

Efek *Caffeine* Dosis Bertingkat terhadap Jumlah Makrofag Jaringan dan Limfosit Darah pada Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autologous* Tikus Sprague Dawley

The Effect of Multilevel Doses of Caffeine on Tissue Macrophag and Blood Lymphocyte Count in Autologous Full Thickness Skin Graft Healing in Sprague Dawley Rats



KARYA ILMIAH PARIPURNA

Diajukan untuk memenuhi syarat memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Bedah

**Wahyu Haris Prabowo
22040118320014**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN**

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA ILMIAH PARIPURNA

**Efek *Caffeine* Dosis Bertingkat terhadap Jumlah Makrofag Jaringan dan
Limfosit Darah pada Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft*
Autologous Tikus Sprague Dawley**

DISUSUN OLEH :
dr. Wahyu Haris Prabowo

Menyetujui,

Pembimbing :



dr. Najatullah, Sp.BP-RE(K), MARS

NIP : 196707181998031001

Mengetahui,

Ketua Program Studi

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**



dr. Agung Aji Prasetyo, Msi, Med, Sp.BA

NIP : 198205152008121002

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa penelitian 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, 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 atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang 22 April 2021

Peneliti,

dr. Wahyu Haris Prabowo

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Wahyu Haris Prabowo
NIM : 22010117410011
Tempat / Tanggal Lahir : Jakarta, 25 Juni 1989
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN 03 Pagi Cipinang Melayu, Jakarta : lulus tahun 2001
2. SLTPN 109, Jakarta : lulus tahun 2004
3. SMUN 71, Jakarta : lulus tahun 2007
4. FK Universitas YARSI, Jakarta : lulus tahun 2013
5. Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP : Juli 2017 - Desember 2018
6. PPDS I Ilmu Bedah FK UNDIP : Juli 2017 – sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Puskesmas Kecamatan Cempaka Banjarmasin Tengah, Kalimantan Selatan tahun 2013
2. Dokter Internship RSUD Ansari Saleh Banjarmasin Utara, Kalimantan Selatan 2013 – 2014
3. Dokter Umum RSUD Multazam, Bekasi 2014 – 2015
4. Dokter Umum RS Setia Mitra Fatmawati, Jakarta Selatan 2014 – 2017
5. Dokter Umum RS Islam Cempaka Putih, Jakarta Pusat 2014 - 2017

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang Tua

Ayah : Ir. Bambang Suparto (Alm)

Ibu : dr. Nur Rachmaniah Fauziah, MM

2. Nama Kakak

Ir. Rachmat Hadi Widodo

Nurul Hariani Rustami, SE

3. Nama Istri : dr. Fairi Cunny

4. Nama Anak : Caneeza Shadiqa Prabowo

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga kami dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efek *Caffeine* Dosis Bertingkat terhadap Jumlah Makrofag Jaringan dan Limfosit Darah pada Penyembuhan Luka *Full Thickness Skin Graft Autologous* Tikus Sprague Dawley.”

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar Spesialis Bedah dalam Program Studi Dokter Spesialis Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Karya Ilmiah Paripurna 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 Semarang.
2. dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Najatullah, Sp.BP-RE(K), MARS guru sekaligus pembimbing dalam peneulisan ini, atas segala waktu, tenaga dan bimbingan yang diberikan sehingga karya ilmiah paripurna ini dapat selesai.
4. Semua rekan mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, karyawan dan

karyawati Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro serta staf yang telah membantu kami selama dalam pendidikan, penelitian hingga penyusunan karya ilmiah paripurna.

5. Pimpinan dan staf Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Diponegoro Semarang atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian untuk menyelesaikan karya ilmiah paripurna ini.
6. dr. Siti Amarwati, Sp.PA (K), dr. Yovi Nitawardani Sp.PA serta staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah membantu dalam pembuatan, pewarnaan dan pembacaan preparat hasil penelitian karya ilmiah paripurna ini.
7. dr. Ariosta, Sp.PK, dr. Dwi Retnoningrum Sp.PK serta staf Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah membantu dalam pembuatan, pewarnaan dan pembacaan preparat hasil penelitian karya ilmiah paripurna ini.
8. Orang tua kami Bapak Ir. Bambang Suparto (Alm) dan Ibu dr. Nur Rachmaniah Fauziah, MM serta kakak kami Ir. Rachmat Hadi Widodo dan Nurul Hariani Rustami SE, atas dukungannya dalam menyelesaikan karya ilmiah paripurna ini.
9. Yang tercinta istri dr. Fairi Cunny, anak kami; Caneeza Shadiqa Prabowo atas kesabaran, dukungan moral dan semangat bagi kami untuk menyusun dan menyelesaikan karya ilmiah paripurna ini.

Kami menyadari bahwa karya ilmiah paripurna ini masih jauh dari sempurna. Akhir kata, kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekurangan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, 22 April 2021

Wahyu Haris Prabowo

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Perumusan masalah	6
1.3. Tujuan penelitian	6
1.4. Manfaat penelitian	7
1.5. Orisinalitas penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1. Penyembuhan Luka.....	10
2.1.1. <i>Wound Healing Casade</i>	1
2.1.2. Fase Inflamasi.....	11
2.1.3. Fase Proliferasi.....	12
2.1.4. Fase <i>Remodelling</i>	15
2.2. Sel yang Berperan Pada Penyembuhan Luka.....	16
2.2.1 Limfosit T.....	16

2.2.2. Monosit/Makrofag.....	17
2.2.3. Sel Mast.....	21
2.2.4. Neutrofil.....	22
2.3. Pengaruh Inflamasi terhadap Penyembuhan Luka.....	25
2.3.1. Mekanisme Resolusi Peradangan Luka.....	25
2.3.2. Inflamasi dan Kualitas Penyembuhan Luka.....	25
2.3.3. Peran Adenosine pada Penyembuhan Luka.....	27
2.3.4. <i>Caffeine</i> pada Penyembuhan Luka.....	30
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	33
3.1. Kerangka teori	33
3.2. Kerangka konsep	34
3.3. Hipotesis penelitian	34
BAB IV METODE PENELITIAN.....	35
4.1. Rancangan penelitian.....	35
4.2. Subjek penelitian.....	37
4.3. Waktu dan lokasi penelitian	37
4.4. Variabel penelitian	
4.5. Definisi operasional	38
4.6. Bahan dan alat peneltian.....	39
4.7. Pelaksanaan penelitian.....	41
4.7.1. <i>Skin Graft</i>	41
4.7.2. <i>Caffeine</i>	42
4.7.3 Histopatologi.....	44
4.7.4. <i>H&E Staining</i>	45

4.7.5. Pemeriksaan <i>Differential Count</i>	46
4.8. Alur Kerja.....	48
4.9. Analisis Data dan Pengumpulan Data.....	49
4.10. Persyaratan Etik Penelitian.....	50
BAB V HASIL PENELITIAN.....	51
5.1 Analisis deskriptif	52
5.1.1 Deskripsi data Makrofag	52
5.1.2 Deskripsi data Limfosit	53
5.2 Distribusi data	54
5.3 Uji hipotesis	55
5.3.1 Makrofag	55
5.3.2 Limfosit	57
BAB VI PEMBAHASAN	58
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	67
7.1 Simpulan	67
7.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Tahapan penyembuhan luka.....	11
Gambar 2 Fase inflamasi, sel – sel dan perantara di dalamnya.....	12
Gambar 3 Perantara dan mekanisme pada tahap inflamasi dan resolusi.....	27
Gambar 4 Rancangan penelitian.....	35
Gambar 5 Tenggat waktu penelitian.....	49
Gambar 6 Grafik box plot data jumlah makrofag.....	53
Gambar 7 Grafik box plot data jumlah limfosit.....	54

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1	Orisinalitas penelitian.....	7
Tabel 2	Berbagai jenis sitokin yang berperan dalam penyembuhan luka.....	13
Tabel 3	Karakteristik data makrofag.....	52
Tabel 4	Karakteristik data limfosit.....	53
Tabel 5	Uji normalitas data makrofag dengan <i>Saphiro-Wilk</i>	55
Tabel 6	Uji normalitas data limfosit dengan <i>Saphiro-Wilk</i>	55
Tabel 7	Analisis perbedaan jumlah makrofag.....	56
Tabel 8	Analisis <i>Post Hoc</i> jumlah makrofag antar kelompok.....	56
Tabel 9	Analisis perbedaan jumlah limfosit.....	57
Tabel 10	Analisis <i>Post Hoc</i> jumlah makrofag antar kelompok	57

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek *caffeine* dosis bertingkat terhadap jumlah sel inflamasi pada penyembuhan luka *skin graft autologus* tikus *Sprague Dawley*. Penelitian merupakan studi eksperimental dengan "Randomized post test only control group design" yang melibatkan satu grup kontrol dan tiga grup intervensi. Analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis* dan uji *Mann Whitney*. Hasil penelitian mengungkapkan ada perbedaan bermakna jumlah sel makrofag jaringan pada penggunaan *caffeine* dosis bertingkat proses penyembuhan luka *skin graft autologus* tikus *Sprague Dawley* dengan nilai $p = 0,001 < 0,05$ pada uji *Kruskal Wallis*. Berdasarkan uji *Mann Whitney* perbedaan yang tidak bermakna ada pada kelompok kontrol dengan P1 (kelompok perlakuan yang mendapat *caffeine* dosis rendah) dengan $p = 0,343$. Selanjutnya, ada perbedaan bermakna jumlah sel limfosit darah pada penggunaan *caffeine* dosis bertingkat pada proses penyembuhan luka *skin graft autologus* tikus *Sprague Dawley* dengan nilai $p = 0,006 < 0,05$ pada uji *Kruskal Wallis*. Berdasarkan uji *Mann Whitney* perbedaan yang tidak bermakna ada pada kelompok kontrol dengan P1 (kelompok perlakuan yang mendapat *caffeine* dosis rendah) dengan $p = 0,306$. Hal ini berarti pemberian *caffeine* dapat menimbulkan efek *immuostimulator* pada proses penyembuhan luka *skin graft autologus* sehingga perlu mengembangkan kelanjutan uji klinik terhadap manusia.

Kata Kunci : *caffeine*, limfosit, makrofag, penyembuhan luka

ABSTRACT

The study aims to prove a multistory caffeine dose effect on the amount of inflammatory cells in wound healing of skin graft autologus mouse sprague dawley. The study is an experimental study with "randomized the post test only control group design" that involves one control group and three intervention groups. The data analysis used *Kruskal Wallis* and *Mann Whitney* test. The result has revealed a significant difference in the number of tissue macro-doses on the healing process of skin graft autologus mouse sprague dawley with a value of $p = 0.001 < 0.05$ on *Kruskal Wallis* test. Based on *Mann Whitney's* test that has no significant difference between control group with a p1 (experimental group with low dose of caffeine) with $p = 0.343$. Furthermore, there is a significant difference in the number of blood lymphocyte cells on the healing process of skin graft autologus mouse sprague dawley with a value of $p = 0.006 < 0.05$ on *Kruskal Wallis* test. Based on *Mann Whitney's* test that has no significant difference between control group with a p1 (experimental group with low dose of caffeine) with $p = 0.306$. It means that caffeine may produce an immuostimulator in the wound healing process of skin graft autologus and thus need to develop a continuance of clinical trials on humans.

Key words: caffeine, lymphocytes, macrophage, wound healing