

## PERAN *PLATELET RICH PLASMA* PADA REGENERASI SARAF

Dessy Rakhmawati Emril<sup>1</sup>, Meutia Maulina<sup>2</sup>

dessyemril@usk.ac.id

<sup>1</sup>Staf Pengajar Departemen Neurologi Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Residen Neurologi Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

### Abstract

*Nerve cell regeneration is the regrowth or recovery of nerve tissue, cells, or products from cells after injury. Peripheral nerves that are injured will undergo a series of complex and coordinated processes to remove damaged tissue and start the repair process which will eventually undergo a regeneration process. Platelet rich plasma (PRP) is an autologous blood sample that has a platelet concentration above the normal level contained in blood plasma. Platelet rich plasma is rich in growth factors such as platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), Insulin-like Growth Factor 1,2 (IGF-1, IGF-2) and Fibroblast Growth Factor (FGF). Platelet rich plasma can increase Schwann cell proliferation, migration of Schwann cells and synthesis of extracellular matrix such as collagen which has benefits in nerve regeneration. Platelet rich plasma has a positive effect on nerve regeneration. The neuroregenerative and neuroprotective potential of PRP depends on the amount of growth factor released upon activated platelets. Platelet rich plasma with high growth factor can act as a catalyst to speed up the healing process and nerve regeneration.*

**Keywords:** growth factor, platelet rich plasma, nerve regeneration

### Abstrak

Regenerasi sel saraf merupakan pertumbuhan kembali atau kesembuhan dari jaringan saraf, sel, atau produk dari sel setelah cedera. Saraf perifer yang mengalami cedera akan menjalani suatu rangkaian proses yang kompleks dan terkoordinasi untuk menghilangkan jaringan yang rusak dan memulai proses perbaikan yang pada akhirnya akan mengalami proses regenerasi. *Platelet rich plasma* (PRP) merupakan sampel darah autologus yang memiliki konsentrasi trombosit di atas kadar normal yang terkandung dalam plasma darah. *Platelet rich plasma* kaya akan faktor pertumbuhan seperti *platelet derived growth factor* (PDGF), *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor* (EGF), *Insulin-like Growth Factor 1,2* (IGF-1, IGF-2) dan *Fibroblast Growth Factor* (FGF). *Platelet rich plasma* dapat meningkatkan proliferasi sel Schwann, migrasi sel Schwann dan sintesis matriks ekstraseluler seperti kolagen yang mempunyai manfaat pada regenerasi saraf. *Platelet rich plasma* memiliki efek positif pada regenerasi saraf. Potensi neuroregeneratif dan neuroprotektif PRP tergantung pada jumlah faktor pertumbuhan yang dilepaskan pada aktivasi trombosit. *Platelet rich plasma* dengan faktor pertumbuhan tinggi dapat bertindak sebagai katalis untuk mempercepat proses penyembuhan dan regenerasi saraf.

**Kata kunci:** faktor pertumbuhan, *platelet rich plasma*, regenerasi saraf

### Pendahuluan

Regenerasi sel saraf merupakan pertumbuhan kembali atau kesembuhan dari jaringan saraf, sel, atau produk dari sel setelah cedera. Saraf perifer yang mengalami cedera akan menjalani suatu rangkaian proses yang kompleks dan terkoordinasi untuk menghilangkan jaringan yang rusak dan memulai proses perbaikan yang pada akhirnya akan mengalami proses regenerasi.<sup>1</sup>Proses regenerasi akan terinduksi pasca cedera saraf tepi. Proses regenerasi bertujuan untuk memfasilitasi

pembentukan tunas akson yang baru pada bagian distal lesi. Proses regenerasi yang sempurna ditandai dengan pembentukan tunas akson yang baru tanpa disertai timbulnya gangguan neurologis.<sup>2</sup> Sering kali terjadi gangguan pada proses regenerasi saraf tepi pasca trauma. Gangguan regenerasi ini ditandai dengan lambatnya pertumbuhan tunas akson yang baru, serta timbulnya berbagai gangguan neurologis pasca trauma.<sup>3,4</sup> Pemulihan fungsional setelah lesi berat pada saraf utama seringkali tidak sempurna

dan tidak memuaskan, meskipun telah banyak kemajuan teknologi di bidang bedah dan pemahaman mengenai regenerasi saraf selama 30 tahun terakhir.<sup>5</sup>

Proses regenerasi saraf membutuhkan kaskade *cell-signaling molecule* dan faktor tropik yang mirip dengan respons peradangan. Faktor-faktor neurotropik seperti *Neural growth factor* (NGF), *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF), faktor siliari neurotropik, dan lainnya yang penting dalam proses perbaikan saraf. Faktor pertumbuhan saraf merupakan molekul neurotropik pertama yang teridentifikasi dan tetap sebagai karakteristik terbaik. Ini meliputi kemampuan hidup dan pemeliharaan sel saraf dalam keadaan normal dan menjadi komponen penting dari proses perbaikan saraf.<sup>6,7</sup>

Trombosit merupakan salah satu sel yang mengandung neurotropik. Trombosit juga mengandung neurotropik dalam jumlah kecil seperti yang dihasilkan saat terjadi kerusakan saraf oleh sel Schwann. Trombosit yang telah diaktivasi akan menghasilkan berbagai mediator biologis seperti faktor pertumbuhan dan neurotropik berupa, *Platelet derivate growth factor* (PDGF), *Transforming growth factor-β* (TGF-β), *Fibroblastic growth factor* (FGF), *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), *Insulin -like growth factor-1* (IGF-1), *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *Nerve growth factor* (NGF) dan *Neurotrophin-3* (NT3).<sup>8,9</sup> Faktor pertumbuhan tersebut bekerja secara lokal pada area cedera untuk mencetus mitosis sel yang tidak berdiferensiasi dan menstimulasi angiogenesis.<sup>10,11</sup>

Berkaitan dengan fungsi trombosit sebagai penghasil berbagai faktor pertumbuhan, platelet rich plasma (PRP) sering digunakan dalam

berbagai aplikasi klinis guna memberikan efek terapeutik dengan berbagai faktor pertumbuhan yang dimilikinya. platelet rich plasma merupakan autolog plasma yang memiliki konsentrasi trombosit yang tinggi. Jumlah trombosit normal dalam darah 150.000/μl hingga 350.000/μl, rata-rata 200.000/μl. Pada PRP, konsentrasi trombosit mencapai 1.000.000/μl. platelet rich plasma adalah produk autolog yang diproduksi dari *whole blood* melalui proses *sentrifuge* sehingga menghasilkan konsentrasi trombosit yang tinggi dalam volume plasma yang rendah.<sup>17</sup> Penggunaan PRP dipercaya dapat meningkatkan konsentrasi dan pelepasan faktor pertumbuhan dan diferensiasi pada daerah cedera untuk augmentasi proses penyembuhan alami. Beberapa faktor akan meregulasi proses seluler seperti mitogenesis, kemotaksis, diferensiasi dan metabolisme.<sup>12,13</sup>

## **Pembahasan**

Regenerasi sel saraf merupakan pertumbuhan kembali atau kesembuhan dari jaringan saraf, sel, atau produk dari sel setelah cedera. Saraf perifer yang mengalami cedera akan menjalani suatu rangkaian proses yang kompleks dan terkoordinasi untuk menghilangkan jaringan yang rusak dan memulai proses perbaikan yang pada akhirnya akan mengalami proses regenerative.<sup>1</sup>

Segera setelah saraf cedera, hilangnya kontak dengan akson akan merangsang sel Schwann untuk berproliferasi dan mengubah fenotipnya dari mielinisasi menjadi nonmielinisasi yang mendukung pertumbuhan. Ekspresi *messenger Ribo Nucleic Acid* (mRNA) dari protein yang berhubungan dengan mielin, seperti P0 dan glikoprotein yang berhubungan dengan mielin berkurang. Neutrofin (seperti *nerv*

*growth factor*), reseptornya (seperti p75, GFRA-1, GFRA-2) dan molekul adhesi (seperti molekul adhesi sel neural) meningkat sebagai persiapan untuk proses regenerasi akson. Gen yang meningkat ini disebut dengan *regeneration-associated genes* (RAGs).<sup>1</sup>

Neuron yang mengalami cedera menurunkan jumlah protein mRNA yang diperlukan untuk transmisi saraf dan meningkatkan protein yang diperlukan untuk membangun kembali prosesus perifer. Aktin, tubulin, dan GAP-43 ditingkatkan segera setelah cedera. Implikasi dari peningkatan RAGs ini adalah penurunan kapasitas neuron untuk meregenerasi aksonnya secara bertahap dari penurunan kapasitas sel Schwann untuk mendukung regenerasi akson. Cedera saraf akan membagi akson menjadi dua, proksimal dan distal dari daerah cedera sehingga mengalami perubahan struktur dan molekular sebagai persiapan untuk proses regenerasi akson. Terjadi proses disintegrasi pada ujung akson distal dari daerah cedera yang bermula pada 24 sampai 48 jam setelah aksonotomi dan berakhir pada minggu ke 3-6. Proses ini dimulai dengan granulasi di dalam aksoplasma akibat dari proteolysis aksoplasmatik. Diantara semua struktur sitoskeletal, mikrotubular diperkirakan pertama mengalami disitegrasi, yang berakibat impediment dari transport akson akan mempercepat proses degenerasi. Disintegrasi neurofilamen terjadi dan akan berakhir dalam 7-10 hari. Perkembangannya diatur oleh faktor kemotaktis yang disekresi oleh sel Schwann. Segmen proksimal umumnya berkurang diameternya karena kehilangan konektivitas fungsional ke ujung otot organ dan sel Schwann yang menyelubunginya.<sup>1</sup>

Akibatnya, kecepatan konduksi saraf yang cedera menjadi berkurang. Secara mikroskopis, tingkat kerusakan pada segmen proksimal dan badan sel saraf tergantung pada jarak lokasi cedera dari badan sel atau nukleus. Jika lokasi cedera jauh badan sel saraf, maka sel Schwann terdegradasi dan degradasi aksonal dapat meluas hanya ke ujung simpul Ranvier yang berdekatan. Namun, jika lokasi cedera dekat atau berdekatan dengan badan sel saraf, degenerasi saraf dapat meluas sampai ke badan sel yang menyebabkan kematian sel saraf. Misalnya, kematian sel terkait apoptosis pada dasar neuron ganglion dorsal setelah aksonotmesis dapat mencapai 50 %. Jika badan sel saraf bertahan, terjadi perubahan stereotip. Nukleus berpindah atau tersebar ke ujung sel dan memilih sitoplasma (misalnya granula Nissl, retikulum endoplasma) menjalani kromatolisis. Pertahanan sitoplasma suatu neuron terhadap cedera bergantung pada adanya hubungan dengan nukleus meski secara tidak langsung. Kelangsungan hidup sel telah terbukti bergantung pada sel Schwann dan molekul yang ada dilingkungan terdekat.<sup>1,14</sup>

Nukleus memiliki peranan penting pada sintesis protein yang akan dibawa ke dalam proses sel dan menggantikan protein yang telah dimetabolisme oleh aktivitas sel, akibatnya sitoplasma akson dan dendrit akan segera mengalami degenerasi jika prosesus inti terpisah dari badan sel saraf. Neuron yang hancur dikeluarkan oleh fagosit, yaitu oleh sistem retikuloendotelial pada susunan saraf perifer. Putusnya akson saraf perifer akan diikuti oleh usaha untuk regenerasi dan perubahan perbaikan degeneratif pada segmen distal dari tempat cedera, termasuk ujung-ujungnya yang disebut degenerasi Wallerian.<sup>1</sup>

Akson yang membengkak dan berbentuk ireguler terjadi pada hari pertama, dan akan terpecah menjadi fragmen-fragmen pada hari ketiga atau keempat, kemudian debris dicerna oleh sel Schwann dan makrofag jaringan yang ada di sekitarnya. Seluruh akson akan hancur dalam waktu seminggu, sementara itu selubung mielin akan terjadi menjadi butir-butir lemak yang akan difagosit oleh makrofag jaringan.<sup>1,14</sup>

Regenerasi saraf perifer menunjukkan kemampuan saraf perifer untuk memperbaiki dirinya termasuk membuat kembali koneksi yang dapat berfungsi lagi secara fungsional. Regenerasi ini diikuti oleh aktivitas dari makrofag, sel Schwann, dan akson. Keberhasilan regenerasi tergantung dari tingkat keparahan cedera dan hasil perubahan-perubahan degeneratif. Bekas luka mungkin melibatkan elemen yang berdekatan dan jaringan intrafascicular yang menyebabkan penghambatan regenerasi yang signifikan. Dalam kasus cedera yang berat, ujung saraf menjadi sangat tidak teratur dengan fibroblas, makrofag, kapiler, sel Schwann dan serat kolagen dimana akson yang berdegenerasi membentuk massa tidak teratur yang dikenal sebagai neuroma.<sup>1</sup>

Kesembuhan fungsional setelah cedera saraf melibatkan serangkaian tahapan yang kompleks, yang masing-masing dapat memperlambat atau mengganggu proses regeneratif. Pada kasus dengan semua derajat cedera saraf, tahapan-tahapan regenerasi ini perlu digolongkan secara anatomis. Tahapan regenerasi dapat dikelompokkan berdasarkan zona anatomi, yaitu 1) badan sel neuron, 2) segmen antara badan sel dan lokasi cedera, 3) lokasi cedera itu sendiri, 4) segmen distal antara lokasi cedera dan organ target, dan 5) organ target itu sendiri.<sup>1</sup>

Diameter akson akan meningkat pada saat regenerasi dapat mencapai 2mm/hari pada saraf kecil dan 5 mm/hari pada saraf besar, namun tidak akan mencapai besar normalnya sebelum cedera. Terdapat ketergantungan antara badan sel dan akson dalam hal kesembuhan, yaitu badan sel tidak dapat sembuh dengan sempurna tanpa koneksi fungsional perifer yang baik, dan kaliber akhir akson tergantung dari kesembuhan badan sel. Badan sel sendiri bereaksi terhadap cedera akson. Dalam waktu 6 jam setelah cedera, nukleus membengkak dan terletak di eksentrik serta granula Nissl terpecah dan menyebar.<sup>1</sup>

Proses ini disebut kromatolisis dimana melibatkan perubahan morfologis pada neuron, terjadi perubahan agregasi, struktur dan lokalisasi dari badan *Nissl*, sisterna yang ada dalam retikulum endoplasma menjadi tidak rata, penuh dengan ribosom dan terkait dengan fungsi produksi protein. Pada kromatolisis, terjadi fragmentasi agregat retikulum endoplasma, sering kali disertai dengan degranulasi dan hilangnya ribosom dari retikulum endoplasma. Disagregasi sel dan monoribosom juga terjadi, kedua fragmen ini dan retikulum endoplasma dapat ditemukan dalam vakuola autofagik. Badan sel itu sendiri mengalami perubahan morfologis dengan perubahan membran dan pergerakan nukleus ke posisi eksentrik, sebagai konsekuensi langsung dari hilangnya sintesis protein dalam sel. Proses sel glia memanjang pada neuron yang cedera dan mengganggu koneksi sinaptik, untuk mengisolasi neuron pada fase kesembuhannya.<sup>1,15</sup>

Meskipun dalam deskripsi awal kromatolisis dianggap sebagai proses yang merusak sel, namun penelitian selanjutnya kromatolisis dapat mengidentifikasi reversibelnya

proses regenerasi aksonal yang sempurna. Telah dijelaskan bahwa kromatolisis sangat penting pada regenerasi aksonal, dimana terjadi proses katabolik dan proses anabolik *ribo nucleic acid* (RNA), dan produksi protein yang berkembang di neuron dapat beregenerasi efektif dan tidak berkembang menjadi apoptosis ireversibel. Jadi, beberapa neuron mungkin menunjukkan kromatolisis sementara; neuron yang rusak mungkin tidak pulih, tetap pada kromatolisis dan sintesis protein tidak kembali menjadi normal, berkembang menjadi atrofi atau apoptosis; dan beberapa masih berperan dalam sintesis protein pada peristiwa katabolik dan memicu regenerasi akson.<sup>1,15</sup>

Degenerasi mielin terjadi melalui dua mekanisme: sel Schwann tidak hanya berperan pada proses pemecahan mielin, tetapi juga menarik hematogen makrofag untuk melakukan fagositosis selubung mielin dan sebagian lipid yang dilepaskan ke dalam badan sel. Pada waktunya, sel Schwann juga dapat melakukan autophagy, membantu makrofag dalam fagositosis selubung mielin pada tahap selanjutnya dari cedera. Semua debris ini menarik sel fagosit (makrofag dan neutrofil yang dibantu oleh sel Schwann itu sendiri) yang berfungsi untuk memfagosit dan menghancurkan makrofag dari degenerasi seluler. Aktivasi sel imun yang berada di saraf perifer dan menarik sel imun yang berlebihan ke lokasi lesi (neutrofil, phocytes, sel mast, makrofag) sering memperburuk degenerasi Wallerian, menghambat perbaikan dan regenerasi saraf perifer.<sup>1</sup>

Sel Schwann pada degenerasi fase terminal direduksi menjadi nukleus dan organel sitoplasma, memulai fase cepat proliferasi mitosis, sebagian karena masuknya kalsium, mensintesis matriks ekstraseluler baru dan membentuk kolom sel yang

disebut *bands of Büngner* yang fungsinya menyediakan jalur untuk memicu pertumbuhan akson ke organ target. Segera setelah saraf mengalami cedera, hilangnya kontak dengan akson akan merangsang sel Schwann untuk berproliferasi dan mengubah fenotipenya dari mielinasi menjadi non mielinasi yang mendukung pertumbuhan. Sel Schwann juga menghasilkan faktor pertumbuhan selain diproduksi oleh organ target, mensintesis pertumbuhan segmen aksonal distal dari segmen aksonal proksimal secara utuh. Diantara faktor-faktor ini adalah *nerve growth factor* (NGF), satu set faktor neurotropik yang mampu melindungi saraf simpatis, sensorik dan kolinergik, mendorong perkembangan dan diferensiasi sel saraf, meningkatkan jumlah ganglia sensorik dan simpatis, dan mendorong pertumbuhan saraf di saraf. Pada saat yang sama, sel Schwann menghasilkan interleukin yang tidak hanya merangsang proliferasi sel Schwann baru tetapi juga mendorong proliferasi dan struktur distal aksonal dan sel fibroblastik. Tidak adanya sel Schwann di lokasi cedera saraf (atau selama proses penghancurannya) dapat secara signifikan menurunkan persentase akson yang meregenerasi dan mempersarafi kembali organ target.<sup>1</sup>

Saat terjadi kerusakan saraf yang ringan, tingkat cedera saraf dan tingkat pemulihan fungsional secara langsung tergantung pada durasi cedera yang diberikan. Sementara durasi cedera sekitar 10 menit dapat menyebabkan edema ringan, degenerasi aksonal difus, dan kelumpuhan terjadi jangka pendek pada anggota tubuh yang terkena, sedangkan durasi cedera antara 2 hingga 6 jam dikaitkan dengan degenerasi aksonal total atau subtotal dan kelumpuhan terjadi jangka panjang. Dalam kasus terakhir, terjadi iskemia, reperfusi dan

disfungsi sawar darah saraf di mikrosirkulasi memiliki pengaruh besar pada tingkat keparahan cedera saraf.<sup>1,16</sup>

Pada saat cedera saraf hari ke-0, sel-sel di sekitarnya (sel Schwann dan fibroblas endoneurial) rusak dan mati karena apoptosis. Pada hari ke-2 setelah cedera, akson mengalami degenerasi, karena pelepasan  $Ca^{2+}$  dan  $Na^{+}$ . Secara bersamaan, akson yang rusak melepaskan neuropeptida, seperti substansi P dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), menginduksi pembengkakan pembuluh darah intraneural. Vasodilatasi ini, ditambah dengan pelepasan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) oleh sel Schwann, merangsang makrofag yang bermigrasi dan menetap. Pada hari ke-7 makrofag ini memfagositosis sisa-sisa aksonal dan mielin kemudian melepaskan VEGF-A dan terjadi pembentukan *neovessels*. Pada saat yang sama, sel Schwann yang utuh mengeluarkan *nerve growth factor* (NGF), *ciliary neurotrophic factor* (CNTF), *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) yang merangsang pembentukan sel Schwann baru. Pada hari ke-14 oksigen dan nutrisi yang disuplai oleh *neovessels* diperlukan untuk pembentukan "*Band Büngner*" untuk pertumbuhan kembali aksonal. Pada hari ke-14 sampai 21 terjadi pelepasan adenosin trifosfat (ATP) dan asetilkolin (ACh) oleh akson memungkinkan untuk stimulasi. Pada hari ke-60 atau dua bulan setelah cedera, gambaran umum saraf hampir normal, meskipun beberapa serabut saraf masih memiliki selubung mielin yang tipis.<sup>17</sup>

Cedera saraf perifer juga meningkatkan kapasitas pertumbuhan intrinsik neuron. *Neurotrophin* (NT) juga berperan dalam regenerasi

akson melalui reseptor tropomiosin kinase melalui jalur sinyal intrasel yang sama. Kapasitas pertumbuhan intrinsik yang aktif mendukung regenerasi akson di SSP dengan melawan mediator sinyal dari molekul inhibitori yang berhubungan dengan mielin.<sup>16</sup>

PRP memiliki efek biologis pada regenerasi saraf karena PRP menyediakan area yang diinfiltrasi dengan kumpulan GF yang menginduksi penyembuhan dan regenerasi jaringan. *Neurotrophic growth factor* (NGF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan PDGF merupakan beberapa komponen PRP yang dapat meningkatkan regenerasi saraf.<sup>18</sup>

*Brain-derived neurotrophic factor* merupakan faktor penting yang berperan penting dalam sistem saraf perifer termasuk fungsi neurogenesis dan neuroprotektif. Salah satu manfaat terpenting adalah kemampuannya untuk menghambat apoptosis sel neuron dan sel glia pasca cedera. Suatu penelitian yang dilakukan oleh Koda dkk membuktikan bahwa BDNF, mampu menginduksi regenerasi aksonal dan pemulihan fungsional. GF lain yang terkait dengan kelangsungan hidup sel saraf dan sel Schwann adalah IGF-1 yang berperan sebagai neuroprotektor dan mencegah apoptosis. GF lainnya seperti NGF, FGF, VEGF dan TGF- $\beta$  dalam PRP menunjukkan efek anti apoptosis dan neuroprotektif pada berbagai jenis sel seperti MSC, neuron, sel Schwann dan sel punca saraf manusia.<sup>18</sup>

Efek anti inflamasi PRP dikaitkan dengan penghambatan jalur *nuclear transcription factor-kB* (NF-kB), yang diamati setelah mengklutur astrosit dengan PRP *supernatans*. Beberapa GF seperti HGF, IGF-1, PDGF dan TGF- $\beta$  juga memiliki efek anti inflamasi. TGF- $\beta$  juga

mempengaruhi seluler, pertumbuhan neurit dan pembentukan *glial scar*. Hasil dari penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa TGF- $\beta$  berkoordinasi dengan MSC yang berasal dari adiposa meningkatkan regenerasi saraf yang mempengaruhi respon *host's immune* dan mengurangi peradangan. PRP dikaitkan dengan penurunan zat proinflamasi dan menghambat peningkatan regulasi produksi sitokin. Selain itu, PRP mampu memblok peningkatan regulasi produksi sitokin proinflamasi yang diinduksi oleh Antibodi, dan kapasitas ini berhubungan dengan pencegahan penurunan beberapa protein sinaptik.

<sup>18</sup>

*Vascular endothelial growth factor* adalah salah satu faktor pertumbuhan yang paling angiogenik. VEGF menginduksi proliferasi dan migrasi sel endotel, pembentukan pembuluh darah baru dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, yang dilakukan oleh reseptor transmembran yang ditemukan di jaringan saraf, terutama pada pertumbuhan akson yang tumbuh dan sel Schwann. VEGF dapat bertindak sebagai faktor neurotropik dengan menginduksi proliferasi sel Schwann dan perkembangan neurit serta meningkatkan kelangsungan hidup saraf. Fibrin yang diperoleh setelah aktivasi PRP memberikan matriks 3D yang permisif dan kuat untuk angiogenesis.<sup>18</sup>

Protein bioaktif sel Schwann berperan untuk migrasi aksonal dan melepaskan faktor neurotropik yang dapat mengatur perkembangan aksonal. Proliferasi dan viabilitas yang optimal dapat mempengaruhi percepatan regenerasi saraf perifer pasca cedera. PRP mungkin memungkinkan tumbuhnya kerucut pertumbuhan karena mereka meningkatkan kelangsungan hidup, proliferasi dan diferensiasi sel Schwann. PRP menginduksi

peningkatan ukuran dan jumlah akson. Efek positif ini diperoleh secara signifikan dengan penambahan antibodi terhadap IGF-1 dan VEGF. PRP bentuk padat juga menunjukkan efek positif pada mielinisasi aksonal dan peningkatan densitasnya. Protein bioaktif PRP memulai dan mengontrol kaskade penyembuhan serabut saraf. Peningkatan konsentrasi protein bioaktif seperti TGF- $\beta$ , PDGF dan IGF-1 dapat mempercepat regenerasi serabut saraf.<sup>18</sup>

Percepatan pertumbuhan aksonal dapat mencegah *muscular atrophy*, karena mengurangi waktu untuk membangun hubungan antara akson yang tumbuh dan otot target. GF yang berperan adalah IGF-1PRP menginduksi regenerasi aksonal dan pemulihan fungsional, yang juga dapat memiliki konsekuensi mengurangi atrofi otot target. Penggunaan PRP juga dapat menghindari atau setidaknya mengurangi atrofi organ denervasi dan bekas luka fibrotik, sehingga mempercepat pemulihan fungsional saraf, karena efek antifibrotiknya.<sup>18</sup> Perkembangan dan pemulihan fungsional saraf melibatkan interaksi yang kompleks antara sel Schwann dan akson. Langkah pembatas kecepatan dalam induksi regenerasi saraf melintasi celah adalah proliferasi dan migrasi sel Schwann diantara saraf. Pembentukan matriks ekstra seluler yang baik sangat penting untuk meningkatkan proliferasi sel Schwann dalam kanal, dimana pembuluh darah dan jenis sel lainnya bermigrasi dan membentuk struktur saraf baru.<sup>19,20</sup>

Peran PRP dalam perbaikan dan regenerasi jaringan telah banyak diteliti dalam hal penyembuhan luka dan faktor pertumbuhan. Faktor pertumbuhan ini merupakan isomer dari PDGF $\alpha\alpha$ , PDGF $\beta\beta$ , dan PDGF $\alpha\beta$  serta TGF $\beta$ 1 dan TGF $\beta$ 2, VEGF dan faktor pertumbuhan epitel. Trombosit

terkonsentrasi yang tersuspensi dalam PRP juga mengandung fibrin, fibronektin dan vitronektin yang bekerja dengan baik sebagai molekul adhesi sel untuk osteokonduksi dan sebagai matriks untuk tulang, jaringan ikat dan migrasi epitel.<sup>19,20</sup>

Degenerasi Wallerian terjadi setelah cedera saraf perifer, yang meliputi disintegrasi akson dan demielinasi saraf di ujung distal. Puing-puing jaringan saraf ditelan oleh makrofag yang diambil dari darah atau jaringan saraf perifer, yang dapat menjadi area yang cocok untuk regenerasi saraf. *Monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang disekresikan oleh sel Schwann mencetus makrofag. *Platelet rich plasma* memberikan efek positif pada rekrutmen dan polarisasi makrofag. Setelah degenerasi Wallerian, proses regenerasi jaringan saraf dimulai. VEGF-A yang dilepaskan oleh sel Schwann dan makrofag yang teraktivasi berperan penting dalam proses pembentukan *neovessels* yang mensuplai oksigen dan nutrisi untuk pembentukan "*Bands of Bünger*". Pada saat yang sama, sel Schwann utuh mensekresi *nerv growth factor* (NGF), *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *glia-derived neurotrophic factor* (GDNF) yang merangsang proliferasi sel Schwann dan pembentukan "*bands of Bunge*". Sebagai pembentukan *neovessels*, sel Schwann bermigrasi sepanjang pembuluh darah yang juga membantu proses regenerasi akson. *Platelet rich plasma* mengandung konsentrasi tinggi dari berbagai faktor pertumbuhan yang dapat mempromosikan aktivitas biologis sel Schwann secara efektif, seperti migrasi, sekresi NGF dan proliferasi. Selain itu, konsentrasi tinggi VEGF dalam PRP dapat meningkatkan revaskularisasi.<sup>19</sup>

Kaskade penyembuhan serabut saraf dimulai dan dikendalikan oleh protein bioaktif

yang ditemukan dalam trombosit, plasma, dan sel darah putih. Peningkatan konsentrasi protein bioaktif ini, dapat mempercepat proses penyembuhan serabut saraf yang beregenerasi. Regenerasi saraf tepi yang baik setelah cedera saraf tidak lepas dari produksi faktor neurotropik dan neurotropik pada pasien yang ditatalaksana dengan PRP.<sup>21</sup>

### Kesimpulan

Peran PRP dalam perbaikan dan regenerasi jaringan telah banyak diteliti dalam hal penyembuhan jaringan. *Platelet rich plasma* meningkatkan proliferasi sel Schwann, migrasi sel Schwann dan sintesis matriks ekstraseluler seperti kolagen yang mempunyai manfaat pada regenerasi saraf. Proses penyembuhan saraf tepi dimulai dan dikontrol oleh protein bioaktif yang ditemukan di platelet dan plasma. Peningkatan protein bioaktif seperti TGF- $\beta$ , PDGF dan IGF berperan sebagai katalis untuk mempercepat regenerasi saraf tepi.

### Daftar Pustaka

1. David Haustein, C. Alex Carrasquer, Stephanie M. Green, Michael J. Del Busto. *Peripheral Neurological Recovery and Regeneration*: 2020.
2. Grinsell D, Keating C. *Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies*. *BioMed research international*. 2014;2014.
3. Huckhagel T, Nüchtern J, Regelsberger J, Gelderblom M, Lefering R. *Nerve trauma of the lower extremity: evaluation of 60,422 leg injured patients from the TraumaRegister DGU® between 2002 and 2015*. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2018;26(1):1-8.
4. Faroni A, Mobasseri SA, Kingham PJ, Reid AJ. *Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives*. *Advanced drug delivery reviews*. 2015;82:160-7.

5. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *The Yale journal of biology and medicine*. 2010;83(1):1.
6. He B, Zhu Z, Zhu Q, Zhou X, Zheng C, Li P, et al. Factors predicting sensory and motor recovery after the repair of upper limb peripheral nerve injuries. *Neural regeneration research*. 2014;9(6):661.
7. Krüger JP, Freymann U, Vetterlein S, Neumann K, Endres M, Kaps C. Bioactive Factors in Platelet-Rich Plasma Obtained by Apheresis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2013;40(6):432-40.
8. Ma CHE, Omura T, Cobos EJ, Latrémolière A, Ghasemlou N, Brenner GJ, et al. Accelerating axonal growth promotes motor recovery after peripheral nerve injury in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(11).
9. Kumar A, Prasad R. *Biofilms*. JK Science. 2006;8(1):14-7.
10. Küçük L, Günay H, Erbaş O, Küçük Ü, Atamaz F, Coşkunol E. Effects of platelet-rich plasma on nerve regeneration in a rat model. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2014;48(4):449-54.
11. Salarinia R, Sadeghnia HR, Alamdari DH, Hoseini SJ, Mafinezhad A, Hosseini M. Platelet rich plasma: Effective treatment for repairing of spinal cord injury in rat. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2017;51(3):254-7.
12. Steinert AF, Middleton KK, Araujo PH, Fu FH. Platelet-rich plasma in orthopaedic surgery and sports medicine: pearls, pitfalls, and new trends in research. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2012;22(2):91-103.
13. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1185-95.
14. Dodla MC, Valez MA, Mukhatyar VJ, bellamkonda RW. Peripheral Nerve Regeneration. In: *Principles of Regenerative Medicine*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2019. hal. 1223–31.
15. Mahar M, Cavalli V. Axonal regeneration in the peripheral and central nervous systems: 2018.
16. Max Modrak, M A Hasan Talukder, Khatuna Gurgenshvili. Peripheral nerve injury myelination: potential therapeutic strategies. 2019.
17. Caillaud M, Richard L, Vallat JM, Desmoulière A, Billet F (2019) Peripheral nerve regeneration and intraneural revascularization. *Neural Regen Res* 14(1):24-33
18. Sanchez M, Garate A, Bilbao AM, Oraa J, Yanguela F, Sanchez P, et al. Platelet-Rich Plasma for Injured Peripheral Nerves: Biological Repair Process and Clinical Application Guidelines. *Intech Open*. 2018;1–9
19. Sulong Wang, Xilin Liu, Yueshu Wang. Evaluation of Platelet Rich Plasma therapy for peripheral nerve regeneration: A critical review of literature. 2022.
20. Dalivand SA, Mohammadi R, Mohammadi V. Effects of Local Administration of Platelet Rich Plasma on Functional Recovery after Bridging Sciatic Nerve Defect Using Silicone Rubber Chamber; An Experimental Study. *Bull Emerg Trauma*. 2015;3(1):1–7.
21. Bilgici A, Cokluk C, Aydin K. Ultrasound Neurography in the Evaluation of Sciatic Nerve Injuries. *J Phys Ther Sci*. 2013;25(10):1209–11.