

**Pengaruh Pemberian Ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap Jumlah  
Neutrofil dan Angiogenesis pada Luka Insisi Tikus *Sprague Dawley***



**Karya Ilmiah Paripurna**

Yanuar Hendra Wijaya

22040119310001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Pengaruh Pemberian Ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap Jumlah Neutrofil, Angiogenesis pada Luka Insisi Tikus *Sprague Dawley***

Disusun oleh:

Yanuar Hendra Wijaya

22010117420030

Menyetujui,  
Pembimbing,



dr. Muflihatul Muniroh, M. Si., Med., Ph. D  
NIP. 198302182009122004



dr. Endang Mahyati, M. Sc., Ph. D  
NIP. 198310032008122003

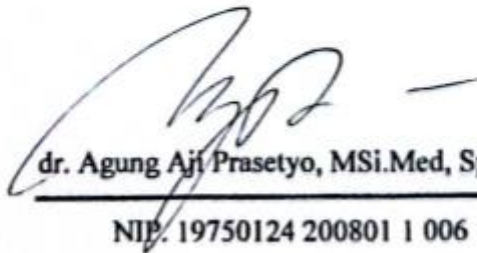


dr. Najatullah, Sp.BP-RE(K), MARS

NIP. 19670718199803 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi PPDS Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



dr. Agung Aji Prasetyo, MSi.Med, SpBA

NIP. 19750124 200801 1 006

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya ilmiah paripurna 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, November 2022

Yanuar Hendra Wijaya

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : Yanuar Hendra Wijaya  
NIM : 22040119310001  
Tempat / Tanggal Lahir : Surabaya / 29 Januari 1987  
Agama : Kristen  
Jenis Kelamin : Laki-laki

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD Kr. Petra 1 Surabaya : lulus tahun 1999
2. SMP Kr. Petra 1 Surabaya : lulus tahun 2002
3. SMA Kr. Petra 1 Surabaya : lulus tahun 2005
4. FK Universitas Hang Tuah Surabaya : lulus tahun 2012
5. Magister Ilmu Biomedik FK Undip : 2018 – sekarang

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Umum Klinik Hotel Bumi, Surabaya (2012-2013)
2. Dokter Umum RSAD Tk. III Brawijaya, Surabaya (2013-2015)
3. Dokter Umum (PTT) Puskesmas Tanjung, Kab. Lombok Utara, NTB  
(2015-2016)
4. Dokter Umum RSAD Tk. III Brawijaya, Surabaya (2016-2018)

### D. Riwayat Keluarga

Nama Orang Tua

Ayah : Wiljanto Wijaya  
Ibu : Naniek Setiawati (alm.)  
Kakak kandung : Irawan Agus Wijaya & Yudi Siswanto Wijaya

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah paripurna yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap Jumlah Neutrofil dan Angiogenesis pada Luka Insisi Tikus *Sprague Dawley*”.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Bedah Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Karya ilmiah paripurna ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang bedah plastik, farmakologi, dan histologi.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp. S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. dr. Agung Aji Prasetyo, M.Si.Med, Sp.BA selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. dr. Najatullah, Sp.BP-RE(K), MARS selaku pengajar sekaligus pembimbing dalam penelitian ini.
4. Segenap staf pengajar Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan karya ilmiah paripurna ini.

5. Segenap teman-teman PPDS Bedah angkatan 69, yang telah membantu penulis dalam penelitian, pencarian sumber pustaka hingga membantu penyusunan karya ilmiah paripurna.
6. Segenap rekan staf administrasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.
7. Pimpinan dan staf STIFAR, Semarang, atas bantuan dan kerjasamanya dalam pembuatan ekstrak dalam penelitian ini.
8. Pimpinan dan staf Animal Lab Universitas Diponegoro atas bantuan dan kerjasamanya dalam melaksanakan penelitian untuk menyelesaikan karya ilmiah paripurna ini.
9. Staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta atas bantuan dalam pewarnaan preparat hasil penelitian karya ilmiah paripurna ini.
10. Staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang atas bantuan dalam pembuatan, pewarnaan dan pembacaan preparat hasil penelitian karya ilmiah paripurna ini.
11. Orang tua, kakak penulis atas dukungannya dalam menyelesaikan karya ilmiah paripurna ini.
12. Segenap orang yang membantu dalam penelitian dan penulisan karya ilmiah paripurna ini yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah paripurna ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk

kesempurnaan karya ilmiah paripurna ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian karya ilmiah paripurna ini,

Semarang, November 2022

Yanuar Hendra Wijaya

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	5
1.2.1 Masalah umum .....	5
1.2.2 Masalah khusus.....	5
1.3 Tujuan penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan umum .....	6
1.3.2 Tujuan khusus.....	6
1.4 Manfaat penelitian.....	6
1.5 Orisinalitas penelitian.....	7
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>9</b>
2.1 Anatomi kulit .....	9
2.1.1 Epidermis .....	10
2.1.2 Dermis .....	11
2.1.2 Lapisan Subkutan.....	12
2.2 Definisi Luka.....	13
2.3 Proses Penyembuhan Luka.....	14
2.3.1 Fase Inflamasi .....	15
2.3.2 Fase Proliferasi .....	17



2.3.3	Fase Remodeling .....	19
2.4	Standar Tatalaksana Luka .....	20
2.5	Peran Neutrofil dalam Proses Penyembuhan Luka.....	21
2.6	Peran Angiogenesis pada Proses Penyembuhan Luka.....	22
2.7	Seledri .....	26
2.7.1	Taksonomi Tanaman Seledri ( <i>Apium graveolens</i> ( <i>Linn.</i> )).....	27
2.7.2	Deskripsi <i>Apium graveolens</i> ( <i>Linn.</i> ) .....	27
2.7.3	Senyawa yang terkandung dalam <i>Apium graveolens</i> ( <i>Linn.</i> ).....	28
2.7.4	Manfaat <i>Apium graveolens</i> ( <i>Linn.</i> ) .....	29
2.8	Kerangka teori.....	30
2.9	Kerangka konsep.....	31
2.10	Hipotesis penelitian.....	31
2.10.1	Hipotesis Mayor.....	31
2.10.2	Hipotesis Minor .....	31
BAB 3	METODE PENELITIAN .....	33
3.1	Ruang lingkup penelitian .....	33
3.1.1	Ruang lingkup disiplin ilmu.....	33
3.1.2	Ruang lingkup tempat .....	33
3.1.3	Ruang lingkup waktu .....	33
3.2	Rancangan penelitian .....	34
3.3	Subjek penelitian .....	36
3.4	Variabel penelitian .....	36
3.4.1	Variabel bebas .....	36
3.4.2	Variabel tergantung.....	36
3.5	Definisi operasional .....	37
3.6	Bahan dan alat penelitian .....	38
3.6.1	Bahan penelitian.....	38
3.6.2	Alat dan bahan pembuatan luka .....	39
3.6.3	Alat dan bahan pemeriksaan mikroskopis.....	40
3.6.4	Alat dokumentasi sediaan .....	40

3.7	Pelaksanaan penelitian.....	40
3.8	Alur kerja .....	41
3.9	Prosedur penelitian .....	42
	3.9.1 Prosedur pembuatan luka insisi .....	42
	3.9.2 Prosedur perlakuan setelah luka insisi .....	42
	3.9.3 Prosedur pembuatan preparat histopatologi .....	43
3.10	Pengolahan dan analisis data .....	45
3.11	Persyaratan etik penelitian .....	46
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>47</b>
4.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	47
4.1.1	Gambaran Makroskopis Luka Insisi pada Punggung Tikus Sprague Dawley pada Masing-masing Kelompok Dilihat dari Hari ke-3, ke-5 dan ke-7.....	47
4.2	Jumlah Neutrofil.....	48
4.2.1	Uji Statistik Jumlah Neutrofil .....	48
4.3	Jumlah Angiogenesis .....	51
4.3.1	Uji Statistik Jumlah Angiogenesis .....	51
<b>BAB V</b>	<b>PEMBAHASAN.....</b>	<b>53</b>
<b>BAB VI</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>58</b>
6.1	Kesimpulan .....	58
6.2	Saran.....	59
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>60</b>
	<b>LAMPIRAN 1. Lembar ethical clearance .....</b>	<b>64</b>
	<b>LAMPIRAN 2. Surat keterangan pembelian hewan coba .....</b>	<b>65</b>
	<b>LAMPIRAN 3. Surat keterangan pembuatan ekstrak dan krim .....</b>	<b>66</b>
	<b>LAMPIRAN 4. Surat keterangan melaksanakan penelitian .....</b>	<b>67</b>
	<b>LAMPIRAN 5. <i>Output</i> SPSS .....</b>	<b>68</b>
	<b>LAMPIRAN 6. Dokumentasi penelitian .....</b>	<b>74</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1	Struktur kulit..... 10
Gambar 2	Fase Penyembuhan Luka..... 15
Gambar 3	<i>Apium graveolens (Linn.)</i> ..... 27
Gambar 4	Kerangka teori ..... 30
Gambar 5	Kerangka konsep ..... 31
Gambar 6	Skema Rancangan Penelitian ..... 34
Gambar 7	Alur kerja..... 41
Gambar 8	Gambar makroskopis dari luka insisi pada masing-masing kelompok tikus menurut hari perlakuan (hari ke-3, hari ke-5 dan hari ke-7)..... 48
Gambar 9	Grafik boxplot dari jumlah neutrofil dari masing-masing kelompok ..... 49
Gambar 10	Gambaran histopatologi jumlah neutrofil dengan pengecatan <i>hematoxylin-eosin</i> dengan pembesaran 100x ..... 50
Gambar 11	Grafik boxplot dari jumlah angiogenesis dari masing-masing kelompok ..... 51
Gambar 12	Gambaran histopatologi jumlah angiogenesis dengan pengecatan <i>hematoxylin-eosin</i> dengan pembesaran 100x ..... 52
Gambar 13	Grafik boxplot dari area kepadatan fibroblas dari masing-masing kelompok dengan menggunakan pengecatan <i>hematoxylin-eosin</i> (HE) ..... 60
Gambar 14	Gambaran histopatologi area kepadatan fibroblas dengan pengecatan <i>hematoxylin-eosin</i> dengan pembesaran 40x ..... 61

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1	Tabel orisinalitas penelitian..... 8
Tabel 2	Kandungan Kimia dalam Daun Seledri..... 28
Tabel 3	Definisi Operasional..... 37
Tabel 4	Perbedaan Jumlah Netrofil dari masing-masing kelompok dengan pewarnaan <i>Hematoxylin eosin</i> (Uji One Way ANOVA). 48
Tabel 5	Perbedaan Jumlah Angiogenesis dari masing-masing kelompok dengan pewarnaan <i>Hematoxylin eosin</i> (Uji One Way ANOVA). 51

## DAFTAR SINGKATAN

Ang-1	: Angiopoietin-1
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
bFGF	: <i>Basic Fibroblas Growth Factor</i>
COX-2	: Cyclooxygenase-2
EC	: <i>Endothelial Cell</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
FGF	: <i>Fibroblas Growth Factor</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
HIF	: <i>Hypoxia Induced Factor</i>
Ig	: Immunoglobulin
IL	: Interleukin
INF	: Interferon
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TIE-2	: <i>Tyrosine Kinase with Immunoglobulin-like and EGF-like Domains 2</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinase</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VBM	: <i>Vascular Base Membrane</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

## **Pengaruh Pemberian Ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap Jumlah Neutrofil dan Angiogenesis pada Luka Insisi Tikus *Sprague Dawley***

### **Abstrak**

**Latar Belakang:** Luka merupakan masalah klinis yang menantang dengan komplikasi yang sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Tanaman herbal *Apium graveolens* (Linn.) memiliki efek anti oksidan dan anti inflamasi yang diduga mampu mempercepat proses penyembuhan luka. Jumlah neutrofil dan angiogenesis merupakan elemen yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Dengan demikian, pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) diharapkan dapat membantu dalam proses penyembuhan luka yang dapat ditinjau dari jumlah neutrofil dan angiogenesis.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) terhadap jumlah neutrofil dan angiogenesis pada luka insisi tikus *Sprague Dawley*.

**Metode:** Penelitian eksperimental dengan desain “*Randomized post test with control group*” pada tikus yang diberikan luka insisi pada punggungnya. Random alokasi dilakukan untuk membagi tikus *Sprague Dawley* dalam 4 kelompok (@5 ekor). Jumlah neutrofil dan angiogenesis dilihat secara mikroskopik dan dinilai oleh 2 orang ahli patologi anatomi bersertifikat. Data dianalisis dan diolah menggunakan uji hipotesis *One Way Anova - Post Hoc*.

**Hasil:** Jumlah neutrofil dan angiogenesis pada kelompok ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) lebih rendah dibandingkan kelompok yang diberikan krim tanpa ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) ( $p < 0,05$ ) dan tidak ada perbedaan dibandingkan dengan kelompok yang diberikan krim gentamisin 0,1% ( $p > 0,05$ ). Kelompok dengan ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 70% memiliki jumlah neutrofil dan angiogenesis terendah jika dibandingkan dengan kelompok lain ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) efektif pada proses penyembuhan luka insisi ditinjau dari penurunan jumlah neutrofil dan angiogenesis. Pemberian krim ekstrak *Apium graveolens* (Linn.) 70% lebih efektif dibandingkan dengan krim ekstrak 50%.

**Kata Kunci:** penyembuhan luka, neutrofil, angiogenesis, *Apium graveolens* (Linn.)

## The Effect of *Apium graveolens* (Linn.) Extract on the Number of Neutrophils and Angiogenesis in Incisional Wound of Sprague Dawley Rat

### Abstract

**Background:** Wounds were a challenging clinical problem that often caused morbidity and mortality. *Apium graveolens* (Linn.) was an herbal plant that had anti-oxidant and anti-inflammatory effects which were considered to accelerate the wound healing process. The number of neutrophils and angiogenesis was an element that played an important role in the wound healing process. Thus, the administration of *Apium graveolens* (Linn.) extract was expected to help in the process of wound healing which could be viewed from the number of neutrophils and angiogenesis.

**Objective:** To determine the effect of giving *Apium graveolens* (Linn.) extract on the number of neutrophils and angiogenesis in incisional wounds of Sprague Dawley rat.

**Method:** This study is an experimental study with "Randomized post test with control group" design in rats given incisional wounds on their backs. Random allocation was done to divide Sprague Dawley rats into 4 groups (@5 rat). The number of neutrophils and angiogenesis were seen microscopically and assessed by 2 certified pathologists. The data were analyzed using the One Way Anova - Post Hoc hypothesis test.

**Result:** The number of neutrophils and angiogenesis in the *Apium graveolens* (Linn.) extract group was significantly lower than the group given the cream without *Apium graveolens* (Linn.) extract ( $p < 0.05$ ) and no difference compared to the group given gentamicin 0.1% cream ( $p > 0.05$ ). The group with *Apium graveolens* (Linn.) extract 70% had the lowest number of neutrophils and angiogenesis compared to other groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The application of the topical *Apium graveolens* (Linn.) extract is effective in the incisional wound healing process by decreasing the number of neutrophils and angiogenesis. The application of the topical *Apium graveolens* (Linn.) extract 70% is more effective than the extract 50%.

**Keywords:** wound healing, neutrophil, angiogenesis, *Apium graveolens* (Linn.)