sekitar 17.491 dan perairan seluas 3.110.000 km². Hal ini menandakan bahwa Indonesia memiliki potensi laut yang besar terutama dalam sektor perikanan, baik terkait dengan perikanan laut maupun budidayanya.¹ Salah satu ikan yang paling banyak dibudidayakan di Indonesia serta penting untuk ekspor dan konsumsi domestik ialah ikan nila tilapia (*Oreochromis niloticus*). Budidaya INT di Indonesia mencapai sekitar 25% dari total produksi aquakultur nasional dengan total produksi sebesar 1.171.698 ton pada tahun 2018. Hal ini menjadikan Indonesia sebagai produsen INT kedua terbesar setelah China. Banyaknya jumlah produksi INT di Indonesia ini dipengaruhi oleh kemudahan perawatan dan pertumbuhan ikan yang cepat.²

Permintaan pasar yang tinggi akan produksi INT setiap tahunnya menyebabkan banyaknya limbah INT. Sebagian besar INT diproses menjadi produk ikan *fillet* yang hanya memanfaatkan sekitar 35% berat ikan secara keseluruhan dan sisanya (kepala, organ dalam, tulang, sirip, kulit, dan sisik ikan) menjadi limbah. Limbah ikan merupakan bahan biologis yang berbahaya dan memiliki potensi patogen sehingga pembuangannya harus dikelola dengan baik. Biasanya limbah INT dibuang tanpa dikelola terlebih dahulu atau dikubur; hal ini dapat menimbulkan masalah bagi lingkungan serta kerugian secara ekonomi. Oleh karena itu, limbah INT ini dapat dikelola menjadi produk yang memiliki nilai guna.³

Limbah INT, terutama kulitnya ini dapat diolah menjadi ekstrak kolagen yang dapat dimanfaatkan dalam bi-

dang kedokteran, kedokteran gigi, dan farmakologi karena memiliki potensi antibakteri, antivirus, anti-inflamasi, analgesik, dan dapat membantu proses penyembuhan luka serta regenerasi jaringan.⁴ Regenerasi jaringan adalah cabang ilmu yang terus mengalami perkembangan seiring dengan banyaknya penelitian biomedis dilakukan karena memiliki potensi kuratif maupun restoratif terhadap penyakit, terutama pada jaringan rongga mulut dan maksilosial yang terbatas regenerasinya secara spontan ketika mengalami kerusakan. Terdapat 3 komponen penting dalam regenerasi jaringan, yaitu *stem cell*, molekul bioaktif, dan biomaterial sebagai *scaffold* untuk memicu pertumbuhan dan diferensiasi sel.⁵

Penggunaan kolagen dalam bidang medis, terutama regenerasi jaringan telah meningkat karena predominansinya di matriks ekstrasel, biokompatibilitas yang sangat baik, antigenitas yang rendah, dan dapat diekstraksi dari berbagai sumber.⁶ Kolagen juga memiliki peranan penting dalam mempertahankan integritas matriks ekstrasel dan terlibat dalam beberapa fungsi biologis penting, seperti morfogenesis, perbaikan, dan *remodeling*.⁷ Kolagen merupakan protein struktur utama pada matriks ekstrasel dan memiliki jumlah sekitar 30% dari kandungan protein total pada tubuh hewan. Pada tubuh manusia, sebagian besar merupakan kolagen tipe I yang dapat ditemukan pada tulang, kulit, dentin, kornea, pembuluh darah, fibrokartilago, dan tendon. Kolagen tipe I ini memiliki karakteristik unik karena dapat membentuk fibril yang memiliki *tensile strength* yang tinggi serta fungsi yang penting.⁸ Hingga saat ini, sebagian besar kolagen umumnya diproduksi dari sapi dan babi. Akan tetapi, ekstrak kolagen yang bersumber dari mamalia ini berisiko menye-

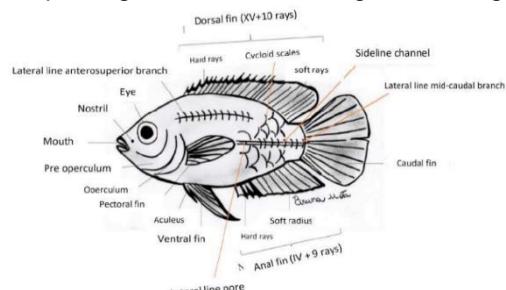
barkan penyakit, seperti penyakit *bovine spongiform encephalopathy* (BSE). Dengan demikian, ekstrak kolagen yang bersumber dari ikan dapat dijadikan sebagai ekstrak kolagen alternatif dari mamalia tersebut.⁸

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa limbah dari INT, seperti kulitnya memiliki kandungan kolagen yang tinggi (30-40%).^{6,9} Ekstrak kolagen dari kulit INT menjadi kandidat yang ideal untuk menggantikan ekstrak kolagen yang bersumber dari mamalia karena memiliki stabilitas termal yang lebih baik dibandingkan dengan ekstrak kolagen dari sumber daya laut lainnya.¹⁰ Artikel ini mengkaji potensi penggunaan ekstrak kolagen dari kulit ikan nila tilapia untuk regenerasi jaringan yang dapat digunakan dalam bidang kedokteran gigi.

TINJAUAN PUSTAKA

Ikan nila tilapia

Ikan nila tilapia termasuk dalam keluarga *Chichildidae* berasal dari Sungai Nil, Afrika Timur. Ikan ini ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Ikan ini terkenal dengan dagingnya yang lembut dan merupakan produk penting dalam makanan khas daerah.¹¹ Sekitar 70 spesies ikan ini telah diidentifikasi secara global. Diantara berbagai jenis ikan nila, INT adalah spesies yang paling banyak dibudidayakan. Budidaya ikan nila pertama kali tercatat pada tahun 1924 di Kenya dan kemudian menyebar ke seluruh Afrika. INT memiliki banyak keunggulan yang menjadikannya sebagai pilihan yang tepat untuk budidaya pada perairan hangat, seperti pertumbuhannya cepat, adaptasi terhadap berbagai kondisi lingkungan, ketahanan terhadap berbagai penyakit, kemampuan bereproduksi di penangkaran, dan waktu regenerasi singkat.¹²



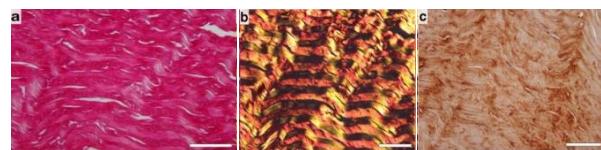
Gambar 1 Representasi ilustrasi anatomi luar ikan nila.¹³

Ekstrak kolagen kulit ikan nila tilapia

Kolagen adalah suatu protein berserat dengan rantai tidak bercabang dalam komponen matriks ekstrasel (MES). Kolagen memiliki peran penting dalam menjaga hemostatis jaringan, integritas biologis, dan mekanika struktur. Kolagen tersusun hingga 25% dari total protein yang terdapat pada tulang, selubung otot, ligament tulang rawan dan jaringan ikat pada hewan lainnya.¹⁴ Kolagen biasanya diekstraksi dan dimurnikan dari tubuh mamalia seperti babi dan sapi. Namun karena beberapa kendala dan risiko patologis yang besar berupa penyakit menular maka harus diganti dengan alternatif lain yang lebih aman.

Kolagen pada INT ditemukan menjadi kandidat ideal untuk menggantikan kolagen mamalia karena stabilitas termal yang lebih tinggi dibandingkan dengan sumber daya dari perairan lainnya. Selain itu, INT merupakan sa-

lah satu kelompok ikan utama yang dibudidayakan dan dijual dalam bentuk ikan beku dan fillet segar. Selama proses industri, 60-70% produk sampingan dibuat termasuk kulit, sisik dan tulang. Bagian tersebut kaya akan kolagen dan molekul bioaktif lainnya, terutama kulitnya yang kaya akan kolagen tipe I dan memiliki beberapa kesamaan dengan kulit manusia, seperti lapisan jaringan ikat fibrosa yang tebal (Gbr.1). Selain itu, juga terdapat serabut kolagen yang tebal sehingga kulit INT ini memiliki elastisitas dan resistensi yang baik. Kolagen ini dapat diekstraksi untuk digunakan sebagai biomaterial, seperti untuk regenerasi jaringan.^{10,15} Dalam beberapa tahun terakhir, ekstrak kolagen dari kulit INT telah digunakan dalam beberapa bentuk sediaan, yaitu sponges, hydrogel, membran, dan serabut kolagen mikro/nano.¹⁵

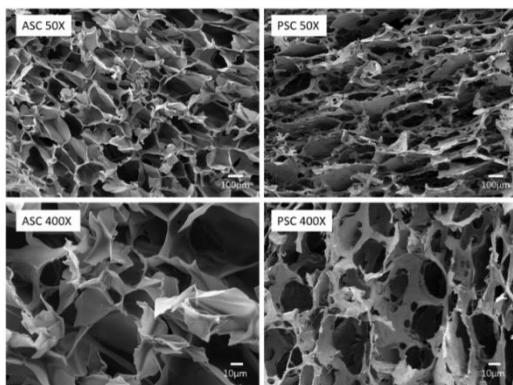


Gambar 2 Gambaran mikroskopis kulit INT; a dan b histokimia (*Picosirious red*), c imunohistokimia menunjukkan gambaran kolagen yang berlimpah.¹⁵

Terdapat dua jenis ekstrak kolagen dari kulit INT yang paling umum ditemukan berdasarkan metode ekstraksinya, yaitu *acid-solubilized collagen* (ASC) dan *pepsin-solubilized collagen* (PSC). ASC diperoleh dengan menggunakan asam organik sedangkan PSC diperoleh dengan menggunakan enzim. Kedua ekstrak kolagen yang diperoleh dari metode ASC dan PSC menunjukkan karakteristik kolagen tipe I. Diantara kedua metode tersebut, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara komposisi asam amino dan sifat fisiko-kimianya. Keduanya memiliki struktur *triple-helix* utuh (Gbr.2). Akan tetapi, stabilitas termal PSC lebih rendah, mirip dengan mamalia, dan lebih tinggi dari ikan lainnya. ASC memiliki kemampuan untuk memicu osteogenesis dan pembentukan fibroblas sedangkan PSC bermanfaat untuk pembentukan sel endotel vaskular. Baik ASC dan PSC tidak menimbulkan toksisitas sistemik akut. Secara morfologis, sponge kolagen ASC dan PSC memiliki sedikit perbedaan. Pada pembesaran 50x keduanya menunjukkan struktur jaringan berporositas yang longgar, tetapi ASC memiliki pori yang lebih seragam, dan pola serabut yang lebih sedikit. Pada pembesaran 400x, ASC terlihat seperti lapisan tebal dengan susunan yang rapi sedangkan PSC terlihat ireguler (Gbr.3). Hal ini dapat terjadi karena PSC mengalami perubahan ketika diberipepsin sehingga membentuk serabut kolagen yang lebih banyak. Porositas yang banyak memungkinkan migrasi sel ke bagian dalam dari scaffold sehingga bermanfaat untuk penyembuhan jaringan.⁶

Jika dibandingkan dengan ekstrak kolagen dari sumber lainnya, ekstrak kolagen dari kulit INT menunjukkan laju pembentukan *fibril* yang lebih cepat, yaitu sekitar 5 menit serta memiliki dampak positif terhadap adesi, migrasi, dan proliferasi sel. Ekstrak kolagen dari INT ini juga memiliki kandungan *proline* dan *hydroxyproline* yang lebih tinggi, yaitu sekitar 25% dibandingkan dengan ikan

air laut (17%) sehingga memiliki sifat seperti stabilitas suhu yang baik dan kekakuan yang mirip dengan ekstrak kolagen dari mamalia (30%).¹⁶



Gambar 3 Morfologi sponge kolagen INT di bawah mikroskop elektron.⁶

Regenerasi jaringan

Jaringan dalam organisme manusia dihasilkan, dipelihara, dan diisi kembali oleh *stem cell* (Gbr.4), yaitu sel khusus yang mampu membarui sel dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh manusia. *Stem cell* memiliki beberapa program diferensiasi; sehingga mereka memiliki informasi yang memungkinkannya menjadi sel apa pun dalam tubuh atau tipe sel terbatas dengan fungsi khusus. Kemampuan ini menjadikan *stem cell* sangat berguna untuk aplikasi biomedis dan pengobatan regeneratif dan telah menjadi alat molekuler utama untuk tujuan ini. Otot rangka memiliki kemampuan untuk beregenerasi dan membentuk jaringan otot baru, sedangkan sel otot jantung tidak beregenerasi. Namun, penelitian baru menunjukkan bahwa *stem cell* jantung dapat dipicu untuk meregenerasi otot jantung dengan strategi pendekatan medis baru. Sel otot polos memiliki kemampuan regenerasi terbesar. Beberapa masalah utama yang umum terjadi pada degenerasi jaringan secara alami, kini mendapat perhatian baru melalui improvisasi model dan metode pendekatan baru, termasuk identifikasi kapasitas inovatif; pentingnya *stem cell*, diferensiasi dan diferensiasi; bagaimana sinyal regenerasi dimulai dan ditargetkan; dan mekanisme yang mengendalikan proliferasi dan regenerasi (Gbr.4).¹⁷

Regenerasi merupakan proses menumbuhkan kembali

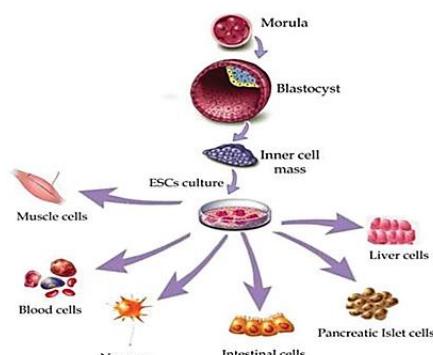
bagian dari organ atau jaringan yang mengalami kerusakan atau kehilangan. Jaringan yang berbeda memiliki kemampuan yang berbeda untuk meregenerasi baginya setelah mengalami kerusakan. Terdapat dua komponen penting dalam regenerasi jaringan, yaitu sel dan sinyal. Sel merupakan unit fungsional dasar tubuh dan memiliki struktur dan bahan pendukung sendiri, yaitu MES. Sel menerima sinyal dari berbagai sumber di sekitarnya yang dapat memicu atau memengaruhi rangkaian respon yang akan dilakukan oleh sel. Hal ini yang menjadi dasar dari konsep regenerasi jaringan.¹⁷

Tissue engineering-regenerative medicine (TERM) merupakan cabang ilmu kedokteran baru yang mempelajari terkait regenerasi jaringan yang mengalami kerusakan akibat penuaan, penyakit, atau defek genetik.¹⁷ *Tissue engineering* melibatkan kombinasi sel, *scaffold*, dan faktor pertumbuhan untuk meregenerasi jaringan atau menggantikan jaringan yang rusak dan cedera sedangkan *regenerative medicine* melibatkan kombinasi *tissue engineering* dengan strategi perawatan lainnya, seperti terapi berbasis sel, terapigen, dan imunomodulasi untuk memicu regenerasi jaringan atau organ secara *in vivo*. Tujuan dari TERM ialah membentuk kompleks biomaterial atau sel tiga dimensi yang memiliki fungsi yang sama dengan jaringan/organ asli sehingga dapat digunakan untuk memperbaiki atau meregenerasi jaringan atau organ yang mengalami kerusakan. Persyaratan dasar dari kompleks ini, yaitu dapat mendukung pertumbuhan sel, transportasi nutrisi dan pembuangan, serta pertukaran gas. Terdapat tiga strategi pendekatan TERM, yaitu 1) sistem kompleks biomaterial/sel, 2) sistem sel, 3) sistem biomaterial.¹⁸

PEMBAHASAN

Kedokteran gigi regeneratif bertujuan untuk mengantikis perawatan gigi konvensional dengan pendekatan biologis untuk mendorong perbaikan jaringan yang sakit, mengurangi peradangan, dan menghilangkan jaringan parut. Terapi ini bertujuan untuk menjadi invasif minimal dan dapat melibatkan pengiriman molekul aktif secara lokal ke wilayah yang diinginkan untuk merangsang regenerasi jaringan.¹⁹ Pendekatan regeneratif dapat relatif mudah untuk beberapa jaringan gigi seperti pulpa gigi karena sel pulpa dapat ditumbuhkan dan dipelihara dalam kultur dan selanjutnya diterapkan dalam endodontik regeneratif.²⁰ Demikian pula, bahan pengisi konvensional dapat digantikan dengan alternatif biologis yang menstimulasi sel induk dan mendorong regenerasi jaringan pada dentin atau email. Perawatan pasien edentulus pada akhirnya dapat dicapai dengan mengganti seluruh organ gigi dengan gigi bioteknologi atau transplantasi primordia gigi embrionik ke dalam rongga mulut. Namun, penting untuk mempertimbangkan cara selain yang berbasis sel untuk regenerasi jaringan ini.¹⁹

Dalam pengobatan regeneratif, bioprinting, iPSC, dan *stem cell* yang berasal dari pasien dapat digunakan untuk perbaikan jaringan. Demikian pula, teknologi nanopartikel dan nanoclay diterapkan untuk penghantaran obat. Kedokteran gigi regeneratif menghadapi tantangan tambahan karena kurangnya penekanan pada terapi



Gambar 4 Pluripotent *stem cell* (iPSCs) pertama kali dibuat dari sel manusia pada tahun 2007; merupakan sel dewasa yang telah diubah secara genetik menjadi keadaan seperti *stem cell* embrionik.

biologis di klinik, aspek pemasaran profesi yang kuat dan kurangnya dukungan untuk uji klinis terapi regeneratif jika mereka lulus uji praklinis. Namun ekstrak kolagen dari kulit INT merupakan salah satu bahan yang banyak diteliti terkait dengan regenerasi jaringan.¹⁹

Saat ini, penggunaan kulit INT menunjukkan hasil yang menjanjikan dibandingkan dengan metode tradisional. Dalam pengobatan luka bakar, penggantian balutan merupakan komponen penting dalam keberhasilan penyembuhan luka. Perubahan *dressing* yang lebih sedikit terlihat pada penggunaan kulit INT sebagai bahan *skin graft* dan kepuasan yang baik pada dasar luka. Total kebutuhan analgesik pada seluruh pengobatan juga berkurang. Beban ekonomi pengobatan juga berkurang dengan pengolahan kulit INT dibandingkan dengan metode konvensional. Hal ini dapat bermanfaat sebagai pilihan pengobatan di negara-negara yang dilanda perang dan negara-negara dunia ketiga yang membutuhkan sumber daya yang tepat.²¹ Selain luka bakar, pemanfaatan kulit INT juga dapat diperluas hingga luka akibat ledakan karena umur simpannya yang lama dan mudah disimpan pada suhu ruangan. Luka yang diobati dengan kulit ikan tidak memerlukan perbaikan berulang sehingga ideal untuk perawatan luka di medan perang. Selain itu, mereka memiliki efek antibakteri, antivirus, anti-inflamasi dan analgesik pada luka sehingga bermanfaat dalam pengobatan jangka panjang.²² Beberapa jaringan manusia memiliki tingkat regenerasi yang relatif lebih lambat, seperti jaringan tendon. Regenerasi jaringan tendon biasanya dilakukan dengan perancah berasal dari mamalia. Namun Liu dkk menunjukkan bahwa hal yang sama dapat dicapai dengan kulit INT yang telah dideselularisasi.²³

Sebuah studi perbandingan acak yang dilakukan Lima, et al yang membandingkan penyembuhan luka bakar ketebalan parsial superfisial yang diobati dengan kulit nila gliserol dan balutan natrium karboksimetilselulosa yang diresapi perak. Asupan analgesik dan nyeri pada luka bakar serupa pada kulit nila dan balutan natrium karboksimetilselulosa yang diresapi perak tanpa efek samping. Kulit nila tergliserol lebih unggul dalam penanganan luka bakar.²⁴ Serangkaian kasus di Indonesia yang dilakukan Putri, et al pada tahun 2022 yang membandingkan penyembuhan luka setelah luka bakar pada kedua sisi anggota badan yang diobati dengan kulit ikan nila atau kain kasa yang diresapi parafin. Lebih sedikit penggantian balutan yang diperlukan pada pengobatan dengan kulit INT dibandingkan dengan kain kasa yang diresapi parafin. Efek samping tidak terlihat pada kedua pengobatan.²⁵

Sebuah studi kohort prospektif di Taiwan yang dilakukan oleh Liu, et al yang membandingkan penggunaan peptida sintetik dari kulit ikan nila (TP2, TP2-5, TP2-6) untuk penyembuhan luka. Penggunaan TP2-5 dan TP2-6 menunjukkan hasil yang baik dalam proliferasi sel ketika diobati dengan keratinosit HaCaT. Sifat pro-angiogenik ditunjukkan dengan peningkatan migrasi sel endo-

tel vena umbilikalis manusia dan promosi neovaskularisasi. Dalam model murine, pengobatan luka topikal dengan TP2-5 dan TP2-6 sembuh lebih cepat secara signifikan.²⁶ Penelitian kohort retrospektif di Tiongkok oleh Liu et al pada tahun 2022 menunjukkan bahwa kulit INT yang diselulerisasi memiliki fungsi yang lebih baik dan proliferasi sel yang lebih baik. Hal ini kemudian menggarisbawahi kemanjuran *skin graft* *skin graft* dari ikan nila dalam pengobatan perbaikan tendon.²³

Sebuah studi oleh Zhou, et al mengenai pemanfaatan kolagen dari INT yang dikombinasikan dengan bahan kaca bioaktif serta *chitosan* sebagai membran untuk membran *guided-tissue or bone regeneration* pada kasus periodontal menggunakan model anjing dengan furkasi kelas II menunjukkan bahwa kolagen dari INT tersebut dapat digunakan sebagai *scaffold* yang memicu regenerasi tulang serta memiliki efek antimikroba, terutama terhadap *S. mutans*. Membran ini juga dapat membantu adhesi, viabilitas, dan diferensiasi osteogenik dari sel ligamen periodontal pada manusia.²⁷

Penyembuhan sekunder dengan pembentukan bekas luka dipandang sebagai produk sampingan dalam prosedur tertentu seperti penyembuhan luka di lokasi pasca bedah, penyembuhan lokasi biopsi pada fibrosis submukosa mulut, pada penyakit radang usus seperti penyakit Chron atau kolitis ulcerativa. Penyembuhan sekunder menunjukkan ciri-ciri seperti fibrosis, berkurangnya vaskularisasi, infiltrasi sel inflamasi dan keratinisasi epitel. Penyembuhan dengan kulit ikan nila terlihat melawan karakteristik penyembuhan sekunder seperti penyembuhan luka melalui angiogenesis, hilangnya sel inflamasi, proliferasi sel epitel dan re-epitelisasi oleh keratinosit. Dengan demikian, penyembuhan dengan kulit INT terhindar dari fibrosis dan menunjukkan penyembuhan yang lebih cepat. Dengan demikian, kulit INT sebagai bahan *graft* juga dapat digunakan untuk mengatasi kondisi mulut lainnya seperti penyembuhan luka pencabutan, penyembuhan *dry socket*, nekrosis tulang, pencangkokan, operasi *flap* dan masih banyak lagi.²⁸ Dengan demikian, hal ini menunjukkan implikasi terapeutik yang sangat besar dan potensi penggunaan kulit INT yang saat ini masih menjadi kekurangan penelitian utama.⁴

Disimpulkan bahwa kulit INT bermanfaat dalam dunia kesehatan, salah satunya manfaatnya dalam regenerasi jaringan. Terdapat berbagai macam aplikasi terapeutik dari ekstrak kolagen dari kulit INT terutama pada bidang kedokteran gigi, seperti pengobatan luka pencabutan, penyembuhan *dry socket*, nekrosis tulang, pencangkokan, operasi *flap*, penyembuhan luka pada lokasi pascabedah, regenerasi jaringan periodontal, regenerasi jaringan periodontal, dan penyembuhan luka setelah biopsi pada fibrosis submukosa mulut. Oleh karena itu, kulit INT dapat digunakan dalam perawatan regeneratif yang sangat baik dan ekonomis untuk memberikan pengobatan yang hemat biaya. Namun, penelitian berskala lebih besar di seluruh dunia harus dilakukan sebelum digunakan secara luas dan resmi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arrazy M, Primadini R. Potensi subsektor perikanan pada provinsi-provinsi di Indonesia. Jurnal Bina Bangsa Ekonomika.

- 2021; 14 (1): 2
2. Gustiano R, Arifin OZ, Subagja J, Kurniawan, Prihadi TH, Saputra A. Keberhasilan program budidaya perikanan air tawar: budidaya ikan nila di indonesia. Jurnal Zuriat. 2021; 34 (2): 118
 3. Lee TC, Pu'ad NASM, Alipal J, Muhamad MS, Basri H, Idris MI, et al. Tilapia wastes to valuable materials: A brief review of biomedical, wastewater treatment, and biofuel applications. Materials Today. 2022; 2
 4. Soman M, Mohite V, Rawat A, Biswas KD, Ahmed M, Kashwani R, et al. Tilapia fish skin in medicine: a comprehensive review of its therapeutic potential. Community Practitioner. 2024; 21 (2): 234.
 5. Thalakiriyawa DS, Dissanayaka WL. Advances in regenerative dentistry approaches: an update. Int Dent J. 2024; 25.
 6. Song WK, Liu D, Sun LL, Li BF, Hou H. Physicochemical and biocompatibility properties of type I collagen from the skin of nile tilapia (*Orechromis Niloticus*) for biomedical applications. Mar Drugs. 2019; 17 (3):1, 6, 10.
 7. Sheehy EJ, Cunniffe GM, O'Brien FJ. Collagen based biomaterials for tissue regeneration and repair. Peptides and proteins as biomaterials for tissue regeneration. Cambridge: Woodhead Publishing; 2018.p.127-8.
 8. Furtado M, Chen L, Chen Z, Chen A, Cui W. Development of fish collagen in tissue regeneration and drug delivery. Eng Regener 2022; 3: 217.
 9. Elbialy ZI, Atiba A, Abdelnaby A, Al-Hawary II, Elsheshtawy A, El-Serehy HA, et al. Collagen extract obtained from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) skin accelerates wound healing in rat model via up regulating VEGF, bFGF, and α-SMA genes expression. Vet Res 2020; 16: 2.
 10. Zain NM, Saidin S, Sosiawan A. Properties of tilapia collagen as a biomaterial for tissue engineering: a review. IOP Conf Ser Mater Sci Eng 2020; 932: 1-2.
 11. Maria E, Antonio E, Paulo G, Emilio M, Monica B, Edmar M, et al. Nile tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) for burn treatment: ultrastructural analysis and quantitative assessment of collagen. Acta Histochemica 2021;123:6.
 12. Munguti JM, Nairutti R, Iteba JO, Obiero KO, Kyule D, Opiyo MA, et al. Nile tilapia (*Oreochromis niloticus Linnaeus*) culture in Kenya: Emerging production technologies and socio-economic impacts on local livelihoods. Aquac Fish Fish 2022;2: 265–76.
 13. Mota BD, Mançanares CAF. Morphological study of the skin and annexes of nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). J Agric Sci Res. 2023;3: 2–14.
 14. Tan Y, Chang SKC. Isolation and characterization of collagen extracted from channel catfish (*Ictalurus punctatus*) skin. Food Chem 2018; 242: 147-55.
 15. Lima-Verde MEQ, Parthiban SP, Junior AECF, Silva PGB, Junior EML, Moraes MO. Nile tilapia fish skin, scales, and spine as naturally derived biomaterials for tissue regeneration. Curr Oral Health Rep. 2020; 2.
 16. Huang JY, Wong TY, Tu TY, Tang MJ, Lin HH, Hsueh YY. Assessment of tilapia fish skin collagen for biomedical research applications in comparison with mammalian collagen. Molecules. 2024; 29: 2-3.
 17. Abdelhay H, Kaoud ES. Introductory chapter: concepts of tissue regeneration. Intechopen. 2018; 3-4, 6.
 18. Lina MQ, Kristen ML, Christopher HA, Stephen FB, Tabassum A. Looking ahead to engineering epimorphic regeneration of a human digit or limb. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2016; 3: 251-62.
 19. Birjandi AA, Sharpe P. Potential of extracellular space for tissue regeneration in dentistry. Front Physiol 2020; 13.
 20. Brizuela C, Meza G, Urrejola D, Quezada MA, Concha G, Ramírez V, et al. Cell-based regenerative endodontics for treatment of periapical lesions: A randomized, controlled phase I/II clinical trial. J Dent Res 99 (5), 523–9.
 21. Putri NM, Kreshanti P, Syarif AN, Duhita GA, Johanna N, Wardhana A. Efficacy of tilapia skin xenograft compared to paraffin-impregnated gauze as a full-thickness burn dressing after excisional debridement: A case series. Int J Surg Case Rep 2022; 95.
 22. Fiakos G, Kuang Z, Lo E. Improved skin regeneration with acellular fish skin grafts. Eng Regen 2020;1:95–101.
 23. Liu Z, Yu MZ, Peng H, Liu RT, Lim T, Zhang CQ, Zhu ZZ, Wei XJ. Decellularized tilapia fish skin: A novel candidate for tendon tissue engineering. Mater Today Bio 2022; 17.
 24. Lima Júnior EM, de Moraes Filho MO, Costa BA, Fechine FV, Rocha MBS, Vale ML, et al. A randomized comparison study of lyophilized nile tilapia skin and silver impregnated sodium carboxymethylcellulose for the treatment of superficial partial-thickness burns. J Burn Care Res 2021; 42: 41-8.
 25. Dias MTPM, Bilhar APM, Rios LC, Costa BA, Duete ÚR, Lima Júnior EM, et al. Neovaginoplasty for radiation-induced vaginal stenosis using Nile Tilapia Fish Skin as a biological graft. J Surg Case Rep 2019; 11:1-2.
 26. Liu CW, Hsieh CY, Chen JY. Investigations on the wound healing potential of tilapia piscidin (TP) 2-5 and TP2-6. Mar Drugs 2022; 20: 205.
 27. Zhou T, Liu X, Sui B, Liu C, Mo X, Sun J. Development of fish collagen/bioactive glass/chitosan composite nanofibers as a GTR/GBR membrane for inducing periodontal tissue regeneration. Biomed Mater 2017;12(5):1-7, 11.
 28. Slongo H, Riccetto CLZ, Junior MM, Brito LGO, Bezerra LRPS. Tilapia skin for neovaginoplasty after sex reassignment surgery. J Minim Invasive Gynecol 2020;27:1260. doi: 10.1016/j.jmig.2019.12.004. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31837476.