

Fabrikasi Perancah Berpori Hidroksiapatit dari Tulang Ikan Tenggiri dengan Alginat Sebagai Binder Alami: Sebuah Kajian Naratif

Siswoyo*¹, Kumalasari¹, Sari Wulan², Fitri Afriani¹

¹Jurusan Fisika, Fakultas Teknik, Universitas Bangka Belitung

²Jurusan Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Bangka Belitung

*E-mail: woyosis735@gmail.com

ABSTRAK

Perancah berpori merupakan solusi alternatif yang dikembangkan untuk membantu proses terapi tulang. Hidroksiapatit (HAp) merupakan material yang banyak dikembangkan menjadi perancah berpori karena memiliki biokompatibilitas yang baik. Sebagai negara maritime, Indonesia memiliki potensi perikanan yang tinggi. Salah satu potensi limbah produk maritime yang berpotensi dapat disintesis menjadi HAp adalah tulang ikan tenggiri karena mengandung CaO dalam jumlah tinggi. Di dalam naratif ini dipaparkan metode yang potensial untuk sintesis HAp dari tulang ikan tenggiri beserta dengan metode fabrikasi yang dapat diterapkan menjadi perancah berpori. Alginat merupakan bahan alam dari alga coklat yang dapat digunakan sebagai porogen dalam sintesis HAp berpori. Karena berasal dari bahan alam berbasis maritime maka alga relatif aman dan mudah diproduksi di Indonesia. Diharapkan dari kajian ini dapat diperoleh gambaran yang lebih komprehensif terkait pengembangan perancah berpori berbasis HAp dari tulang ikan tenggiri sehingga dapat menjadi pertimbangan untuk pengembangan selanjutnya.

Kata kunci: perancah, hidroksiapatit, alginat, material alam

ABSTRACT

Porous scaffolding is an alternative solution developed to assist the bone therapy process. Hydroxyapatite (HAp) is a widely developed material into porous scaffolding because it has good biocompatibility. As a maritime country, Indonesia has high fisheries potential. One potential maritime product waste that could be synthesized into HAp is mackerel bone because it contains high amounts of CaO. This narrative describes a potential method for HAp synthesis from mackerel fish bones and a fabrication method that can be applied to a porous scaffold. Alginate is a natural ingredient from brown algae, which can be used as a porogen to synthesize porous HAp. Because it comes from maritime-based natural materials, algae are relatively safe and easy to produce in Indonesia. It is hoped that from this study, a more comprehensive picture can be obtained related to the development of HAp-based porous scaffolding from mackerel fish bones so that it can be considered for further development.

Keywords: scaffold, hydroxyapatite, alginate, natural sources

@2020 Pendidikan Fisika FKIP Universitas Nahdlatul Ulama Cirebon

PENDAHULUAN

Tulang merupakan komponen penyusun tubuh yang berfungsi sebagai kerangka, tempat melekat otot dan pelindung organ lain dalam tubuh (Triono & Murinto, 2015). Namun berbagai kecelakaan dan adanya penyakit berpotensi untuk merusak kondisi tulang. Beberapa upaya perbaikan kerusakan tulang konvensional yang lazim dilakukan diantaranya adalah *autograft*, *allograft*, dan *xenograft* (Sedyono & Tontowi, 2008). Namun berbagai solusi konvensional tersebut memungkinkan mengalami beberapa hal negatif seperti adanya potensi kelangkaan donor dan berpotensi untuk

mengalami terjadinya transfer penyakit (Darwis & Warastuti, 2008). Untuk mengatasi hal tersebut, rekayasa jaringan muncul dengan menawarkan alternatif berupa penggunaan perancah yang terfokus pada perancah berpori dalam proses perbaikan tulang (Kolk, et al., 2012; Zhao, et al., 2011) Pori pori yang ada pada perancah akan menjadi ruang bagi sel untuk melekat dan bermigrasi serta sebagai tempat untuk suplai nutrisi bagi pertumbuhan sel (Blaker, et al., 2005).

Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) adalah material biokeramik yang memiliki biokompatibilitas baik, biodegradable, dan tidak beracun (Sopyan, et al., 2007; Lins, et al., 2003). Hidroksiapatit dapat disintesis dari bahan alam yang mengandung kalsium yang cukup tinggi yang nantinya akan digunakan sebagai prekursor kalsium karena senyawa hydroxyapatite dapat diperoleh dengan mencampurkan prekursor kalsium dengan prekursor fosfat. Beberapa penelitian telah memanfaatkan bahan alam seperti cangkang telur ayam (Prabakaran, et al., 2005), kulit kerang darah (Azis, et al., 2014), gipsum (Sedyono & Tontowi, 2008) dan tulang ikan tenggiri (Anggresani, et al., 2019).

Ikan tenggiri (*Scomberomorus commerson*) merupakan salah satu komoditas unggulan perikanan di Bangka Belitung. Pada tahun 2005, hasil tangkapan ikan tenggiri sudah mencapai 6,2% dari 19.641,60 ton tangkapan ikan di perairan Kabupaten Bangka (Sobari & Febrianto, 2010). Daging ikan tenggiri banyak dimanfaatkan dalam berbagai jenis produk olahan makanan sehingga meninggalkan limbah berupa tulang yang belum diolah dengan baik (Murniyati & Peranginangin, 2014). Tulang ikan sangat kaya akan kalsium, fosfor, dan karbonat sehingga dapat dijadikan sebagai bahan dasar dalam pembuatan hidroksiapatit (Trilaksani, et al., 2006).

Namun, seperti umumnya material keramik, hidroksiapaptit memiliki kelemahan terkait dengan sifat mekaniknya. Hidroksiapatit cenderung rapuh dan kelenturannya rendah sehingga ketika diterapkan menjadi suatu perancah berpori dikhawatirkan tidak dapat menopang beban (Tripathi & Basu, 2012). Padahal di sisi lain, pori-pori berperan sangat penting untuk memberikan ruang bagi sel untuk menempel dan tumbuh menjadi suatu jaringan tulang baru (Nair, et al., 2008). Kelemahan tersebut dapat ditutupi melalui pengembangan komposit berbasis hidroksiapatit melalui penggabungan dengan material polimer yang diketahui memiliki elastisitas lebih baik. Salah satu material yang dapat dipadukan dengan hidroksiapatit dalam pembentukan perancah berpori adalah alginat (Rasyid, 2004). Alginat memiliki sifat biokompatibilitas serta biodegradabilitas yang baik sehingga memungkinkan untuk diaplikasikan dalam perbaikan jaringan (Aufan, et al., 2012).

Di dalam artikel ilmiah ini, dilakukan kajian naratif terkait pemanfaatan tulang ikan tenggiri sebagai sumber kalsium dalam sintesis hidroksiapatit. Selanjutnya, hidroksiapatit hasil sintesis tersebut dilakukan pemaduan dengan *alginate* untuk menghasilkan perancah berpori hidroksiapatit/alginate. Beberapa aspek yang akan dikaji meliputi kandungan tulang ikan tenggiri, komparasi metode sintesis hidroksiapatit serta metode sintesis perancah dengan alginate. Diharapkan melalui kajian ini diperoleh gambaran yang lebih komprehensif terkait potensi pengembangan perancah hidroksiapatit serta tantangan dan potensi pengembangan selanjutnya.

KANDUNGAN TULANG IKAN TENGGIRI

Kandidat limbah yang digunakan dalam sintesis hidroksiapaptit (HAp) harus mengandung kalsium yang tinggi karena HAp diekstrak dengan mereaksikan prekursor kalsium dan prekursor posfat (Andika, et al., 2015). Limbah tulang ikan seperti tulang ikan tenggiri, gabus dan tongkol adalah salah satu dari beberapa jenis limbah tulang ikan yang dapat dijadikan prekursor kalsium dalam sintesis Hap karena kaya akan kalsium, fosfor dan karbonat karbonat (Anggresani, et al., 2020). Umumnya kalsium pada tulang ikan masih berbentuk senyawa kalsium karbonat (CaCO_3) sehingga untuk mendapatkan senyawa CaO diperlukan proses kalsinasi (Wardani, et al., 2015)

Proses kalsinasi merupakan proses pemecahan suatu senyawa melalui pemanasan suhu tinggi menyebabkan terjadinya reaksi terurainya kalsium karbonat (CaCO_3) menjadi kalsium oksida (CaO) yang digunakan sebagai prekursor kalsium (Wardani, et al., 2015) dengan reaksi seperti pada Persamaan 1.



Reaksi di atas menunjukkan kalsium karbonat terurai menjadi kalsium oksida dan karbon dioksida (CO_2), dimana karbon dioksida akan menguap di udara (Mutmainnah, et al., 2017).

Berdasarkan uji XRF (Anggresani, et al., 2019) melaporkan bahwa tulang ikan tenggiri hasil kalsinasi pada suhu 800°C selama 3 jam menghasilkan senyawa CaO sebesar 50,814%. Jumlah ini lebih besar dibandingkan dengan CaO dari limbah tulang gabus dan tongkol yaitu 38,20% dan 31,36% dipaparkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data kandungan beberapa limbah tulang ikan

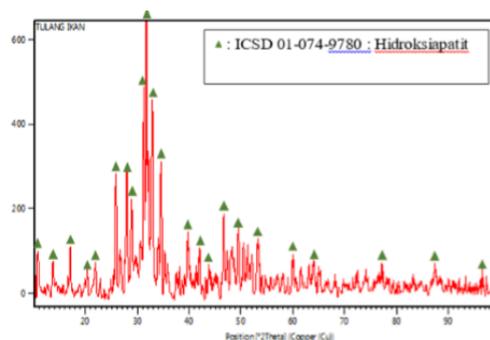
Jenis Tulang Ikan	Kandungan CaO (%)	Referensi
Tulang Ikan Tenggiri (<i>Scomberomorus lineolatus</i>)	50,814	(Anggresani, et al., 2019)
Tulang Ikan Gabus (<i>Channa striata</i>)	38,20	(Muryati., et al., 2020)
Tulang Ikan Tongkol (<i>Euthynnus affinis</i>)	31,36	(Astuti, et al., 2014)

Selain itu, pada tahun 2005, hasil tangkapan ikan tenggiri sudah mencapai 6,2% dari 19.641,60 ton tangkapan ikan diperairan Kabupaten Bangka sehingga tulang ikan tenggiri berpotensi menjadi limbah yang tak termanfaatkan (Sobari & Febrianto, 2010). Dengan jumlah limbah yang melimpah dan kandungan senyawa CaO yang tinggi, tulang ikan tenggiri berpotensi untuk dikembangkan menjadi produk HAp bernilai ekonomis.

HIDROKSIAPAPTIT BERBASIS LIMBAH TULANG IKAN TENGGIRI

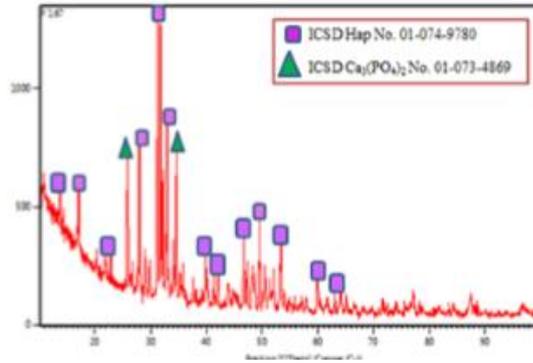
Hidroksiapatit merupakan salah satu biomaterial yang belakangan ini banyak disintesis untuk keperluan regenerasi tulang, ortopedi, implan tulang dan gigi, (Hariyanto & A. Taufiq, 2018) karena tidak beracun, bioaktif, biokompatibel, bioresorbabel, osteokonduktif (Hui, et al., 2010) dan memiliki struktur kristal yang identik dengan tulang (Ardhiyanto, 2013). Sifat biocompatible dari HAp adalah kemampuan untuk menyesuaikan diri dengan tubuh (Ardabilly, 2013) dan tidak adanya penolakan oleh jaringan tubuh (Suryadi, 2011). Sifat bioactive dari HAp adalah dapat berikatan dengan jaringan tulang dan memberikan respon biologis spesifik (Dahlan, 2013) yaitu dapat menstimulasi sel osteoblast untuk membentuk jaringan tulang baru sehingga dapat membantu proses regenerasi tulang (Ardhiyanto, 2013). Hidroksiapatit (HAp) memiliki rumus molekul $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ (Purnama, et al., 2006). Sintesis hidroksiapatit dapat diekstrak dengan menggunakan metode presipitasi dan sol gel dari prekursor kalsium dan fosfat. Umumnya hasil sintesis hidroksiapatit berupa serbuk yang dapat berupa kristal dengan ukuran dan bentuk yang berbeda-beda (Wahl & Czernuszka, 2006). Bentuk struktur dari hidroksiapatit terdiri atas dua yaitu monoklinik dan heksagonal. Namun pada umumnya, HAp yang disintesis dengan bahan alam memiliki struktur heksagonal.

Anggresani, dkk (2019) telah berhasil mensintesis hidroksiapatit dari limbah tulang ikan tenggiri dengan menggunakan metode sol gel. Sintesis hidroksiapatit dilakukan dengan mencampurkan atau mereaksikan senyawa CaCl_2 dengan asam fosfat pada suhu 600°C . Senyawa CaCl_2 didapat dari sintesis bubuk tulang ikan (CaO) yang ditambah HCl membentuk endapan yang dikeringkan pada suhu 120°C selama 15 jam. analisis XRD menunjukkan bahwa didapatkan senyawa hidroksiapatit yang sesuai dengan standar ICSD No 01-074-9780 dengan rumus kimia $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ dengan bentuk kristal heksagonal seperti pada Gambar 1 pada suhu 600°C .



Gambar 1. Hasil analisis XRD sintesis HAp dari tulang ikan dengan metode sol-gel (Anggresani, et al., 2019)

Selain melalui metode sol-gel, Anggresani dkk, (2020) juga telah berhasil mensintesis hidroksiapatit dari limbah tulang ikan tenggiri menggunakan metode presipitasi. Sintesis hidroksiapatit dilakukan dengan mereaksikan senyawa $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dengan prekursor fosfat yang telah diencerkan menjadi $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ berdasarkan rasio mol Ca/P di sekitar 1,67. Melalui hasil analisis XRD tampak bahwa puncak-puncak yang dihasilkan sesuai dengan data HAp (ICSD: No 01-074-9780) dan juga terdapat puncak impuritas berupa $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (ICSD: No. 01073-4869) seperti ditunjukkan pada Gambar 2.



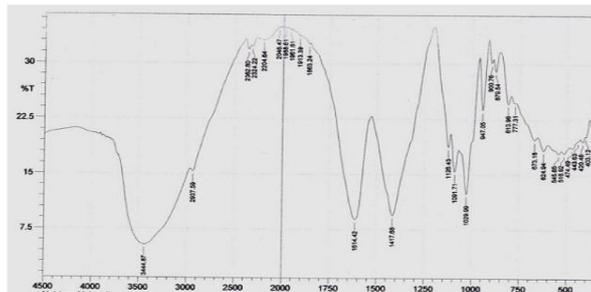
Gambar 2. Hasil analisis XRD sintesis HAp dengan metode presipitasi (Anggresani, et al., 2020)

Hasil analisis menggunakan SEM menunjukkan bahwa HAp yang dihasilkan dari ikan tenggiri memiliki bentuk tidak beraturan dengan distribusi ukuran partikel berkisar antara 0,39-0,479 μm (Anggresani, et al., 2019). Melalui komparasi yang telah dilakukan tampak bahwa metode sol-gel lebih efektif untuk menghasilkan HAp dari ikan tenggiri dibandingkan dengan metode presipitasi karena memiliki kemurnian yang lebih tinggi.

ALGINAT

Alginat merupakan produk pemurnian karbohidrat yang diekstraksi dari alga coklat (*Phaeopyceae*) menggunakan basa lemah (Heru, et al., 2012). Kemampuan alginat untuk menyerap air dipengaruhi oleh jumlah ion karboksilat, berat molekul, dan pH. Alginat juga memiliki kemampuan untuk membentuk gel, natrium dan kalsium alginat dapat membentuk film, sedangkan kalsium alginat dapat membentuk serat (Fehragucci, 2012). Alginat memiliki sifat non-alergenik, non-toksik, dapat terurai menjadi gula sederhana, dan dapat diabsorpsi bila diaplikasikan di dalam tubuh (Setiadiputri, 2018).

Salah satu karakteristik alginat dapat diindikasikan melalui FTIR seperti ditunjukkan oleh Gambar 3. Tampak bahwa alginat memiliki puncak-puncak yang berada pada daerah sekitar 3500-3200 cm^{-1} yang berkaitan dengan gugus hidroksil (O-H) yang berikatan dengan hidrogen. Bilangan gelombang 1680-1600 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus karbonil (C=O) sebagai gugus aromatik, 1300 -1000 cm^{-1} menunjukkan keberadaan gugus karboksil (C-O). Natrium dalam isomer alginat terletak pada puncak serapan 1614 cm^{-1} , 1431 cm^{-1} . Puncak serapan 900-890 cm^{-1} menunjukkan daerah khas sidik jariguluronat, sedangkan 850 -810 cm^{-1} menunjukkan daerah khas sidik jari mannuronat (Anshar & Wahid, 2013).



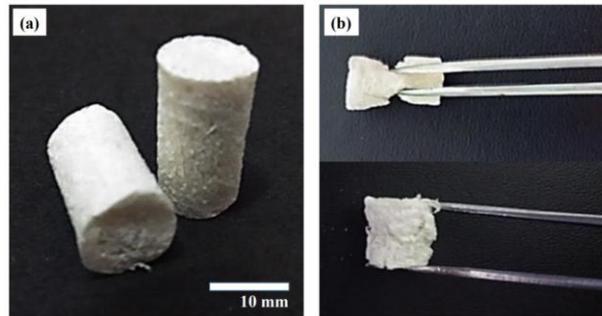
Gambar 3. Hasil analisis FTIR aginat dari alga coklat jenis *Sargassum sp* (Anshar & Wahid, 2013)

PERANCAH BERPORI HA/ALGINAT

Pengembangan perancah sudah terfokus pada perancah berpori dalam peningkatan laju pertumbuhan tulang (Zhao, et al., 2011). Pori-pori pada perancah berfungsi menjadi ruang bagi sel untuk melekat dan bermigrasi serta sebagai tempat untuk suplai nutrisi bagi pertumbuhan sel (Blaker, et al., 2005). Pada terapi tulang, dibutuhkan ukuran pori-pori perancah sebesar 100-400 μm agar proses kolonisasi, proliferasi dan penetrasi sel dapat berjalan dengan baik (Lee & Mooney, 2012) (Kim, et al., 2015). Salah satu polimer yang diketahui dapat membentuk perancah berpori dengan ukuran pori lebih besar dari 100 μm adalah alginat (Han, et al., 2010) yang bersifat biokompatibilitas, tidak beracun, dan harganya yang relatif murah (Andersen, et al., 2013). Selain itu, alginat memiliki kemampuan *minimally invasive manner* ketika diterapkan ke tubuh, dapat mengisi efek yang tak

teratur, dan mendukung proses regenerasi sel (Lee & Mooney, 2012) sehingga dapat digunakan pada proses terapi tulang.

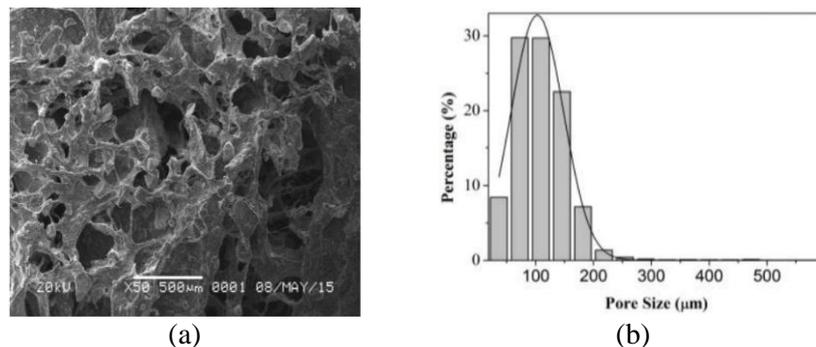
Afriani (2015) telah melakukan penelitian terkait pengembangan perancah berpori hidroksiapatit dengan alginat sebagai porogen alami. Proses sintesis perancah HAp dengan porogen alginat dilakukan dengan menggunakan metode *freeze-drying*. Hal ini dikarenakan metode *freeze-drying* dapat menghilangkan air tanpa proses pemanasan yang dapat merusak struktur polimer. Selain karakteristik porinya, keunggulan dari perancah berbasis komposit HAp/alginat terletak pada keelastisitasnya seperti ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. (a) bentuk 3D perancah berpori berbasis HA/alginat dan (b) sifat elastis perancah berpori (Afriani, 2015)

Melalui analisis XRD tampak bahwa perancah berpori berbasis komposit HAp/*alginate* tidak mengalami perubahan fasa yaitu tetap dalam bentuk HAp. Hal ini juga menunjukkan bahwa HAp tidak bereaksi dengan alginat secara kimia. Namun berdasarkan analisis menggunakan FTIR diketahui bahwa dalam perancah, selain muncul gugus yang berkaitan dengan HAp juga muncul gugus yang berkaitan dengan alginat.

Secara lebih detail morfologi pori perancah HAp/alginat ditunjukkan oleh hasil karakterisasi SEM seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5. Melalui hasil analisis SEM tampak bahwa perancah HAp/alginat memiliki pori yang saling terinterkoneksi meskipun ukurannya yang cenderung tidak seragam dan tidak teratur. Selain karena digunakan metode *freeze-drying* untuk membentuk pori, hasil ini kemungkinan disebabkan oleh gumpalan-gumpalan alginat yang saling bertumpuk. Adapun ukurna pori rata-rata perancah HAp/*alginate* berkisar 103 μm dengan porositas 70%. Oleh karena itu, maka dapat dinyatakan bahwa penggunaan alginat sebagai porogen perancah HAp/*alginate* memiliki prosep yang menjanjikan karena telah memenuhi persyaratan ukuran ideal pori suatu perancah untuk proses terapi tulang dalam dunia medis.



Gambar 5. Morfologi SEM perancah komposit HA/alginat (Afriani, 2015)

TANTANGAN DAN PENGEMBANGAN SELANJUTNYA

Tantangan yang mungkin ditemui ketika perancah HAp/*alginate* berbasis tulang ikan tenggiri akan diaplikasikan secara luas diantaranya adalah (i) kemungkinan masih terdapatnya unsur pengotor dalam serbuk HAp yang disintesis karena umumnya material yang disintesis dari bahan alam bersifat kompleks. Keberadaan unsur pengotor tersebut dikhawatirkan dapat mengganggu proses terapi tulang. Oleh karena itu diperlukan berbagai pengujian terutama yang terkait dengan pengujian *in-vivo* dan *in-vitro* untuk menjamin bahwa perancah yang dihasilkan aman dan mempercepat proses terapi tulang; (ii) proses pembentukan pori melalui metode *freeze-drying* selain dipengaruhi oleh jenis porogen juga dipengaruhi oleh sifat fisis *slurry* terutama yang berkaitan dengan kekentalan atau viskositas. Apabila *slurry* terlalu encer maka perancah tidak akan terbentuk namun apabila terlalu pekat maka pori yang

terbentuk menjadi tidak optimal; (iii) Sifat keelastisitasan perancah HAp/alginate dipengaruhi oleh rasio HAp dan alginate yang digunakan. Dengan demikian, dibutuhkan suatu pengujian yang dapat menyatakan hubungan eksplisit rasio HAp dan alginate sehingga dapat disesuaikan dengan kebutuhan pasien.

KESIMPULAN

Tulang ikan tenggiri menghasilkan kandungan CaO sekitar 50.814, sehingga tulang ikan tenggiri lebih cocok dan berpotensi untuk dijadikan bahan dasar hidroksiapatit dengan menggunakan metode sol-gel. Secara morfologi penambahan porogen alginat menghasilkan perancah dengan ukuran pori-pori yang merata dengan porositas 70% sehingga HAp dengan alginat sebagai bider alami berpotensi menjadi material yang bisa diaplikasikan pada terapi tulang dalam dunia medis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini didanai oleh Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan – Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi melalui skema Program Kreativitas Mahasiswa Bidang Penelitian Eksakta tahun 2020 (PKM-PE 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Afriani, F. (2015). *Perancah Berpori Hidroksiapatit dan β -Tricalcium Phosphate dari Limbah Cangkang Telur Ayam dengan Porogen Alginat*. Tesis, Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Andersen, T. et al. (2013). Alginates as Biomaterials in Tissue Engineering. *Journal Carbohydrate*, 37(1), pp. 227-258.
- Andika, R., Fadli, A. & Irdoni, H. (2015). Pengaruh Waktu Ageing dan Kecepatan Pengadukan Pada Sintesis Hidroksiapatit dari Cangkang Telur dengan Metode Presipitasi. *JOM FTEKNIK*, 2(1), pp. 1-8.
- Anggresani, L., P., S. & Rahayu, I. (2019). Limbah Tulang Ikan Tenggiri (*Scomberomorus guttatus*) Sebagai Sumber. *Jurnal Katalisator*, 4(2), pp. 133-140.
- Anggresani, L., Perawat, S., Diana, F. & Sutrisno, D. (2020). Pengaruh Variasi Perbandingan Mol Ca/P Pada Hidroksiapatit Berpori Tulang Ikan Tenggiri (*Scomberomorus guttatus*). *Jurnal Farmasi Higea*, 12(1), pp. 55-64.
- Anshar, A. M. & Wahid, W. A. (2013). Daya Hambat Ekstrak Na-Alginat dari Alga coklat jenis *Sargassum* sp. Terhadap proses penanganan buah mangga.
- Ardabilly, T. (2013). *Sintesis Hidroksiapatit Berbasis Limbah Cangkang Keong Sawah (*Bellamya javanica*) dan Modifikasi Pori Menggunakan Gelatin Skripsi*, Bogor: IPB.
- Ardhiyanto, H. (2013). *Sintesis dan Karakterisasi Hidroksiapatit dari Kalsit Puger Kabupaten Jember Sebagai Material Bone Graft*, Jember: Universitas Jember.
- Astuti, P., Anita, S. & Hanifah, T. (2014). *Potensi Abu dari Tulang Ikan Tongkol Sebagai Absorben Ion Mangan Dalam Larutan*, Pekanbaru: Universitas Riau.
- Aufan, M. et al. (2012). Sintesis Scaffold Alginat-Kitosan-Karbonat Apatit Sebagai Bone Graft Menggunakan Metode Freeze Drying. *Jurnal Biofisika*, 8(1), pp. 16-24.
- Azis, Y., Jamarun, N. & Arif, S. (2014). *Sintesis Hidrotermal Bio-Keramik Hidroksiapatit dari Terumbu Karang Sumatera Barat*. s.l., Prosiding SEMIRATA Bidang MIPA BKS-PTN.
- Blaker, J. et al. (2005). Mechanical properties of highly porous PDLLA/Bioglass® composite foams as scaffolds for bone tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 1(6), pp. 634-652.
- Dahlan, K. (2013). Potensi Kerang Ranga sebagai Sumber Kalsium dalam Sintesis Biomaterial Substitusi Tulang. *Prosiding SEMIRATA 2013*, 1(1).

- Darwis, D. & Warastuti, Y. (2008). Sintesis dan Karakterisasi Komposit Hidroksiapatit (HA) Sebagai Graft Tulang Sintetik. *Jurnal Ilmiah Aplikasi Isotop dan Radiasi*, 4(2), pp. 143-153.
- Fehragucci, H. (2012). *Pengaruh Penambahan Plas tictize dan kitosan terhadap karakter Edidle Film Ca-ALginat*, Surakarta: Univeritas Negeri Surakarta.
- Han, J. et al. (2010). Alginate Chitosan/Hydroxyapatite Polyelectrolyte Complex Porous Scaffolds. *International Journal of Biological*, 46(2), pp. 199-205.
- Hariyanto, Y. & A. Taufiq, S. (2018). Sintesis, Karakterisasi Struktur dan Sifat Optik Nanopartikel Hidroksiapatit/Magnetit. *Journal of Physical Science and Engineering*, 3(1), p. 16–24.
- Heru, C., Marcelinus, C. & Nur, R. (2012). Pengaruh Coating AlginateChitosan terhadap Pertumbuhan Mikroba pada buah melon kupasan. 1(175-178).
- Hui, P. et al. (2010). Synthesis of Hydroxyapatite Bio Ceramic Powder by Hydrothermal Method. *Journal of Minerals & Materials Characterization & Engineering*, 9(8), pp. 683-692.
- Kim, H. et al. (2015). Preparation and Characterization of Nano-sized Hydroxyapatite/Alginate/Chitosan Composite Scaffold for Bone Tissue. *Journal Materials Science and Engineering*, 54(1), pp. 20-25.
- Kolk, A. et al. (2012). Current trends and future perspectives of bone substitute materials—from space holders to innovative biomaterials. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(8), pp. 706-718.
- Lee, K. & Mooney, D. (2012). Alginate: Properties and BiomedicalAlginate. *Journal Progress in Polymer Science (Oxford)*, 37(1), pp. 106-126..
- Lins, L. et al. (2003). The Influence of Hydroxyapatite on bone Healing in Titanium Implants as Shown by Scanning Electron Microscopy. *Brazilian Journal of Morphological Sciences*, 20(1), pp. 25-29.
- Murniyati, D. & Peranginangin, R. (2014). *Teknik Pengolahan Tepung Kalsium Dari Tulang Ikan Nila*, Jakarta: Penebar Swadaya.
- Muryati., Hariani., P. & Said, M. (2020). Analisis Kadar Kalsium Limbah Tulang Ikan Gabus (*Channa striata*) dan Ikan Tenggiri (*Scomberomorus lineolatus*). *Unbara Environment Enginerig Journal*, 1(1), pp. 21-27.
- Mutmainnah, M., Chadijah, S. & Rustiah, W. (2017). Hidroksiapatit dari Tulang Ikan Tuna Sirip Kuning (*Tunnus albacores*) dengan Metode Presipitasi. *Al-Kimia*, 5(2), pp. 119-126.
- Nair, M., Babu, S., Varma, H. & John, A. (2008). A triphasic ceramic-coated porous hydroxyapatite for tissue engineering application. *Acta Biomaterialia*, 4(1), pp. 173-181.
- Prabakaran, K., Balamurugan, A. & Rajeswari, S. (2005). Development of calcium phosphate based apatite from Hen's eggshell. *Bulletin of Materials Science*, 28(2), pp. 115-119.
- Purnama, E. F., Nikmatin, S. & Langenati, R. (2006). Pengaruh suhu reaksi terhadap derajat kristalinitas dan komposisi hidroksiapatit dibuat dengan media air dan cairan tubuh buatan (synthetic body fluid). *Jurnal Sains Materi Indonesia*, pp. 154-159.
- Rasyid, A. (2004). Berbagai manfaat algae. *Jurnal Kelautan (Oseana)*, XXIX(3), pp. 9-15.
- Sedyono, J. & Tontowi, A. (2008). *Proses Sintesis dan Karakterisasi FTIR Hidroksiapatit dari Gypsum Alam Kulon Progo*, Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Setiadiputri, J. (2018). *Sintesis dan Karakterisasi Biokomposit Hidrosiapatit-Alginat Zinc sebagai Bone Graf untuk penanganan Bone*, Surabaya: Univeritas Airlangga.

- Sobari, M. & Febrianto, A. (2010). Kajian Bio-Teknik Pemanfaatan Sumber Daya Ikan Tenggiri dan Distribusi Pemasarannya Dikabupaten Bangka. *Jurnal Teknologi Perikanan dan Kelautan*, 1(1), pp. 15-29.
- Sopyan, I., Mel, M., Ramesh, S. & Khalid, K. (2007). Porous hydroxyapatite for artificial bone applications. *Science and Technology of Advanced Materials*, 8((1-2)), pp. 116-123.
- Suryadi. (2011). *Sintesis dan Karakterisasi Biomaterial Hidroksiapatit dengan Proses Pengendapan Kimia Basah*, Depok: Universitas Indonesia.
- Trilaksani, W., Salamah, E. & Nabil, M. (2006). Pemanfaatan limbah tulang ikan tuna (*Thunnus sp.*) sebagai sumber kalsium dengan metode hidrolisis protein. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 9(2), pp. 36-45.
- Triono, P. & Murinto. (2015). Aplikasi Pengolahan Citra untuk Mendeteksi Fraktur Tulang dengan Metode Deteksi Tepi Canny. *Jurnal Informatika Ahmad Dahlan*, 9(2), pp. 1115-1123.
- Tripathi, G. & Basu, B. (2012). A porous hydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering: Physico-mechanical and biological evaluations. *Ceramics International*, 38(1), pp. 341-349.
- Wahl, D. & Czernuszka, J. (2006). Collagen Hydroxyapatite Composites for Hard Tissue Repair. *European Cell and Materials*, 11(1), pp. 43-56.
- Wardani, N., Fadli, A. & Irdoni, I. (2015). Sintesis Hidroksiapatit dari Cangkang Telur dengan Metode Presipitasi. *JOM FTEKNIK*, 2(1), pp. 1-6.
- Zhao, K., Tang, Y., Qin, Y. & Luo, D. (2011). Polymer template fabrication of porous hydroxyapatite scaffolds with interconnected spherical pores. *Journal of the European Ceramic Society*, 31((1-2)), pp. 225-229.