

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Darah sebagai 'cairan kehidupan' karena membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh bagian tubuh dan karbon dioksida dari seluruh bagian tubuh ke paru-paru (Pedini *et al.*, 2022). Volume darah total membentuk sekitar 7 hingga 8% dari total berat manusia pada orang dewasa yang sehat normal (Novelo-Garza & Benítez-Arvizu, 2023). Plasma membentuk 55% dari total volume darah, 45% lainnya terdiri dari berbagai bentuk sel yang berbeda (Andani & Ernawaty, 2022). Fungsi plasma darah sebagai alat transportasi darah yang membawa oksigen dan zat-zat dari makanan yang dibutuhkan oleh tubuh, dan menjaga keseimbangan asam basa tubuh (Herdiana, 2013). Fungsi hemostasis dalam tubuh dilakukan oleh platelet (Kristoffersen & Apelseth, 2019). Platelet/trombosit merupakan fragmen sitoplasma yang dibentuk melalui proses trombopoiesis dan melibatkan sel-sel prekursor khusus yang disebut megakariosit sebagian besar bersirkulasi di sirkulasi paru (van der Meijden & Heemskerk, 2019).

Platelet menghasilkan faktor pembekuan dan menjaga kestabilannya selama proses pembentukannya (Tabatabaei *et al.*, 2020). Platelet sangat responsif dan berperan dalam sekresi sel sehingga dapat mengubah lingkungan sel melalui pelepasan faktor pertumbuhan/ *growth factor*, kemokin, faktor koagulan, RNA, dan vesikula ekstraseluler (Ljubic *et al.*, 2016). *Growth factor* (GF) yang berasal dari platelet menstimulasi fibroblas untuk memproduksi kolagen, yang merupakan protein struktural utama dalam matriks ekstraseluler, yang memberikan kekuatan dan dukungan pada jaringan yang baru terbentuk (Andia & Maffulli, 2019). *Growth Factor* dihasilkan pada saat platelet teraktivasi dan berada di ruang ekstraseluler dalam bentuk yang disekresikan atau dalam bentuk terikat membrane (Stone *et al.*, 2024). *Growth Factor* yang disekresikan oleh platelet merangsang proliferasi kondrosit dan sel punca mesenkim sehingga membantu sintesis kolagen tipe II (Bansal *et al.*, 2021).

Platelet mengandung GF yang berpotensi dalam terapi regeneratif dengan benefit pemulihan jaringan tanpa adanya reaksi yang tidak diinginkan (Raeissadat *et al.*, 2017). Terapi regeneratif yang digunakan yaitu berupa terapi *Platelet Rich Plasma* (PRP) merupakan fraksi cairan olahan dari darah perifer individu yang sama dengan konsentrasi platelet lebih tinggi beberapa kali dari kadar fisiologisnya (Skaba, 2024). *Platelet Rich Plasma* (PRP) digunakan dalam berbagai terapi karena memiliki potensi penyembuhan jaringan dengan risiko alergi atau penolakan sangat rendah (Martínez-Martínez *et al.*, 2018). Terapi PRP berupa suntikan trombosit pekat di lokasi cedera dapat memulai perbaikan jaringan melalui pelepasan banyak faktor aktif biologis (faktor pertumbuhan, sitokin, lisosom) dan protein adhesi (Saumell-Esnaola *et al.*, 2022) yang bertanggung jawab untuk memulai hemostatik, kaskade, sintesis jaringan ikat baru, dan revaskularisasi yang memberikan efek terapeutik, sehingga menghilangkan elemen yang tidak diinginkan seperti sel darah merah (Bakadia *et al.*, 2023).

Terdapat beberapa jenis GF di dalam darah yang dibawa oleh *platelet* yaitu *growth factor* yang diturunkan dari famili ataupun superfamilinya yaitu PDGF, TGF- β , VEGF, IGF, FGF, dan b-FGF (Weibrich *et al.*, 2002)(Cecerska-Heryć *et al.*, 2022). Kulit yang mengalami luka akan mengeluarkan platelet yang melepaskan GF agar fibroblast tumbuh, inilah inisiasi dari pertemuan platelet dengan *fibroblast* yaitu disebut dengan *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) (Gharagozloo *et al.*, 2015). *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) merupakan *family* dari GF yang disekresikan oleh empat ligan ekstraseluler yang dikode dengan gen berbeda lalu dirakit menjadi dimer ikatan disulfida melalui *homo-* atau *heterodimerization* (Xu *et al.*, 2018). Kadar PDGF dalam serum darah utuh dari manusia normal ($17,5 \pm 3,1$ (SD) ng/mL) dan babon ($2,7 \pm 1,2$ ng/mL) (Bowen-Pope *et al.*, 1984). *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) pada awalnya diidentifikasi sebagai faktor yang terutama diekspresikan dalam endotelosit, kemudian disimpan dan dilepaskan oleh platelet (Ouyang *et al.*, 2018). *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) adalah agen mitogen dan kemotaktik kuat, yang merupakan glikoprotein kationik yang dinamai sesuai dengan penemuannya dalam granula- α (Kelley *et al.*, 2022). Fungsi biologis

PDGF secara umum termasuk mengatur proliferasi dan kelangsungan hidup sel, angiogenesis, migrasi sel, kerutan membran, penataan ulang sitoskeletal dengan reorganisasi sistem filamen aktin dan stimulasi sintesis komponen utama matriks jaringan ikat, seperti kolagen, glikosaminoglikan, dan proteoglikan (Borkham-Kamphorst & Weiskirchen, 2016). Fungsi lainnya mengatur peran biologis secara autokrin atau parakrin (Ai *et al.*, 2024). *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) memiliki berbagai isoform yang terkandung dalam PRP, isoform-AB muncul sebagai penanggung jawab utama kemotaksis PRP (Casati *et al.*, 2014).

Jumlah platelet meningkat pada perokok aktif maupun orang yang sudah lama terpapar asap rokok sehingga menyebabkan pembuluh darah lengket (Kito *et al.*, 2019). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 20% dari semua kematian akibat penyakit jantung koroner terkait dengan kebiasaan merokok (WHO, 2020). Perokok terpapar 172 zat beracun, 47 bahan kimia yang dilarang sebagai limbah berbahaya, dan 67 karsinogen yang diketahui sebagai penyebab kanker pada manusia atau hewan (Goldenberg *et al.*, 2014). Rokok merupakan penyebab utama penyakit tidak menular kronis (Hahad *et al.*, 2023). Penyakit yang dimaksud termasuk : penumpukan lemak di arteri, beberapa jenis kanker, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (Cheng *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian sebelumnya asap rokok mengganggu metabolisme tulang, dimana komponen-komponennya meningkatkan resorpsi tulang dan mengganggu fungsi osteoblas serta memiliki efek yang merugikan pada penyembuhan patah tulang (Wechmann *et al.*, 2018). Rokok juga berefek terhadap sistem imun dan inflamasi kronik sehingga dapat memicu penyakit *rheumatoid arthritis* (RA), psoriasis, dan *systemic lupus erythematosus* (SLE) (Tyagi *et al.*, 2022).

Platelet yang meningkat secara signifikan mantan perokok menyebabkan terjadi proses *short-term hyper-activation* tanpa adanya stimulan kimiawi dibandingkan dengan non-perokok (Kito *et al.*, 2019), termasuk desensitisasi kronis, gangguan pelepasan oksida nitrat (NO) (NCADV, 2017). *Nitric Oxide* bereaksi cepat dengan superoksida yang diproduksi oleh jaringan pembuluh darah sebagai pemicu berkurangnya bioaktivitas NO dan menghasilkan radikal oksidatif

peroksinitrit (Gunes *et al.*, 2018). Laki-laki perokok membutuhkan waktu yang lebih lama dalam penyembuhan melalui terapi PRP mencakup gangguan aliran darah, berkurangnya angiogenesis, dan peningkatan stres oksidatif (Wechmann *et al.*, 2018). Nikotin menyebabkan kerusakan GF dan meningkatkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol (Ebrahimpour *et al.*, 2019). Penelitian Rakowicz membuktikan bahwa pada penderita kanker serviks sel SiHa, pemberian nikotin terbukti meningkatkan kadar PDGF dengan merangsang akumulasi nucleus yang menghasilkan sintesis RNA dan proliferasi sel (Rakowicz-Szulczynska *et al.*, 1996). Penelitian sebelumnya dilakukan pada tikus terdapat peningkatan yang signifikan pada PDGF- β dan PDGF-R β yang terpapar rokok (Xing *et al.*, 2012), begitu juga menurut Jaroslaw Nuskiewicz terdapat peningkatan yang signifikan pada PDGF-BB perokok dengan penyakit penyerta *Head and Neck Cancer* (Nuskiewicz *et al.*, 2024).

Peningkatan kadar PDGF pada perokok terjadi karena adanya respon kerusakan jaringan yang berulang karena paparan zat kimia pada rokok (Eren *et al.*, 2015). Kadar PDGF pada perokok dan tidak perokok tanpa penyakit penyerta yang dapat diketahui melalui medical check-up. Peningkatan kadar PDGF pada perokok menjadi faktor utama penyembuhan ketika terjadi cedera atau kerusakan jaringan tetapi juga menyebabkan penyakit kardiovaskular karena terbentuknya plak pada pembuluh darah (Makawekes *et al.*, 2016). Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti termotivasi untuk meneliti tentang perbedaan kadar PDGF sebagai salah satu *growth factor* yang mempengaruhi fungsi PRP sebagai metode terapi pada individu perokok dan tidak perokok di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik dan gambaran status merokok responden perokok dan tidak perokok?
2. Bagaimana kadar PDGF di dalam PRP pada darah perokok dan tidak perokok?

3. Bagaimana perbedaan kadar PDGF di dalam PRP pada darah perokok dan tidak perokok?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar PDGF di dalam PRP pada darah perokok dan tidak perokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dan gambaran status merokok responden perokok dan tidak perokok.
2. Mengetahui kadar PDGF di dalam PRP pada darah perokok dan tidak perokok.
3. Mengetahui perbedaan kadar PDGF di dalam PRP pada darah perokok dan tidak perokok.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Memperoleh pengetahuan bagi peneliti terkait perbedaan kadar PDGF di dalam PRP pada individu perokok dan tidak perokok.
2. Sebagai referensi untuk peneliti lain untuk meneliti lebih dalam terkait perbedaan kadar PDGF di dalam PRP pada individu perokok dan tidak perokok.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi

Digunakan sebagai tolak ukur bagi Universitas untuk dapat mengedukasi seluruh sivitas akademika mengenai bahaya merokok.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Menjadi penambah pengetahuan bagi masyarakat terhadap hasil dan data yang diperoleh dari penelitian ini sehingga masyarakat mulai sadar akan bahaya rokok dan mengurangi jumlah perokok.

1.4.4 Manfaat Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Menambah pengetahuan terkait bahaya rokok yang dapat mengganggu fungsi PRP sebagai kebutuhan terapi untuk regenerasi jaringan. Terutama pada *Growth Factor* (GF) yang memiliki fungsi masing – masing.