

KARYA AKHIR
EFEK PEMBERIAN STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS (SVFs)
DAN PLATELET RICH PLASMA (PRP) PADA FAKTOR
HISTOPATOLOGI KAPILER DALAM PENYEMBUHAN
TRAUMA ANUS PADA MODEL TIKUS WISTAR

The Effect of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Platelet Rich Plasma (PRP) Combination on Capillary Histopathology During Anal Trauma Healing in A Wistar Rat Model

DARWIN
C045171005



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

KARYA AKHIR

**EFEK PEMBERIAN STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS (SVFs)
DAN PLATELET RICH PLASMA (PRP) PADA FAKTOR
HISTOPATOLOGI KAPILER DALAM PENYEMBUHAN
TRAUMA ANUS PADA MODEL TIKUS WISTAR**

*The Effect of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Platelet Rich
Plasma (PRP) Combination on Capillary Histopathology During Anal
Trauma Healing in A Wistar Rat Model*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

DARWIN

C045171005

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**EFEK PEMBERIAN STROMAL VASCULAR FRACTION CELLS (SVFS) DAN
PLATELET RICH PLASMA (PRP) PADA FAKTOR HISTOPATOLOGI KAPILER
DALAM PENYEMBUHAN TRAUMA ANUS PADA MODEL TIKUS WISTAR**

Disusun dan diajukan oleh

Darwin
C045171005

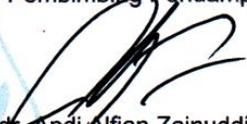
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 29 Maret 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


dr. Sulmiati Sp.BA
NIP. 19731206 200604 2 007

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM
NIP. 19830727 200912 1 005

Ketua Program Studi


Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

Pernyataan Keaslian Karya Akhir

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Darwin
Nomor Induk Mahasiswa : C045171005
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau 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, 20 Desember 2021
Yang Menyatakan,



Darwin

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, dr. Sulmiati, SpBA, dr. Ahmadwirawan, Sp.BA(K)BA dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM serta Dr. dr. Fonny Josh SpBP-RE (K) B. Mikro dan Dr. dr. Sachraswaty, SpB,SpBP-RE(K) B. Mikro sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Dr. dr. A. Muhammad Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; dr. Agussalim Bukhari, M. Clin.Med., Ph.D., Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Juga kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD dan Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk sebagai Ketua Bagian Ilmu Bedah, saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah terutama Marlina Rajab dan Nunung Mujiwiyanti yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Juli 2017, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada Ayahanda Kong Keng Seng dan Ibunda Lily, dan kepada saudari Darmia yang senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Makassar, 7 September 2022

Yang menyatakan,

Darwin

ABSTRAK

DARWIN. *Efek Pemberian Stromal Vascular Fraction Cells (SVFs) dan Platelet Rich Plasma (PRP) pada Faktor Histopatologi Kapiler dalam Penyembuhan Trauma Anus pada Model Tikus Wistar* (dibimbing oleh Sulmiati, Ahmad Wirawan, dan Andi Alfian Zainuddin).

Saat ini, mortalitas akibat trauma anus kira-kira 3%, tetapi morbiditas terkait tetap tinggi 25% karena perkembangan sepsis intraabdominal. Prinsip manajemen dasar untuk pengendalian perdarahan dini sekaligus mengurangi kontaminasi rongga intra-abdominal. Selain terapi pembedahan, manajemen terapi noninvasif dapat dipertimbangkan yaitu dengan penggunaan stem sel berupa platelet rich plasma (PRP) dan stromal vascular factor (SVF) yang diambil dari jaringan darah pasien itu sendiri. Penelitian ini bertujuan membuktikan efektivitas pemberian stromal vascular fraction (SVFs) dan platelet rich plasma (PRP) pada faktor histopatologi kapiler dalam penyembuhan trauma anus pada tikus wistar. Studi experimental dengan desain pre dan post-test control group pada 28 sampel tikus wistar dengan pemantauan histopatologi kapiler pada hari ke-1, ke-7 dan ke-14 post perlakuan. Penelitian ini dilakukan pada bulan November- Desember 2020 di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin. Uji statistik yang digunakan adalah Repeated ANOVA test. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat rerata kapiler pada kelompok PRP+SVFs memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok plasebo berdasarkan hari 1, 7, dan 14 setelah perlakuan ($p. 0.037 < 0.05$). Dengan demikian terdapat perbedaan rerata kapiler yang signifikan berdasarkan hari antara kelompok trauma anus dengan pengobatan stem cell, dan tikus sehat

Kata kunci: trauma anus, platelet rich plasma, stromal vascular faktor, kapiler



ABSTRACT

DARWIN. *The Effect of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Platelet Rich Plasma (PRP) Combination on Capillary Histopathology during Anal Trauma Healing in A Wistar Rat Model* (Supervised by Sulmiati, Ahmad Wirawan, and Andi Alfian Zainuddin).

Currently, the mortality from anal trauma is approximately 3%, but the morbidity remains 25% due to the development of intra-abdominal sepsis. Management principles for early bleeding control while reducing intra-abdominal cavities. In addition, non-invasive therapeutic management can be considered using stem cells such as platelet-rich plasma (PRP) and stromal vascular factor (SVF) taken from the patient's own blood tissue. This study aims to prove the effectiveness of administering stromal vascular fraction (SVFs) and platelet-rich plasma (PRP) combination on capillary histopathological during anal trauma healing in Wistar rats. An experimental study with pre and post-test control group design was carried out among 28 samples of wistar rats with capillary histopathological monitoring on 1, 7 and 14 days post-treatment. This research was conducted in November-December 2020 at the Veterinary Laboratory of the Faculty of Medicine, Muslim University of Indonesia and the Laboratory of Anatomical Pathology, Hasanuddin University. The statistical test used the Repeated ANOVA test. The mean capillary in the PRP+SVFs group have a significant difference with the placebo group based on days 1, 7, and 14 after treatment ($p. 0.037 < 0.05$). There is a significant difference in mean capillary based on post-treatment monitoring days between the anal trauma group with stem cell treatment, anal trauma without stem cell treatment and healthy rats.

Keywords : Anal trauma, platelet rich plasma, stromal vascular factors, capillaries, Histopathology



DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	9
ABSTRAK.....	7
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	9
1.3 Tujuan penelitian	9
1.4 Manfaat penulisan	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Trauma Anal.....	11
2.1.1 Definisi.....	11
2.1.2 Anatomi dan Fisiologi.....	11
2.1.3 Etiologi.....	13
2.1.4 Gejala Klinis.....	16
2.1.5 Diagnosis	17
2.1.6 Penatalaksanaan	22
2.1.7 Komplikasi	33
2.1.7 Prognosis.....	35
2.2 PRP (Protein Rich Plasma)	36
2.2.1 Anatomi dan Fisiologi Platelet.....	36
2.2.2 Platelet Rich Plasma (PRP)	47
2.3 Stromal Vascular Fraction	63

2.3.1 Adiposa Stem Cell	63
2.3.2 Stromal Vascular Fraction	72
2.3.3 Isolasi SVF	76
2.3.4 Histologi Pembuluh Darah	83
BAB III KERANGKA PENELITIAN	93
3.1 Kerangka Teori.....	93
3.2 Kerangka konsep	94
3.3 Hipotesis penelitian	95
BAB IV METODE PENELITIAN	96
4.1 Rancangan penelitian.....	96
4.2 Waktu dan lokasi penelitian	96
4.3 Variabel	97
4.4 Populasi dan Teknik Sampel	97
Kriteria Inklusi.....	97
4.5 Teknik perhitungan jumlah sampel	98
4.6 Instrumen penelitian	99
4.6.1 Preparasi Sampel	100
4.6.2 Preparasi Platelet Rich Plasma (PRP)	101
4.6.3 Preparasi SVFs.....	102
4.6.4 Preparasi PRP + SVFs	103
4.6.5 Perlakuan Sampel.....	103
4.6.7 Cara Sacrifice	105
4.8 Definisi operasional	105

4.9 Teknik pengumpulan data	107
4.10 Etika penelitian	108
BAB V HASIL PENELITIAN	109
5.1. Analisis Univariat	109
5.2. Analisis Bivariat	110
BAB VI PEMBAHASAN	113
BAB VII PENUTUP	119
7.1 Kesimpulan	119
7.2 Saran	119
DAFTAR PUSTAKA.....	120

Daftar Tabel dan Bagan

Gambar 1. Anatomi anal dan perineum	12
Gambar 2. Deformitas lubang kunci anus setelah operasi anal fistula	19
Gambar 3. Hasil dari trauma anus yang tidak disengaja mengakibatkan prolaps mukosa rektal, patulous anus, dan bekas luka menggantikan anoderm	19
Gambar 4. Koreksi deformitas kloaka dengan merekonstruksi dinding posterior vagina dan perineum dengan penutup kulit dan sfingteroplasti	23
Gambar 5. Trauma anoperineal yang parah yang melibatkan anus, sfingter, rektum, prostat, dan uretra, dengan herniasi usus halus, setelah kecelakaan mobil	24
Gambar 6. Bagan penatalaksanaan trauma anal	29
Gambar 7. Gambaran skematis dari platelet istirahat dan aktif	37
Gambar 8. Tahapan kaskade yang berbeda dalam hemostasis setelah cedera jaringan	41
Gambar 9. Ilustrasi skematis peran faktor pertumbuhan turunan platelet (angka-angka menunjukkan urutan tindakan penyembuhan luka) selama berbagai tahap proses penyembuhan luka. (EGF: epidermal growth factor; FGF: fibroblast growth factor; PDGF: platelet derived growth factor; TGF- β : transforming growth factor bèta, VEGF: vascular endothelial growth factor)	46
Gambar 10. Setelah sentrifugasi, komponen darah (sel darah merah, leukosit, dan trombosit) dipisahkan dari plasma karena kepadatan mereka yang berbeda	53
Gambar 11. Bagan alir yang menjelaskan kemungkinan komitmen, perkembangangaris keturunan, dan pematangan sel induk mesenkim yang diturunkan dari adiposa	67
Gambar 12. Mikrograf elektron, nukleasi turunan adiposa sel stroma	69
Gambar 13. Turunan dari adiposa asli yang terdeselularisasi dan terliofilasi kompleks jaringan	71
Gambar 14. Mekanisme potensial aksi ADSC dan EC yang ada di SVF menuju angiogenesis.	81
Gambar 15. Arteri mempunyai tunika media yang lebih tebal dari vena sehingga otot polos lebih banyak dan tekanan lebih tinggi, oleh karena itu arteri disebut reservoir tekanan. Sedangkan vena memiliki lumen yang diameternya lebih besar sehingga disebut reservoir darah	86
Gambar 16. Arteri dan vena muskular (potongan transversal). Pulasan: pulasan elastik. Pembesaran lemah	89
Gambar 17. Sampel tikus Wistar	100
Gambar 18. Pemberian trauma anus pada sampel	101
Gambar 19. Proses preparasi Donor SVFs	103
Gambar 20. Distribusi sampel berdasarkan kapiler pada setiap kelompok perlakuan. Keterangan: A. Kelompok <i>treatment</i> ; B. Kelompok plasebo; C. kelompok tikus sehat.	110
Gambar 21. <i>Profile plots</i> rerata kapiler. Keterangan: A. Kelompok <i>treatment</i> ; B. Kelompok plasebo	112

Daftar Gambar

Tabel 1. Skala derajat keparahan trauma kolorektal	17
Tabel 2. Komponen penting SVF, masing-masing ukuran, dan penanda permukaan	80
Tabel 3. Distribusi sampel berdasarkan kapiler pada setiap kelompok perlakuan	110
Tabel 4. Perbandingan kapiler pada setiap kelompok perlakuan (<i>Repeated ANOVA</i>)	111
Tabel 5. Tabel uji komparatif independen t test pada setiap kelompok berdasarkan hari terminasi	112

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Cedera tumpul dan tembus yang tidak disengaja pada anorektum adalah kejadian yang jarang terjadi. Perlindungan relatif yang ditawarkan oleh posisi rektum di tulang panggul membuat cedera tumpul sangat jarang terjadi, kecuali cedera iatrogenik, terkait seks, dan benda asing. Cedera yang paling umum terjadi akibat luka tembak di panggul. Namun, bahkan dalam keadaan luka tembak transpelvic, luka tembus ke rektum terlihat pada sebagian kecil pasien. Cedera sfingter anal traumatis dapat berasal dari penyulaan atau cedera tembus lainnya, atau trauma tumpul, termasuk cedera benturan (Herzig, 2012).

Luka tumpul dan tembus pada perineum dapat menyebabkan gangguan pada sfingter ani dan dapat menyebabkan morbiditas yang cukup besar karena tingginya angka cedera panggul yang terjadi bersamaan. Terutama patah tulang panggul pada korban trauma tumpul. Evaluasi dan resusitasi yang teratur harus dilakukan pada awal perawatan, dimulai dengan survei utama untuk mengidentifikasi dan mengobati segera kondisi yang mengancam jiwa. Setelah distabilkan, penilaian selama survei sekunder akan mengidentifikasi cedera perineum dan/atau dubur. Seringkali, pasien ini membutuhkan intervensi operasi awal untuk

menstabilkan panggul atau pengobatan cedera intraabdominal. Dalam situasi ini, melakukan penilaian menyeluruh terhadap cedera perineum, proktoskopi, pembuatan kolostomi pengalihan, dan penempatan kateter suprapubik harus dipertimbangkan pada perjalanan awal ke ruang operasi (Herzig, 2012).

Debridemen jaringan non viabel penting untuk mencegah sepsis dan beberapa penulis merekomendasikan perjalanan harian ke ruang operasi untuk *lavage* dan debridemen selama 3 hari pertama. Dalam keadaan gangguan kecil, perbaikan primer dapat dipertimbangkan setelah viabilitas jaringan bersih telah ditetapkan. Pendekatan seperti itu juga dapat dibenarkan dari hasil perbaikan primer untuk cedera obstetrik. Oleh karena itu, dalam memutuskan untuk melanjutkan dengan pendekatan seperti itu, jumlah perbaikan yang akan dilakukan harus sesuai dengan apa yang diharapkan dari cedera kebidanan. Cedera yang lebih luas harus ditangani dengan penggantian balutan dan pencegahan komplikasi infeksi (Herzig, 2012).

Setelah perineum sembuh total, derajat cedera sfingter dapat dinilai dengan endosonografi, elektromiografi jarum konsentris, dan manometri. Pasien dengan kelainan sfingter dapat mempertimbangkan sfingteroplasti yang tumpang tindih. Perbaikan sederhana berpotensi dapat dirawat tanpa pengalihan. Cedera dan cedera ekstensif yang menyebabkan hilangnya fungsi saraf pada sfingter mungkin memerlukan penggantian sfingter (Herzig, 2012).

Pilihannya termasuk penempatan sfingter usus artifisial atau penggunaan *graciloplasty*. Sfingter usus artifisial merupakan solusi efektif jika implantasi yang berhasil dapat dicapai. Kebutuhan untuk melepaskan perangkat karena infeksi tetap umum dan tidak jelas apakah perangkat yang rusak memiliki fungsi yang lebih buruk sebagai akibat dari upaya implantasi. *Graciloplasty* juga telah terbukti menjadi solusi yang efektif jika rekonstruksi yang berhasil dapat diperoleh. Namun, morbiditas perioperatif dan daya tahan jangka panjang tetap menjadi masalah. Sebuah studi prospektif kecil dengan pusat tunggal yang membandingkan sfingter usus artifisial dengan *graciloplasty* untuk inkontinensia fekal sedikit mendukung sfingter usus artifisial, tetapi komplikasi sering terjadi pada kedua kelompok. (Herzig, 2012)

Cedera rektal akibat trauma tembus dilaporkan lebih sering terjadi daripada trauma tumpul. Diagnosis dini dan pengobatan agresif menghasilkan prognosis yang baik, tanpa memandang usia pasien dan kondisi medis sebelumnya. Cedera rektal trans-anal jarang terjadi. Dari 54 kasus trauma rektal tembus yang dirawat selama delapan tahun di pusat trauma Tingkat I di AS, hanya ada satu kasus perforasi rektal trans-anal. Sebaliknya, jalur traumatis trans-anal merupakan hampir 40% dari perforasi kolorektal di komunitas kami. Ini mungkin karena insiden luka tembak dan tusukan yang sangat rendah di komunitas kami, dibandingkan dengan AS (El-Ashaal et al., 2008).

Fokus pada pendekatan cedera traumatis dan/atau iatrogenik pada kasus trauma usus besar dan rektum telah menyebabkan diskusi yang sangat baik di lapangan selama beberapa dekade terakhir, yaitu penggunaan perbaikan primer, drainase, dan pengalihan tinja. Namun, yang kurang ditekankan dalam diskusi yang sama adalah penatalaksanaan trauma anal dan perineum. Berdasarkan studi pada kasus militer, debridemen dini dengan penutupan luka dan/atau rekonstruksi karena penurunan risiko sepsis panggul dan keinginan untuk mempertahankan fungsi sfingter sangat direkomendasikan sebagai *inital assessment* dan terapi pada kasus trauma baik ringan hingga perforasi (Jeganathan et al., 2018).

Diagnosis cedera rektal trans-anal biasanya tertunda karena penyangkalan pasien dan keterlambatan presentasi. Meskipun jarang terjadi, cedera rektal berbahaya dan harus ditangani dengan serius. Indeks kecurigaan yang tinggi penting untuk diagnosis. Kami bertujuan untuk mempelajari penyebab, presentasi klinis, manajemen dan hasil klinis dari cedera rektal trans-anal. Cedera rektal dapat terjadi akibat trauma panggul, menelan atau masuknya benda asing melalui benda asing di anus (El-Ashaal et al., 2008).

Benda asing dapat dimasukkan ke dalam rektum untuk prosedur diagnostik dan terapeutik, perawatan yang dilakukan sendiri, *autoeroticism*, pengenalan tidak disengaja, dan penyerangan kriminal. Benda asing yang dimasukkan ke dalam rektum untuk meningkatkan

rangsangan seksual adalah penyebab umum dari cedera rektum. Ada berbagai macam benda asing yang dilaporkan dapat menyebabkan cedera kolorektal. Sebuah sikat dan lampu neon menyebabkan luka rektal pada dua pasien kami. Benda asing yang menetap di kolon sigmoid biasanya memerlukan pembedahan untuk pengangkatan (El-Ashaal et al., 2008).

Mekanisme cedera menentukan lokasi cedera. Tekanan rektal intraluminal yang tinggi mengakibatkan cedera sambungan rektosigmoid, sedangkan terjatuh pada benda tajam menyebabkan cedera anorektal. Dominasi cedera rektal dinding anterior dapat dijelaskan dengan arah anatomis posteroanterior kanal anorektal (El-Ashaal et al., 2008).

Awalnya, semua pasien dengan cedera traumatis harus ditangani sesuai dengan prinsip *Advanced Trauma Life Support* (ATLS). Pasien trauma harus diresusitasi dan distabilkan sebelum pemeriksaan cedera kolorektal. Pemeriksaan abdomen penting untuk menemukan lokasi potensial penetrasi atau perdarahan (Ahern et al., 2017).

Cedera traumatis pada saluran gastrointestinal bagian bawah sebagian besar dilaporkan dari lingkungan militer. Akibatnya, sejumlah besar manajemen saat ini dan hasil dari cedera semacam itu didasarkan pada publikasi militer, dengan sedikit publikasi dari pengaturan sipil. Dalam istilah luas, luka kolorektal yang terjadi selama pertempuran militer biasanya disebabkan oleh trauma tumpul berenergi tinggi, sedangkan dalam lingkungan sipil, cedera biasanya berenergi rendah dan bersifat

tembus. Oleh karena itu, strategi manajemen yang optimal untuk cedera yang terjadi di lingkungan sipil tidak diketahui. Banyak klasifikasi telah dikembangkan dengan tujuan untuk memasukkan mekanisme dan manajemen trauma kolon, rektal, dan anal (Ahern et al., 2017).

Adanya tanda-tanda peritonitis seperti kekakuan pada abdomen akan memberikan indikasi keparahan usus bagian dalam dan/atau kerusakan organ. Selain itu, pemeriksaan colok dubur (DRE) pada anus/rektum memungkinkan untuk menilai tonus sfingter ani, deteksi benda asing rektal, perdarahan gastrointestinal, dan potensi fraktur pelvis. Jika dicurigai cedera rektal, proktoskopi kaku atau sigmoidoskopi wajib dilakukan (Ahern et al., 2017).

Proktoskopi adalah standar emas dalam mendeteksi cedera rektal dengan sensitivitas yang dilaporkan mendekati 100%. Radiografi polos dapat membantu diagnosis, tetapi *computed tomography* (CT) multi-detektor sensitif dalam mendiagnosis pneumoretroperitoneum dan cedera viseral. Pada trauma intra-abdominal mayor, sensitivitas dan spesifisitasnya masing-masing sekitar 100% dan 96%, dengan nilai prediksi negatif 100% (Ahern et al., 2017).

Faktor 'kunci' dalam manajemen yang sukses adalah deteksi dini dari setiap cedera viseral. Penatalaksanaan trauma rektal intra-peritoneal dianggap sama dengan cedera kolon distal karena penutup peritoneal. Standar emas untuk manajemen tersebut adalah perbaikan primer, seperti yang ditunjukkan oleh tinjauan Cochrane pada tahun 2003 yang

mengamati hasil yang lebih baik dalam hal komplikasi total, komplikasi infeksi total, infeksi perut dan komplikasi luka pada mereka yang menjalani perbaikan primer versus pengalihan feses. Adapun pengelolaan trauma rektal ekstraperitoneal, ini tetap menjadi masalah yang diperdebatkan (Ahern et al., 2017).

Manajemen beralih ke operasi pengalihan dengan menggunakan kolostomi karena kompleksitas cedera. Penggunaan drainase presakral oleh radiologi intervensi menjadi strategi populer selama Perang Korea (1950–1953), sedangkan pengangkatan rektum distal direkomendasikan selama Perang Vietnam (1954–1975). Pada saat ini, kematian terkait diperkirakan lebih dari 10% karena menembus cedera gastrointestinal bagian bawah (Ahern et al., 2017).

Saat ini, mortalitas akibat trauma kolorektal kira-kira 3%, tetapi morbiditas terkait tetap tinggi (25%) karena perkembangan sepsis intra-abdominal. Prinsip manajemen dasar termasuk pengendalian perdarahan dini sekaligus mengurangi kontaminasi rongga intra-abdominal. Namun, masih ada kekurangan konsensus internasional atau pedoman pengobatan definitif yang berkaitan dengan trauma gastrointestinal bagian bawah. Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk menilai literatur saat ini tentang manajemen dan hasil dari trauma rektal dan anal penetrasi dan mengusulkan algoritma pengobatan standar yang akan membantu mengarahkan dan menetapkan manajemen awal dan protokol operasi darurat di lingkungan sipil (Ahern et al., 2017).

Selain terapi pembedahan, saat ini manajemen trauma anus secara non-invasif juga telah banyak dikembangkan, salah satunya adalah dengan penggunaan stem sel yang dapat berupa *platelet rich plasma* (PRP) dan *stromal vascular factor* (SVF) yang diambil dari jaringan darah pasien itu sendiri.

PRP merupakan suatu bahan yang merupakan bagian dari fraksi plasma darah yang kaya akan trombosit (sebelum di proses sentrifugasi). Dalam artian PRP tidak hanya kaya akan trombosit, tetapi juga faktor pembekuannya (Conde Montero E, dkk., 2015).

Kelompok utama faktor pertumbuhan yang dilepaskan dari trombosit dan terlibat dalam penyembuhan luka adalah sebagai berikut, EGF (*Epidermal Growth Factor*), TGF α (*Transforming Growth Factor α*), TGF β 1 (*Transforming Growth Factor β 1*), TGF β 2 (*Transforming Growth Factor β 2*), dan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (Andia I, dkk., 2013).

SVF (*Stromal Vascular Fraction*) merupakan suatu populasi sel yang *heterogeny*, yaitu terdiri dari jenis sel yang banyak seperti eritrosit, limfosit, monosit, endotel, fibroblast dan sel progenitor lainnya yang telah diketahui dapat digunakan sebagai terapi penyembuhan luka (Nelson TJ, dkk.2009). SVF dapat meregenerasi jaringan dengan mekanismenya sendiri dan terbukti bisa meningkatkan angiogenesis karena memiliki berbagai factor pertumbuhan tetapi bukan melalui proses neovaskularisasi, melainkan perbaikan sel endotel yang telah ada

sebelumnya. Efek ini juga dipengaruhi oleh makrofag. Selain itu, SVF juga menunjukkan efek anti-inflamasi pada penderita gagal jantung iskemia dan ensefalomyelitis autoimun (Geevarghese A, dkk., 2014).

Hal tersebut yang mendasari peneliti untuk melakukan penelitian eksperimental menggunakan tikus wistar dengan memberikan trauma anus untuk menilai penyembuhan kapiler secara histopatologi dengan pemberian SVFs (*Stromal Vascular Fractions*) dan PRP (*Platelet Rich Plasma*).

Hasil dari penelitian ini bisa memberikan sebuah terapi alternatif untuk trauma anus pada anak dengan menggunakan SVFs dan PRP dan memberikan informasi klinis serta keterbatasan terapi tersebut.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut: “apakah terdapat efek pemberian SVF dan PRP terhadap histopatologi kapiler dalam penyembuhan trauma anus pada model tikus wistar”.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk membuktikan efektivitas pemberian *stromal vascular fraction* (SVFs) dan *platelet rich plasma* (PRP) pada faktor histopatologi kapiler dalam penyembuhan trauma anus pada tikus wistar.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1.3.2.1. Untuk membuktikan bahwa injeksi kombinasi SVF dan PRP dapat meningkatkan pertumbuhan kapiler selama penyembuhan trauma anus pada tikus Wistar
- 1.3.2.2. Untuk membuktikan bahwa pertumbuhan kapiler pada kelompok yang mendapatkan *treatment* (injeksi kombinasi SVF dan PRP) lebih tinggi dibanding tanpa *treatment*.

1.4 Manfaat penulisan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

- 1) Dapat memberikan gambaran mengenai histopatologi kapiler pada anus tikus normal, model perlukaan dan efek pemberian SVFs dan PRP paska perlakuan trauma anus
- 2) Dapat dijadikan dasar atau model untuk pengembangan penelitian selanjutnya yang menggunakan SVFs dan PRP.
- 3) Diharapkan hasil dari penelitian ini bisa bermanfaat klinis untuk tenaga medis dengan menilai perbaikan jaringan setelah pemberian SVFs dan PRP.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Trauma Anal

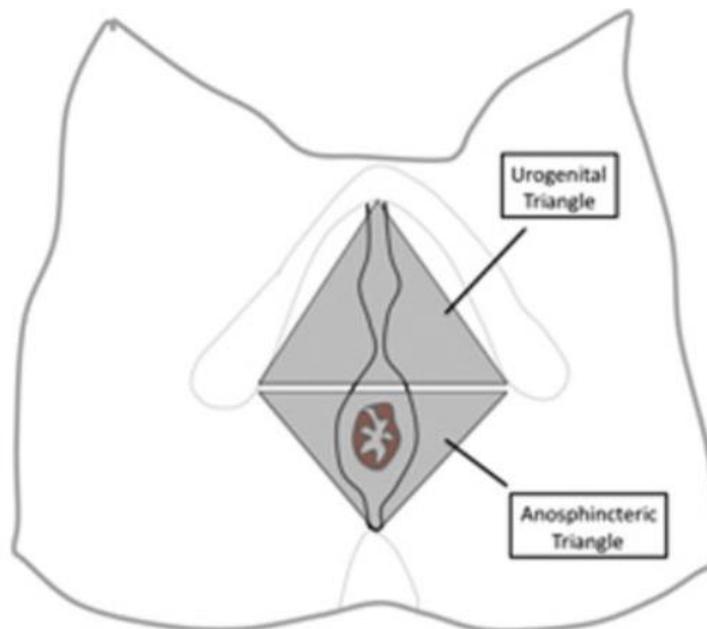
2.1.1 Definisi

Trauma anus merupakan istilah medis yang menggambarkan adanya kerusakan berupa ekskoriasi ataupun laserasi yang terjadi pada lapisan anus. Meski pada umumnya kondisi ini bukanlah suatu penyakit yang berbahaya, namun dapat menyebabkan ketidaknyamanan pada penderita akibat nyeri. Karena posisinya yang relatif superfisial, anus lebih sering terluka daripada rektum, tetapi trauma yang melibatkan rektum ekstrapéritoneal seringkali lebih parah dan meluas ke organ sekitarnya. (Herzig DO., Dkk., 2012)

2.1.2 Anatomi dan Fisiologi

Perineum secara struktural kompleks dan sering salah didefinisikan sebagai area antara anus dengan vagina (pada wanita) atau skrotum (pada pria). Secara anatomis, perineum mengacu pada keseluruhan outlet panggul di bawah level levator ani, diikat anterior oleh rami iskia dan simfisis pubis, lateral oleh tuberositas iskia, dan di posterior oleh ligamen sakrotuberous dan tulang ekor. Daerah ini mendekati bentuk berlian tetapi dapat dibagi lagi menjadi dua segitiga (Gambar 1).

Kelompok eksternal dari otot sfingter lurik, sfingter anus eksternal dan puborectalis, memberikan kontribusi penting untuk pemeliharaan kontinensia. Meskipun otot rangka dan merupakan sistem saraf somatik, mereka menunjukkan aktivitas tonus berkelanjutan dan terus menerus berkontraksi baik saat istirahat dan selama tidur. Selanjutnya, melalui refleks tulang belakang, kontraksi atau relaksasi otomatis terjadi sebagai respons terhadap perubahan intra-abdominal tekanan, postur, atau gerakan.



Gambar 1. Anatomi anal dan perineum

Selain itu, tarikan ke depan puborectalis menghasilkan sudut siku-siku antara rektum dan saluran anus menciptakan mekanisme katup flap. Setiap kenaikan tekanan intraabdomen tidak hanya menyebabkan

kontraksi refleks dari puborectalis menonjolkan sudut anorektal tetapi juga memaksa dinding rektal anterior ke dalam saluran anus bagian atas menciptakan segel yang efektif. Mekanismenya bergantung pada keberadaan sfingter eksternal yang utuh di anterior; Jika kurang, tidak ada jaringan pendukung di mana dinding rektal dapat turun untuk menutup saluran anus. Jadi pada subjek normal, divisi lengkap dari puborectalis dan sfingter eksterna secara lateral atau sfingter eksterna saja secara anterior menyebabkan inkontinensia. Metode tidak langsung untuk memulihkan kontinensia setelah divisi sfingter mencakup konstruksi mekanisme dan prosedur sfingter aksesori untuk meningkatkan fungsi yang ada pada otot sfingter yang rusak itu sendiri (Johnson et al., 2007).

2.1.3 Etiologi

- a. Trauma tumpul (tertutup): Jarang mengenai anus atau rektum tanpa melibatkan tulang panggul dan biasanya merupakan akibat dari kecelakaan motorik atau tidak sengaja jatuh dari tangga dengan posisi terduduk.
- b. Melahirkan: disproporsi sefalopelvis saat melahirkan dapat mengoyak vagina hingga merobek perineum. Episiotomi garis tengah dapat memfasilitasi kemajuan laserasi melalui sfingter, saluran anus, dan rektum dan harus dihindari.
- c. Benda asing yang tertelan: Beberapa partikel kecil dan tajam tertelan secara sengaja (seperti paku dimakan oleh pasien psikiatri), atau secara tidak sengaja (tulang ikan atau ayam, kulit

kenari, pecahan kaca, tusuk gigi, gigi palsu) dapat mencapai rektum dan terperangkap di dinding rektal atau otot sfingter, yang menyebabkan perforasi atau abses.

- d. Benda asing masuk melalui anus: Berbagai benda lonjong (seperti linggis) yang dimasukkan secara paksa ke dalam rektum dan benda yang paling sering ditemukan adalah botol, dildo plastik dan vibrator, sayuran, bola lampu listrik, pena, dan kaca mata biasanya sebagai upaya autoerotisme atau selama pelecehan seksual. Kadang-kadang termometer bisa hilang di rektum saat mengukur suhu pada anak-anak dan bisa pecah, menyebabkan luka tembus ke dinding rektal.
- e. Tindakan seksual melalui anus: Baik pada pria maupun wanita, trauma mungkin disebabkan oleh tindakan seks anal terkadang dilakukan pada anak-anak (terutama anak laki-laki).
- f. Cedera diagnostik / terapeutik iatrogenik. Ini dapat terjadi akibat:
 - 1) Enema (nozel enema dapat menyebabkan laserasi mukosa dan fistula rektovaginal)
 - 2) Biopsi rektal, yang dapat menyebabkan perdarahan dan perforasi
 - 3) Rektoskopi
 - 4) Sigmoidoskopi
 - 5) Pembedahan fisura ani, hemorroid, fistula, dan abses

- g. Luka tembus: Cedera anorektal tajam yang disebabkan oleh tusukan atau luka tembak harus diklasifikasikan sebagai luka intraperitoneal dan ekstraperitoneal.
- h. Luka tembak relatif sering terjadi di masa perang karena posisi tengkurap yang diambil oleh tentara saat menembak, dan tingkat kerusakan rektal bergantung pada sifat balistik proyektil. Peluru berkecepatan tinggi (militer) menghasilkan lubang masuk yang kecil tetapi kerusakan jaringan yang luas, banyak perforasi, dan luka keluar yang besar, sedangkan peluru berkecepatan rendah (penggunaan sipil) sering tertahan di jaringan.
- i. Trauma tusuk rektal: Ini digunakan untuk menyiksa dan membunuh musuh di zaman kuno, tetapi hari ini masih dapat terjadi setelah jatuh ke benda tajam. Hal ini dapat terjadi, misalnya, pada pekerja pertanian yang secara tidak sengaja jatuh ke perkakas atau tiang pagar dengan kaki mengangkang, atau jatuh secara tidak sengaja oleh mereka yang berpartisipasi dalam olahraga yang melibatkan panjat tebing. Trauma tembus dapat melibatkan anus, sfingter anus, dan dinding rektal dan dapat meluas ke sakrum dan tulang ekor, perineum, prostat, uretra, dan kandung kemih, serta organ intraperitoneal, terutama usus kecil dan besar (Altomares, 2017).

2.1.4 Gejala Klinis

- a. Benda asing yang tertahan dapat dirasakan dengan pelumasan eksplorasi digital anal, meskipun dalam kebanyakan kasus benda asing tersebut bermigrasi ke distal ke dalam kolon rektosigmoid. Radiografi perut biasanya dapat membantu diagnosis. Kolonoskopi mungkin diperlukan untuk mendiagnosis dan merawat benda asing yang tertinggal.
- b. Nyeri perut, nyeri tekan, ileus, dan suhu tinggi setelah trauma rektal menunjukkan adanya perforasi dan peritonitis.
- c. Trauma anorektal minor dan retensi benda asing dapat menyebabkan nyeri anal dan abdomen, perdarahan rektal, dan retensi refleks urin. Pembentukan abses perianal / perirectal dapat menyebabkan demam dan menyebabkan nyeri hebat kadang-kadang menyebabkan sepsis umum. Penatalaksanaan dan prognosis bergantung pada tingkat keparahan trauma. Asosiasi Amerika untuk Bedah Trauma berusaha untuk mengukur tingkat keparahan trauma anal dan mengusulkan Sistem Skala Cedera Rektal yang terdiri dari lima derajat keparahan. McGrath dkk. membuat klasifikasi yang lebih sederhana dari cedera rektal, antara trauma rektal intraperitoneal dan ekstraperitoneal, berdasarkan anatomi rektal (Altomare, 2017).

Sasaki dkk. menemukan PATI memiliki nilai prediksi yang lebih besar daripada Colon Organ Injury Scale (CIS) yang lebih spesifik

untuk menentukan morbiditas dan mortalitas. Namun, ini dan penulis lain belum menemukan PATI berguna dalam menentukan pasien yang membutuhkan pengalihan feses (Tabel 1).(Cleary et al., 2006)

Tabel 1. Skala derajat keparahan trauma kolorektal

Flint Scale ⁶⁶	
Grade 1	Minimal contamination Minimal delay to operation No associated injuries Minimal shock
Grade 2	Through-and-through perforations or lacerations with associated injuries
Grade 3	Severe tissue loss Heavy contamination Deep shock
Colon Organ Injury Scale ⁶⁴	
Grade I	Serosal injury
Grade II	Single wall injury
Grade III	<25% wall involvement
Grade IV	>25% wall involvement
Grade V	Circumferential wall involvement, vascular injury, or both
Colon Organ Injury Scale Revised ⁶⁷	
Grade I	Contusion or hematoma without devascularization partial thickness laceration, no perforation
Grade II	Laceration < 50% of circumference
Grade III	Laceration > 50% of circumference without transection
Grade IV	Transection of colon
Grade V	Transection of colon with segmental tissue loss Devascularized segment

2.1.5 Diagnosis

a. Riwayat penyakit dan Pemeriksaan Fisik

Setelah pasien pulih dan mendapatkan kembali kemampuan untuk ke toilet, penanganan pasti dari cedera anus dapat dipertimbangkan. Derajat cedera sfingter dapat dinilai dengan lebih akurat setelah perineum dibiarkan sembuh sepenuhnya, karena jaringan parut yang substansial dapat mengubah fungsi. Pada awal evaluasi, penilaian fungsi usus dan kontinensia pasien

sebelumnya sangat membantu dalam mengidentifikasi patologi tambahan yang tidak terkait dengan trauma indeks. Pemeriksaan fisik harus mencakup pemeriksaan rektal digital (DRE) untuk menilai nada istirahat dan tekanan. Terakhir, proktoskopi yang kaku dan sigmoidoskopi fleksibel sangat penting untuk mengidentifikasi lokasi cedera di dalam rektum dan saluran anus (Jeganathan et al., 2018).

Inspeksi dan eksplorasi digital dari saluran anus dapat dengan mudah menunjukkan hasil dari trauma anus (Gambar 3 dan 4). Saat ini, penggunaan ultrasonografi transanal 2D atau 3D merupakan landasan dalam diagnosis trauma anus dan paling berguna jika ditampilkan dalam tiga dimensi.

Pertanyaan tentang riwayat pasien dan eksplorasi perineum dan abdomen adalah langkah pertama dalam menilai trauma anorektal. Kadang-kadang pasien enggan melakukan hubungan anal atau autoerotisme yang mengakibatkan retensi benda asing. Ekimosis atau laserasi perianal biasanya muncul setelah serangan seksual, dan sperma juga dapat ditemukan. Karena masalah hukum, perhatian khusus harus diberikan untuk membuktikan penyerangan dengan foto atau noda, memungkinkan identifikasi pelaku setelah pemerkosaan, misalnya.



Gambar 2. Deformitas lubang kunci anus setelah operasi anal Fistula



Gambar 3. Hasil dari trauma anus yang tidak disengaja mengakibatkan prolaps mukosa rektal, patulous anus, dan bekas luka menggantikan anoderm

b. Manometri Anorektal

Manometri anorektal adalah salah satu alat paling efektif yang tersedia untuk mengevaluasi berbagai parameter buang air besar secara fungsional, termasuk aktivitas terkoordinasi rektoanal. Manometri paling baik digunakan setelah cedera akut teratasi. Komponen utama yang berkontribusi pada tonus istirahat

anal adalah aktivitas IAS, dan, secara umum, gejala inkontinensia fekal pasif berkorelasi dengan tonus anus istirahat yang rendah. Namun, pasien dengan tekanan basal yang sangat rendah mungkin sepenuhnya kontinen dan, sebaliknya, pasien dengan nada istirahat tinggi mungkin mengalami inkontinensia yang signifikan. Di sisi lain, tekanan remas dikaitkan terutama dengan fungsi EAS, serta *slings puborectalis*. Pemerasan umumnya diukur dalam hal nilai maksimal, serta durasi pemerasan berkelanjutan. Dari semua ukuran standar dari fungsi anorektal, tekanan pemerasan anal telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas terbesar untuk membedakan pasien dengan inkontinensia fekal dari kontrol benua. Namun demikian, korelasinya jauh dari sempurna. Karena manometri anal menawarkan panduan antisipatif yang terbatas sehubungan dengan jenis perbaikan, seringkali paling baik digunakan untuk membandingkan fungsi pasca perbaikan secara objektif (Jeganathan et al., 2018).

c. Latensi Saraf Pudendal

Saraf pudendus terdiri dari jalur aferen dan eferen, terutama yang menginervasi EAS. Secara fungsional, latensi motor terminal saraf pudendus (PNTML) adalah pengukuran waktu konduksi dari stimulasi saraf pudendus pada tingkat tulang

belakang iskia hingga kontraksi EAS. 15 latensi berkepanjangan digunakan sebagai penanda pengganti cedera saraf pudendus. Sebelum munculnya USG endoanal (EAUS), sebagian besar kasus inkontinensia fekal neurogenik dikaitkan dengan cedera saraf pudendus. Sekarang diketahui bahwa, pada kenyataannya, kerusakan struktural pada sfingter daripada neuropati pudendal adalah penyebab yang mendasari pada kebanyakan pasien (Jeganathan et al., 2018).

d. Pencitraan Anorektal

Karena berkaitan dengan kompleks sfingter, EAUS (dengan probe 2D atau 3D) adalah modalitas yang lebih disukai untuk mengevaluasi anatomi sfingter ani. Probe dimasukkan ke dalam lubang anus hingga setinggi otot puborektalis, dan kemudian dipindai secara distal, sampai pita sfingter interna menghilang dan sfingter eksterna distal dicitrakan ke ujungnya. Cedera pada IAS atau EAS menyebabkan penggantian serat otot yang pecah dengan jaringan granulasi dan fibrosis berikutnya. Mendefinisikan area cacat sfingter memberikan informasi yang sangat berharga untuk memandu perbaikan bedah. EAUS lebih unggul dari modalitas lain, yaitu manometri, elektromiografi, dan penilaian klinis, dan dilaporkan memiliki sensitivitas hampir 100% untuk evaluasi defek sfingter. Meskipun lebih mahal dan memakan waktu, pencitraan resonansi magnetik kumparan endoanal (MRI)

merupakan modalitas alternatif untuk mendapatkan informasi anatomi mengenai kompleks sfingter. Namun, dalam studi prospektif keakuratan MRI endoanal dibandingkan dengan endosonografi, Malouf dkk menemukan bahwa meskipun keduanya mungkin setara dalam hal mendiagnosis cedera EAS, MRI lebih rendah dalam mendiagnosis cedera IAS. EAUS dalam pengaturan trauma paling baik digunakan dalam perencanaan perbaikan. Cedera sfingter terisolasi dapat menginformasikan sfingteroplasti, sementara demonstrasi sfingter yang terganggu secara luas menunjukkan perlunya bentuk rekonstruksi anorektal yang lebih maju (Jeganathan et al., 2018).

2.1.6 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan trauma anal dengan lesi sfingter mencakup beberapa pilihan pengobatan dari sfingteroplasti hingga *graciloplasty* yang distimulasi. Perbaikan dalam perawatan kesehatan, dan terutama resusitasi cairan, antibiotik, penurunan waktu dari cedera hingga pengobatan, dan teknik anestesi, menghidupkan kembali minat pada perbaikan primer.

Stone dan Fabian menerbitkan studi prospektif acak pertama dari 139 pasien yang menunjukkan bahwa perbaikan primer dari cedera kolon yang dipilih aman dan lebih baik daripada pengalihan feces pada pasien sebagai berikut: 1) tanpa syok pra operasi yang berat, 2) kehilangan darah

<20 persen dari perkiraan volume normal, 3) cedera tidak lebih dari dua sistem organ intraabdominal, 4) dengan kontaminasi tinja minimal, 5) yang



operasinya dimulai dalam waktu delapan jam setelah cedera, dan 6) yang luka pada usus besar dan dinding perut tidak cukup merusak untuk reseksi.

Gambar 4. Koreksi deformitas kloaka dengan merekonstruksi dinding posterior vagina dan perineum dengan penutup kulit dan sfingteroplasti. (Altomare, 2017)

Trauma anorektal yang parah harus ditangani seperti trauma lainnya (Gambar 5). Kontrol perdarahan dan resusitasi segera pada pasien adalah langkah pertama dalam perawatan darurat.



Gambar 5. Trauma anoperineal yang parah yang melibatkan anus, sfingter, rektum, prostat, dan uretra, dengan herniasi usus halus, setelah kecelakaan mobil (Altomare, 2017)

Pengendalian infeksi dengan apa yang disebut pengobatan 4-D adalah wajib dalam kasus luka tembus yang parah (tusukan atau tembakan); Hal ini dianjurkan selama pemeriksaan trauma anorektal dengan anestesi.

Jaringan nekrotik, benda asing, dan feses harus dikeluarkan secara akurat dari luka, yang juga perlu diirigasi dengan larutan antiseptik. Ruang perirectal harus dikeringkan dengan Penrose atau drainase hisap, dan pengalihan kolostomi kiri harus segera dilakukan.

Terapi antibiotik dosis penuh, termasuk antibiotik bakteri anaerob anti gram negatif (metronidazol, tobramycin) dan antitoksin tetanus harus dimulai sesegera mungkin karena risiko infeksi yang cukup besar. Pemberian analgesik umum mungkin diperlukan.

Trauma anorektal mayor dengan penusukan atau destruksi perineum dan herniasi eksternal usus halus (Gbr. 32.2) mungkin memerlukan pembedahan rekonstruktif yang kompleks dengan kolostomi kiri, reseksi anorektal, perbaikan saluran kemih, dan penutupan perineum secara menyeluruh.

Perforasi rektal dapat dijahit, dan kolostomi pelindung kiri harus dilakukan. Pencucian rektal distal menggunakan larutan povidone-iodine encer melalui fistula mukosa atau anus.

Endoskopi anorektal diperlukan dalam setiap kasus trauma anorektal untuk mengevaluasi dan mengontrol perdarahan rektal, untuk memfasilitasi pembersihan jaringan yang rusak dan membuang feses, dan untuk mencari lokasi benda asing. Namun, sebaiknya tidak dilakukan jika diduga terjadi perforasi pada rektum ekstrapéritoneal.

Pasien harus diposisikan dalam posisi litotomi, kecuali untuk kasus trauma posterior tertentu yang melibatkan sakrum dan tulang ekor, di mana posisi tengkurap akan memberikan eksposur yang lebih baik pada area trauma.

Anestesi lokal mungkin cukup untuk pasien dengan trauma anal minor, tetapi anestesi spinal atau umum umumnya lebih disukai untuk sebagian besar trauma anorektal.

Pemasangan kateter urin wajib dilakukan untuk menyingkirkan lesi pada saluran kemih. Kadang-kadang pencitraan resonansi magnetik multislice, atau, jika itu tidak tersedia, enema kontras yang larut dalam air

(asam diatrizoat [Gastrografin, Hypaque]), dan urografi intravena dapat membantu dalam mengenali organ ekstrarektal dan keterlibatan jaringan.

Dalam kasus dugaan perforasi intraperitoneal, laparoscopi (pada pasien stabil) dapat dilakukan sebagai langkah awal. Laparotomi mungkin diperlukan pada kasus kontaminasi peritoneal yang menyebar, perdarahan, dan perforasi. Kasus-kasus kompleks ini mungkin memerlukan pendekatan multidisiplin yang mencakup ahli urologi, ahli bedah vaskular, ahli radiologi, dan ahli bedah tulang (untuk fiksasi fraktur pelvis).

Lesi sfingter ani yang terisolasi dapat ditangani dengan jahitan primer (menggunakan bahan yang dapat diserap seperti jahitan asam poliglikolat) jika risiko infeksi rendah. Jahitan primer otot sfingter tampaknya memberikan hasil fungsional yang lebih baik daripada jahitan tertunda, asalkan infeksi dapat dicegah. Dalam kasus seperti itu, profilaksis antibiotik yang kuat harus diberikan dan sigmoidostomi dilakukan pada waktu yang bersamaan. Trauma anal minor dapat ditangani secara konservatif dengan antibiotik, pengobatan lokal, dan analgesik.

Pendekatan Operatif untuk Trauma Anal

1) *Sphincteroplasty*

Dalam pengaturan defek sfingter terisolasi dari EAS, sphincteroplasty yang tumpang tindih tampaknya menjadi modalitas

perbaikan yang disukai. Teknik ini awalnya dijelaskan, terutama untuk defek anterior, oleh Parks dan McPartlin pada tahun 1971. Dalam adaptasi saat ini, sebagian besar ahli bedah membedah kompleks sfingter ke tingkat cincin anorektal, berhati-hati agar tidak melukai saraf pudendal posterolateral, meskipun pada pengaturan cedera sfingter lateral, ini mungkin tidak memungkinkan. Sfingter dibagi melalui bekas luka dan kemudian tumpang tindih dan didekati dengan jahitan yang dapat diserap.

Disarankan untuk tidak mengeluarkan jaringan parut atau memisahkan IAS dan EAS. Metode alternatif melibatkan pemeliharaan bekas luka yang menjembatani dengan imbricasi otot fungsional di sekitarnya. Pada rata-rata tindak lanjut selama 84 bulan, Lamblin dkk melaporkan bahwa 48% pasien mempertahankan kontinensia feses yang baik dengan tingkat kepuasan 85% menggunakan teknik ini.

Kegagalan sfingteroplasti dapat dikaitkan dengan perbaikan kerusakan mekanis, atrofi otot progresif, atau neuropati tersembunyi. Dalam uji coba acak untuk menilai kebutuhan pengalihan feses pada saat sfingteroplasti, Hasegawa dkk menyimpulkan ada peningkatan morbiditas dari stoma tanpa perbedaan dalam hasil fungsional atau penyembuhan luka. (Jeganathan et al., 2018)

2) *Graciloplasty* dan *Gluteoplasty*

Kadang-kadang, karena trauma yang menghancurkan pada kompleks anosfonik, sfingteroplasti bukanlah pilihan yang tepat untuk memperbaiki trauma anus. Dalam kasus seperti itu, rekonstruksi anorektal dapat diindikasikan.

Salah satu perbaikan tersebut adalah graciloplasty, di mana salah satu otot gracilis dapat dimobilisasi sebagai tangkai bunga dan terowongan di sekitar kompleks sfingter yang rusak dengan menempelkan ujungnya ke tuberositas iskia kontralateral. Karena otot ini tidak bertindak sebagai sfingter dinamis, pelatihan diperlukan untuk kontinuitas dengan berbagai tingkat keberhasilan dalam literatur.

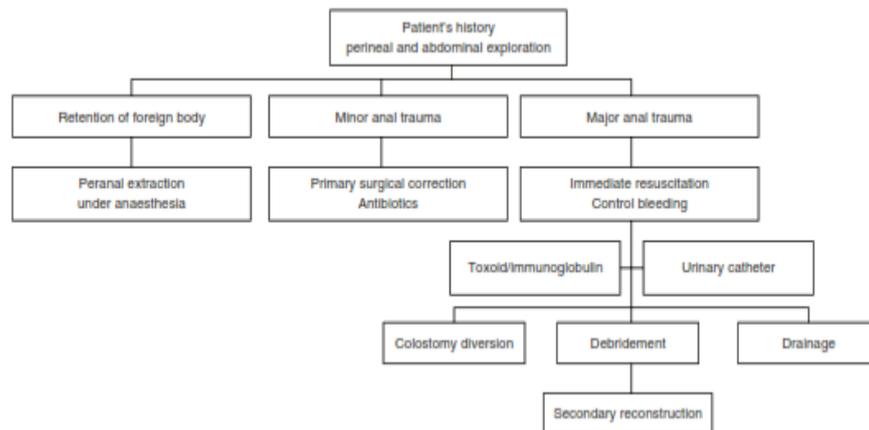
Menanggapi hasil yang buruk, Baeten dkk pertama kali melaporkan penggunaan graciloplasty dinamis pada tahun 1988, di mana stimulator dengan lead intramuskular ditanamkan untuk memberikan kontraksi tonik yang lebih berkelanjutan. Dalam menilai hasil dari graciloplasty dinamis, manometri neo-anal dilakukan pada 163 pasien setelah perbaikan, menghasilkan tekanan sfingter rata-rata yang relatif rendah (basal 25 mm Hg dan tekanan 102 mm Hg) tetapi persepsi kontinensinya tinggi secara konsisten.

Transposisi otot gluteal juga telah dilaporkan dengan melepaskan otot pada ligamentum sakrokoksigeal dan bergerak di sekitar saluran anus. Ini dipersarafi oleh akar saraf L5-S1 dan umumnya disediakan untuk inkontinensia fekal neurogenik, beberapa sfingteroplasti yang gagal, dan defek sfingter yang parah. Dalam uji coba multisenter

terhadap 128 pasien, 66% mencapai hasil yang sukses, seperti yang didefinisikan oleh penurunan 70% pada inkontinensia feses padat (Jeganathan et al., 2018).

Pada kasus dimana ada Benda Asing di Rektum, maka:

- a. Benda asing harus dikeluarkan dari rektum melalui anus bila memungkinkan.
- b. Setelah pelebaran anal maksimal diperoleh dengan anestesi, beberapa instrumen telah diusulkan untuk membantu ekstraksi: kateter Foley ditempatkan di atas benda asing dan ditarik ke bawah setelah balon mengembang, forsep kebidanan, forsep hemostatik panjang, endoskopi.
- c. Rektosigmoidoskopi harus diulang setelah benda asing diambil untuk mengevaluasi kemungkinan lesi atau perforasi mukosa.
- d. Laparotomi dengan pembukaan rektal untuk mengekstrak benda asing harus dilakukan hanya jika upaya transanal gagal, terapi berdasarkan bagan penatalaksanaan (Gambar 6) (Altomare, 2017).



Gambar 6. Bagan penatalaksanaan trauma anal

3) *Artificial Sphincter*

Pertama kali dijelaskan pada tahun 1987 untuk pengobatan inkontinensia fekal, sfingter usus artifisial (ABS) dikembangkan untuk meniru fungsi kompleks anosfingterik dengan modifikasi sfingter urin artifisial. Alat ini terdiri dari manset oklusif yang dapat dipasang di sekitar saluran anus dengan pompa yang ditempatkan di skrotum atau labia. Dalam tinjauan retrospektif satu pusat, ABS memiliki tingkat kegagalan yang tinggi dengan 28% mencapai kontinuitas dan banyak perangkat yang membutuhkan eksplantasi untuk infeksi atau erosi dan kerusakan. Saat ini, karena tingkat komplikasi yang sangat tinggi, ABS tidak lagi tersedia di Amerika Serikat. (Jeganathan et al., 2018)

4) Stimulasi Saraf Sakral

Dalam pengobatan inkontinensia tinja, stimulasi saraf sakralis (SNS) semakin populer. Diadaptasi dari pengobatan inkontinensia urin, SNS didasarkan pada neuromodulasi akar saraf S3. Karena

ketidakpastian mengenai mekanisme tindakan yang tepat, penerapannya masih didasarkan pada filosofi coba-coba. Namun, jika setidaknya terjadi pengurangan 50% pada episode inkontinensia feses, fase pertama dianggap berhasil dan perangkat ditanamkan secara permanen.

Hasil jangka panjang yang sangat baik untuk penggunaan SNS dalam pengobatan inkontinensia tinja sedang dipublikasikan. Dalam sebuah penelitian prospektif multicenter dari 120 pasien, Hull et al melaporkan penurunan dramatis dalam jumlah episode inkontinensia fekal dengan 89% mengalami peningkatan 50% dan 36% mengalami kontinensia lengkap selama lebih dari 5 tahun. Selain itu, dalam kohort besar pasien Eropa, serupa dengan minimal 5 tahun masa tindak lanjut, Altomare dkk menemukan SNS bertanggung jawab untuk penurunan yang signifikan dalam episode inkontinensia tinja, serta peningkatan gejala berdasarkan Cleveland Clinic dan Skor inkontinensia St. Mark.

Keberhasilan jangka panjang dipertahankan pada 71% pasien dan kontinuitas penuh pada 50% pasien. Hanya peningkatan marjinal dalam skor gejala selama fase tes sementara yang berkorelasi baik dengan risiko kegagalan jangka panjang. Namun, salah satu kekurangan data tentang penggunaan SNS untuk inkontinensia tinja adalah bahwa implantasi untuk indikasi trauma hampir secara

universal disebabkan oleh cedera obstetrik, sehingga membatasi generalisasi terhadap trauma. (Jeganathan et al., 2018)

5) Augmentasi Sfingter Magnetik

Magnetic anal sphincter (MAS) (FENIX, Torax Medical, Shoreview, MN) adalah perangkat kontinensia baru yang terdiri dari pita fleksibel dengan inti magnetik yang ditempatkan di sekitar saluran anal untuk meningkatkan tonus sfingter anal. Untuk buang air besar, pasien mengejan dengan cara normal dan kekuatan yang dihasilkan memisahkan manik-manik untuk membuka saluran anus. Kontinuitas dipulihkan dengan cara tarikan pasif manik-manik.

Sebuah studi kelayakan kecil menunjukkan peningkatan lebih dari 50% dalam kontinensia pada 70% pasien dalam jangka pendek. Untuk mendapatkan apresiasi yang lebih baik atas potensi manfaat perangkat MAS, Pusat Pemindaian Horizon National Institute for Health Research telah mendanai penelitian multisenter, acak dan saat ini merekrut untuk uji coba SaFaRI— SNS versus augmentasi sfingter magnetik FENIX untuk inkontinensia tinja dewasa (Jeganathan et al., 2018).

Trauma anal dan rektal relatif jarang (kecuali akibat kerusakan iatrogenik) karena posisi anatomi anorektum; itu dilindungi oleh tulang panggul, sakrum, dan otot dasar panggul. Karena posisinya yang relatif superfisial, anus lebih sering cedera daripada rektum, tetapi trauma yang melibatkan rektum ekstrapéritoneal, meskipun jarang,

seringkali lebih parah dan meluas ke organ tetangga. Seperti pada trauma lainnya, tujuan pembedahan adalah untuk mempertahankan hidup, diikuti dengan pengendalian infeksi dan, dalam kasus ini, menjaga fungsi evakuasi dan kontinensia fekes. (Altomare, 2017)

2.1.7 Komplikasi

Inkontinensia tinja, meski tidak mengancam jiwa, merupakan sumber morbiditas yang luar biasa bagi pasien setelah trauma anorektal. Terapi lini pertama seringkali konservatif dan umumnya terdiri dari agen bulking dan obat anti diare. Tinjauan Cochrane baru-baru ini mengidentifikasi 16 percobaan yang mempelajari efek antidiare, serta obat untuk meningkatkan fungsi sfingter anal, termasuk gel fenilefrin dan natrium valproat. Para penulis menyimpulkan bahwa ada bukti terbatas bahwa salah satu kelas obat mengurangi inkontinensia tinja pada pasien dengan tinja cair.

Agen, seperti loperamide, codeine, diphenoxylate plus atropine, efektif dalam memperlambat waktu transit usus dan memperkuat konsistensi fekes bila dibandingkan dengan plasebo; bagaimanapun, mereka berhubungan dengan efek samping termasuk sakit perut dan mual. Seringkali dalam hubungannya dengan agen anti diare dan bulking, biofeedback dapat digunakan dalam pengelolaan inkontinensia tinja.

Terapi melibatkan pendidikan mengenai latihan sfingter, pelatihan ulang sensorik rektal, dan belajar untuk mengkoordinasikan kontraksi EAS

sukarela dengan onset distensi rektal. Dengan menggunakan probe manometrik di saluran anus, latihan dirancang untuk memberikan umpan balik visual dan / atau verbal terhadap tekanan yang diberikan selama pemerasan. Dalam rangkaian 100 pasien yang dirawat dengan biofeedback untuk kontinensia feses, jika dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki defek yang teridentifikasi pada EAUS, defek EAS yang terisolasi tampaknya tidak mengubah efektivitas pengobatan dengan 47% melaporkan kesembuhan dan 32% melaporkan perbaikan. Mereka dengan keterlibatan IAS lebih kecil kemungkinannya untuk menanggapi biofeedback dengan 50% gagal untuk menanggapi pengobatan (Jeganathan et al., 2018).

Beberapa kondisi yang melumpuhkan dapat terjadi setelah trauma anorektal, yang paling sering adalah inkontinensia fekal. Selain itu, masalah buang air besar bisa muncul sebagai konsekuensi dari penyempitan atau denervasi rektal.

Serangan seksual, terutama selama masa kanak-kanak, biasanya meninggalkan masalah psikologis yang parah dan seringkali anismus atau disinergia panggul, menyebabkan buang air besar terhambat. Kolostomi abdomen yang menetap tidak jarang terjadi setelah trauma ini dan memiliki konsekuensi penonaktifan yang jelas pada kehidupan sosial dan emosional pasien.

Trauma parah yang melibatkan saraf sakralis dan perineum anterior dapat menyebabkan masalah berat, termasuk impotensi, inkontinensia urin, dan retensi urin yang memerlukan kateter permanen. Pembedahan besar, menggunakan pendekatan multidisiplin (ahli urologi, ahli bedah plastik, ahli bedah kolorektal, dan ahli saraf), terkadang dapat membantu pasien ini (Altomare, 2017).

2.1.7 Prognosis

Prolaps rektal adalah kondisi klinis yang umum pada koloni tikus laboratorium. Penyebab prolaps rektal pada tikus termasuk kejadian spontan, manipulasi genetik, dan infeksi patogen seperti spesies *Helicobacter* dan *Citrobacter* atau kondisi mungkin merupakan komplikasi sekunder dari desain eksperimental.

Komplikasi jangka panjang dari prolaps rektum yang tidak diobati berhubungan dengan trauma pada jaringan yang mengalami prolaps dan termasuk ulserasi dan nekrosis jaringan, infeksi bakteri sekunder, dan tanda-tanda penyakit sistemik. Informasi yang dipublikasikan mengenai pilihan pengobatan untuk hewan pengerat laboratorium dengan prolaps rektal masih langka. Ada satu laporan kasus pada tikus FVB dengan prolaps rektal. Tikus ini koinfeksi dengan cacing kremi dan *Citrobacter freundii* dan diobati secara medis untuk patogen selain pengurangan manual jaringan yang prolaps.

Namun, rincian prosedur dan perawatan lanjutan tidak tersedia, dan keberhasilan prosedur dapat dikaitkan dengan kombinasi

pemberantasan patogen dan pengurangan manual. Standar perawatan saat ini di institusi kami terbatas pada pemantauan tikus sampai jaringan menjadi ulserasi atau nekrotik atau sampai hewan yang terkena menunjukkan tanda-tanda penyakit sistemik. Strategi ini sering mengarah pada eutanasia dini hewan berharga sebelum titik akhir penelitian.

Prosedur operasi standar dari institusi lain menunjukkan bahwa pengobatan untuk prolaps rektum terbatas pada terapi empiris, termasuk mengoleskan salep untuk mengurangi peradangan atau pengeringan dan menyediakan alas tidur yang lembut. Pada hewan besar, perbaikan prolaps rektal dilakukan secara rutin dengan menggunakan reduksi manual dan pemasangan jahitan pursestring, terutama bila prolapsnya besar. Komplikasi pada hewan besar minimal dan termasuk tenesmus, dyschezia, hematochezia, dan kekambuhan. Namun, sepengetahuan kami, operasi perbaikan prolaps rektal pada tikus belum dijelaskan.(Uchihashi et al., 2015)

2.2 PRP (Protein Rich Plasma)

2.2.1 Anatomi dan Fisiologi Platelet

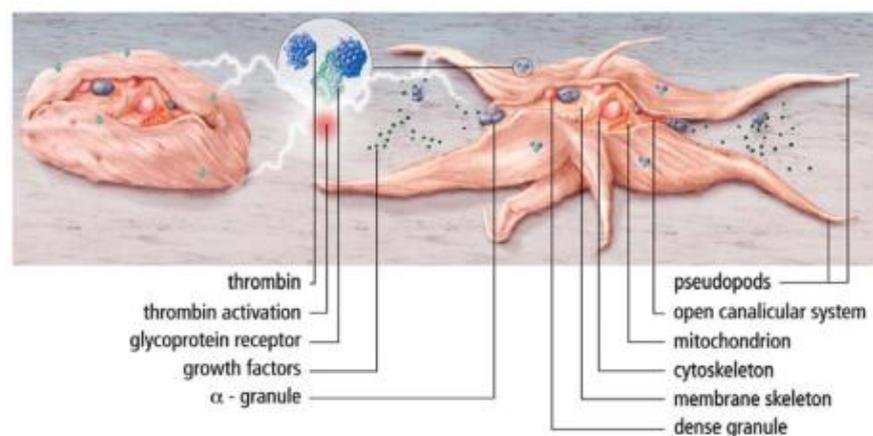
2.2.1.1 Morfologi platelet

Trombosit adalah sel darah diskoid kecil (sekitar 1-3 μm). Jumlah trombosit rata-rata berkisar antara 1,5-3,0 x 10 per mL darah yang bersirkulasi dan waktu paruh trombosit sekitar tujuh hari. Trombosit terbentuk dari megakariosit dan disintesis di sumsum tulang dengan mencubit potongan sitoplasma. Setelah itu, trombosit diekstrusi ke dalam

sirkulasi. Trombosit memiliki cincin mikrotubulus kontraktif (sitoskeleton) di sekitar pinggirannya, yang mengandung aktin dan miosin.

Di dalam trombosit, terdapat sejumlah struktur intraseluler yang mengandung glikogen, lisosom dan dua jenis butiran. Ini dikenal sebagai butiran padat, yang mengandung ADP, ATP, serotonin, dan kalsium. Granul α mengandung faktor pembekuan, faktor pertumbuhan, dan protein lainnya. Trombosit dilengkapi dengan membran invaginasi ekstensif dengan sistem kanalikuli yang rumit, yang bersentuhan dengan cairan ekstraseluler.

Biasanya, dalam keadaan istirahat, trombosit bersifat nonthrombogenik dan memerlukan pemicu sebelum menjadi pemain yang kuat dan aktif dalam hemostasis dan penyembuhan luka. Setelah aktivasi (misalnya oleh trombin) mereka berubah bentuk dan mengembangkan pseudopodia, yang mendorong agregasi platelet dan pelepasan berikutnya dari konten granul melalui sistem kanalikuli terbuka (Gambar 1). (Everts et al., 2006)



Gambar 7. Gambaran skematis dari platelet istirahat dan aktif. (Everts et al., 2006)

2.2.1.2 Peran fungsi platelet

Trombosit dan PG dalam hemostasis Hemostasis adalah interaksi yang seimbang antara trombosit, pembuluh darah, protein pembekuan plasma, dan zat dengan berat molekul rendah. Setelah cedera (misalnya oleh trauma pembedahan), reaksi awal terpenting yang mengarah ke pembekuan darah segera terutama dimediasi oleh trombosit dan perubahan dinding pembuluh darah. Dalam pembedahan, dinding pembuluh darah yang rusak mengekspos kolagen sub-endotel, mengikat faktor von Willebrand dalam plasma, selanjutnya mengubah struktur sehingga trombosit dapat menempel pada dinding pembuluh darah. Proses ini, yang dikenal sebagai adhesi platelet, bekerja melalui reseptor glikoprotein Ib dan IIb / IIIa, yang terdapat di membran platelet (Everts et al., 2006).

Setelah kejadian ini trombosit menjadi aktif dan berkumpul. Setelah aktivasi, sitoskeleton platelet berubah dari diskoid menjadi bentuk bola dengan pseudopoda yang menonjol yang kemudian menyebar ke jaringan yang terluka di lokasi cedera, sebuah fenomena yang disebut agregasi platelet. Setelah agregasi, isi butiran dilepaskan melalui sistem kanalikuli. Serotonin yang disekresikan mungkin membantu vasokonstriksi jaringan. Adenosine diphosphate (ADP) mendorong pelepasan isi granul dari platelet lain dan membuat platelet lengket, sehingga membentuk sumbat hemostatik (Everts et al., 2006).

Banyak agen lain yang dapat menyebabkan agregasi trombosit dan juga mengaktifkan fosfolipase A2 yang ada di membran trombosit. Selanjutnya, sebagai hasil dari yang terakhir, fosfolipid membran melepaskan asam arakidonat, yang diubah menjadi tromboksan A2 yang mengarah ke agregasi platelet dan pelepasan faktor pertumbuhan platelet (PGF). Independen tromboksan dan ADP, mekanisme lain yang menyebabkan agregasi trombosit dan pelepasan granula trombosit, diinduksi oleh adanya trombin. Jadi, dengan tiga mekanisme aktivasi trombosit ini, sumbat trombosit diperpanjang dalam upaya menghentikan kehilangan darah dari pembuluh yang rusak. Selanjutnya, sistem koagulasi diaktifkan oleh partikel yang disekresikan dan bertunas. Fungsi trombosit yang paling dipahami dengan baik, pada permulaan hemostasis primer, adalah pembentukannya dari colokan trombosit. Setelah itu, hemostasis sekunder dimulai dengan aktivasi faktor koagulasi dan pembentukan jaringan fibrin yang menstabilkan sumbat trombosit (Everts et al., 2006).

Langkah terakhir adalah aktivasi leukosit yang menyerang daerah yang terkena dengan pelepasan sitokin yang kemudian mengaktifkan sistem fibrinolitik yang pada akhirnya mengarah ke lisis bekuan (Gambar 2). Karena granula- α trombosit mengeluarkan faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit di lokasi luka hampir pada saat cedera, perbaikan pembuluh darah dan jaringan yang cedera langsung dimulai dengan pembentukan jaringan ikat baru dan vaskularisasi ulang. Lebih lanjut,

pembentukan sementara trombosit dan sumbat fibrin di lokasi luka mencegah masuknya mikroorganisme (Everts et al., 2006).

Berdasarkan peran fundamental trombosit dalam hemostasis, seperti dibahas di atas, dapat dihipotesiskan bahwa PG yang diterapkan secara eksogen akan berkontribusi pada kondisi hemostatik permukaan luka (bedah) yang lebih efektif, di mana ia menempel ke jaringan sebagai sumbat trombosit padat. Stover et al., Secara prospektif mengevaluasi penggunaan PG sebagai dural sealant, pada pasien yang menjalani prosedur kraniotomi atau torakolumbar, dan mencatat penutupan yang berhasil pada 39 dari 40 pasien yang dirawat. Aplikasi terapeutik lainnya adalah dengan menggunakan PG sebagai penyegel luka saat disemprotkan dengan teknik aerosol pada permukaan luka yang lebih besar dan garis jahitan pada pasien yang berisiko mengalami kebocoran luka pasca operasi atau pembentukan fistula. Lebih lanjut, pada pasien yang berisiko mengalami gangguan penyembuhan luka, seperti penderita diabetes, dan dengan demikian berisiko mengalami komplikasi luka pasca operasi, PG yang disemprotkan dapat memberikan PGF konsentrasi tinggi ke luka, sehingga meningkatkan dan mendukung proses penyembuhan alami (Everts et al., 2006).

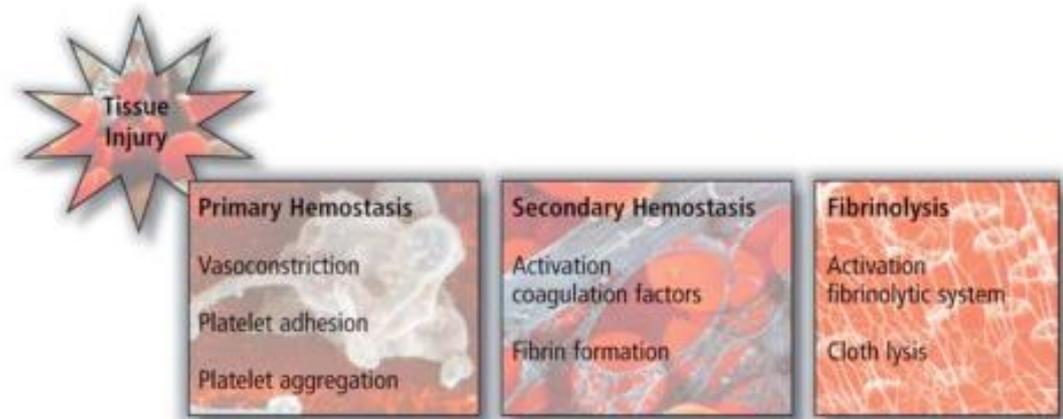
Trombosit dan PG dalam penyembuhan luka Penyembuhan luka adalah rangkaian peristiwa yang diatur dengan baik dan kompleks yang melibatkan interaksi sel-sel dan matriks sel, dengan faktor pertumbuhan yang berfungsi sebagai pembawa pesan untuk mengatur berbagai proses

yang terlibat. "Proses penyembuhan luka" secara keseluruhan harus dipertimbangkan dari sudut pandang jenis lesi, yang selanjutnya akan menentukan derajat penyembuhan yang dapat diperoleh. Abrasi kulit dengan ketebalan parsial sembuh hampir seluruhnya dengan epitelisasi, sedangkan ulkus kronis tekanan dalam bergantung terutama pada sintesis matriks, angiogenesis, dan fibroplasia serta kontraksi luka. (Everts et al., 2006).

Tindakan signifikan dari faktor pertumbuhan turunan platelet dalam penyembuhan luka telah banyak ditinjau. Pada luka, dan juga setelah insisi bedah, perbaikan dimulai dengan pembentukan bekuan trombosit, aktivasi kaskade koagulasi, dan degranulasi trombosit dengan pelepasan faktor pertumbuhan. Selama dua hari pertama penyembuhan luka, proses inflamasi dimulai dengan migrasi neutrofil dan selanjutnya makrofag ke lokasi luka. Pada gilirannya, makrofag yang diaktifkan melepaskan beberapa faktor pertumbuhan, termasuk faktor pertumbuhan transformasi- α dan - β ($TGF-\alpha$, $TGF-\beta$), faktor pertumbuhan turunan platelet (PDGF), interleukin-1 (IL-1), dan faktor pertumbuhan fibroblas (FGF) (Everts et al., 2006).

Angiogenesis dan fibroplasia dimulai segera setelah hari ketiga, diikuti dengan dimulainya sintesis kolagen pada hari ketiga hingga lima. Proses ini mengarah pada peningkatan awal kekuatan putus luka, yang merupakan parameter penyembuhan luka terpenting dari luka bedah, diikuti oleh epitelisasi dan proses renovasi akhir. Selama berbagai tahap

penyembuhan luka PG memainkan peran kunci, seperti yang ditunjukkan dalam beberapa penelitian. Pada Gambar 3, ilustrasi peran faktor pertumbuhan trombosit yang diturunkan selama berbagai tahap dalam proses penyembuhan luka diwakili. (Everts et al., 2006)



Gambar 8. Tahapan kaskade yang berbeda dalam hemostasis setelah cedera jaringan. (Everts et al., 2006)

Berdasarkan peran fundamental trombosit dalam hemostasis, seperti dibahas di atas, dapat dihipotesiskan bahwa PG yang diterapkan secara eksogen akan berkontribusi pada kondisi hemostatik permukaan luka (bedah) yang lebih efektif, di mana ia menempel ke jaringan sebagai sumbat trombosit padat. Stover et al., Secara prospektif mengevaluasi penggunaan PG sebagai dural sealant, pada pasien yang menjalani prosedur kraniotomi atau torakolumbar, dan mencatat penutupan yang berhasil pada 39 dari 40 pasien yang dirawat. Aplikasi terapeutik lainnya adalah dengan menggunakan PG sebagai penyegel luka saat

disemprotkan dengan teknik aerosol pada permukaan luka yang lebih besar dan garis jahitan pada pasien yang berisiko mengalami kebocoran luka pasca operasi atau pembentukan fistula. Lebih lanjut, pada pasien yang berisiko mengalami gangguan penyembuhan luka, seperti penderita diabetes, dan dengan demikian berisiko mengalami komplikasi luka pasca operasi, PG yang disemprotkan dapat memberikan PGF konsentrasi tinggi ke luka, sehingga meningkatkan dan mendukung proses penyembuhan alami (Everts et al., 2006).

Trombosit dan PG dalam penyembuhan luka Penyembuhan luka adalah rangkaian peristiwa yang diatur dengan baik dan kompleks yang melibatkan interaksi sel-sel dan matriks sel, dengan faktor pertumbuhan yang berfungsi sebagai pembawa pesan untuk mengatur berbagai proses yang terlibat. "Proses penyembuhan luka" secara keseluruhan harus dipertimbangkan dari sudut pandang jenis lesi, yang selanjutnya akan menentukan derajat penyembuhan yang dapat diperoleh. Abrasi kulit dengan ketebalan parsial sembuh hampir seluruhnya dengan epitelisasi, sedangkan ulkus kronis tekanan dalam bergantung terutama pada sintesis matriks, angiogenesis, dan fibroplasia serta kontraksi luka. (Everts et al., 2006).

Tindakan signifikan dari faktor pertumbuhan turunan platelet dalam penyembuhan luka telah banyak ditinjau. Pada luka, dan juga setelah insisi bedah, perbaikan dimulai dengan pembentukan bekuan trombosit, aktivasi kaskade koagulasi, dan degranulasi trombosit dengan pelepasan

faktor pertumbuhan. Selama dua hari pertama penyembuhan luka, proses inflamasi dimulai dengan migrasi neutrofil dan selanjutnya makrofag ke lokasi luka. Pada gilirannya, makrofag yang diaktifkan melepaskan beberapa faktor pertumbuhan, termasuk faktor pertumbuhan transformasi- α dan - β (TGF- α , TGF- β), faktor pertumbuhan turunan platelet (PDGF), interleukin-1 (IL-1), dan faktor pertumbuhan fibroblas (FGF) (Everts et al., 2006).

Angiogenesis dan fibroplasia dimulai segera setelah hari ketiga, diikuti dengan dimulainya sintesis kolagen pada hari ketiga hingga lima. Proses ini mengarah pada peningkatan awal kekuatan putus luka, yang merupakan parameter penyembuhan luka terpenting dari luka bedah, diikuti oleh epitelisasi dan proses renovasi akhir. Selama berbagai tahap penyembuhan luka PGF memainkan peran kunci, seperti yang ditunjukkan dalam beberapa penelitian. Pada Gambar 3, ilustrasi peran faktor pertumbuhan trombosit yang diturunkan selama berbagai tahap dalam proses penyembuhan luka diwakili. (Everts et al., 2006)

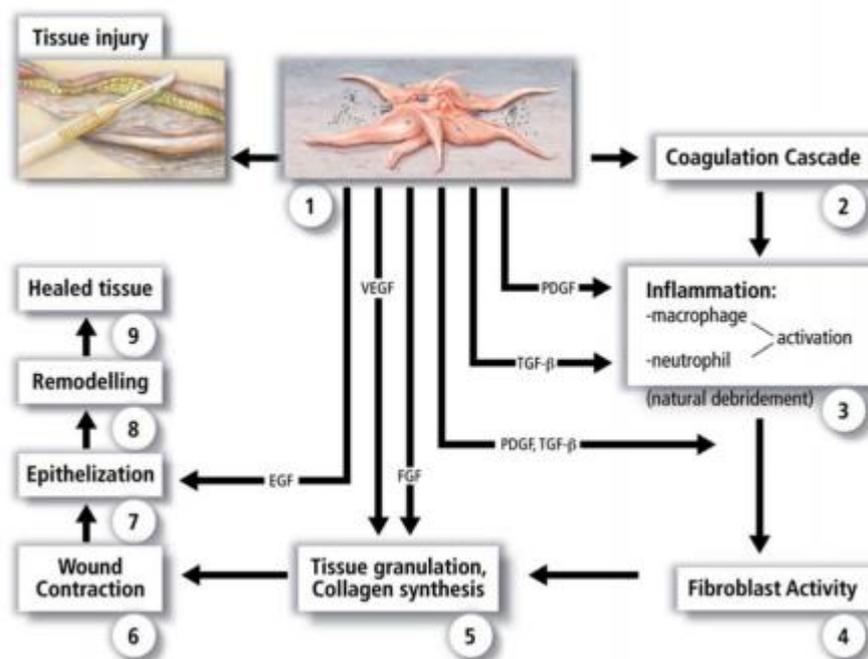
Degradasi trombosit: Setelah kerusakan jaringan, PDGF dan FGF sudah diproduksi oleh sel yang terluka. Setelah sumbat trombosit dipasang, trombosit akan mulai terdegradasi dengan pelepasan faktor pertumbuhan, PDGF dan TGF- β , yang menjadi faktor pertumbuhan terpenting di lokasi luka pada awal proses penyembuhan luka. Karakteristik molekul PGF adalah bahwa mereka juga kemotaktik dan

mitogenik sehubungan dengan sel inflamasi, yaitu neutrofil, monosit, dan makrofag (Everts et al., 2006).

Tindakan inflamasi Pierce et al., mendemonstrasikan bahwa satu aplikasi PDGF yang digunakan pada luka insisional memperkuat respons inflamasi dengan peningkatan masuknya neutrofil dan makrofag pada luka. Deposisi matriks: Selama fase sintesis matriks dan deposisi matriks, PGF kembali memainkan peran utama. Mustoe dan rekan kerja menunjukkan, dalam model eksperimental, bahwa dosis tunggal PDGF meningkatkan volume granulasi jaringan sebesar 200% setelah 7 hari (Everts et al., 2006). Dengan penerapan TGF- β saja pada luka, terungkap bahwa matriks terutama terdiri dari kolagen baru. Lebih lanjut, pada luka yang diobati atau diiradiasi dengan steroid, ditunjukkan bahwa penerapan TGF- β membalikkan defisit penyembuhan dengan pemulihan kekuatan patah luka. Produksi kolagen: Juga penting dalam penyembuhan luka adalah produksi kolagen, yang diprakarsai oleh aksi kemotaktik dan mitogenik fibroblas oleh FGF.

Faktor pertumbuhan epidermal yang diterapkan secara topikal (EGF) menyebabkan epitelisasi yang dipercepat, seperti yang ditunjukkan dalam model oleh Nanney dan rekan. Pada awal proses epitelisasi ditemukan gen reseptor PDGF, yang menandakan bahwa PDGF juga penting selama epitelisasi. Selama fase terakhir penyembuhan luka, FGF dan PDGF meningkatkan waktu kontraksi dan remodeling. (Everts et al., 2006)

Berdasarkan aksi dari berbagai PGF selama tahap yang berbeda dalam kaskade penyembuhan luka, penggunaan PG untuk merangsang perbaikan luka merupakan proposisi yang menarik (Gambar 9). Dibandingkan dengan aplikasi faktor pertumbuhan tunggal rekombinan, PG memiliki keunggulan tertinggi karena menawarkan beberapa faktor pertumbuhan yang bekerja secara sinergis yang mendorong mitogenesis sel induk mesenkim di lokasi luka (Everts et al., 2006).



Gambar 9. Ilustrasi skematis peran faktor pertumbuhan turunan platelet (angka-angka menunjukkan urutan tindakan penyembuhan luka) selama berbagai tahap proses penyembuhan luka. (EGF: epidermal growth factor; FGF: fibroblast growth factor; PDGF: platelet derived growth factor; TGF-

β : transforming growth factor bèta, VEGF: vascular endothelial growth factor) (Everts et al., 2006).

Indikasi yang menjanjikan untuk aplikasi PG topikal mungkin untuk pengobatan luka non-penyembuhan kronis dan penyembuhan suportif setelah luka insisi yang terjadi, misalnya, pada pasien diabetes yang berisiko mengalami gangguan penyembuhan luka. PG telah berhasil digunakan pada pasien perawatan luka untuk menutup ulkus kronis non-penyembuhan (diabetes). Margolis dan yang lainnya menunjukkan, dalam kelompok besar pasien, bahwa penerapan zat yang dilepaskan dari trombosit lebih efektif daripada metode perawatan standar dalam penyembuhan luka. Perawatan itu bahkan lebih efektif pada pasien dengan luka yang lebih dalam. (Everts et al., 2006)

Temuan menarik lainnya dalam satu penelitian adalah efek PG pada pengurangan nyeri, efek yang masih belum dipahami. Kesimpulannya, ada bukti suara yang menunjukkan bahwa penggunaan PG pada pasien dengan luka kronis yang tidak sembuh dapat bermanfaat dan sekarang perlu dilakukan uji klinis untuk mempelajari efeknya pada rehabilitasi luka dan pemulihan fungsional lebih awal dalam prosedur bedah yang berbeda. (Everts et al., 2006)

2.2.2 Platelet Rich Plasma (PRP)

Platelet adalah salah satu dari komponen darah, mempunyai ukuran yang kecil, tidak mempunyai inti sel, diproduksi oleh megakariosit,

berbentuk speris, mempunyai mitokondria, mikrotubulus, kompleks sitoskeleton, glycogen granule, elemen golgi, beberapa enzim untuk metabolisme aerob maupun anaerob, terdiri dari dua region yaitu dense central region dan light peripheral region of hyalomere. Dahulu, platelet dianggap hanya berfungsi sebagai faktor hemostasis, tetapi sekarang diketahui bahwa platelet mengandung beberapa growth factor dan substansi lainnya. Pada perkembangan terbaru diketahui bahwa growth factor ternyata memegang peranan penting dalam melakukan proliferasi, regenerasi dan diferensiasi jaringan sehingga merangsang peningkatan penyembuhan luka secara alami. Terapi dengan menggunakan platelet bekerja dengan cara melepaskan growth factor pada tempat yang mengalami cedera dan memfasilitasi proses proliferasi, regenerasi dan remodeling pada daerah yang mengalami kerusakan. Proses ini disebut *healing process* (Rofii Utomo DN, 2012).

2.2.2.1 Definisi

PRP adalah produk biologis yang didefinisikan sebagai bagian dari fraksi plasma darah autologus dengan konsentrasi trombosit di atas nilai dasar (sebelum sentrifugasi). Dengan demikian, PRP tidak hanya mengandung platlet tingkat tinggi tetapi juga faktor pembekuan lengkap, yang terakhir biasanya tetap pada tingkat fisiologis normal. Ini diperkaya oleh berbagai GF, kemokin, sitokin, dan protein plasma lainnya. PRP diperoleh dari darah pasien sebelum sentrifugasi. (Alves & Grimalt, 2018)

Setelah sentrifugasi dan menurut gradien densitas yang berbeda, terjadi pemisahan komponen darah (sel darah merah, PRP, dan plasma miskin platelet [PPP]). Pada PRP, selain konsentrasi trombosit yang lebih tinggi, parameter lain perlu diperhitungkan, seperti ada tidaknya leukosit dan aktivasi. Ini akan menentukan jenis PRP yang digunakan dalam berbagai patologi. Ada beberapa perangkat komersial yang tersedia, yang menyederhanakan persiapan PRP. Menurut pabrikan, perangkat PRP biasanya mencapai konsentrasi PRP 2–5 kali konsentrasi dasar (Alves & Grimalt, 2018).

2.2.2.2 Sejarah Platelet-Rich Plasma

Platelet-rich plasma (PRP) juga dikenal sebagai faktor pertumbuhan *platelet rich* (GFs), matriks *platelet-rich* fibrin (PRF), PRF, dan konsentrat platelet. Konsep dan deskripsi PRP dimulai di bidang hematologi. Ahli hematologi menciptakan istilah PRP pada tahun 1970-an untuk menggambarkan plasma dengan jumlah trombosit di atas darah tepi, yang pada awalnya digunakan sebagai produk transfusi untuk mengobati pasien dengan trombositopenia (Alves & Grimalt, 2018).

Sepuluh tahun kemudian, PRP mulai digunakan dalam operasi maksilofasial sebagai PRF. Fibrin memiliki potensi untuk kepatuhan dan sifat homeostatis, dan PRP dengan karakteristik antiinflamasi merangsang proliferasi sel. Selanjutnya, PRP telah digunakan terutama di bidang muskuloskeletal pada cedera olahraga. Dengan penggunaannya

pada olahragawan profesional, ini telah menarik perhatian luas di media dan telah digunakan secara luas di bidang ini. Bidang kesehatan lain yang juga menggunakan PRP adalah bedah jantung, bedah anak, ginekologi, urologi, bedah plastik, dan oftalmologi (Alves & Grimalt, 2018).

Baru-baru ini, minat dalam penerapan PRP di bidang dermatologi, yaitu dalam regenerasi jaringan, penyembuhan luka, revisi bekas luka, efek peremajaan kulit, dan alopecia, meningkat. Luka memiliki lingkungan biokimia proinflamasi yang mengganggu penyembuhan tukak kronis. Selain itu, dicirikan oleh aktivitas protease yang tinggi, yang menurunkan konsentrasi GF efektif. PRP digunakan sebagai pengobatan alternatif yang menarik untuk luka bandel karena merupakan sumber GF dan akibatnya memiliki sifat mitogenik, angiogenik, dan kemotaktik. Dalam dermatologi kosmetik, sebuah studi yang dilakukan secara *in vitro* menunjukkan bahwa PRP dapat merangsang proliferasi fibroblast kulit manusia dan meningkatkan sintesis kolagen tipe I (Alves & Grimalt, 2018).

Selain itu, berdasarkan bukti histologis, PRP yang disuntikkan di dermis dalam manusia dan subdermis langsung menginduksi augmentasi jaringan lunak, aktivasi fibroblas, dan deposisi kolagen baru, serta pembuluh darah baru dan pembentukan jaringan adiposa. Aplikasi PRP lainnya adalah perbaikan bekas luka bakar, bekas luka pasca operasi, dan bekas jerawat. Menurut beberapa artikel yang tersedia, PRP sendiri atau dalam kombinasi dengan teknik lain tampaknya meningkatkan kualitas

kulit dan menyebabkan peningkatan kolagen dan serat elastis (Alves & Grimalt, 2018).

Pada tahun 2006, PRP telah mulai dianggap sebagai alat terapi potensial untuk meningkatkan pertumbuhan rambut dan telah didalilkan sebagai terapi baru untuk alopecia, baik pada alopecia androgenetik maupun alopecia areata. Beberapa penelitian telah diterbitkan yang merujuk pada efek positif PRP terhadap alopecia androgenetik, meskipun meta-analisis terbaru menunjukkan kurangnya uji coba terkontrol secara acak. Seperti yang dinyatakan oleh penulis, uji klinis terkontrol dianggap sebagai cara terbaik untuk memberikan bukti ilmiah untuk pengobatan dan menghindari potensi bias saat menilai efektifitas (Alves & Grimalt, 2018).

2.2.2.3 Perangkat untuk mengumpulkan PRP

Saat ini, pembicaraan sedang marak dan belum ada konsensus terkait persiapan PRP. PRP dibuat melalui proses yang dikenal sebagai sentrifugasi diferensial, di mana gaya percepatan disesuaikan untuk mengendapkan konstituen seluler tertentu berdasarkan berat jenis yang berbeda. Mengenai penyusunan PRP ada 2 teknik:

- a. Teknik terbuka: produk terkena lingkungan di sekitar area kerja dan bersentuhan dengan berbagai bahan yang harus digunakan untuk produksinya, seperti pipet atau tabung pengumpul produk. Dalam pengolahan darah untuk mendapatkan PRP dengan teknik terbuka harus dijamin produk tidak terkontaminasi selama penanganan mikrobiologi.

- b. Teknik tertutup: melibatkan penggunaan perangkat komersial dengan tanda CE (termasuk peralatan dan aplikasi sentrifugasi) di mana produk tidak terpapar ke lingkungan (disarankan). Beberapa peralatan medis CE tersedia untuk produksi PRP autologus. (Alves & Grimalt, 2018)

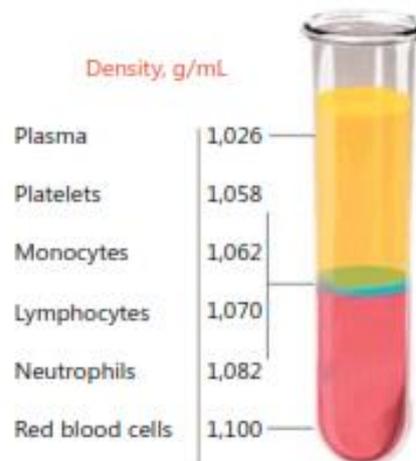
Kebanyakan dari mereka termasuk dalam salah satu dari 3 jenis perangkat berikut:

- a. Darah diperoleh dengan tabung yang berisi antikoagulan, dan tabung ini dapat digunakan untuk semua jenis sentrifus.
- b. Alat kesehatan yang digunakan untuk mengumpulkan darah ke dalam tabung yang sudah berisi antikoagulan; sentrifugasi kemudian dapat dilakukan di semua jenis sentrifugasi.
- c. Alat kesehatan yang digunakan untuk mengumpulkan darah ke dalam semprit yang sebelumnya diisi dengan antikoagulan; biasanya, darah dipindahkan ke alat sekunder yang bentuknya mengharuskan penggunaan sentrifus yang dipasok oleh pabrik yang sama. (Alves & Grimalt, 2018)

Penyusunan PRP tergantung pada jenis perangkat yang dipilih dan harus dilakukan sesuai dengan instruksi pabrik. Terdapat sistem PRP berbeda yang memfasilitasi persiapan PRP dengan cara yang dapat direproduksi. Semua beroperasi dengan volume kecil darah yang diambil dan berdasarkan prinsip sentrifugasi. Singkatnya, prosedur ini membutuhkan penggunaan volume darah yang relatif kecil. PRP diperoleh

dari darah pasien sebelum sentrifugasi. Seluruh darah diperoleh dengan venipungsi dalam tabung antikoagulan (biasanya dengan dekstrosa asam sitrat atau larutan natrium sitrat). Darah kemudian disentrifugasi dengan sentrifugasi tunggal atau ganda, tergantung pada perangkatnya. Pengaturan centrifuge yang ditetapkan untuk mendapatkan PRP pada konsentrasi yang dapat disesuaikan ditentukan oleh pabrikan dan tidak dapat diubah oleh dokter (Alves & Grimalt, 2018).

Setelah sentrifugasi, tabung menunjukkan 3 lapisan dasar yaitu di bagian bawah tabung, ada sel darah merah dengan leukosit diendapkan tepat di atasnya; lapisan tengah sesuai dengan PRP, dan di atas ada plasma PPP (Gambar 10) (Alves & Grimalt, 2018).



Gambar 10. Setelah sentrifugasi, komponen darah (sel darah merah, leukosit, dan trombosit) dipisahkan dari plasma karena kepadatan mereka yang berbeda. (Alves & Grimalt, 2018)

Platelet dapat diaktifkan sebelum penerapan PRP, meskipun tidak ada konsensus tentang apakah trombosit harus diaktifkan sebelumnya atau tidak sebelum aplikasi mereka dan dengan agonis yang mana. Trombin dan kalsium klorida, yang merupakan penginduksi agregasi, digunakan dengan tujuan untuk mengaktifkan platelet dan menstimulasi degranulasi, yang menyebabkan pelepasan GF (Alves & Grimalt, 2018).

Beberapa penulis mengaktifkan trombosit, sedangkan yang lain menerapkan trombosit tanpa sebelumnya mengaktifkannya, dengan alasan bahwa diperoleh hasil yang lebih baik. Studi terbaru menemukan bahwa penggunaan agregator tersebut tidak diperlukan karena pada saat pemberian, trombosit secara otomatis dilepaskan dan siap untuk menjalankan fungsinya. Meskipun sebagian besar perangkat bertujuan untuk mendapatkan PRP terbaik, sistem sangat berbeda dalam kemampuannya untuk mengumpulkan dan memusatkan trombosit tergantung pada metode dan waktu sentrifugasinya. Akibatnya, diperoleh suspensi dari berbagai konsentrasi trombosit dan leukosit. Sulit untuk menilai kit mana untuk persiapan PRP yang lebih baik dan mana yang lebih buruk (Alves & Grimalt, 2018).

Selain itu, setiap sediaan dapat menghasilkan jenis PRP yang berbeda dengan aplikasi yang berbeda. Tidak ada konsensus tentang jumlah sentrifugasi yang diperlukan, maupun durasi kecepatannya. Ada perdebatan intensif yang sedang berlangsung mengenai volume ideal PRP yang akan diberikan, frekuensi aplikasi, lokasi tepat pemberian PRP,

dan teknik / sistem persiapan pembuatan mana yang akan digunakan (Alves & Grimalt, 2018).

PRP menunjukkan risiko infeksi atau reaksi imunologi yang rendah, karena trombosit memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan tubuh di lokasi luka, karena pelepasan peptida sinyal yang menarik makrofag. Aktivitas antimikroba dari platelet yang terkonsentrasi pada berbagai spesies bakteri yang terlibat dalam infeksi mulut juga telah disebutkan (Barona-Dorado et al., 2014).

2.2.2.4 Klasifikasi

Beberapa penulis telah mencoba untuk mengkarakterisasi dan mengklasifikasikan berbagai teknik yang tersedia di pasaran dalam hal persiapan (kecepatan sentrifugasi dan penggunaan antikoagulan), kandungan (trombosit, leukosit, dan GF), dan aplikasi. Meskipun literatur tentang PRP dikembangkan dengan semua kontradiksi ini, kebutuhan akan terminologi standar sangatlah penting (Alves & Grimalt, 2018).

Dengan demikian, beberapa klasifikasi telah diusulkan untuk mencapai istilah konsensus di bidang konsentrat platelet. Mengkarakterisasi jenis PRP yang digunakan (sebagai PRP murni dalam penelitian kami) akan menghasilkan pemahaman yang lebih baik tentang PRP, dan data yang tersedia akan lebih mudah untuk disortir dan diinterpretasikan. Lebih jauh, terminologi ini akan menjadi dasar untuk

penelitian lebih lanjut tentang topik tersebut. Pada tahun 2009, Dohan Ehrenfest dkk. mengusulkan klasifikasi 4 kelompok utama preparat mengikuti 2 parameter prinsip ada atau tidaknya kandungan sel (seperti leukosit) dan arsitektur fibrin:

- a. PRP murni atau PRP miskin leukosit: sediaan yang diperoleh tanpa leukosit dan menunjukkan jaringan fibrin berdensitas rendah setelah aktivasi.
- b. Leukosit dan PRP: preparat yang mengandung leukosit dan menunjukkan jaringan fibrin densitas rendah setelah aktivasi.
- c. PRF murni atau PRF miskin leukosit: preparat tanpa leukosit dan dengan jaringan fibrin densitas tinggi. Tidak seperti PRP atau PRP murni yang mengandung leukosit, produk ini tidak dapat disuntikkan dan ada dalam bentuk gel yang diaktifkan.
- d. Fibrin dan PRF kaya leukosit: produk adalah olahan dengan leukosit dan dengan jaringan fibrin densitas tinggi. (Alves & Grimalt, 2018)

Mishra dkk. mengusulkan klasifikasi lain berdasarkan ada atau tidaknya sel darah putih, status aktivasi, dan konsentrasi trombosit, berdasarkan koefisien peningkatan trombosit dan konsentrasi leukosit di PRP dibandingkan dengan baseline darah utuh, serta pada aktivasi PRP. Klasifikasi tersebut tidak berdasarkan kesepakatan dan masih ada maksud untuk mencari klasifikasi PRP yang dapat mengkarakterisasi PRP yang disuntikkan untuk membandingkan keefektifan studi yang berbeda. Poin penting dari diskusi adalah bahwa pada klasifikasi sebelumnya,

penulis tidak memperhitungkan volume akhir sediaan, ada atau tidaknya sel darah merah (sel darah merah) di PRP, dan dosis trombosit dalam volume akhir PRP diperoleh (Alves & Grimalt, 2018).

Pada 2016, Magalon dkk. mengusulkan klasifikasi DEPA (Dosis, Efisiensi, Kemurnian, Aktivasi) yang berfokus pada jumlah trombosit yang diperoleh oleh kit PRP serta kemurnian produk dan aktivasi trombosit sebelum injeksi. Klasifikasi DEPA didasarkan pada 4 komponen berbeda:

- a. Dosis trombosit yang disuntikkan: dihitung dengan mengalikan konsentrasi trombosit dalam PRP dengan volume PRP yang diperoleh. Menurut dosis yang disuntikkan (diukur dalam milyaran atau jutaan trombosit), itu harus dikategorikan ke dalam (a) trombosit yang disuntikkan dosis sangat tinggi > 5 miliar; (b) trombosit yang disuntikkan dosis tinggi, dari 3 sampai 5 miliar; (c) trombosit yang disuntikkan dosis sedang, dari 1 sampai 3 miliar, dan (d) trombosit yang disuntikkan dosis rendah, <1 miliar.
- b. Efisiensi produksi: sesuai dengan persentase platelet yang ditemukan dalam PRP dari darah. Ini dikategorikan sebagai berikut: (a) efisiensi perangkat tinggi, jika tingkat pemulihan di trombosit > 90%; (b) efisiensi alat sedang, jika tingkat perolehan kembali trombosit antara 70 dan 90%; (c) efisiensi perangkat rendah, jika tingkat pemulihan antara 30 dan 70%, dan (d) efisiensi perangkat yang buruk, jika tingkat pemulihan <30% dan sesuai dengan komposisi relatif dari trombosit, leukosit, dan sel darah merah di diperoleh PRP.

- c. Kemurnian PRP yang diperoleh: berkorelasi dengan komposisi relatif trombosit, leukosit, dan sel darah merah dalam PRP yang diperoleh. Ini digambarkan sebagai (a) PRP sangat murni, jika persentase trombosit di PRP, dibandingkan dengan sel darah merah dan leukosit, > 90%; (b) PRP murni, antara 70 dan 90% trombosit; (c) PRP heterogen, jika persentase trombosit antara 30 dan 70%, dan (d) PRP darah utuh, jika persentase trombosit dalam PRP <30% dibandingkan dengan sel darah merah dan leukosit.
- d. Proses aktivasi: jika faktor pembekuan eksogen digunakan untuk mengaktifkan trombosit, seperti trombin autologus atau kalsium klorida. Meskipun klasifikasi terakhir ini sangat lengkap, penghitungan ini tidak dapat ditentukan oleh dokter dan harus didaftarkan di setiap perangkat medis CE yang tersedia untuk persiapan PRP. (Alves & Grimalt, 2018)

2.2.2.5 Komponen PRP

Trombosit mempunyai struktur yang kompleks (gambar 1), struktur internalnya terbagi menjadi 4 zona, yaitu: zona perifer, zona sol-gel, zona organela dan zona membran. Di dalam trombosit terdapat 3 kompartemen utama yaitu granula alfa, delta/densa/padat, dan lambda/lisosom. Granula- α lebih sering dijumpai, yaitu sekitar 50 hingga 80 granula- α pada setiap trombosit. Granula- α mengandung lebih dari 30 protein bioaktif, yang sebagian besar berperan penting pada proses hemostasis dan/atau penyembuhan luka.

Platelet-rich plasma merupakan suatu konsentrat trombosit yang mengandung GF terpenting yang terbukti disekresikan secara aktif oleh trombosit untuk menginisiasi penyembuhan luka. Faktor pertumbuhan tersebut, antara lain 3 isomer PDGF (Platelet derived growth factor) yaitu $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, dan $\alpha\beta$, 2 isomer TGF- β (Transforming growth factor- β) yaitu $\beta 1$ dan $\beta 2$, VEGF (vascular endothelial growth factor), EGF (epidermal growth factor).

PRP juga mengandung 3 protein yang berperan sebagai matriks untuk jaringan ikat dan migrasi epitelial. Protein tersebut adalah fibrin, fibronektin dan vitronektin. Beberapa peneliti menjelaskan bahwa PRP memiliki kadar trombosit yang lebih tinggi 3 hingga 5 kali lipat di atas nilai dasar. Haynesworth dkk menunjukkan bahwa ada hubungan langsung antara proliferasi dan diferensiasi sel punca mesenkimal dewasa dengan kadar trombosit.

Dasar pemikiran biomolekuler untuk aplikasi PRP diwakili oleh sifat regeneratif dari trombosit yang mendukung penyembuhan luka. Trombosit menampung sekitar 50–80 butiran alfa yang mengandung ratusan protein bioaktif, termasuk berbagai GF yang terutama diwakili oleh faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF), faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), epidermal faktor pertumbuhan (EGF), faktor pertumbuhan transformasi-beta 1 (TGF-1), faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF), faktor pertumbuhan jaringan penghubung (CTGF) dan faktor pertumbuhan hepatosit (HGF). Setiap GF

utama ini terlibat dalam fungsi biomolekuler spesifik selama perbaikan jaringan yang memainkan peran mendasar dalam penyembuhan luka dan juga dalam pertumbuhan kembali rambut. Faktanya, ketika disekresikan, GF mengikat reseptor transmembran dari sel area yang ditargetkan, menghasilkan pertumbuhan sel, mitogenesis, kemotaksis, mendorong pembentukan proliferasi dan matriks ekstraseluler (ECM) dan dengan demikian memperbaiki jaringan. Selain itu, anti-apoptosis A-PRP dan AA-PRP.(Gentile & Garcovich, 2020)

Berbagai efek telah digambarkan sebagai faktor terpenting yang merangsang pertumbuhan kembali rambut melalui aktivasi protein Bcl-2 (regulator anti-apoptosis) dan pensinyalan Akt, yang meningkatkan kelangsungan hidup sel papilla dermal (DPC) selama siklus rambut (Gentile et al., 2020).

Lui dkk menunjukkan bahwa proliferasi fibroblas dan produksi kolagen tipe I meningkat seiring peningkatan kadar trombosit dan sebagian besar respons tersebut bergantung pH dan respons terbaik terjadi pada pH yang lebih asam. Oleh karena sebagian besar individu memiliki nilai dasar hitung trombosit 200.000/ μ L maka hitung PRP sejumlah 1.000.000/ μ L yang diukur dalam 6 mL total plasma dapat menjadi patokan bagi PRP yang "terapeutik" (Hidajat et al., 2012).

2.2.2.6 Penggunaan PRP

Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan plasma yang kaya trombosit telah meningkat terutama dalam berbagai penyakit dan pengaturan. Penggunaan produk-produk ini pada pasien sekarang melampaui terapi peremajaan kulit dalam penuaan wajah. Hasil ulkus yang baik untuk indikasi dermatologis lainnya seperti kulit dan, baru-baru ini, alopecia telah ditemukan. dilaporkan dalam kasus seri dan studi terkontrol- Namun, indikasi ini saat ini tidak termasuk ilmiah dalam pelabelan mengingat bahwa bukti yang lebih kuat diperlukan untuk mendukung produk mereka, manfaat nyata ahli kulit. Dengan meningkatnya penggunaan kebutuhan ini untuk menjadi terbiasa dengan prinsip-prinsip biologis yang mendasari dan untuk menilai secara kritis kualitas dan hasil kulit dari studi produk ini pada penyakit yang berbeda (Conde Montero et al., 2015).

Selain konsentrasi trombosit yang dikirim, frekuensi dan jumlah perawatan PRP merupakan variabel penting lainnya. Beberapa penelitian telah membandingkan efek PRP dosis tunggal dan ganda. Selain itu, kronisitas cedera, kinetika faktor pertumbuhan, dan jenis jaringan harus dipertimbangkan dalam menentukan frekuensi injeksi (DeLong et al., 2011).

Kebanyakan studi PRP hanya mengevaluasi keefektifan dosis tunggal. Sebuah studi in vivo menentukan pengaruh suntikan pasca operasi tunggal dalam model transaksi tendon Achilles tikus. Para peneliti

melaporkan bahwa pengobatan memiliki efek pada fase awal penyembuhan karena peningkatan yang diamati dalam regenerasi dan kekuatan tendon pada hari ke 3 dan studi tikus tambahan menentukan efek PRP pada mobilisasi awal sel yang diturunkan dari sirkulasi dalam penyembuhan. dari tendon patela. Hasil penelitian menunjukkan bahwa injeksi lokal PRP menyebabkan peningkatan yang signifikan pada sel-sel yang diturunkan sirkulasi pada hari ke-3 dan ke-7 dibandingkan dengan kelompok kontrol (DeLong et al., 2011).

Mengidentifikasi kapan PRP meningkatkan sel reparatif yang bersirkulasi ini (atau sekadar menunda penurunan normal) dapat menunjukkan periode waktu yang lebih tepat untuk memberikan pengobatan. Beberapa perawatan dengan dosis ganda telah dievaluasi. Mazzocca mempresentasikan beberapa penelitian in vitro di mana tenosit dirawat dengan satu, dua atau tiga dosis PRP yang diberikan setiap 4 hari. Karyanya menunjukkan manfaat progresif dengan dua dosis yang menghasilkan peningkatan proliferasi dibandingkan dengan satu dosis, dan tiga dosis menghasilkan peningkatan proliferasi jika dibandingkan dengan dua dosis. (DeLong et al., 2011)

Hammond dkk. melaporkan pengobatan dosis ganda PRP meningkatkan cedera otot tibialis anterior pada tikus. Dosis PRP diberikan pada hari ke 0, 3, 5 dan 7, dan temuan menunjukkan perbaikan yang signifikan pada hari ke 3, 7, dan 14 untuk kelompok yang diobati dengan PRP. Serat otot berinti sentral (CNF) digunakan sebagai penanda untuk

miogenesis dan CNF untuk kelompok PRP memuncak pada hari ke-14 dan sebenarnya menghasilkan lebih banyak CNF daripada kelompok PPP dan kontrol. Alasan yang mungkin untuk perbaikan pada hari ke-3 mungkin karena peran PRP dalam mengurangi peradangan pada cedera jaringan akut (DeLong et al., 2011).

Dalam studi prospektif dari 20 atlet dengan tendinosis patela kronis (lutut pelompat) yang menerima tiga suntikan PRP pada interval 15 hari, peningkatan yang signifikan secara statistik pada semua skor dicatat pada 6 bulan tindak lanjut. Jawaban atas pertanyaan tentang frekuensi dosis yang tepat mungkin terletak pada pemahaman tentang faktor-faktor siklik. Misalnya, tingkat puncak faktor pertumbuhan dalam jaringan dapat menunjukkan waktu optimal untuk pemberian pengobatan. Selain itu, pemahaman tentang efek dataran tinggi dari regenerasi jaringan juga dapat memberikan wawasan lebih jauh. Selain itu, identifikasi regulasi reseptor faktor pertumbuhan dan desensitisasi dapat memberikan gambaran tentang jendela ideal untuk pengobatan. Kesimpulannya, kondisi akut versus kronis kemungkinan besar memerlukan frekuensi dan waktu pemberian dosis yang berbeda. (DeLong et al., 2011)

2.3 Stromal Vascular Fraction

2.3.1 Adiposa Stem Cell

Lemak subkutan telah muncul sebagai jaringan alternatif yang berada di luar sumber mekanisme tradisional 'yang digerakkan oleh hipotesis untuk sel induk/stroma dalam pengobatan regeneratif.

berdasarkan paradigma. Tinjauan singkat ini memeriksa yang berikutnya. Selama dekade terakhir, upaya penelitian internasional telah menghasilkan banyak ilmu dasar dan bukti praklinis mengenai potensi diferensiasi dan sifat regeneratif dari sel fraksi vaskular stroma heterogen yang baru diproses dan kultur diperluas, turunan adiposa yang relatif homogen stromal/sel induk. Pangung telah ditetapkan bagi dokter untuk menerjemahkan sel yang diturunkan dari adiposa dari bangku ke samping tempat tidur; Namun, proses ini akan melibatkan langkah-langkah 'pengembangan' yang merupakan tahapan proses pengembangan untuk aplikasi terapeutik dari sel yang diturunkan dari adiposa dan menyoroti keadaan seni terkini mengenai uji klinis. Direkomendasikan agar eksperimen yang menangani masalah ini dilaporkan secara komprehensif dalam literatur peer-review. Transparansi ini akan mempercepat standarisasi dan reproduktifitas terapi sel yang diturunkan dari adiposa sehubungan dengan kemanjuran dan keamanannya (Gimble et al., 2011).

Kompleks Jaringan Diposa (ATC) secara intrinsik terlibat dengan homeostasis energi, yang bertindak sebagai organ endokrin skala besar yang mampu mengeluarkan berbagai macam protein pengatur (sitokin, kemokin, dan adipokin (seperti leptin, adiponektin, dan resistin). elemen terlibat dengan banyak fungsi jaringan, termasuk peradangan, kekebalan, metabolisme, dan reproduksi (Alexander, 2012).

Adiposit dewasa terdiri dari komponen volumetrik terbesar dari jaringan adiposa, dan mewakili sel yang terdiferensiasi secara terminal

dan tidak mampu melakukan pembelahan sel. Jumlahnya dipertahankan melalui adipogenesis (termasuk proliferasi dan diferensiasi) melalui efek pada sel progenitor tertentu, biasanya dirujuk sebagai progenitor yang dikenal sebagai "*preadipocyte*". Sel-sel ini dianggap sel berdiferensiasi dekat-terminal, dan 4-8 di antaranya digambarkan sebagai melekat pada setiap adiposit (sel-ke-sel), dalam persiapan untuk pensinyalan dan rangsangan bagi mereka untuk melanjutkan menuju adiposit terminal dan fungsi metabolisme sebagai seperti itu (Alexander, 2012).

Selama 20 tahun terakhir, ahli bedah estetika & rekonstruktif telah secara aman dan efektif menggunakan pencangkokan lemak autologus untuk memberikan augmentasi struktural dari lapisan adiposa subkutan dan berbagai jaringan terkait. Untuk dekade pertama, sebagian besar laporan menyarankan bahwa tujuannya adalah untuk mencapai cangkok sel adiposit semurni mungkin, diisolasi dengan trauma minimal, dan ditransplantasikan di jaringan yang mengandung adiposa. Microcannulas dan sistem jarum suntik tertutup semakin populer sementara hasil augmentasi struktural yang diamati meningkat dalam prediktabilitas dan kemanjuran (Alexander, 2012).

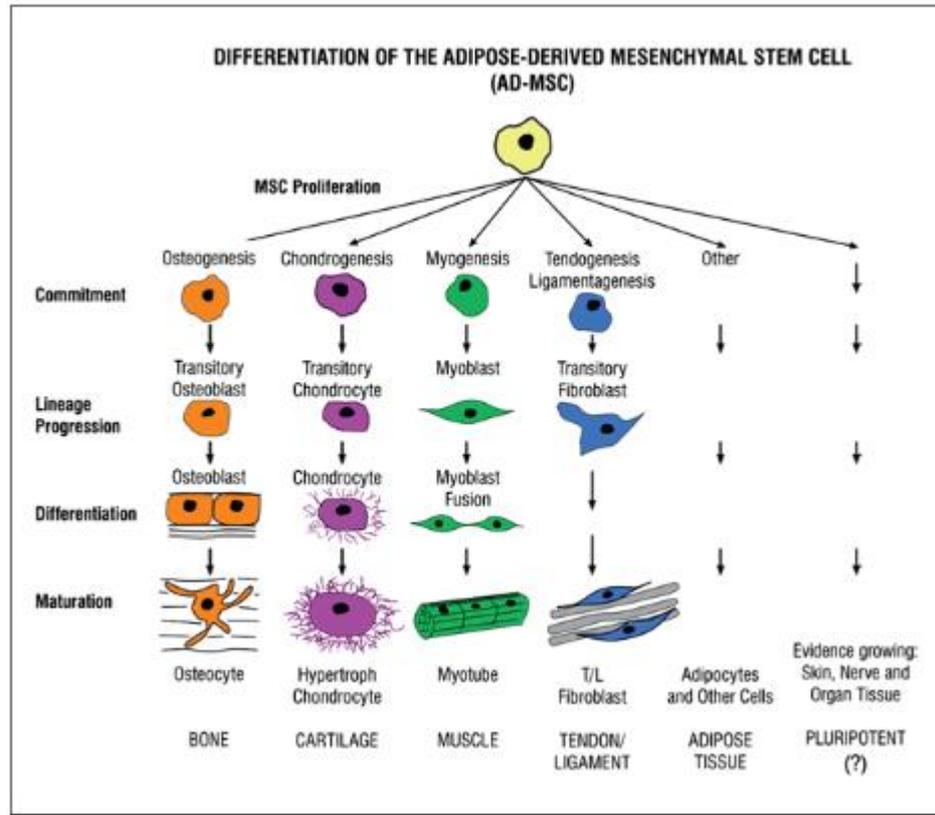
Laporan keberhasilan cangkok ditingkatkan dengan penambahan konsentrat platelet kepadatan tinggi, menyebabkan pemahaman nilai potensial dari faktor pertumbuhan terkonsentrasi, protein sinyal, dan sitokin untuk penerimaan dan kelangsungan hidup pencangkokan lemak *autologous* (Alexander, 2012).

Zuk, dkk pada tahun 2001 dan 2002 adalah orang pertama yang mengidentifikasi tingkat dan sifat populasi sel berinti yang tidak berdiferensiasi yang ditemukan dalam jaringan adiposa. Sifat multipoten dari sel-sel ini difokuskan terutama pada elemen mesenkim dalam lemak sebagai kontributor yang mungkin untuk kemampuan multi-garis keturunan jaringan tersebut untuk menjalani osteogenesis, kondrogenesis dan adipogenesis (Diagram 1) (Alexander, 2012).

Temuan ini telah diverifikasi secara ekstensif, terutama yang berkaitan dengan definisi dan kemampuan sel induk mesenchymal. Dengan produk jaringan adiposa yang sudah tersedia sebagai produk sampingan dari prosedur sedot lemak, sejumlah besar jaringan ini telah tersedia untuk dipelajari dan dievaluasi. Penemuan ini memicu upaya klinis dan penelitian yang luas dalam memberikan pemahaman tentang bagaimana berhasilnya pencangkokan lemak autologous (AFG) dari tingkat seluler dan subseluler (Alexander, 2012).

Telah menjadi jelas bahwa pembuatan mekanisme mirip homeostatis memungkinkan pencangkokan adiposa bebas berhasil, bukan karena transplantasi sel dewasa, tetapi lebih karena parakrin dan sel yang tidak berdiferensiasi yang ditemukan dalam AD-SVF. Adiposit dewasa sekarang diketahui hampir hilang seluruhnya setelah AFG, tetapi memainkan peran penting karena mereka mengalami degradasi setelah anoksia, dengan sekresi faktor protein penting yang bertindak untuk

merangsang sel-sel progenitor adiposa yang menempel. (Alexander, 2012)



Gambar 11. Bagan alir yang menjelaskan kemungkinan komitmen, perkembangangaris keturunan, dan pematangan sel induk mesenkim yang diturunkan dari adiposa

Ini meniru mekanisme homeostatis yang digunakan oleh adiposit saat mereka mengalami gesekan dan pengisian alami dalam rentang hidup seluler normal. Diperkirakan bahwa adiposit diganti dalam siklus sekitar 5-10% per tahun, menghasilkan pergantian total setiap 5-10 tahun. (Alexander, 2012)

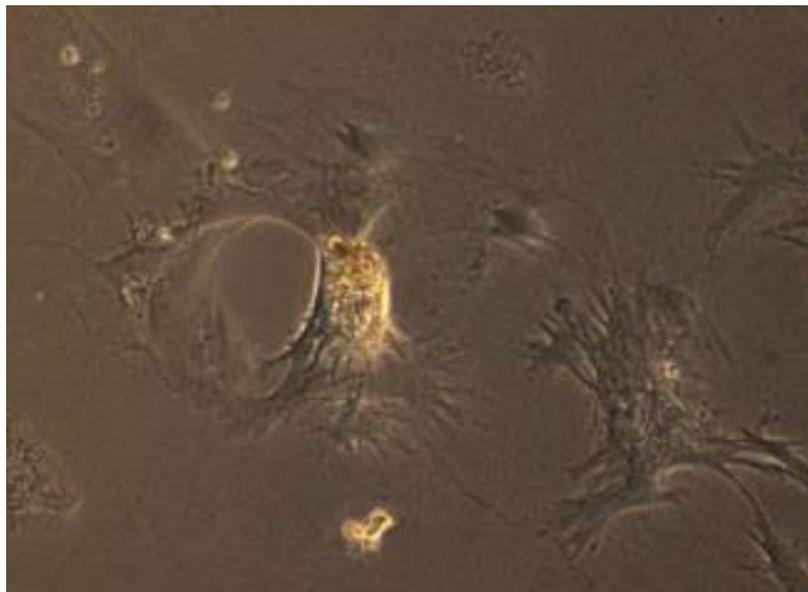
Ada kebingungan di antara para peneliti dan klinisi berdasarkan terminologi dan referensi ke sel "batang", sel induk mesenkimal, "sel induk adiposa", dll. Untuk tujuan memahami makalah ini, referensi akan dibuat untuk fraksi vaskular stroma yang diturunkan dari adiposa (AD-SVF), sel induk Mesenkim yang diturunkan dari adiposa (AD-MSCs), dan kompleks jaringan adiposa (ATC). Mengakses AD-SVF dapat dilakukan melalui reseksi en blok atau teknik lipoaspirasi. Perbedaan dari kedua cara pemanenan ini secara fundamental berkaitan dengan fakta bahwa ada beberapa kehilangan yang diukur dari sel berinti yang tidak berdiferensiasi saat memeriksa jumlah inti total (TNC) dan aliran sitometri (Alexander, 2012).

Komposisi sel berinti pada dasarnya tetap sama, dengan perbedaan jumlah yang dihasilkan dari sifat dan mekanisme pembuangan adiposa melalui aspirasi yang menghasilkan TNC yang lebih rendah. Hal ini baru-baru ini mengarahkan aplikasi estetika untuk mencari teknik yang melibatkan pencernaan, isolasi dan konsentrasi AD-SVF yang tidak berdiferensiasi, untuk ditambahkan "kembali" ke jaringan *lipoaspirated* untuk mengembalikan tingkat kuantitatif seluler asli. Ini disebut lipoplasti "dengan bantuan sel" dalam literatur estetika dan rekonstruktif, tetapi belum diizinkan di Amerika Serikat karena masalah peraturan (Alexander, 2012).

Penghargaan dari berbagai aplikasi potensial jaringan adiposa sebagai sumber sel yang tidak berdiferensiasi dalam kompleks adiposa

telah berkembang sejak saat itu (Gambar 11) karena konsentrasi MSC yang lebih tinggi yang ditemukan di area stroma adiposa dibandingkan dengan sumber sumsum tulang, banyak peneliti telah mulai secara intensif memeriksa potensi karena adiposa menawarkan sumber daya yang kurang invasif, siap tersedia, dan mudah diakses (Alexander, 2012).

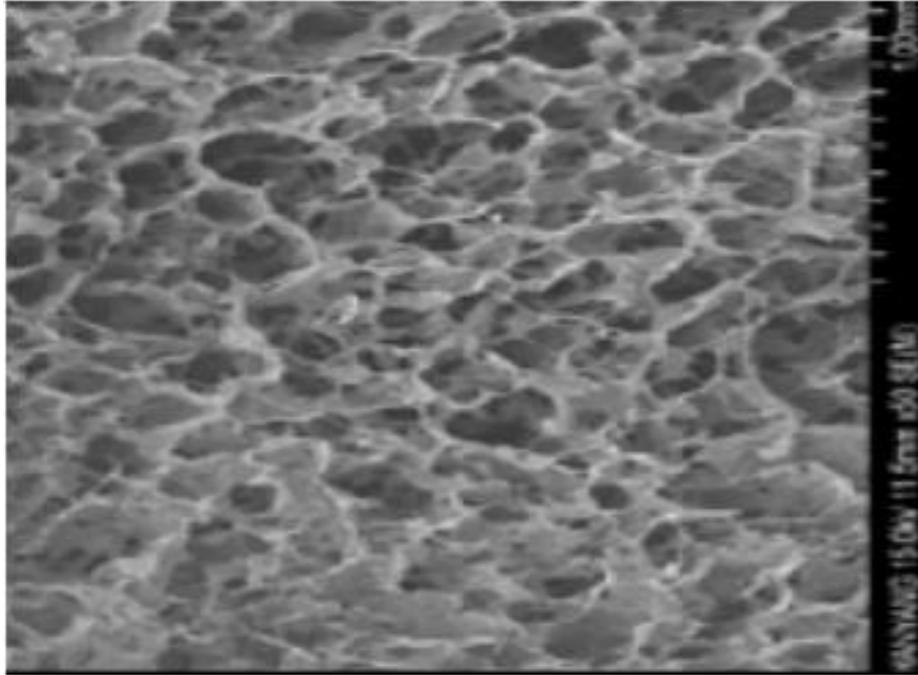
Pada awalnya, tujuan ideal yang diyakini adalah untuk mengisolasi, memusatkan, dan memperluas sel-sel ini menjadi kelompok tipe sel murni untuk aplikasi rekayasa jaringan rekonstruktif dan regeneratif di masa depan. Banyak percobaan pada hewan dan manusia mengeksplorasi protokol potensial untuk menyelesaikan isolasi dan "pemurnian" sel yang dimaksudkan untuk diterjemahkan ke dalam aplikasi klinis (Alexander, 2012).



Gambar 12. Mikrograf elektron, nukleasi turunan adiposa sel stroma.

Sejak pertengahan akhir 2000-an, banyak peneliti dan dokter mulai memahami kompleksitas, isi, dan fungsi parakrin dari fraksi vaskular stroma yang diturunkan dari adiposa (AD-SVF). Identifikasi seluler mengungkapkan populasi yang sangat heterogen dari elemen mononukleat yang tidak berdiferensiasi berdasarkan antigen permukaan sel dalam jaringan multipoten tersebut. (Alexander, 2012)

Keadaan inflamasi kronis diketahui secara efektif mengurangi jumlah sel batang/stroma dan kemampuan proliferasi, secara efektif menghabiskan sel-sel yang tidak berdiferensiasi dan fungsi-fungsi rahasia mereka masing-masing yang diperlukan dalam potensi penyembuhan-regeneratif (seperti pada jaringan muskuloskeletal yang rusak atau sakit). Pemanfaatan jaringan kompleks adiposa yang tidak dimanipulasi, ditambah dengan konsentrasi tinggi dari faktor pertumbuhan yang berasal dari platelet dan memberi sinyal beban protein, telah menjadi modalitas terapi penerjemah awal untuk mengobati berbagai gangguan dan cedera muskuloskeletal. Kompleks jaringan adiposa (ATC) menyediakan SVF terkonsentrasi dan sumber seluler, ditambah *Bioscaffolding* 3-D asli yang mampu mendorong adhesi seluler dan fungsi parakrin yang penting (Lihat Gambar 12.) (Alexander, 2012)



Gambar 13. Turunan dari adiposa asli yang terdeselularisasi dan terliofilasi kompleks jaringan (ATC).

Upaya untuk menentukan penggunaan ATC yang ideal telah menghasilkan apresiasi terhadap segudang efek potensial yang dapat direalisasikan dengan penggunaannya. Misalnya, toleransi *In Vivo* terhadap pencangkokan kombinasi konsentrat adiposa-platelet terbukti efektif, aman, dan ditoleransi dengan baik dalam pengaturan klinis dalam ribuan pengalaman bedah estetika dan rekonstruksi transplantasi lemak autologus struktural. (Alexander, 2012)

Lebih lanjut, menghargai kemampuan anti-inflamasi dan imunomodulari dari jaringan tersebut telah mengarahkan para peneliti untuk memperluas penggunaan lebih jauh ke dalam modulasi cangkok versus host dengan efek yang menarik. Selama 7 tahun terakhir dalam

pengobatan regeneratif ortopedi, kemampuan untuk mengakses ATC steril dan menyediakan transplantasi jaringan adiposa terpandu ultrasonografi definisi tinggi telah menghasilkan evolusi nilai prosedur klinis yang diakui dalam berbagai aplikasi medis regeneratif, terutama di muskuloskeletal dan gangguan inflamasi. (Alexander, 2012)

Menerjemahkan dari keamanan dan kemanjuran yang terbukti dari mendorong adipogenesis melalui penempatan cangkok alikuot kecil ke situs deposit subdermal asli, penempatan ke situs tendon, ligamen, otot, sendi dan nyeri telah menjadi jalur yang logis.

Berdasarkan kesamaan asal-usul seluler, dan kemampuan yang telah terbukti untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis seluler terkait mesodermal, tidak mengherankan bahwa jaringan telah merespons secara positif pemanfaatan klinis dari sel-sel tersebut dan protein bioaktif di dalam situs penerima transplantasi untuk penyembuhan dan penyembuhan. tujuan regenerasi.

Hal ini dapat dilakukan tanpa manipulasi kimiawi, membuatnya tersedia di Amerika Serikat, sedangkan transfer "yang dibantu oleh sel" berada di luar klasifikasi seperti yang didefinisikan oleh FDA pada saat penulisan ini.(Alexander, 2012)

2.3.2 Stromal Vascular Fraction

Adipose-derived stem/stromal cells (ADSC) pertama kali dikarakterisasi pada tahun 2001, dan sejak itu telah dipelajari secara luas

dan digunakan sebagai sumber utama sel dengan potensi regeneratif, dengan karakteristik yang mirip dengan sel batang / stroma mesenkimal (MSC) [1 –4]. ADSC diisolasi sebagai bagian dari fraksi air yang berasal dari pencernaan enzimatis lipoaspirate (produk sedot lemak). Fraksi air ini, kombinasi dari ADSC, sel prekursor endotel (EPC), sel endotel (EC), makrofag, sel otot polos, limfosit, pericytes, dan pra-adiposit antara lain, adalah apa yang dikenal sebagai fraksi vaskular stroma (SVF).

Stromal Vascular Fraction Cells (SVFs) dan *Adipose Stem Cells (ASCs)*, keduanya terkandung dalam bagian *Stromal Vascular Fraction (SVF)*, ISCT menyarankan empat parameter untuk mendefinisikan MSC:

- a. MSCs patuh pada disk dalam budaya standar;
- b. MSC berdiferensiasi dalam adiposit, kondroblas, dan osteoblas;
- c. MSCs express CD73, CD90, dan CD105;
- d. MSC tidak mengekspresikan CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79, c-kit, dan human leukocyte antigen-DR. SVF menawarkan sumber ASC yang kaya yang dapat dengan mudah dikumpulkan dari *Human Adipose Tissue (HAT)*. (Gentile et al., 2020)

Umumnya, setiap mL HAT menawarkan 300.000 SVF, yang 1-3% diwakili oleh ASCs (3000–9000 / mL) [3]. Oleh karena itu, SVF dan ASC terkait digunakan selama bertahun-tahun dalam operasi plastik regeneratif untuk implikasi autologus, tanpa fokus pada peran alogenik potensial mereka. Selain itu, aktivitas anti-inflamasi dan imunomodulator dari SVF dan ASC membuat mereka juga dianggap sebagai terapi seluler potensial

pada penyakit *Coronavirus* 2019 (COVID-19), seperti yang telah ditampilkan sebelumnya (Gentile et al., 2020).

Efek ini telah ditampilkan secara *in vivo* dengan penggunaan MSC, melalui peningkatan jumlah limfosit perifer, penurunan protein C-reaktif, dan berkurangnya sel imun yang mensekresi sitokin yang terlalu aktif (CXCR3 + CD4 + sel T, CXCR3 + Sel CD8 + T, dan sel CXCR3 + Natural Killer (NK) masuk ke dalam darah penderita COVID-19, berarti 4,5 hari kemudian MSCs dengan pemberian intravena (Gentile et al., 2020).

Seperti diketahui, MSC yang paling banyak diteliti adalah yang terdapat di tali pusat (UC), sumsum tulang (BM), dan dalam jaringan adiposa (AD) yang masing-masing disebut UC-MSCs, BM-MSCs, dan AD-MSCs. Selama beberapa tahun terakhir, terapi seluler autologus berbasis SVF telah diuji dalam beberapa pengaturan klinis, seperti bekas luka, atrofi hemifasial, rekonstruksi payudara, penyembuhan luka dan terapi kanker, pertumbuhan kembali rambut, pembesaran payudara, dan aplikasi *in vitro* (Gentile et al., 2020).

Saat ini, rekayasa jaringan manusia adalah ilmu yang berguna dalam membuat perancah biologis yang diwakili oleh matriks ekstraseluler deselularisasi (ECM) dari SVF dari donor yang dapat deselularisasi ulang dengan ASC penerima. Proses deselularisasi memungkinkan para peneliti untuk mendapatkan ECM alami bebas sel, yang dicirikan oleh organisasi tiga dimensi yang memadai dan komposisi molekul yang tepat. Sampai

saat ini, sel dan jaringan alogenik telah digunakan pada inang yang berbeda, menghasilkan hasil jangka panjang yang berbeda. Salah satu masalah yang teridentifikasi adalah ketersediaan jaringan donor, yang seringkali tampak terbatas. Ketersediaan lemak yang besar dalam populasi manusia memecahkan masalah ini. HAT dapat diperoleh dari sedot lemak lembut dan non-invasif (Gentile et al., 2020).

Penyimpanan HAT di bank melalui penerapan donasi lemak dapat membantu dalam pengembangan strategi baru untuk meregenerasi jaringan yang rusak. Tujuannya adalah untuk menciptakan Human Fat Bio-Bank, di mana tiga tahap berikut dapat dilakukan:

- a. Jaringan lemak dapat diperoleh oleh donor terpilih, diperiksa, dan disimpan;
- b. Sesuai permintaan, jaringan lemak, dan khususnya bagian SVF-nya, dapat digunakan untuk penggunaan autologus atau alogenik. Dalam kasus terakhir, jaringan lemak harus mengalami deselularisasi untuk memperoleh perancah yang diwakili oleh ECM deselularisasi;
- c. ECM deselularisasi harus deselularisasi ulang dengan ASC penerima. Bank Bio Jaringan Lemak Manusia ini dapat menjadi sumber jaringan alogenik yang berharga untuk pengembangan cangkok baru (Gentile et al., 2020).

2.3.3 Isolasi SVF

2.3.3.1 Isolasi enzimatis SVF

Teknik yang paling banyak digunakan untuk pemisahan SVF dari lipoaspirate adalah dengan mencerna bagian lemak dari lipoaspirate dengan kolagenase, memisahkan isinya menjadi dua fase yang berbeda: fraksi adiposit matang yang mengambang, dan komponen seluler yang diinginkan di fraksi berair yang lebih rendah. Pemisahan ini dapat ditingkatkan dengan sentrifugasi; meskipun demikian, pemisahan yang sebanding dapat dicapai dengan pemisahan fase dan filtrasi berbasis gravitasi.

Meskipun sentrifugasi lebih efisien, itu juga akan meletuskan semua sel yang ada, sementara filtrasi dapat dirancang untuk hanya menangkap jenis sel penting berdasarkan ukuran, sehingga memperkaya koktail seluler tertentu. Sentrifugasi fraksi air menghasilkan pelet kemerahan yang mengandung sel SVF. Eritrosit, kontaminan utama yang ada dalam pelet SVF, dapat dilisis untuk mengisolasi populasi sel ADSC dan / atau SVF yang lebih murni jika dimaksudkan untuk ekspansi in vitro. (Bora & Majumdar, 2017)

2.3.3.2 Isolasi SVF Non-Enzimatis

Mengingat pertanyaan peraturan yang berkaitan dengan isolasi enzimatis, penting untuk melihat metode alternatif untuk mengisolasi SVF dan membandingkannya dengan metode konvensional. Sebagian besar

teknik ini melibatkan agitasi mekanis yang memecah jaringan adiposa dan melepaskan sel stroma. Seperti yang diharapkan, hasil sel dari prosedur mekanis jauh lebih rendah dibandingkan dengan metode enzimatik, karena sel-sel dari jaringan adiposa yang terikat erat oleh kolagen tidak akan mudah dilepaskan dengan aksi mekanis saja (Bora & Majumdar, 2017).

Sebuah metode baru agitasi mekanis baru-baru ini didefinisikan oleh Tonnard et al. Produk injeksi, disebut sebagai "*nanofat*", diperoleh dengan emulsifikasi dan filtrasi *lipoaspirate*. Meskipun disebut sebagai pencangkakan *nanofat*, pada dasarnya tidak ada sel adiposa yang bertahan hidup dari proses emulsifikasi, tetapi cangkok kaya akan CD34 + ADSCs. Khasiat dan khasiat *nanofat* telah dibuktikan dalam beberapa studi kasus terkait dengan peremajaan kulit, penyembuhan bekas luka, pencangkakan kulit untuk manajemen luka, dan pengobatan *vulvar lichen sclerosus* (VLS), penyakit inflamasi kronis pada area anogenital, dan juga oleh ADSC standar. -kajian fenotipik dan diferensiasi terkait (Bora & Majumdar, 2017).

Karena kesederhanaan tekniknya, mungkin dapat dilakukan peningkatan dengan hanya menggunakan volume jarum suntik yang diinginkan dan / atau menggunakan beberapa jarum suntik sesuai kebutuhan. Pengaruh proses emulsifikasi pada sel lain yang diinginkan, biasanya ditemukan dalam SVF yang diproses secara enzimatik, masih harus dilihat. Menggabungkan teknik tersebut dengan sentrifugasi atau

filtrasi dapat menghasilkan produk yang sangat terkonsentrasi dengan ADSC, sehingga menghilangkan destruksi enzimatis, mengurangi waktu proses, biaya, dan batasan regulasi terkait (Bora & Majumdar, 2017).

Perangkat otomatis untuk isolasi SVF di tempat perawatan Infrastruktur, keahlian, dan bahan habis pakai yang diperlukan untuk metode isolasi SVF konvensional bukanlah hal yang umum di sebagian besar fasilitas perawatan kesehatan. Bedah kosmetik, yang berada di ujung atas pengeluaran medis, adalah konsumen terbesar SVF dan produk terkait, tetapi cakupan sebenarnya jauh lebih luas (Bora & Majumdar, 2017).

Oleh karena itu, sangat disayangkan bahwa manfaat dari teknologi yang sangat sederhana ini belum sepenuhnya maksimal. Kesenjangan ini dapat diatasi dengan perangkat biomedis di tempat perawatan otomatis, yang dapat menghasilkan SVF injeksi dari lipoaspirate. Perkembangan seperti itu telah berlangsung cukup lama, meskipun sebagian besar masih dalam tahap uji coba, dengan Cytori's (San Diego, USA) Celution® menjadi sistem pertama. Saat ini, sekitar 30 sistem otomatis dan semi-otomatis yang berbeda sedang dalam pengembangan. Teknologi dan metodologi yang digunakan bervariasi, sebagian besar memilih proses enzimatis yang telah dicoba dan diuji (Bora & Majumdar, 2017).

Stempeutics (Bangalore, India) telah mengembangkan satu sistem seperti itu, Stempeutron™, pembuktian konsepnya dilaporkan dalam

SundarRaj et al. Stempeutron™ menggunakan metode destruksi enzimatis yang lebih efisien dan konvensional serta pemisahan lemak dan fraksi berair yang dimungkinkan oleh gravitasi diikuti dengan filtrasi fraksi berair untuk mencapai isolasi dan konsentrasi SVF. Karena Stempeutron™ menggunakan filtrasi, kami ingin mengetahui dimensi fisik sel SVF. Dengan demikian, daftar ukuran sel tidak ditemukan saat menelusuri literatur untuk tinjauan ini dan kami menggunakan penambangan untuk laporan individu tentang ukuran sel, luas permukaan, dan pengukuran volume. Tabel 2 merangkum informasi diameter sel yang tersedia yang dikumpulkan dari berbagai laporan (Bora & Majumdar, 2017)

Sistem filtrasi di Stempeutron mampu menangkap sebagian besar jenis sel yang penting secara terapi (Tabel 1). Perkembangan masa depan mungkin memungkinkan pengayaan berbasis ukuran populasi seluler tertentu, yang ditargetkan pada penyakit tertentu. Karakterisasi Kriteria SVF untuk mengkarakterisasi konten seluler SVF menggunakan kombinasi antigen permukaan (*cluster of differentiation* (CD)) adalah bidang penelitian yang berkembang karena, dalam norma-norma tertentu yang diterima secara umum, ini berbeda di antara laboratorium. Daftar penanda positif dan negatif yang umum digunakan untuk mengidentifikasi populasi seluler SVF yang berbeda disajikan pada Tabel 1. (Bora & Majumdar, 2017)

Mempertimbangkan variabel yang ada dalam isolasi SVF, seperti usia pasien, proses hilir, dan sebagainya, keragaman yang diamati antara

sampel cukup dapat dimengerti. Namun, jika ada hubungan antara rasio yang berbeda dari komponen seluler yang ada di SVF dengan kemanjurannya terhadap penyakit tertentu, seseorang mungkin dapat menghasilkan komposisi optimal yang sesuai dengan kemanjuran terapeutik tertinggi (Bora & Majumdar, 2017).

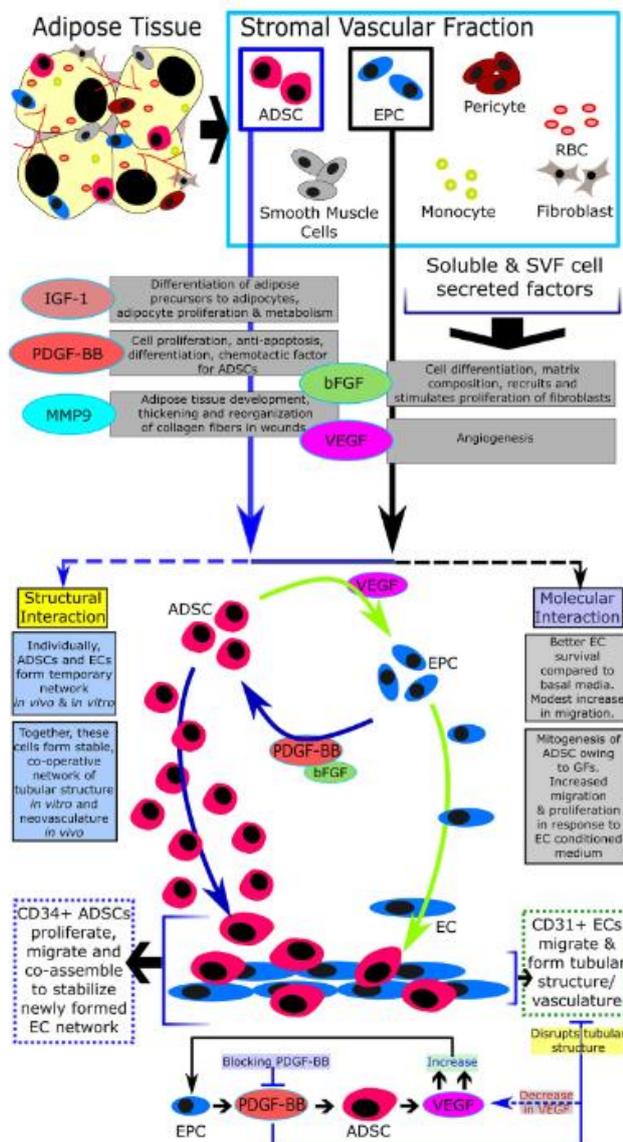
Tabel 2. Komponen penting SVF, masing-masing ukuran, dan penanda permukaan

Cell types of the SVF	Cell size range [in μm]*	Molecular markers* [1, 26, 29]	
		Positive	Negative
ADSC	~10–25 μm and reported up to 200+ μm in culture [34–36]	CD34, CD73, CD13, CD90, CD105, CD29	CD31, CD45, CD144
EPC	~7–8 μm (smallest defined) [37]	CD34, CD31, CD133, CD146	CD45
EC	~10–30 μm [38]	CD31, FVIII	CD34
T regulatory cells	~7–12 μm [39, 40]	CD4, CD25, Foxp3, CD8	–
Macrophages	~20 μm [41]	CD45, CD14, CD34, CD206	–
Smooth muscle cells	~3–20 μm in width and 20–500 μm in length [42, 43]	Smooth muscle actin (SMA)	–
Pericytes	Up to ~70 μm in length [44]	CD146, CD90, CD73, CD44, CD29, CD13	CD34, CD45, CD56
Pre-adipocytes	~10 μm [45]	CD34	CD45, CD31, CD146

*Diameter; unless mentioned otherwise

The Table captures the approximate range of cell sizes as reported in different studies [34–45] and provides an overview of surface antigens for the respective cell type [1, 26, 29]. * Includes surface or CD markers, cytoplasmic and nuclear factors

ADSC adipose-derived stem/stromal cells, EC endothelial cells, EPC endothelial precursor cells, SVF stromal vascular fraction



Gambar 14. Mekanisme potensial aksi ADSC dan EC yang ada di SVF menuju angiogenesis. Kerusakan jaringan adiposa melepaskan SVF. Sel-sel SVF menghasilkan beberapa faktor larut bioaktif. ADSCs dan EPCs, dua komponen penting dari SVF, cross-talk via VEGF dan PDGF-BB, untuk mengaktifkan proliferasi sel, mengarah ke cedera, neovaskularisasi dan hasil lain yang saling terkait. (Bora & Majumdar, 2017)

Traktuev dkk. mendemonstrasikan bahwa faktor-faktor tertentu yang diproduksi oleh ADSCs seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) membantu dalam migrasi, dan bahwa kelangsungan hidup EPC yang lebih baik serta faktor pertumbuhan yang diturunkan trombosit (PDGF) -BB yang dihasilkan oleh EPC memungkinkan ADSC untuk berkembang biak dan bermigrasi. Mereka juga memberikan bukti interaksi fisik antara ADSC dan ECs di mana ECs membentuk tubular stabil, struktur seperti pembuluh darah dengan dukungan dari ADSC, baik in vitro dan in vivo [47]. Informasi ini bersama dengan beberapa artikel lain telah digunakan untuk menyusun skema pada Gambar. 1 untuk aksi SVF, dengan fokus pada interaksi antara ADSC dan EPC (Bora & Majumdar, 2017).

2.3.3.3 Penggunaan SVF di klinik dan laboratorium

Aplikasi klinis pertama SVF dilaporkan sekitar tahun 2007 sampai 2008 untuk pembesaran payudara kosmetik dan juga dalam pengobatan cedera radiasi pasca radioterapi pada pasien kanker payudara. Kelompok Yoshimura menciptakan istilah CAL, atau transfer lemak dengan bantuan sel, pada tahun 2008, di mana mereka meningkatkan cangkok lemak dengan SVF, menunjukkan peningkatan retensi cangkok. Sejak dua laporan klinis awal dari dekade terakhir ini, telah terjadi peningkatan berlipat ganda dalam penelitian dasar dan, akibatnya, banyak uji klinis

juga sedang dilakukan. Apa yang benar-benar menarik adalah luasnya kondisi yang menjadi target SVF dan ADSC. Meskipun memiliki properti seperti MSC, penggunaan ADSC yang diperluas kultur belum mencapai konsensus yang sama untuk aplikasi alogenik. Beberapa penyakit utama lainnya yang dibahas adalah penyakit paru, penyakit arteri dan vaskular, penyakit graft versus host, penyakit Crohn, regenerasi saraf tepi, dan sebagainya. Area klinis di mana SVF dan ADSC digunakan benar-benar tumpang tindih. Namun demikian, ada perbedaan yang dapat dimengerti antara keduanya, tetapi beberapa studi pra-klinis dan klinis komparatif yang tersedia tidak mencapai kesimpulan yang bulat (Bora & Majumdar, 2017).

2.3.4 Histologi Pembuluh Darah

2.3.4.1 Struktur umum pembuluh darah

Struktur dan komposisi umum dari pembuluh darah hampir sama pada seluruh sistem kardiovaskular. Komposisi dari dinding pembuluh darah adalah extracellular matrix (ECM) yang mempunyai kandungan elastin, kolagen, dan glycosaminoglycans. Dinding pembuluh darah terdiri atas tiga bagian yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Batas antara tunika intima dan tunika media disebut lamina elastika interna, dan batas antara tunika media dan tunika adventisia adalah lamina elastika eksterna.

Pada arteri yang normal tunika intima terdiri atas monolayer cells dan ECM yang dikelilingi oleh jaringan ikat, serat saraf, dan pembuluh darah kecil dari adventisia. Tunika media mendapatkan nutrisi dan oksigen dari lumen pembuluh darah (Robbins&Cotrans, 2007). Pembuluh darah terdiri atas lapisan-lapisan sebagai berikut (Eroschenko, 2010):

- a. Tunika intima (tunika interna) terdiri atas selapis sel endotel yang membatasi permukaan dalam pembuluh. Di bawah endotel adalah lapisan subendotel, terdiri atas jaringan penyambung jarang halus yang mengandung sel otot polos yang berperan untuk kontraksi pembuluh darah.
- b. Tunika media terdiri dari sel-sel otot polos yang tersusun melingkar (sirkuler). Pada arteri, tunika media dipisahkan dari tunika intima oleh suatu membrana elastik interna. Membran ini terdiri atas elastin, berlubang-lubang sehingga zat-zat dapat berdifusi melalui lubang-lubang yang terdapat dalam membran dan memberi makan sel-sel yang terletak jauh di dalam dinding pembuluh. Pada pembuluh besar, sering ditemukan membrana elastika externa yang lebih tipis yang memisahkan tunika media dari tunika adventisia yang terletak di luar.
- c. Tunika adventisia terdiri atas jaringan penyambung dengan serabut-serabut elastin. Pada pembuluh yang lebih besar, vasa vasorum (pembuluh dalam pembuluh) bercabang-cabang luas dalam tunika adventisia.

- d. Vasa vasorum memberikan metabolit-metabolit untuk tunika adventisia dan tunika media pembuluh-pembuluh besar, karena lapisan-lapisannya terlalu tebal untuk diberi makanan oleh difusi dari aliran darah.

2.3.4.2 Endotel pembuluh darah

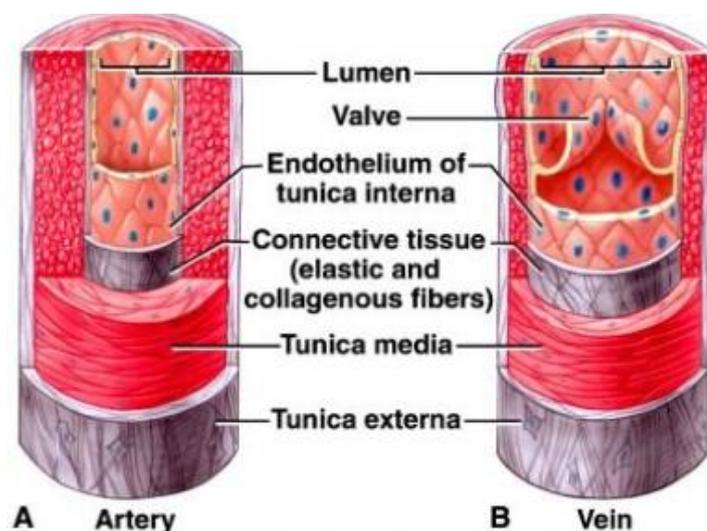
Sel endotel melapisi bagian dalam lumen dari seluruh pembuluh darah dan berperan sebagai penghubung antara sirkulasi darah dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Disamping berperan sebagai sawar fisik antara darah dan jaringan, sel endotel juga memfasilitasi berbagai fungsi yang kompleks dari sel otot polos pembuluh darah dan sel-sel di dalam kompartemen darah.

Sel endotel mempunyai beberapa peranan penting diantaranya adalah mengatur resistensi vaskular, metabolisme hormon, regulasi inflamasi dan mempengaruhi pertumbuhan sel tipe lain khususnya sel otot polos. Sebagai membran monolayer yang selektif permeabel sel endotel mengatur pertukaran molekul baik yang berukuran besar maupun kecil yang mengenai dinding vaskular. Hubungan interendotel dapat berkurang atau hilang karena berbagai macam penyebab gangguan hemodinamik seperti hipertensi dan zat vasoaktif (Kumar et al., 2015).

2.3.4.3 Otot Polos Pembuluh Darah

Sel otot polos juga mensintesis ECM seperti kolagen, elastin, proteoglikan dan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin. Pada

keadaan terangsang baik secara fisiologis maupun farmakologis sel otot polos pembuluh darah juga dapat bervasokonstriksi dan juga vasodilatasi. Jika terdapat injury atau kerusakan pada dinding endotel maka sel otot polos akan bermigrasi ke bagian intima untuk berproliferasi menjadi lapisan tunika intima yang baru disebut dengan neointima. Namun proliferasi otot polos yang berlebihan mengakibatkan stenosis lumen yang dapat menghambat laju aliran darah terutama pembuluh darah kecil seperti arteri koroner. Komponen yang menyusun arteri dan vena pembuluh darah berbeda disesuaikan dengan karakteristik darah yang diangkut (Robbins & Cotrans, 2007).



Gambar 15. Arteri mempunyai tunika media yang lebih tebal dari vena sehingga otot polos lebih banyak dan tekanan lebih tinggi, oleh karena itu arteri disebut reservoir tekanan. Sedangkan vena memiliki lumen yang diameternya lebih besar sehingga disebut reservoir darah (Robbin & Cotrans, 2007).

2.3.4.4 Struktur Arteri

Berdasarkan ukurannya, arteri dapat diklasifikasikan menjadi arteri besar atau arteri elastis, arteri ukuran sedang atau arteri muskuler, dan arteriola (Eroschenko, 2010).

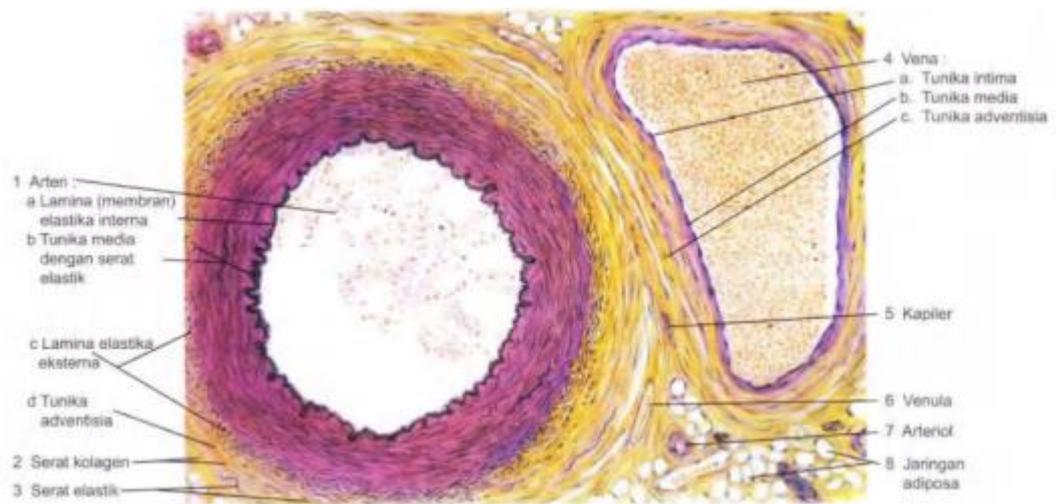
- a. Arteri besar (arteri elastin) termasuk aorta dan cabang-cabang besarnya. Arteri jenis ini mempunyai sifat-sifat sebagai berikut:
 - 1) Intima, dibatasi oleh sel-sel endotel. Pada arteri besar membrana basalis subendotel kadang-kadang tidak terlihat. Membrana elastika interna tidak selalu ada.
 - 2) Lapisan media terdiri adventisia tidak menunjukkan membrana externa, relatif tidak berkembang dan mengandung serabut-serabut elastin dan kolagen.
- b. Arteri ukuran sedang dan kecil memiliki lapisan muskuler yang tebal. Sel-sel ini bercampur dengan sejumlah serabut elastin serta kolagen dan proteoglikan.
- c. Arteriola merupakan pembuluh arteri yang paling kecil (halus), berdiameter kurang dari 0,5 mm dan relatif mempunyai lumen yang sempit. Memiliki tunika intima dengan tanpa lapisan subendotel dan umumnya tidak mempunyai membrana elastik interna. Lapisan media adalah lapisan sel-sel otot polos yang tersusun melingkar. Lapisan adventisia tipis, tidak berkembang dengan baik dan tidak menunjukkan adanya membrana elastik externa.

2.3.4.5 Struktur Vena

Tunika intima terdiri dari endothelium (selnya pipih selapis) dan subendothelium (jaringan ikat tipis langsung berhubungan dengan tunika adventisia). Tunika media tidak ada. Tunika adventisia yang terdiri dari jaringan ikat longgar dengan serabut kolagen yang membentuk berkas-berkas longitudinal, sel fibroblast dan sel otot polos tampak diantaranya (Price, 2006). Vena digolongkan menjadi (Eroschenko, 2003):

- a. Venula, yaitu pembuluh vena dengan diameter 0,2–1 mm, ditandai oleh tunika intima yang terdiri atas endotel, tunika media tebal yang terdiri atas lapisan sel otot polos, dan lapisan adventisia merupakan lapisan yang paling tebal, terdiri atas jaringan penyambung yang kaya akan serabut-serabut kolagen.
- b. Vena ukuran kecil atau sedang dan mempunyai garis tengah 1–9 mm. Tunika intima biasanya mempunyai lapisan subendotel yang tipis, tetapi hal ini pada suatu saat mungkin tidak ada. Tunika media terdiri atas berkas-berkas kecil otot polos yang bercampur dengan serabut-serabut kecil kolagen dan jala-jala halus serabut elastin. Lapisan kolagen adventisia berkembang dengan baik.
- c. Vena besar mempunyai tunika intima yang berkembang dengan baik. Tunika media jauh lebih kecil, dengan sedikit sel-sel otot polos dan banyak jaringan penyambung. Tunika adventisia adalah lapisan yang paling tebal dan pada pembuluh yang paling besar dapat mengandung berkas-berkas longitudinal otot polos. Vena ukuran-kecil atau sedang

menunjukkan adanya katup-katup di dalamnya. Struktur ini terdiri atas 2 lipatan semilunaris dari lapisan dalam pembuluh yang menonjol ke dalam lumen. Mereka terdiri atas jaringan penyambung elastin dan dibatasi pada kedua sisinya oleh endotel. Katup-katup khususnya banyak pada vena anggota badan (lengan dan tungkai). Mereka mendorong darah vena ke arah jantung berkat kontraksi otot-otot rangka yang terletak di sekitar vena.



Gambar 16. Arteri dan vena muskular (potongan transversal). Pulasan: pulasan elastik. Pembesaran lemah

2.3.4.6 Struktur Pembuluh Darah Kapiler

Kapiler tersusun atas selapis sel endotel yang berasal dari mesenkim, melingkar dalam bentuk tabung, mengelilingi ruang silindris, garis tengah rata-rata kapiler berkisar dari 7 sampai 9 μm (Price, 2006).

Kapiler dapat dikelompokkan dalam 3 jenis menurut struktur dinding sel endotel, yaitu (Kumar, 2007):

- a. Kapiler kontinu. Susunan sel endotel rapat.
- b. Kapiler fenestrata atau perforata ditandai oleh adanya pori-pori diantara sel endotel. Kapiler perforata biasanya ditemukan dalam jaringan- jaringan dimana terjadi pertukaran-pertukaran zat dengan cepat antara jaringan dan darah, seperti yang terdapat pada ginjal, usus, dan kelenjar endokrin.
- c. Kapiler sinusoid, berkelok-kelok dan garis tengahnya sangat besar (30-40 μm), sirkulasi darah lambat, tidak memiliki dinding yang dibatasi kontinu oleh sel-sel endotel, tetapi terbuka pada ruang-ruang antara sel, dan adanya sel dengan dinding bulat selain sel endotel yang biasa dengan aktivitas fagositosis. Kapiler sinusoid terutama ditemukan pada hati dan organ-organ hemopoetik seperti sumsum tulang dan limpa. Struktur ini diduga bahwa pada kapiler sinusoid pertukaran antar darah dan jaringan sangat dipermudah, sehingga cairan darah dan makromolekul dapat berjalan dengan mudah bolak-balik antara kedua ruangan tersebut.

Kapiler-kapiler beranastomosis (berhubungan satu dengan lainnya) membentuk jala-jala antar arteri-arteri dan vena-vena kecil. Arteriol bercabang menjadi pembuluh-pembuluh kecil yang mempunyai lapisan otot polos yang tidak kontinyu, yang disebut metarteriol. Metarteriol bercabang menjadi kapiler-kapiler yang membentuk jala-jala. Konstriksi

metarteriol membantu mengatur, tetapi tidak menghentikan sama sekali sirkulasi dalam kapiler, dan mempertahankan perbedaan tekanan dalam dua sistem.

Suatu cincin sel-sel otot polos yang disebut sfinkter, terdapat pada tempat asal kapiler dari metarteriol. Sfinkter prekapiler ini dapat menghentikan sama sekali aliran darah dalam kapiler. Seluruh jala-jala tidak berfungsi semua secara serempak, dan jumlah kapiler yang berfungsi dan terbuka tidak hanya tergantung pada keadaan kontraksi metarteriol tetapi juga pada anastomosis arteriovenosa yang memungkinkan metarteriol langsung mengosongkan darah ke dalam vena-vena kecil. Antar hubungan ini banyak sekali pada otot rangka dan kulit tangan dan kaki.

Bila pembuluh-pembuluh anastomosis arteriovenosa berkontraksi, semua darah harus berjalan melalui jala-jala kapiler. Bila relaksasi, sebagian darah mengalir langsung ke vena bukan mengalir ke dalam kapiler. Sirkulasi kapiler diatur oleh rangsang syaraf dan hormon (Kumar et al., 2015). Tubuh manusia luas permukaan jala-jala kapiler mendekati 6000m^2 .

Garis tengah totalnya kira-kira 800 kali lebih besar daripada garis tengah aorta. Suatu unit volume cairan dalam kapiler berhubungan dengan luas permukaan yang lebih besar daripada volume yang sama dalam bagian sistem lain. Aliran darah dalam aorta rata-rata 320 mm/detik, sedangkan dalam kapiler sekitar 0,3 mm/detik. Sistem kapiler

dapat dimisalkan dengan suatu danau di mana sungai-sungai masuk dan keluar, dindingnya yang tipis dan alirannya yang lambat, kapiler merupakan tempat yang cocok untuk pertukaran air dan solut antara darah dan jaringan-jaringan (Junquiera, 2007).