

Potensi Pembuatan Replika Tulang Berpori Menggunakan Template Ampas Tebu

Reno Susanto*¹, Bakti Yuza¹, David Ali Hermawan¹, Ahmad Fadli¹

¹Universitas Riau: Jalan Binawidya KM 12 Panam
Program Studi Teknik Kimia, FT Teknik Riau
e-mail: *renosusanto12345@gmail.com

Diterima: 29 September 2020/ Disetujui: 26 November 2020/ Dipublikasi online: 14 Januari 2021
DOI: <https://doi.org/10.22437/chp.v5i2.10612>.

ABSTRAK

Scaffold Hidroksiapatit dengan ukuran pori dari 400 nm sampai 4 mm dan porositas dalam kisaran 20%-97% telah diproduksi dengan menggunakan template alam dengan berbagai metode seperti replica method, direct foaming method, solvent casting katalisis, dan starch consolidation method. Pada artikel ini, kami meninjau pemrosesan natural template yang dapat digunakan untuk pembuatan hidrokdisiapatit dengan mempertimbangkan hasil yang diperoleh berupa ukuran pori, porositas, densitas, kuat tekan, dan hasil analisa uji in vitro serta in vivo. Pada akhirnya kami mengusulkan untuk membuat scaffold HA menggunakan Template Ampas tebu karena memiliki kuat tekan yang baik serta memiliki kandungan silica yang cukup tinggi untuk mendukung kegiatan bioaktivitas hidroksiapatit.

Kata kunci: Ampas Tebu, Scaffold HA, Template Alam

ABSTRACT

Scaffolds hydroxyapatite with pore sizes from 400 nm to 4 mm and porosity in the range of 20% - 97% have been produced using natural templates with various methods such as the replication method, direct foaming method, solvent casting catalysis, and starch consolidation method. In this article, we review a natural template that can be used for the manufacture of hydroxyapatite by considering the results obtained from pore size, porosity, density, compressive strength, and the results of in vitro and in vivo assays. In the end, we built it to make HA scaffolding using Bagasse Templates because it has good compressive strength and high enough silica content to support hydroxyapatite bioactivity.

Keywords: Sugarcane Dregs, Scaffold HA, Natural Templates

PENDAHULUAN

Menurut Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Muh Nasir, kebutuhan implan tulang di Indonesia sangat tinggi mencapai 80.000-100.000 keping pertahun, hal tersebut terjadi seiring dengan tingginya angka kecelakaan yang mengakibatkan fraktur hingga masalah osteoporosis pada tulang, dikutip dari laman resmi Kemenristekdikti, Senin (20/02/2017). Tingginya angka kecelakaan lalu lintas bahwa sejak 2014 hingga 2019 lalu. Jumlahnya semakin banyak hingga mencapai 107.500 kasus, dan menurut (Rahmawati, 2012) bahwa 79,8% korban kecelakaan lalu lintas mengalami patah tulang. Hal ini mengakibatkan kebutuhan implan tulang (*osteosynthesis*) semakin meningkat.

Tetapi, peningkatan kebutuhan akan implan tulang ini tidak dibarengi dengan produksi implan lokal, sehingga implan tulang produk impor masih menguasai pasar Indonesia. Namun, biaya yang sangat tinggi untuk implan tulang yang mencapai 400 USD membuat masyarakat sulit menjangkaunya (Kemenristekdikti, 2017).

Sementara itu, Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT) melalui Pusat Teknologi Material BPPT telah berhasil mengembangkan implan tulang *Stainless Steel* 316 L dari bahan lokal Ferro-Nickel yang dapat mereduksi harga implan tulang sampai dengan 60-70% (BPPT, 2016). Implan yang dihasilkan berbasis metal. Akan tetapi, penggunaan metal dalam implan ortopedik dapat menyebabkan degradasi metal karena korosi (Hosman et al, 2010). Korosi yang berkelanjutan dapat menyebabkan terbentuknya ion-ion metal yang bisa memasuki sel dan berlabuh di jaringan atau ditransport melalui tubuh, yang mana dapat menyebabkan dampak sitotoksik, genotoksik dan imunologis, baik di area sekitar implan ataupun tidak. Selain itu, prototype implan tulang berbahan dasar *Stainless Steel* 316 L yang diproduksi oleh BPPT hanya dapat diaplikasikan untuk jenis tulang keras (*compact bone*). Sedangkan untuk implan jenis tulang berpori (*spongy bone*) belum diusahakan dengan serius oleh peneliti di tanah air.

Berdasarkan permasalahan-permasalahan di atas, maka diperlukan penelitian lebih lanjut tentang inovasi sintesis implan tulang berpori yang dapat memenuhi kebutuhan implan tulang dalam negeri. Salah satu bahan yang dapat digunakan dalam implan tulang adalah biomaterial sintetik yaitu hidroksiapatit (Dumitrescu, 2011). Hidroksiapatit (HA) merupakan senyawa apatit dengan rumus kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. HA merupakan komponen anorganik utama pada jaringan keras biologis seperti tulang dan gigi (Qi et al, 2012). HA memiliki sifat biokompatibilitas, osteokonduktivitas, dan afinitas kimia dan biologi yang sangat mirip dengan jaringan tulang (Zhang et al, 2012). Oleh sebab itu, HA dikenal sebagai material pengganti yang baik untuk implan tulang disebabkan karena kemiripan sifat kimia dan biologisnya dengan jaringan tulang manusia.

HA berpori merupakan HA yang memiliki sifat biokompatibilitas tinggi, berbentuk mikro kristal dengan ukuran 190-230 mikron dari struktur berpori yang memungkinkan pembuluh darah dan jaringan ikat masuk diantara pori-pori sehingga dapat merangsang pertumbuhan tulang. Scaffold HA dibuat untuk meningkatkan pembentukan ikatan yang kuat antara implan dan tulang (Juwita, 2012). Hidroksiapatit (HA) yang berpori (Scaffold) lebih resorbable dan lebih

osteokonduktif dibandingkan HA dense. Selain itu, scaffold HA berpori memiliki luas area permukaan yang besar. Pori-pori tersebut bermanfaat untuk adhesi sel jaringan biologis dan pertumbuhan fase tulang baru (Swain et al, 2015).

Pori pada scaffold dapat dibentuk dengan menggunakan polymeric sponge method, dimana metode ini merupakan metode ulang yang didasarkan pada peresapan (impregnation) struktur sel dengan suspensi keramik untuk menghasilkan macroporous ceramics yang memiliki morfologi yang sama dengan material berpori aslinya (Stuart et al, 2006). Pembentuk pori yang digunakan adalah ampas tebu. Ampas tebu digunakan karena dapat dihilangkan pada saat proses burning pada suhu di atas 500°C dengan penambahan gas argon. Selain itu, tebu bukanlah tanaman yang sulit ditemukan karena merupakan tanaman tropis yang tumbuh subur di Indonesia.

Beberapa material yang dapat dijadikan sebagai template untuk pembuatan *macroporous ceramics* menggunakan metode replika, salah satunya polimer berpori, sehingga metode ini sering disebut *polymeric-sponge method*. Penggunaan polimer berpori dapat menghasilkan scaffold dengan interkoneksi antar pori yang baik. Dimana akan dilakukan pengujian lebih lanjut terutama secara in vitro, sehingga implan tersebut belum memenuhi kualifikasi secara medis untuk diaplikasikan ke tulang manusia.

METODOLOGI PENELITIAN

1. Preparasi Bahan

Ampas tebu dipotong ke dalam bentuk silinder dengan diameter 1cm, dengan tinggi 1 cm. Potongan tebu kemudian direndam selama 1 hari dalam wadah tertutup. Air rendaman diganti setiap 4 jam sekali. Setelah direndam, tebu kemudian ditiriskan lalu dikeringkan di bawah sinar matahari untuk menghilangkan kadar airnya. Ampas tebu kemudian di sintering menggunakan suhu 780°C serta menggunakan gas argon sebagai gas inert.

2. Persiapan Binder dan Pencelupan Sampel

Untuk membentuk larutan binder, 12 g pati sagu, 4 g NaOH dan 88 g air dicampur dan dibiarkan selama 30 menit. Sampel ampas tebu kemudian dicelupkan ke dalam larutan grafting selama 3 jam, kemudian dibilas dengan akuades.

3. Pengendapan Hidroksiapatit

Sampel ampas tebu kemudian direndam dalam larutan CaCl_2 1 M dengan suhu 100°C dengan lama perendaman 12 jam. Setelah direndam kemudian dikeringkan pada suhu 80°C . Hasilnya kemudian direndam dalam larutan KH_2PO_4 0,6 M pada suhu 110°C selama 18 jam. Selanjutnya, template yang telah diimpregnasi oleh larutan fosfat dikeringkan dengan menggunakan oven pada temperatur 110°C selama 2 jam.

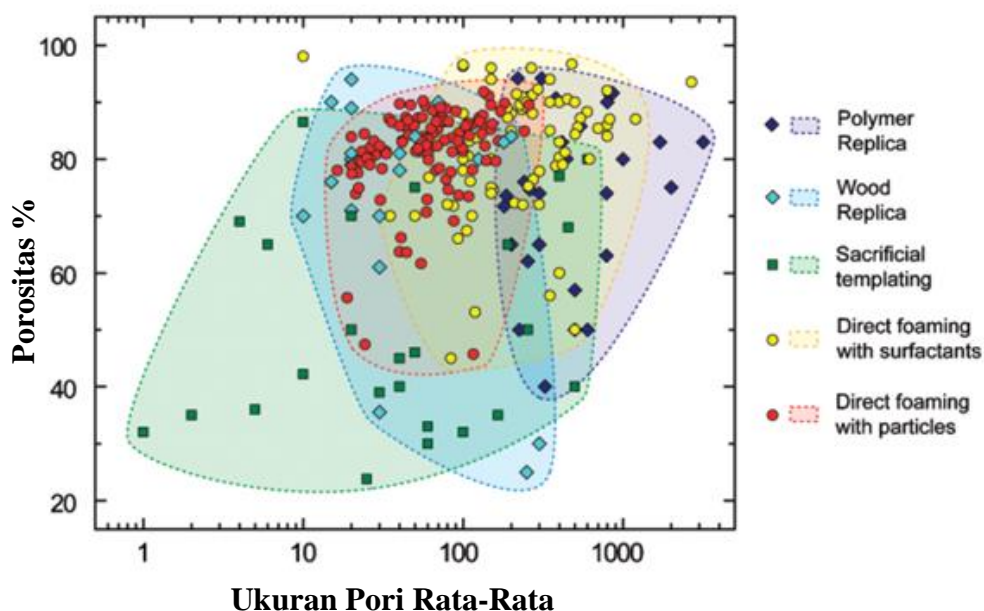
Alat dan Bahan

Bahan baku yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ampas Tebu (*Saccharum officinarum*) sebagai replika implan tulang yang akan disintesis, Akuades, Etanol, Pati sagu, Natrium Hidroksida (NaOH), Kalsium Klorida (CaCl_2) dan Kalium Dihidrogen Posfat (KH_2PO_4) sebagai bahan yang digunakan dalam proses pembentukan senyawa hidroksiapatit pada replika ampas tebu. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Hot Plate, Magnetic Stirrer, Oven dan Gelas Piala 250 ml.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Analisis Pengaruh Bahan Template terhadap Ukuran Pori Scaffold

Ukuran pori hidroksiapatit merupakan salah satu karakterisasi yang harus dipenuhi untuk dijadikan sebagai implan tulang. Kriteria prasyarat implan tulang harus memiliki pori mulai dari 100-400 μm (Tsuruga dkk,1997). Untuk itu perlu dilakukan treatment untuk memperoleh ukuran pori tersebut. Ukuran pori scaffold sangat bergantung terhadap bahan template yang digunakan. Menurut Emadi et al, (2010) ukuran pori yang optimum untuk pertumbuhan tulang dibutuhkan pori berukuran 100-1000 μm sebagai saluran distribusi aliran darah. Ukuran pori ditentukan oleh jenis template yang digunakan seperti yang dapat dilihat pada Gambar 1.

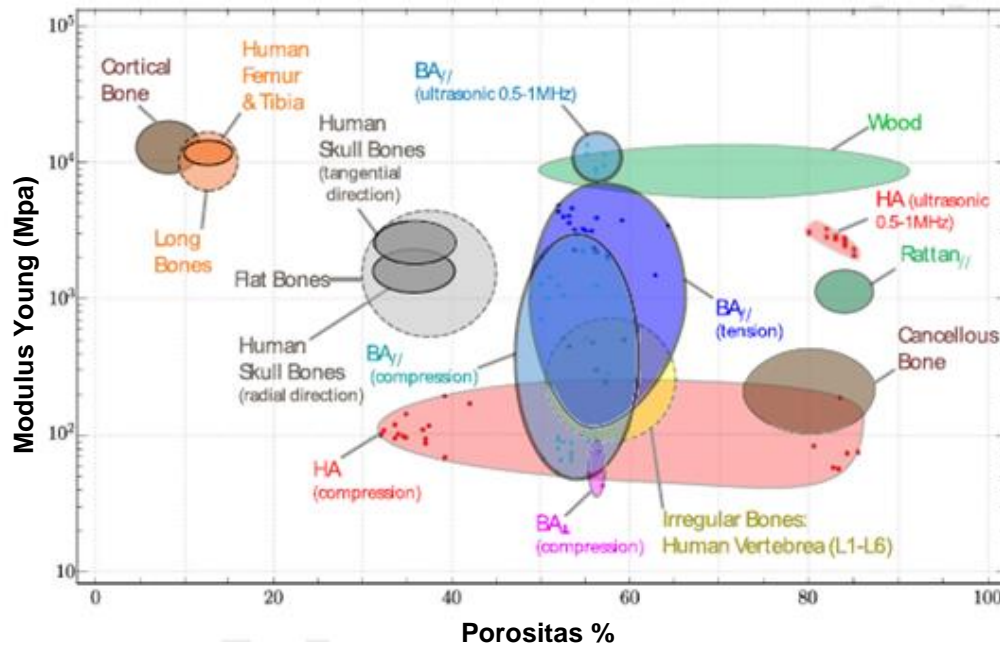


Gambar 1. Ukuran Pori Masing Masing Bahan

Template alam sebagai pembentuk ukuran pori akan memberikan pengaruh terhadap besar kecilnya ukuran pori. Perbedaan ukuran pori yang dihasilkan oleh berbagai *scaffold* dengan template alam sebagai pembentuk pori disebabkan oleh perbedaan struktur pada bahan-bahan alam tersebut. Jika ukuran pori bahan alam tersebut besar maka ukuran pori akan besar pula dan begitu pula sebaliknya. Ukuran pori yang dimiliki oleh template alam akan diturunkan ke *scaffold* HA yang dihasilkan (Tampieri, 2009).

2. Analisis Pengaruh Bahan Template Terhadap Densitas dan Porositas Scaffold

Densitas dan porositas merupakan karakteristik yang menggambarkan distribusi pori pada sampel. Porositas merupakan karakteristik yang penting dalam kesuksesan pembuatan *scaffold*. Untuk digunakan sebagai rekayasa jaringan tulang, *scaffold* HA harus memiliki porositas yang tinggi dan kekuatan mekanik yang sesuai (Qian *et al*, 2008). Berikut merupakan porositas beberapa bahan yang digunakan sebagai *template* pembentuk pori.



Gambar 2. Porositas Masing-masing Bahan

Dengan menggunakan *template* alam sebagai pembentuk pori, bentuk dan distribusi pori yang terbentuk akan mempertahankan struktur *template* awal (Naga *et al*, 2015). Adapun *template* alam yang pernah dijadikan sebagai *template* pembentuk pori adalah rotan (Eichenseer *et al*, 2010; Fadli *et al*, 2019 dan Tampieri *et al*, 2009), kayu (Bigoni *et al*, 2019 dan Ruffini *et al*, 2013), *Seaweed based gum* (Let *et al*, 2019), pinus (Qian *et al*, 2008), serabut gambas (Fadli *et al*, 2019), pektin (Shebi dan Lisa, 2018), putih telur (Khallok *et al*, 2018), polisakarida (Chunrong *et al*, 2012), bambu (Fadli *et al*, 2019) dan Lateks *beads* (Webler *et al*, 2018).

Perkembangan struktur pori yang saling berhubungan merupakan fitur penting untuk keberhasilan pembuatan *scaffolds* karena dapat meningkatkan perlekatan implan dengan memungkinkan infiltrasi jaringan tulang baru (Naga *et al*, 2015). Adapun dari beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya didapatkan data perbandingan densitas dan porositas dari *scaffold* hidroksiapatit menggunakan bahan alam ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Densitas dan Porositas *Scaffold* HA pada Beberapa Penelitian

No.	Template yg digunakan	Densitas (g/cm ³)	Porositas (%)	Referensi
1	Rotan	-	70-80	Eichenseer <i>et al</i> , 2010
		0,84-0,90	71,34-73,25	Fadli <i>et al</i> , 2019
		-	60-95	Tampieri <i>et al</i> , 2009
2	Kayu	0,53	57,29	Bigoni <i>et al</i> , 2019
		-	70 ± 5	Ruffini <i>et al</i> , 2013
3	<i>Seaweed based gum</i>	-	68	Let <i>et al</i> , 2019
4	Pinus	-	77	Qian <i>et al</i> , 2008
5	Serabut gambas	-	56,51-53,26	Fadli <i>et al</i> , 2016
6	Pektin	-	15-48	Shebi dan Lisa, 2018
7	Putih telur	0,44	86	Khallok <i>et al</i> , 2018
8	Polisakarida	-	84	Chunrong <i>et al</i> , 2012
9	Bambu	0,84-0,90	80,95-83,93	Fadli <i>et al</i> , 2019
10	Lateks <i>beads</i>	3,10	70	Webler <i>et al</i> , 2018

Bahan alam sebagai *template* pembentuk pori akan memperlihatkan pengaruh yang berbeda-beda terhadap bentuk pori, sebaran pori, besar kecilnya ukuran pori dan keterkaitan antar pori. Perbedaan porositas yang dihasilkan oleh *scaffold* dengan bahan-bahan alam sebagai pembentuk pori disebabkan oleh perbedaan struktur makro dan mikro yang melekat pada bahan-bahan alam tersebut (Qian, 2008).

Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya didapatkan data densitas *scaffold* dengan bahan alam sebagai *template* berkisar antara 0,44-3,10 g/cm³. Hasil tersebut sudah sesuai dengan densitas atau kepadatan implan tulang komersial yaitu pada kisaran 0,402-3,941 g/cm³ (Tamayo *et al*, 2009). Selanjutnya untuk data porositas pada penelitian sebelumnya pada Tabel 1 diketahui porositas *scaffold* HA yang dihasilkan berkisar antara 15-86%. Untuk implantasi, *scaffold* HA harus memiliki nilai porositas pada

kisaran 30-90% (Bonucci, 2000). Hal tersebut menandakan bahwa ada beberapa *scaffold* yang dihasilkan tidak sesuai dengan standar untuk di implantasikan kepada jaringan tulang manusia. Selanjutnya hampir semua *template* alam yang telah digunakan tersebut memiliki kekurangan yaitu bentuk dan ukuran pori yang tidak beraturan serta sebaran pori yang tidak merata. Hal tersebut sangat berpengaruh terhadap porositas *scaffold* HA yang dihasilkan yang selanjutnya juga berpengaruh terhadap kuat tekan dan kompatibilitas implan tulang.

Penggunaan ampas tebu sebagai *template* pembentuk pori pada *scaffold* HA sangat berpotensi, hal tersebut dikarenakan tebu memiliki kesamaan struktur dan bentuk pori dengan tulang manusia. Sehingga implan yang dihasilkan akan memiliki kemiripan sifat dengan tulang manusia. Diperkirakan besar porositas yang dihasilkan dengan menggunakan ampas tebu sebagai *template* pembentuk pori berkisar antara 80-90%. Nilai porositas yang dihasilkan tergolong tinggi dibandingkan beberapa *template* bahan alam lainnya. Kim dan Mooney melaporkan bahwa perancah biokompatibel harus memiliki porositas tinggi dengan jaringan pori yang saling berhubungan untuk pertumbuhan sel dan pengangkutan aliran nutrisi dan limbah metabolik.

3 Analisis Pengaruh Bahan Template terhadap Kuat Tekan (*Mechanical Strength*) Scaffold

Sifat mekanis *scaffold* HA yang digunakan dalam rekayasa jaringan tulang merupakan permasalahan yang sangat penting. Sifat mekanis tersebut harus dapat bertahan lama hingga tulang baru yang terbentuk dapat menopang dirinya sendiri yaitu selama proses pertumbuhan, proliferasi dan diferensiasi *osteoblast* (Naga *et al*, 2015). Uji kuat tekan dilakukan untuk mengetahui ketahanan sampel apabila diberi sejumlah beban (*loading*). *Mechanical strength* diperoleh dari kurva *stress-strain* dengan cara membebani sampel dengan laju tertentu hingga sampel tersebut hancur (*failure*).

Adapun dari beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya didapatkan data perbandingan *mechanical strength* atau kuat tekan dari *scaffold* hidroksiapatit menggunakan bahan alam ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. *Mechanical Strength Scaffold HA* pada Beberapa Penelitian

No.	<i>Template yg digunakan</i>	<i>Mechanical Strength (MPa)</i>	Referensi
1	Rotan	3-5	Eichenseer <i>et al</i> , 2010
		36-45	Fadli <i>et al</i> , 2019
2	Kayu	6,2 ± 2,5	Bigoni <i>et al</i> , 2019
		-	Ruffini <i>et al</i> , 2013
3	<i>Seaweed based gum</i>	1,4	Let <i>et al</i> , 2019
4	Pinus	0,29 ± 0,07	Qian <i>et al</i> , 2008
5	Serabut gambas	3,31-6,45	Fadli <i>et al</i> , 2016
6	Pektin	8,93±1,45	Shebi dan Lisa, 2018
10	Lateks <i>beads</i>	-	Webler <i>et al</i> , 2018

Bahan alam sebagai *template* pembentuk pori akan memperlihatkan pengaruh yang berbeda-beda terhadap kuat tekan *scaffold* HA yang dihasilkan. Kuat tekan *scaffold* HA sangat dipengaruhi oleh kekuatan dinding material pembentuk pori dan kecacatan material dinding (Fadli *et al*, 2016). Selanjutnya perolehan kuat tekan *scaffold* HA dipengaruhi oleh jenis *template* yang digunakan dan keberhasilan proses konversi bahan alam menjadi keramik. Semakin besar konversinya maka semakin besar pula kuat tekan yang diperoleh sesuai dengan struktur *template* yang digunakan.

Pada beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya didapatkan data kuat tekan *scaffold* HA dengan bahan alam sebagai *template* berkisar antara 0,29-45 MPa. Untuk implantasi, *scaffold* HA harus memiliki nilai kuat tekan pada kisaran 2-230 MPa (Hench & Wilson, 1993). Hal tersebut menandakan bahwa ada beberapa *scaffold* yang dihasilkan tidak sesuai dengan standar untuk di implantasikan kepada jaringan tulang manusia. Selanjutnya hampir semua *template* alam yang telah digunakan tersebut menghasilkan kuat tekan yang tergolong rendah yaitu masih berada pada rentang 3-10,38 MPa. Hal tersebut dikarenakan jenis *template* yang digunakan dan keberhasilan proses konversi bahan alam menjadi keramik yang rendah serta kekuatan dinding material pembentuk pori yang kecil.

Penggunaan ampas tebu sebagai *template* pembentuk pori sangat berpotensi menghasilkan kuat tekan yang tinggi pada *scaffold* HA, hal tersebut dikarenakan ampas tebu memiliki nilai modulus elastis yang tinggi mencapai 1 GPa. Kekuatan dinding yang dimiliki ampas tebu yang tinggi tersebut berpengaruh terhadap kuat tekan *scaffold* HA (Fadli *et al*, 2016). Selanjutnya penggunaan ampas tebu sebagai *template* pembentuk pori diprediksi memiliki peluang keberhasilan yang tinggi pada proses konversi bahan alam menjadi keramik, hal ini dikarenakan metode *sacrificial method* sangat tepat digunakan untuk pembentuk pori limbah ampas tebu. Selain itu, area pori *scaffold* yang dihasilkan dengan menggunakan limbah ampas tebu sebagai *template* juga sangat bagus dikarenakan tebu memiliki kesamaan struktur dan bentuk pori dengan tulang manusia. Lorenzo *et al* (2001) melaporkan bahwa area pori memiliki pengaruh dominan terhadap sifat mekanis *scaffold* yang diperoleh. Sehingga dengan area pori *scaffold* yang dihasilkan dengan menggunakan limbah ampas tebu diyakinkan bahwa *scaffold* tersebut dapat meningkatkan sifat mekanisnya.

4. Analisis Pengaruh Bahan Template terhadap Hasil Uji Invitro Scaffold

Implan tulang juga dilakukan uji In Vitro dengan menggunakan *Simulated Body Fluid*. Pengujian secara in vitro dilakukan untuk menguji bioaktivitas dari hidroksiapatit yang dihasilkan. Pengujian ini bergantung pada jenis *template* yang digunakan dan juga persebaran pori yang dihasilkan. Jika pori terlalu kecil dan tidak merata maka Ca akan menempel di bagian luar *scaffold* sehingga tumbuhnya Ca tidak merata sampai ke dalam bagian sehingga hanya menumpuk di sisi luar *Scaffold* HA tersebut. Penggunaan *template* berbahan dasar ampas tebu diprediksi akan meningkatkan bioaktivitas HA dikarenakan kandungan silika pada tebu yang cukup tinggi yaitu mencapai 70% (Purnawan dkk, 2018). Silika terbukti mendukung dan mempromosikan pertumbuhan tulang silika dapat meningkatkan aktifitas sel osteoblas sehingga bersifat osteoinduktif yang berpotensi sebagai *scaffold* untuk bahan sintesis *bone graft*. Menurut Koh & Atala (2004) bahwa biomaterial yang ideal harus kompatibel yaitu *biodegradable* dan *bioresorbable* untuk mendukung penggantian jaringan normal tanpa inflamasi. Bahan yang tidak kompatibel lemah pada inflamatori atau respon benda asing tubuh yang akhirnya berperan pada penolakan atau nekrosis. Selain itu hasil degradasi, jika dihasilkan harus dihilangkan dari tubuh melalui jalur metabolisme.

KESIMPULAN

Penggunaan natural template dengan berbagai metode seperti replica method, direct foaming method, solvent casting katalisis, dan *starch consolidation method* menghasilkan Scaffold HA dengan ukuran pori dari 400 nm sampai 4 mm dan porositas dalam kisaran 20% - 97%. Template Ampas tebu direkomendasikan sebagai template hidroksiapatit karena memiliki kuat tekan yang baik dan mempunyai sebaran pori yang merata serta memiliki kandungan silika yang tinggi untuk mendukung kegiatan dari bioaktivitas hidroksiapatit.

DAFTAR PUSTAKA

- Anita Lett, J., Sagadevan, S., Joyce Prabhakar, J., & Bavani Latha, M. 2020. Exploring the binding effect of a seaweed-based gum in the fabrication of hydroxyapatite scaffolds for biomedical applications. *Materials Research Innovations*, 24(2), 75–81.
- Badan Pengkajian dan Penerapan Teknologi (BPPT). 2016. *Dukung Paket Ekonomi XI, Implan Tulang Buatan BPPT Lebih Murah 70 Persen dari Harga Impor*. URL: <https://www.bppt.go.id/teknologi-informasi-energi-dan-material/2597-dukung-paket-ekonomi-xi-implan-tulang-buatan-bppt-lebih-murah-70-persen-dari-harga-impor#>. Diakses tanggal 16 Desember 2019.
- Departemen Kesehatan (DEPKES). 2012. *Kemenkes Ri Ajak Masyarakat Lakukan Pencegahan Osteoporosis*. URL: <http://www.depkes.go.id/article/print/2083/kemenkes-ri-ajak-masyarakat-lakukan-pencegahan-osteoporosis.html>. Diakses tanggal 29 Oktober 2019.
- Doustkhah, E., Najafi Zare, R., Yamauchi, Y., Taheri-Kafrani, A., Mohtasham, H., Esmat, M., Ide, Y., Fukata, N., Rostamnia, S., Sadeghi, M. H., & Assadi, M. H. N. 2019. Template-oriented synthesis of hydroxyapatite nanoplates for 3D bone printing. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(45), 7228–7234.
- Du, N., Toh, G. W., & Liu, X. Y. 2012. Bioinspiration. *Bioinspiration*, 57–105.
- Dumitrescu, A. L. (2011). Chemicals in Surgical Periodontal Therapy. In *Chemicals in Surgical Periodontal Therapy*.
- Eichenseer, C., Will, J., Rampf, M., Wend, S., & Greil, P. 2010. Biomorphous porous hydroxyapatite-ceramics from rattan (Calamus Rotang). *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 21(1), 131–137.
- Elbadawi, M., Wally, Z. J., & Reaney, I. M. 2018. Porous hydroxyapatite-bioactive glass hybrid scaffolds fabricated via ceramic honeycomb extrusion. In *Journal of the American Ceramic Society* (Vol. 101, Issue 8, pp. 3541–3556).
- Fadli, A., & Sopyan, I. 2009. Preparation of porous alumina for biomedical applications through protein foaming-consolidation method. *Materials Research Innovations*, 13(3), 327–329.

- Fadli, A, Lubis, A., Huda, F., & Komalasari, K. 2016. *Hydroxyapatite Scaffolds Fabrication using Gambas Sponge (Luffa cylindrica) as Novel Template*. 53–56.
- Gopi, D., Bhuvaneshwari, N., Indira, J., & Kavitha, L. 2013. Synthesis and spectroscopic investigations of hydroxyapatite using a green chelating agent as template. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 104, 292–299.
- Gopi, D., Kanimozhi, K., Bhuvaneshwari, N., Indira, J., & Kavitha, L. 2014. Novel banana peel pectin mediated green route for the synthesis of hydroxyapatite nanoparticles and their spectral characterization. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 118, 589–597.
- Kemenristekdikti. 2017. *Inovasi Implan Tulang Buatan dalam Negeri Bisa Mengurangi Beban Impor, Siaran Pers Ristek Dikti*. URL: <https://ristekdikti.go.id/inovasi-implan-tulang-buatan-dalam-negeri-bisa-mengurangi-beban-impor/>. Diakses tanggal 10 Desember 2019.
- Kumar, A. P., Mohaideen, K. K., Alariqi, S. A. S., & Singh, R. P. 2010. Preparation and characterization of bioceramic nanocomposites based on hydroxyapatite (HA) and carboxymethyl cellulose (CMC). *Macromolecular Research*, 18(12), 1160–1167.
- Phatai, P, Futralan, C. M., Utara, S., Khemthong, P., & Kamonwannasit, S. (2018). Structural characterization of cerium-doped hydroxyapatite nanoparticles synthesized by an ultrasonic-assisted sol-gel technique. *Results in Physics*, 10(August), 956–963.
- Pon-On, W., Meejoo, S., & Tang, I. M. 2008. Formation of hydroxyapatite crystallites using organic template of polyvinyl alcohol (PVA) and sodium dodecyl sulfate (SDS). *Materials Chemistry and Physics*, 112(2), 453–460.
- Qi, C., Zhu, Y. J., Lu, B. Q., Zhao, X. Y., Zhao, J., & Chen, F. 2012. Hydroxyapatite nanosheet-assembled porous hollow microspheres: DNA-templated hydrothermal synthesis, drug delivery and protein adsorption. *Journal of Materials Chemistry*, 22(42), 22642–22650.
- Qi, M. L., He, K., Huang, Z. N., Shahbazian-Yassar, R., Xiao, G. Y., Lu, Y. P., & Shokuhfar, T. 2017. Hydroxyapatite Fibers: A Review of Synthesis Methods. *Jom*, 69(8), 1354–1360.
- Qian, G., Liu, W., Zheng, L., & Liu, L. 2017. Facile synthesis of three dimensional porous hydroxyapatite using carboxymethylcellulose as a template. *Results in Physics*, 7, 1623–1627.
- Qian, J., Kang, Y., Zhang, W., & Li, Z. 2008. Fabrication, chemical composition change and phase evolution of biomorphic hydroxyapatite. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(11), 3373–3383.
- Rhee, S. H., & Tanaka, J. 2001. Synthesis of a hydroxyapatite/collagen/chondroitin sulfate nanocomposite by a novel precipitation method. *Journal of the American Ceramic Society*, 84(2), 459–461.

- Ruffini, A., Sprio, S., & Tampieri, A. 2013. Study of the hydrothermal transformation of wood-derived calcium carbonate into 3D hierarchically organized hydroxyapatite. *Chemical Engineering Journal*, 217, 150–158.
- Selvakumar, M., Pawar, H. S., Francis, N. K., Das, B., Dhara, S., & Chattopadhyay, S. 2016. Excavating the Role of Aloe Vera Wrapped Mesoporous Hydroxyapatite Frame Ornamentation in Newly Architected Polyurethane Scaffolds for Osteogenesis and Guided Bone Regeneration with Microbial Protection. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 8(9), 5941–5960.
- Shebi, A., & Lisa, S. 2018. Pectin mediated synthesis of nano hydroxyapatite-decorated poly(lactic acid) honeycomb membranes for tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*, 201, 39–47.
- Sopyan, I., Fadli, A., & Mel, M. 2012. Porous alumina-hydroxyapatite composites through protein foaming-consolidation method. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 8(January 2018), 86–98.
- Sopyan, Iis, Rahim, T., & Abdurrahim, T. 2010. Recent Progress on the Development of Porous Bioactive Calcium Phosphate for Biomedical Applications. *Recent Patents on Biomedical Engineering*, 1(3), 213–229.
- Tampieri, A., Sprio, S., Ruffini, A., Celotti, G., Lesci, I. G., & Roveri, N. 2009. From wood to bone: Multi-step process to convert wood hierarchical structures into biomimetic hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry*, 19(28), 4973–4980.
- Tanobe, V. O. A., Sydenstricker, T. H. D., Munaro, M., & Amico, S. C. 2005. A comprehensive characterization of chemically treated Brazilian sponge-gourds (*Luffa cylindrica*). *Polymer Testing*, 24(4), 474–482.
- Utara, S., & Klinkaewnarong, J. 2016. Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanoparticles templated by ozonolysed natural rubber latex. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 80(3), 728–737.
- Walsh, P. J., Buchanan, F. J., Dring, M., Maggs, C., Bell, S., & Walker, G. M. 2008. Low-pressure synthesis and characterisation of hydroxyapatite derived from mineralise red algae. *Chemical Engineering Journal*, 137(1),
- Wang, X., Qian, C., & Yu, X. 2014. Synthesis of nano-hydroxyapatite via microbial method and its characterization. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 173(4), 1003–1010.
- Webler, G. D., Rodrigues, W. C., Silva, A. E. S., Silva, A. O. S., Fonseca, E. J. S., Degenhardt, M. F. S., Oliveira, C. L. P., Otubo, L., & Barros Filho, D. A. 2018. Use of micrometric latex beads to improve the porosity of hydroxyapatite obtained by chemical coprecipitation method. *Applied Surface Science*, 436(3), 141–151.
- Yang, C. R., Wang, Y. J., & Chen, X. F. 2012. Preparation and evaluation of biomimetic nano-hydroxyapatite-based composite scaffolds for bone-tissue engineering. *Chinese Science Bulletin*, 57(21), 2787–2792.
- Zampieri, S., Pietrangelo, L., Loeffler, S., Fruhmann, H., Vogelauer, M., Burggraf,

S., Pond, A., Grim-Stieger, M., Cvecka, J., Sedliak, M., Tirpáková, V., Mayr, W., Sarabon, N., Rossini, K., Barberi, L., De Rossi, M., Romanello, V., Boncompagni, S., Musarò, A., ... Kern, H. 2015. Lifelong physical exercise delays age-associated skeletal muscle decline. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(2),

Zhang, Y., Kong, D., Yokogawa, Y., Feng, X., Tao, Y., & Qiu, T. 2012. Fabrication of porous hydroxyapatite ceramic scaffolds with high flexural strength through the double slip-casting method using fine powders. *Journal of the American Ceramic Society*, 95(1), 147–152.