



EFEKTIVITAS PENGGUNAAN PLATELET RICH PLASMA (PRP) PADA PENDERITA DIABETIC FOOT ULCERS

Intania Riska Putri¹, Devi Oktafiani¹, Tri Juni Wijatmiko², Rosdiana Mus³

Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako¹

Balai Litbangkes Donggala, Sulawesi Tengah²

Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Pattimura³

Email Corresponding:

Intania.risput@gmail.com

Page : 59-64

Kata Kunci :

Platelet Rich Plasma, Diabetes Mellitus, Ulkus Diabetikum..

Keywords:

Platelet Rich Plasma, Diabetes Mellitus, Diabetic Foot Ulcers.

Article History:

Received: 8-5-2023

Revised: 15-5-2023

Accepted: 15-5-2023

Published by:

Tadulako University,

Managed by Faculty of Medicine.

Email: tadulakomedika@gmail.com

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Penggunaan PRP dalam 10 tahun terakhir menjadi salah satu alternatif mempercepat kesembuhan pada luka. Sifat terapeutik PRP sebagian besar didukung oleh pelepasan faktor pertumbuhan setelah trombosit diaktifkan. Prevalensi terjadinya diabetes melitus khususnya diabetes melitus tipe II mengalami peningkatan dari waktu ke waktu. Penderita diabetes memiliki resiko sekitar 25% mengalami *Diabetic Foot Ulcers* (DFU). DFU merupakan salah satu cedera pada penderita diabetes kronis yang paling umum dan menjadi penyebab utama terjadinya amputasi *non-traumatic*. Pasien dengan DFU selalu memiliki proses penyembuhan luka yang buruk dan peningkatan terjadinya kekambuhan pada luka yang terbentuk. Penyebab utama penderita DFU kesulitan mengalami penyembuhan karena adanya infeksi, gangguan perbaikan fungsi jaringan dan hilangnya sekresi *growth factor*. Saat ini standar perawatan DFU yang utama melibatkan perawatan luka, pemilihan sepatu dan perawatan tambahan lainnya. Terapi sel menjadi salah satu alternatif yang menjanjikan untuk perawatan DFU, seperti *stem cell* dan *Platelet-Rich Plasma (PRP)*. PRP memiliki banyak kandungan *growth factor* yang berperan penting dalam perbaikan dan regenerasi jaringan. Penelitian Ullah *et al* (2022) menunjukkan bahwa injeksi PRP lebih baik dalam penanganan DFU dibandingkan dengan metode konvensional.

ABSTRACT

The use of PRP in the last 10 years has become an alternative to accelerate wound healing. The therapeutic properties of PRP are largely supported by the release of growth factors after platelets are activated. The prevalence of diabetes mellitus, especially type II diabetes mellitus, has been increased from time to time. Diabetics have about a 25% risk of experiencing *Diabetic Foot Ulcers* (DFU). DFU is one of the most common injuries in chronic diabetics and is the leading cause of non-traumatic amputations. Patients with DFU invariably have a poor wound healing process and an increased occurrence of recurrence of the wounds that form. The main causes of DFU patients have difficulty healing due to infection, impaired tissue function repair and loss of growth factor secretion. Currently, the main standard of care for DFU involves wound care, shoe selection and other ancillary care. Cell therapy is a promising alternative for DFU treatment, such as stem cells and *Platelet-Rich Plasma (PRP)*. PRP contains many growth factors which play an important role in tissue repair and regeneration. Research by Ullah *et al* (2022) shows that PRP injection is best in treating DFU compared to conventional methods.

PENDAHULUAN

Platelet Rich Plasma atau lebih dikenal dengan PRP merupakan fraksi plasma yang kaya akan trombosit serta mengandung banyak *growth factor*. Penggunaan PRP dalam 10 tahun terakhir menjadi salah satu alternatif

mempercepat kesembuhan pada luka.¹ PRP digunakan sebagai terapi karena menjanjikan hasil yang efisien untuk meningkatkan regenerasi jaringan pada perawatan luka. Sifat terapeutik PRP sebagian besar didukung oleh pelepasan faktor pertumbuhan setelah

trombosit diaktifkan.²

Prevalensi terjadinya diabetes melitus khususnya diabetes melitus tipe II mengalami peningkatan dari waktu ke waktu. Hal ini dikarenakan kejadian diabetes melitus terkait secara langsung dengan obesitas dan gaya hidup. Penderita diabetes memiliki resiko sekitar 25% mengalami *Diabetic Foot Ulcers* (DFU), bahkan 15% dari penderita DFU kemungkinan akan menghadapi kejadian amputasi kaki atau anggota badan. Amputasi bagian ekstermitas bawah dapat dilakukan 15 kali lebih sering pada penderita diabetes dibandingkan dengan bukan penderita diabetes.³

Penderita Diabetes Melitus (DM) dapat mengalami cedera pada jaringan lunak karena masalah mobilitas. *Diabetic Foot Ulcers* (DFU) menjadi salah satu masalah penting pada penderita DM karena dapat menurunkan kualitas hidup penderita. Penelitian Phillips *et al* (2016) mengatakan bahwa prevalensi terjadinya luka kulit kronis di Wales sebesar 6% yang terjadi pada tahun 2012-2013. DFU merupakan salah satu cedera pada penderita diabetes kronis yang paling umum dan menjadi penyebab utama terjadinya amputasi *non-traumatic*.⁴

Penelitian Armstrong *et al* (2020) melaporkan bahwa DFU mungkin memiliki prognosis yang lebih buruk daripada beberapa bentuk kanker. Pasien dengan DFU selalu memiliki proses penyembuhan luka yang buruk dan peningkatan terjadinya kekambuhan pada luka yang terbentuk.⁵ DFU menjadi salah satu jenis komplikasi pada diabetes yang paling umum baik secara medis, ekonomi maupun sosial. Diperkirakan setiap 30 detik di seluruh dunia, sekitar 15-25% penderita diabetes yang memiliki resiko terjadinya DFU terancam akan kehilangan tungkai bagian bawah.²

Penyebab utama penderita DFU kesulitan mengalami penyembuhan karena adanya infeksi, gangguan perbaikan fungsi

jaringan dan hilangnya sekresi *growth factor*. Terdapat banyak pedoman klinis dalam penanganan DFU, saat ini standar perawatan DFU yang utama melibatkan perawatan luka, pemilihan sepatu dan perawatan tambahan lainnya. Terapi sel menjadi salah satu alternatif yang menjanjikan untuk perawatan DFU, seperti *stem cell* dan *Platelet-Rich Plasma* (PRP). PRP memiliki banyak kandungan *growth factor* yang berperan penting dalam perbaikan dan regenerasi jaringan. Pada tahun 1998, Marx *et al* memaparkan data tentang efektivitas PRP dalam perawatan luka dan regenerasi jaringan.⁴ Selain itu, penelitian Ullah *et al* (2022) menunjukkan bahwa injeksi PRP lebih baik dalam penanganan DFU dibandingkan dengan metode konvensional.¹

Berdasarkan paparan di atas, penulis mencoba melakukan kajian pustaka terkait efektifitas penggunaan *Platelet-Rich Plasma* pada penderita *Diabetic Foot Ulcers*.

KANDUNGAN *GROWTH FACTORS* PADA PRP

Platelet-Derived Growth Factors (PDGF) merupakan faktor pertumbuhan yang berperan selama proses penyembuhan luka dengan cara merangsang terajidnya perbaikan jaringan, proliferasi sel dan diferensiasi sel. PDGF berasal dari trombosit yang teraktivasi melepaskan faktor α . PDGF berperan dalam banyak aspek termasuk hemostatis seperti penyempitan pembuluh darah, perekrutan leukosit dan perbaikan pembuluh darah. PDGF diproduksi saat terjadi cedera dan berperan dalam setiap tahap penyembuhan luka. PDGF bekerja sama dengan IL-1 (*Interleukin-1*) untuk menarik neutrofil ke lokasi luka yang memiliki tujuan menghilangkan bakteri di daerah luka.⁶ PDGF telah digunakan secara topikal untuk mengobati DFU kronis.³

Selain itu, TGF- β (*Transforming Growth Factor- β*) akan mengaktifkan monosit dalam makrofag untuk meningkatkan respon terhadap inflamasi. TGF- β banyak ditemukan pada proses peradangan, angiogenesis dan revitalisasi selama proses penyembuhan luka. TGF- β dan FGF (*Fibroblast Growth Factor*) bekerja sama dalam menarik dan mengaktifkan sel-sel inflamasi seperti neutrofil, sel endotel dan makrofag yang terlibat dalam perbaikan jaringan. Jumlah FGF meningkat pada luka akut. EGF (*Epidermal Growth Factor*) menjadu faktor kunci dalam perbaikan jaringan, memicu proliferasi keratinosit, migrasi sel dan revitalisasi pada luka akut.⁶

Vascularendothelial Growth Factor (VEGF) memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka dengan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan angiogenesis. *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) berperan dalam adhesi trombosit, migrasi leukosit dan angiogenesis, serta mengatur sintesis kolagen. Penting untuk ditekankan bahwa selama proses reparasi jaringan, faktor pertumbuhan diproduksi dan dilepaskan oleh keratinosit.⁶ CTGF diekspresikan bersama trombosit dalam proses koagulasi. CTGF juga dapat dilepaskan setelah PRP diaktivasi, bahkan pada PRP gel ekspresi CTGF dikatakan meningkat hingga 20 kali lipat dibandingkan faktor pertumbuhan lainnya.³

PENGGUNAAN PRP PADA DIABETIC FOOT ULCERS

PRP menjadi salah satu alternatif pengobatan DFU yang menjanjikan. Hal ini dikarenakan PRP banyak *melepaskan growth factor* yang berperan penting dalam perbaikan dan regenerasi jaringan. PRP dapat mempercepat penyembuhan luka dan bertindak sebagai agen antibiosis.⁴ PRP juga dianggap sebagai *reservoir* utama faktor pertahanan dan faktor lainnya yang membantu melawan

bakteri. Selain itu, PRP dapat mengurangi tingkat kekambuhan, tingkat infeksi, tingkat amputasi, kematian bahkan biaya medis dalam pengobatan DFU.⁷

PRP telah berhasil diterapkan dalam pengobatan luka refrakter kronis selama bertahun-tahun. Pasien diabetes dengan *acute necrotizing fasciitis* dan *refractory diabetic foot* juga mendapatkan manfaat dari pengobatan menggunakan PRP. Studi medis juga mendukung gagasan bahwa PRP autolog dapat meningkatkan penyembuhan luka kronis terutama DFU. Namun, penderita diabetes dengan komplikasi akut atau kronis yang parah atau penyakit penyerta biasanya penggunaan PRP autolog tidak menimbulkan efek.⁸

Penggunaan PRP pada perawatan DFU menghasilkan peningkatan angiogenesis. PRP tampaknya meningkatkan vaskularisasi pembuluh darah.⁹ PRP memiliki karakteristik kemotaksis dan mitogenik, serta bertindak sebagai agonis faktor pertumbuhan. PRP juga memiliki konsentrasi trombosit yang tinggi, serta semua faktor pertumbuhan maupun pembekuan darah. Semua elemen ini mempercepat penyembuhan luka dengan memasok faktor pertumbuhan yang penting dalam proses penyembuhan luka sehingga menurunkan peradangan.¹

PRP yang diinjeksikan secara lokal memiliki manfaat dalam pengobatan DFU. PRP terbukti dapat mengurangi jumlah waktu untuk proses penyembuhan luka pada DFU dan juga terbukti mengurangi volume ulkus. Selain itu, PRP menurunkan resiko efek samping meskipun tidak berbeda dengan terapi konvensional dalam hal kemungkinan kekambuhan atau komplikasi luka. Salah satu manfaat PRO adalah dapat dibuat dengan mudah, aman dan terjangkau.¹

Penderita diabetes dengan *foot necrotizing fasciitis* dan *gaseous gangrene* diketahui telah berhasil pulih dan terhindar dari amputasi setelah diintervensi secara klinis

menggunakan PRP.¹⁰ Selain itu, dalam penelitian lain PRP diketahui dapat mencegah terjadinya amputasi pada penderita DFU kronis. PRP sebagai agen terapi sel terbukti tidak hanya mempercepat penutupan luka tetapi juga mencegah terjadinya infeksi pada luka.⁸

Penelitian Chen *et al* (2022) melaporkan bahwa tingkat kesembuhan ulkus pada tikus model diabetes mengalami peningkatan secara signifikan setelah diinjeksi PRP pada dasar ulkus, serta tingkat kesembuhan ulkus meningkat secara signifikan pada hari ke-3, 6 dan 10 setelah diinjeksi PRP. Selain itu, tingkat re-epitelisasi meningkat secara signifikan pada tikus yang diinjeksi PRP dibanding tikus diabetes, bahkan mencapai tingkat yang hampir sama dengan tikus sehat. PRP dapat memicu diferensiasi dan migrasi sel endotel secara efektif sehingga meningkatkan kecepatan penyembuhan luka ulkus pada tikus diabetes.¹⁴

PENELITIAN PENDUKUNG

Penelitian Jiritano *et al* (2022) mengungkapkan bahwa pasien diabetes mendapat manfaat dari penerapan PRP topikal pada daerah luka dan mencegah timbulnya komplikasi. Banyak studi *in vitro* maupun *in vivo* yang menunjukkan efek positif dari PRP pada ulkus diabetik. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penggunaan PRP pada luka kronis tikus model diabetes secara efektif menginduksi proliferasi dan migrasi sel endotel maupun fibroblas untuk meningkatkan angiogenesis dan re-epitelisasi.¹⁰

Penelitian Massara *et al* (2017) mengatakan bahwa PRP berhasil menunjukkan peningkatan kesembuhan luka ekstermitas bawah.¹¹ Penelitian Ahmed *et al* (2017) menunjukkan hasil peningkatan tingkat kesembuhan kelompok PRP dibanding kelompok non-PRP pada pengobatan diabetes ulkus kaki.¹² Temuan pada penelitian Jiritano *et*

al (2022) menunjukkan bahwa *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri yang paling sering ditemukan pada penderita luka menghasilkan jumlah yang lebih rendah pada kelompok PRP.¹⁰

Penelitian Scioli *et al* (2017) melaporkan bahwa PRP yang dikombinasi dengan insulin dapat meningkatkan diferensiasi *Chondro-/osteogenic* pada *adipose-derived stem cells* manusia yang menunjukkan potensi dalam aplikasi translasi dibidang kedokteran regeneratif.¹³ Selain itu, kombinasi asam hialuronat dan PRP dapat mengurangi nyeri serta mempercepat kesembuhan ulkus kronis pada luka yang kompleks.¹³ Menariknya, banyak penelitian klinis yang melaporkan keamanan dan efektifitas PRP pada perawatan luka kronis maupun cacat pada jaringan lunak. Penelitian Ebrahim *et al* (2021) menunjukkan bahwa ada peningkatan penyembuhan luka serta penurunan luas rata-rata permukaan luka pada kelompok PRP.²

METODE PEMBUATAN PRP

PRP dapat dibuat dari darah probandus dengan mengambil sebanyak 15 mL darah menggunakan jarum suntik, kemudian ditambahkan 1 mL *buffer* sitrat sebagai antikoagulan. Selanjutnya, darah yang telah diberi antikoagulan disentrifugasi pada kecepatan 1200 rpm selama 10 menit. Lapisan bawah hingga bagian *buffy coat* diambil, kemudian disentrifugasi kembali pada kecepatan 5000 rpm selama 10 menit. Sepertiga bagian atas cairan plasma tersebut dibuang, kemudian dua per tiga bagian sisanya dihomogenkan dan menjadi PRP. PRP perlu diaktivasi dengan penambahan 0,05 mL kalsium klorida (CaCl₂) 10% agar kandungan *growth factor* dalam PRP dapat dilepaskan.¹⁴ Penelitian Chen *et al* (2022) mengatakan bahwa pengaktifan PRP sebelum digunakan dengan cara menambahkan kalsium glukonat dan 2,5 mL sodium sitrat sebagai antikoagulan.

PRP yang sudah diaktivasi kemudian disentrifugasi pada kecepatan 2000 g selama 10 menit yang bertujuan untuk menghilangkan debris sel dan disimpan di dalam *freezer* pada suhu -80 °C hingga akan digunakan.¹⁴

Pembuatan PRP tidak hanya dengan menggunakan darah manusia tetapi juga bisa menggunakan darah hewan seperti tikus. Darah tikus diambil sekitar 3,15 mL dengan jarum suntik yang mengandung 0,35 mL natrium sitrat 10% sebagai antikoagulan. Selanjutnya, darah tikus disentrifugai pada kecepatan 160 g selama 20 menit. Bagian bawah mengandung darah merah dan bagian atas berwarna putih kekuningan yang mengandung serum darah. Serum darah diambil hingga batas pemisah larutan, kemudian disentrifugasi kembali pada kecepatan 400 g selama 15 menit. Hasil sentrifugasi menunjukkan bahwa cairan bagian bawah merupakan PRP, kemudian disimpan dalam *freezer* dan setiap sebelum digunakan PRP diaduk dengan *vortex mixer*.¹⁶

KESIMPULAN

Diabetic Foot Ulcers (DFU) merupakan salah satu cedera pada penderita diabetes kronis paling umum dan menjadi penyebab utama terjadinya amputasi. Pasien dengan DFU selalu memiliki proses penyembuhan luka yang buruk. Penyebab utama penderita DFU kesulitan mengalami penyembuhan karena adanya infeksi, gangguan perbaikan fungsi jaringan dan hilangnya sekresi *growth factor*. Terapi sel seperti *Platelet-Rich Plasma* (PRP) menjadi salah satu alternatif yang menjanjikan untuk perawatan DFU. PRP memiliki banyak kandungan *growth factor* yang berperan penting dalam perbaikan dan regenerasi jaringan. Injeksi PRP lebih baik dalam penanganan DFU dibandingkan dengan metode konvensional.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ullah A, Jawaid SI, Qureshi NAA, Siddiqui T, Nasim K, Kumar K., *et al.* Effectiveness of Injected Platelet-Rich Plasma in The Treatment of Diabetic Foot Ulcer Disease. *Cureus*. 2022; 14(8): 1-7. Doi:10.7759/cureus.28292.
2. Ebrahim N, Arigue AD, Ola M, Amira H, Mohamed MY, Yasmin S., *et al.* Adipose mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma accelerate diabetic wound healing by modulating the Notch pathway. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(392): 1-24.
3. Akingboye AA, Giddins S, Gamston P, Arthur T, Harshad N, Contantions K. Application of Autologous Derived-Platelet Rich Plasma Gel in the Treatment of Chronic Wound Ulcer: Diabetic Foot Ulcer. *The Journal pf ExtraCorporeal Technology*. 2010;42: 20-29.
4. He M, Chen T, Yuhuan Lv, Song P, Bo D, Xuewen G., *et al.* The role of allogenic platelet-rich plasma in patients with diabetic foot ulcer: Current perspective and future challenges. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022. Doi:10.3389/fbioe.2022.993436.
5. Armstrong DG, Swerdlow MA, Armstrong AA, Conte MS, Padula WV, and Bus SA. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complication are comparable to cancer. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1): 16. Doi:10.1186/s13047-020-00383-2.
6. Andrea P, Angela MDP, Lucia C, Marco P, Daisy C, Giovanni N., *et al.* Platelet gel: a new therapeutic tool with great potensial. *Blood Transfus*. 2017;15: 333-340. Doi: 10.2450/2016.0038-16.
7. Lee ZH, Sinno S, Poudrier G, Motosko CC, Chiodo M, Saia W., *et al.* Platelet rich plasma for photodamaged skin: A pilot

- study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1): 77-83. Doi: 10.1111/jocd.12676.
8. Jiang Y, Yuan Y, Ma Y, Zhong M, Du C, Boey J., *et al*. Pain management in people with diabetes-related chronic limb-threatening ischemia. *J Diabetes Res*. 2021; 2021: 1-11. Doi: 10.1155/2021/6699292.
9. Nolan GS, Smith OJ, Heavey S, Jell G and Mosahebi A. Histological analysis of fat grafting with platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers-A randomized controlled trial. *Int Wound J*. 2022;19: 389-398. Doi: 10.1111/iwj.13640.
10. Jiritano F, Serra R, Nenna A, Curcillo A, Vilella F, Nappi F., *et al*. Efficacy of prophylactic platelet rich plasma (PRP) following open saphenous vein harvesting in cardiac surgery. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2022;14(2): 12. Doi: 10.31083/j/fbel402012.
11. Mascara M, Barilla D, De Caridi G, Serra R, Volpe A, Surace R., *et al*. Application of autologous platelet-rich plasma to enhance wound healing after lower limb revascularization: a case series and literarute review. *Seminars in Vascular Surgery*. 2017;28: 195-200.
12. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;38: 206-211.
13. Scioli MG, Bielli A, Gentile P, Cervelli V, Orlandi A. Combined treatment with platelet-rich plasma and insulin favours chondrogenic and osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in three-dimensional collagen scaffold. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(8): 2398-2410. Doi: 10.1002/term.2139.
14. Rizal DM, Syarif RA and Putrie IR. The Effect of PRP in Oxidative Stress Male Rats Induced by D-Galactose. *AIP Conf Proc*. 2020;2260: 040007-1-040007-5. Doi: 10.1063/5.0015832.
15. Chen L, Wu D, Zhou L, Ye Y. Platelet-rich plasma promotes diabetic ulcer repair through inhibition of ferroptosis. *Ann Transl Med*. 2022;10(20): 1121. Doi: 10.21037/atm-22-4654.
16. Yuniati R, Innelya I, Rachmawati A, Matthew HJ, Charlex, Khrisna MB., *et al*. Application of Topical Sulcrafate and Topical Platelet-Rich Plasma Improves Wound Healing in Diabetic Ulcer Rats Wound Model. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021;13: 797-806. Doi: 10.2147/JEP.S296767.