

HIDROKSIAPATIT DAN APLIKASINYA DI BIDANG KEDOKTERAN GIGI

Martha Mozartha

Departemen Dental Material
Program Studi Kedokteran Gigi-Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

ABSTRAK

Hidroksiapatit merupakan biokeramik yang digunakan secara luas di bidang biomedis, karena kemiripannya dengan mineral utama penyusun tulang dan gigi. Berbagai penelitian membuktikan biokompatibilitas hidroksiapatit dan memiliki kemampuan osteokonduktif. Peneliti juga telah melakukan eksperimen dengan menambahkan material ini ke berbagai bahan restorasi dan bahan yang digunakan dalam perawatan endodontik. Makalah ini bertujuan untuk membahas literatur yang melakukan penelitian mengenai hidroksiapatit dan aplikasinya secara klinis di bidang kedokteran gigi.

Kata kunci: hidroksiapatit, biokeramik, osteokonduktif.

ABSTRACT

Hydroxyapatite is a bioceramic material that is widely used in biomedical field because of its resemblance to the primary mineral constituent of bone and teeth. Various studies have proven the biocompatibility of the hydroxyapatite and its osteoconductive ability. Researchers have also been experimenting by adding this material to various restorative materials and materials used in endodontic treatment. This paper aims to discuss literature which conducted research on hydroxyapatite and clinical applications in the field of dentistry.

Key words: hydroxyapatite, biocompatibility, osteoconductive

PENDAHULUAN

Garam kalsium fosfat (CaP) merupakan mineral utama yang menyusun tulang dan gigi. Di antara jenis garam CaP, hidroksiapatit merupakan yang paling mirip dengan bagian mineral pada tulang. Memiliki rumus kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, hidroksiapatit merupakan fase kristal dari CaP yang paling stabil secara termodinamik.¹

Struktur kristal hidroksiapatit dapat berupa monoklinik atau heksagonal. Struktur hidroksiapatit monoklinik diperoleh hanya pada kondisi murni dengan komposisi stoikiometrik, dengan rasio Ca/P adalah 1.67.² Struktur heksagonal umumnya diperoleh dari sintesis hidroksiapatit yang tidak stoikiometrik. Semakin rendah nilai rasio molar Ca/P maka semakin bersifat asam dan makin mudah larut senyawa kalsium ortofosfat tersebut.

Hidroksiapatit sintetik telah lama menarik minat peneliti untuk terus menerus dikembangkan, karena material ini memiliki biokompatibilitas yang sangat baik serta memiliki afinitas tinggi dengan biopolimer.² Hidroksiapatit terbukti biokompatibel dan ditoleransi dengan sangat baik oleh jaringan rongga mulut manusia, memiliki kemampuan osteokonduktif dan terbukti mampu merangsang diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang.³ Karakteristik yang baik dari biomaterial ini menyebabkan penggunaannya di bidang kedokteran gigi cukup luas, seperti rekonstruksi jaringan tulang, rekayasa jaringan lunak dan perawatan defek periodontal,⁴ pelapis implan dental,⁵ *filler* material restorasi seperti resin komposit dan *glass ionomer cement*, dll.

Biomaterial ini dapat berasal dari berbagai sumber, baik alami maupun sintesis. Sumber alami hidroksiapatit di antaranya tulang mamalia, kulit kerang, batu karang, maupun cangkang telur. Hidroksiapatit juga dapat dibuat di laboratorium melalui serangkaian proses kimia. Terdapat beberapa metode pembuatan kristal hidroksiapatit, meliputi metode presipitasi, deposisi biomimetis, metode sol-gel, dan metode elektrodeposisi.⁶ Hasil akhirnya dapat berupa keramik padat, bubuk, pelapisan keramik, atau keramik yang porus. Namun beberapa tahun ini partikel hidroksiapatit berskala nano telah berhasil disintesis dan dikembangkan. Nano hidroksiapatit berukuran nano dengan ukuran partikel <100 nm setidaknya dalam satu arah diyakini memiliki aktivitas permukaan yang

tinggi dan struktur sangat halus yang serupa dengan mineral yang ditemukan pada jaringan keras tubuh.² Metode sintesis hidroksiapatit akan sangat menentukan morfologi, kristalografi, dan kemurnian fase partikel hidroksiapatit yang dihasilkan, yang pada gilirannya akan menentukan sifat mekanis material ini.²

Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk membahas literatur yang melakukan penelitian mengenai hidroksiapatit dan aplikasinya secara klinis di bidang kedokteran gigi.

TINJAUAN PUSTAKA

Penggunaan Hidroksiapatit di Bidang Kedokteran Gigi

Penggunaan hidroksiapatit di bidang kedokteran gigi masih terus dikembangkan melalui berbagai penelitian. Adapun penggunaan tersebut antara lain:

- Regenerasi jaringan tulang

Prosedur transplantasi tulang untuk memperbaiki kerusakan tulang telah dilakukan sejak lama. *Autograft* merupakan standar emas dalam prosedur transplantasi tulang dengan kemampuan osteoinduksi, osteokonduksi, dan osteogeniknya. Namun prosedur ini berisiko untuk menimbulkan morbiditas pada jaringan donor. Alternatifnya adalah *allograft* dari manusia atau *xenograft* dari koral atau tulang sapi, namun memiliki kelemahan salah satunya yaitu memerlukan teknik pemrosesan yang cukup rumit untuk mengeliminasi potensi imunogenik.⁷

Adanya keterbatasan dalam penyediaan sumber *autograft* dan *allograft* telah membuat peneliti mencari alternatif lain, yang memenuhi kriteria dasar utama sebagai bahan transplantasi tulang yaitu osteokonduksi, osteoinduksi dan osteogenesis. Hidroksiapatit memenuhi kriteria tersebut, seperti yang dilaporkan Ghanaati *et al* (2014) dalam penelitiannya yang melakukan augmentasi sinus dengan bahan substitusi tulang yang terbuat dari nano hidroksiapatit 3 dan 6 bulan sebelum peletakan implan gigi. Volume dan ketinggian tulang yang adekuat merupakan hal yang sangat penting bagi keberhasilan implan dental jangka panjang. Pemeriksaan *follow-up* secara klinis dan radiografis 3 tahun pasca insersi implan dalam penelitian tersebut menunjukkan bahwa kedua kelompok baik 3

maupun 6 bulan menunjukkan keberhasilan dan stabilitas implan yang sama baiknya.⁷

Kattimani *et al* (2014) dalam penelitiannya menggunakan hidroksiapatit yang berasal dari limbah cangkang telur sebagai bahan transplantasi tulang. Hasil dari penelitian tersebut memperlihatkan bahwa hidroksiapatit yang diproses dari cangkang telur memiliki sifat yang sangat baik sebagai pengganti tulang, karena ia biokompatibel, bersifat hidrofilik, dapat mengabsorpsi cairan dan tulang sehingga memudahkan penanganan. Delapan bulan pasca transplantasi, defek tulang yang dicangkok menggunakan hidroksiapatit dalam penelitian tersebut menunjukkan pembentukan tulang yang sempurna, dengan densitas tulang yang sama atau lebih jika dibandingkan dengan tulang normal di sekitarnya.³

Perkembangan terbaru dalam bidang nanoteknologi telah memungkinkan aplikasi material berukuran nano dalam perawatan defek periodontal, seperti pasta nanokristalin hidroksiapatit yang mengandung 65% air dan 35% partikel nanoapatit berukuran <100 nm yang telah digunakan secara luas dalam prosedur augmentasi dalam penyakit periodontal. Keberhasilan penggunaan pasta nano hidroksiapatit ini telah dilaporkan, yang diindikasikan dengan penurunan *probing pocket depth* yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol 6 bulan pasca operasi.⁸

Bansal *et al* (2014) menggunakan bubuk nano hidroksiapatit yang disintesis dengan menggunakan kalsium nitrat tetrahidrat dan ammonium fosfat sebagai prekursor. Hasil sintesis dikarakterisasi menggunakan EDAX dan didapati bahwa rasio stokiometri Ca/P mendekati nilai teoretis yaitu 1.67, serta dari uji XRD diketahui partikel kristal berukuran ~20 nm dan tidak ada fasa kristalin lain selain hidroksiapatit. Bubuk nano hidroksiapatit tersebut digunakan untuk mengisi defek periodontal pada pasien dengan kronik moderat hingga lanjut dengan defek intraboni angular. Pada kunjungan kontrol 6 bulan pasca terapi, *probing depth* menunjukkan penurunan yang signifikan. Namun perbedaan ini tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang dirawat dengan hidroksiapatit konvensional dengan partikel berukuran 150–250 µm.⁹ Evaluasi radiograf menunjukkan peningkatan radiodensitas pada defek, yang berarti ukuran defek secara klinis pun berkurang. Namun pada penelitian ini tidak

dilakukan pemeriksaan secara histologis, maka belum dapat diketahui apakah hidroksiapatit yang dicangkokkan bertindak sebagai bahan pengisi tulang atau memicu pertumbuhan tulang.⁹

- Pelapis implan dental

Penatalaksanaan kondisi patologis pada tulang dapat melibatkan pemasangan implan. Hingga saat ini, titanium murni ataupun logam paduannya masih menjadi material pilihan untuk pembuatan implan dental. Kriteria ideal dari implan dental meliputi biokompatibilitas dan sifat mekanik yang baik, serta dapat memfasilitasi terjadinya osteogenesis pada antar muka tulang alveolar dan implan.¹⁰

Terdapat dua teori mengenai mekanisme integrasi jaringan antara implan dental dengan tulang alveolar, yaitu teori Branemark dan teori Weiss. Dalam teori Branemark, implan harus dapat berintegrasi langsung dengan tulang sedemikian rupa tanpa disertai pembentukan jaringan ikat, dan ini dikenal sebagai osseointegrasi. Sementara pada teori Weiss, di antara implan dan tulang harus terbentuk ligamen fibro-osseus yang berperan sebagai ligamen periodontal, dan dikenal sebagai integrasi fibro-osseus. Untuk mencapai osseointegrasi, faktor utama yang perlu dicapai adalah modifikasi topografi implan, sedangkan modifikasi kimia dan fisik dari permukaan implan berfungsi untuk mempercepat penyembuhan tulang di sekitar implan.¹¹

Kekasaran permukaan implan memainkan peranan penting dalam kejadian biologis setelah peletakan implan. Material implan dengan topografi permukaan yang kasar lebih baik dibanding permukaan halus dalam hal menginduksi pertumbuhan sel, mendukung adhesi dan diferensiasi osteoblas, dan berpengaruh secara signifikan terhadap proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor.¹⁰ Semakin meningkat derajat kekasaran permukaan implan, maka semakin banyak tulang alveolar yang teraposisi.¹¹

Modifikasi topografi berskala mikron pada permukaan titanium murni telah diterima di pasaran implan endosseous karena kemampuannya untuk memfasilitasi osteogenesis pada antarmuka tulang dan implan. Namun pada tahun-tahun terakhir penelitian di bidang ini lebih menyoroti pada perlakuan permukaan dengan menggunakan nanoteknologi, yang melibatkan material

berukuran nano dengan rentang antara 1–100 nm. Belum lama ini telah dikembangkan metode pelapisan baru dengan pendekatan biomimetik, dengan mengendapkan kristal apatit kalsium fosfat dalam *Simulated Body Fluids* (SBF) pada suhu kamar.¹⁰

De Wilde *et al* (2015) dalam penelitiannya mengamati respons imun jaringan lunak setelah peletakan implan titanium mini dengan sistem terbuka (*transmucosal*), dengan dan tanpa pelapisan nano hidroksiapatit. Observasi histologis menunjukkan lokalisasi sel inflamasi di sekitar daerah transgingiva implan pada kelompok kontrol maupun perlakuan, sementara evaluasi histomorfometri yang dilakukan menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna dalam jumlah sel inflamasi pada pasien di kedua kelompok tersebut.¹² Dikatakan bahwa pelapisan implan menggunakan hidroksiapatit berstruktur nano ini tidak menyebabkan inflamasi seperti yang terjadi pada pelapisan hidroksiapatit dengan cara *plasma spray*.

- *Filler* pada semen pengisi saluran akar

Semen saluran akar (*root canal sealer*) harus memiliki sifat inert secara biologis dan bioaktif dengan jaringan tubuh, dan menunjukkan radiopasitas dan pembasahan yang baik. Selain itu, sitotoksitas bahan ini menjadi pertimbangan penting karena ia akan berkontak langsung dengan dentin dan jaringan periapikal.

Sealer berbasis metakrilat akan mengalami degradasi seiring waktu di dalam lingkungan mulut. Degradasi ini tidak diharapkan, karena dapat mengarah kepada pembentukan celah, infiltrasi jaringan, dan kebocoran monomer yang dapat memicu reaksi jaringan. Suatu penelitian telah melaporkan penambahan *filler* yaitu nano hidroksiapatit dan *calcium tungstate* yang lazim digunakan sebagai *radiopacifier* pada *sealer* berbasis metakrilat. Nano hidroksiapatit dalam penelitian tersebut diduga menjadi bahan pengisi yang dapat mengarah kepada pertumbuhan kristal dan mineralisasi biomimetik pada jaringan di sekitarnya, karena apatit sintetik memiliki komposisi dan konfigurasi biologis yang menyerupai gigi. Konsentrasi nano hidroksiapatit yang digunakan dalam penelitian bervariasi dari 10 hingga 40%, dan didapati bahwa penambahan ini tidak mempengaruhi radiopasitas dan *film thickness*.¹³

- *Filler* pada material restorasi GIC

Glass Ionomer Cement (GIC) merupakan material restoratif pilihan karena penggunaannya yang mudah, melekat secara kimia ke jaringan keras gigi, dan biokompatibel dibandingkan material restoratif direk lainnya. Namun GIC memiliki sifat *brittle* dan hal ini membatasinya untuk digunakan di daerah posterior yang menerima tekanan kunyah yang besar. Selain itu, ketahanan terhadap abrasi dan sifat mekanis yang rendah juga merupakan keterbatasan dari GIC.

Choudhary dan Nandlal (2015) mengevaluasi kekuatan ikat geser GIC konvensional (Fuji IX GC) yang ditambahkan nano hidroksiapatit. Dalam penelitian ini, delapan persen berat (8 wt%) bubuk GIC (konvensional digantikan oleh nano hidroksiapatit berukuran 10–20 nm. Hasilnya menunjukkan GIC dengan penambahan 8 wt% nano hidroksiapatit memiliki penurunan kekuatan rekat geser yang signifikan dibandingkan GIC konvensional.¹⁴ Di samping itu, mereka mengamati bahwa *setting time* bahan tersebut lebih lama dibandingkan GIC konvensional. Hasil ini bertentangan dengan penelitian Moshaverinia *et al* (2008) yang mensintesis hidroksiapatit dari etanol dengan metode sol-gel dan menambahkannya ke dalam bubuk GIC (Fuji II GC) sebanyak 5%. Penambahan granul hidroksiapatit berukuran 100–200 nm tersebut mampu meningkatkan sifat mekanik GIC yaitu kekuatan tekan, kekuatan tarik diametral dan kekuatan fleksural. Selain itu, juga kekuatan ikat terhadap dentin setelah 7 hari dan 30 hari pada kelompok spesimen dengan penambahan hidroksiapatit juga mengalami peningkatan.¹⁵ Perbedaan ini dapat dikaitkan dengan perbedaan jenis GIC dan bahan yang digunakan dalam penelitian.

Hidroksiapatit diduga berperan serta dalam perubahan kimia yang terjadi selama pengerasan awal semen. Hidroksiapatit dapat larut dalam larutan asam, kelarutannya meningkat dengan cepat pada pH di bawah 2.05 ketika berkontak dengan asam poliakrilat. Pada kondisi itu, ion Ca dapat terlepas dari permukaan hidroksiapatit, yang bertindak sebagai kalsium tambahan yang lebih dulu tersedia untuk terjadinya reaksi pengerasan GIC. Hal tersebut menyebabkan peningkatan derajat reaksi asam basa dalam struktur GIC dan membentuk semen yang lebih kuat. Selain

itu, HA menambah kepadatan GIC karena HA mengisi jarak antar partikel kaca di dalam GIC yang kosong.¹⁶

- Bahan aktif pasta gigi sensitif

Hipersensitivitas dentin didefinisikan sebagai rasa ngilu yang disebabkan oleh tereksposnya dentin sebagai respons terhadap stimulus kimia, termal, taktil, atau osmotik yang tidak dapat dijelaskan atau berkaitan dengan penyakit jaringan keras gigi lainnya. Kondisi ini cukup umum terjadi pada kelompok usia dewasa, dengan prevalensi bervariasi bergantung pada tempat dan cara pengumpulan data namun berkisar antara 1–74%.¹⁷

Terdapat dua pendekatan dasar dalam perawatan hipersensitivitas dentin. Pertama adalah penutupan dan penyumbatan tubuli dentin sehingga memblokir mekanisme hidrodinamika; yang kedua adalah blokir transmisi syaraf pada pulpa sehingga mengurangi sensitivitas. Pasta gigi yang mengandung bahan aktif tertentu diketahui dapat mengurangi hipersensitivitas dentin. Bahan aktif tersebut di antaranya potassium nitrat 5%, yang bekerja dengan cara memblokir potensial aksi yang dibangkitkan pada saraf intradental.¹⁸

Oklusi tubuli dentin yang terekspos oleh nano hidroksiapatit diketahui mampu mengurangi hipersensitivitas dan telah dipelajari dalam tahun-tahun terakhir. Hasil dari penelitian Gopinath *et al* menunjukkan bahwa penggunaan pasta gigi yang mengandung nano hidroksiapatit berhubungan dengan penurunan sensitivitas gigi yang bermakna secara statistik. Nano hidroksiapatit diduga efektif dalam menutup tubuli dentin, karena material ini terdiri dari kalsium dan fosfat, dan saliva dalam rongga mulut telah supersaturasi oleh hidroksiapatit. Dengan demikian kemungkinan larutnya senyawa tersebut oleh saliva relatif kecil. Di akhir minggu keempat dalam percobaan klinis ini, keluhan hipersensitivitas dentin berkurang secara signifikan.¹⁹

Metode Sintesis Hidroksiapatit

Berbagai metode untuk membuat hidroksiapatit telah dilaporkan dalam berbagai penelitian, yang dapat diklasifikasikan menjadi metode kering, metode basah, proses bertemperatur tinggi, sintesis dari sumber biogenik, dan kombinasinya.¹ Dari seluruh

metode tersebut, metode presipitasi kimia yang termasuk bagian dari metode kimia basah merupakan metode yang paling populer untuk pembuatan hidroksiapatit.

- Metode presipitasi

Metode ini merupakan bagian dari metode kimia basah yang paling terkenal dan teknik yang paling banyak dipergunakan untuk sintesis hidroksiapatit.¹ Hal ini karena dengan teknik tersebut dapat mensintesis HA dalam jumlah besar tanpa menggunakan pelarut-pelarut organik dan dengan biaya yang tidak begitu mahal. Untuk menghasilkan HA melalui metode presipitasi dapat menggunakan berbagai prekursor yang mengandung kalsium dan fosfat, misalnya kalsium hidroksida ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) dan asam fosfat (H_3PO_4). Hasil sampingan yang dihasilkan oleh reaksi $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dan H_3PO_4 dalam sintesis HA hanyalah air dan reaksi tidak melibatkan elemen-elemen asing.¹⁹

Hidroksiapatit dengan struktur nanoporus telah berhasil dibuat dengan teknik ko-presipitasi sederhana yang menggunakan kalsium hidroksida dan asam ortofosforik sebagai prekursor dan hidroksiapatit-chitosan sebagai *template*.²⁰ Komposit hidroksiapatit-chitosan dikalsinasi pada suhu 800 °C, dan komponen chitosan mulai mengalami dekomposisi di sekitar suhu 280–300 °C. Hasilnya adalah partikel hidroksiapatit yang mengandung pori berukuran nano yang tidak beraturan namun saling berhubungan.²⁰ Hidroksiapatit dengan struktur nanoporus terbukti dapat meningkatkan adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel yang dibutuhkan untuk fungsi jaringan.²¹

- Metode sol-gel

Beberapa keuntungan membuat hidroksiapatit dengan metode ini yaitu kemudahan untuk mengatur komposisi dan sintesis yang dapat dilakukan pada temperatur rendah, dapat menghasilkan lapisan yang homogen, murni, dan stoikiometris yang dihasilkan dari pencampuran dengan skala modern. Ukuran partikel kecil dan luas permukaan besar sehingga temperatur pembakaran rendah dan memungkinkan diperolehnya partikel berukuran nano yang homogen, menggunakan peralatan yang relatif sederhana.²²

Metode sol-gel terdiri dari beberapa tahapan. Pertama, menyiapkan larutan

prekursor yang dapat berupa senyawa anorganik atau metal organik. Setelah larutan prekursor direaksikan, akan terjadi hidrolisis yaitu proses reaksi antara senyawa prekursor dengan air, hidrolisis untuk proses gelasi, aging, dan pengeringan atau *sintering*.²²

KESIMPULAN

Hidroksiapatit berukuran nano merupakan material dengan aplikasi yang sangat luas di bidang kedokteran gigi. Meskipun berbagai penelitian telah membuktikan penambahan hidroksiapatit berdampak signifikan terhadap material yang diperkuatnya, penelitian lebih lanjut tetap dibutuhkan untuk menguji efektivitas ini di bawah kondisi klinis dalam jangka panjang. Selain itu, sifat biologis dan mekanis hidroksiapatit sangat dipengaruhi oleh karakteristik strukturalnya. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian mengenai berbagai metode sintesis hidroksiapatit berukuran nano yang akan menghasilkan sifat-sifat yang optimal untuk aplikasi biomedis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamsidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater* 2013;9(8):7591-621
2. Kantharia N, Naik S, Apte S, Kheur M, Kheur S, Kale B. Nano-hydroxyapatite and its contemporary applications. *Journal of Dental Research and Scientific Development* 2014; 1:15-19.
3. Kattimani VS, Chakravarthi PS, Kanumuru NR, Subbarao VV, Sidharthan A, Kumar TSS. Eggshell derived hydroxyapatite as bone graft substitute in the healing of maxillary cystic bone defects: a preliminary report. *Journal of International Oral Health* 2014; 6(3):15-19.
4. Kasaj A, Willershausen B, Junker R, Stratul SI, Schmidt M. Human periodontal ligament fibroblasts stimulated by nanocrystalline hydroxyapatite paste or enamel matrix derivative: An in vitro assessment of PDL attachment, migration, and proliferation. *Clin Oral Invest* 2012; 16:745-754.
5. Jimbo R, Coelho PG, Bryington M, Baldassarri M, Tovar M, Currie F, et al. Nano hydroxyapatite-coated implants improve bone nanomechanical properties. *J Dent Res* 2012; 91(12):1172-1177.
6. Ferraz MP, Monteiro FJ, Manuel CM. Hydroxyapatite nanoparticles: A review of preparation methodologies. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics* 2004; 2:74-80.
7. Ghanaati S, Lorenz J, Obreja K, Choukroun J, Landes C, Sader R. Nanocrystalline hydroxyapatite-based material already contributes to implant stability after 3 months: A clinical and radiologic 3-year follow up investigation. *Journal of Oral Implantology* 2014; 40(1):103-109.
8. Heinz B, Kasaj A, Teich M, Jepsen S. Clinical effects of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of intrabony periodontal defects: A randomized controlled clinical study. *Clin Oral Invest* 2010; 14: 525-531.
9. Bansal M, Kaushik M, Khatkhat BB, Sharma A. Comparison of nanocrystalline hydroxyapatite and synthetic resorbable hydroxyapatite graft in the treatment of intrabony defects: A clinical and radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* 2014; 18:213-219.
10. Singhatanadgit W. Biological responses to new advanced surface modifications of endosseous medical implants. *Bone and Tissue Regeneration Insights* 2009; 2:1-11.
11. Poedjiastoeti W, Gunardi I. Dental implant: Systematic review on biocompatibility properties. *KPPIKG Proceeding* 2013; 239-248.
12. De Wilde EAWJ, Jimbo R, Wennerberg A, Naito Y, Couke P, Bryington MS. The soft tissue immunologic response to hydroxyapatite-coated transmucosal implant surfaces: A study in humans. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2015; 17(1): 65-74.
13. Collares FM, Leitune VC, Rostirolla FV, Trommer RM, Bergmann CP, Samuel SM. Nanostructured hydroxyapatite as filler for methacrylate-based root canal sealers. *International Endodontic Journal* 2012; 45:63-67.
14. Choundhary K, Nandlal B. Comparative evaluation of shear bond strength of nano-hydroxyapatite incorporated glass ionomer cement and conventional glass ionomer cement on dense synthetic

- hydroxyapatite disk: An in vitro study. *Indian J Dent Res* 2015; **26**:170–175.
15. Moshaverinia A, Ansari S, Moshaverinia M, Roohpoor N, Darr JA, Rehman I. Effects of incorporation of hydroxyapatite and fluoroapatite nanobioceramics into conventional glass ionomer cements (GIC). *Acta biomaterialia*. 2008; **4(2)**:432–440.
 16. Lucas ME, Arita K, Nishino M. Toughness, bonding and fluoride-release properties of hydroxyapatite-added glass ionomer cement. *Biomaterials* 2003; **24(21)**:3787–3794.
 17. Gillam D. Management of dentine hypersensitivity: An update. *Dental Nursing* 2015; **11(1)**:20–23.
 18. Sharma S, Shetty NJ, Uppoor A. Evaluation of the clinical efficacy of potassium nitrate desensitizing mouthwash and a toothpaste in the treatment of dentinal hypersensitivity. *J Clin Exp Dent* 2012; **4(1)**:28–33.
 19. Gopinath NM, Joseph J, Nagappan N, Prabhu S, Kumar ES. Evaluation of Dentifrice Containing Nano-hydroxyapatite for Dentinal Hypersensitivity: A Randomized Controlled Trial. *J Int Oral Health* 2015; **7(8)**:118-122.
 20. Nayak AK. Hydroxyapatite synthesis methodologies: An overview. *International Journal of ChemTech Research*. 2010; **2(2)**:903–907.
 21. Ramli RA, Adnan R, Abu Bakar M, Masudi SM. Synthesis and characterisation of pure nanoporous hydroxyapatite. *Journal of Physical Science* 2011; **22(1)**:25–37.
 22. Sidiga AN, Djustiana N, Sunendar B, Febrida R. Surface modification of multilayer coatings Ti-Al-Cr and hydroxyapatite on calcium phosphate cement with sol-gel method. *Journal of Dentistry Indonesia* 2012; **19(2)**:43–46.