

PENGARUH PLATELET RICH FIBRIN PADA PROSES EPITELISASI LUKA DONOR SKIN GRAFT: STUDI META ANALISIS

Lobredia Zarasade^a, Magda Rosalina Hutagalung^b, Iswinarno Doso Saputro^a,
Nadia Tamara Putri^{a*}

^aDepartemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga,
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

^bAustralian Craniofacial Unit, Adelaide, South Australia, Australia

ARTIKEL INFO

Kata kunci: Donor *skin graft*, epitelisasi,
platelet-rich fibrin, *medicine*

*Penulis Korespondensi:

Nadia Tamara Putri
Email:
nadiatamaraputri@gmail.com

Riwayat:

Diterima: April 27, 2021
Revisi: Mei 12, 2021
Disetujui: Mei 20, 2021
Diterbitkan: Juni 1, 2021

JRE : Jurnal Rekonstruksi dan Estetik
e-ISSN:2774-6062; p-ISSN: 2301-7937
DOI: 10.20473/jre.v6i1.28227

Open access :

Creative Commons Attribution-
ShareAlike 4.0 International License
(CC-BY-SA)

Available at:

<https://e-journal.unair.ac.id/JRE/>

Sitasi: Zarasade, L., Hutagalung, M. R.,
Saputro, I. D., & Putri, N. (2021).
PENGARUH PLATELET RICH FIBRIN
PADA PROSES EPITELISASI LUKA
DONOR SKIN GRAFT: STUDI META
ANALISIS. *Jurnal Rekonstruksi Dan
Estetik*,2021.6(1):14–19

ABSTRAK

Latar Belakang: 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 lima studi, dengan tiga studi subjek menggunakan donor *split thickness skin graft* dan dua studi menggunakan donor *free gingival graft*. Dalam tiga 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.

Highlights:

1. Bukti preklinik yang dianalisis tidak berpengaruh signifikan dari pemberian *platelet-rich fibrin* (PRF) pada donor *skin graft* terhadap kecepatan epitelisasi.
2. Praktisi medis perlu mempertimbangkan dengan hati-hati penggunaan PRF dalam prosedur donor *skin graft*.

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 atau 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^{1,2}.

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

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 plasma* (PRP) 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 perangkat lunak Stata 16. Heterogenitas (I²) 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 dan *fill Funnel plot* digunakan untuk melihat sebaran artikel yang digabungkan dalam meta-analisis.

HASIL PENELITIAN

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.

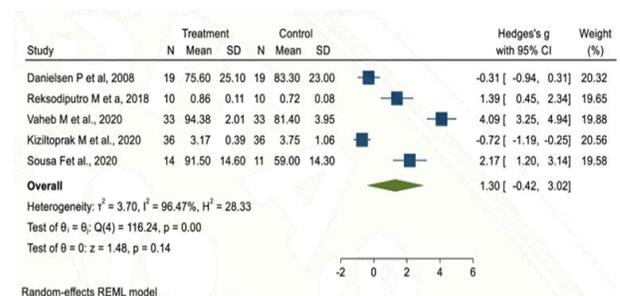
Evaluasi selanjutnya dilakukan dengan menelaah judul masing-masing literatur yang telah dicari berdasarkan kata kunci yang telah disepakati sebelumnya. Selajutnya dilakukan evaluasi terhadap literatur berdasarkan abstrak dan *quality assessment* sehingga didapatkan hasil akhir 5 literatur yang selanjutnya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

Karakteristik pada penelitian yang dianalisa dalam penelitian meta analisi 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* (FGG). Luas luka yang digunakan untuk

aplikasi dari PRF yaitu antara 9-20 cm², 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 Literatur

Penulis	Jenis Intervensi	Subjek Penelitian	Luas Luka (cm ²)	Intervensi	Kontrol
Danielisen, et al. 2008	PRF	Split thickness skin graft donor wound	57,3	Aplikasi	Aplikasi Petrolatum fabric dressing
Reksodi putro, et al. 2018	PRF	Split thickness skin graft donor wound	9	Injeksi	Aplikasi kasap araffin
Vaheb, et al. 2020	PRF	Split thickness skin graft donor wound	20	Aplikasi	Aplikasi kasa vaselin petrolatum
Kiziltoprak and Uslu 2020	PRF	Free gingiva graft donor wound	9	Aplikasi	Aplikasi moist sterile tamponade
Sousa, et al., 2020	PRF	Free gingiva graft donor wound	12	Aplikasi	Aplikasi lyphili zeed hyfrol yzed collagen sponge



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 perangkat lunak Stata. Hasil menunjukkan bahwa variasi penelitian adalah heterogen, dengan nilai variasi antar penelitian dan heterogenitas (I²) 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 parut².

Komorbidity, 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^{2,4,6}.

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 optimal³.

PEMBAHASAN

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.

Platelet banyak mengandung *growth factor*, yang secara lokal menstimulasi sel-sel progenitor dan meningkatkan penyembuhan luka dengan mekanisme autokrin dan mesokrin⁷.

Platelet-rich plasma (PRP) adalah generasi kedua dari kondensasi trombosit pertama kali diperkenalkan oleh Choukroun di 2001. *Platelet-rich plasma* (PRP) 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-β* dan kolagen 1^{1,6}.

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^{2,6}. Adapun *platelet*

mengandung EGF, PDGF, dan *insuli-like growth factor-1* ditambah beberapa faktor 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* / μ l) dalam biomatriks fibrin autologus yang melindungi faktor turunan *platelet* endogen dari degradasi proteolitik².

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 pembentukannya 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 Gingiva Graft* (FGG) dengan aplikasi PRF dimana didapatkan hasil setelah 30 hari observasi, yaitu pada hari ke-14 adanya peningkatan secara signifikan dari epitelisasi.

Hal-hal di atas 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.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak dibiaya oleh pihak manapun.

KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berkontribusi dalam pembuatan, perbaikan naskah, dan pengesahan naskah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghanaati, S., et al. *Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. Journal Oral Implantology*, 2014. 40(6): 679–689.
2. Danielsen, P., et al, *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*, 2006.122(5): 1431– 1440.
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*.
4. Reksodiputro, M.H., et al. *Platelet-rich fibrin enhances wound epithelialization in the skin graft donor site. Journal of Physics: Conference Series*, 2018.1073 (3).
5. Sousa, F., et al. 2020. *Effect of A-PRF application on palatal wound healing after free gingival graft harvesting: a prospective randomized study. European Journal of Dentistry*, 2020.14(1): 63–69.
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*.
7. Harrison, P., & Keeling, D., 2007. *Clinical tests of platelet function. In: A.D. Michelson, ed., Platelets, 2nd ed., Boston: Elsevier*, 2007. 445 – 466.