

## Artikel Penelitian

# Perbandingan Perubahan Luas Luka dan Angiogenesis pada Jaringan Luka Bakar Derajat IIB Tikus Sprague Dawley yang Diberikan Platelet Rich Fibrin dan Advanced Platelet Rich Fibrin

Shantika Aqilla Kurnia<sup>1</sup>, Komang Ardi Wahyuningsih<sup>2</sup>

## Abstrak

Luka bakar dapat meningkatkan kerusakan jaringan oleh radikal bebas sehingga memperlambat proses penyembuhan luka. *Platelet Rich Fibrin* (PRF) dan *Advanced Platelet Rich Fibrin* (A-PRF) adalah matriks fibrin autologous yang telah terbukti dapat meningkatkan pembentukan dan regenerasi jaringan. **Tujuan:** Menentukan efek pemberian PRF dan A-PRF pada penyembuhan luka bakar derajat IIB. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental terhadap tikus berjumlah 20 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok A diberikan NaCl 0.9%, kelompok B diberikan silver sulfadiazine 1%, kelompok C diberikan PRF dan kelompok D diberikan A-PRF. Luka bakar difoto dan dihitung luasnya menggunakan aplikasi ImageJ. Jaringan luka bakar dieksisi pada hari ke-14 dan dijadikan preparat histologis. Angiogenesis diamati menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x. **Hasil:** Perubahan luas luka pada kelompok PRF dan A-PRF adalah 3,106 cm dan 2,333 cm. Jumlah angiogenesis pada kelompok PRF dan A-PRF adalah 3,88 dan 5,88. Analisis data menggunakan One-Way Anova menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara perubahan luas luka dan angiogenesis kelompok PRF dan A-PRF. **Simpulan:** tidak ada perbedaan perubahan luas luka dan angiogenesis pada luka bakar yang diberikan PRF dan A-PRF

**Kata kunci:** angiogenesis, luas luka, luka bakar, A-PRF, PRF

## Abstract

*Burns increase tissue damage by free radicals, thus hindering the healing process. Platelet Rich Fibrin (PRF) and Advanced Platelet Rich Fibrin (A-PRF) are autologous fibrin matrices that contain growth factors and have been proven to increase tissue formation and regeneration. Objectives: To determine the effect of applying PRF and A-PRF on deep second-degree burns. Methods: This study was experimental research on twenty male Sprague Dawley rats were randomly divided into four groups. Group A and B as control groups received NaCl 0,9% and silver sulfadiazine ointment, respectively. Group C was given PRF and group D was given A-PRF. Burns are photographed and the area was calculated using the ImageJ application. After 14 days of therapy, the burn areas were excised and made into histological slides. Microscopic study of angiogenesis was observed using a microscope at 400x magnification. Results: Changes in wound surface area in PRF and A-PRF groups were 3,106 cm and 2,333 cm. The number of angiogenesis in PRF and A-PRF groups were 3.88 and 5.88. The data was analyzed using One-Way Anova and the results showed that there were no significant differences between the changes in the wound area and angiogenesis of PRF and A-PRF groups. Conclusion: This study showed that there are no significant differences in changes in wound surface area and angiogenesis of burn injury after topical application of PRF and A-PRF.*

**Keywords:** angiogenesis, burn injury, changes in wound surface area, A-PRF, PRF

**Affiliasi penulis:** <sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

**Korespondensi:** Komang Ardi Wahyuningsih, Email:

[komang.wahyuningsih@atmajaya.ac.id](mailto:komang.wahyuningsih@atmajaya.ac.id) Alamat: Jalan Pluit Raya no.2, Jakarta Utara, 14440

## PENDAHULUAN

Luka bakar menyebabkan 180.000 kematian setiap tahun dan menduduki peringkat keempat penyebab kematian akibat cedera yang tidak disengaja di seluruh dunia.<sup>1</sup> Data unit luka bakar Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta pada Januari 2013-Desember 2015 menunjukkan penyebab luka bakar adalah 59.4% terbakar api, 20.5% tersiram air panas, 10.9% sengatan listrik, dan 2.7% akibat bahan kimia.<sup>2</sup>

Klasifikasi luka bakar ada tiga, yaitu; derajat I, derajat II, dan derajat III. Luka bakar derajat I hanya meliputi epidermis, derajat II meliputi lapisan epidermis dan dermis, sementara derajat III melibatkan seluruh epidermis, dermis hingga subkutan.<sup>3</sup> Proses penyembuhan luka bakar melalui tiga tahap. yaitu tahap pertama adalah reaksi inflamasi, diikuti dengan fase proliferasi, dan diakhiri dengan fase *remodeling*.<sup>4</sup> Luka bakar dapat meningkatkan *reactive oxygen species* dan kerusakan jaringan oleh radikal bebas, sehingga memperlambat pembentukan jaringan granulasi, mengurangi revaskularisasi dan mengurangi pembentukan kolagen.<sup>5</sup> Krim *silver sulfadiazine* merupakan *gold standard* untuk tatalaksana luka bakar terutama pada luka bakar derajat II dan III.<sup>6</sup>

Generasi pertama dari *Platelet Rich Plasma* (PRP) berasal dari darah autologous manusia dicampur antikoagulan berupa trombin dan kalsium.<sup>7,8</sup> Penambahan antikoagulan ini diasosiasikan dengan munculnya antibodi terhadap faktor koagulasi V, XI, dan trombin sehingga dapat menimbulkan koagulopati.<sup>7</sup> *Platelet-Rich Fibrin* (PRF) merupakan generasi kedua dari PRP yang dibuat tanpa penambahan antikoagulan.<sup>9</sup> *Platelet Rich Fibrin* akan membentuk fibrin *clot* yang merupakan membran yang dapat melepaskan faktor pertumbuhan.<sup>10</sup> *Advanced platelet-rich fibrin* (A-PRF) ditemukan dengan mengurangi kecepatan sentrifugasi dan waktu sentrifugasi diperpanjang.<sup>8</sup> Penelitian oleh Kobayashi *et al* menunjukkan bahwa A-PRF melepaskan faktor pertumbuhan yang paling banyak setelah 10 hari jika dibandingkan dengan PRP dan PRF.<sup>10</sup> Satu studi menyatakan bahwa A-PRF memiliki lebih banyak trombosit dan neutrofilik granulosit, sehingga dihipotesiskan bahwa sel ini berkontribusi pada peningkatan total faktor pertumbuhan.<sup>8,10</sup>

Penelitian di bidang kedokteran menunjukkan bahwa penggunaan faktor pertumbuhan pada PRF, khususnya PDGF, telah terbukti dapat meningkatkan pembentukan dan regenerasi jaringan.<sup>10</sup> Penelitian tentang efek PRF dan turunannya pada regenerasi jaringan sangat terbatas.<sup>11</sup> Ada bukti bahwa penggunaan terapi faktor pertumbuhan mempunyai potensi mempercepat dan meningkatkan penyembuhan luka bakar.<sup>12</sup>

Berdasarkan hal diatas, perlu dilakukan penelitian untuk melihat efek pemberian PRF dan A-PRF pada penyembuhan luka bakar derajat IIB. Penelitian ini juga diharapkan dapat mengembangkan penggunaan terapi PRF dan A-PRF sebagai terapi alternatif dari luka bakar.

## METODE

Penelitian ini telah dilaksanakan di *Indonesia Medical Education and Research Institute* (IMERI) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan laboratorium Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya pada bulan Januari – Februari tahun 2020. Desain pada penelitian ini merupakan studi eksperimental. Sampel penelitian yang digunakan adalah 20 ekor tikus *Sprague dawley* jantan dengan berat badan  $250 \pm 50$  gram yang dibagi menjadi empat kelompok, masing-masing kelompok berisi lima ekor tikus.

Darah untuk pembuatan membran PRF dan A-PRF diambil secara *retro-orbital* dari sepuluh ekor tikus yang bukan bagian dari kelompok perlakuan. Sebelum pengambilan darah, tikus dianestesi terlebih dahulu dengan campuran *ketamine* dan *xylazine*. Darah yang sudah diambil dimasukkan ke tabung lalu disentrifugasi dengan kecepatan 2700 rpm selama 12 menit untuk PRF dan kecepatan 1300 rpm selama 14 menit untuk A-PRF.<sup>10</sup> Setelah sentrifugasi, darah akan terbagi menjadi 3 lapisan pada tabung kaca, yaitu lapisan eritrosit di bagian bawah, di tengah lapisan PRF *clot*, dan lapisan atas *platelet-poor plasma*. Lapisan tengah diambil menggunakan pinset steril lalu diratakan dengan cara ditekan menggunakan 2 cawan petri yang sudah steril.

Pembuatan luka bakar dimulai dari anestesi tikus menggunakan campuran *ketamine* dan *xylazine*. Setelah anestesi, bagian punggung tikus dicukur

terlebih dahulu dengan memberikan air sabun pada rambut tikus dan mencukurnya menggunakan gunting dan silet. Area punggung yang sudah tercukur dibersihkan dahulu menggunakan alkohol 70%. Luka bakar dibuat dengan menggunakan plat besi berukuran 4 x 2 cm dan dipanaskan menggunakan spiritus selama 15 detik lalu diletakan pada punggung tikus selama 5 detik.<sup>13</sup> Setelah itu setiap kelompok diberikan tatalaksana pada luka bakar yang berbeda. Kelompok A dicuci dengan NaCl 0.9%, kelompok B diberikan *silver sulfadiazine*, kelompok C dan D masing-masing diberikan membran PRF dan A-PRF. Luka lalu dibalut menggunakan kassa steril dan plester. Pengukuran perubahan luas luka dilakukan pada hari 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 dan 14 saat pergantian perban. Luka dilakukan *wound toilet* menggunakan NaCl 0.9% dan tindakan *escharotomy* jika diperlukan. Setelah itu, luka diperban kembali dengan kassa steril dan plester. Foto luka bakar kemudian dimasukkan ke aplikasi *ImageJ* dan dihitung luas lukanya. Perhitungan dilakukan sebanyak tiga kali, lalu dihitung reratanya. Perubahan luas luka bakar dihitung dengan luas luka awal dikurangi luas luka akhir. Tikus dieutanasia dan dilakukan eksisi area luka bakar pada hari ke-14. Jaringan yang didapat lalu disimpan di dalam pot urin yang berisi formalin 10% untuk dijadikan sediaan histologis dengan pewarnaan hematoksilin-eosin. Angiogenesis diukur dengan menghitung jumlah kapiler, yang terlihat seperti saluran dengan selapis sel endotel, pada lima lapang pandang yang berbeda. Jumlah kapiler pada lima lapang pandang ini dihitung reratanya untuk mendapatkan jumlah kapiler pada tiap lapang pandang.<sup>14</sup>

Penelitian ini menggunakan studi komparatif untuk membandingkan data dari empat kelompok, maka digunakan *One-Way Analysis Of Variance* (Anova) untuk pengolahan data. Hasil  $p < 0.05$  dianggap signifikan. Surat etik Nomor: 30/08/KEP-FKUAJ/2019 diajukan kepada Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya.

## HASIL

Selama penelitian, terdapat dua ekor tikus yang mati setelah diberikan perlakuan luka bakar, sehingga total sampel yang diperoleh adalah 18 sampel. Tikus yang mati saat penelitian adalah tikus dari kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif.

**Tabel 1.** Rerata perubahan luas luka

Kelompok	Rerata Perubahan Luas Luka $\pm$ SD*
A	3,954 $\pm$ 0,940
B	3,520 $\pm$ 1,963
C	3,106 $\pm$ 1,469
D	2,333 $\pm$ 1.291

\*satuan = cm

Keterangan = A: kontrol negatif, B: kontrol positif, C: PRF, D: A-PRF

Hasil rerata perubahan luas luka dapat dilihat pada Tabel 1. Data tersebut menunjukkan bahwa perubahan luas luka paling tinggi adalah pada kelompok kontrol negatif. Tikus yang diberikan perlakuan PRF dan A-PRF mempunyai perubahan luas luka bakar yang lebih sedikit dibandingkan dengan kontrol positif dan kontrol negatif. Hasil uji *one-way* Anova data perubahan luas luka menunjukkan  $p = 0.412$  ( $p > 0.05$ ) pada data perubahan luas luka ini berarti tidak ada perbedaan yang bermakna pada perubahan luas luka antar kelompok.

**Tabel 2.** Rerata angiogenesis

Kelompok	Rerata Angiogenesis $\pm$ SD
A	2,75 $\pm$ 0,97
B	4,00 $\pm$ 0,71
C	3,88 $\pm$ 0,69
D	5,88 $\pm$ 2,43

Keterangan = A: kontrol negatif, B: kontrol positif, C: PRF, D: A-PRF

Hasil pengamatan menggunakan mikroskop, diperoleh hasil nilai rerata angiogenesis pada Tabel 2. Data tersebut menunjukkan bahwa pada tikus yang diberikan PRF pada luka bakarnya mempunyai rerata jumlah angiogenesis yang lebih banyak dibandingkan kontrol negatif, tapi lebih sedikit dibandingkan kontrol positif. Pada tikus yang diberikan A-PRF pada luka bakarnya mempunyai rerata jumlah angiogenesis yang lebih banyak dibandingkan kontrol negatif dan kontrol positif. Hasil uji *One-Way* Anova data angiogenesis menunjukkan  $p = 0.040$  dan pada data yang sudah ditransformasi  $p = 0.019$ . Nilai  $p < 0.05$  menunjukkan bahwa perbedaan jumlah rerata angiogenesis antar kelompok bermakna. Maka, untuk menentukan kelompok yang perbedaannya bermakna dilakukan uji *One-Way* Anova *post hoc*. Hasil dari uji tersebut menunjukkan nilai probabilitas kelompok A dan B yaitu  $p = 0.254$ , kelompok A dan C yaitu  $p = 0.269$ , kelompok A dan D yaitu  $p = 0.011$ , kelompok B dan C yaitu  $p = 0.999$ , kelompok B dan D yaitu  $p = 0,371$ , kelompok C dan D yaitu  $p = 0.259$ . Berdasarkan hasil tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa antara kelompok tikus yang diberikan NaCl 0.9% dan kelompok tikus yang diberikan A-PRF mempunyai perbedaan nilai angiogenesis yang bermakna yaitu  $p < 0.05$ . Pada kelompok yang diberikan PRF dan A-PRF tidak ditemukan perbedaan yang bermakna.

## PEMBAHASAN

Perubahan luas luka PRF ditemukan lebih tinggi dibandingkan A-PRF, yaitu 3,106 cm dan 2,333 cm. Perbedaan ini secara statistik tidak bermakna, yang berarti PRF dan A-PRF mempunyai efek yang sama terhadap perubahan luas luka bakar. Studi yang membandingkan efek PRF dan A-PRF pada penyembuhan luka bakar belum pernah dilakukan, namun penelitian oleh Titirinli *et al* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efek penyembuhan pada tulang yang diberikan PRF dan A-PRF.<sup>15</sup> Keduanya efektif dalam kultur sel osteoblas dan fibroblas, namun kurang efektif dalam proses pembentukan tulang itu sendiri.<sup>15</sup> Luka bakar pada semua kelompok tikus mengalami proses penyembuhan, hal ini terlihat dari luas luka akhir yang mengecil dari luas luka awal walaupun luka tidak sembuh secara sempurna. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian PRF atau A-PRF

secara topikal berpengaruh pada proses penyembuhan luka. Efek penyembuhan dari PRF dan A-PRF dapat dikaitkan dengan komposisinya yang mengandung *platelet*, leukosit, sel punca dan faktor pertumbuhan<sup>10</sup>

Penyembuhan luka bakar dimulai dari fase inflamasi yang dapat dibagi menjadi respon seluler dan respon vaskular.<sup>16</sup> Migrasi dari sel neutrofil akan diikuti dengan peningkatan jumlah monosit pada daerah yang terinflamasi.<sup>16</sup> Monosit lalu akan berubah menjadi makrofag dan membantu proses fagositosis dengan membersihkan jaringan nekrosis dan toksik pada jaringan luka.<sup>4</sup> Makrofag berperan pada jaringan luka dari awal fase inflamasi hingga fase maturasi dan pembentukan skar.<sup>8</sup> Makrofag mengeluarkan faktor pertumbuhan seperti PGDF yang juga menginisiasi respon inflamasi pada situs luka.<sup>8,17</sup> Ghanaati *et al* membuktikan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara distribusi sel neutrofil pada PRF dan A-PRF, sel neutrofil lebih banyak ditemukan pada matriks fibrin A-PRF, tetapi sel monosit, limfosit B dan T, dan sel punca hanya ditemukan pada 25-30% dari fibrin *clot*.<sup>8</sup> Studi lain menemukan bahwa leukosit pada A-PRF terlokalisasi pada bagian proksimal dari fibrin *clot*.<sup>18</sup> Distribusi leukosit yang tidak rata berarti tidak semua daerah luka bakar terekspos dengan sel-sel tersebut.

Distribusi *platelet* pada matriks fibrin ditemukan lebih rata dibandingkan dengan sel leukosit.<sup>8</sup> *Platelet* pada matriks fibrin mempunyai peran penting dalam penyembuhan dan regenerasi luka dengan mensekresi sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan.<sup>8</sup> Peran dari *platelet* pada luka mencakup semua fase dari mulai koagulasi, inflamasi, angiogenesis hingga fase maturasi.<sup>19</sup> Faktor pertumbuhan seperti PDGF, TGF- $\beta$ 1 dan VEGF dilepaskan oleh *platelet* yang sudah teraktivasi pada PRF dan A-PRF.<sup>19</sup> Penelitian oleh Ghanaati *et al* menunjukkan bahwa *platelet* terdapat pada 87% dari fibrin *clot* PRF dan 84% dari fibrin *clot* A-PRF, walaupun perbedaannya tidak signifikan.<sup>8</sup> Hal ini berarti bahwa distribusi *platelet* pada kedua matriks fibrin tersebut sama.<sup>8</sup>

Fibroblas mempunyai peran penting pada fase proliferasi dari penyembuhan luka yaitu memproduksi protein matriks jaringan ikat dan serabut kolagen.<sup>20,21</sup> Fibroblas juga memproduksi faktor pertumbuhan FGF yang membantu sintesis komponen dari matriks

ekstraseluler.<sup>17</sup> Fibroblas akan berdiferensiasi menjadi myofibroblas pada fase maturasi untuk menginisiasi kontraksi jaringan.<sup>22,23</sup> Penelitian yang mengamati efek PRF dan A-PRF pada migrasi dan viabilitas *human gingival fibroblast* (HGF) menemukan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada migrasi HGF antara PRF dan A-PRF setelah 48 jam. Setelah pengamatan selama 24 jam viabilitas HGF yang diberikan PRF lebih tinggi dibandingkan A-PRF, tetapi setelah 48 jam tidak ditemukan perbedaan efek PRF dan A-PRF pada viabilitas HGF.<sup>24</sup>

PRF dan A-PRF juga mengandung banyak faktor pertumbuhan, selain sel leukosit dan *platelet*. Faktor pertumbuhan yang paling banyak ditemukan pada kedua matriks fibrin tersebut adalah PDGF, diikuti oleh TGF, VEGF, FGF, dan IGF.<sup>10</sup> Faktor pertumbuhan PDGF berperan pada fase inflamasi dengan menstimulasi kemampuan kemotaksis dari sel neutrofil, makrofag, fibroblas dan sel otot polos pada situs luka.<sup>17</sup> Selain itu, PDGF bersama dengan TGF- $\beta$ 1 menginisiasi migrasi fibroblas dan sel mesenkim ke situs luka. Kedua sel ini dibutuhkan untuk pembentukan matriks ekstraseluler baru pada fase proliferasi.<sup>23</sup> Produksi dari IGF-1 diregulasi oleh PDGF, IGF-1 lebih berperan pada proliferasi osteoblas, namun sitokin ini juga dapat meningkatkan motilitas keratinosit untuk proses reepitelisasi di jaringan yang rusak.<sup>11,23,17</sup> *Fibroblast growth factor* diproduksi oleh beberapa sel, yaitu keratinosit, fibroblas, sel endotel, sel otot polos, kondrosit, dan sel mast. Faktor pertumbuhan ini berperan pada pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi dan maturasi jaringan.<sup>17</sup> Penelitian oleh Kobayashi *et al.* menyatakan bahwa total pelepasan faktor pertumbuhan oleh A-PRF lebih tinggi dari PRF, sementara hasil yang berbeda didapatkan oleh Dohan *et al* bahwa A-PRF mempunyai kapasitas rendah sebagai karier faktor pertumbuhan.<sup>10,25</sup> Dohan *et al* juga melaporkan bahwa pelepasan PDGF, VEGF dan TGF- $\beta$ 1 pada PRF lebih banyak dan lebih teratur dibandingkan A-PRF.<sup>25</sup> Penelitian oleh Takahashi *et al* menyatakan bahwa pelepasan TGF- $\beta$ 1 dan PDGF-BB pada A-PRF lebih terkonsentrasi pada bagian distal fibrin *clot*.<sup>18</sup> Hasil pada penelitian ini lebih sesuai dengan penelitian oleh Dohan *et al*, yaitu perubahan

luas luka pada PRF lebih tinggi dari A-PRF, walaupun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna.

Kelompok luka bakar yang diberikan A-PRF memiliki jumlah angiogenesis yang lebih banyak dibandingkan kelompok PRF, yaitu 5,88 dan 3,88. akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Hasil ini sesuai dengan penelitian Bagdadi *et al* yang membuktikan bahwa jumlah total VEGF yang disekresikan oleh PRF dan A-PRF selama 10 hari tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.<sup>26</sup> Angiogenesis sangat berperan di fase proliferasi, proses ini distimulasi oleh keadaan hipoksia jaringan dan faktor pertumbuhan yang dilepaskan pada fase inflamasi.<sup>27,23</sup> *Vascular endothelial growth factor* merupakan faktor pertumbuhan yang paling berperan pada proses angiogenesis. TGF- $\beta$  dan PDGF adalah faktor pertumbuhan pro-angiogenik yang dapat menginduksi pembentukan pembuluh darah baru.<sup>27,28</sup> Menurut penelitian Ratajczak *et al*, PRF menunjukkan efek pro-angiogenik yang kuat *in vivo* maupun *in vitro*. PRF juga meningkatkan proliferasi, migrasi endotel dan tubulogenesis pada proses angiogenesis.<sup>29</sup> Penelitian lainnya oleh Dohan *et al*, menyatakan bahwa faktor pertumbuhan VEGF, TGF- $\beta$  dan PDGF yang dilepaskan oleh A-PRF lebih rendah dari PRF.<sup>25</sup> Bagdadi *et al* mendapatkan hasil yang berbeda, yaitu bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada total VEGF yang dilepaskan oleh PRF dan A-PRF.<sup>26</sup> Pelepasan VEGF tertinggi terjadi antara 72 jam sampai 4 hari, VEGF yang dilepaskan PRF sedikit lebih banyak dari A-PRF, walaupun dikatakan perbedaan ini tidak bermakna.<sup>26</sup>

Angiogenesis pada luka bakar yang diberikan A-PRF lebih tinggi dibandingkan PRF. Hal ini dapat disebabkan distribusi neutrofil pada A-PRF yang lebih rata dan lebih banyak pada A-PRF. Neutrofil pada A-PRF terdistribusi hingga  $68 \pm 24\%$  dari fibrin *clot*, sementara pada PRF hanya ditemukan pada  $25 \pm 12\%$  dari membran.<sup>8</sup> Neutrofil diketahui memiliki peran dalam menginisiasi inflamasi. Selain itu, neutrofil juga dapat menekan respon imun pada inflamasi akut.<sup>30</sup> Penelitian oleh Tan *et al.* membuktikan bahwa neutrofil meregulasi respon imun dengan berkontribusi pada proses *lymphangiogenesis*.<sup>30</sup> Saat fase inflamasi, sel endotel pada pembuluh limfatik mengalami proliferasi,

respon ini menginisiasi *clearance* dari sel-sel inflamasi, sitokin dan antigen dari jaringan luka, sehingga mempercepat resolusi fase inflamasi.<sup>8,30</sup> Jaringan luka bakar yang diberikan A-PRF memiliki fase inflamasi yang lebih pendek karena neutrofil pada A-PRF yang lebih banyak, sehingga dapat memasuki fase proliferasi lebih awal dibandingkan luka bakar yang diberikan PRF. Fase proliferasi yang mulai lebih cepat juga akan memicu proses angiogenesis lebih awal, maka dapat dilihat dari hasil jumlah kapiler pada kelompok A-PRF lebih tinggi dari kelompok PRF.

## SIMPULAN

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada perubahan luas luka dan angiogenesis kelompok tikus yang diberikan PRF dan A-PRF.

Perbedaan yang signifikan ditemukan antara angiogenesis pada kelompok tikus kontrol negatif dan kelompok tikus A-PRF.

## SARAN

Penelitian selanjutnya dapat menambahkan variabel seperti infiltrasi sel inflamasi, infiltrasi sel fibroblast, jumlah kolagen, reepitelisasi, dan ketebalan jaringan granulasi untuk melihat efek PRF dan A-PRF pada luka bakar secara keseluruhan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global health estimates. 2016 [diakses 20 Januari 2020]. Tersedia dari: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
2. Wardhana A, Basuki A, Prameswara A, Rizkita D, Andarie A, Canintika A. The epidemiology of burns in Indonesia's national referral burn center from 2013 to 2015. *Burns Open*. 2017;1:69-73.
3. Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-20. Philadelphia. Elsevier; 2016.
4. Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, *et al*. Burn wound healing

and treatment: review and advancements. *Critical Care*. 2015;19(1):243.

5. Fan ZW, Pang YX, Wang K, Yu FL, Wang D, Yang Q, *et al*. Blumea balsamifera oil for the acceleration of healing of burn injuries. *Molecules*. 2015; 20:17166-79.
6. Maghsoudi H, Nezami N, Mirzajanzadeh M. Enhancement of burn wound healing by platelet dressing. *Int J Burns Trauma*. 2013;3(2):96-101.
7. Bansal S, Garg A, Khurana R, Chhabra P. Platelet-rich fibrin or platelet-rich plasma – which one is better? an opinion. *Indian J of Dent Sci*. 2017;9:49-52.
8. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, *et al*. Advanced platelet-rich fibrin: A new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014;40:679-89.
9. Miron R, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: A systematic review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2017;23:83-99.
10. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, *et al*. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical Oral Investigations*. 2016;20:2353-60.
11. Khiste S, Tari R. Platelet-Rich Fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *Int Sch Res Notices*. 2013:1-7.
12. Marck RE, Middelkoop E, Breederveld RS. Considerations on the use of platelet-rich plasma, specifically for burn treatment. *J Burn Care Res*. 2014;35:220-27.
13. Fatemi M, Nikoomaram B, Rahimi A, Talayi D, Taghavi S, Ghavami Y. Effect of green tea on the second degree burn wounds in rats. *Indian J Plast Surg*. 2014;47(3):370-4.
14. Azaria C, Achadiyani, Farenia R. Efek topikal sari buah nanas (*Ananas comosus*) terhadap proses penyembuhan luka bakar berdasarkan jaringan granulasi, reepitelisasi, dan angiogenesis. *Journal of Medicine and Health*. 2017;1:433-43.
15. Titirinli K, Tekin U, Atil F, Onder EM, Oközlü, Senguven B, Ozgul O, Kocyigit ID. Evaluation of

- advanced platelet rich fibrin (A-PRF) on bone healing. Is It better than old version? A histological animal study. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 2017;7:478-83.
16. Tiwari VK. Burn wound: How it differs from other wounds. *Indian J of Plast Surg*. 2012;45:365-73.
  17. Zarei F, Soleimaninejad M. Role of growth factors and biomaterials in wound healing. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 2018;46(1):906-11.
  18. Takahashi A, Tsujino T, Yamaguchi S, Isobe K, Watanabe T, Kitamura Y, *et al*. Distribution of platelets, transforming growth factor- $\beta$ 1, platelet-derived growth factor-BB, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factor matrices. *J Invest Clin Dent*. 2019; 10(4):1-8.
  19. Mekaj YH. The roles of platelets in inflammation, immunity, wound healing and malignancy. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(3):5347-58.
  20. Linuwih SW, Bramono K, Indriatmi W, editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2018.
  21. Tortora GJ, Derrickson B. Principles of anatomy and physiology. Edisi ke-13. New York. John Wiley & Sons Ltd; 2012.
  22. Ikatan Dokter Indonesia. Panduan praktik klinis bagi dokter di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama. Edisi ke-1. Jakarta: Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesia; 2017.
  23. Strudwick XL, Cowin AJ. The role of inflammatory response in burn injury. Dalam: Kartal SP, Bayramgurler D, editor (penyunting). Hot topics in burn injuries. Edisi ke-1. London: IntechOpen; 2018. hlm. 38-52.
  24. Esfahrood ZR, Ardakani MT, Shokri M, Shokri M. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin and advanced platelet-rich fibrin on the viability and migration of human gingival fibroblasts. *J Indian Soc Periodontol*. 2020;24(1):15-19.
  25. Dohan DM, Pintro NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang BS, *et al*. The impact of centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factor, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*. 2018;29(2):171-184.
  26. Bagdadi KE, Kubesch A, Yu X, Al-Maawi S, Orłowska A, Dias A, *et al*. Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: A proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(3):467-79.
  27. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. *Adv Wound Care*. 2014;3:647-61.
  28. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: When enough is enough. *J Leukoc Biol*. 2016;100:979-84.
  29. Ratajczak J, Vangansewinkel T, Gervois P, Merckx G, Hilkens P, Quirynen M, *et al*. Angiogenic properties of "leukocyte- and platelet-rich fibrin". *Sci Rep*. 2018;8(1):1-10.
  30. Tan KW, Chong SZ, Wong FH, Evrard M, Tan SM, Keeble J, *et al*. Neutrophils contribute to inflammatory lymphangiogenesis by increasing VEGF-A bioavailability and secreting VEGF-D. *Blood*. 2013;122(22):3666-77.