

**EFEKTIVITAS TERAPI FOTODINAMIK DAN OZON
UNTUK PENYEMBUHAN LUKA TERINFEKSI *Methicillin Resistant Staphylococcus
Aureus* PADA MENCIT**

TESIS



Oleh :

WAHYU INTAN PERTIWI

081925053002

PROGRAM STUDI S2 TEKNIK BIOMEDIS

DEPARTEMENT FISIKA

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

**EFEKTIVITAS TERAPI FOTODINAMIK DAN OZON
UNTUK PENYEMBUHAN LUKA TERINFEKSI *Methicillin Resistant Staphylococcus
Aureus* MRSA PADA MECIT**

TESIS

**Untuk memenuhi sebagian syarat mencapai
gelar akademik Magister Teknik (M.T)**



Oleh :

WAHYU INTAN PERTIWI

081925053002

PROGRAM STUDI S2 TEKNIK BIOMEDIS

DEPARTEMEN FISIKA

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

TESIS

Efektivitas Terapi Fotodinamik Dan Ozon
Untuk Penyembuhan Luka Terinfeksi *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*
Pada Mencit

Yang telah dipersiapkan dan disusun oleh Wahyu Intan Pertiwi
NIM.081925053002

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada Tanggal 19 Agustus 2022

Susunan Dewan Penguji :

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. Suryani Dyah Astuti S.Si., M.Si.
NIP. 197903152003122002

Penguji I



Prof. Dr. Ir. Suhariningsih
NIP. 195206271979012001

Penguji II



Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. Sri Puji Astuti Wahyuningsih, M.Si.
NIP. 196602211992032001

Herri Trilaksana, S.Si., M.Si., Ph.D.
NIP. 197712282003121003

Penguji III



Dr. Harri Basuki Notobroto, dr., M.Kes
NIP. 196506251992031002

Tesis ini telah diterima sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Magister Teknik Biomedis

Mengetahui,

Ketua Departemen Fisika



Herri Trilaksana, S.Si., M.Si., Ph.D.
NIP. 197712282003121003

Koordinator Program Studi

Magister Teknik Biomedis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dyah Astuti', written in a cursive style.

Prof. Dr. Suryani Dyah Astuti S.Si., M.Si.
NIP. 197903152003122002

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wahyu Intan Pertiwi

NIM : 081925053002

Program Studi : S2 Teknik Biomedis

Judul Tesis : Efektivitas Terapi Fotodibamik Dan Ozon Untuk Penyembuhan Luka Terinfeksi *Methicillin* Resistant *Staphylococcus Aureus* Pada Mencit.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain. Tests ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 24 Agustus 2022

A yellow rectangular revenue stamp (Meterai Tempel) with a value of 10,000 Rupiah. It features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL' and 'Rp10.000'. A handwritten signature is written over the stamp. The serial number 'BF558AJX051214896' is visible at the bottom.

Wahyu Intan Pertiwi
NIM. 081925053002

ACKNOWLEDGEMENT

Bismillahirrahmanirrahim,

In the Name of Allah, the Most Beneficent, the Most Merciful, Praisebe to Allah Almighty and Rasulullah PBUH for the light and blessings bestowed long the way so that the author can carry out research and complete this thesis titled **“EFEKTIVITAS TERAPI FOTODINAMIK DAN OZON UNTUK PENYEMBUHAN LUKA TERINFEKSI *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* PADA MENCIT”**

Author would like to say deepest and sincere gratitude to:

1. Thesis advisors, Prof. Dr. Suryani Dyah Astuti S.Si., M.Si. and Prof. Sri Puji Astuti, M.Si for all the inspirations, knowledge, and experiences during this manuscript preparation.
2. Thesis examiners, Herri Trilaksana, S.Si., M.Si., Ph.D., Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, and Prof. Dr. Ir. Suhariningsih for the insights, deep and peer review. Great honor to have them as lecturers to inspire this study.
3. Dean of FST, Prof. Dr. Moh. Yasin, Drs., M.Si. and Head of Physic Department Herri Trilaksana, S.Si., M.Si., Ph.D and all teaching staff of the Master of Biomedical Engineering FST, Universitas Airlangga for the scientific insight sharing during this Master education.
4. Friends and colleagues cannot be mentioned one by one, but everyone is dearly appreciated for all the spirits and prayer sent to Author incessantly. It has been a humbling and unforgettable experience to be part of Master of Biomedical Engineering Program at Physics Dept., Airlangga University.
5. Thankfulness to my family, and my friend. thank you for being my unconditional friend when times get so hard, I feel grateful for having you by my side.
6. Last but not least, I want thank me for believing in me, I'm thankful for my struggle because without it, i wouldn't have stumbled across my strength.

Finally, the writer realizes that this thesis still has many shortcomings. Therefore, the writer expects suggestions and criticisms from all parties. Hopefully this thesis is useful for science and pharmaceutical science in clinical pharmacy practice settings.

Surabaya, 24th of August 2022



Author

RINGKASAN
EFEKTIVITAS TERAPI FOTODINAMIK DAN OZON
UNTUK PENYEMBUHAN LUKA TERINFEKSI *Methicillin Resistant Staphylococcus*
***Aureus* PADA MENCIT**

Wahyu Intan Pertiwi

Luka merupakan perubahan kontinuitas jaringan secara seluler dan anatomi, yang dapat terjadi pada kulit ataupun mukosa dan berespons pada proses penyembuhan luka. Dalam proses penyembuhan luka terdiri dari 3 fase, yaitu : fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pemanfaatan tanaman tradisional merupakan salah satu tujuan untuk mengurangi efek samping dari obat-obatan kimia. Berdasarkan data dari *American Professional Wound Care Assosiation* (APWCA) pada tahun 2009 menyebutkan bahwa jumlah untuk luka bedah sekitar 110,30 juta kasus, luka trauma 1,60 juta kasus, luka lecet 20,40 juta kasus, luka bakar 10 juta kasus dan ulkus dekubitus 8,50 juta kasus (Diligence, 2009). Efek antibakteri dari *kurkumin* dapat ditingkatkan dengan menggunakan terapi *fotodinamik* (PDT). Mekanisme kerja dari PDT ini sendiri dapat merusak membran gram positif sehingga terjadinya interaksi langsung antara senyawa *kurkumin* dengan protein pada kanal dan fosfolipid pada dinding, sehingga keluar masuknya ion tidak lagi menjadi semi permeable, yang dapat menyebabkan ion masuk semua ke dalam sel dan membuat lisis sel (Dai,2011).

Pada penelitian ini terdapat 112 subjek telah dirandomisasi yang kemudian dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok terapi. Kelompok perlakuan 5 macam pemberian terapi dan kelompok kontrol sebanyak 2 macam pemberian terapi, dimana pada kelompok terapi dilakukan terapi laser merah, laser biru selama 60 detik dan terapi ozon selama 30 detik, dan juga terapi kombinasi laser merah & ozon, dan terapi kombinasi laser biru & ozon diberikan dosis penyinaran sebesar $3,5 \text{ J/cm}^2$. Terapi ini dilakukan dengan penyinaran tegak lurus terhadap daerah yang luka setelah dilakukan tindakan perawatan luka sayat. Terapi dengan perlakuan mamupun dengan kelompok dilakukan pada hari ke-0 setelah dilakukan tindakan perlukaan, hari ke-1, hari ke-4, dan hari ke-6. Sampel yang digunakan yaitu mencit. Kemudian sampel dikumpulkan untuk dilakukan pengumpulan sampel untuk melihat pengaruhnya pada proses percepatan penyembuhan luka uji histopatologi, koloni bakteri, limfosit dan monosit, dan pengukuran panjang luka.

Hasil pengamatan diketahui bahwa proses penyembuhan luka yang mendapatkan perlakuan terapi laser merah, laser biru selama 60 detik dan terapi ozon, dan juga terapi kombinasi laser merah & ozon, dan terapi kombinasi laser biru & ozon paparan didapatkan hasil yang baik hampir semua memiliki nilai signifikansi beda bermakna dibandingkan kelompok kontrol, yang berarti kelompok kontrol yang menggunakan laser merah, laser biru, ozon dan terapi kombinasi nya memiliki efektivitas terhadap penyembuhan luka yang di tinjau dari variabel uji histopatologi, uji limfosit, monosit, koloni bakteri, dan pengukuran panjang luka. Sedangkan untuk hasil yang paling efektif dalam penyembuhan luka menggunakan terapi laser biru yang di kombinasikan dengan ozon merupakan terapi paling efektif dalam penyembuhan luka sayat yang terinfeksi, di buktikan dengan uji One way Anova yang dilanjutkan dengan uji Post Hoc terlihat dari hasil signifikan $\alpha=0,05$. Ditinjau dari hasil grafik rerata dari hasil terapi kombinasi laser biru dan ozon yang paling baik dibandingkan perlakuan yang lainnya ditinjau juga dari variabel uji histopatologi, uji limfosit, monosit, koloni bakteri, dan pengukuran panjang luka.

ABSTRAK

Efektivitas Terapi Fotodibamik Dan Ozon Untuk Penyembuhan Luka Terinfeksi *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* Pada Mencit.

Wahyu Intan Pertiwi

LATAR BELAKANG – Luka merupakan perubahan kontinuitas jaringan secara seluler dan anatomi, yang dapat terjadi pada kulit ataupun mukosa dan berespons pada proses penyembuhan luka. Dalam proses penyembuhan luka terdiri dari 3 fase, yaitu : fase inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Pemanfaatan tanaman tradisional merupakan salah satu tujuan untuk mengurangi efek samping dari obat-obatan kimia. Berdasarkan data dari *American Professional Wound Care Assosiation* (APWCA) pada tahun 2009 menyebutkan bahwa jumlah untuk luka bedah sekitar 110,30 juta kasus. Efek antibakteri dari *kurkumin* dapat ditingkatkan dengan menggunakan terapi *fotodinamik* (PDT). Mekanisme kerja dari PDT ini sendiri dapat merusak membran gram positif sehingga terjadinya interaksi langsung antara senyawa *kurkumin* dengan protein pada kanal dan fosfolipid pada dinding, sehingga keluar masuknya ion tidak lagi menjadi semi permeable, yang dapat menyebabkan ion masuk semua ke dalam sel dan membuat lisis sel (Dai,2011).

TUJUAN – Mengetahui efektivitas penyembuhan luka menggunakan terapi laser merah (650 nm), laser biru (405 nm) dengan fotosensitizer ekstrak *kurkumin*, terapi ozon, dan kombinasi ozon dengan laser merah (650 nm), laser biru (405 nm).

METODE – Pada penelitian ini terdapat 112 subjek telah dirandomisasi yang kemudian dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok terapi. Kelompok perlakuan 5 macam pemberian terapi dan kelompok kontrol sebanyak 2 macam pemberian terapi, dimana pada kelompok terapi dilakukan terapi laser merah, laser biru selama 60 detik dan terapi ozon selama 30 detik, dan juga terapi kombinasi laser merah & ozon, dan terapi kombinasi laser biru & ozon diberikan dosis penyinaran sebesar $3.5 J/cm^2$. Terapi ini dilakukan dengan penyinaran tegak lurus terhadap daerah yang luka setelah dilakukan tindakan perawatan luka sayat. Sampel yang digunakan yaitu mencit. Untuk melihat pengaruhnya pada proses percepatan penyembuhan luka uji histopatologi, koloni bakteri, limfosit dan monosit, dan pengukuran panjang luka

HASIL DAN KESIMPULAN – Hasil pengamatan diketahui bahwa proses penyembuhan luka yang mendapatkan perlakuan terapi laser merah, laser biru selama 60 detik dan terapi ozon , dan juga terapi kombinasi laser merah & ozon, dan terapi kombinasi laser biru & ozon paparan didapatkan hasil yang baik hampir semua memiliki nilai signifikansi beda bermakna dibandingkan kelompok kontrol, yang berarti kelompok kontrol yang menggunakan laser merah, laser biru, ozon dan terapi kombinasi nya memiliki efektivitas terhadap penyembuhan luka yang di tinjau dari variabel uji histopatologi, uji limfosit, monosit, koloni bakteri, dan pengukuran panjang luka. Sedangkan untuk hasil yang paling efektif dalam penyembuhan luka menggunakan terapi laser biru yang di kombinasikan dengan ozon merupakan terapi paling efektif dalam penyembuhan luka sayat yang terinfeksi, di buktikan dengan uji One way Anova yang dilanjutkan dengan uji Post Hoc terlihat dari hasil signifikan $\alpha=0,05$. Ditinjau dari hasil grafik rerata dari hasil terapi kombinasi laser biru dan ozon yang paling baik dibandingkan perlakuan yang lainnya ditinjau juga dari variabel uji histopatologi, uji limfosit, monosit, koloni bakteri, dan pengukuran panjang luka.

Kata kunci : Penyembuhan luka terinfeksi MRSA, Laser Merah 650nm, Laser Biru (405nm), Terapi Ozon, uji histopatologi, koloni bakteri, limfosit dan monosit, dan pengukuran panjang luka.

ABSTRACT

The effectiveness of fotodinamik and ozone therapy for wound healing infected methicillin resistant staphylococcus aureus in mice

Wahyu Intan Pertiwi

BACKGROUND – Wounds are a change in continuity of tissue cellular and anatomy, which can occur on the skin or mucosa and respond to the wound healing process. In the wound healing process consists of 3 phases, namely the inflammatory phase, proliferation, and remodeling. The use of traditional plants is one of the goals to reduce the side effects of chemical drugs. Based on data from the American Professional Wound Care Association (APWCA) in 2009 it states that the amount For surgical wounds around 110.30 million cases. The antibacterial effects of curcumin can be increased using photodynamic therapy (PDT). The mechanism of action of this PDT itself can damage the gram -positive membrane so that the direct interaction between curcumin compounds with protein on the canal and phospholipids in the wall, so that the entry and exit of ions is no longer semi -permeable, which can cause ions to enter all into cells and make lysis cells (Dai, 2011).

OBJECTIVE – To analyze effectiveness of wound healing using red laser therapy (650 nm), blue laser (405 nm) with photosensitizer of curcumin extract, ozone therapy, and a combination of ozone with red laser (650 nm), blue laser (405 nm).

METHODS – In this study there were 112 subjects that had been randomized which were then divided into two groups, namely the control group and the therapy group. Treatment Group 5 Types of Giving therapy and Control Group as many as 2 kinds of therapy administration, where in the therapy group the therapy is carried out red laser therapy, blue laser for 60 seconds and ozone therapy for 30 seconds, and also the therapy combination of ozone red laser, and the therapy combination of ozone blue laser given a dose of irradiation by 3.5 J/cm^2 . This therapy is carried out by irradiation perpendicular to the wounded area after the treatment of wound care. The sample used is mice. To see its effect on the process of accelerating the healing of histopathological test wounds, bacterial colonies, lymphocytes and monocytes, and measurement of wound healing.

RESULTS AND CONCLUSIONS –The observations are known that the wound healing process that gets red laser therapy treatment, blue laser for 60 seconds and ozone therapy, and also a combination of ozone red laser combination, and a combination of blue ozone laser combination therapy is obtained good results almost all have a significant significance value compared to The control group, which means the control group that uses red laser, blue laser, ozone and therapy therapy has effectiveness against wound healing. As for the most effective results in wound healing using blue laser therapy combined with ozone is the most effective therapy in healing wounds that are infected, proven by the One Way Anova test followed by the post hoc test seen from the significant results $\alpha = 0.05$. Judging from the average graphical graph of the results of the therapy combination of blue laser and ozone which is the best compared to other treatment also reviewed from the test variable of Histopathology, lymphocytes, monocytes, bacterial colonies, and measurement of wound length.

Keywords : MRSA infected wound healing, 650nm red laser, blue laser (405nm), ozone therapy, histopathological test, bacterial colony, lymphocytes and monocytes, and measurement of wound length.

DAFTAR ISI

Sampul Depan	
Sampul Dalam.....	i
Lembar Pengesahan	ii
Panitia Penguji Tesis.....	iii
Lembar Orisinalitas.....	iv
Ucapan Terimakasih	v
Sumary.....	vi
Abstrak.....	vii
Absrtact	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan	6
1.4 Manfaat	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Konsep Luka.....	7
2.2 Konsep Penyembuhan Luka	9
2.3 Terapi <i>Fotodinamik</i>	15
2.4 Fotobiomodulasi	29
2.5 Ozon	33
2.6 Histopatologi	36
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	37
3.2 Hipotesis Penelitian	38
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Waktu dan Tempat Penelitian	39
4.2 Alat dan Bahan Penelitian	39
4.3 Jenis Penelitian	40

4.4 Desain Sampling.....	43
4.5 Variabel Penelitian	44
4.6 Prosedur Penelitian.....	46
4.7 Tahap Pengambilan Data.....	52
4.8 Analisis Data	52
BAB V HASIL DAN ANALISIS	
5.1 Karakterisasi Laser Dioda	53
5.2 Hasil Uji Histopatologi.....	57
5.3 Hasil Uji Koloni Bakteri.....	60
5.4 Hasil Uji Limfosit Dan Monosit.....	63
5.5 Pengukuran Panjang Luka	67
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1 Pembahasan	70
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan.....	79
7.2 Saran	80
DAFTAR PUSTAKA	81

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Aplikasi PDT	16
Tabel 5.1 Perbandingan hasil uji Paired t-test jumlah Epitel terhadap kelompok kontrol dan kelompok terapi pada hari ke-1, hari ke-2, hari ke-4 dan hari ke-6.	57
Tabel 5.2 Perbandingan hasil uji Paired t-test jumlah Kolagen terhadap kelompok kontrol dan kelompok terapi pada hari ke-1, hari ke-2, hari ke-4 dan hari ke-6	59
Tabel 5.3 Perbandingan hasil uji Paired t-test jumlah Koloni bakteri terhadap kelompok kontrol dan kelompok terapi pada hari ke-1, hari ke-2, hari ke-4 dan hari ke-6. ...	61
Tabel 5.4 Perbandingan hasil uji Paired t-test jumlah Limfosit terhadap kelompok kontrol dan kelompok terapi pada hari ke-1, hari ke-2, hari ke-4 dan hari ke-6.	63
Tabel 5.5 Perbandingan hasil uji Paired t-test jumlah Monosit terhadap kelompok kontrol dan kelompok terapi pada hari ke-1, hari ke-2, hari ke-4 dan hari ke-6.	65
Tabel 5.6 Hasil pengamatan pengukuran panjang luka pada hari ke 1 hingga hari ke 6.....	66
Tabel 5.7 Perbandingan hasil uji Paired t-test panjang luka terhadap kelompok kontrol dan kelompok terapi pada hari ke-1, hari ke-2, hari ke-4 dan hari ke-6.	68
Tabel 6.1 Perbandingan Beda Makna Terapi Fotodinamik dan Ozon Terhadap Kelompok Terapi lain Proses Penyembuhan Luka dengan uji Post Hoc sig. $\alpha < 0,05$	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Luka sayat	8
Gambar 2.2 Proses penyembuhan luka.....	10
Gambar 2.3 Mekanisme kerja terapi <i>fotodinamik</i>	17
Gambar 2.4 Fotosensitizer <i>kurkumin</i>	20
Gambar 2.5 Fitokimia dari ekstrak <i>curcuma longa</i> L	21
Gambar 2.6 Sifat dari Sumber cahaya laser.....	26
Gambar 2.7 Sudut divergen θ dari sumber cahaya laser.....	27
Gambar 2.8 Spektrum cahaya tampak pada laser	27
Gambar 2.9 Reaksi jaringan penggunaan sumber cahaya laser	31
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	37
Gambar 4.1 Pembagian kelompok kontrol dan perlakuan.....	41
Gambar 4.2 Diagram alir prosedur penelitian.....	47
Gambar 4.3 Setting Peralatan karakterisasi panjang gelombang laser	47
Gambar 4.4 Setting Peralatan diameter berkas keluaran laser.....	47
Gambar 4.5 Setting Peralatan karakterisasi temperatur laser	48
Gambar 4.6 Tahap aklimatisasi mencit pada kandang selama 7 hari	49
Gambar 4.8 Euthanasia hewan coba dengan head cervical dislocation.....	51
Gambar 5.1 Hasil karakterisasi panjang gelombang terhadap daya	54
Gambar 5.2 Hasil karakterisasi stabilitas waktu daya laser.....	55
Gambar 5.3 Hasil karakterisasi daya terhadap jarak.....	56
Gambar 5.4 Hasil karakterisasi intensitas terhadap jarak	56
Gambar 5.5 Perbandingan jumlah epitel terhadap kelompok kontrol dan terapi pada hari ke-1 hingga hari ke-6	58
Gambar 5.6 Perbandingan jumlah kolagen terhadap kelompok kontrol dan terapi pada hari ke-1 hingga hari ke-6	60
Gambar 5.7 Perbandingan jumlah koloni bakteri terhadap kelompok kontrol dan terapi pada hari ke-1 hingga hari ke-6.....	62
Gambar 5.8 Perbandingan jumlah limfosit terhadap kelompok kontrol dan terapi pada hari ke-1 hingga hari ke-6	64
Gambar 5.9 Perbandingan jumlah monosi terhadap kelompok kontrol dan terapi pada hari ke- 1 hingga hari ke-6	66

Gambar 5.10 Perbandingan panjang luka terhadap kelompok kontrol dan terapi pada hari ke-1 hingga hari ke-6	69
--	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat pengujian etik	85
Lampiran 2 Panduan pemeliharaan mencit.....	86
Lampiran 3 Panduan pembuatan luka mencit.....	87
Lampiran 4 Pembuatan pakan tikus.....	89
Lampiran 5 Dokumentasi penelitian.....	90