

PERBANDINGAN PROSES PENYEMBUHAN TULANG PADA IMPLANTASI HIDROKSIAPATIT NANOKRISTALIN DENGAN HIDROKSIAPATIT MIKROKRISTALIN (Kajian pada Tulang Tibia Kelinci)

Andries Pascawinata*, Prihartiningsih**, dan Bambang Dwirahardjo**

*Program Studi Ilmu Bedah Mulut, Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

** Bagian Ilmu Bedah Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang. Salah satu bahan alloplastik yang berkembang pesat saat ini yaitu hidroksiapatit (HA) sintetik. Hidroksiapatit sintetik konvensional yang banyak digunakan saat ini yaitu hidroksiapatit mikrokristalin dimana struktur kristalnya berada dalam kisaran mikrometer. beberapa dekade terakhir dan bentuk nanokristalin dari hidroksiapatit (10-100 nm) mendapat perhatian dari banyak peneliti terutama mengenai sifat fisik, mekanik, kimia dan biologisnya karena hidroksiapatit nanokristalin ini lebih menyerupai bentuk hidroksiapatit alami yang terdapat pada tulang dibandingkan hidroksiapatit mikrokristalin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan proses penyembuhan tulang pada implantasi hidroksiapatit nanokristalin dengan hidroksiapatit mikrokristalin.

Metode. Jenis penelitian adalah eksperimental murni dengan hewan coba kelinci berjumlah 18 ekor dibagi dalam 2 kelompok periode dekapitasi yaitu 9 ekor kelinci pada periode dekapitasi 2 minggu dan 9 ekor kelinci pada periode dekapitasi 4 minggu. Masing-masing periode dekapitasi ini kemudian dibagi lagi menjadi 3 kelompok lagi yaitu kelompok implantasi hidroksiapatit nanokristalin, kelompok implantasi hidroksiapatit mikrokristalin dan kelompok kontrol.

Hasil. Pertumbuhan tulang baru yang ditunjukkan kelompok HA nanokristalin lebih tinggi dibandingkan HA mikrokristalin secara bermakna pada periode 2 minggu ($p = 0,00$). Pertumbuhan tulang baru yang ditunjukkan kelompok HA nanokristalin juga lebih tinggi dibandingkan HA mikrokristalin secara bermakna pada periode 4 minggu ($p = 0,006$).

Kesimpulan. proses penyembuhan tulang pada implantasi hidroksiapatit nanokristalin lebih cepat dibandingkan proses penyembuhan tulang pada implantasi hidroksiapatit mikrokristalin.

Kata kunci: Hidroksiapatit, nanokristalin, mikrokristalin, penyembuhan tulang

ABSTRACT

Background. Synthetic hydroxyapatite is a kind of alloplastic material which develops rapidly. The conventional synthetic hydroxyapatite with the most use is the microcrystalline hydroxyapatite, which has a crystal structure measured in micrometer. In the last decades, nanocrystalline hydroxyapatite (10-100 nm) has considerably interested a number of researchers particularly on its physical, mechanical, chemical and biological characteristics because it resembles the natural hydroxyapatite in bone compared to the microcrystalline hydroxyapatite. The study is aimed at finding out the comparison of the bone healing between the nanocrystalline hydroxyapatite implantation and microcrystalline hydroxyapatite implantation.

Method. The study is categorized into a pure experiment with 18 experimental rabbits divided into 2 groups of decapitation periods i.e. 9 rabbits in the 2-week decapitation period and the rest 9 rabbits in the 4-week decapitation period. Each of this decapitation period is further broken down into into 3 groups i.e. the group of the nanocrystalline hydroxyapatite implantation, the group of the microcrystalline hydroxyapatite implantation, and the control group.

Results. The nanocrystalline hydroxyapatite group demonstrates a significantly higher new bone growth than the microcrystalline hydroxyapatite group within the 2-week period ($p = 0,00$). Likewise, the nanocrystalline hydroxyapatite group also demonstrates a significantly higher new bone growth than the microcrystalline hydroxyapatite within the 4-week period ($p = 0.006$).

Conclusion. The bone healing process in the nanocrystalline hydroxyapatite implantation is faster than the one in the microcrystalline hydroxyapatite implantation.

Keywords: Hydroxyapatite, nanocrystalline, microcrystalline, bone healing

PENDAHULUAN

Salah satu bahan alloplastik yang berkembang pesat saat ini yaitu hidroksiapatit sintetis. Hidroksiapatit sintetis merupakan bahan bioaktif dan memiliki struktur dan komposisi yang sama dengan komponen anorganik pada tulang. Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) dikenal memiliki biokompatibilitas baik dan kemampuan untuk membentuk ikatan kimia yang kuat dengan jaringan tulang. Hidroksiapatit dapat meremineralisasi jaringan tulang yang hilang atau mengalami kerusakan tanpa menyebabkan reaksi penolakan oleh tubuh¹. Hidroksiapatit dalam bentuk padat dan solid sangat stabil dan tidak mudah larut dalam lingkungan asam².

Mekanisme bagaimana hidroksiapatit dapat mempercepat penyembuhan tulang yaitu saat diimplantasikan ke dalam defek tulang, hidroksiapatit akan melepaskan kalsium fosfat sehingga meningkatkan saturasi cairan tubuh dan mempresipitasi apatit biologis tubuh pada daerah tersebut. Apatit biologis mengandung protein endogenous dan bertindak sebagai matrix untuk perlekatan dan pertumbuhan sel osteogenik³.

Hidroksiapatit sintetis konvensional yang banyak digunakan saat ini yaitu hidroksiapatit mikrokristalin dimana struktur kristalnya berada dalam kisaran mikrometer. Hidroksiapatit mikrokristalin memiliki tingkat kelarutan yang rendah sehingga tidak mudah untuk resorpsi. Menurut beberapa literatur, saat diimplantasikan pada defek tulang hidroksiapatit mikrokristalin ini dapat dilingkupi dengan baik oleh tulang yang baru bahkan sebagian tergantikan oleh tulang yang baru. Namun proses resorpsi memakan waktu yang cukup lama bahkan masih terlihat pada percobaan pada binatang setelah 9 bulan⁴. Selain itu, hidroksiapatit jenis ini hampir semuanya merupakan bahan impor sehingga harganya relatif mahal dipasaran.

Penelitian-penelitian mengenai hidroksiapatit terus berkembang dalam beberapa dekade terakhir dan bentuk nanokristalin dari hidroksiapatit (10-100 nm) saat ini mendapat perhatian dari banyak peneliti terutama mengenai sifat fisik, mekanik, kimia dan biologisnya karena hidroksiapatit nanokristalin ini lebih menyerupai bentuk hidroksiapatit alami yang terdapat pada tulang dibandingkan hidroksiapatit mikrokristalin. Beberapa kelebihan HA nanokristalin ini adalah kontak yang lebih rapat dengan jaringan disekelilingnya,

sifatnya yang lebih cepat diresorpsi dan jumlah molekul yang tinggi pada permukaannya⁵. Penelitian Webster dkk. (2000 & 2001) menunjukkan bahwa perlekatan osteoblas dan osteoklas lebih banyak terjadi pada hidroksiapatit nanokristalin dibandingkan hidroksiapatit konvensional.

Sintesis kimia dan metode pembuatan memiliki peranan yang sangat penting pada sifat hidroksiapatit nanokristalin. Hidroksiapatit yang digunakan pada penelitian ini dibuat menggunakan metode pengendapan dengan mereaksikan prekursor kalsium dan prekursor posfat dengan menggunakan temperatur yang tidak melebihi 100°C. Beberapa keuntungan dapat diperoleh dengan pembuatan hidroksiapatit dengan metode ini yaitu proses produksi yang mudah, peralatan yang digunakan sederhana, selain itu kristal dengan ukuran nano bisa didapatkan. Berdasarkan keuntungan tersebut maka biaya produksi pun menjadi lebih murah dibandingkan penggunaan produk hidroksiapatit impor⁶.

Saat ini belum banyak penelitian yang membandingkan penggunaan hidroksiapatit nanokristalin dengan hidroksiapatit mikrokristalin. Penelitian yang dilakukan oleh Pezzatini dkk. (2007) menyimpulkan bahwa HA nanokristalin dapat memperbaiki fungsi sel endotelial selama angiogenesis dan sangat baik digunakan sebagai bahan proangiogenik⁷. Proses angiogenesis sendiri merupakan salah satu syarat terjadinya osteogenesis. Penelitian Kasaj dkk. (2008) menyimpulkan bahwa HA nanokristalin berbentuk pasta dapat menstimulasi proliferasi sel ligamen periodontal manusia.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan proses penyembuhan tulang pada implantasi hidroksiapatit nanokristalin dengan hidroksiapatit mikrokristalin.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Delapan belas ekor kelinci yang memenuhi kriteria ditempatkan pada kandang yang disediakan dan dipelihara selama satu minggu sebelum dilakukan penelitian untuk adaptasi. Makanan dan minuman diberikan *ad libitum*. Delapan belas ekor kelinci tersebut dibagi dalam 2 kelompok periode dekapitasi yaitu 9 ekor kelinci pada periode dekapitasi 2 minggu dan 9

ekor kelinci pada periode dekapitasi 4 minggu. Masing-masing periode dekapitasi ini kemudian dibagi lagi menjadi 3 kelompok lagi yaitu kelompok implantasi hidroksiapatit nanokristalin, kelompok implantasi hidroksiapatit mikrokristalin dan kelompok kontrol. Randomisasi dilakukan secara acak sederhana untuk menentukan kelompok penelitian.

Tulang tibia kelinci sebelah kanan digunakan sebagai tempat pembuatan defek. Dalam keadaan teranastesi, daerah operasi dicukur bulunya selanjutnya diaplikasikan betadine 10% kemudian ditutup dengan duk berlubang. Lokasi pembedahan adalah pada sisi medial tulang tibia kanan mendekati persendian antara tulang tibia dengan tulang femur ± 1 cm dari persendian tersebut. Pembuatan insisi horizontal lurus $\pm 1,5$ cm. Flap dibuka sehingga terlihat tulang tibia. Pengeburan dilakukan menggunakan bur tulang jenis round diameter ± 4 mm, dengan defek berdiameter ± 4 mm. Pengeburan menembus tulang kortikal yang memiliki ketebalan ± 1 mm dan tulang spongeus. Proses pengeburan diiringi dengan selalu membasahi daerah pengeburan menggunakan NaCL 0,9% untuk mencegah nekrosis jaringan disekitarnya.

Kelompok A (periode dekapitasi 2 minggu) dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok A1 diaplikasikan hidroksiapatit nanokristalin 2,5 mg pada defek. Kelompok A2 diaplikasikan hidroksiapatit mikrokristalin 2,5 mg pada defek. kelompok kontrol A3 defek dibiarkan kosong tanpa bahan implantasi. Kelompok B (periode dekapitasi 4 minggu) dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok B1 diaplikasikan hidroksiapatit nanokristalin 2,5 mg pada defek. Kelompok B2 diaplikasikan hidroksiapatit mikrokristalin 2,5 mg pada defek. Kelompok kontrol B3 defek dibiarkan kosong tanpa diberikan bahan implantasi. Bahan Implantasi diaplikasikan dengan mencampurkan dengan sedikit darah kelinci (diperoleh secara lokal di lokasi bedah).

Minggu ke 2 dan ke 4 kelinci dimatikan sesuai masing-masing kelompok dengan prosedur yang dilakukan dengan anestesi umum menggunakan ketamin 10 mg/kg BB, kemudian diinjeksi larutan

pentobarbital 1ml intravena pada permukaan luar telinga. Pembagian kelompok dekapitasi kelinci adalah sebagai berikut: Pada minggu ke 2, Kelompok A (9 ekor kelinci) didekapitasi, kemudian diambil blok tulang 1,5 cm dengan memotong tulang tibia kelinci menggunakan bur tulang 0,5cm kearah mesial dan 0,5cm kearah distal dari daerah pengamatan. Sampel dimasukkan kedalam larutan buffer formalin dan diberi label. Pada minggu ke 4, Kelompok B (9 ekor kelinci) didekapitasi, kemudian diambil blok tulang 1,5 cm dengan memotong tulang tibia kelinci menggunakan bur tulang 0,5 cm kearah mesial dan 0,5 cm kearah distal dari daerah pengamatan. Sampel dimasukkan kedalam larutan buffer formalin dan diberi label.

Sediaan jaringan tulang yang diambil dimasukkan ke dalam larutan formalin 10% kemudian diproses dengan metode paraffin dan dilakukan pemotongan blok paraffin dengan menggunakan mikrotom putar dengan ketebalan 4 μ , kemudian dilakukan pewarnaan dengan metode Mallory. Irisan diambil pada 3 tempat yaitu yang mewakili tepi proksimal, tengah dan tepi distal kavitas tulang. Tiap irisan berjarak ± 50 μ m. Pemeriksaan histologis dilakukan di laboratorium patologi anatomi Fakultas Kedokteran UGM.

Pengamatan histologi menggunakan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 40 x dan 400 x dengan fokus utama jaringan yang terbentuk selama proses penyembuhan tulang. Pengamatan dilakukan pada 3 irisan yang mewakili tepi proksimal, tengah dan tepi distal kavitas tulang. Pengamatan yang dilakukan pada tiap irisan adalah pada 3 tempat yang masing-masing bagian atas, tengah dan bawah kavitas tulang. Hasil pemeriksaan histologis dilakukan penilaian atau skoring dengan menggunakan *Emery's histopathological criteria*⁸.

Data yang diperoleh dari pengamatan pembentukan tulang berupa data ordinal. Analisis data dilakukan dengan *Kruskal Wallis*. Perbedaan antara kelompok diuji dengan analisis statistik *Man Whitney U Test*. Taraf signifikansi adalah 95% ($p=0,05\%$).

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Hasil skoring pemeriksaan histologis jaringan pada proses penyembuhan cedera tulang Kelompok A (Dekapitasi 2 minggu)

| | | Sampel I | | | Sampel II | | | Sampel III | | |
|--------------|---|----------|----|----|-----------|----|----|------------|----|----|
| | | X1 | X2 | X3 | X1 | X2 | X3 | X1 | X2 | X3 |
| Nano (A1) | a | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | b | 6 | 6 | 6 | 6 | 7 | 7 | 5 | 6 | 6 |
| | c | 2 | 2 | 4 | 3 | 3 | 3 | 5 | 5 | 5 |
| Mikro (A2) | a | 3 | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | b | 3 | 4 | 4 | 6 | 6 | 6 | 3 | 3 | 3 |
| | c | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Kontrol (A3) | a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | b | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | c | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Tabel 2. Hasil analisis statistik pembentukan jaringan pada proses penyembuhan cedera tulang kelompok nanokristalin (A1), mikrokristalin (A2) dan kontrol (A3) periode dekapitasi 2 minggu menggunakan uji Kruskal-Wallis.

| Kelompok | Mean Rank | Nilai probabilitas | |
|---------------------|-----------|--------------------|---------------------------------|
| Nanokristalin (A1) | 60,09 | $\alpha = 0,00$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |
| Mikrokristalin (A2) | 37,56 | | |
| Kontrol (A3) | 25,35 | | |

Tabel 3. Hasil analisis statistik pembentukan jaringan pada proses penyembuhan cedera tulang antar kelompok A1 dengan A2, A2 dengan A3 dan A1 dengan A3 periode dekapitasi 2 minggu menggunakan uji Mann-Whitney U.

| Antar Kelompok | Nilai probabilitas | |
|----------------|--------------------|---------------------------------|
| A1 Vs A2 | $\alpha = 0,00$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |
| A2 Vs A3 | $\alpha = 0,03$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |
| A1 Vs A3 | $\alpha = 0,00$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |

Tabel 4. Hasil skoring pemeriksaan histologis jaringan pada proses penyembuhan cedera tulang Kelompok B (Dekapitasi 4 minggu)

| | | Sampel I | | | Sampel II | | | Sampel III | | |
|--------------|---|----------|----|----|-----------|----|----|------------|----|----|
| | | X1 | X2 | X3 | X1 | X2 | X3 | X1 | X2 | X3 |
| Nano (B1) | a | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 5 |
| | b | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 6 | 7 | 7 |
| | c | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| Mikro (B2) | a | 6 | 6 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 5 | 4 |
| | b | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 |
| | c | 7 | 7 | 7 | 6 | 7 | 6 | 7 | 7 | 7 |
| Kontrol (B3) | a | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| | b | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 5 | 3 | 3 |
| | c | 7 | 7 | 7 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

Tabel 5. Hasil analisis statistik pembentukan jaringan pada proses penyembuhan cedera tulang kelompok nanokristalin (B1), mikrokristalin (B2) dan kontrol (B3) periode dekapitasi 4 minggu menggunakan uji Kruskal-Wallis.

| Kelompok | Mean Rank | Nilai probabilitas | |
|---------------------|-----------|--------------------|---------------------------------|
| Nanokristalin (B1) | 57,56 | $\alpha = 0,00$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |
| Mikrokristalin (B2) | 44,91 | | |
| Kontrol (B3) | 20,54 | | |

Tabel 6. Hasil analisis statistik pembentukan jaringan pada proses penyembuhan cedera tulang antar kelompok B1 dengan B2, B2 dengan B3 dan B1 dengan B3 periode dekapitasi 4 minggu menggunakan uji Mann-Whitney U.

| Antar Kelompok | Nilai probabilitas | |
|----------------|--------------------|---------------------------------|
| B1 Vs B2 | $\alpha = 0,006$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |
| B2 Vs B3 | $\alpha = 0,00$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |
| B1 Vs B3 | $\alpha = 0,00$ | $\alpha \leq 0,05$: HO ditolak |

PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang telah dilakukan pada tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,00$, $\alpha = 0,05$) antara kelompok implantasi HA nanokristalin (A1), HA mikrokristalin (A2) dan kontrol (A3) menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis. Uji Mann-Whitney U kemudian dilakukan untuk melihat kelompok mana yang menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil uji Mann-Whitney U yang membandingkan antar kelompok pada tabel 3 menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok implantasi HA nanokristalin (A1) dengan HA mikrokristalin (A2), kelompok HA mikrokristalin (A2) dengan kontrol (A3) dan kelompok HA nanokristalin (A1) dengan kontrol (A3).

Pertumbuhan tulang baru yang ditunjukkan kelompok HA nanokristalin (A1) lebih tinggi dibandingkan HA mikrokristalin (A2) secara bermakna pada periode 2 minggu. Berarti proses penyembuhan tulang lebih cepat terjadi pada kelompok implantasi HA nanokristalin dibandingkan kelompok implantasi HA mikrokristalin. Hal ini sesuai dengan hipotesis penelitian yang dibuat sebelumnya. Penyebab proses penyembuhan tulang lebih cepat pada implantasi HA nanokristalin ialah karena memiliki beberapa keunggulan dibandingkan HA mikrokristalin yaitu

HA nanokristalin ini menurut Kasaj dkk. (2008) lebih menyerupai bentuk hidroksiapatit alami yang terdapat pada tulang, mempunyai kontak yang lebih rapat dengan jaringan disekelilingnya, sifatnya yang lebih cepat diresorpsi dibandingkan HA konvensional sehingga dapat digantikan tulang baru serta mempunyai jumlah molekul yang tinggi pada permukaannya.

Martins dkk (2010) menyebutkan bahwa fase nano dari HA memiliki ukuran yang mirip dengan jaringan tulang normal (*nanometrically natural*) sehingga baik untuk aktivitas osteoklas pada permukaannya seperti diketahui osteoklas juga memegang peranan yang cukup penting pada awal implantasi bahan yaitu mempersiapkan permukaan implan untuk aktifitas pertumbuhan tulang oleh osteoblas^{9,10}. Menurut Elshall (2013) bahan implan ideal harus memiliki kemampuan resorpsi yang setingkat dengan masa pembentukan tulang baru. Apabila resorpsi suatu bahan implan terlalu lama maka akan menunda masa penyembuhan dan sebaliknya, apabila bahan implan terlalu cepat resorpsi maka akan terjadi penyusutan dan kontraksi pada sisi tulang yang dicangkokkan¹¹.

Lapisan yang terbentuk antara HA nanokristalin dengan tulang baru kemungkinan dibentuk oleh *carbonate apatite* yang secara kimia mirip dengan yang terdapat pada jaringan tulang dan lapisan ini berpengaruh terhadap absorpsi protein yang akan memodulasi dan memediasi proses perlekatan sel⁹. Pernyataan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Pezzatini dkk. (2007) yang menyimpulkan bahwa HA nanokristalin memperbaiki fungsi sel endotelial selama angiogenesis dan sangat baik digunakan sebagai bahan proangiogenik⁷. Proses angiogenesis sendiri merupakan salah satu syarat terjadinya osteogenesis. Penelitian Webster dkk. (2000 & 2001) juga menunjukkan bahwa perlekatan osteoblas dan osteoklas lebih banyak terjadi pada hidroksiapatit nanokristalin dibandingkan hidroksiapatit konvensional sehingga proses penyembuhan cedera tulang dapat terjadi lebih cepat pada hidroksiapatit nanokristalin.

Hasil penelitian yang telah dilakukan pada tabel 5 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($p= 0,00$, $\alpha= 0,05$) antara kelompok implantasi HA nanokristalin (B1), HA mikrokristalin (B2) dan kontrol (B3) menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis. Uji Mann-Whitney U kemudian dilakukan untuk melihat kelompok mana yang

menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil uji Mann-Whitney U yang membandingkan antar kelompok pada tabel 6 menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok implantasi HA nanokristalin (B1) dengan HA mikrokristalin (B2), kelompok HA mikrokristalin (B2) dengan kontrol (B3) dan kelompok HA nanokristalin (B1) dengan kontrol (B3). Hal ini membuktikan bahwa penyembuhan tulang yang lebih baik terjadi pada implantasi hidroksiapatit dibandingkan tanpa implantasi hidroksiapatit pada periode 4 minggu. Penyembuhan tulang pada implantasi hidroksiapatit nanokristalin menunjukkan pembentukan jaringan tulang baru paling banyak.

Penelitian secara keseluruhan menunjukkan bahwa implantasi HA nanokristalin lebih baik daripada implantasi HA mikrokristalin. Hal ini sesuai dengan pendapat Ferraz dkk. (2004) yang menyatakan apabila dibandingkan dengan HA konvensional, maka sifat fase nano dari HA seperti ukuran permukaan butir, ukuran pori, kelembaban dapat memacu interaksi dengan protein seperti absorpsi, konfigurasi dan bioaktivitas sehingga meningkatkan perlekatan dan fungsi jangka panjang osteoblas. Peningkatan fungsi osteoblas tersebut adalah berupa proliferasi, sintesis alkaline phosphatase dan deposisi kalsium yang mengandung mineral. Fase nano dari HA dapat mempromosikan peningkatan vitronectin selektif yang merupakan suatu protein yang memediasi perlekatan osteoblas¹².

Hidroksiapatit nanokristalin dan hidroksiapatit mikrokristalin memiliki rumus kimia yang sama yakni $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, secara fisik terlihat sama yaitu berupa bubuk putih namun memiliki kristalinitas yang berbeda. Kristalinitas merupakan faktor penting yang berperan dalam resorpsi HA. Hidroksiapatit nanokristalin merupakan hidroksiapatit dengan kristalinitas rendah (*low crystalline*) sedangkan hidroksiapatit mikrokristalin merupakan hidroksiapatit dengan kristalinitas tinggi (*high crystalline*). Hidroksiapatit dengan kristalinitas yang rendah memiliki sifat yang lebih mudah resorpsi, bioaktivitas yang lebih baik dan terbukti lebih cepat untuk pertumbuhan tulang baru. Bioaktivitas yang tinggi dari hidroksiapatit dengan kristalinitas rendah ialah karena *release* dari ion kalsium dan fosfat ke dalam lingkungan mikro lokal, hal ini menciptakan area yang sangat sesuai untuk pertumbuhan tulang baru¹³.

Proses pembuatan hidroksiapatit sangat berperan dalam tingkat kristalinitas suatu hidroksiapatit. Proses pembuatan hidroksiapatit nanokristalin yang digunakan pada penelitian ini dibuat dengan metode basah dan teknik pengendapan tanpa proses pemanasan yang tinggi sehingga hidroksiapatit yang diperoleh berupa hidroksiapatit dengan kristalisasi rendah namun keuntungannya kristal dalam ukuran nano dapat diperoleh. Sedangkan hidroksiapatit konvensional dibuat dengan proses pemanasan tinggi sehingga hidroksiapatit yang diperoleh adalah hidroksiapatit dengan kristalinitas tinggi dan ukuran hidroksiapatit yang diperoleh adalah dalam skala mikro.

Pemanasan mempengaruhi kristalinitas, sifat mekanik dan aktifitas katalitik suatu hidroksiapatit. Kristalinitas dan ukuran kristal suatu hidroksiapatit akan meningkat seiring pemberian panas yang tinggi. Hingga suhu 500°C, hidroksiapatit menunjukkan bentuk yang sama berupa *needle-like shape crystal* dengan nilai permukaan yang rendah, sedangkan pada pemanasan 900°C, hidroksiapatit menunjukkan perubahan bentuk kristal menjadi struktur hexagonal.

Menurut Ferraz dkk. (2004) meskipun HA nanokristalin belum di komersialisasikan sebagaimana HA konvensional lain. HA nanokristalin saat ini telah banyak digunakan untuk berbagai aplikasi yang masih dalam tahap pengembangan penelitian dan menunjukkan peluang untuk komersialisasi di masa depan¹².

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan untuk membandingkan proses penyembuhan tulang pada implantasi HA nanokristalin dengan implantasi HA mikrokristalin dapat disimpulkan bahwa proses penyembuhan tulang pada implantasi hidroksiapatit nanokristalin lebih cepat dibandingkan proses penyembuhan tulang pada implantasi hidroksiapatit mikrokristalin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ylinen, Pekka, 2006, *Application of Corraline Hydroxyapatite With Bioresorbable Containment and Reinforcement As Bone Graft Substitute*, Academic Disertation, University of Helsinki, Finland.
2. Trenggono, B.S., 2006, *Pengaruh Campuran Puder Ekstrak Tendon Planta Bovine dan Hidroksiapatit Terhadap Durasi Oseointegrasi Implan Krom Kobalt dan Densitas Tulang Periimplan*, Disertasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
3. Gonda, Y., Ioku, K., Shibata, Y., Okuda, T., Kawachi, G., 2009, Stimulatory Effect of Hydrothermally Synthesized Biodegradable Hydroxyapatite Granules on Osteogenesis and Direct Association With Osteoclasts, *Biomaterials*, 30(26).
4. Chitsazi, M.T., Shirmohammadi, A., Faramarzie, M., Pourabbas, R., Rostamzadeh, A. M., 2011, A Clinicial Comparisson of Nanocrystaline Hydroxyapatite Ostim and Autogenous bone graft in The Treatment Of Periodontal Intrabony defect, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.
5. Kasaj, A., Willershausen, B., Reichert, C., Rohrig, B., Smeets, R., Schmidt, M., 2008, Ability of Nanocrystalline Hydroxyapatite Paste to Promote Human Periodontal Ligament Cell Proliferation, *Journal of Oral Science*, 50 (3): 279-285.
6. Gusti, J.A., 2008, *Sintesis dan Karakterisasi Senyawa Hidroksiapatit nanokristalin Dengan Variasi Jenis Prekursor Melalui Metode Pengendapan*, Skripsi, Universitas Andalas, Padang.
7. Pezzatini, S., Solito, R., Boanini, E., Bigi, A., Ziche, M., Giachetti, A., 2007, Proangiogenic Effect of Hydroxyapatite Nanocrystals on Microvascular Endothelium, *European Cells and Materials*, 14(3): 106.
8. Aslan, M., Simsek, G. And Dayi, E., 2006, The Effect of Hyaluronic Acid-supplemented Bone Graft in Bone Healing: Experimental Study in Rabbit, *Journal of Biomaterials Applications*, Vol.20, 209-20.
9. Martins, O., Figueiredo, M. H., Viegas, C., Dias, I., Azevedo, J., Vieira, T., Baptista, I. P., Guerra, F., Qualitative Evaluation of The Histological Bone Response to an Optimize Hydroxyapatite, *Journal De Parodontologie & d'implantologie Orale*, Vol 30, no 2.
10. Minkin, C., Marinho, V.C., 1999, Role of The Osteoclast At The Bone Implant Interface, *Adv Den Res* 13:49-56.
11. Elshall, M.A., *Alveolar cleft*, faculty.ksu.edu.sa/.../Conferences%20Presentation, diakses 27 mei 2013.
12. Ferraz, M.P., Monteiro, F.J., Manuel, C. M., 2004, Hydroxyapatite nanoparticles: a review of preparation methodologies, *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*, 2:74-80.
13. Overgaard, S., Bromose, U., Lind, M., Bunger, C., Sobale, K., 1999, The Influence of Crystallinity of The Hydroxyapatite Coating On The Fixation of Implant, *J Bone Joint Surg*: 81-