

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyembuhan luka merupakan reaksi alami dari dalam tubuh terhadap kerusakan jaringan. Penyembuhan luka melalui proses yang kompleks dan dinamis dari dalam tubuh yang terdiri dari empat tahap yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi dan remodeling. Proses penyembuhan luka merupakan proses pengembalian luka ke bentuk semula, melalui mengecilnya area luka menjadi seperti ukuran semula (Singh, *et al.*, 2005).

Luka merupakan keadaan rusaknya sebagian jaringan tubuh yang disebabkan karena trauma benda tajam maupun benda tumpul, akibat perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik, maupun gigitan hewan (Sjamsuhidajat dkk., 2005). Kondisi luka *full thickness* menyebabkan kerusakan kulit dan seluruh jaringan penunjangnya. Luka *full thickness* atau lebih dalam akan sembuh namun meninggalkan jaringan parut atau *scar*. Istilah *scar* berasal dari bahasa Yunani, yaitu *eskhara* artinya keropeng atau bekas luka (Perdanakusuma, 2017). Berdasarkan ketebalannya, luka dibagi menjadi dua yaitu *split thickness* yang meliputi lapisan epidermis dengan sebagian dermis dan luka *full thickness* yang berisi seluruh ketebalan kulit atau epidermis dan dermis (Thorne, 2014).

Luka dinyatakan sembuh apabila telah terlapisi epitel pada lapisan terluar. Penyembuhan luka dan tatalaksana mengenai jaringan parut pada luka *full thickness* dengan bentuk yang lebih dalam terbentuk jaringan parut jelek atau abnormal sehingga berpengaruh terhadap waktu penyembuhan dan pembentukan parut abnormal (Widita, 2018).

Terhambat atau gagalnya penyembuhan luka dapat menyebabkan bagian dalam tubuh hewan rawan terpapar infeksi, apabila dibiarkan dan tidak diobati akan menimbulkan infeksi gangguan perfusi aliran darah yang dapat berakibat iskemia atau nekrotik jaringan dan eksudat berlebih yang terakumulasi diatas luka sehingga memperlambat proses penyembuhan (Sari, 2018).

Obat luka yang biasa digunakan dan luas dikenal oleh masyarakat adalah *Povidone iodine*, namun dapat menimbulkan *ioderma* atau alergi (Rahmawati, 2014). *Povidone iodine* merupakan senyawa antibakteri lokal yang sering digunakan sebagai pengobatan luka. *Povidone iodine* memiliki efek samping dapat menimbulkan reaksi hipersesitivitas karena zat yang terkandung di dalamnya sehingga menghambat penyembuhan luka karena memiliki efek menghambat pertumbuhan fibroblas pada kultur sel secara *in vitro* (Katzung, 1998; Balin, 2002; Iswansari 2011). Fibroblas berperan dalam proses perbaikan untuk pembentukan protein yang berperan dalam pembentukan jaringan. Fibroblas berperan mensintesis kolagen yang merupakan unsur utama matriks luka ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut (Nicodemus dkk., 2014). Pertumbuhan fibroblas terhambat menyebabkan sintesis kolagen sebagai indikator penyembuhan luka akan terhambat.

Proses penyembuhan luka secara alami terhadap cedera jaringan melibatkan mediator-mediator inflamasi, sel darah, matriks ekstraseluler, dan parenkim sel. Prosesnya terdiri dari tiga fase yaitu hemostasis dan inflamasi, proliferasi, serta maturasi dan remodeling (Nazir, 2015). Kendala proses penatalaksanaan dalam proses kesembuhan luka yaitu faktor nutrisi, penyakit

metabolik seperti diabetes mellitus, gangguan sistem imun, gangguan hormonal, dan tingkat stress yang diterima (Novriansyah, 2008). Diperlukan suatu alternatif untuk mengoptimalkan proses kesembuhan luka dengan mempertimbangkan harga yang relatif murah dan memiliki sedikit efek samping.

Salah satu alternatif yang dapat digunakan dalam penyembuhan luka yaitu dengan memanfaatkan komponen darah. Darah merupakan salah satu limbah yang dihasilkan dari pemotongan di rumah potong hewan (RPH). Limbah darah dapat mencemari air sehingga berdampak pada kualitas fisik air yaitu warna, pH, total padatan terlarut. Padatan tersuspensi, kandungan lemak, *Biological Oxygen Demand* (BOD), ammonium, nitrogen, dan fosfor juga akan mengalami peningkatan. Hal tersebut mengakibatkan turunnya kualitas air dan mengganggu kesehatan apabila dikonsumsi (Sanjaya dkk., 1996). Darah yang terbuang ke lingkungan tanpa adanya proses pengolahan dapat menimbulkan bau dan sumber penyakit karena sangat sesuai untuk tumbuh kembang bakteri (Roseno, 2014). Seharusnya darah yang terbuang dapat dikelola sebagai sumber *platelet rich plasma* xenogenik untuk terapi regenerasi jaringan.

Komponen darah yang digunakan yaitu *Platelet Rich Plasma* (PRP) yang berperan dalam penyembuhan luka. Penggunaan *platelet rich plasma* dalam penyembuhan luka diharapkan dapat membantu mempercepat proses penyembuhan luka dan dapat membantu terbentuknya jaringan parut yang baik atau normal. Penggunaan PRP dapat menurunkan morbiditas pasien dan mengurangi masa perawatan sehingga jaringan normal terbentuk.

Platelet rich plasma memiliki banyak kandungan *growth factor*. *Growth factor* adalah kelompok protein yang merangsang pertumbuhan jaringan tertentu dan berperan penting dalam penyembuhan luka termasuk diferensiasi sel dan pembelahan sel (Widita, 2018). *Growth factor* berfungsi mempercepat regenerasi endotel, epitel dan epidermal, merangsang angiogenesis, merangsang sintesa kolagen, mempercepat penyembuhan jaringan lunak, menurunkan jaringan parut pada kulit, mempercepat respon homeostasis pada cedera, sehingga merangsang proses penyembuhan luka (Rofi'i, 2015).

Platelet memegang peran penting dalam proses penyembuhan luka dengan melepas sejumlah mediator inflamasi dan sebagai sumber alami dari faktor pertumbuhan (Evans *et al.*, 2007). Peningkatan *growth factor* membuat proliferasi epitel meningkat dan menggantikan epitel yang telah bermigrasi, sampai semua permukaan luka tertutup epitel, proses proliferasi selesai dan dilanjutkan dengan fase maturasi untuk memperkuat regangan hingga 80% kekuatan regangan semula (Tarigan dan Pemila, 2007).

Kolagen merupakan salah satu indikator yang sangat penting dalam keberhasilan proses penyembuhan luka. Kolagen disintesis oleh sel fibroblas sebagai matriks ekstraseluler yang berfungsi membentuk jaringan baru melalui fase proliferasi. Fibroblas merupakan sel utama dalam menghasilkan kolagen yang berperan dalam penyembuhan luka, seperti kolagen tipe I (berperan dalam pembentukan fibrosis), III (granulasi) dan VIII (integritas jaringan). Fibroblas menghasilkan fibronectin, yang bersama sama dengan kolagen menjadi penyusun matriks ekstraseluler (ECM). Proliferasi fibroblas menghasilkan kolagen yang

membuat diameter luka semakin mengecil dan merupakan tahapan yang sangat penting bagi perbaikan jaringan dan penyembuhan luka (Song *et al.*, 2008). Kolagen memiliki peran dalam hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan *growth factor* dan mendorong proses fibroplasia dan proliferasi epidermis (Triyono, 2005).

Secara umum, *platelet rich plasma* yang digunakan untuk aplikasi klinis berasal dari darah pasien itu sendiri (autologous). Penggunaan produk autologous ini menghilangkan kekhawatiran terjadinya reaksi immunologis dan penularan penyakit. Namun penggunaan *platelet rich plasma* autologous tidak dapat digunakan pada pasien yang mengalami defisiensi atau kelainan fungsi platelet (Rachmawati, 2017). Berdasarkan volume sampel darah yang digunakan dalam koleksi PRP, penggunaannya terbatas pada spesies kecil. Oleh karena itu penggunaan alogenik (berasal dari individu lain dalam satu spesies) dan xenogenik (berasal dari individu lain) PRP dibutuhkan sebagai terapi *growth factor* dalam proses penyembuhan luka (Rocha *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut maka pada penelitian ini akan dilihat hasil dari perbandingan pengaruh pemberian *platelet rich plasma* alogenik dan xenogenik dalam perawatan luka *full thickness* terhadap kepadatan kolagen melalui pemeriksaan histopatologi dan diameter luka pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada perbedaan dari pemberian *platelet rich plasma* alogenik dibandingkan *platelet rich plasma* xenogenik dapat meningkatkan kepadatan kolagen pada luka *full thickness* tikus putih (*Rattus norvegicus*)?
2. Apakah ada perbedaan dari pemberian *platelet rich plasma* alogenik dibandingkan *platelet rich plasma* xenogenik dapat memperkecil diameter luka *full thickness* tikus putih (*Rattus norvegicus*)?

1.3. Landasan Teori

Penyembuhan luka melibatkan migrasi, infiltrasi, proliferasi, dan diferensiasi beberapa jenis sel seperti keratinosit, fibroblas, sel endotel, makrofag, dan trombosit yang berujung pada respons inflamasi, pembentukan jaringan baru dan penutupan luka (Barrientos *et al.*, 2008). Penyembuhan luka sebagai proses biologis dinamis dan normal dalam tubuh terdiri dari empat tahap yaitu fase hemostasis, peradangan, proliferasi, dan remodeling. Proses ini melibatkan aktivasi dan migrasi fibroblas, re-epitelisasi, proliferasi sel endotel, dan angiogenesis di daerah yang rusak (Esfahani *et al.*, 2019).

Fase hemostasis terjadi segera setelah terjadi luka, hemostasis dicapai melalui vasokonstriksi dan aktivasi trombosit kemudian terjadi aktivasi pembekuan darah yang terdiri dari fibrin dan fibronektin. Pelepasan sitokin proinflamasi dari jaringan dimulai dengan degranulasi platelet yang mengeluarkan *growth factor* PDGF dan TGF- β yang sangat penting dalam proses penyembuhan

luka. Platelet akan mensekresi senyawa kemotaktik dan mitogenik yang menyebabkan migrasi sel radang seperti neutrofil, monosit, dan makrofag (Everets dkk., 2006; Mickelson *et al.*, 2016). Sel inflamasi ikut mensekresi senyawa kemotaksis dan *growth factor* untuk fibroblas yang disebut fase inflamasi. Fase inflamasi terjadi vasodilatasi dan ekstravasasi cairan yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas kapiler dan infiltrasi neutrofil, makrofag, dan limfosit kedalam luka. Fase proliferasi ditandai oleh fibroplasia, angiogenesis dan epitelisasi yang dipengaruhi oleh *growth factor*. *Growth factor* merupakan mediator penting dalam pembentukan kolagen yang disintesis oleh fibroblas. Dalam tahapan penyembuhan luka, fibroblas berperan penting dalam proses fibroplasia, yang melibatkan jaringan ikat dalam proses perbaikan luka. Proses fibroplasia terjadi penutupan luka maka pembentukan jaringan granulasi akan berhenti dan mulailah fase remodeling. Fase remodeling merupakan fase terpanjang dalam penyembuhan luka. Fase ini terjadi penguatan dan renovasi serabut kolagen sehingga proses jaringan normal terbentuk (Mickelson *et al.*, 2016).

Growth factor berperan mengendalikan dan mengatur penyembuhan yang alami terhadap respon cedera dan degenerasi dengan cara meningkatkan konsentrasi *growth factor* pada tempat yang mengalami cedera, sehingga mempercepat *healing process* (Rofi'I, 2015). *Growth factor* yang terdapat dalam *platelet rich plasma* (PRP) terdiri dari *transforming growth factor- β* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor* (IGF-I, IGF-II), *fibroblast growth factor* (FGF), *epidermal growth factor* (EGF), *vascular*

endothelial growth factor (VEGF), *endothelial cell growth factor* (ECGF) dan *hepatocyte growth factor* (HGF) yang sangat penting dalam proses regenerasi (Mohammed *et al.*, 2020).

Platelet Rich Plasma (PRP) adalah produk autologous yang memusatkan konsentrasi *platelet* pada volume kecil plasma darah (Rodriguez *et al.*, 2014). PRP merupakan *platelet* dalam plasma yang terkonsentrasi dengan cara sentrifugasi. PRP merupakan suatu bioteknologi dalam terapi penyembuhan jaringan dan seluler (Hidajat dkk., 2012). PRP secara umum digunakan untuk aplikasi klinis yang berasal dari darah pasien itu sendiri (autologous). Penggunaan produk autologous ini menghilangkan kekhawatiran terjadinya reaksi immunologis dan penularan penyakit. Namun penggunaan *platelet rich plasma* autologous tidak dapat digunakan pada pasien yang mengalami defisiensi atau kelainan fungsi *platelet* (Rachmawati, 2017). Berdasarkan volume sampel darah yang digunakan dalam koleksi PRP, penggunaannya terbatas pada spesies kecil. Oleh karena itu penggunaan alogenik (berasal dari individu lain dalam satu spesies) dan xenogenik (berasal dari individu lain) PRP dibutuhkan sebagai terapi *growth factor* dalam proses penyembuhan luka (Rocha *et al.*, 2017). *Growth factor* pada PRP yang dilepaskan melalui degranulasi akan menstimulasi penyembuhan dari berbagai jaringan dan jika diaplikasikan pada luka PRP dapat mempercepat regenerasi sel. Penggunaan PRP dapat menstimulasi perbaikan jaringan muskuloskeletal seperti otot, tulang, kulit, tendon dan kartilago (Khalisha dkk., 2018).

PRP mengandung *growth factor* yang dapat mempercepat penyembuhan tulang dan jaringan lunak (Marx, 2001). Banyaknya kandungan *growth factor* yang terkandung di dalam PRP, berperan mempercepat regenerasi endotel, epitel dan epidermal, menstimuli angiogenesis, merangsang sintesa kolagen, mempercepat penyembuhan jaringan lunak, menurunkan jaringan parut pada kulit, mempercepat respon homeostasis pada cedera, sehingga merangsang proses penyembuhan luka dan membalik penghambatan penyembuhan luka yang disebabkan oleh glukokortikoid (Rofi'I, 2015). Penyembuhan luka ditandai dengan normalnya kembali jaringan kulit yang rusak. Proses regenerasi jaringan kulit yang rusak diganti oleh proliferasi fibroblas disekitar sel yang rusak sehingga jaringan yang rusak akan diganti dengan jaringan granulasi yang matang membentuk jaringan parut (Watson, 2006). Kolagen berperan penting dalam proses penyembuhan luka.

Proses penyembuhan luka terjadi keseimbangan degradasi kolagen dan aktifitas sintesis yang diperankan oleh proliferasi fibroblas. Degradasi kolagen diperankan oleh *matrix metalloproteinase* dalam mencegah aktivitas kolagenase yang tidak terkontrol dan membantu debridement tempat terjadinya luka serta remodeling jaringan ikat. Proses sintesis kolagen diperankan oleh fibroblas, sehingga proliferasi fibroblas menghasilkan kolagen yang membuat diameter luka semakin mengecil dan merupakan tahapan yang sangat penting bagi perbaikan jaringan dan penyembuhan luka (Song *et al.*, 2008). Serabut kolagen terbentuk untuk memperkuat luka (Nangoi, 2010).

1.4. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk membandingkan bahwa pemberian *platelet rich plasma* alogenik dan xenogenik dapat meningkatkan kepadatan kolagen luka *full thickness* tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Untuk membandingkan bahwa pemberian *platelet rich plasma* alogenik dan xenogenik dapat memperkecil diameter luka *full thickness* tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.5. Manfaat Hasil Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, serta dapat menambah koleksi ilmu pengetahuan terutama mengenai pengaruh pemberian *platelet rich plasma* alogenik dan xenogenik pada penyembuhan luka *full thickness* tikus putih (*Rattus norvegicus*) terhadap kepadatan kolagen dan diameter luka.

1.5.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan sebagai obat alternatif untuk penyembuhan luka *full thickness* pada hewan maupun manusia dengan memanfaatkan limbah darah.

1.6. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini antara lain :

1. Pemberian *platelet rich plasma* alogenik dapat meningkatkan kepadatan kolagen luka *full thickness* tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Pemberian *platelet rich plasma* alogenik dapat memperkecil diameter luka *full thickness* tikus putih (*Rattus norvegicus*).