

ABSTRACT

Periodontal surgical therapy is widely used in alveolar bone defects treatment, but this procedure is found to be less effective in regenerating periodontal tissue. Platelet-rich fibrin (PRF) is reported to be able to support tissue regeneration in cases of alveolar bone loss. Research has proven that using PRF provides significant clinical and radiographic results in the healing of alveolar bone defects. This narrative review aimed to assess the effect of PRF on the treatment of alveolar bone defects.

The database used in the literature search includes PubMed, Science Direct, and Scopus published in 2012-2022. Research and case studies literature published in English and included in the Quartile Q1-Q4 Scimago Journal & Country Rank and SINTA S1-S2 will be used. Literature that cannot be assessed in a full paper and does not contain research methods is not used.

With the limitations of this study, it can be concluded that the use of PRF membrane is effective in improving clinical parameters (probing depth and clinical attachment level) and radiographic (bone defect filling) in treating alveolar bone defects.

Keywords: Platelet-rich Fibrin, PRF, L-PRF, A-PRF, T-PRF, alveolar defect, periodontal regeneration

I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kerusakan tulang alveolar merupakan suatu proses kompleks yang terjadi pada jaringan pendukung gigi sebagai akibat dari penurunan mineral anorganik tulang (Ayu, 2018; Metta dkk., 2017). Berkurangnya mineral anorganik tulang dapat mengakibatkan terjadinya resorpsi tulang alveolar yang ditandai dengan menurunnya ketinggian dan kepadatan tulang (Ayu, 2018). Ketinggian dan kepadatan tulang alveolar dipertahankan oleh mekanisme keseimbangan remodeling tulang yang terdiri dari proses resorpsi dan pembentukan tulang (Djuwantono dkk., 2012). Apabila terjadi resorpsi berlebih maka pembentukan ketinggian tulang, kepadatan atau keduanya menjadi berkurang (Newman dkk., 2019). Kerusakan tulang alveolar dapat disebabkan oleh faktor lokal penyakit periodontal, *trauma from occlusion*, maupun adanya gangguan sistemik (Newman dkk., 2019).

Kerusakan tulang yang terjadi pada penyakit periodontal umumnya disebabkan oleh keberlanjutan inflamasi jaringan pendukung gigi karena infeksi bakteri (Kagiya, 2016). Infeksi bakteri tersebut dapat menginduksi pembentukan dan aktivasi osteoklas yang mengakibatkan terjadinya peningkatan resorpsi tulang dan penghambatan pembentukan tulang yang berakibat pada kehilangan tulang (Kagiya, 2016; Sachdeva dkk., 2020). Kerusakan tulang alveolar akibat penyakit periodontal dapat dibedakan menjadi kehilangan tulang vertikal, kehilangan tulang

horizontal, *osseous craters*, kontur tulang bulbous, *reversed architecture*, *ledges*, dan keterlibatan furkasi (Newman dkk., 2019).

Kerusakan tulang alveolar yang tidak dirawat dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan gigi menjadi goyang dan akibat terburuknya adalah gigi lepas dari soketnya, sehingga diperlukan suatu perawatan komprehensif yang meliputi perawatan non bedah maupun bedah periodontal untuk merawat defek tulang tersebut (Susanto dkk., 2015; Aydinyurt dkk., 2020). Pada perawatan non bedah dan bedah periodontal keberhasilan klinisnya dapat diamati dengan melakukan evaluasi berkurangnya inflamasi, kedalaman poket, serta peningkatan perlekatan klinis (Hagi dkk., 2014; Susanto dkk., 2015; Madi dan Elakel., 2021).

Bedah flap periodontal merupakan salah satu prosedur terapi yang paling sering digunakan dalam mengatasi defek berupa kerusakan tulang alveolar. Bedah flap terbukti mampu meningkatkan penurunan kedalaman poket dan peningkatan perlekatan klinis, namun dirasa kurang efektif dalam meregenerasi jaringan (Sculean dkk., 2015; Gammaluri dkk., 2020). Hal inilah yang menjadi tantangan bagi para klinisi pada perawatan regenerasi jaringan, khususnya pada perawatan defek tulang alveolar (Csifó-Nagy dkk., 2021).

Sekarang ini, terapi regeneratif terus dikembangkan dalam berbagai hal meliputi pendekatan bedah maupun penggunaan bahan-bahan yang dapat membantu meningkatkan regenerasi jaringan (Zhou dkk., 2018). Perawatan regenerasi periodontal yang telah dicoba adalah dengan menggunakan beberapa biomaterial regeneratif seperti *bone graft*, *guided tissue regeneration*, pengkondisian akar, *growth factor*, maupun konsentrat *platelet* (Sculean dkk.,

2015). Beberapa biomaterial regeneratif tersebut sampai saat ini tidak ada yang dianggap sebagai *gold standard* dalam mengobati defek tulang alveolar (Sharma dkk., 2011; Hagi dkk., 2014; Upadhyay dkk., 2020).

Salah satu biomaterial yang terbukti dapat merawat defek tulang alveolar adalah *Platelet-rich Fibrin (PRF)*. PRF yang dikembangkan di Perancis oleh Choukroun pada tahun 2001 terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka jaringan keras maupun lunak (Castro dkk., 2017; Upadhyay dkk., 2020). PRF memiliki kelebihan antara lain pembuatannya dilakukan dengan cara yang alami karena tidak memerlukan tambahan bahan lain seperti antikoagulan, *bovine thrombin*, maupun kalsium klorida (Zumarán dkk., 2018; Sachdeva dkk., 2021). PRF juga memiliki keunggulan lain seperti prosedur pembuatan dan metode persiapannya mudah dan tidak membutuhkan biaya yang mahal (Bansal dan Bharti, 2013; Preja & Arum, 2014).

Platelet-rich Fibrin (PRF) memiliki faktor pertumbuhan yang dapat mendukung penyembuhan luka dan regenerasi periodontal seperti *Transforming Growth Factor- β (TGF- β)*, *Platelet Derived Growth Factor (PDGF)*, *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, *Insulin-Like Growth Factor (IGF)*, *Epithelial Growth Factor (EGF)*, dan *Fibroblast Growth Factor- β (FGF- β)* yang dapat menginduksi migrasi, perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel progenitor yang akan menempati defek tulang (Zhou dkk., 2015; Lei dkk., 2020; Csifó-Nagy dkk., 2021). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa PRF dapat membantu diferensiasi osteoblas, menginduksi pembentukan pembuluh darah, memfasilitasi migrasi sel, menarik sel progenitor mesenkim, meningkatkan re-epitalisasi pada *wound healing*

dan memberikan efek antiinflamasi, antimikroba, dan imunomodulator (Zhou dkk., 2015; Ustaoglu dkk., 2020). Kandungan dan keunggulan PRF menjadikannya sebagai bahan regeneratif yang menjanjikan sehingga dapat dipertimbangkan keefektifannya dalam merawat defek tulang alveolar (Preeja & Arun, 2014).

Seiring berjalannya waktu, ditemukan berbagai macam teknik baru pada pembuatan PRF. Teknik tersebut terus berkembang dengan dilakukan modifikasi pada sentrifugasinya sehingga menghasilkan berbagai jenis PRF, seperti L-PRF, T-PRF, dan A-PRF (Chatterjee dkk., 2017; Madi dan Elakel, 2021; Shirakata dkk., 2021). *Leukocyte Platelet-rich Fibrin* (L-PRF) didapatkan dari hasil sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit, sedangkan untuk *Titanium Platelet-rich Fibrin* (T-PRF) dihasilkan dari kecepatan sentrifugasi 2800 rpm yang dilakukan selama 12 menit pada tabung titanium, dan *Advanced Platelet-rich Fibrin* (A-PRF) didapatkan dari sentrifugasi dengan kecepatan 1500 rpm yang dilakukan selama 14 menit (Pepelassi dan Deligianni, 2022). Berbagai jenis PRF tersebut menghasilkan faktor pertumbuhan yang berbeda sehingga *narrative review* ini ditujukan untuk mengkaji pengaruh berbagai jenis PRF sebagai agen terapi untuk merawat defek tulang alveolar.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana pengaruh *PRF* pada perawatan defek tulang alveolar?

C. Tujuan Penulisan Narrative Review

Narrative review ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh *PRF* pada perawatan defek tulang alveolar.

D. Manfaat Penulisan Narrative Review

Narrative review ini diharapkan dapat memberikan manfaat antara lain:

1. Bagi pengembangan dan penerapan ilmu pengetahuan serta signifikansi klinis, *narrative review* ini dapat menjadi salah satu acuan, sumber inovasi, dan dasar pengambilan tindakan klinis perawatan defek tulang alveolar, terutama penggunaan PRF.
2. Bagi masyarakat, *narrative review* ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah mengenai perawatan defek tulang alveolar, terutama penggunaan PRF serta dapat membantu mengatasi permasalahan yang dialami masyarakat.

II. METODE REVIEW

A. Database yang Digunakan

Narrative review ini menggunakan naskah ilmiah yang bersumber dari PubMed, Scopus, dan Science Direct yang dipublikasikan 10 tahun terakhir. Pencarian juga dilakukan secara manual pada daftar referensi artikel yang relevan jika memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

B. Kata Kunci yang Digunakan

Pencarian kata kunci dilakukan dengan menggunakan *Boolean operators* (AND dan OR). Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur adalah “*platelet-rich fibrin*”, “PRF”, “L-PRF”, “A-PRF”, “T-PRF”, “*alveolar defect*” dan “*periodontal regeneration*”.

C. Kriteria Inklusi dalam Pencarian Literatur

Kriteria inklusi yang digunakan untuk menyaring literatur dalam *narrative review* ini antara lain:

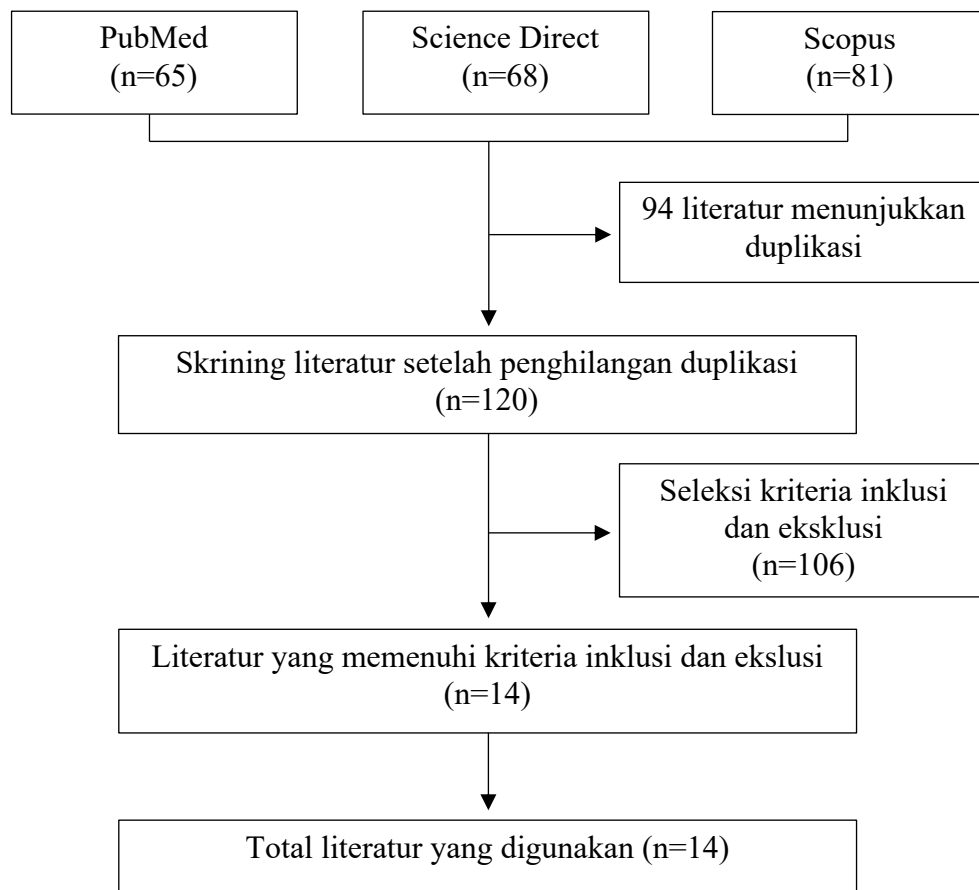
1. Artikel yang diterbitkan mulai tahun 2012 hingga 2022
2. Artikel yang diterbitkan dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia
3. Artikel dapat berupa artikel penelitian, laporan kasus atau *review*
4. Jurnal yang masuk dalam tingkat *Quartile Q1-Q4 Scimago Journal & Country Rank* atau kategori SINTA (*Science dan Technology*) S1-S3

D. Kriteria Eksklusi dalam Pencarian Literatur

Kriteria eksklusi yang digunakan dalam menyaring literatur dalam *narrative review* ini antara lain:

1. Artikel yang tidak dapat diakses *full paper*
2. Artikel yang tidak dilengkapi dengan metode penelitian/*review*
3. Artikel yang membahas kerusakan tulang selain karena penyakit periodontal

E. Bagan Pencarian dan Penyeleksian Literatur



Gambar 1. Bagan Pencarian dan penyeleksian literatur

III. TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Defek Tulang Alveolar

Tulang alveolar adalah bagian dari tulang maksila dan mandibula yang membentuk dan mendukung soket gigi. Komponen jaringan periodontal ini terbentuk ketika gigi erupsi dan akan menghilang ketika gigi sudah tidak ada. Tulang alveolar akan terus mengalami proses remodeling mengikuti arah pembentukan dan erupsi gigi (Newman dkk., 2019).

Defek tulang alveolar merupakan proses berkurangnya ketinggian dan kepadatan tulang alveolar akibat proses inflamasi. Proses inflamasi yang terjadi merupakan respon suatu kerusakan akibat biofilm bakteri yang dapat mengakibatkan kerusakan ligamen periodontal dan terjadi kehilangan tulang alveolar (Newman dkk., 2019). Ketinggian dan kepadatan tulang alveolar biasanya dipertahankan oleh keseimbangan antara proses pembentukan dan resorpsi tulang. Resorpsi yang terjadi lebih tinggi dibandingkan pembentukan tulang dapat menyebabkan berkurangnya ketinggian dan kepadatan tulang (Newman dkk., 2019).

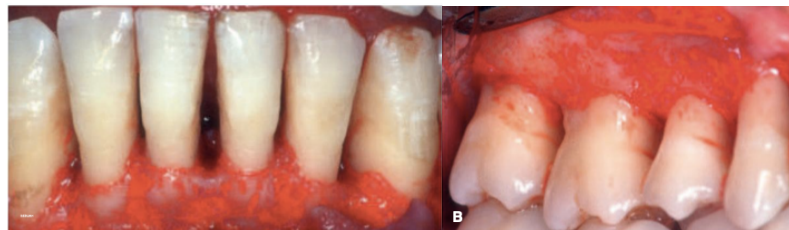
Menurut Newman dkk (2019), penyebab terjadinya defek tulang alveolar dapat disebabkan oleh *trauma from occlusion*, akibat penyakit sistemik, dan paling umum disebabkan oleh penyakit periodontal. Kerusakan tulang yang terjadi pada penyakit periodontal disebabkan oleh faktor yang diperantarai oleh bakteri dan *host*. Biofilm pada bakteri mampu menghasilkan produk yang dapat menginduksi proses

diferensiasi sel progenitor tulang menjadi osteoklas dan merangsang sel gingiva untuk melepaskan mediator yang dapat meningkatkan jumlah osteoklas. Produk biofilm bakteri dan mediator inflamasi juga dapat bekerja langsung pada osteoblas atau sel progenitor sehingga akan menghambat aksinya dan mengurangi jumlah osteoblas.

Pola kerusakan tulang alveolar menurut Newman dkk. (2019) antara lain:

a. Kehilangan Tulang Horizontal

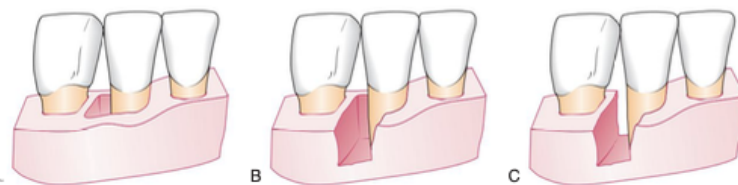
Kehilangan tulang secara horizontal adalah pola kehilangan tulang yang paling umum terjadi pada penyakit periodontal. Kerusakan tulang ini ditandai dengan berkurangnya tinggi tulang, namun marginnya tetap dan arah kerusakan tulang tegak lurus terhadap permukaan gigi.



Gambar 2. Kehilangan Tulang Horizontal (Newman dkk., 2019)

b. Kehilangan Tulang Vertikal atau Intraboni

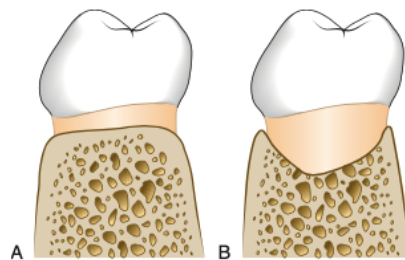
Kerusakan tulang vertikal ditandai dengan arah kerusakan yang miring dengan dasar defek terletak lebih ke apikal dari tulang di sekitarnya. Menurut Goldman dan Cohen, kerusakan tulang intraboni dapat diklasifikasikan berdasarkan jumlah kehilangan dindingnya, yaitu kehilangan satu, dua, atau tiga dinding.



Gambar 3. Kehilangan tulang vertikal (Newman dkk., 2019)

c. Osseous Craters

Osseous craters merupakan kerusakan tulang khusus yang melibatkan dua dinding. Kerusakan ini biasanya ditandai dengan adanya cekungan di puncak interdental yang lebih mengerucut di dalam dinding fasial dan lingual.



Gambar 4. Kehilangan tulang craters (Newman dkk., 2019)

d. Bulbous Bone Contours

Bulbous bone contours adalah pembesaran tulang yang disebabkan oleh eksotoksis, adaptasi suatu fungsi, atau karena peristiwa pembentukan tulang penyangga. Kejadian *bulbous bone contours* lebih sering terjadi di rahang atas dibandingkan dengan rahang bawah.



Gambar 5. Bulbous Bone Contours (Newman dkk., 2019)

e. Pola Kerusakan Terbalik (*Reversed*)

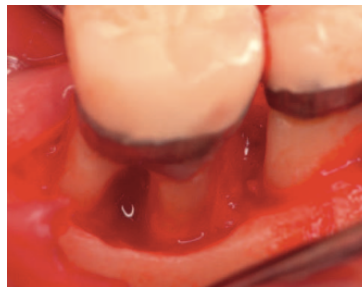
Kerusakan ini disebabkan oleh kehilangan tulang pada daerah interdental, tanpa disertai kehilangan tulang radikular di bukal atau lingual/palatal. Kerusakan tulang ini sering terjadi di rahang atas pada pasien penderita periodontitis.



Gambar 6. Pola kerusakan tulang *reversed* (Newman dkk., 2019)

f. Ledges

Ledges adalah kerusakan tulang yang tepi tulangnya terlihat seperti dataran tinggi. Kerusakan ini disebabkan oleh proses resorpsi lempengan tulang yang menebal.



Gambar 7. Kerusakan tulang ledges (Newman dkk., 2019)

g. Keterlibatan Furkasi

Keterlibatan furkasi mengacu pada kehilangan tulang pada area sekitar gigi dengan banyak akar atau bisa dikatakan gigi posterior. Keterlibatan furkasi dapat dikategorikan menjadi beberapa tingkat dan disesuaikan dengan jumlah kerusakan jaringan yang menyertai, yaitu terdapat keterlibatan furkasi derajat I, II, III, dan IV.



Gambar 8. Kerusakan tulang melibatkan furkasi (Newman dkk., 2019)

2. Regenerasi Defek Tulang Alveolar

Terapi periodontal bertujuan untuk menghilangkan inflamasi, mencegah perkembangan penyakit periodontal, dan meregenerasi jaringan yang hilang (Nunēz dkk., 2019). Pada penyakit periodontal kronis yang sudah terjadi kehilangan tulang, diperlukan adanya suatu terapi bedah. Terapi bedah periodontal mampu menurunkan kedalaman poket dan meningkatkan perlekatan klinis, namun dirasa kurang efektif dalam meregenerasi jaringan (Sculean dkk., 2015; Gammaluri dkk., 2020).

Regenerasi jaringan tulang alveolar merupakan suatu proses yang melibatkan beberapa kejadian biologis seperti adhesi, migrasi, perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel (Csifó-Nagy dkk., 2021). Prinsip utama regenerasi tulang alveolar adalah dengan mengisi area defek tulang dengan populasi sel seperti sel tulang (*osteogenic*), sel epitel, dan sel jaringan ikat sehingga memungkinkan terjadinya regenerasi dan terbentuk tulang baru (Amaral dkk., 2020).

Regenerasi tulang alveolar meliputi tiga tahap penyembuhan yang terdiri dari fase inflamasi, fase reparatif, dan fase *remodelling*. Ketiga fase tersebut melibatkan suatu proses osteogenesis, osteoinduksi, osteokonduksi, dan angiogenesis (Rustam dkk., 2017).

a. Fase inflamasi

Pada fase inflamasi terjadi pelepasan trombosit yang akan mengirimkan sinyal ke *host* untuk melepaskan makrofag sehingga terjadi absorpsi jaringan nekrotik sekaligus merangsang aktivitas osteoklas. Selain itu, berbagai faktor pertumbuhan akan dilepaskan dari area lokal untuk membantu proses proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor seperti *Mesencymal Stem Cell* (Rustam dkk., 2017).

b. Fase reparatif

Sel osteoprogenitor yang sudah berdiferensiasi menjadi sel osteogenik akan mulai membentuk jaringan kalus. Fase ini membutuhkan protein kolagen dan *non*-kolagen seperti *bone morphogenetic protein* (BMP), *osteocalcin* (OCN), dan *osteopontin* (OPN) (Rustam dkk., 2017).

c. Fase *remodelling*

Ekspresi gen-gen tertentu dan protein akan memandu terjadinya proses *remodelling*. Sejumlah faktor gen seperti *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) dan *receptor activator of nuclear factor κ B* (RANK) dan ligannya (RANKL) berperan penting dalam menyeimbangkan aktivitas osteoblas dan osteoklas. Selain itu, osteoblas dan osteoklas juga mensekresi matriks *metalloproteinase* (MMP) yang akan melarutkan dan mendegradasi matriks organik dan mineral tulang (Rustam dkk., 2017).

3. Platelet-rich Fibrin

Konsentrat *platelet* adalah produk yang dihasilkan dari sentrifugasi darah secara sederhana yang mengandung faktor pertumbuhan yang dapat digunakan

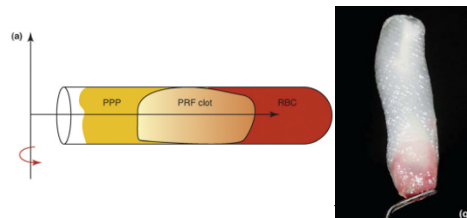
sebagai material bioaktif dalam prosedur bedah atau penyembuhan luka (Feigin and Shope., 2019). Konsentrat *platelet* dapat meningkatkan regenerasi jaringan dengan menstimulasi pelepasan suprafisiologis faktor pertumbuhan yang dihasilkan (Badran dkk., 2018).

Platelet-rich Plasma (PRP), konsentrat *platelet* generasi pertama merupakan turunan dari darah yang mengandung konsentrat *platelet* dan komponen darah lain. Protein, sitokin, dan faktor bioaktif yang terkandung di dalam PRP dapat menginisiasi stimulus regeneratif untuk meningkatkan penyembuhan dan mendorong perbaikan pada jaringan (Peter dkk., 2016). Akan tetapi, PRP memiliki kekurangan, yaitu membutuhkan penambahan antikoagulan seperti *bovine thrombin* atau CaCl_2 segera setelah darah diambil yang dapat menyebabkan reaksi imunologis serta terbatasnya potensi klinis untuk regenerasi tulang karena pelepasan faktor pertumbuhan PRP yang sangat singkat (Miron dkk., 2017; Karimi, 2019).

Platelet-rich Fibrin (PRF) merupakan konsentrat *platelet* generasi kedua yang dikenalkan oleh Choukroun pada tahun 2001. *Platelet-rich Fibrin* dikembangkan sebagai konsentrat *platelet* tanpa antikoagulan yang setelah dilakukan sentrifugasi dapat menyebabkan terjebaknya konsentrat *platelet* dalam matriks fibrin (Karimi, 2019; Petrescu dkk., 2021). Pada prosedur pembuatan PRF tidak memerlukan antikoagulan tambahan sehingga hasil formulasi akhir berupa perancah fibrin tiga dimensi (Castro dkk., 2017).

Protokol pembuatan PRF dengan metode Choukroun bersifat sederhana, yaitu 9-10 ml sampel darah tanpa antikoagulan diambil dan diletakkan ke dalam

tabung kaca atau *plastic-coated* steril kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 2700 rpm selama 12 menit. Tahap ini perlu dilakukan dalam waktu sesingkat mungkin yaitu idealnya tabung harus disentrifugasi dalam waktu 60 detik setelah dilakukan pengambilan darah dan sebelum terjadinya proses koagulasi spontan. Pada preparasi PRF tidak dilakukan manipulasi apapun pada darah sehingga tidak diperlukan adanya penambahan antikoagulan seperti *bovine thrombin* dan CaCl_2 untuk proliferasi fibrin. Tidak adanya antikoagulan dapat memungkinkan aktivasi *platelet* untuk berkontak dengan dinding bagian dalam tabung dan setelah beberapa menit proses koagulasi akan dimulai. Pada saat sentrifugasi, terjadi aktivasi trombin autologous menjadi fibrin dan akan terbentuk jendalan fibrin (Newman dkk., 2019). Kemudian akan tampak tiga fase biologis yang terpisah, yaitu lapisan sel darah merah di dasar tabung, plasma aseluler berada di bagian atas, dan bekuan fibrin di antara dua lapisan lain (Feigin dan Shope, 2019).



Gambar 9. *Platelet-rich fibrin* (Ehnfrest dkk., 2017)

Saat ini banyak dikembangkan teknik dan modifikasi dari protokol preparasi PRF dengan tujuan untuk meningkatkan kualitas, struktur, dan manfaat klinis PRF (Castro dkk., 2021). Perubahan metode atau protokol preparasi PRF dapat menghasilkan matriks yang berbeda sehingga akan berpengaruh pada efek klinisnya (De Oliveira dkk., 2020).

a. *Lekocytes Platelet-rich Fibrin (L-PRF)*

Leukocytes Platelet-rich Fibrin (L-PRF) adalah jenis konsentrat *platelet* generasi kedua yang pertama kali dikembangkan oleh Choukroun dkk. pada tahun 2001. L-PRF didapatkan dari hasil sentrifugasi dengan kecepatan 2700 rpm selama 12 menit (Pepelassi dan Deligianni, 2022). L-PRF dapat menstimulasi faktor lokal untuk diferensiasi dan proliferasi sel punca dan sel progenitor. Selain itu, L-PRF dapat melepaskan faktor pertumbuhan seperti *Platelet Derived Growth Factor (PDGF)*, *Transforming Growth Factor (TGF)*, *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* and *Insulin-like Growth Factor (IGF)* yang dapat membantu mempercepat regenerasi jaringan (Castro dkk., 2017).

b. *Advanced Platelet-rich Fibrin (A-PRF)*

Advanced Platelet-rich Fibrin (A-PRF) adalah konsentrat *platelet* generasi ketiga yang dikembangkan oleh Choukroun dkk. pada tahun 2014. Perkembangan A-PRF berdasarkan prinsip bahwa dengan menurunkan kecepatan sentrifugasi dapat meningkatkan konsentrasi faktor pertumbuhan dan kemokin dalam matriks fibrin (Csifo Nagy dkk., 2021). A-PRF didapatkan dari sentrifugasi dengan kecepatan 1500 rpm yang dilakukan selama 14 menit (Pepelassi dan Deligianni, 2022). A-PRF menghasilkan faktor pertumbuhan seperti *Platelet Derived Growth Factor-AA (PDGF-AA)*, *Platelet Derived Growth Factor-AB (PDGF-AB)*, *Platelet Derived Growth Factor-BB (PDGF-BB)*, *Transforming Growth Factor- β (TGF- β)*, *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, *Epidermal Growth Factor (EGF)* dan *Insulin Like Growth Factor (IGF)* serta beberapa protein yang mengandung sel progenitor, *platelet*, dan neutrofil granulosit yang dapat mempercepat