

**Efektivitas *Ozonated VCO* Terhadap Penyembuhan Luka  
*Full Thickness Skin Graft*  
Ditinjau dari Proliferasi Endotel Progenitor Cell dan Angiogenesis pada  
Tikus Sprague Dawley**

**The Effectivity of *Ozonated VCO* on Healing Full Grafted  
Skin graft  
Study on Progenitor Cell Endothelial Proliferation and Angiogenesis in  
Sprague Dawley Mice**



**TESIS**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2  
Magister Ilmu Biomedik**

**Rollin Hansen**

**22010117420025**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2019**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS *OZONATED VCO* TERHADAP PENYEMBUHAN *LUKA FULL THICKNESS SKIN GRAFT*  
Ditinjau dari Proliferasi Endotel Progenitor Cell dan Angiogenesis pada Tikus  
Sprague Dawley**

Disusun Oleh :  
Rollin Hansen Sidauruk  
22010117420025

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 26 Juli 2019 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr.Renni Yuniati Sp,KK(K), FINS DV,  
NIP. 1967206232009022001

dr.Djoko Handojo B,M.Si Med,Sp.B (K-Onk)  
NIP. 194811191978021001

Penguji Ketua

Penguji Anggota

dr.Endang Mahati, M.Sc, PhD  
NIP. 198310032008122003

Dr. dr. Udadi,M.Kes, Sp. PA  
NIP. 196308211991031001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

DR.dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes,Sp.B, Sp.B(Onk)

NIP. 197501242008011006

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa proposal ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Januari 2019

Rollin Hansen Sidauruk

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. Identitas**

Nama : dr. Rollin Hansen Sidaruruk  
NIM : 22010117420025  
Tempat / Tanggal Lahir : Jakarta, 18 November 1988  
Agama : Kristen Protestan  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### **B. Riwayat Pendidikan**

1. SD Santa lusia , Bekasi : lulus tahun 2000
2. SLTP Santa Lusua, Bekasi : lulus tahun 2003
3. SMA Negeri 2, Bekasi : lulus tahun 2006
4. FK Universitas lampung, Bandar Lampung : lulus tahun 2013
5. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : 2018 – sekarang

### **C. Riwayat Pekerjaan**

1. Dokter PTT Pusat Puskesmas Lereh, Jayapura : 2013-2015
2. Dokter PTT Pusat Puskesmas Faowi, Kab.Puncak Jaya : 2015-2017

### **D. Riwayat Keluarga**

1. Nama Orang Tua  
Ayah : Drs. Samidin Sidauruk  
Ibu : Marida Sinaga
2. Nama Istri : dr. Theresia Bintang Hotnida Siringoringo

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul Efektivitas Ozonated VCO Terhadap Penyembuhan Luka Full Thickness Skin Graft, Ditinjau dari Proliferasi Endotel Progenitor Cell dan Angiogenesis pada Tikus Sprague Dawley.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang bedah terutama bidang bedah plastik.

Pada kesempatan yang baik ini, ingin kami menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp.S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2017 – sekarang).
3. Dr.dr.Renni Yuniati Sp,KK(K), FINS DV guru sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
4. dr.Djoko Handojo B,M.Si Med,Sp.B (K-Onk) guru sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

5. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
6. Prof. Dr. Muhammad Nur, DEA beserta tim dari center for plasma research yang telah membantu dalam berdiskusi serta menyediakan ozonated oil untuk penelitian kami.
7. Istri tercinta, dr. Theresia Bintang Hotnida Siringoringo atas kesabaran, dukungan moral dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan tesis ini
8. Orang tua kami Bapak Samidin Sidauruk dan Ibu Marida Sinaga atas dukungannya dalam menyelesaikan tesis ini.
9. Rekan sejawat residen bedah angkatan 69 yang terus memberikan motivasi dan semangat untuk penyelesaian tesis ini.
10. Karyawan dan karyawan Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam penelitian hingga penyusunan tesis.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kami mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, 20 Juli 2019

dr. Rollin Hansen

## DAFTAR ISI

|                              |          |
|------------------------------|----------|
| Halaman Judul.....           | i        |
| Lembar Pengesahan .....      | ii       |
| Pernyataan.....              | iii      |
| Riwayat Hidup .....          | iv       |
| Kata Pengantar .....         | v        |
| Daftar Isi .....             | vii      |
| Daftar Gambar.....           | xi       |
| Daftar Grafik.....           | xii      |
| Daftar Tabel .....           | xiii     |
| Daftar Singkatan.....        | xv       |
| Abstract .....               | xvi      |
| <b>I. PENDAHULUAN .....</b>  | <b>1</b> |
| 1.1.Latar Belakang .....     | 1        |
| 1.2.Perumusan Masalah .....  | 4        |
| 1.3.Tujuan Penelitian .....  | 4        |
| 1.3.1 Tujuan umum.....       | 4        |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....    | 5        |
| 1.4 Manfaat Penelitian ..... | 5        |
| 1.5. Originalitas.....       | 6        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>II.TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                             | <b>8</b>  |
| 2.1. Penyembuhan Luka .....                                  | 8         |
| 2.1.1. Fase Inflamasi .....                                  | 8         |
| 2.1.2. Fase proliferasi .....                                | 10        |
| 2.1.3. Fase Remodeling .....                                 | 12        |
| 2.2.Peranan EPC dalam Penyembuhan Luka.....                  | 13        |
| 2.3. Full Thickness <i>Skin graft</i> .....                  | 16        |
| 2.4.Ozon .....   | 18        |
| 2.4.1.Mekanisme Aksi.....                                    | 19        |
| 2.4.2Respon Sel Kulit Terhadap Ozon.....                     | 22        |
| <br>   |           |
| <b>III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS ..</b> | <b>24</b> |
| 3.1. Kerangka Teori.....                                     | 24        |
| 3.2.Kerangka Konsep .....                                    | 25        |
| 3.3. Hipotesis Penelitian.....                               | 25        |
| <br>   |           |
| <b>IV.METODE PENELITIAN.....</b>                             | <b>27</b> |
| 4.1.Ruang Lingkup Penelitian.....                            | 27        |
| 4.2.Rancangan Penelitian .....                               | 28        |
| 4.3.Subjek Penelitian.....                                   | 31        |
| 4.4 Variabel Penelitian .....                                | 32        |
| 4.4.1.Variabel Bebas .....                                   | 32        |



|   |           |
|---|-----------|
| 4.4.2. Variabel Tergantung .....  | 32        |
| 4.5. Definisi Operasional .....   | 33        |
| 4.6. Cara Pengumpulan Data.....   | 34        |
| 4.6.1. Prosedur Pembuatan <i>Ozonated oil</i> .....                     | 34        |
| 4.6.2. Prosedur Induksi Luka dan Full Thickness <i>Skin graft</i> ..... | 35        |
| 4.6.3. Prosedur Perawatan Luka dan Perlakuan .....                      | 37        |
| 4.6.4. Alur Penelitian .....  | 38        |
| 4.6.5. Histopatologi.....   | 39        |
| 4.7. Pengolahan dan Analisis Data.....                                  | 43        |
| 4.8. Persyaratan Etik Penelitian .....                                  | 43        |
| 4.9. Jadwal Penelitian.....   | 44        |
| <b>V. HASIL PENELITIAN .....</b>  | <b>45</b> |
| 5.1. Kondisi Graft.....   | 47        |
| 5.2. Analisa data .....   | 47        |
| 5.2.2. Deskripsi data jumlah EPC .....                                  | 47        |
| 5.2.3. Deskripsi data Jumlah Angiogenesis .....                         | 49        |
| 5.3. Uji Distribusi Data .....  | 50        |
| 5.4. Uji Hipotesis .....  | 52        |
| 5.4.1. Kelompok Hari ke-6.....  | 52        |
| 5.4.2. Kelompok hari ke-12.....   | 53        |
| 5.5. Korelasi EPC dengan Angiogenesis .....                             | 55        |

|  |    |
|--|----|
| <b>VI. Pembahasan</b> .....  | 57 |
| 6.1 Karakteristik subjek penelitian .....  | 57 |
| 6.2 Efek <i>Ozonated oil</i> terhadap makroskopis FTSG .....                       | 57 |
| 6.3 Efek <i>Ozonated oil</i> dosis bertingkat terhadap jumlah proliferasi EPC..... | 58 |
| 6.4 Efek <i>Ozonated oil</i> dosis bertingkat terhadap Angiogenesis.....           | 60 |
| 6.5 Korelasi EPC dengan Angiogenesis.....  | 61 |
| 6.6 Keterbatasan Penelitian.....   | 62 |
| <br>   |    |
| <b>VII. Kesimpulan dan Saran</b> .....   | 63 |
| 7.1 Kesimpulan .....   | 63 |
| 7.2 Saran.....   | 64 |
| <br>   |    |
| <b>Daftar Pustaka</b> .....  | 65 |

## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 1. Infiltrasi sel-sel inflamasi selama cedera .....               | 8  |
| Gambar 2. Mekanisme homing dan diferensiasi EPC .....                    | 15 |
| Gambar 3. Metabolisme ozon dalam eritrosit .....                         | 21 |
| Gambar 4. Mekanisme metabolik pada reaksi ozon Criegee dan aldehid.....  | 22 |
| Gambar 5. Kerangka Teori.....  | 24 |
| Gambar 6. Kerangka Konsep .....  | 25 |
| Gambar 7. Rancangan Penelitian .....                                     | 28 |
| Gambar 8. Skema alat pembuatan <i>ozonated oil</i> .....                 | 33 |
| Gambar 9. Teknik pembuatan full thickness <i>Skin graft</i> autolog..... | 35 |
| Gambar 10. Makroskopik Efek <i>Ozonated oil</i> pada FTSG .....          | 56 |
| Gambar 11. Proliferasi EPC pada kelompok perlakuan.....                  | 57 |
| Gambar 12. Angiogenesis pada kelompok perlakuan.....                     | 8  |

## DAFTAR GRAFIK

|  |    |
|--|----|
| <b>Grafik 1.</b> Grafik box plot data jumlah proliferasi EPC ..... | 57 |
| <b>Grafik 2.</b> Grafik nox plot data jumlah angiogenesis .....    | 60 |

## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 1. Orisinalitas Penelitian .....                                      | 6  |
| Tabel 2. Populasi Endothelial Progenitor Cell.....                          | 14 |
| Tabel 3. Dosis ozon dalam minyak.....                                       | 19 |
| Tabel 4. Efek biokimia ozon dalam darah .....                               | 17 |
| Tabel 5. Definisi Operasional .....   | 32 |
| Tabel 6. Karakteristik data proliferasi EPC .....                           | 57 |
| Tabel 7. Karakteristik Jumlah angiogenesis .....                            | 59 |
| Tabel 8. Uji normalitas data jumlah proliferasi EPC .....                   | 60 |
| Tabel 9. Uji normalitas data jumlah angiogenesis .....                      | 61 |
| Tabel 10. Analisis perbedaan jumlah proliferasi EPC pada hari ke- 6 .....   | 62 |
| Tabel 11. Analisis <i>Bonferroni</i> jumlah proliferasi EPC .....           | 62 |
| Tabel 12. Analisis Perbedaan Jumlah Angiogenesis hari ke 12.....            | 63 |
| Tabel 13. Analisis <i>Bonferroni</i> jumlah angiogenesis .....              | 63 |
| Tabel 14. Analisis Perbedaan Jumlah proliferasi EPC hari ke 12.....         | 64 |
| Tabel 15. Analisis <i>Bonferroni</i> jumlah proliferasi EPC hari ke12 ..... | 65 |

## DAFTAR SINGKATAN

|               |                                      |
|---------------|--------------------------------------|
| EPC           | : Endothelial Progenitor Cell        |
| VCO           | : Virgin Coconut Oil                 |
| ROS           | : Reactive Oxygen Species            |
| NO            | : Nitric Oxide                       |
| Tgf- $\beta$  | : Transforming Growth Factor – Beta  |
| VEGF          | : Vascular Endothelial Growth Factor |
| FTSG          | : Full Thickness <i>Skin graft</i>   |
| PDGF          | : Platelet- Derived Growth Factor    |
| PAF           | :Platelet Activating Factor          |
| MMP           | : Matriks Mielo Protein              |
| Tnf-A         | : Tumor Nekrosis Factor              |
| Inf- $\Gamma$ | : Interferon $\Gamma$                |
| O3            | : Ozon                               |

**Efektivitas Ozonated VCO Terhadap Penyembuhan Luka Full Thickness Skin Graft Ditinjau dari Proliferasi Endotel Progenitor Cell dan Angiogenesis pada Tikus Sprague Dawley**

Rollin Hansen Sidauruk\*, Renny Yuniati\*\*, Djoko Handoyo\*\*\*

\*) Mahasiswa Magister Ilmu Biomedik – Konsentrasi Klinik Bedah FK  
UNDIP/RSUP dr.Kariadi, Semarang

\*\*\*) Staf Pengajar Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas  
Diponegoro, Semarang

\*\*\*\*) Staf Pengajar Bedah Onkologi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

**Abstrak**

**Pendahuluan :** Full thickness *Skin graft* merupakan salah satu tehnik dalam mempercepat penyembuhan luka. Proliferasi EPC dan pembentukan pembuluh darah baru memiliki peran penting dalam keberhasilan Full thickness *Skin graft*. Kandungan ozon dalam *Ozonated VCO* memiliki kemampuan dalam meningkatkan growth factor sehingga dapat mempercepat penyembuhan luka.

**Tujuan :** Membuktikan efek *ozonated oil* dalam berbagai dosis dalam meningkatkan proliferasi EPC dan angiogenesis pada luka *full thickness skin graft*.

**Metode :** Penelitian ini adalah studi eksperimental dengan randomized post test only with parallel group design. 40 ekor tikus Sprague Dawley dilakukan *Skin graft* autologous pada waktu yang bersamaan. Sampel dibagi secara acak menjadi 8 grup, Dua grup kontrol ( X1 dan X5) , dan 6 grup lagi lainnya diberikan *ozonated oil* dosis bertingkat 50,2 mg/ml( X2,X6), 101,2 mg/ml (X3, X7), 202,5 mg/ml(X4,X8).Dilakukan terminasi pada hari ke-6 dan hari ke-12. Dilakukan pemeriksaan jumlah proliferasi EPC dan jumlah angiogenesis pada masing-masing grup. Data dianalisis dengan metode Saphiro wijk, ANOVA, post hoc benferonni dan pearsons.

**Hasil :** Jumlah proliferasi EPC pada kelompok X1,X2,X3,X4,X5,X6,X7,X8 memiliki rerata  $6,2 \pm 0,837$ ,  $10 \pm 1,581$ ,  $13,80 \pm 2,049$ ,  $14,80 \pm 2,280$ ,  $9,40 \pm 2,074$ ,  $13,20 \pm 1,483$ ,  $19,0 \pm 2,055$  dan  $19,20 \pm 1,095$ . Jumlah Angiogenesis pada kelompok X5,X6,X7,X8 memiliki rerata  $9,20 \pm 1,095$ ,  $14,60 \pm 2,881$ ,  $17,40 \pm 3,286$ ,  $18,80 \pm 2,168$ ,  $17,40 \pm 3,286$ ,  $18,80 \pm 2,168$ . Pemberian *ozonated oil* dosis 202,6 mg/ml memberikan hasil terbaik dalam jumlah angiogenesis ( $p=0,00$ ) dan jumlah angiogenesis ( $p=0,000$ ). Analisis korelasi proliferasi EPC dengan angiogenesis didapatkan korelasi bermakna ( $p=0,001$  dan  $r = 0,738$ ).

**Kesimpulan :** *Ozonated vco* efektif dalam penyembuhan luka *full thicknes skin graft* ditinjau dari proliferasi EPC dan angiogenesis. Dosis ozon 202,6 mg/ml memiliki efek terbaik terhadap penyembuhan dengan.Terdapat korelasi yang signifikan antara peningkatan proliferasi EPC dengan angiogenesis pada pemberian *ozonated vco*

**Kata Kunci :** Full thicknes *skin graft*, *ozonated oil* , EPC, angiogenesis

**The Effectivity of Ozonated VCO on Healing Full Grafted Skin graft  
Study on Progenitor Cell Endothelial Proliferation and Angiogenesis in Sprague  
Dawley Mice**

Rollin Hansen Sidauruk\*, Renny Yuniati\*\*, Djoko Handoyo\*\*\*

\*) *Second Degree of Biomedic Science-General Surgery Resident of Medical Faculty  
Diponegoro university/dr.Kariadi General Hospital, Semarang*

\*\*) *Biomedical Lecturer of Medical Faculty Diponegoro University, Semarang*

\*\*\*) *Staf on Oncology Surgery Department of Medical Faculty Diponegoro  
University/Dr.kariadi Hospital, Semarang*

***Abstract***

**Background** : Full thickness Skin graft is one technique to accelerate wound healing. EPC proliferation and new blood vessel formation have an important role in the success of Full thickness Skin graft. Ozone content in Ozonated VCO has the ability to increase growth factors so that it can accelerate wound healing

**Aims** : This study was aimed to prove the effects of ozonated vco in various doses in increasing EPC proliferation and angiogenesis in full thickness skin graft wounds.

**Methods** : This research is an experimental study with randomized post test only with parallel group design. 40 Sprague Dawley rats performed autologous Skin grafts at the same time. Samples were randomly divided into 8 groups, two control groups (X1 and X5), and 6 other groups were given a multi-dose ozonated oil 50.6 mg / ml (X2, X6), 101.3 mg / ml (X3, X7) , 202.6 mg / ml (X4, X8). Conduct termination on day 6 and day 12. Examination of the number of EPC proliferation and the number of angiogenesis in each group. Data were analyzed by Saphiro Wijk, ANOVA, post hoc benferonni and pearsons

**Results** : The number of EPC proliferation in groups X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8 has a mean of  $6.2 + 0.837$ ,  $10 + 1.581$ ,  $13.80 + 2.049$ ,  $14.80 + 2.280$ ,  $9.40 + 2.074$ ,  $13.20 + 1,483$ ,  $19,0 + 2,055$  and  $19.20 + 1,095$ . The number of Angiogenesis in groups X5, X6, X7, X8 has a mean of  $9.20 + 1,095$ ,  $14,60 + 2,881$ ,  $17,40 + 3,286$ ,  $18,80 + 2,168$ ,  $17,40 + 3,286$ ,  $18.80 + 2,168$ . The administration of ozonated VCO dose of 202.6 mg / ml gave the best results in the amount of angiogenesis ( $p = 0.001$ ) and the amount of angiogenesis ( $p=0,001$ ). Correlation analysis between EPC proliferation and angiogenesis showed a significant correlation ( $p = 0.001$  and  $r = 0.738$ ).

**Conclusion** : Ozonated oil can increase the number of EPC proliferation and angiogenesis in the wound healing process of Full thickness Skin graft. The ozone dose of 202,6 mg / ml showed the best effect on increase wound healing process.

**Keyword** : Full thickness skin graft, Ozonated oil , EPC, Angiogenesis