

MONOGRAF

PLATELET RICH PLASMA (PRP)

Manfaat Antidiabetik



dr. Linda Chiuman, M.K.M., AIFO-K



UNPRI PRESS

PLATELET RICH PLASMA (PRP)

MANFAAT ANTI-DIABETIK

Penulis

dr. Linda Chiuman, MKM, AIFO-K

Editor

dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed, AIFO-K

Hans Pangestu Simarmata

Jelita Pebriani Pasaribu

ISBN

978-623-7911-94-4

Penerbit

Unpri Press

Universitas Prima Indonesia

Redaksi

Jl. Belanga No. 1. Simp. Ayahanda, Medan

Cetakan Pertama

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun
tanpa ijin dari penerbit

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia dan rahmat yang telah diberikan, sehingga penulisan buku monograf ini dapat diselesaikan.

Buku ini mengupas segala bentuk manfaat dari *Platelet Rich Plasma* (PRP) sebagai anti-hiperglikemik pada penyakit Diabetes melitus. PRP banyak dikenal di berbagai bidang kedokteran, dikarenakan PRP itu sendiri memiliki banyak manfaat. Buku ini menjelaskan secara mendalam peran dari PRP sebagai anti-hiperglikemik terhadap penyakit Diabetes melitus dengan penelitian in-vivo.

Buku ini diharapkan menambah wawasan dari pembaca untuk lebih memahami manfaat *Platelet Rich Plasma* (PRP) sebagai terapi anti-hiperglikemik. Ucapan terima kasih penulis hanturkan kepada semua pihak yang mendukung penerbitan buku ini.

Penulis mengucapkan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada semua yang memberi dukungan, motivasi, dorongan, dan semangat untuk dapat terbitnya buku monograf ini semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas dengan balasan yang lebih baik.

Medan, Februari 2021

Penulis

(Dr. dr. Linda Chiuman, MKM, AIFO-K)

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
Daftar Singkatan	iv
Platelet Rich Plasma (PRP)	1
Definisi	
Kandungan dan mekanisme kerja	
Manfaat	
Diabetes Melitus (DM).....	6
Definisi	
Epidemiologi	
Klasifikasi	
Etiologi dan Faktor Resiko	
Patogenesis.....	
Tanda atau Gejala Klinis	
Kriteria Diagnosis	
Kadar Gula darah.....	17
Definisi	
Klasifikasi	
a. Kadar Gula Darah Sewaktu.....	18
b. Kadar Gula Darah Puasa	18
c. Kadar Gula Darah 2 Jam Sesudah Makan (Postprandial)	18
Streptozotocin.....	20
Definisi	
Mekanisme Kerja	

Latar Belakang	24
Cara Kerja	28
Pembuatan platelet rich plasma	
Pemberian Platelet Rich Plasma	
Pemeliharaan dan perlakuan pada hewan coba	
Uji Normalitas	39
Karakteristik Awal dari Tikus	42
Analisa Efek Anti-Hiperglikemik dari PRP	47
Pembahasan	50
Penutup	54
Daftar Pustaka	55
Biografis Penulis	63
RINGKASAN ISI BUKU	63

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosine diphosphate
ATP	: Tri-Phosphate
BB	: Berat Badan
b-FGF	: basic- Fibroblast Growth Factor
CaCl ₂	: Calcium Chlorida
DM	: Diabetes melitus
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EDTA	: Ethylen Diamine Tetra Acetic Acid
EGF	: Epithelial Growth Factor
GDPT	: Gula Darah Puasa Terganggu
GFs	: Growth Factors
GLUT	: Glucose Transporter
H ₂ O ₂	: Hydrogen Peroksidase
HDL	: High-Density Lipoprotein
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
IDF	: International Diabetes Federation
IGF	: Insulin-Like Growth Factor
Kg	: Kilogram

KGD	: Kadar Gula Darah
ml	: Milliliter
NaCl	: Natrium Klorida
Na-CMC	: Natrium-Carboxymethyle Cellulose
NAD	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADP	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
O ₂ ⁻	: Superoksida
OH ⁻	: Radikal Hidroksil
PDGF	: Platelet Growth Factor
PPP	: Platelet Poor Plasma
PRP	: Platelet Rich Plasma
psi	: pound per square inci
rpm	: revolutions per minute
TGF	: Transforming Growth Factor
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
TSP	: Trombospondin
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
VEGF	: Vascular Endotelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization

PLATELET RICH PLASMA (PRP)

DEFINISI

Platelet Rich Plasma adalah suatu produk yang dihasilkan dari darah utuh segar yang mengandung komponen sel darah merah, sel darah putih, plasma dan trombosit. Bagian cair dalam darah dinamakan plasma. Plasma adalah suatu larutan yang mengandung ion, molekul organik, dan molekul anorganik dalam jumlah sangat banyak yang membantu untuk mentransport zat-zat lain. PRP merupakan turunan autologus dari seluruh darah yang kaya akan faktor pertumbuhan aktif (Hadi, Kusumah and Sandra, 2019).

KANDUNGAN DAN MEKANISME KERJA

Platelet Rich Plasma (PRP) adalah suspensi dari trombosit di plasma yang berasal dari darah utuh. PRP memiliki faktor pertumbuhan jaringan seperti *Growth Factors* (GFS) berfungsi mengontrol sel proliferasi, diferensiasi, Fungsi fisiologis, yang meningkatkan angiogenesis dan kelangsungan regenerasi jaringan. *Insulin like growth factors* (IGF) merupakan faktor pertumbuhan yang diturunkan dari *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) yang mendorong pembentukan

kolagen tipe 1. *Transforming growth factor-beta 1* (TGF β 1) melakukan proliferasi dan diferensiasi sel induk mesenkimal dan mendorong angiogenesis, kandungan *Epithelial Growth Factor* (EGF) pada PRP meningkatkan regenerasi dan perbaikan sel yang mengalami peradangan atau kerusakan sehingga mempercepat perbaikan fungsi dari organ atau jaringan tersebut. Sedangkan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) memicu kemotaksis dan proliferasi sel endotel, meningkatkan angiogenesis hiperpermeabilitas vascular, dan diferensiasi sel. *Basic Fibroblast Growth Factor* (b-FGF), *Insulin-Like Growth Factor* (IGF), *Adenosime Triphosphate* (ATP), angioprotein-2, fibronectin, osteocalcin, dan *Thrombospondin-1* (TSP-1) adalah faktor-faktor pertumbuhan yang dilepaskan oleh PRP. EGF mendorong pertumbuhan sel pada jaringan yang mengalami nekrosis. IGF adalah hormon yang meredakan nekrosis tubular akut, TGF-B1 meningkatkan anti-apoptosis, Bcl-2 mempertahankan homeostasis epitel dan mencegah apoptosis pada sel. VEGF melindungi endotel peritubular, meningkatkan proliferasi sel epitel, menginduksi angiogenesis, dan meningkatkan penyembuhan pada jaringan atau sel (Salem, Helmi and Assaf, 2018).

MANFAAT

Platelet Rich Plasma diketahui sudah banyak digunakan dan terbukti manfaatnya di berbagai bidang kedokteran atau penyakit tertentu dalam hal pengobatan, yaitu sebagai berikut:

- a. **Penyakit Diabetes melitus.** *Platelet Rich Plasma* yang akan faktor pertumbuhan dapat memperbaiki organ Pankreas dengan merangsang dan menregenerasi bagian jaringan ductal bagian eksokrin dan sel asinar, dan diketahui dapat membentuk lobus baru pada jaringan atau organ pankreas yang mengalami kerusakan akibat penyakit Diabetes melitus (El Tahawy *et al.*, 2017).
- b. **Chronic Kidney Disease (CKD).** *Chronic Kidney Disease* atau dikenal dengan penyakit Gagal Ginjal Kronik yang terjadi akibat dari komplikasi Diabetes melitus, yaitu mengalami hambatan dari aliran pembuluh darah sehingga akan menimbulkan nefropati diabetik. Sebagian besar penyakit Gagal Ginjal Kronik ini mengakibatkan hilangnya fungsi ginjal secara progresif, filtrasi glomerulus yang berkurang dan kronik protenuri masif. Pemberian *Platelet Rich Plasma* diketahui memiliki efek anti (protenuria, hypelipidemia,

inflamasi, potensial fibrosis, dan antioksidan) dapat memberikan perbaikan pada penyakit tersebut (Islam, Rania and Marwa, 2019).

- c. ***Spinal Cord Injuries (SCI)***. Cedera pada Tulang Belakang dalam hal menregenerasi saraf kurang diberi penanganan, diketahui dalam hal regenerasi saraf diperlukan keadaan yang permisif untuk memicu pertumbuhan aksonal sehingga dapat terjadi regenerasi akson setelah mengalami *Spinal Cord Injuries*(SCI). Dibutuhkan faktor pertumbuhan untuk mengaktifkan regenerasi neuron-intrinsic dan memperbaiki inflamasi pada lesi. Proses angiogenesis yang terdapat dalam dalam hal *Platelet Rich Plasma* berhasil meningkatkan regenerasi saraf pada Cedera Tulang Belakang (Chen *et al.*, 2018)
- d. **Merangsang Penyembuhan luka di kulit dan ulserasi jaringan lunak,**
- e. **Mempercepat penyembuhan luka pada pasien Diabetes melitus,**
- f. **Memfasilitasi proliferasi tulang dalam bidang bedah Ortopedia dan Trauma,**
- g. **Operasi wajah maxillofacial,**
- h. **Operasi plastik dan estetika,**

- i. **Operasi jantung, dan**
- j. **Luka Bakar (Cozma, Raducu and Jecan, 2016).**

DIABETES MELITUS (DM)

DEFINISI

Diabetes melitus adalah penyakit akibat gangguan metabolisme pada karbohidrat, lemak, dan protein yang ditunjukkan dengan timbulnya gejala berupa hiperglikemia kronik, yang dapat disebabkan antara lain oleh defisiensi sekresi atau aktivitas insulin, atau keduanya (Handayani and Dominica, 2018). Gangguan metabolisme disebabkan karena terganggunya produksi insulin. Kekurangan hormon insulin dapat menyebabkan tubuh mengalami ketidakmampuan memanfaatkan glukosa sebagai energi di dalam sel, yang dibutuhkan dalam proses pemecahan glukosa menjadi suatu energi serta sintesis lemak (Ridwan, Bahrin and R, 2018).

EPIDEMIOLOGI

Diabetes melitus diketahui menjadi permasalahan kesehatan di Indonesia bahkan di seluruh dunia. Angka kejadian penderita diabetes melitus mengalami peningkatan yang sangat tinggi pada tahun 2014 sebanyak 422 juta orang dibandingkan pada tahun 1980 berdasarkan data dari WHO. Di negara Indonesia, Diabetes melitus juga diperkirakan

pada tahun 2030 akan mengalami peningkatan menjadi 21,3 juta penduduk. Menurut *International Diabetes Federation (IDF)* pada tahun 2015, prevalensi DM meningkat lebih cepat di negara berkembang dari pada negara maju seiring dengan usia dan perubahan pola hidup yang tidak sehat (World Health Organization, 2016; KEMENKES RI, 2019)

KLASIFIKASI

Menurut (*American Diabetes Association, 2015*), Diabetes melitus diklasifikasikan ke dalam beberapa jenis, yaitu:

a. **Diabetes Melitus Tipe 1**

Diabetes melitus tipe 1 terjadi akibat kerusakan pada sel β di Pankreas yang mengakibatkan terjadinya defisiensi insulin atau dimana tubuh tidak mampu memproduksi insulin. Tidak terdapatnya insulin dalam sirkulasi mengakibatkan glukagon plasma meningkat dan sel-sel beta pankreas gagal merespon rangsangan dari insulinogenik.

b. **Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes melitus tipe 2 mengalami gangguan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang dapat menimbulkan beragam komplikasi sehingga

menciptakan lingkungan mikro yang tidak baik bagi pertumbuhan sel. Tipe ini juga dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan yang menyebabkan resistensi insulin dan rusaknya sel beta pankreas (Setyawati, 2010).

c. Diabetes Melitus Tipe Gestasional

Diabetes melitus tipe gestasional terjadi pada ibu hamil dengan peningkatan kadar glukosa yang bersifat sementara. DM gestasional terjadi ketika tubuh tidak dapat membuat dan menggunakan seluruh insulin dalam masa kehamilan. Tanpa insulin, glukosa tidak diantarkan ke jaringan dan tidak diubah menjadi energi (Firdaus, Marliyati and Roosita, 2016).

d. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes melitus tipe lain mengalami peningkatan glukosa darah akibat kelainan penyakit tertentu, antara lain : efek genetik fungsi sel beta(kromosom 13, insulin promoter factor (IPF dahulu MODY 4)), efek genetik kerja insulin(pankreatitis, trauma), Endokrinopati (Akromegali, Aldosteronoma), Infeksi (Cytomegalovirus), dan Syndrom genetik lain (Syndrom Down).

ETIOLOGI DAN FAKTOR RESIKO

a. Faktor Genetik

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa Diabetes juga ada hubungannya dengan faktor genetik. Genetik adalah faktor yang menentukan pewarisan sifat-sifat tertentu dari seseorang kepada keturunannya. Orang yang memiliki latar belakang keluarga yang terkena Diabetes melitus akan mempunyai peluang kejadian 2 sampai 6 kali lebih besar berpeluang terjadi apalagi ditambah kondisi ini akan diperburuk dengan adanya gaya hidup yang buruk (Yusnanda, Rochadi and Maas, 2019).

b. Umur

Manusia umumnya mengalami perubahan fisiologis yang menurun dengan cepat setelah usia 45 tahun sehingga di usia ini rawan terkena diabetes karena sensitivitas insulin yang mulai menurun dan terjadi gangguan sekresi insulin akibat penuaan dan apoptosis sel beta pankreas (Santosa, Trijayanto and Endiyanto, 2017).

c. Obesitas

Berdasarkan beberapa teori menyatakan bahwa obesitas merupakan salah satu faktor resistensi insulin. Apabila semakin banyak jaringan lemak pada tubuh, maka tubuh semakin resisten terhadap kerja insulin. Timbunan lemak bisa membuat sel tubuh menjadi tidak peka terhadap insulin (Mulyani, 2015).

d. Jenis Kelamin

Menurut (Setyawati, 2010) terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kualitas hidup pasien dengan penyakit kronis, salah satunya adalah Diabetes melitus. Kualitas hidup yang lebih rendah umumnya ditemukan pada jenis kelamin perempuan terutama dalam aspek mental karena wanita lebih mudah cemas saat terkena penyakit kronis. Apalagi wanita lebih berisiko terpapar Diabetes sebab secara fisik perempuan lebih memiliki peluang peningkatan indeks massa tubuh yang lebih besar.

e. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang kurang dan jarang melakukan olahraga membuat zat makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak terbakar dan

akan ditimbun dalam bentuk lemak dan gula sehingga rentan terkena DM. Sedangkan aktivitas fisik yang teratur dan rajin berolahraga dapat melancarkan peredaran darah dan menambah sensitivitas insulin, sehingga menurunkan faktor risiko terjadinya diabetes melitus (Terhadap *et al.*, 2016).

f. Hipertensi

Hipertensi merupakan komorbiditas penting dalam diabetes dan juga sebagai faktor prediksi diabetes. Hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya diabetes karena dapat menyebabkan resistensi insulin. Peningkatan tekanan darah pada hipertensi juga berhubungan erat dengan penyimpanan garam dan air yang tidak tepat atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer (Fatimah N R, 2015).

g. Pola Makan

Pola makan yang tidak teratur pada masyarakat dapat menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah penyakit degeneratif, salah satunya penyakit Diabetes melitus. Asupan makanan yang mengandung tinggi energi (lemak dan gula) dan rendah serat berhubungan dengan

kadar gula darah. Apabila terjadi ketidakseimbangan antara asupan makanan yang tinggi energi dan rendah serat maka dapat memungkinkan terjadinya resistensi insulin.

h. Riwayat Menderita Diabetes Gestasional

Menurut (Raihan, Hadinegoro and Tumbelaka, 2016) beberapa literatur lain pun menyatakan bahwa riwayat Diabetes pada keluarga juga diduga berhubungan dengan kejadian Diabetes melitus gestasional pada ibu hamil. Serta meningkatkan risiko pada ibu 3-5 % untuk menjadi Diabetes melitus dimasa mendatang.

i. Alkohol

Perubahan-perubahan yang terjadi dalam gaya hidup salah satunya berhubungan dengan peningkatan frekuensi Diabetes melitus. Karbohidrat adalah salah satu kandungan yang terdapat pada alkohol sehingga pada saat dikonsumsi, pankreas akan mengeluarkan lebih banyak hormon insulin sehingga meningkatkan kadar gula dalam darah. Alkohol akan mengganggu metabolisme gula darah dalam tubuh sehingga akan mempersulit regulasi gula darah dan meningkatkan tekanan darah (Fatimah N R, 2015).

j. **Stress**

Stres adalah respon dari tubuh yang tidak spesifik terhadap setiap kebutuhan tubuh yang terganggu, suatu fenomena universal yang terjadi dalam kehidupan sehari-hari dan tidak dapat di hindari. Stress dapat berdampak secara total terhadap tubuh baik fisik, psikologis, intelektual, sosial, dan spiritual, dan dapat mengancam keseimbangan fisiologis (Derek, M.I, Rottie, J.V, Kallo, 2017).

PATOGENESIS

Diabetes melitus tipe I yang disebut diabetes tergantung insulin adalah gangguan katabolik dimana tidak terdapat insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat dan sel-sel β pankreas gagal berespon terhadap semua rangsangan insulinogenik (Motors and Europe, 2016). Penderita Diabetes tipe I ditemukan adanya sekresi glukagon berlebihan oleh sel-sel α pulau Langerhans. Secara normal, hiperglikemia akan menurunkan sekresi glukagon, tetapi terdapat pada penderita Diabetes tipe 1 hal ini tidak terjadi, sekresi glukagon tetap tinggi walaupun dalam keadaan hiperglikemia.

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena pankreas menghasilkan insulin dalam jumlah yang normal tetapi insulin tidak bekerja secara efektif. Resistensi insulin dan sekresi insulin yang tidak normal menjadi kunci dari berkembangnya Diabetes tipe 2. Pada tahap awal, toleransi glukosa hampir normal karena sel-sel beta pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin. Ketika resistensi insulin dan hiperinsulinemia kompensatorik terus terjadi, pankreas tidak mampu mempertahankan keadaan hiperinsulinemia tersebut sehingga mengakibatkan gangguan toleransi glukosa yang ditandai dengan peningkatan glukosa dalam darah (Auliya, Oenzil and Dia Rofinda, 2016). Tingginya kadar glukosa darah pada seseorang yang mengalami resistensi insulin akan menyebabkan terganggunya translokasi GLUT-4 dari intraseluler ke membran plasma sehingga menghambat proses regulasi glukosa untuk masuk ke dalam sel.

TANDA ATAU GEJALA KLINIS

Pada penyakit Diabetes melitus dapat diketahui beberapa tanda atau gejala, yaitu sebagai berikut:

- a. Poliuria (Merupakan suatu kondisi mengalami Buang Air Kecil (BAK) yang berlebihan pada malam hari).
- b. Polidipsia (Diketahui dengan meningkatnya rasa haus pada penderita).
- c. Polifagia (Penderita akan merasa lapar dan ingin makan terus-menerus, sehingga akan mengalami peningkatan kadar glukosa darah).
- d. Penurunan Berat badan.
- e. Rasa lemah.
- f. Gangguan Penglihatan (American Diabetes Association, 2015; World Health Organization, 2016).

KRITERIA DIAGNOSIS

Diagnosis pada penyakit Diabetes melitus dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan dari konsentrasi glukosa darah yang berasal dari bahan darah kapiler atau bahan darah plasma vena dan *Whole blood* . Adapun beberapa Kriteria Diagnosis menurut (American Diabetes Association, 2015), yaitu sebagai berikut:

- a. Gejala seperti Poluria, Polidipsia, Polifagia dan Penurunan berat badan dengan tanpa sebab + kadar glukosa yang berasal dari plasma sewaktu(pada saat kapan saja) dengan nilai >200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- b. Gejala seperti Poluria, Polidipsia, Polifagia dan Penurunan berat badan dengan tanpa sebab + kadar glukosa plasma dengan puasa selama 8 jam dengan nilai >126 mg/dL (7,0 mmol/L).
- c. Kadar Glukosa yang berasal dari plasma dengan waktu 2 jam pada Test Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan nilai >200 mg/dL (11,1 mmol/L).

KADAR GULA DARAH

DEFINISI

Kadar Gula Darah merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan atau banyaknya kandungan glukosa di dalam peredaran darah manusia. Glukosa merupakan salah satu bentuk hasil metabolisme karbohidrat yang fungsinya adalah sebagai sumber energi utama yang dikontrol oleh insulin.

Apabila ditemukan adanya glukosa berlebih pada tubuh, maka akan diubah menjadi glikogen kemudian disimpan menjadi cadangan. Konsentrasi kadar gula darah yang terlalu tinggi menyebabkan efek negatif seperti dehidrasi sel dan diuresis osmotik. Peningkatan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal saat pengukuran dapat terjadi pada penderita Toleransi Glukosa Terganggu (TGT), Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT) dan Diabetes Melitus (DM) (Auliya, Oenzil and Dia Rofinda, 2016).

KLASIFIKASI

Ada beberapa klasifikasi dari Kontrol Gula Darah, yaitu sebagai berikut:

a. Kadar Gula Darah Sewaktu

Menurut Depkes RI (2008) ada beberapa macam pemeriksaan glukosa darah yang dapat dilakukan, yaitu kadar gula darah sewaktu. Kadar gula darah sewaktu adalah pemeriksaan gula darah yang dapat dilakukan setiap waktu tanpa adanya puasa dan makan. Pada umumnya, Diabetes biasanya ditandai oleh hasil pemeriksaan nilai normal kadar glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL (11,1 mmol/L). Pemeriksaan dilakukan bukan untuk pengendalian Diabetes jangka panjang, tetapi untuk mengatasi permasalahan yang timbul akibat perubahan kadar gula secara mendadak (Sudoyo *et al.*, 2014).

b. Kadar Gula Darah Puasa

Pemeriksaan ini dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8-20 jam yang bertujuan untuk mendeteksi adanya diabetes. Pemeriksaan ini biasanya dilakukan minimal 3 bulan sekali sekali (Charisma, 2017). Menurut (Rudianto, 2011) pada umumnya, ambang normal gula darah manusia adalah kurang dari 100 mg/dL pada waktu puasa.

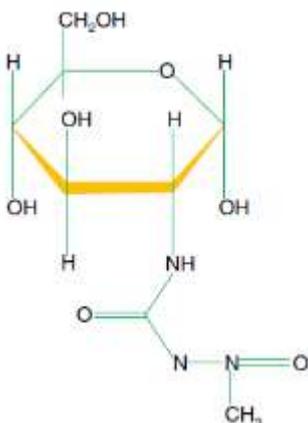
c. Kadar Gula Darah 2 Jam Sesudah Makan (Postprandial)

Dua Jam Post prandial adalah pemeriksaan gula darah yang dihitung 2 jam setelah pasien atau penderita menyelesaikan makan. Normal kadar gula darah kurang dari 140 mg/dL dua jam setelah makan (Rudianto, 2011). Menurut Depkes RI (2008), kadar gula dalam darah akan mencapai tingkat tertinggi pada 2 jam setelah makan sehingga pemeriksaan ini perlu dilakukan untuk mendeteksi adanya reaksi hipoglikemik atau Diabetes melitus.

STREPTOZOTOCIN

DEFINISI

Streptozotocin(2-deoxy-2-(3-methyle-3-nitrosourea)-1-D-glucopyranose) merupakan senyawa alami yang berasal dari bakteri soil *Streptomyces achromogenes*. Streptozotocin sangat larut dalam air, keton dan rendah alcohol, tetapi sedikit larut dalam pelrut organik polar. Streptozotocin memiliki struktur kimia, yaitu $C_8H_{15}N_3O_7$ dengan berat molekul 265 g/mol. Pada thun 1963, Streptozotocin menjadi agen diabetogenic oleh Rakieten dan rekannya. Streptozotocin hingga saat ini, menjadi suatu agen kimia untuk penginduksian penelitian eksperimental hewan coba pada penyakit Diabetes (Eleazu *et al.*, 2013)



Gambar 1: Struktur Kimia Streptozotocin $C_8H_{15}N_3O_7$ (Sumber : (Eleazu *et al.*, 2013)

Streptozotocin merupakan bahan toksik yang dapat merusak sel β pankreas dan efeknya dapat diketahui setelah tujuh puluh dua jam setelah pemberian tergantung dengan dosis yang diberikan. Streptozotocin tersusun dari senyawa *glucose-nitrosoourea* yang bersifat sitotoksik hal ini dapat merusak membran sel β pankreas, merusak struktur *deoxyribonucleic acid* (DNA), meningkatkan pembentukan adenosine *diphosphate ribose* (ADP-ribose), *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD), *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADP) meningkatkan pembentukan radikal bebas seperti *superoksida* (O_2^-), *hydrogen peroksidase* (H_2O_2), dan *radikal hidroksil* (OH^-), Hal ini mengakibatkan terhambatnya pembentukan dan sekresi insulin yang berdampak menimbulkan diabetes (Djunaidi et al., 2014; Hasanah, 2017).

MEKANISME KERJA

Streptozotocin memiliki senyawa yang tidak mudah teroksidasi dan memiliki waktu paruh yang lama. Streptozotocin akan merusak pada membran sel, protein dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dengan cara membentuk radikal bebas secara reaktif sehingga menyebabkan pada

sel beta langerhans pankreas terjadi gangguan pada saat menghasilkan insulin. Pada mitokondria terjadi pembatasan pada pembentukan adenosin trifosfat, akibat dari pembentukan radikal bebas, terjadi hambatan pada siklus Krebs dan mengalami peningkatan pada enzim *xanthine oxidase*. Pada sel Beta langerhans pankreas, Streptozotocin masuk melalui *glucosa transporter 2* (GLUT-2) dan terjadi alkilasi. Organ yang berhubungan dengan GLUT-2 seperti hati dan ginjal mengalami kerusakan akibat Streptozotocin seperti pembengkakan pankreas dan degenerasi sel β pulau Langerhans, produksi insulin akan terhambat dan menurun sehingga menyebabkan Diabetes melitus (Gdp, 2013). Streptozotocin yang diinduksi akan mengalami terjadinya penyakit Diabetes tipe 1 dan Diabetes tipe 2 (Eleazu *et al.*, 2013).

Pemberian Streptozotocin sebagai agen diabetonik memberikan efek langsung terjadi kerusakan permanen pada sel beta pankreas mengakibatkan degranulasi dan hilangnya kapasitas untuk produksi insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan penyakit, seperti diabetogenik, hepatotoksik, nefrotoksik, dan penyebab ulserasi pada lambung. Streptozotocin dapat diberikan secara Intravena atau Intraperitoneal

pada tikus laboratorium dalam beberapa dosis. Streptozotocin yang diberikan dengan dosis 45 mg/kg BB secara Intraperitoneal, efektif menghasilkan keadaan hiperglikemia. Sedangkan pada dosis 65 mg/kg berat badan akan mengakibatkan keadaan hiperglikemia dan ulserasi pada mukosa lambung. Insiden dan tingkat keparahan lesi akibat diberikan Streptozotocin di Pankreas, Hati Ginjal dan GIT, secara bertahap akan meningkat dengan waktu dari satu minggu sampai enam minggu setelah perawatan (Zafar and Naqvi, 2010).

LATAR BELAKANG

Diabetes melitus adalah syndroma gangguan metabolisme yang terjadi akibat tingginya gula darah, sekresi insulin yang abnormal atau insulin yang rendah dan ditandai dengan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein Handani *et al.*, 2015; Senduk, Awaloei and Nangoy, 2016 and Nugroho *et al.*, 2019). Pada penyakit Diabetes melitus umumnya memiliki gejala seperti polifagia, poliuria, dan polidipsi. Diabetes dibedakan menjadi beberapa jenis yaitu Diabetes melitus tipe 1, tipe 2, tipe gestasional dan tipe lainnya (Chaidir, Wahyuni and Furkhani, 2017).

Berdasarkan data WHO secara global pada tahun 2014, jumlah penderita Diabetes sebanyak 422 juta orang berdasarkan usia diatas 18 tahun dan jumlah ini mengalami peningkatan sekitar empat kali lipat pada tahun 1980 sampai 2014. Asia Tenggara dan Pasifik Barat merupakan jumlah terbesar orang dengan penderita Diabetes. Diperkirakan pada tahun 2030, Indonesia akan mengalami peningkatan sekitar 21,3 juta penduduk penderita diabetes. Dan berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2018, jumlah prevalensi khususnya di Provinsi

Sumatera Utara sebanyak 1,8 % berdasarkan diagnosis dokter pada orang berusia diatas 15 tahun (KEMENKES RI, 2019) .

Hal ini terjadi karena pankreas sebagai penghasil insulin tidak dapat melakukan produksi insulin yang cukup dibutuhkan oleh tubuh manusia, sehingga menyebabkan proses metabolisme karbohidrat serta pembakaran tidak berjalan dengan baik (Worotikan, Tuju and Kawuwung, 2017). Ada beberapa faktor resiko yang dapat menyebabkan Diabetes melitus, antara lain seseorang yang tidak mempunyai aktivitas fisik, cara diet tidak sehat dan tidak seimbang, memiliki massa tubuh yang berlebih atau disebut obesitas, memiliki penyakit hipertensi, hiperkolesterolemi, mengkonsumsi alkohol dan memiliki riwayat merokok. Komplikasi Diabetes melitus sering terjadi karena kenaikan gula darah (hiperglikemia) yang tidak terkontrol. Kondisi hiperglikemia ini terjadi akibat abnormalitas pada fungsi endotel, peningkatan protein di dinding pembuluh darah, hilangnya sel mikrovaskular, terjadinya oklusi vascular, sampai kerusakan vascular pada saat euglikemia. Komplikasi Diabetes melitus dapat menyebabkan kegagalan ginjal pada stadium akhir, kebutaan pada penderita diabetes melitus, serta cenderung

menjadi penyakit Kardiovaskular (Arum Mustika Ningrum, Oktavianus, 2016).

Pemberian Streptozotocin dapat menyebabkan resistens insulin dan dapat menaikkan kadar glukosa dalam darah sehingga menyebabkan terjadinya penurunan insulin dan hiperglikemia dalam darah. Efektivitas dari Streptozotocin menimbulkan oksidasi glukosa dan mengurangi biosintesis dan pengeluaran insulin. Mekanisme transporter glukosa di pankreas oleh Streptozotocin pada sel- β menyebabkan penurunan ekspresi GLUT 2. Sehingga terjadinya penurunan sensitifitas pada reseptor insulin perifer dan mengalami peningkatan resistensi dan peningkatan pada kadar glukosa darah (Marliyati and Roosita, 2016).

Platelet Rich Plasma (PRP) adalah suatu plasma yang dikenal akan kaya trombosit dan mampu meningkatkan pertumbuhan atau meregenerasi sel dan jaringan. Jumlah kadar platelet yang ada didalam PRP lebih banyak 20 kali lipatdibandingkan yang beredar dalam darah. Konsentrasi PRP dalam jumlah tertentu diketahui mampu meningkatkan laju proliferasi. PRP juga sebagai sumber proliferasi karena banyak mengandung *Growth Factor* (GFs) dan molekul bioaktif lainnya, seperti

Insulin-Like GF-I, Hepatocyte GF, ADP dan ATP (Islam, Rania and Marwa, 2019; Karina. R *et al.*, 2019). Kandungan yang terdapat pada PRP terbukti dapat menregenerasi dan merangsang bagian eksokrin, ductal dan sel asinar pada pankreas dan membentuk lobus yang baru pada organ pankreas yang terkena Diabetes Melitus (El Tahawy *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya, bahwa PRP dapat meningkatkan pertumbuhan atau meregenerasi sel serta memperbaiki struktur pada Pankreas. Maka peneliti hendak meneliti apakah *Platelet Rich Plasma* (PRP) memiliki efektivitas terhadap Penurunan Kadar Gula Darah (KGD) pada tikus putih jantan galur wistar yang telah diinduksi Streptozotocin.

CARA KERJA

PEMBUATAN PLATELET RICH PLASMA

Pembuatan *Platelet Rich Plasma* (PRP) dilakukan di Laboratorium Biomolekular di Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia dengan menggunakan metode sentrifugasi ganda, yaitu sebagai berikut:

- a. Persiapan alat dan bahan, seperti perlengkapan alat pembedahan dan alat sentrifugasi.



Gambar 2: Dari Sebelah Kanan: Tabung Ungu EDTA, Alat Alat Sentrifugasi, Mikropipet, Pinset, Tabung Reaksi, S spuit, dan Vial.

- b. Tikus terlebih dahulu di seleksi terlebih dahulu dengan keadaan sehat dengan kriteria usia ≤ 2 bulan, tikus jantan, dengan bobot ± 200 gr.



Gambar 3: Tikus dilakukan Penimbangan Berat Badan Terlebih dahulu

- c. Dilakukan pembiusan menggunakan Klorofom.
- d. Lakukan pembedahan pada tikus dan ambil darah sebanyak 3 ml dari tusukan Jantung.



Gambar 4: Tikus dilakukan Pembedahan dan pengambilan Darah dari Jantung



Gambar 5: Tikus dilakukan pengambilan Darah dari Jantung

- e. Masukkan darah yang diambil ke dalam Tabung ungu BD Vacutainer® dengan antikoagulan EDTA.
- f. Lakukan sentrifugasi pertama dengan kecepatan 1600 rpm selama 10 menit. Maka, akan terbentuk 3 bagian pada tabung tersebut, antara lain Plasma, Buffy coat, dan Erythrocytes.



Gambar 6: Darah Tikus dilakukan Sentrifugasi Pertama

- g. Ambillah plasma yang berada pada bagian atas tanpa melewati batas dari buffy coat dan masukkan ke dalam tabung sentrifugasi.



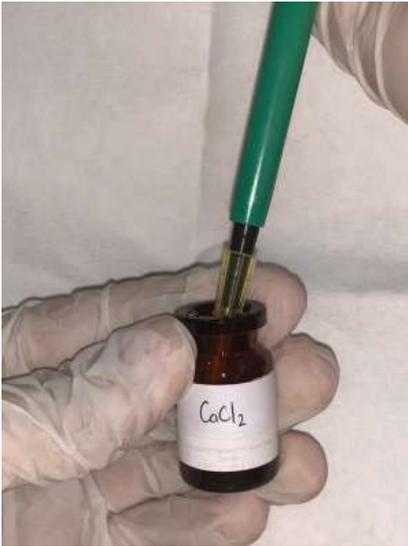
Gambar 7: Pengambilan Plasma dari Tabung EDTA

- h. Lakukan sentrifugasi yang kedua dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit. Ini akan menghasilkan bagian atas *Platelet Poor Plasma* dan yang bagian bawah disebut dengan *Platelet Rich Plasma*.



Gambar 8: Hasil dari Sentrifugasi Kedua

- i. Lakukan pimisahan dengan cara pengambilan *Platelet Poor Plasma* dan selanjutnya akan dibuang. Maka, yang tersisa yaitu *Platelet Rich Plasma*.
- j. Berikan CaCl_2 pada *Platelet Rich Plasma* dan akan menghasilkan gumpalan berbentuk Gel.

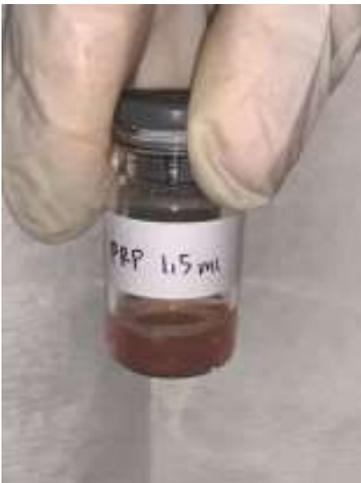


Gambar 9: Pengambilan CaCl₂ menggunakan Mikropipet



Gambar 10: *Platelet Rich Plasma* mengalami Pengendapan berbentuk Gel

- k. Selanjutnya Gel yang terdapat pada PRP akan di buang. Dan sisanya itu adalah *Platelet Rich Plasma*.
- l. *Platelet Rich Plasma* dapat digunakan atau disimpan di dalam freezer Laboratorium sebelum digunakan.



Gambar 11: *Platelet Rich Plasma* siap digunakan

PEMBERIAN PLATELET RICH PLASMA

Sebelum dilakukan pemberian *Platelet Rich Plasma* pada tikus, *Platelet Rich Plasma* terlebih dahulu di campurkan dengan Phosphate Buffer Saline dengan perbandingan 1:1. Selanjutnya tikus dilakukan penginduksian secara Subkutan sesuai dengan dosis yang dibutuhkan.



Gambar 12: *Platelet Rich Plasma* dicampurkan terlebih dahulu dengan Phosphate Buffer Saline (PBS)



Gambar 13: Pemberian *Platelet Rich Plasma* terhadap Tikus Diabetes

PEMELIHARAAN DAN PERLAKUAN PADA HEWAN COBA

Jenis tikus yang akan digunakan adalah tikus putih (*Rattus Norvergicus*) jantan galur wistar. Tikus tersebut akan dilakukan seleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan dibagi secara acak dalam 6 kelompok. Tikus tersebut dipelihara di Laboratorium Pusat Pengembangan Hewan Untuk Penelitian. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini diberikan label atau tanda terlebih dahulu dan diukur berat badannya dengan cahaya dalam keadaan 12 jam terang dan 12 jam gelap.

Aklimatisasi tikus pada tempat yang baru dilakukan selama 7 hari. Tikus ditimbang 3 hari sekali, lalu dipelihara sampai berat badan memenuhi syarat penelitian. Pakan yang diberikan adalah pakan ayam *pellet* dari pakan ayam dengan merk *pellet* 511 dan air minum berupa aquadestilata yang diberikan secara *ad libitum*.

Perlakuan pada tikus dilakukan dengan jumlah sampel 30 ekor tikus jantan dengan perlakuan pada masing-masing kelompok adalah sebagai berikut:

- a. Kelompok 1 (1 - 5) : Kelompok normal tikus hanya diberi makanan dan minuman standar yang diberikan secara *ad libitum*.

- b. Kelompok 2 (6 - 10): Kelompok kontrol, tikus hanya di induksi Streptozotocin 45 mg/kg BB *single dose* secara Intraperitoneal dan Na-CMC 0.5% secara Oral. Pada kelompok ini tikus diberi makanan dan minuman standar yang diberikan secara ad libitum.
- c. Kelompok 3 (11 - 15): Kelompok Standard, tikus di induksi Streptozotocin 45mg/kg BB *single dose* secara Intraperitoneal dan diberi Metformin disuspensi Na-CMC 0.5 % dengan dosis 250 mg/kg BB secara Oral. Pada kelompok ini tikus diberi makanan dan minuman standar yang diberikan secara ad libitum.
- d. Kelompok 4 (16 - 20): Kelompok perlakuan 1, tikus di induksi Streptozotocin 45 mg/kgBB *single dose* secara Intraperitoneal dan di induksi PRP 0.5 ml/kg BB secara subkutan dua kali seminggu selama 3 minggu. Pada kelompok ini tikus diberi makanan dan minuman standar yang diberikan secara ad libitum.
- e. Kelompok 5 (21 - 25): Kelompok perlakuan 2, tikus di induksi Streptozotocin 45 mg/kg BB *single dose* secara Intraperitoneal dan di induksi PRP 1.0 ml/kg BB secara subkutan dua kali seminggu selama

3 minggu. Pada kelompok ini tikus diberi makanan dan minuman standar yang diberikan secara ad libitum.

- f. Kelompok 6 (26 - 30): Kelompok perlakuan 3, tikus di induksi Streptozotocin 45 mg/kg BB *single dose* secara Intraperitoneal dan di induksi PRP 1.5 ml/kg BB secara subkutan dua kali seminggu selama 3 minggu. Pada kelompok ini tikus diberi makanan dan minuman standar yang diberikan secara ad libitum.

UJI NORMALITAS

Pada penelitian yang dilakukan selama 3 minggu didapati beberapa parameter, antara lain berat badan, kadar gula darah sebelum induksi, kadar gula darah setelah induksi, kadar gula darah setelah perlakuan. Sebelumnya, akan dilakukan analisa normalitas data, sebagai berikut:

Tabel 1: Hasil Analisa Normalitas Data dengan Uji *Shapiro-wilk*

Parameter	Kelompok Sampel	Nilai P	Interpretasi
Berat Badan	Normal	0.162	Data Terdistribusi Normal
	Standard	0.852	Data Terdistribusi Normal
	Kontrol	0.910	Data Terdistribusi Normal
	PRP 0.5 ml/kgBB	0.580	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.0 ml/kgBB	0.185	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.5 ml/kgBB	0.310	Data Terdistribusi Normal
Kadar Gula Darah Sebelum	Normal	0.211	Data Terdistribusi Normal
	Standard	0.525	Data Terdistribusi Normal
	Kontrol	0.286	Data Terdistribusi Normal

Induksi	PRP 0.5 ml/kgBB	0.168	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.0 ml/kgBB	0.696	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.5 ml/kgBB	0.281	Data Terdistribusi Normal
Kadar Gula Darah Setelah Induksi	Normal	0.240	Data Terdistribusi Normal
	Standard	0.225	Data Terdistribusi Normal
	Kontrol	0.136	Data Terdistribusi Normal
	PRP 0.5 ml/kgBB	0.431	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.0 ml/kgBB	0.282	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.5 ml/kgBB	0.171	Data Terdistribusi Normal
Kadar Gula Darah Setelah Perlakuan	Normal	0.928	Data Terdistribusi Normal
	Standard	0.123	Data Terdistribusi Normal
	Kontrol	0.358	Data Terdistribusi Normal
	PRP 0.5 ml/kgBB	0.091	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.0 ml/kgBB	0.215	Data Terdistribusi Normal
	PRP 1.5 ml/kgBB	0.093	Data Terdistribusi Normal

Dari hasil penelitian diatas, dapat diberitahukan hasil berupa bahwa data berat badan, KGD sebelum induksi, KGD setelah induksi, KGD setelah intervensi terdistribusi normal. Sehingga, analisa data

dilanjutkan dengan menggunakan analisa *one way ANOVA* dan diikuti *Post Hoc Test* untuk data yang terdistribusi normal.

KARAKTERISTIK AWAL DARI TIKUS

Karakteristik awal yang dinilai pada tikus sebelum diberikan perlakuan adalah berat badan dan KGD sebelum diinduksi. Analisa ini bertujuan untuk memastikan bahwa tikus yang digunakan dalam penelitian ini seragam.

a. Berat Badan

Berdasarkan hasil analisa normalitas data, data berat badan tikus terdistribusi normal sehingga perbandingan berat badan tikus dalam penelitian ini dianalisa dengan uji *One Way* ANOVA. Hasil analisa *One Way* ANOVA tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2: Perbandingan Berat Badan Awal Tikus

Kelompok Perlakuan	Berat Badan		Nilai P
	Mean	SD	
Normal	190.40	13.69	0.071
Standard	189.60	20.86	
Kontrol	205.60	27.95	
PRP 0.5 ml/kgBB	203.00	14.02	
PRP 1.0 ml/kgBB	171.20	13.03	
PRP 1.5 ml/kgBB	183.40	16.96	

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa tidak terdapat perbedaan berat badan yang signifikan terhadap berat badan tikus yang digunakan dalam penelitian ini. Hal ini dapat dilihat dari nilai $P = 0.071$. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tikus yang digunakan dalam penelitian ini memiliki berat badan seragam.

b. Kadar Gula Darah Sebelum Induksi

Selain berat badan, parameter yang juga dinilai sebagai karakteristik awal tikus adalah kadar gula darah sebelum induksi. Oleh karena data kadar gula darah sebelum induksi terdistribusi normal maka, analisa data kadar gula darah sebelum induksi menggunakan uji *One Way ANOVA*. Hasil analisa tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3: Perbandingan Kadar Gula Darah Sebelum Induksi Streptozotocin pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Kadar Gula Darah		Nilai P
	Mean	SD	
Normal	96.20	8.53	0.454
Standard	105.60	6.80	
Kontrol	103.60	11.01	

PRP 0.5 ml/kgBB	103.00	4.74	
PRP 1.0 ml/kgBB	96.60	6.47	
PRP 1.5 ml/kgBB	106.00	16.81	

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa tidak dijumpai perbedaan yang signifikan terhadap kadar gula darah sebelum induksi pada masing-masing kelompok perlakuan tikus. Hal ini dapat dilihat dari nilai $P = 0.454$. Sehingga dapat disimpulkan tikus yang digunakan dalam penelitian ini memiliki kadar gula darah awal yang seragam.

c. Kadar Gula Darah Setelah Induksi

Setelah dilakukan induksi dengan Streptozotocin, kadar gula darah tikus kembali diukur setelah 3 x 24 jam. Dari hasil uji normalitas data kadar gula darah setelah induksi terdistribusi normal, sehingga perbandingan kadar gula darah setelah induksi dianalisa dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil analisa tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4: Perbandingan Kadar Gula Darah Tikus Setelah Induksi Streptozotocin

Kelompok Perlakuan	Kadar Gula Darah		Nilai P
	Mean	SD	
Normal	99.20	4.32	< 0.05

Standard	450.80	74.83
Kontrol	424.80	49.31
PRP 0.5 ml/kgBB	356.80	55.73
PRP 1.0 ml/kgBB	363.20	26.67
PRP 1.5 ml/kgBB	381.20	5.89

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa kadar gula darah tikus setelah induksi menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini terlihat dari nilai $P < 0.05$. Untuk mengetahui perbandingan kadar gula darah dari masing-masing kelompok perlakuan dilakukan uji lanjutan dengan *Post Hoc Test Games-Howell*. Hasil uji lanjutan dengan *Post Hoc Test Game-Howell* dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 5: Hasil Analisa *Post-Hoc Test Games-Howell* Kadar Gula Darah Setelah Perlakuan antar Kelompok Perlakuan

Kelompok Perlakuan		Nilai P
Pembanding 1	Pembanding 2	
Normal	Standard	0.003*
	Kontrol	0.001*
	PRP 0.5 ml/kgBB	0.003*
	PRP 1.0 ml/kgBB	< 0.05*

	PRP 1.5 ml/kgBB	< 0.05*
Standard	Kontrol	0.983
	PRP 0.5 ml/kgBB	0.317
	PRP 1.0 ml/kgBB	0.285
	PRP 1.5 ml/kgBB	0.436
Kontrol	PRP 0.5 ml/kgBB	0.397
	PRP 1.0 ml/kgBB	0.266
	PRP 1.5 ml/kgBB	0.477
PRP 0.5 ml/kgBB	PRP 1.0 ml/kgBB	1.000
	PRP 1.5 ml/kgBB	0.906
PRP 1.0 ml/kgBB	PRP 1.5 ml/kgBB	0.694

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa antar kelompok perlakuan tidak dijumpai perbedaan kadar gula darah yang signifikan. Kecuali kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini wajar mengingat kelompok normal tidak diinduksi.

ANALISA EFEK ANTI-HIPERGLIKEMIK DARI PRP

Untuk menilai efek anti-hiperglikemik dari PRP, maka dilakukan analisa terhadap kadar gula darah tikus setelah pemberian PRP. Analisa terhadap kadar gula darah tikus dilakukan dengan uji *One Way* ANOVA karena data kadar gula darah terdistribusi normal. Hasil analisa tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 6: Hasil Analisa *One Way* ANOVA Terhadap Kadar Gula Darah Setelah Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Kadar Gula Darah		Nilai P
	Mean	SD	
Normal	98.80	1.92	< 0.05
Standard	118.00	15.31	
Kontrol	546.80	42.25	
PRP 0.5 ml/kgBB	86.60	19.74	
PRP 1.0 ml/kgBB	106.60	17.17	
PRP 1.5 ml/kgBB	88.00	12.94	

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan kadar gula darah tikus setelah diberikan PRP pada masing-masing kelompok. Hal ini dapat dilihat dari nilai $P < 0.05$. Kemudian, analisa

statistik dilanjutkan dengan *Post hoc Test Games-Howell* untuk menilai perbedaan antar kelompok perlakuan dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 7: Hasil Analisa *Post-Hoc Test Games-Howell* Kadar Gula Darah Setelah Perlakuan antar Kelompok Perlakuan

Kelompok Perlakuan		Selisih	Nilai P
Pembanding 1	Pembanding 2		
Normal	Standard	19.20	0.232
	Kontrol*	448.00	< 0.05
	PRP 0.5 ml/kgBB	12.20	0.742
	PRP 1.0 ml/kgBB	7.80	0.894
	PRP 1.5 ml/kgBB	10.80	0.535
Standard	Kontrol*	428.80	< 0.05
	PRP 0.5 ml/kgBB	31.40	0.159
	PRP 1.0 ml/kgBB	11.40	0.865
	PRP 1.5 ml/kgBB	30.00	0.077
Kontrol	PRP 0.5 ml/kgBB*	460.20	< 0.05
	PRP 1.0 ml/kgBB*	440.20	< 0.05
	PRP 1.5 ml/kgBB*	458.80	< 0.05
PRP 0.5 ml/kgBB	PRP 1.0 ml/kgBB	20.00	0.562

	PRP 1.5 ml/kgBB	1.40	1.000
PRP 1.0 ml/kgBB	PRP 1.5 ml/kgBB	18.60	0.759

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa tidak dijumpai perbedaan yang signifikan antar kelompok tikus yang diberikan PRP terhadap kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa Pemberian PRP secara signifikan menurunkan kadar gula darah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, tidak didapati perbedaan yang signifikan terhadap kadar gula darah pada kelompok PRP terhadap kelompok normal dan standard. Hal ini menunjukkan bahwa PRP secara signifikan mampu menurunkan gula darah hingga mendekati nilai kadar gula darah pada tikus yang normal dan kelompok standard yang diberikan obat Metformin sebagai obat standard.

PEMBAHASAN

Diabetes melitus dikenal sebagai *non-communicable disease* atau penyakit tidak menular dengan memiliki prevalensi tinggi di dunia. Diabetes melitus juga dapat diartikan sebagai penyakit atau kelainan heterogen yang bersifat kronis progresif dimana tubuh tidak dapat memetabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang menyebabkan hiperglikemia (Djunaidi, Affandi and Praseptiangga, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian ini menggunakan Streptozotocin terhadap tikus putih jantan galur wistar. Dengan intervensi pemberian PRP pada dosis 0,5 ml/kg BB, 1ml/kg BB, 1,5 ml/kg BB dengan pemberian 2 kali seminggu selama 3 minggu, terbukti bahwa pemberian PRP pada dosis 0,5 ml/kg BB sangat efektif dalam penurunan kadar gula darah karena didalam PRP terdapat faktor pertumbuhan yang berfungsi untuk menregenerasi jaringan pankreas yang rusak oleh akibat Streptozotocin sehingga mengembalikan fungsi pankreas.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (El Tahawy *et al.*, 2017), menggunakan PRP sebagai intervensi terhadap tikus jantan galur wistar yang diinduksi oleh Streptozotocin. Dengan

dosis PRP 0,5 ml yang diinjeksi secara subkutan sebanyak 2 kali dalam satu minggu selama 3 minggu terbukti dapat menregenerasi dan merangsang bagian eksokrin, ductal dan sel asinar pada pankreas dan membentuk lobus yang baru pada organ pankreas yang terkena Diabetes Melitus.

Platelet Rich Plasma (PRP) banyak digunakan dalam pengobatan di berbagai bidang ilmu kedokteran. PRP merupakan trombosit yang kaya akan platelet di plasma yang berasal dari darah utuh (*Whole Blood*). Terdapat berbagai *growth factors* (GF) di dalam PRP sebagai reseptor fisiologis yang berfungsi menregenerasi, anti peradangan dan proses penyembuhan luka (Hidajat, Malik and Buditjahjono, 2012; Talab and Waheed, 2019).

Platelet Rich Plasma diperkaya dengan platelet/ trombosit, dimana trombosit tersebut mengandung berbagai senyawa-senyawa yang penting untuk efek farmakologis. Platelet-Platelet tersebut akan melepaskan *Platelet Derived Angiogenesis GF* dan *growth factors*(GF) antara lain: *Vascular Endothelial GF*, *Platelet Derived GF*, *Platelet Derived Endothelial GF*, *Fibrolast Growth Factors*, *Transforming GF – Beta*, *Insulin*

like GF, Hepatocyte Growth Factor dan Epidermal Growth Factor. (Hidajat, Malik and Buditjahjono, 2012; Nirmalasari *et al.*, 2016; Alves and Grimalt, 2018).

Cara kerja utama PRP yaitu melalui trombosit itu sendiri dengan cara melepaskan berbagai macam faktor pertumbuhan (GF) yang telah diaktivasi dan di degranulasi yang bertindak sebagai pengantar signal untuk mengatur berbagai macam proses. Faktor pertumbuhan α -granules yang terdapat di trombosit, setelah diaktifkan akan melepaskan berbagai macam dari faktor pertumbuhan. Setelah terbentuk dari platelet koagulum, trombosit teraktivasi di antara untaian fibrin membentuk matriks dalam koagulum, yang membantu dalam pembentukan dari faktor pertumbuhan dan akhirnya akan menyebar kedalam jaringan sekitarnya. Faktor pertumbuhan tersebut memiliki sifat mitogenik dan kemotaktik pada berbagai sel yang terdapat pada luka, seperti fibroblas, keratinosit dan sel epitel (Hidajat, Malik and Buditjahjono, 2012; Talab and Waheed, 2019). Hal tersebut akan bekerja menekan pelepasan sitokin pada peradangan, sehingga berinteraksi

dengan makrofag untuk angiogenesis, menregenerasi, dan meningkatkan penyembuhan jaringan (Talab and Waheed, 2019).

PENUTUP

Adapun kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini, yaitu pada dosis *Platelet Rich Plasma* (PRP) terendah secara signifikan telah memberikan efek anti-hiperglikemik dibandingkan dengan kelompok kontrol dan tidak menunjukkan penurunan KGD yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok lain.

Platelet Rich Plasma atau dikenal dengan Plasma yang kaya akan trombosit dapat memberikan anti-hiperglikemik. Efek proteksi dari *Platelet Rich Plasma* terhadap penurunan Kadar Gula Darah disebabkan oleh berbagai faktor-faktor pertumbuhan yang memiliki sifat farmakologis berupa efek anti-hiperglikemik. Sehingga, Faktor pertumbuhan tersebut dapat menurunkan kadar gula darah dengan mengembalikan fungsi pankreas sebagai penghasil insulin.

DAFTAR PUSTAKA

- Alves, R. and Grimalt, R. (2018) 'A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification', *Skin Appendage Disorders*, 4(1), pp. 18–24. doi: 10.1159/000477353.
- American Diabetes Association (2015) *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. US: American Diabetes Association. doi: 10.2337/dc14-S014.
- Arum Mustika Ningrum, Oktavianus, W. H. (2016) 'Gambaran tingkat pengetahuan penderita dm terhadap komplikasi', pp. 123–130.
- Auliya, P., Oenzil, F. and Dia Rofinda, Z. D. (2016) 'Gambaran Kadar Gula Darah pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang Memiliki Berat Badan Berlebih dan Obesitas', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3), pp. 528–533. doi: 10.25077/jka.v5i3.571.
- Chaidir, R., Wahyuni, A. S. and Furkhani, D. W. (2017) 'Hubungan Self Care Dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus', *Jurnal Endurance*, 2(2), p. 132. doi: 10.22216/jen.v2i2.1357.
- Charisma, A. M. (2017) 'Korelasi Kadar Rata-Rata Glukosa Darah Puasa Dan 2 Jam Post Prandial Tiga Bulan Terakhir Dengan Nilai Hba1c Pada Pasien Diabetes Melitus Prolanis Bpjs Kabupaten Kediri

- Periode Mei-Agustus 2017', *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 12(August), pp. 1–11.
- Chen, N. F. *et al.* (2018) 'Therapeutic effect of platelet-rich plasma in rat spinal cord injuries', *Frontiers in Neuroscience*, 12(APR), pp. 1–12. doi: 10.3389/fnins.2018.00252.
- Cozma, C. N., Raducu, L. and Jecan, C. R. (2016) 'Platelet Rich Plasma-mechanism of action and clinical applications', *Journal of Clinical and Investigative Surgery*, 1(2), pp. 41–46. doi: 10.25083/2559.5555.12.4146.
- Derek, M.I, Rottie, J.V, Kallo, V. (2017) 'Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Kasih Gmim Manado', *e-Journal Keperawatan*, 5(1), p. 2.
- Djunaidi, C. S., Affandi, D. R. and Praseptiangga, D. (2014) 'Efek hipoglikemik tepung komposit (ubi jalar ungu, jagung kuning, dan kacang tunggak) pada tikus diabetes induksi streptozotocin', *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 10(3), p. 119. doi: 10.22146/ijcn.18859.
- Djunaidi et al. (2014) 'Efek hipoglikemik tepung komposit (ubi jalar ungu, jagung kuning, dan kacang tunggak) pada tikus diabetes induksi streptozotocin', *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 10(3), p. 119. doi: 10.22146/ijcn.18859.
- Eleazu, C. O. *et al.* (2013) 'Review of the mechanism of cell death

resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans', *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1). doi: 10.1186/2251-6581-12-60.

El Tahawy, N. F. *et al.* (2017) 'Effect of Platelet Rich Plasma (PRP) Injection on the Endocrine Pancreas of the Experimentally Induced Diabetes in Male Albino Rats: A Histological and Immunohistochemical Study', *Journal of Diabetes & Metabolism*, 08(03). doi: 10.4172/2155-6156.1000730.

Fatimah N R (2015) 'Diabetes Melitus Tipe 2', *Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung*, 4(1302006088), pp. 93–101.

Firdaus, Marliyati, S. A. and Roosita, K. (2016) 'Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin , Sucrose- Induce Diabetic Male Rats Model for Research', 12(1), pp. 29–34.

Gdp, K. (2013) 'PeGdp, K. (2013) "Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah", *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(2), pp. 77–87. rubahan Kadar Glukosa Darah Puasa Pada Tikus Sprague Dawley Yang Diinduksi Strepto', *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(2), pp. 77–87.

Hadi, R. S., Kusumah, I. and Sandra, Y. (2019) 'Pengaruh Platelet - Rich

Plasma (PRP) Terhadap Proliferasi dan Viabilitas Human Dermal Fibroblast (HDF) dalam Konsentrasi Glukosa Tinggi (The Effect of Platele - Rich Plasma PRP) on Proliteration an Viability of Human Dermal Fibroblast (HDF) at Hi', 15(2), pp. 213–217.

Handani, A. R. *et al.* (2015) 'Pengaruh Pemberian Kacang Panjang (Vigna Unguiculatterhadap Struktur Mikroskopis Ginjal Mencit (Mus Musculus) Yang Diinduksi Aloksan', *Jurnal Medika Veterinaria*, 9(1). doi: 10.21157/j.med.vet..v9i1.2987.

Handayani, D. and Dominica, D. (2018) 'Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol. 5 No. 1 Juli 2018 36', 5(1), pp. 36–44.

Hasanah, A. (2017) 'Efek Jus Bawang Bombay (Allium Cepa Linn.) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (Stz)', *Saintika Medika*, 11(2), p. 92. doi: 10.22219/sm.v11i2.4203.

Hidajat, D., Malik, D. A. and Buditjahjono, S. (2012) 'Platelet-Rich Plasma Dalam Dermatologi', *Mdvi*, 39(4), pp. 176–185. Available at: <http://www.perdoski.or.id/doc/mdvi/fulltext/25/152/176-185.pdf>.

Islam, I. H. M. ., Rania, N. A. M. . and Marwa, M. A. M. . (2019) 'Effect of Platelet Rich Plasma on an Experimental Rat Model of Adriamycin Induced Chronic Kidney Disease', *The Medical Journal of Cairo University*, 87(June), pp. 2207–2217. doi:

10.21608/mjcu.2019.54382.

Karina, R, I. *et al.* (2019) 'Jurnal Riset Biologi dan Aplikasinya', 1(1), pp. 18–25.

KEMENKES RI (2019) 'Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018', *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, pp. 1–8.

Marliyati, S. A. and Roosita, K. (2016) 'Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin , Sucrose- Induce Diabetic Male Rats Model for Research', 12(1), pp. 29–34.

Mulyani, R. (2015) 'Faktor-Faktor Yang Berhubungan dengan Kadar Glukosa Darah Sewaktu Pasien DM Tipe 2', *Jurnal Keperawatan*.

Nirmalasari, L. *et al.* (2016) 'Pengaruh pemberian plasma kaya trombosit dan karbonat hidroksiapatit pada proses penutupan defek tulang kepala hewan coba tikus', *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 8(3), pp. 172–178. doi: 10.35790/jbm.8.3.2016.14152.

Nugroho, A. D. *et al.* (2019) 'Turmeric as a preventive agent of oxidative stress and diabetic nephropathy in alloxan induced Wistar rats', *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 13(4), pp. 1208–1213.

Raihan, R., Hadinegoro, S. R. S. and Tumbelaka, A. R. (2016) 'Faktor Prognosis Terjadinya Syok pada Demam Berdarah Dengue', *Sari*

Pediatri, 12(1), p. 47. doi: 10.14238/sp12.1.2010.47-52.

Ridwan, Z., Bahrin, U. and R, R. D. P. (2018) 'Ketoasidosis Diabetik Di Diabetes Melitus Tipe 1', *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 22(2), p. 200. doi: 10.24293/ijcpml.v22i2.1127.

Rudianto, A. D. (2011) *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2011*.

Salem, N., Helmi, N. and Assaf, N. (2018) 'Renoprotective Effect of Platelet-Rich Plasma on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. doi: 10.1155/2018/9658230.

Santosa, A., Trijayanto, P. A. and Endiyanto (2017) 'Hubungan Riwayat Garis Keturunan dengan Usia Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe II', *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, pp. 1–6.

Senduk, C. C. C., Awaloei, H. and Nangoy, E. (2016) 'Uji efek ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap kadar gula darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan', *Jurnal e-Biomedik*, 4(1). doi: 10.35790/ebm.4.1.2016.12291.

Setyawati, A. (2010) 'Pengaruh Relaksasi Ototogenik Terhadap Kadar Gula Darah Dan Tekanan Darah Pada Klien Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Hipertensi Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Di D.I.Y',

Uj, F I K.

Sudoyo, A. W. *et al.* (2014) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI, Interna Publishing.* doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07583.x.

Talab, M. A. and Waheed, Z. (2019) 'Histopathological Study of Platelete Rich Plasma for Treatment of Induced Cutaneous Ulcer in Diabetic Rabbits Induced By', 18(1), pp. 236–248.

World Health Organization (2016) 'Global Report on Diabetes', *Isbn*, 978, p. 88. doi: ISBN 978 92 4 156525 7.

Worotikan, R. V, Tuju, E. A. and Kawuwung, F. (2017) 'Analisis Efektivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Buah Andaliman (*Zanthoxylum acanthopodium* DC) Pada Hispatologi Ginjal Tikus Putih', *Jurnal sains, matematika dan edukasi (JSME)*, 5(1), pp. 29–37.

Yusnanda, F., Rochadi, R. K. and Maas, L. T. (2019) 'Pengaruh Riwayat Keturunan terhadap Kejadian Diabetes Mellitus pada Pra Lansia di BLUD RSUD Meuraxa Kota Banda Aceh Tahun 2017', *Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 4(1), p. 18. doi: 10.33143/jhtm.v4i1.163.

Zafar, M. and Naqvi, S. N.-H. (2010) 'Effects of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weights of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats: A Comparative Study Efectos de la Diabetes Inducida por STZ en los Pesos Relativos de Riñón, Hígado y Páncreas en Ratas

Albinas: un Estudio Comparativo', *Int. J. Morphol*, 28(1), pp. 135–142. Available at: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v28n1/art19.pdf>.

BIOGRAFIS PENULIS



Dr. dr. Linda Chiuman, MKM, AIFO-K, sebagai dosen tetap, di Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Kesehatan Masyarakat Universitas Prima Indonesia di Medan. Lahir di Binjai, 20 Juni 1988. Mendapatkan gelar dokter di Universitas Sumatera Utara pada tahun 2011.

Lulus magister Kesehatan masyarakat dalam bidang administrasi rumah sakit di Institut kesehatan Helvetia pada tahun 2017. Pada saat ini menjabat sebagai wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Kesehatan Masyarakat Universitas Prima Indonesia. Mendapatkan sertifikasi AIFO-K (Ahli Ilmu Faal Olahraga - Klinis) pada tahun 2019. Selain itu, penulis juga baru saja menyelesaikan Pendidikan doctoral pada bidang kedokteran dasar di Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Ilmu Kesehatan, Universitas Prima Indonesia.

RINGKASAN ISI BUKU

Buku ini secara singkat memaparkan manfaat dan khasiat dari PRP atau *Platelet Rich Plasma*, terutama sebagai antidiabetik dan mencegah sindrom metabolic dengan pendekatan ilmiah melalui eksperimen dengan menggunakan hewan coba berupa tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang kemudian diinduksi dengan menggunakan Streptozotocin (STZ) sebagai model diabetik secara *in vivo*.