

## PENGARUH WEAR DEBRIS DARI ION IMPLANTASI STAINLESS STEEL 316L DENGAN UHMWPE TERHADAP JARINGAN TULANG DAN SENDI LUTUT RATTUS NORVEGICUS SP.

Rini Dharmastiti<sup>1)</sup>, Marsetyawan HNE<sup>2)</sup>, Suhartini<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Jurusan Teknik Mesin dan Industri, Fakultas Teknik, Universitas Gadjah Mada

<sup>2)</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada

<sup>3)</sup>Alumni Pascasarjana Rekayasa Biomedis, Universitas Gadjah Mada

Email: rini@ugm.ac.id

### ABSTRAK

Salah satu pasangan material yang biasa digunakan untuk penggantian sendi lutut secara total adalah Stainless Steel 316L dan Ultra High Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE). Untuk meningkatkan ketahanan aus dari material Stainless Steel 316L diberikan perlakuan ion implantasi. Persyaratan pasangan material untuk sendi lutut tiruan, selain ketahanan ausnya yang tinggi, juga berumur panjang, tidak berubah sifat materialnya dalam jangka panjang, dan biokompatibilitasnya tinggi. Partikel hasil keausan dari pasangan material yang digunakan untuk sendi lutut tiruan, dapat mengakibatkan terjadinya osteolysis yang merugikan pasien pengguna karena harus dilakukan operasi revisi. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh wear debros dari pasangan material ion implantation Stainless Steel 316L dan UHMWPE terhadap jaringan tulang dan sendi lutut.

Partikel hasil keausan (wear debris) dihasilkan dari uji keausan pin on plate unidirectional motion dengan phosphate buffered saline (PBS) sebagai pelumas. Stainless Steel 316L sebagai platnya dan UHMWPE sebagai pin, berukuran diameter 10mm, dibebani 180 N, diuji keausan dengan kecepatan 116,5 mm/s, dengan jarak tempuh 30 km. Partikel hasil keausan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam kapsula sinovium sendi lutut Rattus norvegicus sp. Pada kelompok kontrol dimasukkan hanya cairan PBS. Pada hari ke-3 dan hari ke-7 dilakukan dekapitasi dan pengamatan histologist, dengan menghitung jumlah sel PMN, limfosit, makrofag, osteoblas, osteoklas dan fibroblast.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan bertambahnya jarak tempuh uji keausan, volume wear debris yang dihasilkan bertambah banyak. Faktor keausan dari pasangan material ini adalah:  $5,6 \cdot 10^{-5} \text{ mm}^3/\text{Nm}$ . Hasil uji histologist menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada jumlah sel PMN dan fibroblast pada hari ke-3 dan jumlah osteoblas di hari ke-7, sedangkan jumlah limfosit, makrofag, osteoklas tidak terdapat perbedaan bermakna. Sel PMN dan osteoblas pada kelompok kontrol lebih besar daripada kelompok perlakuan. Penurunan fibroblast pada kelompok perlakuan disebabkan karena adanya paparan wear debris.

Kata kunci: wear debris, PMN, osteoblast, limfosit, makrofag dan fibroblas

### 1. Pendahuluan

Sendi lutut merupakan sendi terbesar yang terdapat dalam tubuh manusia dengan struktur ligamen dan otot yang kompleks. Struktur tulang sendi lutut terdiri dari femur, tibia, fibula dan patella. Meningkatnya usia, adanya cedera yang disebabkan kecelakaan (*traffic injury*), dan penyakit sendi dapat menyebabkan terganggunya keseimbangan struktur kompleks sendi lutut. Perubahan ini dapat mengakibatkan rasa sakit, kelemahan pada otot, dan terganggunya fungsi sehingga mengurangi mobilitas seseorang. Penyakit sendi yang sering terjadi adalah osteoarthritis dan artritis reumatoid.

Prevalensi Osteoarthritis di Asia Tenggara berkisar 20 ribu orang di tiap 100 ribu populasi. Di Indonesia prevalensi penyakit sendi ini tercatat sebesar 30,3% (Depkes., 2004). Perawatan bedah yang dilakukan untuk mengembalikan fungsi normal dari sendi lutut adalah dengan operasi penggantian sendi lutut. Penggantian sendi lutut atau *knee joint replacement* merupakan perawatan ortopedi dengan menggunakan sendi lutut tiruan (*knee joint prosthesis*). Perawatan ini dilakukan untuk menghilangkan rasa sakit dan mengembalikan fungsi sendi lutut. Di Amerika, pasien osteoarthritis mencapai 60-63% dan 98%



diantaranya melakukan penggantian sendi lutut (Liana, 2008). Di Indonesia, tercatat sejak tahun 2000 rumah sakit Medistra Jakarta telah melakukan penggantian sendi lutut tiruan terbanyak di Asia Tenggara ([www.medistra.com](http://www.medistra.com)). Secara umum, keberhasilan penggantian sendi lutut tiruan dipengaruhi oleh pemilihan bahan, desain, prosedur pembedahan dan kondisi pasien (Dharmastiti, 2001).

Dalam penggunaannya sebagai sendi lutut tiruan, kedua bahan baik *stainless steel* dan UHMWPE akan mengalami gesekan secara terus menerus sebagai wujud dari aktivitas yang dilakukan oleh seseorang. Dalam jangka waktu tertentu, gesekan ini akan menimbulkan keausan dan melepaskan *wear debris* yang disebut *wear debris* (Jacobs *et al.*, 1994). Partikel *wear debris* terakumulasi pada rongga sendi sebagai hasil dari artikulasi dan pembebanan pada sendi lutut (Visentin *et al.*, 2004). Selanjutnya, partikel *wear debris* akan tersebar disekitar jaringan. Partikel-partikel tersebut akan mengaktifkan makrofag dan melepaskan sitokin pro inflamasi (Galvin *et al.*, 2005). *Wear debris* dari UHMWPE disebutkan menjadi faktor utama penyebab terjadinya osteolisis dan menyebabkan kegagalan penggantian sendi (Visentin *et al.*, 2004). Adanya *wear debris* dapat mengaktifkan makrofag untuk melakukan fagositosis dan selanjutnya melepaskan sitokin-sitokinya, seperti *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-1* (IL-1) untuk merangsang osteoklas sehingga akan mengakibatkan resorpsi tulang (Galvin *et al.*, 2005).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji pengaruh *wear debris* dari *stainless steel* 316 L dengan implantasi ion dan UHMWPE GUR 1120 terhadap jaringan tulang dan sendi lutut *Rattus norvegicus* sp.

## 2. Metodologi Penelitian

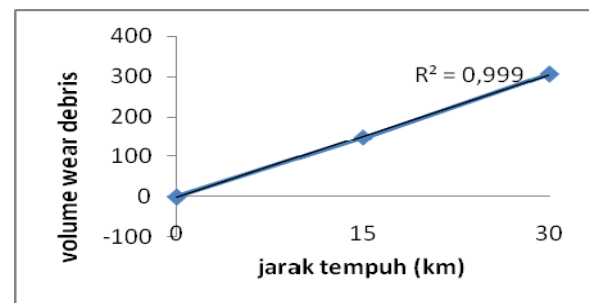
Penelitian ini menggunakan hewan coba 30 ekor tikus jantan *Rattus norvegicus* sp. yang berusia 3-4 bulan dengan berat 250-300 gram. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok yaitu 10 ekor untuk kelompok kontrol, 10 ekor untuk perlakuan *wear debris* 15 km, dan 10 ekor untuk kelompok perlakuan dengan *wear debris* 30 km.

*Wear debris* dihasilkan dari uji keausan pasangan plat *stainless steel* 316 L dengan implantasi ion dan pin UHMWPE yang terendam dalam cairan PBS (*phosphate buffered saline*). Paparan *wear debris* dilakukan dengan menyuntikkan campuran PBS dan *wear debris* sebanyak 0,1 ml kedalam kapsula sinovium sendi lutut tikus. Penyuntikan dengan PBS ke dalam kapsula sinovium sendi lutut tikus sebanyak 0,1 ml dilakukan pada kelompok kontrol. Selanjutnya, dari masing-masing kelompok dilakukan dekapitasi pada hari ke-3 dan hari ke-7 dan dilakukan fiksasi untuk pembuatan preparat histologis dengan pengecatan HE. Pengamatan dilakukan pada preparat untuk menghitung

jumlah dari sel PMN, limfosit, makrofag, osteoblas, osteoklas dan fibroblas.

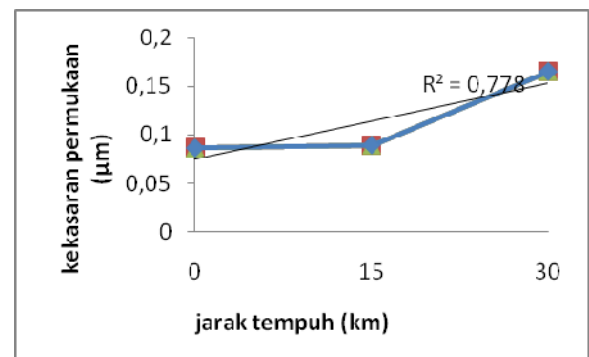
## 3. Hasil dan Pembahasan

Hasil uji keausan pada *stainless steel* 316 L dengan implantasi ion dan UHMWPE terlihat pada Gambar 1. Semakin lama jarak tempuh uji keausan, semakin banyak jumlah *wear debris* yang dihasilkan (dengan nilai  $R^2 = 0,999$ ). Faktor keausan dari pasangan material dengan kondisi pengetesan seperti ini adalah  $5,6 \times 10^{-5} \pm 1,3 \times 10^{-6} \text{ mm}^3/\text{Nm}$ .



Gambar 1. Volume *wear debris* yang dihasilkan berdasarkan jarak tempuh uji keausan

*Wear debris* yang dihasilkan akan berfungsi sebagai bahan abrasif yang berada diantara permukaan pin dan plat, sehingga akan membentuk mekanisme *three body abrasive wear* (Bale, 2008). Adanya keausan juga ditunjukkan oleh adanya perubahan kekasaran permukaan pada plat *stainless steel* 316 L.

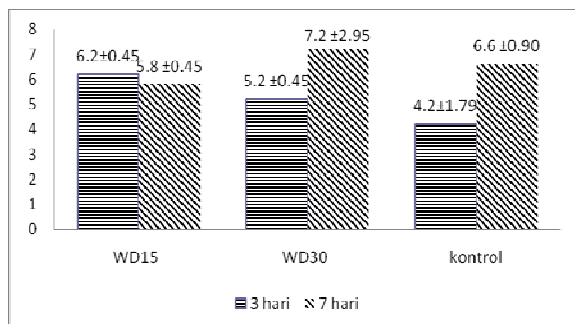


Gambar 2. Hubungan antara kekasaran permukaan SS 316 L dan jarak tempuh pada saat uji keausan

Gambar 2 menunjukkan bahwa bahwa terjadi perubahan dari kekasaran permukaan *stainless steel* 316L antara sebelum dilakukan uji keausan dan sesudahnya. Setelah uji keausan terjadi peningkatan dari jarak tempuh 15 km ke jarak tempuh 30 km. PBS



diketahui tidak mengandung protein sebagaimana pelumas yang ada dalam ruang sendi lutut.

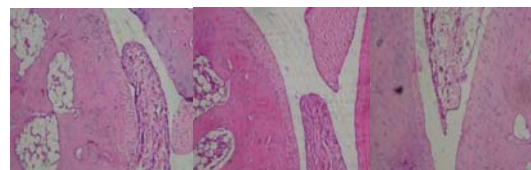


Gambar 1. Rerata dan simpangan baku jumlah sel PMN pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dari sendi lutut *Rattus norvegicus sp.*

Gambar 1 menunjukkan jumlah sel PMN pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Secara statistik, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna  $p < 0,05$  dari jumlah sel PMN antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada 3 hari. Kondisi ini diduga bahwa terjadi fagositosis partikel *wear debris* oleh sel PMN, walaupun tidak diketahui secara pasti ada atau tidaknya mediator inflamasi yang terlepas. Sebagaimana telah dijelaskan oleh Anderson *et al.*, (2008) dan Kumar (2010) bahwa leukosit yang berperan penting dalam inflamasi akut adalah netrofil atau leukosit polimorfonuklear (PMN). Pada tahap awal dikenalnya jejas benda asing hingga 24 jam terjadi akumulasi sel PMN di jaringan. Hal ini didukung dari data bentuk dan ukuran partikel yang berkisar antara  $4 \mu\text{m} - 130 \mu\text{m}$  dan  $2 \mu\text{m} - 18,6 \mu\text{m}$  (Hata, 2010). Green *et al.*, (1998) menyebutkan bahwa partikel *wear debris* yang berukuran antara  $0,3 \mu\text{m} - 10 \mu\text{m}$  memungkinkan untuk

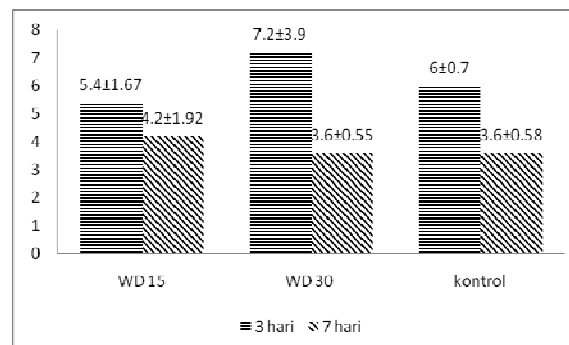
Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna dari jumlah sel PMN pada kelompok *wear debris* 15 km dan 30 km ( $p > 0,05$ ). Hal ini diduga karena dari bentuk dan ukuran yang hampir sama antara kedua kelompok perlakuan, sehingga *wear debris* dari kedua kelompok sama-sama memberikan respon yang sama terhadap jaringan pada sendi lutut tikus. Hal ini didukung dari gambaran histologis (Gambar 2) yang menunjukkan adanya infiltrasi sel PMN pada sinovium sendi yang diinjeksi *wear debris*.

Respon inflamasi terhadap adanya partikel *wear debris* dapat berlanjut pada fase inflamasi kronis. Inflamasi kronis dapat diidentifikasi dengan adanya sel mononuklear yaitu limfosit dan makrofag, kerusakan jaringan dan pembentukan pembuluh darah baru. Hal ini akan terjadi bila inflamasi aktif masih terjadi dan jejas benda asing masih terjadi.



Gambar 2. Sel PMN di sinovium sendi lutut *Rattus norvegicus sp* setelah 3 hari injeksi *wear debris* dan PBS pada kelompok perlakuan dengan *wear debris* 15 km (a), 30 km (b), dan kelompok kontrol yang diinjeksi dengan PBS (c) dengan pengecatan HE (200x)

Gambar 3 menunjukkan perbedaan jumlah limfosit antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Secara statistik dihasilkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan *wear debris* 15 km dan 30 km baik pada 3 hari maupun 7 hari. Hal ini diduga karena respon dari limfosit yang secara spesifik belum nampak secara jelas pada jejas yang disebabkan karena *wear debris* ini. Hal yang sama juga disebutkan oleh Goodman (2007) bahwa pada beberapa kasus modulasi dari limfosit tidak tampak pada reaksi imun kompleks terhadap jejas dari polimer.

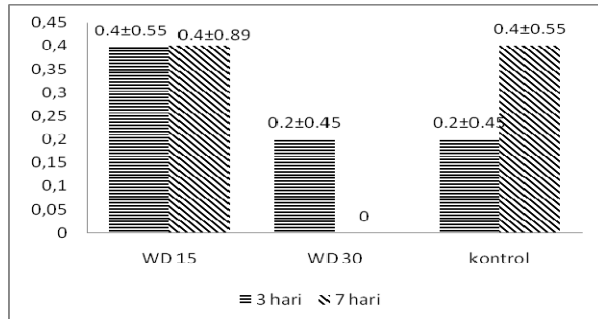


Gambar 3. Rerata dan simpangan baku jumlah limfosit pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dari sendi lutut *Rattus norvegicus sp.*

Berdasarkan nilai rerata hasil penelitian menunjukkan bahwa pada 3 hari dan 7 hari kelompok *wear debris* 15 km memberikan respon yang lebih reaktif daripada kelompok *wear debris* 30 km dan kelompok kontrol. Hal ini diduga karena kisaran ukuran dari *wear debris* 15 km yang lebih besar daripada *wear debris* 30 km dan kemungkinan tekstur permukaan pada 15 km yang lebih kasar bila dibandingkan dengan *wear debris* 30 km. Sebagaimana dijelaskan Nygaard (2004) bahwa tekstur permukaan berpengaruh terhadap respon sel radang dan permukaan *wear debris* yang tidak rata memberikan respon yang lebih besar daripada *wear debris* yang halus. Akan tetapi, secara statistik hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang tidak

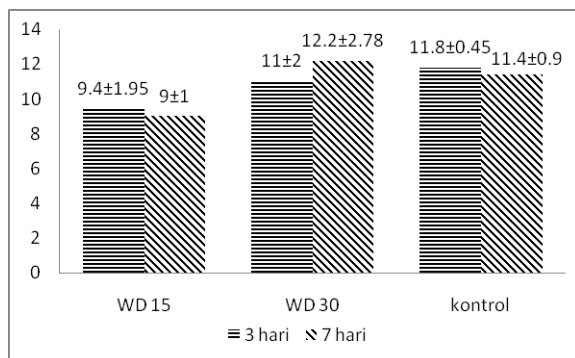


bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan *wear debris* 15 km dan 30 km pada 3 hari dan 7 hari.



Gambar 4. Rerata dan simpangan baku jumlah makrofag pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dari sendi lutut *Rattus norvegicus sp.*

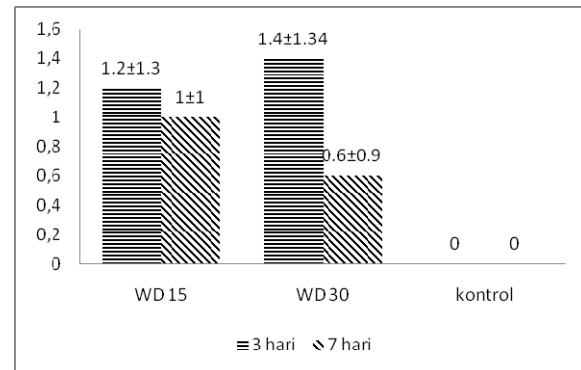
Gambar 4 menunjukkan perbandingan jumlah makrofag pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Makrofag yang terpacu akan melepaskan sitokin proinflamasi dan mediator inflamasi lainnya. Mediator-mediator tersebut akan merangsang osteoklas yang mengarah pada resorpsi tulang sehingga dapat menyebabkan terlepasnya protesa (Green, *et al.*, 2000). Akan tetapi pada penelitian ini dihasilkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari jumlah makrofag pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hasil ini mengasumsikan bahwa konsentrasi dari *wear debris* masih rendah sehingga partikel yang difagosit oleh makrofag sedikit yang ditunjukkan dengan jumlah makrofag yang sedikit.



Gambar 5. Rerata dan simpangan baku jumlah osteoblas pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dari sendi lutut *Rattus norvegicus sp.*

Pada penelitian ini juga dilihat pengaruh *wear debris* terhadap sel tulang yaitu osteoblas dan osteoklas. Gambar 5 dan 6 memperlihatkan jumlah osteoblas dan osteoklas antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Secara statistik dihasilkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan

kelompok perlakuan pada hari ke-3, sedangkan pada hari ke-7 terdapat perbedaan yang bermakna. Kelompok perlakuan dengan *wear debris* 30 km menghasilkan jumlah osteoblas yang lebih banyak daripada *wear debris* 15 km. Hal ini bisa dipengaruhi dari banyaknya *wear debris* yang terpapar kedalam sendi. Telah diketahui bahwa *wear debris* dari 30 km mempunyai volume yang lebih besar sehingga konsentrasinya juga lebih tinggi.

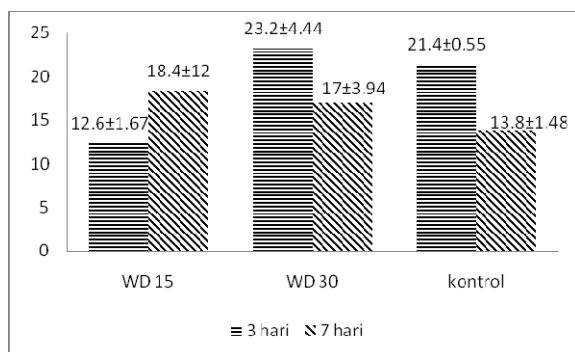


Gambar 6. Rerata dan simpangan baku jumlah osteoklas pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dari sendi lutut *Rattus norvegicus sp.*

Selain osteoblas, sel tulang yang juga dilihat pengaruhnya adalah osteoklas. Osteoklas merupakan sel mononuklear yang berasal dari sumsum tulang atau organ hemopoetik lainnya dan bermigrasi ke tulang melalui aliran darah (Haynes *et al.*, 2004). Adanya bakteri atau benda asing akan memicu sel mononuklear yaitu makrofag. Makrofag yang terpacu akan teraktivasi untuk mengeluarkan mediator inflamasi. Mediator-mediator inflamasi ini dapat memicu osteoklas bermigrasi ke jaringan dan melepaskan produk mediator polipeptida dan sitokin proinflamasi. Secara fisiologis, proses metabolisme tulang melibatkan 2 sel tulang yaitu osteoblas dan osteoklas (Haynes *et al.*, 2004). Osteoklas bertanggung jawab dalam meresorpsi tulang pada proses yang normal maupun keadaan patologis (Revell, 2008). Dilihat secara statistik, terdapat perbedaan yang tidak bermakna pada jumlah osteoklas antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan *wear debris* 15 km dan 30 km. Hal ini bisa disebabkan karena tidak terpacunya makrofag sebagai sel yang berperan dalam osteoklastogenik (Purdue, *et al.*, 2006). Sebagaimana telah dijelaskan diatas bahwa limfosit dan makrofag juga berperan dalam proses proosteoklastogenik dan antiosteoklastogenik, sehingga dapat diduga bahwa tidak terpacunya kedua sel tersebut dapat menyebabkan aktivitas osteoklas menjadi tidak bermakna. Hal ini juga diperkuat oleh tidak adanya gambaran kerusakan tulang yang patologis dan terjadi resorpsi tulang yang berlebihan.



Fibroblas merupakan sel utama yang membentuk membran sinovium. Fibroblas pada membran sinovium memiliki kemampuan untuk memproduksi asam hialuronik yang berfungsi sebagai pelumas dan memfagosit adanya bakteri maupun benda asing (Mescher, 2010). Adanya bakteri dan benda asing dapat mengganggu aktivitas fungsional dari fibroblas. Adanya perbedaan jumlah fibroblas pada penelitian ini menunjukkan adanya respon yang berbeda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan *wear debris* pada jarak tempuh 15 km dan 30 km. Gambar 7 menunjukkan perbandingan jumlah fibroblast pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.



Gambar 7. Rerata dan simpangan baku jumlah fibroblas pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dari sendi lutut *Rattus norvegicus sp.*

Secara statistik, diketahui terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan *wear debris* 15 km dan 30 km pada hari ke-3. Bila dibandingkan dengan kontrol dan kelompok *wear debris* 30 km, kelompok *wear debris* 15 km mempunyai jumlah fibroblas yang paling sedikit. Hal ini diduga karena adanya *wear debris* dapat menekan proliferasi fibroblas. Keadaan ini dapat mengganggu proses regenerasi jaringan sinovium yang rusak. Berdasarkan ukurannya diketahui partikel *wear debris* pada jarak 15 km lebih besar daripada *wear debris* pada jarak tempuh 30 km, sehingga diasumsikan partikel *wear debris* pada jarak tempuh 15 km lebih reaktif terhadap fibroblas.

Paparan *wear debris* pada membran sinovium merupakan jejas pada fibroblas, sehingga dapat menghambat proliferasi dan regenerasi untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Proliferasi fibroblas terjadi sampai densitas jaringan mencapai normal. Kemampuan fibroblas dalam beregenerasi dan berproliferasi tergantung dari tipe, durasi dan konsentrasi dari *wear debris*. Selain itu, fibroblas juga mempunyai kemampuan untuk dapat memfagosit adanya benda asing dalam reaksi inflamasi (Nygaard, 2004). Secara *in vitro*, telah diketahui bahwa interaksi fibroblas dengan makrofag berperan dalam proses resorpsi tulang

(Nygaard, 2004). Pada penelitian ini belum diketahui dengan jelas pengaruh fibroblas yang terpapar *wear debris* terhadap proses resorpsi tulang.

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis statistik diketahui ada perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) pada hari ke-3 dari jumlah sel PMN dan jumlah fibroblas antara kelompok kontrol dan kedua kelompok perlakuan dengan *wear debris* 15 km dan 30 km. Perbedaan bermakna juga didapatkan dari jumlah osteoblas pada hari ke-7 antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan *wear debris* 15 km dan 30 km. Perbedaan tidak bermakna ( $p > 0,005$ ) didapatkan pada jumlah limfosit, makrofag dan osteoklas. Berdasarkan hasil penelitian ini disimpulkan bahwa paparan *wear debris* dari *stainless steel* 316 L dengan implantasi ion dan UHMWPE mempengaruhi jaringan tulang dan sendi lutut *Rattus norvegicus sp.* yang ditunjukkan dengan adanya respon inflamasi yang ditunjukkan dengan adanya sel radang dan fibroblas.

#### Daftar Pustaka

- Anderson, J.M., Rodriguez, A., Chang, D.T., 2008, Foreign Body Reaction to Biomaterials, *Seminars in Immunology*, 20 : 86-100
- Anonim, Total Knee Replacement Atasi Osteoarthritis, [www.medistra.com](http://www.medistra.com), diakses 06 Februari 2010
- Bale, J.S., 2008, Pengaruh Pembebanan dan Kecepatan Gesekan terhadap Sifat Keausan Die drawn UHMWPE GUR 1120 dan Ion Implantasi Berbasis Nitrogen pada Cobalt Chrome Alloy untuk Aplikasi Sendi Lutut Tiruan, Tesis, Program Studi Teknik Mesin, Fakultas Teknik, UGM Yogyakarta
- Daley, J.M., Reichner, J.s., Mahoney, E.J., Manfield, L., Henry, W.L., Mastrofrancesco, B., Albina, J.E., 2005, Modulation of Macrophage Phenotype by Soluble Product(s) Released from Neutrophils, *The Journal of Immunology*, 174:2265-2272
- Depkes, 2004, Prevalensi Penyakit Sendi, [www.depkes.go.id](http://www.depkes.go.id), diakses tanggal 30 Januari 2010
- Dharmastiti, R., Barton, D.C., Fisher, J., Edidin, A., Kurtz, S., 2001, The Wear of Oriented UHMWPE Under Isotropically Rough and Scratched Counterface Test Conditions, *Bio-Medicals Materials and Engineering*, 11: 241-256
- Fang, H.W., Hsu, S.M., Senger, J.V., 2003, Ultra High Molecular Weight Polyethylene Wear Particles Effect on Bioactivity, NIST Special Publication 1002, US. Government Printing Office, Washington, 178-182
- Galvin, A.L., Tipper, J.L., Ingham, E., Fisher, J., 2005, Nanometre size wear debris generated from



- crosslinked and non-crosslinked ultra high molecular weight polyethylene in artificial joints, *Wear* 259 (2005) 977-983
- Goodman, S.B., 2007, *Wear Particles: Periprosthetic Osteolysis and The Immune System*, *Biomaterials*, 28:5044-5048
- Green, T.R., Fisher, J., Matthews, J.B., Stone, M.H., Ingham, E., 2000, Effect of Size and Dose on Bone Resorption Activity of Macrophage by In vitro Clinically Relevant UHMWPE Particles, *Journal Biomedical Materials Research*, 53:490-497
- Hata, A., 2010, Pengaruh Pelumas PBS dan Bovine Serum Terhadap Keausan Material Stainless Steel SS-316L dan Ultra High Molecular weight Polyethylene, Tesis, Pascasarjana Teknik Mesin dan Industri Universitas Gadjah Mada
- Haynes, D.R., Crotti, T.N., Zreiqat, H., 2004, Regulation of Osteoclast Activity in Peri-Implant Tissues, *Biomaterials*, 25:4877-4885
- Jacobs, J.J., Shanbhag, A., Glant, T.T., Black, J., Galante, J.O., 1994, Wear Debris in Total Joint Replacements, *Journal of The American Academy of Orthopaedics Surgeons*, 2 : 212-220
- Kumar, V., 2007, *Robbins Basic Pathology 8<sup>th</sup> Edition*, saunders Elsevier, Philadelphia, 818-824
- Liana, D.F., 2008, Perbedaan Rerata Usia Pada Pasien Osteoarthritis Lutut dan Nonosteoarthritis Lutut Periode 1 Januari-31 Desember 2007 di RSUD dr. Moewardi Surakarta, Tesis, Fakultas Kedokteran Universitas Surakarta
- Mescher, A.L., 2010, *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas 12<sup>th</sup> Edition*, Mc Graw Hill, USA, 121-139
- Nygaard, M., 2004, Biological Response to Wear Debris After Total Hip Arthroplasty Using Different Bearing Materials-Clinical Prospective and Randomized Study, PhD Disertation, Faculty of Health Science, University of Copenhagen Denmark
- Purdue, P.E., Koulouvaris, P., Nestor, B.J., Sculco, T.P., 2006, The Central Role of Wear Debris in Periprosthetic Osteolysis, *Hospital for Special Surgery Journal (HSSJ)*, 2:102-113
- Ratner, B.D., Hoffman, A.S., Schoen, F.J., Lemons, J.E., 2004, *Biomaterials Science: an Introduction to Materials in Medicine 2<sup>nd</sup> Edition*, Elsevier Academic Press, USA, 527-530
- Revell, P.A., 2008, The Combined Role of Wear Particles, Macrophages and Lymphocytes in The Loosening of Total Joint Prostheses, *Journal of The Royal Society Interface*, 5:1263-1278
- Visentin, M., Stea, S., Squarzoni, S., Antonietti, B., Reggiani, M., Toni, A., 2004, A New Method for Isolation of Polyethylene Wear Debris from Tissue and Synovial Fluid, *Biomaterials*, 25 :5531-5537
- WHO, 2004, *Global Burden of Disease 2004: Disease Incidence, Prevalence and Disability*, hal 5-9, [www.who.com](http://www.who.com), diakses tanggal 30 Januari 2010

