

PERBEDAAN ANTARA *PLATELET RICH PLASMA* DAN *PLATELET RICH FIBRIN* TERHADAP PROFIL *WEIGHT LOSS* PERANCAH REGENERASI TULANG

Monica Hafzi Azizi¹, Erlina Sih Mahanani²

¹Dentistry Student, Faculty of Medicine and Health Science UMY

²Oral Science Department, Faculty of Medicine and Health Science UMY

Monicaazizi21@gmail.com

INTISARI

Latar Belakang : *Platelet rich plasma (PRP)* dan *platelet rich fibrin (PRF)* merupakan konsentrat trombosit untuk regenerasi jaringan dan penyembuhan luka. *PRP* dan *PRF* yang merupakan konsentrat trombosit dapat memperkuat struktur perancah.

Tujuan Penelitian : untuk mengetahui perbedaan dan tingkat keefektifitasan profil *weight loss* antara perancah yang diinkorporasi dengan *PRP* dan *PRF*.

Metode Penelitian : Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratoris menggunakan *post test design*. Subjek penelitian yaitu perancah koral buatan CaCO_3 dengan konsentrasi 5:5. Pembuatan *PRP* menggunakan metode Matsui-Tabata dan Pembuatan *PRF* menggunakan metode Choukroun. Pemuatan *PRP* dan *PRF* pada perancah dengan metode Celup selama 10 menit. Sebanyak 36 perancah koral buatan CaCO_3 dibagi menjadi 3 kelompok yaitu perancah koral buatan dengan inkorporasi *PRP*, *PRF* dan perancah koral buatan non-inkorporasi.

Hasil Penelitian : Data hasil penelitian dianalisis menggunakan uji statistik *one way ANOVA*, menunjukkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok perancah inkorporasi *PRP* (A), *PRF* (B) dan kelompok perancah non inkorporasi (C).

Kesimpulan : Perancah yang diinkorporasikan dengan *PRP* memiliki nilai profil *weight loss* lebih stabil disetiap minggu.

Kata kunci: *Weight Loss, Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Fibrin, Perancah*

ABSTRACT

Background: Platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) are platelet concentrates to tissue regeneration and wound healing. PRP and PRF can strengthen the scaffold structure.

Purpose: This aims to determine the difference and effects of platelet-rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) incorporation with the artificial coral CaCO₃ scaffold to weight loss profile.

Methods: This research used laboratory experimental and post-test design. The subject in this research was artificial coral scaffold CaCO₃ with a concentration of 5: 5. PRP manufacture was using Matsui-Tabata method and PRF was using Choukroun method. The loading of PRP and PRF in the artificial coral scaffold used dipped in method for 10 minutes. A total of 36 artificial coral scaffolds CaCO₃ were divided into 3 groups of coral artificial scaffolds within corporation PRP (A), PRF (B) and artificial coral scaffold without incorporation (C).

Results: Data were analyzed using statistical one-way ANOVA test, showed that no statistically significant difference between groups scaffolding incorporation of PRP (A), PRF (B) and the scaffolding without incorporation group (C).

Conclusion: Scaffolding which incorporated with PRP has a value of weight loss profile more stable every week.

Keywords: Weight Loss, Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Fibrin, Scaffolding.

Pendahuluan

Kerusakan tulang pada kedokteran gigi dapat terjadi pada tulang alveolar ketika pencabutan gigi (Tandelilin, dkk., 2006). Selain kerusakan pada tulang alveolar dapat juga terjadi pada maksiofasial. Penyebab terjadinya trauma pada maksiofasial akibat kecelakaan lalu lintas, kecelakaan ketika berolahraga, kecelakaan pada saat perkelahian yang didominasi laki-laki dengan rentang usia 15-30 tahun. Berbagai macam alternatif perawatan dapat dilakukan untuk memperbaiki kerusakan tulang. Salah satunya ialah menggunakan *bone graft* atau cangkok tulang untuk mempercepat pemulihan tulang. *Bone graft* adalah bahan untuk menggantikan jaringan tulang yang hilang dengan bahan yang berasal dari tubuh pasien sendiri, buatan, sintesis, atau bahan pengganti alami (Gabriela, 2011).

Tissue engineering adalah rekayasa jaringan yang bertujuan untuk untuk meregenerasi jaringan serta menciptakan pengganti biologis pada kecacatan atau jaringan yang hilang dan organ yang membutuhkan sel (Matsui & Tabata, 2012). Dalam teknik rekayasa jaringan, perancah memiliki peran yang penting karena memiliki berbagai struktur, sifat, dan fungsi. Perancah dalam aplikasi teknik jaringan memiliki kemampuan biokompatibilitas, biodegradabilitas, daya serap, kekuatan mekanis, struktur berpori dan pembentukan yang mudah tanpa menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Karakteristik dari perancah tersebut mempengaruhi kerja dari perancah yaitu biodegradasi, morfologi, biokompatibilitas, porositas, dan swelling. Kemampuan biodegradasi dihitung secara *in vitro* sebelum dilakukan perendaman dan sesudah dilakukan perendaman (Wattanuchariya & Changkowchai, 2014). Laju degradasi juga mempengaruhi *weight loss*, morfologi, berat molekul dan kekuatan mekanik selama waktu perendaman (Serra, 2014). *Platelet rich plasma & platelet rich fibrin* merupakan konsentrat trombosit yang digunakan pada bidang kesehatan untuk regenerasi jaringan dan penyembuhan luka baik jaringan lunak maupun jaringan keras (Miron, dkk., 2017).

Platelet rich plasma (prp) yang digunakan pada pengobatan regeneratif adalah produk autologus yang berasal dari plasma darah dengan memisahkan antara sel darah merah, konsentrasi platelet dan komponen plasma lainnya (Shimojo, dkk., 2015). *PRP* merupakan konsentrat trombosit dalam plasma darah yang telah digunakan secara luas untuk mempercepat jaringan lunak & penyembuhan jaringan keras (raja & naidu, 2008). *PRP* mempunyai kandungan trombosit dengan konsentrasi 1.000.000 trombosit/ml (Mahanani, 2013).

PRF merupakan pengembangan dari *PRP* tanpa menggunakan faktor anti-koagulasi, disamping itu *PRF* banyak mengandung leukosit, neutrofil dan

makrofag yang dianggap sebagai salah satu sel untuk mempercepat penyembuhan, termasuk mengubah tgf β , pdgf, dan vegf (Miron, dkk., 2017).

Metode

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah eksperimental laboratoris tentang perbedaan profil *weight loss* antara perancah yang diinkorporasi dengan *platelet rich plasma* dan *platelet rich fibrin*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2017-Februari 2018.

Platelet rich plasma dan *platelet rich fibrin* yang diperoleh dari sample darah pendonor yang dilakukan di RS AMC. Pembuatan prp menggunakan Metode Matsui dan Tabata (2012) dengan 2 kali proses sentrifugasi untuk memisahkan antara PRP dengan PPP dan eritrosit serta adanya penambahan thrombin dan antikoagulan ACD.

Pembuatan PRF menggunakan metode Choukroun dkk (2001) yang di sentrifugasi 1 kali tanpa adanya penambahan antikoagulan. Setelah itu dilakukan inkorporasi *Platelet rich plasma* & *Platelet rich fibrin* kedalam perancah yang sebelumnya sudah ditimbang & dicatat berat awal semua perancah sebelum direndam. Membagi perancah menjadi 3 kelompok besar masing-masing dengan berat yang sama. Kelompok A yang inkorporasi dengan PRP, Kelompok B yang inkorporasi dengan PRF dan Kelompok C sebagai perancah kontrol. Setelah dikelompokkan diberikan tanda pada masing-masing tempat dengan tanda A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, B4, C1, C2, C3, C4 kemudian timbang masing-masing kelompok tersebut. Menimbang berat perancah awal dan Pemuatan PRP dan PRF dengan metode celup selama 10 menit. Menyiapkan bahan perendam yaitu *aquadest* dan memasukkan perancah kedalam tempat yang sudah diberi tanda. Memasukkan *aquadest* pada perancah Kelompok A yang inkorporasi dengan PRP & Kelompok B yang inkorporasi dengan PRF sebanyak 5ml menggunakan *mikropipet*. Memasukkan botol-botol berisi rendaman perancah kedalam inkubator pada suhu 37°C. Menginkubasi masing-masing kelompok A1, B1, C1 selama 2 minggu, A2, B2, C2 selama 4 minggu, A3, B3, C3 selama 6 minggu, A4, B4, C4, selama 8 minggu. Perancah dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 50°C hingga beratnya stabil. Mengukur berat masing-masing perancah kemudian dicatat.

Data yang diperoleh selanjutnya akan dibandingkan dalam bentuk tabel dan kurva. Analisis data menggunakan program SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) kemudian dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro-wilk*, uji hipotesis dengan menggunakan *One Way ANOVA*.

Hasil

Data hasil perhitungan profil *weight loss* pada perancah koral buatan CaCO_3 dengan inkorporasi PRP (A), PRF (B) dan perancah koral buatan CaCO_3 tanpa inkorporasi PRP maupun PRF dapat dilihat dalam Tabel 1.

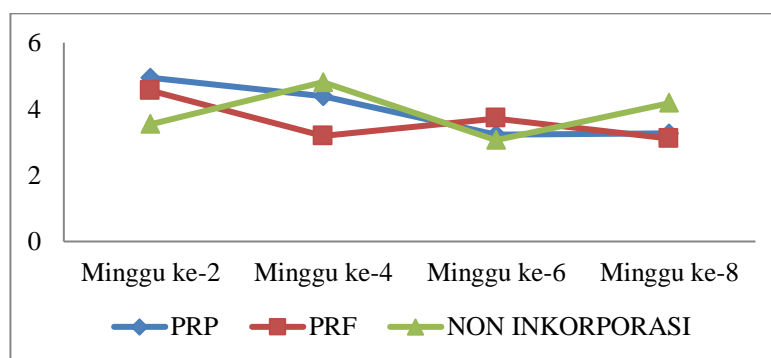
Tabel 1. Perhitungan profil *weight loss*

Sampel	Berat awal (mg)	Berat akhir (mg)	W%	Rata-rata
Minggu ke-2				
A1.1	269	258,667	3,841	
A1.2	267	250	6,367	4,943
A1.3	267	254,667	4,619	
B1.1	271	258,667	4,551	
B1.2	267	255,333	4,37	4,555
B1.3	281	267,667	4,745	
C1.1	280	268	4,286	
C1.2	269	261,333	2,85	3,539
C2.3	268	258,667	3,483	
Minggu ke-4				
A2.1	269	256	4,833	
A2.2	269	255,333	5,081	4,382
A2.3	268	259,333	3,234	
B2.1	269	263	2,23	
B2.2	269	259,667	3,47	3,185
B2.3	268	257,667	3,856	
C2.1	267	256,667	3,87	
C2.2	269	257	4,461	4,809
C2.3	268	251,667	6,095	
Minggu ke-6				
A3.1	268	257	4,104	
A3.2	268	260,333	2,861	3,224
A3.3	271	263,667	2,706	
B3.1	267	255,667	4,245	
B3.2	268	256	4,478	3,716
B3.3	261	254,667	2,427	
C3.1	268	257,333	3,98	
C3.2	268	260,667	2,736	3,059
C3.3	271	264,333	2,46	

Minggu ke-8				
A4.1	268	262	2,239	
A4.2	269	256,333	4,709	3,259
A4.3	271	263,333	2,829	
B4.1	271	261,333	3,567	
B4.2	258	252,667	2,067	3,108
B4.3	271	261	3,69	
C4.1	266	254	4,511	
C4.2	269	255,333	5,081	4,176
C4.3	261	253,333	2,937	

A: Perancah inkorporasi PRP B : Perancah inkorporasi PRF
C: Perancah non inkorporasi

Berdasarkan tabel 1 perhitungan profil *weight loss* rata-rata profil *weight loss* pada kelompok perancah inkorporasi PRP(A), PRF(B) dan perancah non-inkorporasi pada minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, minggu ke 8 masing-masing kelompok terdiri dari 3 sampel serta dilakukan perhitungan sebanyak 3 kali.



Gambar 2. Grafik nilai rata-rata *weight loss* antara perancah inkorporasi PRP (A), PRF (B) dan tanpa inkorporasi (C).

Berdasarkan Gambar 2. Grafik nilai rata-rata *weight loss* pada perancah dengan inkorporasi PRP mengalami penurunan yang stabil, perancah dengan inkorporasi PRF mengalami penurunan pada minggu ke-4 lalu mengalami kenaikan pada minggu ke-6 dan mengalami penurunan kembali pada minggu ke-8, sedangkan perancah non-inkorporasi mengalami penurunan dan kenaikan yang fluktuatif.

Data tersebut diuji statistik dengan menggunakan *One way ANOVA* jika data berdistribusi normal dan homogen, menggunakan shapiro wilk karena sample yang diuji <50. Uji normalitas data bertujuan untuk menguji apakah

data penelitian berdistribusi normal atau tidak dan tes homogen untuk melihat apakah data bersifat homogen atau tidak.

Tabel 2. Tes normalitas perancah setiap minggu

Waktu	Shapiro-Wilk		
	PRP	PRF	NON
Minggu ke-2	0,583	0,962	0,870
Minggu ke-4	0,237	0,438	0,495
Minggu ke-6	0,193	0,198	0,327
Minggu ke-8	0,441	0,130	0,496

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan bahwa status uji masing-masing sampel PRP, PRF, perancah non-inkorporasi pada minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, minggu ke-8 menunjukkan nilai $p > 0,05$ sehingga H_0 gagal tolak yang berarti data berdistribusi normal, sehingga uji statistik untuk kelompok perancah minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, minggu ke-8 dapat menggunakan uji *One way anova*.

Tabel 3. Tes *Homogeneity* kelompok perancah setiap minggu

Waktu	Homogenitas
Minggu ke-2	0,113
Minggu ke-4	0,795
Minggu ke-6	0,555
Minggu ke-8	0,754

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan bahwa nilai tes homogenitas menunjukkan nilai *sig* atau *p-value* pada minggu ke 2 sebesar 0,112, minggu ke-4 sebesar 0,795, minggu ke-6 sebesar 0,555, minggu ke-8 sebesar 0,754 dimana nilai tersebut $> 0,05$ sehingga didapatkan data pada kelompok perancah minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, minggu ke-8 adalah homogen atau semua varians populasi sama. Jadi, dapat disimpulkan bahwa berdasarkan data diatas, data tersebut berdistribusi normal dan bersifat homogen sehingga dapat dilanjutkan menggunakan uji statistik *One way ANOVA*.

Tabel 4. Uji *One way ANOVA* perancah setiap minggu

Waktu	Sig.
Minggu ke-2	0,201
Minggu ke-4	0,205
Minggu ke-6	0,674
Minggu ke-8	0,488

Berdasarkan tabel 4 menunjukkan Uji *One way anova* pada kelompok perancah minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6, minggu ke-8 menunjukkan bahwa nilai *sig* atau *p value* >0,05 sehingga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok perancah inkorporasi PRP (A), PRF (B) dan kelompok perancah non inkorporasi (C).

Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh inkorporasi *platelet-rich plasma* dan *platelet-rich fibrin* pada perancah koral buatan terhadap proses *weight loss*. Berdasarkan hasil statistik dari uji *One way ANOVA* pada perancah koral buatan yang direndam dalam aquadest selama 2 minggu, 4 minggu, 6 minggu dan 8 minggu menunjukkan tidak terdapat perbedaan profil *weight loss* antara perancah yang diinkorporasi dengan *platelet-rich plasma*(A), *platelet-rich fibrin*(B) dan perancah non-inkorporasi(C). Pada tabel 1 menunjukkan bahwa *weight loss* pada perancah inkorporasi prp(A), prf(B) dan perancah non-inkorporasi(C) sudah terjadi pada minggu ke-2 serta rata-rata *weight loss* tertinggi terjadi pada minggu ke-2 yaitu pada minggu ke-2 sebesar 4,943%. Hasil ini menunjukkan persamaan dengan penelitian Sera (2014) yang menyatakan bahwa rata-rata *weight loss* pada perancah terjadi pada minggu ke-2 pertama. Pada penelitian O'brien, (2011) perancah terdegradasi pada hari ke-7 dan hari ke 14, dimana sesuai dengan nilai presentasi *weight loss* dari perancah, semakin tinggi nilai *weight loss* semakin cepat perancah terdegradasi.

Perancah yang digunakan untuk rekayasa jaringan tulang harus mempunyai sifat biodegradasi dan biokompatibel serta mengandung unsur-unsur penyusun tulang. Perancah yang digunakan pada penelitian ini adalah perancah koral buatan gelatin CaCO₃ (kalsium karbonat) yang memiliki sifat kompatibel karena struktur tulang memiliki unsur-unsur seperti koral (Guillemin & Patat, 1989). Perancah koral buatan memiliki potensi yang baik dalam biodegradasi yang mampu untuk pembentukan jaringan baru pada sel normal (Fernandes, 2011).

Platelet-rich plasma adalah produk autologus yang disiapkan dari *whole blood* dengan memisahkan sel darah merah dan memusatkan trombosit dan komponen plasma lainnya (Shimojo dkk., 2015). Produksi platelet rich plasma mengumpulkan trombosit dan sitokin yang didapat dari bekuan fibrin (Toffler dkk., 2009). Matriks fibrin merupakan perancah alami yang terbentuk dari koagulasi pada proses proliferasi sel serta menjebak trombosit yang memungkinkan pelepasan lambat dari *growth factor*. Trombin pada aktivasi trombosit mengarah pada pelepasan *growth factor*, ketika trombin dikombinasikan dengan kalsium dan berkontak dengan PRP yang dijadikan perancah akan membuat karakteristik yang lebih baik sehingga trombosit yang terkandung dalam PRP dapat meningkatkan aktivitas biologis.(Sánchez-González, 2012).

Platelet-rich fibrin memiliki jaringan fibrin padat dengan leukosit, sitokin, glikoprotein struktural dan juga faktor pertumbuhan seperti transformasi faktor pertumbuhan $\beta 1$, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit, faktor pertumbuhan endotel vaskular, dan glikoprotein (Preeja & Arun, 2013). Perbedaan PRP dan PRF terletak pada trombin dan antikoagulan, pada PRF tanpa adanya trombin dan antikoagulan . PRF hanya terdiri dari matriks fibrin dan sitokin trombosit. Kombinasi fibrin dan sitokin dalam PRF menjadi perancah biologis aktif untuk memaksimalkan pelepasan *growth factor* (Li dkk., 2014). PRF bertindak sebagai membran yang berkontak dengan *growth factor* yang berasal dari matriks fibrin. PRF yang memiliki struktur molekul dengan konsentrasi trombin rendah mengakibatkan adanya migrasi sel-sel endotel dan fibroblast sehingga memungkinkan angiogenesis yang cepat dan remodeling fibrin lebih mudah (Sam dkk., 2015)

Perbedaan antara PRP dan PRF terdapat pada aktivasi thrombin yang mempengaruhi pembentukan matriks fibrin (Dohan dkk., 2012). Menurut Giannini dkk (2015) Perbedaan utama pada PRF dan PRP terdapat pada aktivasi thrombin dan kalsium klorida pada tahap koagulasi dan polimerisasi fibrin karena trombin dan kalsium klorida mempengaruhi pembentukan matriks.

Nilai profil *weight loss* pada perancah dapat dilihat dari degradasi perancah tersebut, semakin tinggi nilai profil *weight loss* yang dimiliki maka akan semakin cepat perancah mengalami degradasi.Selain itu, perubahan dimensi menurun pada tahap *weight loss* sehingga perancah menjadi rapuh, sifat mekanik menjadi sangat kecil dan perancah menjadi rapuh (Wu & Ding 2005). Hal ini sesuai dengan data hasil penelitian pada grafik 1 dan grafik 2 menunjukkan bahwa nilai profil *weight loss* pada perancah dengan inkorporasi PRP memiliki nilai lebih tinggi dari perancah dengan inkorporasi

PRF dan perancah non-inkorporasi sehingga dapat disimpulkan perancah dengan inkorporasi PRP mengalami degradasi lebih cepat.

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara perancah yang di inkorporasi dengan PRP (A), PRF (B) dan perancah non-inkorporasi (C) terhadap profil *weight loss*. Hasil uji statistik *one way ANOVA* didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan atau tidak terdapat perbedaan secara bermakna antara perancah inkorporasi PRP, PRF dan perancah non-inkorporasi hal ini dikarenakan kurangnya jumlah sampel perancah. Berdasarkan hasil penelitian grafik rata-rata persentase profil *weight loss* menunjukkan bahwa, nilai rata-rata profil *weight loss* perancah inkorporasi PRP (A) lebih tinggi dibandingkan dengan perancah inkorporasi PRF (B) dan perancah non-inkorporasi, dapat dilihat pula bahwa perancah non-inkorporasi cenderung lebih fluktuatif penurunan profil *weight loss*. Hasil penelitian yang dilakukan oleh He dkk (2009) membandingkan PRP dan PRF pada tikus secara *in vitro*, pada PRP teraktivasi dan mengalami pelepasan faktor pertumbuhan tertinggi sejak hari 1 lalu mengalami penurunan yang cepat dan kurang stabil dan pada PRF teraktivasi dan mengalami pelepasan faktor pertumbuhan tertinggi sejak hari ke 14 lalu menurun secara cepat dan konstan seperti pada grafik 1, rata-rata nilai *weight loss* menunjukkan bahwa perbedaan profil *weight loss* pada perancah dengan inkorporasi PRP(A) cenderung mengalami penurunan yang cepat dan tertinggi pada minggu ke-2, sedangkan pada perancah dengan inkorporasi PRF(B) mengalami penurunan yang lebih stabil.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan grafik profil *weight loss* menunjukkan adanya perbedaan perancah yang diinkorporasi dengan PRP, PRF dan perancah non-inkorporasi.
2. Perancah yang diinkorporasikan dengan PRP memiliki nilai profil *weight loss* lebih stabil disetiap minggu.

Saran

Saran yang dapat diberikan yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh PRP dan PRF dengan berbagai konsentrasi terhadap struktur perancah koral buatan hidrogel gelatin CaCO_3 .
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang sama dengan jumlah sampel perancah lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

Alves, R. D., Bezstarosti, K., Demmers, J. A. A., Eerden, B. C. J., Eijken, M., Leeuwen, J., dkk., 2011. Unraveling the human bone microenvironment beyond the classical extracellular matrix proteins : a human bone protein library. *Journal of Proteome Research*, vol. 10, pp. 4725–4733.

Baeyens, W., Glineur, R. & Avrard, L., 2010. The use of platelet concentrates: platelet-rich plasma (prp) and platelet-rich fibrin (prf) in bone reconstruction prior to dental implant surgery. pp. 521-527.

Bahmanpour, S., Ghasemi, M., Sadeghi-Naini, M. & Khasani, I. R., 2016. Effects of platelet-rich plasma & platelet-rich fibrin with and without stromal cell-derived factor-1 on repairing full-thickness cartilage defects in knees of rabbits. *Iran Journal Medical Science*, vol.41(6), November.

Becker, W., C, Clokie., L, Sennerby., Urist, M., BE, B., 1998. Histologic finding after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium miro screws into extraction socket : case reports. *Journal Periodontal*, Volume 69. pp. 414-21.

Carrico, Ana Claudia., Farracho, Marta., Nunes, Cecilia., Ruela, Ana Margarida., Semedo, Joao., 2007. Bone tissue engineering: production of scaffolds.

Fawcett, D. W. (2002). *Buku Ajar Histologi*. EGC.

Fisher, J. P. & Reddi, A. H., 2003. Functional Tissue Engineering of Bone: Signals and Scaffolds.

Foster, T. E., Gerhardt, Michael B., Mandelbaum, Bert R., Puskas, Brian L., Rodeo, Scott A., 2009. Platelet-rich plasma from basic science to clinical applications. *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 37(11).

Boden, S. D., Greenwald, A. S., Goldberg, V. M., Khan, Y., Laurencin, C. T., Roiser, R. N., 2003. Bone-graft substitutes: facts, fictions, & applications. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Volume. 83. Pp 98-103.

Griffith, L. G. & Swartz, M. A., 2006. Capturing complex 3d tissue physiology in vitro.

Hung, N. N., 2012. Basic knowledge of bone grafting.

Fathima, G., Kumar, P., Vinitha, B., 2013. Bone graft in dentistry. *Journal Pharmacy Bioallied Science*. Pp 125-127.

Kumar, P., Vinitha, B., & Fathima, G. (2013). Bone grafts in dentistry. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. , 125-127.

Mahanani, e. s. (2013). *perancah hidogel untuk aplikasi rekayasa jaringan tulang hydrogel scaffold for bone tissue engineering application* .

Mescher, A. L. (2012). *Histologi Dasar Junqueira*. EGC.

Ganong, W. F. (2005). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. EGC.

Narang, I., Mittal, N., & Mishra, N. (2015). A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 63-68.

Preeja, c., & Arun, s. (2014). Platelet-rich fibrin: its role in periodontal regeneration.

Knezevic, M., Marot, D., Novakovic, G. V., 2010. Bone tissue engineering with human stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*.

Miron, Richard J., Kobayashi, M. Fujioka., Bishara, Mark., Zhang, Y.,

Munar, M. D. L., 2006. Study of the physical and biological properties of three dimensional hydroxyapatite and α -tricalcium phosphate foam with interconnected pores.

Murphy, C. M., O'Brien, F. J., Little, D. G., Schindeler, A., 2013. Cell-scaffold interactions in the bone tissue engineering triad. *European Cells and Materials*, Vol.26. pp. 120 – 132.

Raja, V. S. & Naidu, E. M., 2008. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate.

Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J. & Lemons, J. E., 2013. Biomaterials science: An introduction to materials in medicine. *Elsevier*.

Reynolds, M. A., Aichelman-Reidy, M. E. & Branch-Mays, G. L., 2010. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts.

Serra, T., 2014. Development of 3d-printed biodegradable composite scaffolds for tissue engineering applications.

Shimojo, A. A. M., Marcel, A. G., Brissac, I. C. D. S. & Santana, M. H. A., 2015. Performance of prp associated with porous chitosan as a composite scaffold for regenerative medicine. *Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal*. Vol. 2015.

Sheikh, Z., Sima, C., & Glogauer, M. (2015). Bone Replacement Materials and Techniques Used for Achieving Vertical Alveolar Bone Augmentation . *Materials* , 2953-2993.

Matsui, M., Tabata, Y., 2012. Enhanced angiogenesis by multiple release of platelet-rich plasma contents and basic fibroblast growth factor from gelatin hydrogels. *Elsevier. Pp. 1792-1801*.

Tandelilin, R. TC., Sofro, A. S. M., Santoso, A. S., Soesatyo, M. HNE., Asmara, W., 2006. The density of collagen fiber in alveolus mandibular bone of rabbit after augmentation with powder demineralized bone matrix postincisus extraction. *Majalah kedokteran gigi(Dent J)*. Vol.39(2). Pp. 43-47.

Tatullo, m. et al., 2012. *platelet rich fibrin (p.r.f.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations*.

Toffler, M., Toscano, N., Holtzclaw, D., Corso, M. D., Ehrenfest, D. D., 2009. Introducing choukroun's platelet rich fibrin (prf) to the reconstructive surgery milieu. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*.

Tommila, M., 2010. Granulation tissue formation: the effect of hydroxyapatite coating of cellulose on cellular differentiation.

Wan, Y., Yu, A., Wu, H. & Wang, Z., 2005. Porous-conductive chitosan scaffolds for tissue engineering ii. In vitro and in vivo degradation. *Journal Of Materials Science: Materials In Medicine*. Pp. 1017-1028.

Wattanuchariya, W. & Changkowchai, W., 2014. Characterization of porous scaffold from chitosan-gelatin/hydroxyapatite for bone grafting. *International Multi Conference of Engineers and Computer Scientists*. Vol. 2.

Wu, L. & Ding, J., 2004. In vitro degradation of three-dimensional porous poly (d,l-lactide-co-glycolide) scaffold for tissue engineering. *Elsevier*. pp. 5821-5830.

Fernandes, G., & Yang, S., 2016. Application of platelet-rich plasma with stem cells in bone and periodontal tissue engineering. *Nature* .

O'brien, F. J., 2011. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering.

Guillemin, G., & Patat, J. L., 1987. The use of coral as a bone graft substitute.

Giannini, S., Cielo, A., Bonanome, L., Rastelli, C., Derla, C., Corpaci, F., & Falisi, G., 2015. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols.

He, L., Lin, Y., Hu, X., Zhang, Y., & Wu, H., 2009. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro.

Li, Q., Reed, D. A., Min, L., Gopinatha, G., Li, S., Dangaria, S. J., Li, L., Geng, Y., Galang, M. T., Gajendrareddy, P., Zhou, Y., Luan, X., and Diekwisch, T. G. H., 2014. Lyophilized Platelet-Rich Fibrin (PRF) Promotes Craniofacial Bone Regeneration through Runx2.

S'anchez-Gonz'alez, D. J., M'endez-Bolaina, E., & Trejo-Bahena, N. I., 2012. Platelet-Rich Plasma Peptides: Key for Regeneration.

Hernandez, M., Choukroun, J., 2017. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A systematic review.

Sam, G., Vadakkekuttikal, R. J., & Amol, N. V. (2015). *In vitro* evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics.

Dohan, D. M., Bielecki, T., Jimbo, R., Barbé, G., Corso, M. D., Inchingolo, F., & Sammartino, G., 2012. Do the Fibrin Architecture and Leukocyte Content Influence the Growth Factor Release of Platelet Concentrates? An Evidence-based Answer Comparing a Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) Gel and a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF).