

Anatomi Makroskopis dan Analisis Dinamika Profil Darah pada Proses Penyembuhan Luka pada Kulit Landak Jawa (*Hystrix javanica*)

(MACROSCOPIC ANATOMY AND HEMATOLOGICAL CHANGES DURING WOUND HEALING PROCESS IN THE SKIN OF THE JAVA PORCUPINE (*Hystrix javanica*))

Srihadi Agungpriyono^{1*}, Andhika Yudha Prawira¹,
Huda Salahudin Darusman^{1,3},
Wartika Rosa Farida², Savitri Novelina¹

¹Departemen Anatomi Fisiologi Farmakologi,
Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor
Jl. Agatis, Kampus IPB Dramaga,
Bogor, Jawa Barat, Indonesia, 16680

² Bidang Zoologi, Pusat Penelitian Biologi,
Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia

³Pusat Studi Satwa Primata, Institut Pertanian Bogor
*email: ysrihadi@apps.ipb.ac.id,
Tel +62 251 8629469, 8629464, Fax +62 251 8629464

ABSTRACT

In Sunda Porcupine, wound healing occurred in a relative quick period, minimum scar formation, and without infection even though the wound is large and severe. The physiology which involved blood function as the systemic component is important in wound healing. This study aimed to acknowledged the macroscopic anatomy of the clinical signs, the role of blood component, and blood biochemistry in wound healing in Sunda porcupine (*Hystrix javanica*). The study used 6 adults of Sunda porcupine (3 males and 3 females). Stadium 3 wounds (full-thickness wound) were applied in thoracodorsal and lumbosacral region, approximately 10-11 cm². Clinical signs observations were performed in day 0, 3, 7, 10, 14, 30, and 40, while blood collection were conducted in day 0, 7, 14, 21, 30, and 40 post wounding. The results of this study showed that wound closure occurred in 30-40 days post wounding with thoracodorsal wound closed faster than that in lumbosacral. Blood profile alteration during wound healing showed that wound healing occurred well. The increasing profile of erythrocytes and platelets during wound healing showed that these two components might become important of internal factor in wound closure, whereas the alteration of leucocytes showed no prolonged inflammation in wound healing in Sunda porcupine. The alteration of liver enzyme and renal function showed a fluctuation however the wound healing occurred well, whereas the decreased blood glucose level indicated no prolonged wound healing to chronic stage. These results give the information of clinical view and internal factors which contribute to the wound healing in the skin of Sunda porcupine.

Key words: clinical signs; platelet; erythrocytes; leucocytes; inflammation

ABSTRAK

Pada landak, penutupan luka pada kulit terjadi dalam waktu yang relatif singkat, pembentukan jaringan parut yang minim serta tanpa adanya infeksi walaupun luka berukuran besar dan parah. Fisiologi tubuh yang melibatkan fungsi darah sebagai komponen sistemik sangat penting dalam proses penutupan luka. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui anatomi makroskopis dari tanda klinis, peran komponen dan biokimia darah pada proses penyembuhan luka pada kulit landak jawa (*Hystrix javanica*). Penelitian ini menggunakan enam ekor landak jawa dewasa (tiga jantan dan tiga betina). Perlukaan stadium 3 (*full-thickness wound*) diterapkan pada regio *thoracodorsal* dan *lumbosacral* dengan ukuran 10-11 cm². Pengamatan tanda klinis dilakukan pada hari ke-0, 3, 7, 10, 14, 21, 30, dan 40 sedangkan pengambilan sampel darah dilakukan pada hari ke-0, 7, 14, 21, 30, dan 40. Penelitian ini menunjukkan penutupan luka

terjadi dalam rentang waktu 30-40 hari pascaperluakaan dengan luka di regio *thoracodorsal* menutup lebih cepat dibandingkan regio *lumbosacral*. Dinamika profil darah selama proses penyembuhan luka menunjukkan bahwa proses penutupan luka berlangsung baik. Dinamika eritrosit dan platelet yang meningkat selama proses penyembuhan luka menunjukkan bahwa kedua komponen darah ini diduga menjadi faktor internal yang penting dalam penutupan luka, sedangkan dinamika leukosit menunjukkan tidak adanya peradangan yang berlebih pada proses penyembuhan luka landak jawa. Komponen biokimia darah seperti fungsi hati dan ginjal menunjukkan adanya fluktuasi yang beragam namun tidak mengganggu proses penutupan luka, sedangkan glukosa darah yang relatif menurun menandakan proses penutupan luka tidak berlanjut hingga tahap kronis. Hasil penelitian ini memberikan informasi gambaran klinis serta faktor internal yang berperan terhadap proses penyembuhan luka pada kulit landak jawa.

Kata-kata kunci: gambaran klinis; platelet; eritrosit; leukosit; peradangan

PENDAHULUAN

Adanya gangguan pada integritas kulit seperti penyakit, luka terbakar, dan luka terbuka dapat mengakibatkan gangguan fungsi tubuh bahkan kematian (Albanna dan Holmes, 2016). Luka adalah salah satu tipe kerusakan yang terjadi pada jaringan kulit di antaranya berupa luka terbuka (robek, teriris, atau tertusuk) atau luka tertutup. Kerusakan pada kulit yang menyebabkan luka pada hewan liar dapat disebabkan oleh adanya serangan predator maupun pertarungan antar spesies yang sama atau berbeda dalam memperebutkan sumber daya (McCauley *et al.*, 2011).

Luka pada kulit landak umumnya disebabkan oleh adanya pertarungan sesama landak atau akibat mekanik lainnya. Ukuran dan tingkat keparahan luka yang dihasilkan bervariasi. Hasil pengamatan makroskopis yang dilakukan pada penangkaran landak jawa (*Hystrix javanica*) dan landak raya (*H. brachyura*) memperlihatkan bahwa luka pada kulit yang berukuran besar menutup dengan cepat dengan bekas luka yang minimal tanpa adanya jaringan parut yang berlebih.

Penyembuhan luka akut merupakan suatu proses perbaikan jaringan kulit yang rusak atau hilang melalui berbagai proses pada rentang waktu yang dapat diprediksi. Proses penyembuhan melibatkan berbagai mediator, komponen matriks ekstraseluler, sel sel kulit, dan sel-sel leukosit yang berperan pada tiga tahapan utama penyembuhan, yaitu hemostatis dan inflamasi; formasi jaringan granula (migrasi dan proliferasi); serta *remodeling* jaringan atau maturasi (Singer dan Clark, 1999, Schultz, 1999). Darah tersusun atas plasma darah dan tiga tipe sel darah, yaitu eritrosit, leukosit, dan platelet. Interaksi yang dinamis dari sel-sel ini sangat penting dalam mempertahankan kesehatan, menyediakan mekanisme fisiologis

untuk kelangsungan hidup, dan berperan dalam kesuksesan penyembuhan luka.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara perubahan morfologi permukaan area luka dengan dinamika profil darah selama proses penyembuhan luka tersebut pada kulit landak jawa. Manfaat penelitian adalah memberikan data ilmiah mengenai proses penyembuhan luka pada kulit landak jawa yang dapat menjadi dasar dalam penanganan kasus dan pengembangan penelitian terkait penyembuhan luka pada kulit baik pada landak ataupun pada hewan mammalia lainnya dan manusia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan landak jawa (*H. javanica*) dewasa sebanyak enam ekor yang terdiri atas tiga jantan dan tiga betina dengan bobot badan berkisar 6-8 kg. Umur hewan yang akan digunakan berkisar 2-4 tahun. Perlakuan yang diberikan telah mendapatkan persetujuan etik dari Subkomisi Klirens Etik Bidang Ilmu Pengetahuan Hayati (IPH), LIPI Nomor: B-12695/K/KS.02.04/x11/2017.

Pembiusan dan Pembersihan Area Luka

Obat bius yang digunakan adalah kombinasi xylazin HCl 2% (1 mg/kg BB) dan ketamin HCl 10% (2,5 mg/kg BB) secara *intramuscular* (IM) di bagian dorsal pangkal ekor landak. Tahap selanjutnya adalah pembersihan area perlukaan di regio *thoracodorsal* (TD) dan *lumbosacral* (LS) dengan mencabut dan memotong duri yang tumbuh di area perlukaan.

Perlukaan dan Biopsi Hari ke-0

Perlukaan dilakukan pada hari ke-0 pada dua area kulit yang telah dibersihkan. Perlukaan yang diterapkan yaitu luka terbuka

pada masing masing regio. Luka terbuka dilakukan dengan membuat sayatan persegi dengan ukuran sekitar 10-11 cm² hingga mencapai kedalaman otot kulit (*full thickness wound*). Pada penelitian ini biopsi jaringan kulit dilakukan pada kelompok hewan yang telah ditentukan (empat hewan) pada hari ke-0, 3, 7, 14, 21, 30, 40, dan 50 seluas maksimal 2 cm² dan sampel biopsi digunakan untuk kepentingan penelitian selanjutnya.

Analisis Tanda Klinis (Gambaran Makroskopik) Penyembuhan Luka

Pengamatan makroskopik bertujuan untuk mengamati perubahan morfologi struktur kulit selama proses penyembuhan luka. Parameter yang diamati adalah kondisi permukaan luka utama, permukaan luka biopsi, warna luka, adanya pus, warna kulit tepi luka, kondisi kulit, adanya cairan, adanya darah, pengerutan luka, bekas luka, warna bekas luka dan pertumbuhan duri.

Analisis Darah

Koleksi sampel darah dilakukan pada hari ke-0, 7, 14, 21, 30, dan 40. Sampel darah dikoleksi sebanyak 0,5-1 mL melalui arteri *femoralis*. Darah yang terkoleksi kemudian diteteskan pada alat pendeteksi gula darah (GlucoDr) untuk mengetahui kadar gula darah sebelum dimasukkan kedalam tabung EDTA untuk mencegah aglutinasi.

Sampel darah yang telah diperoleh pada hari 0, 3, 7, 10, 14, 21, 30 dan 40, kemudian dianalisis dengan *Hematology Analyzer* dan *Chemistry Analyzer*. Analisis profil hematologi mencakup *Packed cell volume (PCV)*, komponen eritrosit (jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, *mean corpuscular haemoglobin concentration*, dan

mean corpuscular volume), jumlah leukosit (total, neutrofil, monosit, dan limfosit), platelet, *serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)*, *serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)*, urea dan kreatinin, serta glukosa darah.

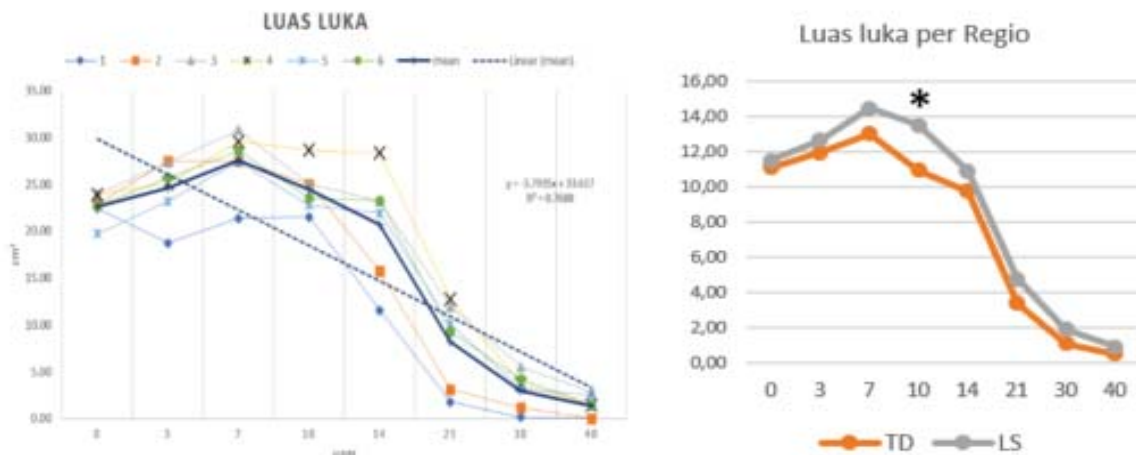
Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan analisis dekriptif untuk menjelaskan perubahan tren profil darah dan sidik ragam untuk mengetahui signifikansi perbedaan tiap nilai.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka pada regio TD cenderung lebih cepat dibandingkan dengan regio LS (Gambar 1). Secara umum luas luka mengalami tren penurunan hingga hari 40. Lima dari enam landak menunjukkan peningkatan luas luka pada hari ke-3 dan 7 kemudian diikuti oleh penurunan pada hari ke-10 hingga 40. Penutupan luas luka yang paling signifikan terjadi pada hari ke-14 hingga hari 40 dengan persentasi melebihi 80% dari luas luka awal. Perubahan luas luka regio TD dan LS cenderung serupa, kecuali pada hari ke-10 yang memperlihatkan luas luka regio TD lebih rendah secara signifikan dibandingkan LS (Gambar 1). Proses penyembuhan luka pada rodensia diketahui melalui proses kontraksi yang lebih dominan dibandingkan dengan *re-epitalisasi* (Kennedy dan Cliff, 1979, McGrath dan Simmon, 1983). Proses penutupan luka kulit landak jawa memperlihatkan proses kontraksi yang ditandai

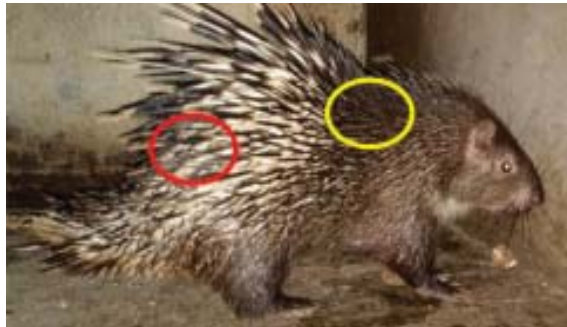


Gambar 1. Luas luka total (tiap hewan dan rata-rata) dan luas luka per regio

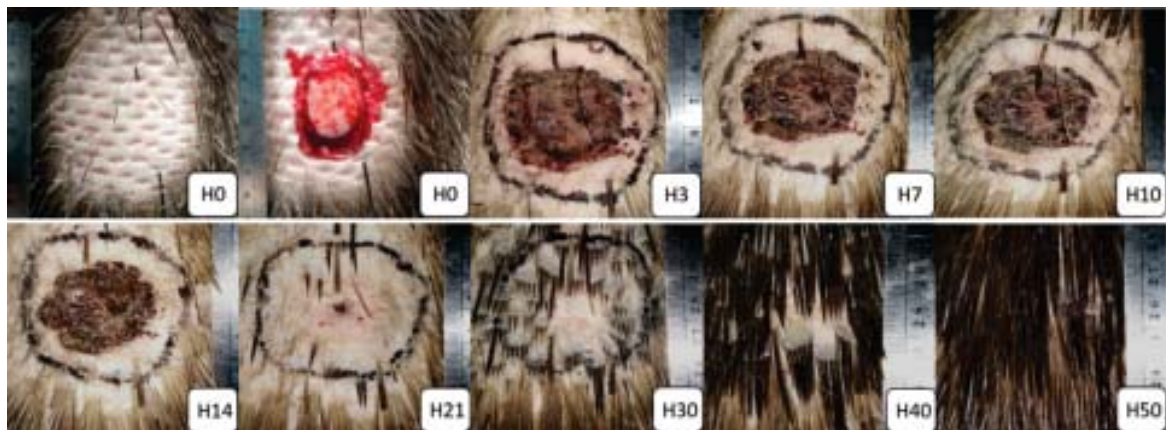
dengan pengerutan struktur keropeng. Walaupun demikian proses pengerutan yang terjadi masih perlu diteliti lebih lanjut karena pada penelitian ini tipe luka yang diterapkan adalah stadium 3-4 yang bersifat *full-thickness*

yang mencakup semua bagian kulit hingga otot *subcutaneus* (NPUAP, 2007) sehingga kemungkinan proses pengerutan luka melibatkan fisiologis yang kompleks dari otot subkutan di sekitar luka.

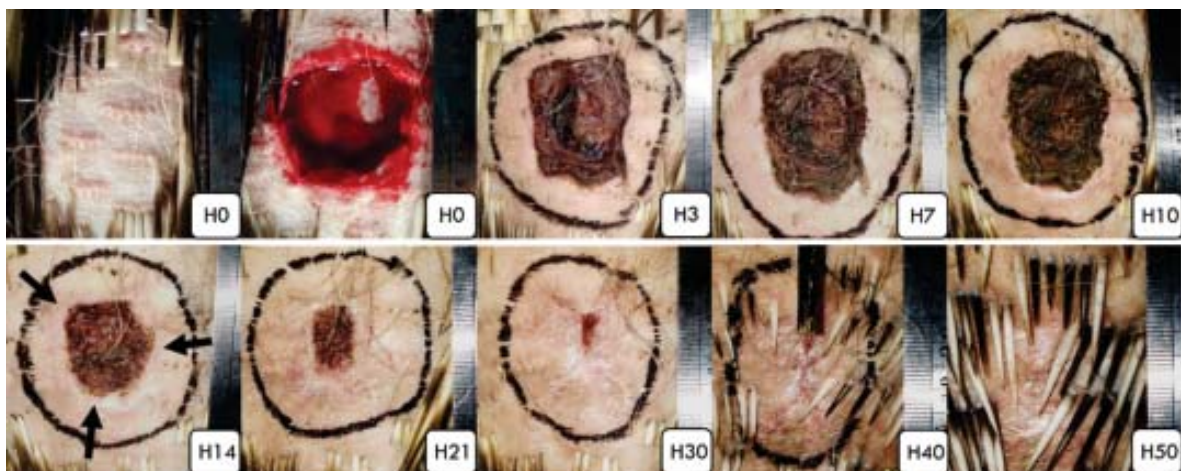
Salah satu faktor yang memengaruhi proses penyembuhan luka di kedua regio tersebut adalah posisi normal tubuh yang memengaruhi kondisi kulit di kedua regio tersebut. Ketika landak berada dalam posisi normal duduk atau berjalan, kulit di regio TD cenderung terlipat dan menutup sehingga meningkatkan perlekatan antar tepi luka, sedangkan kulit di regio LS cenderung akan tertarik sehingga mengurangi pertemuan tepi luka dan dapat memperlambat penyembuhan (Gambar 2-4). Semakin dekat jarak antara tepi luka maka proses penyembuhan dan penutupan luka akan semakin cepat dan semakin baik. Hal ini dibuktikan dengan adanya bekas luka yang muncul lebih besar pada regio LS dibandingkan dengan regio TD.



Gambar 2. Postur tubuh landak selama pengamatan, dengan area perlukaan di regio thoracodorsal (TD, lingkaran kuning) dan regio lumbosacral (LS, lingkaran merah)



Gambar 3. Gambaran penyembuhan luka pada kulit regio thoracodorsal (TD)



Gambar 4. Gambaran penyembuhan luka pada kulit regio lumbosacral (LS)

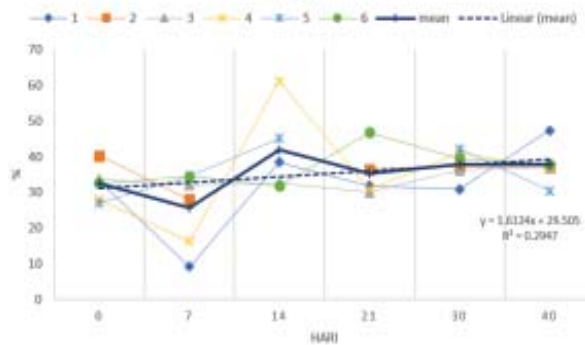
Secara umum, proses penutupan luka pada dua regio kulit landak (TD dan LS) tidak begitu berbeda, namun regio TD memperlihatkan proses dan hasil penyembuhan yang lebih stabil dan baik. Gambaran klinis dan makroskopis penyembuhan luka pada regio TD menunjukkan progres yang lebih cepat dibandingkan LS, yang ditandai dengan penutupan yang cepat, bekas luka yang terbentuk lebih kecil, dan pembentukan duri baru yang lebih cepat (Tabel 1-2). Berdasarkan karakteristik makroskopis, tahapan penyembuhan luka pada kulit landak,

yaitu fase hemostasis terjadi pada hari ke-0 hingga 3, fase peradangan terjadi pada hari ke-3 hingga 14, fase formasi jaringan granula (migrasi dan proliferasi) terjadi pada hari ke-7 hingga 30 dan fase remodeling terjadi pada hari ke-21 hingga sempurna.

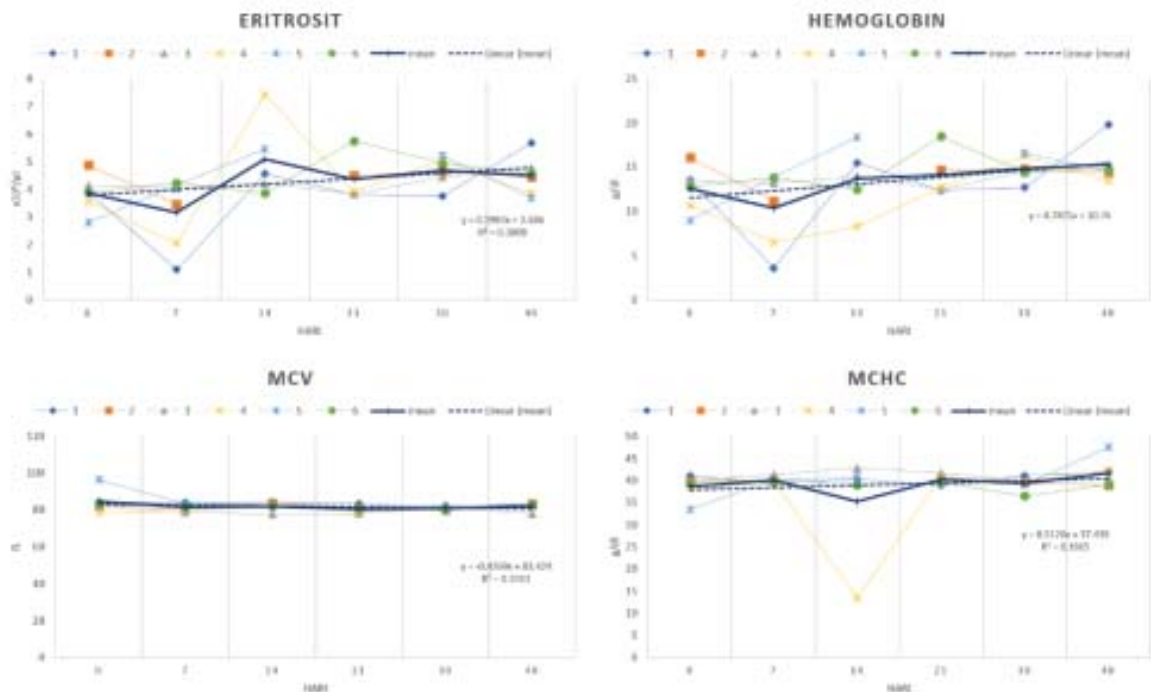
Dinamika Komponen dan Biokimia Darah

Kadar PCV menunjukkan tren peningkatan yang kecil secara rata-rata (Gambar 5). Secara umum penurunan kadar PCV terjadi pada hari ke-7 (empat dari enam sampel) pascaperluasan dan kembali meningkat pada hari ke-14 (tiga dari lima sampel). Penurunan terjadi pada hari ke-21 (tiga dari lima). Penurunan kadar PCV terjadi kembali pada hari ke-30 namun semuanya berkisar diantara 30-42% dan cenderung stabil hingga hari ke-40.

Secara umum jumlah eritrosit mengikuti dinamika PCV baik pada tiap sampel ataupun secara rata-rata (Gambar 6). Berdasarkan grafik, fungsi eritrosit, dan kadar hemoglobin cenderung meningkat dari hari ke-0 hingga 40. Kadar hemoglobin darah memperlihatkan tren meningkat. Peran kedua komponen ini saling terkait karena fungsi eritrosit adalah membawa oksigen yang diikat oleh hemoglobin.



Gambar 5. Dinamika PCV (Packed Cell Volume) selama penyembuhan luka



Gambar 6. Dinamika jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, MCV (Mean Corpuscular Volume) dan MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Capacity) selama penyembuhan luka (tiap hewan dan rata-rata)

Tabel 1. Karakteristik tanda klinis penyembuhan luka regio TD

Parameter	Hari								
	0	3	7	10	14	21	30	40	
Penutupan luka	Tertutup	tertutup	Tertutup	tertutup	tertutup	tertutup	tertutup	tertutup, keropeng di bagian biopsi	
Pemukaan luka	Basah	kering	Kering	kering-basah	kering	kering	menutup	kering, lecuci di bagian biopsi – menutup	
Pus	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	
warna luka	Merah	cekolat tua kelucuingan	cekolat tua kelucuingan	cekolat tua kelucuingan	cekolat tua	cekolat tua	tidak ada	tidak ada-cekolat tua kelucuingan	
Cairan	Ada	tidak ada hingga ada	tidak ada hingga ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	
Darah	Ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	
struktur keropeng	tidak ada	tipis	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	
kondisi keropeng	tidak ada	utuh	Utuh	utuh	terkelupas di sebagian	terkelupas di sebagian	Utuh	terkelupas seluruhnya	
Warna kulit tepi luka	putih keabu-abuan	merah	merah muda	abu-abu tua, lecuci di bagian biopsi merah muda	merah muda	abu-abu tua	abu-abu tua	merah muda	
kondisi kulit	tidak bengkak	sangat bengkak	sedikit bengkak	tidak bengkak, lecuci di daerah biopsi	tidak bengkak	tidak bengkak	tidak bengkak	tidak bengkak	
pergerakan luka	tidak ada	tidak ada	Ada	tidak jelas	ada	ada	ada	ada	
bekas luka	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	tidak jelas-ada	tidak jelas- ada	
posisi bekas luka	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	kecil	tidak jelas-kecil	
warna bekas luka	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	merah muda	merah muda	
perubahan dari	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada – ada	ada	ada	ada	ada	
dari abnormal	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	ada	tidak ada	

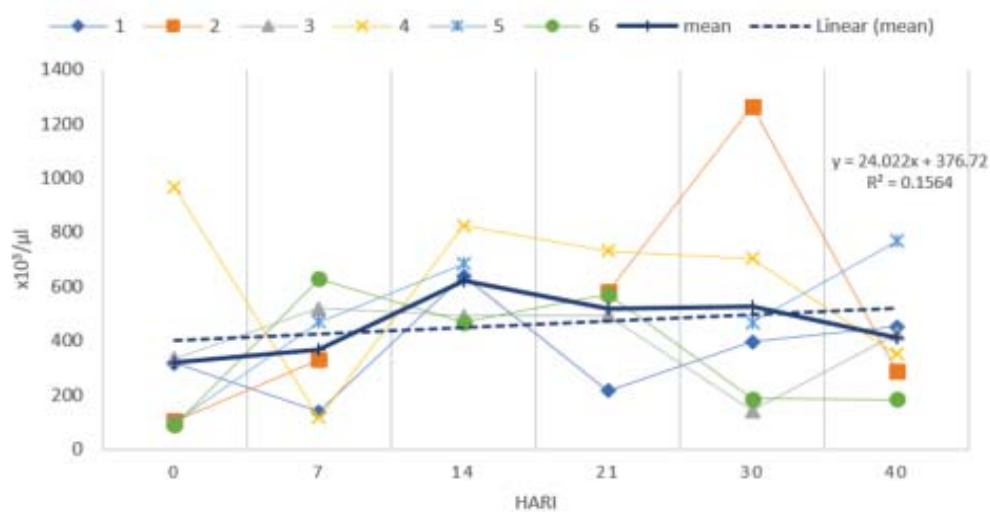
Tabel 2. Karakteristik tanda klinis penyembuhan luka regio LS

Parameter	Hari								
	0	3	7	10	14	21	30	40	
Penutupan luka	Tertutup	tertutup	Tertutup	tertutup	tertutup	tertutup keropeng di bagian biopsi	tertutup, keropeng di bagian biopsi	tertutup, keropeng di bagian biopsi	
Pemukaan luka	Basah	kering	Kering	kering	kering-basah	kering	menutup	menutup	
Pus	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	
warna luka	Merah	cekolat tua kelucuingan	cekolat tua kelucuingan	cekolat tua kelucuingan	cekolat tua	cekolat tua	cekolat tua hingga cokolat kelucuingan	tidak ada, cokolat tua-merah kelucuingan	
Cairan	Ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada - ada	tidak ada – ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	
Darah	Ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	
struktur keropeng	tidak ada	tipis	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	tipis-tebal, keras, kering	tebal, keras, kering	
kondisi keropeng	tidak ada	utuh	Utuh	terkelupas di sebagian	terkelupas di sebagian	utuh-terkelupas sebagian	utuh	tipis	
Warna kulit tepi luka	putih keabu-abuan	merah	merah muda	merah muda	merah muda	putih keabu-abuan, lecuci di bagian biopsi merah muda	abu-abu tua	putih keabu-abuan	
kondisi kulit	tidak bengkak	sangat bengkak	sedikit bengkak	tidak bengkak	tidak bengkak	tidak bengkak	tidak bengkak	tidak bengkak	
pergerakan luka	tidak ada	tidak ada	Ada	ada	ada	ada	ada	ada	
bekas luka	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	ada	ada	
posisi bekas luka	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	tidak jelas	kecil	
warna bekas luka	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	bekas terlihat	merah muda	merah muda	
perubahan dari	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	ada	
dari abnormal	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	tidak ada	

Penurunan kadar hemoglobin diawali pada hari ke-7 kemudian diikuti peningkatan hingga hari ke-40. Nilai *mean corpuscular volume* (MCV) mengalami tren penurunan walaupun nilainya stabil di kisaran 80 fL. *Mean corpuscular haemoglobin concentration* (MCHC) memperlihatkan tren meningkat walaupun sangat kecil. Secara umum nilai MCHC cenderung stabil pada kisaran 33-42 g/dL, namun terjadi keberagaman yang tinggi pada hari ke-14 oleh adanya penurunan yang signifikan pada landak 4 yaitu mencapai 15 g/dL. Nilai MCHC kembali stabil pada hari ke-21 sampai 40. Keberhasilan penutupan luka secara alamiah pada kulit landak jawa kemungkinan berkaitan dengan fungsi eritrosit sebagai pengantar oksigen. Eritrosit menyediakan oksigen untuk kebutuhan metabolisme berbagai sel dan jaringan di area luka serta membawa karbon dioksida untuk mencegah asidifikasi. Hal ini sangat krusial karena pada penyembuhan luka banyak proses aktif seluler yang membutuhkan oksigen seperti sintesis kolagen, degradasi kolagen, eliminasi bakteri, dan pembekuan darah (Klebanoff, 1980, Knighton *et al.*, 1986, Thackham *et al.*, 2008).

Adanya proses lain yaitu pembentukan folikel duri dari bagian kulit sehat yang baru teramati pada hari ke-21 (TD) dan 30 (LS) menunjukkan adanya kemungkinan aktivitas yang tinggi di kulit landak jawa yang membutuhkan banyak energi karena folikel duri merupakan suatu struktur yang berukuran besar dan kompleks yang sangat berbeda ukurannya dibandingkan dengan folikel rambut (Prawira *et al.*, 2018).

Penyembuhan luka pada kulit landak jawa juga sangat dipengaruhi oleh keropeng yang secara konstan dapat menutup luka dari paparan berlebihan lingkungan yang dapat mengganggu proses fisiologi di bagian internal luka. Walaupun demikian, perlukaan ulang yang dilakukan pada kelompok biopsi menunjukkan penutupan luka yang tidak begitu berbeda dengan kelompok non-biopsi, sehingga dapat dikatakan bahwa ada suatu proses internal luka yang mampu mengantisipasi kerusakan berulang pada bagian kulit yang sedang menutup. Komponen darah yang bertanggung jawab terhadap pembentukan keropeng adalah platelet yang diikuti oleh proses pembekuan darah yang melibatkan protein-protein plasma yang disintesis oleh hati. Jumlah platelet landak jawa selama proses penyembuhan luka memperlihatkan tren peningkatan dari jumlah awal (Gambar 7). Hal ini berkorelasi dengan tren peningkatan pada eritrosit walaupun kecil. Pada hari ke-0, hanya landak 4 yang memiliki nilai yang jauh di atas yang lainnya (150-370 x10³ platelet/ μ L). Jumlah platelet meningkat pada hari ke-7 dan 14. Keragaman data yang paling tinggi terjadi pada hari ke-30 yang ditandai dengan rentang nilai dari 150-1300 x10³ platelet/ μ L. Jumlah ini kemudian menurun pada hari ke-40 dengan rentang nilai 190-800 x10³ platelet/ μ L. *Fibrin clot* juga berperan sebagai matriks awal yang mengisi area luka dan menyediakan substrat untuk tahap selanjutnya yaitu migrasi sel-sel inflamasi, *keratinocyte* dan fibroblas (Furie dan Furie, 2005, Guo dan DiPietro, 2010).

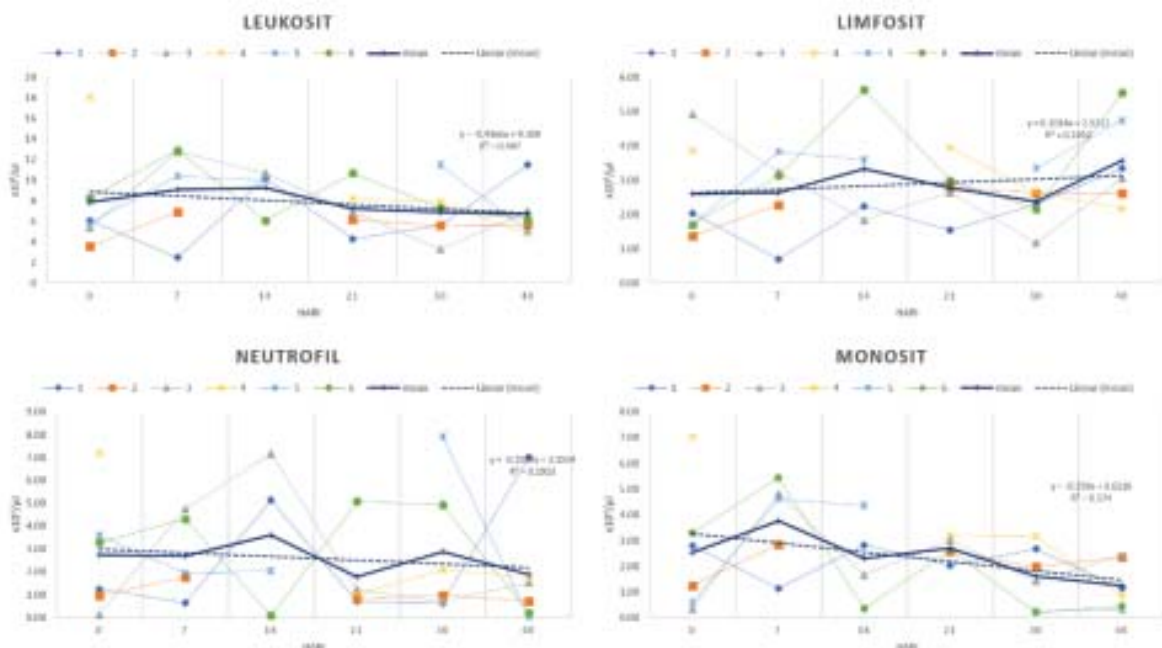


Gambar 7. Dinamika platelet selama proses penyembuhan luka (tiap hewan dan rata-rata)

Tren peningkatan platelet selama proses penyembuhan luka pada landak jawa kemungkinan berperan besar pada semua tahap. Hal ini disebabkan oleh peran platelet sebagai penyimpan berbagai faktor pertumbuhan yang menginisiasi hemostasis dan berinteraksi dengan komponen sel lain untuk meningkatkan proses penutupan luka yang besar dan parah dalam waktu yang relatif cepat tanpa adanya infeksi yang berlebih. Platelet merupakan komponen sel tidak bernukleus yang berasal dari sel prekursor yang berukuran sangat besar yaitu megakariosit yang tinggal di sumsum tulang. Selama perkembangannya, platelet membentuk banyak granula-granula penyimpanan yang berisi berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan hormon yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka (Blair dan Flaumenhaft, 2009, Rendu dan Brohard-Bohn, 2001, Senzel *et al.*, 2009, Della *et al.*, 2008, Kamhieh-Milz *et al.*, 2017). Aktivasi platelet merupakan proses yang sangat bergantung pada degranulasi atau pelepasan konten granula (Rendu dan Brohard-Bohn, 2001, Rex *et al.*, 2009, Anitua *et al.*, 2004). Proses degranulasi merupakan kunci dalam penyembuhan luka karena faktor-faktor pertumbuhan dan mediator lainnya berperan dalam proses perbaikan jaringan (Andia *et al.*, 2010, Anitua *et al.*, 2004, Massara *et al.*, 2015, Everts *et al.*, 2007, Davis *et al.*, 2014).

Tren peningkatan eritrosit dan hemoglobin yang beriringan dengan peningkatan platelet diduga saling bekerja sama dalam proses penyembuhan luka landak dari awal hingga akhir pengamatan. Eritrosit bertindak mengamplifikasi proses aktivasi dan degranulasi platelet (Santos *et al.*, 1986, Valles *et al.*, 1991, Valles *et al.*, 2002, Whelihan *et al.*, 2012). Eritrosit yang teraktivasi memengaruhi tiga tahap utama yang berkontribusi terhadap proses penyembuhan, yaitu rekrutmen platelet, pembentukan trombin, dan aktivasi platelet. Komunikasi antara platelet dan eritrosit untuk mengaktifkan proses pembentukan trombin selama hemostasis menentukan banyaknya komponen biokimia dan seluler dalam *clot* (Santos *et al.*, 1986, Whelihan *et al.*, 2012, Wolberg, 2007). Aktivitas ini mempertahankan kondisi jaringan yang terluka untuk sembuh dan menentukan tahap untuk proses selanjutnya.

Jumlah sel darah putih selama pengamatan menunjukkan keragaman data yang relatif tinggi. Secara umum, jumlah sel darah putih memiliki tren menurun yang relatif kecil (Gambar 8). Komponen sel darah putih lain menunjukkan keragaman yang besar. Secara umum, jumlah neutrofil dan monosit mengalami tren yang menurun dari nilai awal, sedangkan limfosit mengalami tren meningkat



Gambar 8. Dinamika jumlah total leukosit, limfosit, neutrofil dan monosit selama penyembuhan luka (tiap hewan dan rata-rata)

dari nilai awal. Berdasarkan gambar dapat dikatakan bahwa periode hari ke-0 hingga ke-14 terjadi proses peradangan yang melibatkan banyak leukosit kemudian menurun pada hari ke-21 hingga ke-40, dengan fluktuasi yang beragam antara komponen leukosit (neutrofil, monosit, dan limfosit). Hari ke-7 pascaperluakaan mengindikasikan peran monosit yang lebih besar dibandingkan neutrofil dan limfosit, sedangkan hari ke-14 mengindikasikan adanya peran neutrofil dan limfosit yang lebih besar dibandingkan monosit.

Hubungan platelet dan sel leukosit pada awal penyembuhan (hari 0-14) memiliki korelasi positif terutama pada hari ke-7 sehingga kemungkinan besar terjadi interaksi pada periode tersebut. Interaksi platelet dan beberapa sel leukosit memiliki efek tertentu, namun umumnya platelet menginisiasi kerja leukosit untuk bekerja pada tahap selanjutnya pada proses penyembuhan luka. Platelet memiliki kapasitas yang terbatas dalam mensintesis protein baru (Harrison dan Goodall, 2008, Lindeman dan Gawaz, 2007, Zimmerman dan Weyrich, 2008), sehingga kontribusi utamanya dalam proses penyembuhan adalah mengaktifkan respons peradangan akut untuk memprogram jaringan yang rusak untuk proses perbaikan dan *debrishment* (pembersihan) dengan memfasilitasi aktivasi leukosit di dalam *clot* (Lindeman dan Gawaz, 2007, Zimmerman dan Weyrich, 2008). Walaupun demikian, adanya tren peningkatan platelet pada proses penyembuhan luka pada landak jawa kemungkinan akan berdampak pada fungsi-fungsi platelet yang berkaitan dengan penutupan dan perbaikan luka. Mekanisme ini dapat mengarahkan perilaku leukosit untuk membersihkan jaringan yang mati dan rusak serta mencegah inflamasi yang berlebihan, terutama dari neutrofil, ketika tidak ada kontaminasi bakteri. Penurunan jumlah neutrofil dan monosit pada hari ke-14 hingga 40 (Gambar 8) menunjukkan bahwa proses inflamasi mengalami penurunan pada proses penyembuhan luka landak, yang mengindikasikan adanya mekanisme yang normal, walaupun awalnya kondisi luka yang bersifat parah. Kesuksesan kulit dalam mempertahankan jumlah bakteri di permukaan kulit dan luka pada proses penyembuhan luka pada kulit landak jawa merupakan bagian yang penting dalam kesuksesan penutupan luka (Krzek *et al.*, 1967, Robson dan Hegggers, 1969, Robson, 1997).

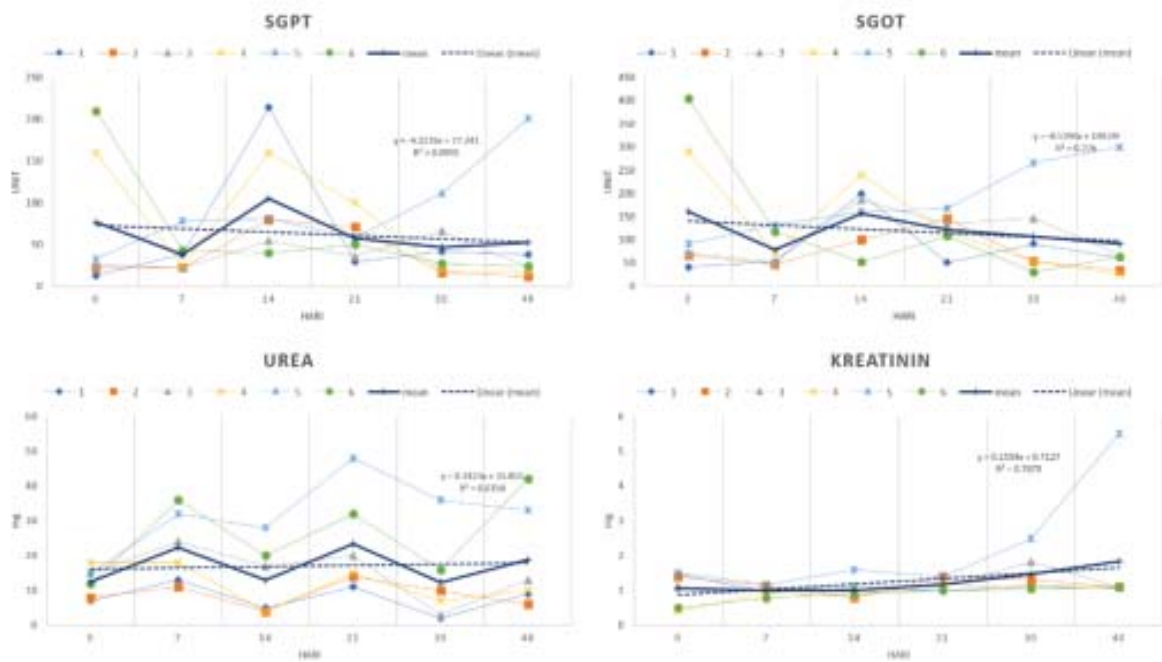
Peningkatan jumlah limfosit pada akhir proses penyembuhan luka kemungkinan berperan dalam proses rekrutmen fibroblas untuk proses remodeling jaringan. Beberapa sitokin yang diproduksi dan disekresi oleh limfosit menginduksi infiltrasi sel-sel inflamasi dan fibroblas ke jaringan luka dan meningkatkan integritas luka (DeCunzo *et al.*, 1990).

Fluktuasi enzim hati SGPT dan SGOT memiliki tren penurunan pada akhir pengamatan dibandingkan pada awal pengamatan (Gambar 9). Dua dari enam landak (landak 4 dan 6) memiliki kadar SGPT dan SGOT awal yang lebih tinggi dibandingkan empat landak lainnya sehingga menghasilkan keragaman data pada rentang 10-210 unit (SGPT) dan 25-400 unit (SGOT). Keragaman yang tinggi kembali terjadi pada hari ke-14 dan menjadi lebih rendah di hari ke-30 dan 40. Walaupun kadar SGPT dan SGOT mengalami fluktuasi namun tidak melebihi nilai awal sehingga tidak mengganggu proses penyembuhan luka. Kadar SGPT yang meningkat dibandingkan dengan SGOT mengindikasikan adanya hepatitis akut, namun jika kadar SGOT yang lebih tinggi dibandingkan dengan SGPT umumnya mengindikasikan adanya hepatitis kronis atau nekrosis myocardium. Peningkatan kadar SGPT dan SGOT yang tinggi mengindikasikan adanya hepatitis akut, sedangkan peningkatan yang bersifat sedang mengindikasikan adanya penyakit hati kronis. Semakin parah dan lama gangguan pada hati, dampaknya adalah semakin menurunnya produksi protein yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka (Hess 2009a).

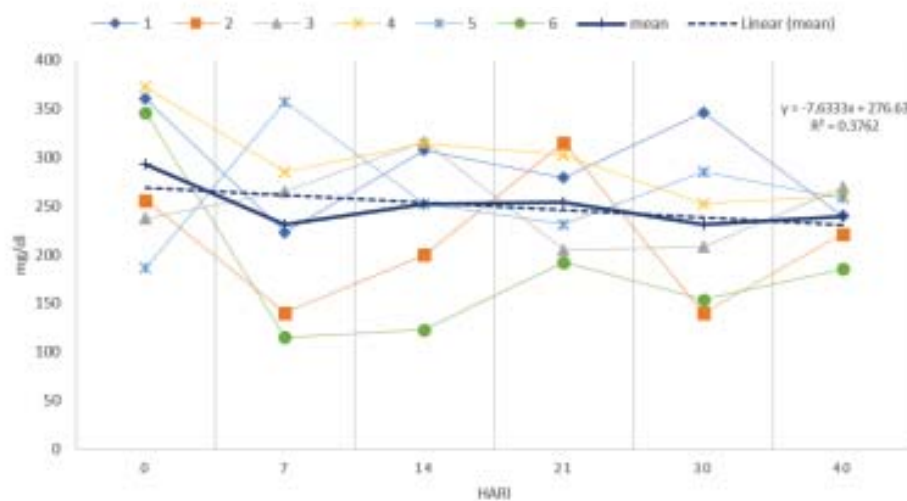
Parameter fungsi ginjal (urea dan kreatinin) memiliki tren peningkatan di akhir pengamatan (Gambar 9). Hal ini disebabkan oleh adanya keragaman nilai yang tinggi di antara beberapa landak. Nilai urea darah pada hari ke-0 cenderung tidak berbeda jauh pada kisaran 7-20 mg, namun terjadi perubahan yang tinggi pada hari-hari selanjutnya dengan tingkat keragaman tertinggi ditemukan pada hari ke-21 sampai 30. Nilai kreatinin awalnya berada pada rentang 0,5-1,6 mg pada hari ke-0 dan kemudian terjadi peningkatan dengan pada rentang 1-2 mg hingga hari ke-30. Perbandingan kadar urea dan kreatinin dapat menunjukkan status hidrasi ataupun fungsi ginjal seekor hewan. Jika terjadi peningkatan urea tetapi nilai kreatinin tetap, mengindikasikan adanya dehidrasi, sedangkan jika kedua-duanya mengalami peningkatan dapat mengindikasikan

kegagalan fungsi ginjal (Hess 2009b). Hidrasi merupakan salah satu komponen penting dalam proses penyembuhan luka. Hidrasi menjaga ketersediaan air yang berasal dari darah untuk berbagai metabolisme seluler di dalam jaringan luka (Bishop *et al.*, 2003, Faria *et al.*, 2001). Dinamika perbandingan kadar urea dan kreatinin pada proses penyembuhan luka pada

landak jawa menunjukkan adanya kemungkinan gangguan pada hari ke-7, 21, dan 40, jika dibandingkan dengan hari ke-0 karena terjadi peningkatan perbandingan yang cukup besar pada kadar urea atau kreatinin. Walaupun demikian, proses penyembuhan luka tetap berlangsung baik. Kemungkinan proses penyembuhan luka berimplikasi pada pening-



Gambar 9. Dinamika enzim hati (SGOT dan SGPT) serta parameter fungsi ginjal (urea dan kreatinin) selama penyembuhan luka (tiap hewan dan rata-rata)



Gambar 10. Dinamika glukosa darah selama proses penyembuhan luka (tiap hewan dan rata-rata)

katan perbandingan kadar urea dan kreatinin pada profil darah landak jawa.

Secara umum, kadar glukosa darah landak jawa lebih tinggi dibandingkan dengan beberapa hewan, di antaranya landak *Coendou* sp, kelinci, anjing dan kucing (Moreau *et al.*, 2003, Fielder 2018a, 2018b), namun hal ini kemungkinan masih merupakan nilai normal dan bukan termasuk dalam gangguan metabolisme, seperti diabetes. Dinamika glukosa darah landak jawa mengalami tren penurunan selama proses penyembuhan luka (Gambar 10). Keragaman nilai glukosa darah pada landak jawa cukup tinggi. Penurunan glukosa darah terjadi di hari ke-7 pengamatan pada empat dari enam landak. Keragaman nilai tetap tinggi sampai hari ke-30, yaitu 170-350 mg/dL, sedangkan keragaman nilai pada hari ke-40 relatif lebih rendah pada rentang 160-270 mg/dL. Tren penurunan kadar glukosa selama penyembuhan luka tidak berdampak pada kesuksesan penutupan luka. Hal sebaliknya, jika kadar gula meningkat pada penyembuhan luka cenderung berpotensi mengganggu proses penutupan luka yang dapat berujung pada luka kronik. Jika kadar glukosa darah terus mengalami peningkatan maka akan menurunkan proses penyembuhan luka dengan menghambat perfusi oksigen dan nutrisi melalui pembuluh darah, serta memengaruhi perilaku limfosit dengan menurunkan kemampuan kemotaksis, diapedesis dan fagositosis yang dapat meningkatkan infeksi (Hess, 2009c).

SIMPULAN

Proses penyembuhan luka akut dengan tingkat keparahan stadium 3-4 yang ditandai dengan hilangnya semua bagian kulit dari epidermis hingga otot subkutan pada kulit landak jawa secara umum membutuhkan waktu 30-40 hari hingga menutup seutuhnya dan mengembalikan fungsi normal kulit seperti membentuk folikel duri dan komponen lainnya. Postur tubuh landak sangat memengaruhi proses penyembuhan dan penutupan luka pada kulit landak jawa.

Dinamika profil darah sangat bervariasi pada tiap tahap prosesnya. Eritrosit dan platelet diduga menjadi komponen yang paling berpengaruh pada proses penyembuhan luka pada kulit landak jawa.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia atas pendanaan penelitian dalam program beasiswa Pendidikan Magister menuju Doktor untuk Sarjana Unggul (PMDSU) No. 29/SP2H/PTNBH/DRPM/2018 dan 1468/IT3.11/PN/2018.

DAFTAR PUSTAKA

- [NPUAP] National Pressure Ulcer Advisory Panel. 2007. *NPUAP Pressure Ulcer Stages/Categories*. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel. www.npuap.org.
- Albanna M, Holmes JH. 2016. *Skin Tissue Engineering and regenerative medicine*. Academic Press.
- Andia I, Sanchez M, Maffulli N. 2010. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther* 10(10): 1415-1426.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. 2004. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 91(1): 4-15.
- Bishop SM, Walker M, Rogers AA, Chen WYJ. 2003. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. *J Wound Care* 12(4): 125-128.
- Blair P, Flaumenhaft R. 2009. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 23(4): 177-189. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.001
- Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, Rutkowski JL. 2014. Platelet-rich preparations to improve healing. Part II: platelet activation and enrichment, leukocyte inclusion, and other selection criteria. *J Oral Implantol* 40(4): 511-521.
- DeCunzio LP, Mackenzie JW, Marafino BJ Jr, Devereux DF. 1990. The effect of interleukin-2 administration on wound healing in adriamycin-treated rats. *J Surg Res* 49: 419-427.

- Della CA, Maugeri N, Pampuch A, Cerletti C, de Gaetano G, Rotilio D. 2008. Application of 2-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE) to the study of thrombin-activated human platelet secretome. *Platelets* 19(1): 43-50.
- Everts PA, Overdeest EP, Jakimowicz JJ, Oosterbos CJ, Schönberger JP, Knape JT. 2007. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review. *Surg Endosc* 21(11): 2063-2068.
- Faria D, Fowler E, Carson SN. 2001. Understanding edema and managing the edematous lower leg. Di dalam: Krasner, D. Sibbold, G. (eds). *Chronic Wound Care: A clinical source book for healthcare professionals*, (3rd ed) HMP Communications.
- Fielder SE. 2018a. Hematologic reference ranges. <https://www.msdsvetmanual.com/special-subjects/reference-guides/hematologic-reference-ranges>. Diakses pada 16 Oktober 2018.
- Fielder SE. 2018b. Serum biochemical reference ranges. <https://www.msdsvetmanual.com/special-subjects/reference-guides/serum-biochemical-reference-ranges>. Diakses pada 8 Oktober 2018.
- Furie B, Furie BC. 2005. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest* 115: 3355-3362.
- Guo S, DiPietro LA. 2010. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 89: 219-229.
- Harrison P, Goodall AH. 2008. "Message in the platelet"—more than just vestigial mRNA! *Platelets* 19(6): 395-404.
- Hess CT. 2009a. Monitoring Laboratory Values: Transferrin, C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Liver Function. *Adv Skin Wound Care* 22(2): 96.
- Hess CT. 2009b. Monitoring Laboratory Values: Lymphocytes, Blood Urea Nitrogen, Creatinine, and Lipoproteins. *Adv Skin Wound Care* 22(4): 192.
- Hess CT. 2009c. Monitoring Laboratory Values: Glucose, Hemoglobin, Hematocrit, and Iron. *Adv Skin Wound Care* 22(3): 144.
- Kamhieh-Milz J, Mustafa SA, Sterzer V, Celik H, Keski S, Khorramshahi O, Movassaghi K, Hoheisel JD, Alhamdani MS, Salama A. 2017. Secretome profiling of apheresis platelet supernatants during routine storage via antibody-based microarray. *J Proteomics* 150: 74-85.
- Kennedy DF, Cliff WJ. 1979. A systematic study of wound contraction in mammalian skin. *Pathology* 11: 207-222.
- Klebanoff S. 1980. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 93: 480-489.
- Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. 1986. Oxygen as an antibiotic: the effect of inspired oxygen on infection. *Arch Surg* 119: 199-204.
- Krizek TJ, Robson MC, Kho E. 1967. Bacterial growth and skin graft survival. *Surg Forum* 18: 518-519.
- Lindemann S, Gawaz M. 2007. The active platelet: translation and protein synthesis in an anucleate cell. *Semin Thromb Hemost* 33(2): 144-150.
- Massara M, Barilla D, De Caridi G, Serra R, Volpe A, Surace R, Foti G, Marcuccio D, Pucci G, Volpe P. 2015. Application of autologous platelet-rich plasma to enhance wound healing after lower limb revascularization: A case series and literature review. *Semin Vasc Surg* 28(3-4): 195-200.
- McCauley S, Rowe JL, Fortin MJ. 2011. The deadly effects of 'nonlethal' predators. *Ecology* 92: 2043-2048
- McGrath MH, Simon RH. 1983. Wound geometry and the kinetics of wound contraction. *Plast Reconstruct Surg* 72: 66-73.
- Moreau B, Vié JC, Cotellon P, De Thoisy I, Motard A, Raccurt CP. 2003. Hematologic and serum biochemistry values in two species of free-ranging porcupines (*Coendou prehensilis*, *Coendou melanurus*) in French Guiana. *J Zoo Wildl Med* 34(2): 159-162.
- Prawira AY, Novelina S, Darusman HS, Farida WR, Agungpriyono S. 2018. The dorsal skin structure contributes to the surface bacteria populations of Sunda Porcupine (*Hystrix javanica*). *Anat Histol Embryol* 47: 591-598.

- Rendu F, Brohard-Bohn B. 2001. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 12(5): 261-273.
- Rex S, Beaulieu LM, Perlman DH, Vitseva O, Blair PS, McComb ME, Costello CE, Freedman JE. 2009. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signalling pathways, intracellular protein-protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost* 102(1): 97-110.
- Robson MC, Hegggers JP. 1969. Bacterial quantification of open wounds. *Mil Med* 134: 19-24
- Robson MC. 1997. Wound infection: a failure of healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 77: 637-650
- Santos MT, Valles J, Aznar J, Perez-Requejo JL. 1986. Role of red blood cells in the early stages of platelet activation by collagen. *Thromb Haemost* 56(3): 376-381.
- Schultz GS. 1999. Molecular Regulation of Wound Healing. Di dalam: Bryant RA, Editor. *Acute and Chronic Wounds: Nursing Management* (2nd Ed). St. Louis, MO. Mosby.
- Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. 2009. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol* 16(5): 329-333.
- Singer AJ, Clark RAF. 1999 Cutaneous wound healing. *New Engl J Med* 341: 738-746.
- Thackham JA, McElwain DL, Long RJ. 2008. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. *Wound Repair Regen* 16(3): 321-330.
- Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martinez-Sales V, Portoles M, Broekman MJ, Safier LB. 1991. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood* 78(1): 154-162.
- Valles J, Santos MT, Aznar J, Martínez M, Moscardó A, Piñón M, Broekman MJ, Marcus AJ. 2002. Platelet-erythrocyte interactions enhance alpha(IIb)beta(3) integrin receptor activation and P-selectin expression during platelet recruitment: down-regulation by aspirin ex vivo. *Blood* 99(11): 3978-3984.
- Whelihan MF, Zachary V, Orfeo T, Mann KG. 2012. Prothrombin activation in blood coagulation: the erythrocyte contribution to thrombin generation. *Blood* 120(18): 3837-3845.
- Wolberg AS. 2007. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev* 21(3): 131-142.
- Zimmerman GA, Weyrich AS. 2008. Signal-dependent protein synthesis by activated platelets: new pathways to altered phenotype and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(3): 17-24.