

## EFEKТИВИТАС NANO-HYDROXYAPATITE SEBAGAI UPAYA KURATIF *FRACTURE OSTEOPOROSIS* MELALUI MEKANISME OSTEOINDUKTIF *BONE HEALING (SCAFFOLD)*: TINJAUAN SISTEMATIS

Reka Febriani <sup>1</sup>, Jessika Janet Reindah <sup>2</sup>, Nur Ananta Aprilia <sup>3</sup>

Program Studi Pendidikan Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas  
Pattimura, Ambon, Maluku

**Korespondensi:**

Reka Febriani

**Email Korespondensi:**

[rekafebriani8899@gmail.com](mailto:rekafebriani8899@gmail.com)

Riwayat Artikel

Diterima: 12 – 08 – 2024

Selesai revisi: 30 – 04 –  
2025

DOI :

10.53366/jimki.v11i2.811

**Pendahuluan:** Tinjauan ini mengkaji efektivitas Nano-Hydroxyapatite (nHAp) dalam pengobatan patah tulang terkait osteoporosis dengan berfokus pada peningkatan *Quality of Life* (QoL) penderita, menggunakan model hewan percobaan berdasarkan penelitian yang sudah ada. Kajian ini bertujuan untuk mengevaluasi peran nHAp sebagai *Scaffold* pada proses penyembuhan tulang.

**Metode:** Strategi penelusukan dilakukan melalui database secara online dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi dan didapatkan 31 artikel. **Hasil:**

Penggunaan nHAp secara signifikan meningkatkan proses penyembuhan tulang pada model hewan. Evaluasi preklinis menunjukkan peningkatan kekuatan tulang yang signifikan akibat dampak imunomodulator. Secara histologis terjadi peningkatan proliferasi sel osteoblas, deposit mineral pada area fraktur, dan peningkatan fleksibilitas *Scaffold*.

**Kesimpulan:** Dengan demikian Nano-Hydroxyapatite (nHAp) efektif sebagai pengobatan patah tulang akibat osteoporosis karena mekanisme osteoinduktifnya. Penggunaan nHAp dapat mempercepat proses penyembuhan tulang dengan meningkatkan kualitas tulang yang terbentuk, sehingga berpotensi berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup individu dengan osteoporosis.

**Kata Kunci:** *Diamond bone healing*, Fraktur Osteoporosis, Nano Hidroksiapatit/nHAp, Osteoinduktif, *Scaffold*

# EFEKТИВITAS NANO-HYDROXYAPATITE SEBAGAI UPAYA KURATIF *FRACTURE OSTEOPOROSIS* MELALUI MEKANISME OSTEOINDUKTIF *BONE HEALING (SCAFFOLD)*: TINJAUAN SISTEMATIS

## ABSTRACT

**Introduction:** This review examines the effectiveness of Nano-Hydroxyapatite (nHAp) in the treatment of osteoporosis-related fractures with a focus on improving the Quality of Life (QoL) of patients, using experimental animal models based on existing research. This review aims to evaluate the role of nHAp as a scaffold in the bone healing process. **Methods:** The search strategy was carried out through online databases by applying inclusion and exclusion criteria and 31 articles were obtained. **Results:** The use of nHAp significantly improved the bone healing process in animal models. Preclinical evaluation showed a significant increase in bone strength due to immunomodulatory effects. Histologically, there was increased proliferation of osteoblast cells, mineral deposits in the fracture area, and increased flexibility of the scaffold. **Conclusion:** Nano-Hydroxyapatite (nHAp) is thus effective as a treatment for osteoporotic fractures due to its osteoinductive mechanism. The use of nHAp can accelerate the bone healing process by improving the quality of bone formed, thus potentially contributing to the improvement of the quality of life of individuals with osteoporosis.

**Keywords:** Diamond bone healing, Osteoporotic fracture, Nano Hydroxyapatite/nHAp, Osteoinductive, Scaffold

## 1. PENDAHULUAN

Osteoporosis adalah suatu jenis keadaan patologis yang didefinisikan sebagai rendahnya kepadatan mineral tulang disebabkan perubahan mikrostruktur akibat defisiensi kalsium yang berkepanjangan ataupun masa tua.<sup>[1]</sup> Selain menyebabkan kerapuhan tulang, osteoporosis memiliki komplikasi serius terhadap fraktur, osteoarthritis, dan penyakit jantung koroner.<sup>[2,3]</sup> Berdasarkan data dari International Osteoporosis Foundation (IOF), didapatkan sekitar 200 juta wanita di seluruh dunia menderita osteoporosis, dengan satu dari tiga wanita dan satu dari lima pria berusia di atas 50 tahun berisiko

mengalami komplikasi fraktur tulang.<sup>[4,5]</sup> Secara nasional, prevalensi osteoporosis di Indonesia pada wanita mencapai 32,3% dan pada pria 28,8% di atas usia 50 tahun.<sup>[6]</sup> Osteoporosis merupakan penyakit yang cenderung dialami oleh lansia.<sup>[1]</sup> Akan tetapi, tidak menutup kemungkinan dapat terjadi pada usia muda terutama anak-anak.<sup>[7]</sup> Hal ini disebabkan oleh adanya faktor risiko keturunan ataupun faktor genetik yang diperkirakan berkontribusi hingga 80% terhadap variasi *Peak Bone Mass* (PBM) penyebab kerapuhan tulang.<sup>[7]</sup>

Fraktur pada osteoporosis dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup *Quality of Life (QoL)*

karena adanya peningkatan morbiditas, mortalitas, dan kecacatan.<sup>[1]</sup> Selain itu, akibat lain dari fraktur yakni dapat menyebabkan nyeri, penurunan fungsi fisik, gangguan mobilitas dalam jangka panjang, depresi, dan isolasi sosial.<sup>[1]</sup> Oleh karena itu, dibutuhkan pengobatan dan perawatan yang baik dan efektif.<sup>[1]</sup>

Pengobatan saat ini melibatkan penggunaan obat anti-resorptif seperti bifosfonat dan denosumab untuk mengurangi aktivitas osteoklas yang menghancurkan mikrostruktur tulang, sehingga mengurangi risiko fraktur.<sup>[1]</sup> jangka panjang dari obat-obatan ini dapat menyebabkan efek samping serius seperti *Atypical Femur Fractures* (AFF), serta masalah gastrointestinal, hipokalemia, osteonekrosis pada rahang, nyeri sendi, dan otot.<sup>[8-11]</sup> Dalam pengobatan fraktur, *diamond concept* digunakan sebagai pendekatan holistik yang menggabungkan mediator osteoinduktif, sel-sel osteogenik, matriks osteokonduktif (*Scaffold*), lingkungan mekanik yang optimal, vaskularisasi yang memadai, dan penilaian komorbiditas pasien.<sup>[12]</sup> Nano-Hydroxyapatite (nHAp), sebagai contoh material dengan sifat osteoinduktif dan osteokonduktif, menunjukkan potensi untuk mempercepat penyembuhan tulang dengan meningkatkan integrasi nHAp memiliki biokompatibilitas tinggi sehingga cocok dengan jaringan tulang alami tanpa risiko penolakan, mampu meningkatkan mineralisasi matriks tulang, merangsang diferensiasi, dan proliferasi osteoblas.<sup>[13]</sup>

Mengingat tingginya

prevalensi osteoporosis dan keterbatasan terapi konvensional diperlukan solusi baru yang lebih efektif serta aman, sehingga studi ini memiliki tujuan dalam mengkaji keefektivitasan terapi alternatif yakni nHAp sebagai upaya kuratif dalam konsep *bone healing* pada penderita fraktur osteoporosis dengan basis pada pengujian *clinical trial animal model* yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya. Harapan dari tinjauan ini yaitu meningkatkan kesadaran tentang potensi nHAp sebagai terapi kuratif yang aman dalam pengobatan osteoporosis serta mencegah komplikasi yang akan terjadi. Selain itu, tinjauan sistematis ini diharapkan mendorong penelitian lebih lanjut, memfasilitasi penerapan klinis yang memberikan solusi lebih efektif.

## 2. METODE

Strategi penelusuran kajian literatur ini adalah *Systematic Literature Review* (SLR) yang dilakukan oleh tiga penulis secara independen hingga tanggal 01 Juni 2024, dengan melakukan pencarian literatur pada *database online* baik internasional maupun nasional, yaitu *PubMed*, *SciencesDirect*, *Scopus*, *EBSCO*, dan artikel ilmiah. Tinjauan ini dilakukan sistematis dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) untuk menghindari bias pemahaman dari penulis. Metode PRISMA terdiri dalam 5 tahapan yaitu 1) mendefinisikan kriteria kelayakan, 2) menentukan sumber informasi, 3) pemilihan data, 4) pengumpulan data, dan terakhir 5) pengambilan data. Kata kunci penelusuran literatur yang digunakan

adalah (((((*Fracture osteoporosis*)) *AND* (nHAp)) *OR* (Nano-Hydroxyapatite)) *AND* (Scaffold material)) *AND* (Osteoinductive material)) *AND* (Diamond bone healing)) *AND* (Nano material). Penggunaan mode advance search apabila diperlukan untuk mengeliminasi literatur yang tidak sesuai. Selanjutnya, penulis menetapkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk menyaring hasil pencarian tersebut. Kriteria inklusi yang digunakan adalah studi yang relevan dengan nHAp (Nano-Hydroxyapatite), *fracture osteoporosis*, scaffold material, osteoinductive material, dan diamond bone healing dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Artikel yang relevan disaring berdasarkan kriteria inklusi berikut: desain penelitian meliputi studi eksperimental dengan basis *clinical trial animal model* yang mengkaji kegunaan Nano-Hydroxyapatite sebagai material regenerasi tulang pada hewan oleh peneliti sebelumnya guna memperoleh kesesuaian hasil dan penilaian efektivitas nHAp sebagai material osteoinductive yang relevan sebagai *agent bone healing* sehingga digunakan secara luas terutama untuk fraktur osteoporosis. Intervensi disesuaikan dengan jenis studi yang digunakan oleh tiap artikel. Selain itu, kriteria eksklusi yang diterapkan meliputi studi yang tidak tersedia dalam bentuk dokumen lengkap, jurnal berbayar serta studi yang menggunakan bahasa selain Indonesia dan Inggris, untuk mengurangi bias pemahaman oleh penulis. Pemilihan literatur yang telah lolos pada tahap pencarian akan disortir dan dikaji ulang secara

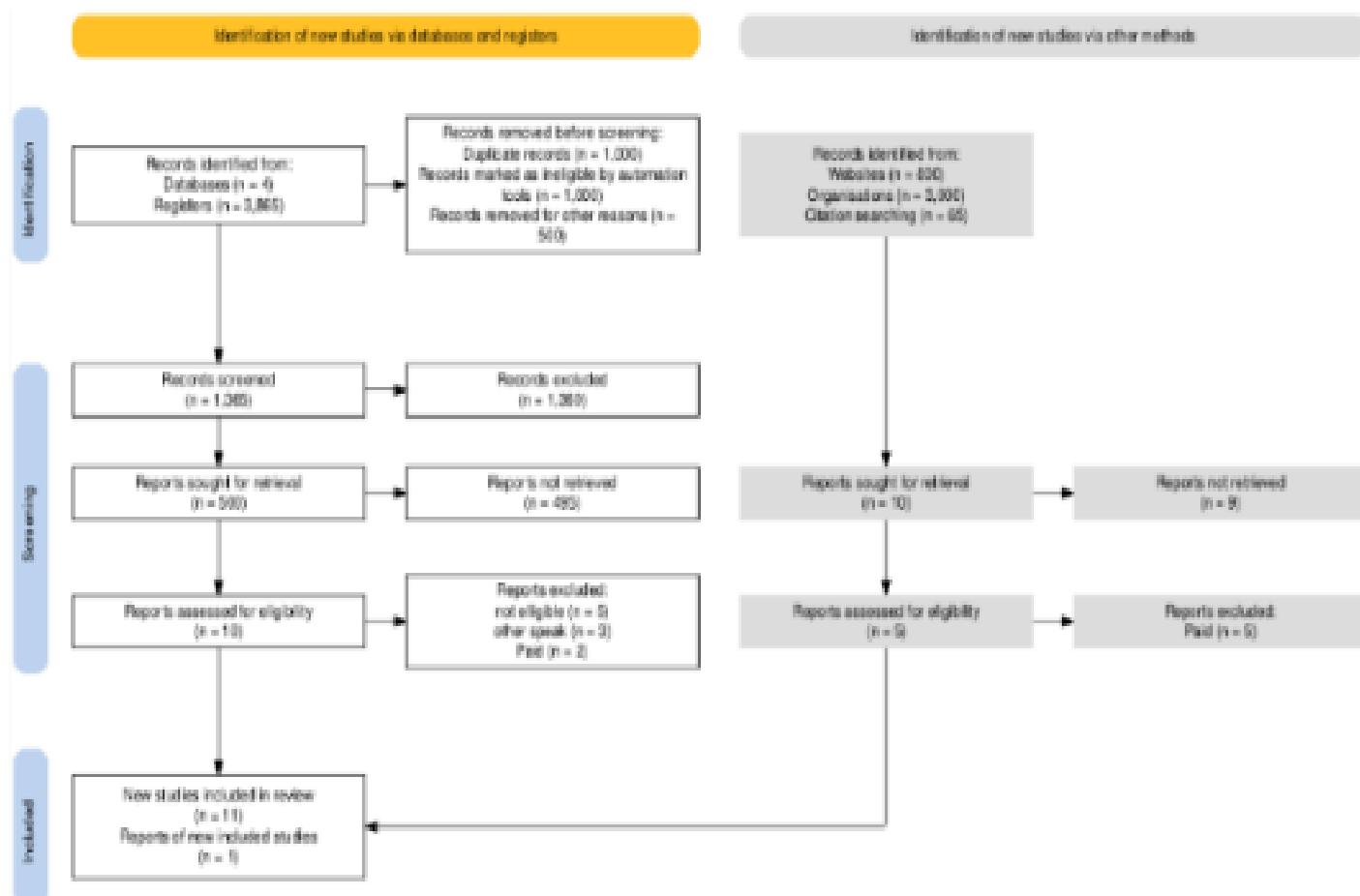
manual untuk mengeliminasi artikel yang tidak relevan dengan kriteria inklusi. Setelah itu, penulis memastikan seluruh studi yang akan digunakan telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, artikel duplikat dieliminasi dengan menggunakan aplikasi mendeley dan disortir dengan aplikasi Word. Dengan demikian, berdasarkan penelusuran pada database jurnal internasional maupun nasional yang digunakan penulis, sebanyak 12 literatur diekstrak dan dianalisis dalam kajian sistematis ini.

### 3. DESAIN STUDI DAN INTERVENSI

Desain studi dan intervensi penelitian n, dua belas penelitian memenuhi syarat untuk tinjauan ini, ditunjukkan pada ekstraksi data desain studi yang digunakan berupa studi eksperimental dengan basis *clinical trial animal model* yang berbeda-beda.<sup>[14-25]</sup> Terdapat sepuluh studi dengan menggunakan populasi tikus dengan intervensi dan perlakuan yang tidak sama.<sup>[14-16,18-20,22-25]</sup> Penggunaan model hewan seperti tikus, kelinci, dan anjing untuk mengevaluasi berbagai intervensi dalam konteks perbaikan tulang.<sup>[17,21]</sup> Beberapa studi menggunakan tikus CD-1 betina dengan pembedahan ovariektomi untuk menginduksi kondisi osteoporosis, di mana mereka diberi perlakuan seperti terapi estradiol atau nanopartikel hidroksiapatit yang didoping seng.<sup>[16,23-25]</sup> Studi lain memanfaatkan tikus jantan *Sprague Dawley* dengan cacat tulang kritis untuk mengevaluasi perancah nanofibroelastin/nHA atau perancah nHA-CS untuk pembentukan tulang.<sup>[15,18,19,22,26]</sup> Selain itu, ada

penelitian yang menggunakan model cacat *calvarial* pada tikus dengan penggunaan perancah nHAp/kitosan atau hidrogel termosensitif yang dapat disuntikkan yang mengandung kitosan, nHAp, dan beta-gliserofosfat didoping seng.<sup>[19,21,23]</sup> Studi lainnya melibatkan penggunaan kelinci dalam model cacat tulang radial untuk

mengevaluasi perancah komposit dan perancah SF/CS.<sup>[21]</sup> Sedangkan penelitian dengan anjing fokus pada perbaikan cacat osteokondral pada lutut menggunakan perancah  $\beta$ TCP/kolagen I dan II yang diunggulkan dengan sel stroma sumsum tulang.<sup>[17]</sup>



Gambar 1: Bagan Alur Pencarian Sumber Tinjauan dengan Penggunaan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

**Tabel 1** Ekstraksi Data

Penulis	Studi design	Tujuan studi	intervensi	Hasil ukur	Temuan
Barbeck, 2020 <sup>[25]</sup>	Penelitian eksperimental ini merupakan penelitian pada hewan <i>in vivo</i> , terkontrol, dan longitudinal dengan implantasi bahan pengganti tulang secara subkutan pada tikus. Ini memiliki 5 titik waktu observasi (3, 10, 15, 30, dan 60 hari) dan kelompok kontrol yang menjalani prosedur pembedahan tanpa implantasi material.	Untuk menyelidiki reaksi jaringan <i>in vivo</i> dan perilaku integrasi bahan pengganti tulang yang dapat disuntikkan yang terdiri dari 16,5% butiran pengganti tulang bifasik dan 83,5% matriks pembawa berbasis air, pada 40 tikus CD-1 betina berumur 5 minggu hingga 60 hari	Implantasi subkutan dari 60 mg suntikan Maxresorb, bahan pengganti tulang yang dapat disuntikkan yang terdiri dari 16,5% butiran pengganti tulang bifasik dan 83,5% matriks pembawa berbasis air, pada 40 tikus CD-1 betina berumur 5 minggu hingga 60 hari	reaksi jaringan <i>in vivo</i> , perilaku integrasi, vaskularisasi, dan sel raksasa berinti banyak (BMGC) terkait biomaterial	Penelitian di masa depan harus mengkaji peran makrofag dan sel raksasa berinti banyak yang terkait dengan biomaterial dalam mekanisme molekuler yang mendasari regenerasi jaringan tulang.
Elghareeb, 2022 <sup>[23]</sup>	Sebuah penelitian pada hewan terkontrol secara acak menggunakan 5 kelompok perlakuan paralel pada tikus Sprague-Dawley betina yang diovariektomi selama 90 hari	Untuk menilai efek nanopartikel hidroksipatit yang didoping seng (ZnHA-NPs) dalam mencegah osteoporosis, atau mengobati osteoporosis, dibandingkan dengan pemberian estrogen (E2)	Terapi Estradiol (E2) pada 20 µg/kg secara oral setiap hari kedua selama 90 hari, terapi nanopartikel hidroksipatit yang didoping seng (ZnHA-NPs) pada 500 µg/kg secara intravena dua kali (pada Hari ke-7 dan Hari ke-45) selama percobaan 90 hari periode, dan terapi kombinasi E2 pada 10 µg/kg secara oral setiap hari kedua ditambah ZnHA-NPs pada 250 µg/kg secara intravena	ZnHA-NPs adalah biomaterial nano yang efektif untuk mencegah dan mengobati osteoporosis, karena ukurannya yang nano, kemiripannya dengan tulang alami, dan sifat anti-inflamasi.	Makalah ini menyelidiki efek nanopartikel hidroksipatit yang didoping seng (ZnHA-NPs) dan estrogen (E2) dalam mencegah atau mengobati osteoporosis pada tikus yang diovariektomi, mengevaluasi berbagai penanda kesehatan tulang, respons oksidatif/inflamasi, dan perubahan histologis,

dua kali (pada Hari ke-7 dan Hari ke-45)  
selama periode percobaan 90 hari.

<i>Kattimani, 2016</i> <sup>[14]</sup>	<p>Desain penelitian adalah tinjauan sistematis studi eksperimental in vivo pada penyembuhan patah tulang pada model tikus yang diovariectomi (OVX).</p> <p>Untuk melakukan tinjauan sistematis terhadap proses pemulihan biomekanik selama penyembuhan patah tulang akibat osteoporosis menggunakan model tikus OVX - Untuk mengetahui pengaruh faktor-faktor potensial terhadap penyembuhan patah tulang akibat osteoporosis</p>	<p>Ovariectomi (OVX) untuk menginduksi osteoporosis pasca menopause pada tikus, dengan pemberian garam atau</p>	<p>Osteoporosis dapat menurunkan sifat biomekanik kalus selama penyembuhan patah tulang. - Karakteristik biomekanik dan proses penyembuhan patah tulang osteoporosis mungkin serupa tetapi berbeda dengan penyembuhan patah tulang normal. - Beban maksimum dan waktu penyembuhan patah tulang diperkirakan lebih rendah pada tikus OVX dengan patah tulang tertutup dibandingkan dengan patah tulang terbuka, dan lebih rendah pada tikus OVX dengan ovariektomi sebelum usia 12 minggu dibandingkan setelah 12 minggu.</p>	<p>Makalah ini melakukan tinjauan sistematis mengenai proses pemulihan biomekanik selama penyembuhan patah tulang akibat osteoporosis pada model tikus OVX, dan menyelidiki pengaruh faktor-faktor potensial terhadap penyembuhan patah tulang akibat osteoporosis.</p>
<i>Hejazi, 2021</i> <sup>[15]</sup>	<p>Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental terkontrol yang menggunakan model cacat femur berukuran kritis pada tikus yang diovariectomi (OVX) untuk mengevaluasi potensi terapeutik sel induk mesenkim yang diturunkan dari sumsum tulang (BM-MSCs) pada perancah 3D untuk cacat tulang berukuran kritis pada model hewan osteoporosis.</p> <p>Untuk mengevaluasi potensi terapeutik sel induk mesenkim yang diturunkan dari sumsum tulang (BM-MSCs) yang diunggulkan pada perancah 3D.</p>	<p>Intervensinya adalah perancah nanofibro Elastin/Polycaprolactone/nHA, baik sendiri atau dikombinasikan dengan sel induk mesenkim (MSC) yang diturunkan dari sumsum tulang (BM-MSCs) pada perancah 3D untuk cacat tulang berukuran kritis pada model hewan osteoporosis.</p>	<p>Penggunaan perancah 3D Elastin/Polikaprolakton (PCL)/Nano-hidroksipatit (nHA) yang dikombinasikan dengan sel induk mesenkim (MSC) secara signifikan meningkatkan regenerasi dan penyembuhan tulang dalam model cacat femoralis berukuran kritis pada tikus osteoporosis.</p>	<p>Makalah ini menyajikan penelitian yang menggunakan perancah 3D Elastin/Polycaprolactone/nHA yang dikombinasikan dengan sel induk mesenkim untuk meregenerasi kerusakan tulang berukuran kritis pada model tikus osteoporosis, dan menemukan bahwa pendekatan ini secara signifikan meningkatkan regenerasi dan penyembuhan tulang.</p>

	<p>INDONESIA</p> <p>Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental <i>in vivo</i> dengan menggunakan model cacat calvarial tikus untuk menguji material scaffold komposit berpori.</p>	<p>Tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan perancah komposit nano-hidroksipatit (nHAp) dan kitosan (CS) untuk cacat calvarial ukuran kritis pada tikus, dan untuk mengevaluasi regenerasi tulang dan sifat-sifat lain dari perancah ini dalam model tikus <i>in vivo</i>.</p>	<p>Intervensi yang dilakukan adalah implantasi perancah komposit nano-hidroksipatit (nHAp)/kitosan (CS) ke dalam cacat berukuran kritis (CSD) di sisi kanan calvaria pada tikus.</p>	<p>Temuan utama dari penelitian ini adalah: - Perancah komposit nHAp/CS bersifat biokompatibel dan dapat terurai secara hayati, dengan elastisitas dan fleksibilitas yang sesuai.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jumlah osteosit pada permukaan tulang yang baru terbentuk secara signifikan lebih tinggi pada kelompok eksperimen dibandingkan kelompok kontrol pada 4 minggu pasca operasi.</li> <li>- Dalam kelompok eksperimen, terdapat peningkatan yang signifikan secara statistik pada permukaan tulang baru yang terbentuk antara 2 dan 4 minggu pasca operasi, namun tidak terjadi pada periode selanjutnya.</li> </ul>	<p>Makalah ini menjelaskan penelitian <i>in vivo</i> menggunakan model cacat ukuran kritis (CSD) calvarial tikus untuk mengevaluasi perancah komposit yang terbuat dari nano-hidroksipatit (nHAp) dan kitosan (CS), yang ditemukan mendorong regenerasi tulang di CSD dibandingkan dengan yang kosong. kelompok kontrol.</p>
<p>Lv, 2015 [17]</p>	<p>Penelitian ini tampaknya merupakan penelitian acak dan terkontrol pada hewan yang menggunakan anjing untuk mengevaluasi kemanjuran perancah <math>\beta</math>-TCP/kolagen I dan II yang diunggulkan dengan sel stroma sumsum tulang (BMSC) untuk perbaikan cacat osteokondral pada lutut.</p>	<p>Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi perancah komposit yang terbuat dari kolagen dan nano-<math>\beta</math>-trikalsium fosfat untuk perbaikan cacat osteokondral pada sendi lutut, menilai biokompatibilitas dan integrasi perancah, dan menyelidiki potensi sel induk stroma sumsum tulang untuk meningkatkan perbaikan ketika diunggulkan pada perancah.</p>	<p>Intervensinya adalah perancah komposit yang terbuat dari kolagen-<math>\beta</math>-TCP tipe I yang terminalerasi dan kolagen-<math>\beta</math>-TCP tipe II yang tidak terminalerasi, yang diunggulkan dengan sel induk mesenkim yang diturunkan dari sumsum tulang (BMSC), yang ditanamkan ke dalam defek osteokondral pada pasien. sendi lutut kanan hewan kelompok eksperimen.</p>	<p>Perancah komposit kolagen-<math>\beta</math>-TCP mampu meregenerasi tulang rawan artikular yang halus dan terintegrasi dengan baik dengan penampilan normal pada 24 minggu pasca operasi dalam model cacat osteokondral anjing. - Perancah terdegradasi sebagian seiring berjalaninya waktu, dengan susunan sel yang tidak teratur dan adanya kolagen tipe II, yang menunjukkan keberhasilan regenerasi tulang rawan. - Perancah ini dirancang untuk meregenerasi tulang subkondral dan tulang rawan artikular pada defek osteokondral.</p>	<p>Makalah ini menjelaskan penggunaan perancah komposit yang terbuat dari kolagen dan nano-<math>\beta</math>-trikalsium fosfat, yang diunggulkan dengan sel stroma sumsum tulang, untuk memperbaiki cacat osteokondral pada sendi lutut model hewan.</p>



Desain penelitian ini adalah penelitian eksperimental in vivo, terkontrol, menggunakan model cacat tulang radial kelinci untuk mengevaluasi kapasitas osteogenik perancah komposit SF/CS/nHA dibandingkan dengan kontrol.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi kapasitas dan mekanisme perancah komposit SF/CS/nHA dalam memperbaiki kerusakan tulang, dan untuk membandingkan hasil perbaikan tulang antara kelompok perancah SF/CS/nHA, kelompok perancah SF/CS, dan kelompok perancah SF/CS/nHA. kelompok kontrol yang tidak diobati.

Grup A: Implantasi perancah komposit SF/CS/nHA; Grup B: Implantasi perancah SF/CS; Grup C: Tidak ada pengobatan lebih lanjut

Perancah komposit SF/CS/nHA (kelompok A) menunjukkan kapasitas regenerasi tulang yang unggul dibandingkan dengan perancah SF/CS (kelompok B) dan kelompok kontrol yang tidak diobati (kelompok C). - Jaringan tulang normal sepenuhnya menggantikan perancah SF/CS/nHA dalam 3-4 bulan, dengan rongga sumsum tulang tidak terhalang.

Perancah komposit SF/CS/nHA adalah bahan yang menjanjikan untuk rekayasa jaringan tulang, karena mampu sepenuhnya memperbaiki kerusakan tulang radial berukuran kritis pada kelinci setelah 3-4 bulan.

<i>Chatzipetros, 2021</i> [18]	Desain penelitian ini adalah penelitian hewan kelompok paralel in vivo, terkontrol, menggunakan tikus Sprague-Dawley dengan cacat calvarial ukuran kritis, di mana cacat kiri dibiarkan kosong (kelompok kontrol) dan cacat kanan diisi dengan perancah nHA/CS (kelompok	Tujuan penelitian ini adalah untuk menyelidiki efek biologis dari perancah nano-hidroksiapatit/kitosan (nHA/CS) 75/25 b/b terhadap regenerasi tulang, dalam hal fraksi regenerasi tulang (FBR), jumlah total osteosit (Ost), kepadatan sel osteosit (CD), dan	Intervensinya adalah scaffold nano-hidroksiapatit/kitosan (nHA/CS)	berukuran 75/25 b/b, yang ditempatkan pada defek tulang parietal kanan kelompok eksperimen (kelompok B), sedangkan defek tulang parietal kiri dibiarkan kosong. kontrol (grup A).	Temuan utama dari penelitian ini adalah: - Perancah nHA/CS secara signifikan meningkatkan regenerasi tulang pada kelompok eksperimen dibandingkan dengan kelompok kontrol, sebagaimana dibuktikan oleh laju pembentukan tulang, jumlah osteosit, dan kepadatan osteosit yang lebih tinggi. - Perancah nHA/CS menunjukkan kemampuan biodegradasi yang baik, dengan luas permukaan biomaterial yang semakin berkurang seiring waktu.	Studi ini menemukan bahwa perancah nano-hidroksiapatit/kitosan (nHA/CS) secara signifikan meningkatkan regenerasi tulang, jumlah osteosit, dan kepadatan osteosit dibandingkan dengan kelompok kontrol dalam model cacat calvarial tikus.
--------------------------------	--	---	--	---	--	---

<p>Wang, 2016 [20]</p>	<p>Penelitian acak pada hewan in vivo menggunakan model cacat calvarial berukuran kritis pada tikus</p>	<p>Untuk menyelidiki secara sistematis efek Sr-HT-Gahnite pada morfologi, proliferasi, dan diferensiasi sel osteogenik sel induk turunan adiposa (ASCs) - Untuk mempelajari proliferasi, migrasi, dan diferensiasi angiogenik sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVECs) - Untuk mengevaluasi efek gabungan Sr-HT-Gahnite dan ASCs pada osteogenesis dan angiogenesis untuk regenerasi tulang pada defek calvarial berukuran kritis</p>	<p>Intervensi utama adalah penggunaan biomaterial Sr-HT-Gahnite, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan sel induk turunan adiposa (ASCs). Frekuensi, durasi, dan jumlah atau dosis intervensi tidak ditentukan.</p>	<p>Perancah Sr-HT-Gahnite meningkatkan diferensiasi osteogenik dan angiogenik sel induk turunan adiposa (ASCs) dan sifat angiogenik sel endotel <i>in vitro</i>. - Kombinasi perancah Sr-HT-Gahnite dan ASC meningkatkan regenerasi tulang dan angiogenesis dalam model cacat calvarial berukuran kritis pada tikus. - Perancah Sr-HT-Gahnite dapat berfungsi sebagai pembawa ASC untuk membangun jaringan tulang rekayasa vaskularisasi.</p>	<p>Sr-HT-Gahnite, sebuah keramik bioaktif, mendorong diferensiasi osteogenik dan angiogenik dari sel induk turunan adiposa dan sel endotel, menjadikannya bahan yang menjanjikan untuk rekayasa jaringan tulang vaskularisasi guna mengatasi kerusakan tulang berukuran kritis.</p>
----------------------------	---	--	---	---	---

<p>IN PONESIA [24]</p> <p>ini merupakan penelitian acak pada hewan terkontrol dengan menggunakan desain paralel. Tikus Sprague Dawley betina secara acak dimasukkan ke dalam kelompok palsu, OVX, CaP-PILP, dan HAP, dan efek suntikan CaP-PILP dan HAP terhadap kualitas tulang dan osseointegrasi implan dinilai.</p>	<p>Untuk menilai efek pengobatan CaP-PILP terhadap kepadatan tulang pada tikus yang diovariektomi - Untuk menilai efek pengobatan CaP-PILP terhadap osseointegrasi dini implan pada tikus yang diovariektomi</p>	<p>Suntikan tunggal CaP-PILP (prekursor cair yang diinduksi polimer kalsium fosfat) sebanyak 50 <math>\mu</math>L ke dalam tibia osteoporosis tikus yang diovariektomi</p>	<p>CaP-PILP secara signifikan meningkatkan perbaikan tulang pada tikus osteoporosis, dengan efek terbaik terlihat pada 8 minggu setelah injeksi. - Suntikan CaP-PILP meningkatkan volume tulang dan kontak tulang dengan implan pada tikus osteoporosis, mendekati tingkat yang terlihat pada tikus kontrol yang sehat. - CaP-PILP mendorong pembentukan tulang baru yang matang dan berkesinambungan di sekitar implan pada tikus</p>	<p>CaP-PILP adalah bahan yang menjanjikan untuk meningkatkan tingkat keberhasilanimplan pada pasien osteoporosis dengan secara signifikan mendorong perbaikan tulang dan meningkatkan osseointegrasiimplan dini pada model tikus osteoporosis.</p>
<p>Dyhvia, 2015 [19]</p> <p>Desain penelitian adalah penelitian eksperimental in vitro dan in vivo. Percobaan in vitro melibatkan karakterisasi sifat hidrogel dan evaluasi diferensiasi osteoblas. Eksperimen in vivo melibatkan model cacat tulang berukuran kritis pada tikus untuk menilai regenerasi tulang.</p>	<p>Untuk mensintesis dan mengkarakterisasi hidrogel termosensitif suntik yang mengandung kitosan/nanohidroksiapatit, dan betagliserofosfat yang didoping seng (Zn-CS/nHAp/<math>\beta</math>-GP), yang disintesis menggunakan metode sol-gel.</p> <p>Untuk menguji efek nHAp pada hidrogel - Untuk mengkonfirmasi regenerasi tulang in vitro yang dipromosikan oleh hidrogel melalui penelitian in vivo pada cacat</p>	<p>Intervensi berupa hidrogel termosensitif yang dapat disuntikkan yang mengandung kitosan, nanohidroksiapatit, dan betagliserofosfat yang didoping seng (Zn-CS/nHAp/<math>\beta</math>-GP), yang disintesis menggunakan metode sol-gel.</p>	<p>Hidrogel hasil sintesis (Zn-CS/nHAp/<math>\beta</math>-GP) menunjukkan potensi pembentukan tulang pada tingkat molekuler dan seluler baik in vitro maupun in vivo. - Penambahan nHAp ke hidrogel meningkatkan sifat-sifatnya, termasuk pembengkakan, adsorpsi protein, dan biominalisasi eksogen. - Hidrogel ditemukan tidak beracun terhadap sel induk mesenkim, dan penambahan nHAp meningkatkan diferensiasi osteoblas dan mempercepat pembentukan tulang secara in vivo.</p>	<p>Makalah ini menjelaskan sintesis dan karakterisasi hidrogel yang dapat disuntikkan (Zn-CS/<math>\beta</math>-GP dan Zn-CS/nHAp/<math>\beta</math>-GP) dan potensinya untuk regenerasi tulang, dengan tambahan nHAp yang meningkatkan diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang.</p>

He, 2015 [16]	<p>Desain penelitian ini adalah penelitian pada hewan <i>in vivo</i> menggunakan tikus Sprague-Dawley (SD) jantan untuk mengevaluasi pembentukan tulang dan biodegradasi perancah</p>	<p>Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki biodegradabilitas perancah nHA-CS melalui jalur BMSC, dan penulis berhipotesis bahwa menggabungkan p</p>	<p>Intervensi utamanya adalah: 1) Persiapan perancah nHA-CS, 2) Isolasi dan induksi osteogenik sel stroma sumsum tulang (BMSCs), dan 3) Penyemaian BMSC yang diinduksi secara osteogenik ke dalam perancah nHA-CS dengan kepadatan <math>1 \times 10^6</math> sel/ml.</p>	<p>1) Nanokomposit HA-CS merupakan bahan yang menjanjikan untuk regenerasi tulang karena biokompatibilitas dan osteokonduktivitasnya. 2) Komposit BMSC-nHA-CS yang diinduksi osteo menunjukkan pembentukan tulang yang lebih besar dibandingkan dengan perancah nHA-CS murni. 3) Degradasi perancah nHA-CS dipercepat dengan adanya BMSC yang diinduksi oleh osteo dibandingkan dengan perancah saja.</p>	<p>Makalah ini menyelidiki biodegradabilitas perancah nHA-CS ketika dikombinasikan dengan sel stroma sumsum tulang (BMSC) yang diinduksi osteo, menganalisis degradasi perancah dan pembentukan tulang.</p>
---------------	---	---	---	---	---

#### 4. PEMBAHASAN

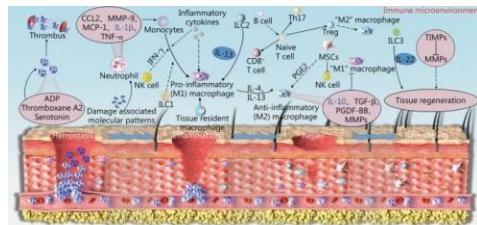
Nano-Hydroxyapatite dikenal sebagai Antiinflamasi dan Biokompatibilitas yang baik: Tiga desain studi dengan menggunakan tikus *Sprague- Dawley* betina yang diintervensi secara berbeda.<sup>[14,23,25]</sup> Studi ini membahas tentang nHAp dalam mencegah dan mengobati osteoporosis disebabkan ukurannya yang nano dan kemiripannya dengan tulang alami serta sifat antiinflamasi

dengan pemberian terapi nHAp selama 90 hari pada model tikus betina menyelidiki efek dari nano partikel baik didoping maupun tidak dalam mencegah atau mengobati osteoporosis pada tikus yang diovariectomi, mengevaluasi berbagai penanda kesehatan tulang, respons oksidatif atau inflamasi, dan perubahan histologis.<sup>[23]</sup>

<sup>1</sup>IBS= *Injectable Bone Substitute*, CD-1= *Original Rat*, BMGC= *Body Multinucleated Giant Cell*, ZnHA-NPs= *Seng Nanopartikel Hydroxyapatite*, E2= *Estrogen*, OVX= *Ovariektoni*, BM- MSc/BMSC= *Multinucleated Giant Cell* , PCL= *Polycaprolactone*, nHA/nHAp= *Nano- Hydroxyapatite*, CS= *Kitosan*, CSD= *Model Cacat ukuran kritis*, SD= *Sprague Dawley*, SF/CS= *Kelompok Perancah*,  $\beta$ -GP= *Beta-Gliseroftosfat*,  $\gamma$ -GP= *Gamma-Gliseroftosfat*, ASCs= *Sel Induk Turunan Adiposa*, Sr-HT-Gahnite= *Perancah*, CaP-PILP= *Calsium Fosfat*

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa biomaterial berbasis nHAp mampu mendorong proses perbaikan tulang tanpa adanya tanda-tanda peradangan.<sup>[27,28]</sup> Regulasi mikroimun menjadi target yang menguntungkan bagi regenerasi tulang melibatkan metabolisme diferensiasi dan migrasi sel-sel jaringan termasuk interaksi kompleks antara sistem kekebalan dan muskuloskeletal.<sup>[29]</sup> Sel-sel kekebalan terlibat dalam pengaturan homeostasis jaringan. Respon inflamasi penting dalam menjaga homeostasis jaringan.<sup>[29]</sup> Ketika diaktifkan terjadi rangkaian perbaikan sel.<sup>[29]</sup> Sel induk mesenkim (MSC) menjalankan peran imunomodulatornya dengan memproduksi berbagai sitokin seperti interleukin (IL-4,IL-7,IL-10), interferon (IFN-Y), dan prostaglandin E2(PGE2).<sup>[29]</sup> Sedangkan sel sEVs

memediasi *crosstalk* dengan mikroimun secara parakrin sehingga menunjukkan potensi tinggi dalam proliferasi sel dan migrasi ke jaringan yang terluka.<sup>[29]</sup> Regenerasi jaringan umumnya diawali dengan proses inflamasi imun sehingga memicu peningkatan sel imun dan sekresi sitokin serta kemokin inflamasi yang kemudian memobilisasi dan merekrut sel imun ke tempat yang terluka.<sup>[29]</sup> Sel induk dapat mengatasi sel mikroimun dengan mengatur respon inflamasi selama regenerasi jaringan.<sup>[29]</sup> Proses ini digambarkan sebagai 4 tahap yang berkesinambungan dan saling tumpang tindih yaitu homeostasis, inflamasi, perbaikan, dan *remodeling*.<sup>[29]</sup>



## Gambar 2 Mekanisme Inflamasi

Dari gambar 2<sup>[29]</sup> yang menjelaskan mekanisme inflamasi dapat dilihat masuknya neutrofil diikuti oleh monosit yang kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag.<sup>[29]</sup> Sinyal dari sel imun bawaan selanjutnya merekrut limfosit ke dasar luka.<sup>[29]</sup> Tempat mereka berpartisipasi dalam komunikasi antar sel dan mempengaruhi respon inflamasi.<sup>[29]</sup> Tahap perbaikan ditandai oleh neoangiogenesis, sekresi ECM, dan sintesis kolagen.<sup>[29]</sup> Tahap *remodeling* akhir melibatkan pematangan pembuluh darah yang baru terbentuk dan *remodeling* jaringan.<sup>[29]</sup> Sel imun sangat penting dalam perbaikan untuk mengatur sel inflamasi dan sel osteogenik.<sup>[29]</sup> Makrofag (M1) secara aktif memediasi perbaikan jaringan dan menunjukkan fenotipe yang berbeda selama regenerasi jaringan dengan menelan neutrofil, apoptosis, dan menghilangkan patogen serpihan dari jaringan lokal.<sup>[29]</sup> Selanjutnya makrofag (M2) memiliki efek antiinflamasi dan mengatur angiogenesis, regenerasi fibroblas, diferensiasi miofibroblas, dan produksi kolagen.<sup>[29]</sup> Makrofag (M1) mengeluarkan sitokin dan kemokin proinflamasi, sedangkan M2 sebagai fenotip antiinflamasi.<sup>[29]</sup> nHAp memainkan perannya sebagai M2 dalam regenerasi tulang dengan menginduksi pembentukan sel T regulator antiinflamasi yang kondusif.<sup>[29]</sup> Sel *Natural Killer* (NK)

adalah sel imun penting lainnya yang direkrut ke lokasi cedera.<sup>[29]</sup> Sel NK adalah jenis sel imun bawaan yang mengeluarkan faktor aktif dalam memediasi respon imun inang dilokasi cedera dan sebagai progenitor osteoklas dan osteoblas.<sup>[29]</sup> Sedangkan sel dendritik (DC) sebagai penyaji antigen dalam mengatur respon imun adaptif dan homeostasis jaringan dengan memulai respon sel T.<sup>[29]</sup> Secara signifikan terkait dengan penghambatan sel proliferasi awal tingkat *Transforming Growth Factor*  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) pada luka dan angiogenesis.<sup>[29]</sup> T-reg telah menjadi tipe sel yang penting untuk perbaikan sel jaringan.<sup>[29]</sup> Komunikasi antara sel T-reg dan sel pembentuk tulang dengan potensi diferensiasi osteogenik dan angiogenesis yang mendorong *remodeling* dengan memodulasi sel induk dan sel progenitor.<sup>[29]</sup> Sel T CD8 dan CD4 mempunyai peran yang berlawanan dalam memediasi regenerasi luka.<sup>[29]</sup> Sel T CD4 berhubungan dengan peningkatan perbaikan sedangkan sel T CD8 berhubungan dengan gangguan penyembuhan.<sup>[29]</sup> Beragam biomaterial telah diidentifikasi sebagai struktur penstabil tulang yang cedera dengan komposisi kimia, bentuk, dan sifat mekanik.<sup>[29]</sup> Biomaterial memiliki sifat struktur dan kimia yang memungkinkan terjadinya perubahan dinamis dalam karakteristik mekaniknya, pengolahan menjadi berbagai menjadi bentuk dengan topografi permukaan yang unik.<sup>[29]</sup> Nanopartikel diketahui mampu berinteraksi dan mempengaruhi sistem kekebalan tubuh melalui polarisasi makrofag menuju fenotip M2.<sup>[29]</sup> Secara umum imunomodulasi

melalui biomaterial ini melalui berbagai strategi termasuk mediasi sifat fisikokimia, pemberian aktivator imunoregulasi, dan perubahan sifat mekaniknya dengan menginduksi aktivasi dan diferensiasi sel T.<sup>[29]</sup> Polarisasi makrofag dalam biomaterial 3D dapat dimodulasi melalui interaksi yang dimediasi integrin.<sup>[29]</sup>

nHAp banyak digunakan sebagai sarana penghantaran berbagai obat atau molekul bioaktif<sup>[30]</sup>, khususnya di bidang ortopedi karena nHAp mendorong penghantaran obat yang ditargetkan ke tulang dan pelepasan obat yang lebih terkontrol.<sup>[31]</sup> Selain itu, juga meniru sifat mineral tulang dan memiliki kemampuan biodegradasi yang baik, sehingga memungkinkan obat untuk mengikat dan dilepaskan secara perlahan ke tulang.<sup>[29]</sup> Terdapat tiga studi yang membuktikan nHAp bisa dikombinasikan dengan perancah lainnya dalam penyembuhan osteoporosis yang dikombinasikan dengan sel induk mesenkim (MSC) yang secara signifikan dapat meningkatkan regenerasi dan penyembuhan tulang dalam model cacat femoralis berukuran kritis pada tikus osteoporosis dan kelinci dengan cacat osteokondral pada sendi lutut. Dari tiga studi tersebut dapat dirangkum bahwa 1) Nanokomposit HA-CS merupakan bahan yang menjanjikan untuk regenerasi tulang karena biokompatibilitas dan osteokonduktivitasnya. 2) Komposit BMSC nHA-CS yang diinduksi menunjukkan pembentukan tulang yang lebih besar dibandingkan dengan perancah nHA-CS murni. 3) Degradasi perancah nHA-CS dipercepat dengan adanya BMSC

yang diinduksi oleh osteo dibandingkan dengan perancah saja.<sup>[15,16,22]</sup> Satu studi juga menunjukkan bahwa nHAp dapat dikombinasikan dengan komposit SF/CS/nHA dalam regenerasi tulang dan angiogenesis dalam model cacat *calvarial* berukuran kritis pada tikus.<sup>[20]</sup>

Perkembangan kimia dan nanoteknologi telah memungkinkan produksi hidroksiapatit sintetik.<sup>[29]</sup> Bahan-bahan ini menunjukkan sifat mekanik, bioaktivitas, dan biokompatibilitas yang diperlukan untuk membentuk ikatan yang kuat dengan jaringan tulang pada makhluk hidup.<sup>[29]</sup> Tiga studi lainnya membahas kelebihan berupa sifat biokompatibel nHAp dan dapat terurai secara hayati dengan elastisitas dan fleksibilitas yang sesuai, terdapat peningkatan jumlah osteosit yang signifikan.<sup>[16,17,22]</sup> Satu studi membahas tentang nHAp mampu untuk memperbaiki tulang bukan hanya tingkat seluler namun biomolekuler yang teruji secara *in vitro* dan *in vivo* yang meningkatkan diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang.<sup>[19]</sup>

## 5. KESIMPULAN

Studi ini menyoroti peran penting *Nano-Hydroxyapatite* (nHAp) sebagai terapi potensial untuk mengatasi fraktur osteoporosis. Dengan menggunakan model hewan percobaan, penulis menemukan bahwa nHAp tidak hanya mempercepat penyembuhan fisik fraktur tetapi juga meningkatkan kekuatan tulang yang telah pulih. Temuan ini konsisten dengan mekanisme osteoinduktif yang dijelaskan oleh penelitian terkait, di mana nHAp merangsang proliferasi

sel-sel osteoblas dan pembentukan matriks tulang baru. Penerapan klinis dari penelitian ini berpotensi memberikan manfaat signifikan bagi populasi penderita osteoporosis, dengan memberikan alternatif baru yang lebih efektif dalam meningkatkan kualitas hidup melalui peningkatan proses penyembuhan tulang. Namun demikian, studi lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi temuan ini pada populasi manusia dan untuk memahami secara lebih mendalam mekanisme biologis yang terlibat dalam respons terapi dengan nHAp. Dengan demikian, penggunaan nHAp sebagai agen terapi potensial dalam kasus fraktur osteoporosis layak dipertimbangkan dan dikembangkan lebih lanjut dalam meningkatkan *Quality of Life* pasien yang lebih baik lagi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. [Updated 2023 Aug 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901/>.
2. Hu X, Ma S, Chen L, Tian C, Wang W. Association between osteoporosis and cardiovascular disease in elderly people: evidence from a retrospective study. PeerJ. 2023 Dec 8;11:e16546. doi: 10.7717/peerj.16546. PMID: 38089913; PMCID: PMC10712301.
3. Lin L, Luo P, Yang M, Wang J, Hou W, Xu P. Causal relationship between osteoporosis and osteoarthritis: A two-sample Mendelian randomized study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 21;13:1011246. doi: 10.3389/fendo.2022.1011246. PMID: 36339427; PMCID: PMC9633945.
4. IOF. Epidemiology of Osteoporosis. Internasional Osteoporosis Foundation. 2024. .
5. IOF. Epidemiology according to fragility fracture type. Internasional Osteoporosis Foundation. 2024. .
6. Anasulfa H, Verasita P, Widiyanto A, Atmojo JT. Smoking Behavior and the Incident of Osteoporosis in the. Indones J Glob Heal Res. 2023;5(4):735–42. .
7. Ciancia S, van Rijn RR, Höglér W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. Eur J Pediatr. 2022 Jul;181(7):2549–2561.
8. Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? Injury. 2016 Jan;47 Suppl 1(0 1):S65–8. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30015-8. PMID: 26768295; PMCID: PMC4739649.
9. Abe S, Inoue M, Mikami T, Kanno T, Masuda T. Denosumab- associated Periprosthetic Atypical Femur Fracture: A Case Report. J Orthop Case Rep. 2023 Sep;13(9):29–32. doi: 10.13107/jocr.2023.v13.i09.3864. PMID: 37753145; PMCID: PMC10519314.
10. Ganesan K, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/>.
11. Hildebrand GK, Patel P, Kasi A. Denosumab. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535388/>.

12. Andrzejowski P, Giannoudis PV. The “diamond concept” for long bone non-union management. *J Orthop Traumatol.* 2019 Apr 11;20(1):21. doi: 10.1186/s10195-019-0528-0. PMID: 30976944; PMCID: PMC6459453.
13. Zastulka A, Clichici S, Tomoaia-Cotisel M, Mocanu A, Roman C, Olteanu CD, Culic B, Mocan T. Recent Trends in Hydroxyapatite Supplementation for Osteoregenerative Purposes. *Materials (Basel).* 2023 Feb 3;16(3):1303.
14. Kattimani VS, Kondaka S, Lingamaneni KP. Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone Tissue Regen Insights.* 2016 Jan;7:BTRI.S36138.
15. Hejazi F, Ebrahimi V, Asgary M, Piryaei A, Fridoni MJ, Kermani AA, et al. Improved healing of critical-size femoral defect in osteoporosis rat models using 3D elastin/polycaprolactone/nHA scaffold in combination with mesenchymal stem cells. *J Mater Sci Mater Med.* 2021 Mar 1;32(3).
16. He Y, Dong Younghai, Cui F, Chen X, Lin R. Osteogenesis dan Perancah Ektopik Biodegradasi Nano-Hidroksipatit- Kitosan dalam Model Tikus. *PLOS Jurnal.* 2015;1–15.
17. Lv Y, Yu Q. Perbaikan cacat osteochondral artikular pada Sendi Lutut Menggunakan Perancah Pipih Komposit. 2015;4(4).
18. Chatzipetros E, Damaskos S, Tosios KI, Christopoulos P, Donta C, Kalogirou EM, et al. The effect of nano-hydroxyapatite/chitosan scaffolds on rat calvarial defects for bone regeneration. *Int J Implant Dent.* 2021 Dec;7(1).
19. Dhivya S, Saravanan S, Sastry TP, Selvamurugan N. Nanohydroxyapatite-reinforced chitosan composite hydrogel for bone tissue repair in vitro and in vivo. *J Nanobiotechnology.* 2015 Jun 12;13(1).
20. Wang G, Roohani-Esfahani SI, Zhang W, Lv K, Yang G, Ding X, et al. Effects of Sr-HT- Gahnite on osteogenesis and angiogenesis by adipose derived stem cells for critical-sized calvarial defect repair. *Sci Rep.* 2017 Jan 20;7.
21. Ye P, Yu B, Deng J, She RF, Huang WL. Application of silk fibroin/chitosan/nano- hydroxyapatite composite scaffold in the repair of rabbit radial bone defect. *Exp Ther Med.* 2017 Dec 1;14(6):5547–53.
22. Chatzipetros E, Christopoulos P, Donta C, Tosios KI, Tsi- Ambas E, Tsiorvas D, et al. Application of nano- hydroxyapatite/chitosan scaffolds on rat calvarial critical-sized defects: A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018 Sep 1;23(5):e625– 32.
23. Elghareeb MM, Elshopakey GE, Elkhooly TA, Salama B, Samy A, Bazer FW, et al. Estradiol and zinc-doped nano hydroxyapatite as therapeutic agents in the prevention of osteoporosis; oxidative stress status, inflammation, bone turnover, bone mineral density, and histological alterations in ovariectomized rats. *Front Physiol.* 2022 Sep 19;13.
24. Zhou Y, Hu Z, Ge M, Jin W, Tang R, Li Q, et al. Intraosseous injection of calcium phosphate polymer-induced liquid precursor increases bone density and improves early implant osseointegration in ovariectomized rats. *Int J Nanomedicine.* 2021;16:6217–29.
25. Barbeck M, Jung O, Smeets R, Gosau

- M, Schnettler R, Rider P, et al. Implantation of an injectable bone substitute material enables integration following the principles of guided bone regeneration. *In Vivo* (Brooklyn). 2020;34(2):557–68.
26. Wang DX, He Y, Bi L, Qu ZH, Zou JW, Pan Z, et al. Enhancing the bioactivity of Poly(lactic-co-glycolic acid) scaffold with a nano-hydroxyapatite coating for the treatment of segmental bone defect in a rabbit model. *Int J Nanomedicine*. 2013 May 8;8:1855–65.
27. Raucci MG, Demitri C., Soriente A., Fasolino I., Sannino A., Ambrosio L. Peranah hidrogel gelatin/nano-hidroksiapatit dibuat dengan teknologi sol-gel sebagai pengisi untuk memperbaiki kerusakan tulang. *J. Biomed. Materi. Res. A*. 2018 ; 106 :2007– 2019. doi: 10.1002/jbm.a.36395. [PubMed ].
28. Zhang JC, Lu HY, Lv GY, Mo AC, Yan YG, Huang C. Perbaikan cacat ukuran kritis dengan nanokomposit hidroksiapatit berpori: Sebuah studi eksperimental pada mandibula kelinci. *Int. J. Maksilofak Lisan.* Bedah. 2010; 39 :469–477. doi: 10.1016/j.ijom.2010.01.013. [PubMed ].
29. Xiong Y, Mi B Bin, Lin Z, Hu YQ, Yu L, Zha KK, et al. The role of the immune microenvironment in bone, cartilage, and soft tissue regeneration: from mechanism to therapeutic opportunity. Vol. 9, Military Medical Research. BioMed Central Ltd; 2022.
30. Mondal S., Dorozhkin SV, Pal U. Kemajuan terkini dalam aplikasi fabrikasi dan pengiriman obat hidroksiapatit berstrukturnano. *Interdisipliner Wiley. Pendeta Nanomed. Nanobioteknologi*. 2018; 10 :e1504. doi: 10.1002/wnan.1504. [PubMed ].
31. Chu W., Huang Y., Yang C., Liao Y., Zhang X., Yan M., Cui S., Zhao C. Nanopartikel kalsium fosfat difungsikan dengan polietilen glikol terkonjugasi alendronate (PEG) untuk pengobatan metastasis tulang. *Int. J.Pharm.* 2017; 516 :352–363. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.051. [PubMed ].