

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN PLATELET-RICH FIBRIN  
(PRF) TERHADAP PARAMETER KLINIS DAN  
RADIOGRAFI SETELAH TINDAKAN ODONTEKTOMI  
MOLAR KETIGA MANDIBULA**

**RACHMADY NOFRIANSYAH  
J 045 182 001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**EFFECTIVENESS OF PLATELET-RICH FIBRIN (PRF)  
ADMINISTRATION ON CLINICAL AND  
RADIOGRAPHIC PARAMETERS AFTER MANDIBULAR  
THIRD MOLAR ODONTECTOMY**

**RACHMADY NOFRIANSYAH  
J 045 182 001**



**STUDY PROGRAM SPECIALIST OF  
ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY  
FACULTY OF DENTISTRY  
HASANUDDIN UNIVERSITY  
MAKASSAR  
2023**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN PLATELET-RICH FIBRIN  
(PRF) TERHADAP PARAMETER KLINIS DAN  
RADIOGRAFI SETELAH TINDAKAN ODONTEKTOMI  
MOLAR KETIGA MANDIBULA**

**RACHMADY NOFRIANSYAH  
J 045 182 001**



*Tesis ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh  
Gelar Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial*

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS  
PROGRAM STUDI BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**SEMINAR HASIL PENELITIAN**  
**EFEKTIVITAS PEMBERIAN PLATELET-RICH FIBRIN (PRF)**  
**TERHADAP PARAMETER KLINIS DAN RADIOGRAFI**  
**SETELAH TINDAKAN ODONTEKTOMI MOLAR KETIGA**  
**MANDIBULA**


Disusun dan diajukan oleh:

**Rachmady Nofriansyah**

**J045 18 2001**

Menyetujui

Komisi pembimbing

  
**drg. Abul Fauzi, Sp.B.M.M.,**  
**Subsp. T.M.T.M.J (K)**  
NIP: 197410102003121002

  
**drg. Eka Prasetiawaty, Sp.BMM.,**  
**Subsp. T.M.T.M.J(K)**  
NIP: 19800520201412203

Mengetahui

**Ketua Program Studi**  
**PPDGS Bedah Mulut dan Maksilofasial FKG-UNHAS**

  
**drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M., Subsp. C.O.M (K)**  
NIP: 197410102003121002

## LEMBAR PENGESAHAN

### EFEKTIVITAS PEMBERIAN PLATELET-RICH FIBRIN (PRF) TERHADAP PARAMETER KLINIS DAN RADIOGRAFI SETELAH TINDAKAN ODONTEKTOMI MOLAR KETIGA MANDIBULA

Disusun dan diajukan oleh

**RACHMADY NOFRIANSYAH**

**NIM: J 045 182 001**


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 28 April 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui

Komisi Pembimbing


Pembimbing I

Pembimbing II


  
drg. Abul Fauz Sp.B.M.M.,  
Subsp. T.M.T.M.J (K)  
NIP: 197906062006041005

  
drg. Eka Prasetiawaty Sp.,B.M.M.,  
Subsp. T.M.T.M.J (K)  
NIP: 19800520201412203

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin

  
drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D  
NIP: 198101152008011009

Ketua Program Studi Spesialis  
Bedah Mulut dan Maksilofasial

  
drg. Andi Tairin, M.Kes., Sp.B.M.M.,  
Subsp.C.O.M (K)  
NIP: 197410102003121002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Rachmady Nofriansyah

NIM : J 045 182 001

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bedah Mulut dan  
Maksilofasial.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan tesis.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 31 Maret 2023



Rachmady Nofriansyah  
NIM. J 045 182 001

## **PRAKATA**

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

*Alhamdulillah*, segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, atas terselesaikan tesis saya dengan baik. Shalawat dan taslim senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah memberikan petunjuk yang lurus dan benar kepada umat manusia. Pada kesempatan ini, perkenankan penulis untuk menyampaikan rasa hormat dan terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan, terutama pada proses penelitian, penyusunan hingga penyempurnaan karya ilmiah tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M,Sc sebagai Rektor Universitas Hasanuddin
2. Prof. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.B.M.M., Subsp.Ortognat-D (K) sebagai Wakil Rektor I Universitas Hasanuddin,
3. drg. Abul Fauzi, Sp.,B.M.M.,Subsp. T.M.T.J. (K) sebagai Pembimbing Utama sekaligus sebagai Penasehat Akademik dan drg. Eka Prasetiawaty Sp.,B.M.M., Subsp. T.M.T.J. (K) sebagai Pembimbing Pendamping, terimakasih atas bimbingan ilmu dan arahnya pada penelitian ini maupun selama saya menempuh pendidikan.
4. drg. Irfan Sugianto, M.MedED., Ph.d selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
5. drg. Andi Tajrin, M. Kes., Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M. (K), selaku Ketua Program Studi Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial dan seluruh tim dosen pengajar yang banyak memberikan ilmu, bimbingan, senantiasa memotivasi dan menginspirasi penulis selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian.

6. Kepada Bapak drg. Fadhil Ulum A. Rahman, Sp.RKG Subsp. Rad-P (K) terima kasih atas bimbingan serta masukan kepada saya selama penelitian berlangsung.
7. Kepada teman-teman seperjuangan Residen Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, angkatan Dua 2018 (drg. Trio Refliandi, drg. Prisilla M.D.P, drg. Nurmaifah, drg. R. Amelia, drg. Iradatullah, drg. Hidayat Sakti, drg. Fadli Rum, drg. Husnul Basyar), kalian sangat hebat dan membanggakan, terimakasih atas saling berbagi ilmu dan saling memberi motivasi selama menempuh pendidikan.

Akhir kata penulis mempersembahkan karya tulis ini kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda Alm. Gani Sakti, AR dan Ibunda Alm. Rasyidah. Ucapan terima kasih kepada istri tersayang dr. Rizka Dirgantari dan kedua anak saya Akil Alfachrizzi Rachmady dan Ayra Nafeeza Rachmady yang senantiasa sabar dan memberikan dukungannya selama menjalani pendidikan. Terimakasih kepada seluruh keluarga yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas motivasi dan dukungannya yang tak ternilai. Penulis sadar bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, besar harapan penulis kepada pembaca atas kontribusinya baik berupa saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaan tesis ini. Akhirnya semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua dan informasi yang disajikan dalam tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua, *Aamiin*.

Makassar, 31 Maret 2023

  
Rachmady Nofriansyah



# EFEKTIVITAS PEMBERIAN PLATELET-RICH FIBRIN (PRF) TERHADAP PARAMETER KLINIS DAN RADIOGRAFI SETELAH TINDAKAN ODONTEKTOMI MOLAR KETIGA MANDIBULA

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Prosedur pengangkatan molar ketiga mandibula dengan odontektomi merupakan tindakan pembedahan yang sering dilakukan karena adanya insidensi gigi tumbuh tidak sempurna, terbenam, karies, kista, tumor ataupun keperluan ortodontik. Namun, prosedur ini dapat menyebabkan ketidaknyamanan seperti nyeri, pembengkakan, dan komplikasi yang lain. Salah satu akselerasi penyembuhan luka adalah penggunaan Platelet Rich Fibrin (PRF) untuk peningkatan perbaikan dan regenerasi jaringan setelah prosedur pembedahan. PRF adalah trombosit terkonsentrasi dalam volume kecil plasma yang berperan untuk membantu perbaikan jaringan.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian uji klinis acak tidak tersamar yang melibatkan sebanyak 38 pasien yang menjalani tindakan odontektomi molar ketiga mandibula. Untuk melihat efektivitas pemberian PRF terhadap VAS, penyembuhan jaringan periodontal, overall density score, dan trabecular pattern score. Masing-masing sampel penelitian dianalisis pada setiap waktu evaluasi.

**Hasil:** Terdapat perbedaan signifikan pada intensitas nyeri ( $p=0.002$  pada hari ke-1 dan  $p<0.001$  pada hari ke-5 pascatindakan), proses penyembuhan jaringan periodontal ( $p=0.009$  pada hari ke-1 dan  $p<0.039$  pada hari ke-2 pascatindakan), dan gambaran radiografi: overall density score ( $p=0.020$  pada bulan ke-6 pascatindakan) dan trabecular pattern score ( $p<0.001$  pada bulan ke-6 pascatindakan).

**Kesimpulan:** Ditemukan perbedaan signifikan pada intensitas nyeri, proses penyembuhan jaringan periodontal, dan gambaran radiografi: overall density score dan trabecular pattern score; di mana kelompok dengan intervensi PRF memberikan luaran paca odontektomi yang lebih baik dibanding dengan kelompok kontrol tanpa PRF.

**Kata kunci:** efektivitas, *platelet rich fibrin*, klinis, radiografi, odontektomi

# RELATIONSHIP OF CLINICAL AND RADIOGRAPHIC PARAMETERS TO PLATELET-RICH FIBRIN (PRF) ADMINISTRATION IN MANDIBULAR THIRD MOLAR ODONTECTOMY

## ABSTRACT

**Background:** The procedure for removing mandibula third molars with odontectomy is a surgical procedure that is often performed due to the incidence of imperfect growth, immersion, caries, cysts, tumors or orthodontic needs. However, this procedure may cause pain, swelling, or other complications. One of the most recent achievements in dentistry is the use of Platelet Rich Fibrin (PRF) to enhance tissue repair and regeneration after surgical procedures. PRF are platelets concentrated in a small volume of plasma which helps in wound healing process

**Methods:** This study was randomized unblinded clinical trial involving 38 patients undergoing mandibula third molar odontectomy. To see the effectiveness of giving PRF on VAS, healing of periodontal tissue, overall density score, and trabecular pattern score. Each research sample was analyzed at each evaluation time

**Results:** There were significant differences in the intensity of pain ( $p=0.002$  on day 1 and  $p<0.001$  on day 5 postoperatively), the healing process of the periodontal tissue ( $p=0.009$  on day 1 and  $p<0.039$  on day 3 postoperatively), and radiographic features: overall density score ( $p=0.020$  at 6 months postoperatively) and trabecular pattern score ( $p<0.001$  at 6 months postoperatively).

**Conclusion:** There were significant differences in pain intensity, periodontal tissue healing process, and radiographic appearance: overall density score and trabecular pattern score; where the group with PRF intervention gave better postaodontectomy outcomes compared to the tanpa PRF control group.

**Keywords:** effectiveness, platelet rich fibrin, clinical, radiographic, odontectomy

## DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL .....	i
HALAMAN PENGAJUAN TESIS .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	iii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS .....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	vi
PRAKATA UCAPAN TERIMA KASIH .....	vii
ABSTRAK .....	ix
<i>ABSTRACT</i> .....	viix
DAFTAR ISI .....	ixi
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
DAFTAR ISTILAH SINGKATAN .....	xii
BAB I PENDAHULUAN .....	3
A. Latar Belakang .....	3
B. Rumusan Masalah .....	5
C Tujuan Penelitian.....	6
1. Tujuan Umum .....	6
2. Tujuan Khusus .....	6
D. Manfaat .....	6
1. Manfaat Penelitian .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	8
A. Anatomi Jaringan Keras dan Jaringan Lunak.....	8
B. Anatomi Jaringan Lunak.....	10
C. Proses Penyembuhan Luka.....	11

D. Growth factor/ Faktor Pertumbuhan .....	19
E. Peranan Platelet Rich Fibrin dan Aktivasi Leukosit.....	21
F. Peranan dan fungsi dari matriks fibrin.....	24
G. Peranan dan fungsi dari matriks fibrin.....	26
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP .....	27
A. Kerangka Teori .....	28
B. Kerangka Konsep .....	29
C. Hipotesis Penelitian.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN .....	30
A. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	30
B. Waktu dan Tempat Penelitian .....	30
1. Waktu Penelitian .....	30
2. Tempat Penelitian .....	30
C. Variabel dan Defenisi Operasional Penelitian .....	30
1. Variabel Penelitian .....	30
2. Definisi Operasional Penelitian .....	30
D. Teknik dan Besar Sampel dalam Penelitian .....	32
E. Kriteria Sampel .....	35
1. Kriteria Inklusi .....	35
2. Kriteria Eksklusi .....	36
F. Alat dan Bahan .....	36
1. Alat .....	36
2. Bahan .....	37
G. Prosedur Penelitian .....	36
H. Analisis Data .....	48
I. Masalah Etika .....	49
J. Alur Penelitian .....	49
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN .....	50
A. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian .....	50
B. Perbandingan VAS setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	52
C. Perbandingan trismus setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	54

D. Perbandingan jaringan periodontal setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	55
E. Perbandingan edema setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	56
F. Perbandingan radiologis <i>overall density score</i> setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	57
G. <i>Trabecular pattern score</i> setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF.....	59
H. Pembahasan.....	59
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	68
A. Kesimpulan .....	68
B. Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69
DAFTAR LAMPIRAN .....	73

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 2.1. <i>Growth factor</i> yang berperan dalam osteogenesis .....	20
Tabel 2.2. Perbandingan konsentrat antara generasi pertama dan kedua.....	23
Tabel 4.1. Derajat trismus.....	45
Tabel 4.2. Indeks Landry dan Turnbull.....	45
Tabel 5.1. Karakteristik dasar subjek penelitian .....	50
Tabel 5.2. VAS setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	51
Tabel 5.3. Trismus setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	52
Tabel 5.4. Jaringan periodontal setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF.....	53
Tabel 5.5. Perbandingan edema setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF.....	55
Tabel 5.6. Perbandingan radiologis <i>overall density score</i> setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	56
Tabel 5.7. Trabecular pattern score setelah odontektomi menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	57

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
Gambar 2.1. <i>Platelet-Rich Fibrin concentrate (PRF)</i> .....	25
Gambar 3.1. Kerangka teori.....	28
Gambar 3.2. Kerangka konsep.....	29
Gambar 4.1. Sentrifugasi dan pemisahan PRF .....	39
Gambar 4.2. Alur penelitian.....	49
Gambar 5.1. Hasil Orthopantomogram dengan menggunakan PRF dan tanpa PRF .....	58

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut		Halaman
Lampiran 1.	Surat Permohonan Izin Penelitian di RSGM Unhas .....	73
Lampiran 2.	Surat izin Komite Etik FKG Unhas.....	74
Lampiran 3.	Surat Persetujuan Tindakan Pasien .....	75
Lampiran 4.	Form Hasil Penelitian Non PRF .....	76
Lampiran 5.	Form Hasil Penelitian PRF .....	77
Lampiran 6.	Form Rekapitulasi Data Penelitian Tanpa PRF .....	81
Lampiran 7.	Form Rekapitulasi Data Penelitian PRF .....	83
Lampiran 8.	Uji <i>Chi Square</i> .....	87
Lampiran 9.	Uji T .....	99
Lampiran 10.	Dokumentasi Kegiatan Penelitian .....	104



## DAFTAR SINGKATAN

---

### Singkatan

---

CCL-5	Chemokine Ligand-5
EGF	Epidermal Growth Factor
HGF	Hepatocyte Growth Factor
IGF-I	Insulin-like Growth Factor
IL-1	Interleukin-1
IL-10	Interleukin-10
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PMN	Polimorfonuklear
PRF	Platelet Rich Fibrin
PRP	Platelet Rich Plasma
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor- $\beta$
VAS	Visual Analogue Score
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor.

---

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Prosedur pengangkatan molar ketiga mandibula merupakan suatu tindakan pembedahan yang sering dilakukan oleh dokter gigi spesialis bedah mulut dan maksilofasial dengan berbagai tujuan seperti gigi tumbuh tidak sempurna ataupun terbenam, karies, kista, tumor ataupun keperluan ortodontik. Rasa tidak nyaman sering dijumpai oleh pasien setelah prosedur pembedahan seperti rasa nyeri bengkak, sulit membuka mulut, hingga mati rasa pada daerah pembedahan. Proses ini dapat terjadi setelah pembedahan oleh karena mediator-mediator inflamasi menyebabkan vaskularisasi terpusat pada daerah tersebut.<sup>1,2</sup>

Proses penyembuhan luka setelah pembedahan merupakan proses fisiologis yang dialami secara dinamis melalui fase inflamasi, proliferasi dan *remodeling*. Penutupan luka yang cepat dapat mengurangi timbulnya infeksi dan menurunkan angka morbiditas pada pasien. Apabila proses penyembuhan luka terhambat, luka tersebut akan menjadi luka kronis.<sup>2</sup>

Hal ini menjadi tantangan bagi seorang ahli bedah untuk mengembangkan teknik dan material dalam proses penyembuhan luka setelah pembedahan. Telah diketahui bahwa faktor pertumbuhan berperan penting dalam penyembuhan luka. Faktor pertumbuhan ini meliputi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF); *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF); *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ); *Epidermal Growth Factor* (EGF); *Insulin-like Growth Factor* (IGF-I); *Hepatocy*

*Growth Factor* (HGF); sitokin seperti *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-4* (IL-4), dan *Interleukin-10* (IL-10), *Chemokine Ligand-5* (CCL- 5); dan *eotaxin*. Studi yang dilakukan menyatakan bahwa pemberian faktor pertumbuhan dapat mengakselerasi dan meningkatkan kualitas hasil akhir proses penyembuhan luka.<sup>2,3</sup>

*Platelet-Rich Fibrin* (PRF) merupakan produk konsentrat platelet generasi kedua yang dibuat dengan sentrifugasi darah perifer. Proses pembuatan PRF lebih mudah dan sederhana dibandingkan produk konsentrat platelet terdahulu yaitu PRP. PRF sendiri mengandung banyak sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan yang dapat memacu proses penyembuhan luka.<sup>3,4</sup>

PRF dalam bentuk *scaffold fibrin* tidak mengandung antikoagulan ataupun campuran bahan biokimia yang lain sehingga hasil yang didapatkan adalah murni platelet yang kaya akan faktor pertumbuhan. Sejarah pengembangan PRF dimulai oleh Choukroun pada tahun 2001 di Prancis dengan kandungan 97% platelet dan 50% leukosit. PRF mempunyai komposisi jaringan fibrin padat dengan sitokin leukosit; glikoprotein dan juga *growth factor* seperti *transforming growth factor  $\beta$ 1*, PDGF, VEGF; serta glikoprotein seperti *thrombospondin-1*. Leukosit pada PRF berperan dalam pelepasan *growth factor*, regulasi imun, aktivitas anti infeksi, dan *remodeling* matriks selama penyembuhan luka.<sup>1,3</sup>

Platelet merupakan salah satu kunci utama dalam proses penyembuhan luka, sehingga setelah pembedahan, penyembuhan luka dapat dipercepat dengan penggunaan PRF. Penambahan PRF ini dapat membantu meningkatkan proses penyembuhan luka jaringan keras maupun jaringan lunak pada perawatan setelah

pembedahan. PRF merupakan biomaterial yang kuat dalam mempercepat regenerasi dan juga dapat digunakan dalam berbagai prosedur penutupan defek setelah pembedahan.<sup>1,3</sup>

PRF diperoleh dari darah pasien sendiri dengan cara pengambilan darah pada vena *antecubital* kemudian darah dimasukkan ke dalam tabung steril 10 ml tanpa antikoagulan. Setelah itu, tabung disentrifugasi dengan menggunakan mesin sentrifugal sehingga akan terbentuk tiga lapisan, yakni *corpuscle* darah pada lapisan terbawah, PRF dalam bentuk gel pada lapisan tengah, serta plasma aseluler pada lapisan teratas.<sup>2,4</sup>

PRF memiliki kemampuan sebagai imunitas yang mampu merangsang mekanisme pertahanan kemudian peranan matriks fibrin dalam PRF sebagai *natural guide* untuk proses angiogenesis. Fibrin secara alamiah menguatkan proses imunitas dan matriks fibrin akan menutupi jaringan luka yang nantinya mempengaruhi metabolisme pada sel epitelial dan fibroblas. PRF mampu untuk merangsang proliferasi sel osteoblas, fibroblas mukosa gingiva, dan menekan pertumbuhan sel epitelial oral.

Penggunaan PRF pada operasi berfungsi sebagai membran yang *resorbable* untuk regenerasi jaringan baik jaringan lunak maupun tulang. PRF dapat mencegah migrasi sel-sel yang tidak diinginkan menuju luka dan mempermudah migrasi sel-sel osteogenik dan angiogenik. Hal ini akan menyebabkan percepatan penyembuhan tulang dan percepatan mineralisasi tulang.<sup>5</sup>

Terdapat beberapa kelebihan dalam penggunaan PRF dalam operasi, antara lain persiapan PRF yang relatif mudah dan efisien, penggunaan sampel darah pasien

sendiri, tidak memerlukan penambahan thrombin. Selain itu, PRF juga memiliki kerangka fibrin natural yang dapat meningkatkan lama kerja PRF dalam luka sehingga dapat menstimulasi regenerasi jaringan secara lebih efisien.<sup>5</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas PRF mempunyai efek yang baik dalam membantu pada proses penyembuhan, maka peneliti ingin melakukan pengamatan dari pemberian PRF pada kasus pembedahan setelah odontektomi molar ketiga mandibula.<sup>2,3,4</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat perbedaan klinis pada kelompok yang diberikan PRF dan tanpa PRF setelah odontektomi molar tiga mandibula?
2. Apakah terdapat perbedaan radiografi pada kelompok yang diberikan PRF dan tanpa PRF setelah odontektomi molar tiga mandibula?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Efektifitas pemberian PRF setelah proses pengangkatan molar ketiga mandibula.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Pengaruh pemberian PRF terhadap gejala klinis (Nyeri, Pembengkakan, Trismus, Jaringan Periodontal) setelah pengangkatan molar ketiga mandibula.

2. Pengaruh radiografis (*Trabecular pattern* dan *Overlay density*) dengan pemeriksaan Ortopantomogram setelah pengangkatan molar ketiga mandibula pada pasien dengan pemb

## **1.4 Manfaat**

### **1.4.1. Manfaat Penelitian**

1. Dapat mengetahui perbedaan secara klinis dan radiografi terhadap proses penyembuhan luka pada tindakan odontektomi molar ketiga mandibula
2. Dapat meminimalkan komplikasi secara klinis pada proses odontektomi molar ketiga mandibula.
3. Untuk mengetahui peran dan efek biologis dari penggunaan PRF dalam akselerasi *growth factor* dalam penyembuhan setelah odontektomi molar ketiga mandibula.
4. Sebagai tambahan wawasan bagi dokter gigi/dokter gigi spesialis tentang peran penggunaan PRF dalam ilmu bidang Bedah Mulut dan Maksilofasial.
5. Sebagai pengembangan ilmu dan dunia pendidikan dan menjadi dasar penelitian selanjutnya dibidang rekayasa jaringan dalam bidang kedokteran gigi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Jaringan Keras dan Jaringan Lunak

##### 2.1.1 Anatomi Jaringan Keras

###### A. Struktur Tulang

Tulang merupakan suatu struktur yang memiliki beberapa fungsi. Tulang merupakan pendukung utama bagi kerangka tubuh, mempertahankan posisi tubuh serta pelindung organ vital. Secara morfologis, tulang dalam struktur normal akan dibagi menjadi dua jenis yaitu tulang kortikal dan tulang trabekula. Kedua jenis tulang ini tampak berbeda baik dari segi makroskopik maupun mikroskopik. Namun secara kimiawi keduanya tampak identik.<sup>6,10,11</sup>

Tulang kortikal melapisi seluruh permukaan luar dari tulang rangka manusia. Tulang ini memiliki sifat keras, kokoh dan tahan terhadap gaya tarik. Tetapi rasio kemampuan *remodeling* dari tulang kortikal termaksud rendah. Sebagian besar tulang kortikal mengalami kalsifikasi dan berfungsi memberikan kekuatan mekanik serta sebagai pelindung. Selain itu, tulang kortikal secara metabolik dapat berperan sebagai cadangan ion kalsium.<sup>11,12</sup>

Tulang trabekula tampak mengisi 20% dari seluruh massa tulang dan membentuk 80% permukaan dalam tulang panjang, pelvis, dan tulang datar. Sifat yang dimiliki dari tulang trabekula antara lain tidak terlalu keras, lebih elastis, serta mempunyai rasio yang lebih besar dari tulang kortikal, sehingga fungsi metaboliknya tinggi.<sup>12</sup>

## B. Komposisi Tulang

Komposisi tulang terdiri dari 8% air dan 92% benda padat yang tersusun atas unsur organik, anorganik dan sel-sel tulang.

### 1. Unsur organik

Unsur organik yang merupakan matriks tulang tersusun dari 28% kolagen dan 5% nonkolagen protein.

### 2. Unsur seluler

Terdapat tiga jenis sel utama tulang yaitu: osteoblas, osteosit dan osteoklas.

### 3. Osteoblas

Osteoblas berfungsi dalam sintesis matriks tulang yang berperan dalam pertumbuhan, perbaikan, dan *remodeling* tulang. Osteoblas berasal dari sel yang terdapat pada lapisan dalam periosteum atau dari diferensiasi sel-sel mesenkim.

### 5. Osteosit

Osteosit berasal dari osteoblas yang terperangkap dalam matriks tulang yang mengalami mineralisasi. Sel ini berperan dalam suplai nutrisi berupa metabolit kalsium serta oksigen

### 5. Osteoklas

Merupakan sel tulang yang berfungsi dalam menresorpsi tulang. Sel ini mengandung enzim lisozim seperti asam fosfat dan katepsin. Osteoklas yang berkontak dengan permukaan tulang akan berpenetrasi ke dalam tulang dan mengeluarkan enzimnya sehingga terjadi resorpsi tulang.



## 6. Unsur anorganik

Komposisi tulang secara kimiawi terdiri dari 67% bahan anorganik (*hydroxyapatite*), dimana unsur utamanya berupa garam anorganik hidroksiapatit kristalin,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Kristal tulang ini tersusun sejajar dengan sumbu serat kolagen.

## 2.2 Anatomi Jaringan Lunak

### 2.2.1 Anatomi Mukosa

#### A. Struktur Mukosa

Mukosa rongga mulut adalah jaringan yang melapisi rongga mulut, terdiri dari dua bagian yaitu epitel dan lamina propia. Lamina propia mengandung serabut kolagen, serabut elastin, retikulin, dan jaringan ikat. Lapisan dibawah lamina propia adalah lapisan submukosa yang merupakan jaringan ikat yang mengandung lemak, pembuluh darah, pembuluh limfe, dan saraf.<sup>2,12,13</sup>

Epitel rongga mulut tersusun dari sel skuamosa bertingkat, mirip dengan yang ditemukan pada bagian tubuh lain dengan aktivitas *turn over* yang dimulai dari sel basalis. *Turn over* atau indeks maturasi adalah perbandingan antara sel basal-parabasal, sel intermediet, dan sel superfisial. Sel superfisial adalah lapisan terluar dari epitel yang paling mudah terlepas dari permukaan. Ketebalan mukosa rata-rata 40-50 lapisan sel atau sekitar 500-800  $\mu\text{m}$ .<sup>13,14</sup>

Mukosa mulut menurut letak dan strukturnya terbagi menjadi *lining mucosa*, *masticatory mucosa* dan *specialized mucosa*. *Lining mucosa* yang terdapat di bukal, labial bagian dalam, *muccobucal fold*, ventral lidah, bawah lidah, serta *palatum mole*. *Lining mucosa* tersusun atas epitel skuomosa berlapis atau epitel

gepeng berlapis tanpa keratin. *Masticatory mucosa* yang berperan pada proses penguyahan, ditemukan pada gingiva, palatum durum, dan linggir alveolar.<sup>15,16</sup>

*Masticatory mucosa* disusun dari epitel skuamosa berlapis berkeratin dengan keratin yang umumnya mengalami piknosis, sedangkan *specialized mucosa* terutama terdapat di dorsal lidah dan membentuk berbagai papilla yang pada dasarnya tersusun atas epitel skuamosa berlapis berkeratin. Struktur dan fungsi mukosa mulut bersifat transisi antara kulit dan mukosa traktus gastrointestinal. Mukosa mulut menyerupai mukosa intestin karena secara konstan dibasahi oleh cairan *mucus* dan lapisan epitelnya memiliki kemampuan regenerasi yang tinggi. Mukosa mulut juga menyerupai kulit karena memiliki lapisan epitel berlapis gepeng yang dibanyak region mempunyai lapisan keratin.<sup>16,17</sup>

### **2.3 Proses Penyembuhan Luka**

Aspek yang tidak kalah penting setelah prosedur pembedahan adalah penyembuhan luka dimana setelah terjadi proses tersebut, tubuh melepaskan faktor-faktor untuk mencegah terjadinya infeksi dan memulai proses penyembuhan luka. Luka jaringan dapat disebabkan karena kondisi patologis maupun karena trauma. Operator memegang peranan penting dalam pengendalian kerusakan jaringan secara patologis seperti terjadinya proses infeksi dan inflamasi setelah prosedur pembedahan. Operator juga dapat menciptakan keadaan yang menguntungkan maupun merugikan dalam jumlah dan tingkat keparahan trauma yang kemudian akan meningkatkan atau menghambat proses penyembuhan luka.<sup>18,19</sup>

### 2.3.1 Proses Penyembuhan Luka Jaringan Keras

Pada proses penyembuhan fraktur tulang terdapat fase penyembuhan primer dan sekunder, sebagai berikut :

#### 1. Penyembuhan primer.

##### 1.1 Penyembuhan pada celah (*Gap Healing*)

Meskipun fiksasi stabil pada fragmen fraktur, biasanya reduksi anatomis yang sempurna jarang terjadi. Pada beberapa bagian segmen tulang dapat terbentuk celah yang kecil. Pada bagian ini akan terjadi proses penyembuhan dalam waktu beberapa hari setelah fraktur. Pembuluh darah dari periosteum, endosteum, dan sistem havers akan menginvasi celah dan membawa sel-sel osteoblastik mesenkim yang akan mendeposit tulang pada fragmen fraktur tanpa melalui pembentukan kalus. Bila fragmen fraktur kurang dari 0,3 mm, tulang lamelar akan langsung terbentuk. Sementara itu celah berukuran antara 0,5 - 1,0 mm akan terisi oleh "woven bone" selanjutnya dalam ruang trabekula akan terisi oleh tulang lamela. Dalam waktu 6 minggu, tulang lamelar akan tersusun tegak lurus terhadap fragmen fraktur, kemudian proses *remodeling* akan berubah sejajar dengan sumbu tulang.

##### 1.2 Penyembuhan kontak (*contact healing*)

Penyembuhan kontak terjadi pada fragmen fraktur yang tidak terjadi kontak. Proses ini terjadi melalui regenerasi tulang dimana terjadi aktivitas osteoklas pada bagian fraktur yang menyediakan tempat untuk pertumbuhan dan proliferasi osteoblas guna membentuk tulang baru. Rekonstruksi lengkap dari korteks tulang memerlukan waktu hingga 6 bulan.

#### 2. Penyembuhan sekunder

## 2.1 Tahap awal

Fraktur tulang akan menimbulkan reaksi inflamasi disertai dengan pengaktifan sistem pertahanan tubuh yang menginduksi pelepasan sejumlah angiogenik vasoaktif sehingga terjadi vasodilatasi dan edema dalam beberapa jam. Perdarahan pada pembuluh darah endosteum, periosteum dan sistem havers menyebabkan hematoma dan fragmen tulang mengalami deposit tulang oleh sel-sel osteoblas dari periosteum, sedangkan sumsum tulang akan mengalami degenerasi lemak. Hematoma yang terjadi mengandung eritrosit, fibrin, makrofag, limposit, PMN, mastosit dan platelet. Platelet akan berdegranulasi melepaskan PDGF serta FGF (*Fibroblastic Growth Factor*) yang bersifat kemoatraktan dan mitogenik sehingga dalam waktu 8 - 12 jam akan terjadi proliferasi selular lapisan luar periosteum seperti osteoblas, fibroblas, dan sel kondrogenik. Setelah itu, terjadi pembentukan kapiler serta kolagen yang berasal dari fibroblas membentuk jaringan granulasi. Keadaan ini memicu aktivitas sel makrofag untuk membersihkan jaringan nekrotik.

## 2.2 Tahap kalus kartilogenus (*soft callus*)

Pada hari ketiga sampai kelima jaringan granulasi akan berkondensasi membentuk kalus yang terjadi baik internal maupun eksternal. Fibroblas bermigrasi dan membentuk kolagen selanjutnya berdiferensiasi menjadi kondroblas yang membentuk kartilago. Kemudian, terjadi kalsifikasi kartilago yang menyebabkan kondroblas berubah menjadi kondrosit. Osteoblas bertambah banyak dan osteoklas mulai nampak. Kalus yang terbentuk akan menstabilkan ujung fragmen fraktur sehingga menguatkan tulang. Kalus kartilagenous terisi oleh pembuluh darah yang

akan meningkatkan tekanan oksigen dan nutrisi sehingga memacu aktivitas osteoblas.

### 2.3 Tahap kalus tulang (*hard callus*)

Proses ini terjadi dalam waktu 3 - 4 minggu. Osteoblas akan mendepositkan osteoid pada kartilago yang mengalami kalsifikasi. Kemudian, osteoid mengalami kalsifikasi menjadi tulang yang tersusun acak (*woven bone*) yang selanjutnya berubah menjadi tulang lamela pada tahap *remodeling*. Terdapat beberapa jenis kalus tulang primer yang dikelompokkan berdasarkan pada letak atau berdasarkan pada fungsi dan urutan pembentuknya.

- *Anchoring Callus*, terbentuk jauh dari fragmen fraktur dan mendekati ke arah *bridging callus*. Berfungsi untuk menjamin hubungan antara keseluruhan kalus dengan fragmen tulang. Sel-sel jaringan ikat pada daerah ini akan berdiferensiasi menjadi osteoblas dan menghasilkan substansia spongiosa yang melekat erat dengan permukaan tulang.
- *Sealing Callus* berfungsi menutupi rongga sumsum yang terbuka dan berkembang dari bagian dalam korteks tulang. Volumennya semakin meningkat mendekati garis fraktur membentuk lempeng tulang yang menutupi rongga sumsum. Terbentuk akibat proliferasi endosteum dan membentuk trabekula tulang yang susunannya tidak teratur.
- *Bridging Callus* berfungsinya sebagai jembatan dari kedua fragmen fraktur dan volumenya paling banyak jika dibandingkan dengan jenis kalus lainnya. Saat pembentukan *anchoring callus*, terjadi pula diferensiasi pada daerah *bridging callus* fibrokartilago, kartilago hialin,

ossifikasi (pada saat substansia spongiosa anchoring callus telah mencapai kartilago) hingga membentuk tulang baru.

- *Uniting callus* terbentuk sepanjang garis fraktur dan berfungsi menyambungkan kedua fragmen fraktur. Osifikasi terjadi pada jaringan ikat diantara fragmen fraktur dan juga osifikasi tersebut dapat terjadi secara langsung.

#### 2.4 Tahap *remodeling*

Osteoklas dan osteoblas merupakan sel yang sangat berperan dalam *remodeling* tulang. Dalam *remodeling* akan terjadi resorpsi tulang oleh osteoklas dan pelepasan protein morfogenetik tulang (BMP) bersifat mitogenetik yang akan menginduksi diferensiasi sel-sel mesenkim menjadi osteoblas untuk pembentukan tulang sehingga kontur tulang kembali pulih.<sup>17,19</sup>

#### 2.3.2 Proses Penyembuhan Luka Jaringan Lunak

Proses pengembalian integritas jaringan disebut penyembuhan luka. Proses ini meliputi tiga fase.

##### 1. Fase Inflamasi

Fase inflamasi dimulai pada saat terjadinya luka pada jaringan. Jika tidak ada faktor yang memperparah inflamasi, fase ini berlangsung selama 3-5 hari. Tiga hal utama yang terjadi pada fase ini adalah.

1. Peningkatan aliran darah pada daerah infeksi
2. Peningkatan permeabilitas kapiler yang disebabkan melebarnya sel-sel endotel.

Hal ini memungkinkan molekul-molekul yang besar dapat melewati endotel sehingga mediator-mediator imunitas dapat mencapai daerah infeksi.

3. Lekosit (PMN dan makrofag) berpindah dari kapiler ke daerah terinfeksi.

Proses perpindahan ini dinamakan proses kemotaksis.

Fase inflamasi dibagi menjadi dua fase, fase vaskuler dan seluler. Fase vaskuler dimulai dengan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah dimana terjadi proses perlambatan aliran darah pada daerah luka dan terjadi peningkatan pembekuan darah. Dalam beberapa menit histamin dan prostaglandin dirangsang keluar oleh sel-sel darah putih yang menyebabkan vasodilatasi dan terbukanya ruangan kecil diantara sel-sel endotel sehingga plasma dan lekosit dapat keluar dan menempel pada daerah luka. Fibrin yang berasal dari transudat plasma menyebabkan penyumbatan limfatik dan transudat plasma ini terkumpul di daerah luka, berfungsi sebagai pelarut antigen.

Tanda-tanda utama inflamasi adalah:

- \* kemerahan (*rubor*)
- \* pembengkakan (*tumor*)
- \* peningkatan suhu tubuh (*kalor*)
- \* nyeri (*dolor*)
- \* kehilangan fungsi (*functio laesa*)

Pembengkakan dan peningkatan suhu tubuh disebabkan vasodilatasi pembuluh darah yang menyebabkan pembengkakan oleh akibat terkumpulnya cairan transudat di daerah infeksi, nyeri dan *functio laesa* disebabkan histamin, kinin, dan prostaglandin yang dikeluarkan oleh lekosit dan juga peningkatan tekanan yang disebabkan edema jaringan.

Fase seluler dipicu oleh aktivasi komplemen serum yang disebabkan trauma pada jaringan. Faktor komplemen serum ini bertindak sebagai faktor kemotaksis dan menyebabkan PMN leukosit (netrofil) menempel pada sisi pembuluh darah. PMN kemudian berpindah menembus dinding pembuluh darah (*diapedesis*). PMN, terutama netrofil, merespon sinyal adanya luka dan mulai aktif dalam 24 – 48 jam setelah terjadinya luka. Apabila terjadi kontak dengan benda asing, misalnya bakteri, netrofil mengeluarkan enzim lisosom yang bekerja untuk menghancurkan bakteri dan benda asing lainnya serta untuk melarutkan jaringan nekrotik. Pelarutan debris juga dibantu monosit, seperti makrofag, yang memfagositosis benda asing dan jaringan nekrotik.<sup>19,20</sup>

Limfosit yang terkumpul pada daerah luka terdiri dari limfosit B dan T. Limfosit B berfungsi mengenali bahan-bahan antigen, menghasilkan antibodi dan membantu fungsi lisis. Limfosit T terbagi atas tiga grup:

- a. *helper T cells*, berfungsi menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel B
- b. *suppressor T cells*, berfungsi mengatur fungsi *helper T cells*
- c. *cytotoxic (killer) T cells*, berfungsi melisiskan sel-sel

Fase inflamasi kadang-kadang disebut *lag phase* karena merupakan fase yang sedikit memberi perubahan pada kekuatan penyembuhan jaringan. Zat yang berhubungan dengan penyembuhan pada fase ini adalah fibrin yang memiliki kekuatan kecil terhadap penyembuhan.

## **2. Fase Fibroplastik**

Jalanan fibrin membentuk kisi-kisi tempat fibroblas, membentuk zat-zat mukopolisakarida untuk menyatukan serat-serat kolagen. Fibroblas menjadi sel



yang paling dominan dalam penyembuhan luka dalam rentang waktu 10 – 14 hari setelah terjadinya luka (Topazian, 2002). Fibroblas juga mengeluarkan fibronectin yang berfungsi menstabilisasi fibrin, membantu mengenali benda-benda asing yang harus dikeluarkan oleh sistem imun, dan membantu makrofag dalam fungsi fagositosis.<sup>20</sup>

Jalanan fibrin juga digunakan pembuluh darah kapiler baru untuk menyeberang ke tepi luka. Dengan bertambahnya sel-sel baru, terjadi proses fibrinolisis, yang ditimbulkan oleh plasmin yang dibawa pembuluh darah kapiler baru, berfungsi membuang jalinan fibrin yang sudah tidak perlu. Fibroblas menghasilkan *tropocollagen* yang memproduksi kolagen. Pada mulanya kolagen diproduksi berlebih untuk memperkuat penyembuhan luka yang telah dibentuk fibrin. Kekuatan penyembuhan terus meningkat dalam kurun waktu 2-3 minggu. Secara klinis, pada akhir fase fibroplastik, luka akan terasa kaku karena penumpukan kolagen, eritematous karena vaskularisasi yang tinggi, dan memiliki kekuatan 70% - 80% kekuatan daripada kekuatan jaringan normal.<sup>6,18</sup>

### **3. Fase *Remodeling***

Merupakan fase terakhir penyembuhan luka jaringan lunak dan kadang-kadang disebut fase pematangan luka. Pada fase ini banyak serat kolagen yang telah terbentuk secara acak sebelumnya dihancurkan dan diganti serat kolagen baru. Kekuatan penyembuhan mencapai 80% - 85% dibandingkan jaringan normal. Pada saat metabolisme luka berkurang, vaskularisasi juga menurun, sehingga mengurangi eritema.

Epitelialisasi terjadi bersamaan dengan proses perbaikan dermis. Sel yang paling berperan adalah keratinosit. Sel-sel ini bermigrasi dan berproliferasi untuk memperbaiki epitel yang menutupi luka. Proliferasi sel-sel epitel dipengaruhi oleh faktor-faktor:

- \* TGF- $\beta$  : *Transforming Growth Factor- $\beta$*
- \* PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*
- \* PAF : *Platelet-Activating Factor*
- \* *Fibroblast growth factor*

Aplikasi dari faktor-faktor diatas dalam penyembuhan luka adalah dengan menarik makrofag dan fibroblas ke daerah luka dan untuk merangsang keratinosit.

## **2.4 Growth factor/ Faktor Pertumbuhan**

*Growth factor* adalah suatu substansi yang terbentuk secara alami dan mempunyai kemampuan untuk merangsang pertumbuhan sel, poliferasi dan diferensiasi sel GF diperlukan dalam regulasi segala macam proses sel. GF pada umumnya akan bertindak sebagai pemberi sinyal antara sel-sel seperti sitokin dan hormon yang berhubungan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel targetnya dan mendorong diferensiasi dan maturasi sel. Masing-masing GF mendorong diferensiasi dan maturasi sel yang bervariasi. Beberapa contoh GF antara lain BMP yang berfungsi menstimulasi diferensiasi sel tulang serta FGF dan VEGF yang berfungsi menstimulasi diferensiasi sel tulang serta FGF dan VEGF yang berfungsi menstimulus diferensiasi pembuluh darah (angiogenesis)

Faktor Pertumbuhan	Osteogenesis	Angiogenesis
FGF	+	+
TGF- $\beta$	+	+
BMP	+	+
IGF	+	+
PDGF	+	+
VEGF	+	+
HGF	+	+
Eritropoietin	+	+
Growth Hormone	+	+
Hormon Paratiroid	+	+

Tabel 2.1. *Growth factor* yang berperan dalam osteogenesis dan angiogenesis (sumber tabel: Bai Y, Yin G, Huang Z, et al. *Localized delivery of growth factors for angiogenesis and bone formation in tissue engineering. Int. Immunopharmacol.* 2013;16(2):214–223)

Pada proses penyembuhan tulang diperlukan koordinasi dari beberapa sistem didalam tubuh seperti migrasi, diferensiasi dan aktivasi sel termasuk di dalamnya sel jaringan lunak. Sistem vaskularisasi memerlukan oksigen, nutrisi, dan faktor pertumbuhan yang akan dipergunakan untuk pembentukan awal suatu penyembuhan.<sup>22</sup>

Angiogenesis merupakan awal dari suplai darah periosteum setelah dilakukannya tindakan bedah. Tanda intraseluler antara sel pembentuk pembuluh darah dan sel pembentuk tulang seperti IL-1, IL-6, TNF-a, FGF, IGF, PDGF, VEGF, BMP dan TGF- $\beta$  memegang peranan penting pada integritas, proses perkembangan, dan *remodeling* tulang.

Proses osifikasi yang dimaksud sebagai *bone remodeling* adalah suatu proses fisiologis yang kompleks meliputi osteoblas, osteoklas, kondroblas, fibroblas, dan sel endotel. Regenerasi dan kalsifikasi tulang akan terbentuk secara seimbang dalam pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas.<sup>18,19</sup>

## 2.5 Platelet Rich Fibrin (PRF)

Pada dekade terakhir ilmu rekayasa jaringan atau *tissue engineering* tumbuh pesat dalam bidang kedokteran termaksud bidang ilmu bedah mulut dan maksilofasial terutama pada proses penyembuhan jaringan. Beberapa penyebab patologi dapat menyebabkan terbentuknya suatu defek. PRF merupakan generasi kedua dari *platelete concentrate*. PRF pertama kali diperkenalkan oleh Dohan dan kawan-kawan. PRF dapat digunakan untuk meningkatkan penyembuhan jaringan keras maupun lunak.<sup>19,20</sup>

*Growth factor* dilepaskan setelah aktivasi dari platelet yang terjebak dalam matriks fibrin. Hal ini dapat meningkatkan penyembuhan jaringan lunak dan keras. PRF merupakan pengembangan terakhir dan terbaru dari *platelet concentrate*. Proses penyembuhan jaringan lunak dan keras terjadi pada proses intra dan ekstraseluler, yang mana ditandai oleh pemberian sinyal oleh protein.<sup>13,20</sup>

Platelet diperkirakan mempunyai peran penting bukan hanya dalam hemostasis namun juga pada proses penyembuhan jaringan. Platelet sendiri tersusun dari fragmen sitoplasma yang mengandung  $\alpha$ -granules dengan bentuk oval berdiameter 200-500 nm membentuk intraseluler vital protein pada penyembuhan jaringan. Hal ini termasuk PDGF, dan IGF-I.<sup>20,24</sup>

Penggunaan *autologous platelet concentrate* telah banyak dikembangkan dalam bidang bedah mulut dan maksilofasial. Generasi pertama yang diperkenalkan adalah PRP sedangkan generasi kedua adalah PRF. PRP pertamakali diperkenalkan tahun 1998 oleh Marx dkk di Perancis. PRP seringkali digunakan pada bedah rekonstruksi mandibula. Pembentukan PRP sendiri terdiri

oleh fibrin dan *growth factor* dari platelet. Dari komposisi ini PRP akan menjadi sumber *growth factor*. *Growth factor* ini akan memberikan efek kemotaksis dan mitogenik untuk mengawali fungsi selular pada proses penyembuhan jaringan, regenerasi, dan proliferasi sel. PRP sendiri dibentuk melalui tahap sentrifugasi bertingkat, sehingga tercipta tiga lapisan yakni *platelet poor plasma*, *platelet rich plasma* dan sel darah. Lapisan platelet rich plasma yang didapatkan kemudian dicampur *bovine* trombin dan kalsium klorit 10% untuk pelepasan *growth factor*.<sup>20</sup>

Platelet yang dicampurkan pada bidang cangkok ataupun bidang *post* pembedahan akan menghasilkan penyembuhan regeneratif. Bekuan darah yang terbentuk yang terdiri dari 90% sel darah merah, 5% platelet dan dikurangi 1% sel darah putih serta sejumlah serat-serat fibrin. Bekuan darah PRP ini terdiri atas 4% sel darah merah, 95% platelet dan 1% sel darah putih. PRP memiliki keterbatasan atau kekurangan seperti ketidakseragaman protokol persiapan PRP (beda *platelet concentrate*, beda waktu penyimpanan), pelepasan *growth factor* hanya dalam waktu yang singkat, dan penambahan bahan akselerator dapat menimbulkan respon antibodi dan koagulopati.<sup>16,20</sup>

Berbeda dengan PRP, PRF tidak memerlukan campuran antikoagulan, *bovine* trombin atau agen gel lainnya. PRF merupakan *autologous* matriks fibrin yang mengandung banyak platelet dan sitokin leukosit.

Sitokin yang terkandung dalam PRF memiliki peran yang penting dalam penyembuhan luka. Polimerisasi PRF pada luka meningkatkan kadar sitokin dalam kerangka fibrin pada luka. Oleh karena sitokin ini terperangkap dalam kerangka

fibrin, sitokin akan memiliki waktu yang lebih lama sebelum terdegradasi, sehingga dapat membantu proses penyembuhan luka.<sup>36</sup>

Matriks tiga dimensi yang terbentuk dari PRF dan PRP juga mempengaruhi kinerja PRF dalam luka. Pada proses *gelling* dari PRF, fibrin dapat tersusun menjadi dua jenis, yaitu *bilateral junction* dan *equilateral junction*. Pada PRP akan terjadi *equilateral junction* dengan konsentrasi thrombin yang kuat sehingga terjadi struktur fibrin yang keras dan tidak dapat menjebak sitokin, sedangkan pada PRF akan terjadi *bilateral junction* dengan konsentrasi thrombin yang lemah, sehingga membuat struktur fibrin yang lebih fleksibel dan halus yang dapat menjebak sitokin. Oleh karena itu, PRF memiliki durabilitas yang lebih baik dan kemampuan mengeluarkan sitokin yang lebih baik juga.<sup>36</sup>

Konsentrat platelet	PRP	PRGF	L-PRF	A-PRF
Generasi	1	1	2	2
Penggunaan Antikoagulan	Menggunakan (CPDA)	Menggunakan (Natrium sitrat)	Tidak	Tidak
Aktivasi koagulasi	Kalsium glutamat/thrombin sapi	Kalsium klorida	Tidak	Tidak
Protokol (rpm/menit) dan tabung sentrifugasi	900/5+1500/15, tabung plastic	1850/5, tabung plastik	2700/12, tabung kaca	1500/14, tabung kaca
Biaya	Tinggi	Tinggi	Rendah	Rendah
Membran fibrin	-	Ada	Ada	Ada
Pembuatan membran fibrin	-	Diinduksi	Fisiologis	Fisiologis
Leukosit	Tidak diketahui	0%	50-65%	50-65% dengan predominasi neutrofil
Bentuk sediaan	Gel	Cairan Bekuan Supernatan Membran Fibrin	Plug (Untuk pengisian alveolar) Eksudat Membran fibrin	Plug (Untuk pengisian alveolar) Eksudat Membran fibrin

Table 2. perbandingan biologis konsentrat antara generasi pertama dan kedua (Sumber: *From platelet-rich plasma to advanced platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery*. Eur J Dent 2019;13:280-286)

PRF terbukti lebih baik dibandingkan dengan PRP dalam merangsang pertumbuhan osteoklast. Penelitian membuktikan bahwa PRF memiliki kemampuan aktivasi TGF $\beta$  dan PDGF-AB yang lebih tinggi dibandingkan dengan PRP. PRF memiliki stabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan PRP sehingga pengeluaran faktor pertumbuhan PRF memiliki waktu yang relatif lebih lama dibandingkan dengan PRP.<sup>35</sup>

## **2.6 Peranan Platelet Rich Fibrin dan Aktivasi Leukosit**

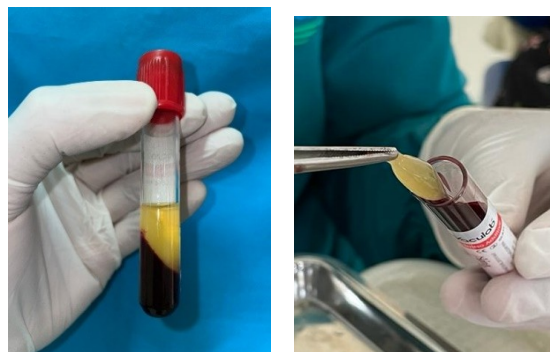
PRF *concentrate* tersusun oleh platelet, sitokin dan matriks fibrin. Peranan penting secara biologis dimiliki oleh leukosit dan platelet. Degranulasi dari platelet akan melepaskan sitokin yang memiliki kemampuan untuk merangsang terjadinya migrasi sel dan proliferasi pada matriks fibrin yang memulai tahap awal proses penyembuhan. Matriks fibrin akan mendukung elemen-elemen tersebut yang bertanggung jawab dalam proses terapi dari PRF.

## **2.7 Peranan dan fungsi dari matriks fibrin**

Fibrin merupakan bentuk aktivasi dari fibrinogen yang terdapat pada plasma ataupun  $\alpha$ -*granules* dari platelet. Fibrin berperan penting dalam agregasi platelet maupun sistem hemostasis. Proses proliferasi dari fibrin terbentuk pada saat proses sentrifugasi. Matriks fibrin yang terbentuk pada PRF bersifat fleksibel, elastis, dan sangat kuat. Matriks fibrin yang fleksibel ini memiliki kemampuan untuk mendukung sitokin dan migrasi sel. Hal ini mengakibatkan peningkatan dari masa hidup sitokin yang dilepaskan dan berguna dalam *remodeling* matriks. Sitokin sangat dibutuhkan untuk memicu terjadinya penyembuhan.<sup>11,7</sup>

Matriks fibrin yang terbentuk pada PRF berbeda dengan PRP dimana terbentuk hubungan bilateral sehingga sangat rigid. Hal ini tidak menyebabkan sitokin terjebak dan terjadi migrasi seluler. Pemberian trombin pada PRP menyebabkan terbentuknya polimerisasi yang rigid. Fibrin memiliki peranan penting seperti angiogenesis, respon imun, *mesenchymal stem cells* dan jaringan tulang.<sup>8,23</sup>

Persiapan dari PRF sesuai dengan protokol yang dibuat oleh Choukroun dkk di Nice, Perancis. Protokol ini sangat sederhana. Alat-alat yang dibutuhkan antara lain adalah *table centrifuge*, 10 mL *dry glass test tube* (tanpa antikoagulan) dan darah. Darah yang diperoleh di sentrifugasi selama 10 menit dalam 3000 rpm, atau 12 menit dalam 2700 rpm. Karena tidak adanya antikoagulan, darah akan cepat mengalami koagulasi oleh karena itu harus cepat di aplikasi. Setelah itu akan terbentuk 3 lapisan. Lapisan pertama (bagian bawah) berisi *red blood base*, lapisan kedua (ditengah) merupakan PRF, dan lapisan ke tiga (paling atas) merupakan plasma. Polimerisasi secara natural menghasilkan matriks fibrin yang bersifat natural dengan adanya substansi platelet dan leukosit *growth factor* yang melekat.



**Gambar 2.1** *Platelet-Rich Fibrin concentrate (PRF)*