

**MODIFIKASI PERMUKAAN TITANIUM IMPLAN SECARA BIOLOGI  
DALAM MENINGKATKAN PROSES OSSEOINTEGRASI PADA  
PERAWATAN IMPLAN**

***LITERATURE REVIEW***

*Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



**ERIKA RAMADHANI**

**J011201098**

**DEPARTEMEN PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**MODIFIKASI PERMUKAAN TITANIUM IMPLAN SECARA BIOLOGI  
DALAM MENINGKATKAN PROSES OSSEOINTEGRASI PADA  
PERAWATAN IMPLAN**

***LITERATURE REVIEW***

*Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Untuk Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

**ERIKA RAMADHANI**

**J011201098**

**DEPARTEMEN PROSTODONSIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN**

Judul : Modifikasi Permukaan Titanium Implan Secara Biologi Dalam  
Meningkatkan Proses Osseointegrasi Pada Perawatan Implan.

Oleh : Erika Ramadhani/J011201098

Telah Diperiksa dan Disahkan  
Pada Tanggal 23 November 2023

Oleh :  
**Pembimbing**



**drg. Irfan Dammar, Sp. Pros., Subsp. MFP (K).**

**NIP. 19770630 200904 1 003**

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi**

**Universitas Hasanuddin**



**drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D**

**NIP. 19810215 200801 1 009**

## SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Erika Ramadhani

NIM : J011201098

Judul : Modifikasi Permukaan Titanium Implan Secara Biologi Dalam Meningkatkan Proses Osseointegrasi Pada Perawatan Implan.

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul yang diajukan adalah judul baru dan tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 23 November 2023

Koordinator Perpustakaan FKG Unhas

  
Amiruddin, S.Sos  
NIP. 19661121 199201 1 003

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Erika Ramadhani

NIM : J011201098

Menyatakan bahwa skripsi dengan judul **“Modifikasi Permukaan Titanium Implan Secara Biologi Dalam Meningkatkan Proses Osseointegrasi Pada Perawatan Implan”** benar merupakan karya saya. Judul skripsi ini belum pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi. Jika di dalam skripsi ini terdapat informasi yang berasal dari sumber lain, saya nyatakan telah disebutkan sumbernya di dalam daftar pustaka.

Makassar, 23 November 2023



Erika Ramadhani

J011201086

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat dan rahmat-Nya-lah penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Modifikasi Permukaan Titanium Implan Secara Biologi Dalam Meningkatkan Proses Osseointegrasi Pada Perawatan Implan**”. Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin. Lebih dari itu, penulis sangat mengharapkan dapat memberikan manfaat bagi para mahasiswa, masyarakat, dan peneliti untuk menambah informasi rasional dalam bidang ilmu kedokteran gigi.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis mengalami beberapa kendala yang dihadapi. Namun, berkat bimbingan dan dukungan dari berbagai belah pihak penulisan skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, melalui kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Allah Subhanahu Wa ta’ala** karena atas izin dan keberkahan-Nya penulis diberikan kemudahan dalam penyusunan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis bapakku, **Kadir** mamaku, **Wahyuni** adikku, **Raka Rama Saputra** nenekku, **Faridah dan Ambara** serta tanteku, **Bulang** yang telah memberikan dukungan baik berupa moral dan materil serta do’a yang tiada hentinya kepada penulis selama ini. Semoga Allah melimpahkan rahmat-Nya serta memberikan kesehatan.

3. **drg. Irfan Dammar, Sp. Pros., Subsp. MPF (K).**, selaku dosen pembimbing dalam penulisan skripsi ini yang banyak meluangkan waktu untuk memberikan arahan, bimbingan, dan dukungan untuk memotivasi penulis sehingga penulis mampu berhasil menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
4. **drg. Ayub Irmadani Anwar, M.Med.Ed** selaku dosen penasihat akademik atas bimbingan yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan.
5. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp. Pros., Subsp. OGST (K).**, dan **Prof. Dr. drg. Bahruddin Thalib, M.Kes., Sp. Pros., Subsp. PKIKG (K).**, selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan-masukan yang sangat bermanfaat untuk kesempurnaan dalam penyusunan skripsi ini.
6. **drg. Irfan Sugianto, M.Med.Ed., Ph.D**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan motivasi kepada seluruh mahasiswa untuk menyelesaikan skripsi tepat waktu.
7. **Seluruh Dosen, Staf Akademik, Staf Tata Usaha, dan Staf Perpustakaan FKG UNHAS** serta **Staf Departemen Prostodonsia** yang telah banyak membantu penulis.
8. Teman seperbimbingan penulis, **Ade Lola Zafira** atas kerja sama dan bantuan yang diberikan selama penyusunan skripsi ini.
9. Teman-teman angkatan **ARTIKULASI 2020** dan secara khusus kepada **KAUM BENGKEK, Rizky Amaliah, Shohwah Zakiyah, Nurul Farhani, Sri Nersi Palette, Yusnita Damayanti, Aqiilah Abda** dan **Ummul Khaer Said**, selaku teman seperjuangan penulis yang telah kebersamai dan memberikan motivasi serta do'a mulai dari awal hingga akhir perkuliahan kepada penulis.

10. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi ini.

Semoga semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis bernilai ibadah dan Allah SWT berkenan memberikan balasan lebih dari hanya sekedar ucapan terima kasih dari penulis. Mohon maaf atas segala kesalahan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam rangkaian pembuatan skripsi ini. Akhir kata, penulis sangat mengharapkan dalam tulisan ini mampu menjadi sumber informasi rasional yang bermanfaat dalam bidang ilmu kedokteran gigi untuk ke depannya. Penulis menyadari dalam penulisan ini sangat jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk membantu menyempurnakan skripsi ini.

Makassar, 23 November 2023



Penulis

## ABSTRACT

### **BIOLOGICAL MODIFICATION ON TITANIUM IMPLANT SURFACE TO IMPROVING THE OSSEOINTEGRATION PROCESS IN IMPLANT TREATMENT**

Erika Ramadhani<sup>1</sup>, Irfan Dammar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Undergraduate Student of the Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

<sup>2</sup>Lecture of the Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

**Background:** According to RISKESDAS in 2018, the tooth loss index in Indonesia was 19% with the prevalence of using dentures in Indonesia at 1.4% while the use of dental implants in Indonesia was 0.2%. Dental implants are one method of providing retention and strength support for the installation of artificial teeth. The material that is widely used for dental implants is titanium (Ti) because it has various advantages such as good biocompatibility. However, apart from that, titanium (Ti) has shortcomings in producing osseointegration. Biological modification of the implant surface is a step to control the interface phenomenon between the implant and biological tissue. This treatment is expected to improve the biological properties of the surface in the form of increased cell adhesion and migration or the delivery of various proteins, enzymes or peptides to the implant surface. **Objective:** The purpose of this literature review is to find out what biological components can be used to modify the surface of titanium implants to improve the osseointegration process and the effect of biological modification of the surface of titanium implants on improving the osseointegration process. **Method:** literature review. Searching and researching literature by reading books, journals, review articles and other publications related to research/writing topics, to produce a particular topic or issue, such as to produce scientific writing, such as theses, theses and dissertations. **Result:** Based on the literature review and journal synthesis analysis that has been carried out, biological surface modification can be carried out to improve the osseointegration process in titanium implant treatment. **Conclusion:** Surface modifications made to the implant surface can change the morphology and biological properties (composition) of the surface of titanium dental implants so that they can help the formation of new bone between the implant and bone and this can improve the osseointegration process between bone and titanium dental implants. Implant surface modification with fusion techniques has good results in accelerating the osseointegration process.

**Keywords:** biological surface modification, titanium dental implant, osseointegration.

## ABSTRAK

### MODIFIKASI PERMUKAAN TITANIUM IMPLAN SECARA BIOLOGI DALAM MENINGKATKAN PROSES OSSEOINTEGRASI PADA PERAWATAN IMPLAN

Erika Ramadhani<sup>1</sup>, Irfan Dammar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Indonesia

<sup>2</sup>Dosen Departemen Prostodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas  
Hasanuddin, Indonesia

**Latar Belakang:** Menurut RISKESDAS tahun 2018 indeks kehilangan gigi di Indonesia sebesar 19% dengan prevalensi penggunaan gigi tiruan di Indonesia sebesar 1,4% sedangkan penggunaan implan gigi di Indonesia sebesar 0,2%. Implan gigi merupakan salah satu metode untuk memberikan retensi dan dukungan kekuatan pada pemasangan gigi tiruan. Bahan yang banyak digunakan untuk implan gigi adalah jenis titanium (Ti) karena memiliki beragam keuntungan seperti memiliki biokompatibilitas yang baik. Namun, selain itu materia (Ti) memiliki kekurangan dalam menghasilkan osseointegrasi. Modifikasi permukaan implan secara biologi merupakan tahap untuk mengontrol fenomena *interface* antara implan dengan jaringan biologi. Perlakuan ini diharapkan dapat meningkatkan sifat biologis permukaan dalam bentuk peningkatan adhesi dan migrasi sel atau pengiriman berbagai protein, enzim atau peptida pada permukaan implan. **Tujuan:** Penulisan kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui apa saja komponen biologi yang dapat digunakan untuk modifikasi permukaan titanium implan dalam meningkatkan proses osseointegrasi serta bagaimana pengaruh dari modifikasi permukaan titanium implan secara biologi terhadap peningkatan dari proses osseointegrasi. **Metode:** *literature review*. Penelusuran dan penelitian kepustakaan dengan membaca buku, jurnal, review artikel dan terbitan-terbitan lain yang terkait dengan topik penelitian/penulisan, untuk menghasilkan suatu topik atau isu tertentu, seperti untuk menghasilkan sebuah tulisan ilmiah, seperti skripsi, tesis, dan disertasi. **Hasil:** Berdasarkan kajian literatur dan analisis sintesa jurnal yang telah dilakukan, modifikasi permukaan secara biologi dapat dilakukan untuk meningkatkan proses osseointegrasi pada perawatan implan berbahan titanium. **Kesimpulan:** Modifikasi permukaan yang dilakukan pada permukaan implan dapat mengubah morfologi dan sifat biologis (komposisi) dari permukaan implan gigi berbahan titanium sehingga dapat membantu pembentukan tulang baru antar implan dengan tulang dan hal ini dapat meningkatkan proses osseointegrasi antara tulang dan implan gigi berbahan titanium. Modifikasi permukaan implan dengan teknik penggabungan memiliki hasil yang baik dalam mempercepat proses osseointegrasi.

**Kata Kunci:** modifikasi permukaan secara biologi, implan gigi titanium, osseointegrasi.

## DAFTAR ISI

<b>SAMPUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>SURAT PERNYATAAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah.....	5
1.3 Tujuan literature review .....	5
1.4 Manfaat literature review .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 <i>Dental Implant</i> .....	6
2.1.1 Sejarah <i>dental implant</i> .....	6
2.1.2 Definisi <i>dental implant</i> .....	7
2.1.3 Bagian-bagian pada <i>dental implant</i> .....	8
2.1.4 Indikasi dan Kontra indikasi penggunaan implan gigi .....	9
2.1.5 Penempatan implan dalam jaringan .....	10
2.2 Implan Titanium .....	10
2.3 Modifikasi Secara Fisik.....	12
2.4 Modifikasi Secara Kimia.....	12
2.5 Modifikasi Secara Mekanik .....	13
2.6 Modifikasi Secara Biologi.....	13
2.7 <i>Stem Cell</i> (sel punca).....	15
2.8 <i>Platelet Rich Plasma</i> (PRP) .....	16
2.9 Arg-Gly-Asp (RGD) .....	19
2.10 P15 Peptida.....	20

2.11	<i>Extracellular Matrix (ECM)</i> .....	20
2.12	<i>Drug</i> .....	21
2.12.1	Bifosfat.....	21
2.12.2	Statin .....	22
2.13	Remodeling Tulang Disekitar Titanium <i>Dental Implant</i> .....	23
2.14	Osseointegrasi .....	26
2.14.1	Definisi.....	26
2.14.2	Mekanisme osseointegrasi .....	27
2.15	Kerangka Teori.....	30
<b>BAB III METODE PENULISAN.....</b>		<b>31</b>
3.1	Jenis Penulisan .....	31
3.2	Sumber Data .....	31
3.3	Metode Pengumpulan Data .....	32
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	33
3.5	Prosedur Manajemen Penulisan .....	33
<b>BAB IV PEMBAHASAN .....</b>		<b>35</b>
4.1	Analisis Sintesa Jurnal .....	42
4.2	Analisis Persamaan dan Perbedaan Jurnal .....	63
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	64
<b>BAB V PENUTUP.....</b>		<b>65</b>
5.1	Kesimpulan.....	65
5.2	Saran.....	66
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>68</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>75</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1</b> .....	6
<b>Gambar 2</b> .....	8
<b>Gambar 3</b> .....	8
<b>Gambar 4</b> .....	12
<b>Gambar 5</b> .....	15
<b>Gambar 6</b> .....	27
<b>Gambar 7</b> .....	44
<b>Gambar 8</b> .....	46
<b>Gambar 9</b> .....	48
<b>Gambar 10</b> .....	49
<b>Gambar 11</b> .....	51
<b>Gambar 12</b> .....	51
<b>Gambar 13</b> .....	54
<b>Gambar 14</b> .....	56

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Sumber Database.....	32
<b>Tabel 2.</b> Kriteria Pencarian.....	32
<b>Tabel 3.</b> Tabel nilai dari evaluasi histologi.....	62

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Masalah kesehatan gigi di Indonesia masih menjadi perhatian seluruh pihak, salah satunya untuk kasus kehilangan gigi. Kehilangan gigi paling umum terjadi pada lansia, tetapi tidak menutup kemungkinan terjadi pada remaja atau dewasa. Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 indeks kehilangan gigi di Indonesia sebesar 19%, persentase kehilangan gigi pada usia 25-34 tahun sebesar 12,1 % yang semakin meningkat pada usia 65 tahun ke atas sebesar 30,6%.<sup>1</sup> Terdapat beberapa alternatif yang dapat digunakan untuk menggantikan bagian gigi yang hilang, seperti gigi tiruan lepasan, gigi tiruan cekat dan implan gigi. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menyebutkan prevalensi penggunaan gigi tiruan di Indonesia sebesar 1,4% sedangkan penggunaan *implant* gigi di Indonesia sebesar 0,2%.<sup>1</sup>

*Implant* gigi merupakan pilihan perawatan yang dapat diandalkan dalam merehabilitasi kehilangan gigi sebagian ataupun penuh. *Implant* gigi merupakan salah satu metode untuk memberikan retensi dan dukungan kekuatan pada pemasangan gigi tiruan yang berfungsi untuk mengembalikan fungsi pengunyahan, estetika dan fungsi bicara. Penggunaan *implant* gigi memberikan kualitas hidup yang lebih baik bagi penggunanya dibandingkan perawatan dengan gigi tiruan konvensional (gigi tiruan lepasan dan gigi tiruan cekat).<sup>2</sup>

Keberhasilan dari perawatan *implant* tentunya tidak terlepas dari biomaterial *implant* yang digunakan. Biomaterial yang baik adalah biomaterial yang dapat berinteraksi dengan sistem biologis tubuh dan memiliki biokompatibilitas yang tinggi.<sup>3</sup> Sampai saat ini, material *implant* yang utama dan banyak digunakan untuk *implant* medis pada bidang kedokteran gigi adalah jenis *titanium alloy*. Titanium (Ti) memiliki sifat biokompatibilitas dan biomekanis yang baik, memiliki sifat densitas yang rendah, kekuatan yang tinggi, non toksik dan resisten terhadap korosi. Keberhasilan dari perawatan *dental implant* juga berfokus pada suatu fenomena yang disebut osseointegrasi yang diperkenalkan oleh Branemark, yaitu karakteristik mikroskopis pembentukan tulang pada permukaan *implant*.<sup>4</sup> Osseointegrasi adalah proses tulang rahang berkontak langsung dengan permukaan biomaterial *implant* sehingga terjadi pertumbuhan tulang disekitar *implant*.<sup>4</sup> Namun, pada *titanium alloy* yang digunakan sebagai bahan *dental implant* memiliki kekurangan yaitu kurang menghasilkan osseointegrasi yang baik dengan permukaan tulang.<sup>2</sup> Maka dari itu, dibutuhkan modifikasi pada permukaan *implant*-nya.<sup>2</sup>

Modifikasi secara biologi terhadap permukaan titanium implan merupakan tahap untuk mengontrol fenomena *interface* antara implan dengan jaringan biologi. Perlakuan ini diharapkan dapat meningkatkan sifat biologis permukaan dalam bentuk peningkatan adhesi dan migrasi sel dengan imobilisasi atau pengiriman berbagai protein, enzim atau peptida pada permukaan *dental implant*. Permukaan implan sangat menentukan jumlah sel yang melekat, proliferasi, diferensiasi dan kualitas sel yang berkembang. Komposisi kimia dan tingkat kekasaran sangat mempengaruhi osseointegrasi *implant*.<sup>5</sup> Modifikasi permukaan *implant* titanium

dilakukan agar bersifat *osteoconductive* dan *osteoinductive* sehingga terjadilah osseointegrasi, diantaranya adalah membuat permukaan titanium menjadi bioaktif.<sup>6</sup> Osteokonduksi adalah kemampuan material untuk memfasilitasi/ memandu sel-sel melakukan adhesi, pertahanan dan proliferasi sel-sel osteogenik, menyediakan struktur yang saling berhubungan (interkonektivitas) melalui sel-sel baru yang mampu bermigrasi dan pembuluh darah baru dapat terbentuk. Sedangkan, osteoinduksi adalah kemampuan material untuk menginduksi sel punca/*stem cell* dari jaringan disekelilingnya untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas sel pembentuk tulang. Proses sel-sel punca dibawa ke sisi penyembuhan tulang sehingga dapat menstimulasi jalur diferensiasi osteogenik.<sup>7</sup>

Beberapa penelitian yang telah dilakukan dengan hasil yang menunjukkan bahwa komponen biologi dapat meningkatkan proses osseointegrasi. Penelitian oleh Lu Yin, dkk (2019) yang berjudul "*The Human Amniotic Mesenchymal Stem Cells (hAMSCs) Improve the Implant Osseointegration and Bone Regeneration in Maxillary Sinus Floor Elevation (MSFE) in Rabbits*" menunjukkan bahwa penggunaan sel mesenkim ketuban manusia (hAMSCs) yang diisolasi dari jaringan plasenta memiliki potensi multidiferensiasi dan sifat imunomodulator. Lu Yin, dkk berhipotesis bahwa *Bio-Oss* dalam kombinasi dengan (hAMSC) dapat diterapkan dalam kondisi (MSFE) dan oleh karena itu dapat mengoptimalkan osseointegrasi dan regenerasi implan di area augmentasi tulang dan mengurangi periode penyembuhan pasca operasi setelah (MSFE). Adapun hasil penelitian, Lu Yin, dkk menemukan bahwa (hAMSCs) meningkatkan osseointegrasi implan dan pembentukan tulang vaskularisasi di (MSFE).<sup>8</sup>

Penelitian oleh Wen Fang, dkk (2015) yang berjudul “*Influence of Simvastatin-Loaded Implants on Osseointegration in an Ovariectomized Animal Model*” menunjukkan efek menguntungkan statin terhadap kepadatan mineral tulang. Simvastatin, suatu statin yang larut dalam lemak, menginduksi ekspresi protein morfogenetik tulang (BMP)-2 (mRNA) yang menghasilkan pembentukan tulang pada calvaria tikus setelah injeksi subkutan setiap hari. Penelitian Wen Fang, dkk menunjukkan hasil bahwa implan berlapis simvastatin-HA dimasukkan ke dalam tibia tikus osteoporosis. Setelah 2, 4, dan 12 minggu, jaringan diambil untuk evaluasi histomorfometri. Hasilnya menunjukkan bahwa lapisan simvastatin-HA meningkatkan kontak tulang-implan dan pembentukan tulang baru di sekitar permukaan implan.<sup>9</sup>

Penelitian lain oleh Liye Fu, dkk (2019) yang berjudul “*Covalent Attachment of P15 Peptide to Ti Alloy Surface Modified with Polymer to Enhance Osseointegration of Implants*” menunjukkan Peptida P15 adalah peptida pendek sintetik (GTPGPQGIAGQRGVV) yang meniru domain pengikatan sel kolagen tipe I manusia dan telah menemukan aplikasi dalam melapisi permukaan bahan tulang anorganik untuk mendorong diferensiasi osteoblas dan meningkatkan adhesi sel, migrasi, dan kelangsungan hidup. Penelitian Liye Fung, dkk menunjukkan hasil teknik modifikasi permukaan menggunakan polimer dan peptida P15 meningkatkan perlekatan sel pada permukaan Ti dan diferensiasi osteoblas.<sup>10</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk menyusun sebuah *literature review* yang mengkaji lebih mendalam terkait modifikasi permukaan

titanium *dental implant* secara biologi dalam meningkatkan proses osseointegrasi pada perawatan *implant*.

### **1.2 Rumusan masalah**

1. Apa saja komponen biologi yang dapat digunakan untuk modifikasi permukaan titanium *dental implant* dalam meningkatkan proses osseointegrasi?
2. Bagaimana pengaruh dari modifikasi permukaan titanium *dental implant* secara biologi terhadap peningkatan dari proses osseointegrasi?

### **1.3 Tujuan literature review**

1. Mengetahui komponen biologi yang dapat digunakan untuk modifikasi permukaan titanium *dental implant* dalam meningkatkan proses osseointegrasi!
2. Mengetahui pengaruh dari modifikasi permukaan titanium *dental implant* secara biologi terhadap peningkatan proses osseointegrasi!

### **1.4 Manfaat literature review**

1. Kajian teori ini dapat menambah pengetahuan penulis dan pembaca mengenai pengaruh modifikasi permukaan titanium secara biologi terhadap peningkatan proses osseointegrasi
2. Kajian teori ini diharapkan dapat menjadi salah satu bahan bacaan yang dapat memperkaya ilmu pengetahuan di bidang kedokteran gigi khususnya bidang prostodontia.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Dental Implant*

##### 2.1.1 *Sejarah dental implant*

Dr. Per-Ingvar Brånemark memperkenalkan implan bentuk akar titanium berulir yang digunakan pada pasien pada tahun 1965, dan merupakan implan gigi stabil pertama yang didokumentasikan dengan baik. Sejak itu, implan telah mengalami evolusi besar dalam bentuk, ukuran, dan permukaan untuk terus meningkatkan kelangsungan hidup dan kesuksesan implan. Secara bersamaan, kriteria khusus telah dikembangkan untuk secara objektif menentukan keberhasilan implan, termasuk imobilitas, tidak adanya radiolusensi peri-implan, kehilangan tulang marginal kurang dari 1 mm selama tahun pertama berfungsi dan 0,2 mm setiap tahun setelahnya, lebar gingiva cekat. >2 mm, tidak adanya nyeri, infeksi, parestesia, neuropati lain, dan prosedur dilakukan tanpa komplikasi. Sayangnya, dari lima juta implan yang dipasang oleh dokter gigi di Amerika Serikat per tahun, sekitar 1-2% pasien mengalami kegagalan implan primer karena osseointegrasi yang tidak memadai, sementara sekitar 5% pasien mengalami kegagalan implan sekunder yang disebabkan oleh peri-implantitis.<sup>11</sup>



**Gambar 1.** *Dental Implant*<sup>12</sup>

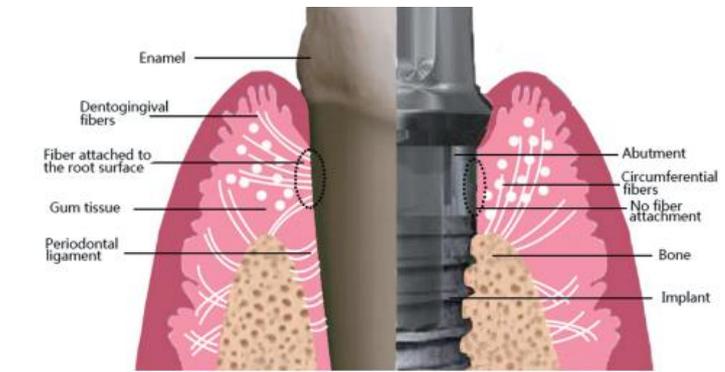
Menurut kriteria keberhasilan implan, implan dengan kondisi ini dianggap bertahan daripada berhasil. Jika keadaan ini berlanjut, pengangkatan implan segera mungkin diperlukan. Hal ini merugikan kesehatan pasien, memerlukan prosedur tambahan, membuat lebih sulit untuk menetapkan fungsi dan estetika yang sesuai, dan mengakibatkan biaya medis tambahan. Selain itu, mengganti implan yang sebelumnya gagal di lokasi yang sama telah terbukti memiliki tingkat kelangsungan hidup serendah 71% karena sulitnya mencapai osseointegrasi di lokasi tulang yang terganggu.<sup>11</sup>

### **2.1.2 Definisi *dental implant***

*Dental implant* adalah perawatan mengganti gigi yang hilang dengan gigi tiruan yang didukung oleh *implant*. Implan gigi juga dapat didefinisikan sebagai suatu alat yang terdiri atas bahan yang bersifat biokompatibel yang diletakkan ke dalam tulang mandibula atau maksila dan berfungsi untuk mendukung gigi tiruan. Implan memiliki fungsi yang menyerupai atau mirip dengan akar gigi. Implan tidak hanya bersifat kompatibel namun dapat menyatu dengan tulang melalui proses osseointegrasi. Implan yang ditanam pada tulang rahang ataupun di atas tulang rahang digunakan untuk mengganti satu gigi, beberapa gigi, ataupun semua gigi. Perawatan *dental implant* memberi kesempatan kepada pasien yang telah mengalami kehilangan gigi sehingga memperoleh gigi tiruan yang terasa seperti gigi asli sehingga kualitas hidup pasien dapat terjaga.<sup>13,14</sup>

Sistem implan memiliki tiga komponen dasar yaitu 1) *Dental implant body* yang biasa disebut implan atau *fixture*, yang tertanam di dalam tulang, sehingga berfungsi sebagai gigi alami, 2) *Abutment*, merupakan bagian implan yang

berada di atas tulang dan menghubungkan *implant body* dengan struktur supra dan 3) struktur supra adalah gigi tiruan.<sup>14</sup>

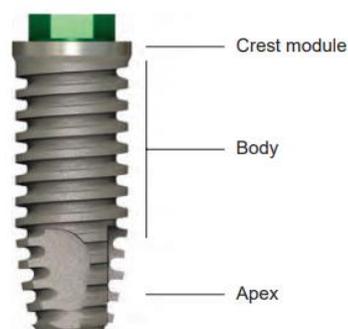


**Gambar 2.** Gigi Asli vs Implan<sup>15</sup>

### 2.1.3 Bagian-bagian pada *dental implant*

*Dental implant* terdiri atas beberapa bagian yaitu:<sup>16</sup>

1. Badan implan, merupakan bagian implan yang ditempatkan dalam tulang. Komponen ini dapat berupa silinder berulir atau tidak berulir, dapat menyerupai akar atau pipih. Bahan yang digunakan bisa terbuat dari titanium saja atau *alloy* titanium dengan atau tanpa dilapisi hidroksi apatit (HA). Badan implan dibagi lagi menjadi 3 bagian yaitu *module crest* (*cervical geometri*), *body*, dan *apex*. Setiap bagian dari suatu tubuh implan memiliki fitur yang bermanfaat dalam pembedahan atau aplikasi prostetik implan.<sup>16,17</sup>



**Gambar 3.** Bagian pada *dental implant*<sup>17</sup>

2. *Healing cap*, merupakan komponen berbentuk kubah yang ditempatkan pada permukaan implan dan sebelum penempatan *abutment*. Komponen ini memiliki panjang yang bervariasi antara 2-10 mm.<sup>16</sup>
3. *Abutment*, adalah bagian komponen implan yang disekrupkan masuk secara langsung ke dalam badan implan, dipasang menggantikan *healing cap* dan merupakan tempat melekatnya mahkota porselen. Bagian ini memiliki permukaan yang halus, terbuat dari titanium atau *alloy titanium*, panjang 1-10 mm.<sup>16</sup>
4. Mahkota, merupakan prosthesis gigi yang diletakkan pada permukaan *abutment* dengan sementasi (tipe *cemented*) atau dengan sekrup (tipe *screwed*) sebagai pengganti mahkota gigi dan terbuat dari porselen.<sup>16</sup>

#### **2.1.4 Indikasi dan Kontra indikasi penggunaan implan gigi**

Indikasi dari penggunaan *dental implant* 1) tidak mampu menggunakan gigi tiruan sebagian lepasan atau gigi tiruan lengkap, 2) kebutuhan menggunakan gigi tiruan cekat dalam jangka waktu yang lama disertai prognosis yang meragukan, 3) jumlah dan area yang tidak mendukung gigi penyangga, dan 4) pasien yang menolak gigi diasah untuk pembuatan gigi tiruan.<sup>14</sup>

Kontraindikasi penggunaan *dental implant* yaitu pasien memiliki penyakit sistemik akut, penyakit yang mencapai stadium akhir, pasien yang sedang hamil, penyakit metabolik tidak terkontrol, daerah implan yang sedang diterapi radiasi karena tumor, ekspektasi pasien yang tidak realistis,

motivasi pasien yang rendah, kurangnya pengalaman operator, dan tidak dapat ditangani menggunakan gigi tiruan.<sup>14</sup>

### **2.1.5 Penempatan implan dalam jaringan**

Berdasarkan letak penempatan implan, implan gigi terdiri dari:<sup>13</sup>

*a. Implant subperiosteal*

*Implant* ini pertama kali diperkenalkan oleh Muller dan Dahl pada 1948.

Implan ini tidak ditanam didalam tulang tetapi diletakkan di atas tulang alveolar dan di bawah periosteum. Sering digunakan pada rahang yang sudah tidak bergigi baik rahang atas maupun bawah.

*b. Implant endosteal/endosseous*

*Implant* ini ditanam ke dalam tulang rahang melalu gusi dan periosteum.

Pada *implant endosteal/endosseous* diharapkan tercipta osseointegrasi tanpa diperantarai jaringan lunak.

*c. Implant transosteal*

*Implant* ini diletakkan menembus tulang rahang dan hanya diperuntukkan pada rahang bawah saja. Implan jenis ini jarang digunakan karena dilaporkan memiliki tingkat keberhasilan yang rendah.

## **2.2 Implan Titanium**

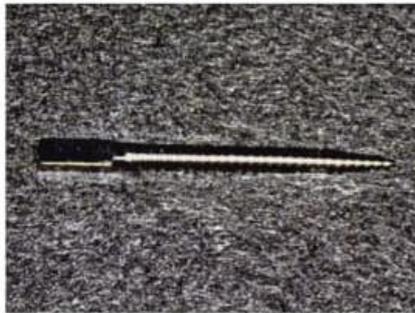
Telah lebih dari 25 tahun, titanium telah digunakan baik untuk endosseus maupun subperiosteal implan. Bagian dari implan dibuat dari titanium murni maupun logam campuran titanium. Baik titanium murni ataupun logam paduan titanium harus didasari sifat fisis, biologis dan mekanis yang baik untuk dapat digunakan sebagai implan gigi. Titanium murni memiliki densitas yang rendah,

yaitu sekitar 4,5 g/cm<sup>3</sup> serta memiliki sifat mekanis yang bisa dianggap sesuai dengan tulang, yaitu modulus elastik rendah, ringan, high strength dan high resilient. Paduan titanium memiliki performa yang lebih baik dibandingkan dengan titanium murni. Paduan tersebut menunjukkan sifat mekanis yang lebih baik dibandingkan titanium murni dengan terbentuknya *solid solution* yang berasal dari paduan logam lainnya. Titanium murni juga memiliki titik leleh  $\approx 1700^{\circ}\text{C}$  yang membuatnya sulit dileburkan. Paduannya dengan logam lain dapat menurunkan temperatur leburnya sehingga akan lebih mudah berinteraksi dengan oksigen, hidrogen dan nitrogen.<sup>18</sup>

Titanium merupakan logam yang mulai banyak digunakan dalam bidang kedokteran gigi terutama sebagai implan gigi. Terdapat tiga jenis titanium yang digunakan adalah titanium murni/*Commercial pure titanium* (CpTi), logam campuran titanium, serta titanium plasma sprayed (TPS). Titanium dipilih karena memiliki sifat biokompatibilitas yang baik disamping sifat fisik dan mekaniknya yang juga sangat baik. Titanium juga menunjukkan sifat unik, yaitu osseointegrasi. Osseointegrasi merupakan suatu proses pembentukan antar permukaan implan dan tulang secara langsung tanpa mempengaruhi jaringan lunak. Tidak ada jaringan parut, tulang rawan atau serat ligamen antara tulang dan permukaan implan. Kontak langsung dari tulang dan permukaan implan dapat diverifikasi secara mikroskopis.<sup>18</sup>

Kelebihan implan gigi yang terbuat dari titanium yaitu: (1) biokompatibilitas yang sangat baik karena sifat resistensi korosinya tinggi dan lapisan oksida yang melindungi jaringan lunak maupun jaringan keras rongga mulut, (2) berat jenis

rendah dan memiliki kekuatan tinggi, (3) dapat dipakai dalam jangka waktu yang sangat lama, (4) dapat bertahan pada suhu yang tinggi, (5) bersifat osseointegrasi, (6) tidak toksik dan tidak menimbulkan alergi, dan (7) dapat dicampur dengan logam lain. Sedangkan kekurangan implan gigi dari titanium yaitu: (1) tidak dapat diwarnai (2) mahal, dan (3) bersifat paramagnet.<sup>18</sup>



**Gambar 4.** *Titanium dental implant*<sup>19</sup>

### **2.3 Modifikasi Secara Fisik**

Metode modifikasi secara fisik pada paduan berbasis titanium adalah untuk merawat dan mengubah ultrastruktur permukaan dimana reaksi kimia tidak terjadi. Metode ini mencakup teknologi semprotan plasma, PIII, PIII&D, dan PVD. Metode modifikasi fisik relatif murah, dan metode serta mekanisme persiapannya sederhana. Dengan menggunakan metode fisik, lapisan, film atau pelapis permukaan yang dimodifikasi pada substrat titanium terutama dikaitkan dengan termal, kinetik, dan energi listrik.<sup>20</sup>

### **2.4 Modifikasi Secara Kimia**

Modifikasi permukaan *dental implant* secara kimia artinya mengubah sifat permukaan pembawa untuk dapat menghasilkan interaksi yang spesifik antara molekul permukaan sel, yang bukan hanya mempengaruhi sifat permukaan sel tapi juga menyebabkan perubahan dalam struktur internal dan fungsi sel. Beberapa

modifikasi kimia telah dilakukan pada permukaan implan untuk membuktikan osseointegrasi dan mengurangi pembentukan biofilm dengan menyediakan permukaan hidrofilik. Modifikasi kimia yang paling umum digunakan saat ini adalah *anodic oxidation*, *crystalline deposition*, dan *ultraviolet (UV) treatment or photofunctionalization*.<sup>20</sup>

## **2.5 Modifikasi Secara Mekanik**

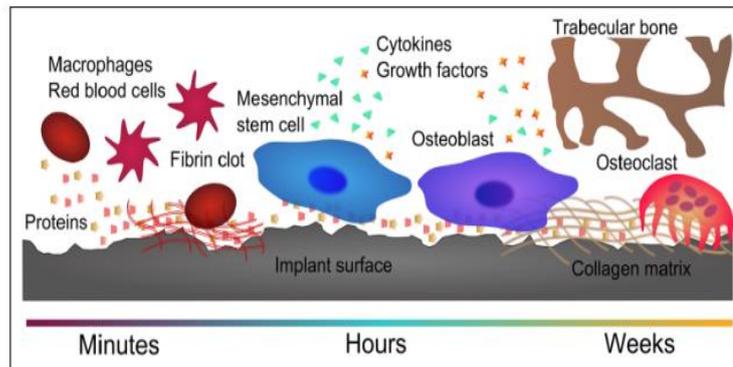
Metode modifikasi secara mekanis adalah salah satu metode paling awal yang digunakan untuk modifikasi permukaan titanium dan paduannya. Metode-metode ini dikembangkan untuk memberikan bentuk kasar pada paduan titanium untuk berbagai aplikasi. Metode mekanis masih banyak digunakan untuk aplikasi di bidang ilmu biomedis dan meliputi penggilingan, permesinan, pemolesan, dan peledakan permukaan. Penerapan prosedur ini dapat menyebabkan permukaan kasar yang dianggap baik untuk pertumbuhan sel jaringan keras dan untuk biomineralisasi. Namun metode ini menunjukkan bahwa kekasaran permukaan paduan menunjukkan efek yang lebih lama dalam peningkatan perlekatan sel, proliferasi dan diferensiasi sel osteogenik.<sup>21</sup>

## **2.6 Modifikasi Secara Biologi**

Perlakuan secara biologi terhadap permukaan titanium implan merupakan tahap untuk mengontrol fenomena interface antara implan dengan jaringan biologi untuk mendapatkan osseointegrasi. Perlakuan ini diharapkan dapat meningkatkan sifat biologis permukaan dalam bentuk peningkatan adesi dan migrasi sel dengan immobilisasi atau pengiriman berbagai protein, enzim atau peptida pada permukaan dental implant. Permukaan implan sangat menentukan jumlah sel yang melekat,

poliferasi, diferensiasi dan kualitas sel yang berkembang. Komposisi kimia dan tingkat kekasaran sangat mempengaruhi osseointegrasi implan.<sup>5</sup>

Karakteristik permukaan implan sangat mempengaruhi kecepatan dan kekuatan osseointegrasi, dengan faktor-faktor yang termasuk ke dalamnya adalah kandungan kimia di permukaan, topografi, *wettability*, muatan listrik/ion, energi permukaan, struktur kristal dan kristalinitas, kekasaran permukaan, potensi kimiawi, adanya zat-zat pengotor, ketebalan lapisan oksida titanium, dan adanya campuran logam atau non-logam. Diantara banyak faktor tersebut, *wettability* dan energi permukaan merupakan faktor yang paling krusial. Selain itu, banyak penelitian yang juga menyatakan bahwa topografi permukaan implan juga sangat mempengaruhi pertumbuhan jaringan tulang melalui aktivitas osteoblas yang akhirnya mempengaruhi tingkat osseointegrasi. Telah diketahui bahwa permukaan implan yang kasar memiliki nilai *bone to implant contact (BIC)* yang lebih tinggi dibandingkan dengan permukaan implan yang halus. Lebih jauh lagi tingkat *wettability* dari permukaan implan juga sangat mempengaruhi kesuksesan implan untuk membentuk osseointegrasi. *Wettability* berkaitan erat dengan besar energi permukaan yang dapat mempengaruhi adsorpsi protein pada permukaan implan yang berdampak pada pembentukan ECM hingga proliferasi osteoblas yang akhirnya berdampak pada nilai osseointegrasi. Sebagai tambahan, kristalinitas dan metode pelapisan HA juga sangat mempengaruhi tingkat osseointegrasi implan yang dihasilkan.<sup>22</sup>Pemberian molekul spesifik dapat menjadikan permukaan titanium menjadi bioaktif. Molekul- molekul ini berperan sebagai faktor pembuluh dan pelekat pada membran sel dan matrik secara ekstraseluler.<sup>5</sup>



**Gambar 5.** *Biological response timeline on the implant surface*<sup>23</sup>

Secara umum perawatan pasca pemasangan implan berlangsung 2 sampai 2,5 bulan. Selama rentang waktu tersebut implan diharapkan dapat terpasang dengan baik di tulang dan dapat diperoleh *primary stability*, yaitu terpasangnya implan gigi yang cukup kuat pada tulang rahang di awal pemasangan. *Primary stability* dibutuhkan agar proses penyatuan antara implan gigi dan tulang rahang melalui proses osseointegrasi.<sup>5</sup>

## 2.7 Stem Cell (sel punca)

Istilah *stem cell* atau sel punca diperkenalkan pertama kali oleh ahli histologi asal Rusia, Alex Ander Maksimov (1874-1928), pada kongres hematologi tahun 1908 di Berlin. Alex Ander Maksimov mengatakan bahwa didalam tubuh ada sel induk yang membentuk sel-sel darah. Pada tahun 1978 teori dari Alex Ander Maksimov terbukti dengan ditemukannya sel punca di sumsum tulang belakang manusia yang mempunyai kemampuan untuk membentuk seluruh jenis sel darah yang ada dalam tubuh manusia.<sup>24</sup>

*Stem cell* (sel punca) adalah sel multipoten dengan sifat pembaruan diri dan kapasitas untuk berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel yang berbeda, seperti neuron, hepatosit, kondrosit, dan osteoblas. Sel punca ditemukan dalam tubuh

manusia di berbagai bagian ekologi, seperti darah, sumsum tulang, tali pusat, pulpa gigi, papila apikal, dan ligamen periodontal. Sel punca dapat diklasifikasikan, berdasarkan penanda permukaan, menjadi tipe hematopoietik atau mesenkim. Banyak data mendukung penggunaan sel punca dalam pengobatan regeneratif. Penelitian telah difokuskan pada penggunaan sel hidup, perancah, dan faktor pertumbuhan untuk regenerasi bagian jaringan yang hilang. Sel punca memiliki aplikasi potensial dalam implantologi gigi. Kedokteran gigi implan sudah menggunakan banyak perancah dan faktor pertumbuhan yang dikembangkan melalui teknik rekombinan, untuk meningkatkan stabilitas dan osseointegrasi.<sup>25</sup>

## **2.8 Platelet Rich Plasma (PRP)**

*Platelet-Rich Plasma* (PRP) adalah suspensi trombosit di plasma yang berasal dari darah utuh yang semakin banyak digunakan dalam praktik klinis. Konsentrasi *platelet* di PRP adalah 2-6 kali lipat lebih tinggi daripada darah keseluruhan. Sifat kuratif PRP bergantung pada fakta bahwa trombosit adalah reseptor fisiologis dari berbagai faktor pertumbuhan, dengan fungsi penyembuhan yang memiliki peran aktif dalam regenerasi jaringan.<sup>26</sup>

Aplikasi PRP pertama kali diajukan oleh Ferrari pada tahun 1987 sebagai komponen transfusi autolog segera setelah operasi pembukaan jantung untuk mencegah transfusi produk darah homolog. Sampai saat ini PRP telah digunakan dalam bidang ortopedi, kedokteran olahraga, kedokteran gigi, otolaringologi, bedah saraf, urologi, oftalmologi, penyembuhan luka, kosmetika, bedah kardioraks dan maksilofasial.<sup>27</sup>

*Platelet rich plasma* adalah salah satu *growth factor* yang diperoleh dari sampel darah pasien yang mengandung beberapa sitokin, diantaranya *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dan *Transforming Growth Factor* (TGF). Selain itu PRP berfungsi sebagai sumber autolog dari dosis *platelet* konsentrasi tinggi. Istilah PRP termasuk *platelet* konsentrasi tinggi yang didapatkan oleh sentrifugasi satu atau dua langkah dari autolog darah. Sediaan PRP juga dinamakan sebagai *platelet pellet*, konsentrat *platelet* autolog atau gel *platelet*. *Platelet* tersebut menunjukkan efeknya melalui peningkatan proses penyembuhan jaringan lunak dan keras. Pada beberapa pustaka, PRP bekerja dengan degranulasi granula-granula  $\alpha$  pada trombosit yang terdapat sintesis dan pembentukan ulang faktor pertumbuhan. Sekresi aktif pada faktor ini adalah menginisiasi proses pembekuan darah ketika PRP diaktifkan oleh trombin. Faktor pertumbuhan biasanya ke reseptor trans membran mereka pada *stem cell* mesenkim dewasa, osteoblas, fibroblas, sel endotel serta juga menyebabkan proliferasi, formasi bakteri, produksi osteoid dan sintesis kolagen. Level PDGF-AB dan TGF- $\beta$ 1 menaikkan pengaktifan PRP, yang berarti presentasi faktor pertumbuhan level tinggi dalam aktivasi PRP. Selain itu, pada 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, fibronektin dan vitronektin.<sup>27</sup> PRP bekerja melalui degranulasi granula dalam *platelet* yang mengandung *growth factor* sintesis dan kemasan. *Growth factor* yang dilepaskan dari *platelet* yang teraktivasi berupa:<sup>27,28,29</sup>

a. *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*/glial/sel otot halus, meregulasi sekresi kolagenase dan sintesis kolagen, menstimulasi makrofag dan kemotaksis netrofil.<sup>28,29</sup>

b. *Transforming growth factor* beta 1 and beta 2 (TGF  $\beta$  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*, mitogensisi 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.<sup>28,29</sup>

c. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF)

Meningkatkan angiogenesis dan permeabilitas pembuluh, menstimulasi mitogenesis untuk sel *endothelial*.<sup>28,29</sup>

d. *Platelet derived endothelial cell growth factor*

Menstimulasi kemotaksis *endothelial*/ angiogenesis, meregulasi sekresi kolagenase, menstimulasi *epithelial*, mitogenesis mesenkimal.<sup>28,29</sup>

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

Kemotaksis untuk *fibroblast* dan mestimulasi sintesis protein, meningkatkan pembentukan tulang melalui proliferasi dan diferensiasi dari *osteoblast*.<sup>28,29</sup>

f. *Basic fibroblast growth factor* (bFGF)

Produksi kolagen, stimulasi angiogenesis, proliferasi mioblas, memicu pertumbuhan dan diferensiasi kondrosit dan *osteoblast*, mitogenik untuk sel mesenkimal, kondrosit dan *osteoblast*.<sup>28,29</sup>

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

Memicu angiogenesis, regenerasi kartilago, fibrosis dan adesi *platelet*.<sup>28,29</sup>

## 2.9 Arg-Gly-Asp (RGD)

Peptida asam arginin-glisin-aspartat (RGD) dikenal sebagai ligan yang paling utama untuk domain ekstraseluler reseptor integrin. Ekspresi spesifik dari reseptor ini di berbagai jaringan tubuh manusia dan hubungan yang erat dengan berbagai kondisi patofisiologi yang membuat reseptor ini dapat digunakan untuk diagnosis dan pengobatan beberapa penyakit serta regenerasi berbagai organ. Untuk alasan ini, berbagai bentuk ligan integrin berbasis RGD telah banyak digunakan dalam studi biomedis. Peptida RGD adalah urutan asam amino spesifik yang memainkan peran penting dalam adesi dan migrasi sel osteogenik. Peptida RGD menjadi salah satu perangsang integrin *osteoblast* yang memungkinkan pengikatan protein sekitarnya dan mengekspresikan berbagai penanda ekstraseluler sehingga terjadi proses adesi ke permukaan yang dilapisi. Beberapa penelitian *in vivo* telah menunjukkan bahwa kolagen tipe I yang mengandung urutan asam amino Arg-Gly-Asp (RGD) berguna untuk mempercepat fiksasi antara implan dan tulang di

sekitarnya, dan mengarah pada percepatan osseointegrasi dengan meningkatkan adesi sel, diferensiasi dan sekresi matriks ekstraseluler (ECM).<sup>11,30,31,32</sup>

### **2.10 P15 Peptida**

P15 adalah peptida 15 asam amino sintetik yang meniru domain pengikat sel dari rantai alfa-1 kolagen manusia dan telah menemukan aplikasi dalam melapisi permukaan bahan tulang anorganik untuk mendorong diferensiasi osteoblas dan untuk meningkatkan adhesi sel, migrasi, dan kelangsungan hidup. Selain mempromosikan adhesi sel, paparan peptida P15 ke sel punca mesenkimal menyebabkan ekspresi aktivitas *alkaline phosphatase* yang lebih tinggi, sebuah penanda diferensiasi osteoblas awal. Dilaporkan bahwa penyerapan nonspesifik dari peptida P15 ke permukaan paduan Ti mengarah pada peningkatan pertumbuhan sel, tetapi memiliki dampak terbatas pada *in vitro*.<sup>10,11</sup>

Melekatkan peptida ke permukaan titanium telah terbukti mendorong osseointegrasi, terutama dengan meningkatkan perlekatan, penyebaran, dan ekspresi gen osteogenik dan diferensiasi sel mesenkimal dan osteoblas.<sup>11</sup>

### **2.11 Extracellular Matrix (ECM)**

Matriks ekstraseluler adalah protein dari jaringan, dapat berupa kolagen, fibronectin, dan glikosaminoglikan. Matriks ekstraseluler memiliki peran dalam pemeliharaan fisik dari semua sel. Namun, sekarang diketahui bahwa ECM memiliki peran dalam banyak proses seluler termasuk proliferasi sel, diferensiasi sel dan migrasi. ECM dapat didefinisikan sebagai komponen non-seluler dari jaringan. ECM ada dalam tiap jaringan dan organ, dan tidak hanya berperan sebagai penutup fisik, namun juga memiliki fungsi penting dalam proses biokimia dan biomekanis

yang diperlukan untuk morfogenesis jaringan, diferensiasi dan homeostasis. ECM terdiri dari air, protein dan polisakarida, masing-masing ECM jaringan memiliki ECM dengan komposisi sendiri yang dihasilkan selama perkembangan jaringan yang dinamis dan timbal balik antara bermacam-macam komponen sel (sel epitel, fibroblas, dan adiposa) dengan sel dan protein yang berevolusi pada lingkungan mikro. Matriks ekstraseluler adalah komponen mendasar dari jaringan dan organ, memberikan dukungan struktural dan non-struktural yang mengarah pada osseointegrasi tulang. Implan gigi yang dilapisi dengan protein ECM menunjukkan efek positif pada pembentukan tulang peri-implan. Selain itu juga ECM memfasilitasi komunikasi seluler. Integrin, protein transmembran pada permukaan sel, menghubungkan sitoskeleton sel ke ECM, mengaktifkan jalur pensinyalan yang memodulasi proliferasi sel, morfologi, adhesi, dan kematian sel.<sup>33,34,35</sup>

## **2.12 Drug**

### **2.12.1 Bifosfat**

Bifosfonat merupakan sekelompok obat yang biasa digunakan untuk pengobatan osteoporosis, pada implan gigi dapat secara positif mempengaruhi osseointegrasi, yang diukur dengan torsi pelepasan, kontak tulang-ke-implan, dan pembentukan tulang baru. Bifosfat dapat mengurangi resorpsi tulang dengan menghambat dan mendorong apoptosis osteoklas melalui metabolisme tulang. Namun, penggunaan bifosfat memiliki kekurangan yaitu lapisan bifosfonat pada permukaan implan berpotensi meningkatkan adhesi bakteri dan pembentukan biofilm karena efek daya tarik bakteri dapat dikaitkan dengan struktur kimia bifosfonat yang menampilkan interaksi elektrostatis langsung

dengan bakteri, kelemahan pelapisan bifosfat ini juga dapat meluas ke implan titanium yang dimodifikasi bifosfonat.<sup>36</sup>

### 2.12.2 Statin

Obat dari turunan statin, seperti simvastatin, paling sering digunakan untuk menurunkan kolesterol. Namun, penerapannya dalam implantologi telah didiskusikan baru-baru ini. Secara khusus, simvastatin dapat meningkatkan kontak tulang-ke-implan dan mendorong pembentukan tulang dengan merangsang ekspresi BMP (*bone morphogenetic protein*) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). Permukaan titanium berpori bermuatan simvastatin meningkatkan aktivitas *alkaline phosphatase*, sintesis kolagen tipe I, dan pelepasan osteokalsin dari pra-osteoblas *in vitro* dan menunjukkan bahwa pemuatan simvastatin mempercepat diferensiasi osteogenik pra-osteoblas. Namun, harus dicatat bahwa studi yang lebih standar dengan risiko bias yang lebih kecil diperlukan untuk lebih memperjelas peran statin dalam osseointegrasi. Selain itu, studi praklinis lain telah menunjukkan bahwa statin mengurangi aktivitas osteoklastik dan menstimulasi osteoblas. Statin juga telah dilaporkan meningkatkan angiogenesis dan osteogenesis dengan meningkatkan penyembuhan tendon-tulang. Selain itu studi *in vivo* dan *in vitro* telah mengungkapkan bahwa statin mereduksi aktivitas osteoklas, mengaktifkan diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang serta memiliki efek menguntungkan pada kepadatan tulang. Khususnya meningkatkan ekspresi *bone morphogenetic protein-2* (BMP-2) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF).<sup>11,37,38</sup>

### 2.13 Remodeling Tulang Disekitar Titanium *Dental Implant*

Dalam istilah klinis, laju remodeling tulang, disebut juga pergantian tulang, adalah periode yang diperlukan bagi tulang baru untuk menggantikan tulang yang ada dan menjamin adaptasi tulang baru kelengkungan mikronya. Secara mikroskopis, remodeling tulang terdiri dari resorpsi tulang oleh osteoklas, diikuti oleh pembentukan tulang oleh osteoblas.<sup>39</sup>

Osteoklas, dibentuk oleh fusi sel-sel mononuklear dari garis keturunan hematopoietik sel raksasa berinti banyak yang mendegradasi matriks tulang termineralisasi. Osteoklas berada dipermukaan tulang, dalam denominasi Howship lacunae. Dalam sitoplasmanya, osteoklas menghadirkan enzim fosfatase asam, yang dapat dibedakan dari iso enzim lainnya karena tahan terhadap penghambatan oleh asam tartarat, sehingga dinamakan asam tartrat tahan asam fosfatase (TRAP). Selain TRAP, osteoklas juga mensintesis enzim lain, seperti *metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *cathepsin K*.<sup>39</sup>

Osteoblas, sel yang berasal dari prekursor mesenkim, adalah mononukleat, berukuran lebih kecil dari osteoklas dan terkait dengan produksi dan mineralisasi matriks jaringan tulang. Mereka ditempatkan dalam lapisan kontinyu pada permukaan matriks tulang. Osteoblas dan pra-osteoblas menunjukkan enzim *alkaline phosphatase* (ALP) tingkat tinggi pada permukaan membran sitoplasma yang ketika dilepaskan, berkontribusi pada inisiasi mineralisasi dan pertumbuhan progresif kristal hidroksiapatit. Dalam proses awal pembentukan jaringan tulang, setelah osteoblas menyekresi lapisan pertama matriks organik. Dari osteoblas yang berdekatan dengan matriks tulang organik yang baru disintesis, vesikel kecil

muncul. ALP dari enzim yang menghidrolisis ion fosfat, memasok ke bagian dalam vesikel. Peningkatan konsentrasi ion kalsium di dalam vesikel ini juga terjadi, mungkin melalui fosfolipid di membrannya. Jadi jenuh fosfat dan kalsium terjadi, menghasilkan pengendapan fosfat dan kalsium di dalam vesikel. Setelah itu, terjadi pecahnya membran vesikel dan mineralisasi menyebar ke seluruh matriks. Proses ini adalah karakteristik di mana pembentukan dan mineralisasi jaringan tulang terjadi. Dengan demikian, ALP berkontribusi pada awal mineralisasi dan pertumbuhan progresif kristal hidroksiapatit dari matriks tulang.<sup>39</sup>

Terminologi yang digunakan untuk menggambarkan proses penyembuhan tulang disekitar *implant*:<sup>12</sup>

- Osteoinduksi: Proses di mana sel-sel yang tidak berdiferensiasi dan pluripoten distimulasi untuk berkembang menjadi sel pembentuk tulang.<sup>12</sup>
- Osteokonduksi: Proses di mana suatu permukaan menjadi osteokonduktif dan memungkinkan tulang bertumbuh di sepanjang permukaan, ke saluran dan pori-porinya.<sup>12</sup>
- Kontak osteogenesis: Proses dimana tulang awalnya terbentuk dalam kontak dengan implan jika kondisinya menguntungkan. Permukaan implan bertekstur lebih baik daripada permukaan implan yang halus. Permukaan implan bertekstur meningkatkan kepatuhan jaringan fibrin yang bertindak sebagai *scaffold* untuk migrasi sel dan pembentukan osteoid langsung pada permukaan implan.<sup>12</sup>
- Jarak osteogenesis: Bila terjadi gap yang bermakna hadir antara implan dan tulang, atau ketika permukaan implan disajikan, jarak osteogenesis terjadi jauh

dari implan pada permukaan tulang. Jarak osteogenesis melibatkan "pemotongan kerucut" pembuluh darah baru dan aktivitas osteoklastik. Tulang pipih trauma diserap, sementara pembentukan tulang baru konsentris terjadi sekitar pembuluh darah baru.<sup>12</sup>

Tiga fase dari penyembuhan tulang pada implan gigi:<sup>12</sup>

1. Fase 1: Respon peradangan kemotaksis sel mesenkimal dan sitosis fago dari sisa-sisa jaringan dalam 48 jam pertama setelah operasi. Pembekuan darah terjadi di sebelah implan mengakibatkan aktivasi trombosit dan *leukocytes* di hematoma, dan pembentukan jaringan fibrin yang menempel pada permukaan implan. Keterikatan lebih baik pada permukaan bertekstur daripada permukaan yang halus. Sel osteogenik bermigrasi ke permukaan implan dan diikuti pembentukan osteoid oleh tulang, langsung pada permukaan implan.<sup>12</sup>
2. Fase 2: Regenerasi Angiogenesis terjadi dalam 48-72 jam, diikuti oleh granulasi, yang memakan waktu hingga 3 minggu. Angiogenesis berlangsung dengan kecepatan 50µm/hari, membutuhkan waktu sekitar 10 hari untuk memulihkannya mikrosirkulasi. Osteogenesis terjadi selama 4-6 minggu dan distimulasi untuk melepaskan agen induktif seperti *bone morphogenetic protein* (BMP). *Immature woven bone* yang terbentuk dalam 7 hari ini berangsur-angsur digantikan oleh tulang pipih padat, yang terbentuk dan matang. Dengan permukaan implan yang bertekstur, bentuk tulang langsung pada permukaan implan (kontak osteogenesis), dan juga terbentuk di sisi tulang, dengan penggabungan bertahap.<sup>12</sup>

3. Fase 3: Renovasi Pada 4 minggu *immature woven* tulang secara bertahap digantikan oleh tulang pipih, dengan maksimal deposisi tulang dicapai pada 3-4 bulan. Radiografi telah digunakan untuk menunjukkan peningkatan kepadatan tulang di sekitar fungsi implan. Renovasi berlanjut sebagai respons terhadap pemuatan fungsional dan mencapai "*steady state*" sekitar 18 bulan.<sup>12</sup>

## 2.14 Osseointegrasi

### 2.14.1 Definisi

Osseointegrasi didefinisikan sebagai kontak yang terjadi tanpa adanya interposisi dari jaringan tak bertulang diantara tulang normal yang mengalami remodeling dengan *implant*. 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. 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.<sup>40</sup>

Proses osseointegrasi *dental implant* memerlukan waktu antara 3-6 bulan. Setelah terjadi penyatuan implan gigi dengan tulang rahang, gigi tiruan buatan dapat dipasang dan proses implan akan selesai.<sup>40</sup>



permukaan sintetik. Platelet mengeluarkan serotonin dan histamin yang dapat mengakibatkan terjadinya agregasi dan trombosis. 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.<sup>40</sup>

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 *kondroblast*. Kalus fibro-kartilago kemudian terbentuk dan berubah menjadi kalus tulang. Tulang imatur ini kemudian disebut dengan tulang anyaman (*woven bone*).<sup>41</sup>

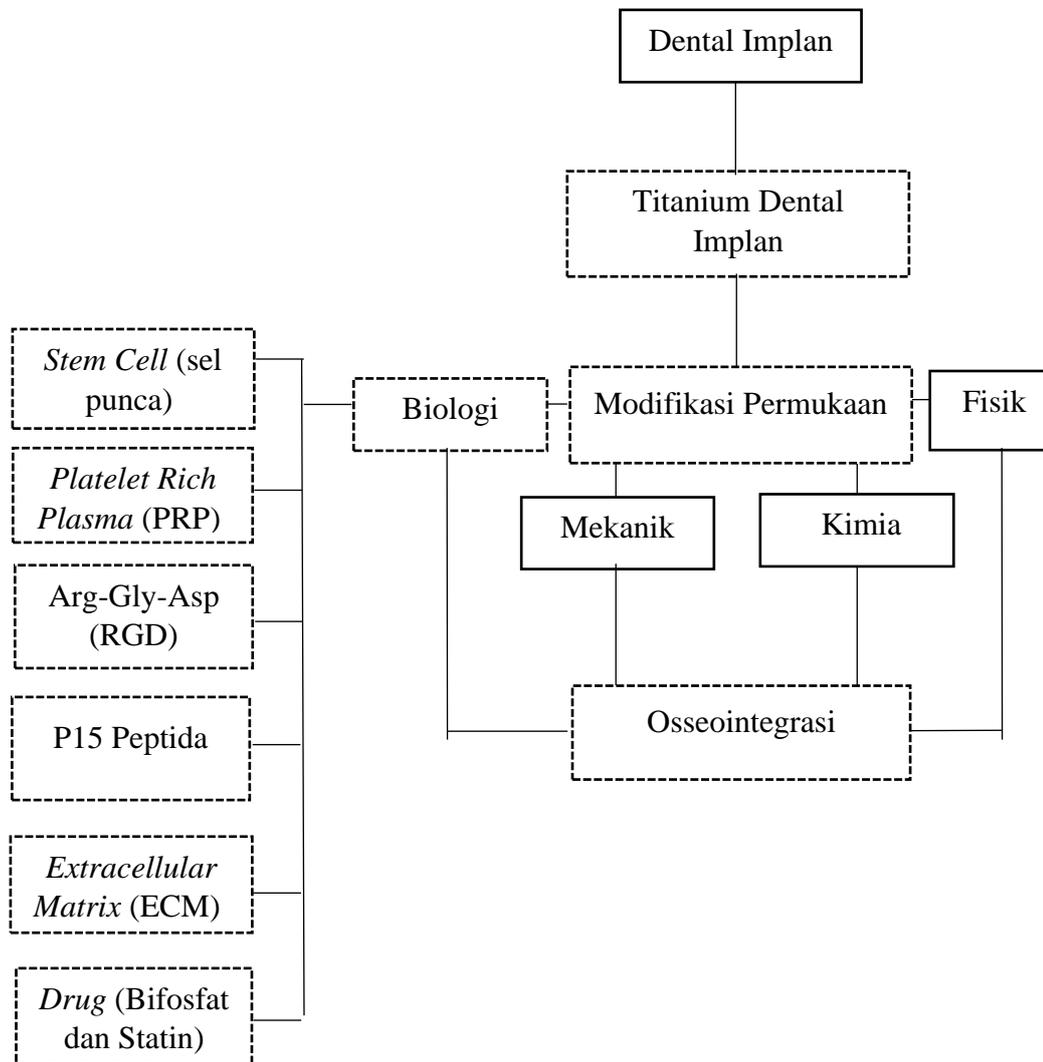
Fase berikutnya yang terjadi adalah fase maturasi. Tulang anyaman aposisional terletak pada *scaffold* dari tulang nekrotik dalam ruang peri-implan sebagai hasil dari trauma operatif dengan mendiferensiasikan sel-sel mesenkim dalam massa jaringan granulasi. Resorpsi simultan dari trabekula dan tulang yang baru terbentuk (*woven bone*), bersamaan dengan deposisi dari lamella yang matur berangsur menghasilkan remodeling tulang yang lengkap. Dalam remodeling tulang, sel osteoblas memegang peranan pada proses absorpsi tulang selama osseointegrasi, osteoblas adalah sel berinti satu dalam 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.<sup>41</sup>

Osteoblas memegang peranan selama proses osseointegrasi. 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.<sup>41</sup>

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 osteokalsin dan osteonektin yang merupakan 40-50% protein non kolagen pada tulang. Protein lain yang dihasilkan osteoblas adalah glikosaminoglikan, osteopontin, sialoprotein tulang, fibronektin, vitronektin dan trombospondin yang berfungsi sebagai perekat yang berinteraksi dengan integrin.<sup>41</sup>

## 2.15 Kerangka Teori



Keterangan gambar:

:    variabel dikaji

:    variabel tidak dikaji