

**DISERTASI**

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK TRADISIONAL KARO  
TERHADAP PROSES PERCEPATAN PENYEMBUHAN  
LUKA AKUT**

**(PENELITIAN PADA TIKUS MODEL)**



**NOVA PRIMADINA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**DISERTASI**

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK TRADISIONAL KARO  
TERHADAP PROSES PERCEPATAN PENYEMBUHAN  
LUKA AKUT**

**(PENELITIAN PADA TIKUS MODEL)**



**NOVA PRIMADINA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**DISERTASI**

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK TRADISIONAL KARO  
TERHADAP PROSES PERCEPATAN PENYEMBUHAN  
LUKA AKUT**

**(PENELITIAN PADA TIKUS MODEL)**

**NOVA PRIMADINA**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK TRADISIONAL KARO  
TERHADAP PROSES PERCEPATAN PENYEMBUHAN  
LUKA AKUT**

**(PENELITIAN PADA TIKUS MODEL)**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
telah dipertahankan dihadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari : Rabu  
Tanggal : 22 April 2020  
Pukul : 10.00 – 12.00**

**Oleh :**

**NOVA PRIMADINA**

**011617017338**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK TRADISIONAL KARO  
TERHADAP PROSES PERCEPATAN PENYEMBUHAN  
LUKA AKUT**

**(PENELITIAN PADA TIKUS MODEL)**

**TELAH DISETUJUI**

**PADA TANGGAL 22 Mei 2020**

**Oleh**

**Promotor**

**Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K)  
NIP. 196001051989011002**

**Co-promotor**

**Prof. Dr. Achmad Basori, drs., MS., Apt  
NIP. 195004011978021001**

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai  
oleh panitia penguji Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)  
pada tanggal 22 April 2020**

**Panitia Penguji :**

- Ketua : 1. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K)  
Anggota : 2. Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K)  
3. Prof. Dr. Achmad Basori, drs., MS., Apt  
4. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si  
5. Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT (K)  
6. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT (K)  
7. Dr. Iswinarno Doso Saputro, dr., Sp.BP-RE (K)  
8. Dr. Sukadiono, dr., MM  
9. Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si  
10. Dr. Purwo Sri Rezeki, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi  
Nomor : 1981/UN3.1.1/DL/2020  
Tanggal : 15 April 2020

## UCAPAN TERIMAKASIH

Alhamdulillah, pertama-tama saya panjatkan puji dan syukur yang tak terhingga kepada Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Selesainya disertasi ini juga tak lepas dari bimbingan, arahan, dorongan serta saran dan perbaikan dari banyak pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini dengan segala kerendahan hati saya menyampaikan ucapan Terimakasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat guru-guru saya :

Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K), atas kesediaan beliau menjadi promotor saya, walau ditengah kesibukan beliau sebagai Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Ketua MKKI dan Ketua Kolegium Bedah Plastik, beliau masih berkenan memberikan dorongan, dukungan, bimbingan serta wawasan dan pemikiran yang sangat berharga dengan penuh kesabaran selama saya menjalani program pendidikan doktor sampai dengan selesainya disertasi ini. Saya haturkan Terimakasih yang tak terhingga.

Prof. Dr. Achmad Basori, drs., MS., Apt, sebagai co-promotor saya, yang ditengah kesibukannya sebagai staf Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, beliau masih sempat meluangkan waktu membimbing dan memberikan masukan kepada saya hingga disertasi ini selesai. Saya haturkan terimakasih yang tak terhingga.

Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr.Mohammad Nasih, SE., Mt., Ak., yang telah memberikan saya kesempatan untuk menjalani program pendidikan doktor .

Dekan Universitas Airlangga, Prof. Dr. Soetojo., dr., Sp.U,(K) yang telah memberikan izin dan keempatan mengikuti program pendidikan doktor.

Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., Sp.PD KR (K)., MSc. Sebagai Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE (K), Prof. Dr. Achmad Basori, drs., MS., Apt, Prof. Dr. Bambang Pardjianto.,dr., Sp.B., Sp.BP-RE (K), Prof. Dr. Mangestuti Agil, MS.,Apt, Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si., Prof. Dr. Widjiati,drh.,M.Si, Dr. Hari Basuki Notobroto,dr.,M.Kes,. para penguji yang telah bersedia meluangkan waktu, pemikiran dan tenaga untuk datang menguji dan memberikan masukan untuk perbaikan disertasi saya.

Rektor Universitas Muhammadiyah Surabaya, Dr.dr. Sukadiono, MM, dan Dekan Universitas Muhammadiyah Surabaya, dr. H.M.Yusuf Wibisono, Sp.P (K) FCCP yang telah memberikan izin dan kesempatan serta dukungan kepada saya untuk mengikuti program pendidikan doktor . Serta seluruh teman-teman dan tenaga administrasi civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya yang tidak

dapat saya sebutkan satu per satu, Terimakasih atas pengertian, kerjasama, support dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini.

Kepada teman-teman seperjuangan di kelas paralel program studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2016, yang saling menemani, memotivasi, dan saling membantu. Tanpa mengurangi rasa penghargaan karena tidak dapat saya sebutkan satu per satu. Kepada teman-teman dari Asosiasi Aromaterapi Indonesia dari Perkumpulan Dokter Pengembang Obat Tradisional dan Jamu Indonesia (PDPOTJI) yang telah memberikan banyak masukan kepada saya dalam menyelesaikan disertasi saya. Saya mengucapkan terimakasih atas segala keakraban dan kekompakan yang terjalin seperti layaknya keluarga selama ini.

Akhirnya pada kesempatan ini saya sampaikan rasa hormat, kasih sayang dan penghargaan serta terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

Mama Dra.Surtati Dja'afar, Apt dan Papa dr.Nazwir Nazar Sp.B FINACS yang telah mengasuh, menafkahi, mengayomi, mendidik serta memberikan kasih sayang, dan tauladan terbaik. Senantiasa mendo'akan saya setiap saat dalam setiap kondisi. Adik tercintaku, Novi Rahmadhani,ST walau terpisah jarak dan betapa aku sangat merindukan kalian, namun doa kalian tetap menguatkan. Tante Delia yang telah banyak membantu dan mendampingi dimasa-masa tersulit selama menjalani pendidikan ini, tanpa bantuan dan do'a kalian semua bukan saya tidak akan dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Teruntuk suamiku tercinta, dr.M.Hardian Basuki.,sp.OT (K), ayah dari ketiga putra saya yang telah memberikan dukungan penuh lewat doa, moril dan materiil dan yang terpenting adalah semangat dan izin darimu untuk mengikuti pendidikan ini. Saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya.. Juga teruntuk ketiga putra saya M.Achsanul Taqi Hardiva, M.Ichsanul Hadi Hardiva dan si kecil yang hadir saat saya dalam masa studi, M.Ehsanul Rafi Hardiva saya sebagai ibunda kalian memohon maaf jika selama masa studi ini kurang mampu membagi waktu untuk bersama kalian. Terimakasih telah menjadi pemacu semangat Bunda untuk menyelesaikan studi Pendidikan Doktor ini.

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk kemajuan Ilmu Kedokteran dan bagi siapapun yang membutuhkan. Alhamdulillah Rabbil Alamin, Semoga Allah memberikan Rahmat dan Berkah-Nya buat kita semua. Amiin..

Surabaya, Maret 2020

Penulis



## RINGKASAN

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK TRADISIONAL KARO  
TERHADAP PROSES PERCEPATAN PENYEMBUHAN  
LUKA AKUT**

Penyembuhan luka saat ini masih menjadi permasalahan penting, karena tuntutan penyembuhan luka dan penatalaksanaannya untuk mencapai hasil akhir sebaik mungkin semakin tinggi, yaitu mempercepat re-epitelialisasi, dengan rasa nyeri dan pembentukan jaringan parut yang minimal dan bisa diterima secara tampilan serta *tensile streng* yang maksimal. Permasalahan luka yang semakin kompleks dapat dilihat dari angka insiden terjadinya luka setiap tahun yang semakin meningkat, angka kejadian luka akut traumatik dan laserasi di angka 20 juta setiap tahunnya dengan penyebab terbesar terjadinya luka pada penduduk dunia adalah luka karena pembedahan/trauma (48.00%). Luka terbuka yang lama sembuh akan semakin rentan terpajan mikroorganisme, berisiko terkena infeksi dan meningkatkan risiko pasien terkena komplikasi penyakit lain, menambah biaya perawatan dan rentan menimbulkan masalah secara fungsional dan estetik seperti munculnya kontraktur, keloid dan skar hipertrofik.

Obat antiseptik yang sering digunakan untuk penyembuhan luka saat ini adalah Povidone Iodine, tetapi memiliki beberapa efek samping, dan bersifat korosif dan dapat merusak jaringan fibroblast yang sangat dibutuhkan pada proses penyembuhan luka. Sedangkan aplikasi *dressing soft silicon* baik digunakan untuk mengatasi nyeri pada luka, tetapi tidak dapat mempercepat penyembuhan luka dan biayanya cukup mahal. Data empirik penggunaan Minyak Tradisional Karo menunjukkan 42.86% adalah pengobatan luka, dan 99,3% diantaranya dinyatakan sembuh dengan hasil sesuai dengan harapan. Dimana komponennya mayoritas terdiri dari senyawa monoterpen bisiklik dengan senyawa mayoritas  $\alpha$ -pinene 74.47%.  $\alpha$ -pinene mempunyai efek regulator inflamasi poten sehingga dapat mempercepat fase inflamasi pada proses penyembuhan luka.

Penelitian pada 54 ekor tikus dengan desain penelitian Rancangan Acak Lengkap Dibagi menjadi 3 kelompok diamati pada hari ke-1, ke-3 dan ke-7 masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus, yaitu Kelompok Kontrol Negatif (KKN) yang dirawat dengan kompres kasa NaCl (moist), Kelompok Kontrol Positif (KKP) yang dirawat dengan kompres kasa minyak kelapa pelarut senyawa aktif dari Minyak Tradisional Karo, Kelompok Perlakuan (KP) yang dirawat dengan kompres kasa Minyak Tradisional Karo dosis 1cc/1cm<sup>2</sup>. Variabel independen adalah Minyak Tradisional Karo. Variabel

dependen adalah jumlah sel radang, angiogenesis, densitas kolagen, ketebalan re-epitelialisasi dengan pemeriksaan histopatologi pengecatan HE, kadar sitokin TNF- $\alpha$ , IL-10, VEGF, MMP-1, TGF- $\beta$ , EGF dengan pemeriksaan imunohistokimia, dan luas luka yang telah mengalami re-epitelialisasi. Spesimen diambil dari jaringan kulit luka disertai jaringan kulit sehat sekitarnya dan hasil foto saat perawatan luka hari ke-3 dan ke-7 untuk dianalisis luas luka yang telah mengalami re-epitelialisasi dengan software JImage. Data dianalisis dengan menggunakan uji statistik Anova, Brown-Forsythe, Games-Howell, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney dan analisis jalur dengan perangkat lunak SPSS 23

Hasil penelitian didapatkan terjadi percepatan re-epitelialisasi yang signifikan pada KP hari ke-3 dengan  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ) dan KP hari ke-7 dengan  $p=0,002$  ( $p<0,05$ ) setelah perawatan luka dengan Minyak Tradisional Karo dengan dosis 1cc / 1cm<sup>2</sup>. Terjadi peningkatan sel radang yang signifikan pada hari ke-1 post perlakuan  $p=0,001$  ( $p<0,05$ ), penurunan sitokin TNF- $\alpha$  yang signifikan di hari ke-1 dengan  $p=0,002$  ( $p<0,05$ ) dan hari ke-7  $p=0,007$  ( $p<0,05$ ), serta IL-10 yang rendah secara signifikan di hari ke-1  $p=0,012$  ( $p<0,05$ ) kemudian meningkat di hari ke-7 secara signifikan  $p=0,002$  ( $p<0,05$ ). Terjadi peningkatan jumlah angiogenesis secara signifikan di hari ke-1  $p=0,014$  ( $p<0,05$ ) dan hari ke-3  $p=0,032$  ( $p<0,05$ ) akibat rangsangan peningkatan sitokin TGF- $\beta$ , bukan akibat peningkatan VEGF karena kadar VEGF justru lebih rendah secara bermakna dihari ke-1  $p=0,005$  ( $p<0,05$ ) dan hari ke-7 dengan  $p=0,021$  ( $p<0,05$ ) akibat efek anti angiogenik IL-10. Terdapat peningkatan sitokin MMP-1 signifikan antara kelompok kontrol negatif dan perlakuan pada hari ke-1 dan ke-7 dengan  $p=0,048$  ( $p<0,05$ ), dan hari ke-3 antara ketiga kelompok dengan  $p=0,000$  ( $p<0,05$ ). Akibatnya densitas kolagen meningkat secara signifikan pada hari ke-3 dengan  $p=0,041$  ( $p<0,05$ ) dan hari ke-7 dengan  $p=0,02$  ( $p<0,05$ ). Selain itu sitokin EGF yang meningkat signifikan antara kelompok kontrol negatif dan perlakuan di hari ke-3 dengan  $p=0,007$  ( $p<0,05$ ) dan signifikan antar semua kelompok kontrol di hari ke-7  $p=0,016$  ( $p<0,05$ ). Sehingga mulai ditemukan proses re-epitelialisasi pada luka yang diolesi dengan Minyak Tradisional Karo sejak hari ke-3 pasca perlakuan dan meningkat secara signifikan pada hari ke-7 pasca perlakuan dengan  $p=0,019$  ( $p<0,05$ ).

Pada analisis jalur didapatkan bahwa mekanisme kerja Minyak Tradisional Karo dihari-1: meningkatkan sitokin MMP-1 melalui 2 jalur, yang pertama langsung melalui efek minyak tradisional Karo itu sendiri ( $B=0,698$ ;  $p=0,026$ ), yang kedua melalui regulasi produksi sitokin IL-10 oleh makrofag tipe- $\beta$  ( $\beta= -0,897$   $P=0,001$ ), dan diregulasi oleh peningkatan produksi sitokin EGF ( $B= -0,758$ ;  $p=0,028$ ) dan akibat perangsangan aktivasi sel-sel keratinosit oleh peningkatan MMP-1 itu sendiri ( $B= -0,758$ ;  $p=0,028$ ). 2. Dengan meningkatkan proses Angiogenesis lewat 2 jalur yaitu, regulasi produksi sitokin IL-10 yang menurunkan efek anti-angiogenik nya ( $B= -0,897$ ;

$p=0,001$ ). dan lewat rangsangan dari peningkatan produksi sitokin TGF- $\beta$  yang merangsang terbentuknya proses neoangiogenesis ( $B=0,609$ ;  $p=0,036$ ).

Di hari ke-3 mekanisme percepatan re-epitelialisasi terjadi melalui 3 jalur : 1. pembentukan dan deposisi kolagen serta sintesis serta remodeling matriks ekstraseluler pada celah luka dan meningkatkan densitas kolagen ( $\beta= 0,549$   $P=0,018$ ), yang mempercepat proses re-epitelisasi ( $\beta= -0,917$   $P=0,009$ ). lewat regulasi produksi sitokin MMP-1 ( $B=0,761$ ;  $p=0,040$ ). 2. Regulasi produksi sitokin TGF- $\beta$  secara langsung ( $B= -0,616$ ;  $p=0,016$ ) maupun lewat makrofag tipe 2 ( $B= -0,497$ ;  $p= 0,035$ ), yang akan merangsang pembentukan re-epitelialisasi yang meningkat ( $B= -0,703$ ;  $p=0,016$ ). 3. mengaktifasi sel-sel keratinosit mengekspresikan sitokin EGF, sehingga terjadi peningkatan kadar sitokin EGF yang signifikan sehingga meregulasi proses re-epitelialisasi ( $\beta= -0,795$   $P=0,022$ ).

Di hari ke-7 mekanisme percepatan re-epitelialisasi terjadi melalui : 1. Peningkatan sitokin IL-10 menekan dan meregulasi produksi sitokin MMP-1 ( $B= -0,652$ ;  $p=0,049$ ) yang meningkat akibat penurunan sitokin TGF- $\beta$  ( $B= -0,522$ ;  $p=0,028$ ), 2. Disisi lain peningkatan sitokin IL-10 akan menekan sekaligus meregulasi produksi sitokin pro-inflamasi TNF- $\alpha$  ( $B= -0,674$ ;  $p=0,016$ ), dan penurunan kadar TNF- $\alpha$  ini akan merangsang produksi sitokin EGF. peningkatan sitokin EGF akan mempercepat proses re-epitelialisasi ( $B= 0,506$ ;  $p=0,05$ ). 3. Penurunan angiogenesis akibat efek anti angiogenik dari sitokin IL-10 yang meningkat juga akan meregulasi dan merangsang percepatan re-epitelialisasi ( $B= -0,572$ ;  $p= 0,021$ ).

Kesimpulan : Minyak Tradisional Karo mempercepat re-epitelialisasi pada luka akut terbuka, dimana kondisi kelompok kontrol negatif pada hari ke-7 telah dicapai pada hari ke-3. Hal ini terjadi melalui regulasi fase inflamasi, dan merangsang percepatan angiogenesis di hari-1 paska perlakuan. Merangsang kolagenisasi dan re-epitelialisasi pada fase proliferasi di hari ke-3 dan mulai mengalami resolusi di hari ke-7.

**SUMMARY**  
**THE EFFECT OF KARO TRADITIONAL OIL ON THE ACCELERATION**  
**PROCESS OF ACUTE WOUND HEALING**

Nowadays wound healing is still an important issue, because the demands of wound healing and its management to achieve the best possible result are high with re-epithelialization acceleration, minimal pain and scar formation, good appearance and optimal tensile strength. The complexity of wound problems can be seen from the increasing number of injuries incidents every year, the number of acute traumatic and laceration incidents in 20 million of number every year with surgery/trauma injuries (48.00%) as the most significant cause in the world population. Open wounds that heal for a long time will be more susceptible to exposure to microorganisms. They also have risks of infection and complications of other diseases, increase the cost of treatment and prone to cause functional and aesthetic problems such as the appearance of contractures, keloids and hypertrophic scars.

Povidone Iodine is an antiseptic drug that is often used for wound healing today. However, it is corrosive, has several side effects, and it can damage fibroblast tissue which is vital in the wound healing process. While the application of soft silicon dressing is useful for treating pain in wounds, it cannot accelerate wound healing, and the cost is quite expensive. Empirical data on the use of Karo Traditional Oil shows that 42.86% are in wound treatments, and 99.3% of them are declared cured with the results as expected. The majority of its components consist of bicyclic monoterpene compounds with the majority compound  $\alpha$ -pinene 74.47%.  $\alpha$ -pinene has a potential inflammatory regulator effect so that it can accelerate the inflammatory phase in the wound healing process.

Research on 54 rats, divided into three groups, observed on days 1, 3 and 7 each consisting of 6 mice. The groups are Negative Control Group (KKN) treated with gauze compresses NaCl (moist), Positive Control Group (KKP) treated with compressed coconut oil gauze, the active solvent compound from Karo Traditional Oil, Treatment Group (KP) treated with Karo Traditional Oil gauze compress.

Karo Traditional Oil with the dosage of 1cc / 1cm<sup>2</sup>. The independent variable is Karo Traditional Oil. The dependent variables are the number of inflammatory cells, angiogenesis, collagen density, re-epithelialization thickness examined by histopathological examination. Levels of TNF- $\alpha$ , IL-10, VEGF, MMP-1, TGF- $\beta$ , EGF examined by immunohistochemical examination. Wound area who have experienced re-epithelialization. Specimens were taken from the injured skin tissue accompanied by surrounding healthy skin tissue and the results of photographs during wound care on the 3rd and 7th day to analyze the area of the wound that had undergone re-epithelialization with JImage software. Data were analyzed using ANOVA, Brown-Forsythe, Games-Howell, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney statistical tests and path analysis with SPSS 23 software.

The results showed a significant re-epithelialization acceleration in the 3rd day KP with  $p = 0.001$  ( $p < 0.05$ ) and the 7th day KP with  $p = 0.002$  ( $p < 0.05$ ) after wound care with Traditional Oil Karo at a dose of 1cc / 1cm<sup>2</sup>. There was a significant increase in inflammatory cells on day 1 post treatment  $p = 0.001$  ( $p < 0.05$ ), a significant reduction

in TNF- $\alpha$  cytokines on day 1 with  $p = 0.002$  ( $p < 0.05$ ) and day 1 -7  $p = 0.007$  ( $p < 0.05$ ), and IL-10 which was significantly low on day 1  $p = 0.012$  ( $p < 0.05$ ) then significantly increased on day 7  $p = 0.002$  ( $p < 0.05$ ). Significantly increased number of angiogenesis on day 1  $p = 0.014$  ( $p < 0.05$ ) and day 3  $p = 0.032$  ( $p < 0.05$ ) due to stimulation of increased TGF- $\beta$  cytokines, not due to an increase in VEGF due to levels VEGF was significantly lower on day 1  $p = 0.005$  ( $p < 0.05$ ) and day 7 with  $p = 0.021$  ( $p < 0.05$ ) due to the anti-angiogenic effect of IL-10. There was a significant increase in MMP-1 cytokines between the negative control group and treatment on days 1 and 7 with  $p = 0.048$  ( $p < 0.05$ ), and day 3 between the three groups with  $p = 0,000$  ( $p < 0, 05$ ). As a result, collagen density significantly increased on day 3 with  $p = 0.041$  ( $p < 0.05$ ) and day 7 with  $p = 0.02$  ( $p < 0.05$ ). In addition, EGF cytokines increased significantly between the negative control group and treatment on day 3 with  $p = 0.007$  ( $p < 0.05$ ) and significant among all control groups on day 7  $p = 0.016$  ( $p < 0.05$ ). So that the process of re-epithelialization began to be found in wounds smeared with Karo Traditional Oil since the 3rd day post-treatment and increased significantly on the 7th day post-treatment with  $p = 0.019$  ( $p < 0.05$ ).

In the path analysis it was found that the mechanism of Karo Traditional Oil works on day-1: increasing MMP-1 cytokines through 2 channels, the first directly through the effect of Karo traditional oil itself ( $B = 0.698$ ;  $p = 0.026$ ), the second through regulation of IL cytokine production -10 by type- macrophages ( $\beta = -0.889$   $P = 0.001$ ), and is regulated by increased production of EGF cytokines ( $B = -0.758$ ;  $p = 0.028$ ) and due to stimulation of activation of keratinocyte cells by increasing MMP-1 itself ( $B = -0,758$ ;  $p = 0.028$ ). 2. By increasing the process of Angiogenesis through 2 channels, namely, regulation of IL-10 cytokine production which decreases its anti-angiogenic effect ( $B = -0.889$ ;  $p = 0.001$ ). and through stimulation from increased TGF- $\beta$  cytokine production which stimulates the formation of neoangiogenesis processes ( $B = 0.609$ ;  $p = 0.036$ ).

On the 3rd day the mechanism of accelerating re-epithelialization occurs through 3 pathways: 1. formation and deposition of collagen as well as the synthesis and remodeling of extracellular matrix in the wound gap and increasing collagen density ( $\beta = 0.549$   $P = 0.018$ ), which accelerates the process of re-epithelization ( $\beta = -0.917$   $P = 0.009$ ). through regulation of MMP-1 cytokine production ( $B = 0.761$ ;  $p = 0.040$ ). 2. Regulation of TGF- $\beta$  cytokine production directly ( $B = -0.616$ ;  $p = 0.016$ ) or through type 2 macrophages ( $B = -0.497$ ;  $p = 0.035$ ), which will stimulate the formation of increased re-epithelialization ( $B = -0.703$  ;  $p = 0.016$ ). 3. activating keratinocyte cells expressing EGF cytokines, resulting in a significant increase in EGF cytokine levels thereby regulating the process of re-epithelialization ( $\beta = -0.795$   $P = 0.022$ ).

On the 7th day the mechanism of acceleration of re-epithelialization occurs through: 1. Increased cytokines IL-10 suppresses and regulates the production of MMP-1 cytokines ( $B = -0,652$ ;  $p = 0.049$ ) which increases due to a decrease in TGF- $\beta$  cytokines ( $B = -0.522$ ;  $p = 0.028$ ), 2. On the other hand, an increase in IL-10 cytokines will suppress and at the same time regulate the production of pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  ( $B = -0.674$ ;  $p = 0.016$ ), and a decrease in TNF- $\alpha$  levels will stimulate cytokine production EGF. an increase in EGF cytokines would accelerate the process of re-epithelialization ( $B = 0.506$ ;  $p = 0.05$ ). 3. Decreased angiogenesis due to the anti-

angiogenic effect of increased IL-10 cytokines will also regulate and stimulate the acceleration of re-epithelialization ( $B = -0.572$ ;  $p = 0.021$ ).

Conclusion: Karo Traditional Oil accelerates re-epithelialization in acute wound, which the negative control group's condition in the 7th day have been achieved in the 3rd day. This is happened through regulation of the inflammatory phase, and stimulates the acceleration of angiogenesis on day-1 post-treatment. Stimulates collagenization and re-epithelialization in the proliferation phase on the 3rd day and stimulates the acceleration of re-epithelialization on the 7th day.