

ARTIKEL REVIEW

POTENSI HIDROKSIAPATIT DARI TULANG AYAM SEBAGAI PELAPIS IMPLAN GIGI

Jonathan Angelo Ranamanggala, Dewinta Intan Laily, Yossy Nur Annisa, dan Sari Edi Cahyaningrum*
Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya
*email: saricahyaningrum@unesa.ac.id

Received 7 October 2020
Accepted 2 December 2020

Abstrak

Tulang ayam pada dasarnya memiliki kandungan kalsium tinggi, secara umum kalsium yang tinggi dapat digunakan sebagai bahan dasar pembuatan HAP. HAP merupakan keramik yang bersifat biokompatibel, bioaktif dan bioresorbabel, dimana HAP sering digunakan sebagai material substitusi tulang atau gigi. Pada review ini, membahas tentang potensi tulang ayam digunakan sebagai bahan dasar dalam sintesis HAP mengenai karakterisasi secara kimia dan fisik untuk mengetahui potensi kelayakan HAP dari tulang ayam sebagai pelapis implan gigi. Studi data sekunder meliputi, gugus fungsional yang menunjukkan adanya gugus fosfat (PO_4^{3-}) dan hidroksi (OH^-) yang merupakan karakteristik kimia HAP, kristalinitas sebesar 87,30% dengan ukuran kristal 63,021 nm, dan ukuran pori sebesar 14,27 nm dengan morfologi permukaan berpori menunjukkan syarat terpenuhinya HAP dari tulang ayam layak sebagai pelapis implan gigi. Karakteristik HAP berpotensi memberikan efek yang menguntungkan ketika digunakan sebagai implan gigi atau pelapis implan gigi. Permukaan berpori dari HAP berperan penting dalam memberikan peningkatan interkoneksi mekanis yang mengarah pada fiksasi implan yang kuat.

Kata kunci: HAP, tulang ayam, karakterisasi, pelapis implan, permukaan berpori.

Abstract

In fact, chicken bones have a high calcium content, in general calcium can be used as a base for making HAP. HAP is a ceramic that is biocompatible, bioactive and bioresorbable, where HAP is often used as a bone or tooth substitution material. In this review, it discusses the potential for chicken bones to be used as a basic material in HAP synthesis regarding chemical and physical characterization to determine the potential feasibility of HAP from chicken bones as a dental implant coating. Secondary data studies include, functional groups that show the presence of phosphate (PO_4^{3-}) and hydroxy (OH^-) groups which are chemical characteristics of HAP, crystallinity of 87.30% with a crystal size of 63.021 nm, and pore size of 14.27 nm with porous surface indicates that the HAP requirement of chicken bone is suitable for dental implant coating. The characteristics of HAP have the potential to have beneficial effects when used as dental implants or dental implant coatings. The porous surface of the HAP plays an important role in providing improved mechanical interconnection leading to firm implant fixation.

Keywords: HAP, chicken bone, characterization, implant coatings, porous surface.

Pendahuluan

Umumnya manusia mengalami gangguan atau kerusakan pada gigi yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti konsumsi gula berlebih, usia, kecelakaan,

dan kondisi mulut yang tidak bersih menyebabkan kerusakan gigi. Proses pemulihan kerusakan gigi dsering kali memerlukan waktu yang lama dan mungkin pencabutan gigi dilakukan agar

tidak semakin parah, dimana implant adalah akar gigi tiruan yang dipasang pada rahang untuk menahan gigi pengganti, dimana penggunaan implant gigi dapat menjadi pilihan bagi orang yang kehilangan gigi karena penyakit periodontal, cedera, atau alasan lainnya (Family *et al.*, 2012; Kwon *et al.*, 2015).

Sampai saat ini, material implan yang banyak digunakan untuk implan medis terutama pada bidang ortopedi dan kedokteran gigi adalah jenis titanium alloy. Titanium (Ti) memiliki sifat densitas yang rendah, kekuatan yang tinggi, dan bioinert (Family *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2019).

Kekhawatiran akan keamanan meningkat dengan meningkatnya penggunaan titanium. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian yang berkaitan dengan toksisitas titanium telah meningkat. Meskipun aplikasi titanium difokuskan pada bidang lingkungan dan dasar, penelitian berkembang ke bidang medis. Implan gigi titanium dapat menyebabkan korosi dan keausan. Partikel dan ion titanium serta komponen paduan titanium dapat terakumulasi di jaringan sekitarnya akibat korosi dan keausan, yang mengakibatkan reaksi peradangan. Akumulasi ion dan partikel titanium dapat terjadi secara sistemik, yang menyebabkan reaksi toksik di jaringan lain (Kim *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2016).

Modifikasi permukaan implan titanium dengan HAP dapat digunakan

untuk mengurangi toksisitas dari titanium, serta dapat meningkatkan osseointegrasi (pembentukan antarmuka langsung antara implan dan tulang tanpa mengganggu jaringan lunak) (Anil *et al.*, 2011; Jung *et al.*, 2018; Kwon *et al.*, 2015). Studi mengenai HAP menunjukkan bahwa baik sifat, karakteristik kimia dan fisika dari HAP, yang kami rangkum secara singkat. Tujuan dari penulisan artikel ini untuk mempelajari potensi hidroksiapatit dari tulang ayam sebagai pelapis implan gigi, serta menambah pengetahuan mengenai cara pembuatan hidroksiapatit dari sumber alami seperti tulang ayam dan evaluasi kelayakan sebagai material pelapis implan.

Metode Review

Metode yang digunakan adalah pendekatan berbeda yang telah dirangkum dari artikel-artikel yang relevan pada artikel *narrative review* yang disusun untuk menunjukkan bahwa baik sifat, karakteristik kimia dan fisika HAP berpotensi sebagai pelapis implan gigi.

Hasil Kajian

a. Komposisi Tulang Ayam

Tulang ayam terdiri dari fase organik dan inorganik, fase anorganik terutama terdiri dari kristal HAP sebesar 69%, fase organik 22% terutama terdiri dari kolagen tipe I, dan air sebesar 9% seperti pada tabel 1 (Von Euw *et al.*, 2019; Yildirim, 2004).

Tabel 1. Komposisi tulang ayam

Komposisi		Massa (%)
Hidroksiapatit		69%
Matriks Organik	Kolagen	21%
	Zat organik lain	1%
Air		9%

(Von Euw *et al.*, 2019; Yildirim, 2004).

b. Sifat Hidroksiapatit

Sifat dari HAP seperti pada tabel 2 dapat merekonstruksi ulang jaringan tulang yang telah rusak (Kwon *et al.*, 2015). HAP dapat bergabung dalam jaringan lunak

meskipun mempunyai laju degradasi yang rendah, tetapi osteokonduktivitas tinggi, non-toksik, memiliki sifat non-inflamasi dan sifat imunogenik (Zhu *et al.*, 2018).

Tabel 2. Sifat HAP

Sifat HAP	Uraian
Biokompatibel	Mampu menyesuaikan dengan tubuh dan tidak menyebabkan reaksi penolakan dari sistem kekebalan tubuh manusia karena dianggap bukan benda asing.
Bioaktif	Mendorong interaksi antara implan dengan tubuh
Bioresorbabel	Mampu diserap secara aktif pada jaringan tulang sehingga dapat berinfiltrasi dan tersubstitusi ke dalam jaringan

(Anjarsari *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2018).**Tabel 3.** Metode yang digunakan untuk sintesis HAP

Metode	Tipe	Temperatur	Morfologi	Kemurnian	Rasio Ca/P	Ukuran Partikel
Kering	Reaksi keadaan padat	~1000°C	Beragam	Rendah	Beragam	Mikro
	Mekanokimia	~1000°C	Beragam	Rendah	Non-stoikiometrik	Nano
Basah	Pengendapan	100-1300°C	Beragam	Beragam	Non-stoikiometrik	Nano
	Hidrolisis	~900°C	Beragam	Tinggi	Stoikiometrik	Beragam
	Sol-gel	500-1300°C	Beragam	Beragam	Stoikiometrik	Nano
Hidrotermal	Hidrotermal	~120°C	Bulat atau seperti jarum	Tinggi	Stoikiometrik	Nano atau mikro
	Emulsi	~25°C	Bulat atau seperti jarum	Beragam	Non-Stoikiometrik	Nano
	Sonokimia	600-1000°C	Beragam	Tinggi	Beragam	Nano
Suhu tinggi	Pembakaran	100-1300°C	Beragam	Tinggi	Beragam	Nano
	Pirolisis	~600°C	Beragam	Beragam	Stoikiometrik	Nano atau mikro
Sumber biogenik		-	Beragam	Tinggi	Beragam	Beragam
Kombinasi metode		-	Beragam	Beragam	Stoikiometrik	Nano

(Gomes *et al.*, 2019)

c. Metode Sintesis HAP

Berdasarkan metode pada tabel 3, dimungkinkan untuk menghasilkan bahan dengan rasio CaP yang berbeda, fasa kristal yang berbeda, bahan dengan karakteristik dan sifat yang beragam, seperti cacat kristal, luas permukaan tinggi, serta

afinitas bahan organik yang ditemukan dalam media fisiologis (Gomes *et al.*, 2019; Ulfyana *et al.*, 2018). HAP dapat disintesis dengan berbagai teknik yang dapat dikelompokkan menjadi enam set metode: yang disajikan pada tabel 3 (Mohd Pu'ad *et al.*, 2019).

Tabel 4. Metode pelapisan implan gigi titanium

Teknik Pelapisan	Ketebalan	Keunggulan	Kekurangan
<i>Thermal spraying</i>	30-200 μm	-Tingkat deposisi tinggi -Biaya aplikasi yang rendah	-Penggunaan temperatur tinggi -Menginduksi dekomposisi -Pendinginan cepat menyebabkan pelapis amorf
<i>Pulsed laser deposition</i>	0,05-5 μm	-Pelapis berbentuk kristal, padatan amorf dan berpori	- <i>Line of sight technique</i>
Pencampuran dinamis	0,05-1,3 μm	-Kekuatan rekat tinggi	- <i>Line of sight technique</i> -Biaya aplikasi yang tinggi -Menghasilkan pelapis amorf
Pelapisan celup	0,05-5 μm	-Pelapis tidak mahal -Aplikasi pada implan cepat -Melapisi permukaan kompleks	-Memerlukan suhu sintering tinggi -Pelapis dapat mengalami pemuaiian ketika pendinginan
Sol-gel	<1 μm	-Melapisi permukaan kompleks -Suhu pemrosesan rendah -Biaya yang rendah	-Proses harus dikontrol agar tidak menghasilkan pelapis yang rapuh -Bahan baku mahal
Deposisi elektroforesis	0,1-2,0 mm	-Ketebalan pelapis seragam -Tingkat deposisi yang cepat -Melapisi permukaan kompleks	-Memerlukan suhu sintering tinggi -Sulit memproduksi pelapis bebas retak
Pelapisan biomimetic	<30 μm	-Melapisi permukaan kompleks -Suhu pemrosesan rendah -Menghasilkan pembentukan apatit mirip tulang -Merangsang pertumbuhan tulang	-Memakan waktu yang lama -Membutuhkan pengisian ulang dan pH konstan dari SBF (<i>simulated body fluid</i>)
<i>Hot isostatic pressing</i>	0,2-2,0 mm	-Menghasilkan pelapis padat	-Tidak dapat melapisi permukaan kompleks -Memerlukan suhu tinggi -Biaya yang mahal
<i>Sputter coating</i>	0,05-3 μm	-Ketebalan pelapis seragam -Menghasilkan pelapis padat	- <i>Line of sight technique</i> -Menghasilkan pelapis amorf

(Ahmed *et al.*, 2015)

d. Pelapisan Implan Titanium dengan HAP

Pengaplikasian HAP sebagai pelapis pada permukaan logam Ti-alloy, bertujuan untuk meningkatkan osseointegrasi (pembentukan antarmuka langsung antara implan dan tulang tanpa mengganggu jaringan lunak) karena sifatnya yang osteokonduktif (sifat bahan yang berfungsi sebagai *scaffold*, dimana sel pembentuk tulang dapat tumbuh pada *scaffold* dan perlahan menggantikannya dengan tulang baru) (Anil *et al.*, 2011;

Family *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2018; Kwon *et al.*, 2015).

Terdapat beragam metode pelapisan implan titanium dengan keunggulan dan kekurangannya yang disajikan pada tabel 4. Pelapisan dengan HAP mempercepat adaptasi tulang pada permukaan implan (Kim *et al.*, 2016; Smeets *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2018).

Pelapisan HAP meningkatkan proliferasi sel yang baik, sehingga mempermudah pertumbuhan tulang dan membentuk formasi tulang baru yang kuat (Jemat *et al.*, 2015). Peran utama

pengaplikasian HAP adalah menstimulasi adaptasi tulang, maturasi tulang yang signifikan, dan memberikan kontak yang

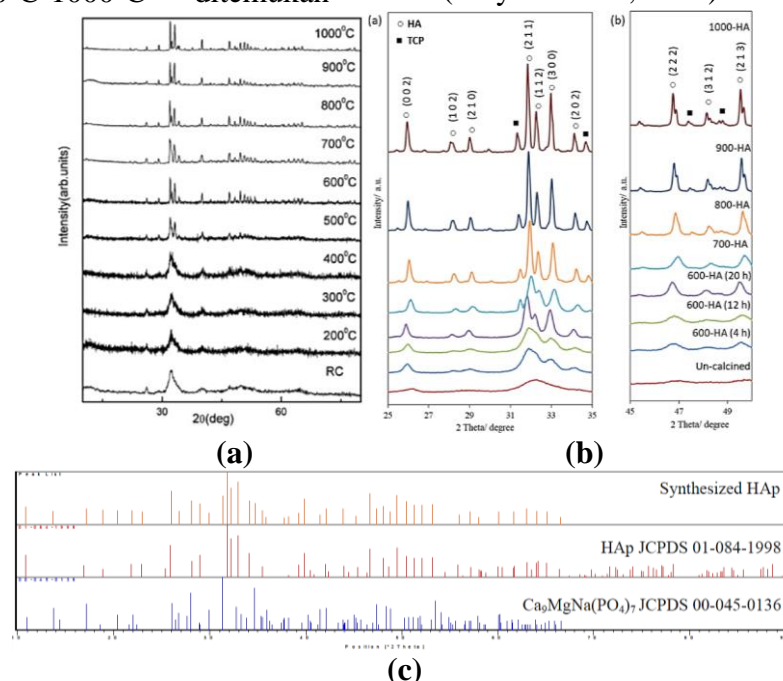
erat dan lebih cepat antara tulang dan implan (Anil *et al.*, 2011; Tetelepta dan Machmud, 2015).

e. Karakterisasi HAP Tulang Ayam

• XRD

Menurut Rajesh, *et al.*, 2012; Bee dan Hamid, 2019; Hamidah *et al.*, 2017 menunjukkan kemiripan spektra XRD, bahwa intensitas yang tinggi menunjukkan kristalinitas HAP yang cukup tinggi. Puncak karakteristik HAP hasil sintesis memiliki kemiripan dengan HAP dari data JCPDS (*Joint Committee on Powder Diffraction Standards*) yang puncaknya dengan intensitas tertinggi diperoleh pada sudut 2θ yaitu $31,79^\circ$; $32,91^\circ$; $32,19^\circ$; $25,93^\circ$; dan $46,72^\circ$; sedangkan puncak HAP dari data JCPDS dengan intensitas tertinggi diperoleh pada sudut 2θ yaitu 31.791° , 32.923° , 32.218° , 25.900° , dan 49.527° . Puncak lain yang muncul berasal dari fase dari $\text{Ca}_9\text{MgNa}(\text{PO}_4)_7$. Dalam rentang suhu kalsinasi 600°C - 1000°C ditemukan

kesesuaian dengan standar HAP (JCPDS-09-0432/1996) (Hamidah *et al.*, 2017). Intensitas puncak meningkat dan lebar puncak menurun dengan suhu yang meningkat. Hal ini dapat dikaitkan dengan meningkatnya kristalinitas. HAP hasil sintesis dari tulang ayam memiliki ukuran kristal $63,021\text{ nm}$, dengan kristalinitas sebesar $87,30\%$ (Hamidah *et al.*, 2017). Berdasarkan data JCPDS 00-001-1008 untuk intensitas utama dari fase hidroksiapatit dimulai dari level 20% ditandai pada sudut 2θ yaitu $25,879^\circ$; $32,196^\circ$; $32,902^\circ$; dan $34,04^\circ$. Berdasarkan spesifikasi standar ISO (ISO 13779-2: 2000) untuk membuat lapisan hidroksiapatit untuk pelapis, harus memiliki kekuatan mekanik tinggi dan kristalinitas HAP lebih dari 45% (Ulfyana *et al.*, 2018).

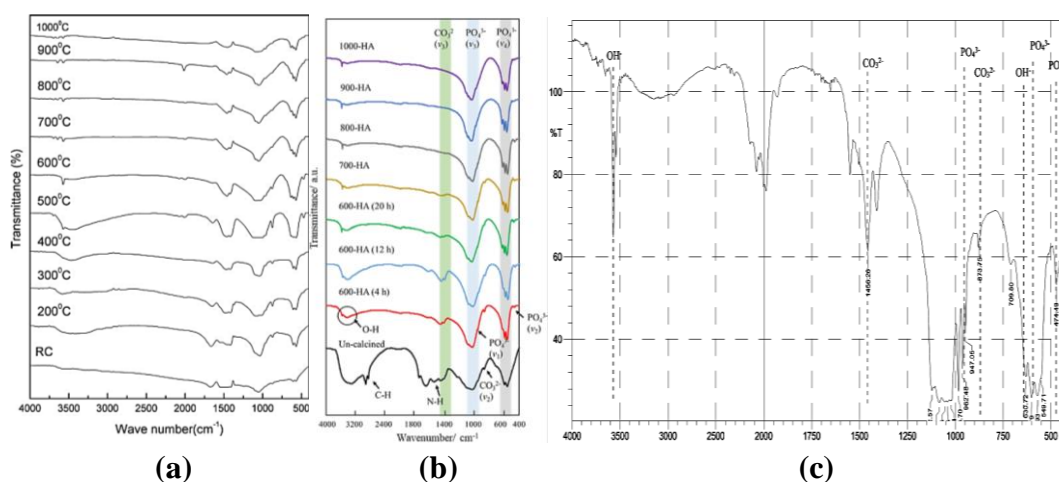


Gambar 1. Spektra XRD dari HAP pada temperatur (a) 200 - 1000°C (Rajesh *et al.*, 2012), (b) 600 - 1000°C (Bee dan Hamid, 2019), (c) 500°C 2 jam, dilanjutkan dengan 900°C (Hamidah *et al.*, 2017).

- *IR*

Menurut Rajesh, *et al.*, 2012; Bee dan Hamid, 2019; Hamidah *et al.*, 2017 menunjukkan kemiripan spektra IR dari serbuk HAP yang diperoleh dari tulang ayam, yang merupakan karakteristik gugus fungsional yang dimiliki oleh HAP. Gugus PO_4^{3-} pada kisaran $600\text{--}420\text{ cm}^{-1}$, $990\text{--}950\text{ cm}^{-1}$, $1100\text{--}1020\text{ cm}^{-1}$, dan pada $2200\text{--}1990\text{ cm}^{-1}$. Karbonat dalam kisi HAP sangat baik dalam rekayasa jaringan tulang karena bioaktifitas dan

reasorbabilitasnya yang lebih besar yang dapat meniru komposisi kimiawi tulang manusia terdapat pada daerah sekitar 1100 cm^{-1} . Intensitas puncak dari gugus CO_3^{2-} mulai menghilang pada 800°C , karena dekomposisi karbonat (Boutinguiza *et al.*, 2012). Pada suhu kalsinasi $700\text{--}1000^\circ\text{C}$ penurunan intensitas gugus OH^- disekitar 3500 cm^{-1} , disebabkan dehidroksilasi OH^- (Liu dan Shen, 2012).



Gambar 2. Spektra IR dari HAP pada temperatur (a) $200\text{--}1000^\circ\text{C}$ (Rajesh *et al.*, 2012), (b) $600\text{--}1000^\circ\text{C}$ (Bee dan Hamid, 2019), (c) 500°C selama 2 jam dilanjutkan dengan 900°C (Hamidah *et al.*, 2017).

- *FE-SEM*

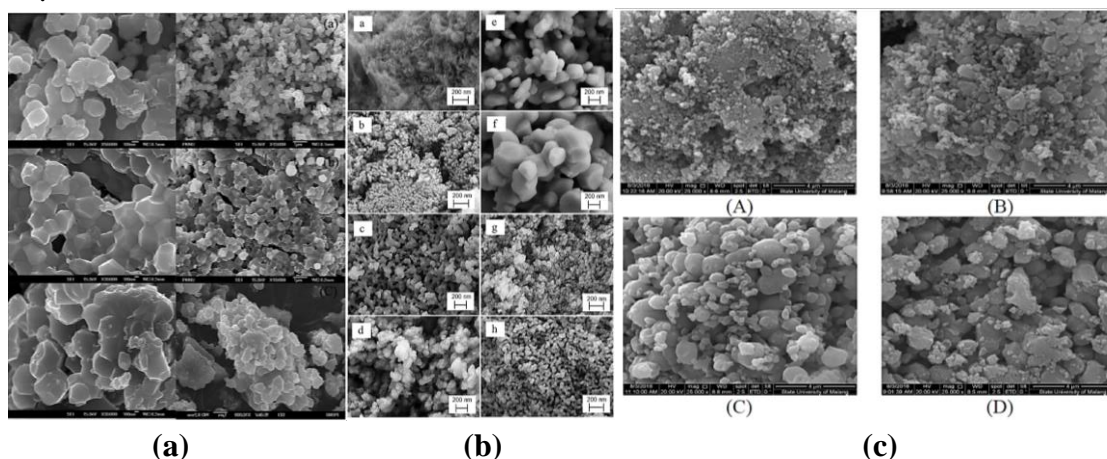
Analisis SEM menurut Rajesh *et al.*, 2012; Bee dan Hamid, 2019; Hamidah *et al.*, 2017 memiliki beberapa kesamaan peningkatan ukuran partikel di setiap kenaikan suhu kalsinasi, peningkatan ukuran partikel oleh lamanya waktu kalsinasi, serta waktu kalsinasi dapat mempengaruhi morfologi HAP. Morfologi sampel pada gambar 3(a) diperoleh dengan kalsinasi termal tulang ayam pada suhu 600°C , 800°C , dan 1000°C menunjukkan jaringan berpori, dengan struktur seperti serpihan. Ukuran kristal telah diukur dan ditemukan menjadi $100\text{--}200\text{ nm}$, $300\text{--}400\text{ nm}$, dan $500\text{--}700\text{ nm}$ untuk HAP yang diisolasi dari tulang ayam dengan kalsinasi termal masing-masing pada 600°C , 800°C , dan 1000°C . Pada 600°C terbentuk kristal

kecil halus yang teraglomerasi, dimana kristalisasi akan meningkat dengan peningkatan suhu kalsinasi (Venkatesan dan Kim, 2010).

Morfologi pada gambar 3(b) sampel yang dikalsinasi menunjukkan bentuk seperti bola agregat dengan variasi porositas, pada poin b sampel yang dikalsinasi dengan suhu 600°C selama 4 jam memberi hasil kristalit berukuran kecil dengan porinya yang saling berhubungan. Waktu kalsinasi dari 4 hingga 20 jam untuk sampel tulang yang dikalsinasi dibawah 600°C tidak menampilkan perubahan morfologi, hanya peningkatan jarak antar butirnya. Pada gambar 3(b) juga, menjelaskan pengaruh waktu lebih lama memberikan transformasi struktural yang signifikan ke

HAP yang dihasilkan. HAP pada gambar 3(c) menunjukkan bahwa partikel berbentuk tidak beraturan dan teraglomerasi. Diameter pori HAP pada suhu 500°C selama 2 jam dan 6 jam berturut-turut 0,743 µm dan 0,996 µm. Rata-rata diameter partikel tersebut lebih

kecil dari HAP pada 900°C selama 6 jam dengan diameter partikel rata-rata masing-masing 1,017 µm dan 1,584 µm. Peningkatan ukuran partikel disebabkan peningkatan suhu dan lama waktu kalsinasi (Elhendawi *et al.*, 2014).



Gambar 3. FE-SEM dari HAP pada temperatur (a) 600, 800, dan 1000°C (Rajesh *et al.*, 2012), (b) 600-1000°C (Bee dan Hamid, 2019), (c) 500°C 2 jam, dilanjutkan dengan 900°C 6 jam (Hamidah *et al.*, 2017).

• **BET**

HAP dari tulang ayam yang diperoleh tergolong mesopori (2 ~ 50 nm) karena diameter pori 14,27 nm. Semakin besar luas permukaan, semakin kuat efek permukaannya, seperti aktivitas permukaan dan kapasitas adsorpsi permukaan. HAP hasil sintesis dapat digunakan untuk proses adsorpsi yang berbeda (Kwon *et al.*, 2015; Ohta *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2018).

HAP dengan struktur mesopori dapat diserap dan meningkatkan ikatan yang lebih kuat ke tulang. Selain itu pori-pori HAP memberikan peningkatan interkoneksi mekanis yang mengarah ke fiksasi implan yang kuat, dimana merupakan sifat bioresorbabel yang dimiliki oleh HAP (Anita Lett *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2018).

Tabel 5. Kepadatan massal dan data analisis BET

	Kepadatan massal (g/cm ³)	Luas permukaan spesifik (m ² /g)	Volume pori (cm ³ /g)	Diameter pori (nm)
HAP (tulang ayam)	2,93	58,72	0,46	14,27
HAP (sampel)	3,16	56,77	0,19	13,60

(Zhu *et al.*, 2018)

Pembahasan

Secara karakteristik kimia dan fisika, data sekunder yang diperoleh dari studi referensi menyatakan bahwa HAP dari tulang ayam memiliki gugus fungsional yang menunjukkan adanya gugus fosfat (PO₄³⁻) dan hidroksi (OH⁻) yang merupakan karakteristik kimia HAP,

kristalinitas sebesar 87,30% dengan ukuran kristal 63,021 nm, dan ukuran pori sebesar 14,27 nm dengan morfologi permukaan berpori menunjukkan syarat terpenuhinya HAP dari tulang ayam layak sebagai pelapis implan gigi, karena kelayakan dari HAP menurut (ISO 13779-2: 2000) harus memiliki kekuatan mekanik tinggi dan

kristalinitas HAP lebih dari 45%. Permukaan berpori dari HAP berperan penting dalam memberikan peningkatan interkoneksi mekanis yang mengarah pada fiksasi implan yang kuat, karena pori HAP memiliki struktur yang mirip dengan tulang, dimana fungsi pori tersebut sebagai tempat migrasi sel, difusi nutrisi, pembentukan pembuluh darah, serta tempat pertumbuhan tulang baru (Teisanu dan Cinca, 2018).

Kesimpulan

Kekhawatiran dari penggunaan implan titanium mengarahkan terhadap pelapisan implan dengan hidroksiapatit yang bertujuan untuk meningkatkan *osseointegration* dan *osteoconductivity*. Berdasarkan kandungan tulang ayam, sifat (biokompatibel; bioaktif; bioresorbabel), karakter kimia (kristalinitas; fasa kristal; gugus fungsi), dan karakter fisik (permukaan berpori) yang dimiliki hidroksiapatit, serta kemampuannya untuk mendorong diferensiasi osteogenik dan mineralisasi sel yang baik untuk mempercepat pembentukan tulang baru. Hidroksiapatit dari tulang ayam dapat diaplikasikan sebagai pelapis implan gigi, karena penggunaan lapisan hidroksiapatit pada implan logam termasuk stimulasi terhadap jaringan disekitar implan, karena hidroksiapatit merupakan komponen utama dari tulang, penggunaannya sebagai pelapis implan, mampu meningkatkan stabilitas implan, karena sifatnya yang biokompatibel.

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih setinggi – tingginya kepada Kemenristekdikti yang telah mendanai penelitian secara online ini melalui skema PKM didanai tahun 2020, kepada Universitas Negeri Surabaya yang telah memberikan dukungan atas pendampingan kelompok PKM, dan untuk dosen pendamping serta kepada seluruh pihak yang membantu pelaksanaan penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Ahmed, F., Rashid, H., Farookhi, S., Verma, V., Mulyar, Y., Khalifa, M., Sheikh, Z., 2015. Surface Modifications OF Endosseus Dental Implants by Incorporation of Roughness and Hydroxyapatite Coatings. *J Pakistan Dent Asso* 24, 11.
- Anil, S., Anand, P.S., Alghamdi, H., Jansen, J.A., 2011. *Dental Implant Surface Enhancement and Osseointegration, in: Implant Dentistry - A Rapidly Evolving Practice*. pp. 83–108.
- Anita Lett, J., Sundareswari, M., Ravichandran, K., 2016. Porous hydroxyapatite scaffolds for orthopedic and dental applications - the role of binders. *Materials Today: Proceedings* 3, 1672–1677.
- Anjarsari, Dahlan, K., Suptijah, P., Kemala, T., 2016. Sintesis dan Karakterisasi Biokomposit BCP/Kolagen Sebagai Material Perancah Tulang. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia* 19, 356–361.
- Bee, S.-L., Hamid, Z.A.A., 2019. Characterization of chicken bone waste-derived hydroxyapatite and its functionality on chitosan membrane for guided bone regeneration. *Composites Part B: Engineering* 163, 562–573.
- Boutinguiza, M., Pou, J., Comesaña, R., Lusquiños, F., de Carlos, A., León, B., 2012. Biological hydroxyapatite obtained from fish bones. *Materials Science and Engineering: C* 32, 478–486.
- Elhendawi, H., Felfel, R.M., Abd El-Hady, B.M., Reicha, F.M., 2014. Effect of Synthesis Temperature on the Crystallization and Growth of In Situ Prepared Nanohydroxyapatite in Chitosan Matrix. *ISRN Biomaterials* 2014, 1–8.

- Family, R., Solati-Hashjin, M., Nik, S.N., Nemati, A., 2012. Surface modification for titanium implants by hydroxyapatite nanocomposite. *Caspian J Internal Med* 3, 460–465.
- Gomes, D.S., Santos, A.M.C., Neves, G.A., Menezes, R.R., 2019. A brief review on hydroxyapatite production and use in biomedicine. *Cerâmica* 65, 282–302.
- Hamidah, H., Iriany, Meldha, Z., 2017. Characterization of Hydroxyapatite from Chicken Bone via Precipitation. *KEM* 744, 485–489.
- Jemat, A., Ghazali, M.J., Razali, M., Otsuka, Y., 2015. Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants. *BioMed Res Int* 2015, 1–11.
- Jung, J.-H., Kim, S.-Y., Yi, Y.-J., Lee, B.-K., Kim, Y.-K., 2018. Hydroxyapatite-coated implant: Clinical prognosis assessment via a retrospective follow-up study for the average of 3 years. *J Adv Prosthodont* 10, 85.
- Kim, H.-S., Yun, P.-Y., Kim, Y.-K., 2016. Randomized controlled clinical trial of 2 types of hydroxyapatite-coated implants on moderate periodontitis patients. *J Periodontal Implant Sci* 46, 337.
- Kim, K.T., Eo, M.Y., Nguyen, T.T.H., Kim, S.M., 2019. General review of titanium toxicity. *Int J Implant Dent* 5, 10.
- Kwon, Y.-D., Yang, D.H., Lee, D.-W., 2015. A Titanium Surface-Modified with Nano-Sized Hydroxyapatite and Simvastatin Enhances Bone Formation and Osseointegration. *J Biomed Nanotechnol* 11, 1007–1015.
- Liu, Y., Shen, Z., 2012. Dehydroxylation of hydroxyapatite in dense bulk ceramics sintered by spark plasma sintering. *Journal of the European Ceramic Society* 32, 2691–2696.
- Mohd Pu'ad, N.A.S., Koshy, P., Abdullah, H.Z., Idris, M.I., Lee, T.C., 2019. Syntheses of hydroxyapatite from natural sources. *Heliyon* 5, e01588.
- Ohta, K., Tada, M., Ninomiya, Y., Kato, H., Ishida, F., Abekura, H., Tsuga, K., Takechi, M., 2017. Application of interconnected porous hydroxyapatite ceramic block for onlay block bone grafting in implant treatment: A case report (Review). *Exp Ther Med* 14, 5564–5568.
- Rajesh, R., Hariharasubramanian, A., Ravichandran, Y.D., 2012. Chicken Bone as a Bioresource for the Bioceramic (Hydroxyapatite). *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 187, 914–925.
- Smeets, R., Stadlinger, B., Schwarz, F., Beck-Broichsitter, B., Jung, O., Precht, C., Kloss, F., Gröbe, A., Heiland, M., Ebker, T., 2016. Impact of Dental Implant Surface Modifications on Osseointegration. *BioMed Research International* 2016, 1–16.
- Souza, J.C.M., Sordi, M.B., Kanazawa, M., Ravindran, S., Henriques, B., Silva, F.S., Aparicio, C., Cooper, L.F., 2019. Nano-scale modification of titanium implant surfaces to enhance osseointegration. *Acta Biomaterialia* 94, 112–131.
- Teisanu, C., Cinca, I., 2018. Investigation of the Pore Morphology of the Hydroxyapatite-Based Bicomposites Processed by Two Step Sintering. *AEF* 27, 32–41.
- Tetelepta, R., Machmud, E., 2015. Pengaruh penambahan bahan bioaktif pada implan gigi berdasarkan pemeriksaan histologi. *Makassar Dent. J.* 4, 135–142.
- Ulfyana, D., Anugroho, F., Sumarlan, S.H., Wibisono, Y., 2018. Bioceramics synthesis of hydroxyapatite from red snapper fish scales biowaste

- using wet chemical precipitation route. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 131.
- Venkatesan, J., Kim, S.K., 2010. Effect of Temperature on Isolation and Characterization of Hydroxyapatite from Tuna (*Thunnus obesus*) Bone. *Materials* 3, 4761–4772.
- Von Euw, S., Wang, Y., Laurent, G., Drouet, C., Babonneau, F., Nassif, N., Azais, T., 2019. Bone mineral: new insights into its chemical composition. *Sci Rep* 9, 8456.
- Yildirim, O., 2004. *Preparation and Characterization of Chitosan /Calcium Phosphate Based Composite Biomaterials*. Izmir Institute of Technology, Izmir, Turkey.
- Yu, P., Wang, C., Zhou, J., Jiang, L., Xue, J., Li, W., 2016. Influence of Surface Properties on Adhesion Forces and Attachment of *Streptococcus mutans* to Zirconia *In Vitro*. *BioMed Research International* 2016, 1–10.
- Zeng, Y., Yan, Y., Yan, H., Liu, C., Li, P., Dong, P., Zhao, Y., Chen, J., 2018. 3D printing of hydroxyapatite scaffolds with good mechanical and biocompatible properties by digital light processing. *J Mater Sci* 53, 6291–6301.
- Zhu, H., Song, W., Deng, Y., 2018. Hydroxyapatite extracted by animal bone image analysis in ionic liquid choline chloride-glycerol. *J Image Video Proc.* 2018, 56–65.