

**Pengaruh Pemberian Topikal Minyak Aloe Vera
Terozonisasi terhadap Ekspresi TGF- β dan Kepadatan
kolagen pada Penyembuhan Dermatitis Radiasi Tikus
Sprague-Dawley**

*Effect Of Topical Administration Of Ozonated Aloe Vera Oil On
The Expression Of Tgf- β And Collagen Density In Radiation
Dermatitis Healing in Sprague-Dawley Rats*



Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**INTAN PRATAMA NAELANAVIRI PUTRI
22010120410010**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2022**

TESIS

**Pengaruh Pemberian Topikal Minyak *Aloe Vera* Terozonisasi terhadap
Ekspresi TGF- β dan Kepadatan kolagen pada Penyembuhan Dermatitis
Radiasi Tikus *Sprague Dawley***

diajukan oleh :

Intan Pratama Naelanaviri Putri

22010120410010

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji
pada 20 April 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I / Penguji Ketua

Pembimbing II

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko M. Kes, Sp. B (K) Onk
NIP. 197501242008011006

Penguji Anggota

Dr. dr. C.H. Nawangsih Prihharsanti, Sp. Rad (K)
NIP. 196604242003122001

Penguji Anggota

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

Dr.dr. Neni Susilaningsih, M.Si
NIP. 196301281989022001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko M. Kes, Sp. B (K) Onk
NIP. 197501242008011006

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur – unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 20 April 2022



Intan Pratama Naelanaviri Putri

22010120410010

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : dr. Intan Pratama Naelanaviri Putri
NIM : 22010120410010
Tempat / Tanggal Lahir : Semarang/ 13 September 1994
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Hj. Isriati Baiturahman, Semarang : lulus tahun 2006
2. SMP Nasima, Semarang : lulus tahun 2009
3. SMA Negeri 9, Semarang : lulus tahun 2012
4. FK Universitas Diponegoro, Semarang : lulus tahun 2019
5. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : 2020 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

Klinik Satmoko, Semarang : 2020 – sekarang
Klinik Satu Sehat, Semarang : 2021 – sekarang

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua
Ayah : dr. Edi Wibowo Ambari, Sp.OG (K)
Ibu : dr. Hesti Wahyuningsih Kariadini, Sp.KK
2. Nama Saudara : Mohamad Dwi Khalfani

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh pemberian topikal minyak aloe vera terozonasi terhadap ekspresi TGF- β dan kepadatan kolagen pada penyembuhan luka dermatitis radiasi tikus Sprague-Dawley”.

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

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B (K) Onk selaku dosen pembimbing utama dan ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Dr. dr. C.H. Nawangsih Prihharsanti, Sp.Rad (K) selaku dosen pembimbing kedua, serta Dr. dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp.PA dan Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si selaku tim pembimbing dan penguji, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, motivasi, sumbangan pikiran, waktu serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M. Hum. selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.

2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M. Kes, Sp. S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.
4. Segenap rekan staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
5. Pimpinan dan staf Center for Plasma Research Universitas Diponegoro, Semarang atas bantuan dan kerjasamanya dalam pengolahan dan pembuatan minyak terozonasi dalam penelitian ini.
6. Pimpinan dan staf IBL serta staf Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang atas bantuan dan kerjasamanya dalam menyediakan, merawat, melakukan intervensi terhadap hewan coba serta pembuatan preparat untuk kepentingan penelitian ini.
7. Pimpinan dan staf RS Ken Saras Semarang atas bantuan dan kerjasamanya dalam menyediakan fasilitas dan melaksanakan radiasi eksterna untuk hewan coba dalam penelitian ini.
8. Pimpinan dan staf Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta atas bantuan dalam pembuatan dan pewarnaan preparat ekspresi TGF- β pada penelitian tesis ini.

9. dr. Hermawan Istiadi, Msi.Med, Sp.PA serta staf Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang atas bantuan dalam pembacaan preparat hasil penelitian tesis ini.
10. Widoasti Putri Utami atas kerjasama, bantuan dan dukungannya selama proses penelitian hingga penulisan tesis ini selesai.
11. Segenap teman – teman mahasiswa Ilmu Biomedik angkatan Gasal 2020, yang senantiasa memberikan dukungan, bantuan, dan masukan kepada penulis.
12. Orang tua, dan keluarga penulis yang selalu memberi doa dan dukungan sepanjang waktu kepada penulis.
13. Teman-teman penulis (Novita, Ciwi, Diana, Arinta, Rizqi dan yang tidak bisa disebutkan satu persatu) yang senantiasa memberikan dukungan kepada penulis.
14. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan tesis ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan penulis terima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, 20 April 2022



Intan Pratama Naelanaviri Putri

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
TESIS	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.2.1 Masalah Umum.....	4
1.2.2 Masalah Khusus	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Akademik.....	6
1.4.2 Medis	6
1.4.3 IPTEK	6
1.5 Keaslian Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Anatomi kulit	9
2.2 Dermatitis radiasi	10
2.3 TGF- β	14
2.4 Kepadatan kolagen.....	17
2.5 Peran ozon dalam penyembuhan luka.....	18
2.6 Aloe vera.....	20
2.7 Kortikosteroid krim sebagai terapi dermatitis radiasi.....	23

2.8 Peran aloe vera pada TGF β dan kepadatan kolagen	24
2.9 Kerangka teori.....	28
2.10 Kerangka konsep.....	29
2.11 Hipotesis	29
2.11.1 Hipotesis Mayor.....	29
2.11.2 Hipotesis Minor	29
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1 Rancangan Penelitian.....	30
3.2 Sampel Penelitian.....	32
3.3 Waktu dan lokasi penelitian.....	32
3.4 Variabel penelitian	33
3.4.1 Variabel bebas.....	33
3.4.2 Variabel terikat	33
3.5 Definisi Operasional	33
3.6 Cara pengumpulan data.....	34
3.6.1 Bahan untuk perlakuan	34
3.6.2 Alat dan bahan untuk radiasi pada tikus	35
3.6.3 Alat dan bahan pemeriksaan mikroskopis	36
3.6.4 Prosedur penelitian	36
3.6.4.1 Prosedur pembuatan luka dermatitis radiasi	37
3.6.4.2 Prosedur perawatan luka dermatitis radiasi dan perlakuan.....	38
3.6.4.3 Prosedur pembuatan mikroskopis (histopatologi)	39
3.6.4.4 Prosedur penilaian TGF- β dan kepadatan kolagen	41
3.7 Alur penelitian	43
3.8 Analisis data.....	44
3.9 Persyaratan etik penelitian	44
BAB IV HASIL PENELITIAN	45
4.1 Ekspresi TGF- β	45
4.1.1 Uji Statistik Ekspresi TGF- β	45
4.1.2 Gambaran Pemeriksaan Imunohistokimia TGF- β	47
4.2 Kepadatan kolagen.....	51
4.2.1 Uji Statistik Kepadatan kolagen	51
4.2.2 Gambaran Pemeriksaan Kepadatan kolagen.....	54
4.3 Hubungan antara Ekspresi TGF- β dan Kepadatan kolagen.....	57

BAB V PEMBAHASAN.....	58
5.1 Dermatitis Radiasi.....	59
5.2 Ekspresi TGF- β	61
5.3 Kepadatan kolagen.....	63
5.4 Hubungan TGF- β dan Kepadatan Kolagen pada penyembuhan luka.....	65
5.5 Dosis Efektif Aloe Vera Terzonisasi pada Dermatitis Radiasi	66
5.6 Keterbatasan Penelitian.....	66
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	67
6.1 Simpulan	67
6.2 Saran	67
DAFTAR PUSTAKA.....	68
LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Penelitian yang telah dipublikasi sebelumnya.....	7
Tabel 2.1 Derajat dermatitis radiasi.....	13
Tabel 2.2 Terapi dermatitis radiasi	14
Tabel 2.3 Ringkasan komposisi kimia dari Aloe vera	22
Tabel 3.1 Definisi Operasional	33
Tabel 3.2 TGF- β menggunakan <i>Allred score</i>	42
Tabel 4.1 Deskriptif dan hasil uji normalitas TGF- β Saphiro – Wilk	45
Tabel 4.2 Hasil Uji <i>One Way</i> Anova TGF- β	46
Tabel 4.3 Post hoc LSD TGF- β	47
Tabel 4.4 Hasil uji normalitas kepadatan kolagen <i>Shapiro-wilk</i>	51
Tabel 4.5 Hasil uji Kruskal Wallis Kepadatan kolagen.....	52
Tabel 4.6 <i>Post hoc Mann Whitney</i> Kepadatan kolagen	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lapisan kulit.....	9
Gambar 2.2 Efek TGF- β pada fenotipe fibroblas dan fungsi	16
Gambar 2.3 Tumbuhan aloe vera.....	21
Gambar 2.4 Kerangka Teori	28
Gambar 2.5 Kerangka Konsep.....	29
Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian	31
Gambar 3.2 Lokasi radiasi	37
Gambar 3.3 Alur penelitian	43
Gambar 4.1 Grafik <i>Boxplot</i> Ekspresi TGF- β Sampel Penelitian.....	46
Gambar 4.2 Gambaran imunohistokimia TGF- β jaringan luka.....	50
Gambar 4.3 Grafik <i>Boxplot</i> Kepadatan kolagen Sampel Penelitian.....	52
Gambar 4.4 Gambaran kepadatan kolagen dengan pewarnaan H&E.....	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance.....	72
Lampiran 2. Hasil analisis statistik TGF- β	73
Lampiran 3. Hasil analisis statistik kepadatan kolagen	75
Lampiran 4. Hasil analisis statistik hubungan ekspresi TGF- β dengan kepadatan kolagen	85
Lampiran 5. Dokumentasi penelitian.....	86

ABSTRAK

Latar Belakang: Efek aloe vera terozonisasi pada penyembuhan dermatitis radiasi belum banyak dipelajari dan penggunaan steroid topikal jangka panjang dapat menimbulkan beberapa efek samping.

Tujuan: menganalisis pengaruh pemberian minyak aloe vera terozonisasi terhadap ekspresi TGF- β dan kepadatan kolagen pada penyembuhan dermatitis radiasi.

Metode: Sampel 36 tikus Sprague Dawley diacak menjadi enam kelompok yaitu K1 (kontrol negatif-tanpa terapi), K2 (kontrol positif-hidrokortison krim 2.5%), P1 (minyak aloe vera), P2, P3, P4 (minyak aloe vera terozonisasi 300/600/1200 mg/ml). Terminasi dan analisis histopatologi imunohistokimia ekspresi TGF- β dan kepadatan kolagen dilakukan setelah 7 hari perawatan.

Hasil: Pengukuran ekspresi TGF- β dengan Uji ANNOVA terdapat perbedaan bermakna pada perlakuan antar kelompok $p=0,001$. Uji Post Hoc LSD didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K1 terhadap kelompok P1, P2, P3 dan P4 serta terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K2 terhadap P2, P3 dan P4. Pengukuran kepadatan kolagen dengan uji kruskal wallis terdapat perbedaan bermakna antar perlakuan kelompok $p<0,001$. Uji Post Hoc Mann Whitney kepadatan kolagen didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K1 terhadap kelompok P1, P2, P3 dan P4 serta terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K2 dengan P2, P3 dan P4. Uji korelasi spearman's rho didapatkan $p = <0,001$ dan $r = 0,722$, artinya terdapat hubungan signifikan yang kuat dan searah antara TGF- β terhadap kolagen.

Kesimpulan: Aloe vera terozonisasi meningkatkan ekspresi TGF- β dan kepadatan kolagen dalam penyembuhan dermatitis radiasi.

Kata kunci: *minyak aloe vera terozonisasi, TGF- β , kepadatan kolagen, dermatitis radiasi*

ABSTRACT

Background: The effect of ozonated aloe vera in the treatment of radiation dermatitis has not been studied, while long-term use of topical steroids can cause some side effects.

Aim: to analyze the effect of topical administration of ozonated aloe vera oil on the expression of TGF- β and collagen density in the treatment of radiation dermatitis.

Methods: 36 *Sprague Dawley* rats were randomized into six groups, namely K1 (negative control-without therapy), K2 (positive control-hydrocortisone cream 2.5%), P1 (aloe vera oil), P2, P3, P4 (ozonized aloe vera oil 300/600/1200 mg/ml). Termination and immunohistopathological analysis of TGF- β expression and collagen density were performed after 7 days of treatment.

Results: Measurement of TGF- β expression by ANNOVA test showed a significant difference between groups $p=0.001$. The Post Hoc LSD test showed a significant differences between groups K1 and P1, P2, P3 and P4 also between groups K2 and P2, P3 and P4. Measurement of collagen density by Kruskal Wallis test showed a significant difference between the treatment groups $p<0.001$. Post Hoc Mann Whitney test of collagen density found a significant difference between groups K1 and P1, P2, P3 and P4 also between groups K2 and P2, P3 and P4. Spearman's rho correlation test showed a strong and unidirectional relationship between TGF- β and collagen ($p < 0.001$ and $r = 0.722$). **Conclusion:** Topical ozonated aloe vera oil increased TGF- β expression and collagen density in radiation dermatitis.

Keywords: *ozonated aloe vera oil, TGF- β , collagen density, radiation dermatitis*