

Perbandingan Perubahan Luas Luka dan Angiogenesis pada Luka Bakar Derajat IIB Tikus Sprague Dawley yang Diberikan Advanced Platelet-rich Fibrin dan Advanced Platelet-rich Fibrin Plus

Ellia Stella¹, Komang Ardi Wahyuningsih²

Abstrak

Platelet-rich fibrin (PRF) memiliki banyak manfaat dan peran dalam penyembuhan luka. Generasi terbaru dari PRF, yaitu *advanced platelet-rich fibrin plus* (A-PRF+), memiliki struktur fibrin dan jumlah faktor pertumbuhan yang berbeda dibandingkan *advanced platelet-rich fibrin* (A-PRF) yang merupakan generasi sebelum A-PRF+. **Tujuan:** Membandingkan efek A-PRF dan A-PRF+ terhadap penyembuhan luka, terutama penyembuhan luka bakar derajat IIB. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan menggunakan 20 ekor tikus Sprague Dawley jantan yang dibagi menjadi empat kelompok. Semua tikus dilakukan pembuatan luka bakar derajat IIB. Kelompok 1 diberikan cairan saline, Kelompok 2 diberikan *silver sulfadiazine* 1%, Kelompok 3 diberikan A-PRF dan Kelompok 4 diberikan A-PRF+. Luka didokumentasikan setiap dua hari dan diolah menggunakan *ImageJ* untuk menghitung luas luka dan dibuat preparat pada hari ke-14 untuk memeriksa angiogenesis. **Hasil:** Perubahan luas luka pada kelompok yang diberikan A-PRF dan A-PRF+ secara berurutan adalah 2,333 cm² dan 4,827 cm². Perbandingan perubahan luas luka bakar dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis dan didapatkan hasil tidak bermakna ($p > 0,05$). Jumlah angiogenesis pada kelompok yang diberikan A-PRF dan A-PRF+ adalah 5,88 dan 4,867. Perbandingan jumlah angiogenesis dianalisis dengan menggunakan uji *one-way* ANOVA dan didapatkan hasil tidak bermakna ($p > 0,05$). **Simpulan:** Tidak ada perbedaan perubahan luas luka dan angiogenesis pada luka bakar derajat IIB yang diberikan A-PRF dan A-PRF+.

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

Abstract

Platelet-rich fibrin (PRF) has a lot of benefits in the process of healing. The new generation of PRF, namely *advanced PRF plus* (A-PRF+), has a different fibrin structure and more growth factors compared to *Advanced PRF* (A-PRF), the generation before A-PRF+. **Objectives:** To compared the effects of A-PRF and A-PRF+ on the IIB degree burn. **Methods:** This experimental study used 20 male Sprague Dawley rats. All rats were given IIB degree burn and divided into four groups. Group 1 was treated with saline, Group 2 was treated with *silver sulfadiazine* 1%, Group 3 was treated with A-PRF, and Group 4 was treated with A-PRF+. Wound size reduction will be calculated every two days and measured with *ImageJ* and the wound would be made into a histological slide on day 14 to calculate angiogenesis. **Results:** Changes in the wound surface area for the group that was given A-PRF dan A-PRF+ are 2,333cm and 4,827cm. The wound surface area's data were analyzed using Kruskal-Wallis and the results are statistically not significant ($p > 0,05$). The number of angiogenesis for the group that was give A-PRF and A-PRF+ as followed are 5,88 and 4,867. The angiogenesis data were analyzed using *one-way* ANOVA and the results are statistically not significant ($p > 0,05$). **Conclusion:** There is no difference between the effect of A-PRF and A-PRF+ towards changes in wound surface area and angiogenesis in IIB degrees burn wounds.

Keywords: A-PRF, A-PRF+, burn wound, angiogenesis, wound surface area

Affiliasi penulis: ¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Korespondensi : Komang Ardi Wahyuningsih,
E-mail: komang.wahyuningsih@atmajaya.ac.id

PENDAHULUAN

Luka bakar adalah luka yang terjadi karena adanya kontak kulit dengan sumber panas seperti api, uap panas, bahan kimia, dan radiasi. Menurut WHO, luka bakar menyebabkan sekitar 180.000 kematian setiap tahunnya dan sebagian besar terjadi di rumah dan di tempat kerja.¹ Di Indonesia, sebuah penelitian epidemiologi pada tahun 2013 – 2015 di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), menerima 138 pasien dengan luka bakar setiap tahunnya.² Pasien yang paling rentan adalah anak-anak berusia kurang dari 5 tahun, yang mendapat luka bakar derajat IIA dan IIB karena kurangnya pengawasan orang tua.^{1,2}

Obat-obatan modern untuk menangani luka bakar sudah banyak beredar di pasaran, misalnya *silver sulfadiazine*, murpicin, dan nitrofirazone.³

Platelet – rich fibrin (PRF) adalah fraksi plasma dari autologus darah yang terbentuk dari matriks fibrin yang kaya akan trombosit, sitokin, leukosit, dan glikoprotein struktural, dan faktor pertumbuhan.⁴ Penelitian mengenai PRF ini kemudian dikembangkan lagi menjadi *advanced platelet-rich fibrin* (A-PRF) dan *advanced platelet-rich fibrin plus* (A-PRF+). Kobayashi *et al.*⁵ dan Fujioka-Kobayashi *et al.*⁶ mengatakan bahwa A-PRF dan A-PRF+ memiliki jumlah platelet, leukosit, dan rilis faktor pertumbuhan yang lebih banyak. Komposisi A-PRF dan A-PRF+ terdiri dari platelet, sel neutrofil, sel monosit, limfosit B dan T, serta faktor pertumbuhan berupa *platelet-derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin growth factor – 1* (IGF-1), *transforming growth factor – β* (TGF- β), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *epidermal growth factor* (EGF).^{5,6}

Penelitian mengenai aplikasi A-PRF+ pada luka masih jarang ditemukan. Karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efek A-PRF+ terhadap luka terutama luka bakar derajat IIB karena prevalensinya tinggi, lalu membandingkannya dengan A-PRF.

METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang dilakukan di *Animal Research Facilities* (ARF) IMERI FKUI dan laboratorium Fakultas Kedokteran

dan Ilmu Kesehatan Atma Jaya. Penelitian ini menggunakan 30 ekor tikus putih (*Rattus novergicus*) galur *Sprague-Dawley* kelamin jantan dengan berat 250 ± 50 gram. Persetujuan etik penggunaan hewan coba tikus didapatkan dari Komisi Etik UNIKA Atma Jaya. Sampel penelitian berjumlah 20 ekor tikus dan 10 sisanya merupakan donor untuk membuat A-PRF dan A-PRF+. Dua puluh ekor tikus dianestesi, lalu diberikan luka bakar derajat IIB. Luka bakar dibuat dengan menempelkan plat aluminium berukuran 4×2 cm, yang sebelumnya sudah dipanaskan di atas api selama 15 detik, di punggung tikus yang sudah dicukur selama 5 detik. Tikus yang sudah mendapat luka bakar dibagi menjadi empat kelompok dengan setiap kelompok terdiri dari lima ekor tikus.

Luka bakar keempat kelompok akan dibersihkan dengan saline, diberi perlakuan, lalu dibalut dengan kasa. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol negatif, Kelompok 2 merupakan kelompok kontrol positif yang diberikan krim *silver sulfadiazine* 1%, Kelompok 3 diberikan A-PRF, dan Kelompok 4 diberikan A-PRF+. Setiap tikus ditaruh di kandang yang berbeda untuk mencegah tikus melukai satu sama lain. Luas luka difoto setiap dua hari sampai hari ke-14 dan pada hari ke-14, jaringan luka dieksisi untuk memeriksa jumlah angiogenesis di bawah mikroskop.

Pengukuran luas luka dilakukan dengan cara mendokumentasikan gambar luas luka lalu mengolah gambar tersebut dengan aplikasi *ImageJ*. Perhitungan luas luka dilakukan tiga kali dan diambil rerata dari ketiga luas luka tersebut. Perubahan luas luka adalah luas luka awal dikurangi luas luka akhir.

Jaringan kulit yang diperoleh dari hasil eksisi dibuat menjadi preparat histologis dengan pewarnaan *Haematoxylin & Eosin*. Sediaan foto preparat histologis diambil menggunakan mikroskop dengan perbesaran lensa objektif 40 kali. Pengambilan data untuk variabel angiogenesis diambil dengan cara menghitung jumlah kapiler, yang berupa saluran yang dilapisi selapis endotel, pada lima lapang pandang yang berbeda.

Sepuluh tikus yang menjadi donor untuk pembuatan A-PRF dan A-PRF+ akan diambil darahnya secara *retro-orbital* lalu darah tersebut dimasukkan ke dalam tabung darah dan disentrifugasi. Lima ekor tikus digunakan untuk pembuatan A-PRF

dan lima ekor lagi untuk A-PRF+. Darah disentrifugasi dengan kecepatan 1300 rpm selama 14 menit untuk membuat A-PRF, sedangkan untuk membuat A-PRF+, darah akan disentrifugasi dengan kecepatan 1300 rpm selama 8 menit.⁶ Setelah disentrifugasi, akan terbentuk tiga lapisan berbeda. Lapisan yang di tengah merupakan A-PRF atau A-PRF+ *clot*. A-PRF dan A-PRF+ *clot* ini diambil dengan menggunakan pinset steril lalu diratakan dengan menggunakan dua cawan petri yang steril untuk membentuk membran. Membran A-PRF kemudian ditempatkan di punggung tikus dengan luka bakar.

Uji normalitas data akan menggunakan uji Saphiro-wilk. Jika sebaran data normal, maka data akan dianalisis dengan menggunakan uji *one-way* ANOVA. Jika sebaran data tidak normal, maka akan dilanjutkan dengan uji non parametrik yaitu uji Kruskal-Wallis.

HASIL

Selama penelitian berlangsung, terdapat empat ekor tikus yang mati akibat sakit dan stres, satu ekor dari Kelompok 1, satu ekor dari Kelompok 2, dua ekor dari Kelompok 4. Total data yang diperoleh hanya 16 ekor tikus.

Pengukuran luas luka dilakukan dengan mendokumentasikan gambar luas luka lalu mengolah gambar tersebut dengan aplikasi *ImageJ*. Perhitungan luas luka dilakukan tiga kali dan diambil rerata dari ketiga luas luka tersebut. Perubahan luas luka bakar diukur dengan rumus luas luka hari pertama dikurangi luas luka hari ke-14.

Hasil perhitungan rerata perubahan luas luka Kelompok 1,2,3, dan 4 secara berurutan adalah 3,954; 3,520; 2,333; dan 4,827. Rerata perubahan luas luka yang paling rendah terdapat pada Kelompok 3 yang diberikan A-PRF, sedangkan rerata perubahan luas luka yang paling tinggi terdapat pada Kelompok 4 yang diberikan A-PRF+. Rerata perubahan luas luka Kelompok 3 lebih rendah dari kelompok kontrol.

Tabel 1. Hasil pengukuran perubahan luas luka bakar

Kelompok	Tikus	Perubahan luas luka bakar (cm ²)
1	1	4,766
	2	-
	3	3,839
	4	2,674
	5	4,536
2	1	3,333
	2	-
	3	5,875
	4	3,781
	5	1,089
3	1	1,141
	2	4,424
	3	1,457
	4	2,093
	5	2,551
4	1	6,316
	2	-
	3	6,325
	4	1,841
	5	-

Uji normalitas data dengan menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan nilai p Kelompok 1 adalah p = 0,488, Kelompok 2 adalah p = 0,896, Kelompok 3 adalah p = 0,397, dan Kelompok 4 adalah p = 0,013. Nilai probabilitas Kelompok 4 menunjukkan p<0,05 yang berarti distribusi data tidak normal sehingga uji statistik dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*.

Tabel 2. Rerata perubahan luas luka

Kelompok	Rerata Perubahan Luas Luka ± Standar Deviasi
1	3,954 ± 0,939
2	3,520 ± 1,962
3	2,333 ± 1,290
4	4,827 ± 2,769

Pada uji *Kruskal-Wallis* diperoleh nilai probabilitas $p = 0,241$. Probabilitas nilai $p > 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan yang signifikan antara pemberian A-PRF dan A-PRF+ terhadap perubahan luas luka bakar.

Tabel 3. Hasil perhitungan jumlah angiogenesis

Kelompok	Tikus	Rerata Jumlah Angiogenesis setiap Tikus
1	1	2,2
	2	-
	3	4
	4	3
	5	1,8
2	1	3
	2	-
	3	4
	4	4,6
	5	4,4
3	1	5,4
	2	4
	3	9,6
	4	6,8
	5	3,6
4	1	2,8
	2	-
	3	5,8
	4	6
	5	-

Jumlah angiogenesis dihitung dengan menghitung jumlah kapiler, yang berupa saluran yang dilapisi selapis endotel, pada 5 lapang pandang yang berbeda pada preparat yang diwarnai *Haematoxylin – eosin* dengan menggunakan mikroskop.

Tabel 4. Rerata jumlah angiogenesis

Kelompok	Rerata Jumlah Angiogenesis ± Standar Deviasi
1	2,75 ± 0,97
2	4,00 ± 0,71
3	5,88 ± 2,43
4	4,867 ± 2,65

Hasil rerata perhitungan jumlah angiogenesis Kelompok 1,2,3, dan 4 secara berurutan adalah 2,75; 4; 5,88; dan 4,867. Rerata jumlah angiogenesis yang paling banyak terdapat pada Kelompok 3 yang

diberikan A-PRF dan yang rerata jumlah angiogenesis yang paling rendah terdapat pada kelompok kontrol negative yang diberikan saline. Jumlah rerata angiogenesis pada kelompok yang diberikan A-PRF dan A-PRF+ lebih banyak dibandingkan dengan jumlah angiogenesis kelompok kontrol.

PEMBAHASAN

Proses penyembuhan luka bakar dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi.⁷ Fase inflamasi berfungsi untuk mencegah infeksi, degradasi sel yang sudah nekrosis, dan mengaktifkan proses penyembuhan luka.^{8,9} Fase ini terdiri dari dua macam respon, yaitu respon vaskular dan respon seluler.¹⁰ Pada respon vaskular, permeabilitas kapiler meningkat dan trombosit akan menuju lokasi luka untuk memulai agregasi platelet dan mengaktifkan kaskade koagulasi.^{7,9} Respon seluler merupakan dimulainya reaksi inflamasi yang ditandai dengan migrasi neutrofil dan monosit.^{8,9}

Fase proliferasi dimulai pada hari keempat sampai kira-kira hari kedua puluh satu.¹¹ Pada fase ini, jaringan luka akan mengalami reepitelisasi dan angiogenesis.^{7,8} Sel dan faktor pertumbuhan yang berperan dalam fase ini adalah platelet, PDGF, VEGF, TGF- β , IGF-1, FGF, dan EGF.^{7,9}

PDGF berfungsi menginduksi sintesis kolagen dan fibronektin, meregulasi migrasi dan proliferasi sel mesenkim, dan menginduksi angiogenesis.¹² VEGF berfungsi menginduksi migrasi endotel dan memulai angiogenesis.¹² TGF- β memiliki fungsi menginduksi angiogenesis dan mensintesis kolagen tipe 1 dan fibronektin.¹² IGF-1, EGF, dan FGF menginduksi migrasi fibroblas, sel yang memproduksi kolagen yang merupakan matriks struktural jaringan.¹² EGF dan FGF juga mensintesis matriks ekstraseluler dan menstimulasi proliferasi sel.¹²

Fase maturasi merupakan fase terakhir dari penyembuhan luka yang akan berlangsung hingga dua tahun setelah luka terjadi.^{8,9} Pada fase ini, fibroblas akan tetap memproduksi kolagen dan akan didegradasi sehingga terjadi *remodelling* luka.⁷ Proses *remodelling* luka ini juga dipengaruhi oleh fase inflamasi dan proliferasi.⁸ Fibroblas kemudian akan berubah menjadi miofibroblas yang berperan dalam kontraksi luka.⁸ Kemudian, pada akhir dari fase

maturasi, keratinosit dan sel-sel inflamasi mengalami apoptosis.⁸

Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan

Kelompok kontrol terdiri dari kelompok kontrol negatif yang diintervensi dengan saline dan kelompok kontrol positif yang diberikan krim *silver sulfadiazine* 1%, yang merupakan salah satu obat pilihan untuk tatalaksana luka bakar derajat II.^{3,13} Perbandingan rerata luas luka dan angiogenesis dari kedua kelompok ini tidak bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan penelitian Yüksel *et al* (2014), mengenai efek saline, povidone-iodine, dan silver sulfadiazine terhadap penyembuhan luka bakar derajat II di tikus Sprague-Dawley bahwa perbedaan antara tingkat penyembuhan luka antar agen tidak bermakna secara statistik.¹⁴

Saline adalah cairan fisiologis campuran dari garam NaCl dan air yang digunakan untuk berbagai kebutuhan medis seperti mengganti cairan yang hilang dari tubuh dan membersihkan luka.^{15,16} Saline dapat digunakan sebagai cairan irigasi untuk membersihkan tanpa menyebabkan trauma lebih lanjut.¹⁶ Cairan ini juga tidak memiliki efek anti inflamasi, anti mikroba, dan tidak memiliki pengaruh terhadap proses penyembuhan luka bakar.¹⁶

Silver Sulfadiazine adalah agen topikal gabungan perak dan sulfadiazine yang memiliki efek antibakterial dan antifungal.¹⁷ Krim *silver sulfadiazine* merupakan obat topikal standar yang digunakan untuk tatalaksana luka bakar derajat II karena efek antimikroba.^{3,18} Perak juga memiliki efek negatif terhadap penyembuhan luka dengan menghambat sintesis DNA dan penggunaan *silver sulfadiazine* dapat mengganggu kontraksi dari fibroblas.^{17,19}

Hasil perhitungan rerata perubahan luas luka kelompok 1,2,3, dan 4 secara berurutan adalah 3,954; 3,520; 2,333; dan 4,827. Rerata perubahan luas luka yang paling rendah terdapat pada kelompok 3 yang diberikan A-PRF, sedangkan rerata perubahan luas luka yang paling tinggi terdapat pada kelompok 4 yang diberikan A-PRF+. Rerata perubahan luas luka kelompok 3 lebih rendah dari kelompok kontrol. Namun, perbandingan perubahan luas luka antara keempat kelompok tidak bermakna secara statistik.

Hasil rerata perhitungan jumlah angiogenesis Kelompok 1,2,3, dan 4 secara berurutan adalah 2,75; 4; 5,88; dan 4,867. Rerata jumlah angiogenesis yang paling banyak terdapat pada Kelompok 3 yang diberikan A-PRF dan yang rerata jumlah angiogenesis yang paling rendah terdapat pada kelompok kontrol negative yang diberikan saline. Jumlah rerata angiogenesis pada kelompok yang diberikan A-PRF dan A-PRF+ lebih banyak dibandingkan dengan jumlah angiogenesis kelompok kontrol. Namun, perbandingan jumlah angiogenesis antara keempat kelompok juga tidak bermakna secara statistik.

Dohan Ehrenfest *et al* (2014) mengatakan bahwa membran A-PRF memiliki kapasitas yang sangat rendah sebagai karier faktor pertumbuhan strukturnya tidak terlalu terpisah dari sel darah merah.²⁰ Dalam studinya mengenai rilis faktor pertumbuhan A-PRF yang dikuantifikasi dengan metode ELISA, membran A-PRF larut pada hari ke-3 sehingga rilis faktor pertumbuhan dari membran berhenti.²⁰

Bagdadi *et al* (2019) mengatakan bahwa rilis faktor pertumbuhan A-PRF+ memang lebih banyak dibandingkan A-PRF. Namun, tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara rilis EGF dan TGF- β 1 antara A-PRF dan A-PRF+.²¹ Kubesch *et al.* juga mengatakan tidak ada perbedaan bermakna rilis VEGF antara A-PRF dan APRF+.²²

Luas Luka Bakar

Berdasarkan perhitungan perubahan luas luka, didapatkan hasil rerata luas luka 3 (A-PRF) dan 4 (A-PRF+) secara berurutan adalah 2,333; 4,827. Perbandingan dari perubahan ini tidak bermakna secara statistik yang artinya tidak ada perbedaan antara pemberian A-PRF dan A-PRF+ terhadap perubahan luas luka bakar.

A-PRF dan A-PRF+ diketahui memiliki kandungan trombosit, sitokin, faktor pertumbuhan, leukosit, dan sel lainnya yang berperan dalam proses penyembuhan luka.^{6,20} Dohan Ehrenfest *et al.* mengatakan bahwa membran A-PRF memiliki kapasitas yang sangat rendah sebagai karier faktor pertumbuhan strukturnya tidak terlalu terpisah dari sel darah merah.²⁰ Dalam studinya mengenai rilis faktor pertumbuhan yang dikuantifikasi dengan metode

ELISA, membran A-PRF larut pada hari ke-3 sehingga rilis faktor pertumbuhan dari membran berhenti.²¹

Fujioka-Kobayashi *et al* (2017) dalam studinya yang menguji rilis faktor pertumbuhan A-PRF dan A-PRF+ dengan kuantifikasi ELISA, menemukan bahwa jumlah faktor pertumbuhan A-PRF+ lebih banyak dibandingkan A-PRF.⁶ Manipulasi dari waktu sentrifugasi, seperti yang dilakukan antara A-PRF dan A-PRF+, hanya mempengaruhi peningkatan beberapa faktor pertumbuhan.^{21,22} Perbandingan jumlah konsentrasi faktor pertumbuhan TGF- β 1 dan EGF, faktor pertumbuhan yang berperan dalam menstimulasi proliferasi sel, menginduksi migrasi fibroblas yang akan mensintesis kolagen tipe 1 dan fibronektin, pada A-PRF dan A-PRF+ tidak bermakna secara statistik.^{12,22} Terdapat penurunan jumlah rilis EGF dan TGF- β 1 pada hari ke-7 sampai hari ke-10.²² Hal ini kemungkinan disebabkan oleh kurangnya afinitas pengikatan EGF dengan fibrin dan fibrinogen atau karena struktur A-PRF dan A-PRF+ yang lebih padat dan sel serta faktor pertumbuhan tersebar lebih merata sehingga mempengaruhi rilis faktor pertumbuhan.²²

Jumlah faktor pertumbuhan yang optimal untuk penyembuhan luka masih belum diketahui secara jelas, sehingga jumlah rilis faktor pertumbuhan yang lebih banyak tidak berarti menghasilkan penyembuhan luka yang lebih baik.²² Penyembuhan luka yang baik tergantung dari interaksi faktor pertumbuhan dan sel-sel lainnya.⁸ Fujioka-Kobayashi *et al.* mengatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara efek A-PRF dan A-PRF+ terhadap migrasi dan proliferasi sel *human gingival fibroblast* (HGF).⁶ Kubesch *et al.* dalam penelitiannya mengenai akumulasi sel dan vaskularisasi pada jaringan yang diberikan A-PRF+ secara *in vivo* juga mengatakan bahwa infiltrasi dan akumulasi sel yang berperan dalam penyembuhan luka ditemukan kebanyakan di bagian pinggir jaringan, dekat dengan tempat A-PRF+ diaplikasikan dibandingkan tersebar merata di jaringan luka sehingga penyembuhan luka tidak optimal.²²

Angiogenesis

Jumlah angiogenesis ditentukan dengan menghitung jumlah kapiler dalam lima lapang pandang pada preparat histologis jaringan kulit tikus

menggunakan mikroskop dengan perbesaran lensa objektif 40 kali. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara pemberian A-PRF dan A-PRF+ terhadap angiogenesis.

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada dan bertujuan untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sel, yaitu kebutuhan akan oksigen dan nutrisi yang meningkat pada jaringan yang mengalami luka.^{24,25} Proses angiogenesis dimulai pada fase proliferasi, sekitar hari keempat sampai hari ke-21.¹¹ Faktor pertumbuhan yang berperan dalam proses angiogenesis adalah VEGF, PDGF, FGF, dan TGF- β .²⁵

Fujioka-Kobayashi *et al* menemukan bahwa A-PRF+ merilis VEGF dalam jumlah tinggi pada 24 jam pertama, tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang banyak sampai hari ke-10.⁶ Namun, pada 24 jam pertama, luka bakar masih melalui fase inflamasi dan belum memulai fase proliferasi di mana VEGF akan berperan untuk menginduksi proses angiogenesis.¹¹

Walaupun terjadi penurunan jumlah rilis VEGF pada penelitian Fujioka-Kobayashi *et al*, perbedaan total rilis VEGF selama 10 hari antara A-PRF dan A-PRF+ tetap bermakna secara statistik.⁶

Kubesch *et al* menemukan bahwa rilis VEGF tidak berbeda antara A-PRF dan A-PRF+.²² Bagdadi *et al* menemukan bahwa jumlah rilis VEGF pada hari ke-7 mengalami penurunan sampai hari ke-10 pada A-PRF dan A-PRF+.²¹ Penurunan jumlah VEGF ini signifikan secara statistik dibanding hari ke-7 dan tidak ada perbedaan rilis VEGF yang bermakna secara statistik antara A-PRF dan A-PRF+.²² Pemberian A-PRF dan A-PRF+ sebaiknya dilakukan pada hari keempat, ketika fase proliferasi akan dimulai.¹¹ Hal ini dilakukan karena rilis VEGF yang terjadi paling tinggi pada 24 jam pertama.⁶

SIMPULAN

A-PRF dan A-PRF+ sama-sama efektif terhadap perubahan luas luka dan angiogenesis pada luka bakar derajat IIB.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Burns [serial online]. 2018 Mar 6 (diunduh 2 Oktober 2018). Tersedia dari: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>
2. Wardhana A, Basuki A, Prameswara ADH, Rizkita DN, Andarie AA, Canintika AF. The epidemiology of burns in Indonesia's national referral burn center from 2013 to 2015. *Burns Open*. 2017;1:67–73.
3. Yasti AC, Senel E, Saydam M, Ozok G, Coruh A, Yorganci A. Guideline and treatment algorithm for burn injuries. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2015;21:79-89.
4. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2014;7:189-97.
5. 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. *Clin Oral Invest*. 2016; 20:2353-60.
6. Fujioka-Kobayashi M, Miron, RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang YF, Chouckron J. Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. *Journal of Periodontology*. 2017;88:112-21.
7. Tiwari VK. Burn wound: How it differs from other wounds? *Indian J Plast Surg*. 2012;45:364-73.
8. 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;19:243-55.
9. Foncerrada G, Capek KD, Herndon DN, Lee JO, Sirvent RZ, Finnerty CC. The state of the art on burn wound healing. *Wound Healing*. 2019 Jan (diunduh 23 April 2019). Tersedia dari: https://www.researchgate.net/publication/330760953_the_state_of_the_art_on_burn_wound_healing
10. Brown TM, Krishnamurthy K. *Histology, Dermis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [serial online]. (diakses Desember 2019). Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>
11. Prasetyono TO. General concept of wound healing, revisited. *Med J Indones*. 2009;18:208-16.
12. Khiste SV, Tari RN. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *ISRN Biomaterials*. 2013;2013:1–6.
13. Ikatan Dokter Indonesia (IDI). *Panduan praktik klinis bagi dokter di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama*. Jakarta. IDI; 2017.
14. Yüksel EB, Yildirim AM, Bal A, Kuloglu T. The effect of different topical agents (silver sulfadiazine, povidone-iodine, and sodium chloride 0.9%) on burn injuries in rats. *Plast Surg Int*. 2014;1-6
15. "SALINE | Meaning in the Cambridge English Dictionary." (diakses 23 Mei 2020). Tersedia dari: <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/saline>.
16. Wolcott R, Fletcher J. The role of wound cleansing in the management of wounds. *Wounds International*. 2014;1:25-31.
17. PubChem. "Silver Sulfadiazine." (diakses 23 Mei 2020). Tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441244>.
18. Adhya A, Bain J, Ray O, Hazra A, Adhikari S, Dutta G, *et al*. Healing of burn wounds by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and nano-crystalline silver. *J Basic Clin Pharm*. 2015;6:29-34.
19. Maghsoudi M, Nezami N, Mirzajanzadeh M. Enhancement of burn wound healing by platelet dressing. *Int J Burns Trauma*. 2013;13:96-101.
20. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Kang BS, Lanata N, Quirynen M, Wang HL, *et al*. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 3: comparison of the growth factors content and slow release between the original L-PRF and the modified A-PRF (advanced platelet-rich fibrin) membranes. *POSEIDO Journal*. 2014;2:155-66.
21. 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 (P R F) - based

- matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept). *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45:467-79.
22. Kubesch A, Barbeck M, Al-Maawi S, Orlowska A, Booms PF, Sader RA, *et al.* A low speed centrifugation concept leads to cell accumulation and vascularization of solid platelet-rich fibrin: an experimental study in vivo. *Platelets.* March 2018;30(3):1-12.
23. Marck RE, Middelkoop E, Breederveld RS. Considerations on the use of platelet-rich plasma, specifically for burn treatment. *J Burn Care Res.* 2014;35:219–27.
24. Gonzalez ACDO, Costa TF, Andrade ZDA, Medrado ARAP. Wound healing - a literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2016;91:614-20.
25. Adair TH, Montani JP. *Angiogenesis.* California: Morgan & Claypool Life Sciences [serial online]. 2010 (diakses 20 Maret 2019). Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53238/>