

**OSSEOINTEGRASI PADA PERAWATAN IMPLAN GIGI DENGAN
PENAMBAHAN *PLATELET RICH PLASMA* (PRP)
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS**

TESIS



OLEH :

**YUSALVI RIFAI
NIM. J015191004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PROSTODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2022**

**OSSEOINTEGRASI PADA PERAWATAN IMPLAN GIGI DENGAN
PENAMBAHAN *PLATELET RICH PLASMA* (PRP)
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis – 1 dalam bidang ilmu Prostodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

UNIVERSITAS HASANUDDIN

OLEH

**YUSALVI RIFAI
NIM. J015191004**

Pembimbing :

1. Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp.Pros (K).
2. Eri Hendra Jubhari, drg., .M.Kes., Sp.Pros (K).

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PROSTODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**OSSEOINTEGRASI PADA PERAWATAN IMPLAN GIGI DENGAN
PENAMBAHAN *PLATELET RICH PLASMA* (PRP)
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS**

oleh

**YUSALVI RIFAI
NIM. J015191004**

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar, Mei 2022

Pembimbing I,



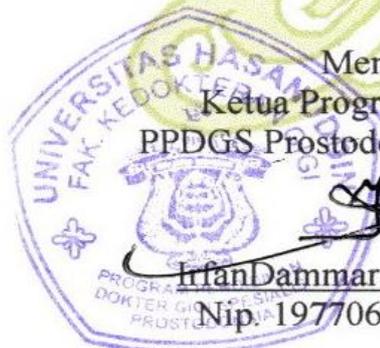
Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp.Pro (K).
Nip. 19631104 199401 1 001

Pembimbing II,



Eri Hendra Jubhara drg., M.Kes., Sp.Pro (K).
Nip. 19680623 199412 1 001

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Prosthodontia FKG-UNHAS



Irfan Dammar, drg., Sp.Pro (K).
Nip. 19770630 200904 1 003

PENGESAHAN UJIAN TESIS

**OSSEOINTEGRASI PADA PERAWATAN IMPLAN GIGI DENGAN
PENAMBAHAN *PLATELET RICH PLASMA* (PRP)
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS**

Diajukan oleh

**YUSALVI RIFAI
NIM. J015191004**

Telah disetujui :

Makassar, Mei 2022

Pembimbing I,

Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp.Pros (K).
Nip. 19631104 199401 1 001

Pembimbing II,

Eri Hendra Jubhant, drg., M.Kes., Sp.Pros (K).
Nip. 19680623 199412 1 001

Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Prosthodontia FKG-UNHAS

Irfan Dammar, drg., Sp.Pros(K).
Nip. 19770630 200904 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



Prof. Muhammad Ruslin, drg., M.Kes., Ph.D., Sp.BM(K).
Nip. 19730702 200112 1 001

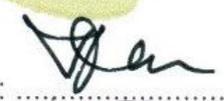
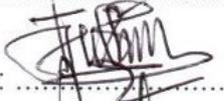
TESIS

OSSEOINTEGRASI PADA PERAWATAN IMPLAN GIGI DENGAN
PENAMBAHAN *PLATELET RICH PLASMA* (PRP)
SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS

Oleh :

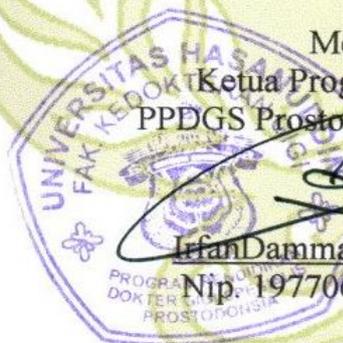
YUSALVI RIFAI
NIM. J015191004

Telah Disetujui
Makassar, Mei 2022

1. Penguji I : Prof. Dr. Edy Machmud, drg., Sp.Pros (K). : 
2. Penguji II : Eri Hendra Jubhari, drg., M.Kes., Sp.Pros (K). : 
3. Penguji III : Prof. Dr. Bahruddin Thalib, drg., M.Kes., Sp.Pros (K). : 
4. Penguji IV : Dr. Ike Damayanti Habar, drg., Sp.Pros (K). : 
5. Penguji V : Irfan Dammar, drg., Sp.Pros (K). : 

Mengetahui
Ketua Program Studi (KPS)
PPDGS Prosthodontia FKG-LNHAS


Irfan Dammar, drg., Sp.Pros(K).
Nip. 19770630 200904 1 003



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yusalvi Rifai

NIM : J 015 19 1 004

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Prostodonsia Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis akhir yang saya buat ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Mei 2022



Yusalvi Rifai

KATA PENGANTAR

Puji Dan Syukur Penulis Panjatkan Kepada Tuhan Yang Maha Esa Karena Hanya Berkat Dan Rahmat-Nya Sehingga Penulis Dapat Menyelesaikan Tesis Yang Berjudul Perbandingan Hasil Pengukuran Dimensi Kualitas Hidup Pengguna Gigi Tiruan Lepas Dengan Penyakit Diabetes Mellitus: Sebuah Tinjauan Sistematis.

Penulisan tesis ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Spesialis Prostodonsia 1 di Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Selain itu tesis ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi para pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah pengetahuan dalam bidang ilmu kedokteran gigi maupun masyarakat umum lainnya.

Pada penulisan tesis ini, banyak sekali hambatan yang didapatkan, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sehingga akhirnya, penulisan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Orang tua tersayang, terbaik, terhebat dan tercinta dalam hidupku, Ayahanda **(Alm) H. Abd Rifai Tamri**, ibu **(alm)Hj. Marhiah** dan ibu **Hj.Manawi** yang telah mendidik, membina, membimbing dan mengarahkan saya. Serta atas segala doa, dukungan dalam bentuk moril dan materil yang tidak dapat digantikan dengan apapun.
2. Khusus untuk suami tercinta **H. Arwin Tahar S. Kep Ns** yang selalu mendukung, memberikan semangat, perhatian dan doa serta pengorbanan yang sangat besar dengan penuh kesabaran dan pengertian selama mendampingi saya dalam menempuh Pendidikan PPDGS. Terima kasih tak terhingga telah memberikan warna dikehidupan saya.

3. Anak-anakku yang tersayang **Muh. Mifdhal Atthailah** dan **Miftah adinda Rafani** yang senantiasa sabar, memberikan semangat dan mendoakan saya selama menempuh pendidikan PPDGS.
4. Kakakku tersayang **Hj. Yusnita Rifai M Pharm, PhD, Apt dan Prof H. Tasrief Surungan MSC PhD** yang senantiasa selalu mendoakan dan mendukung saya selama menempuh pendidikan PPDGS.
5. **Prof.drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, Ph.D, Sp.BM (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin periode 2019 – 2023
6. **drg. Irfan Dammar, Sp.Pros(K)** selaku Ketua Program Studi (KPS) Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis dan Penasehat Akademik yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya dengan penuh keikhlasan serta memberikan dukungan moril kepada penulis dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di bidang Prostodonsia.
7. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud Sp.Pros (K) dan drg. Eri Hendra Jubhari M.Kes, Sp Pros (K)**, selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya dengan penuh keikhlasan untuk membantu dan membimbing serta memberikan dukungan moril kepada penulis dalam menyelesaikan karya tulis akhir ini.
8. **Prof. Dr. drg. Bahruddin Thalib, M.Kes, Sp.Pros (K), Dr. drg. Hj. Ike Damayanti Habbar Sp. Pros dan drg Rifaat Nurrahma Sp, Pros** selaku dosen PPDGS Prostodonsia FKG Unhas yang telah memberikan saran, kritik, masukan, support, arahan dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat menjadi lebih baik.
9. Teman-teman Angkatan XI PPDGS Prosto **drg. Adriani Dachri, drg.Darmiatty, drg. Rezki Wahyuni drg.Ian Afifah Sudarman, drg Andre**

Kusoemo dan drg.Pra Purnama yang selalu mendukung dan membantu selama Pendidikan PPDGS.

10. Senior-senior angkatan **IX dan X** PPDGS Prosto, terkhusus **drg Andi Adytha Muthia, drg. Rezky Ramdhani dan drg Andreas Siahay** atas dukungan dan bantuannya dan tanpa lelah yang selalu harus di hubungi selama menempuh pendidikan PPDGS.

11. Teman-teman PPDGS Prostodonsia, angkatan **XII, XIII, XIV, XV dan XVI** yang telah banyak memberi bantuan dan mendukung penulis selama menempuh pendidikan bersama.

12. Serta semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam segala hal kepada saya sampai dengan saat ini penulis menyelesaikan penyusunan tesis ini. Mohon maaf jika tidak bisa menyebutkan satu-persatu.

Kiranya Berkah dari Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpah kepada orang-orang yang telah disebutkan di atas, dan semoga thesis ini bermanfaat bagi banyak orang.

Amin.

Makassar, Mei 2022

Yusalvi Rifai

ABSTRAK

Nama : Yusalvi Rifai
Program Studi : PPDGS Prostodonsia
Judul : Osseointegrasi pada perawatan implan gigi dengan penambahan *platelet rich plasma* (PRP) sebuah tinjauan sistematis dan meta analisis

Latar Belakang : Berbagai modifikasi pada permukaan implan telah dilakukan untuk meningkatkan kuantitas dan kualitas pertemuan implan ke tulang guna mempercepat waktu penyembuhan dan osseointegrasi implan gigi dengan tulang. Banyak penelitian mengungkapkan proses osseointegrasi dari implan dengan penambahan *Platelet rich plasma* (PRP). PRP merupakan suspensi trombosit dalam plasma, yang didapatkan dari darah utuh. PRP dapat diaplikasikan sebelum pemasangan implan gigi.

Tujuan : Menganalisis proses osseointegrasi pada perawatan implan gigi dengan penambahan *platelet rich plasma* (PRP)

Metode : Metode systematic review, mengidentifikasi 371 artikel, setelah menghapus laporan duplikat 192 artikel kemudian diseleksi berdasarkan abstrak dan judulnya sehingga didapatkan 64 artikel. Kemudian dilakukan screening untuk pemeriksaan teks lengkap sehingga tersisa 50 artikel untuk diperiksa kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya 30 artikel dikeluarkan karena tidak sesuai kriteria inklusi lalu didapatkan 20 artikel yang akan di review.

Hasil : Masing- masing tiga artikel melakukan follow up osseointegrasi enam bulan, delapan bulan dan 24 bulan, 10 artikel follow up 12 bulan, dan satu artikel follow up 36 bulan, ada delapan artikel yang melaporkan *implant survival rate* (ISR). Tiga artikel melaporkan *Implan stability quotient* (ISQ) dengan hasil yang signifikan ($P = 0,02$) homogenitas tinggi ($I^2 = 19\%$). Dua artikel melaporkan kehilangan tulang marginal sebelum dua belas bulan dengan hasil tidak signifikan ($P = 0,36$) homogenitas tinggi ($I^2 = 0\%$) dan setelah dua belas bulan dengan hasil tidak signifikan ($P = 0,83$) homogenitas tinggi ($I^2 = 0\%$)

Kesimpulan : Penambahan PRP pada perawatan implan dapat meningkatkan densitas tulang disekitarnya, menginduksi remodeling tulang sehingga meningkatkan osseointegrasi dan mempercepat proses osseointegrasi dengan meningkatkan faktor-faktor pertumbuhan

Kata Kunci : Osseointegrasi ; implant denture ; PRP

ABSTRACT

Name : Yusalvi Rifai

Study Program : Prosthodontic Department

Title : Osseointegration in dental implant treatment with the addition of platelet rich plasma (PRP) a systematic review and meta-analysis.

Background : Various modifications added to the implant surface have been made to increase the quantity and quality of the implant to bone junction to speed up the healing time and osseointegration process of the dental implants with bone. Many studies reveal the osseointegration process of implants with the addition of platelet rich plasma (PRP). PRP is a suspension of platelets in plasma, which is obtained from the whole blood. PRP can be applied before the dental implants are placed.

Objectives : To analyse the osseointegration process in dental implant treatment with the addition of platelet rich plasma (PRP).

Methods : The systematic review method identified 371 articles, after removing the duplicate reports of 192 articles, then the articles selected based on the abstract and title so that 64 articles were obtained. Then screening was carried out for full text examination so that the remaining 50 articles were examined for inclusion and exclusion criteria. Furthermore, 30 articles were excluded because they did not meet the inclusion criteria, then 20 articles were obtained and would be reviewed.

Results : For each of the three articles with six-month, eight-month and 24-month osseointegration follow-up, 10 articles with 12-month follow-up, and one 36-month follow-up article, there were eight articles reporting implant survival rates (ISR). Three articles reported Implant stability quotient (ISQ) with significant results ($P = 0.02$) high homogeneity ($I^2 = 19\%$). Two articles reported marginal bone loss before twelve months with insignificant outcome ($P=0.36$) high homogeneity ($I^2=0\%$) and after twelve months with insignificant outcome ($P=0.83$) high homogeneity ($I^2=0\%$).

Conclusion :The addition of PRP to implant treatment increase the density of the surrounding bone, induce bone remodeling thereby increasing osseointegration and accelerating the osseointegration process by increasing growth factors.

Keywords : Dental implants; osseointegration; PRP.

DAFTAR ISI

Bab. 1. Pendahuluan	
1.1.Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penulisan	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penulisan	4
1.4.1. Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan	4
1.4.2. Mannfaat untuk Profesi Kedokteran Gigi.....	5
1.4.3. Manfaat untuk Masyarakat	5
Bab. 2. Tinjauan Pustaka	
2.1 Implan Gigi	6
2.1.1 Indikasi dan Kontra Indikasi Penggunaan Implan Gigi	10
2.1.2 Macam-macam implan	11
2.1.3 Bagian-bagian implan	14
2.2 Tulang	15
2.2.1 Pembentukan Tulang	17
2.2.2 Tahapan Penyembuhan Tulang	18
2.3 <i>Bone Graft</i>	19
2.4 Osseointegrasi	23
2.5 Platelet	28
2.6 <i>Platelet Rich Plasma</i>	28
2.6.1 Mekanisme kerja PRP	29
2.6.2 Keuntungan dan kerugian PRP	32
Bab 3 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	
3.1 Kerangka Teori	36
3.1 Kerangka Konsep	37
Bab 4 Metode Penelitian	
4.1 Jenis Penelitian	38
4.2 Protokol dan Registrasi	38
4.3 Kriteria Kelayakan	38
4.3.1 Kriteria Inklusi	40
4.3.2 Kriteria Eksklusi	40
4.4 Sumber Informasi	40
4.5 Seleksi Studi	42
4.6 Resiko Bias dalam Studi Individu	43
4.7 Proses Pengumpulan Data	44
4.8 Metode Analisis	45

Bab 5 Hasil	46
Bab 6 Pembahasan	63
6.1 Osseointegrasi	63
6.2 PRP sebagai bahan bioaktif	64
6.3 <i>Implant Survival Rate</i>	67
6.4 <i>Implant Stability Quotient</i>	69
6.5 Kehilangan tulang marginal	70
Bab 7 Simpulan dan saran.....	73
7.1. Simpulan	73
7.2. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	75

DAFTAR TABEL

1. Tabel 1 Hasil Penilaian Critical Appraisal <i>menggunakan</i> Form Checklist <i>dari</i> The JBI Critical Appraisal Tools.....	49
2. Tabel 2 Daftar Artikel yang Dimasukkan dalam Penelitian dan Karakteristiknya.....	57
3. Tabel 3 Durasi follow up osseointegrasi dan persentase <i>implan survival rate</i>	58
4. Tabel 4 <i>Implant stability quotient</i> setelah duabelas bulan pemasangan implan gigi	59
5. Tabel 5 Meta analisis ISQ setelah duabelas bulan pemasangan implan	59
6. Tabel 6 kehilangan tulang marginal sebelum dan setelah duabelas bulan	60
7. Tabel 7 Meta analisis kehilangan tulang marginal sebelum duabelas bulan	61
8. Tabel 8 Meta analisis kehilangan tulang marginal setelah duabelas bulan	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Implan gigi	8
Gambar 2.1.2.1 implan subperiosteal.....	11
Gambar 2.1.2.2 implan transosseus	12
Gambar 2.1.2.4 implan endosseus	13
Gambar 2.2 Osteoblas,osteoklas dan osteosit	17
Gambar 2.3 Gambaran histologis osseointegrasi.....	25

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Dewasa ini perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi semakin meningkat sehingga kualitas dan pengembangan ilmu kedokteran gigi meningkat pula. Berbagai penelitian dilakukan dalam ilmu kedokteran gigi yang salah satunya adalah perawatan implan, yang kini dibuat dengan struktur dan kekuatan yang serupa dengan gigi alami. Oleh sebab itu, penggunaan implan sebagai salah satu alternatif perawatan gigi tiruan kini semakin diminati.¹

Perawatan implan gigi ini telah digunakan selama beberapa dekade untuk menunjang gigi tiruan.² Banyak peneliti yang mengeksplorasi berbagai temuan untuk menunjang keberhasilan implan osseointegrasi karena implan gigi merupakan perawatan yang keberhasilannya sangat ditentukan oleh adanya pembentukan tulang di sekitar implan.³

Pembentukan tulang di sekitar implan memiliki pola definitif melalui perkembangan jaringan selama proses osseointegrasi. Proses osseointegrasi terjadi di area periimplan sekitar tiga sampai enam bulan setelah pemasangan implan gigi.⁴ Proses osseointegrasi merupakan proses pembentukan tulang di sekitar implan. Ion-ion yang terbentuk selama proses ini merupakan pertanda terjadinya proses pembentukan tulang yang baik. Beberapa ion yang terbentuk selama proses osseointegrasi ini diantaranya adalah kalsium dan fosfor.^{5,6}

Berbagai modifikasi pada permukaan implan telah dilakukan untuk meningkatkan kuantitas dan kualitas pertemuan implan ke tulang guna mempercepat waktu

penyembuhan dan osseointegrasi implan gigi dengan tulang. Proses osseointegrasi ini merupakan penyatuan mekanis dari implan gigi ke tulang rahang yang bertahan dalam segala kondisi dari fungsi mulut yang normal. Beberapa hari setelah proses pemasangan implan hingga terjadinya proses remodeling tulang akan terjadi beberapa peristiwa biologis, yaitu regenerasi tulang yang diatur oleh beberapa faktor pertumbuhan dan diferensiasi yang dilepaskan di sekitar implan gigi.⁷

Penggunaan berbagai macam bahan alami dalam dunia kesehatan terutama kedokteran gigi cenderung meningkat, hal tersebut memanfaatkan keunggulan bahan alami dengan efek samping yang minimal dan aman bagi tubuh.⁸

Banyak penelitian mengungkapkan proses osseointegrasi dari implan dengan penambahan *Platelet rich plasma* (PRP) PRP memiliki berbagai fungsi dalam proses penyembuhan, epitelisasi, serta menjaga integritas pembuluh darah yang dilakukan lewat interaksinya dengan sel-sel endotel.⁹ PRP merupakan suspensi trombosit dalam plasma, yang didapatkan dari darah utuh. Konsentrasi platelet dalam PRP dua sampai enam kali lipat lebih tinggi dibandingkan jumlah dalam darah secara keseluruhan.^{10, 11} PRP mengandung protein penting untuk faktor pertumbuhan. Faktor-faktor pertumbuhan tersebut terbukti secara aktif disekresikan oleh platelet dan juga berfungsi sebagai antiinflamasi serta membantu dalam mempercepat proses penyembuhan jaringan serta dapat menstimulasi proliferasi sel.^{12,13} Aplikasi PRP pada pemasangan implan menunjukkan peningkatan faktor-faktor pertumbuhan.¹⁴ Faktor-faktor pertumbuhan tersebut adalah bone morphogenetic protein (BMP), insuline-like growth factor (IGF), platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor beta (TGF- β) yang berperan dalam penyembuhan tulang.¹⁵

Faktor-faktor pertumbuhan juga berfungsi untuk mengontrol degradasi protein matriks ekstraseluler, meningkatkan osteogenesis, serta berpotensi mempercepat penyembuhan defek peri-implan dan proses osseointegrasi.¹⁶

Penggunaan PRP beberapa tahun terakhir ini menjadi terobosan dalam merangsang pertumbuhan tulang dan membantu penyembuhan jaringan lunak. Hal ini berhubungan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi dalam teknik rekayasa jaringan. PRP telah digunakan sebagai salah satu faktor pertumbuhan yang dapat membantu dalam penyembuhan luka dan pembentukan jaringan. Aplikasi PRP dalam kedokteran gigi diantaranya cangkok sinus, prosedur bedah jaringan keras maupun jaringan lunak periodontal., augmentasi ridge dan lain – lain. Penggunaan PRP terbukti dalam berbagai kedokteran gigi seperti periodontal, implantologi oral, bedah oromaksilofasial. Prosedur tersebut dapat digunakan untuk meningkatkan kontur ridge alveolar berhubungan dengan pontik ideal, estetik papilla untuk protesa cekat, kompleks dentoalveolar yang sehat untuk perlekatan periodontal dan tulang penempatan implan.¹⁷

Berbagai penelitian telah menjelaskan tentang PRP yang dapat menginduksi dan mempercepat regenerasi jaringan lunak dan perbaikan tulang. PRP dapat diaplikasikan sebelum pemasangan implan gigi. Untuk mengetahui proses osseointegrasi pada implan yang telah dilapisi dengan PRP, peneliti mencoba untuk menganalisisnya lewat penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah peran dan manfaat dari penambahan PRP pada pemasangan implan gigi dalam proses osseointegrasi?

1.3 Tujuan Penulisan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis proses osseointegrasi pada perawatan implan gigi dengan penambahan PRP

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui peran dan manfaat dari penambahan PRP pada pemasangan implan gigi dalam proses osseointegrasi

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu pengetahuan

Dapat menjelaskan bagaimana peran PRP pada proses osseointegrasi dalam perawatan implan gigi.

1.4.2 Manfaat untuk Profesi Kedokteran Gigi

Memberikan pilihan bagi dokter gigi dalam penggunaan PRP sebagai material yang dapat digunakan untuk proses osseointegrasi pada perawatan implan gigi.

1.4.3 Manfaat Untuk Masyarakat

Masyarakat mendapatkan perawatan implan gigi dengan metode yang lebih optimal, dengan pemanfaatan material yang dapat dibuat dari tubuh sendiri untuk membantu proses pembentukan tulang setelah pemasangan implan gigi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Implan Gigi

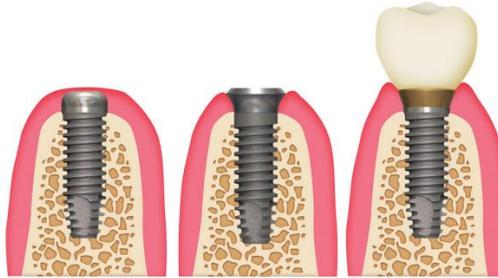
Pemasangan implan bagian anterior mandibula sudah dilakukan sejak tahun 600 S.M. Terdapat berbagai bentuk implan gigi yang dapat mendukung gigi tiruan lengkap dan gigi tiruan sebagian pada era osseointegrasi. Beberapa implan tersebut dapat difungsikan dengan baik selama beberapa tahun dengan tingkat keberhasilan yang tidak terprediksi. Implan periosteal adalah jenis implan gigi pertama yang ditemukan pada tahun 1949. Jenis implan ini ditemukan oleh Goldberg dan Gershkoff. Jenis implan tersebut digunakan pada rahang atas dan rahang bawah dengan sebelumnya dilakukan flap gingiva. Setelah 25 tahun, implan gigi yang dikenal dengan transosseous implan diperkenalkan oleh Dr Small. Jenis implan ini digunakan pada rahang bawah. Implan ini terbuat dari titanium atau gold alloy.¹⁸

Penggunaan implan gigi telah menjadi perawatan yang umum dan telah digunakan untuk mendukung berbagai jenis gigi tiruan.¹⁹ Keberhasilannya bergantung pada kemampuan material implan untuk berintegrasi dengan jaringan di sekitarnya.²⁰

Pada awal tahun 1960, teori osseointegrasi ditemukan oleh fisikawan Per-Ingvar Brånemark yang melakukan penelitian tentang regenerasi tulang seekor kelinci dan mengembangkan implan dengan bahan titanium untuk mempelajari penyembuhan luka pada kelinci tersebut. Implan ditanamkan dalam tulang kelinci. Hasil penelitian menunjukkan bahwa implan tidak dapat dilepas dari tulang alveolar karena tulang dan implan menyatu dengan permukaan titanium atau dapat dinyatakan terjadi osseointegrasi.

Penyatuannya sangat kuat sehingga tidak dapat rusak. Pasien implan gigi Brånemark yang pertama kali adalah Gösta Larson yang lahir pada tahun 1931 dengan dagu dan rahang yang mengalami cacat. Larson juga memiliki kelainan berupa kehilangan beberapa gigi dan tidak dapat mengunyah dengan baik. Larson menjalani perawatan pada tahun 1965. Perawatan tersebut merupakan implan pertama di Gothenburg, Swedia. Empat buah implan ditanam dalam mandibulanya selama 6 bulan dan gigi tiruan tersebut masih tertanam pada rahangnya selama 50 tahun.²¹

Perkembangan ilmu dan teknologi dalam bidang kedokteran gigi telah membuat implan gigi menjadi alternatif terbaik saat ini untuk mengembalikan berbagai fungsi stomatognatik dengan lebih sempurna. Implan gigi dianggap dapat menggantikan gigi dengan menyerupai gigi alami seseorang, baik dari segi estetik maupun kenyamanan penggunaannya. Implan gigi adalah alat yang ditanam ke dalam jaringan lunak atau tulang rahang, yang dapat berfungsi sebagai akar pengganti untuk menahan gigi tiruan (Gambar 2.1).²² Keuntungan dari penggunaan implan gigi adalah bahwa restorasi tersebut sangat menyerupai gigi alami. Hal ini terjadi karena implan gigi tertanam di dalam jaringan tulang, sehingga dapat mendukung dalam hal estetik, perlindungan gigi tetangga serta dapat meningkatkan kepercayaan diri. Kesuksesan pemasangan implan gigi pada pasien dipengaruhi oleh metode pemasangan implan yang baik, yaitu pemasangan yang tidak menimbulkan rasa sakit dan memberikan hasil akhir yang baik secara estetik. Metode perawatan ini dilakukan guna mengembalikan fungsi gigi yang sehat. Fungsi tersebut diantaranya adalah fungsi pengunyahan dan fungsi estetik, sehingga perawatan dengan pemasangan implan gigi ini dianggap sebagai pilihan yang baik bagi pasien dengan kehilangan gigi.²¹



Gambar 2.1 Implan Gigi

(Sumber: Carl E Misch. Dental Implant Prosthetics. 2nd ed. Missouri: Elsevier, Mosby. 2015)

Implan gigi membutuhkan bahan yang dapat diterima oleh jaringan tubuh. Implan harus kuat dan dapat berfungsi bersamaan dengan restorasi gigi tiruan di atasnya. Beberapa syarat dari implan gigi adalah biokompatibel, kuat untuk menahan beban kunyah, resisten, memiliki elastisitas, dan dapat dibuat dalam berbagai bentuk. Biokompatibel adalah kemampuan suatu bahan untuk tidak bersifat toksik, tidak karsinogenik, serta tidak alergik. Selain itu, biokompatibel berarti tidak mengganggu dan tidak merusak proses penyembuhan jaringan di sekitarnya. Implan gigi harus cukup kuat untuk menahan beban-beban yang terjadi selama proses pengunyahan. Di samping itu, implan gigi juga perlu memiliki resistensi yang tinggi terhadap perubahan termal dan adanya korosi.^{23,24}

Jaringan implan dan periimplan harus diperiksa secara rutin melalui pemeriksaan periodontal.²⁵ Performa implan ditunjukkan oleh mekanisme interaksi antara bahan implan dengan jaringan sekitarnya. Mekanisme interaksi ini terjadi dipermukaan implan dengan jaringan hidup disekitarnya yang mengatakan bahwa komposisi, energy permukaan

dan kekasaran permukaan (topografi) bahan implan sangat menentukan kondisi implan dalam jaringan tubuh agar terjadi osseointegrasi atau dengan kata lain permukaan bahan implan harus bersifat bioaktif.³

Kontak antara tulang periimplan dengan permukaan implan harus didapatkan dan dipertahankan. Oleh sebab itu, integrasi antara kedua permukaan tersebut sangat dibutuhkan untuk kesuksesan setiap jenis sistem implan, yang biasa disebut dengan osseointegrasi. Osseointegrasi diartikan sebagai koneksi langsung dan terstruktur diantara tulang dan permukaan implan gigi.¹⁹

Beberapa faktor yang mempengaruhi proses osseointegrasi diantaranya adalah kualitas tulang, bentuk implan, struktur makro permukaan implan, struktur mikro implan, biokompatibilitas material, teknik bedah, pelepasan panas selama prosedur bedah pemasangan implan, stabilitas primer implan, dan *implant loading*.^{19, 26}

Osseointegrasi di sekitar implan juga dipengaruhi oleh karakteristik fisik dan kimia dari biomaterial yang digunakan. Sel-sel osteoprogenitor harus bermigrasi ke sisi implan dan mensintesis serta mensekresi matriks ekstraseluler yang dapat dimineralisasi.²⁷

Deposisi kalsium dan fosfor primer selama pembentukan anyaman tulang secara ketat meregulasi diferensiasi osteogenik. Pada saat yang bersamaan, mekanisme pembentukan tulang tambahan dapat teraktivasi dan bersama dengan matriks seluler serta matriks mineralisasi untuk mengambil sel-sel osteoblastik yang berperan dalam proses

pembentukan tulang. Osteoblast memproduksi matriks ekstraseluler yang berpotensi untuk mendukung deposisi kalsium fosfat.²⁷

Penyembuhan tulang di sekitar implan gigi sangat sensitif terhadap karakteristik permukaan material implan lewat modulasi dari kemampuan sel untuk memineralisasi matriks ekstraseluler. Ikatan antara implan dan tulang mengakibatkan peningkatan awal dari aktivitas alkaline phosphatase dan phospholipase A2 dalam 3-6 hari.²⁷

2.1.1 Indikasi dan Kontra Indikasi Penggunaan Implan Gigi

Penggunaan implan gigi memiliki beberapa indikasi dan kontra indikasi, diantaranya adalah sebagai berikut^{28,29}:

Indikasi

- a. Ketebalan tulang rahang yang cukup.
- b. Pasien dengan kebersihan gigi dan rongga mulut yang baik.
- c. Kehilangan sebagian atau seluruh gigi-geliginya. Namun, memiliki suatu hambatan dalam penggunaan gigi tiruan konvensional. Hambatan ini dapat berupa stabilitas yang sulit didapatkan, ataupun refleks muntah yang tinggi pada pasien.
- d. Pasien yang tidak ingin giginya dikurangi guna pembuatan suatu gigi tiruan.

Kontra Indikasi^{28,29}

- a. Pasien dengan kondisi patologis pada jaringan lunak atau jaringan kerasnya.
- b. Penyembuhan yang belum sempurna dari soket pasca ekstraksi.
- c. Memiliki penyakit sistemik.

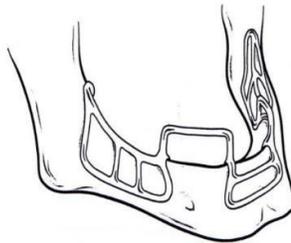
- d. Hipersensitif terhadap satu atau beberapa komponen implan gigi.
- e. Pasien memiliki kebiasaan buruk (bruxism, merokok, minum alkohol).
- f. OHIs buruk.

2.1.2 Macam-Macam Implan

Berdasarkan letak tertanamnya, implan gigi dapat dikategorikan sebagai:¹

1. Implan Subperiosteal

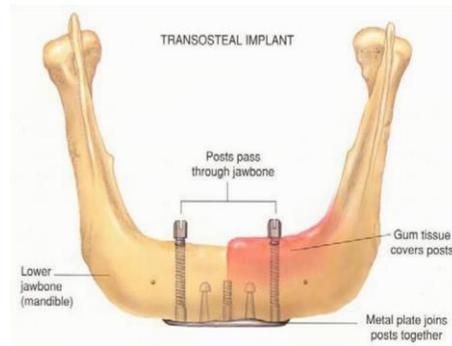
Implan subperiosteal diletakkan diatas linggir tulang dan berada dibawah periosteum. Implan jenis ini sering digunakan pada rahang yang sudah tak bergigi, baik untuk rahang atas maupun rahang bawah.



Gambar 2.1.2.1 Implan subperiosteal yang pertama kali diperkenalkan oleh Muller dan Dahl pada tahun 1948.
(Booth P.W., Schendel S. Maxillofacial Surgery: Adv Oral Implantol 2nd ed. Germany: Elsevier; 2007.

2. Transosseus Implan

Implan jenis ini diletakkan dalam tulang dengan menembus tulang rahang bawah. Penggunaannya terbatas hanya untuk rahang bawah. Implan jenis ini jarang dipakai dan dilaporkan memiliki tingkat keberhasilan yang rendah. (Gambar 2.1.2.2).



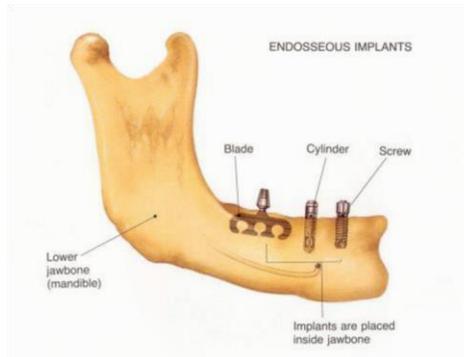
Gambar 2.1.2.2 Implan Transosseus.
(Taylor T.D. and Laney W.R. Dental Implant.

http://dentalimplants.uchc.edu/images/about_implants/image_page21_transosteal.jpg)

3. Implan Intramukosal atau Submukosal Implan ini ditanam pada mukosa palatum dan bentuknya menyerupai kancing, oleh karena itu disebut *button insert*. Penggunaannya hanya terbatas pada rahang atas yang sudah tidak bergigi.

4. Implan Endosseus atau Endosteal

Implan ini merupakan jenis yang paling banyak dipakai dan ditolerir oleh para praktisi, pabrik maupun pakar yang mendalami secara —*Scientific & Clinical Foundational*], yang pada dasarnya menanam implan pada tulang alveolar. Bentuk bisa berupa *root form* atau *blade form* (Gambar 2.1.2.4).



Gambar 2.1.2.4 Implan Endosseus atau Endosteal

(Taylor T.D. and Laney W.R. Dental Implant.

http://dentalimplants.uchc.edu/images/about_implants/image_page21_transosteal.jpg)

Berdasarkan bahan yang digunakan, implan dapat berupa logam. Logam yang digunakan dalam pembuatan implan gigi diantaranya adalah stainless steel, titanium, dan vitalium. Pasien yang memiliki alergi nikel dapat menggunakan stainless steel sebagai gantinya. Titanium adalah salah satu bahan yang juga tahan terhadap korosi. Sedangkan vitalium sering digunakan pada kerangka implan subperiosteal.²³

Selain logam implan gigi juga dapat dibuat dari keramik, dimana bahan ini terdiri dari keramik bioaktif dan bioinert. Keramik bioaktif adalah suatu bahan yang memiliki kemampuan untuk menstimulasi pertumbuhan tulang baru di sekitar implan gigi. Salah satu bahan bioaktif adalah hidroksiapatit. Keramik bioinert adalah bahan yang dapat memberikan toleransi yang baik ke tulang, namun tidak menstimulasi pembentukan tulang.²³

Bahan lainnya adalah polimer yang dibentuk dalam bentuk porus dan padat. Bahan ini digunakan untuk meninggikan dan mengganti tulang. Bahan ini sulit untuk dibersihkan, terutama pada bagian permukaan yang terkontaminasi, dan pada area

partikel porus. Hal ini terjadi karena sifat sensitifnya terhadap pembentukan sterilisasi.²³

2.1.3 Bagian-bagian implan¹

1. Badan Implan

Badan implan merupakan bagian implan yang ditempatkan dalam tulang, komponen ini dapat berupa silinder berulir atau tidak berulir, dapat menyerupai akar atau pipih. Permukaan implan yang paling banyak digunakan ada tiga tipe yaitu plasma spray titanium dengan permukaan yang berbentuk granul sehingga memperluas permukaan kontakannya, *machine finished titanium* yang merupakan implan bentuk *screw* yang paling banyak digunakan dan tipe implan dengan lapisan permukaan hidroksiapatit untuk meningkatkan osseointegrasi.¹

2. Healing Cup

Healing Cup merupakan komponen berbentuk kubah yang ditempatkan pada permukaan implan dan sebelum penempatan *abutment*. Komponen ini memiliki panjang yang bervariasi antara 2 mm sampai 10 mm.¹

3. Abutment

Abutment merupakan bagian komponen implan yang disekrupkan dimasukan secara langsung kedalam badan implan. Dipasangkan menggantikan *healing cup* dan

merupakan tempat melekatnya mahkota porselin. Memiliki permukaan yang halus, terbuat dari titanium atau titanium alloy, panjang dari 1 mm sampai 10.¹

4. Mahkota

Mahkota merupakan gigi tiruan yang diletakkan pada permukaan abutmen dengan sementasi (*cemented type*) atau dengan sekrup (*screwing type*) sebagai pengganti mahkota gigi dan terbuat dari porselin.¹

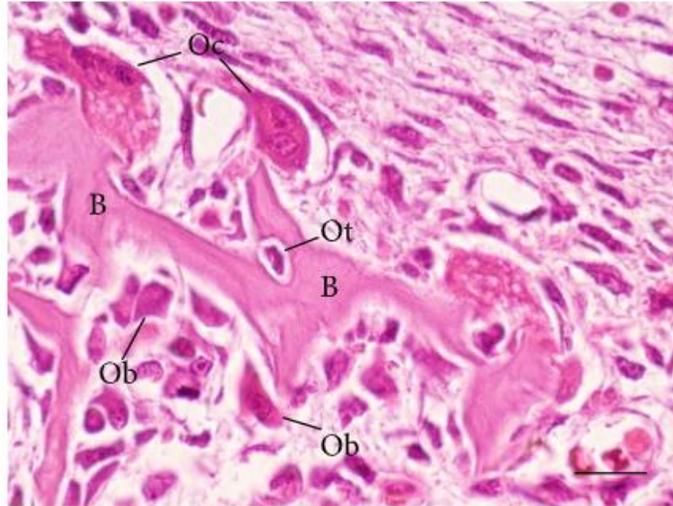
2. 2 Tulang

Tulang adalah suatu struktur kaku jaringan ikat yang membentuk sebagian besar kerangka vertebrata. Jaringan tersebut tersusun atas sel dan matriks. Matriks penyusun tulang mengandung serat kolagen sebagai unsur organik dan sisanya merupakan unsur anorganik. Material anorganik di dalam tulang bertanggungjawab atas struktur kaku dari tulang. Material tersebut adalah kalsium fosfat, kalsium karbonat, kalsium florida, dan magnesium florida.³⁰

Tulang memiliki beberapa fungsi mekanis dalam melakukan gerakan. Selain itu, tulang juga menjadi tempat melekatnya otot. Struktur tulang juga merupakan pelindung dari organ-organ vital, seperti paru-paru dan jantung. Tulang juga berfungsi sebagai cadangan kalsium dan fosfat.³⁰

Tulang mengandung beberapa komponen, yaitu sel osteoprogenitor, osteoblast, osteosit, dan osteoklas (Gambar 2.2).

1. Sel osteoprogenitor adalah sel yang berasal dari mesenkim dan merupakan jaringan penghubung yang bersifat embrional. Sel ini masih memiliki kemampuan mitosis, dimana berfungsi sebagai sumber sel baru dari osteoblast dan osteoklas.³⁰
2. Sel osteoblast adalah sel pembentuk tulang yang ditemukan di permukaan tulang. Sel ini berasal dari sel progenitosteoblast bertanggung jawab terhadap pembentukan tulang. Selain itu, sel ini juga bertanggung jawab dalam proses mineralisasi tulang. Sel osteoblast berasal dari sel mesenkim, yang dapat berkembang menjadi sel lainnya, seperti kondrosit, adipositas, mioblas, dan fibroblast. Osteoblast matang akan mengekspresikan marker-marker yang dapat mengidentifikasi aktivitasnya, diantaranya adalah kolagen tipe 1, ALP (Alkaline phosphatase), osteokalsin, dan osteopontin.³⁰
3. Sel Osteosit adalah sel yang tertanam dalam matriks tulang dan berhubungan dengan osteosit lain, serta osteoblast di permukaan tulang. Hubungan ini terjadi melalui kanalikuli. Osteosit memiliki peran dalam respon stimulasi mekanis. Selain itu juga berperan dalam inisiasi respon remodeling.³⁰
4. Sel osteoklas adalah sel yang berukuran besar dan bersifat multinukleat. Sel ini berasal dari stem sel yang merupakan precursor makrofag dan monosit. Osteoklas berperan dalam resorpsi tulang.³⁰



Gambar 2.2 Osteoblas (Ob), Osteoklas (Oc), dan Osteosit (Ot).³¹

(Sumber: Rinaldo F S, Gisela R, Estela S C, Manuel J S, Paulo S C. *Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells*. BioMed Research International Volume 2015; 1-17)

2.2.1 Pembentukan Tulang

Seperti telah dijelaskan sebelumnya, tulang terdiri dari beberapa jenis sel. Tulang mengalami beberapa proses pertumbuhan yaitu proses pertumbuhan longitudinal, radial, modeling, dan remodeling. Pertumbuhan longitudinal terjadi saat tulang rawan berproliferasi dalam epifisis dan metafisis pada area tulang panjang, lalu mengalami mineralisasi untuk pembentukan tulang primer yang baru.³²

Pertumbuhan tulang baru oleh osteoblast disebut dengan osteogenesis. Sel osteoblast dan matriks tulang merupakan dua komponen yang penting untuk proses pembentukan tulang. Proses pembentukan tulang akan melalui dua proses penting, yakni osifikasi intramembran dan osifikasi endokondral. Osifikasi intramembran dimulai dengan

peletakan tulang ke dalam jaringan mesenkim yang menghasilkan pembentukan tulang. Osifikasi endokondral terjadi saat tulang rawan bertindak sebagai precursor.³²

2.2.2 Tahapan penyembuhan tulang

Penyembuhan tulang memiliki beberapa tahap, yaitu tahap inflamasi, proliferasi sel, osifikasi, dan remodelling. Tahap inflamasi berlangsung selama beberapa hari, kemudian akan berangsur hilang seiring dengan berkurangnya pembengkakan dan nyeri. Perdarahan akan terjadi dalam jaringan yang cedera, serta pembentukan hematoma pada area tulang yang patah. Makrofag akan menginvasi area cedera, kemudian akan terjadi inflamasi yang ditandai dengan adanya pembengkakan dan nyeri.³²

Tahapan berikutnya adalah proliferasi. Pada tahap ini akan terbentuk benang-benang fibrin yang membentuk jaringan untuk revaskularisasi, serta akan terjadi invasi dari fibroblast dan osteoblast. Kedua sel ini akan menghasilkan kolagen dan proteoglikan sebagai matriks kolagen di area patahan tulang dan akan terbentuk jaringan fibrosa disertai dengan tulang rawan.³²

Tahapan selanjutnya adalah tahap pembentukan kalus. Pada tahap ini, pertumbuhan jaringan dilanjutkan. Fragmen dari patahan tulang disatukan oleh jaringan fibrosa, tulang rawan, serta tulang dengan serat yang matur. Diperlukan waktu sekitar tiga hingga empat minggu guna penggabungan fragmen tulang dalam tulang rawan.³²

Tahapan keempat adalah penulangan kalus. Pembentukan kalus ini mulai mengalami penulangan. Penulangan terjadi sejak dua hingga tiga minggu patah tulang lewat proses penulangan endokondral. Mineral-mineral terus mengalami penimbunan hingga tulang betul-betul menyatu dan memiliki struktur yang keras.³²

Tahap kelima adalah tahapan remodeling. Proses ini merupakan tahap dimana tulang menjadi tulang yang matur atau dewasa. Remodeling membutuhkan waktu beberapa bulan hingga beberapa tahun. Hal ini bergantung pada berat ringannya modifikasi tulang yang diperlukan, fungsi tulang, serta pada kasus yang melibatkan tulang kompak dan kancellus dengan terjadinya stress fungsional pada tulang. Penyembuhan tulang kancellus lebih cepat dibandingkan tulang kompak.³²

2.3 Bone graft

Perawatan terhadap kehilangan dan kerusakan tulang alveolar yang paling sering dilakukan adalah teknik *bone graft*. Bahan *bone graft* akan mendukung pembentukan tulang baru saat diterapkan pada defek tulang. Bahan *graft* bertujuan untuk mengurangi kedalaman probing, meningkatkan perlekatan klinis, mengisi defek tulang, dan regenerasi tulang baru, sementum dan ligament periodontal. Bahan *bone graft* akan berperan sebagai rangka struktural (*scaffold*) dan matriks untuk pembekuan darah (*clot*), maturasi sel dan remodeling tulang..³³

Mekanisme biologis dari bahan *bone graft* dalam mendukung fungsi dari bahan *bone graft* yaitu osteogenesis adalah proses pembentukan atau pertumbuhan tulang baru oleh sel-sel yang terdapat dalam bahan *bone graft*, osteoinduksi adalah proses yang menstimulasi perubahan seluler dan biokimia dari defek tulang yang terdapat disekitar *graft* dan tulang yang selanjutnya osteoinduksi merupakan fungsi dari bahan *bone graft* yang memungkinkan osteogenesis dari sel pembentuk tulang.³⁴

Jenis *bone graft* berdasarkan sumber (donor), dapat dikategorikan sebagai berikut:³⁵

a. Autogenous graft /Autograft

Adalah bahan yang berasal dari donor sendiri yang hanya dipindah dari satu tempat ketempat yang lainnya. Bahan autogenous graft merupakan bahan yang paling ideal, karena mempunyai tingkat keberhasilan yang tinggi dengan efek osteokonduksi, osteogenesis dan osteoinduksi.

Bahan autogenous graft dapat didapatkan secara intraoral maupun ekstraoral. Sumber intraoral didapatkan dari edontulus, luka ekstraksi, tuberositas, tuberositas maksilaris, simphisis, ramus dan retromolar pada mandibular. Sumber ekstraoral didapatkan dari tulang tibia, tulang fibia tulang panggul atau iliac crest cancellous.

Bahan autogenous graft berasal dari jaringan tubuh sendiri sehingga masalah biokompatibilitas dan penularan penyakit dapat dieleminasi. Akan tetapi terdapat beberapa kekurangan, seperti membutuhkan pembedahan pada daerah donor sehingga dapat menimbulkan ketidaknyamanan pasien, jumlahnya yang terbatas dan proses pengambilan tulang membutuhkan waktu tambahan untuk pembedahan (khususnya intra oral), sehingga menyebabkan morbiditas serta kemungkinan resorpsi akar pada daerah donor (khususnya sumber ekstraoral).

b. Alograft

Bahan alograft adalah jaringan yang ditransplantasikan berasal dari donor yang lain, baik dari spesies yang sama maupun yang berbeda. Bahan alograft mempunyai hasil klinis yang kurang konsisten karena hanya memiliki efek osteoinduktif dan osteokonduktif dan tidak memiliki osteogenesis.

Bahan alograft dapat meningkatkan resiko penularan penyakit dan dapat menimbulkan reaksi imunogenik yang merugikan, sehingga harus diberi perlakuan khusus

dengan dibekukan, diradiasi atau diberi bahan kimia tertentu untuk mengurangi efek samping merugikan. Proses untuk mengurangi resiko yang merugikan tersebut dapat mengurangi potensi osteoinduksi dan sel-sel osteogenik serta kekuatan mekanik dari bahan *graft* tersebut.

Bahan allograft yang sering digunakan adalah *frozen iliac cancellous* dan sumsum tulang, *mineralized/undecalcified freeze-dried bone allograft* (FDBA) dan *demineralized/decalcified freeze-dried bone allograft* (DFDBA)

c. Xenograft

Xenograft adalah bahan *graft* yang diambil dari spesies yang berbeda biasanya berasal dari lembu (bovine) dan kerang (coral), kemudian bahan disterilisasikan dan dideproteinisasi dengan berbagai teknik untuk menghilangkan kandungan organik sehingga biokompatibel dan menyerupai struktur tulang manusia dan dapat digunakan pada manusia. Walaupun melalui berbagai teknik sterilisasi dan deproteinisasi, penularan penyakit tetap menjadi suatu pertimbangan. Xenograft hanya mempunyai efek osteokonduksi.

Bahan xenograft yaitu Bio-Oss, Bio-Oss Collagen, Osteograft/N, PepGen P-15. Endobone, Laddec, Bon-Apatite.

d. Aloplastik

Aloplastik adalah bahan sintetik, anorganik, biokompatibel dan mempunyai bahan bioaktif yang digunakan sebagai pengganti *bone graft*, sehingga terjadi pembentukan tulang baru. Bahan aloplastik dan bahan pengganti *bone graft* harus menyediakan rangka structural (*scaffold*) untuk osteokonduksi, *growth factor* untuk osteoinduksi dan sel progenitor untuk osteogenesis.

Bahan *bone graft* pengganti sering dibuat dari berbagai bahan :

- Bahan berbasis *growth factor* alami dan factor rekombinan yang digunakan tersendiri atau dalam kombinasi (matriks extracellular tulang, termasuk TGF-beta, *growth factor* seperti insulin I dan II, PDGF, FGF dan BMP)
- Bahan berbasis sel (mesenchymal stem sel, membrane amnion dan matrik seluler alograf)
- Bahan berbasis keramik (kalsium fosfat : Hydroxyapatite/HA, kalsium dihydrogen phosphate, Kalsium hydrogen phosphate, Trikalsium phosphate; kalsium sulfat; kalsim aliminales; dan bioaktif glass/bioglass)
- Bahan berbasis polimer (degradable dan nondegradable)

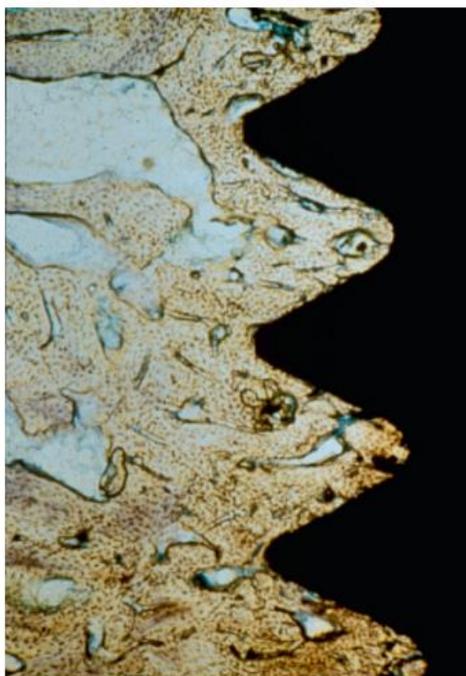
2.4 Osseointegrasi

Kontak yang terjadi tanpa adanya interposisi dari jaringan tak bertulang diantara tulang normal yang mengalami remodeling dengan implan disebut dengan osseointegrasi (Gambar 2.3).³⁶ Konsep awal dari osseointegrasi diambil dari studi mikroskopik vital dari sumsum tulang fibula kelinci, yang dibuka untuk inspeksi visual dalam mikroskop intravital yang dimodifikasi pada resolusi tinggi. Studi intravaskular mengenai sirkulasi sumsum tulang ini juga mengatakan adanya hubungan sirkulasi diantara sumsum tulang, tulang, dan bagian jaringan sendi. Dasar dari osseointegrasi mengarahkan pada eksistensi yang permanen, fungsional, dan interaktif dari bahan implan ke tulang.³⁷ Untuk menciptakan proses osseointegrasi, beberapa hal perlu dilakukan. Diantaranya adalah dengan menghilangkan sejumlah tulang minimal yang tersisa dan tidak mengubah topografi dasar dari area tulang. Selain itu, diperlukan pula usaha untuk mempertahankan retensi alami selama periode penyembuhan.³⁶

Mekanisme dari osseointegrasi merupakan hal yang kompleks. Proses penyembuhan dalam sistem implan serupa dengan penyembuhan primer dari tulang. Pada tahap awal, darah terdapat diantara soket dan tulang kemudian bekuan darah terbentuk. Bekuan darah kemudian tertransformasi oleh sel-sel fagosit, seperti leukosit PMN, sel limfoid, dan makrofag. Tingkat aktivitas fagositik meningkat selama waktu antara hari ke-1 dan ke-3 setelah pembedahan. Area osseointegrasi di bawah beban oklusal dikelilingi oleh tulang kortikal dan spongiosa. Bila osseointegrasi terjadi dan gigi tiruan didesain untuk penerimaan beban yang baik, tulang kortikal akan terbentuk di sepanjang permukaan dengan ketebalan beberapa milimeter. Pertemuan permukaan tulang kortikal ke

permukaan memiliki kanalikuli yang berperan dalam transportasi elektrolit di dekat lapisan oksida.³⁶

Osseointegrasi melewati 3 fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi. Pada fase inflamasi terdapat dua peristiwa, yakni peristiwa vaskular dan seluler. Peristiwa vaskular terjadi saat platelet berkontak dengan permukaan sintetik. Platelet mengeluarkan serotonin dan histamin yang dapat mengakibatkan terjadinya agregasi dan thrombosis. Area pembekuan kemudian akan terinisiasi segera setelah darah berkontak dengan protein ataupun material asing. Kondisi ini dapat menyebabkan koagulasi darah. Peristiwa selanjutnya adalah seluler. Setelah minggu pertama, respon inflamasi umum akan menjadi lebih spesifik dengan adanya peningkatan jumlah sel T, sel B, sel killer (K), sel natural killer (NK), serta makrofag.³⁸



Gambar 2.3 Gambaran histologis osseointegrasi area kontak tulang ke implan dengan perbesaran pada mikroskop cahaya.

(Sumber: Daliry S, Hallajisani A, Roshand eh JM, Nouri H, Golzary A.

Investigation of Optimal Condition for Chlorella vulgaris Microalgae Growth.

Review paper GJESM. 2017; 218)

Fase berikutnya adalah fase proliferaatif. Pada fase ini terjadi pertumbuhan vaskular ke arah dalam dari jaringan vital di sekitarnya. Kondisi ini disebut dengan neovaskularisasi. Sel mesenkim kemudian berdiferensiasi menjadi fibroblast, osteoblast, dan kondroblas. Kalus fibro-kartilago kemudian terbentuk dan berubah menjadi kalus tulang. Tulang imatur ini kemudian disebut dengan tulang anyaman (*woven bone*). Fase berikutnya yang terjadi adalah fase maturasi. Tulang anyaman aposisional terletak pada *scaffold* dari tulang nekrotik dalam ruang peri-implan sebagai hasil dari trauma operatif dengan mendiferensiasikan sel-sel mesenkim dalam massa jaringan granulasi. Resorpsi

simultan dari trabekula dan tulang yang baru terbentuk ini, bersamaan dengan deposisi dari lamella yang matur berangsur menghasilkan remodelling tulang yang lengkap. Dalam remodeling tulang, sel osteoblas memegang peranan pada proses absorpsi tulang selama osseointegrasi, osteoblas adalah sel berinti satu pembentukan tulang. Pada proses ini sel osteoblas membutuhkan *scaffold* dan induksi mediator agar mencapai defek. *Scaffold* berperan mendukung perlekatan sel dan proliferasi pada defek, stabilisasi bekuan darah sehingga mencegah kerusakan jaringan (tahap awal regenerasi). Faktor pertumbuhan (growth hormone factor) menstimulasi migrasi sel ke defek dan meningkatkan proliferasi dan mitogenesis sel.³⁸

Osteoblas yang memegang peranan pada proses absorpsi tulang selama proses osseointegrasi adalah sel yang berasal dari jaringan penunjang sel induk dari stroma sumsum tulang. Osteoblas memiliki inti sel tunggal, yang memiliki bentuk yang beragam dari yang berbentuk pipih hingga bulat, menggambarkan tingkat aktivitas seluler dan pada tahap lanjut dari proses maturitas sejalan dengan pembentukan tulang pada permukaan. Osteoblas ditemukan dalam satu lapisan pada permukaan jaringan tulang sebagai sel berbentuk kuboid atau silindris pendek yang saling berhubungan melalui tonjolan-tonjolan pendek.³⁸

Osteoblas berperan pada proses tahapan pembentukan atau remodeling tulang yang dimulai dengan menghasilkan matriks osteoid yang mengandung kolagen tipe 1, sekresi kolagen pembentukan mikrofibril, fibril dan serabut kolagen, maturasi, matriks kolagen serta pembentukan kristal hidroksi apatit. Osteoblas mensintesis protein lain pada matriks tulang yaitu osteocalcin dan osteonektin yang merupakan 40-50% protein non kolagen pada tulang. Protein lain yang dihasilkan osteoblast adalah glikosaminoglikan,

osteopontin, sialoprotein tulang, fibronektin, vitronektin dan trombospondin yang berfungsi sebagai perekat yang berinteraksi dengan integrin.³⁸

Penyembuhan tulang pada proses osseointegrasi distimulasi oleh berbagai defek dari matriks tulang. Proses osseointegrasi melewati tiga tahapan, yakni penggabungan oleh pembentukan anyaman tulang, adaptasi dari massa tulang, dan adaptasi struktur tulang. Beberapa kunci keberhasilan osseointegrasi diperankan oleh beberapa faktor, yaitu karakter desain implan, karakter permukaan implan, kualitas densitas tulang, pertimbangan bedah, dan kondisi loading.⁴⁰ Mekanisme ossifikasi yang terjadi setelah penempatan implan merupakan hal penting dan dapat dipahami melalui respon biologi pada implan endoseus, atau yang biasa disebut dengan bio-response.⁴¹ Bio-respons ini dibagi menjadi 3 kategori, yaitu biolaterant, bioinert, dan bioreaktif. Biolaterant dikarakteristikan dengan osteogenesis yang berjarak. Pada kondisi ini, implan dikelilingi oleh jaringan ikat fibrosa. Kategori berikutnya adalah bioinert. Tipe bioinert dikarakteristikan dengan osteogenesis yang berkontak. Sel-sel osteogenik bermigrasi secara langsung ke permukaan dimana mereka akan membentuk tulang. Kategori ketiga adalah tipe bioreaktif. Pada tipe ini, implan memberikan tempat untuk pembentukan tulang baru di sekitarnya. Pada kondisi ini, terjadi pertukaran ion untuk membentuk ikatan kimia dengan tulang.⁴¹

2.5 Platelet

Platelet atau trombosit merupakan salah satu komponen darah tepi yang berbentuk diskoid tanpa inti dan berperan dalam berbagai proses hemostasis dan pertahanan alami manusia. Platelet atau trombosit mempunyai karakter berbentuk bulat, berdiameter 2-4 μM , tidak mempunyai nukleus tetapi memiliki banyak vesikel dan granula dan kadar normal 150.000-400.000 sel setiap μL darah. Umur trombosit dalam darah adalah 5-9 hari. Dalam trombosit dijumpai berbagai granula: seperti α granula padat, dan granula lisosomal, Granula α merupakan granula yang terbanyak, berkisar, 50-80 granula per butir trombosit dan menyusun 10% dari volume platelet.⁴²

2.6 Platelet Rich plasma (PRP)

PRP adalah autologous platelet dalam plasma yang terkonsentrasi dengan cara sentrifugasi sehingga menghasilkan konsentrasi platelet yang tinggi dalam volume plasma yang rendah. Marx et al pada tahun 1998 yang pertama memperkenalkan penggunaan konsentrasi trombosit untuk menciptakan autologous plasma kaya trombosit yang kaya akan *growth factor* dan digunakan dalam kombinasi dengan autogenous graft dimana menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pembentukan tulang baru pada defek tulang mandibula. PRP mudah dihasilkan dan dapat dipersiapkan saat kunjungan.⁴³

Teknik untuk membuat PRP yang berbeda-beda tergantung pada jumlah, kecepatan, dan lamanya putaran. PRP dapat dibuat dengan dua metode, yaitu^{43,44}

1. Metode PRP

Langkah-langkah yang harus dilakukan :

- Darah dimasukkan dalam tabung dengan antikoagulan
- Sentrifugasi pertama dilakukan dengan kecepatan lambat (soft spin), yang akan menghasilkan tiga lapisan : trombosit dan sel darah putih pada lapisan atas, plasma supernatant kaya sel darah putih pada lapisan tengah, dan sel darah merah pada lapisan bawah
- Plasma supernatant dengan trombosit dan sel darah putih dipindahkan ke tabung lain tanpa antikoagulan.
- Sentrifugasi kedua dengan kecepatan yang lebih tinggi (hard spin), yang akan membuat trombosit terkonsentrasi di 1/3 bawah tabung , sedang 2/3 tabung adalah Platelet Poor Plasma (PPP)
- Lapisan PPP dipisahkan dari PRP dan dihilangkan dari tabung, kemudian tabung dikocok dengan lembut sehingga trombosit dibawah tabung akan bercampur dan menghasilkan konsenrasi PRP (2-4 cc)

2. Metode Buffy Coat

Langkah- langkahnya:

- Darah dimasukkan dalam tabung dengan antikoagulan
- Sentrifugasi pada kecepatan tinggi(hard spin) dimana akan menghasilkan tiga lapisan : sel darah merah pada lapisan bawah, trombosit dan leukosit pada lapisan tengah dan PPP pada lapisan atas
- Lapisan bawah dan lapisan atas dipisahkan dari lapisan tengah

- Lapisan tengah kemudian dipindahkan ke tabung lain dan disentrifugasi pada kecepatan rendah untuk memisahkan leukosit

Terdapat juga beberapa kit PRP yang dipasarkan secara komersial dan siap pakai, seperti Curasan PRP kit (Curasan, Kellinostheim, Jerman), platelet collection system (3i/ Implant Innovations, Plam beach Garden, FL), Smart Prep (Harvest Technologies Corp, Plymouth, MA, Amerika Serikat), Dr.PRP (LLC, Amerika Serikat). Beberapa macam sistem ini berbeda dalam mesin yang digunakan juga metode dan waktu untuk mendapatkan trombosit, sehingga terjadi perbedaan konsentrasi trombosit dan leukosit akan berpengaruh terhadap konsentrasi *growth factor* ^{43,44}

2.6.1 Mekanisme kerja PRP

PRP bekerja melalui degranulasi granula dalam platelet yang mengandung *growth factor* sintesis dan kemasan. *Growth factor* yang dilepaskan dari platelet yang teraktivasi berupa : ^{45,46}

1. Platelet derived growth factor (PDGF)

Stimulasi fibroblas, kemotaktik, stimulasi TGF, produksi kolagen, peningkatan sintesis proteoglikan mitogenik untuk sel mesenkimal dan osteoblast, menstimulasi kemotaksis dan mitogenesis pada fibroblast/gliial/sel otot halus, meregulasi sekresi kolagenase dan sintesis kolagen, menstimulasi makrofag dan kemotaksis netrofil

2. *Transforming growth factor beta 1 and beta 2* (TGF β 1 dan 2)

Modulasi proliferasi fibroblas, pembentukan matriks ekstraselular, meningkatkan produksi kolagen oleh fibroblas, faktor kemotaktik neutrofil dan makrofag menstimulasi proliferasi sel mesenkimal yang tidak terdiferensiasi; meregulasi endothelial, mitogenesisi fibroblastik dan osteoblastik; meregulasi sintesis kolagen dan sekresi kolagenase, meregulasi efek mitogenik dari faktor pertumbuhan, menstimulasi kemotaksis endothelial dan angiogenesis, mencegah makrofag dan proliferasi limfosit

3. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF)

Meningkatkan angiogenesis dan permeabilitas pembuluh, menstimulasi mitogenesis untuk sel endothelial

4. *Platelet derived endothelial cell growth factor*

Menstimulasi kemotaksis endothelial / angiogenesis, meregulasi sekresi kolagenase, menstimulasi epithelial, mitogenesis mesenkimal.

5. *Interleukin-1* (IL-1)

Kemotaksis untuk fibroblast dan menstimulasi sintesis protein, meningkatkan pembentukan tulang melalui proliferasi dan diferensiasi dari osteoblast.

6. *Basic fibroblast growth factor* (bFGF)

Produksi kolagen, stimulasi angiogenesis, proliferasi mioblas, memicu pertumbuhan dan diferensiasi kondrosit dan osteoblast, mitogenik untuk sel mesenkimia, kondrosit dan osteoblast.

7. *Platelet activating factor-4* (PAF-4).

Memicu angiogenesis, regenerasi kartilago, fibrosis dan adhesi platelet.

Pada beberapa pustaka, PRP bekerja dengan degranulasi granula-granula α pada trombosit yang terdapat sintesis dan mengandung molekul-molekul bioaktif serta pembentukan ulang faktor pertumbuhan. Sekresi aktif pada faktor ini adalah menginisiasi proses pembekuan darah ketika PRP diaktifkan oleh trombin. Faktor pertumbuhan biasanya ke reseptor transmembran mereka pada stem sel mesenkim dewasa, osteoblas, fibroblas, sel endotel serta juga menyebabkan proliferasi, formasi bakteri produksi osteoid dan sintesis kolagen. Level PDGF-AB dan TGF- β 1 menaikkan pengaktifan PRP, yang berarti presentasi faktor pertumbuhan level tinggi dalam aktivasi PRP. Selain itu, PRP juga terdapat tiga protein di darah yang dikenal bertindak sebagai sel adesi molekul untuk osteokonduksi dan sebagai matriks tulang dan jaringan ikat. Molekul-molekul ini adalah fibrinogen, fibronectin dan vitronectin.^{47,48}

2. 6. 2 Keuntungan dan kerugian Platelet-Rich Plasma

PRP yang berfungsi sebagai medium *growth factor* memberikan beberapa keuntungan, seperti :

1. PRP dihasilkan dari darah pasien sendiri, sehingga kemungkinan transmisi penyakit infeksi dan timbulnya reaksi imun tubuh dapat dieleminasi.
2. Proses persiapan yang cepat dan mudah, serta membutuhkan peralatan khusus yang minimal (table top) dengan volume darah yang kecil (45-60 ml) untuk menghasilkan antara 5-10 ml PRP sehingga pasien tidak perlu melakukan persiapan PRP dirumah sakit atau bank darah yang berbiaya besar dan ketersediannya tertunda

3. PRP dapat dihasilkan dengan mudah praoperatif dan dapat diterapkan pada pasien secara langsung selama menjalani prosedur operatif, seperti penempatan implan gigi, defek ekstraksi, berbagai prosedur *graft*, jaringan lunak, bedah mulut dan lain-lain
4. Adanya super saturasi PRP dengan luka dan juga *growth factor* sehingga akan menyebabkan percepatan regenerasi jaringan.
5. PRP mudah untuk diaplikasikan terutama dalam kombinasi dengan bahan *bone graft* dengan membuat PRP dalam bentuk gel
6. Bekerja baik jika dikombinasikan dengan bahan *bone graft*
7. Meningkatkan hemostatis

Sedangkan kerugian dalam penggunaan PRP berhubungan dengan keahlian klinisi dalam proses pengambilan darah yang dibutuhkan, biaya prosedur tambahan, efisiensi mesin sentrifugasi dalam mendapatkan konsentrasi platelet yang dibutuhkan, waktu dan langkah tambahan untuk membuat PRP, serta ketersediaan jumlah trombosit yang dapat dimanipulasi dalam darah yang biasanya berkaitan dengan kondisi sistemik tertentu, seperti septikimia, trombositopenia (trombosit < 105/ ml), sindrom disfungsi trombosit, hipofibrinogenemia, riwayat injeksi kortikosteroid dalam waktu dua minggu terakhir, penggunaan rutin obat NSAID dalam waktu 48 jam dari prosedur, riwayat tumor aktif, kanker, anemia (Hb<10g/dl), dan infeksi aktif dengan pseudomonas, enterococcus atau klebsiella.^{49,50}

Untuk mempelajari lebih lanjut tentang manfaat PRP maka harus dipahami tentang respon tubuh terhadap luka yang terdiri dari 3 fase yaitu inflamasi, proliferasi dan remodeling. Fase inflamasi yang didahului dengan agregasi trombosit sehingga terjadi

hemostasis. Selain itu trombosit juga mengeluarkan thromboxane dan serotonin yang merangsang hemostasis dengan vasokonstriksi. Selain itu trombosit juga mengeluarkan histamin yang merangsang polymorphonuclear (PMN) dan monosit ke tempat luka. Selanjutnya kemotaktik dari growth factor akan merekrut sel endotel untuk membuat pembuluh darah baru (angiogenesis), juga fibroblas terangsang untuk membentuk matriks ekstraseluler sehingga luka akan cepat menutup.^{51,52}

Berbagai sitokin dan *growth factor* berpengaruh terhadap penyembuhan dan maturasi dari luka. Sitokin berperan dalam perekrutan sel untuk proliferasi dan diferensiasi. *Growth factor* yang berasal dari trombosit atau PDGF keluar dari alfa granul dan berfungsi dalam rekrutmen dan aktivasi sel imun dan fibroblas. Contoh produk yang telah dipakai dan disetujui oleh FDA yaitu bentuk isomer rantai β dari PDGF (PDGF-BB) yang secara klinis terbukti mempercepat penyembuhan, termasuk pada luka kronis *diabetic neuropathy*.⁵¹

Selain itu trombosit juga mengeluarkan TGF- β , yang merangsang maturasi fibroblas, migrasi, dan sintesis matriks ekstraseluler. Sedangkan *growth factor* lainnya yaitu EGF, dan VEGF dikeluarkan oleh fibroblas, sel endotel, dan sel imun untuk menambah percepatan penyembuhan luka.⁵¹

Proses penyembuhan luka merupakan suatu proses yang telah terorganisir secara baik dan terdiri dari kumpulan kejadian kompleks yang meliputi interaksi sel antar sel dan sel dengan matriks serta *growth factor* sebagai sinyal yang meregulasi proses tersebut. *Growth factor* merupakan suatu senyawa yang berfungsi menstimulasi pertumbuhan, proliferasi, penyembuhan dan diferensiasi sel. Peran *growth factor* bukanlah sebagai sel baru yang menggantikan sel sebelumnya, melainkan sebagai molekul sinyal antar sel

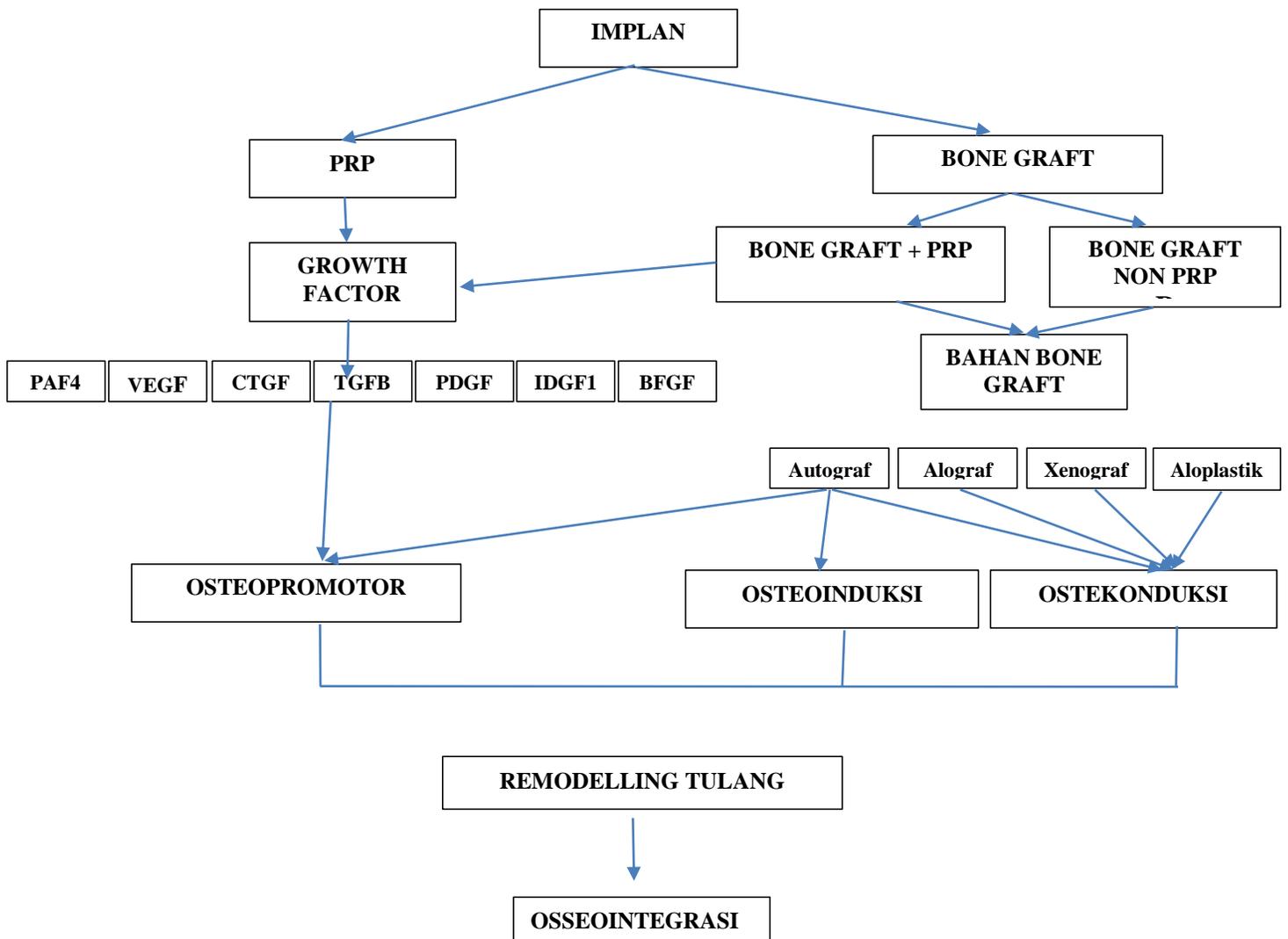
sehingga sel terangsang untuk melakukan pertumbuhan, proliferasi, penyembuhan dan diferensiasi.⁵¹

Terdapat puluhan *growth factor* yang telah berhasil dideteksi. Setiap *growth factor* berada pada tempat yang berbeda ditubuh dan secara umum memiliki fungsi yang sama namun bekerja secara berbeda tergantung letaknya. Pada granula α spesifik. Spesifik platelet didapati beberapa *growth factor*, yaitu PDGF, IGF-1, EGF dan TGF- β .^{51,53}

BAB 3

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep

