KARYA AKHIR

EFEK PENAMBAHAN *PLATELET RICH PLASMA* (PRP) DAN *STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS* (SVFs) TERHADAP FAKTOR KEPADATAN KOLAGEN DALAM PENYEMBUHAN TRAUMA ANUS PADA MODEL TIKUS WISTAR

DISUSUN

Hendry Purwanto

C045191001

PEMBIMBING

Dr. dr. Sulmiati, Sp.BA, Subsp. U.A (K)

Prof. Dr. dr. Farid Nur Mantu, Sp.B, Sp.BA, Subsp. D.A (K), FICS

Prof. dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp. M.K (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I

DEPARTEMEN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

KARYA AKHIR

EFEK PENAMBAHAN *PLATELET RICH PLASMA* (PRP) DAN *STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS* (SVFs) TERHADAP FAKTOR KEPADATAN KOLAGEN DALAM PENYEMBUHAN TRAUMA ANUS PADA MODEL TIKUS WISTAR

EFFECT OF THE ADDITION OF *PLATELET RICH PLASMA* (PRP) AND *STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS* (SVFs) TO COLLAGEN DENSITY FACTORS IN ANAL TRAUMA HEALING IN THE WISTAR RAT MODEL

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah Program Studi Ilmu Bedah

Diajukan Oleh:

dr. Hendry Purwanto

C045191001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I

DEPARTEMEN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

EFEK PENAMBAHAN PLATELET RICH PLASMA (PRP) DAN STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS (SVFs) TERHADAP FAKTOR KEPADATAN KOLAGEN DALAM PENYEMBUHAN TRAUMA ANUS PADA MODEL TIKUS WISTAR

Disusun

dr. Hendry Purwanto

C045191001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 01 April 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Dr. dr. Sulmiati, Sp.BA, Subsp. U.A (K)	**Prof. dr. Firdaus Hamid,Ph.D, Sp. MK (K)**
NIP. 19731206 2006042 007	NIP. 19771231 2002121 002

Ketua Program Studi	Dekan Fakutas Kedokteran
Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)	**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**
NIP. 19760112 200604 2 001	NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar disuatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya atau dari hasil pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 01 April 2024

Hendry Purwanto
C0451910001

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini dengan judul "Efek Penambahan Platelet Rich Plasma (PRP) dan Stromal Vascular Fraction Cell (SVFs) Terhadap Faktor Kepadatan Kolagen Dalam Penyembuhan Trauma Anus Pada Model Tikus Wistar".

Penulis menyadari karya akhir ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada Dr. dr. Sulmiati, Sp. BA, Subsp. U.A (K), dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp. M.K (K), Prof. Dr. dr. Farid Nur Mantu, Sp. B, Sp. BA, Subps. D.A (K), FICS, Dr. dr. Fonny Josh, Sp. BP-RE (K) B. Mikro, dan Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp. B, Sp. BP-RE, Subsp. K.M (K) sebagai dosen pembimbing dan penguji saya, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, sumbangan pikiran, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian hasil akhir ini. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
3. dr. Agussalim Bukhari, M.Klin Med, Ph.D, Sp.GK, Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
4. Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp. Onk (K), Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

5. Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp. B, Sp. BP-RE, Subsp. K.M (K), Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
6. dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp, BD (K), Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Seluruh Konsulen Depertemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal yang sangat berguna bagi kehidupan saya.
8. Teman-teman saudara Sejati Juli 2019 Residen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
9. Kedua orang tua, saudara, dan semua keluarga yang selalu mencurahkan dorongan moral dan doa demi kebahagiaan serta keberhasilan penulis.
10. Kepada anak saya yang tersayang dan saya banggakan Ryviano Mads Kirannuan, semoga jadi anak yang berguna bagi sesama dan membanggakan orang tua.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan penulis terima dan berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberikan sumbangsih bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Makassar, 01 April 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**

KATA PENGANTAR ..... **iv**

DAFTAR ISI. ..... **vi**

DAFTAR TABEL ..... **ix**

DAFTAR GAMBAR ..... **x**

DAFTAR DIAGRAM ..... **xi**

DAFTAR SINGKATAN ..... **xii**

ABSTRAK ..... **xiv**

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 4

1.3 Tujuan Penelitian 5

1.4 Manfaat Penelitian 5

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Trauma Anorektal 6

2.2 Penyembuhan Luka 27

2.3 Kolagen 34

2.4 Stem Cell, PRP, dan SVFs 37

BAB III. KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori 46

3.2 Kerangka Konsep 47

3.3 Variabel Penelitian 47

3.4 Hipotesis Penelitian 48

BAB IV. METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian 49

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 49

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian 49

4.4 Metode Penarikan Sampel 50

4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi 51

4.6 Definisi Operasional 51

4.7 Instrumen Pengambilan Sampel 53

4.8 Metode Penelitian 54

4.9 Alur Penelitian 55

4.10 Persiapan 56

4.11 Analisa Data 60

4.12 Etika Penelitian 60

BAB V. HASIL PENELITIAN

5.1 Kepadatan Kolagen pada Tiap Sampel 62

5.2 Analisis Kepadatan Kolagen 62

5.3 Perbandingan Kepadatan Kolagen Pada Kelompok Kontrol 63

5.4 Perbandingan Kepadatan Kolagen Pada Kelompok Intervensi 64

5.5 Perbandingan Kepadatan Kolagen Antara Kelompok Intervensi dengan Kelompok Kontrol pada Masing-Masing Hari Pemeriksaan 65

5.6 Perbandingan Kepadatan Kolagen Pada Kelompok Intervensi Berdasarkan Lama Intervensi 66

5.7 Gambaran Histopatologi Seluruh Sampel..... 67

BAB VI. PEMBAHASAN

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan 76

5.2 Saran.....76

DAFTAR PUSTAKA+..... 77

LAMPIRAN..... 83

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sphingter Kanalis Analis 10

Tabel 2. Mekanisme Trauma pada Anorektal 15

Tabel 3. AAST Organ Rectal Injury Scale 21

Tabel 4. Associated Injury pada Trauma Anorektal 22

Tabel 5. Sitokin yang Berpengaruh pada Penyembuhan Luka 30

Tabel 6. Faktor Pertumbuhan pada Penyembuhan Luka 32

Tabel 7. Sebaran Sampel Penelitian 61

Tabel 8. Skor Kolagen Tiap Sampel 62

Tabel 9. Rata-Rata Skor Kepadatan Kolagen Tiap Kelompok 63

Tabel 10. Perbedaan Skor Kepadatan Kolagen Kontrol Hari 64

Tabel 11. Perbedaan Skor Kepadatan Kolagen Intervensi Antara Hari 64

Tabel 12. Perbedaan Kepadatan Kolagen Hari 1, 7, dan 14 65

Tabel 13. Perbandingan Kepadatan Kolagen Intervensi Hari 1, 7, dan 14 66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Potongan Sagital Pelvis Laki-Laki 7

Gambar 2. Potongan Sagital Pelvis Perempuan 7

Gambar 3. Potongan Koronal Pelvis dan Perineum 8

Gambar 4. Potongan Korona Kanalis Analis 9

Gambar 5. Anak Laki-Laki Akibat Pelecehan Seksual 17

Gambar 6. Wanita Dengan Trauma Penetrasi Intragluteal 17

Gambar 7. Laki-Laki Akibat Trauma Pelvis 18

Gambar 8. Avulsi Anorektal Akibat Trauma Ledakan 18

Gambar 9. Gambaran CT Aksial Pasien Dengan Luka Tembak 20

Gambar 10. Pasien Dengan Penusukan 20

Gambar 11. Fase Penyembuhan Luka 28

Gambar 12. Hubungan Waktu pada Proses Penyembuhan Luka 34

Gambar 13. Alur Penelitian 55

Gambar 14. Proses Persiapan PRP 57

Gambar 15. Gambaran Histopatologi Kelompok Kontrol Negatif, Kontrol Positif, dan Kelompok Intervensi 69

Gambar 16. Gambaran histopatologi faktor kepadatan kolagen pada penyembuhan luka dari luka trauma anus 70

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 1. Algoritma Tatalaksana Trauma Anorektal 27

Diagram 2. Kategori Sel Punca 38

DAFTAR SINGKATAN

ADSc	: *Adipose Derived Stem Cells*
ATLS	: *Advanced Trauma Life Support*
bFGF	: *basic Fibroblast Growth Factor*
ECM	: *Extracellular Matriks*
EDTA	: *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*
EGF	: *Endothelial Growth Factor*
ESC	: *Embryonic Stem Cell*
FBS	: *Fetal Bovine Serum*
FGF	: *Fibroblast Growth Factor*
GF	: *Growth Factor*
HE	: *Hematoxyline Eosin*
HGF	: *Hepatocyte Growth Factor*
IGF-1	: *Insulin Like Growth Factor-1*
IL-1	: *Interleukin-1*
mRNA	: *messenger Ribonukleat Acid*
MSC	: *Mesenchymal Stem Cell*
PAF	: *Platelet Activating Factor*
PDGF	: *Platelet Derived Growth Factor*
PMN	: *Polimorfonuclear*
PRP	: *Platelet Rich Plasma*
SOD	: *Superoxide Dismutase*
SPSS	: *Statistical Package for the Social Sciences*

SVFs : *Stromal Vascular Fraction Cells*

TGF-β : *Transforming Growth Factor-β*

TNF-α/β : *Tumor Necrosis Factor-α/β*

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VS : *Versus*

ABSTRAK

Latar belakang: Trauma anus sering terjadi di lingkungan militer maupun pada anak. Trauma anus bisa berupa laserasi atau ekskoriasi yang tidak berbahaya namun membuat ketidaknyamanan penderita. Selain terapi pembedahan, trauma anus dapat ditangani secara non invasif dengan penggunaan kombinasi PRP (*Platelet Rich Plasma*) dan SVFs (*Stromal Vascular Factor Cells*) yang diambil dari serum darah dan jaringan adiposa. Kolagen memegang peranan yang sangat penting pada proses penyembuhan luka. Adanya peningkatan jumlah faktor pertumbuhan dan protein pada PRP dan SVFs sehingga diharapkan dapat merangsang pembentukan serta kepadatan kolagen yang selanjutnya mempercepat proses penyembuhan pada trauma anus.

Tujuan: Membuktikan efektivitas penggunaan PRP dan SVFs terhadap faktor kepadatan kolagen dalam mempercepat proses penyembuhan luka trauma anus.

Metode: Dua puluh delapan Tikus *Wistar* dengan desain *Post Test Control Group*, dibagi 3 kelompok. Kelompok kontrol negatif dikorbankan pada hari 0, tanpa trauma anus dan tanpa perlakuan. Kelompok kontrol positif, diberikan trauma anus, namun tanpa perlakuan khusus, yang dikorbankan pada hari 1,7, dan 14 paska tindakan. Kelompok intervensi diberikan trauma anus, dengan perlakuan injeksi PRP + SVFs, yang dikorbankan pada hari 1,7, dan 14 paska perlakuan. Dilakukan eksisi biopsi kemudian dilihat kepadatan kolagen dengan parameter skoring histopatologi 0 sampai 4. Analisis statistik kepadatan kolagen menggunakan uji statistik *One Way Anova* dan *Independent T-Test.*

Hasil: Uji *One Way Anova* menunjukan rata-rata skor kepadatan kolagen kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (P: 0,1), sedangkan rata-rata skor kepadatan kolagen kelompok intervensi menunjukkan perbedaan yang signifikan (P: 0,019). Uji *Independent T-Test* menunjukkan perbandingan skor kepadatan kolagen kelompok kontrol dan intervensi pada hari ke 1 menunjukkan angka 0 sehingga tidak dapat dinilai (P: N/A). Sedangkan pada hari ke 7 dan hari ke 14 didapatkan hasil rata-rata kelompok kontrol dibanding kelompok intervensi menunjukkan perbedaan yang signifikan, pada hari ke 7 (P: 0,041) dan pada hari ke 14 (P: 0,04). Terdapat perbedaan signifikan antara skor kepadatan kolagen hari 1 dan hari 7 (P: 0,024) serta hari 1 dan hari 14 (P: <0,001). Perbandingan skor kepadatan kolagen kelompok intervensi antara hari ke 7 dibandingkan dengan hari ke 14, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan (P: 0,06).

Simpulan: Pemberian injeksi PRP + SVFs dinilai mampu meningkatkan kecepatan kepadatan kolagen secara signifikan.

Kata kunci: Trauma anus, kepadatan kolagen, *Platelet Rich Plasma*, *Stromal Vascular Factor Cells*

ABSTRACT

Background: Anal trauma is common in the military and in children. Anal trauma can be in the form of lacerations or excoriations which are harmless but cause discomfort to the patient. In addition to surgical therapy, anal trauma can be treated non-invasively with the use of a combination of PRP (*Platelet Rich Plasma*) and SVFs (*Stromal Vascular Factor Cells*) taken from blood serum and adipose tissue. Collagen plays a very important role in the wound healing process. The increase in the number of growth factors and proteins in PRP and SVFs is expected to stimulate the formation and density of collagen which in turn accelerates the healing process in anal trauma.

Objective: Proving the effectiveness of using PRP and SVFs on collagen density factors in accelerating the healing process of anal trauma wounds.

Method: Post test control group was designed for 28 wistar mice, divided into 3 group. The negative control group was sacrificed on day 0, without anal trauma and without treatment. The positive control group, given anal trauma, but without special treatment, was sacrificed on days 1, 7, and 14 post treatment. The intervention group was given anal trauma, with PRP + SVFs injection treatment, which was sacrificed on days 1, 7, and 14 post treatment. Excisional biopsies were performed and collagen density was assessed with histopathology scoring parameters of 0 to 4. Statistical analysis of collagen density using One Way Anova and Independent T-Test.

Result: One Way Anova test showed the average collagen density score of the control group did not show a significant difference (P: 0.1), while the average collagen density score of the intervention group showed a significant difference (P: 0.019). Independent T-Test test showed the comparison of collagen density scores of control and intervention groups on day 1 showed 0 so that it could not be assessed (P: N/A). While on day 7 and day 14, the average results of the control group compared to the intervention group showed a significant difference, on day 7 (P: 0.041) and on day 14 (P: 0.04). There was a significant difference between the collagen density scores of day 1 and day 7 (P: 0.024) as well as day 1 and day 14 (P: <0.001). Comparison of collagen density scores of the intervention group between day 7 compared to day 14, there was no significant difference (P: 0.06).

Conclusion: PRP + SVFs injection is considered capable of increasing the rate of collagen density significantly.

Keywords: Anal trauma, collagen density, Platelet Rich Plasma, Stromal Vascular Factor Cells

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera traumatis pada saluran pencernaan bagian bawah sebagian besar dilaporkan dari lingkungan militer. Secara luas, trauma anorektal yang terjadi selama pertempuran militer biasanya karena trauma tumpul berenergi tinggi, sedangkan dalam lingkungan sipil biasanya berenergi rendah dan bersifat tembus. Oleh karena itu, strategi manajemen yang optimal untuk cedera yang terjadi di lingkungan sipil tidak diketahui. Berbagai klasifikasi telah dikembangkan dengan tujuan untuk memasukkan mekanisme dan penanganan trauma kolon, rektal, dan anus. Penelitian berbasis militer telah secara substansial meningkatkan praktik manajemen untuk trauma gastrointestinal bagian bawah (Ahern DP., Dkk., 2017).

Trauma anorektal merupakan kerusakan baik berupa ekskoriasi ataupun laserasi yang terjadi pada lapisan anus yang disebabkan oleh multifaktor. Karena letak anatominya yang relatif superfisial, anus lebih sering terluka daripada rektum. Kasus trauma anus khususnya pada anak jarang ditemukan dan bukan termaksud penyakit yang berbahaya tetapi dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada penderita akibat nyeri (Herzig DO., Dkk., 2012).

Trauma anorektal bisa disebabkan oleh trauma tumpul akibat kecelakaan, proses melahirkan, benda asing, seksualitas, iatrogenik, trauma

tusuk/tembak (Altomare, 2017). Beberapa penyebab lain trauma pada anus anak adalah akibat dari perubahan pola defekasi. Diare yang terjadi berulang ataupun konstipasi berulang membuat iritasi pada mukosa rektum bahkan sampai terjadinya fisura (Black CT, Pokorny WJ, 1982. Akakpo-Numado GK, Boume MA, 2015).

Penanganan trauma anorektal membutuhkan evaluasi dan tatalaksana yang berfokus pada survei primer dan sekunder, serta lokasi dan ekstensi trauma tersebut (Lee and McKendy, 2018). Beberapa peneliti menggunakan prinsip tatalaksana debridemen, diversi proksimal, drainase, bilas rektum (*distal washout*), dan operasi (Russell *et al.*, 2014; Clemens, Peace and Yi, 2018; Lee and McKendy, 2018).

Penelitian terus dilakukan untuk mendapatkan metode yang terbaik dalam menangani masalah penyembuhan pada trauma anorektal dan bagaimana mendapatkan suatu metode yang dapat mempercepat proses penyembuhannya. Selain terapi pembedahan, saat ini manajemen trauma anus secara non invasif juga telah banyak dikembangkan, salah satunya adalah dengan penggunaan kombinasi PRP (*Platelet Rich Plasma*) dan SVFs (*Stromal Vascular Factor Cells*) yang diambil dari jaringan adiposa dan serum darah. Kemampuan inilah yang dapat digunakan untuk memperbaiki sel-sel tubuh yang rusak akibat penyakit atau trauma (Singh, V. K., 2016). Tentunya hasil yang diharapkan adalah metode ini dapat mempercepat penyembuhan yang nantinya akan memberikan hasil penyembuhan

pada trauma anorektal yang baik dengan masa perawatan menjadi lebih singkat sehingga biaya perawatan dapat lebih rendah (Ghieh, F., 2015).

Platelet Rich Plasma (PRP) adalah trombosit konsentrat dalam volume kecil plasma, yang berisi setidaknya enam faktor pertumbuhan yang utama, termasuk diturunkan *platelet derived growth factor* (PDGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *epidermal growth factor* (EGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin like growth factor-1* (IGF-1), dan *transforming growth factor-b* (TGF-b) yang di lepaskan setelah aktivasi trombosit (Raposio E, dkk., 2016; Bourin, P., 2013; Aslı Duran, 2018; Choi J., dkk., 2012; Tohidnezhad, M.,2011; El-Sharkawy, H., 2007).

Efek positif dari PRP dalam merangsang proses angiogenesis dan proliferasi *undifferentiated stem cells* telah ditunjukkan secara eksperimental. Dalam kaitannya dengan angiogenesis, Eppley dkk melaporkan bahwa PRP merangsang sel-sel endotel dekat daerah luka, merangsang proliferasi dan pembentukan pembuluh darah kapiler baru (Eppley BL., dkk. 2006).

Stromal Vascular Fraction Cells (SVFs) merupakan komponen lipoaspirat yang diperoleh dari liposuction jaringan lemak. Lipoaspirat mengandung sejumlah besar stem sel yang disebut *Adipose derived stem cell* (ADSc). SVFs dari jaringan lemak diketahui mengandung sel T regulator, sel precursor endothelial, preadiposit yang diketahui sebagai anti inflamasi makrofag, *superoxide dismutase* (SOD), IGF, TGF, FGF, *hepatocyte growth factor* (HGF) dan *interleukin* (IL). (Tantuway V., dkk., 2017; Darinskas A.,

2017; Comella, K., 2017; Bourin P., 2013; Baglioni S., dkk., 2009; Rigotti G, 2009; Choi, J. dkk. 2012).

Kolagen memegang peranan yang sangat penting pada proses penyembuhan luka. Kolagen mempunyai kemampuan antara lain dalam hemostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin, meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan, dan mendorong proses fibroplasia dan terkadang pada proliferasi epidermis (Novriansyah R., dkk. 2008).

Adanya peningkatan jumlah faktor pertumbuhan dan protein pada PRP dan SVFs sehingga diharapkan dapat merangsang pembentukan kolagen yang selanjutnya mempercepat proses penyembuhan pada trauma anorektal.

Namun, saat ini belum ditemukan penelitian atau data yang mendeskripsikan faktor kepadatan kolagen dalam penyembuhan luka trauma anorektal yang diberikan kombinasi PRP + SVFs. Hal inilah yang melatarbelakangi peneliti untuk melakukan penelitian eksperimental menggunakan tikus Wistar dengan memberikan trauma anus untuk menilai faktor kepadatan kolagen dengan pemberian kombinasi PRP (*Platelet Rich Plasma*) dan SVFs (*Stromal Vascular Fraction Cells*).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas maka dapat dirumuskan suatu masalah yaitu, “Bagaimanakah Efek Pemberian Kombinasi *Platelet Rich Plasma* (PRP) dan *Stromal Vascular Fraction Cells* (SVFs) Terhadap Faktor

Kepadatan Kolagen Dalam Penyembuhan Luka Trauma Anus Pada Tikus Wistar?".

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan efektivitas penggunaan PRP dan SVFs terhadap faktor kepadatan kolagen dalam mempercepat proses penyembuhan luka trauma anus.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui nilai kepadatan kolagen dalam penyembuhan luka dengan pemberian kombinasi Platelet Rich Plasma (PRP) dan Stromal Vascular Fraction Cells (SVFs) berdasarkan gambaran mikroskopik Histopatologi pada model tikus Wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar pemanfaatan kombinasi PRP dan SVFs dalam menilai faktor kepadatan kolagen yang sangat berperan dalam proses penyembuhan luka pada trauma anorektal.
2. Hasil penelitian dapat dijadikan referensi penelitian lain dalam hal penatalaksanaan luka pada trauma anorektal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

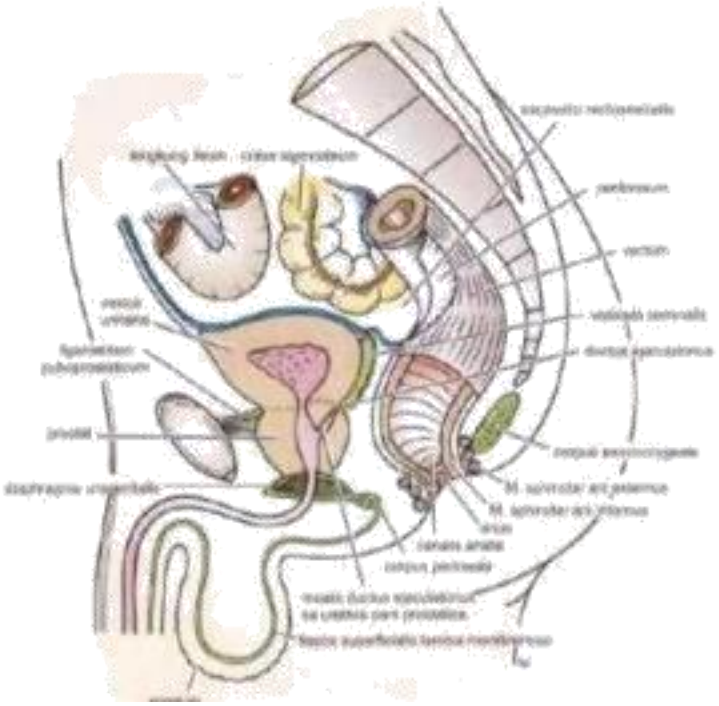
2.1 Trauma Anorektal

2.1.1 Definisi

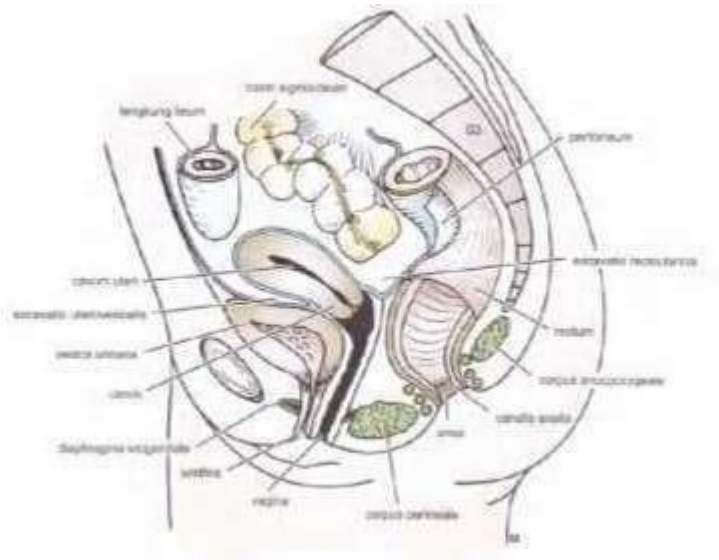
Trauma anus adalah disrupsi yang terjadi pada anus (sfingter anus) yang disebabkan baik oleh trauma tumpul maupun trauma penetrasi pada perineum (Herzig, 2012). Trauma anorektal merupakan kasus trauma yang jarang pada anak. Biasanya disebabkan karena penganiayaan, kekerasan seksual, atau kecelakaan lalu lintas. Baik itu trauma intra pelvis maupun intraabdomen biasanya mengancam nyawa pada anak. Diagnosis yang tepat pada trauma anorektal biasanya bukan hal yang mudah dan seyogyanya dikerjakan di ruang gawat darurat untuk utamanya komplikasi sepsis (Hashish, 2011; Komlatse Akakpo-Numado, 2015).

2.1.2 Anatomi

Kanalis analis panjangnya sekitar 1,5 inci (4cm) dan berjalan ke bawah dan belakang dari ampulla rekti untuk membuka ke permukaan anus (Gambar 1 dan Gambar 2). Kecuali saat defekasi, dinding lateral kanalis analis dipertahankan saling berdekatan dengan muskulus levator ani dan muskulus sphincter ani (Snell., Dkk., 2008).



Gambar 1. Potongan Sagital Pelvis Laki-Laki

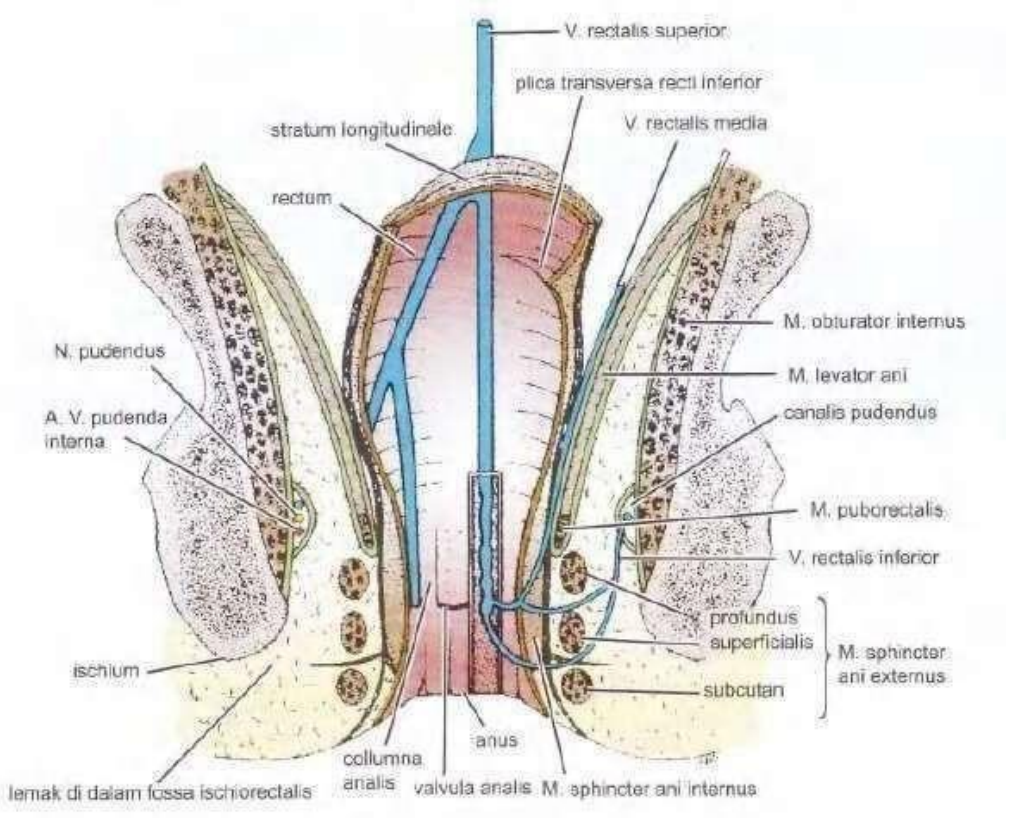


Gambar 2. Potongan Sagital Pelvis Perempuan

Batas-batas anatomi kanalis analis:

- Ke posterior: corpus anococcygeum, os coccygis (Gambar 1)
- Ke anterior pada laki-laki: corpus perineale, diaphragma urogenitale, urethra pars membranacea, dan bulbus penis
- Ke anterior pada perempuan: corpus perineale, diaphragma urogeniltale, dan bagian bawah vagina (Gambar 2)
- Ke lateral: fossa ischiorectalis yang berisi lemak (Gambar 3)

(Snell., Dkk., 2008).

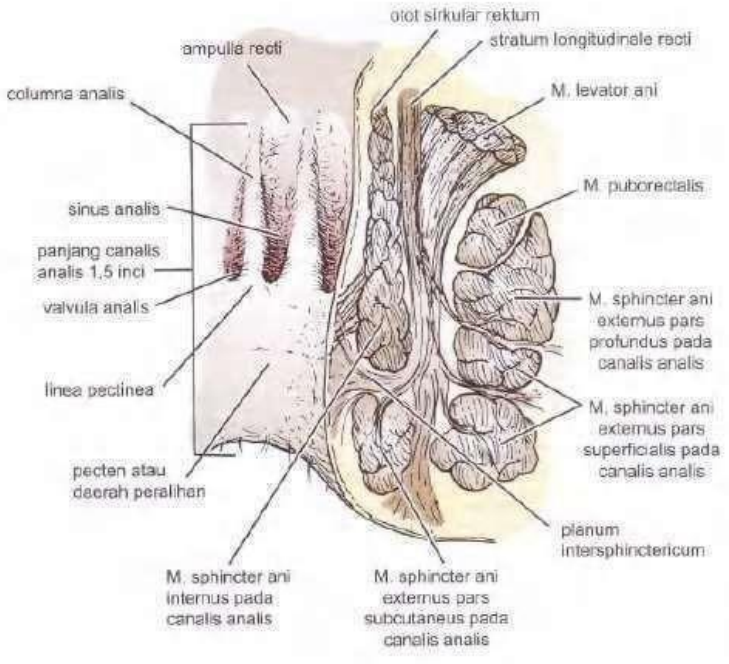


Gambar 3. Potongan Koronal Pelvis dan Perineum,

memperlihatkan Aliran Vena Kanalis Analis

a. Lapisan Kanalis Analis

Tunika mukosa setengah bagian atas kanalis analis memperlihatkan lipatan-lipatan vertikal yang dinamakan *columnae anales* (Gambar 3 dan Gambar 4). Kolumna ini dihubungkan satu dengan yang lain pada ujung bawahnya oleh plica semilunaris kecil yang dinamakan valvulae anales. Tunika mukosa setengah bagian bawah canalis analis halus dan bergabung dengan kulit anus. Linea pectinata menunjukkan 1evel di mana setengah bagian atas canalis analis bertemu dengan setengah bagian bawah (Gambar 4) (Snell., Dkk., 2008).



Gambar 4. Potongan Korona Kanalis Analis

Tunika muskularis seperti bagian lain di traktus digestikus terbagi atas stratum longitudinal di sebelah luar dan stratum circulare di sebelah dalam (Gambar 3 dan Gambar 4). Tunika muskularis tebal pada ujung atas canalis membentuk

muskulus sphincter ani internus yang involunter. Di sekitar otot polos sphincter ani terdapat otot lurik yang melingkar disebut musculus sphincter ani externus yang volunter. Muskulus sphincter ani eksternus dibagi dalam tiga bagian: pars subkutaneus, Pars superficialis, dan pars profundus. Tempat lekat bagian-bagian ini dijelaskan dalam Tabel 1 (Snell., Dkk., 2008).

Tabel 1. Spingter Kanalis Analis

Nama Otot	Origo	Insersio	Persarafan	Fungsi
M. Sphincter Ani Eksternus				
Pars Subcutaneus	Melingkar disekitar canalis analis, tidak ada perlekatan tulang		n. rectalis inferior dan ramus n. sacralis 4	Bersama m. puborectalis membentuk sphincter volunter canalis analis
Pars Superficialis	Corpus perineale	Os coccygis		
Pars Profundus	disekitar canalis analis, tidak ada perlekatan tulang			
M. Puborectalis (bagian dari m. levator ani)	Os pubis	Membentuk ambin disekitar juncture	Ramus perinealis n. sacralis 4 dan ramus perinealis n. pudendus	Bersama m. sphincter ani externus membentuk sphincter volunter canalis analis

Serabut puborektalis muskulus levator ani membentuk sebuah lengkung, yang di anterior melekat pada kedua os pubis. Lengkung ini berjalan ke belakang di sekeliling junctura anorectalis, menarik junctura ke depan sehingga terbentuk sudut yang tajam (Gambar 5) (Snell., Dkk., 2008). Pada perbatasan antara rektum dan kanalis analis, muskulus sphincter ani internus, muskulus sphingter ani eksternus pars profundus, dan muskulus puborektalis membentuk cincin yang

disebut cincin anorektal, yang dapat diraba pada pemeriksaan rektum (Snell., Dkk., 2008).

b. Pendarahan Kanalis Analis

- **Arteri**

  Arteria rektalis superior mendarahi setengah bagian atas rektum, dan arteria rektalis inferior mendarahi setengah bagian bawah rectum (Gambar 5).

- **Vena**

  Setengah bagian atas dialirkan oleh vena rektalis superior ke vena mesenterica inferior; setengah bagian bawah dialirkan oleh vena rektalis inferior ke sirkulasi sistemik (Gambar 5). Anastomosis di antara vena-vena rektalis membentuk anastomosis portalsistemik yang penting (Snell., Dkk., 2008).

- **Aliran Limfa**

  Limfa dari setengah bagian atas kanalis analis dialirkan ke nodus pararektales dan bergabung dengan nodus mesenterika inferior. Limfa dari setengah bagian bawah kanalis analis dialirkan ke kelompok medial nodus inguinales superifisial (Gambar 5) (Snell., Dkk., 2008).

- **Persarafan**

  Tunika mukosa setengah bagian atas kanalis analis peka terhadap regangan dan disarafi oleh serabut-serabut yang berjalan ke atas melalui plexus hypogasktrikus. Setengah bagian bawah peka terhadap nyeri, suhu, dan raba dan disarafi oleh nervus rektalis inferior. Muskulus sphingter ani internus disarafi oleh serabut-serabut simpatik dari plexus hypogastrikus inferior.

Muskulus sphincter ani eksternus volunter disarafi oleh nervus rectalis inferior (Snell., Dkk., 2008).

2.1.3 Etiologi

a. Trauma Penetrasi

Trauma penetrasi menyumbang 80% dari trauma rektal dengan luka tembak di sebagian besar meskipun proporsi luka tembak dan luka tusuk bergantung pada wilayah masing-masing. Cedera kandung kemih adalah cedera yang paling sering yang terjadi bersamaan dengan trauma penetrasi (Barkley S., Dkk., 2013).

b. Trauma Tumpul

Cedera rektal tumpul jauh lebih jarang daripada cedera tembus dengan insiden 6,2%, sepertiga di antaranya berasal dari kecelakaan lalu lintas. Cedera ekstraperitoneal terjadi karena robekan pada anorektal junction dimana colon cenderung terfiksasi (Barkley S., Dkk., 2013).

c. Trauma Ledakan

Trauma ledakan sangat jarang terjadi walaupun ledakan bom oleh teroris ataupun ledakan industri terjadi di seluruh dunia, trauma ledakan primer pada rektum tidak pernah dilaporkan. Trauma ledakan sekunder pada rektum diakibatkan oleh penetrasi dari fragmen-fragmen ledakan (Barkley S., Dkk., 2013).

d. Penetrasi Benda Asing

Mayoritas pasien adalah laki-laki, dengan usia berkisar antara 16 hingga 79 tahun. Alasan tersering adalah kepuasan seksual, dengan seperempat dimasukkan untuk alasan *personal hygine* dan menghilangkan pruritus ani atau sembelit. Pelecehan seksual juga berkontribusi sebanyak penetrasi benda asing menyebabkan psikosis sekunder dan kecanduan alkohol. Beberapa kasus full thickness perforation dengan atau tanpa peritonitis juga dapat terjadi, dengan kondisi yang buruk. Tapi kebanyakan hanya menyebabkan kerusakan pada mukosa (Barkley S., Dkk., 2013).

e. Iatrogenik

Cedera rektal iatrogenik jarang terjadi, terhitung sekitar 2,5% kasus, Insiden perforasi rektal setelah studi barium enema berkisar antara 0,002 hingga 0,23% dan menyebabkan kematian hingga 50% karena efek toksik dari barium yang terekstravasasi. Sebagian besar cedera disebabkan oleh trauma kateter langsung, tetapi kerusakan mukosa yang sudah ada sebelumnya dan distensi lumen yang berlebihan juga dapat berkontribusi. Cedera rektal yang terjadi selama operasi panggul lainnya jarang terjadi; selama laparoskopi prostatektomi radikal angkanya sekitar 1-2% (Barkley S., Dkk., 2013).

2.1.4 Epidemiologi

Trauma rektal memiliki insiden yang dilaporkan sekitar 1-3% di pusat trauma sipil dan 5,1% dari data masa perang baru-baru ini. Sebagian besar cedera disebabkan oleh trauma tembak (71–85%), sementara trauma tumpul (5–10%) dan trauma tajam (3–5%) terdiri dari sisanya. Sampai 23%

dari cedera rektal yang berhubungan dengan perang disebabkan oleh trauma ledakan (Clemens MS., Dkk., 2018).

Meskipun ada kemajuan dalam sistem trauma dan manajemen bedah, angka kematian tetap antara 3 dan 10% dengan angka komplikasi tambahan sebesar 18 sampai 21%. Mungkin sebagian terkait dengan berbagai tingkat pengalaman dan kenyamanan terkait cedera rektal kompleks di antara ahli bedah dan lanjutan evolusi manajemen mereka. Selain itu, rektal cedera jarang terlihat dalam isolasi mengingat jarak yang dekat dari organ panggul lain dan pembuluh darah yang dapat membuat manajemen lebih sulit (Clemens MS., Dkk., 2018).

Trauma anus sering ditemukan bersamaan dengan trauma pelvis utamanya pada trauma tumpul (Herzig, 2012). Insidens trauma perineal sendiri 0.1% (69/53224) dengan rasio laki-laki:perempuan 85:15 dan rata-rata umur 30 tahun. Cedera dapat mencakup laserasi jaringan lnak, cedera penetrasi energi rendah atau tinggi, sampai cedera luas akibat fraktur kompleks pelvik dan ledakan besar (Petrone *et al.*, 2016).

Untuk cedera perineum terisolasi, angka kematian sampai 18%, sedangkan cedera pelviperineal kompleks memiliki angka kematian hingga 70%. Pada wanita primipara, 35% mengalami defek sfingter anal. Wanita dengan inkontinensia fekal yang persisten atau onset lambat setelah persalinan pervaginam, sebanyak 90% wanita mengalami defek pada sfingter ani eksternal dan 65% pada sfingter ani internal (Jeganathan, Cannon dan Bleier, 2018).

2.1.5 Mekanisme Trauma

Namun, terdapat perbedaan yang jelas antara data militer dan sipil berdasarkan mekanisme cedera, ketersediaan sumber daya, dan beban evakuasi medis melalui berbagai lokasi dan ahli bedah (Clemens MS., Dkk., 2018). Saat ini, mortalitas akibat trauma kolorektal kira-kira 3%, tetapi morbiditas terkait tetap tinggi (25%), karena perkembangan sepsis intraabdominal. Prinsip manajemen dasar termasuk pengendalian perdarahan dini (Ahern DP., Dkk., 2017).

Untuk menkanisme trauma, pada penelitian terbaru (Hayaki Ucino, et al) terdapat 41 mekanisme tumpul (80%), 7 mekanisme penetrasi (14%), dan 3 gabungan mekanisme penetrasi dan tumpul. Dari mekanisme penetrasi terbanyak ditemukan 36 luka tembak, 6 tusukan, 1 tusukan dan 1 gigitan hewan. Dari mekanisme tumpul, terdapat 1 penyerangan, 1 jatuh dari ketinggian, 3 tabrakan kendaraan bermotor, 4 tabrakan kendaraan pejalan kaki dan 1 luka injakan hewan (Uchino H., Dkk., 2021).

Tabel 2. Mekanisme trauma pada anorektal (Uchino H., Dkk., 2021)

Trauma penetrasi		**Trauma tumpul**	
Luka tembak	36	Kecelakaan lalu lintas (pejalan kaki)	4
Penyulaan	6	Kecelakaan lalu lintas (kendaraan bermotor)	3
Penyulaan + Tusukan	1	Penyerangan	1
Gigitan hewan	1	Jatuh dari ketinggian	1
		Serangan hewan	1

2.1.6 Diagnosis

Diagnosis anorektal trauma harus dilakukan lebih awal setelah trauma. Di negara maju, pasien terlihat cepat dalam keadaan darurat setelahnya trauma. Namun di negara berkembang, kemiskinan dan rendahnya jaminan/asuransi kesehatan dari populasi menyebabkan keterlambatan penanganan. Keterlambatan tersebut dapat memungkinkan terjadinya komplikasi septik, dan mempersulit penatalaksanaan (Komlatse AG., 2015).

Pada pasien trauma, pendekatan sistemik pada seluruh pasien harus dilakukan tanpa kecuali, seperti yang diuraikan oleh Program Advanced Trauma Life Support (ATLS). Penilaian awal pasien sangat penting sebelum berfokus pada daerah anatomi spesifik dari cedera traumatis yang jelas. Konsep penilaian awal ini, seperti yang diuraikan oleh ATLS, mencakup evaluasi sistematis termasuk primary survey, resucitation, dan secondary survey terperinci dengan evaluasi ulang terus menerus melalui semua langkah (Ahern DP., Dkk., 2017). Cedera anorektal yang dicurigai dinilai selama secondary survey (Lee L, McKendy KM., 2018). Anamnesis yang lebih rinci harus diperoleh jika memungkinkan, termasuk konsisteni tinja. Pasien dengan trauma anorektal memiliki *associated injury* dan memahami mekanisme trauma dapat membantu mengidentifikasi hal ini. Meskipun pemeriksaan colok dubur merupakan elemen wajib dari secondary survey ATLS, nilainya untuk mendeteksi cedera rektal masih terbatas (Lee L, McKendy KM., 2018).

Gambar 5. Anak laki-laki usia 2,5 tahun akibat pelecehan seksual, pada pemeriksaan perineum tampak laserasi pada arah pukul 6 (dinding anal posterior) dengan panjang 3 cm dari mukosa sampai ke lapisan otot (Komlatse AG., 2015)

Gambar 6. Wanita 27 tahun dengan trauma penetrasi intragluteal yang menembus hingga ke rektum (Lee L, McKendy KM., 2018)

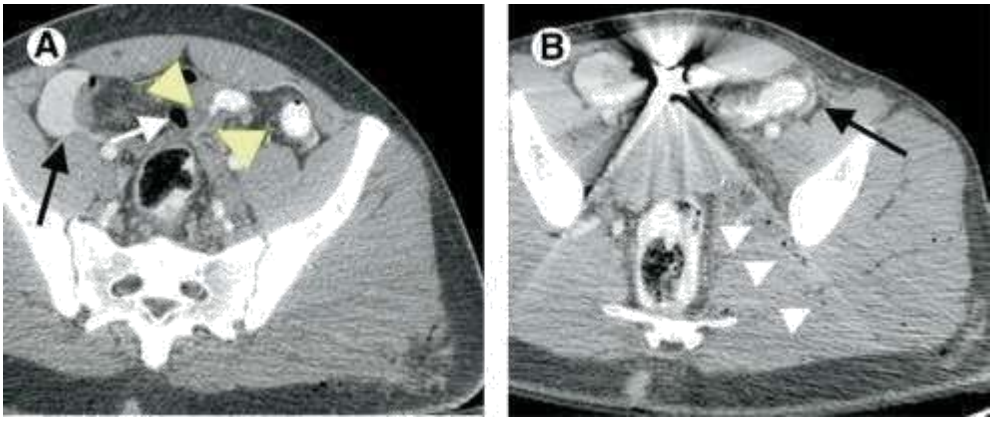
Gambar 7. Laki-laki usia 29 tahun akibat trauma pelvis, pada pemeriksaan perineum menunjukkan kehilangan jaringan yang besar dengan avulsi anorektal komplit (Ibn Majdoub HK., Dkk., 2013)

Gambar 8. Avulsi anorektal akibat trauma ledakan pada anggota militer (Lee L, McKendy KM., 2018)

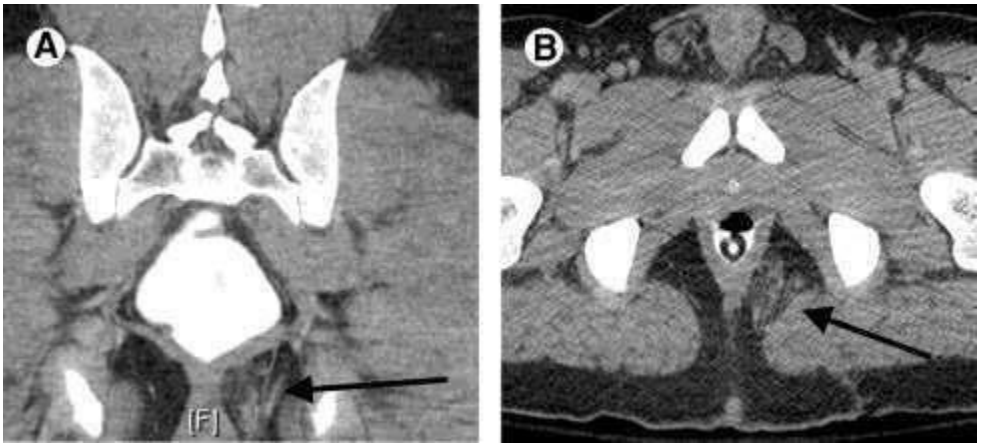
Digital rektal examinaton dapat membahayakan praktisi serta pasien. Memiliki potensi cedera dan penularan penyakit menular. Digital rektal examination secara non selektif telah terbukti hanya dalam 1,2% evaluasi trauma, tetapi jumlah ini meningkat menjadi 11% ketika suspek dokter sebelum pemeriksaan tinggi. Namun, pemeriksaan harus sangat hati- hati dalam kondisi fraktur panggul terbuka dan *high velocity* trauma dengan

fraktur sakral dan pubis untuk menilai defek besar pada kubah rektal. Penilaian tentang defek pada dinding rektal, darah segar, penurunan tonus sfingter ani, fragmen tulang, atau pergeseran prostat. Berdasarkan temuan ini, pemeriksaan colok dubur mungkin masih berperan dalam temuan pemeriksaan fisik yang meragukan atau sebagai konfirmasi kecurigaan diagnostik. Perhatian harus diperhatikan jika ada potensi bahaya bagi pemeriksaan (Clemens MS., Dkk., 2018).

CT scan memiliki keterbatasan dalam mendeteksi cedera anorektal secara spesifik. Dokter akan sering mengkhawatirkan anorektal trauma berdasarkan mekanisme cedera namun klinis tidak menunjukkan hasil separah dari mekanisme trauma. Temuan paling sensitif pada CT adalah *wound tract* yang meluas ke usus. Namun, ekstravasasi kontras intraluminal, defek seluruh lapisan rektum, udara bebas ekstraluminal asimetris, dan perdarahan di dalam dinding usus merupakan temuan yang lebih spesifik. Temuan sekunder yang menunjukkan cedera rektal termasuk penebalan dinding rektal, lemak perirektal terdampar, dan cairan bebas intraperitoneal yang tidak dapat dijelaskan (Clemens MS., Dkk., 2018).



Gambar 9. Pasien dengan luka tembak, gambaran CT aksial (A, B) menunjukkan kontras ekstraluminal di dalam panggul (panah hitam), udara ekstraluminal (panah putih) (Anderson SW., 2008)



Gambar 10. Pasien dengan penusukan. Pada pasien ini, lintasan pisau dengan jelas diidentifikasi sebagai area lemak yang membentang melalui jaringan subkutan ke fossa ischiorektal di sebelah kiri, mengarah ke daerah rektum distal (panah hitam) (Anderson SW., 2008)

Proktoskopi memiliki sensitivitas 71% untuk cedera rektal dan paling sensitif untuk cedera ekstraperitoneal (88%). Pasien yang tidak kooperatif dapat menurunkan kualitas pemeriksaan. Kurangnya preparasi usus dan *associated injury* (mobilitas panggul terbatas, perdarahan) selanjutnya dapat menurunkan sensitivitas proktoskopi. Identifikasi cedera

ekstraperitoneal menghindari morbiditas laparotomi negatif. Selain itu, proktoskopi memungkinkan mengetahui ukuran dan luasnya cedera pasien. Mengingat sensitivitas yang lebih rendah untuk cedera intraperitoneal, keadaan ini dapat meminta evaluasi melalui laparoskopi untuk menyingkirkan cedera rektal intraabdominal (Clemens MS., Dkk., 2018).

Trauma rektal diklasifikasikan menurut *Rectum Injury Scale* dari *American Association for the Surgery of Trauma* (AAST) (*Tabel 3*). Namun, pengambilan keputusan pembedahan lebih bergantung pada stabilitas hemodinamik pasien, kebutuhan transfusi dan volume resusitasi, adanya cedera lain, derajat kontaminasi tinja, dan lokasi cedera (intra/ekstraperitoneal), dari pada merujuk ke AAST secara spesifik.

Grade	Tipe Luka	Deskripsi luka
I	Kontusio	Kontusio atau hematoma tanpa devaskularisasi
	Laserasi	Laserasi parsial
II	Laserasi	Laserasi < 50% lingkar rectum
III	Laserasi	Laserasi ≥ 50% lingkar rectum
IV	Laserasi	Laserasi pada seluruh lapisan dengan ekstensi ke perineum
V	Vaskular	Segmen mengalami devaskularisasi

Tabel 3. AAST Organ Rectal Injury Scale (Injury Scoring Scale., 2021)

Trauma anorektal merupakan diagnosis yang relatif jarang tetapi secara klinis bersifat kritis. Cedera anorektal mungkin disebabkan oleh luka trauma penetrasi pada pelvis dan area perineum trauma tumpul yang parah, seringkali dengan fraktur pelvis (Anderson SW., 2008). Pada penelitian Hayaki Uchino dengan sampel sebanyak 51 pasien dengan trauma anorektal, trauma yang paling banyak adalah trauma pada organ abdomen

(small bowel, colon, liver, pankreas, diafragma, dan gaster), diikuti oleh urogenital, ekstremitas, thorax, kepala leher (Uchino H., Dkk., 2021).

	Ekstraperitoneal	Intraperitoneal	Kombinasi	Total
Kepala	0	0	1	1
Wajah	0	1	1	2
Leher	0	0	0	0
Thorax	1	3	2	6
Abdomen	12	19	3	34
Urogenital	13	9	5	27
Ekstremitas	15	10	5	30

Tabel 4. Associated Injury pada trauma anorektal (Uchino H., Dkk., 2021)

2.1.7 Tatalaksana

Pasien trauma yang masuk ruang emergensi harus dilakukan penanganan awal sesuai berdasarkan *Advanced Trauma Life Support* (ATLS). Cedera yang mengancam nyawa harus tertangani sebelum menilai kerusakan daerah perineal atau anus (Petrone *et al.*, 2016; Ahern *et al.*, 2017).

a. Trauma Rektal Intraperitoneal

Trauma rektal intraperitoneal dapat ditangani dengan cara yang sama seperti trauma kolon. Untuk pasien yang stabil, terdapat data level I untuk mendukung perbaikan primer dari cedera tak rusak tanpa kontaminasi tinja yang signifikan yang melibatkan kurang dari 50% lingkar usus besar. Jika perbaikan primer tidak memungkinkan, reseksi segmental dan anastomosis primer dapat dilakukan dengan morbiditas rendah. Penggunaan kolostomi pengalihan umumnya tidak diperlukan. Dalam studi kohort multi

institusional AAST dari pusat trauma tingkat I di Amerika Serikat, pasien yang ditangani dengan diversi memiliki lebih banyak komplikasi perut tanpa perbedaan dalam mortalitas (Lee and McKendy, 2018).

Pasien yang tidak stabil harus ditangani sesuai dengan prinsip *damage control surgery* dengan pengendalian kontaminasi dan penundaan manajemen definitif (diversi atau anastomosis) sampai pasien distabilkan. Walaupun, pasien yang awalnya ditangani dengan open abdomen memiliki risiko lebih tinggi mengalami kebocoran anastomosis, bahkan ketika *delayed anastomosis* dilakukan pada kondisi pasien yang lebih optimal. Pasien harus memilih secara hati-hati (dibutuhkan setidaknya 6 unit transfusi dengan tanpa komorbiditas yang signifikan) untuk *delayed anastomosis* dalam kondisi ini (Lee and McKendy, 2018).

b. Trauma Rektal Ekstraperitoneal

Perkembangan terbaru dalam teknik operasi endoskopi transanal memungkinkan penutupan cedera ekstraperitoneal yang lebih proksimal, meskipun tidak jelas apakah hal ini pada akhirnya akan mempengaruhi hasil. Terapi antibiotik harus mencakup flora enterik dan dilanjutkan setidaknya selama 24 jam setelah operasi. Area utama kontroversi dalam penatalaksanaan cedera rektal ekstraperitoneal melibatkan perlunya pembersihan rektal distal dan drainase presakral. Rektal washout distal awalnya dipopulerkan selama perang Vietnam, tetapi beberapa berhipotesis bahwa manfaatnya selama konflik ini disebabkan oleh pola cedera yang terlihat (yang umumnya berbeda dari cedera pada keadaan sipil), serta

terbatasnya rejimen antibiotik yang tersedia selama itu. Praktik ini, secara umum, tidak disukai karena ada kekhawatiran tentang kemungkinan memperburuk cedera rektal. Tidak ada bukti yang jelas untuk menunjukkan peningkatan mortalitas atau komplikasi infeksi antara pasien yang menjalani *rectal wash out* distal dan yang tidak, menghasilkan rekomendasi bersyarat untuk melarang penggunaannya.

Demikian pula, penggunaan drainase presakral juga mulai disarankan. Penggunaan drain presakral membutuhkan diseksi yang signifikan dan gangguan jaringan normal jika cedera belum terjadi. Analisis data yang tersedia menunjukkan bahwa mortalitas dan komplikasi infeksi lebih tinggi pada pasien yang menjalani drainase presakral, meskipun hal ini mungkin disebabkan oleh bias seleksi. Satu RCT yang dilakukan pada topik tersebut melibatkan 48 pasien dan tidak mengidentifikasi perbedaan apa pun komplikasi antara kelompok drain dan tanpa drain, percobaan ini mungkin kurang kuat untuk mendeteksi perbedaan yang sebenarnya. Dengan adanya data ini, *The Eastern Association for the Surgery of Trauma* guidelines secara bersyarat merekomendasikan agar tidak menggunakan saluran presakral (Lee and McKendy, 2018). Dalam studi multi institusional AAST yang sama, baik pencucian rektal distal dan drainase presakral secara independen dikaitkan dengan peningkatan komplikasi terlepas dari keparahan atau mekanisme cedera (Brown CVR., Dkk., 2018).

c. Trauma Sfingter

Data sangat terbatas untuk memandu penatalaksanaan pasien dengan trauma sfingter ani. Terdapat insiden yang tinggi dari cedera yang terjadi bersamaan pada rektum, terkait cedera intraabdominal dan panggul, atau kerusakan jaringan lunak perineum. Dalam 1 studi dari 46 trauma anal militer (sebagian besar mekanisme ledakan dengan insiden tinggi cedera intraabdominal dan panggul lainnya), perbaikan sfingter anal akut dilakukan pada 11 pasien (dengan 9 pasien menjalani diversi proksimal bersamaan), tetapi tidak dilakukan. Penelitian yang lebih lama telah menunjukkan hasil fungsional yang baik dengan perbaikan sfingter tertunda. Berdasarkan data ini, nilai perbaikan sfingter akut setelah gangguan traumatis dipertanyakan, dan pasien harus dikelola dengan pengalihan proksimal di pengaturan cedera sfingter yang signifikan. Jika memungkinkan, ujung otot sfingter yang terganggu dapat diberi tanda untuk meminimalkan retraksi dan memfasilitasi perbaikan di masa mendatang. Manometri anorektal dapat dilakukan sebelum pembalikan kolostomi dan telah terbukti dapat memprediksi hasil fungsional. Hasil jangka panjang dari perbaikan sfingter traumatis akut tidak diketahui (Lee and McKendy, 2018).

Untuk dengan kasus dengan ketelibatan sphinter ani ada beberapa teknik pembedahan yang menjadi pilihan (Jeganathan, Cannon dan Bleier, 2018):

- Sfingteroplasti

  Diseksi pada kompleks sfingter hingga ke cincin anorektal kemudian ditumpang-tindihkan dan dilekatkan menggunakan jahitan benang absorbable.

- Gracioplasti/Gluteoplasti

  Digunakan otot gracilis atau otot gluteus untuk merekonstruksi anus.

- Sfingter buatan

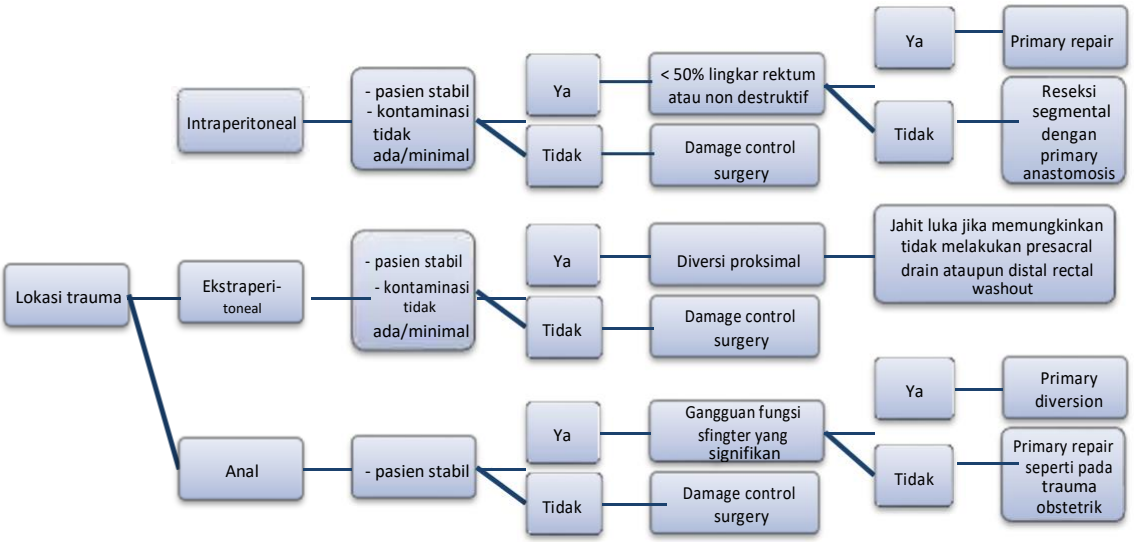
  Berupa alat yang terdiri dari manset oklusif tiup yang ditempatkan di sekitar kanal anal dengan pompa yang ditempatkan di skrotum atau labia.

- Stimulasi saraf sakralis
  Neuromodulasi radix nervus S3.

- Augmentasi sifngter magnetif

  Perangkat kontinensia baru yang terdiri dari pita fleksibel dengan inti magnetik yang ditempatkan di sekitar saluran anus untuk meningkatkan tonus sfingter ani.

Diagram 1. Algoritma Tatalaksana Trauma Anorektal (Lee and McKendy, 2018)

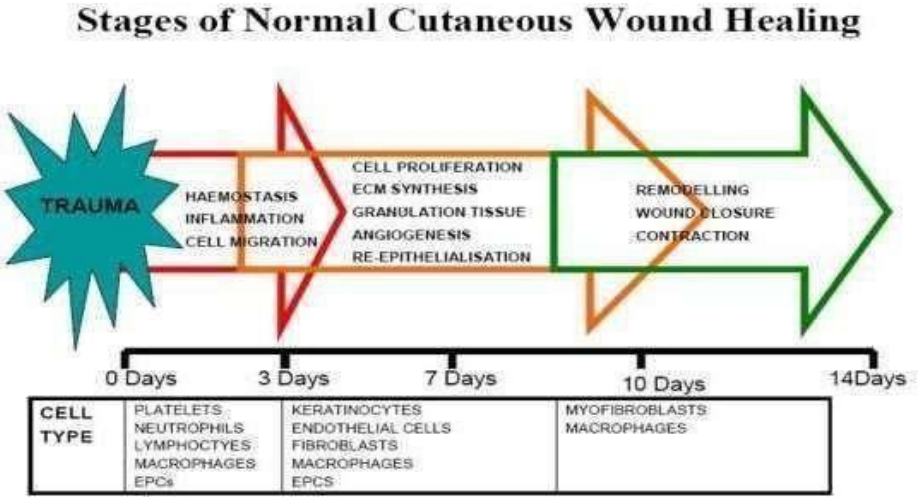


2.2 Penyembuhan Luka

Definisi penyembuhan luka termasuk perbaikan dari kerusakan pada organ atau jaringan, umumnya kulit. Bagaimanapun, telah jelas bahwa proses sistemik pada luka yang mengubah jauh melebihi batas dari kerusakan itu sendiri. Lebih jauh lagi, riset sebelumnya melibatkan stem sel dan sel progenitor dalam proses penyembuhan luka membutuhkan perspektifyang luas daripada yang satu semata-mata fokus pada kerusakan organ itu sendiri. Penyembuhan luka paling baik dipahami secara menyeluruh sebagai respon organisme terhadap cedera, tanpa melihat apakah lokasinya pada kulit, hati atau jantung (Widjajakusumah, Tanzil A., 2014; Sjamsuhidajat, deJong., 2016).

Terdapat dua proses yang penting dalam terjadinya proses homeostasis. Pertama adalah penggantian selular matriks yang berbeda sebagai tambalan untuk kembali menyusun kelanjutan baik fisik dan

psikologis terhadap organ yang cedera. Hal tersebut merupakan proses terbentuknya *scar*. Proses yang kedua adalah rekapitulisasi proses awal pembentukan organ yang cedera. Ini merupakan proses regenerasi. Penyembuhan luka dapat dibagi ke dalam tiga fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi dan remodeling. (Leong M. 2016; McLeod, Mansbridge., 2015; Widjajakusumah, Tanzil A., 2014; Moenadjat Y, dkk., 2011).



Gambar 11. Tiga Fase Penyembuhan Luka, Waktu dan Sel Karakteristik yang tampak pada waktu tertentu (Gurtner C, 2007)

➢ **Fase Inflamasi (Hemostasis dan Inflamasi)**

Fase inflamasi berlangsung sejak terjadinya luka sampai kira-kira hari ke tiga. Pembuluh darah yang terputus pada luka akan menyebabkan perdarahan dan tubuh berusaha menghentikannya dengan vasokonstriksi, pengerutan ujung pembuluh yang putus (retraksi) dan reaksi hemostasis. Hemostasis terjadi karena trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling

melekat dan bersama jala fibrin yang terbentuk membekukan darah yang keluar dari pembuluh darah. Trombosit yang berlekatan akan berdegranulasi, melepas kemotraktan yang menarik sel radang, mengaktifkan fibroblast lokal dan sel endotel serta vasokonstriktor. Hemostasis memicu inflamasi dengan terjadinya pelepasan faktor kemotaktik dari luka. (McLeod, Mansbridge., 2015; Widjajakusumah, Tanzil A., 2014)

Paparan kolagen sub endothelial terhadap platelet menghasilkan agregasi platelet, degranulasi dan aktifasi koagulasi menghasilkan bekuan fibrin. Granul-granul *platelet-α* melepaskan sejumlah zat kimia seperti platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor-β (TGF-β), platelet activating factor (PAF), fibronectin dan serotonin. Sebagai tambahan untuk mencapai hemostasis, bekuan fibrin memungkinkan migrasi sel-sel inflamasi menuju luka seperti *polymorphonuclear leucocytes* (PMNs, neutrofil) dan monosit. PMN adalah sel pertama yang menuju ke tempat terjadinya luka. Jumlahnya meningkat cepat dan mencapai puncaknya pada 24-48 jam. Fungsi utamanya adalah memfagositosis bakteri yang masuk, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah pelepasan prostaglandin dan adanya komponen kemotaktik seperti faktor komplemen, interleukin-1 (IL-1), tumor nekrosis faktor-α (TNF-α), TNF-β, faktor platelet-4 atau produk bakteri kesemuanya merangsang migrasi netrofil. Elemen imun seluler yang berikutnya adalah makrofag. Sel ini turunan dari monosit yang bersirkulasi, terbentuk karena proses kemotaksis dan migrasi.

(McLeod, Mansbridge., 2015; Widjajakusumah, Tanzil A., 2014; Thorne, et al., 2007).

Makrofag muncul pertama 48-96 jam setelah terjadi luka. Makrofag berumur lebih panjang dibanding dengan sel PMN dan tetap ada di dalam luka sampai proses penyembuhan berjalan sempurna. Makrofag seperti halnya netrofil, memfagositosis dan mencerna organisme-organisme patologis dan sisa-sisa jaringan. Makrofag juga memainkan peranan penting dalam regulasi angiogenesis dan terkumpulnya ekstraseluler matriks (ECM) oleh fibroblast dan proliferasi dari otot polos dan sel endothelial yang dihasilkan dalam angiogenesis. Sesudah makrofag akan muncul Limfosit T dan jumlahnya mencapai puncak pada hari ketujuh. Jumlahnya lebih sedikit dibandingkan makrofag dan sebagai jembatan transisi dari fase inflamasi ke proliferasi. Fase ini juga disebut fase lamban karena reaksi pembentukan kolagen baru sedikit, dan luka hanya dipertautkan oleh fibrin yang amat lemah. (McLeod, Mansbridge., 2015; Widjajakusumah, Tanzil A., 2014; Thorne, et al., 2007; Nauta A, et al., 2012).

			Type of Wound	
CYTOKINE	**CELL SOURCE**	**FUNCTION**	**ACUTE**	**CHRONIC**
Proinflammatory Cytokines				
TNF-α	PMNs, macrophages	Inflammation, reepithelialization, PMN margination and cytotoxicity, with or without collagen synthesis; provides metabolic substrate	Increased levels	Increased levels
IL-1	PMNs, monocytes, macrophages, keratinocytes	Inflammation, reepithelialization, fibroblast and keratinocyte chemotaxis, collagen synthesis	Increased levels	Increased levels
IL-2	T lymphocytes	Increases fibroblast infiltration and metabolism		
IL-6	PMNs, macrophages, fibroblasts	Inflammation, reepithelialization, fibroblast proliferation, hepatic acute-phase protein synthesis	Increased levels	Increased levels
IL-8	Macrophages, fibroblasts	Inflammation, macrophage and PMN chemotaxis; reepithelialization, keratinocyte maturation and proliferation	Increased levels	Increased levels
IFN-γ	T lymphocytes, macrophages	Activates macrophages and PMNs, retards collagen synthesis and cross-linking, stimulates collagenase activity		
Anti-Inflammatory Cytokines				
IL-4	T lymphocytes, basophils, mast cells	Inhibition of TNF-α, IL-1, IL-6 production; fibroblast proliferation, collagen synthesis		
IL-10	T lymphocytes, macrophages, keratinocytes	Inhibition of TNF-α, IL-1, IL-6 production, inhibition of macrophage and PMN activation		

Tabel 5. Sitokin yang berpengaruh pada penyembuhan luka (RumaliaVK, 2001)

➢ **Fase Proliferasi**

Ketika respons akut hemostasis dan inflamasi mulai pulih, terjadi perbaikan luka melalui angiogenesis, fibroplasia, dan epitelisasi. Tahap ini ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi, yang terdiri dari lapisan kapiler, fibroblast, makrofag, dan susunan kolagen, fibronektin, dan asam hialuronat yang longgar. Fase proliferasi disebut juga fase fibroplasia karena yang menonjol adalah proses proliferasi fibroblast. Fase ini berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai kira-kira akhir minggu ke tiga. Apabila tidak ada kontaminasi atau infeksi yang bermakna, fase inflamasi berlangsung pendek. Setelah luka berhasil dibersihkan dari jaringan mati dan sisa material yang tidak berguna, dimulailah fase proliferasi. Fase proliferasi ditandai dengan pembentukan jaringan granulasi pada luka. Jaringan granulasi dibentuk dari tiga tipe sel yang memainkan peranan yang penting dalam pembentukan jaringan granulasi, yaitu fibroblast, makrofag dan sel endothelial (McLeod, Mansbridge., 2015; Widjajakusumah, Tanzil A., 2014; Nauta A, et al., 2012).

Fibroblast muncul pertama kali secara bermakna pada hari ke 3 dan mencapai puncak pada hari ke 7. Fibroblast berasal dari sel mesenkim yang belum berdiferensiasi yang menghasilkan mukopolisakarida, asam amino glisin, dan prolin yang merupakan bahan dasar serat kolagen yang akan merekatkan tepi luka. Pertumbuhannya disebabkan oleh sitokin yang

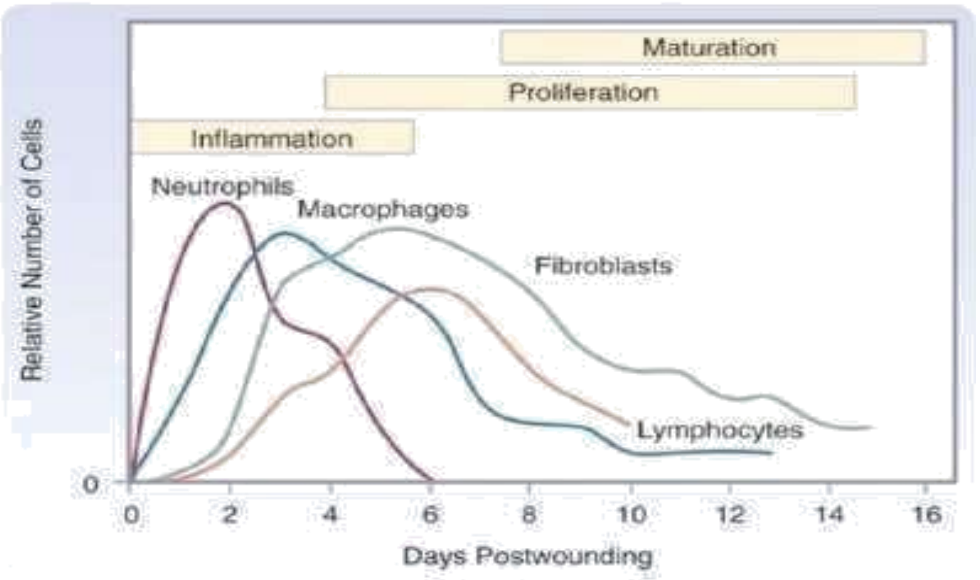
diproduksi oleh makrofag dan limfosit. Fibroblast juga memproduksi kolagen dalam jumlah besar, kolagen ini berupa glikoprotein triple helix, unsur utama matriks ekstraseluler yang berguna membentuk kekuatan pada jaringan parut. Kolagen pertama kali dideteksi pada hari ke 3 setelah luka, meningkat sampai minggu ke 3. Kolagen terus menumpuk sampai tiga bulan. Fibroblast juga membentuk matriks fibronektin, asam hialuronik dan glikosaminoglikan. Pada fase ini, serat-serat dibentuk dan dihancurkan untukpenyesuaian tegangan pada luka yang cenderung mengerut. Sifat ini bersama dengan sifat kontraktil miofibroblast, menyebabkan tarikan pada tepi luka. Pada akhir fase ini, kekuatan regangan luka mencapai 25% jaringan normal (McLeod, Mansbridge., 2015; Widjajakusumah, Tanzil A., 2014; Thorne, et al., 2007; Halim D, dkk., 2010).

			Type of Wound	
GROWTH FACTOR	**CELL SOURCE**	**FUNCTION**	**ACUTE**	**CHRONIC**
PDGF	Platelets, macrophages, endothelial cells, keratinocytes, fibroblasts	Inflammation; granulation tissue formation; reepithelialization; matrix formation and remodeling; chemotactic for PMNs, macrophages, fibroblasts, and smooth muscle cells, activates PMNs, macrophages and fibroblasts; mitogenic for fibroblasts, endothelial cells; stimulates production of MMPs, fibronectin, and HA; stimulates angiogenesis and wound contraction	Increased levels	Decreased levels
TGF-β (including isoforms β_1, β_2, and β_3)	Platelets, T lymphocytes, macrophages, endothelial cells, keratinocytes, fibroblasts	Inflammation; granulation tissue formation; reepithelialization; matrix formation and remodeling; chemotactic for PMNs, macrophages, lymphocytes, fibroblasts; stimulates TIMP synthesis, keratinocyte migration, angiogenesis, and fibroplasia; inhibits production of MMPs and keratinocyte proliferation; induces TGF-β production	Increased levels	Decreased levels
EGF	Platelets, macrophages, fibroblasts	Mitogenic for keratinocytes and fibroblasts; stimulates keratinocyte migration	Increased levels	Decreased levels
FGF-1 and FGF-2 family	Macrophages, mast cells, T lymphocytes, endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, smooth muscle cells, chondrocytes	Granulation tissue formation; reepithelialization; matrix formation and remodeling; chemotactic for fibroblasts, mitogenic for fibroblasts and keratinocytes; stimulates keratinocyte migration; angiogenesis; wound contraction and matrix deposition	Increased levels	Decreased levels
KGF (also called FGF-7)	Fibroblasts, keratinocytes, smooth muscle cells, chondrocytes, endothelial cells, mast cells	Stimulate proliferation and migration of keratinocytes, increase transcription of factors involved in detoxification of ROS, potent mitogen for vascular endothelial cells; upregulates VEGF, stimulates endothelial cell production of UPA	Increased levels	Decreased levels
VEGF	Keratinocytes, platelets, PMNs, macrophages, endothelial cells, smooth muscle cells, fibroblasts	Granulation tissue formation; increases vasopermeability; mitogenic for endothelial cells	Increased levels	Decreased levels
TGF-α	Macrophages, T lymphocytes, keratinocytes, platelets, fibroblasts, lymphocytes	Reepithelialization; increase keratinocyte migration and proliferation		
IGF-1	Macrophages, fibroblasts	Stimulates elastin production and collagen synthesis, fibroblast proliferation		

Tabel 6. Faktor pertumbuhan yang berpengaruh pada penyembuhan luka (Schwartz SI, 2008)

➢ **Fase Remodeling**

Fase remodeling adalah bagian yang paling lama dalam penyembuhan luka dan pada manusia berkisar pada hari ke 21 hingga 1 tahun. Saat luka telah terisi jaringan granulasi dan setelah migrasi keratinosit yang mengalami re-epitelisasi, proses remodeling terjadi. Walaupun durasi remodeling yang lama dan hubungannya yang jelas sangat tampak, fase ini masih jauh dari pemahaman tentang penyembuhan luka. Pada fase ini terjadi proses pematangan berupa edema dan sel radang diserap, sel muda menjadi matang, kapiler baru menutup dan diserap kembali, kolagen yang berlebih diserap dan sisanya mengerut sesuai dengan regangan yang ada (Herndon D., 2005; Moenadjat Y, dkk., 2011). Pada manusia, remodeling ditandai oleh dua proses yaitu kontraksi luka dan remodeling kolagen. Proses kontraksi luka dihasilkan oleh miofibroblast, yang mana fibroblast dengan intraseluler aktin mikrofilamen mampu mendorong pembentukan dan kontraksi matriks. Miofibroblast menghubungkan luka melalui interaksi spesifik secara utuh dengan matriks kolagen. Beberapa growth factor yang menstimulasi sintesis kolagen dan molekul jaringan ikat yang lain juga merangsang sintesis dan aktivasi dari metalloproteinase, enzim yang mendegradasi komponen ECM ini. (Widjajakusumah, Tanzil A., 2014; McLeod, Mansbridge., 2015).



Gambar 12. Hubungan waktu timbulnya berbagai sel pada proses penyembuhan luka (Witte M.B. & Barbul A., 1997)

2.3 Kolagen

2.3.1 Sintesis Kolagen

Kolagen adalah protein utama yang menyusun komponen matrik ekstraseluler dan merupakan protein yang paling banyak ditemukan didalam tubuh manusia. Kolagen tersusun atas triple helix dari tiga rantai α-polipeptida. Kolagen memegang peranan yang sangat penting pada setiap tahap proses penyembuhan luka. Kolagen mempunyai kemampuan antara lain homeostasis, interaksi dengan trombosit, interaksi dengan fibronektin,

meningkatkan eksudasi cairan, meningkatkan komponen seluler, meningkatkan faktor pertumbuhan dan mendorong proses fibroplasia dan terkadang pada proliferasi epidermis (Novriansyah R, Setyadi K, dkk,. 2008).

Sintesis kolagen secara berurutan meliputi kombinasi dari asam amino ke bentuk rantai yang bergabung membentuk molekul, dan kemudian bergabung untuk membentuk fibril-fibril yang menyatu kedalam bundle. Fibroblast merupakan tipe sel utama untuk sintesis kolagen. Tahap pertama sintesis berada pada intraseluler, untuk menghasilkan molekul prokolagen dimana dalam keadaan aktif berada di ruang ekstraseluler. Sintesis di intraseluler terjadi di nukleus dimana gen diaktifkan dan terjadi perubahan mRNA, khas untuk rantai polipeptida tunggal. mRNA masuk kedalam sitoplasma dan diubah pada ribosom dari retikulum endoplasma dan secara simultan terjadi sintesis rantai polipeptida triple. Tiga rantai α yang identik sebagai kolagen tipe III dan tiga rantai yang berbeda sebagai tipe I. Prokolagen selanjutnya meninggalkan sel, kemudian beberapa asam amino membelah secara enzimatik membentuk tropokolagen. Tropokolagen inilah yang secara definitif disebut molekul kolagen. Molekul-molekul ini secara spontan bersatu kedalam fibril-fibril yang selanjutnya mengalami cross-linking kebentuk yang lebih tebal atau bundle. Kolagen disintesis oleh fibroblast dan juga oleh chondroblast, osteoblast, otot polos, sel endotel dan sel epitel. Prolyl hydroxylase merupakan salah satu enzim yang membatasi sintesa kolagen. Substrat dan kofaktor seperti besi, α-ketoglutarat, asam

askorbat, dan oksigen juga merupakan faktor yang penting yang menyertai proses ini. Kapan mulai dan berhentinya sintesis kolagen menjadi sesuatu hal yang masih secara aktif diteliti. Beberapa sinyal yang mempengaruhi sintesis kolagen diantaranya adalah faktor pertumbuhan, nutrisi, tekanan parsial oksigen, dan konsentrasi laktat (Triyono B, Witjaksono, 2005).

2.3.2 Peran Kolagen dalam Penyembuhan Luka

Kolagen merupakan agen hemostatik yang sangat efisien, sebab trombosit melekat pada kolagen dan melepaskan substansi yang memulai proses hemostasis. Kolagen tipe III dilaporkan lebih efektif dalam agregasi trombosit dibanding kolagen tipe I dan II. Interaksi kolagen trombosit tergantung pada tingkat polimerisasi dari maturasi kolagen dan pengaruh positif pada molekul kolagen. Aglutinasi trombosit melengkapi kemampuan elektrostatik dari molekul kolagen. Struktur triple helix dari kolagen merupakan hal yang esensial untuk agregasi trombosit. Proline dan hidroksiproline memainkan peranan yang penting pada interaksi kolagen trombosit.

Remodeling kolagen selama fase maturasi tergantung pada berlangsungnya sintesis kolagen dan adanya degradasi kolagen. Kolagenase dan metalloproteinase di dalam luka membuang kelebihan kolagen sementara sintesis kolagen yang baru tetap. Selama remodeling, kolagen menjadi lebih terorganisir. Fibronektin secara bertahap menghilang dan asam hialuronidase dan glikosaminoglikan diganti tempatnya oleh proteoglikan. Kolagen tipe III tempatnya digantikan oleh kolagen tipe I. Air

diserap dari scar. Pada saat ini serabut-serabut kolagen menutup bersama, menyebabkan kolagen cross-linking dan akhirnya mengurangi ketebalan scar. Kolagen intermolekul dan intramolekul cross-link menghasilkan peningkatan kekuatan luka (Mathew R et al; 1999).

2.4 Stem Cell, PRP, dan SVFs

2.4.1 Stem Cell/Sel Punca

Sel punca adalah sel tubuh yang tidak terspesialisasi, mampu berdiferensiasi menjadi sel lain, dan mampu memperbaharui diri. Sel punca didapat pada sel embrio dan dewasa. Sel punca embrionik bersifat pluripoten. Sel punca dewasa bersifat totipoten atau multipoten (Kalra and Tomar, 2014). Potensi perkembangan sel ini berkurang dengan tercapainya spesialisasi/diferensiasi tertentu (Zakrzewski *et al.*, 2019). Sel punca diklasifikasikan berdasarkan potensinya menjadi:

a. Sel punca totipoten: sel yang bisa berubah menjadi seluruh jenis sel dalam organism tersebut (struktur embrio dan ekstra-embrio), contohnya sel zigot.
b. Sel punca pluripoten: sel yang bisa berubah menjadi hampir semua sel dalam organisme tersebut (jaringan endomesoektodermal), contohnya sel punca embrional (*embryonic stem cell*-ESC).
c. Sel punca multipoten: sel yang bisa berdiferensiasi menjadi sel yang masih satu kelompokan, contoh sel punca hematopoietik.

d. Sel punca oligopoten: sel yang hanya dapat berdiferensiasi menjadi beberapa sel saja, contohnya sel punca myeloid yang hanya dapat berubah menjadi sel darah putih, tidak bisa menjadi sel darah merah.

e. Sel punca unipoten: sel yang memiliki potensi diferensiasi menjadi 1 sel saja, contohnya dermatosit (Kalra and Tomar, 2014; Zakrzewski *et al.*, 2019).

Berdasarkan jenis sel, Aronson, Laageide, dan Powers (2018) mengkategorikan sel punca menjadi sel punca embrionik, sel punca mesenkimal dewasa, dan sel punca pluripoten hasil induksi. Jenis-jenis sel punca tersebut dideskripsikan pada gambar 8 di bawah ini.

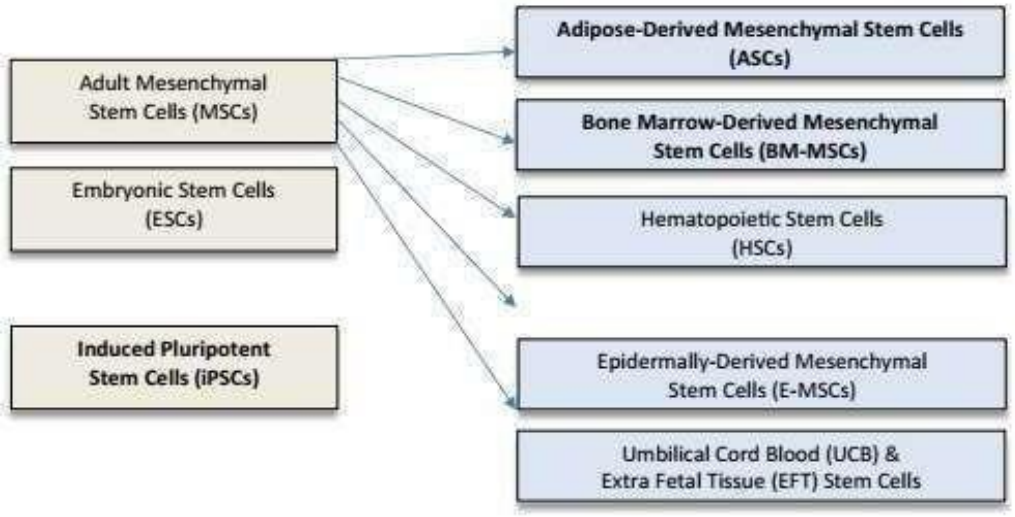


Diagram 2. Kategori Sel Punca (De Araújo *et al.*, 2019) Sel punca menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam hal regenerasi/perbaikan jaringan yang rusak (Trébol *et al.*, 2018). Penggunaan sel punca bisa diaplikasikan untuk regenerasi rambut dan kulit, luka bakar, terapi diabetes mellitus, dan osteoarthritis (Aronson, Laageide and Powers, 2018; Dekoninck and Blanpain, 2019; Zakrzewski *et al.*, 2019).

2.4.2 Platelet Rich Plasma (PRP)

Platelet Rich Plasma (PRP) adalah suatu autologous dari trombosit manusia dalam volume yang kecil dalam plasma yang mengandung 1.000.000 trombosit/µl dengan volume 5 ml plasma. PRP mengandung faktor-faktor pertumbuhan, sitokin, dan faktor pembekuan dengan jumlah yang besar. Platelet pada PRP akan menginisiasi mediator inflamasi 10 menit setelah terbentuk bekuan, setelah 1 jam > 95% faktor pertumbuhan dihasilkan. PRP tetap stabil, tanpa mengurangi efektifitasnya 8 jam setelah persiapan. PRP mengandung mediator yang berbeda-beda, namun TGF-β dan PDGF merupakan faktor pertumbuhan utama pada PRP, yang terlibat dalam berbagai tahap penyembuhan dengan memicu perkembangan dan diferensiasi sel. Studi in vivo dan in vitro sebelumnya menunjukkan bahwa sel-sel yang berperan pada penyembuhan luka dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan. Fibroplastin diketahui sensitif terhadap PDGFa, PDGFb, IGF, bFGF, dan EGF. EGF sebagai kemotaktik untuk fibroblast dan jika diaplikasikan secara topikal, dapat meningkakan regenerasi dan kekuatan luka. Sel-sel endotel berespon terhadap VEGF dan bFGF, sementara VEGF, PDGF dan bFGF akan memicu proliferasi pembuluh darah. Migrasi dan proliferasi fibroblast diinduksi oleh PDGF. Selain itu PDGF juga merupakan faktor kemotaktik untuk neutrofil dan monosit serta meningkatkan deposisi kolagen. TGF-β berfungsi sebagai regulator diferensiasi sel, proliferasi, kemotaksis dan sintesis protein matriks ekstraseluler. Efek ini meningkatkan sintesis kolagen, jaringan granulasi

dan kekuatan regangan luka. Selain itu TGF-β juga menginduksi sintesis kolagen dan mempercepat pematangan kolagen pada tahap awal penyembuhan luka (Ramadhan, E., 2018; Kim, Y., et al., 2014).

PRP juga dapat meningkatkan diferensiasi sel epitel dan kolagen. Pada pasien yang diterapi dengan PRP, fase inflamasi penyembuhan luka menjadi lebih pendek dan inflamasi terjadi lebih singkat. Sehingga mengurangi infeksi bakteri dan pembentukan skar. (Kim, Y., et al., 2014). Darah terdiri dari 93% eritrosit, 6% leukosit, 1% trombosit dan plasma. Trombosit paling dikenal karena fungsi pembekuan darah untuk menghentikan perdarahan. Trombosit memiliki peranan yang lebih penting daripada ini, karena trombosit manusia juga merupakan komponen penting dalam penyembuhan cedera. Trombosit secara alami sangat kaya akan faktor pertumbuhan untuk penyembuhan luka. Respon tubuh pertama terhadap cedera jaringan adalah mengantarkan trombosit ke daerah tersebut. Trombosit memulai perbaikan dan menarik sel punca pada luka. Menyuntikkan faktor pertumbuhan ini ke dalam ligamen, tendon, sendi dan spinal yang rusak akan merangsang proses perbaikan alami. Untuk memaksimalkan proses penyembuhan, platelet harus terkonsentrasi dan terpisah dari sel darah merah. Tujuan PRP adalah untuk memaksimalkan jumlah trombosit sambil meminimalkan jumlah sel darah merah dalam larutan yang disuntikkan ke daerah yang terluka atau sakit. Singkatnya, PRP menciptakan, merangsang, dan mempercepat proses penyembuhan

alami tubuh. (Bakacak, M., 2015; Nikolidakis, D., 2008; Kim Yeol et al., 2014; Raposio E, et al., 2016).

PRP merupakan metode pengobatan mutakhir yang memanfaatkan plasma darah yang kaya akan faktor pertumbuhan dari darah kita sendiri untuk penyembuhan berbagai masalah pada tubuh. PRP ditemukan pertama kali pada tahun 1970an dan digunakan pertama kali pada pembedahan jantung pada tahun 1987. Sejak saat itu PRP telah berkembang dan dipakai untuk mengobati berbagai cedera akibat olahraga. Atlet terkenal seperti Tiger Woods, Donovan Bailey, Alex Rodriguez, Tracy McGrady, Cliff Lee dan Fred Couples telah menggunakan pengobatan dengan metode ini. (Zuk PA., 2012; Rigotti G, Marchi A., 2009; Kim Yeol et al., 2014).

Penggunaan PRP kini telah makin meluas di bidang kedokteran lainnya, misalnya untuk terapi pada kebotakan alopesia, peremajaan kulit, penyembuhan luka, perbaikan lubang bekas jerawat serta menghaluskan garis-garis pada kulit akibat kehamilan. Data klinis dan riset yang ada menunjukkan bahwa penggunaan terapi ini sangat aman, memiliki resiko minimal akan terjadinya efek samping, alergi, maupun reaksi penolakan karena diambil dari darah pasien sendiri (autologus) (Rigotti G, Marchi A., 2009; Kim Yeol et al., 2014).

Luka yang berat (ulkus diabetes, luka bakar) merupakan jenis luka yang cukup sulit disembuhkan dan biasanya memberikan hasil yang kurang memuaskan. Dengan PRP sel-sel akan dipacu oleh faktor

pertumbuhan untuk diperbaiki lebih cepat sehingga hasilnya akan lebih memuaskan. Peran trombosit pada pembekuan darah telah lama diketahui. Selain fungsi tersebut, trombosit juga merupakan sumber berbagai faktor pertumbuhan yang berperan penting pada proses penyembuhan luka, respons akut jaringan terhadap trauma, dan terlibat pada beberapa proses fisiologis selular, misalnya pertumbuhan, differensiasi dan replikasi sel. Banyak ahli ingin mendapatkan berbagai manfaat faktor pertumbuhan dan menggunakan beberapa metode untuk mengekstraksi faktor pertumbuhan tersebut, salah satunya dengan membuat PRP (Raposio E, et al., 2016; Rigotti G, Marchi A., 2009; Kim Yeol et al., 2014).

2.4.3 Stromal Vascular Fraction Cell (SVFs)

Stromal Vascular Fraction Cell (SVFs) berasal dari jaringan adiposa autologous, dengan aktivitas regeneratif jaringan potensial. SVFs diperoleh melalui sedot lemak dan mengandung beberapa jenis sel, termasuk sel induk yang diturunkan dari *Adiposa Derivate Stem Cell* (ADSc), sel mesenchymal dan sel progenitor endotel, subtipe leukosit, sel limfatik, pericytes, sel T, sel B dan sel otot polos vaskular. SVFs diproses sedemikian rupa sehingga mengandung komposisi sel heterogen konsisten yang dapat di produksi kembali. Setelah proses produksi dan pencatatan, SVFs yang berasal dari adiposa dapat berdiferensiasi menjadi jenis jaringan yang berbeda, mendukung neovaskularisasi, mengganti sel dan memperbaiki jaringan yang cedera. (Josh, F. et al, 2012; Comella, K.,

2017; Darinskas A., 2017; Bourin P., 2013; Choi, J., 2012; Zuk PA., 2012; Han J., 2010).

Persepsi tentang jaringan adiposa sebagai organ telah berubah dalam 4 dekade terakhir. Meskipun jaringan adiposa telah secara rutin dibuang sebagai limbah medis, ahli bedah plastik dan peneliti lainnya telah mendokumentasikan penggunaan jaringan adiposa sebagai sumber sel stroma multipoten yang melimpah dan dapat diakses untuk pengobatan regeneratif. Sejak laporan awal pada akhir 1960an, beberapa laboratorium telah menetapkan bahwa sel stroma yang serupa dengan yang teridentifikasi dalam sum-sum tulang dapat diisolasi dengan cara yang dapat direproduksi dari jaringan adiposa yang dapat direseksi sebagai jaringan utuh atau disedot dengan *liposuction*. Umumnya jaringan adiposa dicerna oleh suatu kolagenase, tripsin atau enzim terkait (Josh F. et al, 2012; Comella, K. et al, 2017; Bourin, P. et al., 2013).

Setelah netralisasi enzim, unsur yang dilepaskan didefinisikan sebagai SVFs, dipisahkan dari adiposit matang dengan sentrifugasi. SVFs terdiri dari populasi sel mesenkim heterogen yang tidak hanya mencakup sel stroma dan sel hematopoietik serta sel progenitor adiposa tetapi juga sel endotel, eritrosit, fibroblast, limfosit, monosit dan pericytes. Ketika SVFs ditumbuhkan ke dalam kultur, sebagian sel mulai menempel pada plastik kultur jaringan. Sel-sel ini dapat dimurnikan lebih lanjut dengan menggunakan kombinasi langkah pencucian dan ekspansi kultur dengan media yang serupa dengan yang digunakan untuk MSCs sum-sum tulang

untuk menghabiskan sebagian besar populasi sel hematopoietik dari SVFs. Proses ini memungkinkan munculnya populasi sel yang sejenis disebut ADSc. ADSc termasuk sel multipoten dengan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi adiposit, kondrosit, dan osteoblasts (Josh F, et al., 2012; Ferraro G, Mizuno H., 2016).

Penelitian klinis pada populasi sel stromal dewasa ini telah meningkat dan beberapa penyelidikan klinis sedang dilakukan untuk memeriksa penggunaan ADSc, SVFs dan MSCs sumsum tulang untuk rekayasa jaringan dan aplikasi medis regeneratif. Metode untuk mengisolasi SVFs menggunakan teknik mekanis dan non enzimatik sedang dikembangkan dan beberapa telah diterapkan dalam praktik klinis. Untuk alasan ini, sekarang saatnya untuk mengembangkan sebuah pernyataan ringkas yang mendefinisikan karakteristik dan sifat unik dari sel SVFs dan ADSc. (Josh F, et al., 2012; Ferraro G, Mizuno H., 2016).

Jaringan adiposa seperti sum tulang berasal dari mesenkim dan terdiri dari stroma yang terpisah secara efektif. Dalam hal ini, jaringan adiposa dapat mewakili sumber sel punca/stem cell yang memiliki keuntungan luas. Reaksi seluler terhadap luka terutama difasilitasi oleh sel induk mesenkimal yang menghasilkan indikator atau sinyal parakrin dan menginduksi sel induk hematopoietik terdahulu, sel induk folikel, dan jaringan epitel untuk berdiferensiasi ke dalam jaringan.

Jenis sel ini memiliki peran spesifik dalam setiap tahap perbaikan dan mereka mempercepat proses peradangan (Halim D, dkk., 2010; Baglioni S, dkk., 2009).