



## Pengaruh Platelet Rich Fibrin Pada Proses Epitelisasi Luka Donor Skin Graft: Studi Meta Analisis

Lobredia Zarasade<sup>a</sup>, Magda Rosalina Hutagalung<sup>a</sup>, Iswinarno Doso Saputro<sup>a</sup>,  
Nadia Tamara Putri<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

\*Corresponding author: Nadia Tamara Putri - Department of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Faculty of Medicine Universitas Airlangga. Email address: nadiatamaraputri@gmail.com

### INFO ARTIKEL

### ABSTRAK

#### Keywords:

Donor *skin graft*,  
epitelisasi, *platelet-rich  
fibrin* (PRF)

**Pendahuluan.** Kehilangan kulit yang terlalu luas perlu jaringan penutup untuk mengatasinya, salah satu pilihan untuk menutup luka tersebut dengan melakukan tindakan *skin grafting*. Berdasarkan data IRJ Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik RSUD Dr. Soetomo dalam 1 tahun (2017-2018) didapatkan pada 26 dari 50 kasus donor *skin graft* mengalami penyembuhan yang lebih dari waktu penyembuhan normal. Metode penyembuhan luka telah mengalami perkembangan beberapa tahun terakhir, salah satunya mulai dikenal peran *platelet-rich fibrin* (PRF).

**Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain meta-analisis yang bersifat kuantitatif. Sumber data dari penelitian ini melalui penelusuran literatur di pencarian elektronik dengan menggunakan keyword pencarian literature. Database yang digunakan adalah Medline dan Pubmed antara tahun 2005-2020.

**Hasil.** Seleksi literatur didapatkan 5 studi, dengan 3 studi subjek menggunakan donor *split thickness skin graft* dan 2 studi menggunakan donor *free gingival graft*. Dalam 3 studi menyebutkan pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) dapat mempercepat waktu penyembuhan dan epitelisasi. Hasil meta analisis menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) dan kelompok kontrol dalam proses epitelisasi pada donor *skin graft* (*summary effect* 1.30, 95% CI -0.42 – 3.02).

**Kesimpulan.** Bukti - bukti preklinik berdasarkan studi meta-analisis ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh signifikan terhadap pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) pada donor *skin graft* dalam kecepatan epitelisasi

### PENDAHULUAN

Dalam menangani suatu luka akibat trauma atau penyakit, diharapkan dapat mengembalikan integritas anatomi maupun fungsi. Pada kenyataannya tidak semua luka dapat ditutup primer, ada karena kehilangan kulitnya terlalu luas sehingga perlu jaringan penutup untuk

mengatasinya. Salah satu pilihan untuk menutup luka tersebut dengan melakukan tindakan *skin grafting*.

Penyembuhan luka pada donor *skin graft* umumnya terjadi dalam 14 hari. Tetapi berdasarkan data IRJ Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik RSUD Dr. Soetomo dalam 1 tahun (2017-2018) didapatkan pada 26 dari 50 kasus donor *skin graft* mengalami

penyembuhan yang lebih dari waktu penyembuhan normal. Pada perawatan donor *skin graft* umumnya balutan akan dipertahankan hingga 14 hari dan dibuka hingga balutan dapat terpisah/ terlepas spontan dimana karena telah terjadi epitelisasi.

Metode penyembuhan luka telah mengalami perkembangan beberapa tahun terakhir, salah satunya mulai dikenal peran *platelet-rich plasma* (PRP). Platelet pertama kali diperkenalkan pada tahun 2002 oleh Bhanot dan Alex, melaporkan kegunaan platelet autolog yang memberikan efek *growth factor* yang positif pada 14 pasien dengan *soft tissue loss* akibat trauma dan luka kronis, dilaporkan terdapat peningkatan waktu penyembuhan, menurunkan resiko infeksi, dan memperpendek waktu perawatan di rumah sakit.<sup>1,2</sup>

Salah satu konsentrat platelet selain PRP yang saat ini mulai banyak dipertimbangkan dalam teknik rekayasa jaringan adalah *platelet-rich fibrin* (PRF). *Platelet-rich fibrin* (PRF) merupakan generasi kedua dari PRP dimana dalam proses pembuatannya lebih mudah dibandingkan PRP. *Platelet-rich fibrin* (PRF) diperoleh dengan cara yang lebih sederhana, cenderung lebih cepat, dan tanpa membutuhkan bahan aditif berupa antikoagulan.<sup>1,2</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain meta-analisis yang bersifat kuantitatif dengan menggunakan pendekatan sistematis dan teknik statis untuk mengidentifikasi, menilai, dan menggabungkan hasil dari penelitian yang relevan pada pengaruh pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) terhadap kecepatan epitelisasi dalam penyembuhan donor *skin graft*.

Penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2020. Sumber data penelitian ini didapatkan melalui penelusuran literatur di internet melalui database PubMed dan Medline. Pencarian literatur dibatasi yaitu hanya penelitian yang dilakukan dalam rentang tahun 2005 – 2020. Pencarian

elektronik dilakukan dengan menggunakan pencarian dengan kata kunci terkait dengan *platelet-rich fibrin*, kata kunci *epithelization wound healing donor skin graft*.

Studi yang diikutsertakan dalam meta analisis akan diseleksi dahulu berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas. Kriteria inklusi yaitu: (1) Penelitian yang menilai dampak pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) terhadap kecepatan epitelisasi pada donor *skin graft*; (2) Penelitian yang memiliki parameter penilaian kecepatan epitelisasi dalam penyembuhan donor *skin graft* berdasarkan klinis atau histologi; (3) Penelitian yang memiliki cukup data untuk dianalisis (memiliki nilai *mean* dan *standart deviation* (SD)); (4) Penelitian berbentuk *full text*; (5) Penelitian berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia; (6) Penelitian yang didapatkan dari database Pubmed dan Medline rentang tahun 2005-2020. Kriteria eksklusi: (1) Penelitian yang memiliki definisi operasional yang berbeda; (2) Penelitian anonim; (3) Penelitian yang terduplikasi atau penelitian yang sudah diterbitkan sebelumnya.

Informasi yang didapatkan dari setiap penelitian bisa didapatkan informasi berupa data mentah berupa pajanan dan *outcome*. Data tersebut diubah kedalam format tabel yang seragam seperti, *first author*, tahun publikasi, lokasi, desain, pajanan, definisi dari pajanan dan *outcome* dari masing-masing penelitian. Analisis statistik menggunakan meta analisis dengan bantuan *software Stata 16*. Heterogenitas ( $I^2$ ) digunakan untuk menentukan diskrepansi pada efek tiap pembedahan. Teknik yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan bias publikasi pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *funnel plot* dan teknik *trim and fill Funnel plot* digunakan untuk melihat sebaran artikel yang digabungkan dalam meta-analisis.

## HASIL DAN DISKUSI

Pencarian literatur dilakukan secara komperhensif sesuai dengan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Pada proses

pencarian primer literatur yang dilakukan *database* didapatkan pada 30 artikel pada *database* Pubmed dan 25 jurnal pada *database* Medline. Hasil evaluasi terhadap duplikasi artikel berdasarkan judul menunjukkan 30 artikel dengan judul yang serupa dan selanjutnya dieksklusikan dari studi ini.

Evaluasi selanjutnya dilakukan dengan menelaah judul masing-masing literatur yang telah dicari berdasarkan kata kunci yang telah disepakati sebelumnya. Selanjutnya dilakukan evaluasi terhadap literatur berdasarkan abstrak dan *quality assessment* sehingga didapatkan hasil akhir 5 literatur yang selanjutnya akan dianalisa pada penelitian ini.

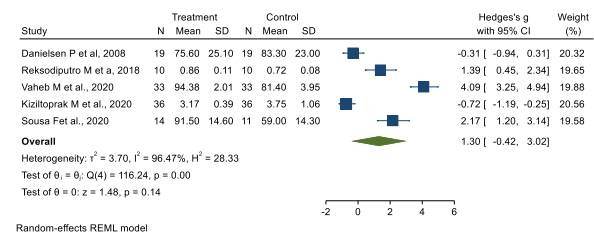
Karakteristik pada penelitian yang dianalisa dalam penelitian meta analisis ini dijabarkan pada tabel 1. Pada penelitian ini keseluruhan literatur yang dilakukan analisa menggunakan PRF sebagai salah satu komponen eksperimen penelitian pada masing-masing studi. Berdasarkan penelitian yang digunakan yaitu pada 3 penelitian dengan *donor wound* dari *split thickness skin graft* (STSG) dan 2 penelitian dengan *donor wound* dari *free gingival graft* (FGG). Luas luka yang digunakan untuk aplikasi dari PRF yaitu antara 9-20 cm<sup>2</sup>, hanya pada 1 penelitian luas luka lebih lebar. Secara umum persiapan penelitian yang dilakukan meliputi persiapan produksi dari PRF dan persiapan subjek berupa donor wound dari STSG pada kulit dan FGG pada mukosa gingiva dengan berbagai ukuran dan lokasi.

**Tabel 1** Ringkasan Studi

Penulis	Jenis Intervensi	Subjek Penelitian	Luas Luka (cm <sup>2</sup> )	Intervensi	Kontrol
(Danie Isen, et al., 2008)	PRF	<i>Split thickness skin graft donor wound</i>	57,3	Aplikasi	Aplikasi <i>Petrolatum fabric dressin</i>
(Reksodiputro, et al., 2018)	PRF	<i>Split thickness skin graft donor wound</i>	9	Injeksi	Aplikasi kasa paraffin
(Vahebi, et al., 2020)	PRF	<i>Split thickness skin graft donor wound</i>	20	Aplikasi	Aplikasi kasa vaselin petrolatum
(Kiziloprak)	PRF	<i>Free gingival</i>	9	Aplikasi	Aplikasi moist

& Uslu, 2020)		<i>graft donor wound</i>			sterile tamponade
(Sousa, et al., 2020)	PRF	<i>Free gingival graft donor wound</i>	12	Aplikasi	Aplikasi lyophilized hyfrolized collagen sponge

Jumlah artikel yang digabungkan untuk menganalisis hubungan pengaruh *Platelet Rich Fibrin* dengan kecepatan epitelisasi pada *skin graft* adalah sebanyak 5 artikel. Berikut ini adalah gambar hasil analisis gabungan tersebut.



Random-effects REML model

**Gambar 1.** Forest plot hubungan pengaruh *platelet rich fibrin* dengan kecepatan epitelisasi pada *skin graft*

Berdasarkan data diatas, menunjukkan hasil analisis data dari 5 artikel mengenai hubungan pengaruh PRF dengan kecepatan epitelisasi pada *skin graft* dan dianalisis menggunakan *software* Stata. Hasil menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah heterogen, dengan nilai variasi antar penelitian/ heterogenitas ( $I^2$ ) yaitu 96,47% dimana nilai tersebut diatas 75%. Maka didapatkan heterogenitas tinggi dan model yang digunakan adalah metode *random effect*..

Berdasarkan *Forest plot* , didapatkan nilai *summary effect* sebesar 1,30 dengan CI (*Confidence Interval*) -0,42 sampai 3,02. Karena nilai tersebut melewati angka 0, maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara 2 kelompok perlakuan dan kontrol.

*Split-thickness skin graft* (STSG) banyak digunakan untuk penyembuhan luka akibat trauma, luka bakar, dan luka kronis, dan itu juga salah satu metode paling umum dalam operasi bedah plastik untuk memperbaiki kulit yang rusak. *Split-thickness skin graft* (STSG) memperbaiki epidermis dan dermis

superfisial. Tempat donor bisa menjadi bekas luka sekunder yang sering menyakitkan, yang mungkin membutuhkan waktu lebih lama pulih dari transplantasi dan dapat meningkatkan risiko infeksi dan jaringan parut.<sup>2</sup>

Komorbiditas, termasuk penuaan, malnutrisi, tidak aktif, merokok, diabetes, dan vaskular penyakit, dapat menyebabkan gangguan penyembuhan luka donor (Vaheb, *et al.*, 2020). Pada penelitian Reksodiputro, *et al.*, (2018), Vaheb, *et al.*, (2020), dan Danielsen, *et al.*, (2008) menggunakan donor *split thickness skin graft* pada manusia sebagai subjek penelitian mereka.

Sedangkan pada Kiziltoprak, *et al.*, (2020) dan Sousa, *et al.*, (2020) pada subjek penelitian menggunakan free gingival (FGG) sebagai subjek penelitian mereka. FGG merupakan prosedur yang sering digunakan untuk meningkatkan perluasan gingiva, karena hasil pembedahannya mudah ditebak dan sederhana teknik dan aplikasi di area operasi yang luas. Wilayah palatal adalah lokasi donor yang paling disukai dalam hal keunggulan anatomi, ketebalan jaringan yang ideal, dan lebar pelepasan jaringan keratin. Luka sekunder di lokasi donor setelah FGG sembuh dalam 2 – 4 minggu dan dapat menyebabkan banyak masalah yang mempengaruhi kenyamanan pasien. Produk berbeda seperti agen hemostatik, perawatan laser dosis rendah, produk herbal, minyak terozonisasi, agen antibakteri dan antiseptik, bahan bioaktif, dan konsentrat trombosit telah diuji mempercepat penyembuhan luka dan mencegah masalah ini. Saat ini sedang berlangsung studi mengenai penentuan produk dan metode yang memberikan kenyamanan pasien saat post operasi dan penyembuhan luka yang optimal dari produk tersebut, yang efeknya pada penyembuhan luka telah diketahui. Penyembuhan daerah donor palatal terjadi dengan proliferasi fibroblas, sintesis kolagen, angiogenesis, dan kontraksi luka. Revaskularisasi, kekebalan, dan proliferasi sel epitel sangat penting untuk penyembuhan luka yang optimal.<sup>3</sup>

Metode penyembuhan luka telah mengalami perkembangan beberapa tahun

terakhir, salah satunya mulai dikenal peran *platelet-rich plasma* (PRP). Platelet pertama kali diperkenalkan pada tahun 2002 oleh Bhanot dan Alex, melaporkan kegunaan platelet autolog yang memberikan efek *growth factor* yang positif pada 14 pasien dengan *soft tissue loss* akibat trauma dan luka kronis, dilaporkan terdapat peningkatan waktu penyembuhan, menurunkan risiko infeksi, dan memperpendek waktu perawatan di rumah sakit. Platelet banyak mengandung *growth factor*, yang secara lokal menstimulasi sel – sel progenitor dan meningkatkan penyembuhan luka dengan mekanisme autokrin dan mesokrin.<sup>7</sup>

*Platelet-rich fibrin* (PRF) adalah generasi kedua dari kondensasi trombosit, pertama kali diperkenalkan oleh Choukroun di 2001. *Platelet-rich fibrin* (PRF) tidak membutuhkan larutan antikoagulan yang berbeda dengan *platelet-rich plasma* (PRP). Selain itu manfaat PRF dibandingkan PRP termasuk polimerisasi lambat dan peningkatan PRF yang lebih baik, hemat biaya, dan mudah dalam preparasi. Dibandingkan dengan PRP, PRF tidak hanya menunjukkan kemampuan untuk melepaskan konsentrasi yang lebih tinggi dari *growth factor*, yang menghasilkan lebih banyak migrasi fibroblast, tetapi juga menunjukkan ekspresi *growth factor* yang diturunkan platelet, transformasi *growth factor*- $\beta$ , dan kolagen 1.<sup>1,6</sup>

Platelet dan sitokin memainkan peran penting dalam mekanisme efek dari PRF. Konsentrat platelet adalah darah komponen dengan konsentrasi trombosit kira-kira 4 kali lipat lebih tinggi dari darah fisiologis utuh dan juga mengandung konsentrasi tinggi dari sitokin. Sitokin *growth factor* juga meningkatkan penyembuhan luka melalui proses fisiologisnya. *Platelet-rich fibrin* (PRF) dapat diimplementasikan untuk situasi berikut: penyembuhan luka, regenerasi tulang, stabilisasi *graft*, penyegelan luka, dan hemostasis, selain itu PRF dapat berperan sebagai membran. Dalam berbagai penelitian, efek PRF pada penyembuhan jaringan, luka diabetik, pembentukan jaringan tulang, *palatal graft harvesting*, luka gingiva, bahkan

luka kronis telah diteliti. Sejauh ini, meskipun beberapa penelitian telah mengidentifikasi efek positif dari PRF dalam pengobatan luka donor, hanya penelitian yang dilakukan oleh Danielsen *et al* telah melaporkan tidak ada efek PRF pada donor luka (Vaheb, *et al.*, 2020). Adapun platelet mengandung EGF, PDGF, dan *insulin-like growth factor-1* ditambah beberapa factor penyembuhan luka lainnya. Ada sistem komersial yang menghasilkan konsentrat trombosit autologus dimaksudkan untuk mempromosikan penyembuhan luka. *Autologous platelet-rich fibrin* adalah konsentrat platelet (>1.000.000 platelet / $\mu$ l) dalam biomatriks fibrin autologus yang melindungi faktor turunan platelet endogen dari degradasi proteolitik.<sup>2</sup>

Pada hasil penelitian Reksodiputro, *et al.*, (2018) didapatkan bahwa pemberian *platelet rich fibrin* (PRF) pada daerah donor, pada pasien yang melakukan *skin graft* dapat mempercepat waktu penyembuhan luka dan epitelisasi yang diperlihatkan secara klinis dan *outcome* statistik yang signifikan. Selain itu dalam penelitian ini juga disebutkan bahwa pemberian PRF pada *skin graft* ini meningkatkan pembentukan kolagen tipe 1. Hal ini juga didapatkan pada penelitian Vaheb, *et al.*, (2020) dimana pada kelompok PRF didapatkan secara signifikan kecepatan penyembuhan luka (epitelisasi, granulasi, pigmentasi, dan vaskularisasi) yang lebih baik dari kontrol (pada hari ke 8 dan 15). Pada hasil penelitian Sousa, *et al.*, (2020) dimana dalam studi melakukan penelitian penyembuhan donor *free gingival graft* (GGF) dengan aplikasi PRF dimana didapatkan hasil setelah 30 hari observasi, yaitu pada hari ke-14 adanya peningkatan secara signifikan dari epitelisasi.

Hal - hal diatas yang disampaikan bertentangan dengan penelitian Danielsen, *et al.*, (2008) dimana *platelet-rich fibrin* (PRF) secara signifikan tidak mempengaruhi kecepatan dari epitelisasi pada donor *split thickness skin graft*. Mekanisme yang mendasari kurangnya pengaruh *growth factor* yang signifikan akibat PRF. Level *growth factor* yang optimal tidak diketahui, meskipun ada disebutkan dalam suatu studi tentang perubahan level endogen *growth factor*

menunjukkan peningkatan level faktor *platelet-derived* pada pasca operasi hari pertama. Menariknya, konsentrasi *growth factor* yang tinggi dapat menghambat epitelisasi. Salah satu penjelasan lain yang mungkin adalah penambahan PRF pada awal pasca operasi mengakibatkan tingkat *growth factor* tertentu terlalu tinggi (Danielsen, *et al.*, 2008). Kemungkinan ini juga diperkirakan terjadi pada penelitian Kiziltoprak, *et al.*, (2020) dimana adanya perbedaan konten dan densitas dari struktur fibrin pada setiap konsentrat.

## KESIMPULAN

Pada penelitian meta analisis ini, analisis dengan perhitungan statistik didapatkan tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok PRF maupun kelompok kontrol. Hal ini dimungkinkan terjadi karena jumlah N sampel yang tidak banyak (jurnal penelitian), jumlah n per penelitian ada yang bervariasi, dan karena *mean* masing - masing penelitian bervariasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, CJ., Choukroun, J., 2014. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *Journal Oral Implantology*, 40(6): pp.679-689
2. Danielsen, P., Jorgensen, B., Karlsmark, T., & Jorgensen, L.N., 2006. Effects of locally applied autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autograft: a randomized clinical trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 122(5): pp. 1431 - 1440. doi: 10.1097/PRS.0b013e318188202c.
3. Kiziltoprak, M., & Uslu, M.O., 2020. Comparison of the effects of injectable platelet-rich fibrin and autologous fibrin glue applications on palatal wound healing: a randomized controlled clinical

- trial. *Clinical Oral Investigations*. doi: 10.1007/s00784-020-03320-6.
4. Reksodiputro, M.H., Harba'i, H.M., Koento, T., & Harahap, A.R., 2018. Platelet-rich fibrin enhances wound epithelialization in the skin graft donor site. *Journal of Physics: Conference Series*, 1073(3).
  5. Sousa, F., Machado, V., Botelho, J., Proenca, L., Mendes, J.J., & Alves, R., 2020. Effect of A-PRF application on palatal wound healing after free gingival graft harvesting: a prospective randomized study. *European Journal of Dentistry*, 14(1): pp. 63 – 69. doi: 10.1055/2-0040-1702259.
  6. Vaheb, M., Karrabi, M., Khajeh, M., Asadi, A., Shahrestanaki, E., & Sahebkar, M., 2020. Evaluation of the effect of platelet-rich fibrin on wound healing at split-thickness skin graft donor sites: a randomized, placebo-controlled, triple-blind study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. doi: 10.1177/1534734619900432.
  7. Harrison, P., & Keeling, D., 2007. Clinical tests of platelet function. In: A.D. Michelson, ed., *Platelets*, 2<sup>nd</sup> ed., Boston: Elsevier, pp. 445 – 466.