

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Luka

Luka adalah kondisi kerusakan maupun terganggunya kontinuitas jaringan pada kulit, yang semula normal menjadi tidak normal dikarenakan berbagai macam penyebab sehingga dapat menimbulkan gangguan aktivitas bagi penderitanya. Luka dapat diperoleh karena penyebab mekanis seperti luka operasi atau penyebab fisik seperti luka bakar (Taylor, *et al.*, 2006). Menurut Sjamsuhidajat & Jong (2004) bahwa luka merupakan suatu kondisi rusak atau hilangnya sebagian jaringan tubuh yang disebabkan oleh trauma benda tajam atau tumpul, perubahan suhu, zat kimia, ledakan, sengatan listrik atau gigitan hewan. Luka menurut jenisnya dibagi menjadi luka akut dan luka kronik (Fletcher, 2008). Luka akut adalah kondisi rusaknya jaringan oleh trauma mekanik. Penyebabnya dapat disengaja seperti terkena pisau bedah saat pembedahan atau disebabkan karena kecelakaan, terkena benda tumpul, proyektil, panas, listrik, bahan kimia atau gesekan. Luka akut diharapkan dapat mengalami proses penyembuhan secara normal (Fletcher, 2008). Luka kronis adalah kondisi dimana jaringan yang terluka gagal dalam melalui proses penyembuhan alaminya, sehingga melebihi jangka waktu penyembuhan normal (4 minggu) dan terjebak dalam fase inflamasi. Luka kronis

dikaitkan dengan adanya faktor instrinsik dan ekstrinsik termasuk obat-obatan, gizi buruk, dan penyakit bawaan (Fletcher, 2008).

Menurut Potter & Perry (2005) luka merupakan kejadian rusaknya struktur dan fungsi anatomis normal tubuh yang disebabkan oleh proses patologis yang berasal dari dalam maupun luar tubuh dan mengenai organ tertentu. Sedangkan Brunner & Suddarth (2006) menyatakan bahwa luka adalah gangguan dalam kontinuitas sel-sel organisme yang kemudian akan diikuti dengan proses penyembuhan luka yang merupakan pemulihan pada jaringan tersebut. Beberapa efek yang akan muncul ketika luka muncul pada kontinuitas jaringan : kehilangan segera sebagian atau semua fungsi organ, respons stres simpatis, hemmoragi dan pembekuan darah, kontaminasi bakteri dan kematian sel.

2. Penyembuhan Luka

Pada dasarnya proses penyembuhan luka terbagi menjadi dua, yaitu penyembuhan primer dan sekunder (Potter & Perry, 2005).

1) Penyembuhan primer

Pada tahap ini setelah terjadinya luka atau trauma, tepi-tepi kulit akan saling berdekatan atau merapat sehingga resiko infeksi menjadi rendah, hal ini hanya terjadi pada luka dengan sedikit jaringan yang hilang. Proses penyembuhan luka terjadi dalam beberapa tahap yang terdiri dari fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi.

a) Fase Inflamasi

Fase ini biasanya berlangsung selama 3 hari setelah terjadinya luka. Di dalam fase ini akan terjadi beberapa proses penyembuhan luka, diantaranya adalah hemostasis, inflamasi, dan epitelisasi.

1) Hemostasis.

Pembuluh darah yang cedera akan mengalami vasokonstriksi atau penyempitan sehingga trombosit akan berkumpul pada area luka untuk menghentikan perdarahan. Bekuan-bekuan darah akan membentuk matriks fibrin yang nantinya akan menjadi fondasi dalam perbaikan sel. Jaringan yang rusak dan sel mast akan menyekresi histamine sehingga menyebabkan vasodilatasi kapiler di sekitarnya, lalu serum dan sel darah putih atau leukosit akan dirilis dan kemudian masuk ke dalam jaringan yang rusak. Tahap ini akan menimbulkan kemerahan, edema, hangat, dan nyeri lokal.

2) Inflamasi

Merupakan suatu respon yang menguntungkan dan tidak perlu adanya tindakan pendinginan pada area inflamasi. Leukosit akan mencapai luka dalam beberapa jam. Salah satu jenis leukosit yang berperan penting adalah neutrofil, yang akan bekerja pada luka dengan mulai memakan bakteri dan debris yang kecil. Neutrofil mati dalam beberapa hari dan meninggalkan eksudat enzim yang akan menyerang bakteri atau membantu perbaikan jaringan. Leukosit penting yang kedua adalah monosit, yang akan berubah menjadi makrofag, disebut juga

dengan “sel kantong sampah” yang akan membersihkan luka dari bakteri, sel-sel mati, dan debris dengan cara fagositosis.

3) Epitelisasi

Proses inflamasi selanjutnya adalah munculnya makrofag yang akan mencerna dan mendaur ulang zat-zat tertentu seperti asam amino dan gula, yang dapat digunakan untuk membantu dalam perbaikan luka. Makrofag akan melanjutkan proses pembersihan debris luka, menarik lebih banyak makrofag, dan menstimuli pembentukan fibroblast, yaitu sel yang mensintesis kolagen. Proses selanjutnya setelah makrofag telah selesai membersihkan luka dan mempersiapkan proses penyembuhan adalah, munculnya sel epitel yang bergerak dari bagian tepi luka di bawah dasar bekuan darah atau keropeng. Sel epitel harus berkumpul di bawah rongga luka selama 48 jam. Akhirnya di atas luka akan terbentuk lapisan tipis dari jaringan epitel dan menjadi penghalang terhadap organisme penyebab infeksi dan zat-zat patologis di lingkungan sekitar.

b) Fase Proliferasi

Fase proliferasi terjadi dalam waktu 3-24 hari. Fase proliferasi juga bisa disebut dengan fase regenerasi. Aktivitas utama pada fase regenerasi ini adalah mengisi luka dengan jaringan ikat atau jaringan granulasi yang baru dan menutup bagian atas luka dengan epitelisasi. Fibroblast adalah sel-sel yang mensintesis kolagen yang akan menutup defek luka. Selama periode ini luka akan ditutup dengan jaringan baru,

bersamaan dengan proses rekonstruksi yang berlangsung, daya elastisitas luka meningkat dan resiko akan terlepas atau rupture luka akan menurun.

c) Fase Maturasi

Fase maturasi merupakan fase akhir proses penyembuhan luka yang biasanya memerlukan waktu sampai dengan 1 tahun, tergantung pada luas dan kedalaman luka. Jaringan parut kolagen akan terus melakukan reorganisasi dan akan menguat setelah beberapa bulan. Biasanya jaringan parut mengandung lebih sedikit sel-sel pigmentasi (melanosit) dan memiliki warna yang lebih terang daripada warna kulit normal.

2) Penyembuhan Sekunder

Penyembuhan sekunder terjadi pada luka yang lebih banyak kehilangan jaringan, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama. Hal ini terjadi pada luka yang besar dan biasanya mengeluarkan lebih banyak cairan. Inflamasi yang terjadi pun bersifat kronis dan jaringan yang rusak lebih banyak dipenuhi oleh jaringan granulasi yang rapuh daripada dipenuhi oleh kolagen. Jaringan granulasi adalah salah satu bentuk jaringan konektif yang memiliki lebih banyak suplai darah daripada kolagen. Luka yang luas akan menyebabkan jumlah jaringan parut konektif menjadi lebih luas.

Umumnya tubuh yang sehat memiliki kemampuan alami untuk melakukan proses penyembuhan luka secara normal. Penyembuhan luka merupakan serangkaian proses bioseluler yang kompleks secara

berurutan dan dipengaruhi oleh banyak faktor, dapat berasal dari faktor intrinsik maupun ekstrinsik (Price & Wilson, 2006). Proses penyembuhan luka memiliki kaitannya dengan proses hemostasis dan pembekuan darah.

Proses penyembuhan luka juga berhubungan erat dengan regenerasi pada jaringan sehingga proses penyembuhan luka dibagi menjadi tiga fase yaitu fase inflamatori, fase proliferaatif, dan fase maturasi (Potter & Perry, 2005). Ketiga fase di atas merupakan proses yang berkesinambungan sehingga tidak dapat dipisahkan satu sama lain. Pentingnya penanganan luka secara optimal telah memberikan dorongan terhadap perkembangan pusat ilmu tentang luka, penyembuhan, dan penanganan luka (Lu & Galiano, 2007).

3. Hemostasis

Proses hemostasis adalah pencegahan hilangnya darah dikarenakan cedera atau ruptur dengan melalui 4 langkah yaitu : (1) Konstriksi pembuluh darah, (2) Pembentukan sumbat platelet, (3) Pembentukan bekuan darah sebagai hasil pembekuan darah, (4) Pertumbuhan jaringan fibrosa ke dalam bekuan darah untuk menutup bagian yang rusak secara permanen (Guyton & Hall, 2013).

Tahap pertama hemostasis adalah terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah secara reflektoris oleh endotel. Proses vasokonstriksi pembuluh darah kemudian dipertahankan oleh beberapa faktor lokal

seperti 5-hidroksitriptamin (5-HT), serotonin, dan epinefrin. Vasokonstriksi ini akan menyebabkan penurunan aliran darah pada area yang terluka tersebut. Pada pembuluh darah yang kecil, proses vasokonstriksi saja sudah dapat memberentikan perdarahan. Luka pada pembuluh darah yang besar memerlukan sistem lain seperti agregasi trombosit, pembentukan bekuan darah, dan sumbat benang-benang fibrin (Oesman & Setiabudy, 2012).

Menurut Saleh (2015) tahapan proses pembentukan bekuan darah adalah sebagai berikut :

(a) Hemostasis Primer

Hemostasis primer adalah proses melekatnya platelet ke permukaan pembuluh darah yang rusak, adanya aktivasi platelet, diikuti dengan agregasi platelet. Perlekatan awal platelet ke kolagen subendotelial yang rusak diperantai oleh faktor von Willebrand dan reseptor spesifik untuk kolagen ($\alpha_{2B}\beta_1$) yang dilepaskan secara alami oleh sel endotel dan megakariosit. Faktor von Willebrand akan terbentuk sesaat setelah terjadi injuri pada jaringan. Faktor von Willebrand dengan tambahan bantuan reseptor glikoprotein Ib-IX akan terjadi ikatan antara platelet dengan serat kolagen subendotel. Platelet juga dapat melekat secara langsung pada kolagen dengan integrin platelet $\alpha_{2B}\beta_1$. Tahapan perlekatan platelet pada subendotel menyebabkan banyak platelet terperangkap pada area luka dan platelet yang menempel nantinya akan

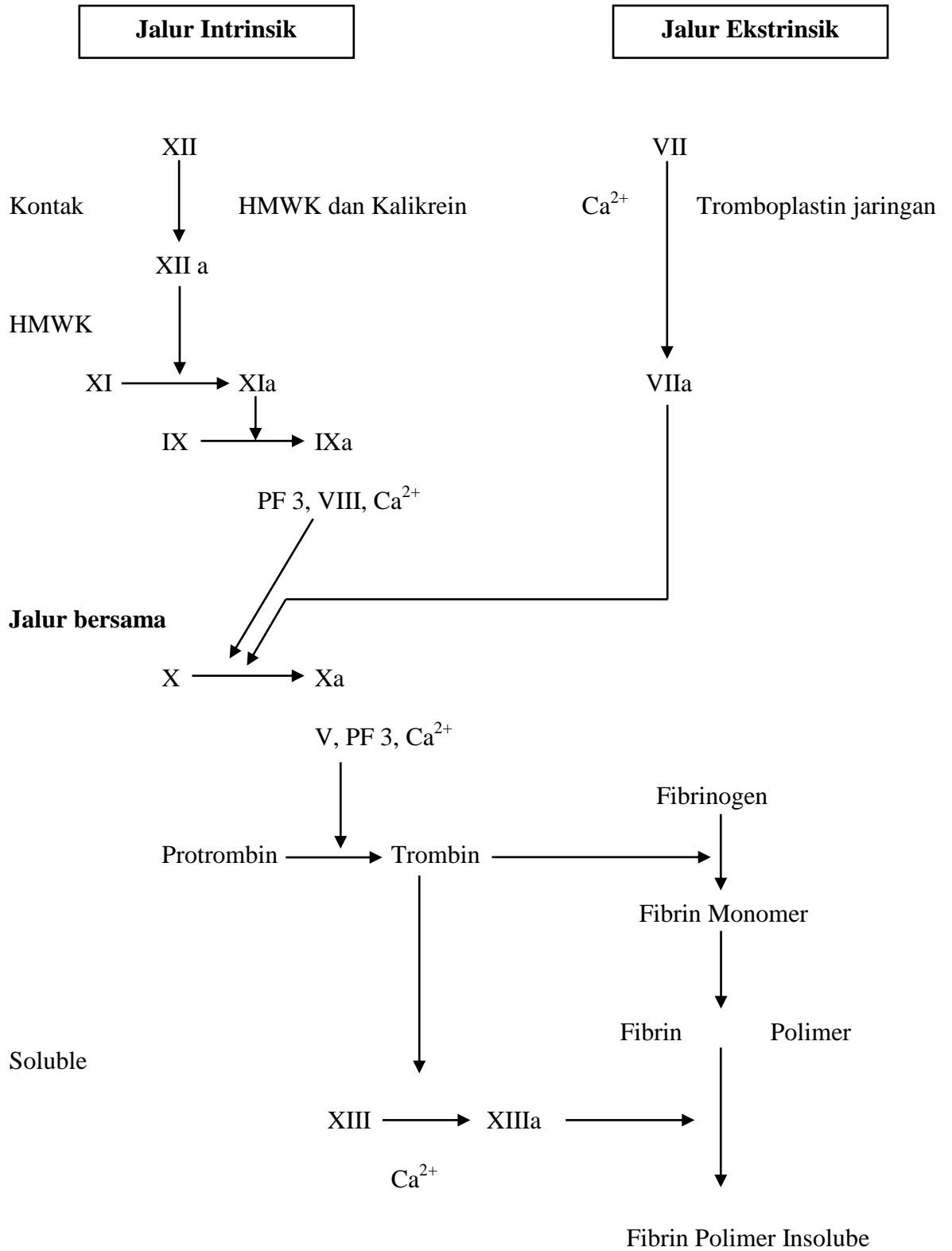
teraktivasi. Tahap selanjutnya adalah platelet melepaskan ADP atau Adenosin Difosfat, di mana ADP akan menjadi perantara melekatnya platelet baru dengan platelet yang sudah menempel pada endotel tadi. Proses tersebut yang mengawali terbentuknya agregasi platelet primer. Platelet agregasi primer akan mengeluarkan ADP lagi, sehingga akan bertambah banyak platelet baru yang melekat pada agregasi platelet primer maka proses tersebut merupakan pembentukan agregasi sekunder. ADP selain sebagai agregator platelet, bersama ion kalsium membantu memperantarai perlekatan fibrinogen dengan reseptor endotel. Ion kalsium juga berfungsi sebagai jembatan fibrinogen dengan platelet. Selain proses tersebut terdapat proses aktivasi enzim fosfolipase A2 sehingga menyebabkan fosfolipid di dinding platelet pecah dan melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat akan berubah menjadi prostaglandin G2 (PGG2) dengan enzim siklooksigenase. PGG2 akan berubah menjadi prostaglandin H2 (PGH2) oleh enzim peroksidase. PGH2 akan menjadi tromboksan A2 dengan enzim tromboksan sintase. Tromboksan A2 ini lah yang membantu perlekatan antar platelet pada agregasi platelet.

(b) Aktivasi koagulasi

Bekuan darah yang sudah matang adalah kombinasi *cross-linked* fibrin dengan sel-sel darah dan plasma. Tahapan platelet sebelumnya merupakan tahapan yang menstimulasi terbentuknya *cross-linked* fibrin. Sistem ini dikenal sebagai 'coagulation cascade' yang terdiri dari 2 jalur

paralel yaitu '*intrinsic pathway* dan *extrinsic pathway*'. Ion kalsium merupakan kofaktor penting untuk seluruh faktor pembekuan dan defisiensi dari ion ini memiliki efek yang signifikan pada proses koagulasi (*Wray, et al., 2003*).

Skema pembekuan darah (Oesman & Setiabudy, 2012) :

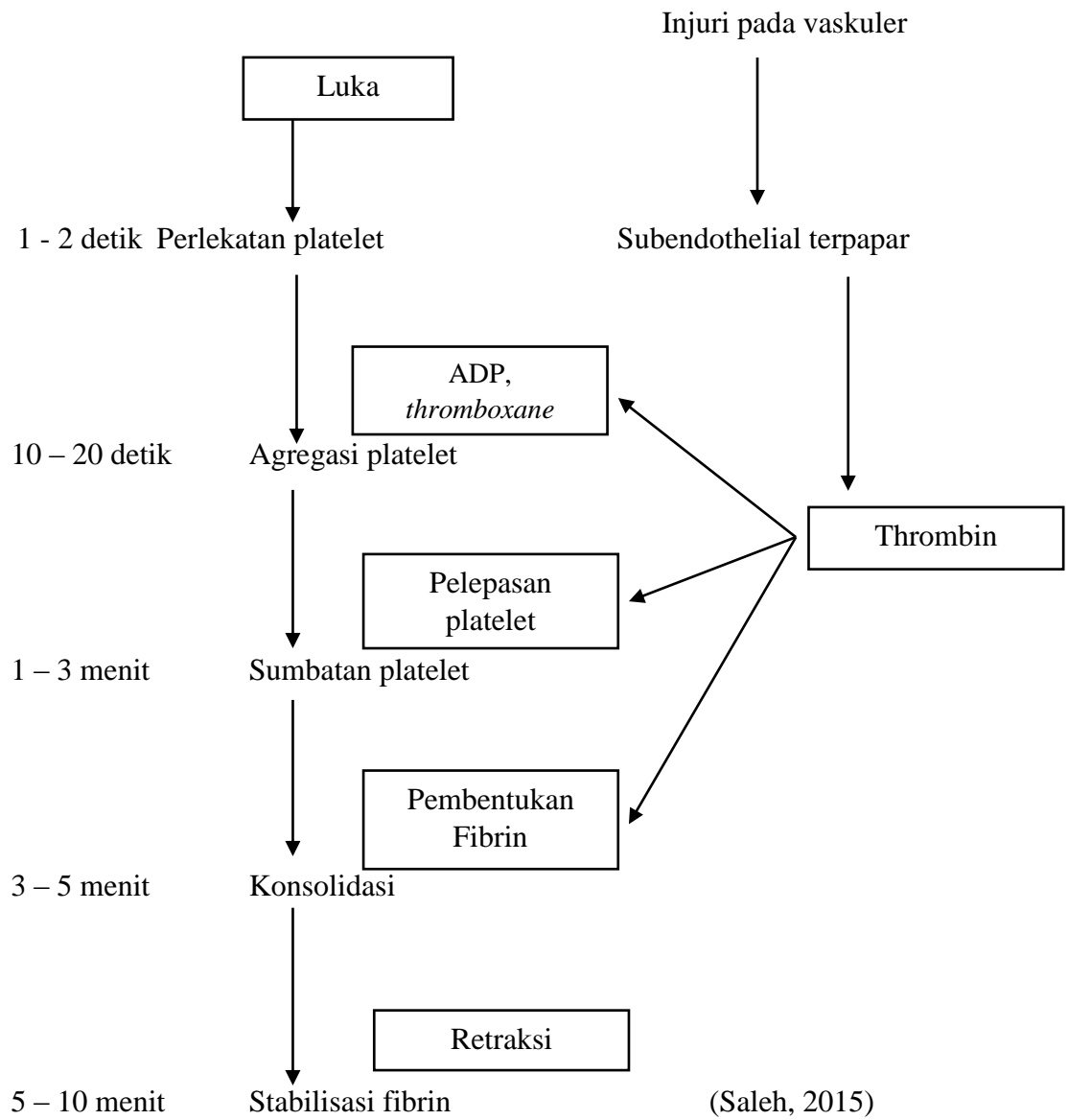


Berdasarkan skema pembekuan darah menurut Oesman & Setiabudy (2012), proses terjadinya bekuan darah terjadi melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur intrinsik adalah jalur aktivasi faktor XI menjadi faktor XIa oleh faktor XIIa dengan bantuan HMWK sebagai kofaktor. Faktor XIa dengan adanya ion kalsium mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Reaksi terakhir jalur intrinsik adalah interaksi nonenzimatik antara faktor IXa, PF3, faktor VIII, dan ion kalsium membentuk kompleks yang akhirnya mengaktifkan faktor X menjadi faktor Xa di jalur bersama. Faktor IXa sendiri sebenarnya dapat mengaktifkan faktor X, tetapi dengan adanya PF 3, faktor VIII, dan ion kalsium reaksi ini akan dipercepat. Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal faktor VII yang diaktifkan menjadi faktor VIIa dengan adanya ion kalsium dan tromboplastin jaringan. Kedua jalur akan saling melengkapi di dalam jalur bersama. Reaksi pertama pada jalur bersama adalah perubahan faktor X menjadi faktor Xa karena adanya kompleks yang berasal dari jalur intrinsik dan atau faktor VIIa dari jalur ekstrinsik. Faktor Xa bersama dengan faktor V, PF 3, dan ion kalsium akan membentuk *prothrombin converting complex* yang akan mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin merupakan enzim proteolitik yang mempunyai beberapa fungsi yaitu mengubah fibrinogen menjadi fibrin, mengubah faktor XIII menjadi faktor XIIIa, meningkatkan aktivitas faktor V dan faktor VIII, merangsang reaksi pelepasan dan agregasi trombosit. Pada reaksi selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrin monomer kemudian akan mengalami polimerisasi untuk membentuk fibrin polimer. Fibrin polimer yang terbentuk di awal masih bersifat tidak stabil karena mudah larut oleh

zat tertentu seperti urea, sehingga disebut *fibrin polimer soluble*. Faktor XIIIa dan ion kalsium akan mengubah *fibrin polimer soluble* menjadi *fibrin polimer insoluble* karena terbentuk ikatan silang antara 2 rantai gama dari fibrin monomer yang bersebelahan. Berikut adalah faktor-faktor pembekuan darah dan sinonimnya menurut Root & Jacobs (1991) :

1. Faktor I : Fibrinogen
2. Faktor II : Protrombin
3. Faktor III : Tromboplastin jaringan
4. Faktor IV : Ion kalsium
5. Faktor V : Proaccelerin, faktor labil
6. Faktor VII : Serum protrombin conversion accelerator
7. Faktor VIII : (SPCA), faktor stabil
8. Von Willebrand Faktor : Faktor antihemofilik
9. Faktor IX : Faktor Christmas
10. Faktor X : Faktor Stuart-Power
11. Faktor XI : Plasma Thromboplastin Antecedent (PTA)
12. Faktor XII : Faktor Hagemen
13. Faktor XIII : Fibrin *stabilizing factor* (FSF)
14. Prekallikrein : Faktor Fletcher
15. High-molekular-Weight kininogen : Fitzgerald, Flaujeac,
Williams factor, contact activation factor

(c) Pembekuan dan stabilisasi pembekuan



(d) Pembatasan Bekuan

Pembatasan bekuan adalah proses pencegahan berlanjutnya terbentuknya bekuan darah yang berlebihan pada area vaskuler yang rusak. Faktor-faktor bekuan yang teraktivasi dibuang melalui aliran darah (Wray, *et al.*, 2003). Disolusi bekuan melalui proses fibrinolisis dan perbaikan jaringan. Plasminogen harus diubah menjadi enzim aktif yaitu plasmin oleh faktor plasminogen jaringan. Proses tersebut menyebabkan terjadinya degradasi fibrin dan memungkinkan terjadi rekanalisasi pembuluh darah dan perbaikan jaringan (Bennet & Rosenberg, 2002)

4. Waktu Perdarahan

Menurut Gibson (1996), waktu pendarahan adalah saat tetesan darah yang pertama keluar hingga darah tidak dapat dihisap lagi dengan menggunakan kertas saring. Pada orang normal, pendarahan berhenti setelah 1 – 4 menit. Mekanisme hemostasis pada penyembuhan luka merupakan proses awal terbentuknya bekuan darah oleh agregasi trombosit. Bekuan darah tersebut akan menghambat darah keluar dari vaskular. Bekuan mulai terbentuk dalam waktu 15 sampai 20 detik apabila kerusakan dinding endotel cukup berat, sementara dalam waktu 1 sampai 2 menit bila traumanya kecil. Seluruh bagian pembuluh darah yang luka atau terbuka akan diisi oleh bekuan darah selama 3 sampai 6 menit setelah pembuluh darah itu pertama kali ruptur bila luka yang terbentuk tidak terlalu besar (Guyton & Hall, 2013).

5. Spongostan

Spongostan merupakan *gelatin sponge* yang dapat terabsorpsi yang terbuat dari busa gelatin dengan tingkat kepadatan yang sama. Spongostan terdiri dari 100% porcine gelatin dan tidak mudah larut dalam air. Spongostan memiliki aksi sebagai agen hemostatik lokal untuk perdarahan pada vena. Spongostan yang diaplikasikan pada luka akan menempel pada area perdarahan dan dapat menyerap darah yang keluar berlebih hingga mencapai 45 kali berat spongostan semula. Porositas spongostan yang seragam dapat menangkap platelet yang ada dan mengaktifkan faktor koagulasi. Faktor koagulasi yang diaktifkan akan memicu fibrinogen yang mudah larut air menjadi jaring-jaring fibrin yang tidak mudah larut air. Jaring-jaring fibrin inilah yang akan menutup luka pada pembuluh darah dan menghentikan perdarahan. Spongostan akan diabsorpsi oleh tubuh secara alami dalam waktu 3-5 minggu (Singh & Mandhani, 2006). Menurut Singh (2007) poros-poros pada busa gelatin spongostan akan mengabsorpsi darah berkali-kali, mempromosikan agregasi platelet, dan akan menutup rongga luka yang terbuka sehingga dapat memberhentikan perdarahan. Spongostan akan teragregasi secara sempurna dalam waktu 4 minggu.

6. Rekayasa Jaringan

Pengertian rekayasa jaringan menurut Khaled *et al.* (2011) adalah bidang multidisiplin ilmu yang diaplikasikan berdasarkan prinsip-prinsip

dan metode dalam ilmu kehidupan yang berhubungan dengan struktur dan fungsi jaringan untuk dapat dipertahankan atau ditingkatkan. Sultana (2013) mengemukakan bahwa rekayasa jaringan bertujuan untuk mengembangkan sel-sel baru guna mengembalikan struktur dan fungsi jaringan yang mengalami kerusakan. Tujuan lain dari rekayasa jaringan adalah untuk membantu regenerasi jaringan baru serta menciptakan pengganti biologis untuk jaringan yang rusak atau hilang (Tabata, 2003). Rekayasa jaringan dipengaruhi oleh tiga elemen yaitu sel, perancah (*scaffold*), sinyal molekuler (*growth factor*) (Jimi, *et al.*, 2012).

Tiga elemen penting yang diperlukan untuk melaksanakan rekayasa jaringan meliputi sel, perancah untuk proliferasi sel, dan *growth factor*. Sel yang dimaksud dalam rekayasa jaringan digunakan untuk meregenerasi jaringan baru. Asal sel tidak harus selalu dari sel induk aslinya. Oleh karena itu, sangat dimungkinkan untuk menggunakan sel-sel darah putih yang belum matang yaitu sel blast sebagai sel penengah antara sel-sel induk. Hasil dari rekayasa jaringan akan lebih ideal apabila bisa mendapatkan sel dari pasien itu sendiri. Perancah dalam rekayasa jaringan berperan sebagai matriks ekstraseluler buatan yang berfungsi memberi dukungan fisik pada sel serta mendukung proliferasi dan diferensiasi sel yang berkontribusi dalam perkembangan jaringan baru. Maka dari itu, penggunaan sel tanpa perancah pada kerusakan jaringan yang cukup besar akan sulit mengalami regenerasi dan perbaikan jaringan secara alami. Penempatan perancah dengan sel pada jaringan yang rusak akan dapat

mendukung sel yang akan berproliferasi dan berdiferensiasi, kemudian matriks ekstraseluler akan dirilis setelah jaringan baru telah diregenerasi. Elemen ketiga yang diperlukan adalah *growth factor* (Tabata, 2003).

7. Platelet

Platelet atau trombosit merupakan salah satu komponen darah tepi yang berbentuk diskoid tanpa inti dan berperan dalam berbagai proses hemostasis dan pertahanan alami manusia. Platelet berkarakteristik bentuk bulat, berdiameter 2-4 μM , tidak mempunyai nukleus tetapi memiliki banyak vesikel dan granula dengan kadar normal platelet 150.000 – 400.000 sel setiap μL darah. Umur trombosit dalam darah adalah 5-9 hari. Di dalam trombosit juga terdapat berbagai granula seperti : α granula padat dan granula lisosomal. Granula α adalah granula yang terbanyak di dalam darah, berkisar 50-80 granula per butir trombosit dan menyusun 10% dari volume platelet (Wijaya, 2010). Peran trombosit dalam hemostasis adalah membentuk sumbat trombosit yang terjadi melalui 3 proses yaitu adhesi, aktivasi trombosit, dan agregasi. Perlekatan trombosit dengan pembuluh darah yang melibatkan reseptor GPIb dan faktor von Willenbrand disebut sebagai proses adhesi. Setelah itu terjadi aktivasi trombosit yang menimbulkan perubahan bentuk trombosit yang menyebabkan terjadinya pelepasan isi granula α dan *dense granules* seperti ADP, serotonin, ketokolanin serta ekspresi dari reseptor GPIIb-IIIa. Tahap terakhir pada proses pembentukan sumbat trombosit adalah terjadinya agregasi trombosit yang melibatkan fibrinogen/ faktor *von Willenbrand* membentuk

suatu jaring-jaring fibrin sehingga dapat menghentikan perdarahan (Gawaz, 2001).

8. *Platelet Rich Plasma* (PRP)

Platelet rich plasma merupakan plasma darah yang kaya akan platelet atau trombosit. Platelet merupakan sumber alami faktor pertumbuhan yang terlibat dalam penyembuhan jaringan (Sánchez & Andia, 2012). Komponen yang terkandung dalam platelet antara lain : molekul protein, protein regulator, sitoskeleton, sitokin, dan peptida bioaktif lain yang menginisiasi proses penyembuhan luka (Sánchez-González ,*et al.*, 2012). Menurut Matsui dan Tabata (2012) *platelet rich plasma* adalah produk yang diperoleh dari proses sentrifugasi atau pencampuran dengan mesin sentrifuga. Darah dimasukkan ke dalam tabung yang sebelumnya telah diisi oleh antikoagulan, dan kemudian dilakukan sentrifugasi. Darah yang telah disentrifugasi akan terbagi menjadi 3 bagian, yaitu *platelet poor plasma* (PPP), *platelet rich plasma* (PRP), dan sel darah merah. *Platelet poor plasma* mengandung sedikit platelet (Tozum & Demiralp, 2003). Tabata dan Matsui (2012) membuat PRP berasal dari darah hewan. Darah hewan sebanyak 10 ml dimasukkan ke dalam tabung yang berisi cairan antikoagulan asam-sitrat-dextrose kemudian disentrifugasi selama tujuh menit pada 450 g dan suhu 4°C. Selanjutnya plasma kuning dipindahkan ke dalam tabung BD Vacutainer dan disentrifugasi selama lima menit pada 1600 g dan suhu 4°C. Butir-butir platelet dikumpulkan dan trombolitik ke dalam 1 ml plasma

digunakan sebagai PRP sedangkan yang terapung merupakan *platelet poor plasma*.

Menurut Marx (2001) *platelet rich plasma* (PRP) adalah plasma kaya platelet atau trombosit yang diperoleh dari autologus (darah dari diri individu itu sendiri) dengan kandungan berbagai macam faktor pertumbuhan. Darah normal memiliki jumlah platelet antara 150.000/ml-350.000/ml dan rata-ratanya terdapat 200.000 ml, sedangkan untuk proses penyembuhan luka diperlukan 1.000.000 ml platelet didapat dari 5 ml volume plasma.

Faktor pertumbuhan yang terkandung dalam PRP adalah : *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) , *epithelial growth factor* (EGF), *insulin growth factor-1* (IGF-1), dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF) (Matsui dan Tabata, 2012). Sementara Marx (2001) menyatakan bahwa terdapat 7 *growth factor* yang terkandung dalam PRP yaitu *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF_{aa}), PDGF_{bb}, PDGF_{ab}, *Transforming Growth Beta* (TGF-b), TGF-b₂, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan *Epithelial Growth Factor* (EGF). Faktor pertumbuhan yang berperan dalam kontrol proliferasi dan diferensiasi sel adalah *transforming growth factor- β* (TGF- β). Sedangkan yang berperan untuk menginduksi terjadinya angiogenesis (pertumbuhan kapiler baru) adalah *basic fibroblast growth factor* (bFGF) (Matsui & Tabata, 2012). PDGF atau *platelet derived growth factor* merupakan faktor pertumbuhan yang berfungsi

dalam proses vasokonstriksi. Proses vasokonstriksi merupakan tahap hemostasis yang ditandai dengan kontraksinya dinding pembuluh darah yang rusak, sehingga dapat menyebabkan penurunan volume darah yang keluar (Tedjasulaksana, 2013).

Inovasi terbaru dalam bidang kedokteran gigi adalah penggunaan *platelet-rich plasma* (PRP) yang merupakan komponen darah dimana trombosit terkonsentrasi dalam volume darah tersebut. Jumlah trombosit melebihi dua juta trombosit permikro liter. Komponen *platelet-rich plasma* diantaranya faktor pertumbuhan, sel fagosit, konsentrasi fibrinogen *native*, vasoaktif dan agen kemoaktif, dan konsentrasi trombosit yang tinggi (Anila & Nandakumar, 2006).

9. Inkorporasi

Platelet Rich Plasma (PRP) biasa digunakan untuk regenerasi jaringan disebabkan oleh kandungan *growth factor* di dalamnya yang bermacam-macam. PRP dalam bentuk gel maupun cairan sering diaplikasikan sebagai terapi penyembuhan jaringan yang rusak, namun dengan bentuk tersebut PRP sendiri tidak dapat memberikan dukungan mekanis sehingga pemulihan jaringan menjadi tidak efektif. Oleh karena itu, PRP perlu diinkorporasikan atau dimasukkan ke dalam perancah yang tepat agar kerja dari PRP lebih efektif (Liu, *et al.*, 2015).

10. Perancah

Perancah pada dasarnya adalah suatu tempat untuk pembentukan dan pertumbuhan bagi jaringan yang baru, perancah yang dihasilkan dari berbagai bahan biomaterial harus memiliki syarat diantaranya yaitu *biocompatibility*, *biodegradability*, *mechanical properties*, dan *scaffold architecture* (O'Brien, 2011).

a. *Biocompatibility*

Kriteria pertama dari setiap perancah untuk teknik rekayasa jaringan adalah harus biokompatibel, artinya sel harus dapat berfungsi secara normal serta dapat diterima oleh sel tubuh, mampu bermigrasi dan tidak bersifat patogen. Setelah diimplantasi, perancah akan berproses menjadi satu dengan jaringan tubuh supaya akhirnya tidak terjadi respon inflamasi parah yang dapat mengurangi maupun menghambat proses penyembuhan atau terjadi penolakan oleh tubuh.

b. *Biodegradability*

Tujuan dari rekayasa jaringan adalah untuk sel-sel tumbuh yang akhirnya akan menggantikan perancah dengan jaringan yang baru. Perancah bukan merupakan implan yang bersifat permanen, oleh karena itu perancah harus bersifat *biodegradable* atau terdegradasi sedikit demi sedikit dan harus mampu untuk keluar dari tubuh tanpa menimbulkan gangguan pada organ lain, sehingga memungkinkan sel-sel untuk menghasilkan matriks ekstraselular. Degradasi akan terjadi bersama-sama dengan pembentukan jaringan baru.

c. *Mechanical properties*

Perancah harus memiliki sifat mekanik yang konsisten dan sesuai dengan anatomi sel tubuh .

d. *Scaffold architecture*

Arsitektur perancah yang digunakan harus memiliki pori-pori yang saling berhubungan dan memiliki porositas tinggi untuk memastikan penetrasi selular, serta difusi atau masuknya nutrisi yang memadai ke sel-sel di dalam membangun matriks ekstraselular yang dibentuk oleh sel. Struktur perancah juga harus memungkinkan untuk terjadinya difusi produk dari perancah, serta produk dari degradasi perancah agar mampu keluar dari tubuh tanpa menimbulkan gangguan kesehatan. Masalah inti degradasi yaitu disebabkan oleh kurangnya vaskularisasi. Komponen utama lainnya adalah berarti ukuran pori perancah sel. Sel berinteraksi dengan perancah melalui kelompok kimia (ligan) pada permukaan material. Kepadatan ligan dipengaruhi oleh luas permukaan yang spesifik, yaitu permukaan yang tersedia dalam pori-pori. Hal ini tergantung pada rata-rata ukuran pori pada perancah. Sehingga pori-pori di perancah harus cukup besar untuk memungkinkan sel untuk bermigrasi ke dalam struktur dimana akhirnya akan terikat pada ligan di dalam perancah. Oleh karena itu, untuk perancah apapun dengan berbagai ukuran pori dapat bervariasi, tergantung pada jenis sel yang digunakan dan jaringan yang direkayasa (O'Brien, 2011).

Scaffold atau perancah adalah sel induk yang sering ditanamkan ke struktur yang mampu mendukung pembentukan jaringan 3 dimensi. Perancah juga berfungsi meningkatkan regenerasi jaringan melalui pengiriman biofaktor sambil mempertahankan fungsi mekanik (Khaled, *et al.*, 2011). Perancah dibuat dalam bentuk membran hidrogel dengan komposisi beberapa material di dalamnya. Jenis material berasal dari polimer sintetis dan alami. Polimer sintetis misalnya poly (lactide-co-glycolide). PGA (Poly Glycolide Acid), PLA (Poly Lactide Acid), dan HPMC (Hidroksipropil Metilselulosa), sedangkan polimer alami yaitu kolagen, gelatin, dan kitosan (Dulkha & Sari, 2014).

Bahan sintetis lain yang sering digunakan untuk pembuatan perancah hidrogel adalah gelatin (Gorgieva & Kokol, 2011). Gelatin dikatakan sebagai bahan yang cukup bersahabat dengan tubuh manusia karena berasal dari kolagen yang terdenaturasi (Gaikwad, *et al.*, 2008). Gelatin merupakan produk alami yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen. Gelatin dapat berasal dari sapi (tulang dan kulit), babi (hanya kulit), dan ikan (kulit) (Hastuti & Sumpe, 2007). Gelatin juga dapat didefinisikan sebagai derivat dari kolagen yang merupakan unsur utama kulit, tulang, dan jaringan penghubung. Perancah dengan bahan dasar gelatin mengalami degradasi dalam waktu yang cepat oleh enzim, sehingga perancah membutuhkan modifikasi dengan pencampuran bahan lain atau crosslinking untuk memperlambat kecepatan degradasi (Ratanavarapon, *et al.*, 2006).

Perancah gelatin hidrogel merupakan hidrogel berbahan dasar gelatin yang dibuat melalui penyilangan hidrogel dengan cara oksidasi (Wu & Ding, 2004). Gelatin hidrogel telah banyak digunakan dalam bidang kesehatan karena memiliki sifat biodegradable dan biocompatible yang baik (Wardani, *et al.*, 2012). Gelatin hidrogel mempunyai banyak fungsi dalam rekayasa jaringan. Gelatin hidrogel mendukung proses angiogenesis dan menyediakan tempat bagi sel untuk proliferasi dan diferensiasi (Kurita, *et al.*, 2011). Selain itu, jaring-jaring hidrogel yang elastis memberikan sifat mekanis yang unik antara lain kekuatan yang rendah, ketahanan terhadap tarikan dan kemampuan menahan fraktur yang tinggi (Chaeriyana, *et al.*, 2013).

Penggunaan polimer yang memiliki sifat biodegradabilitas sebagai sebuah perancah akan menciptakan dukungan terhadap sel secara adekuat dan terdegradasi pada waktu yang tepat saat suatu jaringan melakukan pertumbuhan dan pemulihannya. Salah satu contoh polimer alami yang memiliki sifat biodegradabilitas yang baik adalah gelatin (Woodruff & Hutmacher, 2010). Gelatin adalah salah satu bahan dasar perancah yang sudah cukup umum digunakan pada berbagai penelitian (Linawati, 2013). Gelatin merupakan polimer yang berasal dari komponen struktur utama ECM, yaitu derivat kolagen (Powell & Boyce, 2008). Gelatin yang berbentuk hidrogel dapat didesain menjadi suatu bentuk membran dan dibuat menyerupai pipa penyalur

Perancah koral buatan yang dibuat dari bahan CaCO_3 dan gelatin memberi manfaat yaitu dapat mengikat molekul *growth factors* dan melepaskannya secara bertahap dalam tubuh. Hal ini disebabkan hidrogel memiliki ikatan cross-linked secara fisik maupun kimiawi, dan merupakan polimer yang menyerap air sehingga akan mengembang dan membentuk gel ketika berinteraksi dengan air, kemudian dapat melepaskan ikatannya bersamaan dengan proses degradasi, sehingga molekul *growth factor* yang dimuatkan dalam perancah dapat terlepas secara bertahap. Perancah hidrogel ini aman diaplikasikan pada tubuh makhluk hidup karena dapat memuat kandungan air yang tinggi dan bersifat biokompatibel (Garg, *et al.*, 2012 ; Blackwood, 2012). Selain itu penambahan CaCO_3 pada hidrogel juga berpengaruh pada penurunan kecepatan degradasi, meningkatkan angiogenesis, kepadatan serabut kolagen, dan mempercepat pembentukan tulang (Dewi, *et al.*, 2015).

Menurut (Bharatham, *et al.*, 2017) penggunaan perancah CaCO_3 dapat membantu proses rekayasa jaringan tulang karena kemampuannya dalam merilis ion kalsium yang akan memengaruhi osteoblas pada pertumbuhan tulang. Ion kalsium yang dibebaskan perancah CaCO_3 merupakan faktor penting dalam proses hemostasis, sehingga kehilangan ion ini akan berakibat buruk pada koagulasi (Wray, *et al.*, 2003).

11. Povidone Iodine

Povidone Iodine merupakan kompleks yodium dengan polyvinylpyrrolidone yang dapat larut dalam air dan stabil karena tidak mudah menguap jika digunakan berulang kali. Povidone iodine mudah mengendap pada luka di kulit sehingga efek atau fungsi antiseptiknya akan lebih lama. Fungsi povidone iodine adalah sebagai antiseptik kulit yang bisa digunakan saat akan dilakukan operasi termasuk wajah, genitalia eksterna, dan selaput lendir karena tidak mengiritasi (non iritatif) , serta sebagai pencuci luka kotor dan terinfeksi (Karakata & Bachsinar, 1995). Menurut Katzung (1998) Povidone Iodine merupakan suatu persenyawaan yang merupakan gabungan antara yodium dengan polivinil pirolidon. Persenyawaan ini merupakan suatu kompleks yang dapat larut dalam air dan melepaskan yodium bebas di dalam larutan. Iodofor digunakan secara luas dan bebas untuk antiseptik pada kulit, terutama untuk membersihkan luka sebelum operasi. Persenyawaan ini merupakan zat antibakteri lokal yang efektif, tidak hanya membunuh bentuk vegetatif tetapi juga spora.

Larutan Povidone Iodine ini akan melepaskan iodium anorganik bila kontak dengan kulit atau selaput lendir sehingga cocok untuk luka kotor dan terinfeksi bakteri gram positif dan negatif, spora, jamur, dan protozoa. Povidone iodine merupakan antiseptik yang sudah lama digunakan sejak tahun 1980-an ketika penelitian Brennan dan Leaper menunjukkan efek dari solusi antiseptik pada fisiologi penyembuhan luka. Povidone iodine dengan kadar 10% dalam sediaan mengandung 1-ethylenyl-2-pyrrolidone homopolymer, bersifat tidak terlalu mengiritasi

terhadap luka tetapi pada kulit yang sensitif dapat menjadi bersifat iritatif, dan harus dihindarkan kontak langsung dengan mata karena akan mengakibatkan iritasi atau gangguan penglihatan (Khan, 2005).

12. Tikus Wistar

Tikus laboratorium jantan seperti tikus putih bergalur wistar ini jarang berkelahi seperti mencit jantan. Tikus dapat dibiarkan sendirian dalam kandang, tetapi untuk mencegah stres, tikus tersebut harus tetap dapat melihat atau mendengar tikus lain. Jika dipegang dengan cara yang benar tikus-tikus ini akan tenang dan mudah diberlakukan sedemikian rupa di laboratorium. Pemeliharaan dan makanan tikus lebih mahal daripada mencit tetapi tikus tidak berbiak sebaik mencit. Tikus merupakan hewan yang memiliki ukuran lebih besar dari mencit, sehingga pada beberapa penelitian ada kalanya penggunaan tikus dianggap lebih menguntungkan (Smith & Mangkoewidjojo, 1988).

Umumnya tikus laboratorium memiliki berat badan yang lebih ringan dibandingkan dengan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 g, dan berat dewasa rata-rata 200-250 g, tetapi masih bisa bervariasi tergantung pada galurnya. Tikus jantan tua dapat mencapai 500 gram tetapi tikus betina jarang melebihi 350 gram (Smith & Mangkoewidjojo, 1988). Terdapat dua sifat yang membedakan tikus dengan hewan uji yang lain. Pertama, tikus tidak dapat muntah

karena struktur anatomi yang tidak biasa pada esofagus yang bermuara ke dalam lambung. Kedua, tikus tidak mempunyai kantung empedu (Smith & Mangkowitz, 1988). Pertimbangan penggunaan ekor tikus pada penelitian ini adalah karena perkiraan ukuran pembuluh darah kapiler pada ekor tikus serta mencit hampir sama dengan ukuran pada pembuluh darah kapiler yang menutrisi gigi manusia (Samuel, *et al.*, 2010)

B. Landasan Teori

Luka adalah keadaan pada jaringan tubuh yang mengalami kerusakan atau kehilangan kontinuitas selnya. Jaringan yang terluka pada umumnya akan dapat mengalami proses pemulihannya sendiri, yaitu melalui 3 fase utama dalam proses penyembuhan luka yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, serta fase maturasi. Fase inflamasi terdiri dari 3 tahapan utama, antara lain : hemostasis, inflamasi, dan epitelisasi. Tahap hemostasis adalah tahap dimana pembuluh darah mengalami vasokonstriksi sehingga banyak trombosit yang terjebak dan berkumpul di area luka, sehingga dapat menghentikan keluarnya darah dari vaskularisasi. Proses hemostasis diawali dari hemostasis primer yang merupakan proses melekatnya platelet pada kolagen permukaan pembuluh darah yang rusak, diikuti dengan agregasi platelet, proses hemostasis selanjutnya adalah aktivasi faktor koagulasi darah, pembekuan dan stabilisasi bekuan darah, pembatasan pembekuan darah, disolusi bekuan melalui proses fibrinolisis dan perbaikan jaringan

Tahap selanjutnya adalah inflamasi, yaitu tahap dimana leukosit berperan sebagai pemakan bakteri-bakteri, sel-sel mati, serta debris yang dapat menghambat proses penyembuhan luka selanjutnya. Tahap berikutnya adalah epitelisasi, yaitu munculnya sel epitel dari dasar tepi luka menuju ke rongga luka yang terbuka. Fase proliferasi yang merupakan lanjutan dari fase inflamasi, adalah saat sel-sel fibroblas membentuk jaringan ikat dan jaringan granulasi yang berkumpul guna menutup defek luka. Fase terakhir adalah fase maturasi, merupakan fase pada penyembuhan luka dimana munculnya jaringan parut dengan sedikit sel melanosit.

Spongostan adalah agen hemostatik lokal yang biasa digunakan dokter gigi untuk mengatasi perdarahan yang berlebih paska ekstraksi gigi pasien. Spongostan yang diaplikasikan pada luka atau soket gigi akan menempel pada area perdarahan dan dapat menyerap darah yang keluar berlebih hingga mencapai 45 kali berat spongostan semula. Porositas spongostan yang seragam dapat menangkap platelet yang ada dan mengaktifkan faktor koagulasi.

Teknologi rekayasa jaringan merupakan suatu teknologi terbaru dalam bidang kedokteran yang berupaya untuk menumbuhkan jaringan yang telah rusak dan mengembalikan fungsinya. Tiga elemen utama yang diperlukan untuk menjalankan rekayasa jaringan adalah adanya sel, perancah, serta *growth factor*.

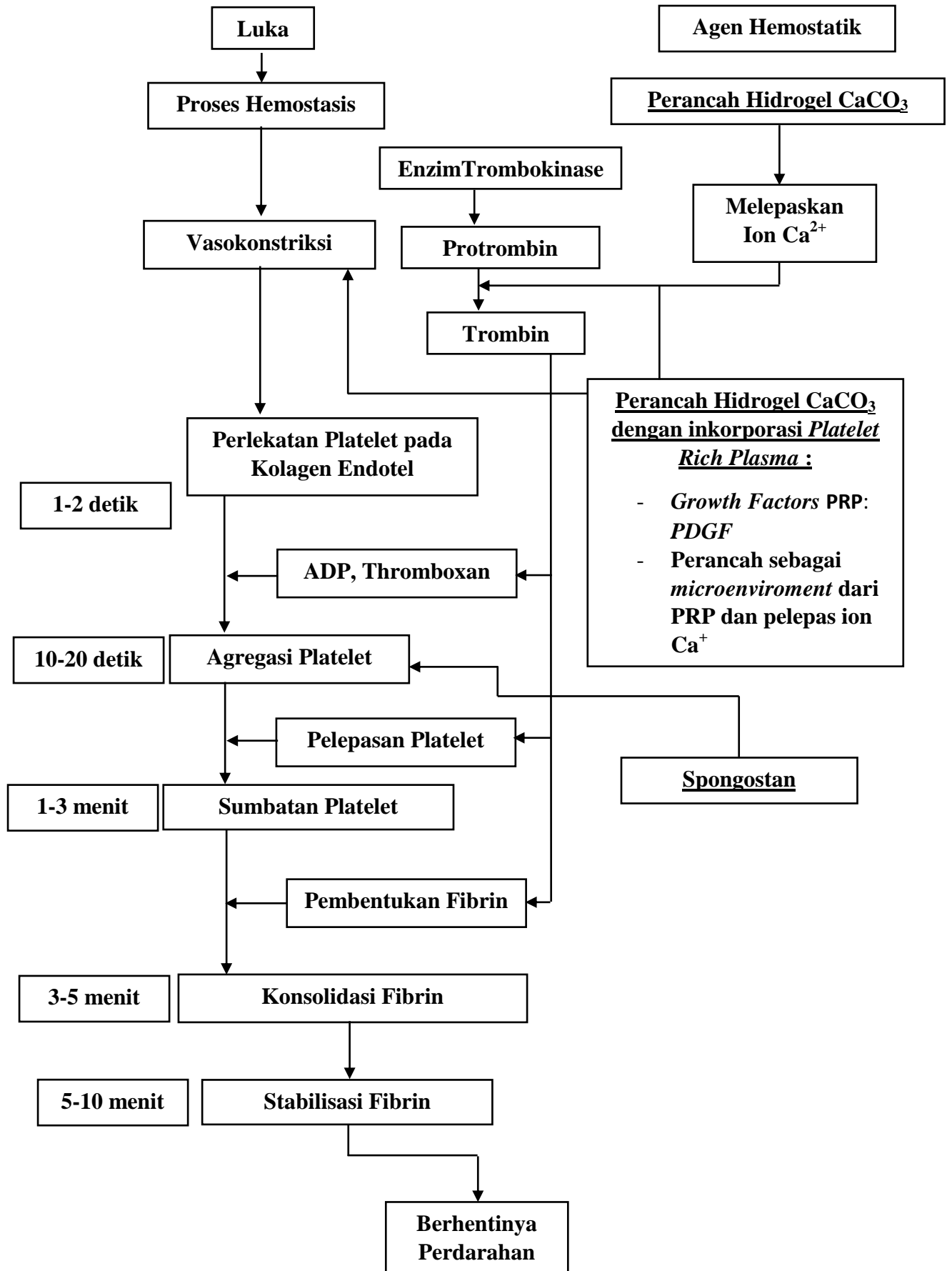
Platelet atau trombosit sering digunakan sebagai substansi untuk keperluan rekayasa jaringan karena berbagai macam kandungan *growth factor* di dalamnya. *Platelet Rich Plasma* memiliki berbagai macam manfaat menurut kandungan *growth factor* di dalamnya, yaitu *platelet-derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- β* (TGF- β), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epithelial growth factor* (EGF), *insulin growth factor-1* (IGF-1), dan *basic fibroblast growth factor* (bFGF).

Platelet Rich Plasma akan bekerja lebih efektif dalam membantu meregenasi pertumbuhan jaringan baru dengan bantuan dukungan mekanis dari suatu perancah. Perancah adalah tempat dimana jaringan baru akan tumbuh dan terbentuk menggantikan jaringan yang rusak dengan syarat-syarat khusus yang harus dimiliki biomaterial perancah yaitu *biocompatibility*, *biodegradability*, *mechanical properties*, dan *scaffold architecture* yang baik. Biokompatibel artinya dapat diterima oleh tubuh dan tidak dianggap sebagai patogen. Biodegradibel adalah dapat terdegradasi atau keluar dari tubuh secara bertahap tanpa menimbulkan masalah kesehatan. *Mechanical properties* artinya memiliki sifat mekanik yang konsisten dan sesuai dengan anatomi sel-sel tubuh. *Scaffold architecture* yaitu mampu menyediakan tempat untuk difusi nutrisi dari lingkungan ke dalam perancah, difusi produk perancah ke lingkungan sekitar, dan difusi produk-produk degradasi dari perancah itu sendiri tanpa

menyebabkan gangguan kesehatan. Ion kalsium yang dibebaskan perancah CaCO_3 inilah yang akan membantu proses hemostasis.

Tradisi di masyarakat dalam mencegah terjadinya infeksi setelah terjadi luka luar yaitu memberikan Povidone Iodine atau Betadine pada luka tersebut. Senyawa yang terkandung di dalamnya adalah yodium dan polivinil pirolidone yang berperan aktif dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan bakteri maupun spora pengganggu penjendalan darah. Penelitian ini menggunakan Povidone Iodine sebagai bahan antiseptik luka sebelum dilakukan perlakuan.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah terdapat pengaruh pada perlakuan pemberian perancah hidrogel CaCO_3 dengan inkorporasi *Platelet Rich Plasma* terhadap waktu berhentinya perdarahan pada luka tikus putih.