

HISTOPATHOLOGICAL ANALYSIS OF INCISION WOUND HEALING IN RATS TREATED WITH PIG BLOOD-DERIVED PLATELET-RICH PLASMA GEL**Gambaran Histopatologi Kesembuhan Luka Insisi pada Kulit Tikus Putih yang Diberikan Gel *Platelet Rich Plasma* Darah Babi****Stevanny Lastra¹, I Wayan Wirata^{2*}, Ni Luh Eka Setiasih³, I Gusti Ngurah Sudisma², I Wayan Gorda², I Made Kardena⁴**¹Mahasiswi Sarjana Pendidikan Dokter Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;²Laboratorium Bedah Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;³Laboratorium Histologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;⁴Laboratorium Patologi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, Jl. PB. Sudirman, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234.*Corresponding author email: iwynwirata_dvm@unud.ac.id

How to cite: Lastra S, Wirata IW, Setiasih NLE, Sudisma IGN, Gorda IW, Kardena IM. 2025. Histopathological analysis of incision wound healing in rats treated with pig blood-derived platelet-rich plasma gel. *Bul. Vet. Udayana*. 17(1): 226-237. DOI: <https://doi.org/10.24843/bulvet.2025.v17.i01.p23>

Abstract

Platelet Rich Plasma (PRP) can be used as a regenerative treatment to enhance the activity of growth factors in the blood with the aim of wound healing. PRP can enhance neovascularization, fibroblast formation, and tissue epithelialization more quickly and efficiently. This study aims to determine the histopathological observation of incision wound healing on the skin of white rats given PRP gel. This study used male white rats of the Wistar strain, aged 2-2.5 months and weighing 200-300 grams. The 27 rats used were divided into three treatment groups: P0 (negative control, given 0.9% NaCl solution), P1 (positive control, given Bioplacenton), and P2 (given PRP Gel). The treatment was administered once after the skin had been incised and was given only once. On days 1, 5, and 11, a biopsy of the skin organ was performed for histopathological examination. Histopathological examination includes four indicators: inflammatory cell infiltration, angiogenesis, fibroblasts, and collagen density. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test followed by the Mann-Whitney test, and then described descriptively. The research results show that the infiltration of inflammatory cells and collagen density indicate a difference ($P \leq 0,05$) in the group of receiving PRP gel compared to the negative and positive control groups. However, there was no difference in angiogenesis and fibroblasts ($P > 0,05$). In the wound healing process, the histopathological picture of incisional wound healing in the skin of white rats (*Rattus norvegicus*) given pig blood PRP gel shows an increase and development. Therefore, further research can be conducted to create a

more optimal PRP gel formulation, and histopathological examinations can be carried out over a longer observation period to obtain significant results.

Keywords: PRP Gel; histopathology; skin; white rats

Abstrak

Platelet Rich Plasma (PRP) dapat digunakan sebagai pengobatan regeneratif untuk meningkatkan aktivitas faktor-faktor pertumbuhan dalam darah dengan tujuan memperbaiki luka. PRP dapat meningkatkan neovaskularisasi, membentuk fibroblas, serta epitelisasi jaringan menjadi lebih cepat dan singkat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi kesembuhan luka insisi pada kulit tikus putih yang diberikan gel PRP darah babi. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan dengan strain Wistar, umur 2-2,5 bulan dan berat 200-300 gram. Tikus yang digunakan 27 ekor dibagi atas tiga kelompok perlakuan yaitu P0 (kontrol negatif, diberi larutan NaCl 0,9%), P1 (kontrol positif, diberi Bioplacenton), dan P2 (diberikan Gel PRP). Perlakuan diberikan ketika kulit telah diinsisi dan diberikan hanya satu kali. Pada hari ke 1, 5, dan 11 dilakukan biopsi pada organ kulit untuk pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi meliputi empat indikator yaitu infiltrasi sel radang, angiogenesis, fibroblas, dan kepadatan kolagen. Data dianalisis dengan Uji Kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dan dijelaskan secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada infiltrasi sel radang dan kepadatan kolagen menunjukkan bahwa adanya perbedaan ($P \leq 0,05$) pada kelompok pemberian Gel PRP jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan positif. Namun pada pengamatan angiogenesis dan fibroblas tidak menunjukkan perbedaan ($P > 0,05$) antar kelompok. Pada proses penyembuhan luka, gambaran histopatologi kesembuhan luka insisi pada kulit tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberikan gel PRP darah babi menunjukkan peningkatan dan perkembangan. Oleh karena itu, dapat dilakukan penelitian lanjutan dalam pembuatan formulasi Gel PRP yang lebih optimal dan dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi dalam periode waktu pengamatan yang lebih banyak untuk mendapatkan hasil yang signifikan.

Kata kunci: Gel PRP; histopatologi; kulit; tikus putih

PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ terbesar yang menutupi seluruh tubuh dan berfungsi sebagai perlindungan terhadap berbagai jenis gangguan, sehingga kulit menjadi rentan terhadap trauma atau luka (Kawulusan *et al.*, 2014). Luka menyebabkan kerusakan pada komponen jaringan yang secara spesifik, dimana substansi jaringan menjadi rusak atau hilang (Prastika *et al.*, 2020). Luka dapat disebabkan karena kulit yang robek, terpotong, tertusuk, terbakar, dan trauma benda tajam atau tumpul yang menyebabkan kontusi (Devi *et al.*, 2023). Luka insisi adalah luka yang disebabkan oleh goresan benda tajam dan ukuran luka yang terlihat dari luar (*external component*) lebih panjang daripada kedalaman luka (*internal component*) (Hutabarat *et al.*, 2023).

Ketika struktur anatomi dan fungsi normal jaringan kulit terganggu, proses penyembuhan luka terjadi dalam beberapa fase. Fase tersebut mencakup peradangan, granulasi, penyusutan luka, pembentukan kolagen, penutupan epitel, dan pembentukan jaringan parut. Fase ini mendorong penyembuhan luka, mengembalikan kondisi, dan fungsi anatomi kulit yang sebelumnya terganggu (Zulkefli *et al.*, 2023). Dalam proses penyembuhan luka, platelet memegang peranan penting yaitu dengan melepas sejumlah mediator inflamasi dan sebagai sumber alami dari *growth factor* (Primadina *et al.*, 2019).

Platelet Rich Plasma (PRP) dapat digunakan sebagai pengobatan regeneratif untuk meningkatkan aktivitas faktor-faktor pertumbuhan dalam darah dengan tujuan memperbaiki

luka (Wulandari & Oktarina, 2024). PRP mengandung berbagai mediator bioaktif, termasuk di dalamnya growth factors, sitokin, partikel mikro dan lainnya. Efek potensial dari PRP berhubungan erat dengan pelepasan molekul bioaktif yang disimpan dalam granule alfa dari platelet (Widodo *et al.*, 2023). PRP dapat meningkatkan neovaskularisasi, membentuk fibroblas, serta epitelisasi jaringan menjadi lebih cepat dan singkat (Noverial, 2022). PRP dihasilkan dari pemisahan *whole blood* yang telah disentrifugasi menggunakan teknik khusus untuk memisahkan lapisan plasma yang mengandung *platelet rich* dan *platelet poor*, serta sel darah merah (Aliza, 2020).

Penggunaan PRP yang umum diberikan yaitu PRP yang berasal dari darah pasien sendiri (autologus) (Angelou *et al.*, 2022). Penggunaan produk autologus menghilangkan kekhawatiran terjadinya reaksi immunologis dan penularan penyakit, namun tidak dapat diterapkan pada pasien yang mengalami defisiensi platelet (Saputro *et al.*, 2021). Volume sampel darah dari beberapa spesies hewan tidak banyak terutama pada hewan kecil, sehingga penggunaan PRP xenogenik dapat dimanfaatkan untuk pembuatan PRP (Anitua *et al.*, 2022). Penelitian Ardiansyah *et al.*, (2020) menggunakan darah sapi untuk membuat salep PRP (xenogenik) untuk luka bakar pada tikus putih menunjukkan hasil penyembuhan luka yang lebih cepat dibandingkan dengan obat bakar komersial. Menurut Zheng *et al.*, (2021), campuran PRP yang berasal dari darah babi dapat membantu proses regenerasi kulit baru pada cangkok kulit (*skin graft*).

Pemakaian PRP sulit digunakan dalam jangka waktu yang lama. Oleh sebab itu, PRP dirancang dalam bentuk gel agar dapat disimpan lebih lama dan di dalam gel *growth factor* akan disekresikan secara bertahap (Kim *et al.*, 2022). Pembuatan gel PRP lebih ideal untuk pengobatan secara topikal di kulit karena semi padat, mudah diaplikasikan, mudah diserap oleh kulit, dan dapat mempertahankan kelembaban kulit lebih lama (Hertian *et al.*, 2021).

Darah merupakan bahan dasar yang dapat digunakan untuk pembuatan PRP dan salah satu produk yang dapat ditemukan di Rumah Potong Hewan (RPH). Jenis ternak yang dapat ditemukan di RPH yaitu sapi, babi, dan kambing. Namun, di Provinsi Bali jumlah ternak babi yang dipotong di RPH lebih banyak jika dibandingkan dengan hewan ternak lainnya. Menurut Montana State University yang membahas Blood Collection in Agricultural Animals, seekor babi yang disembelih memiliki volume darah 65 ml/kg. Darah babi memiliki jumlah sel darah merah yang melimpah, kandungan platelet yang tinggi, konsentrasi hemoglobin tinggi, serta volume sel padat dan protein plasma yang tinggi (Sorapukdee & Narunatsopanon, 2017).

Berdasarkan pendahuluan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian mengenai histopatologi pada kesembuhan luka insisi tikus putih yang diberikan gel PRP darah babi.

METODE PENELITIAN

Kelaikan etik hewan coba

Sertifikat Persetujuan Etik Hewan Nomor: B/200/UN14.2.9/PT.01.04/2024.

Objek Penelitian

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin jantan, berusia 2-2,5 bulan, berat badan 200-300 gr. Sampel penelitian adalah jaringan kulit dari tikus putih yang diambil dengan menggunakan teknik biopsi pada bagian punggung yang telah dilukai secara insisi. Jumlah tikus putih yang digunakan sebanyak 27 ekor, berdasarkan pada rumus hitungan jumlah ulangan setiap perlakuan. Rumus yang digunakan yaitu, $(p-1)(n-1) \geq 15$; dimana p =perlakuan, n =ulangan, sesuai dengan rumus Federer (1963), dalam Meryanto dan Fatimah (2004).

Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorik dengan menggunakan rancangan penelitian yakni Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 3 perlakuan. Setiap perlakuan masing-masing terdiri dari 9 ekor tikus putih.

Setiap tikus diberikan luka insisi di punggung sepanjang 2 cm dengan kedalaman mencapai subkutaneum. Kelompok perlakuan terdiri dari kontrol Negatif (P0) diberikan larutan NaCl 0,9% dengan cara di flush, kontrol Positif (P1) diberikan bioplacenton dengan cara diusapkan pada luka, dan Gel PRP (P2) diberikan dengan cara diusapkan pada luka. Pemberian perlakuan tersebut diberikan ketika kulit telah dilakukan insisi dan diberikan hanya satu kali. Spesimen yang diambil adalah jaringan kulit yang diambil dengan cara biopsi dan dilanjutkan dengan pembuatan preparat. Preparat histopatologi diamati di bawah mikroskop dan dicatat perubahan mikroskopis berdasarkan variabel yang diperiksa.

Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini adalah variabel bebas: Gel PRP, variabel terikat: infiltrasi sel radang, angiogenesis, fibroblas, dan kepadatan kolagen, variabel kontrol: Pemberian amoxicillin, jenis kelamin, usia, lingkungan, pakan, panjang luka, dan kedalaman luka.

Metode Koleksi Data

Pengumpulan data dilakukan dengan pengambilan sampel luka insisi dengan biopsi pada hari ke 1, 5, dan 11. Pemeriksaan dan pembuatan preparat histopatologi dari preparat hasil biopsi dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE). Pengambilan data berupa skoring yang melihat perubahan infiltrasi sel radang, angiogenesis, kepadatan kolagen, dan fibroblas pada luka insisi yang diberikan perlakuan dengan Gel PRP, Bioplacenton, dan larutan NaCl 0,9%. Preparat histopatologi diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 400x dengan lima lapang pandang yang dirata-ratakan menjadi skoring akhir.

Variabel yang diperiksa dalam penelitian ini dinilai sesuai dengan sistem penilaian yang dijelaskan oleh Gunawan *et al.*, (2019); Harris *et al.*, (2019); Budianto *et al.*, (2020), yaitu infiltrasi sel radang (skor 0 = ≤ 3 sel radang; 1 = 4 – 10 sel radang; 2 = 11 – 20 sel radang; 3 = 21 – 30 sel radang; 4 = 31 – 40 sel radang; dan skor 5 = ≥ 41 sel radang), angiogenesis (skor 0 = tidak ditemukan pembuluh baru; 1 = 1 – 5 pembuluh baru; 2 = 6 – 10 pembuluh baru; 3 = 11 – 15 pembuluh baru; dan skor 4 = ≥ 15 pembuluh baru), fibroblas (skor 0 = tidak ada jaringan ikat; 1 = jaringan ikat sedikit dan jarang; 2 = jaringan sedikit tetapi sudah mengumpul; 3 = jaringan ikat sudah padat; dan skor 4 = jaringan ikat padat dan kompak), dan kepadatan kolagen (skor 0 = tidak ada serabut kolagen; 1 = kepadatan serabut kolagen rendah; 2 = kepadatan serabut kolagen sedang; 3 = kepadatan serabut kolagen rapat; dan skor 4 = kepadatan serabut kolagen sangat rapat).

Analisis data

Data berupa skoring hasil dari pengamatan secara histopatologi. Data yang sudah diambil akan diuji secara statistik menggunakan SPSS dengan uji non-parametrik yaitu menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui perbedaan yang signifikan antara kelompok uji coba dan apabila terdapat perbedaan nyata ($P \leq 0,05$) maka dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil penelitian secara histopatologi kulit tikus putih yang diamati pada infiltrasi sel radang, angiogenesis, fibroblas, dan kepadatan kolagen. Kelompok perlakuan yaitu NaCl (P0),

Bioplacenta (P1), dan Gel PRP (P2) dengan perbandingan pada hari ke 1, 5, dan 11. Data disajikan melalui hasil analisis statistik Kruskal Wallis dan dilanjutkan uji Mann Whitney jika terdapat perbedaan nyata ($P \leq 0,05$).

Hasil analisis Kruskal Wallis pada hari ke 1 menunjukkan perbedaan tidak nyata ($P > 0,05$) pada perbandingan kelompok perlakuan P0, P1, dan P2. Hasil analisis Kruskal Wallis pada hari ke 5 menunjukkan perbedaan nyata pada indikator infiltrasi sel radang ($P \leq 0,05$), dan pada hari ke 11 menunjukkan perbedaan nyata pada indikator kepadatan kolagen ($P \leq 0,05$). Selanjutnya dilakukan dengan uji Mann Whitney, mendapatkan hasil bahwa kelompok perlakuan P2 berbeda nyata ($P \leq 0,05$) jika dibandingkan kelompok kontrol P0 dan P1 (Tabel 1).

Pada hari ke 1 dari hasil pemeriksaan mikroskopi menunjukkan bahwa, ketiga kelompok perlakuan mulai menunjukkan jumlah infiltrasi sel radang yang meningkat serta terlihat jelas dari bentuk sel radang dan neutrofil. Angiogenesis sudah mulai terlihat pada ketiga kelompok perlakuan. Fibroblast sudah mulai terlihat pada kelompok perlakuan P2 jika dibandingkan kelompok kontrol P0 dan P1. Namun pembentukan kolagen belum terjadi pada kelompok kontrol P0 dan P1 maupun kelompok perlakuan P2 (Gambar 1).

Hasil pemeriksaan mikroskopi yang dilakukan pada hari ke 5 menunjukkan kelompok kontrol P0 dan P1 mengalami peningkatan infiltrasi sel radang dan angiogenesis, sementara kelompok perlakuan P2 mengalami penurunan. Kelompok kontrol P0 dan P1 menunjukkan fibroblas yang jarang, sedangkan kelompok perlakuan P2 sudah mulai mengumpul. Kelompok kontrol P0 dan P1 belum menunjukkan pertumbuhan kolagen, sedangkan kelompok perlakuan P2 menunjukkan kepadatan kolagen yang rendah (Gambar 1).

Hasil dari pemeriksaan mikroskopi yang dilakukan pada hari ke 11 menunjukkan bahwa proses penyembuhan yang semakin membaik. Kelompok perlakuan P1 dan P2 mengalami penurunan dengan jumlah infiltrasi sel radang jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0. Angiogenesis mulai mengalami penurunan dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Dalam kelompok kontrol P0 dan P1, fibroblas sudah mulai mengumpul. Namun, dalam kelompok perlakuan P2, jumlah fibroblas sudah mengalami penurunan, menandakan transisi fibroblas menjadi kolagen. Kelompok kontrol P0 dan P1 memiliki kepadatan kolagen yang rendah, sedangkan kelompok perlakuan P2 memiliki kepadatan kolagen yang padat (Gambar 1).

Pembahasan

Platelet Rich Plasma (PRP) merupakan fraksi plasma yang kaya akan platelet serta mengandung banyak *growth factor*. Pada beberapa literatur disebutkan bahwa platelet akan menginduksi makrofag sebagai faktor inflamasi awal yang teraktifasi dan akan menginduksi proses kompleks penyembuhan luka (Putrie *et al.*, 2023). Kadar platelet yang terkandung pada PRP yaitu 3 – 5 kali lebih besar daripada kadar platelet pada umumnya. Secara teori PRP menginduksi proses inflamasi lebih cepat, sehingga secara tidak langsung proses penyembuhan luka akan terstimulasi lebih cepat daripada penyembuhan luka biasa.

Proses penyembuhan luka diawali oleh fase inflamasi yang dipengaruhi oleh aktivasi platelet, neutrofil, dan makrofag yang kadarnya meningkat sampai dengan hari 5 atau 7 hari setelah terjadi luka. Kemudian pada fase proliferasi, faktor ini akan digantikan oleh *growth factor* sel penyembuhan luka, antara lain pertumbuhan fibroblas dan sel pembuluh darah baru (angiogenesis). Sel fibroblas yang baru akan tampak menjelang akhir fase inflamasi dan awal dari fase proliferasi (Saputro *et al.*, 2021).

Hasil pemeriksaan histopatologi infiltrasi sel radang pada kelompok perlakuan P2 mengalami peningkatan jumlah infiltrasi sel radang di hari ke 1, dimana menunjukkan bahwa hal tersebut berada

dalam fase inflamasi. Bentuk dari sel radang dan neutrofil sangat terlihat jelas pada Gambar 1. Namun setelah memasuki hari ke 5, terlihat penurunan jumlah infiltrasi sel radang cukup jauh pada kelompok perlakuan P2 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0 dan P1. Pada hari ke 11 terlihat hampir tidak ada infiltrasi sel radang pada kelompok perlakuan P2 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0 dan P1. Ardhiansyah *et al.* (2020) mengatakan bahwa jumlah dari infiltrasi sel radang seharusnya menurun setiap hari dan jika masih terdapat infiltrasi sel radang, maka proses penyembuhan luka belum optimal. Menurut Pengceng *et al.* (2020) mengatakan bahwa PRP memiliki kapasitas untuk mengatur inflamasi luka dan berkontribusi pada perbaikan luka kulit. Kandungan dalam Gel PRP memiliki *growth factor Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF). Kedua *growth factor* tersebut bekerja dalam mengaktifkan sel-sel inflamasi seperti neutrofil, sel endotel dan makrofag yang terlibat dalam perbaikan jaringan (Piccin *et al.*, 2017). Oleh sebab itu, penurunan infiltrasi sel radang dapat membantu proses penyembuhan luka menjadi lebih cepat dengan bantuan *growth factor* dalam kelompok perlakuan P2.

Hasil pemeriksaan histopatologi angiogenesis pada hari ke 1 menunjukkan bahwa kelompok perlakuan P2 memiliki nilai yang lebih tinggi jika dibandingkan kelompok kontrol P0 dan P1. Nadira *et al.* (2021) berpendapat bahwa jika jumlah pembuluh darah yang ditemukan banyak, maka proses perbaikan jaringan menjadi lebih cepat. Pada hari ke 5 angiogenesis seharusnya menunjukkan nilai yang lebih rendah pada kelompok perlakuan P2 jika dibanding kelompok kontrol P0 dan P1. Hal tersebut terjadi karena interaksi antara angiogenesis dan timbulnya peradangan memainkan peran yang kurang sinergis dalam penyembuhan luka. Berbagai sel inflamasi seperti neutrofil, monosit, limfosit, makrofag, dan lain-lain, melepaskan beberapa faktor angiogenik saat keluar dari aliran darah. Faktor tersebut merangsang *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) untuk menghasilkan molekul adhesi, merekrut sel inflamasi untuk meninggalkan aliran darah, sehingga membentuk lingkaran umpan balik (Min *et al.*, 2021). Selain itu, angiogenesis mempertahankan kondisi inflamasi dengan memberikan nutrisi dan oksigen ke area inflamasi serta menyediakan area permukaan yang besar untuk pembentukan faktor sel yang diperlukan, molekul adhesi, dan mediator inflamasi lainnya. Namun, aliran darah yang lebih besar ke jaringan yang meradang diperlukan untuk mempertahankan sel inflamasi yang menghasilkan faktor-faktor ini untuk bertahan hidup. Ini diperlukan ketika peradangan jangka panjang atau pembersihan patogen yang tidak cukup menggagalkan respons inflamasi (Shi *et al.*, 2023). Pada hari ke 11 menunjukkan jumlah angiogenesis kelompok perlakuan P2 terlihat memiliki nilai skoring yang rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0 dan P1. Hasil tersebut terjadi karena adanya peningkatan jumlah serta aktivitas dari *growth factor* dan makrofag, sehingga fase inflamasi yang berjalan lebih singkat pada kelompok perlakuan P2 dan fase proliferasi terjadi lebih awal. Menurut Fitriani *et al.* (2018) mengatakan bahwa makrofag memproduksi *growth factor* seperti *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), FGF, dan VEGF yang berlaku sebagai sitokin, kunci yang dibutuhkan untuk merangsang pembentukan vaskuler dan jaringan granulasi. Pada kelompok perlakuan P2 mengandung VEGF, PDGF, dan FGF, sehingga membuat pertumbuhan angiogenesis menjadi lebih cepat jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0 dan P1.

Hasil pemeriksaan histopatologi fibroblas menunjukkan hari ke 1 kelompok perlakuan P2 pada Gambar 1, fibroblas sudah mulai teramati dengan jumlah yang sedikit jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0 dan P1 yang belum ada fibroblas. Ardhiansyah *et al.* (2019) mengatakan bahwa fibroblas akan muncul pertama kali pada hari ketiga pasca terjadinya luka dan akan mencapai puncak pada hari ketujuh. Menurut penelitian Kobayashi *et al.* (2017) mengatakan bahwa PRP menginduksi peningkatan yang signifikan dalam migrasi sel fibroblas dalam jangka waktu 24 jam. Hal tersebut disebabkan karena kelompok perlakuan P2 mengandung *growth factor* seperti PDGF, TGF- β , dan FGF yang merangsang migrasi dan pertumbuhan fibroblas menjadi cepat. Fibroblas terlihat jelas pada hari ke 5 pada Gambar 2, dimana kelompok perlakuan P2 sudah mulai mengumpul sedangkan

kelompok kontrol P0 dan P1 menunjukkan pertumbuhan fibroblas yang masih sedikit. Namun pada hari ke 11, kelompok perlakuan P2 mengalami penurunan fibroblas jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0 dan P1. Fibroblas mengalami penurunan pada hari ke 11 menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan P2 akan memasuki fase maturasi yang dimana jaringan akan mengalami reorganisasi dan penguatan. Menurut Syandana *et al.* (2024), pada fase proliferasi, fibroblast bermigrasi ke daerah luka akan memulai sintesis matriks ekstraseluler yang dibantu oleh PDGF dan TGF- β . Setelah sampai pada daerah luka, tahapan tersebut digantikan oleh matriks kolagen pada fase awal maturasi. Matriks kolagen apabila terdeposisi dalam jumlah yang cukup pada daerah luka, maka fibroblast akan berhenti memproduksi kolagen dan jaringan granulasi akan digantikan oleh jaringan parut ekstraseluler yang relatif avaskuler.

Hasil pemeriksaan histopatologi kepadatan kolagen hari ke 1 pada Gambar 1 memperlihatkan bahwa kepadatan serabut kolagen masih belum terbentuk baik pada kelompok kontrol P0 dan P1 serta kelompok perlakuan P2. Pada hari ke 5 dan ke 11 terlihat bahwa kepadatan serabut kolagen mengalami peningkatan pada kelompok perlakuan P2 yang cukup jauh jika dibandingkan dengan kelompok kontrol P0 dan P1. Kelompok perlakuan P2 mengandung growth factor PDGF dan TGF- β yang membantu meningkatkan fibroblas. Menurut Hadian *et al.* (2018) mengatakan bahwa kolagen pertama kali dapat terdeteksi pada hari ketiga setelah terjadinya sebuah luka. Serat kolagen terbentuk oleh fibroblas dan akan membentuk matriks kolagen, sehingga serabut kepadatan kolagen akan mengisi area luka. Sumbayak (2016) berpendapat jika kepadatan serabut kolagen yang meningkat disebabkan karena jumlah fibroblas yang berproliferasi berkurang.

Kelompok kontrol Negatif (P0) yang diberikan cairan NaCl 0,9% memiliki proses penyembuhan luka yang lebih lama jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan Positif (P1) dan Gel PRP (P2). Cairan NaCl 0,9% merupakan cairan fisiologis yang bersifat isotonis yang biasa digunakan untuk irigasi luka yang dapat membersihkan luka, melindungi granulasi jaringan dari kondisi kering, dan menjaga kelembaban sekitar luka (Anita, 2019; Serlina *et al.*, 2021). Menurut penelitian Purnomo *et al.* (2014), perkembangan luka menggunakan diberikan NaCl 0,9% tidak menunjukkan perbaikan atau perubahan yang mencolok dan membutuhkan waktu yang lama dalam proses penyembuhan luka.

Pada kelompok kontrol Positif (P1) diberikan sediaan gel bioplacenton berdasarkan oleh kemampuannya dalam menyembuhkan luka dan memiliki bentuk sediaan yang sama dengan sediaan yang akan diujikan yaitu gel. Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM), gel bioplacenton yang berisi Placenta extract 10% dan Neomycin sulfate 0,5%. Ekstrak plasenta dalam obat ini bekerja memicu pembentukan jaringan baru dan untuk mempercepat penyembuhan luka sedangkan neomycin sulfate berperan sebagai antibiotik terhadap strain bakteri Gram positif dan Gram negatif (Thomas *et al.*, 2024). Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa kelompok kontrol Positif (P1) memiliki proses penyembuhan yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan Gel PRP (P2). Menurut penelitian Andrie dan Sihombing (2017) mengatakan bahwa penggunaan Bioplacenton menyebabkan kondisi luka menjadi terlalu kering sehingga terbentuk jaringan nekrotik (jaringan mati), scar yang kering, hitam, dan tebal. Jaringan nekrotik ini menekan suplai darah dan nutrisi serta memperlambat migrasi epitel akibatnya proses penyembuhan menjadi lambat.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai gambaran histopatologi kesembuhan luka insisi pada kulit tikus putih yang diberikan gel PRP darah babi menunjukkan peningkatan dan perkembangan. Pada hari pertama, indikator infiltrasi radang dan angiogenesis meningkat, tetapi menurun pada hari kelima dan kesebelas. Fibroblas muncul pada hari pertama dan

meningkat pada hari kelima, tetapi mengalami penurunan pada hari kesebelas. Pada hari kelima, kepadatan kolagen mulai terlihat dan menjadi lebih padat pada hari kesebelas.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian dapat disarankan untuk melakukan penelitian dan pemeriksaan lebih lanjut dalam pembuatan serta penyimpanan PRP basis gel dengan formulasi yang lebih optimal. Dapat dilakukan juga uji lanjutan secara histopatologi dalam periode waktu pengamatan yang lebih banyak untuk melihat perubahan yang semakin signifikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada staf Balai Besar Veteriner Denpasar, Laboratorium Patologi Veteriner, Rumah Sakit Hewan Universitas Udayana, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, dan semua pihak yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliza, N. (2020). *Efek Kombinasi Platelet Rich Plasma, Fibroblast Growth Factor, Ekstrak Etanol Buah Mengkudu Dan Buah Okra Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit* [Skripsi]. Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Perintis Padang.
- Andrie, M., & Sihombing, D. (2017). Efektivitas Sediaan Salep yang Mengandung Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Proses Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka pada Tikus Jantan Galur Wistar. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*. 4(2): 88–101.
- Angelou, V., Psalla, D., Dovas, C. I., Kazakos, G. M., Marouda, C., Chatzimisios, K., Kyrana, Z., Moutou, E., Karayannopoulou, M., & Papazoglou, L. G. (2022). Locally Injected Autologous Platelet-Rich Plasma Improves Cutaneous Wound Healing in Cats. *Animals*. 12(15): 1–21. <https://doi.org/10.3390/ani12151993>
- Anita. (2019). *Efektivitas Irigasi Daun Kemangi (Ocimum Basilicum L.) Terhadap Percepatan Penyembuhan Luka Akut Terkontaminasi Pada Mencit (Mus Musculus)* [Skripsi]. Program Studi Keperawatan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan, Insan Cendekia Medika, Jombang.
- Anitua, E., Zalduendo, M., Troya, M., Alkhraisat, M. H., & Blanco-Antona, L. A. (2022). Platelet-Rich Plasma as an Alternative to Xenogeneic Sera in Cell-Based Therapies: A Need for Standardization. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(12): 1-28.
- Ardhiansyah, R. D., Baihaqie, R. P., Naufal, M. N. N., Nanda, M. A. F., Maharani, A., & Fibrianto, Y. H. (2020). Platelet Rich Plasma (PRP) Dari Limbah Darah Sapi Sebagai Obat Luka Bakar Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Sain Veteriner*. 38(2): 106–111.
- Anitua, E., Zalduendo, M., Troya, M., Alkhraisat, M. H., & Blanco-Antona, L. A. (2022). Platelet-Rich Plasma as an Alternative to Xenogeneic Sera in Cell-Based Therapies: A Need for Standardization. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(12): 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms23126552>
- Budianto, Y. D., Suwanti, L. T., Yuniarti, W. M., Plumeriastuti, H., Tyasningsih, W., & Setiawan, B. (2020). Terapi Fotodinamik Mempercepat Kesembuhan Luka Insisi pada Kulit Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinfeksi Bakteri Methicilin-Resistant Staphylococcus aureus. *Jurnal Veteriner*. 21(2): 267–277. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2020.21.2.267>
- Devi, N. L. P. S., Antari, G. A. A. A., Abidin, Z., Pratiwi, M., Puspita, L. M., Pitora, T., Wijaya, I. M. S., & Kamayani, M. O. A. (2023). *Menggali Esensi Luka: Pengenalan, Penilaian, dan Penanganan yang Tepat*. Bandung: Kaizen Media Publishing.

- Fitrian, A., Bashori, A., & Sudiana, I. K. (2018). Efek Angiogenesis Gel Ekstrak Daun Lamtoro (*Leucaena Leucocephala*) Pada Luka Insisi Tikus. *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 20(1): 22–32.
- Hadian, I., Alfianto, U., & Arianto, A. T. (2018). Ketotifen Mempengaruhi Jumlah Fibroblas dan Kepadatan Sel Kolagen Luka Insisi Tikus Wistar. *Cermin Dunia Kedokteran*. 45(2): 90–93.
- Harris, A., Amran, C. M. F., Salim, M. N., Balqis, U., Armansyah, T., Karmil, T. F., & Riady, G. (2019). Efficacy Of *Jatropha* Cream (*Jatropha Curcas* L.) On Maturation Phase Of Cutaneous Healing Process In Mice (*Mus Musculus*). *Jurnal Medika Veterinaria*. 13(2): 274–280.
- Hertian, R., Sani, F., & Muhaimin. (2021). Uji Efektivitas Ekstrak Daun Ekor Naga (*Rhaphidohora Pinnata* (L.f) Schott) Terhadap Penyembuhan Luka Sayatan Pada Mencit Putih Jantan. *Indonesian Journal of Pharma Science*. 1(1): 11–20.
- Hutabarat, H. J., Simaremare, A. P. R., & Sipayung, N. P. (2023). Efektivitas Krim Ekstrak Lidah Buaya (*Aloe vera* Linn) terhadap Proses Penyembuhan Luka Sayat di Kulit Kelinci (*Oryctolagus cuniculus*). *Majalah Kedokteran Andalas*. 46(2): 436–442. <http://jurnalnka.fk.unand.ac.id>
- Kawulusan, F.R., Sonny, J.R.K. Dan Martha, M.K. (2014). Gambaran Reaksi Radang Luka Antemortem Yang Diperiksa 1 Jam Postmortem Pada Hewan Coba. Fakultas Kedokteran. Universitas Sam Ratulangi. Manado. *Jurnal E-Biomedik*. 2(1): 393-397.
- Kim, S., Chaudhary, K. P., & Kim, S. (2022). Platelet-rich plasma, platelet derivatives, and their therapeutic importance in veterinary medicine. *Journal of Biomedical and Translational Research*. 23(4): 119–129. <https://doi.org/10.12729/jbtr.2022.23.4.119>
- Kobayashi, E., Fujioka-Kobayashi, M., Sculean, A., Chappuis, V., Buser, D., Schaller, B., Dori, F., & Miron, R. J. (2017). Effects of platelet rich plasma (PRP) on human gingival fibroblast, osteoblast and periodontal ligament cell behaviour. *BioMed Central Oral Health*. 17(91): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0381-6>
- Min, J., Zeng, T., Roux, M., Lazar, D., Chen, L., & Tudzarova, S. (2021). The Role of HIF1 α -PDKFB3 Pathway in Diabetic Retinopathy. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 106(9): 2505–2519. Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab362>
- Montana State University. (2022). Blood Collection in Agricultural Animals. Research and Economic Development. <https://www.msdevetmanual.com/multimedia/table/hematology-complete-blood-count-reference-ranges>. Diakses 20 Oktober 2024.
- Nadira, L. A., Jayawardhita, A. A. G., & Adi, A. A. A. M. (2021). Pemberian Salep Ekstrak Daun Kersen, Efektif Meningkatkan Proses Angiogenesis Pada Kesembuhan Luka Insisi Kulit Mencit Hiperglikemia. *Indonesi Medicus Veterinus*. 10(6): 851–860. <https://doi.org/10.19087/imv.2021.10.6.851>
- Noverial, B. O. P. (2022). Efektivitas Penggunaan Platelet-Rich Plasma (Prp) Dalam Proses Penyembuhan Tulang Pada Model Hewan Coba: Systematic Review. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 11(3): 184-190.
- Pengcheng, X., Yaguang, W., Lina, Z., Zengjun, Y., Xiaorong, Z., Xiaohong, H., Jiakai, Y., Mingying, W., Binjie, W., Gaoxing, L., Weifeng, H., & Biao, C. (2020). Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization. *Burns and Trauma*. 8. <https://doi.org/10.1093/BURNST/TKAA028>

- Piccin, A., di Pierro, A. M., Canzian, L., Primerano, M., Corvetta, D., Negri, G., Mazzoleni, G., Gastl, G., Steurer, M., Gentilini, I., Eisendle, K., & Fontanella, F. (2017). Platelet gel: A new therapeutic tool with great potential. In *Blood Transfusion*. 15(4): 333–340. SIMTI Servizi Sri. <https://doi.org/10.2450/2016.0038-16>
- Prastika, D. D., Setiawan, B., Saputro, A. L., Yudaniayanti, I. S., Wibawati, P. A., & Fikri, F. (2020). Effect of Shrimp Chitosan Topically on Collagen Density as Excision Wound Healing Parameter in Albino Rats. *Jurnal Medik Veteriner*. 3(1): 101–107. <https://doi.org/10.20473/jmv.vol3.iss1.2020.101-107>
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses Penyembuhan Luka Ditinjau Dari Aspek Mekanisme Seluler Dan Molekuler. *Qanun Medika*. 3(1): 31–43.
- Purnomo, S. E. Ch., Dwiningsih, S. U., & Lestari, K. P. (2014). Efektifitas Penyembuhan Luka Menggunakan NaCl 0,9% Dan Hydrogel Pada Ulkus Diabetes Mellitus Di Rsu Kota Semarang. *Prosiding Konferensi Nasional II PPNI Jawa Tengah*. 144–152.
- Putrie, I. R., Oktafiani, D., Wijatmiko, T. J., & Mus, R. (2023). Efektivitas Penggunaan Platelet Rich Plasma (Prp) Pada Penderita Diabetic Foot Ulcers. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 8(1): 59–64.
- Saputro, I. D., Rizaliyana, S., & Noverta, D. A. (2021). Pengaruh Allogenic Freeze-Dried Platelet-Rich Plasma (Prp) Dalam Meningkatkan Jumlah Fibroblas dan Neovaskularisasi pada Penyembuhan Luka. *Jurnal Rekonstruksi Dan Estetik*. 6(1).
- Serlina, Isa, W. M. la, & Hasnita. (2021). Pengaruh Perawatan Dengan Menggunakan Naci 0,9% Dan Minyak Lavender Terhadap Penyembuhan Luka Epsisiotomi. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa & Penelitian Keperawatan*. 1(4): 557–563.
- Shi, Z., Yao, C., Shui, Y., Li, S., & Yan, H. (2023). Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound repair and regeneration. In *Frontiers in Physiology*. 14: 1–11. Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>
- Sorapukdee, S., & Narunatsopanon, S. (2017). Comparative study on compositions and functional properties of porcine, chicken and duck blood. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*. 37(2): 228–241. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2017.37.2.228>
- Sumbayak, E. M. (2016). Fibroblas: Struktur dan Peranannya dalam Penyembuhan Luka. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 21(57): 1–6.
- Syandana, F., Putri, B. O., & Fortuna, F. (2024). Perbandingan Kepadatan Kolagen Pada Perawatan Luka Insisi Dermal Antara Pemberian Kombinasi Nacl 0,9% Dan Gentamicin Sulfate Dengan Electrolyzed Strong Acid Water Pada Tikus Wistar. *SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah*. 3(10): 4900–4916.
- Thomas, N. A., Taupik, M., Ramadhani, F. N., Hutuba, A. H., & Papeo, D. R. P. (2024). Penyembuhan Luka Bakar Gel Enzim Bromelin Secara In Vivo. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 6(1): 66–77. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v6i1.20384>
- Widodo, A. R., Margiana, R., & Jusuf, A. A. (2023). Analisis Populasi Sel Schwann Dan Makrofag Pada Lokasi Cedera Nervus Ischiadicus Tikus Model Skiatika Dengan Penggunaan Platelet-Rich Plasma (PRP). *Prosiding KONGRES XV & HUT KE – 52 PAAI 2023 - 4th LUMMENS: “The Role of Gut-Brain Axis in Indonesian Human Development”*. 4(1): 51–60.
- Wulandari, S., & Oktariana, D. (2024). Potensi Growth Factor dalam Platelet Rich Plasma (PRP) sebagai Pengobatan Regeneratif: Tinjauan Pustaka. *JPP (Jurnal Kesehatan Poltekkes Palembang)*. 19(1): 48–55. <https://doi.org/10.36086/jpp.v19i1.2195>

Zheng, Z., Li, M., Shi, P., Gao, Y., Ma, J., Li, Y., Huang, L., Yang, Z., & Yang, L. (2021). Polydopamine-modified collagen sponge scaffold as a novel dermal regeneration template with sustained release of platelet-rich plasma to accelerate skin repair: A one-step strategy. *Bioactive Materials*. 6(8): 2613–2628. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.037>

Zulkefli, N., Che Zahari, C. N. M., Sayuti, N. H., Kamarudin, A. A., Saad, N., Hamezah, H. S., Bunawan, H., Baharum, S. N., Mediani, A., Ahmed, Q. U., Ismail, A. F. H., & Sarian, M. N. (2023). Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. In *International Journal of Molecular Sciences*. 24(5): 1–29. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24054607>

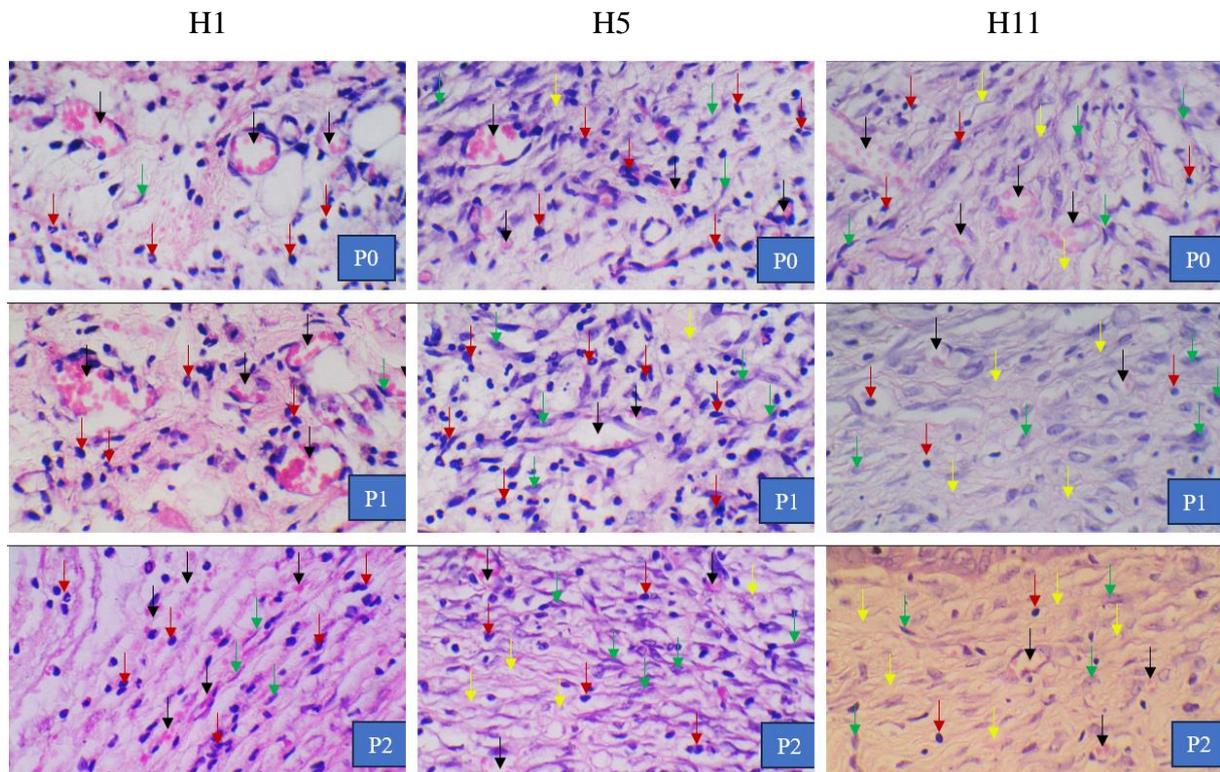
Tabel

Tabel 1. Hasil Analisis Statistik Pengamatan Histopatologi

Hari ke-	Perlakuan	Indikator			
		Infiltrasi Sel Radang	Angiogenesis	Fibroblas	Kolagen
1	NaCl (P0)	4,8 ^a	1,2 ^a	0,3 ^a	0 ^a
	Bioplacenton (P1)	4,6 ^a	1,2 ^a	0,1 ^a	0 ^a
	Gel PRP (P2)	4,8 ^a	1,5 ^a	0,7 ^a	0 ^a
5	NaCl (P0)	3,4 ^a	2,0 ^a	1,6 ^a	0,5 ^a
	Bioplacenton (P1)	3,8 ^a	2,0 ^a	1,3 ^a	0,6 ^a
	Gel PRP (P2)	2,1 ^b	1,7 ^a	2,2 ^a	1,3 ^a
11	NaCl (P0)	2,1 ^a	1,7 ^a	2,5 ^a	1,4 ^a
	Bioplacenton (P1)	0,9 ^a	1,5 ^a	2,4 ^a	1,7 ^a
	Gel PRP (P2)	0,7 ^a	1,2 ^a	1,9 ^a	2,9 ^b

Keterangan: huruf superskrip (^{a,b}) pada kolom yang sama pada masing-masing hari menunjukkan perbedaan yang nyata ($P \leq 0,05$)

Gambar



Gambar 1. Histopatologi kulit tikus putih (HE, 400x). Keterangan: Panah merah (infiltrasi sel radang), panah hitam (angiogenesis), panah hijau (fibroblas), panah kuning (kepadatan kolagen). Keterangan: P0: NaCl; P1: Bioplacenton; P2: Gel PRP