

Aplikasi Hidroksiapatit Sebagai Bone Filler Pasca Pencabutan Gigi

Dyah Rahmawati, Sunarso, Bambang Irawan

Departemen Dental Material Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Trauma yang timbul karena pencabutan gigi akan mengalami proses penyembuhan secara alami namun cacat alveolar hanya akan pulih sebagian. Seiring dengan pertumbuhan tulang, terjadi juga proses resorpsi di alveolar ridge. Socket preservation dengan bone graft dapat menjadi solusi untuk menjaga dimensi dan kontur ridge sehingga resorpsi tulang bisa diminimalisir. Hidroksiapatit merupakan biomaterial sintetik yang mampu memperbaiki kerusakan setelah pencabutan gigi dan mampu meregenerasi tulang yang berhubungan dengan penempatan implant dan basis gigi tiruan sebagai prosedur penggantian gigi hilang. Makalah ini dibuat untuk membahas tentang bagaimana peran Hydroxyapatite (HA) sebagai bone filler pasca pencabutan gigi. Socket preservation atau pelestarian soket atau pelestarian alveolar ridge adalah prosedur yang dilakukan untuk mengurangi proses kehilangan tulang setelah pencabutan gigi. Kehilangan volume tulang ini, dapat menyebabkan gigi tiruan menjadi longgar, atau jumlah lebar tulang yang tidak memadai untuk menempatkan implant. Hidroksiapatit (HA) adalah bahan alloplastik yang umum digunakan sebagai pengganti cangkuk tulang karena sifat bioaktif yang melekat yang mendukung osteoconduction. HA merupakan biomaterial sintetik yang mampu memperbaiki kerusakan setelah pencabutan gigi dan mampu meregenerasi tulang yang berhubungan dengan prosedur penggantian gigi hilang.

Kata kunci: Socket Preservation, Bone Graft, Hidroksiapatit

Hydroxyapatite Application as a Bone Filler After Tooth Extraction

ABSTRACT

Trauma arising from tooth extraction will experience a natural healing process but alveolar defects will only partially heal. Along with bone growth, there is also a resorption process in the alveolar ridge. Socket preservation with bone graft can be a solution to maintain ridge dimensions and contours so that bone resorption can be minimized. Hydroxyapatite is a

Korespondensi:

Dyah Rahmawati
Email: dyah.rahmawati3103@gmail.com

synthetic biomaterial that repairs damage after tooth extraction and regenerates bone associated with implant placement and denture bases as a replacement procedure for missing teeth. This paper was created to discuss the role of Hydroxyapatite (HA) as bone filler after tooth extraction. Socket preservation or preservation of the socket or alveolar ridge preservation is a procedure performed to reduce the process of bone loss after tooth extraction. This loss of bone volume may result in the denture becoming loose, or an insufficient amount of bone width to place the implant. Hydroxyapatite (HA) is an alloplastic material commonly used as a replacement for bone grafts due to its inherent bioactive properties that support osteoconduction. HA is a synthetic biomaterial that can repair damage after tooth extraction and regenerate bone associated with missing tooth replacement procedures.

Keyword: Socket Preservation, Bone Graft, Hydroxyapatite

PENDAHULUAN

Socket preservation adalah prosedur yang dilakukan untuk mengurangi proses kehilangan tulang setelah pencabutan gigi¹². Setelah pencabutan gigi, tulang rahang memiliki kecenderungan alami untuk menjadi sempit, dan kehilangan bentuk aslinya karena tulang cepat meresap sehingga mengakibatkan 30-60% penurunan volume tulang dalam enam bulan pertama³. Resorpsi tulang, dapat mengganggu kemampuan dalam menggantikan gigi yang hilang terutama dalam penempatan implan gigi (untuk mengganti gigi), atau estetika dan kemampuan fungsionalnya. Socket preservation berupaya mencegah terjadinya resorpsi tulang dengan memasukkan bahan bone graft ke dalam soket segera setelah proses pencabutan gigi. Dengan prosedur ini, gusi ditarik kembali, gigi dicabut, kemudian bahan bone graft ditempatkan di dalam soket gigi, setelah itu ditutup dengan membran penghalang, dan dijahit². Kira-kira

30 hari setelah prosedur socket preservation, membran penghalang bisa diangkat, atau menyerap ke dalam tubuh, dan terbentuklah selubung tulang dengan gingiva baru.

Setelah pencabutan gigi, alveolar ridge memiliki kehilangan rata-rata lebar 3,8 mm, dan tinggi 1,24 mm dalam waktu enam bulan¹. Kehilangan volume tulang ini, dapat menyebabkan gigi tiruan menjadi longgar, atau jumlah lebar tulang yang tidak memadai untuk menempatkan implan⁴. Secara historis, pelestarian alveolar digunakan sebagai basis gigi palsu konvensional. Kemajuan dalam bidang osseointegration telah memperluas berbagai prosedur untuk mempertahankan volume alveolar ridge untuk penempatan implan gigi. Dalam beberapa kasus, di mana gigi membutuhkan tindakan pencabutan namun gigi lain masih perlu erupsi, socket preservation dapat digunakan untuk mempertahankan tulang setelah pencabutan agar gigi pengganti dapat erupsi dengan sempurna⁴.

Ada beberapa kategori dasar bahan cangkok tulang yaitu autograft, allograft, xenograft, dan alloplastic graft^{5, 6}. Autograft dianggap sebagai gold standard perawatan regenerasi tulang karena berasal dari pasien itu sendiri sehingga memiliki sifat osteogenik, osteoinduktif dan osteokonduktif⁶. Namun, Autografting memiliki kelemahan yaitu sumber donor yang terbatas dan potensi komplikasi pada area donor⁷. Sedangkan Allografts dan xenografts berisiko penularan penyakit dan dapat membangkitkan reaksi imunologis⁸⁻¹⁰. Oleh karena itu ada peningkatan dalam penggunaan bahan alloplastic (sintetis) sebagai bahan pencangkokan tulang atau bone graft.

Penggunaan bahan sintetis untuk pencangkokan tulang pertama kali di dokumentasikan dan dilaporkan oleh Van Meekeren pada tahun 1892¹¹. Sejak saat itu, bahan diklasifikasikan sebagai bioceramics yang telah digunakan secara luas sebagai pengganti cangkok tulang pada manusia. Bahan bioceramics yang paling banyak digunakan untuk pencangkokan tulang pada manusia adalah hydroxyapatite (HA)¹², yang memiliki komposisi kimia dan struktur

kristal mirip dengan tulang¹³. Oleh karena itu dalam makalah ini akan membahas tentang bagaimana peran Hydroxyapatite (HA) sebagai bone filler pasca pencabutan gigi.

SOCKET PRESERVATION

Tulang cenderung mengalami kehilangan volume ketika telah mengalami tindakan pencabutan gigi. Pengeroposan tulang dapat mengganggu kemampuan dalam menggantikan gigi yang hilang terutama dalam penempatan implan gigi (untuk mengganti gigi), atau untuk faktor estetika dan kemampuan fungsionalnya. Socket preservation merupakan prosedur untuk mengurangi kehilangan tulang setelah tindakan pencabutan gigi¹. Ada beberapa bahan yang bisa digunakan untuk bahan socket preservation yaitu autograft, allograft, xenograft, dan alloplastic graft^{5, 6}.

Autograft adalah material bone graft yang diambil dari pasien itu sendiri^{5, 6}. Allograft merupakan bone graft yang bisa didapatkan dari pasien lain/pendonor atau bisa juga didapatkan dari cadaver yang tulangnya sudah disimpan di dalam bank tulang¹⁴. Xenograft adalah material bone graft yang bersumber dari spesies lain/hewan^{15, 16}. Alloplast adalah suatu material sintetik yang bisa digunakan untuk material bone graft karena memiliki komposisi yang hampir mirip dengan komposisi tulang¹⁷.

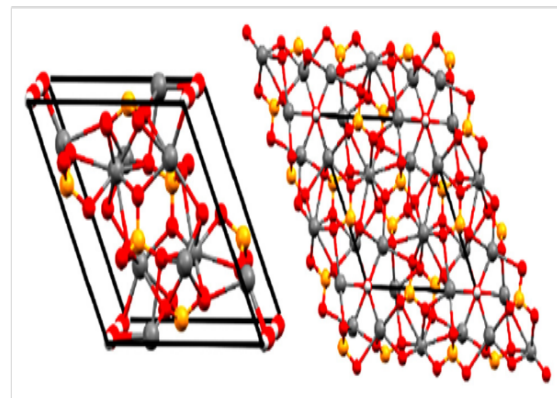
HIDROKSIAPATIT

Hidroksiapatit (HA) adalah bahan alloplastik yang umum digunakan sebagai pengganti cangkok tulang/bone graft karena memiliki sifat bioaktif yaitu osteoconduction. Keuntungan menggunakan HA sebagai bioceramic atau biomaterial dibandingkan dengan bioceramics lainnya adalah kemiripannya dengan komponen anorganik tulang dan gigi. Hidroksiapatit secara kimiawi adalah $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ tetapi sering ditulis sebagai $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ¹⁸. HA sangat biokompatibel dan tidak menimbulkan respon inflamasi¹⁹. Ketika HA ditanamkan ke dalam tubuh maka akan terbentuk lapisan yang tersusun atas karbonat apatit yang

berfungsi meningkatkan fiksasi implan pada jaringan sekitarnya²⁰. Hidroksiapatit paling banyak ditemukan dalam bentuk porus. Dalam beberapa uji in vivo, HA dalam bentuk porus memiliki aktifitas regenerasi tulang yang baik^{21, 22}.

Komposisi dan Struktur Hidroksiapatit.

Sintesis hidroksiapatit memiliki komposisi yang mirip dengan mineral komponen tulang dan gigi²³. Persamaan inilah yang membuat HA bisa digunakan sebagai biomaterial untuk aplikasi medis dan gigi²⁴. Hidroksiapatit memiliki simetri heksagonal dan sel satuan parameter kisi $a = 0.94\text{nm}$ dan $c = 0.68\text{ nm}$. Memperhatikan parameter kisi dan simetri, sel unitnya dianggap diatur sepanjang sumbu-c. Ini akan membenarkan orientasi yang disukai yang memunculkan orientasi pertumbuhan sepanjang sumbu-c dan morfologi seperti jarum²³.



Gambar 1: struktur kristal hidroksiapatit²⁵

Preparation of Hydroxyapatite

Hidroksiapatit dapat disintesis melalui beberapa metode, seperti dry methods: termasuk solid state, wet methods: berdasarkan low-temperature chemical precipitation²⁶, co-precipitation²⁷, sol-gel route²⁸ dan hydrolysis²⁹; hydrothermal methods: menggunakan aqueous solutions of high temperature dan high voltage, as hydrothermal³⁰, emulsion and microemulsion³¹, dan sonochemical³²; high temperature processes: yaitu combustion³³ dan pyrolysis; sintesis berdasarkan sumber biogenik: dapat diekstrak dari tulang ikan³⁴, cangkang³⁵, kulit telur³⁶, tulang sapi³⁷, dengan adanya

biomolekul³⁸ atau biomembran³⁹; kombinasi dari metode yang disebutkan di atas.

Sifat Hidroksiapatit.

Meskipun hidroksiapatit memiliki sifat bioaktif dan osteokonduktif yang menguntungkan dalam menghasilkan pembentukan tulang yang cepat di tubuh inang/host dan fiksasi yang kuat secara biologis ke dalam jaringan tulang⁴⁰, namun ternyata HA memiliki kekuatan mekanik yang rendah dan ketangguhan patah yang rendah, yang merupakan kekurangan HA sehingga untuk penerapannya di area bantalan beban tidak dianjurkan⁴¹. Sifat khas dari hidroksiapatit dapat ditampilkan pada Tabel:1⁴². Dengan demikian, peningkatan sifat mekanik dari hidroksiapatit akan memperluas cakupan aplikasinya.

Tabel 1: Sifat Khas dari Hidroksiapatit

Properties	Amount
Theoretical density	3,156 g/cm ³
Hardness	500-800 HV, 2000-3500Knoop
Tensile strength	40-100 Mpa
Bend strength	20-80 Mpa
Compressive strength	100-900 Mpa
Fracture toughness	1 Mpam 1/2
Young modulus	70-120 Gpa

Aplikasi Hidroksiapatit.

Hidroksiapatit telah digunakan dalam beberapa studi klinis pada hewan untuk perawatan endodontic termasuk pulp capping, perforasi bifurkasi, pembentukan apical barrier, dan perbaikan cacat periapikal⁴³. Jean et al.⁴⁴ menyarankan bahwa tingkat mineralisasi pembentukan dentin reparative diperoleh tricalcium fosfat-hidroksiapatit lebih cepat dan lebih tebal jika dibandingkan dengan yang diproduksi oleh kalsium hidroksida. Selain itu, hidroksiapatit telah digunakan sebagai bahan pengisi untuk memperkuat resin gigi⁴⁵, pelapis pada implan ortopedi dan gigi⁴⁶, restorasi atrofik edentulous ridge⁴⁷, intrabony periodontal pocket⁴⁸, cacat/kerusakan periodontal⁴⁹, di bawah dan di sekitar implant logam subperiosteal yang mengalami kegagalan⁵⁰, dan ridge augmentation sebelum proses implant prosthetics berbasis logam⁵¹.

PEMBAHASAN

Proses pencabutan gigi akan menimbulkan trauma pada tulang alveol. Saat proses pencabutan dilakukan, jaringan lunak dan jaringan keras akan mengalami trauma. Trauma yang timbul karena pencabutan gigi akan mengalami proses penyembuhan secara alami namun cacat alveolar hanya akan pulih sebagian. Seiring dengan pertumbuhan tulang, terjadi juga proses resorpsi di alveolar ridge⁵². Resorpsi menyebabkan tulang alveolar menjadi rendah, bulat, atau datar dari arah vertikal dan palatal⁵³. Hilangnya penyangga tulang alveolar akan mempengaruhi retensi, stabilitas, dan kenyamanan dalam penggunaan gigi palsu; Oleh karena itu, sangat penting untuk menjaga alveolar ridge setelah pencabutan gigi. Socket preservation mampu mengatasi resorpsi tulang alveol pasca pencabutan gigi. Socket preservation dengan bone graft dapat menjadi solusi untuk menjaga dimensi dan kontur ridge⁵⁴. Hidroksiapatit merupakan biomaterial yang bisa digunakan sebagai bone graft.

Hidroksiapatit memiliki struktur kristal yang identik dengan tulang. Hal ini menyebabkan hidroksiapatit bersifat osteokonduksi dan osteointegrasi⁵⁵ serta biokompatibel. Mikroarsitektur hidroksiapatit yang berporous dapat mempercepat proses vaskularisasi, membentuk ikatan yang kuat antar tulang yang merupakan faktor penting dalam proses osteointegrasi dan menjadi media perlekatan untuk mesenchymal stem cell dan osteoblast untuk hidup dan berproliferasi dengan baik di dalam tulang yang rusak sehingga dapat meningkatkan proses regenerasi tulang⁵⁶.

Hidroksiapatit di dalam soket akan merangsang pelepasan sitokin dari sel endotel melalui reaksi inflamasi. Struktur hidroksiapatit yang berporous akan mengikat sitokin dan merangsang mesenchymal stem cells untuk berdiferensiasi menjadi osteoblast, kondroblast, dan fibroblast⁵⁷. Osteoblast dan kondroblast akan menghasilkan TGF- β 1 selama proses penyembuhan⁵⁶. TGF- β 1 akan merangsang pembentukan tulang dengan menginduksi proses diferensiasi

dari mesenchymal stem cells menjadi osteoblas. Proses penempelan osteoblast pada permukaan matriks hidroksiapatit berlangsung perlahan sampai sel-sel menyebar ke seluruh permukaan⁵⁸. Pada fase pemulihan, sel osteoblas akan matang dan melakukan proses pembentukan matriks kemudian osteoblas akan mensekresikan ALP untuk proses mineralisasi⁵⁶. ALP akan memutuskan ikatan fosfat sehingga ion fosfat dan ion kalsium akan membentuk ikatan kalsium-fosfat berupa kristal hidroksiapatit, yang akhirnya mengendap di tulang dan mempercepat terjadinya proses kalsifikasi tulang.

Hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) dapat remineralisasi jaringan tulang yang hilang atau rusak tanpa menyebabkan reaksi penolakan oleh tubuh. Sifat bioaktif hidroksiapatit dapat membantu perlekatan ke jaringan tulang dan memberikan respons biologis spesifik sehingga dapat merangsang sel osteoblas untuk menghasilkan jaringan tulang baru dan dapat membantu proses regenerasi tulang⁵⁹.

Namun secara in vivo ada beberapa kelemahan dari biomaterial berbasis HA yaitu degradasinya dan penyerapan yang lambat⁶⁰. HA sangat kristalin karena proses sintering dan memiliki ukuran partikel lebih besar dari pada bone apatit. Partikel-partikel besar ini sangat tahan terhadap biodegradasi dalam tubuh, osteokonduksi mereka sangat rendah, dan mereka tidak dapat didegradasi dengan cepat oleh osteoklas⁶¹. Selain itu HA cukup mahal karena proses fabrikasi hidroksiapatit yang membutuhkan suhu tinggi⁶⁰.

SIMPULAN

Hidroksiapatit merupakan biomaterial sintetik yang mampu memperbaiki kerusakan tulang dan jaringan setelah tindakan pencabutan gigi dan mampu meregenerasi tulang sehingga meminimalisir terjadinya resorpsi tulang pasca pencabutan gigi. Namun karena HA memiliki kelemahan degradasi dan penyerapan yang lambat maka perlu pengembangan lebih lanjut biomaterial sebagai bone graft.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hämmerle CHF, Araújo MG, Simion M, Group OBotOC. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clinical Oral Implants Research* 2012;23(s5):80-82.
2. Tassos Irinakis D, Dip Perio, MSc, FRCD(C). Rationale for Socket Preservation after Extraction of a Single-Rooted Tooth when Planning for Future Implant Placement. *J Can Dent Assoc.* 72 (10): 917-22 desember 2006.
3. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, et al. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *Journal of Clinical Periodontology* 2008;35(10):906-13.
4. Miloro M, Peterson LJ. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery.* 2012.
5. Sankaran S, Naot D, Grey A, Cundy T. Paget's disease in patients of Asian descent in New Zealand. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012;27(1):223-26.
6. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng* 2018;9:2041731418776819.
7. Damien CJ, Parsons JR. Bone graft and bone graft substitutes: A review of current technology and applications. *Journal of Applied Biomaterials* 1991;2(3):187-208.
8. Vaccaro AR. The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft. *Orthopedics* 2002;25(5):S571-S78
9. Betz RR. Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions. *Orthopedics* 2002;25(5):S561-S70.
10. Molly L, Vandromme H, Quirynen M, et al. Bone formation following implantation of bone biomaterials into extraction sites. *Journal of periodontology* 2008;79(6):1108-15.

11. Carson JS, Bostrom MP. Synthetic bone scaffolds and fracture repair. *Injury* 2007;38(1):S33-S37.
12. Šupová M. Problem of hydroxyapatite dispersion in polymer matrices: a review. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2009;20(6):1201-13.
13. Ana ID, Matsuya S, Ishikawa K. Engineering of carbonate apatite bone substitute based on composition-transformation of gypsum and calcium hydroxide. *Engineering* 2010;2(05):344.
14. Shah A, Saima S, Jan S, Yousuf A, Batra M. Bone grafts and bone substitutes in dentistry. *Journal of Oral Research and Review* 2016;8(1).
15. Saima S, Jan SM, Shah AF, Yousuf A, Batra M. Bone grafts and bone substitutes in dentistry. *Journal of Oral Research and Review* 2016;8(1):36.
16. Harsini SM, Oryan A. Bone grafting and the materials for using in orthopaedics. *EC Orthopaedics* 2018;9:822-33.
17. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *J Pharm Bioallied Sci* 2013;5(Suppl 1):S125-7.
18. Pokhre S. Hydroxyapatite: preparation, properties and its biomedical applications. *Advances in Chemical Engineering and Science* 2018;8(04):225.
19. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *Journal of tissue engineering* 2018;9:2041731418776819.
20. O'Hare P, Meenan BJ, Burke GA, et al. Biological responses to hydroxyapatite surfaces deposited via a co-incident microblasting technique. *Biomaterials* 2010;31(3):515-22.
21. Kim JM, Son JS, Kang SS, Kim G, Choi SH. Bone regeneration of hydroxyapatite/alumina bilayered scaffold with 3 mm passage-like medullary canal in canine tibia model. *BioMed research international* 2015;2015.
22. Son JS, Appleford M, Ong JL, et al. Porous hydroxyapatite scaffold with three-dimensional localized drug delivery system using biodegradable microspheres. *Journal of Controlled Release* 2011;153(2):133-40.
23. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphates. *Journal of materials science* 2007;42(4):1061-95.
24. Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angewandte Chemie International Edition* 2002;41(17):3130-46.
25. Gomes D, Santos A, Neves G, Menezes R. A brief review on hydroxyapatite production and use in biomedicine. *Cerâmica* 2019;65(374):282-302.
26. Moreno E, Gregory T, Brown W. Preparation and solubility of hydroxyapatite. *Journal of Research of the National Bureau of Standards. Section A, Physics and Chemistry* 1968;72(6):773.
27. Gentile P, Wilcock CJ, Miller CA, Moorehead R, Hatton PV. Process optimisation to control the physico-chemical characteristics of biomimetic nanoscale hydroxyapatites prepared using wet chemical precipitation. *Materials* 2015;8(5):2297-310.
28. Ramanan SR, Venkatesh R. A study of hydroxyapatite fibers prepared via sol-gel route. *Materials Letters* 2004;58(26):3320-23.
29. Wang M-C, Chen H-T, Shih W-J, et al. Crystalline size, microstructure and biocompatibility of hydroxyapatite nanopowders by hydrolysis of calcium hydrogen phosphate dehydrate (DCPD). *Ceramics International* 2015;41(2):2999-3008.
30. Ashok M, Kalkura SN, Sundaram NM, Arivuoli D. Growth and characterization of hydroxyapatite crystals by hydrothermal method. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2007;18(5):895-98.
31. Ma X, Chen Y, Qian J, Yuan Y, Liu C. Controllable synthesis of spherical

- hydroxyapatite nanoparticles using inverse microemulsion method. *Materials Chemistry and Physics* 2016;183:220-29.
32. Utara S, Klinkaewnarong J. Sonochemical synthesis of nano-hydroxyapatite using natural rubber latex as a templating agent. *Ceramics International* 2015;41(10):14860-67.
 33. Salavati-Niasari M, Soofivand F, Sobhani-Nasab A, et al. Synthesis, characterization, and morphological control of ZnTiO₃ nanoparticles through sol-gel processes and its photocatalyst application. *Advanced Powder Technology* 2016;27(5):2066-75.
 34. Milovac D, Ferrer GG, Ivankovic M, Ivankovic H. PCL-coated hydroxyapatite scaffold derived from cuttlefish bone: Morphology, mechanical properties and bioactivity. *Materials Science and Engineering: C* 2014;34:437-45.
 35. Pal A, Maity S, Chabri S, et al. Mechanochemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite from Mercenaria clam shells and phosphoric acid. *Biomedical Physics & Engineering Express* 2017;3(1):015010.
 36. Padmanabhan SK, Salvatore L, Gervaso F, et al. Synthesis and characterization of collagen scaffolds reinforced by eggshell derived hydroxyapatite for tissue engineering. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 2015;15(1):504-09.
 37. Maleki-Ghaleh H, Aghaie E, Nadernezhad A, et al. Influence of Fe₃O₄ nanoparticles in hydroxyapatite scaffolds on proliferation of primary human fibroblast cells. *Journal of Materials Engineering and Performance* 2016;25(6):2331-39.
 38. Gopi D, Kanimozhi K, Kavitha L. Opuntia ficus indica peel derived pectin mediated hydroxyapatite nanoparticles: Synthesis, spectral characterization, biological and antimicrobial activities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2015;141:135-43.
 39. Zhang Y, Liu Y, Ji X, Banks CE, Song J. Flower-like agglomerates of hydroxyapatite crystals formed on an egg-shell membrane. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2011;82(2):490-96.
 40. Martz EO, Goel VK, Pope MH, Park JB. Materials and design of spinal implants—a review. *Journal of Biomedical Materials Research* 1997;38(3):267-88.
 41. Choi JW, Kong YM, Kim HE, Lee IS. Reinforcement of hydroxyapatite bioceramic by addition of Ni₃Al and Al₂O₃. *Journal of the American Ceramic Society* 1998;81(7):1743-48.
 42. Silva VV, Domingues RZ, Lameiras FS. Microstructural and mechanical study of zirconia-hydroxyapatite (ZH) composite ceramics for biomedical applications. *Composites Science and Technology* 2001;61(2):301-10.
 43. Liu C, Wang W, Shen W, et al. Evaluation of the biocompatibility of a nonceramic hydroxyapatite. *Journal of endodontics* 1997;23(8):490-93.
 44. Jean A, Kerebel B, Kerebel L-M, Legeros RZ, Hamel H. Effects of various calcium phosphate biomaterials on reparative dentin bridge formation. *Journal of Endodontics* 1988;14(2):83-87.
 45. Fabiano F, Calabrese L, Proverbio E. Mechanical behavior of hydroxyapatite-based dental resin composites. *Materials for Biomedical Engineering: Elsevier*; 2019. p. 251-95.
 46. Munting E, Verhelpen M, Li F, Vincent A. Contribution of hydroxyapatite coatings to implant fixation. *CRC handbook of bioactive ceramics* 1990;2:143-48.
 47. Piecuch J. Augmentation of the atrophic edentulous ridge with porous replemineform hydroxyapatite (Interpore-200). *Dental clinics of North America* 1986;30(2):291-305.
 48. Meffert RM, Thomas JR, Hamilton KM, Brownstein CN. Hydroxylapatite as an alloplastic graft in the treatment of human periodontal osseous defects. *Journal of periodontology* 1985;56(2):63-73.
 49. Yukna RA, Harrison BG, Caudill RF, et al. Evaluation of Durapatite Ceramic as an Alloplastic Implant in Periodontal Osseous Defects: II. Twelve Month Reentry Results.

- Journal of periodontology 1985;56(9):540-47.
40. Martz EO, Goel VK, Pope MH, Park JB. Materials and design of spinal implants—a review. *Journal of Biomedical Materials Research* 1997;38(3):267-88.
 50. Golec T. The use of hydroxylapatite to coat subperiosteal implants. *The Journal of oral implantology* 1985;12(1):21.
 51. Linkow L. Bone transplants using the symphysis, the iliac crest and synthetic bone materials. *J Oral Implants* 1984;11:211-17.
 52. Kubilius M, Kubilius R, Gleiznys A. The preservation of alveolar bone ridge during tooth extraction. *Stomatologija* 2012;14(1):3-11.
 53. Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 2013;5(Suppl 1):S125.
 54. Shakibaie-M B. Comparison of the effectiveness of two different bone substitute materials for socket preservation after tooth extraction: a controlled clinical study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* 2013;33(2).
 55. Al-Sanabani JS, Madfa AA, Al-Sanabani FA. Application of calcium phosphate materials in dentistry. *International journal of biomaterials* 2013;2013.
 56. Kamadjaja MJ, Tumali BA, Laksono H, et al. Effect of Socket Preservation Using Crab Shell-Based Hydroxyapatite in Wistar Rats. *Recent Adv Biol Med* 2020;6(2):13310.
 57. Barradas A, Yuan H, van Blitterswijk CA, Habibovic P. Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms. *Eur Cell Mater* 2011;21(407):29.
 58. Ardhiyanto HB. Stimulasi Osteoblas Oleh Hidroksiapatit Sebagai Material Bone Graft Pada Proses Penyembuhan Tulang. *STOMATOGNATIC-Jurnal Kedokteran Gigi* 2015;9(3):162-64.
 59. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Carbonate apatite containing statin enhances bone formation in healing incisal extraction sockets in rats. *Materials* 2018;11(7):1201.
 60. Prakasam M, Locs J, Salma-Ancane K, et al. Fabrication, Properties and Applications of Dense Hydroxyapatite: A Review. *J Funct Biomater* 2015;6(4):1099-140.
 61. Balasundaram G, Sato M, Webster TJ. Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD. *Biomaterials* 2006;27(14):2798-805.