

**Laporan Hasil Penelitian****UJI BIODIPATIBILITAS PADA IMPLAN ORTHOPEDI ANTARA IMPLAN  
IMPOR, IMPLAN LOKAL DARI MATERIAL IMPOR, DAN PROTOTIPE  
STAINLESS STEEL 316L DARI MATERIAL LOKAL**

Ferdiansyah<sup>1</sup>, Heppy Chandra Waskita<sup>1</sup>, Dwikora Novembri Utomo<sup>1</sup>, Heri Suroto<sup>1</sup>, Tri Wahyu  
Martanto<sup>1</sup>

1) Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr.  
Soetomo Surabaya

*Submitted : September 2018 | Accepted : November 2018 | Published : Januari 2019*

**ABSTRACT**

*The discovery of basophils as antigen presenting cells in animals tries to raise a big question about the same role in humans. In order to solve the problem, the references had been searched through the US National Library of Medicine, National Institute of Health with the web site address <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. The search had been done in May 2018 with key words: basophil, antigen presenting cell. Author used filter: publication less than 10 years and free full text article. Author found nine (9) articles that meet the criteria. Discussion from the existing article indicates that basophile cells are incapable of endocytosis of solid particles, unable to process and present antigens through MHC molecules, and basophils cells do not express the accessory molecules either before or after activated. It can be concluded that basophil has no role as antigen-presenting cells in humans.*

**Keywords** : Basophil, human, antigen presenting cell

**Correspondence to** : safari.wahyu@ums.ac.id

**ABSTRAK**

Penemuan peran basofil sebagai sel penyaji antigen pada hewan coba menimbulkan pertanyaan besar mengenai peran yang sama pada manusia. Untuk menjawab permasalahan tersebut dilakukan penelusuran artikel melalui *US National Library of Medicine, National Institute of Health* dengan alamat web site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Pencarian sumber pustaka dilakukan pada bulan Mei 2018 dengan kata kunci *Basophil, antigen presenting cell* dengan filter publikasi yang berusia kurang dari 10 tahun dan merupakan *free full text article*. Hasil pencarian ditemukan 9 artikel yang memenuhi kriteria. Pembahasan dari artikel yang ada menunjukkan bahwa sel basofil tidak mampu melakukan endositosis partikel padat, tidak mampu memproses dan menyajikan antigen melalui molekul MHC, dan sel basofil tidak mengekspresikan molekul asesori baik sebelum maupun setelah diaktifkan. Dapat disimpulkan bahwa basofil tidak mempunyai peran sebagai sel penyaji antigen pada manusia.

**Kata kunci** : Basofil, manusia, *antigen presenting cell*

**Korespondensi** : safari.wahyu@ums.ac.id

*stainless steel* 316L, implan lokal, dan implan impor berturut-turut adalah 83,7%; 87,5%; dan 83,7%. Uji komparasi dengan *One Way Anova* tidak menunjukkan perbedaan signifikan diantara 3 grup ( $p>0,05$ ). Hasil uji iritasi 3 grup menunjukkan *grade 0* (tidak ada edema dan eritema). Uji pirogenositasi tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada semua grup ( $p>0,05$ ). Tidak ada perbedaan signifikan ( $p>0,05$ ) pula pada ketebalan *fibrous capsule ring* di minggu ke 1 dan 4 setelah implantasi. Berdasarkan ISO untuk pedoman uji di bidang medis, prototipe *stainless steel* 316L aman dan memiliki kesamaan hasil uji biokompatibilitas bila dibandingkan dengan implan lokal dan impor.

**Kata kunci** : *stainless steel* 316L, uji biokompatibilitas, implan orthopaedi

**Korespondensi** : ferdiansyah@fk.unair.ac.id

## PENDAHULUAN

Seiring dengan meningkatnya kasus patah tulang dan penyakit degeneratif tulang, kebutuhan akan implan untuk tulang pun semakin meningkat. Implan tulang menjadi salah satu unsur yang sangat penting dan efektif dalam membantu pemulihan tulang pada kasus patah tulang, ataupun ditanam sebagai pengganti sendi yang rusak pada kasus-kasus degeneratif tulang. Namun demikian, peningkatan kebutuhan akan implan pada tulang belum diimbangi dengan pengadaan dan pengembangan implan di dalam negeri, di mana saat ini sebagian besar implan dan bahan baku implan masih didatangkan dari luar negeri. Data Kemenkes tahun 2012, belanja total alat kesehatan (alkes) RI mencapai  $\pm$  Rp 7 Triliun, dimana kontribusi dari industri manufaktur lokal alkes hanya sekitar 4% dari total anggaran belanja alkes. Praktis mayoritas belanja alkes ( $\pm$  Rp. 6.74T) berasal dari impor (Berita Teknologi Informasi, Energi dan Material, 2016).

Material logam yang dapat digunakan sebagai bahan implan tulang diantaranya adalah titanium, paduan kobalt, dan *stainless steel*. Secara umum, titanium memiliki ketahanan korosi paling baik, ringan dan cukup kuat, namun memiliki harga yang paling mahal. Selain itu, titanium memiliki modulus elastisitas rendah dan kekuatan tensil yang rendah, sehingga dibutuhkan ketebalan yang lebih

untuk mencapai kekuatan yang setara *stainless steel* (van Hove *et al.*, 2015). *Stainless steel* memiliki ketahanan korosif yang tidak sebaik titanium, namun memiliki kekuatan dan ketahanan yang sangat baik. Lebih lanjut, *stainless steel* juga lebih murah dan mudah dibuat. Bahan *stainless steel* telah banyak dikenal penggunaannya pada sektor industri dan dunia medis karena karakteristiknya yang menguntungkan seperti berpenampilan menarik (*attractive*), tahan korosi (*corrosion resistance*), berkekuatan tinggi (*high strength*) dan rendah perawatan (*low maintenance*). *Stainless steel* dibagi menjadi 3 kelompok, Austenitik, Martensit, dan Feritik. Kelompok austenitik yang mengandung nilai lebih digunakan dalam jumlah yang lebih besar dari baja tahan karat kategori lain. Aplikasi kelompok ini termasuk peralatan pengolahan bahan kimia, pengolahan makanan dan alat bantuannya, peralatan rumah tangga, peralatan rumah sakit, peralatan sehari-hari, peralatan minuman, peralatan farmasi, alat penyuling bensin, pemotong arsitektur, meliputi roda kendaraan, badan kereta api, penanda jalan, dan bahkan *stent* koroner yaitu tabung logam kecil ditanamkan dalam pembuluh darah arteri untuk mencegah pembuntuan (IBP Inc., 2015)

Salah satu jenis *stainless steel* yang banyak dipakai adalah 316L. Tipe 316L merupakan paduan logam dan besi karbon L (L tanda atau singkatan

*low carbon*) dengan 18% kromium yang memberikan ketahanan terhadap korosi dan 8% nikel memberikan stabilitas struktur partikel baja. *Stainless steel* 316L merupakan jenis implan yang baik karena ketahanan terhadap korosi dan kekuatan yang lebih baik dari jenis *stainless steel* lain, ketersediaan di pasar *stainless steel* dunia yang banyak dan sudah digunakan sebagai bahan implan di bidang orthopaedi di luar negeri (IBP Inc., 2015; David, 2014).

Implan orthopedi yang tersedia di negara ini sebagian besar diimpor dengan sejumlah kecil produsen lokal yang memproduksi implan menggunakan bahan impor. Saat ini, tidak ada pabrikan lokal yang mampu mengolah material lokal menjadi implan orthopedi (Talha *et al.*, 2013). Departemen Orthopaedi dan Traumatologi RSUD Dr. Soetomo bekerja sama dengan pusat material BPPT yang telah mengelola penelitian untuk memproduksi material *stainless steel* 316 L dan memprosesnya menjadi implan orthopaedi menggunakan metode *investment casting* dengan standar ASTM. Salah satu fase dari penelitian ini adalah melakukan uji biokompatibilitas dari implan. Material logam yang akan digunakan sebagai bahan implan harus memenuhi beberapa persyaratan antara lain : (a) persyaratan biologis meliputi sifat non toksik, non karsinogenik, tidak menyebabkan alergi atau respon inflamasi berkelanjutan, (b) Sifat kimiawi : *inert* dan resisten terhadap korosi, (c) Sifat mekanis : tetap kuat menahan daya tekan pada saat implan ditanam, resisten terhadap *fatigue failure*, (d) Sifat lain : dapat dilakukan sterilisasi, bernilai ekonomis, mudah penggunaannya, serta (e) mempunyai tingkat biokompabilitas tinggi (David, 2014; Uitti, 2013). Biokompatibilitas diartikan sebagai interaksi antara alat medis dan jaringan tubuh dan sistem fisiologis pasien yang diterapi dengan alat medis tersebut. Evaluasi tentang biokompatibilitas merupakan salah satu bagian dari seluruh pengujian keamanan dari suatu alat.

Berdasarkan data uji biokompatibilitas tahun 2010 oleh ISFF (*The International Stainless steel Forum*) dan EUROFER (*The European Confederation of Iron and Steel Producers*) terhadap *stainless steel* baik secara *in vitro* dan *in vivo*, *stainless steel* mempunyai tingkat toksisitas yang sangat rendah (Mörsdorf *et al.*, 2015). Beberapa penelitian mengenai sitotoksitas *stainless steel* telah dilakukan. Stockmann *et al.* meneliti sitotoksitas *nickel-reduced stainless steel*, Böhler P558, dibandingkan dengan *stainless steel* konvensional AISI 316L. Hasil menunjukkan bahwa tidak adanya sitotoksitas pada kedua materi tersebut (Stockmann *et al.*, 2013).

Berdasarkan fakta tersebut di atas, *stainless steel* 316L merupakan material yang potensial sebagai bahan implan orthopedi, yang membutuhkan pengujian lebih lanjut baik secara *in vitro* maupun *in vivo* pada penelitian ini.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vitro* dan *in vivo* dengan rancangan penelitian *Post Test-only Design*. Tiga jenis implan yang telah diuji terdiri dari prototipe implan *stainless steel* 316 L, implan lokal yang diproduksi menggunakan *stainless steel* impor, dan implan *stainless steel* impor. Pada uji *in vitro*, uji sitotoksitas dilakukan dengan mengkultur *human mesenchymal cells* menggunakan metode MTT Assay. Viabilitas sel dihitung berdasarkan perubahan warna formazan.

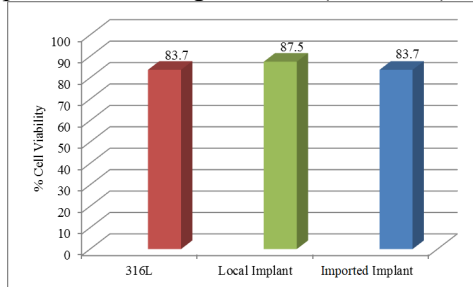
Pada uji *in vivo*, uji biokompatibilitas terhadap implan terdiri dari uji iritasi, uji toksisitas sistemik akut dan pirogenisitas, dan uji implantasi yang dilakukan terhadap kelinci jantan dalam kondisi sehat (6 hewan setiap grup). Uji iritasi dilakukan dengan melakukan injeksi intrakutaneus dari ekstrak implan yang diuji sebanyak 0,2 ml pada kulit punggung hewan coba yang telah dicukur pada 5 tempat. Kemudian dievaluasi dalam 24 jam, 48 jam, dan 72 jam dengan Draize Scale. Uji

toksitas sistemik akut dan pirogenisitas dilakukan dengan implantasi intramuskular (1x1x10 mm), kemudian dilakukan evaluasi berat badan setelah implantasi selama 72 jam dan suhu rektum setiap 30 menit selama 3 jam setelah implantasi. Uji implantasi dilakukan dengan mengevaluasi jaringan kapsul fibrous secara makroskopik dan mikroskopik secara berkala pada minggu ke-1 dan minggu ke-4 setelah implantasi.

**HASIL PENELITIAN**

Hasil uji sitotoksitas

Setelah dilakukan uji sitotoksitas pada 3 kelompok implan dengan metode MTT assay menggunakan sel mesenkimal manusia, maka didapatkan hasil sebagai berikut (Gambar 1).



**Gambar 1.** Hasil uji sitotoksitas yang menunjukkan persentase viabilitas sel

Pada penelitian ini prosentase sel yang hidup bervariasi dengan prosentase sel hidup terkecil pada 3 kelompok (316L, Dalam Negeri, Luar Negeri) masing – masing adalah 77,4%, 81,9% dan 80,8%. Sedangkan prosentase sel yang hidup terbesar 91,2%, 92,8%, dan 87,4% pada masing–masing kelompok. Dan pada rerata prosentase sel yang hidup pada 3 kelompok implan masing-masing adalah 83,7%, 87,5%, dan 83,7%. Hasil uji komparasi *One Way Anova* terhadap rerata viabilitas sel didapatkan nilai  $p > 0,05$  (Tabel 1).

**TABEL 1.** Persentase viabilitas sel menggunakan uji *One Way ANOVA*

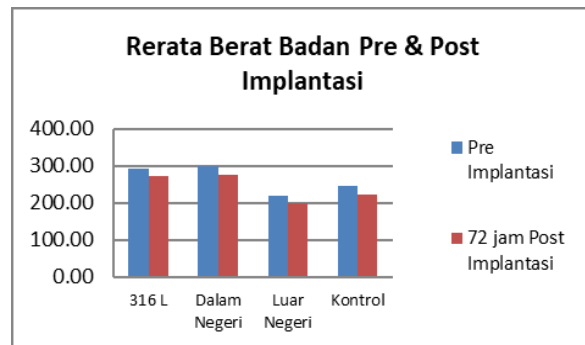
Kelompok	Rata-rata ± SD viabilitas sel	<i>One Way ANOVA</i>
Prototipe 316L	83,65 ± 4,55	p = 0,153 (p > 0,05)
Implan lokal	87,45 ± 3,67	
Implan impor	83,73 ± 2,31	

Hasil uji iritasi

**TABEL 2.** Hasil uji iritasi menunjukkan *grade 0* pada skor Draize (tidak ada reaksi iritasi pada semua 3 kelompok implan)

Skor Draize	Kelompok Perlakuan				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
n=6					
316 L	√				
Implan Lokal	√				
Implan Impor	√				
Skor Draize	Kelompok Kontrol (n=6)				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
n=6					
316 L	√				
Implan Lokal	√				
Implan Impor	√				

Hasil uji toksisitas sistemik akut dan pirogenisitas



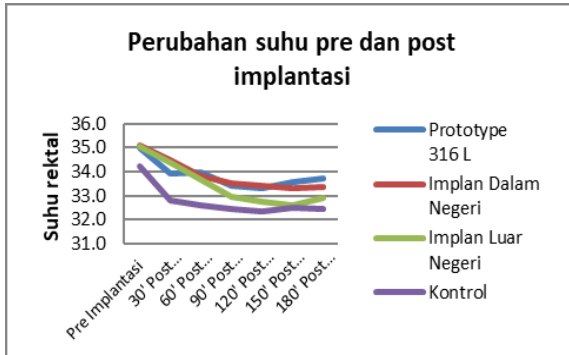
**Gambar 2.** Hasil uji toksisitas sistemik akut (rerata berat badan pre and post implantasi)

**TABEL 3.** Hasil uji toksisitas akut menggunakan *One Way Anova*

Kelompok	Rata-rata ± SD perubahan berat badan	<i>One Way ANOVA</i>
Prototipe 316L	18,33 ± 9,97	p = 0,904 (p > 0,05)
Implan lokal	20,00 ± 12,52	
Implan impor	22,33 ± 14,96	
Kontrol	22,83 ± 9,10	

Dilakukan pengukuran berat badan kelinci pada sebelum dan 72 jam setelah implantasi. Didapatkan rerata perubahan berat badan sebesar 18,3 gr; 20 gr; 22,3gr; dan 22,8 gr untuk kelompok 316L, implan dalam negeri, implan luar negeri, dan

kontrol. Berdasarkan hasil uji komparasi *One Way ANOVA* didapatkan nilai  $p > 0,05$  (Tabel 3).



**Gambar 3.** Hasil uji pirogenisitas (perubahan suhu)

Dilakukan pengukuran suhu rektal kelinci sebelum implantasi, 30 menit, 60 menit, 90 menit,

120 menit, 150 menit, dan 180 menit pasca implantasi (Gambar 3). Hasil uji komparasi *One Way Anova* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dari rerata perubahan suhu pada semua kelompok ( $p > 0,05$ ) (Tabel 4).

**TABEL 4.** Uji *One Way Anova* perubahan suhu (uji pirogenitas)

Kelompok	Mean $\pm$ SD						<i>One Way ANOVA</i>
	30 <sup>**</sup>	60 <sup>**</sup>	90 <sup>**</sup>	120 <sup>**</sup>	150 <sup>**</sup>	180 <sup>**</sup>	
Prototipe 316L	-1,06 $\pm$ 0,73	-1,05 $\pm$ 0,72	-1,58 $\pm$ 0,82	-1,68 $\pm$ 0,73	-1,41 $\pm$ 0,53	-1,28 $\pm$ 0,59	p = 0,06 (p > 0,05)
Implan lokal	-0,56 $\pm$ 0,72	-1,23 $\pm$ 0,96	-1,55 $\pm$ 0,94	-1,66 $\pm$ 0,91	-1,76 $\pm$ 0,83	-1,71 $\pm$ 0,47	
Implan impor	-0,63 $\pm$ 0,31	-1,36 $\pm$ 0,34	-2,10 $\pm$ 0,55	-2,26 $\pm$ 0,57	-2,47 $\pm$ 0,64	-2,11 $\pm$ 0,54	
Kontrol	-1,45 $\pm$ 0,40	-1,65 $\pm$ 0,38	-1,78 $\pm$ 0,38	-1,88 $\pm$ 0,41	-1,76 $\pm$ 0,83	-1,78 $\pm$ 0,31	

### Hasil uji implantasi

Didapatkan rerata ketebalan kolagen/kapal fibrous pada 1 minggu dan 4 minggu pasca implantasi pada *prototipe* 316L, implan dalam negeri dan implan impor sebagaimana yang terdapat pada Tabel 5.

**TABEL 5.** Ketebalan kapsul fibrous pada 1 minggu dan 4 minggu pasca implantasi

Kelompok	Minggu ke-1 ( $\mu$ m)	Minggu ke-4 ( $\mu$ m)
Prototipe 316L	32,85	26,06
Implan lokal	36,03	23,43
Implan impor	23,60	23,26

**TABEL 6.** Uji *One Way Anova* ketebalan kapsul fibrous pada minggu ke-1 dan ke-4 pasca implantasi

Kelompok	Rata-rata $\pm$ SD minggu ke-1 ( $\mu$ m)	<i>One Way ANOVA</i>	Rata-rata $\pm$ SD minggu ke-4 ( $\mu$ m)	<i>One Way ANOVA</i>
Prototipe 316L	32,85 $\pm$ 1,37	p = 0,036 (p < 0,05)	26,05 $\pm$ 1,02	p = 0,651 (p > 0,05)
Implan lokal	36,03 $\pm$ 10,90		23,43 $\pm$ 5,62	
Implan impor	23,60 $\pm$ 7,60		23,25 $\pm$ 8,21	

### PEMBAHASAN

Uji biokompatibilitas tahun 2010 oleh ISFF (*The International stainless steel Forum*) dan EUROFER (*The European Confederation of Iron and Steel Producers*) terhadap *stainless steel* baik secara *in vitro* dan *in vivo*, *stainless*

*steel* mempunyai tingkat toksisitas yang sangat rendah.

Talha *et al.* meneliti sitotoksitas *nickel-reduced stainless steel*, Bohler P558, dibandingkan dengan *stainless steel*

konvensional AISI 316L. Hasil menunjukkan bahwa tidak adanya sitotoksitas pada kedua materi tersebut (Talha *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini, uji sitotoksitas yang telah dilakukan dengan metode MTT *assay* terhadap prototipe implan 316L dibandingkan dengan prototipe implan dalam negeri dan luar negeri menunjukkan bahwa tidak adanya sitotoksitas pada ketiga materi di atas. pada rerata prosentase sel yang hidup pada 3 kelompok implan *stainless steel* 316L, dalam negeri dan luar negeri masing - masing adalah 83,7%; 87,5%; dan 83,7%. Hasil pada uji ini dinyatakan tidak toksik bila prosentase sel yang hidup sama dengan atau lebih dari 70%.

Menurut penelitian yang dilakukan Krecisz *et al.* terhadap 60 pasien yang mendapat implan *stainless steel* pada fraktur ekstremitas, pasien diuji epikutan dan intrakutan dengan chromium dan nikel dan dilakukan *follow up* selama 1 tahun. Tidak ada komplikasi dermatologis maupun ortopedik berdasarkan material yang dipakai. Studi ini tidak menunjukkan adanya kasus alergi kontak atau dermatitis terhadap implan (Krecisz *et al.*, 2012).

Pada uji iritasi intrakutan pada penelitian ini, menunjukkan hasil bahwa 3 kelompok implan dan kontrol tidak menimbulkan reaksi iritasi baik berupa edema dan eritema. Berdasarkan skor *draize*, 3 kelompok berada pada *grade* 0. Sehingga prototipe implan *stainless steel* 316L yang diuji pada penelitian ini merupakan bahan metal yang non iritan.

Pada uji toksisitas sistemik akut dan pirogenisitas pada penelitian ini menunjukkan bahwa bahan metal yang dikandung 3 kelompok implan tidak menimbulkan reaksi toksisitas dan pirogenisitas. Hal ini dapat dilihat dari hasil observasi klinis dari perubahan berat badan dan suhu rektal dari tikus yang diuji selama 72 jam. Majuta *et al.* (2015) mengimplantasikan *stainless steel* ke 92 otot kaki tikus dan hasilnya tidak menunjukkan toksisitas.

Pada uji implantasi minggu ke-1 dan minggu ke-4 pada penelitian ini menunjukkan bahwa bahan metal yang dikandung tidak menimbulkan reaksi jaringan yang ditandai dengan pebetukkan jaringan fibrous 2-4 mm pada 3 kelompok implan. Evaluasi makroskopis tidak tampak pebetukkan jaringan fibrous dan secara mikroskopis rerata ketebalan jaringan fibrous minggu ke-1 untuk kelompok prototipe 316L, implan dalam negeri, dan implan luar negeri masing-masing adalah 32,85  $\mu\text{m}$ ; 36,03  $\mu\text{m}$ ; 23,6  $\mu\text{m}$ . Uji statistik menunjukkan ada perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) antara kelompok implan dalam negeri dan implan luar negeri. Pada minggu ke-4, rerata ketebalan jaringan fibrous untuk kelompok prototipe 316L, implan dalam negeri, dan implan luar negeri masing-masing adalah 26,05  $\mu\text{m}$ ; 23,43  $\mu\text{m}$ ; 23,25  $\mu\text{m}$ . Uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok ( $p > 0,05$ ).

#### KESIMPULAN

Pada percobaan ini, 3 jenis implan yang terdiri dari prototipe implan *stainless steel* 316 L, implan lokal yang diproduksi menggunakan *stainless steel impor*, dan implan *stainless steel* impor telah dilakukan uji biokompatibilitas secara *in vitro* dan *in vivo*. Berdasarkan pedoman uji medis ISO (*International Organization for Standardization*), prototipe implan *stainless steel* 316 L aman dan memiliki hasil biokompatibilitas yang sama bila dibandingkan dengan implan lokal yang diproduksi menggunakan *stainless steel* impor dan implan impor. Berdasarkan hasil tersebut, kita dapat melakukan penelitian lebih lanjut dan mengembangkan prototipe implan *stainless steel* 316 L untuk menjadi implan orthopaedi yang terstandar.

Untuk melakukan evaluasi yang mendalam pada prototipe implan *stainless steel* 316L, dapat dilakukan uji biokompatibilitas lainnya



seperti uji sensitasi, uji toksisitas kronis, uji karsinogenositas, dan uji genotoksisitas.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Alexander Mörsdorf, Inger Odnevall Wallinder, and Yolanda Hedberg. "Bioaccessibility of Micron-Sized Powder Particles of Molybdenum Metal, Iron Metal, Molybdenum Oxides and Ferromolybdenum—Importance of Surface Oxides." *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, ELSEVIER, Vol. 72, Issue 3, pp. 447–457, Agt. 2015.
- Beata Kręcis, Marta Kieć-Świerczyńska, and Dorota Chomiczewska-Skóra. "Allergy to Orthopedic Metal Implants—A Prospective Study." *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, Vol. 25, Issue 4, pp. 463–469, Sept. 2012.
- Berita Teknologi Informasi, Energi & Material. "Dukung Paket Ekonomi XI, Implan Tulang Buatan BPPT Lebih Murah 70 Persen dari Harga Impor". Internet: <http://bppt.go.id/teknologi-informasi-energi-dan-material/2597-dukung-paket-ekonomi-xi-implan-tulang-buatan-bppt-lebih-murah-70-persen-dari-harga-impor>, Apr, 17. 2016 [Jul, 10. 2017].
- H. Stockmann-Juvala, Y. Hedberg, N.K. Dhinsa, D.R. Griffiths, P.N. Brooks, A. Zitting, I. Odnevall Wallinder, and T. Santonen. "Inhalation Toxicity of 316L Stainless Steel Powder in Relation to Bioaccessibility Show Less." *Human & Experimental Toxicology*, SAGE Journals, May, 2013.
- IBP, Inc. "Central European Countries Mineral Industry Handbook Volume 1 Strategic Information and Contacts." *World Business and Investment Library*, 2015.
- Lisa A. Majuta, Geraldine Longo, Michelle N. Fealk, Gwen McCaffrey, and Patrick W. Mantyh. "Orthopedic Surgery and Bone Fracture Pain are Both Significantly Attenuated by Sustained Blockade of Nerve Growth Factor." *Pain*, Vol. 156, No. 1, pp. 157–165, Jan. 2015.
- M. Huvinen, J. Uitti, P. Oksa, P. Palmroos, and P. Laippala. "Respiratory Health Effects of Long-term Exposure to Different Chromium Species in Stainless Steel Production." *Occupational Medicine*, Vol. 63, No. 1, p. 82, Jan. 2013.
- Mohd Talha, C.K. Behera, and O.P. Sinha. "Promising In Vitro Performances of Nickel-Free Nitrogen Containing Stainless Steels for Orthopaedic Applications." *Bulletin of Material Science*, Vol. 37, No. 6, pp. 1321–1330, Oct. 2013.
- Ruud P. van Hove, Inger N. Sierevelt, Barend J. van Royen, and Peter A. Nolte. "Titanium-Nitride Coating of Orthopaedic Implants: A Review of the Literature." *Biomed Research International HINDAWI*, May. 2015.
- Williams David. "There is No Such Thing as A Biocompatible Material." *Biomaterials 35*, ELSEVIER, pp. 1009–1014, Sept. 2014.