

**PENGARUH KRIM EKSTRAK DAUN SELEDRI
(*Apium graveolens L*) TERHADAP KADAR IL-1
DAN EKSPRESI PDGF
(Studi Eksperimental in vivo pada tikus Wistar model luka iris)**

Tesis

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Magister (S2)**



Magister Ilmu Biomedis

Harvina Dwi Apriliana

MBK.22.19.010282

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG 2025**

TESIS

PENGARUH KRIM EKSTRAK DAUN SELEDRI
(*Apium graveolens L*) TERHADAP KADAR IL-1
DAN EKSPRESI PDGF
(Studi Eksperimental in vivo pada tikus Wistar model luka iris)

Disusun Oleh:

Harvina Dwi Apriliana

MBK.22.19.010282

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Kamis, 28 Agustus 2025
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing 1

Pembimbing 2

Dr. dr. Eko Setiawan, SpB.FINACS
NIK. 210113160

Dr. dr. Chodidjah, M.Kes
NIK. 210.186.023

Menyetujui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis

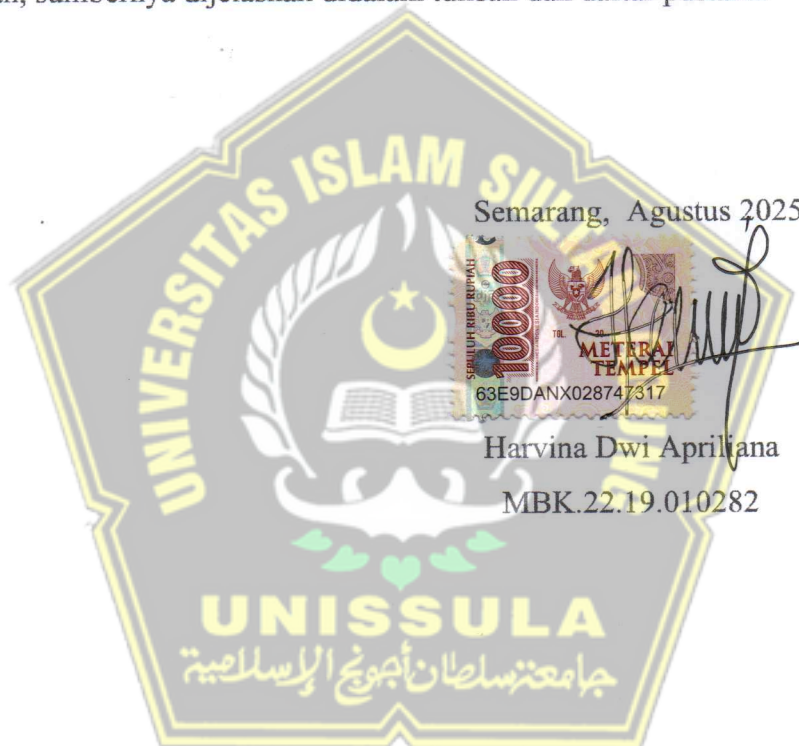
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. Eko Setiawan, SpB.FINACS
NIK. 210113160

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu perguruan tinggi dan lembaga Pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.



RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Harvina Dwi Apriliana
Tempat / tanggal lahir : Balikpapan/ 25 April 1992
Agama : Islam
Jenis kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. TK Batik Pekalongan : Lulus tahun 1997
2. SDN 01 Banda Aceh : Lulus tahun 2003
3. SMPN 01 Medan : Lulus tahun 2006
4. SMAN 06 Semarang : Lulus tahun 2009
5. S1 Fakultas Kedokteran Undip Semarang : Lulus tahun 2013
6. Profesi Dokter Undip Semarang : Lulus tahun 2016
7. Magister Ilmu Biomedik FK Unissula : 2022 - Sekarang

C. Riwayat Keluarga

1. Nama Suami : Gandha Syah Hidayat, S.I.K, M.Si
2. Nama Anak : 1. Arzano Alarik Gavin
2. Ayanna Evgeniya Gavin
3. Arvano Aksar Gavin

KATA PENGANTAR

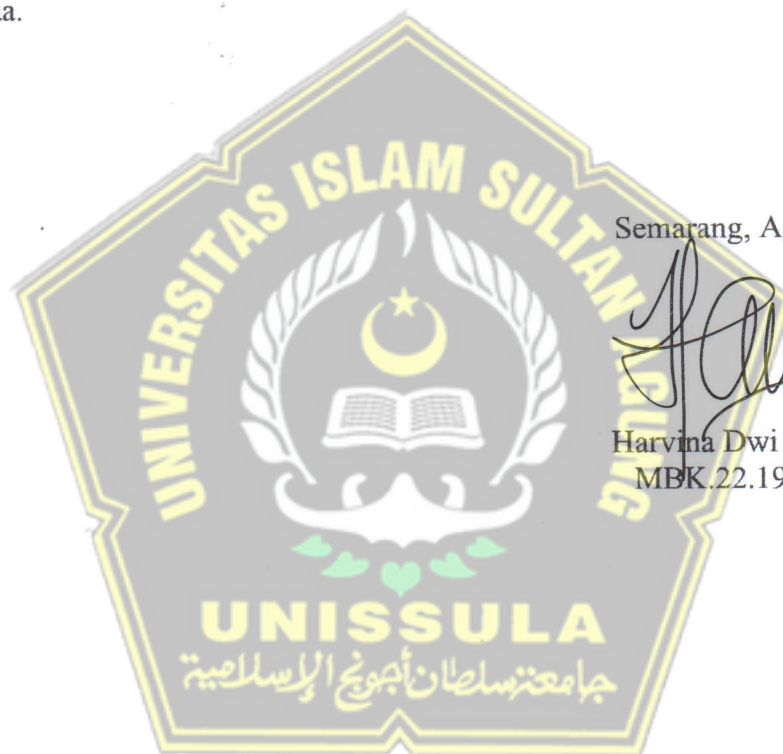
Segala Puji atas ke hadirat Allah SWT atas Rahmat, Nikmat dan Taufiknya, sehingga penulis dapat melaporkan hasil tesis yang berjudul “ Pengaruh krim ekstrak daun seledri (*Apium graveolens L*) terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF studi eksperimental *in vivo* pada tikus Wistar model luka iris”. Proposal ini diajukan sebagai bagian dari tugas akhir menyelesaikan studi di Program Magister Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Dalam penyelesaian tesis, penulis banyak mendapatkan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

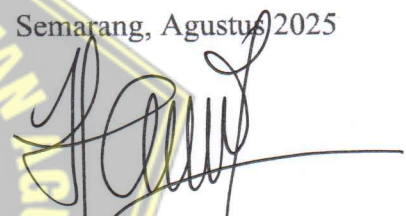
1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH., M. Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. H Setyo Trisnadi, S.H, Sp. F selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang, yang memberikan banyak masukan serta saran sekaligus sebagai penguji ketiga dalam penyusunan hasil tesis.
3. Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B, FINACS selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedis, serta sebagai pembimbing I yang telah memberikan semangat motivasi dalam penyelesaian proposal tesis.
4. Dr. dr. Hj. Chodidjah, M. Kes selaku pembimbing II yang telah memberikan banyak perhatian, kritik, serta saran selama penyusunan proposal tesis.
5. Dr. dr. Sri Priyantini, Sp.A, selaku penguji pertama yang telah memberikan kritik dan saran dan dalam penyelesaian tesis.
6. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku penguji kedua yang memberikan masukan dan saran dan dalam penyelesaian tesis ini.

7. Kedua Orang Tua, Suami dan Anak-anakku tercinta yang telah memberikan doa, semangat, dukungan sehingga tesis ini dapat disidangkan.

Akhirnya penulis memahami masih banyak kekurangan untuk dilakukan perbaikan sehingga tesis ini dapat dilaksanakan. Akhirnya penulis mengucapkan banyak terima kasih, semoga Allah SWT melimpahkan berkah dan rahmat kepada kita semua.



Semarang, Agustus 2025


Harvina Dwi Apriliana
MBK.22.19.010282

DAFTAR ISI

	Halaman
TESIS	ii
PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.3. Manfaat Penelitian	5
1.3.1 Manfaat Teoritis	5
1.3.2 Manfaat Praktis	5
1.4. Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Interleukin-1 (IL-1).....	9
2.1.1. Definisi dan Jenis IL-1	9
2.1.2. Pengaruh IL-1 dalam Pembentukan Jaringan Granulasi.....	10
2.2. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) dan Perannya dalam Inflamasi..	12
2.2.1. Definisi dan Jenis PDGF	12
2.2.2. Pengaruh PDGF dalam mempercepat penyembuhan luka.....	14
2.3. Luka Iris	15
2.3.1. Definisi Luka Iris	15
2.3.2. Tahapan Penyembuhan Luka	17
2.3.3. Morfologi kulit tikus	20
2.4. Ekstrak Seledri (<i>Apium graveolens</i> L).....	21
2.4.1. Kandungan Kimia dalam Seledri	23
2.4.2. Efek Farmakologi Seledri	25

2.5. Pengaruh pemberian krim ekstrak daun seledri terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF	27
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	30
3.1 Kerangka teori.....	30
3.2 Kerangka Konsep	34
3.3 Hipotesis.....	34
BAB IV METODE PENELITIAN	35
4.1 Jenis penelitian dan rancangan penelitian	35
4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	36
4.2.1 Variabel Bebas	36
4.2.2 Variabel Terikat	36
4.2.3 Definisi Operasional.....	37
4.3 Subyek Penelitian dan Sampel Penelitian	38
4.4 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian.....	38
4.5 Besar sampel	38
4.6 Alat dan Bahan.....	39
4.7 Cara Penelitian	39
4.7.1 Perizinan Ethical Clearance	39
4.7.2 Persiapan sampel.....	39
4.7.3 Prosedur pembuatan ekstrak daun seledri	40
4.7.4 Prosedur pembuatan krim ekstrak daun seledri.....	41
4.7.5. Perlakuan model luka iris pada jaringan kulit tikus	41
4.7.6. Penetapan Dosis krim ekstrak daun seledri.....	42
4.7.7. Pengambilan Sampel Jaringan kulit luka iris untuk analisis metode PCR	42
4.7.8. Metode Analisis ekspresi PDGF dengan metode qRT-PCR.....	44
4.7.9. Analisis Data Hasil Ekspresi Gen PDGF	45
4.7.10. Pengambilan sampel jaringan kulit tikus untuk analisis metode ELISA	45
4.7.11. Prosedur Persiapan jaringan kulit tikus sebelum analisis metode ELISA untuk kadar IL-1	46
4.7.12. Prosedur Analisis kadar IL-1 dengan metode ELISA.....	47
4.8 Tempat dan Waktu Penelitian	48
4.9. Analisis Data	48
4.10 Alur Penelitian	49
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	50
5.1 Hasil Penelitian	51
5.1.1 Hasil analisis fitokimia ekstrak daun seledri (<i>Apium graveolens</i> L.) ..	51
5.1.2 Gambaran makroskopis pada tikus Wistar model luka iris.....	51

5.1.3 Hasil analisis kadar IL-1 dengan pemberian krim ekstrak daun seledri	54
5.1.4 Hasil analisis ekspresi PDGF dengan pemberian krim ekstrak daun seledri	57
5.2 Pembahasan.....	59
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	63
6.1. Kesimpulan	63
6.2. Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	70
1. Report Hasil Riset Molekuler.....	70
2. Lampiran Hasil Pengukuran Kadar Flavonoid dan Fenol Ekstrak Daun Seledri	74
3. Lampiran hasil analisis SPSS.....	76
4. Foto Dokumentasi perlakuan hewan coba	86
5. Foto makroskopis luka insisi pada setiap kelompok perlakuan.....	87
6. Foto Reagen penelitian.....	88
7. Foto Proses ekstraksi RNA	89
8. Foto Proses real-time PCR.....	90
9. Lampiran surat Ethichal Clearance	91

DAFTAR SINGKATAN

α -SMA	: <i>Alpha Smooth Muscle Actin</i>
AKT	: Protein Kinase B
CAT	: <i>Catalase</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i> (Matriks Ekstraseluler)
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EKD	: Ekstrak Kulit Delima
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha</i>
HO-1	: <i>Heme Oxygenase-1</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin-1 alpha</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-1Ra	: <i>Interleukin-1 Receptor Antagonist</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IRI	: <i>Ischemia-Reperfusion Injury</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa beta</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PDGFR	: <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PI3K/AKT	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B</i>
PLC γ	: <i>Phospholipase C gamma</i>
PRE	: <i>Pomegranate Rind Extract</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor beta</i>
UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



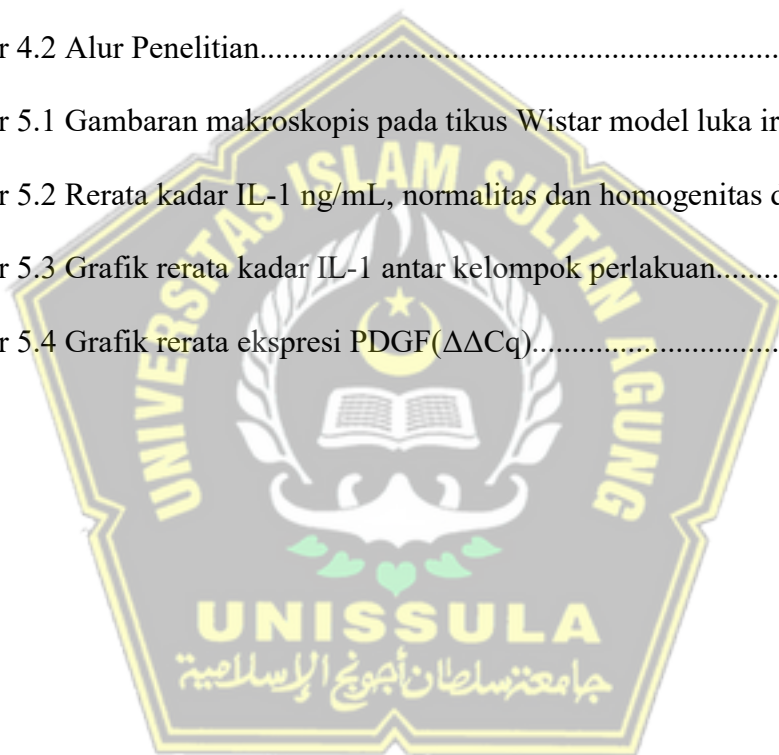
DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian.....	5
Tabel 5.1 Uji <i>Mann-Whitney</i> kadar IL-1 pada masing-masing kelompok.....	56
Tabel 5.2 Rerata ekspresi PDGF($\Delta\Delta Cq$), normalitas dan homogenitas dan uji <i>Kruskal-Wallis</i> antar kelompok perlakuan.....	57



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tanaman Seledri (<i>Apium graveolens L.</i>)	22
Gambar 3.1 Kerangka teori.....	33
Gambar 3.2 Kerangka konsep	34
Gambar 4.1 Skema Rancangan penelitian	35
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	49
Gambar 5.1 Gambaran makroskopis pada tikus Wistar model luka iris.....	52
Gambar 5.2 Rerata kadar IL-1 ng/mL, normalitas dan homogenitas dan uji.....	54
Gambar 5.3 Grafik rerata kadar IL-1 antar kelompok perlakuan.....	55
Gambar 5.4 Grafik rerata ekspresi PDGF($\Delta\Delta Cq$).....	58



ABSTRAK

Latar Belakang: Luka iris merupakan cedera akibat benda tajam yang dapat mengganggu fungsi kulit dan berisiko infeksi. Proses penyembuhan melibatkan regulasi sitokin proinflamasi seperti Interleukin-1 (IL-1) dan faktor pertumbuhan seperti Platelet-Derived Growth Factor (PDGF). Ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* L.) mengandung flavonoid, saponin, dan tanin yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan proangiogenik, sehingga berpotensi menurunkan kadar IL-1 dan meningkatkan ekspresi PDGF.

Tujuan: Menilai pengaruh pemberian krim ekstrak daun seledri terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF pada tikus Wistar jantan model luka iris.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group*. Tiga puluh ekor tikus Wistar jantan dibagi menjadi lima kelompok: kontrol sehat (K1), kontrol negatif basis krim (K2), kontrol positif *povidone iodine* 10% (K3), perlakuan krim ekstrak seledri 2% (K4), dan 4% (K5). Luka iris dibuat pada punggung tikus, kemudian krim dioleskan 1 kali/hari selama 7 hari. Kadar IL-1 dianalisis dengan ELISA, sedangkan ekspresi PDGF diukur menggunakan qRT-PCR. Data dianalisis dengan uji *Kruskal–Wallis* dan *Mann–Whitney* ($p < 0,05$).

Hasil: Rerata kadar IL-1 kelompok perlakuan terendah ditemukan pada kelompok krim ekstrak seledri 4% ($5,80 \pm 1,19$ ng/mL) dan tertinggi pada kelompok *povidone iodine* ($6,77 \pm 0,51$ ng/mL). Uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan perbedaan signifikan antar semua kelompok ($p = 0,009$), namun uji *Mann–Whitney* menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p < 0,05$) antar pasangan kelompok K2 dan K3, K2 dan K4, K2 dan K5, K3 dan K4, K3 dan K5, serta K4 dan K5. Rerata ekspresi PDGF tertinggi terdapat pada kelompok krim ekstrak seledri 2% ($3,10 \pm 3,18$) diikuti *povidone iodine* ($2,53 \pm 4,37$), sedangkan kelompok krim ekstrak seledri 4% memiliki nilai $0,57 \pm 0,66$. Perbedaan antar kelompok tidak signifikan ($p = 0,279$).

Kesimpulan: Pemberian krim ekstrak daun seledri tidak menunjukkan penurunan kadar IL-1 yang bermakna pada seluruh pasangan kelompok perlakuan, demikian pula peningkatan ekspresi PDGF yang belum memperlihatkan perbedaan signifikan antar kelompok tikus Wistar model luka iris.

Kata kunci: *Apium graveolens* L, Kadar IL-1, Ekspresi PDGF, luka iris.

ABSTRACT

Background: Incisional wounds are injuries caused by sharp objects that can disrupt skin function and increase the risk of infection. The healing process involves the regulation of pro-inflammatory cytokines such as Interleukin-1 (IL-1) and growth factors such as Platelet-Derived Growth Factor (PDGF). Celery leaf extract (*Apium graveolens* L.) contains flavonoids, saponins, and tannins with anti-inflammatory and pro-angiogenic activity, thus potentially reducing IL-1 levels and enhancing PDGF expression.

Objective: To evaluate the effect of celery leaf extract cream on IL-1 levels and PDGF expression in male Wistar rats with incisional wound models.

Methods: An in vivo experimental study with a post-test only control group design. Thirty male Wistar rats were divided into five groups: healthy control (K1), negative control with cream base (K2), positive control with 10% povidone iodine (K3), treatment with 2% celery extract cream (K4), and 4% celery extract cream (K5). Incisional wounds were created on the dorsal region of the rats, and creams were applied once daily for 7 days. IL-1 levels were analyzed using ELISA, while PDGF expression was measured using qRT-PCR. Data were analyzed using the Kruskal–Wallis and Mann–Whitney tests ($p < 0.05$).

Results: The lowest mean IL-1 level in the treatment groups was found in the 4% celery extract cream group (5.80 ± 1.19 ng/mL), while the highest was in the povidone iodine group (6.77 ± 0.51 ng/mL). The Kruskal–Wallis test showed significant differences among groups ($p = 0.009$), but the Mann–Whitney test revealed no significant differences ($p < 0.05$) between pairs: K2 vs K3, K2 vs K4, K2 vs K5, K3 vs K4, K3 vs K5, and K4 vs K5. The highest mean PDGF expression was observed in the 2% celery extract cream group (3.10 ± 3.18), followed by povidone iodine (2.53 ± 4.37), while the 4% celery extract cream group showed 0.57 ± 0.66 . The differences among groups were not significant ($p = 0.279$).

Conclusion: Celery leaf extract cream did not show a significant reduction in IL-1 levels across treatment groups, nor did it demonstrate a significant increase in PDGF expression in male Wistar rats with incisional wound models.

Keywords: *Apium graveolens* L., IL-1 levels, PDGF expression, incised wound.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kulit memiliki peran krusial dalam melindungi tubuh dari faktor eksternal, berfungsi sebagai indra, serta membantu regulasi suhu tubuh¹. Luka iris yang terjadi akibat goresan benda tajam dapat mengganggu fungsi kulit, terutama jika mencapai lapisan dermis². Proses penyembuhan yang lambat atau tidak optimal berisiko tinggi menimbulkan infeksi dan komplikasi lebih lanjut, yang dapat memperburuk kondisi pasien³. Proses penyembuhan luka yang melibatkan inflamasi, proliferasi sel, dan remodelling jaringan memerlukan regulasi yang tepat agar dapat berjalan dengan baik⁴. Ketidakseimbangan dalam mediator biologis seperti *Interleukin-1* (IL-1) yang memicu peradangan, serta *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) yang mendukung pembentukan jaringan baru, dapat menghambat penyembuhan luka^{5,6}. Oleh karena itu, sangat dibutuhkan upaya yang efektif dan aman untuk mempercepat pemulihan luka, salah satunya melalui pemanfaatan bahan alami. Seledri (*Apium graveolens* L.) dengan kandungan flavonoid, saponin, dan tanin memiliki potensi sebagai agen antiinflamasi dan antioksidan yang dapat membantu menurunkan kadar IL-1 dan meningkatkan ekspresi PDGF, yang diyakini dapat mempercepat proses penyembuhan luka dan mencegah komplikasi lebih lanjut⁷.

Luka iris akibat benda tajam merupakan salah satu jenis cedera yang umum terjadi dan dapat menyebabkan gangguan fungsional pada kulit. Secara global, prevalensi pasien dengan luka dilaporkan sebesar 3,5 per 1.000 populasi, dengan

mayoritas kasus disebabkan oleh pembedahan atau trauma (48%)⁸. Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi cedera jenis luka lecet mencapai 64,1%, sedangkan luka iris atau robek sebesar 20,1%. Tingginya angka kejadian luka iris menunjukkan perlunya penanganan yang efektif guna mempercepat penyembuhan luka dan mencegah komplikasi yang dapat berdampak pada kualitas hidup pasien^{3,9}. Oleh karena itu, diperlukan intervensi berbasis bahan alami yang memiliki potensi dalam mempercepat proses regenerasi jaringan serta mengurangi risiko infeksi, sehingga mendukung pemulihan luka yang optimal¹⁰.

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki keanekaragaman obat di dunia. Jumlah tumbuhan obat tersebut sekitar 90% dari jumlah tumbuhan obat yang terdapat di kawasan Asia¹¹. Salah satunya adalah daun seledri (*Apium graveolens* L.). Daun seledri dapat dikembangkan untuk mengobati luka eksisi¹². Beberapa penelitian telah menghasilkan aktivitas farmakologi dari daun seledri yaitu sebagai antimikroba, antibakteri, antioksidan¹². Seledri mengandung flavonoid dan tanin yang berpotensi mempercepat penyembuhan luka¹³. Flavonoid berperan mempercepat proses penghentian perdarahan dengan mekanisme vasokonstriksi¹⁴. Tanin berfungsi sebagai agen hemostasis dengan mengendapkan protein darah yaitu albumin. Proses pengendapan protein ini akan menginduksi sintesis tromboksan A₂ untuk meningkatkan agresasi platelet sehingga dapat mempercepat pembentukan sumbat platelet sementara pada pembuluh darah yang luka¹⁵. Penelitian melaporkan dengan menguji aktivitas krim ekstrak etanol dari herbal seledri terhadap luka sayat pada hewan uji kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). Pengamatan dilakukan terhadap ketiga fase utama penyembuhan luka, yaitu fase

inflamasi, proliferasi, dan remodelling. Hasilnya menunjukkan bahwa krim ekstrak seledri dengan konsentrasi 2% dan 4% memberikan efek positif dalam mempercepat penyembuhan luka sayat, yang ditandai dengan berkurangnya inflamasi, terbentuknya jaringan baru, dan meningkatnya proses penyembuhan secara keseluruhan.¹⁶

Dalam proses penyembuhan luka, krim ekstrak daun seledri memiliki potensi terapeutik melalui mekanisme antiinflamasi dan regeneratif. Senyawa flavonoid dalam ekstrak ini mampu menurunkan kadar IL-1 dengan menghambat jalur NF- κ B, yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi. Pengurangan pelepasan IL-1 membantu mengendalikan peradangan berlebihan yang dapat menghambat proses penyembuhan¹⁷. Kandungan antioksidan dalam ekstrak daun seledri menekan stres oksidatif serta mengurangi aktivasi makrofag M1, yang berkontribusi terhadap peningkatan IL-1 selama fase inflamasi¹⁸. Ekstrak daun seledri juga berperan dalam meningkatkan ekspresi PDGF, yang penting dalam proses regenerasi jaringan¹⁹. Flavonoidnya merangsang aktivitas fibroblas, mendukung proliferasi dan migrasi sel ke area luka, serta mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Selain itu, senyawa bioaktif dalam ekstrak ini menginduksi angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi PDGF melalui jalur molekuler seperti PI3K/AKT dan MAPK, yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru. Penurunan kadar IL-1 akibat efek antiinflamasi juga mendukung transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi, sehingga meningkatkan ekspresi PDGF dan mempercepat proses penyembuhan luka. Dengan kombinasi mekanisme ini, krim ekstrak daun seledri berpotensi menjadi agen terapeutik alami yang efektif dalam mempercepat

regenerasi jaringan luka²⁰. Penelitian ini akan membuktikan pengaruh pemberian krim ekstrak seledri terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF pada tikus Wistar pasca luka iris.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat pengaruh pemberian krim ekstrak seledri terhadap kadar IL 1 dan ekspresi PDGF pada tikus wistar model luka iris?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak seledri terhadap kadar IL 1 dan ekspresi PDGF pada tikus Wistar model luka Iris.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak seledri dosis 2% dan 4% terhadap kadar IL 1 pada tikus Wistar model luka iris.
- b. Untuk mengetahui pengaruh pemberian krim ekstrak seledri dosis 2% dan 4% terhadap ekspresi PDGF pada tikus Wistar model luka iris.
- c. Mengetahui perbedaan rata-rata kadar IL 1 dan ekspresi PDGF pada kelompok sehat, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok krim ekstrak daun seledri 2% dan 4%.

1.3. Manfaat Penelitian

1.3.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis yang terdapat dari penelitian ini adalah adanya informasi pengaruh krim ekstrak daun seledri terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF pada tikus wistar pasca luka iris.

1.3.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah digunakannya ekstrak seledri menjadi bahan adjuvant pada terapi jaringan kulit pasca luka iris.

1.4. Originalitas Penelitian

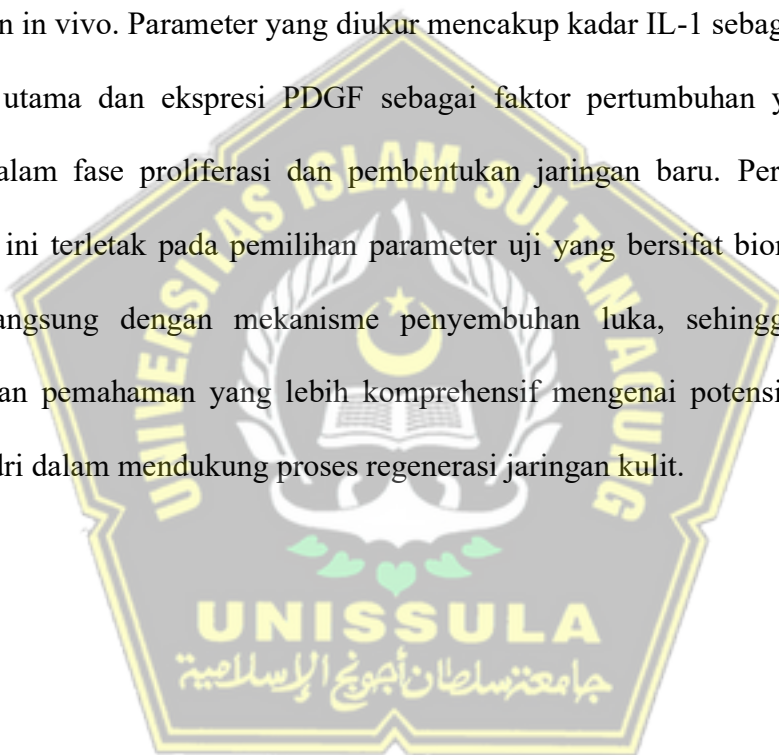
Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

No	Peneliti, Tahun	Judul	Variabel Bebas	Variabel Tergantung	Hasil
1	Afifah et al, 2019 ²¹	<i>Celery (Apium graveolens L.) Ethanol Extract in the Prevention of Increases Il-1β Ischemia-Reperfusion Injury Rats Model</i>	<i>Apium graveolens L., celery, ischemia-reperfusion injury</i>	IL-1 β .	Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar IL-1 β pada kelompok IR7 (5,99 $\pm$ 4,28 ng/L) dan R14 (4,68 $\pm$ 2,64 ng/L) lebih rendah dibandingkan kelompok IR (8,19 $\pm$ 5,36 ng/L), sedangkan kelompok R28 (9,05 $\pm$ 4,38 ng/L) lebih tinggi dibandingkan kelompok IR (8,19 $\pm$ 5,36 ng/L). Kesimpulannya, pemberian ekstrak etanol seledri 1000 mg/kg BB selama 7 hari dan 14 hari dapat mencegah peningkatan Tingkat IL-1 β dalam model tikus IRI.
2	Rahayu et al, 2023 ¹¹	Uji toksisitas akut ekstrak seledri (apium graveolens l.) terhadap histopatologi	<i>Acute toxicity, extract celery, histopathology</i>	Inflamasi, degenerasi, dan nekrosis	Hasil dari Analisis menunjukkan p $\leq$ 0,05 pada parameter inflamasi, degenerasi dan nekrosis. Kesimpulannya Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak seledri memberikan pengaruh terhadap histopatologi hati pada

		hepar tikus (sprague dawley)			pengobatan dengan dosis 500 mg/kg BB pada kelompok P2 dan dosis 5000 mg/kg BB pada kelompok 2.
3	Tuloli R, et al .2020 ¹⁸	<i>Formulation of cream preparation with a combination of celery leaf extract (Apium graveolens L.) and teak leaf extract (Tectona grandis Linn. F) as antibacterial agents against Staphylococcus aureus.</i>	Krim kombinasi Ekstrak daun jati dan daun seledri	uji organoleptik, uji homogenitas, uji pH, uji daya sebar, uji daya lekat	kombinasi ekstrak daun seledri dan daun jati dapat diformulasikan menjadi sediaan krim. Sediaan krim kombinasi ekstrak daun seledri dan daun jati bersifat bakteriostatik dan memiliki aktivitas antibakteri dengan diameter rata-rata untuk formula I 13,4 mm, formula II 9,23 mm, formula III 16,23 mm, formula IV 11 mm, dan formula V 12,06 mm.
4	Djajanti AD. et al 2018 ¹⁶	<i>Testing the activity of ethanol extract cream of celery herb (Apium graveolens L.) on incised wounds in rabbits (Oryctolagus cuniculus L.).</i>	Krim Ekstrak herbal celedri	Pengamatan fase penyembuhan luka, Inflamasi, proliferasi dan remodelling	Krim ekstrak seledri dengan konsentrasi 2% dan 4% mempunyai aktivitas menyembuhkan luka sayat pada kelinci.
5	Oendita et al, 2022. ²²	<i>Activity test of ethyl acetate fraction cream from ethanol extract of celery leaves (Apium graveolens L.) against cuts in white male rats</i>	Krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun seledri	Uji organoleptis, homogenitas, pH, daya sebar, viskositas, penyembuhan luka sayat	Krim dengan konsentrasi 1%, 2%, dan 4% memiliki aktivitas terhadap penyembuhan luka sayat. Konsentrasi 4% menunjukkan efek penyembuhan yang sebanding dengan kontrol positif (betadin krim). Senyawa flavonoid, tanin, dan saponin dalam daun seledri berperan sebagai antiinflamasi, antibakteri, antioksidan, dan mempercepat pembentukan sumbat platelet sehingga mendukung penyembuhan luka

Penelitian-penelitian terdahulu yang telah dilakukan umumnya memanfaatkan ekstrak seledri (*Apium graveolens L.*) atau kombinasinya untuk berbagai tujuan terapeutik, namun dengan model, parameter, dan tujuan yang berbeda. Afifah et al. (2019) meneliti pengaruh ekstrak etanol seledri terhadap kadar IL-1 β pada model ischemia-reperfusion injury pada tikus, dengan fokus pada modulasi sitokin pro-inflamasi pada kondisi cedera jaringan akut akibat gangguan sirkulasi, bukan pada proses penyembuhan luka. Rahayu et al. (2023) mengevaluasi toksisitas akut ekstrak seledri terhadap histopatologi hati tikus Sprague Dawley dengan parameter inflamasi, degenerasi, dan nekrosis, sehingga lebih menekankan aspek keamanan bahan dibandingkan efek farmakologis terhadap jaringan kulit. Tuloli et al. (2020) mengembangkan formulasi krim kombinasi ekstrak daun seledri dan daun jati sebagai antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, dengan pengujian organoleptik, pH, daya sebar, daya lekat, dan daya hambat bakteri, sehingga fokusnya pada stabilitas sediaan dan efektivitas antibakteri, bukan pada proses regenerasi jaringan luka. Djajanti et al. (2018) menguji krim ekstrak seledri pada penyembuhan luka sayat pada kelinci dengan penilaian fase inflamasi, proliferasi, dan remodelling, sementara Oendita et al. (2022) meneliti krim fraksi etil asetat ekstrak etanol daun seledri (1%, 2%, 4%) pada tikus jantan Wistar. Semua konsentrasi mempercepat penyembuhan luka sayat dibanding kontrol negatif, dan konsentrasi 4% setara dengan betadin krim. Efeknya didukung oleh kandungan flavonoid (antiinflamasi, antibakteri, hemostatik), tanin (antioksidan, hemostatik), dan saponin (antiseptik), yang bersama-sama mempercepat fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi luka

Berbeda dengan penelitian-penelitian tersebut, penelitian yang akan dilakukan berjudul “Pengaruh Krim Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens L.*) terhadap Kadar IL-1 dan Ekspresi PDGF (Studi Eksperimental *in vivo* pada Tikus Wistar Model Luka Iris)” memfokuskan pada evaluasi biomarker molekuler yang terlibat langsung dalam proses inflamasi dan regenerasi jaringan pada penyembuhan luka. Model hewan yang digunakan adalah luka iris pada tikus Wistar, yang merepresentasikan luka akut dengan pendekatan *in vivo*. Parameter yang diukur mencakup kadar IL-1 sebagai sitokin pro-inflamasi utama dan ekspresi PDGF sebagai faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam fase proliferasi dan pembentukan jaringan baru. Perbedaan utama penelitian ini terletak pada pemilihan parameter uji yang bersifat biomolekuler dan relevan langsung dengan mekanisme penyembuhan luka, sehingga diharapkan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai potensi krim ekstrak daun seledri dalam mendukung proses regenerasi jaringan kulit.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Interleukin-1* (IL-1)

2.1.1. Definisi dan Jenis IL-1

IL-1 adalah sitokin yang berperan penting dalam respons inflamasi dan imun tubuh. IL-1 diproduksi terutama oleh sel-sel imun, seperti monosit, makrofag, dan sel dendritik, sebagai respons terhadap infeksi, cedera jaringan, atau rangsangan inflamasi lainnya. IL-1 merupakan salah satu mediator utama dalam mengatur proses peradangan, imunitas bawaan, serta imunitas adaptif. Keluarga IL-1 terdiri dari beberapa anggota, tetapi yang paling utama adalah²:

1. IL-1 α (*Interleukin-1 alfa*)

Sumber produksi berasal dari epitel, makrofag, dan sel-sel imun lainnya. IL-1 α bekerja di dalam sel dan juga dapat dilepaskan ke luar sel. Mekanisme aktivasi IL-1 α diproduksi dalam bentuk pro-IL-1 α yang memiliki aktivitas biologis meskipun belum diproses menjadi bentuk matang. Aktivasi terjadi melalui protease kalsium-aktivasi atau kerusakan sel. Fungsi dari IL-1 α yaitu mengaktifkan sel-sel endotel vaskular untuk mengekspresikan molekul adhesi (seperti ICAM-1 dan VCAM-1) untuk memfasilitasi migrasi leukosit.

2. IL-1 β (*Interleukin-1 beta*)

IL-1 β (*Interleukin-1 beta*) diproduksi oleh makrofag aktif, monosit, sel dendritik, dan sel lain yang mengalami rangsangan inflamasi. Mekanisme aktivasi IL-1 β diproduksi dalam bentuk pro-IL-1 β yang inaktif. Aktivasi terjadi

melalui pemrosesan oleh *caspase-1*, yang diaktifkan oleh *inflammasome*. IL-1 β (*Interleukin-1 beta*) memiliki fungsi menginduksi produksi protein fase akut oleh hati, seperti CRP (*C-Reactive Protein*).

3. *IL-1 Receptor Antagonist* (IL-1Ra)

IL-1Ra adalah inhibitor alami dari IL-1 α dan IL-1 β yang diproduksi oleh monosit, makrofag, sel epitel, dan fibroblas. IL-1Ra berikatan dengan reseptor IL-1 (IL-1R) tetapi tidak menginduksi sinyal inflamasi. IL-1Ra mencegah IL-1 α dan IL-1 β mengikat reseptor tersebut, menghambat aktivitas pro-inflamasi IL-1. IL-1Ra memiliki manfaat yang dapat digunakan dalam terapi penyakit inflamasi seperti artritis reumatoid dengan obat Anakinra (*IL-1Ra rekombinan*).

2.1.2. Pengaruh IL-1 dalam Pembentukan Jaringan Granulasi

Interleukin-1 (IL-1) memiliki peran yang sangat penting dalam proses penyembuhan luka, termasuk dalam pembentukan jaringan granulasi. Jaringan granulasi adalah jaringan baru yang terbentuk selama fase proliferasi penyembuhan luka dan berfungsi sebagai dasar untuk regenerasi kulit atau jaringan epitel yang rusak.²³

1. Stimulasi Angiogenesis

IL-1 α dan IL-1 β merangsang produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) oleh makrofag dan fibroblast. VEGF berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis), yang memasok oksigen dan nutrisi ke area luka. Pembuluh darah baru ini membentuk struktur dasar dari jaringan granulasi.

2. Migrasi dan Proliferasi Fibroblas

IL-1 mengaktifkan fibroblas, sel utama yang bertanggung jawab dalam pembentukan matriks ekstraseluler (ECM). Sitokin ini meningkatkan produksi kolagen tipe III dan proteoglikan, komponen utama yang membentuk jaringan granulasi. IL-1 juga meningkatkan migrasi fibroblas ke area luka untuk memulai proses sintesis jaringan ikat baru.

3. Produksi Sitokin dan Faktor Pertumbuhan Lainnya

IL-1 menginduksi pelepasan sitokin pro-inflamasi lainnya, seperti $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, dan kemokin. Sitokin-sitokin ini bekerja bersama-sama untuk merekrut sel-sel imun dan mendukung proliferasi sel-sel yang berperan dalam regenerasi jaringan.

4. Rekrutmen Sel-Sel Imun

IL-1 berperan dalam menarik sel-sel inflamasi seperti makrofag, neutrofil, dan sel T ke area luka melalui peningkatan kemotaksis. Makrofag memainkan peran penting dalam membersihkan debris seluler dan menghasilkan sitokin dan faktor pertumbuhan yang mempercepat pembentukan jaringan granulasi.

5. Induksi Aktivitas Keratinosit

IL-1 merangsang keratinosit di tepi luka untuk memulai proses re-epitelisasi. Keratinosit ini memproduksi faktor pertumbuhan yang membantu sel-sel fibroblas dan pembentukan lapisan kulit baru di atas jaringan granulasi.

6. Peningkatan Ekspresi Molekul Adhesi

IL-1 meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1 pada permukaan sel endotel. Molekul ini memfasilitasi migrasi leukosit ke area

luka dan mempercepat proses inflamasi dan proliferasi yang diperlukan untuk pembentukan jaringan granulasi.

2.2. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) dan Perannya dalam Inflamasi

2.2.1. Definisi dan Jenis PDGF

PDGF adalah sekelompok protein yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan, berperan penting dalam proses penyembuhan luka dengan merangsang proliferasi dan migrasi sel, termasuk fibroblas dan sel otot polos. PDGF terdiri dari beberapa isoform yang terbentuk dari kombinasi subunit A dan B, menghasilkan homodimer seperti PDGF-AA dan PDGF-BB, serta heterodimer seperti PDGF-AB.¹⁹

Mekanisme aktivasi PDGF melibatkan interaksi kompleks dengan reseptornya, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR), yang merupakan reseptor tirosin kinase pada permukaan sel target. Proses ini diawali dengan pelepasan PDGF oleh trombosit yang teraktivasi di area luka, serta oleh sel makrofag, fibroblas, dan endotel, sebagai respons terhadap cedera jaringan atau stimulasi inflamasi. PDGF, yang berbentuk dimer (PDGF-AA, PDGF-BB, atau PDGF-AB), kemudian berikatan dengan PDGFR yang dapat berupa homodimer atau heterodimer (PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\beta\beta$, atau PDGFR- $\alpha\beta$). Interaksi ini memicu dimerisasi reseptor yang menyebabkan autofosforilasi residu tirosin pada domain intraseluler PDGFR, sehingga menciptakan situs *docking* untuk protein sinyal intraseluler.²⁴

Aktivasi reseptor ini menginisiasi transduksi sinyal melalui jalur utama, termasuk PI3K/AKT untuk mendukung kelangsungan hidup sel, Ras/MAPK untuk

proliferasi dan migrasi sel, STAT untuk diferensiasi gen, serta PLC γ yang berperan dalam motilitas sel. Aktivasi PDGF ini menghasilkan berbagai efek biologis, seperti proliferasi fibroblas dan sel otot polos, migrasi sel ke area luka, sintesis komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen, dan angiogenesis. Aktivasi PDGF diregulasi oleh protein intraseluler seperti fosfatase dan inhibitor spesifik untuk mencegah aktivasi berlebihan yang berpotensi menyebabkan patologi seperti fibrosis atau kanker.^{19,25}

Ekspresi PDGF dalam proses penyembuhan luka dipengaruhi oleh berbagai faktor. Jenis dan tingkat cedera, seperti luas serta kedalaman luka, menentukan kebutuhan stimulasi PDGF, sementara luka kronis sering memiliki kadar PDGF yang rendah akibat inflamasi yang tidak terkontrol. Aktivasi trombosit, sumber utama PDGF, bergantung pada koagulasi dan stimulasi inflamasi. Sinyal inflamasi dari sitokin seperti TNF- α dan IL-1 juga merangsang ekspresi PDGF, namun inflamasi berlebihan dapat menghambat regulasinya. Hipoksia di area luka, terutama pada tahap akut, merangsang ekspresi PDGF melalui jalur molekuler seperti HIF-1 α , PI3K/AKT, dan MAPK/ERK.^{10,26}

Faktor lain seperti nutrisi, usia, status hormonal, dan kondisi sistemik tubuh turut berpengaruh. Kekurangan nutrisi atau penyakit metabolik seperti diabetes dapat menurunkan ekspresi PDGF. Usia lanjut cenderung menurunkan aktivitas trombosit, sedangkan hormon seperti estrogen dapat meningkatkan ekspresi PDGF. Infeksi dan stres oksidatif juga dapat menghambat regulasi PDGF melalui pelepasan toksin atau kerusakan jalur sinyal. Terapi dengan *growth factor* eksogen

seperti PDGF rekombinan dapat meningkatkan penyembuhan, sementara obat imunosupresan justru dapat memperlambatnya.²⁷

2.2.2. Pengaruh PDGF dalam mempercepat penyembuhan luka

PDGF berperan dalam fase awal penyembuhan luka pada luka iris, yang merupakan luka insisi dengan tepi teratur. Setelah luka terjadi, PDGF dilepaskan dari trombosit yang teraktivasi di area cedera. Pelepasan PDGF memicu serangkaian respons seluler yang mendukung proses penyembuhan. Aktivitas fibroblas meningkat oleh PDGF, yang berperan dalam sintesis kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya. Proses ini membantu pembentukan jaringan baru dan penutupan luka. Angiogenesis yaitu pembentukan pembuluh darah baru, dipengaruhi oleh PDGF yang penting untuk suplai nutrisi dan oksigen ke area luka.^{28,29}

PDGF memiliki peran krusial dalam mengoordinasikan berbagai proses seluler dan molekuler yang diperlukan untuk penyembuhan luka iris secara efektif. PDGF memainkan peran kunci dalam mempercepat penyembuhan luka dengan mendorong berbagai proses regenerasi jaringan. PDGF melakukan stimulasi proliferasi fibroblas, keratinosit, dan sel otot polos yang membentuk jaringan granulasi sebagai dasar perbaikan. PDGF mengaktifkan *reseptor tirosin kinase* (PDGFR) di permukaan sel, memicu jalur sinyal seperti PI3K/AKT, MAPK/ERK, dan STAT untuk mendukung pembelahan sel dan sintesis protein. PDGF memfasilitasi migrasi fibroblas dan sel otot polos ke area luka melalui jalur PLC γ , yang membantu mengisi celah luka dan membentuk matriks ekstraseluler (ECM) yang kuat. Komponen ECM seperti kolagen, proteoglikan, dan elastin yang

diproduksi berkat stimulasi PDGF, memperkuat struktur jaringan baru dan meningkatkan kekuatan mekanis luka yang sedang sembuh.^{29,30}

PDGF merangsang angiogenesis dengan meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru. Proses ini penting untuk memasok oksigen dan nutrisi serta membuang sisa metabolik di area luka. PDGF juga memodulasi respons inflamasi dengan merekrut makrofag dan monosit untuk membersihkan debris serta mendukung transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi. PDGF mengatur remodeling jaringan pada tahap akhir penyembuhan dengan menginduksi enzim *metalloproteinase* (MMPs) yang membantu penataan ulang matriks agar lebih terorganisir dan fungsional. PDGF, sebagai mediator utama, mengoordinasikan berbagai proses ini dan menjadi faktor penting dalam mempercepat penyembuhan luka secara optimal.¹⁹

2.3. Luka Iris

2.3.1. Definisi Luka Iris

Luka iris adalah luka sayatan yang dibuat secara sengaja dengan kedalaman dan panjang tertentu menggunakan alat tajam, seperti pisau bedah, untuk keperluan penelitian atau prosedur medis tertentu. Luka ini sering digunakan dalam studi penyembuhan luka *in vivo* karena memiliki pola yang terkontrol dan dapat merepresentasikan kondisi luka pada manusia³¹.

Luka iris merupakan jenis luka akut yang terbentuk akibat sayatan tajam yang menembus lapisan epidermis dan dermis, sering digunakan dalam penelitian karena karakteristik penyembuhannya yang lebih terkontrol dan seragam. Proses

penyembuhan luka iris melibatkan respon inflamasi awal, diikuti dengan proliferasi sel fibroblas dan angiogenesis, hingga fase remodelling jaringan.

IL-1 berperan sebagai mediator inflamasi utama, yang mengaktifkan respon imun dan merekrut sel-sel inflamasi ke area luka dalam mekanisme penyembuhan luka. Kadar IL-1 yang berlebihan dapat memperlambat penyembuhan dengan memperpanjang fase inflamasi dan menyebabkan kerusakan jaringan. PDGF merupakan faktor pertumbuhan yang berperan dalam stimulasi fibroblas, migrasi sel epitel, dan angiogenesis, sehingga mempercepat regenerasi jaringan luka.³²

Penyembuhan luka iris merupakan proses yang kompleks dan dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang berasal dari dalam tubuh (intrinsik) maupun dari lingkungan sekitar (ekstrinsik). Faktor intrinsik meliputi usia, di mana individu yang lebih tua mengalami penyembuhan yang lebih lambat akibat penurunan produksi kolagen, elastin, dan faktor pertumbuhan, serta respons inflamasi yang lebih lambat. Sistem imun yang optimal sangat penting dalam mengendalikan infeksi dan mendukung regenerasi jaringan, sedangkan kondisi imunodefisiensi dapat memperlambat proses penyembuhan. Status gizi juga berperan krusial, karena zat seperti protein, vitamin C, vitamin A, zinc, dan asam lemak esensial mendukung sintesis kolagen dan proliferasi sel. Komorbiditas seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan gangguan vaskular dapat memperburuk kondisi dengan menghambat aliran darah dan oksigenasi ke area luka, sehingga memperlambat proses regenerasi.³³

Faktor ekstrinsik dari lingkungan juga memiliki peran signifikan dalam penyembuhan luka iris. Infeksi dan kontaminasi luka oleh bakteri dapat

memperpanjang fase inflamasi dan menghambat pembentukan jaringan baru, yang berisiko meningkatkan pembentukan jaringan parut berlebihan. Oksigenasi dan perfusi jaringan sangat penting untuk mendukung aktivitas fibroblas, sintesis kolagen, dan angiogenesis. Hipoksia atau kurangnya oksigen dapat memperlambat proses regenerasi jaringan. Faktor mekanis seperti gesekan dan tekanan berlebih juga dapat mengganggu pembentukan jaringan baru, sehingga memperlambat proses penyembuhan. Paparan radikal bebas dan zat kimia berbahaya dapat meningkatkan stres oksidatif, yang merusak sel dan memperpanjang fase inflamasi, menghambat pemulihan luka. Pemahaman terhadap faktor-faktor ini memungkinkan penerapan strategi perawatan yang lebih efektif untuk mempercepat proses penyembuhan luka iris.⁴

2.3.2. Tahapan Penyembuhan Luka

Pemulihan luka atau penyembuhan adalah serangkaian proses fisiologis yang rumit dan dinamis. Tujuan utamanya adalah menggantikan dan mengembalikan struktur serta fungsi jaringan luka ke kondisi semula sebelumnya. Proses ini melibatkan serangkaian peristiwa yang saling tumpang tindih dan saling berhubungan, membentuk suatu proses yang terkoordinasi dengan baik. Penyembuhan luka dianggap berhasil ketika permukaannya telah menyatu kembali dan jaringan tersebut memperoleh kekuatan yang normal. Proses pemulihan atau penyembuhan luka dibagi pada tiga fase utama: fase inflamasi, fase proliferaatif, dan fase maturasi, serta fase *remodeling*³⁴.

a. Fase Inflamasi

Tahap inflamasi dalam proses penyembuhan di hari ke-0 hingga hari ke-5 setelah terjadinya luka. Proses ini dimulai dengan pelebaran kapiler karena rangsangan dari saraf sensoris dan pelepasan zat-zat *vasodilator* seperti *histamin*, *bradikinin*, *serotonin*, dan *sitokin* oleh sel *mast* di permukaan endotel. Hal ini menyebabkan peningkatan *permeabilitas vena* dan pembentukan *kinin* serta *prostaglandin* oleh sel *mast*, yang mengakibatkan cairan plasma keluar dari pembuluh darah dan timbulnya edema jaringan. Proses inflamasi ditandai dengan infiltrasi sel radang pada jaringan kulit, menandai awal dari penyembuhan luka.

b. Fase Proliferasi

Fase proliferasi proses penyembuhan luka berlangsung dari hari ke 3 hingga hari ke 14 setelah terbentuknya luka. Pada tahap ini, jumlah sel inflamasi berkurang dan muncul gejala peradangan. Fibroblas mulai berproliferasi, pembuluh darah baru mulai terbentuk (*angiogenesis*), lapisan epitel baru mulai tumbuh (*epitelisasi*), dan proses kontraksi luka pun dimulai. Matriks *fibrin*, yang sebelumnya ditempati oleh trombosit dan makrofag, digantikan oleh jaringan granulasi, menandai dimulainya fase proliferasi. Jaringan granulasi terdiri dari kelompok fibroblas, makrofag, dan sel endotel yang bekerja sama membentuk matriks ekstraseluler dan pembuluh darah baru.

c. Fase Maturasi

Fase maturasi berjalan dari hari ke-21 hingga satu tahun setelah perawatan, fibroblas mulai melepaskan diri dari jaringan granulasi. Warna kemerahan pada

jaringan berkurang seiring dengan menurunnya vaskularisasi dan peningkatan jumlah serat kolagen fibrin untuk memperkuat jaringan. Proses fase ini didorong oleh penggantian kolagen tipe III dengan kolagen tipe I, sebagaimana dijelaskan oleh. Proses ini berlanjut hingga kulit menjadi sekitar 80% lebih kencang daripada sebelumnya.

d. Fase Remodelling

Fase *remodeling* terjadi mulai dari 21 hari hingga 1 tahun setelah cedera. Pada tahap ini, *fibroblas* mulai melepaskan diri dari jaringan *granulasi*, kemerahan pada jaringan luka mulai memudar, dan jumlah serat kolagen-fibrin meningkat untuk memperkuat jaringan parut. Proses ini dipermudah oleh konversi kolagen tipe III menjadi kolagen tipe I, sesuai dengan penjelasan yang disampaikan oleh. Fase ini dicirikan oleh perubahan struktur luka agar menyerupai jaringan aslinya.

Prinsip penanganan luka iris adalah dengan menghentikan perdarahan, mencegah infeksi karena kulit yang terbuka kemungkinan mudah ditumbuhi mikroorganisme serta memberi kesempatan sisa-sisa epitel untuk berpoliferasi dan menutup permukaan luka.³⁵ Pengobatan secara kimiawi yang sering digunakan untuk penyembuhan luka dapat menghambat pembentukan fibroblas. Pengobatan luka dapat dilakukan dengan pemberian obat dengan senyawa alami, untuk mengoptimalkan reaksi kesembuhan luka sekaligus mempercepat waktu penyembuhan luka.³⁶

2.3.3. Morfologi kulit tikus

Kulit tikus Wistar secara keseluruhan terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis, yang masing-masing memiliki fungsi dan struktur yang berbeda. Epidermis merupakan lapisan terluar kulit yang tipis, dengan ketebalan sekitar 20-40 mikrometer, tergantung pada area tubuhnya. Lapisan epidermis terdiri dari beberapa lapisan sel, yaitu stratum corneum, stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale. Stratum corneum yang terdiri dari sel-sel mati terkeratinisasi berfungsi memberikan perlindungan mekanis dan mencegah kehilangan air. Stratum granulosum mengandung butiran keratohialin yang mendukung proses keratinisasi, sedangkan stratum spinosum memberikan kekuatan struktural melalui adanya desmosom. Stratum basale sebagai lapisan terdalam aktif membelah dan mengandung berbagai sel penting, seperti melanosit, sel Langerhans, dan sel Merkel.³⁷

Dermis terletak di bawah epidermis. Lapisan ini merupakan jaringan ikat yang lebih tebal dan kaya akan pembuluh darah, serat kolagen, elastin, serta berbagai reseptor sensorik. Dermis berperan dalam memberikan nutrisi ke epidermis melalui difusi, mendukung elastisitas kulit, dan berfungsi sebagai tempat melekatnya folikel rambut, kelenjar sebaceous, dan kelenjar keringat. Lapisan terdalam kulit adalah hipodermis (atau subkutan), yang mengandung jaringan lemak dan bertugas sebagai penyimpan energi, penyerap guncangan, dan pengatur suhu tubuh.^{37,38}

Keterkaitan struktur epidermis dengan dermis dan hipodermis ini sangat penting dalam fungsi fisiologis kulit tikus. Epidermisnya lebih tipis

dibandingkan manusia, kulit tikus memiliki laju regenerasi yang cepat, terutama pada stratum basale. Hal ini mendukung kemampuan penyembuhan luka yang efisien, yang sering dimanfaatkan dalam penelitian biomedis dan studi penyembuhan jaringan. Struktur kulit tikus yang unik ini juga membuatnya menjadi model hewan yang ideal untuk berbagai uji dermatologis, termasuk pengujian obat topikal dan terapi regeneratif.³⁸

2.4. Ekstrak Seledri (*Apium graveolens* L)

Seledri (*Apium graveolens* L.) termasuk tanaman dikotil family *Umbelliferae*. Seledri memiliki aroma yang khas karena mengandung senyawa *Apiin* (*apigenin* 7-*apiosilglukosida*) yang merupakan glukosida penghasil aroma daun seledri dan merupakan tanaman herba, berbentuk semak atau rumput. Ekstrak minyak bijinya dapat berkhasiat sebagai obat. Tanaman seledri dapat diklasifikasikan seperti berikut: *Kingdom: Plantae, Divisio: Spermatophyta, Subdiviso: Angiospermae, Classis: Dicotyledonae, Subclassis: Dialipetalae, Ordo: Umbelliferae/Apiales, Familia: Apiaceae/Umbelliferae, Genus: Apium, Spesies: Apium graveolens* L.³⁹



Gambar 2.1 Tanaman Seledri (*Apium graveolens L.*)³⁹

Seledri termasuk tanaman sayur-sayuran yang sering digunakan sebagai bahan makanan maupun obat herbal, seledri memiliki kandungan provitamin A, vitamin B, *glutamine*, *choline*, dan asam lemak (danoleat dan palmitat). Tanaman seledri memiliki perakaran tunggang dengan banyak akar samping yang dangkal yang mampu menembus pada kedalaman 30-40 cm. Batang berwarna hijau, ukuran pendek, tekstur batang lunak dan daunnya mempunyai harum yang sangat spesifik, berkumpul pada leher. Seledri memiliki daun yang majemuk, tepi daun bergerigi dengan pangkal dan ujungnya runcing, tangkai daun memiliki panjang sekitar 5 cm yang umbuhnya ke atas dan ke tepi batang yang berwarna hijau keputihan, tulang daun menyirip dengan ukuran panjang 2-7,5 cm dan lebar 2-5 cm. Tanaman seledri memiliki bunga majemuk dengan ukuran yang kecil, bentuk seperti payung, tersusun dari 8-12 bunga dan berwarna putih kekuningan. Ciri-ciri dari buah seledri yaitu pada saat masih muda berwarna hijau dan setelah tua warnanya akan berubah menjadi coklat muda yang berbentuk bulat kecil.

2.4.1. Kandungan Kimia dalam Seledri

Seledri (*Apium graveolens*) merupakan tanaman yang sering digunakan sebagai bumbu masakan, bahan minuman, hingga obat tradisional. Bagian yang biasa digunakan adalah batang, daun, dan bijinya. Seledri memiliki berbagai kandungan kimia yang memberikan manfaat kesehatan dan menjadikannya populer dalam pengobatan herbal. Seledri memiliki kandungan kimia sebagai berikut⁴⁰:

1. Flavonoid

Flavonoid seperti apigenin, luteolin, dan kaempferol memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Apigenin juga diketahui memiliki potensi sebagai anti-kanker.

2. Minyak Atsiri (*Essential Oil*)

Kandungan utama dalam minyak atsiri seledri adalah limonene, selinene, dan *phthalides*. *Phthalides*, seperti *3-n-butylphthalide* (3nB), membantu menurunkan tekanan darah.

3. Vitamin

- a. Vitamin A: Baik untuk kesehatan mata dan meningkatkan imunitas.
- b. Vitamin K: Berperan penting dalam pembekuan darah dan kesehatan tulang.
- c. Vitamin C: Berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi tubuh dari radikal bebas.
- d. Vitamin B kompleks: Mendukung metabolisme energi tubuh.

4. Mineral

- a. Kalium: Membantu mengontrol tekanan darah dan menjaga keseimbangan elektrolit.
- b. Kalsium: Baik untuk kesehatan tulang dan gigi.
- c. Magnesium: Mendukung fungsi otot dan saraf.
- d. Sodium: Berperan dalam keseimbangan cairan tubuh.

5. Serat

Seledri kaya akan serat yang membantu melancarkan sistem pencernaan dan menjaga kesehatan usus.

6. Asam Fenolik

Senyawa seperti asam klorogenat dan asam ferulat berperan sebagai antioksidan yang melindungi sel tubuh dari kerusakan.

7. Furanokumarin

Senyawa ini memiliki aktivitas antimikroba dan dapat berperan dalam melindungi tubuh dari infeksi.

8. Fitosterol

Fitosterol berperan dalam mengurangi kadar kolesterol LDL (jahat) dalam tubuh

9. Air

Seledri mengandung air hingga 95%, yang membuatnya rendah kalori dan baik untuk menjaga hidrasi tubuh.

2.4.2. Efek Farmakologi Seledri

Seledri (*Apium graveolens*) memiliki berbagai efek farmakologi yang menjadikannya tanaman dengan potensi besar dalam pengobatan tradisional maupun modern. Efek farmakologi ini diperoleh dari kandungan senyawa aktifnya seperti *flavonoid*, minyak atsiri, *phthalides*, serta vitamin dan mineral penting lainnya. Berikut adalah efek farmakologi seledri⁷:

1. Antihipertensi

Kandungan *phthalides* (terutama *3-n-butylphthalide* atau 3nB) memiliki mekanisme yang membantu merelaksasi otot-otot halus di dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah). Mekanisme ini meningkatkan aliran darah dan mengurangi tekanan darah.

2. Antioksidan

Seledri mengandung *flavonoid* seperti *apigenin*, *luteolin*, serta asam fenolik (asam klorogenat dan asam ferulat) yang bekerja sebagai antioksidan dan memiliki efek klinis mampu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas.

3. Antiinflamasi

Senyawa seperti *apigenin*, *luteolin*, dan minyak atsiri bekerja menghambat produksi sitokin pro-inflamasi serta enzim COX-2 yang bertanggung jawab atas peradangan, serta bermanfaat untuk meredakan nyeri dan bengkak akibat peradangan kronis.

4. Diuretik

Kandungan kalium yang tinggi dan minyak atsiri dalam seledri merangsang ginjal untuk meningkatkan produksi urine. Efek klinisnya adalah membantu membuang kelebihan air, garam, dan toksin dari tubuh melalui urine.

5. Antimikroba dan Antijamur

Kandungan furanokumarin dan minyak atsiri seperti limonene dan selinene memiliki sifat antimikroba dan antijamur, serta memiliki efek klinis menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur patogen penyebab infeksi.

6. Hepatoprotektif (Melindungi Hati)

Kandungan antioksidan seperti apigenin dan asam fenolik melindungi sel hati dari kerusakan akibat toksin dan radikal bebas, serta bermanfaat untuk mencegah kerusakan hati akibat konsumsi alkohol atau obat berlebih.

7. Hipoglikemik (Menurunkan Gula Darah)

Flavonoid dan serat dalam seledri dapat membantu mengatur kadar gula darah dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan memiliki efek klinis mengurangi lonjakan gula darah pasca makan.

8. Antikanker

Kandungan apigenin dalam seledri diketahui dapat menghambat proliferasi sel kanker dan memicu apoptosis (kematian sel kanker secara terprogram). Bermanfaat untuk pencegahan dan terapi pendukung untuk kanker seperti kanker payudara, usus besar, dan prostat.

9. Neuroprotektif (Melindungi Saraf dan Otak)

Kandungan *3-n-butylphthalide* (3nB) memiliki efek neuroprotektif dengan meningkatkan sirkulasi darah ke otak dan mengurangi peradangan saraf, serta memiliki manfaat untuk meningkatkan fungsi kognitif dan daya ingat.

10. Antilipid (Menurunkan Kolesterol)

Fitosterol dalam seledri menghambat penyerapan kolesterol di usus dan meningkatkan ekskresi lemak melalui feses. Efek klinisnya yaitu menurunkan kadar kolesterol LDL (jahat) dan meningkatkan kesehatan jantung dan pembuluh darah.

11. Relaksan dan Sedatif

Minyak atsiri seperti *phthalides* membantu menenangkan sistem saraf, sehingga bermanfaat untuk menjaga kesehatan mental dan kualitas tidur.

12. Antispasmodik

Antispasmodik memiliki mekanisme kandungan flavonoid membantu mengurangi kontraksi otot yang tidak normal, sehingga bermanfaat untuk menenangkan otot polos pada sistem pencernaan dan reproduksi.

2.5. Pengaruh pemberian krim ekstrak daun seledri terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF

Kadar IL-1 dan ekspresi PDGF memainkan peran krusial dalam penyembuhan luka iris, dengan mengatur fase inflamasi dan regenerasi jaringan. Saat luka iris terjadi, IL-1 dilepaskan sebagai respons terhadap cedera, memicu peradangan dan menarik sel-sel imun ke lokasi luka untuk membersihkan debris dan patogen.⁴¹ IL-1 penting untuk transisi ke fase proliferasi, kadar yang terlalu

tinggi dapat memperlambat penyembuhan. PDGF yang dikeluarkan oleh trombosit dan sel lain merangsang fibroblas untuk memproduksi kolagen dan matriks ekstraseluler, yang mendukung pembentukan jaringan baru. PDGF juga mendukung angiogenesis, memastikan suplai oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk pemulihan jaringan yang cepat dan efektif. Kedua faktor ini bekerja bersama untuk mempercepat penyembuhan luka melalui regulasi inflamasi dan regenerasi jaringan.⁴²

Ekstrak daun seledri (*Apium graveolens*) mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid (*apigenin, luteolin*), vitamin C, dan antioksidan lainnya yang memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif. Krim ekstrak daun seledri dapat menurunkan kadar IL-1 (*Interleukin-1*) dalam proses penyembuhan luka, melalui mekanisme penghambatan aktivitas jalur NF- κ B yang memediasi produksi sitokin proinflamasi. Senyawa flavonoidnya efektif mengurangi pelepasan IL-1, sehingga mengendalikan peradangan berlebihan yang dapat menghambat penyembuhan. Antioksidan dalam ekstrak ini menekan stres oksidatif dan mengurangi aktivasi makrofag M1, yang biasanya berperan dalam peningkatan kadar IL-1 selama fase inflamasi.¹⁸

Ekstrak daun seledri juga meningkatkan ekspresi PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) melalui efek regeneratifnya. Flavonoid di dalamnya merangsang aktivitas fibroblas, yang mendukung proliferasi dan migrasi sel ke area luka, serta mempercepat pembentukan jaringan granulasi. Senyawa bioaktif ini juga menginduksi angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi PDGF melalui jalur molekuler seperti PI3K/AKT dan MAPK, yang penting untuk pembentukan

pembuluh darah baru. Penurunan IL-1 yang disebabkan oleh efek antiinflamasi mendukung transisi fase inflamasi ke fase proliferasi, sehingga meningkatkan ekspresi PDGF untuk mempercepat regenerasi jaringan secara keseluruhan. Kombinasi mekanisme ini menjadikan ekstrak daun seledri efektif dalam mempercepat penyembuhan luka.²⁰

Apigenin dan luteolin, flavonoid yang ditemukan dalam berbagai tanaman seperti seledri (*Apium graveolens*), memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif yang penting dalam penyembuhan luka iris. Kedua senyawa ini bekerja dengan menghambat jalur NF- κ B, yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, mengurangi peradangan yang dapat menghambat proses penyembuhan luka. *Apigenin* dan *luteolin* memiliki aktivitas antioksidan yang membantu mengurangi stres oksidatif di area luka, serta menekan aktivasi makrofag M1 yang berperan dalam peningkatan IL-1. Senyawa-senyawa ini juga merangsang proliferasi dan migrasi fibroblas, yang penting untuk pembentukan jaringan granulasi dan regenerasi jaringan. Keduanya meningkatkan produksi komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I dan III, yang mendukung proses remodeling dan memperkuat struktur jaringan baru. *Apigenin* dan *luteolin* dapat meningkatkan ekspresi PDGF melalui jalur PI3K/AKT dan MAPK, yang merangsang angiogenesis untuk memastikan pasokan oksigen dan nutrisi ke area luka. *Apigenin* dan *luteolin* mempercepat penyembuhan luka iris dengan mengurangi peradangan, merangsang proliferasi sel, dan mendukung pembentukan pembuluh darah baru.¹⁶

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka teori

Penyembuhan luka adalah proses kompleks yang melibatkan berbagai tahap koagulasi, inflamasi, proliferasi, dan remodeling yang saling berhubungan dan melibatkan banyak jenis sel. Proses ini dimulai dengan pengeluaran komponen darah, agregasi trombosit, dan migrasi sel inflamasi seperti neutrofil ke lokasi luka dalam 24-48 jam pertama. Sel kekebalan seperti monosit dan neutrofil merespons kerusakan jaringan dengan melepaskan sitokin proinflamasi, seperti IL-1 dan TNF- α , yang merangsang reaksi inflamasi dan memulai proses sterilisasi luka. Dalam fase inflamasi ini, makrofag yang teraktivasi mengeluarkan faktor pertumbuhan dan sitokin yang memicu pembentukan matriks ekstraseluler dan kemotaksis fibroblas. Fase ini diikuti oleh transisi ke fase proliferasi, yang ditandai dengan migrasi fibroblas, keratinosit, dan sel endotel, serta pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis. Proses ini membantu mempercepat re-epitelisasi luka⁴³.

Antioksidan berperan dalam mempercepat penyembuhan dengan mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif. Antioksidan bekerja dengan menetralkan radikal bebas dan menghambat enzim yang menghasilkan spesies reaktif oksigen (ROS), yang jika berlebihan, dapat memperlambat proses penyembuhan. Dengan mengontrol ROS, antioksidan mendukung proses penyembuhan yang lebih efisien dan mengurangi peradangan yang tidak terkendali. Dengan mekanisme yang terkoordinasi ini, penyembuhan luka dapat berjalan lebih cepat dan lebih efektif,

berkat peran penting faktor pertumbuhan, sel-sel kekebalan, dan pengendalian stres oksidatif⁴⁴.

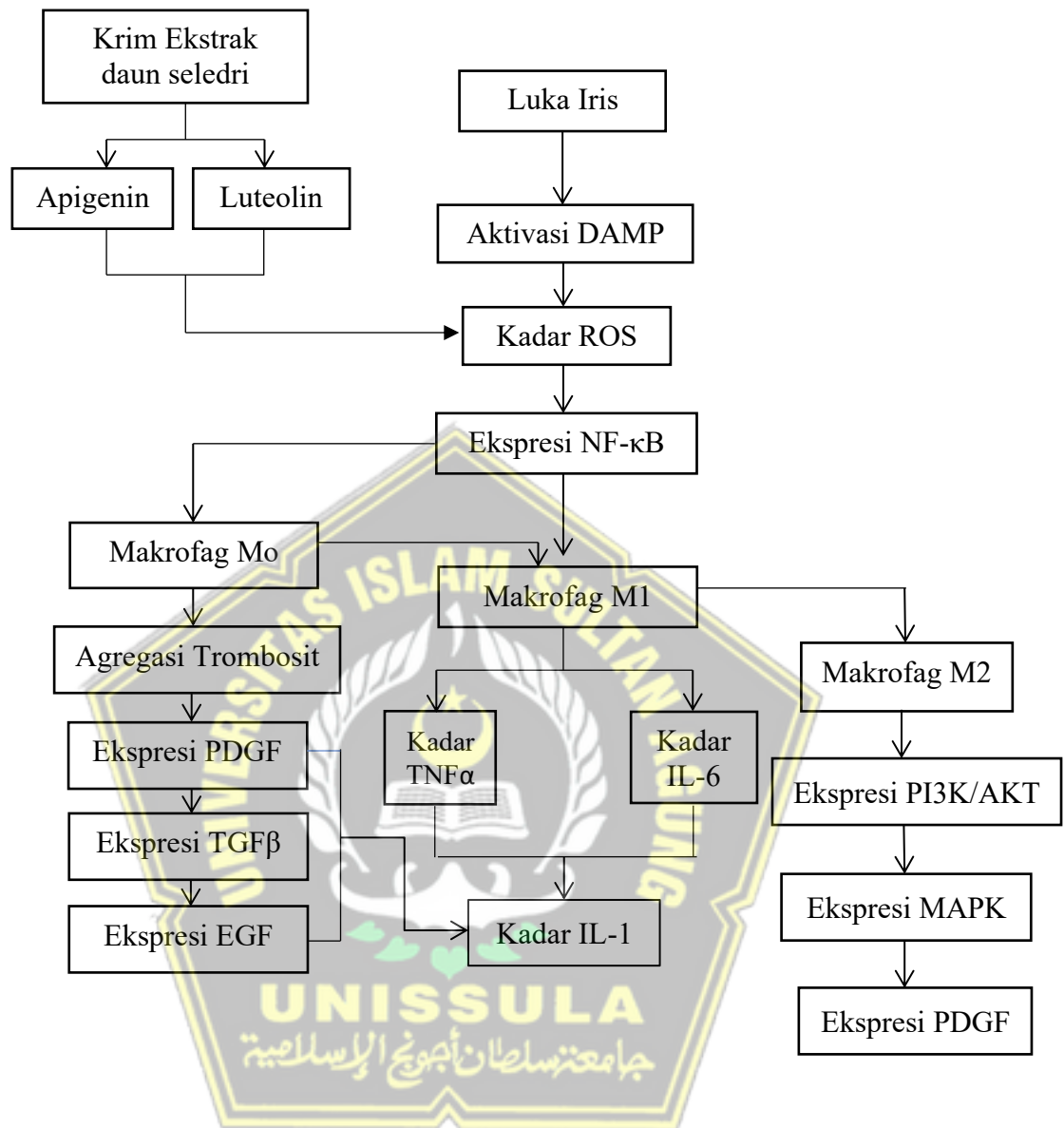
IL-1 dilepaskan saat luka iris terjadi sebagai respons terhadap cedera. Pelepasan IL-1 memicu peradangan dan menarik sel-sel imun ke lokasi luka untuk membersihkan debris dan patogen⁴¹. IL-1 adalah sitokin pro-inflamasi yang memainkan peran penting dalam fase inflamasi penyembuhan luka dengan memicu kemotaksis leukosit, merangsang proliferasi fibroblas, dan meningkatkan produksi faktor pertumbuhan seperti PDGF. IL-1 juga mengaktifkan endotel vaskular untuk mendukung angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi. Ekspresi IL-1 yang seimbang diperlukan untuk memulai proses inflamasi yang efektif tanpa menyebabkan kerusakan jaringan berlebihan. Sementara itu, PDGF, yang diproduksi oleh trombosit, makrofag, dan sel endotel, berperan dalam stimulasi migrasi dan proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, serta pembentukan matriks ekstraseluler (ECM). PDGF juga mendukung angiogenesis dengan meningkatkan ekspresi VEGF, yang penting untuk pembentukan pembuluh darah baru, mempercepat regenerasi jaringan kulit pasca luka²⁰.

Ekstrak daun seledri (*Apium graveolens*) kaya akan flavonoid seperti apigenin dan luteolin, serta antioksidan dan vitamin C, yang memberikan efek antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif. Dalam penyembuhan luka, senyawa-senyawa ini bekerja dengan menurunkan kadar IL-1 melalui penghambatan jalur NF- κ B, yang mengatur produksi sitokin proinflamasi. Hal ini membantu mengontrol peradangan dan mengurangi stres oksidatif, serta mengurangi aktivasi makrofag M1 yang berkontribusi pada peningkatan IL-1. Selain itu, flavonoid

dalam ekstrak seledri meningkatkan ekspresi PDGF yang merangsang proliferasi fibroblas, migrasi sel, dan pembentukan jaringan granulasi. Ekstrak ini juga mendukung angiogenesis dengan meningkatkan PDGF melalui jalur PI3K/AKT dan MAPK, mempercepat regenerasi jaringan dan memastikan suplai oksigen serta nutrisi yang dibutuhkan. Secara keseluruhan, ekstrak daun seledri efektif dalam mempercepat penyembuhan luka melalui pengendalian peradangan, stimulasi regenerasi jaringan, dan pembentukan pembuluh darah baru.

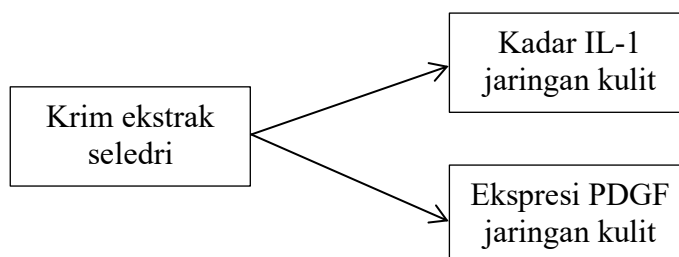
Dari uraian diatas, maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut:





Gambar 3.1 Kerangka teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka konsep

Kerangka konsep tersebut menggambarkan alur hubungan antara pemberian krim ekstrak daun seledri (*Apium graveolens*) sebagai variabel bebas terhadap penyembuhan luka optimal melalui beberapa tahapan proses biologis yang melibatkan ekspresi IL-1 dan PDGF, serta pembentukan jaringan granulasi.

3.3 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

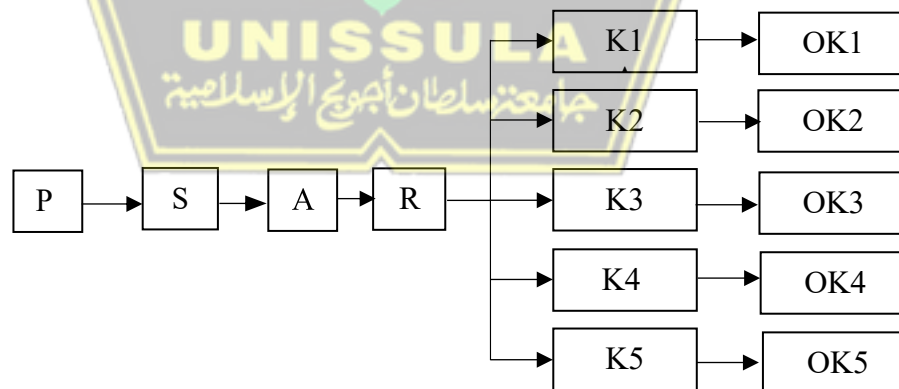
Pemberian krim ekstrak daun seledri (*Apium graveolens*) berpengaruh terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF pada tikus Wistar model luka iris.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis penelitian dan rancangan penelitian

Penelitian mengenai pengaruh krim ekstrak daun seledri terhadap kadar IL-1 dan ekspresi PDGF pada tikus Wistar model luka iris dapat menggunakan desain penelitian yang sesuai dengan tujuan untuk mengamati pengaruh krim ekstrak daun seledri pada perubahan ekspresi sitokin dan faktor pertumbuhan setelah proses penyembuhan luka. Jenis penelitian ini adalah eksperimental, dengan pendekatan *post test control group design*, yang memungkinkan perbandingan antara kelompok yang diberi perlakuan dengan kelompok kontrol tanpa perlakuan, untuk melihat perbedaan pada ekspresi IL-1 dan PDGF model luka iris, dengan skema seperti gambar berikut:



Gambar 4.1 Skema Rancangan penelitian

Keterangan:

P : Populasi

S : Sampel

A : Adaptasi

R : Randomisasi

K1 : Kelompok tikus sehat tanpa diberikan perlakuan

K2 : Kelompok kontrol negatif tikus model luka iris yang diolesi basis krim selama 7 hari

K3 : Kelompok kontrol positif tikus model luka iris yang dioleskan krim *Povidone iodine* selama 7 hari

K4 : Kelompok tikus model luka iris yang dioleskan krim ekstrak daun seledri 2% selama 7 hari

K5 : Kelompok tikus model luka iris yang dioleskan krim ekstrak daun seledri 4% selama 7 hari

OK1 : Observasi kelompok sehat

OK2 : Observasi kontrol negatif

OK3 : Observasi kontrol positif

OK4 : Observasi kelompok perlakuan 1

OK5 : Observasi kelompok perlakuan 2

4.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

Berikut adalah variabel penelitian dan definisi operasional yang terdapat pada penelitian:

4.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah krim ekstrak daun seledri

4.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar IL-1 dan ekspresi PDGF

4.2.3 Definisi Operasional

a. Krim ekstrak daun seledri

Ekstrak daun seledri yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari proses ekstraksi daun seledri menggunakan pelarut etanol 70% dengan tahap pembuatan simplisia, maserasi dan evaporasi, dibuat oleh laboran di laboratorium bagian kimia *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Krim Ekstrak dibuat dengan komposisi *Asam stearate*, *Trietanolamin*, *Glycerine*, *Potasium hidroksida*, dan *aquadest* dengan konsentrasi 2%, dan 4%. Krim dioleskan secara topikal 1 kali sehari pada bagian luka iris sebanyak 0,2g selama 7 hari, Skala pengukuran ordinal.

b. Kadar IL-1

Kadar IL-1 adalah banyaknya IL-1 pada sampel jaringan kulit tikus setelah perlakuan luka iris dan diberikan krim ekstrak daun seledri selama 7 hari, hari ke 8 jaringan kulit diambil untuk dianalisis dalam satuan pg/mL. Kadar IL-1 dianalisis menggunakan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) menggunakan reagen *Rat IL-1 ELISA kit* merk *Elabscience* oleh analis di laboratorium Medis Umum CITO Yogyakarta menggunakan skala ukur Rasio.

c. Ekspresi PDGF

Ekspresi PDGF yang diekspresikan pada jaringan kulit hari ke 8 dianalisis menggunakan metode *Quantitative Reverse Transcription*

Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR) dianalisis di laboratorium Medis Umum CITO Yogyakarta. Hasil ukur menggunakan skala rasio.

4.3 Subyek Penelitian dan Sampel Penelitian

Subyek penelitian yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang dipelihara di laboratorium hewan coba IBL yang memenuhi kriteria:

a. Kriteria Inklusi

1. Tikus berusia berkisar 2 hingga 3 bulan
2. Berat badan antara 180 hingga 220 gram
3. Tikus sehat (Gerak aktif, makan minum cukup, tidak ada kelainan morfologis yang tampak)
4. Tikus sakit atau mati saat masa adaptasi akan diganti

b. Kriteria *Drop out*

Tikus sakit atau mati selama masa perlakuan

4.4 Teknik Pengambilan Sampel Penelitian

Sampel penelitian dipilih menggunakan metode simple random sampling, yang memastikan setiap tikus dalam populasi memiliki kesempatan yang sama untuk terpilih sebagai perwakilan.

4.5 Besar sampel

Besar sampel berdasarkan kriteria WHO, dengan jumlah minimal sampel yang diperlukan adalah 5 ekor tikus per kelompok, dalam penelitian ini digunakan 25 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor tikus. Untuk mengantisipasi

kemungkinan sampel *drop out*, jumlah sampel ditambah dengan 1 ekor tikus per kelompok, sehingga total menjadi 30 ekor tikus.

4.6 Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian yaitu kain bersih untuk memegang tikus, alkohol 70%, Pisau bedah, *Centrifuge*, Spektrofotometer UV-Vis, Oven, Inkubator, Timbangan analitik, Blender, Gelas kimia, Cawan petri. Reagen *Rat IL-1 ELISA kit* merk *Elabscience* Mikroplate/ ELISA reader, Vortex Mixer, Timer, Papan fiksasi, sarung tangan, masker, pinset, gunting, pisau cukur, Alat untuk membuat sampel pemeriksaan diperlukan pisau scalpel, PBS (PH 7,4).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Tikus putih jantan galur Wistar, Krim ekstrak daun seledri.

4.7 Cara Penelitian

4.7.1 Perizinan Ethical Clearance

Penelitian terhadap hewan percobaan dilakukan setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

4.7.2 Persiapan sampel

Tikus putih galur wistar sebanyak 30 ekor disiapkan di Laboratorium hewan coba IBL. Pada kelompok perlakuan, area luka iris pada tikus diberikan krim ekstrak daun seledri, sedangkan pada kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan/plasebo/larutan buffer/pengobatan standar. Kemudian tikus diadaptasi selama 7 hari dan diberikan pakan dan air secara *ad libitum*.

4.7.3 Prosedur pembuatan ekstrak daun seledri

Pembuatan ekstrak daun seledri dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Sampel daun seledri sebanyak 1 kg, dibersihkan, kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 40° C.
2. Simplisia dicek kadar airnya dengan *moisture balance*. Hasil pengeringan simplisia dianggap baik jika kadar air di bawah 10%.
3. Simplisia kemudian dilakukan sortasi kering untuk menghilangkan kotoran yang masih tertinggal selama proses pengeringan, dipotong kecil-kecil, dan ditimbang kemudian dihaluskan menjadi serbuk. Serbuk daun seledri diayak dengan ayakan ukuran 20 mesh.
4. Timbang 450gram serbuk simplisia daun seledri diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% sebanyak 1.500 ml.
5. Serbuk simplisia dimasukkan kedalam botol berwarna gelap secara terpisah. Kemudian direndam menggunakan pelarut etanol selama 3 hari dan sesekali diaduk 3 kali sehari, setelah 3 hari kemudian disaring dan ampasnya dimaserasi ulang selama 2 hari dengan etanol 70% sebanyak 1.500ml.
6. Pengulangan dilakukan sebanyak dua kali. Filtrat yang terkumpul kemudian dikentalkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 40°C hingga diperoleh ekstrak kental.

7. Ekstrak daun seledri yang diperoleh dihitung rendemennya, kemudian dibuat dalam bentuk sediaan krim dengan dosis 2% dan 4%.

4.7.4 Prosedur pembuatan krim ekstrak daun seledri

Pembuatan sediaan krim dengan ekstrak daun seledri menggunakan bahan-bahan utama mengikuti prosedur sebagai berikut:

1. Persiapan Fase Minyak, Panaskan *stearic acid*, *cetyl alcohol*, dan minyak kelapa dalam wadah tahan panas hingga mencair sempurna ($70-75^{\circ}\text{C}$).
2. Persiapan Fase Air dengan mencampurkan air demineralisasi dan gliserin, kemudian panaskan hingga suhu yang sama ($70-75^{\circ}\text{C}$).
3. Pencampuran fase minyak dan air dengan memasukkan fase minyak ke fase air secara perlahan sambil diaduk menggunakan mixer kecepatan sedang hingga terbentuk emulsi.
4. Penambahan ekstrak daun seledri dengan menurunkan suhu emulsi hingga $40-50^{\circ}\text{C}$, lalu tambahkan ekstrak daun seledri secara perlahan.
5. Penambahan Pengawet dan Pewangi dengan menambahkan pengawet dan pewangi ke dalam emulsi.
6. Aduk campuran hingga homogen dan suhu turun ke suhu kamar.
7. Tuangkan krim ke dalam wadah steril, seperti pot krim atau tube, dan simpan di tempat yang sejuk dan kering.

4.7.5. Perlakuan model luka iris pada jaringan kulit tikus

Pembuatan model luka iris dimulai dengan sterilisasi area kulit tikus

yang akan dilukai pada punggung diameter 3cm menggunakan etanol 70% untuk mencegah infeksi. Setelah itu, bulu di area tersebut dicukur menggunakan alat pencukur guna memastikan permukaan kulit bersih, selanjutnya luka iris dibuat menggunakan scalpel steril atau pisau bedah dengan panjang 1cm kedalaman 2mm. Prosedur ini dilakukan dengan hati-hati untuk memastikan luka hanya mencakup epidermis dan dermis tanpa melukai otot atau jaringan subkutan di bawahnya.⁸

4.7.6. Penetapan Dosis krim ekstrak daun seledri

Dosis pemberian krim ekstrak daun seledri secara topikal pada penelitian ini menggunakan dosis 2% dan 4%. Dasar dari penetapan dosis diambil dari literatur dimana pada penelitian yang dilakukan sebelumnya, Krim ekstrak seledri dengan konsentrasi 2% dan 4% mempunyai aktivitas menyembuhkan luka sayat pada kelinci.¹⁶ Penggunaan topikal krim ekstrak daun seledri dilakukan setiap hari selama 7 hari sebanyak 0,2 g/tikus untuk ketiga konsentrasi diatas.

4.7.7. Pengambilan Sampel Jaringan kulit luka iris untuk analisis metode PCR

Hari ke 8 atau 24 jam pasca perlakuan terakhir, tikus dimatikan dengan metode dislokasi servikal untuk memudahkan proses pengambilan sampel jaringan. Jaringan kulit luka iris diambil kemudian disimpan dalam tabung berisi RNA later dan ditempatkan dalam freezer bersuhu -80°C hingga dilakukan analisis qRT-PCR.

Proses Persiapan Sampel

1. Potong jaringan kulit sekitar 10-30 mg untuk setiap sampel.
2. Hancurkan jaringan dengan tissue grinder menggunakan nitrogen cair, lalu pindahkan sampel ke dalam tabung bersih yang bebas RNase.
3. Tambahkan 0,3 mL *Binding Buffer* 4 (yang sudah dicampur dengan β -mercaptoetanol) dan 15 μ L proteinase K untuk setiap 10 mg jaringan. Homogenkan dengan cara divorteks.
4. Inkubasi campuran pada suhu 56°C selama 10-20 menit.
5. *Centrifuge* sampel dengan kecepatan 12.000xg selama 5 menit pada suhu kamar, lalu pindahkan supernatant ke dalam tabung baru yang bebas RNase.

Prosedur Ekstraksi RNA

1. Tambahkan etanol 70% dengan volume yang sama seperti supernatant ke dalam tabung sampel.
2. Homogenkan dengan *vortex*, *centrifuge* sebentar, lalu masukkan campuran ke dalam spin column. Lakukan *centrifuge* pada 12.000xg selama 30 detik pada suhu kamar, kemudian buang cairan dari tabung pengumpul.
3. Tambahkan 500 μ L Clean Buffer 4 ke dalam spin column, *centrifuge* pada 12.000xg selama 30 detik, dan buang cairan pada tabung pengumpul. Ulangi langkah ini 2 kali.
4. Tambahkan 500 μ L *Wash Buffer* 4, *centrifuge* dengan kecepatan yang sama dan buang cairannya. Ulangi langkah ini 2 kali.

5. Lakukan centrifuge pada spin column kosong dengan kecepatan $\geq 12.000 \times g$ selama 2 menit untuk memastikan tidak ada residu etanol, lalu keringkan spin column selama 1-2 menit.
6. Pasangkan kembali spin column dengan tabung baru berkapasitas 1,5 mL yang bebas RNase. Tambahkan 30-100 μL RNase-free Water ke dalam spin column dan inkubasi selama 1 menit pada suhu kamar.
7. Centrifuge pada kecepatan $12.000 \times g$ selama 2 menit untuk elusi RNA.
8. Simpan RNA pada suhu -80°C untuk penyimpanan jangka panjang atau pada -20°C untuk penyimpanan jangka semi panjang.

4.7.8. Metode Analisis ekspresi PDGF dengan metode qRT-PCR

1. Siapkan RNA dari masing-masing sampel yang akan diuji, serta *house keeping gene* (β -actin) sebagai kontrol perbandingan.
2. Siapkan master mix untuk qRT-PCR dengan komposisi sebagai berikut:
 - 10 μL 2x PerfectStart Green One-Step qRT-PCR SuperMix
 - 0,4 μL Forward Primer (10 μM)
 - 0,4 μL Reverse Primer (10 μM)
 - 0,4 μL TransScript® RT/RI Enzyme Mix
 - 0,4 μL Passive Reference Dye (50x)
 - 5 μL RNA sampel
 - 3,4 μL RNase-free Water

Campurkan semua komponen master mix dengan baik dan pastikan tidak ada gelembung dalam campuran tersebut.

3. Tambahkan campuran master mix ke dalam masing-masing well pada strip tube.

4. Homogenkan campuran dengan menggunakan vortex dan lakukan spindown sebelum memulai proses PCR.
5. Atur program PCR dengan tahapan sebagai berikut:
 - Reverse Transcription: 50°C selama 5-15 menit (1 siklus)
 - RT dan Denaturasi DNA: 94°C selama 30 detik (1 siklus)
 - PCR Amplifikasi: 94°C selama 5 detik (45 siklus)
 - Annealing & Extension: 58°C selama 30 detik (45 siklus)

Pada tahap annealing & extension, deteksi fluoresensi SYBR Green akan dilakukan.

6. Masukkan strip tube berisi sampel ke dalam mesin PCR dan jalankan program PCR sesuai waktu yang telah ditentukan.

4.7.9. Analisis Data Hasil Ekspresi Gen PDGF

1. Pastikan kurva amplifikasi menunjukkan pola eksponensial yang konsisten tanpa adanya anomali.
2. Lakukan perhitungan ekspresi gen relatif menggunakan metode $\Delta\Delta C_t$ dengan membandingkan ekspresi gen pada sampel uji dengan *housekeeping gene* (β -actin).

4.7.10. Pengambilan sampel jaringan kulit tikus untuk analisis metode ELISA

Jaringan kulit pada area luka iris diambil pada hari ke-8 setelah perlakuan luka iris dan intervensi pemberian krim ekstrak daun seledri, dengan prosedur sebagai berikut:

1. Anestesi jaringan kulit sebelum diambil dari area luka dengan menggunakan gunting dan pinset steril.
2. Potong jaringan kulit dengan hati-hati, pastikan menghindari jaringan lain

seperti otot atau lemak.

3. Cuci jaringan kulit menggunakan buffer PBS dingin untuk menghilangkan darah dan kontaminan.
4. Simpan sementara, jika jaringan tidak dapat segera diproses, bekukan dengan snap freezing menggunakan nitrogen cair, lalu simpan di freezer (-80°C).

4.7.11. Prosedur Persiapan jaringan kulit tikus sebelum analisis metode

ELISA untuk kadar IL-1

Prosedur preparasi jaringan sebelum analisis ELISA dimulai dengan proses homogenisasi. Langkah pertama adalah menyiapkan buffer lisis dingin, seperti RIPA buffer, yang dicampur dengan protease inhibitor sesuai dosis yang direkomendasikan oleh produsen. Jaringan dipotong kecil-kecil berukuran 1–2 mm menggunakan gunting steril untuk mempermudah proses homogenisasi. Potongan jaringan kemudian dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifuge yang telah diisi 500–1000 µL buffer lisis dingin. Homogenisasi dilakukan dengan menggunakan mortar dan pestle dengan tambahan nitrogen cair untuk menjaga suhu tetap dingin, atau menggunakan homogenizer elektrik dengan kecepatan sedang-tinggi hingga jaringan menjadi halus. Homogenat diinkubasi pada suhu 4°C selama 30–60 menit dengan pengocokan berkala menggunakan vortex setiap 10 menit.

Setelah proses homogenisasi, homogenat disentrifugasi pada kecepatan 12.000–14.000 rpm selama 15–20 menit pada suhu 4°C. Proses ini

menghasilkan tiga lapisan: supernatan yang mengandung protein terlarut seperti IL-1, lapisan tengah berupa debris jaringan, dan pelet berisi material tidak larut. Supernatan diambil secara hati-hati menggunakan pipet steril, memastikan tidak terganggunya lapisan debris atau pelet, lalu dipindahkan ke tabung mikrosentrifuge baru. Supernatan yang diperoleh disimpan di freezer pada suhu -80°C hingga siap untuk dianalisis menggunakan ELISA.

4.7.12. Prosedur Analisis kadar IL-1 dengan metode ELISA

Sampel jaringan kulit dianalisis kadar IL-1 menggunakan metode ELISA sesuai prosedur produk, dengan pembacaan menggunakan microplate reader pada panjang gelombang 450 nm. Proses dimulai dengan pembuatan standar melalui serial dilusi cairan standar dalam microplate hingga delapan sumuran dengan penambahan diluent standar. Antibodi ditambahkan dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C , diikuti pencucian sumuran lima kali menggunakan larutan pencuci. Selanjutnya, buffer penghalang ditambahkan untuk memfasilitasi penempelan antigen pada plat, dengan inkubasi selama 60 menit pada suhu 37°C atau semalam pada suhu 4°C . Sampel dimasukkan ke tiap sumuran sebanyak 100 μL dan diinkubasi selama 120 menit pada suhu ruangan.

Setelah itu, 100 μL biotinylated antibodi ditambahkan ke tiap sumuran, diinkubasi 60 menit pada suhu 37°C , lalu dicuci lima kali sebelum penambahan 100 μL ABC solution dan inkubasi selama 30 menit pada suhu yang sama. Reaksi dilanjutkan penambahan 100 μL HRP-conjugate dan 100 μL TMB ke tiap sumuran, diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37°C hingga warna

berubah menjadi biru, kemudian dihentikan dengan 100 μ L stop solution yang mengubah warna menjadi kuning. Pembacaan *optical density* (OD) dilakukan pada panjang gelombang 450 nm untuk menentukan kadar IL-1.

4.8 Tempat dan Waktu Penelitian

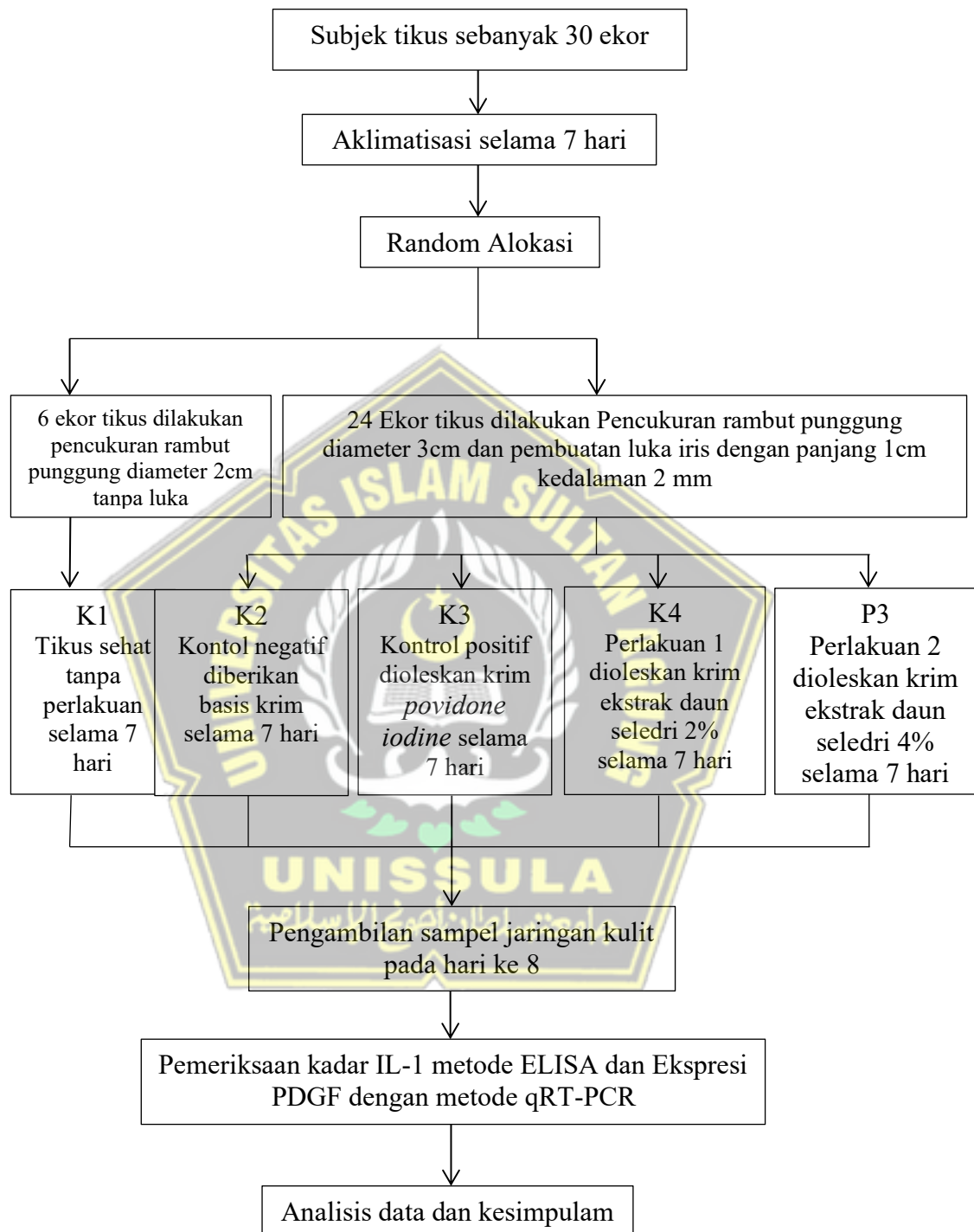
Penelitian dilaksanakan di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung Semarang, dan Laboratorium Medis Umum CITO Yogyakarta pada bulan Mei hingga Juli 2025.

4.9. Analisis Data

Hasil analisis kadar IL-1 dan ekspresi PDGF dalam penelitian ini diawali dengan uji statistik deskriptif untuk menggambarkan rerata dan standar deviasi. Selanjutnya, dilakukan uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas data menggunakan *Levene test*, sesuai dengan jumlah sampel yang kurang dari 50. Hasil analisis rerata kadar IL-1 dan ekspresi PDGF didapatkan tidak normal dan tidak homogen, sehingga dilakukan analisis uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* untuk menentukan perbedaan lebih dari dua kelompok,

Hasil uji *Kruskal-Wallis* kadar IL-1 didapatkan signifikan ($p < 0,05$) yang kemudian dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan pasangan kelompok tertentu, sedangkan ekspresi PDGF didapatkan hasil tidak signifikan ($p > 0,05$) sehingga tidak dilakukan uji *Mann-Whitney*. Keputusan penerimaan atau penolakan hipotesis didasarkan pada tingkat signifikansi α 5%, dengan seluruh analisis data dilakukan menggunakan aplikasi SPSS versi 27.⁴⁵

4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.2 Alur penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh krim ekstrak daun seledri (*Apium graveolens L*) terhadap kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan ekspresi *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) pada hewan uji model luka iris. Desain eksperimental yang digunakan adalah *post test control group design*, yang dilakukan perbandingan langsung antara kelompok kontrol tanpa perlakuan dan kelompok yang menerima berbagai intervensi topikal, termasuk krim ekstrak daun seledri dalam dua konsentrasi. Model ini juga memperhitungkan adaptasi hewan uji serta penerapan randomisasi sebelum perlakuan diberikan, guna memastikan validitas internal penelitian. Terdapat lima kelompok dalam penelitian ini, yaitu kelompok tikus sehat tanpa perlakuan (K1), kelompok luka iris dengan aplikasi basis krim (K2), kelompok luka iris dengan krim *povidone iodine* sebagai kontrol positif (K3), serta dua kelompok perlakuan utama dengan aplikasi krim ekstrak daun seledri konsentrasi 2% (K4) dan 4% (K5). Evaluasi dilakukan pada hari ke-8 pasca-perlakuan, dengan pengambilan sampel jaringan kulit untuk dianalisis kadar IL-1 menggunakan metode ELISA, dan ekspresi PDGF melalui teknik qRT-PCR.

Hasil yang diperoleh dari pengukuran kedua parameter tersebut disajikan dalam bentuk tabel dan grafik, disertai uji statistik untuk mengidentifikasi ada tidaknya perbedaan yang bermakna antar kelompok. Penyajian data dilakukan secara bertahap, dimulai dari hasil pengukuran kadar IL-1, dilanjutkan dengan analisis ekspresi PDGF.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Hasil analisis fitokimia ekstrak daun seledri (*Apium graveolens L.*)

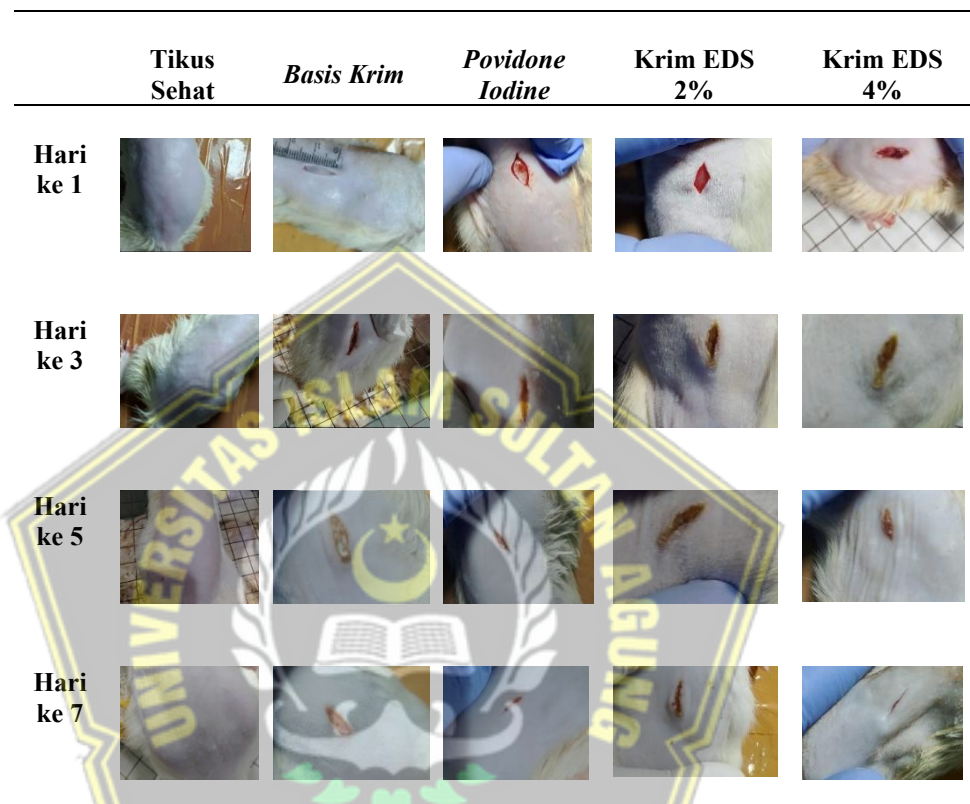
Hasil analisis fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun seledri (*Apium graveolens L.*) mengandung senyawa bioaktif berupa flavonoid dan fenol total. Berdasarkan kurva standar kuersetin, kadar flavonoid total pada konsentrasi 500 ppm diperoleh sebesar 34,0 mg/L atau setara dengan 0,0068 mg QE/g ekstrak, dengan nilai absorbansi rata-rata 0,544. Pengukuran kandungan fenol menggunakan kurva standar asam galat menunjukkan kadar fenol total yang lebih tinggi, yakni 51,5 ppm dengan nilai absorbansi rata-rata 0,272. Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa fenolik lebih mendominasi komposisi ekstrak dibandingkan flavonoid. Baik flavonoid maupun fenol merupakan senyawa antioksidan penting yang berperan dalam menetralkan radikal bebas, menekan stres oksidatif, dan melindungi jaringan dari kerusakan seluler.

Kandungan flavonoid dan fenol pada daun seledri mendukung potensi farmakologisnya sebagai agen antioksidan dan antiinflamasi alami, sehingga berpotensi besar untuk dikembangkan dalam formulasi sediaan terapeutik, termasuk sebagai krim atau gel untuk memperbaiki kerusakan kulit dan mendukung proses regenerasi jaringan.

5.1.2 Gambaran makroskopis pada tikus Wistar model luka iris

Hasil pengamatan makroskopis pada model luka iris tikus Wistar memberikan gambaran visual mengenai proses penyembuhan luka yang berlangsung pada masing-masing kelompok perlakuan. Observasi ini

dilakukan secara berkala untuk memantau perubahan ukuran luka, warna jaringan, pembentukan krusta, dan adanya eksudat sebagai indikator fase inflamasi, proliferasi, dan awal remodeling. Gambar 5.1



Gambar 5.1 Gambaran makroskopis pada tikus Wistar model luka iris

Pengamatan makroskopis luka iris pada tikus Wistar menunjukkan perbedaan progres penyembuhan antar kelompok perlakuan. Hari pertama, luka pada semua kelompok perlakuan tampak tepi luka yang jelas dan warna kemerahan. Kelompok yang diberi *povidone iodine* dan krim ekstrak daun seledri 4% mulai membentuk krusta tipis lebih awal, sedangkan kelompok basis krim tampak lebih basah dengan sedikit eksudat. Memasuki hari ketiga, pembentukan krusta semakin jelas pada kelompok *povidone iodine* dan krim ekstrak daun seledri 4%, sementara krusta pada krim ekstrak daun

seledri 2% mulai terbentuk, dan kelompok basis krim masih terlihat adanya eksudat dengan krusta tipis.

Hari kelima, kelompok krim ekstrak daun seledri 4% menunjukkan penyembuhan lebih cepat dengan diameter luka mengecil, krusta mengering, dan sebagian mulai terlepas, menandakan fase proliferasi dan pembentukan jaringan granulasi yang baik. Kelompok krim ekstrak daun seledri 2% menunjukkan pola penyembuhan serupa namun lebih lambat, sedangkan kelompok basis krim masih memiliki krusta tebal dan basah yang menandakan penyembuhan terhambat. Hari ketujuh, kelompok krim ekstrak daun seledri 4% hampir menutup sempurna dengan krusta tipis yang tersisa, menandakan masuk ke fase remodeling awal, sementara kelompok krim ekstrak daun seledri 2% mulai menutup dengan jaringan baru yang tampak lebih matang. Kelompok povidone iodine mengalami penyembuhan moderat, sedangkan basis krim masih memperlihatkan krusta yang belum sepenuhnya lepas. Secara keseluruhan, krim ekstrak daun seledri 4% memberikan efek percepatan penyembuhan luka paling optimal dibanding kelompok lainnya, ditandai dengan pembentukan krusta lebih cepat, penurunan eksudat, dan kontraksi luka yang lebih signifikan.

5.1.3 Hasil analisis kadar IL-1 dengan pemberian krim ekstrak daun seledri

Hasil analisis rerata kadar IL-1 dengan metode ELISA didapatkan hasil sebagai berikut:

Gambar 5.2 Rerata kadar IL-1 ng/mL, normalitas dan homogenitas dan uji *Kruskal-Wallis* antar kelompok perlakuan

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kelompok Basis Krim (K2)	Kelompok Povidone Iodine (K3)	Krim EDS 2% (K4)	Krim EDS 4% (K5)	<i>p value</i>
Mean	3,41	6,26	6,77	6,22	5,80	
SD	1,36	0,23	0,51	0,70	1,19	
<i>Shapiro wilk</i>	0,157	0,557	0,451	0,009	0,434	
<i>Levene's Test</i>						0,009
<i>Kruskal-Wallis</i>						0,009

Keterangan :

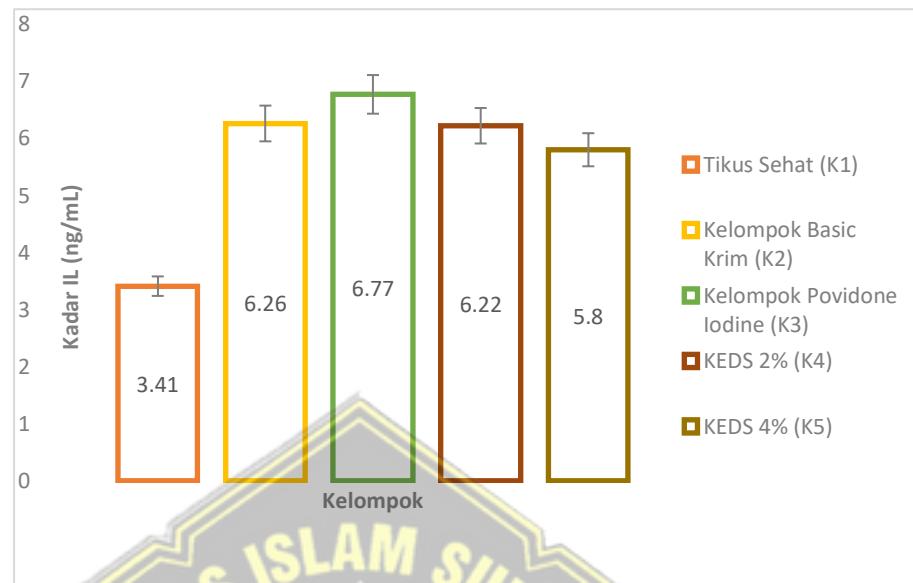
**Uji Saphiro Wilk* ($p > 0,05$ = normal)

**Levene's Test* ($p > 0,05$ = homogen)

* *Kruskal-Wallis* ($p < 0,05$ = signifikan)

Analisis kadar IL-1 pada jaringan kulit tikus setelah pemberian berbagai perlakuan krim, termasuk krim ekstrak daun seledri (EDS), dilakukan dengan metode ELISA. Hasil rerata kadar IL-1, uji normalitas (*Shapiro-Wilk*), uji homogenitas (*Levene's Test*), dan uji beda antar semua kelompok (*Kruskal-Wallis*) disajikan pada Tabel 5.1.

Rerata kadar IL-1 lebih besar ditemukan pada kelompok *Povidone Iodine* (K3) sebesar $6,77 \pm 0,51$ ng/mL, disusul oleh kelompok basis Krim (K2) sebesar $6,26 \pm 0,23$ ng/mL, kemudian kelompok KEDS 2% (K4) sebesar $6,22 \pm 0,70$ ng/mL, dan krim EDS 4% (K5) sebesar $5,80 \pm 1,19$ ng/mL. Rerata kadar IL-1 lebih rendah terdapat pada kelompok tikus sehat (K1) sebesar $3,41 \pm 1,36$ ng/mL.



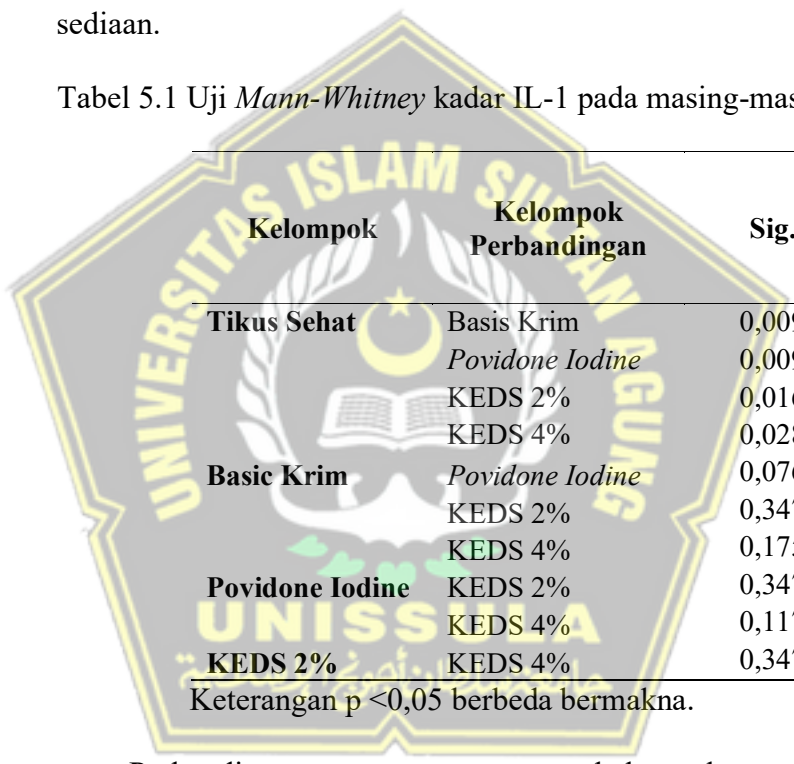
Gambar 5.3 Grafik rerata kadar IL-1 antar kelompok perlakuan

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa sebagian besar data berdistribusi normal ($p > 0,05$), kecuali pada kelompok KEDS 2% (K4) dengan nilai $p = 0,009$ yang menunjukkan distribusi tidak normal. Uji homogenitas *Levene's Test* menghasilkan nilai $p = 0,009$, yang menunjukkan bahwa data tidak homogen ($p < 0,05$). Karena terdapat data yang tidak normal, maka dilakukan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* yang menunjukkan hasil signifikan ($p = 0,009$). Sehingga disimpulkan terdapat perbedaan kadar IL-1 yang bermakna antar semua kelompok perlakuan.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Mann-Whitney* sebagaimana disajikan pada Tabel 5.3, terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol negatif (K1) dan seluruh kelompok perlakuan, yaitu basis krim (K2), Povidone Iodine (K3), KEDS 2% (K4), dan KEDS 4% (K5). Hasil ini

menunjukkan bahwa aplikasi topikal, baik berupa sediaan inert seperti krim dasar maupun formula yang mengandung agen aktif, secara umum mampu memicu peningkatan kadar IL-1 di kulit. Peningkatan ini mengindikasikan adanya reaksi inflamasi lokal yang terjadi sebagai respons terhadap paparan bahan topikal, kemungkinan sebagai akibat dari iritasi atau proses imunokompeten yang diaktivasi oleh komponen sediaan.

Tabel 5.1 Uji *Mann-Whitney* kadar IL-1 pada masing-masing kelompok



Kelompok	Kelompok Perbandingan	Sig.
Tikus Sehat	Basis Krim	0,009
	<i>Povidone Iodine</i>	0,009
	KEDS 2%	0,016
	KEDS 4%	0,028
Basic Krim	<i>Povidone Iodine</i>	0,076
	KEDS 2%	0,347
	KEDS 4%	0,175
Povidone Iodine	KEDS 2%	0,347
	KEDS 4%	0,117
KEDS 2%	KEDS 4%	0,347

Keterangan p < 0,05 berbeda bermakna.

Perbandingan antar pasangan kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$), termasuk antara K2 dan K4 ($p = 0,347$), K3 dan K5 ($p = 0,117$), maupun antara K4 dan K5 ($p = 0,347$). Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun semua intervensi mampu meningkatkan kadar IL-1 dibandingkan kulit normal, tidak terdapat perbedaan yang cukup signifikan dalam tingkat inflamasi yang ditimbulkan antar masing-masing formulasi. Pemberian

ekstrak daun seledri dalam KEDS mengurangi kadar IL-1 dibandingkan *Povidone Iodine*, efektivitas anti-inflamasi tersebut belum terbukti secara statistik lebih unggul dalam konteks penelitian ini.

5.1.4 Hasil analisis ekspresi PDGF dengan pemberian krim ekstrak daun seledri

Hasil analisis rerata ekspresi PDGF dengan metode qRT-PCR didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 5.2 Rerata ekspresi PDGF($\Delta\Delta Cq$), normalitas dan homogenitas dan uji *Kruskal-Wallis* antar kelompok perlakuan

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kelompok Basis Krim (K2)	Kelompok Povidone Iodine (K3)	Krim EDS 2% (K4)	Krim EDS 4% (K5)	<i>p value</i>
Mean	0,56	1,06	2,53	3,10	0,57	
SD	0,37	1,16	4,37	3,18	0,66	
<i>Shapiro wilk</i>	0,245	0,110	0,006	0,052	0,151	
<i>Levene's Test</i>						0,033
<i>Kruskal-Wallis</i>						0,279

Keterangan :

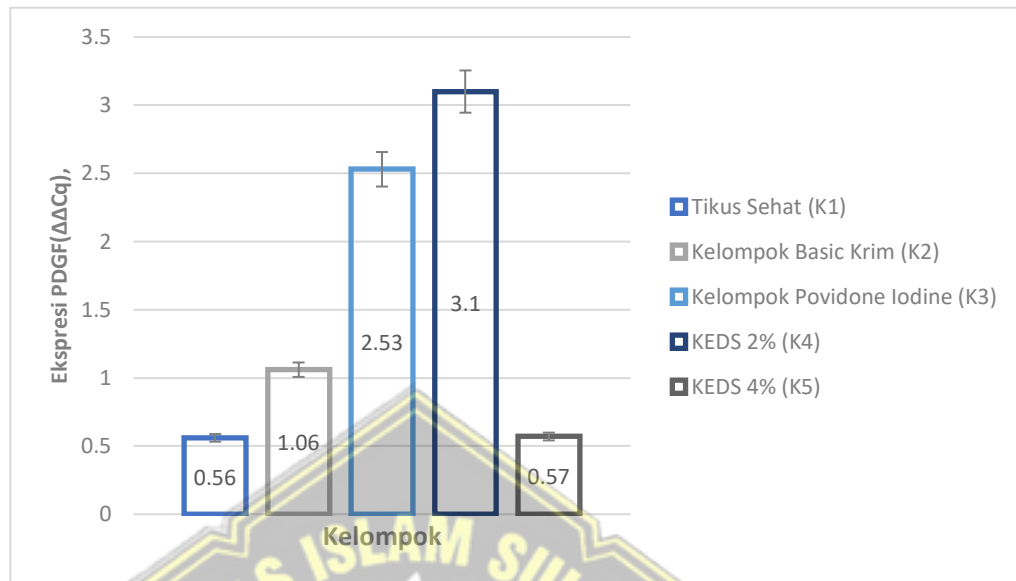
**Uji Saphiro Wilk* ($p > 0,05$ = normal)

**Levene's Test* ($p > 0,05$ = homogen)

* *Kruskal-Wallis* ($p < 0,05$ = signifikan)

Berdasarkan hasil analisis rerata ekspresi PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) menggunakan metode real-time PCR yang disajikan pada Tabel 5.2, diketahui bahwa ekspresi PDGF tertinggi ditemukan pada kelompok Krim EDS 2% (K4) dengan rerata $\Delta\Delta Cq$ sebesar $3,10 \pm 0,18$, diikuti oleh kelompok Povidone Iodine (K3) sebesar $2,53 \pm 3,10$. Kelompok Krim EDS 4% (K5) menunjukkan rerata ekspresi sebesar $0,57 \pm 0,66$, mendekati nilai pada kelompok Tikus Sehat (K1) sebesar $0,56 \pm 0,37$, serta kelompok Basis Krim

(K2) sebesar $1,06 \pm 1,16$.



Gambar 5.4 Grafik rerata ekspresi PDGF($\Delta\Delta Cq$)

Uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa seluruh kelompok memiliki nilai $p > 0,05$, yang menandakan distribusi data bersifat normal. Namun, uji homogenitas varians dengan *Levene's Test* menghasilkan $p = 0,033$ ($< 0,05$), menunjukkan bahwa varians antar kelompok tidak homogen. Analisis dilanjutkan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p = 0,279$, yang berarti tidak terdapat perbedaan ekspresi PDGF yang signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan ($p > 0,05$). Meskipun secara deskriptif terdapat variasi ekspresi PDGF antar kelompok, terutama peningkatan pada kelompok Krim EDS 2%, perbedaan tersebut belum cukup kuat secara statistik untuk disimpulkan sebagai pengaruh nyata dari perlakuan.

Grafik di atas memperlihatkan adanya variasi ekspresi PDGF antar kelompok perlakuan. Kelompok yang menerima aplikasi Krim EDS

konsentrasi rendah menunjukkan ekspresi PDGF yang paling tinggi dibanding kelompok lainnya, mengindikasikan potensi yang lebih besar dalam merangsang proses regenerasi jaringan, seperti proliferasi sel dan pembentukan pembuluh darah baru. Kelompok dengan perlakuan Povidone Iodine juga menunjukkan ekspresi yang cukup tinggi, meskipun tidak sebesar kelompok Krim EDS konsentrasi rendah.

Kelompok yang diberi krim dasar maupun Krim EDS konsentrasi tinggi menunjukkan ekspresi PDGF yang relatif rendah, bahkan mendekati ekspresi yang diamati pada kulit normal tanpa perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa tidak semua perlakuan topikal mampu memberikan stimulasi ekspresi PDGF yang optimal, dan bahwa peningkatan konsentrasi bahan aktif tidak selalu berbanding lurus dengan efek biologis yang diharapkan.

Terdapat perbedaan pola ekspresi secara visual antar kelompok, analisis statistik menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan. Artinya, secara ilmiah belum dapat disimpulkan bahwa jenis perlakuan tertentu memiliki efek yang bermakna dalam meningkatkan ekspresi PDGF pada model yang digunakan.

5.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk menginterpretasikan hasil analisis kadar *Interleukin-1* (IL-1) dan ekspresi *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) pada jaringan kulit tikus Wistar model luka iris setelah pemberian krim ekstrak daun seledri (*Apium graveolens* L.) dalam dua konsentrasi berbeda, serta membandingkannya dengan kelompok kontrol negatif (basis krim), kontrol positif

(*povidone iodine*), dan kelompok tikus sehat tanpa perlakuan. Analisis dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas ekstrak daun seledri dalam memodulasi respon inflamasi dan merangsang proses regeneratif jaringan kulit sebagai bagian dari mekanisme penyembuhan luka.

IL-1 merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang dilepaskan pada fase awal penyembuhan luka,²³ sementara PDGF berperan penting pada fase proliferasi dalam mengaktivasi fibroblas, angiogenesis, dan sintesis matriks ekstraseluler. Kedua parameter ini dipilih sebagai indikator untuk menilai efek farmakologis ekstrak daun seledri terhadap dinamika penyembuhan luka.^{28,29}

Kadar IL-1 meningkat signifikan pada seluruh kelompok perlakuan dibandingkan kelompok tikus sehat (K1). Peningkatan kadar IL-1 ini menunjukkan bahwa aplikasi sediaan topikal, baik yang bersifat inert (basis krim) maupun mengandung bahan aktif seperti *povidone iodine* dan ekstrak daun seledri (EDS), memicu respons inflamasi lokal pada area luka. IL-1 merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi utama yang dilepaskan oleh makrofag dan keratinosit sebagai respons terhadap cedera jaringan, dan bertanggung jawab dalam inisiasi dan amplifikasi peradangan melalui aktivasi neutrofil serta peningkatan ekspresi molekul adhesi.^{46,47}

Kelompok *povidone iodine* (K3) mencatat kadar IL-1 lebih tinggi, sejalan dengan laporan bahwa meskipun *povidone iodine* efektif sebagai antiseptik, senyawa ini dapat bersifat iritan dan memperpanjang fase inflamasi bila digunakan secara topikal dalam konsentrasi tinggi atau jangka panjang.⁴⁸ Reaktivitas jaringan terhadap *povidone iodine* menyebabkan pelepasan mediator

inflamasi seperti IL-1 β yang memperburuk inflamasi lokal.⁴⁹

Kelompok basis krim (K2) juga menunjukkan kadar IL-1 yang tinggi, sebagai reaksi iritasi ringan terhadap komponen emolien dan surfaktan dalam krim yang mengganggu homeostasis lapisan stratum korneum, seperti triethanolamine atau stearic acid. Senyawa ini berpotensi memicu respons imun non-spesifik.⁵⁰

Kelompok krim ekstrak daun seledri (K4 dan K5), kadar IL-1 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif dan kontrol negatif. Adanya potensi aktivitas antiinflamasi dari ekstrak daun seledri, kandungan aktif seperti apigenin, luteolin, dan flavonoid lainnya diketahui memiliki efek supresif terhadap aktivasi jalur inflamasi melalui penghambatan ekspresi gen IL-1 dan penghambatan jalur nuklir NF- κ B.⁵¹ Perbandingan antar kelompok krim ekstrak daun seledri 2% dan 4% tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, peningkatan konsentrasi tidak secara langsung meningkatkan efek antiinflamasi secara statistik pada model luka.⁵²

PDGF berperan sentral dalam fase proliferasi penyembuhan luka, karena menginduksi proliferasi dan migrasi fibroblas serta angiogenesis di area luka.⁵³ Dalam penelitian ini, kelompok krim ekstrak daun seledri 2% (K4) menunjukkan ekspresi PDGF tertinggi secara deskriptif, disusul oleh kelompok povidone iodine (K3), basis krim (K2), dan krim KEDS 4% (K5). Kelompok tikus sehat (K1) mencatat ekspresi PDGF paling rendah, sebagaimana diharapkan karena tidak mengalami luka dan tidak membutuhkan aktivasi faktor pertumbuhan.

Secara biologis menunjukkan bahwa krim KEDS 2% mampu merangsang proses regeneratif jaringan kulit, yang dimediasi oleh senyawa bioaktif seperti

apigenin dan asam fenolik, pada penelitian ini secara statistik pemberian krim daun seledri tidak berpengaruh terhadap kadar PDGF. Studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa apigenin dapat menstimulasi ekspresi *growth factors* termasuk PDGF dan VEGF melalui aktivasi jalur PI3K/Akt dan MAPK, yang mempercepat angiogenesis dan regenerasi jaringan.^{54,55}

Ekspresi PDGF pada kelompok KEDS 4% justru lebih rendah dan mendekati kelompok tikus sehat. Peningkatan konsentrasi ekstrak tidak berbanding lurus dengan efek biologis, yang disebabkan oleh efek toksisitas seluler dari konsentrasi flavonoid tinggi yang justru menghambat proliferasi sel fibroblast.⁵⁶ Iritasi lokal akibat konsentrasi tinggi senyawa aktif dapat memicu mekanisme stres oksidatif yang berujung pada penurunan ekspresi faktor pertumbuhan.⁵⁷ Statistik menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan antar kelompok terhadap ekspresi PDGF. Namun, tren peningkatan pada kelompok KEDS 2% memberikan indikasi bahwa konsentrasi ini mungkin optimal dalam merangsang regenerasi jaringan kulit tanpa memicu reaksi toksik.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, tidak dilakukan analisis imunohistokimia (IHC) maupun evaluasi struktur jaringan kulit secara histopatologis, sehingga gambaran perubahan seluler dan jaringan belum dapat diketahui secara detail. Penelitian ini juga belum mengukur ekspresi faktor pertumbuhan lain seperti TGF- β , yang berperan penting dalam proses regenerasi kulit. Selain itu, pengukuran mediator inflamasi belum mencakup parameter lain seperti Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), sehingga mekanisme inflamasi yang terlibat belum tergambarkan secara menyeluruh.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- a) Pemberian krim ekstrak daun seledri tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap penurunan kadar IL-1, dan tidak memberikan perubahan yang signifikan terhadap ekspresi PDGF pada tikus Wistar model luka iris.
- b) Pemberian krim ekstrak seledri dosis 2% dan 4% secara deskriptif menurunkan kadar IL-1 lebih rendah pada dosis 4%, namun tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, .
- c) Pemberian krim ekstrak seledri dosis 2% dan 4% belum menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap ekspresi PDGF, meskipun secara deskriptif terjadi peningkatan ekspresi pada kelompok perlakuan.
- d) Terdapat perbedaan signifikan kadar IL-1 antar kelompok sehat, kontrol negatif, kontrol positif, serta kelompok perlakuan 2% dan 4%. Namun, perbedaan ekspresi PDGF antar kelompok tidak signifikan, sehingga efek krim seledri terhadap PDGF belum dapat disimpulkan secara statistik.

6.2. Saran

- a) Melakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHC) untuk mengidentifikasi ekspresi protein spesifik yang terkait dengan proses regenerasi dan perbaikan kulit.
- b) Menyertakan analisis histopatologi guna menilai perubahan struktur jaringan secara mikroskopis.

- c) Mengukur ekspresi faktor pertumbuhan tambahan seperti TGF- β untuk memperluas pemahaman mengenai mekanisme penyembuhan.
- d) Memasukkan pengukuran mediator inflamasi lain, termasuk TNF- α , untuk memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai respon inflamasi kulit.



DAFTAR PUSTAKA

1. Irwandi, Sartika Diza, Putra Edo Duanda. Efek Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Dengan Ekstrak Etanol Biji Buah Durian (*Durio zibethinus L.*) Selama 10 Hari. *Jurnal Katalisator*. 2022;7(1):90-101.
2. Puteh I, Wistar R. Kajian Kemampuan Seledri (*Apium graveolens Linn.*) Sebagai Herbal Antistres Pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*. 2014;8(2):105-107.
3. Fadilah NIM, Phang SJ, Kamaruzaman N, et al. Antioxidant Biomaterials in Cutaneous Wound Healing and Tissue Regeneration: A Critical Review. *Antioxidants*. 2023;12(4). doi:10.3390/antiox12040787
4. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery*. 2017;44:260-268. doi:10.1016/j.ijssu.2017.06.073
5. Jian K, Yang C, Li T, et al. PDGF-BB-derived supramolecular hydrogel for promoting skin wound healing. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):1-10. doi:10.1186/s12951-022-01390-0
6. Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, Puxeddu I, Boraschi D. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(9). doi:10.1016/j.autrev.2020.102617
7. Rochayati PE, Hidayat R, Fitriawati A. Formulasi Dan Uji Aktivitas Antioksidan Sediaan Lotion Ekstrak Herba Seledri (*Apium Graveolens L.*) 2024;5:11405-11423.
8. Fannani MZ, Nugroho T. Pengaruh Salep Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper Betle*) Terhadap Penyembuhan Luka Iris Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*). *JKKI: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 20-27. Vol 6.; 2014.
9. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg*. 2021;35(3):141-144. doi:10.1055/s-0041-1731791
10. Deng X, Gould M, Ali MA. A review of current advancements for wound healing: Biomaterial applications and medical devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022;110(11):2542-2573. doi:10.1002/jbm.b.35086
11. Putri EY. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Seledri (*Apium Graveolens L.*) Terhadap Histopatologi Hepar Tikus (*Sprague Dawley*). *Vitek : Bidang Kedokteran Hewan*. 2023;13(1):70-76. doi:10.30742/jv.v13i1.181
12. Anggraeni T, Ridwan A, Kodariah Kelompok Keilmuan Fisiologi L, Hewan dan Sains Biomedika Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati P. Ekstrak Etanol Seledri (*Apium Graveolens*) Sebagai Anti-Atherogenik

- Pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Yang Diinduksi Hiperlipidemia. Published online 2016.
13. Kusuma S, Nazip K. Pengaruh Pemberian Ekstrak Seledri (*Apium Graveolens L.*) Terhadap Efek Sedasi Mencit (*Mus Musculus L.*) Dengan Metode Traction Test Dan Sumbangannya Pada Pembelajaran Biologi Sma. Vol 5.; 2018.
 14. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient IL-1b induces ALI and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2001;107(12):1501-1502.
 15. Qiao M, Yang J, Zhao Y, et al. Antiliver Fibrosis Screening of Active Ingredients from *Apium graveolens L.* Seeds via GC-TOF-MS and UHPLC-MS/MS. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/8321732
 16. Djajanti AD AD. Testing the activity of ethanol extract cream of celery herb (*Apium graveolens L.*) on incised wounds in rabbits (*Oryctolagus cuniculus L.*). Published online 2018;13(2):40-45.
 17. Tampa M, Neagu M, Caruntu C, Constantin C, Georgescu SR. Skin Inflammation—A Cornerstone in Dermatological Conditions. *J Pers Med.* 2022;12(9):10-13. doi:10.3390/jpm12091370
 18. Tuloli R, Edy HJ, Jayanto I. Formulation of cream preparation with a combination of celery leaf extract (*Apium graveolens L.*) and teak leaf extract (*Tectona grandis Linn. F*) as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus*. *Pharmacon.* 2020;9:259-267.
 19. Jian K, Yang C, Li T, et al. PDGF-BB-derived supramolecular hydrogel for promoting skin wound healing. *J Nanobiotechnology.* 2022;20(1). doi:10.1186/s12951-022-01390-0
 20. Syailindra F, Kurniawaty E, Srw DW, et al. Perbedaan Penyembuhan Luka Sayat secara Makroskopis antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia dengan Povidone Iodine Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley The Difference of Macroscopic Incise Wou. *Agromedicine.* 2019;6(1):14-119.
 21. Muflikha K, Ratih Bening Ati V. Efek Lama Waktu Pemberian Ekstrak Etanol Seledri (*Apium Graveolens L.*) Terhadap Pencegahan Peningkatan Kadar IL-1 β Pada Tikus Model Ischemia-Reperfusion Injury Celery (*Apium Graveolens L.*) *Ethanol Extract in the Prevention of Increases IL-1 β In Ischemia-Reperfusion Injury Rats Model.* Vol 3.; 2019.
 22. Rizky Nikola O, Amin MS, Puspitasari D. Uji Aktivitas Sediaan Krim Fraksi Etil Asetat Ekstrak Etanol Daun Seledri (*Apium graveolens L.*) Terhadap Luka Sayat Pada Tikus Jantan Putih Activity test of ethyl acetate fraction cream from ethanol extract of celery leaves (*Apium graveolens L.*) against c. *Journal Of Pharmacy.* 2021;(Apiumgraveolens L).
 23. Sumbayak EM. Fibroblas : Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Fk Ukrida.* 2015;6(6):1-6.

24. Evrova O, Buschmann J. In vitro and in vivo effects of PDGF-BB delivery strategies on tendon healing: A review. *Eur Cell Mater.* 2017;34:15-39. doi:10.22203/eCM.v034a02
25. Takamura N, Renaud L, da Silveira WA, Feghali-Bostwick C. PDGF Promotes Dermal Fibroblast Activation via a Novel Mechanism Mediated by Signaling Through MCHR1. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.745308
26. Pazyar N, Yaghoobi R, Rafiee E, Mehrabian A, Feily A. Skin wound healing and phytomedicine: A review. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(6):303-310. doi:10.1159/000357477
27. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration.* 2014;22(5):569-578. doi:10.1111/wrr.12205
28. MacLeod AS, Mansbridge JN. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2016;5(2):65-78. doi:10.1089/wound.2014.0608
29. Sun BK, Siprashvili Z, Khavari PA. *Advances in Skin Grafting and Treatment of Cutaneous Wounds.*
30. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(1). doi:10.1101/cshperspect.a023267
31. Luthfiyani A, Pujiastuti P, W. MA. Daya Antibakteri Ekstrak Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) terhadap *Porphyromonas gingivalis*. *STOMATOGNATIC - Jurnal Kedokteran Gigi.* 2019;16(2):53. doi:10.19184/stoma.v16i2.23092
32. Monika P, Chandrababha MN, Rangarajan A, Waiker PV, Chidambara Murthy KN. Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine. *Front Nutr.* 2022;8. doi:10.3389/fnut.2021.791899
33. Trinh XT, Long N Van, Van Anh LT, et al. A Comprehensive Review of Natural Compounds for Wound Healing: Targeting Bioactivity Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17). doi:10.3390/ijms23179573
34. Sri Sukmawati S, Hastuti S, Rejeki S, Kesehatan Bhakti Mulia P. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Singkong (*Manihot esculenta* Crantz) Terhadap Penyembuhan Luka Pada Kelinci Activity Test of The Ethanol Extract of Cassava Leaves (*Manihot esculenta* Crantz) Against The Healing of Crosses In Rabbit. *IJMS-Indonesian Journal On Medical Science.* 2021;8(2):160-165.
35. Oktaviani DJ, Widiyastuti S, Maharani DA, Amalia AN, Ishak AM, Zuhrotun A. Review: Bahan Alami Penyembuh Luka. *Farmasetika.com (Online).* 2019;4(3):44. doi:10.24198/farmasetika.v4i3.22939
36. Irwandi, Sartika Diza, Putra Edo Duanda. Efek Penyembuhan Luka Eksisi Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Dengan Ekstrak Etanol Biji Buah Durian (*Durio zibethinus* L.) Selama 10 Hari. *Jurnal Katalisator.* 2022;7(1):90-101.
37. Palumpun EF, Wiraguna AAGP, Pangkahila W. Pemberian ekstrak daun sirih (*Piper betle*) secara topikal meningkatkan ketebalan epidermis, jumlah fibroblas, dan jumlah kolagen dalam proses penyembuhan luka

- pada tikus jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Jurnal e-Biomedik*. 2017;5(1). doi:10.35790/ebm.5.1.2017.15037
38. Viary J, Kristianingrum YP. Efek Injeksi Silikon dan Kolagen Secara Subdermis pada Kulit Tikus (*Rattus norvegicus*) pada Hari Ke-3 Perlakuan Subdermal Silicone and Collagen Injection Effect on the Skin of Rats (*Rattus norvegicus*) on the Third Day After Injection. *Jurnal Sain Veteriner*. 2022;40(1):1-6.
 39. Ngestiningsih D, Hadi S. Ekstrak Herbal (Daun Salam, Jintan Hitam, Daun Seledri) dan Kadar IL-6 Plasma Penderita Hiperurisemia. *Materia Medika indonesia*. 2011;45(2):113-117.
 40. Rahminiwati M, Indriani L, Hidayanti T. Ekstrak Herba Seledri (*Apium Graveolens* L.) (Microwave-Assisted Extraction) Sebagai Antipiretik Pada Mencit Jantan Yang Diinduksi Demam Dengan Vaksin Dpt-Hb-Hib. *Jurnal Veteriner dan Biomedis*. 2024;2(1):48-55. doi:10.29244/jvetbiomed.2.1.48-55.
 41. Pyrillou K, Burzynski LC, Clarke MCH. Alternative Pathways of IL-1 Activation, and Its Role in Health and Disease. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.613170
 42. Gao Y, Tu D, Yang R, Chu CH, Gao HM, Hong JS. Through reducing ROS production, IL-10 suppresses caspase-1-dependent IL-1 β maturation, thereby preventing chronic neuroinflammation and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):1-15. doi:10.3390/ijms21020465
 43. MacLeod AS, Mansbridge JN. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2016;5(2):65-78. doi:10.1089/wound.2014.0608
 44. Pereira LDP, Mota MRL, Brizeno LAC, et al. Modulator effect of a polysaccharide-rich extract from *Caesalpinia ferrea* stem barks in rat cutaneous wound healing: Role of TNF- α , IL-1 β , NO, TGF- β . *J Ethnopharmacol*. 2016;187:213-223. doi:10.1016/j.jep.2016.04.043
 45. Rozi F, Irma, Maulidiya D. Analisis perubahan inflasi beberapa kota besar di indonesia dengan menggunakan uji kruskal-wallis. *Multi Proximity: Jurnal Statistika Universitas Jambi*. 2022;1(2):103-115. <https://online-journal.unja.ac.id/multiproximityhttps://doi.org/10.22437/multiproximity.v1i2.21418>
 46. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281(1):8-27. doi:10.1111/imr.12621
 47. Macleod T, Berekmeri A, Bridgewood C, Stacey M, McGonagle D, Wittmann M. The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.808012
 48. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery*. 2017;44:260-268. doi:10.1016/j.ijssu.2017.06.073

49. Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. *International Journal of Surgery*. 2017;44:260-268. doi:10.1016/j.ijssu.2017.06.073
50. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The role of moisturizers in addressing various kinds of dermatitis: A review. *Clin Med Res*. 2017;15(3-4):75-87. doi:10.3121/cmr.2017.1363
51. Shukla R, Pandey V, Vadnere GP, Lodhi S. Role of Flavonoids in Management of Inflammatory Disorders. In: *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*. Elsevier; 2019:293-322. doi:10.1016/b978-0-12-813820-5.00018-0
52. Balderas-Cordero D, Canales-Alvarez O, Sánchez-Sánchez R, Cabrera-Wrooman A, Canales-Martinez MM, Rodriguez-Monroy MA. Anti-Inflammatory and Histological Analysis of Skin Wound Healing through Topical Application of Mexican Propolis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):1-19. doi:10.3390/ijms241411831
53. Vaidyanathan L. Growth factors in wound healing ↓ a review. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2021;14(3):1469-1480. doi:10.13005/bpj/2249
54. Wei Q, Zhang YH. Flavonoids with Anti-Angiogenesis Function in Cancer. *Molecules*. 2024;29(7). doi:10.3390/molecules29071570
55. Fu C, Peng J, Ling Y, et al. Apigenin inhibits angiogenesis in retinal microvascular endothelial cells through regulating of the miR-140-5p/HDAC3-mediated PTEN/PI3K/AKT pathway. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1). doi:10.1186/s12886-023-03046-5
56. Merecz-Sadowska A, Sitarek P, Kucharska E, et al. Antioxidant properties of plant-derived phenolic compounds and their effect on skin fibroblast cells. *Antioxidants*. 2021;10(5). doi:10.3390/antiox10050726
57. Liu HM, Cheng MY, Xun MH, et al. Possible Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Skin Cellular Senescence, Inflammation, and Cancer and the Therapeutic Potential of Plant Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4). doi:10.3390/ijms24043755