

Efek Pemberian Topikal Gel Plasma Kaya Trombosit (PKT) pada Proses Penyembuhan Ulkus Plantar Kronis Pasien Kusta

(The Effects of Platelet Rich Plasma Topical Gel on Chronic Plantar Ulcer Healing in Leprosy Patient)

Diana Kartika Sari, M.Yulianto Listiawan, Diah Mira Indramaya

Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Ulkus plantar merupakan kecacatan fisik yang paling sering terjadi dan dialami oleh 10-20% pasien kusta. Terapi konvensional seperti *dressing*, *debridement* dengan pembedahan, dan *skin graft* tidak dapat memberikan kesembuhan yang memuaskan. Plasma kaya trombosit (PKT) memiliki bermacam *growth factors* yang diperlukan dalam penyembuhan luka ulkus. **Tujuan:** Membuktikan pengaruh pemberian topikal gel PKT terhadap ukuran luka, aktivasi makrofag, neovaskularisasi, fibrosis, dan pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan ulkus plantar kronis pasien kusta. **Metode:** Penelitian kohort analitik terhadap 20 pasien kusta dengan ulkus plantar kronis di Divisi Morbus Hansen (MH) Unit Rawat Jalan (URJ) Kulit dan Kelamin RSUD. Dr. Soetomo Surabaya. Biopsi dilakukan sebelum dan setelah terapi gel PKT pada ulkus plantar kronis pasien kusta. **Hasil:** Setelah dioleskan 2 kali gel PKT, 9 pasien (45%) lukanya berkurang < 0,5 cm. Hasil analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna pada ukuran luka ($p < 0.05$), jumlah makrofag ($p < 0.001$), jumlah kapiler ($p = 0.003$), dan jumlah granulasi ($p = 0.032$) sebelum dan sesudah pengobatan gel PKT, sedangkan hasil analisis jumlah fibroblas tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$). **Simpulan:** Terapi gel PKT memberikan hasil yang cukup baik, ditinjau dari perbaikan ukuran luka, peningkatan sel makrofag, sel neovaskuler dan jaringan granulasi.

Kata kunci: kusta, ulkus plantar kronis, kohort analitik, plasma kaya trombosit.

ABSTRACT

Background: Plantar ulcer is a physical disability that most often occurs in approximately 10-20% of leprosy patient. Conventional therapies such as dressings, surgical debridement, and skin graft can not provide satisfactory improvement. Platelet rich plasma (PRP) has a variety of growth factors required in ulcer wound healing. **Purpose:** To prove the effect of PRP topical gel to the size of wound, macrophage activation, neovascularization, fibrosis, and formation of granulation tissue on chronic plantar ulcer healing in leprosy patients. **Methods:** The analytic cohort study of 20 leprosy patients with chronic plantar ulcer in Morbus Hansen Division, Dermatology and Venereology Outpatient Clinic, Dr. Soetomo Hospital Surabaya. Biopsies were performed before and after PRP topical gel treatment on leprosy patient with chronic plantar ulcers. **Results:** After two doses of PRP topical gel, wound size of 9 patients (45%) was reduced <0.5 cm. Statistycal analysis showed significant differences in size of lesions ($p = <0.05$), the number of macrophages ($p = <0.001$), number of capillaries ($p = 0.003$), and the amount of granulation ($p = 0.032$) before and after PRP topical gel treatment. While the results of the analysis of the number of fibroblasts showed no significant difference ($p = <0.05$). **Conclusion:** PRP topical gel treatment gives good results, in terms of improvement in wound size, an increase in macrophages, neovascularization and granulation tissue.

Key words: leprosy, chronic plantar ulcer, analytic cohort, platelet rich plasma.

Alamat korespondensi: Diana Kartika Sari, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609. Email: dr_diana_ks@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kusta adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*, satu-satunya bakteri patogen yang menyerang saraf perifer. Sekitar 30% orang dengan kusta akan mengalami kerusakan saraf. Kerusakan saraf mengakibatkan

gangguan sensitifitas, motorik, dan otonom, dengan ulkus yang sebagian besar terdapat pada kaki dan tangan.¹

Ulkus plantar merupakan kecacatan fisik yang paling sering terjadi pada kusta dan dialami 10-20% pasien kusta. Kekhususan dari ulkus plantar adalah

ulkus kronis yang terjadi pada telapak kaki yang mengalami gangguan anestesi, biasanya terdapat pada tempat dengan penonjolan tulang. Ulkus plantar pada kusta merupakan proses patologis yaitu hilangnya jaringan, dasar untuk menjadi osteomielitis, hilangnya atau turunnya sensasi rasa, dan penurunan aliran darah.²

Lebih dari tiga juta individu di dunia mengalami kecacatan akibat penyakit kusta. Insidensi total dilaporkan sekitar 700.000 kasus baru per tahun (738.000 dan 634.376 kasus baru ditemukan pada tahun 1999 dan 2000) di negara yang terkena.³ *World Health Organization* (WHO) menilai pada tahun 2011 Indonesia menduduki peringkat ketiga di dunia setelah India dan Brazil paling banyak pasien kusta. Menurut profil kesehatan Provinsi Jawa Timur tahun 2011 kasus kusta Provinsi Jawa Timur menduduki urutan pertama di Indonesia. Penemuan kasus baru di Jawa Timur sebanyak 5284 kasus atau sekitar 1/3 dari jumlah seluruh pasien baru di Indonesia. Wilayah yang paling banyak memiliki pasien kusta yakni di Madura dan pantai utara Pulau Jawa.^{4,5}

Luka kronis seperti ulkus sulit mengalami penyembuhan karena luka tersebut kekurangan *growth factors* yang dibutuhkan untuk proses penyembuhan luka dan sering kali disertai komplikasi berupa superinfeksi. Terapi konvensional seperti *dressing*, *debridement* secara *surgical* atau pembedahan, dan bahkan *skin graft* tidak dapat memberikan kesembuhan yang memuaskan karena terapi ini tidak dapat menyediakan *growth factors* yang dibutuhkan untuk memodulasi proses penyembuhan luka.⁶

Plasma kaya trombosit (PKT) memiliki bermacam *growth factors* yang diperlukan dalam penyembuhan luka.⁶ Ketika trombosit pada plasma kaya trombosit teraktivasi oleh trombin, trombosit melepaskan *growth factors* dan substansi lain yang berfungsi untuk mempercepat proses penyembuhan luka dengan meningkatkan proliferasi sel, pembentukan matriks, produksi osteoid, penyembuhan jaringan ikat, angiogenesis, dan sintesis kolagen. Plasma kaya trombosit bekerja melalui degranulasi α -*granules* yang terdapat pada trombosit yang berisi *growth factors*.⁷ Protein sekretori yang terkandung dalam α -*granules* pada trombosit adalah PDGF isomer AA, BB, dan AB, *transforming growth factor- β* (TGF- β), *platelet factor 4* (PF4), interleukin-1 (IL-1), *platelet-derived angiogenesis factor* (PDAF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF), *platelet-derived endothelial growth factor* (PDEGF), *epithelial cell growth factor* (ECGF), *insulin like growth factor*

(IGF), *osteocalcin* (Oc), *osteonectin* (On), *fibrinogen* (Ff), *vitronectin* (Vn), *fibronectin* (Fn), and *thrombospondin-1* (TSP-1). *Growth factors* tersebut membantu penyembuhan dengan menarik sel-sel dalam matriks yang baru terbentuk dan memicu pembelahan sel.⁸

Sampai saat ini PKT belum pernah diberikan sebagai terapi untuk ulkus plantar pasien kusta meskipun secara teori terapi gel PKT bisa mendukung proses penyembuhan ulkus kronis MH. PKT memiliki beberapa keuntungan seperti pembuatannya yang sederhana, aman, biaya yang rendah, dan keefektifannya secara klinis sehingga PKT dapat menjadi terapi yang ideal pada pengobatan luka kronis. PKT tidak hanya melepaskan *growth factors* dalam konsentrasi tinggi, tetapi juga memiliki sifat antimikroba yang dapat mencegah infeksi.⁶

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian kohort analitik, yang bertujuan untuk mengetahui ukuran luka, aktivasi makrofag, neovaskularisasi, fibrosis, dan pembentukan jaringan granulasi pada penyembuhan ulkus plantar kronis pedis pasien kusta. Populasi penelitian adalah semua pasien kusta dengan luka kronis yang datang berobat di Divisi MH URJ Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD. Dr. Soetomo Surabaya. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara konsekutif dari pasien yang memenuhi kriteria penerimaan sampel sampai dengan waktu 3 bulan. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien kusta dengan luka plantar kronis dan anestesi positif, ukuran diameter luka maksimal 3 cm, keadaan umum pasien baik, bersedia untuk mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sedangkan kriteria penolakan sampel meliputi penggunaan *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dalam 48 jam terakhir, penggunaan kortikosteroid sistemik dalam 2 minggu terakhir, Hb <10 g/dl, dan platelet <105/uL. Gel PKT yang digunakan merupakan sediaan yang standar dan diproduksi di bank jaringan RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Setelah memenuhi kriteria tersebut, pasien diambil darahnya sebanyak 10 cc sebagai bahan gel PKT. Pengambilan *punch biopsy* pada area luka di telapak kaki dilakukan sebanyak 2 kali (sebelum dioles gel PKT dan 2 minggu setelah dioles gel PKT). Untuk mengevaluasi makrofag, fibroblas, kapiler, dan granulasi pada pemeriksaan histologis dilakukan penghitungan jumlah tiap-tiap sel pada 10 lapang pandang mikroskop lalu dibandingkan jumlah tiap-tiap sel sebelum dan setelah terapi gel PKT.

HASIL

Penelitian ini telah dilakukan pada 20 pasien kusta yang datang berobat di URJ Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Divisi MH RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang memenuhi kriteria sampel. Berdasarkan usia, jumlah pasien terbanyak terdapat pada kelompok usia 41-60 tahun sebanyak 14 pasien (70%) dan terendah pada kelompok usia >60 tahun sebanyak 1 pasien (5%). 20 pasien didapatkan usia termuda adalah 14 tahun dan tertua adalah 67 tahun. 15 pasien (75%) bekerja dengan pekerjaan yang banyak menggunakan kaki.

Tabel 1 menunjukkan bahwa berdasarkan hasil analisis ukuran luka didapatkan nilai $p < 0,001$. Sebanyak 19 pasien ukuran luka berkurang setelah pemberian terapi gel PKT dari total pasien secara keseluruhan sebanyak 20 pasien. Tabel 2

menunjukkan bahwa berdasarkan hasil analisis jumlah makrofag dengan nilai $p < 0,001$. Terdapat 15 pasien dengan jumlah makrofag meningkat setelah pemberian terapi gel PKT.

Tabel 3 berdasarkan hasil analisis jumlah fibroblas didapatkan nilai $p = 0,060$ (nilai $p < 0,05$) secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna sebelum dan setelah pemberian terapi gel PKT, tetapi secara klinis didapatkan 13 pasien terjadi peningkatan jumlah fibroblas kearah lebih baik. Tabel 4 hasil analisis jumlah kapiler didapatkan nilai $p < 0,05$. Sebanyak 14 pasien (70%) terjadi peningkatan jumlah kapiler setelah pemberian terapi gel PKT. Pada Tabel 5 didapatkan hasil analisis jumlah granulasi nilai $p < 0,05$. Setelah pemberian terapi gel PKT diperoleh hasil peningkatan granulasi pada 10 pasien.

Tabel 1. Hasil analisis ukuran luka pada proses penyembuhan ulkus plantar kronis pasien kusta menggunakan Uji Wilcoxon

Ukuran Luka	Median (minimum-maksimum)	Nilai p
Sebelum PKT	1 (0.25 – 7.5)	< 0.001
Setelah PKT	0.04 (0 – 7.5)	

Uji Wilcoxon, 19 orang ukuran luka berkurang, 1 tetap, dan 0 bertambah

Keterangan: PKT = Plasma kaya trombosit. Satu minggu setelah diberi PKT, ukuran luka berkurang hingga 0.04cm.

Tabel 2. Hasil analisis jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus plantar kronis pasien kusta menggunakan uji t berpasangan

Jumlah Makrofag	Rerata (s.b)	Selisih (s.b)	IK95%	Nilai p
Sebelum PKT	16.35 (4.77)	-4.95 (5.22)	(-7.39) – (-2.50)	< 0.001
Setelah PKT	21.30 (6.45)			

Uji t berpasangan; selisih sebelum dan setelah terapi gel PKT pada makrofag

Keterangan: PKT = Plasma kaya trombosit. Setelah diberi PKT, jumlah makrofag bertambah pada 15 pasien (75%).

Tabel 3. Hasil analisis jumlah fibroblas pada proses penyembuhan ulkus plantar kronis pasien kusta menggunakan uji Wilcoxon

Jumlah Fibroblas	Median (minimum-maksimum)	Nilai p
Sebelum PKT	17.5 (12 – 34)	0.060
Setelah PKT	18 (10 – 42)	

Uji Wilcoxon, 13 orang jumlah fibroblas bertambah, 2 tetap, dan 5 berkurang

Keterangan: PKT = Plasma kaya trombosit. Setelah diberi PKT, jumlah fibroblas bertambah pada 13 pasien (65%).

Tabel 4. Hasil analisis jumlah kapiler pada proses penyembuhan ulkus plantar kronis pasien kusta menggunakan uji t berpasangan

Jumlah Kapiler	Rerata (s.b)	Selisih (s.b)	IK95%	Nilai p
Sebelum PKT	13.00 (3.87)	-4.05 (5.31)	(-6.53) – (-1.56)	0.003
Setelah PKT	17.05 (5.36)			

Uji t berpasangan; selisih setelah PRP dan sebelum PRP pada kapiler

Keterangan: PKT = Plasma kaya trombosit. Setelah diberi PKT, jumlah kapiler bertambah pada 14 pasien (70%).

Tabel 5. Hasil analisis jumlah granulasi pada proses penyembuhan ulkus plantar kronis pasien kusta menggunakan uji t berpasangan

Jumlah Granulasi	Rerata (s.b)	Selisih (s.b)	IK95%	Nilai p
Sebelum PKT	13.65 (6.53)			
Setelah PKT	19.25 (10.67)	-5.60 (10.85)	(-10.67) – (-0.52)	0.032

Uji t berpasangan; selisih setelah PRP dan sebelum PRP pada granulasi

Keterangan: PKT = Plasma kaya trombosit. Setelah diberi PKT, jumlah granulasi bertambah pada 10 pasien (50%).

PEMBAHASAN

Kelompok usia terbanyak pada sampel penelitian ini adalah 41-60 tahun dan paling sedikit kelompok usia >60 tahun. Pada penelitian yang dilakukan oleh Reynolds dan kawan-kawan pada 19 orang yang mengalami luka plantar kronis, didapatkan bahwa sampel penelitian memiliki rata-rata usia 57.9 tahun dengan kelompok usia terbanyak 40-75 tahun.⁹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Barreto dan Salgado tahun 2010 membahas tentang ulkus plantar yang juga memperkuat penelitian ini. Dari 51 pasien yang diteliti, didapatkan hanya 11 pasien berusia <40 tahun dengan usia termuda 17 tahun sedangkan lebih dari setengahnya (40 pasien) berusia lebih dari 40 tahun dengan usia tertua berumur 82 tahun.¹¹ Faktor usia memiliki peran di setiap fase proses penyembuhan, yaitu penurunan sekresi faktor pertumbuhan, gangguan reepitelialisasi, angiogenesis, dan pembentukan kolagen sehingga fase remodeling tidak tercapai. Lambatnya penyembuhan luka pada kelompok usia tua (>60 tahun) berhubungan dengan lambatnya respons inflamasi seperti lambatnya infiltrasi sel T menuju area luka melalui perubahan produksi kemokin dan menurunnya kapasitas fagosit makrofag.¹¹

Semua pasien penelitian ini memiliki aktivitas baik bekerja maupun sekolah dan kegiatan tersebut tidak kami observasi secara langsung. 20 orang pasien yang diteliti bekerja sebagai ibu rumah tangga, pedagang keliling, pemulung, pelajar, tukang becak, dan pengemis. Pekerjaan yang sering menyebabkan tekanan terus menerus pada kaki pasien kusta yang terdapat kerusakan saraf perifer terutama nervus tibialis posterior dapat menimbulkan gangguan sensoris dan motoris. Faktor yang paling penting dalam perkembangan ulkus plantar adalah hilangnya sensasi pada area dengan tekanan tinggi. Area ini meliputi metatarsal dan bawah tumit. Tanpa adanya umpan balik sensorik, pasien lepra akan melanjutkan aktivitas berjalan dan berdiri terus menerus pada area dengan tekanan tinggi tersebut sehingga menyebabkan kesembuhan ulkus sulit tercapai.^{12,13}

Hasil penelitian pada 20 pasien didapatkan 2 pasien dengan luka yang menutup sempurna, 17

pasien yang ukuran lukanya berkurang, dan 1 pasien ukuran luka menetap dengan ukuran luas luka 7.5 cm². Pada Tabel 1, terdapat data median dan minimum-maksimum yang semakin berkurang setelah pemberian PKT. Terdapat pasien yang ukuran lukanya sembuh sempurna. Namun juga ada ukuran luka pasien yang tetap atau tidak berubah sama sekali, yaitu pasien dengan ukuran luas luka 7.5 cm². Hal ini didukung oleh penelitian Salazar dan kawan-kawan pada tahun 2014, bahwa pemberian PKT secara topikal pada 11 kasus ulkus kaki kronik non-iskemik lukanya menutup hingga 60% dan sebanyak 5 kasus diantaranya luka menutup dengan sempurna.¹⁴ Pemberian PKT dilakukan sebanyak 4 kali dan dievaluasi setelah 8 minggu sejak pemberian PKT terakhir. Selain itu, terdapat juga penelitian yang dilakukan oleh Kim dan kawan-kawan yang mengaplikasikan PKT pada wanita berumur 94 tahun dengan ulkus kutaneus pada bagian dorsal kaki. Ulkus tersebut terjadi akibat trauma mekanik berulang dan tidak memberikan respon terhadap *debridement* dan *dressing* sederhana yang telah dilakukan. Perawatan PKT dilakukan selama 8 minggu (2 kali seminggu sampai perawatan ke-5 dan seminggu sekali sampai perawatan ke-7). Perawatan ini berupa aplikasi topikal gel PKT yang kemudian ditutup dengan film aseptik untuk mempertahankan efek *growth factors*. Film lalu dilepas pada hari berikutnya dan lapisan teratas ditutup dengan *dressing hydrofoam* sampai perawatan PKT berikutnya. Selama perawatan PKT, terlihat dengan jelas vaskularisasi pada luka. Dua bulan setelah perawatan PKT ke-7, terlihat epitelialisasi yang lengkap dan *dressing* tidak diperlukan lagi.¹⁵ Aktivitas regeneratif oleh PKT ini merupakan hasil dari tiga komponen. Pertama, *growth factors* dan sitokin yang dilepaskan oleh PKT dapat menstimulasi proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel fibroblas dan endotel. PKT juga meningkatkan kolagen tipe 1 dan ekspresi gen MMP, yang membuktikan bahwa PKT memiliki kemampuan *remodelling*. Komponen kedua adalah *mesh* dari fibrin yang membantu migrasi sel mesenkimal dan komponen ketiga adalah sifat antibakteri yang dilepaskan oleh leukosit pada PKT.¹⁵ Lambatnya perbaikan ukuran luka bisa disebabkan

oleh karena penyebab ulkus yang tidak dihilangkan seperti stres mekanis, faktor lain yang dapat menghambat penyembuhan ulkus diantaranya nutrisi, NSAIDs, infeksi, dan faktor psikososial. Jika pada ulkus kronis terjadi proses inflamasi yang berkepanjangan dan kaki pada area ulkus kronis digunakan untuk berjalan, maka tekanan akan meningkat dan timbul kerusakan jaringan yang lebih buruk sehingga penyembuhan luka menjadi tertunda.¹⁶ Tekanan yang berlebihan pada kaki juga akan menyebabkan respon reaktif hipertrofik pada sel keratinosit lokal yang menyebabkan hiperkeratosis lokal sehingga akan terbentuk kalus. Perawatan kalus juga penting untuk pencegahan ulkus. Adanya kalus merupakan salah satu faktor risiko yang menyebabkan peningkatan tekanan lokal pada area kaki sebanyak 30% sehingga dibutuhkan *debridement* kalus secara periodik agar kalus tidak retak dan pecah yang akan menghambat proses penyembuhan ulkus.^{16,17,18} Mengurangi aktivitas berjalan, berdiri, dan istirahat yang cukup (*bed rest*) juga diungkapkan oleh Barreto dan Salgado dalam jurnal mereka pada tahun 2010 bahwa hal tersebut sangat direkomendasikan sebagai salah satu strategi dalam pengobatan ulkus plantar.¹⁰

Hasil pada penelitian ini sesuai dengan literatur sebelumnya bahwa secara klinis didapatkan bahwa terdapat pengurangan ukuran luka sebelum dan sesudah pengobatan. Kemampuan *remodelling* tersebut dapat dilihat dari menutupnya luka dan berkurangnya ukuran luka dimana sesuai dengan hasil penelitian yang dapat dilihat dari 19 pasien yang mengalami perbaikan ukuran luka. Sedangkan 1 pasien tidak mengalami perbaikan ukuran luka. Respon lengkap pada ulkus yang menggunakan terapi gel PKT menggambarkan bahwa terapi stimulasi ini dapat menjadi modalitas alternatif yang tepat ketika derajat kesembuhan luka dengan terapi konvensional tidak memuaskan. Akan tetapi, juga perlu ditekankan adanya *debridement* kalus secara periodik dan meminimalkan aktivitas berjalan (*bed rest*) pada pasien selama dilakukan pemberian terapi gel PKT. Pada penelitian ini telah dilakukan *debridement* kalus namun tidak secara periodik dan tidak ada kontrol terhadap aktivitas pasien walaupun sudah diberikan edukasi selama pemberian PKT sehingga hal ini merupakan salah satu faktor yang berperan pada hasil ukuran luka yang tidak berkurang. Hal tersebut bisa disebabkan oleh banyak faktor yang tidak dapat dikontrol dalam penelitian ini, seperti misalnya ukuran luas luka yang terlalu luas 7.5 cm² (paling besar diantara yang lain), perawatan yang tidak memadai, kondisi pasien yang tidak *bedrest* dan hanya datang seminggu setelah pemberian terapi gel

PKT yang membuat peneliti tidak mampu mengontrol kondisi lingkungan serta asupan nutrisi pasien.

Hasil penelitian pada 20 pasien didapatkan hasil yang cukup baik untuk pengobatan ulkus plantar kronis, dimana sel-sel makrofagnya berkembang cukup baik setelah 2 minggu pemberian PKT dengan dua kali pengolesan. Jumlah makrofag bertambah pada 75% pasien yang diteliti dengan jumlah sel terbanyak adalah 14 sel. Setelah pemberian PKT, didapatkan jumlah makrofag bertambah pada 15 pasien. Terdapat 4 pasien dengan jumlah makrofag berkurang dan 1 pasien dengan jumlah makrofag yang menetap. Hal ini sesuai dengan teori yang menjelaskan bahwa tingkat penyembuhan luka ditentukan oleh jumlah trombosit dalam bekuan darah dalam luka dan trombosit yang teraktivasi oleh trombin akan melepaskan *growth factor* dan substansi lain untuk mempercepat penyembuhan luka. PKT dapat meningkatkan jumlah awal trombosit tersebut dimana trombosit dapat merangsang makrofag. Lebih dari 90% *growth factors* disekresi secara aktif pada jam pertama, sisanya disekresi selama 7 hari dari kelangsungan hidup trombosit yang tersisa.¹⁹ Makrofag menghasilkan zat kemoatraktan bagi sel lain pada fase proliferasi penyembuhan luka seperti fibroblas. Makrofag merupakan sel utama yang berperan pada penyembuhan luka yang mendorong fase inflamasi memasuki fase proliferasi.¹⁸ Sedangkan terjadinya penurunan jumlah sel makrofag dapat disebabkan oleh berbagai hal, diantaranya merokok, defisiensi nutrisi tertentu. Merokok dapat mengganggu migrasi leukosit sehingga menghasilkan jumlah monosit dan makrofag yang sedikit pada luka serta terhambatnya kepekaan makrofag terhadap bakteri gram negatif.¹¹

Didapatkan bahwa sebanyak 13 pasien jumlah fibroblas bertambah setelah pemberian PKT dibanding sebelum pemberian terapi gel PKT. Terdapat juga jumlah fibroblas yang berkurang pada 5 pasien lainnya setelah pemberian terapi gel PKT dibanding sebelum pemberian terapi gel PKT, dan ada 2 pasien yang jumlah fibroblas menetap setelah pemberian terapi gel PKT. Peningkatan jumlah fibroblas pada 13 pasien sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa pemberian PKT yang mengandung *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *fibroblas growth factor* (FGF) akan merangsang pembentukan fibroblas untuk membentuk matriks ekstraseluler dan merangsang sintesis kolagen yang akan bertransisi menjadi miofibroblas. FGF juga akan merangsang proses angiogenesis yang juga berperan dalam proliferasi sel.²⁰ Sedangkan jumlah sel fibroblas yang menurun pada 5 pasien dan jumlah fibroblas yang menetap pada 2 pasien dapat

disebabkan oleh karena merokok, defisiensi protein, dan diabetes mellitus. Merokok dapat menurunkan migrasi dan proliferasi fibroblas dan menurunkan kontraksi luka, dan menurunkan produksi matriks ekstraseluler selama fase proliferasi.²¹ Defisiensi beberapa nutrisi seperti protein, glutamin, methionin, vitamin A, dan vitamin C juga dapat menurunkan proliferasi fibroblas.²² Pasien dengan hiperglikemia atau kadar gula yang tinggi dalam darah akan menyebabkan perubahan respon inflamasi dengan menghambat aktivitas fibroblas. Hiperglikemia mengganggu kemotaksis leukosit dan transport seluler asam askorbat ke dalam fibroblas dan leukosit.^{21,22}

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori bahwa pemberian terapi gel PKT pada ulkus plantar kronis pasien kusta dapat meningkatkan jumlah sel fibroblas. Pada penelitian ini terdapat 5 pasien yang jumlah sel fibroblasnya menurun setelah mendapat terapi gel PKT, lalu dilakukan evaluasi dan anamnesis ulang didapatkan 4 pasien laki-laki mempunyai riwayat merokok yang sudah lama (lebih dari 10 tahun), tetapi untuk status nutrisi dan kadar gula darah tidak dilakukan pemeriksaan. Selain itu pengambilan biopsi sebelum diberikan terapi gel PKT kemungkinan sampel diambil pada area luka yang sedang mengalami fibrosis, sehingga didapatkan jumlah sel fibroblas yang tinggi pada saat pengambilan biopsi yang pertama sebelum dilakukan pemberian gel PKT dan juga adanya faktor pengganggu yang belum disingkirkan dalam penelitian ini, seperti : merokok, riwayat Diabetes Melitus (DM). Terjadinya penurunan jumlah fibroblas tidak menentukan buruknya pemberian terapi gel PKT pada ulkus plantar kronis pasien lepra, karena ada beberapa pasien yang ukuran lukanya hampir sembuh atau mendekati nol justru jumlah fibroblasnya bertambah. Pada penelitian ini, tidak dicantumkan kriteria penolakan dan pengambilan sampel beberapa faktor di atas sehingga bisa menjadi salah satu faktor yang berperan terhadap jumlah fibroblas yang menurun atau menetap.

Hasil penelitian ini didapatkan sebanyak 14 pasien jumlah kapiler bertambah setelah pemberian PKT dibanding sebelum pemberian terapi gel PKT. Sedangkan di sisi lain, ada jumlah kapiler yang berkurang pada 4 pasien lainnya setelah pemberian PKT dibanding sebelum pemberian terapi gel PKT. Kemudian ada 2 pasien yang jumlah kapiler menetap baik sebelum pemberian PKT maupun setelah pemberian terapi PKT. Hal ini juga sesuai secara klinis. Jumlah kapiler bertambah pada 70% pasien yang diteliti dengan jumlah sel terbanyak adalah 15 sel.

Berdasarkan literatur bahwa pemberian terapi gel PKT menstimulasi pertumbuhan sel-sel endotel pembuluh darah sehingga membentuk jaringan kulit yang kaya dengan pembuluh darah kapiler baru yang biasa disebut sebagai neovaskularisasi yang diperlukan pada fase proliferasi.¹⁵ Pada kasus jumlah neovaskularisasi yang menurun terjadi pada 4 pasien dan jumlah neovaskularisasi yang menetap terdapat pada 2 pasien dapat disebabkan oleh karena tekanan berkepanjangan pada daerah luka atau konsumsi alkohol. Terjadinya tekanan yang terus menerus dapat mengakibatkan hipoksia jaringan, sehingga dengan terjadinya hipoksia berkepanjangan ini dapat menimbulkan insufisiensi perfusi dan angiogenesis.¹¹ Konsumsi alkohol juga memiliki pengaruh terhadap angiogenesis dengan menurunkan ekspresi reseptor VEGF di sel endotel.²³

Penelitian ini menunjukkan 10 pasien dengan jumlah granulasi bertambah, 5 pasien lainnya dengan jumlah granulasi menurun, dan 5 pasien lainnya dengan jumlah granulasi menetap. Jumlah granulasi bertambah pada 50% pasien yang diteliti dengan jumlah sel terbanyak adalah 25 sel. Sesuai dengan teori yang menunjukkan bahwa di dalam PKT, terdapat TGF- β yang berperan sebagai mediator interaksi sel sehingga memicu proliferasi sel mesenkimal dan sel punca di daerah luka yang berperan pada pembentukan jaringan granulasi pada fase awal penyembuhan luka kronis, proses epitelialisasi, dan proses *remodelling* jaringan tubuh yang rusak. Faktor pertumbuhan yang ada pada PKT ini juga mampu mempercepat fase inflamasi pada ulkus plantar kronis sehingga dapat masuk ke fase pembentukan jaringan granulasi.²¹ Sedangkan pada jumlah sel granulasi yang menurun terdapat 5 pasien dan jumlah granulasi yang menetap terdapat pada 2 pasien, kemungkinan dapat disebabkan oleh karena trauma mekanis yang menimbulkan kerusakan jaringan granulasi, epitel yang baru terbentuk, dan pembuluh darah baru yang mudah pecah sehingga luka kembali pada fase awal.

Secara klinis dan statistik didapatkan terdapat perbedaan yang bermakna antara ukuran luka sebelum dan sesudah pengobatan. Walaupun jumlah fibroblas secara statistik hasilnya tidak bermakna, akan tetapi semua pasien yang diteliti mengalami perubahan ke arah yang lebih baik. Terbukti dengan bertambahnya jumlah makrofag, kapiler, dan granulasi pada sebagian besar pasien, terutama pasien yang ukuran lukanya nampak terlihat tidak berubah.

Penelitian ini terdapat beberapa kelemahan seperti tidak adanya kelompok kontrol, edukasi terhadap pasien yang kurang maksimal, metode pengukuran luka yang kurang lengkap (dalam luka

tidak diukur), kriteria inklusi dan eksklusi yang kurang seperti faktor merokok dan diabetes melitus yang belum tercakup dalam penelitian ini yang bisa sebagai faktor perancu dalam penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

- Barreto JG, Salgado CG. Clinic-epidemiological evaluation of ulcers in patient with leprosy sequelae and the effect of low level laser therapy on wound healing: a randomized clinical trial. *BMC Infect Dis* 2010; 237(10): 1-9.
- Bhatt YC, Panse NS, Vyas KA, Patel GA. Free tissue transfer for trophic ulcer complicating leprosy. *Indian J Plast Surg* 2009; 42(1): 115-7.
- Reinar LM, Forsetlund L, Bjorndal A, Lockwood D. Interventions for skin changes caused by nerve damage in leprosy (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: 1-34.
- Dzikrina AM, Purnami SW. Pemodelan angka prevalensi kusta dan faktor-faktor yang mempengaruhi di Jawa Timur dengan pendekatan Geographically Weighted Regression (GWR). *Jurnal Sains dan Seni POMITS* 2013; 2(2):2337-3520.
- Gahalaut P, Pinto J, Pai GS, Kamath J, Joshua TV. A novel treatment for plantar ulcer in leprosy: local superficial flap. *Lepr Rev* 2005; 76: 220-31.
- Yuan T, Zhang CQ, Tang MJ, Guo SC, Zeng BF. Autologous platelet-rich plasma enhances healing of chronic wounds. *Wounds* 2009; 21(10): 280-5.
- Smith RG, Gassmann CJ, Campbell MS. Platelet-rich plasma: properties and clinical applications. *JLGH* 2007; 2(2): 73-8.
- Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 1-9.
- Reynolds CL, Reynolds SJ, Vardharajan L. A novel topical application influences closure of plantar ulcers in leprosy patients: case studies in India. *J Sci Healing Outcomes* 2014; 6(22): 11-7.
- Barreto JG, Salgado CG. Clinic-epidemiological evaluation of ulcers in patients with leprosy sequelae and the effect of low level laser therapy on wound healing; a randomized clinical trial. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 237.
- Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89(3): 219-29.
- Tang SF, Chen CP, Lin SC, Wu CK, Chen CK, Cheng SP. Reduction of plantar pressures in leprosy patients by using custom made shoes and total contact insoles. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 129(1): 12-5.
- Slim FJ, van Schie CH, Keukenkamp R, Faber WR, Nollet F. Increased plantar foot pressure in persons affected by leprosy. *Gait Posture* 2012; 35(2): 218-24.
- Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera-de-Cubasa L. Use of platelet-rich plasma in the healing of chronic ulcers of the lower extremity. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105(6): 597-604.
- Kim DH, Kim JY, Seo SH, Ahn HH, Kye YC, Choi JE. Recalcitrant cutaneous ulcer of comorbid patient treated with platelet rich plasma. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1604-6.
- Halim L, Menaldi SW. Tata laksana komprehensif ulkus plantar pada pasien lepra. *Maj Kedokt Indon* 2010; 60(5): 237-44.
- Puri V, Venkateshwaran N, Khare N. Trophic ulcers-practical management guidelines. *Indian J Plast Surg* 2012; 45(2): 340-51.
- Falanga V. The Chronic Wound: Impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32(1): 88-94.
- Smith RG, Gassmann CJ, Campbell MS. Platelet-rich plasma: properties and clinical applications. *JLGH* 2007; 2(2): 73-8.
- Gurtner GC. Wound healing, normal and abnormal. In: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL, editors. *Grabb and Smith's plastic surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
- Ahn C, Mulligan P, Salcido RS. Smoking - the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences. *Adv Skin Wound Care* 2008; 21(5): 227-38.
- Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(1): 61-8.
- Radek KA, Kovacs EJ, Gallo RL, DiPietro LA. Acute ethanol exposure disrupts VEGF receptor cell signaling in endothelial cells. *Ame J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295(1): 174-84.