

Kontribusi Lapisan Hidroksiapatit pada Purwarupa Implan Titanium terhadap Nilai Osseointegrasi Melalui *Removal Torque Test*

Gunawarman^a, Jon Affi^b, Ilhamdi^c, Nuzul Ficky Nuswantoro^d, Djong Hon Tjong^e, Menkher Manjas^f

^{a,b,c}Jurusan Teknik Mesin, Fakultas Teknik, Universitas Andalas, Padang, 25163
e-mail: gunawarman@eng.unand.ac.id, jonaffi@eng.unand.ac.id, ilhamdi@eng.unand.ac.id

^{d,f}Program Studi Doktor Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, 25163
e-mail: nuswantoro.ratissa@gmail.com

^eJurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas, Padang 25163
e-mail: tjong20@yahoo.com

Kata kunci:

Hidroksiapatit
Titanium
Implant
Osseointegration
Removal Torque Test

ABSTRAK

Biomaterial titanium mulai banyak digunakan sebagai bahan implan karena mempunyai kekuatan tinggi, lentur, tahan korosi dan biokompatibilitas yang baik. Namun demikian, titanium bersifat bioinert yang membuatnya tidak bisa berinteraksi dan menyatu dengan jaringan hidup. Untuk menutup kelemahan ini, titanium perlu dilapisi dengan bahan yang mempunyai bioaktivitas tinggi seperti biokeramik hidroksiapatit (HA). Pada studi ini, pelapisan HA telah dilakukan pada purwarupa implan berbentuk sekrup yang terbuat dari paduan titanium tipe β yang relatif baru dikembangkan, yakni Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (TNTZ). Proses pelapisan dilakukan dengan menggunakan metode Electrophoretic Deposition (EPD). Lapisan HA pada permukaan TNTZ meningkatkan bioaktivitas implan logam ini sehingga memicu proses penyatuan implan dengan jaringan hidup (*osseointegration*). Parameter yang digunakan untuk menentukan nilai osseointegrasi ini adalah besarnya gaya puntiran (torsi) yang dibutuhkan untuk melepaskan sekrup dari tulang dengan menggunakan alat removal torque tester (RTT). Untuk itu, sekrup TNTZ berukuran M3x0.5 yang tidak dilapisi HA (tanpa HA) dan yang sudah dilapisi HA (lapis HA) ditanamkan pada paha atas (tibia) hewan uji mencit *Rattus norvegicus* Wistar kemudian dipelihara selama 2 (dua) minggu. Setelah itu, hewan uji dimatikan, dan besaran torsi untuk melepaskan masing-masing sekrup dari tibia mencit diukur dengan alat RTT tersebut, dan dilanjutkan dengan analisis histopatologi pada jaringan bekas pemasangan implan. Hasil studi menunjukkan bahwa implan TNTZ dengan lapis HA memiliki nilai osseointegrasi yang jauh lebih tinggi (470%) dari implan tanpa HA. Analisis histopatologi menunjukkan bahwa proses pembentukan jaringan baru (*osteogenesis*) yang jauh lebih banyak pada jaringan tulang yang dipasang implan TNTZ lapis HA dibandingkan dengan tanpa HA. Disamping itu, adanya lapisan HA pada permukaan implan juga mampu mengurangi reaksi inflamasi yang berlebihan pada jaringan tulang hewan uji dalam waktu yang relatif singkat.

Keyword:

Hydroxyapatite
Titanium
Implant
Osseointegration
Removal Torque Test

ABSTRACT

Titanium biomaterials are starting to be widely used as implant materials because they have high strength, flexibility, corrosion resistance and good biocompatibility. However, titanium is bioinert which makes it unable to interact and blend with living tissue. To cover this weakness, titanium needs to be coated with a material that has high bioactivity such as hydroxyapatite (HA) bioceramic. In this study, HA coating was carried out on a screw-shaped implant prototype made of a relatively recently developed β -type titanium alloy, namely Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (TNTZ). The coating process is carried out using the Electrophoretic Deposition (EPD) method. The HA layer on the TNTZ surface increases the bioactivity of these metallic implants thereby triggering the process of implant integration with living tissue (*osseointegration*). The parameter used to determine the osseointegration value is the amount of torsion required to remove the screw from the bone using a

removal torque tester (RTT). For this reason, TNTZ screws measuring M3x0.5 which were not coated with HA (without HA) and which had been coated with HA (HA coated) were implanted in the upper thigh (tibia) of *Rattus norvegicus* Wistar mice and then reared for 2 (two) weeks. After that, the test animals were turned off, and the magnitude of the torque to remove each screw from the tibia of mice was measured with the RTT device, and continued with histopathological analysis of the implanted tissue. The results of the study showed that TNTZ implants with HA coating had a much higher osseointegration value (470%) than implants without HA. Histopathological analysis showed that the process of new tissue formation (osteogenesis) was much more abundant in bone tissue with HA-coated TNTZ implants compared to those without HA. In addition, the presence of an HA layer on the surface of the implant was also able to reduce the excessive inflammatory reaction in the bone tissue of the test animals in a relatively short time.

1. PENDAHULUAN

Permintaan implan prostetik untuk bedah ortopedi cenderung terus naik karena meningkatnya jumlah pasien kerusakan tulang akibat kecelakaan maupun osteoporosis [1]. Material implan yang umum digunakan adalah baja tahan karat, paduan *cobalt-chrome*, dan paduan titanium karena logam ini memiliki kekuatan yang tinggi, tahan korosi, dan mempunyai biokompatibilitas yang lebih baik dari logam lain [2]. Meskipun begitu, penggunaan implan logam ini dapat menimbulkan masalah seperti peningkatan kadar ion logam di dalam darah pasien, inflamasi kronik, dan reaksi hipersensitivitas terhadap implan pasca implantasi [3]–[6]. Titanium dipercaya sebagai logam yang paling bio-kompatibel untuk digunakan sebagai bahan implan ortopedi. Salah satu jenis titanium yang dikembangkan untuk aplikasi ini adalah Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr (TNTZ), dimana titanium tipe- β ini dirancang untuk memiliki modulus elastisitas yang mendekati modulus elastisitas tulang manusia, serta memiliki unsur paduan dari logam non-toksik [7].

Namun, penggunaan titanium sebagai implan ortopedi masih tetap memiliki kelemahan seperti adanya kasus alergi akibat dari lepasnya lapisan oksida (TiO₂) ke dalam jaringan tubuh pasien dan memicu respon inflamasi [8]–[10]. Lebih jauh lagi, sifat *inert* dari titanium membuat material ini tidak bersifat bioaktif sehingga belum mampu memicu pertumbuhan jaringan tulang yang baru setelah implantasi [11], [12]. Ini memang masalah umum pada semua implan logam yang dapat menyebabkan kegagalan implan akibat rendahnya kemampuan osseointegrasi dan respon inflamasi yang berlebihan [13], [14]. Oleh karena itu, diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan sifat bioaktivitas paduan titanium dengan cara melapisi dengan material bioaktif seperti hidroksiapatit (HA) karena sejatinya bahan ini merupakan unsur utama penyusun tulang. Banyak metode yang dapat digunakan untuk melapiskan HA pada titanium dan salah satunya adalah *electrophoretic deposition* (EPD). Metode ini banyak dipilih karena kemudahan instrumentasi, biaya operasional yang murah, dan kemampuan untuk melapisi material dalam bentuk yang kompleks [15]–[17].

Metode EPD memanfaatkan aliran listrik untuk mendeposisikan partikel HA pada permukaan logam di dalam suspensi cairan. Kualitas lapisan yang dihasilkan dapat diatur dengan cara mengoptimalkan besar voltase dan lama waktu pelapisan pada proses EPD ini [18], [19]. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pelapisan HA pada implan TNTZ dengan menggunakan metode EPD terhadap osseointegrasi dan inflamasi yang diamati secara *in vivo* pada tikus *Rattus norvegicus* Wistar. Nilai osseointegrasi diperoleh dengan mengukur besarnya gaya puntiran (torsi) yang dibutuhkan untuk melepaskan implan dari tulang dengan menggunakan alat *removal torque tester*.

2. METODE PENELITIAN

2.1. Pembuatan Implan

Purwarupa implan dibuat dari titanium TNTZ berbentuk batang yang kemudian dibubut menjadi sekrup tipe M3x0.5 dengan panjang bagian ulir adalah 3 mm dan panjang bagian kepala adalah 2 mm. Sekrup kemudian diberi perlakuan pelarutan selama 1 jam. Sekrup selanjutnya dibersihkan menggunakan kertas amplas hingga bersih dari kerak dan kotoran. *Pre-treatment* dilakukan dengan merendam sampel dalam ethanol 96% dan kemudian acetone di dalam *ultrasonic cleaner* selama 15 menit. Setelah itu, seluruh

sampel direndam di dalam HNO₃ 10% selama 30 menit dan berikutnya di dalam NaOH selama 1 jam. Selanjutnya sampel dikeringkan dengan cara dipanaskan pada suhu 50oC di atas *hot plate magnetic stirrer*.

2.2. Proses pelapisan menggunakan EPD

Suspensi HA dibuat dengan cara mencampurkan 4 gram serbuk HA ke dalam 100 mL etanol yang kemudian terus diaduk menggunakan *magnetic stirrer* selama 1 jam pada temperatur ruang. Proses pelapisan menggunakan metode EPD dilakukan dengan cara memasang batang karbon pada anoda dan sampel TNTZ pada katoda yang kemudian keduanya dihubungkan pada *power supply*. Selanjutnya katoda dan anoda direndam ke dalam suspensi HA sambil suspensi terus diaduk menggunakan *magnetic stirrer*. Voltase yang digunakan adalah 7 Volt dan waktu pelapisan adalah selama 5 menit.

2.3. Proses Implantasi

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih *Rattus norvegicus Wistar* jantan dengan usia 3 bulan dan berat 300 gram. Hewan uji diaklimatisasi selama seminggu sebelum implantasi dilakukan. Proses implantasi dilakukan dalam kondisi aseptis dan steril. Proses implantasi diawali dengan anestesi hewan uji, kemudian sekrup TNTZ tanpa dan dengan lapisan HA diimplankan pada tibia sebelah kanan hewan uji. Setelah dipelihara selama dua minggu, hewan uji kemudian dimatikan, dan selanjutnya dilakukan pengoleksian sampel darah untuk pengukuran kadar faktor inflamasi yaitu TNF- α . Pengujian *removal torque* dilakukan pada sampel sekrup TNTZ yang terpasang pada tibia hewan uji.

2.4. Analisis Histologi

Jaringan tibia hewan uji difiksasi dalam formalin 10% dengan *buffer phosphate* pH netral selama 12 jam. Kemudian dilanjutkan dengan dekalsifikasi menggunakan HCl 8% selama 48 jam. Selanjutnya dilakukan pemrosesan jaringan untuk pembuatan blok parafin yang kemudian dipotong menggunakan mikrotom pada ketebalan 4 μ m. Sediaan kemudian diwarnai dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin. Pengamatan dilakukan dengan pemotretan sediaan HE dengan mikroskop optik Olympus BX 51 pada perbesaran 200x (Objektif 20x). Selanjutnya dilakukan pengamatan mikroskopik jaringan granulasi dan kalus pada daerah bekas implan.

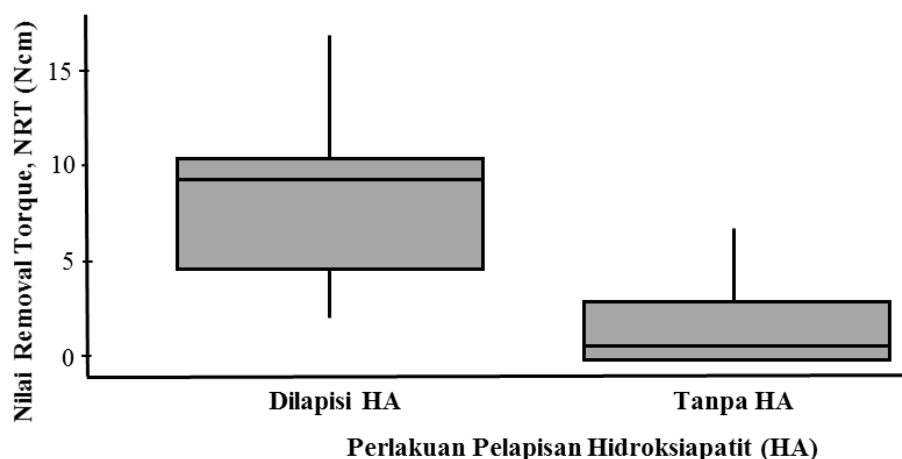
2.5. Analisis Data

Analisis statistik pada data kuantitatif dilakukan dengan menggunakan *software R statistic*. Uji T Independen dilakukan untuk melihat adanya perbedaan rata-rata nilai *removal torque* pada kelompok perlakuan implan tanpa lapisan HA dan dengan lapisan HA. Uji yang sama juga dilakukan untuk kadar TNF- α . Hasil dinyatakan signifikan jika $p < 0.05$. Kemudian analisis deskriptif dilakukan untuk data kualitatif berupa gambaran histologis jaringan tibia tikus Wistar setelah pemasangan implan tanpa dan dengan lapisan HA.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

2.1. Nilai *Removal Torque* (NRT)

Gambar 1 merupakan boxplot yang menunjukkan perbedaan nilai *removal torque* (NRT) dari kelompok perlakuan hewan uji yang dipasang implan TNTZ tanpa dan dengan lapisan HA. Implan yang dilapisi dengan HA memiliki NRT (rerata 8,1 Ncm) yang jauh lebih tinggi (4,7 kali) dibandingkan dengan NRT implan tanpa lapisan HA (rerata 1,7 Ncm). Uji statistik dengan menggunakan uji T independen juga menunjukkan bahwa rata-rata NRT antara kedua kelompok perlakuan juga berbeda secara signifikan. Hasil ini menunjukkan bahwa penambahan lapisan HA pada permukaan implan TNTZ akan meningkatkan osseointegrasi antara implan dengan jaringan tulang.



Gambar 1. Pengaruh Pelapisan HA pada TNTZ terhadap nilai *removal torque*

Hal ini selaras dengan hasil penelitian lain bahwa implan yang dilapisi dengan HA dapat meningkatkan pertumbuhan jaringan tulang baru di sekitar daerah implan setelah 2 minggu [20]. Peningkatan bioaktivitas dari HA tersebut adalah juga berkorelasi dengan peningkatan kekasaran permukaan yang berimplikasi pada bertambahnya area yang dapat berkontak langsung dengan jaringan tulang [21], [22].

Selain itu, dengan meningkatnya kekasaran permukaan maka akan memfasilitasi sel-sel osteoprogenitor untuk menempel pada permukaan implan yang akhirnya akan meningkatkan pertumbuhan jaringan tulang yang baru [23], [24]. Sel osteoblas menyukai permukaan implan dengan topografi yang kasar karena dapat meningkatkan *wettability* dari permukaan implan serta memberikan lingkungan mikro yang sesuai untuk sel-sel yang menjalankan perbaikan tulang sehingga dapat mengurangi waktu penyembuhan dan meningkatkan osseointegrasi [25]. Lapisan HA mengandung protein *endogenous* dan dapat dijadikan matriks bagi penempelan dan pertumbuhan sel-sel osteogenik. Peningkatan luas area permukaan dari material implan juga menyebabkan kontak antara implan dengan jaringan tulang semakin kuat. Namun, ketebalan lapisan HA dilaporkan menurun setelah penggunaan lebih dari 12 minggu [26].

Lapisan HA pada permukaan implan dikatakan bioaktif didasarkan kepada serangkaian peristiwa yang menghasilkan presipitasi CaP pada material implan melalui pertukaran ion secara solid yang terjadi pada daerah antar muka (*interface*) antara implan dengan jaringan tulang. Lapisan CaP tersebut kemudian akan terus berkembang melalui *octacalcium phosphate* yang secara biologis ekuivalen dengan hidroksiapatit yang kemudian berperan besar dalam perkembangan jaringan tulang [27]. Selain itu, senyawa kalsium fosfat metastabil (HA) yang berada di permukaan titanium ini memiliki kemampuan untuk menginduksi material apatit tulang yang ada di jaringan tulang di sekitar area pemasangan implan untuk tumbuh dan berkembang di permukaan implan tersebut [28]. Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa lapisan HA pada permukaan material implan titanium dapat mempercepat periode penyembuhan tulang dibandingkan dengan implan tanpa lapisan HA dan mampu meningkatkan proliferasi sel-sel tulang dengan lebih baik [29].

Fasa mineral yang terdapat pada lapisan HA merupakan dasar atas apa yang dinamakan sebagai ikatan antara permukaan implan dengan jaringan tulang. Proses pertumbuhan kristal epistaksis berimplikasi terhadap ikatan antara lapisan HA pada permukaan implan dengan matriks yang termineralisasi. Proses ini dapat berjalan melalui sebuah fasa organik yang berkontribusi terhadap kontrol biokimia di permukaan implan. Kecepatan mineralisasi HA pada permukaan implan akan membuat sebuah implan semakin bioaktif. Sifat osteokonduktif dari HA kemungkinan besar disebabkan oleh kemampuan HA untuk menjadi tempat adhesi protein setelah implantasi. Meskipun begitu, faktor utama yang paling mempengaruhi sifat bioaktivitas dari HA adalah komposisi ion kalsium yang sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan jaringan tulang [30].

Peningkatan nilai osseointegrasi antara jaringan tulang dengan implan TNTZ yang dilapisi oleh partikel HA dipengaruhi oleh sifat HA yang dapat larut ketika berkontak langsung dengan cairan tubuh. Keberadaan HA dalam lingkungan biologis jaringan tulang kemudian meningkatkan jumlah ion fosfor di area sekitar implan. Ion ini kemudian akan meningkatkan aktivitas osteoblas dan membentuk formasi tulang yang baru. Peningkatan osseointegrasi ini juga sangat berkaitan dengan adanya jaringan tulang trabekular disekitar implan yang kemudian akan meningkatkan kekuatan fiksasi dari implan tersebut [31], [32].

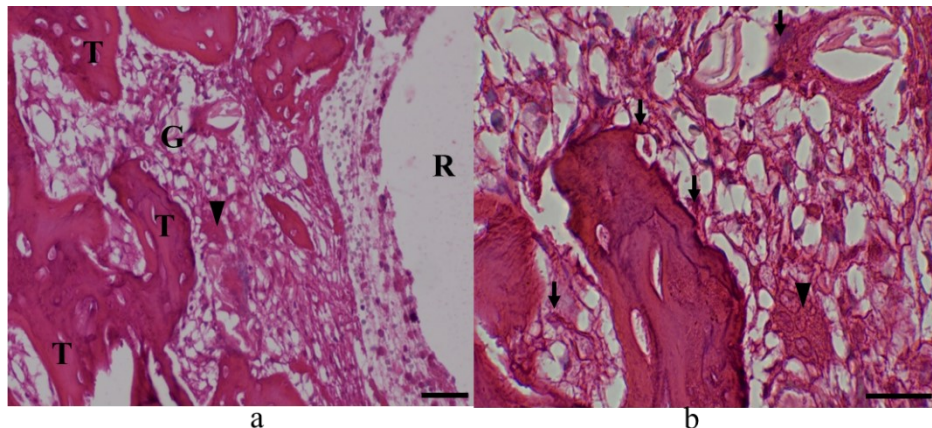
Berdasarkan penelitian yang membandingkan antara pengaruh implan yang dilapisi HA dengan implan yang dilapisi *bisphosphonate* dilaporkan bahwa implan yang dilapisi *bisphosphonate* sangat bermanfaat untuk implan fiksasi karena dapat menginduksi pertumbuhan jaringan tulang dengan lebih cepat sementara itu implan dengan lapisan HA lebih cocok untuk penggunaan dalam waktu yang lama (prostetik) karena memiliki tingkat osseointegrasi yang lebih baik [33].

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 [27]. 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 [27]. Sebagai tambahan, kristalinitas dan metode pelapisan HA juga sangat mempengaruhi tingkat osseointegrasi implan yang dihasilkan [34].

Nilai osseointegrasi yang dihasilkan pada penelitian ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan implan titanium Ti6Al4V tanpa lapisan HA baik pada tulang normal maupun tulang dengan osteoporosis [35]. Pada sisi lain, tingkat kekasaran permukaan yang lebih tinggi cenderung untuk meningkatkan adhesi makrofag pada permukaan implan dan memicu aktifitas pro-inflamasi dengan mendorong sekresi TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan nitrit oxide. Sementara itu, permukaan titanium yang lebih halus (*micro topografi* dan *nanotopography*) dapat meningkatkan energi permukaan (*hidrofobitas*), mereduksi kontaminasi permukaan, dan menginduksi polarisasi makrofag menjadi fenotipe M2 (*pro-healing*) [36], [37].

2.2. Hasil Pengamatan Histopatologi

Gambar 2 merupakan fotomikrograf dari sediaan histologi jaringan granulasi dan callus paska implantasi titanium paduan TNTZ tanpa lapisan HA pada tulang tibia hewan coba. Pada gambar sebelah kiri dapat dilihat adanya rongga pasca kavitasi atau pemasangan implan (R), jaringan granulasi (G), dan trabekula tulang (T). Kemudian, gambar sebelah kanan menunjukkan adanya sedikit formasi sel-sel osteoblas (panah) dan osteoklas (mata panah). Hasil ini menunjukkan bahwa jaringan tulang yang diamati pasca implantasi titanium TNTZ tanpa lapisan HA masih mengalami inflamasi meskipun telah melewati waktu dua minggu. Hal ini ditunjukkan dengan adanya jaringan granulasi yang masih mendominasi area pengamatan meskipun sudah terlihat adanya aktivitas sel-sel osteoblas yang sangat sedikit serta adanya sel osteoklas yang aktif semakin memperkuat asumsi bahwa aktivitas inflamasi masih terjadi pada jaringan ini setelah pemasangan implan selama dua minggu. Tingginya tingkat inflamasi juga akan berdampak pada turunnya nilai osseointegrasi yang dihasilkan sebagai akibat longgarnya ikatan antara implan dengan tulang karena adanya jaringan granulasi dan sedikitnya jaringan tulang baru yang terbentuk pada area sekitar implan. Pertumbuhan jaringan tulang baru yang rendah ditunjukkan oleh trabekula tulang yang masih sangat sedikit. Fakta ini menunjukkan bahwa material implan TNTZ tanpa lapisan HA belum mampu untuk meningkatkan pertumbuhan jaringan tulang baru dan mengurangi inflamasi pasca implantasi guna mempercepat proses penyembuhan tulang.



Gambar 2. Fotomikrograf sediaan histologis jaringan granulasi dan *callus* pasca implantasi dengan panjang Skala a; 100 μ m, b: 50 μ m

Pada gambar sebelah kiri dapat dilihat adanya rongga paska kavitas implan (R), jaringan granulasi (G), trabekula tulang (T), dan jaringan kartilago (C). Sementara itu, pada gambar sebelah kanan dapat dilihat adanya formasi sel-sel osteoblas (panah), osteoklas (mata panah), dan kondroblas (asterisk). Berdasarkan gambar dapat dilihat bahwa telah terjadi peningkatan osteogenesis pada jaringan tulang yang dipasangi implan TNTZ dengan lapisan HA yang jauh lebih signifikan jika dibandingkan dengan jaringan yang dipasangi implan tanpa lapisan HA. Hasil ini mengindikasikan bahwa lapisan HA yang berada pada permukaan implan titanium paduan TNTZ memiliki pengaruh yang cukup signifikan terhadap proses osteogenesis jaringan tulang baru pasca implantasi yang tentunya berdampak pada kekuatan osseointegrasi implan dengan tulang.

Sebuah penelitian melaporkan bahwa implan titanium yang dilapisi dengan partikel HA dapat meningkatkan pertumbuhan jaringan tulang baru di sekitar implan setelah waktu dua minggu pasca implantasi dibandingkan dengan implan titanium tanpa lapisan HA [20], [29]. Peningkatan aktivitas osteogenesis pada jaringan tulang disekitar implan dengan lapisan HA disebabkan oleh bertambahnya luas dan kekasaran permukaan implan setelah dilapisi partikel HA sehingga dapat memfasilitasi sel-sel osteoprogenitor untuk menempel pada permukaan implan yang akhirnya berimplikasi pada meningkatnya pertumbuhan jaringan tulang baru [21]–[24]. Sudah diketahui bahwa osteoblas sangat menyukai permukaan yang kasar (skala mikro) dan memiliki tingkat wettability yang cukup untuk memberikan lingkungan mikro yang sesuai untuk proliferasinya yang akhirnya berdampak pada pengurangan lama waktu penyembuhan dan meningkatkan osseointegrasi [25]. Partikel HA diketahui dapat menginduksi sel-sel tulang untuk menempel pada permukaan implan dan memicu deposisi formasi tulang baru, selain itu, kalsium titanat yang terbentuk pada permukaan implan dapat berikatan dengan ion-ion kalsium dan fosfat di jaringan untuk membentuk senyawa apatit yang dapat menyediakan kondisi ideal untuk pertumbuhan sumsum tulang [27]. HA memiliki sifat yaitu dapat larut ketika berkontak langsung dengan cairan tubuh dalam lingkungan biologis jaringan tulang yang kemudian akan meningkatkan ion fosfor di area sekitar implan sehingga meningkatkan proses osteogenesis sehingga meningkatkan kekuatan fiksasi dari implan tersebut [31], [32]. Berdasarkan data hasil penelitian terdapat pola yang sama yaitu nilai osseointegrasi yang tinggi sejalan dengan osteogenesis yang juga tinggi. Nilai osseointegrasi yang dihasilkan pada penelitian ini cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian lain yang menggunakan material implan titanium Ti6Al4V [35].

4. KESIMPULAN

- 4.1. Purwarupa implan TNTZ dengan pelapisan HA menghasilkan nilai removal torque yang jauh lebih tinggi (470%) dibandingkan dengan tanpa HA, yang mengindikasikan terjadinya proses osseointegrasi yang signifikan pada jaringan di sekitar implant yang dilapisi HA.

- 4.2. Secara histologis lapisan HA pada permukaan TNTZ dapat menginduksi pertumbuhan jaringan tulang baru yang ditandai dengan aktivitas osteoblas yang cukup tinggi dan terlihat adanya formasi kondrosit.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima Kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kemendikbud Ristekdikti atas dukungan finansial di bawah Hibah Penelitian Dasar tahun 2021 dengan kontrak no 021/E4.1/AK.04.PT/2021.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] N. J. Hallab and J. J. Jacobs, *Implant Debris : Clinical Data and Relevance*. Elsevier Ltd., 2011.
- [2] S. Campbell, S. J. Crean, and W. Ahmed, "Titanium allergy: fact or fiction?," *Fac. Dent. J.*, vol. 5, no. 1, pp. 18–25, 2014, doi: 10.1308/204268514X13859766312593.
- [3] D. J. Langton, S. S. Jameson, T. J. Joyce, N. J. Hallab, S. Natu, and A. V. F. Nargol, "Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement A CONSEQUENCE OF EXCESS WEAR," *J Bone Jt. Surg [Br]*, vol. 92-B, pp. 38–46, 2010, doi: 10.1302/0301-620X.92B1.22770.
- [4] M. S. Caicedo, L. Samelko, K. Mcallister, J. J. Jacobs, and N. J. Hallab, "Increasing both CoCrMo-Alloy Particle Size and Surface Irregularity Induces Increased Macrophage Inflammation Activation In vitro Potentially Through Lysosomal Destabilization Mechanisms," *J. Ortho*, pp. 1633–1642, 2013, doi: 10.1002/jor.22411.
- [5] A. Dalal, V. Pawar, K. Mcallister, C. Weaver, and N. J. Hallab, "Orthopedic implant cobalt-alloy particles produce greater toxicity and inflammatory cytokines than titanium alloy and zirconium alloy-based particles in vitro , in human osteoblasts , fibroblasts , and macrophages," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 100A8, no. 8, pp. 2147–2158, 2012, doi: 10.1002/jbm.a.34122.
- [6] L. Samelko, M. S. Caicedo, S.-J. Lim, C. Della-Valle, J. Jacobs, and N. J. Hallab, "Cobalt-alloy implant debris induce HIF-1 α hypoxia associated responses: a mechanism for metal-specific orthopedic implant failure," *PLoS One*, vol. 8, no. 6, p. e67127, 2013.
- [7] M. Niinomi, Y. Liu, M. Nakai, H. Liu, and H. Li, "Biomedical titanium alloys with Young ' s moduli close to that of cortical bone," *Regen. Biomater.*, pp. 173–185, 2016, doi: 10.1093/rb/rbw016.
- [8] A. Remes and D. F. Williams, "Immune response in biocompatibility," *Biomaterials*, vol. 13, no. 11, pp. 731–743, 1992, doi: 10.1016/0142-9612(92)90010-L.
- [9] S. B. Goodman, "Wear particles, periprosthetic osteolysis and the immune system," *Biomaterials*, vol. 28, no. 34, pp. 5044–5048, 2007, doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.06.035.
- [10] C. A. St. Pierre, M. Chan, Y. Iwakura, D. C. Ayers, E. A. Kurt-Jones, and R. W. Finberg, "Periprosthetic osteolysis: Characterizing the innate immune response to titanium wear-particles," *J. Orthop. Res.*, vol. 28, no. 11, pp. 1418–1424, 2010, doi: 10.1002/jor.21149.
- [11] Gunawarman et al., "Hydroxyapatite Coatings on Titanium Alloy TNTZ using Electrophoretic Deposition," in *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 2019, pp. 1–11, doi: 10.1088/1757-899X/602/1/012071.
- [12] V. O. Kollath et al., "AC vs . DC Electrophoretic Deposition of Hydroxyapatite on Titanium," *J Eur Ceram Soc*, pp. 1–12, 2013.
- [13] Y. Kwon, D. H. Yang, and D. Lee, "A Titanium Surface-Modified with Nano-Sized Hydroxyapatite and Simvastatin Enhances Bone Formation and Osseointegration," *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 11, pp. 1007–1015, 2015, doi: 10.1166/jbn.2015.2039.
- [14] A. Dalal, V. Pawar, K. Mcallister, C. Weaver, and N. J. Hallab, "Orthopedic implant cobalt-alloy particles produce greater toxicity and inflammatory cytokines than titanium alloy and zirconium alloy-based particles in vitro , in human osteoblasts , fibroblasts , and macrophages," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 100A, no. 8, pp. 2147–2158, 2012, doi: 10.1002/jbm.a.34122.
- [15] Z. Feng and Q. Su, "Electrophoretic Deposition of Hydroxyapatite Coating," *J Mater Sci Technol*, vol. 19, no. 1, pp. 30–32, 2003.

- [16] N. F. Nuswantoro, I. Budiman, A. Septiawarman, H. T. Djong, M. Manjas, and Gunawarman, "Effect of Applied Voltage and Coating Time on Nano Hydroxyapatite Coating on Titanium Alloy Ti6Al4V Using Electrophoretic Deposition for Orthopaedic Implant Application," in *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 2019, vol. 547, pp. 1–11, doi: 10.1088/1757-899X/547/1/012004.
- [17] K. Dudek and T. Goryczka, "Electrophoretic deposition and characterization of thin hydroxyapatite coatings formed on the surface of NiTi shape memory alloy," *Ceram. Int.*, 2016, doi: 10.1016/j.ceramint.2016.09.074.
- [18] A. R. Boccaccini, S. Keim, R. Ma, Y. Li, and I. Zhitomirsky, "Electrophoretic deposition of biomaterials," *J. R. Soc. Interface*, vol. 7, pp. S581–S613, 2010, doi: 10.1098/rsif.2010.0156.focus.
- [19] I. Zhitomirsky and L. Gal-Or, "Electrophoretic deposition of hydroxyapatite," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 8, pp. 213–219, 1997.
- [20] A. E. Tami et al., "Hydroxyapatite particles maintain peri-implant bone mantle during osseointegration in osteoporotic bone," *Bone*, vol. 45, no. 6, pp. 1117–1124, 2009, doi: 10.1016/j.bone.2009.07.090.
- [21] P. Augat, L. Claes, K. Hanselmann, G. Suger, and W. Fleischmann, "Increase of Stability in External Fracture Fixation by Hydroxyapatite-Coated Bone Screws," *J. Appl. Mater.*, vol. 6, pp. 99–104, 1995.
- [22] R. S. De Molon, D. Morais-camilo, R. S. Faeda, and M. T. Pepato, "Impact of diabetes mellitus and metabolic control on bone healing around osseointegrated implants: removal torque and histomorphometric analysis in rats," no. type 1, pp. 1–7, 2012, doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02467.x.
- [23] M. Fini et al., "In vitro and in vivo behaviour of Ca- and P-enriched anodized titanium," *Biomaterials*, vol. 20, pp. 1587–1594, 1999.
- [24] F. Vohra, M. Q. Al-rifaiy, and K. Almas, "ScienceDirect Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants under osteoporotic conditions: Lessons from animal studies," *Arch. Oral Biol.*, vol. 59, no. 9, pp. 912–920, 2014, doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.05.016.
- [25] S. Spriano, S. Yamaguchi, F. Baino, and S. Ferraris, "A critical review of multifunctional titanium surfaces: New frontiers for improving osseointegration and host response, avoiding bacteria contamination," *Acta Biomater.*, 2018, doi: 10.1016/j.actbio.2018.08.013.
- [26] A. M. Ballo, O. Omar, W. Xia, and Palmquist, "Dental Implant Surfaces - Physicochemical Properties, Biological Performance, and Trends," in *Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice*, Prof. Ilser Turkyilmaz (Ed.), 2011, pp. 19–56.
- [27] S. Anil, P. S. Anand, H. Alghamdi, and J. A. Jansen, "Dental Implant Surface Enhancement and Osseointegration," in *Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice*, Prof. Ilser Turkyilmaz (Ed.), 2011, pp. 83–108.
- [28] A. Jemat, M. J. Ghazali, M. Razali, and Y. Otsuka, "Surface modifications and their effects on titanium dental implants," *Biomed Res. Int.*, vol. 2015, pp. 1–11, 2015, doi: 10.1155/2015/791725.
- [29] K.-M. Pang, J.-K. Lee, Y.-K. Seo, S.-M. Kim, M.-J. Kim, and J.-H. Lee, "Biologic properties of nano-hydroxyapatite: An in vivo study of calvarial defects, ectopic bone formation and bone implantation," *Biomed. Mater. Eng.*, vol. 25, pp. 25–38, 2015, doi: 10.3233/BME-141244.
- [30] T. Masuda, P. K. Yliheikkilä, D. A. Felton, and M. S. L. F. Cooper, "Generalizations Regarding the Process and Phenomenon of Osseointegration. Part I. In Vivo Studies," *Int. J. Oral Maxillofac. Implant.*, vol. 13, pp. 17–29, 1998.
- [31] L. Meirelles, F. Currie, M. Jacobsson, T. Albrektsson, and A. Wennerberg, "The Effect of Chemical and Nanotopographical Modifications on the Early Stages of Osseointegration," *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 23, no. 4, pp. 641–647, 2008.
- [32] Z. Tao et al., "A comparative study of zinc, magnesium, strontium-incorporated hydroxyapatite-coated titanium implants for osseointegration of osteopenic rats," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 62, pp. 226–232, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2016.01.034.
- [33] F. Agholme, T. Andersson, P. Tengvall, and P. Aspenberg, "Local bisphosphonate release versus hydroxyapatite coating for stainless steel screw fixation in rat tibiae," *J Mater Sci Mater Med*, vol. 23, pp. 743–752, 2012, doi: 10.1007/s10856-011-4539-5.

- [34] S. Oh, E. Tobin, Y. Yang, D. L. Carnes, and J. L. Ong, "In Vivo Evaluation of Hydroxyapatite Coatings of Different Crystallinities," *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 20, no. 5, pp. 726–731, 2005.
- [35] C. M. Carvalho, L. F. Carvalho, L. J. Costa, M. J. Sá, C. R. Figueiredo, and A. S. Azevedo, "Titanium implants A removal torque study in osteopenic rabbits Carvalho CM, Carvalho LF, Costa LJ, Sá MJ, Figueiredo CR, Azevedo AS - Indian J Dent Res," *Indian J. Dent. Res.*, vol. 21, no. 3, pp. 349–352, 2010.
- [36] S. Hamlet and S. Ivanovski, "Inflammatory cytokine response to titanium chemical composition and nanoscale calcium phosphate surface modification," *Acta Biomater.*, vol. 7, no. 5, pp. 2345–2353, 2011, doi: 10.1016/j.actbio.2011.01.032.
- [37] G. N. Thalji, "Genome Wide assessment of Early Osseointegration in Implant-Adherent Cells," 2012.