

ARTIKEL PENELITIAN

## Kompatibilitas bahan implan tulang hidroksiapatit dan karbonat hidroksiapatit di jaringan lunak

Dyah Listyarifah\*✉, Gloria Fortuna\*\*, Ryan Christian Pramuditya\*\*, Anne Handrini Dewi\*, Retno Ardhani\*

\*Departemen Ilmu Biomedika Kedokteran Gigi, Fakultas kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*\*Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*Jl Denta No 1 Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia; ✉ koresponden: [dlistyarifah@ugm.ac.id](mailto:dlistyarifah@ugm.ac.id)

---

### ABSTRAK

Karbonat hidroksiapatit (carbonated hydroxyapatite, CHA) memiliki osteokonduktivitas yang lebih baik daripada hidroksiapatit (HA). Secara *in vivo*, CHA lebih mudah larut daripada HA serta dapat meningkatkan konsentrasi lokal ion kalsium dan fosfat yang diperlukan untuk proses pembentukan jaringan tulang baru. Tes biokompatibilitas jaringan lunak diperlukan untuk setiap bahan implan karena ketika diaplikasikan ke dalam tubuh yang akan kontak dengan jaringan lunak. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi biokompatibilitas CHA dan HA di jaringan lunak. CHA dan HA ditanamkan pada jaringan subkutan paravertebral dari 12 tikus Wistar jantan. Irisan histologis diwarnai dengan Hematoksin Eosin. Kuantitas dan kualitas kapsul fibrosa serta jumlah sel raksasa benda asing (*foreign body giant cells*, FBGCs) dan nukleinya dievaluasi. Perbedaan modus kualitas dan kuantitas kapsul antara periode implantasi dianalisis dengan Kruskal-Wallis, sedangkan perbedaan modus antara bahan implan pada periode yang sama dianalisis dengan uji Wilcoxon. Rata-rata FBGCs dinilai dengan two-way ANOVA dengan interval kepercayaan 95% diikuti dengan uji-t berpasangan untuk menganalisis perbedaan rata-rata antara bahan dan uji-t sampel independen untuk menganalisis perbedaan rata-rata antara periode implantasi. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kuantitas dan kualitas kapsul setelah implantasi CHA dan HA pada periode yang sama dan antar periode ( $p \geq 0,05$ ). Jumlah FBGCs di CHA setelah 14, 21, 28 hari implantasi secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan HA, akan tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan dalam jumlah nuklei FBGC antara implantasi HA dan CHA. Kesimpulan studi ini menunjukkan bahwa CHA lebih biokompatibel daripada HA, terutama pada fase subkronik.

**Kata kunci:** biokompatibilitas; hidroksiapatit; karbonat hidroksiapatit; kuantitas dan kualitas kapsul; sel raksasa tipe benda asing

**ABSTRACT: Compatibility of hydroxyapatite and hydroxyapatite carbonate bone implant materials in soft tissues.** Carbonated hydroxyapatite (CHA) has better osteoconductivity than hydroxyapatite (HA). CHA is more soluble than HA *in vivo* and increase the local concentration of calcium and phosphate ions needed for bone healing. Soft tissue biocompatibility tests are necessary for every implant material because when applied, it contact to soft tissue and can cause a severe inflammatory response. CHA and HA were implanted in the paravertebral subcutaneous tissue of 12 male Wistar rats. Histological sections stained with Hematoxylin Eosin. The quantity and quality of the fibrous capsule as well as the number of foreign body giant cells (FBGCs) and their nuclei were evaluated. The modes different of capsule quality and quantity between the implantation periods was analyzed with Kruskal-Wallis, while the modes different between the implanted materials in the same period was analyzed with Wilcoxon test. The mean of FBGCs assessed by two-way ANOVA with 95% confidence of interval followed by paired t-test to analyze the mean different between the material and independent sample t-test to analyzed the mean difference between the implantation periods. The results showed no significant difference in the capsule quantity and quality post CHA and HA implantation in the same period and inter-implantation periods ( $p \geq 0.05$ ). The number of FBGCs in CHA after 14, 21, 28 days of implantation was significantly lower compared to HA. There was no significant difference in the number of FBGC nuclei between HA and CHA implantations. This study shows that CHA is more biocompatible than HA, especially in the sub chronic phase.

**Keywords:** biocompatibility, hydroxyapatite; carbonated hydroxyapatite; capsule quantity and quality, foreign body giant cells

---

## PENDAHULUAN

Kehilangan tulang yang besar membutuhkan perawatan tambahan dengan cangkok tulang untuk merangsang penyembuhan tulang dan mengisi area tulang yang hilang. Prosedur pencangkokan tulang juga diperlukan dalam kedokteran gigi, seperti preservasi soket gigi, cacat periodontal, apikoektomi, distraksi osteogenesis, pengangkatan sinus, dan implan gigi tiruan.<sup>1</sup> Hidroksiapatit (HA) merupakan bahan sintetik yang telah banyak digunakan dalam dunia kedokteran dan kedokteran gigi sebagai pengganti tulang. Hidroksiapatit juga memiliki kelarutan yang rendah dan sangat stabil. Hasil penelitian terbaru menyatakan bahwa karbonat hidroksiapatit (CHA) memiliki osteokonduktivitas yang lebih baik daripada HA.<sup>2</sup>

Semua biomaterial yang ditanamkan ke dalam jaringan tubuh tidak akan langsung diterima oleh jaringan tersebut. Cedera jaringan selama prosedur implantasi akan diikuti oleh respon inflamasi. Respon jaringan mempengaruhi derajat pembentukan jaringan granulasi, reaksi benda asing, dan fibrosis. Indikator inflamasi yang sering diteliti adalah sel polimorfonuklear (PMN), limfosit, makrofag, dan penanda inflamasi lainnya. Makrofag merupakan hasil diferensiasi dari monosit yang merupakan tanda peradangan kronis setelah implantasi dan bertanggung jawab untuk penyembuhan luka melalui reaksi benda asing. Makrofag merupakan sel yang paling penting dalam peradangan kronis karena menghasilkan berbagai produk biologis aktif, seperti faktor pertumbuhan, faktor kemotaktik, metabolit asam arakidonat, metabolit oksigen reaktif, faktor koagulasi, dan sitokin. Sel raksasa tipe benda asing (FBGC) juga bisa menjadi indikator tingkat peradangan setelah implantasi biomaterial. FBGC umumnya diamati pada permukaan antara jaringan dan bahan dari perangkat medis implan, prostesis, atau biomaterial yang tidak difagositosis oleh makrofag. Secara umum, sel raksasa tipe benda asing diyakini dibentuk oleh fusi makrofag dan memiliki prinsip kerja yang mirip dengan

osteoklas, yaitu mendegradasi atau menyerap substrat asing di sekitarnya.<sup>3</sup>

Reaksi benda asing didefinisikan sebagai respon imun non-spesifik terhadap keberadaan bahan asing di jaringan. Reaksi ini ditandai dengan infiltrasi sel radang untuk menghancurkan benda asing di dalam jaringan dan diikuti dengan proses penyembuhan jaringan.<sup>4</sup> Reaksi benda asing dimediasi oleh sel raksasa tipe benda asing dan komponen jaringan granulasi, yang meliputi makrofag, fibroblas, dan kapiler dalam jumlah yang bervariasi, tergantung pada bentuk dan topografi bahan yang ditanamkan. Fibroblas dan sel endotel vaskular akan berproliferasi di area implantasi, kemudian memicu pembentukan jaringan granulasi. Fibroblas juga secara aktif mensintesis kolagen dan proteoglikan yang merupakan komponen penting dalam kontraksi luka dan penyembuhan luka setelah implantasi. Reaksi benda asing dapat bertahan pada permukaan antara jaringan dan bahan selama bahan tersebut masih berada di dalam jaringan.<sup>5</sup> Reaksi benda asing berfungsi sebagai mekanisme perlindungan untuk membatasi paparan bahan beracun dan alergen tetapi dapat menimbulkan masalah baru di bidang kedokteran modern. Bahan yang tidak dapat difagositosis atau dikeluarkan dari jaringan dapat menyebabkan peradangan terus berlangsung hingga bahan tersebut ditutupi oleh lapisan jaringan ikat fibrosa yang mengisolasi bahan tersebut dari jaringan sekitarnya. Proses enkapsulasi berserat ini dapat mengurangi efisiensi material dan menyebabkan kegagalan implantasi.<sup>6</sup>

Bahan cangkok tulang perlu diuji biokompatibilitasnya dalam jaringan lunak. Tes ini diperlukan karena ketika cangkok tulang ditanamkan ke dalam tubuh, selain berkontak dengan jaringan tulang, juga akan berhadapan dengan jaringan lunak. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui respon jaringan lunak subkutan terhadap karbonat apatit dan hidroksiapatit dengan menilai kapsul secara kuantitatif maupun kualitatif dan kuantitatif, serta menilai jumlah sel raksasa tipe benda asing yang ada di area implantasi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Unit IV dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta No. 332/KKEP/FGK-UGM/EC/2012. Protokol dilakukan sesuai dengan penelitian sebelumnya<sup>7</sup>. Dua belas ekor tikus Wistar jantan dibagi menjadi 4 kelompok dengan masing-masing kelompok terdiri dari 3 ekor tikus berdasarkan lama implantasi yaitu hari ke 7, 14, 21, dan 28. Persiapan implan CHA dilakukan dengan mencampurkan 100 mg serbuk CHA dengan 100 µL aquadest. Preparat implan HA dibuat dengan mencampurkan 100 mg serbuk HA dengan 80 µL aquadest. Kedua bahan tersebut dimasukkan ke dalam cetakan teflon untuk mendapatkan cetakan berbentuk piringan dengan diameter 6 mm dan tebal 0,8 mm. Bahan implan disterilkan menggunakan UV sterilizer sebelum ditempatkan ke dalam jaringan subkutan di daerah paravertebral kanan dan kiri. Tiga tikus dari masing-masing kelompok dikorbankan pada

hari ke 7, 14, 21, dan 28 setelah implantasi. Implan dan jaringan sekitarnya diambil dan diproses dan diwarnai dengan hematoxylin dan eosin. Setiap slide dievaluasi dalam 6 bidang dalam perbesaran 400x. Evaluasi histomorfometri dilakukan dengan menilai kualitas dan kuantitas kapsul berdasarkan Tabel 1, dan menghitung jumlah FBGCs yang hadir serta menghitung jumlah nukleinya.

Perbedaan modus kualitas dan kuantitas kapsul antara periode implantasi dianalisis dengan Kruskal-Wallis, sedangkan perbedaan modus antara bahan implan pada periode yang sama dianalisis dengan uji Wilcoxon. Rata-rata FBGCs dinilai dengan ANOVA dua arah dengan interval kepercayaan 95% diikuti dengan uji-t berpasangan untuk menganalisis perbedaan rata-rata antara bahan dan uji-t sampel independen untuk menganalisis perbedaan rata-rata antara periode implantasi.

## HASIL PENELITIAN

Secara klinis, semua hewan coba dalam penelitian ini dalam keadaan sehat, berbulu putih halus. Sebelum dan sesudah implantasi, tikus bergerak, makan, dan minum dengan baik. Kualitas dan

**Tabel 1.** Indikator kuantitas dan kualitas kapsul untuk menilai reaksi jaringan pada implan jaringan lunak<sup>8</sup>

Evaluasi	Tanggapan	Skor
Kapsul secara kuantitatif	Peringkat ketebalan	
	1–4 fibroblas	4
	5–9 fibroblas	3
	10–30 fibroblas	2
	>30 fibroblas	1
	Tak dapat diterapkan	0
Kapsul secara kualitatif	Kapsul berserat, matang, tidak padat, menyerupai jaringan ikat atau lemak di daerah yang tidak terluka	4
	Jaringan kapsul berserat tetapi belum matang, menunjukkan fibroblas dan sedikit kolagen	3
	Jaringan kapsul berbentuk butiran dan padat, mengandung fibroblas dan banyak sel inflamasi	2
	Kapsul terdiri dari massa sel inflamasi dengan sedikit atau tanpa tanda organisasi jaringan ikat	1
	Tidak dapat dievaluasi karena infeksi atau faktor lain yang belum tentu terkait dengan materi	0

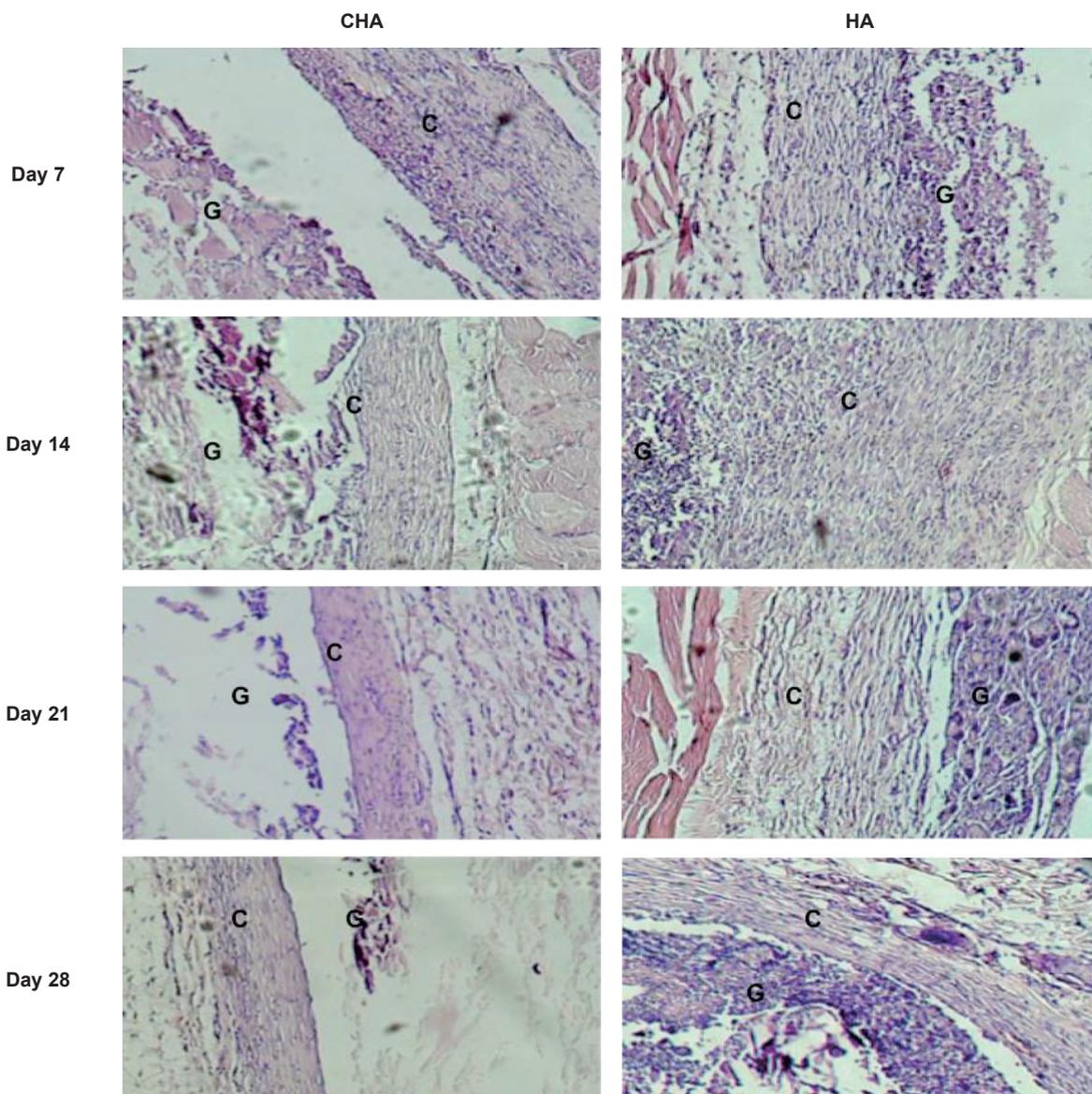
kuantitas kapsul, serta pembentukan FBGC, dievaluasi secara histomorfometrik.

Kuantitas kapsul CHA dan HA diamati dengan menghitung jumlah fibroblas yang tersusun tegak lurus garis imajiner sejajar dengan tepi implan (Gambar 1). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kuantitas kapsul yang mengelilingi bahan implan CHA dan HA pada periode implantasi yang sama tidak berbeda secara signifikan. Hasil statistik juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan kuantitas kapsul yang terbentuk

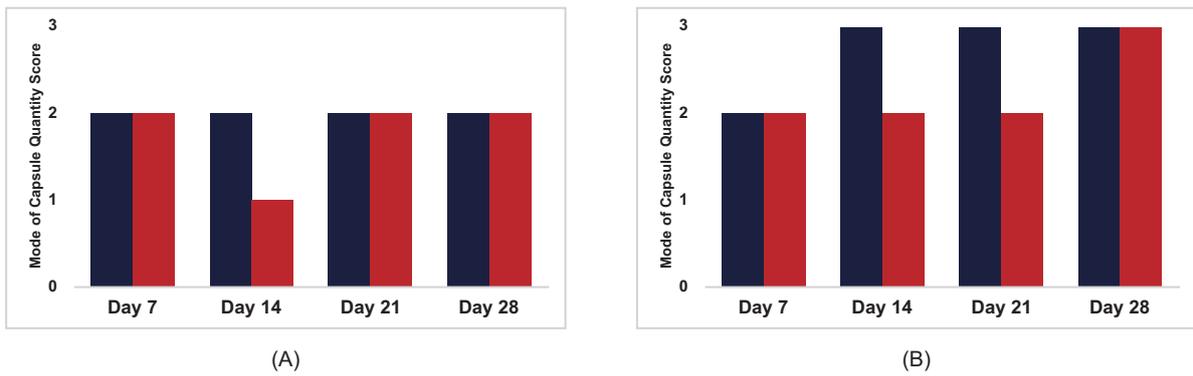
pada kelompok CHA atau HA antara periode implantasi ( $p \geq 0,05$ ).

Kualitas kapsul dinilai dengan mengamati kematangan kapsul dan kondisi inflamasi yang ada pada kapsul. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kualitas kapsul CHA dan HA ( $p \geq 0,05$ ) selama periode implantasi yang sama dan antara periode implantasi ( $p \geq 0,05$ ) (Gambar 2).

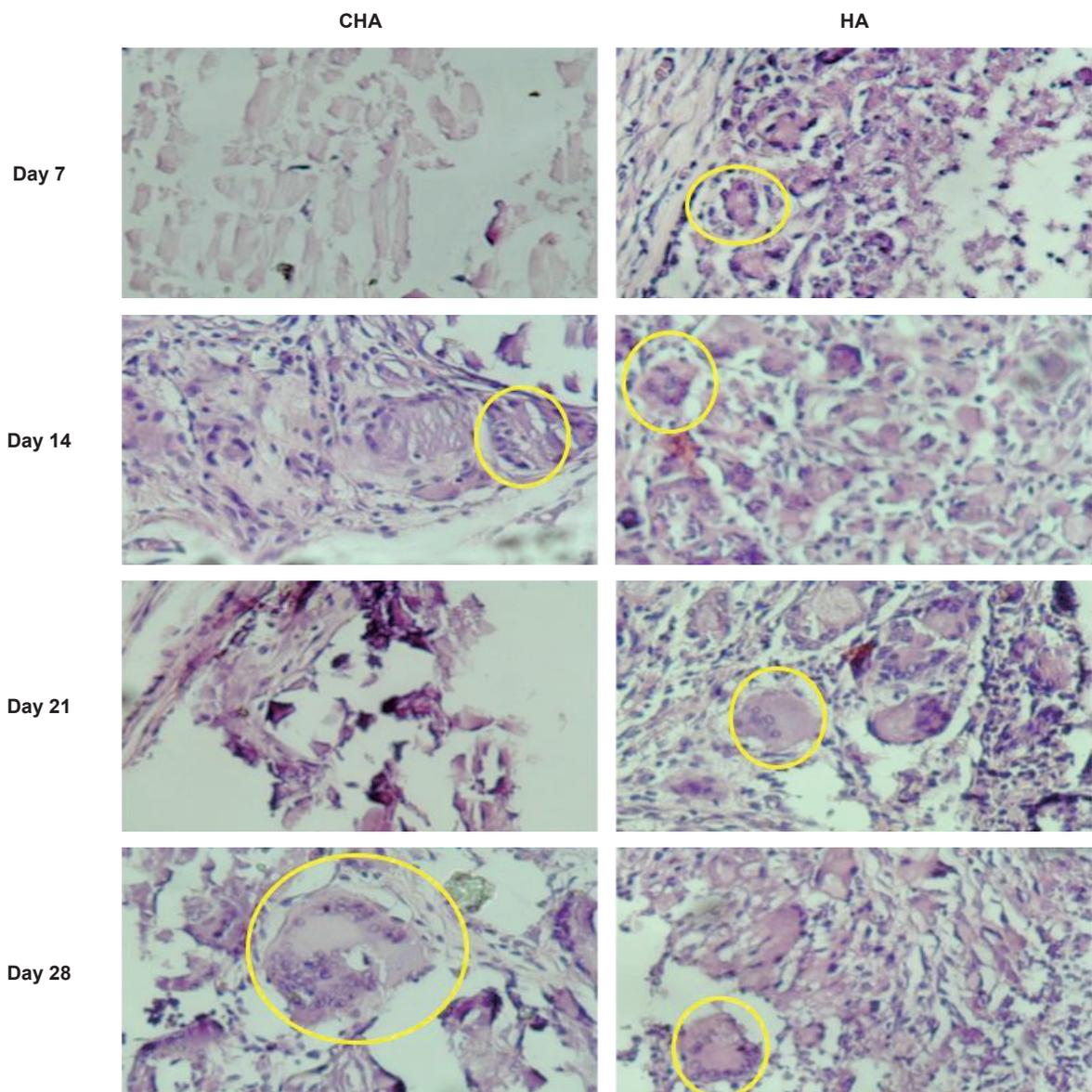
FBGC terbentuk di sekitar implan CHA secara signifikan lebih rendah daripada implantasi HA terutama pada hari ke 14, 21, 28 (Gambar 3).



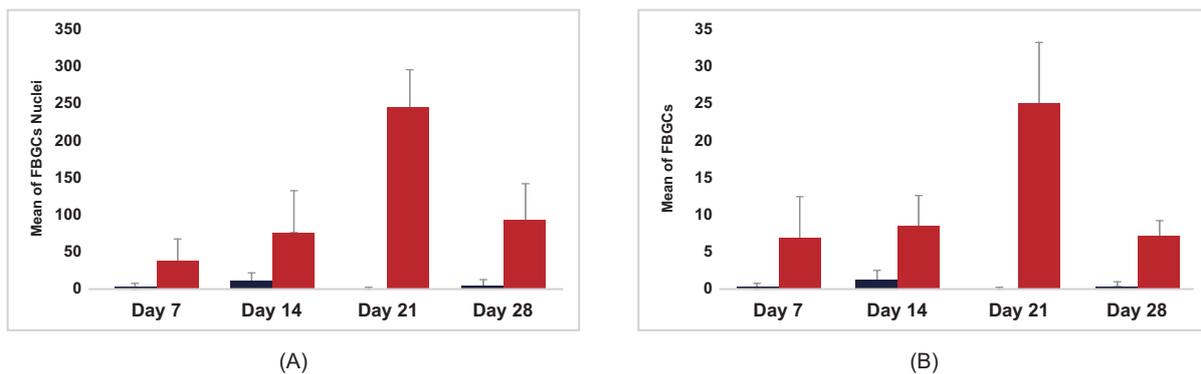
**Gambar 1.** Kapsul berserat yang mengelilingi CHA dan HA yang ditanamkan. Kapsul ditandai dengan C dan area sisa bahan yang diimplantasikan ditandai dengan G



Gambar 2. Grafik (A). Cara kuantitas kapsul dan (B). Cara kualitas kapsul di sekitar bahan implan CHA dan HA



Gambar 3. Gambaran histologis sel raksasa benda asing (FBGC) dan nukleinya yang mengelilingi CHA dan HA yang ditanamkan pada hari ke 7, 14, 21, dan 28. Lingkaran kuning menunjukkan FBGC



**Gambar 4.** Grafik histomofometri (A) Rata-rata sel raksasa benda asing (FBGC) dan (B) Rata-rata nuklei FBGC

Hanya sedikit FBGC yang muncul pada hari ke 7, kemudian meningkat pada hari ke 14 dan 21, dan menurun pada hari ke 28 (Gambar 3). Rata-rata FBGC yang terbentuk di sekitar implan CHA meningkat pada hari ke-14, kemudian menurun pada hari ke-21, dan sedikit meningkat pada hari ke-28. Puncaknya terjadi pada hari ke-14. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan antara hari tersebut. Sedangkan pada implantasi HA rerata FBGC meningkat secara signifikan pada hari ke 21 kemudian menurun secara signifikan pada hari ke 28. Puncaknya terjadi pada hari ke 21 (Gambar 4). Kecenderungan rata-rata jumlah nuklei FBGC mirip dengan jumlah rata-rata FBGC itu sendiri, namun, tidak ada perbedaan yang signifikan antara lama waktu implantasi dan antara bahan implan.

## PEMBAHASAN

Ketebalan kapsul pasca implantasi CHA dan HA pada penelitian ini memiliki perbedaan yang tidak bermakna secara statistik. Ketebalan kapsul di sekitar implan CHA pasca implantasi umumnya berkurang dengan bertambahnya periode implantasi. Ketebalan kapsul HA pasca implantasi juga menurun, namun terjadi peningkatan ketebalan kapsul pada kelompok HA 14 hari.

Pada proses sebelum pembentukan kapsul, terjadi perubahan level ekspresi gen dari fase inflamasi yang didominasi oleh gen terkait sel myeloid menjadi stadium lanjut yang didominasi oleh gen terkait myofibroblast.<sup>9</sup> Perubahan sementara dalam ekspresi gen juga mencakup upregulasi gen mediator inflamasi dan kemokin

yang akan menarik sel inflamasi, terutama makrofag ke benda asing.<sup>10</sup> Ketebalan lapisan fibrosa pada permukaan kontak material dan jaringan dapat dipengaruhi oleh kondisi pergerakan pada permukaan kontak dan kesesuaian permukaan kontak dengan beban mekanik yang diterima. Jika material terletak di area dengan paparan gerakan yang tinggi, kapsul berserat yang lebih tebal akan terbentuk dan area implantasi akan mengendur lebih cepat, sehingga material implan dapat bergerak. Hal ini dapat memicu kegagalan implantasi.<sup>5</sup> Ketebalan kapsul yang terbentuk juga dipengaruhi oleh sifat fisik material, antara lain ukuran, bentuk, mikrogeometri, kekasaran permukaan, dan porositas.<sup>11</sup>

Perbedaan kuantitas kapsul pada kelompok CHA dan HA antara periode implantasi juga tidak signifikan secara statistik. Kemungkinan yang menyebabkan perbedaan kuantitas kapsul yang tidak signifikan antar periode implantasi adalah rentang waktu implantasi yang terlalu singkat sehingga pengamatan preparat histologi menunjukkan perubahan ketebalan kapsul yang tidak signifikan. Pada kelompok HA terjadi penurunan skor kuantitas kapsul pada periode implantasi 14 hari, namun penurunan skor ini tetap tidak memberikan perbedaan yang bermakna secara statistik. Penurunan skor ini bisa jadi karena perbedaan kekasaran cakram HA yang ditanamkan. Kekasaran permukaan implan hanya dikontrol secara manual tanpa kontrol hingga ke tingkat mikroskopis. Menurut Barfeie *et al*<sup>12</sup> kekasaran permukaan implan

dapat mempengaruhi adhesi sel-sel yang akan berinteraksi dengan implan, seperti sel inflamasi dan osteoklas.

Pada penelitian ini, bentuk dan ukuran CHA dan HA yang ditanamkan seragam. Kekasaran permukaan CHA dan HA dikontrol secara manual, sehingga secara makroskopik terlihat permukaan yang seragam, tetapi secara mikroskopis tidak dilakukan kontrol. Pada penelitian ini, perbedaan kualitas kapsul yang terbentuk mungkin disebabkan oleh perbedaan kekasaran permukaan CHA dan HA, meskipun secara statistik tidak signifikan.

Kualitas kapsul sekitar CHA dan HA pada periode implantasi yang sama tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik. Selain itu, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kualitas kapsul pada kelompok CHA dan HA antara periode implantasi. Seperti hasil pengamatan kuantitas kapsul pada kelompok CHA dan HA antar periode implantasi, rentang waktu implantasi yang pendek dan berdekatan menyebabkan hasil kualitas kapsul pada kelompok CHA dan HA tampak tidak berbeda secara statistik karena fase penyembuhan jaringan masih dalam tahap yang sama. Bahan implan akan dikelilingi oleh kapsul fibrosa setelah 1 minggu implantasi.<sup>13</sup> Kapsul ini akan mengalami pemodelan ulang dan peningkatan kepadatan setelah lebih dari 2 bulan. Berdasarkan Capuani *et al*,<sup>14</sup> perbedaan yang signifikan dalam kualitas kapsul terjadi setelah implantasi bahan selama 3-6 bulan.

Salah satu tanda penting dalam pengujian biokompatibilitas dan respon inflamasi adalah adanya sel yang muncul setelah implantasi benda asing ke dalam tubuh. Kehadiran FBGC dapat menjadi tanda ketidakcocokan biomaterial di dalam tubuh atau menunjukkan proses normal yang menyertai degradasi material. Biomaterial yang ditanamkan selalu dikenali sebagai benda asing oleh tubuh.<sup>15</sup>

Semua bahan dan alat kesehatan yang ditanamkan ke dalam jaringan ikat akan langsung menimbulkan respon awal untuk melawan benda asing di dalam tubuh. Kekuatan dan durasi proses inflamasi mempengaruhi kompatibilitas material. Reaksi benda asing terjadi dalam hitungan

detik atau menit setelah kontak jaringan pada permukaan implan.<sup>15</sup>

Makrofag adalah hasil diferensiasi monosit dalam pembuluh darah. Jika dalam tubuh terdapat zat yang perlu dibersihkan (sel rusak, debris seluler, dan benda asing), makrofag akan muncul dalam jumlah besar. Makrofag akan memfagositosis zat tersebut. Substansi yang tertelan oleh makrofag akan dicerna dengan enzim hidrolitik di dalam sitoplasma makrofag.<sup>15</sup> IL-4 dan IL-13 secara independen dapat menyebabkan fusi monosit/makrofag untuk membentuk FBGC. IL-4 dan IL-13 disekresikan oleh limfosit T helper Th2.<sup>9</sup>

Makrofag dan FBGC ditemukan di sekitar bahan HA dan CHA yang diimplantasikan dari hari ke 7 hingga hari ke 28 pasca implantasi. Dalam kondisi peradangan kronis dan jika bahan sangat besar (lebih besar dari diameter makrofag, lebih dari 80  $\mu\text{m}$ ), beberapa makrofag bergabung membentuk sel raksasa. Pada penelitian ini, cakram HA dan CHA yang digunakan jauh lebih besar dari makrofag, dengan diameter 6 mm dan ketebalan 0,8 mm. FBGC memiliki kemampuan fagositik seperti makrofag. FBGC di sekitar bahan implan akan melepaskan enzim degradatif yang akan mendegradasi zat asing menjadi partikel yang lebih kecil untuk memudahkan fagositosis. Jika zatnya sudah lebih kecil, itu akan dicerna dan dilarutkan secara intraseluler. Keparahan dan durasi proses inflamasi mempengaruhi stabilitas dan kompatibilitas bahan implan.<sup>4</sup>

Secara histologis dan statistik, jumlah FBGC pasca implantasi bahan CHA lebih rendah dibandingkan dengan yang terbentuk di sekitar bahan implan HA. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Calasans-Maia *et al*,<sup>16</sup> yang menunjukkan bahwa biokompatibilitas dan bioresorbabilitas CHA dalam tulang lebih baik daripada HA. Rata-rata jumlah FBGC selama implantasi HA meningkat pada hari ke 14 dan 21, kemudian menurun. Menurut Ibrahim *et al*,<sup>17</sup> FBGC akan berdiferensiasi dengan cepat setelah benda asing ditanamkan dan semakin menurun seiring waktu. Kehadiran bahan dalam jaringan untuk waktu yang lama dapat mengakibatkan rangsangan peradangan yang berkelanjutan.<sup>7</sup>

Puncak keberadaan FBGCs setelah implantasi CHA adalah pada hari ke-14, sedangkan untuk implantasi HA adalah pada hari ke-21. Peningkatan jumlah FBGCs terjadi sejak tahap awal implantasi, dimana cakram HA maupun CHA masih dalam bentuk awal. Jumlah sel raksasa pada hari ke 14 bertambah karena bentuk implan sudah tidak beraturan. Permukaan kontak implan dengan jaringan merupakan variabel penting dalam uji biokompatibilitas secara *in vivo*. Biokompatibilitas implan dan iritasi di sekitar jaringan bergantung pada permukaan bahan. Bahan berpori memiliki rasio makrofag dan FBGC yang lebih tinggi di lokasi implan. Penelitian oleh Listyarifah *et al*<sup>7</sup> menunjukkan bahwa respons inflamasi kronis seperti makrofag, FBGC, dan limfosit hadir pada hari ke 14 dan 21.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa FBGC muncul pada hari ke 7. Jumlah FBGC setelah implantasi HA dan CHA berbeda nyata pada hari ke 14, 21, dan 28. Jumlah FBGC setelah implantasi HA dan CHA pada hari ke 7 berbeda secara histologis, tetapi tidak signifikan secara statistik. Ukuran dari FBGC tergantung pada intensitas respon peradangan. Benda asing kecil biasanya ada di sitoplasma sel raksasa tunggal. Benda asing besar yang tidak dapat difagositosis oleh satu sel raksasa biasanya ditutupi oleh banyak sel raksasa. Sel-sel ini akan membesar semaksimal mungkin hingga menutupi seluruh permukaan benda asing. Jumlah rata-rata FBGC setelah implantasi HA lebih tinggi daripada CHA. Ini mungkin karena adanya ion karbonat di CHA. Adanya ion karbonat pada apatit dapat menurunkan kristalinitas dan meningkatkan kelarutan material. Selain itu, HA lebih sulit didegradasi, yang akan memicu lebih banyak makrofag datang dan merangsang pembentukan FBGC. Rerata jumlah FBGC pada hari ke 7 antara HA dan CHA tidak berbeda nyata, kemungkinan karena fase ini masih akut sehingga jumlah makrofag yang masuk masih sedikit.

Menurut Syekh *et al*,<sup>4</sup> penggabungan makrofag membentuk FBGC melalui proses fusi membran sel makrofag sehingga sel benda asing raksasa memiliki nuklei sel lebih dari

satu. Selain fusi, nukelus FBGC juga terbentuk melalui pembelahan diri. Jumlah nuklei FBGC pasca implantasi CHA dan HA berbeda secara signifikan. Ada lebih banyak nuklei dalam bahan HA daripada di CHA, yang menunjukkan bahwa HA lebih sulit difagositosis. Bahan yang lebih sulit difagositosis menginduksi fusi makrofag menjadi sel raksasa dan meningkatkan pembelahan nuklei sel raksasa. Hal ini dimaksudkan untuk meningkatkan kemampuan mereka dalam mendegradasi dan memfagosit material yang ada. Kisaran rata-rata jumlah nuklei sel benda asing raksasa yang terbentuk di sekitar bahan CHA adalah antara 0,67 hingga 12,67, sedangkan kisaran rata-rata nuklei yang terbentuk di sekitar bahan HA adalah antara 41,06 hingga 245,5. FBGC dapat menjadi sel yang sangat besar dengan ratusan nuklei. Semakin banyak nuklei dalam sel benda asing raksasa, semakin besar selnya.

Uji statistik menunjukkan bahwa rata-rata jumlah nuklei FBGC pasca implantasi HA dan CHA tidak berbeda nyata antara hari atau antar bahan. Jumlah nuklei sel benda asing raksasa merupakan indikasi aktivitas digestif mereka. Hidroksiapatit dapat menginduksi sel benda asing raksasa yang lebih besar daripada CHA, tetapi jumlah nuklei yang terbentuk sama. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas pencernaan sel benda asing raksasa pasca implantasi HA dan CHA adalah sama.

## KESIMPULAN

CHA lebih histokompatibel dibandingkan dengan HA pada jaringan lunak sampai hari ke 28 implantasi. Tes kompatibilitas lain, termasuk sebagai *cytocompatibility*, *infectability*, dan *hemocompatibility*, harus dinilai secara ekstensif menggunakan durasi implantasi yang lebih lama. CHA menjanjikan untuk digunakan sebagai bahan pengganti cangkang tulang.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami berterima kasih kepada Dr. Ika Dewi Ana yang telah menyediakan bahan implan.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Zhao R, Yang R, Cooper PR, Khurshid Z, Shavandi A, Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: a review of current trends and developments. *Molecules*. 2021; 26(10): 3007. doi: 10.3390/molecules26103007
2. Ishikawa K, Hayashi K. Carbonate apatite artificial bone. *Sci Technol Adv Mater*. 2021; 22(1): 683–694. doi: 10.1080/14686996.2021.1947120
3. Babensee JE. Inflammation, Wound Healing, the Foreign-Body Response, and Alternative Tissue Responses. In: *Biomaterials Science*. Elsevier; 2020. 737–746.
4. Sheikh Z, Brooks P, Barzilay O, Fine N, Glogauer M. Macrophages, foreign body giant cells and their response to implantable biomaterials. *Materials (Basel)*. 2015; 8(9): 5671–5701. doi: 10.3390/ma8095269
5. Noskovicova N, Hinz B, Pakshir P. Implant fibrosis and the underappreciated role of myofibroblasts in the foreign body reaction. *Cells*. 2021; 10(7): 1794. doi: 10.3390/cells10071794
6. Zhang D, Chen Q, Shi C, Chen M, Ma K, Wan J, Liu R. Dealing with the foreign-body response to implanted biomaterials: strategies and applications of new materials. *Adv Funct Mater*. 2021; 31(6): 2007226. doi: 10.1002/adfm.202007226
7. Listyarifah D, Susilowati R, Ana ID. Histocompatibility evaluation of combination of gypsum with carbonated hydroxyapatite as bone substitutes in subcutaneous tissue. *Journal of the Medical Sciences (Berkala ilmu Kedokteran)*. 2011; 43(2): 64–70.
8. Ooms E. Soft-tissue response to injectable calcium phosphate cements. *Biomaterials*. 2003; 24(5): 749–757. doi: 10.1016/s0142-9612(02)00408-8
9. Mariani E, Lisignoli G, Borzì RM, Pulsatelli L. Biomaterials: foreign bodies or tuners for the immune response? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 636. doi: 10.3390/ijms20030636
10. Davenport Huyer L, Pascual-Gil S, Wang Y, Mandla S, Yee B, Radisic M. Advanced strategies for modulation of the material–macrophage interface. *Adv Funct Mater*. 2020; 30(44): 1909331. doi: 10.1002/adfm.201909331
11. Veisoh O, Doloff JC, Ma M, Vegas AJ, Tam HH, Bader AR, et al. Size- and shape-dependent foreign body immune response to materials implanted in rodents and non-human primates. *Nat Mater*. 2015; 14: 643–651.
12. Barfeie A, Wilson J, Rees J. Implant surface characteristics and their effect on osseointegration. *Br Dent J*. 2015; 218(5): E9–E9. doi: 10.1038/sj.bdj.2015.171
13. Rujitanaroj P, Jao B, Yang J, Wang F, Anderson JM, Wang J, Chew SY. Controlling fibrous capsule formation through long-term down-regulation of collagen type I (COL1A1) expression by nanofiber-mediated siRNA gene silencing. *Acta Biomater*. 2013; 9(1): 4513–4524. doi: 10.1016/j.actbio.2012.09.029
14. Capuani S, Malgir G, Chua CYX, Grattoni A. Advanced strategies to thwart foreign body response to implantable devices. *Bioeng Transl Med*. 2022; 7(3): e10300. doi:10.1002/btm2.10300.
15. Aamodt JM, Grainger DW. Extracellular matrix-based biomaterial scaffolds and the host response. *Biomaterials*. 2016; 86: 68–82. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.003
16. Calasans-Maia Md, Melo Br De, Alves Atnn, Resende Rf De B, Louro Rs, Sartoretto SC, Granjeiro JM, Alves GG. Cytocompatibility and biocompatibility of nanostructured carbonated hydroxyapatite spheres for bone repair. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23(6): 599–608. doi: 10.1590/1678-775720150122
17. Ibrahim M, Bond J, Medina MA, Chen L, Quiles C, Kokosis G, Bashirov L, Klitzman B, Levinson H. Characterization of the foreign body response to common surgical biomaterials in a murine model. *Eur J Plast Surg*. 2017; 40(5): 383–392. doi: 10.1007/s00238-017-1308-9