

Perbandingan Hipersensitivitas Tipe Iv Akibat Paparan Remanium Gm800 Dan Stainless Steel 316L

Ikmal Hafizi¹, Widjijono², Marsetyawan HNE Soesatyo³

¹Mahasiswa Pascasarjana Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Departemen Ilmu Biomaterial Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

³Departemen Histologi dan Imunologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Stainless steel dan kobalt kromium merupakan logam yang digunakan dalam dunia kedokteran gigi. *Stainless steel* (SS) 316L memiliki ketahanan terhadap korosi baik, namun masih banyak kasus hipersensitivitas akibat pemakaian bahan tersebut. Remanium GM800 merupakan *cobalt-based alloy* yang relatif sangat ringan dengan kelebihan memiliki resistensi tinggi terhadap fraktur, modulus elastisitas tinggi serta ketahanan terhadap korosi yang baik. Penelitian bertujuan untuk mengetahui reaksi hipersensitivitas tipe IV akibat paparan kobalt kromium GM800 dibandingkan dengan *Stainless steel* 316L. Penelitian dilakukan melalui uji GPMT (*Guinea Pig Maximization Test*). Tahap prepenelitian dilakukan aplikasi *patch* logam CoCr/SS/kontrol masing-masing 3 ekor marmut tiap kelompok dengan konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40%, dan 80%. Penelitian utama dimulai dengan induksi intradermal pada punggung marmut selama 7 hari dengan suspensi A (50% emulsi FCA dan 50% *Propylene glycol*), B (SS/CoCr/blank dan *Propylene glycol*) dan C (50% suspensi sampel SS/CoCr/blank dan 50% FCA) pada sisi kiri dan kanan punggung marmut. Pada hari ke-8 dilakukan induksi topikal konsentrasi 40% selama 24 jam, lalu dibuka untuk melihat reaksi dan ditutup kembali selama 48 jam. Selanjutnya dilakukan *challenge* menggunakan *patch* konsentrasi 5% selama 14 hari. Pada hari ke-28 dilakukan pengamatan eritema dan edema pada kulit marmut, dilanjutkan pengorbanan agar didapatkan preparat untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimiawi dengan antibodi ED₁. Hasil penelitian didapatkan SS 316L menyebabkan 40% sampel tersensitisasi sehingga dikelompokkan dalam klasifikasi sedang, sedangkan CoCr GM800 menyebabkan 20% sampel tersensitisasi sehingga dikelompokkan dalam klasifikasi ringan dalam memicu reaksi hipersensitivitas tipe

Korespondensi:

Ikmal Hafizi

Fakultas Kedokteran Gigi,
Universitas Gadjah Mada,
Yogyakarta, Indonesia
ikmal.fkg@gmail.com

IV. Pemeriksaan histopatologis menunjukkan 42% lapang pandang preparat SS 316L terekspresi makrofag sedangkan CoCr GM800 hanya 28% terekspresi makrofag. Kesimpulan penelitian ini CoCr GM800 memicu reaksi hipersensitivitas tipe IV lebih rendah dibandingkan SS 316L.

Kata kunci: *stainless steel* 316L, kobalt kromium Rermanium GM800, hipersensitivitas tipe IV

Hypersensitivity type iv comparison caused by remanium gm800 and stainless steel 316l exposure

Abstract

Stainless steel and cobalt chromium is a metal that is used in dentistry. Stainless steel (SS) 316L has good corrosion resistance, but there are still many cases of hypersensitivity due to the use of such materials. Rermanium GM800 is a cobalt-based alloy which is relatively mild with the advantages of having a high fracture resistance, high modulus of elasticity and resistance to corrosion. The research aims to know type IV hypersensitivity reactions for cobalt chromium GM800 applications compared with 316L Stainless steel. The research was conducted through the test GPMT (Guinea Pig Maximization Test). The pre-research phase does CoCr patch/SS/control application to 3 guinea pigs of each group with concentrations of 5%, 10%, 20%, 40%, and 80%. Primary research begins with intradermal induction on the backs of guinea pigs for 7 days with a suspension of A (50% FCA emulsion dan 50% Propylene glycol), B (SS/CoCr/blank dan Propylene glycol) and C (50% SS/CoCr/blank suspension and 50% FCA) on the left and right backs of guinea pigs. On the 8th day induction results topical concentration of 40% for 24 hours, then opened to see the reaction and closed again for 48 hours. After that, the research was continued with challenge phase by attaching patch 5% concentration for 14 days. On the 28th day was observed erythema and edema on the skin of guinea pigs followed by sacrifice in order to obtain specimen to do immunohistochemical staining by ED₁ antibodies. The result showed 316L SS cause 40% of the samples sensitized that were grouped in moderate classification, while CoCr GM800 cause 20% of the samples sensitized so classified in the mild classification in triggering type IV hypersensitivity reaction. Histopathology examination showed that 42% of the visual field SS 316L specimen expressed macrophages, while only 28% expressed macrophages in CoCr GM800 specimen. The conclusion of this study CoCr GM800 trigger type IV hypersensitivity reaction is lower than SS 316L.

Keywords: Stainless steel 316L, Cobalt Chromium Rermanium GM 800, Type IV hypersensitivity

Pendahuluan

Logam banyak digunakan pada pembedahan *maxillofacial*, *cardiovascular*, dan sebagai material dental. Logam yang banyak digunakan antara lain adalah kobalt kromium dan *stainless steel*.¹ *Stainless steel* merupakan *steel alloy* dengan penambahan kromium yang membuat sifat bahan tersebut menjadi tahan terhadap karat.² *Stainless steel* 316L merupakan *austenitic stainless steel* yang berasal dari logam campur SS CrNiMo yang memiliki ketahanan terhadap korosi yang tinggi.³ *Stainless steel* merupakan baja antikorosi, penelitian menyebutkan bahwa masih terdapat laporan mengenai hipersensitivitas terhadap pemakaian implan *stainless steel* akibat terjadinya korosi pada *stainless steel*.⁴ Komposisi material tersebut secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

Paduan logam kobalt kromium molibdenum telah digunakan di dalam dunia kedokteran antara lain sebagai material dental prosthesis dan implan karena sifatnya yang kuat, tahan terhadap pemakaian dan mudah dipoles. Remanium GM800 merupakan salah satu jenis *alloy* kobalt kromium yang sering dipakai sebagai logam tuang dalam pembuatan gigi tiruan sebagian dengan kelebihan memiliki resistensi terhadap fraktur yang tinggi serta modulus elastisitas

yang tinggi.⁵ Logam campur kobalt kromium juga memiliki kepadatan (*density*) sekitar 8-9 gram/cm³ atau setengah dari kepadatan logam campur emas dan menyebabkan logam campur ini relatif sangat ringan.^{6,7} Penggunaan logam campur kobalt kromium timbul karena logam campur ini mempunyai banyak keuntungan dalam penggunaannya sebagai material dental yaitu mempunyai sifat mekanis yang baik, relatif ringan dan resisten terhadap korosi.⁵ Komposisi remanium GM 800 dapat dilihat pada Tabel 2.

Secara alamiah, hampir semua logam akan mengalami proses korosi sebagai suatu reaksi elektrokimia dalam rangka mencapai kesetimbangan termodinamika. Efek yang kurang menguntungkan dari proses korosi adalah terlepasnya ion-ion logam.⁸ Ion logam yang terlepas akan bebas dan dapat menimbulkan toksisitas melalui mekanisme mempengaruhi enzimatis sel atau toksis secara langsung melalui infiltrasi membran. Infiltrasi membran terjadi sehingga partikel dapat menembus membran sel dan merusak dari dalam sel.⁹ Material yang akan mengalami kontak langsung dengan tubuh manusia harus memiliki sifat dapat diterima oleh tubuh (biokompatibel).

Biokompatibilitas adalah kemampuan material untuk melakukan fungsi yang diinginkan sesuai fungsinya tanpa menimbulkan efek lokal maupun sistemik yang merugikan.¹⁰ Biokompatibilitas secara umum ditentukan dengan menggunakan prinsip toksikologi yang memberikan informasi mengenai toksisitas potensial dari suatu material pada aplikasi klinis.¹¹ ISO 10993 mengklasifikasikan banyak bahan kedokteran gigi seperti miniplat sebagai produk kesehatan (*health care products*) yang berkontak dengan mukosa dalam jangka yang lama. Salah satu uji yang dilakukan pada uji biokompatibilitas adalah uji sensitisasi yang berfungsi untuk menguji hipersensitivitas tipe IV.¹²

Hipersensitivitas tipe IV merupakan salah satu manifestasi dari *cell-mediated immunity* akibat paparan antigen yang berulang.¹³ Salah satu uji yang banyak dilakukan adalah *guinea pig maximization*

Tabel 1. Tabel komposisi kimia stainless steel alloy 316L/4404

Komponen	Persentase (%)
C	0,02
Cr	17,2
Ni	10,1
Mo	2,1
Fe	> 70

Tabel 2. Tabel komposisi kimia kobalt kromium Remanium GM 800

Komponen	Persentase (%)
Co	60,5
Cr	28
W	9
Si	1,5

test (GPMT) menggunakan marmut sebagai hewan coba.¹⁴ Nikel, kromium, dan kobalt yang dilepaskan dari *Stainless steel* and *CoCrMo alloys* telah diketahui dapat memicu hipersensitivitas pada kulit.¹⁵ Respon hipersensitivitas pada material yang ditanamkan pada jaringan tubuh harus dicurigai dari tanda-tanda yang muncul seperti lesi pada kulit atau reaksi inflamasi di sekitar area material.¹⁶ Degradasi produk logam mungkin menjadi satu pemicu terjadinya hipersensitivitas. Hipersensitivitas merupakan faktor yang menjadikan suatu logam dapat memunculkan respon imun yang akan timbul secara tidak diduga pada paparan berikutnya.¹⁷ Sel *mononuclear* (makrofag) berperan terhadap modulasi reaksi sensitisasi yang terjadi akibat paparan material.¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh aplikasi material kobalt kromium Rermanium GM800 dibandingkan dengan *stainless steel* 316L terhadap reaksi hipersensitivitas tipe IV.

Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian laboratoris quasi eksperimental. Subjek penelitian adalah kobalt kromium Rermanium GM 800® (Dentaurum) dan *stainless steel* 316L (Outokumpu). Hewan coba yang digunakan adalah marmut dengan jenis kelamin betina yang sedang tidak hamil.

Bahan penelitian yang dipakai adalah pasta *stainless steel* atau kobalt kromium konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40%, dan 80%. Serbuk kobalt kromium dan *stainless steel* ditimbang seberat 50 mg (ISO 10993:5, 2012 ; ISO 10993:12, 2012). Sediaan tersebut ditimbang kembali dan dipisah menjadi beberapa kelompok tunggal menyesuaikan konsentrasi yang diinginkan dan dibungkus kertas. Sterilisasi dilakukan dengan memasukkan sediaan tersebut ke dalam autoclave selama 15 menit dengan tekanan 15 Pa. Sediaan untuk induksi intradermal akan dibuat dalam tiga sediaan berbeda, yaitu menjadi sediaan A, B dan C. Sediaan A adalah 50% emulsi FCA + 50% *propylene glycol*. Sediaan B adalah suspensi sample SS/

CoCr/blank. Sediaan C adalah 50% suspensi sampel SS/CoCr/blank + 50% FCA.¹⁴

Hewan coba dilakukan perlakuan dalam tahap prepenelitian dan penelitian utama. Pada tahap prepenelitian marmut yang akan dipakai sebagai hewan coba diaklimatisasi selama 5 hari di dalam kandang. Marmut dibagi menjadi tiga kelompok, masing-masing sejumlah 3 ekor; kelompok kontrol, perlakuan *stainless steel* dan perlakuan kobalt kromium. *Patch* berisi pasta *stainless steel* atau kobalt kromium dengan konsentrasi 5%, 10%, 20%, 40%, dan 80% ditempelkan selama 24 jam pada hewan coba. Setelah 24 jam observasi eritema dan edema dengan menggunakan skala Magnusson dan Kligman untuk mengetahui konsentrasi yang akan digunakan. Konsentrasi yang digunakan pada tahap induksi penelitian adalah konsentrasi tertinggi yang tidak menyebabkan eritema kuat atau edema sesuai skala Magnusson dan Kligman. Konsentrasi yang dipakai pada tahap *challenge* adalah konsentrasi tertinggi yang tidak menyebabkan eritema sesuai skala Magnusson dan Kligman.¹⁴

Tahap penelitian utama dilakukan perlakuan induksi yang dilanjutkan dengan tahap *challenge*. Hari pertama penelitian, tiga spuit dengan label masing-masing yaitu spuit A, B, dan C dengan volume 0,1ml disuntikkan ke 2 bagian punggung pada kedua sisi punggung (kanan dan kiri) dengan isi: A (50% emulsi FCA + 50% pelarut), B (Suspensi sampel SS/CoCr/blank), dan C (50% Suspensi sampel SS/CoCr/blank + 50% FCA). Hari kedelapan percobaan dilakukan induksi topikal, *patch* topikal berisi pasta SS/CoCr/blank ditempelkan di 6 titik yang sudah disuntikkan dan 1 lokasi di regio intrascapular tiap hewan uji dengan menggunakan konsentrasi sesuai hasil prepenelitian. *Patch* dibuka setelah 24 jam, dilakukan observasi, jika tidak ada reaksi, 10% *sodium dodecyl sulfat* pasta di dalam vaselin album dioleskan pada lokasi yang sudah ditempelkan *patch*. Setelah 24 jam, *patch* ditempelkan kembali dan dibuka kembali setelah 48 jam.¹⁴

Dua minggu (14 ± 1 hari) setelah tahap induksi topikal, aplikasikan *patch* yang berisi

suspensi CoCr/ SS /blank pada objek yang berbeda. Pada lokasi C, ditempelkan *patch* dengan isi suspensi yang digunakan. Tutup dengan perban perekat yang mengelilingi badan marmut dengan tidak mengganggu pernafasan normal dari marmut.¹⁴

Marmut dikorbankan pada hari ke-28 pasca uji sensitisasi utama dilakukan untuk mendapatkan preparat histologis. Marmut dianestesi inhalasi dengan dietil eter 10% dengan cara memasukkan marmut ke dalam toples kemudian dimasukkan kapas yang telah dibasahi dengan eter sebelum dilakukan pengorbanan. Pengorbanan dilakukan dengan cara memotong leher marmut dengan gunting kemudian kulit daerah uji di punggung dan disekitarnya diambil dan dibersihkan dengan NaCl 0,9% fisiologis. Jaringan yang diambil tersebut difiksasi dengan larutan buffer formalin 10% selama 24 jam di dalam pot jaringan.

Jaringan yang sudah difiksasi dilakukan dehidrasi dengan 70%-100% secara bertahap, lalu dibersihkan dengan xylol dan dilakukan penanaman di dalam paraffin. Pewarnaan dimulai dengan tahap rehidrasi lalu dilanjutkan dengan proses *antigen retrieval* dengan metode perebusan menggunakan *microwave* di dalam larutan *citrate buffer* pH 6,0. Tahap berikutnya dilakukan aplikasi antibodi ED₁ yang diencerkan dengan dengan tris EDTA pH 9 dengan perbandingan 1:500 selama

30 menit. Selanjutnya dilakukan aplikasi kromogen antibodi dengan menggunakan larutan *diamino benzidine* (DAB) dengan substrat perbandingan 1:200 selama 2 menit. *Hematoxylin Meyers* yang diencerkan dengan aquadest perbandingan 1:2 diaplikasikan sebagai *counter stain* selama 2 menit. Proses selanjutnya adalah rehidrasi dengan alkohol 95% dan 100%, kemudian alkohol diuapkan. Setelah itu dilakukan *clearing* dengan *xylol* untuk memberikan warna bening pada jaringan dan dilakukan *mounting* dengan EZ-Mount™ agar preparat awet dan menambah kejernihan. Preparat ditutup dengan *deck glass* dan diberi label.

Pengamatan dilakukan secara klinis dan histopatologis. Pengamatan klinis dilakukan dengan melakukan skoring eritema dan edema sesuai dengan skala Magnusson dan Kligman pada Tabel 3 berikut

Potensi sensitisasi dihitung berdasarkan persentase hewan yang tersensitisasi, dibedakan menjadi 5 kelompok yaitu dengan rentang I (lemah) hingga V (ekstrem) (Tabel 4) (Scientific committee on consumer products, 2005). Data dianalisis untuk mengetahui perbedaan ekspresi makrofag akibat hipersensitivitas tipe IV marmut secara histopatologis terhadap material kobalt kromium Remanium GM 800® dibandingkan dengan *Stainless steel* 316L digunakan uji statistik *chi-square*. Analisis statistik tersebut menggunakan aplikasi SPSS 21.

Tabel 3. Skala Magnusson dan Kligman

Reaksi uji	Skala
Tidak terdapat perubahan	0
Eritema kecil atau bercak eritema	1
Eritema sedang dan berkumpul	2
Eritema berat/pekat dan bengkak	3

Tabel 4. Maximization Grading

Rentang sensitisasi (%)	Grade	Klasifikasi
0-8	I	Lemah
9-28	II	Ringan
29-64	III	Sedang
65-80	IV	Kuat
81-100	V	Ekstrem

Tabel 5. Potensi sensitisasi dan klasifikasi material pada uji GPMT

Jenis Material	Jumlah hewan (n)	Jumlah positif (n)	Potensi Sensitisasi (%)	Klasifikasi
SS 316L	10	4	40	Sedang
CoCr GM800	10	2	20	Ringan
Kontrol	5	0	0	-

Tabel 6. Persentase kemunculan makrofag

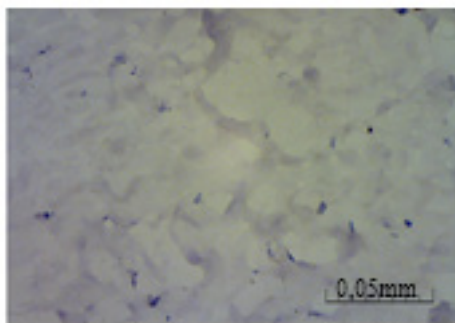
Jenis Material	Ada	Tidak Ada
Kontrol	0% (0)	100% (25)
SS 316L	42% (21)	58% (29)
CoCr GM800	28%(14)	72% (36)

ket: persentase berdasarkan jumlah lapang pandang pada preparat

Hasil Penelitian

Pengamatan secara klinis menunjukkan terdapat 6 ekor marmut yang mengalami reaksi hipersensitivitas berupa eritema kecil atau bercak eritema (skor 1) hingga eritema berat atau disertai edema (skor 3) terhadap material SS 316L maupun CoCr Rermanium GM800. Potensi sensitisasi dilihat dari jumlah marmut yang mengalami reaksi hipersensitivitas pada tiap kelompok perlakuan pada uji GPMT sesuai dengan Tabel 5.

Pengamatan secara mikroskopis reaksi hipersensitivitas pada marmut dilakukan dengan melakukan pengamatan makrofag yang tereksresi pada jaringan kulit marmut yang sudah dilakukan perlakuan. Persentase preparat yang memunculkan makrofag dapat dilihat pada Tabel 6.



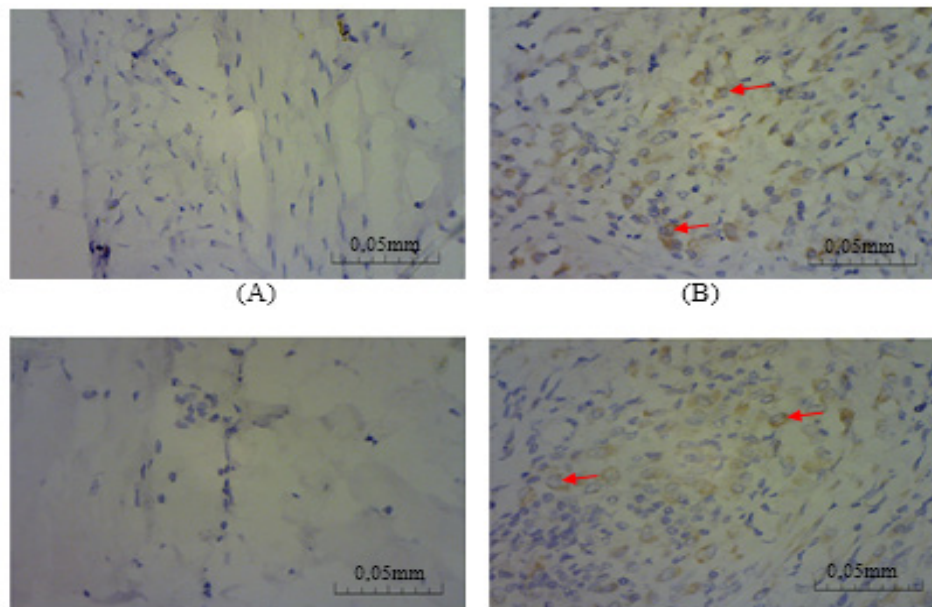
Gambar 1. Gambaran histopatologis preparat kulit perlakuan kontrol dengan pewarnaan Imunohistokimia ED₁.

Keseluruhan preparat kontrol yang diamati tidak terdapat makrofag yang tereksresi setelah dilakukan pewarnaan IHC ED₁. Gambaran histopatologis preparat kontrol dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.

Perlakuan SS 316L memicu terjadinya reaksi hipersensitivitas pada beberapa subjek yang diuji sesuai dengan Gambar 2 berikut.

Dua puluh satu lapang pandang (42%) pengamatan terdapat makrofag yang tereksresi pada preparat histopatologis yang diamati, sedangkan 29 lapang pandang (58%) tidak terdapat makrofag yang tereksresi. Perlakuan CoCr GM800 memicu terjadinya reaksi hipersensitivitas pada beberapa subjek yang diuji. Sebanyak 14 lapang pandang (28%) pengamatan terdapat makrofag yang tereksresi pada preparat histopatologis yang diamati, sedangkan 36 lapang pandang (72%) tidak terdapat makrofag yang tereksresi.

Distribusi ekspresi makrofag di dalam preparat dilakukan analisis statistik dengan metode *chi square* didapatkan hasil sesuai Tabel 7. Pada Tabel 7. Terlihat bahwa proporsi ekspresi makrofag SS 316L, CoCr GM800 memiliki perbedaan yang bermakna. Hal tersebut juga berlaku untuk SS316L terhadap kontrol dan CoCr GM800 terhadap kontrol. Perbandingan proporsi ekspresi makrofag pada CoCr GM800 terhadap SS 316L tidak memiliki perbandingan yang bermakna pada analisis statistik menggunakan *chi-square*.



Gambar 2. Gambaran histopatologis preparat kulit dengan pewarnaan imunohistokimia ED₁ (A)perlakuan SS 316L tanpa kemunculan makrofag (B)perlakuan SS 316L dengan kemunculan makrofag (C)perlakuan CoCr GM800 tanpa kemunculan makrofag (D)perlakuan CoCr GM800 dengan kemunculan makrofag. Anak panah menunjukkan sel makrofag.

Tabel 7. Hasil analisis statistik chi-square antar kelompok kontrol, SS 316L dan CoCr GM800

Perlakuan	X ²	p
Kontrol - SS 316L	14,583	0,000
Kontrol - CoCr GM800	8,607	0,003
SS 316L - CoCr GM800	2,154	0,142
Kontrol - SS 316L - CoCr GM800	14,583	0,001

Pembahasan

Pengamatan secara klinis pada penelitian tidak terlihat perubahan perilaku dan kematian marmut pada ketiga kelompok yaitu kelompok kontrol, *stainless steel* maupun kobalt kromium. Pada Tabel 5 diketahui bahwa SS 316L dan CoCr GM800 dapat memicu reaksi hipersensitivitas dalam kategori yang berbeda. SS 316L dalam memicu hipersensitivitas tipe IV dapat dikelompokkan kedalam klasifikasi sedang, sedangkan CoCr GM800 dapat dikelompokkan kedalam klasifikasi ringan. Minimal 30% dari hewan uji memiliki respon positif terhadap material uji menunjukkan bahwa material tersebut berpotensi menimbulkan reaksi alergi.¹⁸ SS 316L pada penelitian ini menyebabkan 40% hewan uji

memiliki respon sensitif, sedangkan CoCr GM800 hanya menyebabkan 20% hewan uji merespon positif berupa eritema atau edema. Hal ini menunjukkan bahwa CoCr GM800 berpotensi menimbulkan reaksi alergi (hipersensitivitas).

Alergi akibat metal merupakan respon inflamasi pada kulit yang dikategorikan sebagai hipersensitivitas tipe IV. Beberapa logam menyebabkan alergi yang terjadi berupa inflamasi yang termediasi oleh ikatan hapten-sel T spesifik. Logam seperti emas (Au), perak (Ag), merkuri (Hg), nikel (Ni), titanium (Ti), kromium (Cr), kobalt (Co) merupakan beberapa logam yang sering dipakai di dalam material kedokteran gigi dan 10-15% dari populasi subjek mengalami hipersensitivitas terhadap metal tersebut.¹⁹ Saat korosi, terjadi pelepasan

ion dari kobalt kromium seperti kobalt (Co), kromium (Cr), molibdenum (Mo), nikel (Ni) dan besi (Fe) yang dapat mengakibatkan hipersensitivitas.²⁰ SS 316L produksi outokumpu yang digunakan pada penelitian ini dengan komposisi terbesar adalah besi (Fe) dengan penambahan karbon 0,02%, kromium 17,2%, nikel 10,1%, molibdenum 2,1%. Material tersebut dapat melepaskan ion Fe, Cr, Ni dan Mo yang memicu reaksi hipersensitivitas. Logam campur yang mengandung nikel memiliki kecenderungan untuk mengalami korosi di dalam lingkungan rongga mulut.¹⁹

Stainless steel memiliki potensi alergi akibat nikel yang terkandung didalamnya. Proses alergi timbul karena terdapat potensi *pit corrosion* ataupun *crevice corrosion* pada material tersebut.¹⁰ Nikel dapat bereaksi dengan cairan tubuh membentuk ion nikel divalen yang dapat menyebabkan alergi. Ion logam pada *Stainless steel* dapat ditransfer ke tubuh dan berpotensi menimbulkan respon imun.²¹ Nikel akan menginduksi aktivasi dari *nuclear factor (NF)-κB*, p38, dan *interferon regulatory factor 3* yang menyebabkan sitokin proinflamasi yang akan memicu respon alergi.¹⁹

Kobalt kromium yang digunakan pada penelitian ini adalah Rermanium GM800 produksi Dentaurum, dengan komposisi kobalt 60,5%, kromium 28%, wolfram 9%, dan silika 1,5%. Co dan Cr merupakan ion logam yang dapat dilepaskan oleh Rermanium GM800 yang berpotensi menimbulkan hipersensitivitas. Kandungan kromium yang cukup banyak pada CoCr GM800 kemungkinan merupakan salah satu alasan mengapa logam tersebut memiliki tingkat hipersensitivitas yang lebih kecil dibandingkan dengan SS 316L. Kromium membentuk lapisan oksida logam berupa lapisan *passive layer* kromium oksida (Cr_2O_3) yang ketika berinteraksi dengan oksigen sehingga mengurangi ion-ion logam yang terlepas dan terpapar pada kulit marmut. Nikel yang terkandung di dalam SS 316L merupakan salah satu alasan terjadinya reaksi hipersensitivitas pada SS 316L lebih tinggi dibandingkan CoCr GM800.²²

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan secara *in vivo* dapat disimpulkan bahwa: Kobalt kromium Rermanium GM800 memicu reaksi hipersensitivitas tipe IV lebih rendah dibandingkan dengan *stainless steel* 316L.

Daftar Pustaka

1. Booth, P.W., Eppley, B.L., dan Schmelzeisen, R. 2003. *Maxillofacial Trauma and Esthetic Facial Reconstruction*. Churchill Livingstone. Edinburg. Hlm 144-147.
2. Ferracane, J.L. 2001. *Material in Dentistry: Principles and Applications*. 2nd ed. Lippincott Williams &Willkins, Baltimore. Hlm 282-283.
3. Outokumpu. 2015. *Handbook of Stainless steel*. Sweden. Outokumpu www.outokumpu.com/sitecollectiondocuments/outokumpu-stainless-steel-handbook.pdf diunduh pada 20/12/2015.
4. Hallab, N., Jacobs, J.J., dan Black, J. 2000. Hypersensitivity to metallic biomaterials: a review of leukocyte migration inhibition assays. *Biomaterials*, 21(13):1301-14.
5. Dentaurum. 2008. *Rermanium GM 800 Factsheet*. Germany. Dentaurum, <https://www.dentaurum.de/eng/remanium-gm-800-17034.aspx> diunduh pada 20/12/2015.
6. Hjalmarsson, L, 2009. On Cobalt-Chrome Frameworks in Implant Dentistry. Goeteborg University, Goeteborg.
7. Nouri, A., Hodson, P.D., dan Wen, C. 2010. Biomimetic Porous Titanium Scaffolds for Orthopaedics and Dental Application Intech China, ISBN 978-953-307-025-4.
8. Geurtsen, W. 2002. Biocompatibility of Dental Casting Alloys. *Critical Review of Oral Biology Med*, 13(1): 71-4.
9. Behl, B., Papageorgiou, I., Browna, C., Hall, R., Tipper, J.L., Fisher, J., dan Ingham, E. 2013, Biological Effects of Cobalt-Chromium Nanoparticles and Ions on Dural Fibroblasts and Dural Epithelial

- Cells. *Biomaterials*, 34: 3547-58.
10. Anusavice, K.J., Shen, C.H., dan Rawls, R. 2013. *Phillip's Science of Dental Materials*, St. Louis: Elsevier Saunders. Hal 638
 11. Teixeira, M.B., Bradley, R., 2002, *Design Control for The Medical Device Industry*, Marcel Dekker Inc. New York. Hal.105-112
 12. Richard, F.W., dan Paul, J.U. 2009. A practical Guide to ISO 10993-10: Sensitization. International Organization for Standardization (ISO).
 13. Yoshimoto, T., Wang, C.R., Yoneto, T., Matsuzawa, A., Cruikshank, W.W., dan Nariuchi, H. 2000. Role of IL-6 in delayed-type hypersensitivity reaction. *BLOOD*, 95(9): 2869-2874.
 14. International Organization for Standardization. 2010. *Biological evaluation of medical devices Part 10: Tests for irritation and skin sensitization*. Geneva. Hal 15-19.
 15. Summer, B., Fink, U., Zeller, R., Rueff, F., Maier, S., Roider, G., dan Thomas, P. 2007. Patch test reactivity to a cobalt-chromium-molybdenum alloy and Stainless steel in metal-allergic patients in correlation to the metal ion release. *Contact Dermatitis*, 57(1):35-9.
 16. Sánchez, O.M.A., Valencia, Z.M.P., Sánchez, O.J.A., dan Sepúlveda, V.G. 2010. Hypersensitivity to metals in patients with orthopedic implants. *Rev Alerg Mex*, 57(4):127-30.
 17. Magnusson, B., dan Kligman, A.M. 1969. The Identification of Contact Allergens by Animal Assay. The Guinea Pig Maximization Test. *The Journal of Investigative Dermatology*, 52(3): 268-76.
 18. Scientific committee on consumer products. 2005. Memorandum Classification and categorization of skin sensitizers and grading of test reactions. *European commission health & consumer protection directorate-general*, Hlm 1-11.
 19. Saito, M., Arazaki, R., Yamada, A., Tsunematsu, T., Kudo, Y., dan Ishimaru, N. 2016. Review: Molecular Mechanism of Nickel Allergy. *Int. J. Mol. Sci*, 17(202): 1-8.
 20. Okazaki, Y., dan Gotoh, E. 2008. Metal Release from Stainless steel, Co-Cr-Mo-Ni-Fe and Ni-Ti alloys in Vascular Implants. *J Cor Sci*, 50(12): 3429-38.
 21. Flint, G.N. 1998. A metallurgical approach to metal contact dermatitis. *Contact dermatitis*, 1998. 39: 213-221.
 22. Bellefontaine, G. 2010. The Corrosion Of CoCrMo Alloys for Biomedical Applications, Thesis, School of Metallurgy and Materials, University of Birmingham.