

Bovine Hydroxyapatite Sebagai Biomaterial Osteokonduktif Dalam Regenerasi Tulang: Sebuah Literature Review

Rony T.P. Napitupulu

Universitas Pertahanan Republik Indonesia

*Penulis Korespondensi: ronynapitupulu61@gmail.com

Received: 24/06/2026 | Accepted: 27/07/2026 | Publication: 05/08/2026

Abstrak: Bovine hydroxyapatite (BHA) is a calcium phosphate-based biomaterial that has been extensively developed in bone tissue engineering due to its similarity to the mineral composition of human bone and its excellent osteoconductive properties. The development of BHA-based regenerative biomaterials has continued to advance through structural modifications, combination with polymers, and integration with modern biomaterial technologies. This literature review aims to analyze the characteristics, osteoconductive mechanisms, development of BHA-based scaffolds and bone substitutes, as well as future perspectives of BHA application in bone regeneration. A literature review method was conducted by searching scientific databases, including PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect, using combinations of keywords related to bovine hydroxyapatite, bone regeneration, and osteoconductivity. Based on the PRISMA approach, 14 articles meeting the inclusion criteria were selected and analyzed. The results demonstrated that BHA possesses physicochemical characteristics supporting bone regeneration, including high biocompatibility, appropriate porosity, and the ability to promote osteogenic cell adhesion and proliferation. The development of BHA-based scaffolds and injectable bone substitutes combined with gelatin, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), alendronate, antibiotics, and ion substitution has shown improved regenerative performance. However, further studies are required regarding production standardization, long-term clinical evaluation, and the development of multifunctional biomaterials. Overall, BHA represents a promising osteoconductive biomaterial for future bone regeneration applications.

Kata Kunci: Bovine Hydroxyapatite; Bone Regeneration; Osteoconductivity; Scaffold; Bone Substitute; Biomaterial



Copyright © 2026, The Author(s).

This is an open-access article under the CC-BY-SA license.

How to Cite: Napitupulu, R. T. P. (2026). Bovine hydroxyapatite sebagai biomaterial osteokonduktif dalam regenerasi tulang: Sebuah literature review. *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 6(3). <https://doi.org/10.53625/jirk.v6i3.13147>

PENDAHULUAN

Kerusakan dan kehilangan jaringan tulang akibat trauma, osteoporosis, infeksi, tumor, kelainan kongenital, maupun prosedur pembedahan rekonstruktif masih menjadi tantangan dalam bidang ortopedi dan kedokteran gigi. Meskipun jaringan tulang memiliki kemampuan regenerasi alami, defek tulang berukuran besar atau kondisi patologis tertentu sering kali melampaui kapasitas penyembuhan fisiologis sehingga memerlukan intervensi berupa pencangkokan tulang atau penggunaan biomaterial pengganti tulang (Oryan et al., 2014). Hingga saat ini, autograft masih dianggap sebagai standar emas dalam regenerasi tulang karena memiliki sifat osteogenesis, osteoinduksi, dan osteokonduksi yang baik. Namun demikian, penggunaannya dibatasi oleh ketersediaan jaringan donor yang terbatas, meningkatnya waktu operasi, morbiditas pada lokasi donor, serta risiko komplikasi pascaoperasi. Di sisi lain, penggunaan allograft dan biomaterial sintesis juga memiliki berbagai keterbatasan, seperti risiko respon imun, potensi penularan penyakit, dan

kemampuan integrasi biologis yang bervariasi (Oryan et al., 2014).

Perkembangan ilmu biomaterial dan rekayasa jaringan telah mendorong pencarian material alternatif yang mampu mendukung proses regenerasi tulang secara efektif dan aman. Salah satu biomaterial yang mendapat perhatian luas adalah hydroxyapatite (HA), yaitu mineral kalsium fosfat yang memiliki kemiripan komposisi dengan fase anorganik tulang manusia. Di antara berbagai sumber HA yang tersedia, bovine hydroxyapatite (BHA) menjadi salah satu kandidat yang menjanjikan karena berasal dari tulang sapi yang memiliki komposisi mineral, struktur kristal, dan karakteristik porositas yang menyerupai tulang manusia (Adhikara et al., 2024). Selain memiliki ketersediaan bahan baku yang melimpah, BHA juga menunjukkan biokompatibilitas yang baik serta kemampuan untuk mendukung perlekatan dan pertumbuhan sel tulang (Budiatin et al., 2020).

Keunggulan utama BHA terletak pada sifat osteokonduktifnya, yaitu kemampuan material untuk bertindak sebagai kerangka atau scaffold yang memfasilitasi migrasi sel osteogenik, pembentukan pembuluh darah baru, deposisi matriks ekstraseluler, serta remodeling tulang hingga terbentuk jaringan tulang baru yang terintegrasi dengan jaringan inang (Adhikara et al., 2024). Karakteristik fisikokimia seperti porositas, luas permukaan, ukuran partikel, dan kristalinitas diketahui berperan penting dalam menentukan kemampuan osteokonduktif suatu biomaterial. Pengembangan BHA dalam ukuran submikron dilaporkan mampu meningkatkan luas permukaan material sehingga memperbaiki interaksi antara biomaterial dan sel tulang serta meningkatkan aktivitas osteogenik yang mendukung proses regenerasi tulang (Gani et al., 2022). Selain itu, metode isolasi yang tepat juga mampu menghasilkan BHA dengan tingkat kemurnian tinggi dan karakteristik yang sesuai untuk aplikasi biomaterial tulang (Setiya Budiatin et al., 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian mengenai BHA mengalami perkembangan yang signifikan, tidak hanya sebagai bahan pengisi defek tulang konvensional tetapi juga sebagai biomaterial fungsional untuk rekayasa jaringan tulang. Pengembangan scaffold berbasis BHA yang dikombinasikan dengan gelatin dan alendronat dilaporkan memiliki sifat mekanik dan biokompatibilitas yang baik untuk mendukung regenerasi tulang (Samirah et al., 2021). Selain itu, komposit BHA-gelatin-hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) yang mengandung alendronat menunjukkan potensi sebagai injectable bone substitute dan mampu meningkatkan pembentukan tulang baru pada model osteoporosis (Budiatin et al., 2022). Pendekatan lain dilakukan melalui penambahan agen terapeutik, seperti gentamisin, yang dilaporkan mampu mempercepat vaskularisasi dan remodeling tulang pada model defek tulang sehingga meningkatkan efektivitas proses penyembuhan (Budiatin et al., 2021).

Perkembangan teknologi biomaterial juga mendorong modifikasi struktur dan komposisi BHA untuk meningkatkan bioaktivitasnya. Scaffold bovine-derived hydroxyapatite berpori yang disubstitusi fluorida dilaporkan mampu meningkatkan infiltrasi sel dan mendukung pembentukan jaringan tulang baru (Ratnayake et al., 2024). Selain itu, perkembangan nanoteknologi membuka peluang pemanfaatan hidroksiapatit sebagai sistem penghantaran obat sekaligus biomaterial regeneratif yang mampu meningkatkan efektivitas terapi tulang di masa depan (Halim et al., 2021; Zaffarin et al., 2021). Tren penelitian biomaterial modern bahkan mengarah pada pengembangan material multidimensi dan biomaterial cerdas yang dapat mengintegrasikan fungsi struktural, biologis, dan terapeutik dalam satu sistem

material untuk mendukung regenerasi tulang yang lebih optimal (Fang et al., 2022).

Potensi translasi klinis BHA juga mulai terlihat pada berbagai aplikasi ortopedi. Penggunaan bovine-derived hydroxyapatite xenograft pada prosedur opening-wedge high tibial osteotomy dilaporkan memberikan hasil klinis yang baik dalam pengisian defek tulang serta mendukung proses penyembuhan pascaoperasi (Santoso et al., 2023). Temuan tersebut menunjukkan bahwa BHA tidak hanya memiliki potensi pada tingkat penelitian laboratorium dan hewan coba, tetapi juga berpeluang untuk diterapkan pada praktik klinis sebagai biomaterial alternatif untuk regenerasi tulang.

Meskipun penelitian mengenai BHA terus berkembang, informasi yang tersedia masih tersebar pada berbagai aspek mulai dari sintesis dan karakterisasi material hingga pengembangan scaffold dan aplikasi klinis. Selain itu, sebagian besar kajian membahas hidroksiapatit atau biomaterial tulang secara umum, sementara telaah yang secara khusus menyoroti peran BHA sebagai biomaterial osteokonduktif dalam regenerasi tulang masih relatif terbatas. Oleh karena itu, literature review ini disusun untuk menelaah dan mensintesis bukti ilmiah mengenai karakteristik, mekanisme osteokonduktivitas, serta aplikasi bovine HA dalam regenerasi tulang. Kajian ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai potensi, keterbatasan, dan arah pengembangan BHA sebagai biomaterial alternatif dalam bidang rekayasa jaringan dan terapi regeneratif tulang di masa mendatang.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah dengan menelusuri artikel-artikel yang berkaitan dengan BHA pada basis data PubMed, Google Scholar dengan memanfaatkan *advanced search* menggunakan kata kunci "bovine hydroxyapatite" AND "bone regeneration" AND "osteoconductivity". Sumber pustaka yang digunakan kemudian diseleksi melalui kriteria inklusi yang meliputi artikel yang menggunakan ekstrak tanaman, terpublikasi pada rentang tahun 2015- 2025, *free access*, dan dalam Bahasa Inggris, sedangkan kriteria eksklusi yaitu *review article*, *hidroksiapatit non-bovine*, serta studi yang tidak berkaitan dengan uji toksisitas BHA. Artikel yang diperoleh saat skrining awal sebanyak 252 artikel kemudian setelah diseleksi berdasarkan kriteria, total 15 artikel digunakan dalam kajian pustaka ini. Diagram alir penelusuran pustaka dapat dilihat pada

HASIL DAN PEMBAHASAN

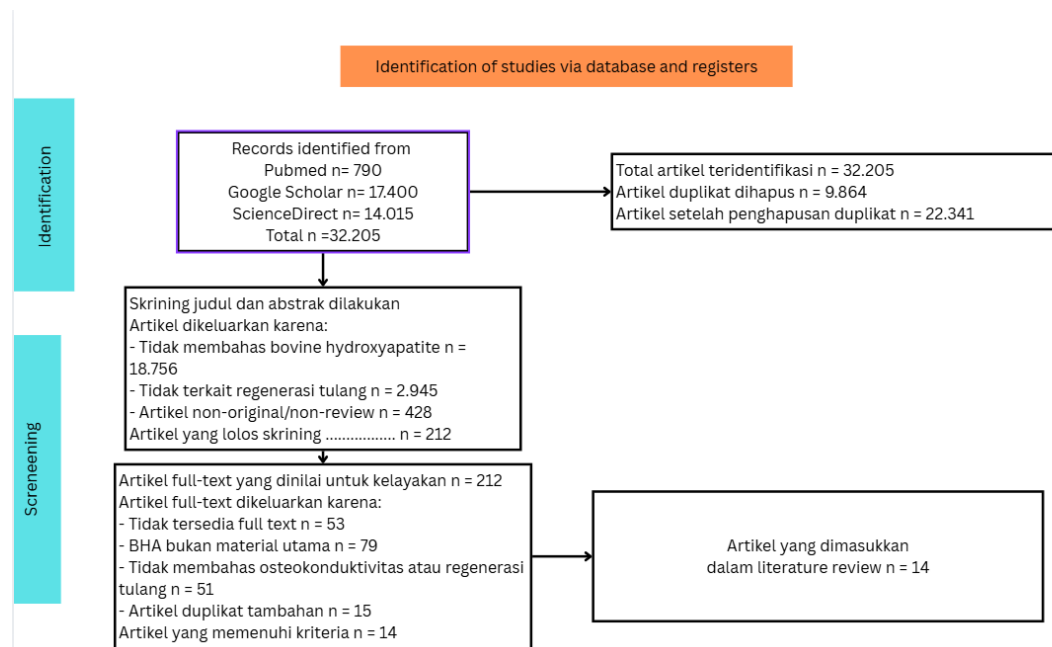
Pencarian literatur pada penelitian ini dilakukan melalui tiga basis data elektronik, yaitu PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect, menggunakan kombinasi kata kunci "*bovine hydroxyapatite*", "*bone regeneration*", dan "*osteoconductivity*" beserta variasi kata kunci lainnya yang relevan. Berdasarkan hasil pencarian awal diperoleh sebanyak 32.205 artikel, yang terdiri atas 790 artikel dari PubMed, 17.400 artikel dari Google Scholar, dan 14.015 artikel dari ScienceDirect. Setelah dilakukan penghapusan artikel duplikat sebanyak 9.864 artikel, diperoleh 22.341 artikel yang selanjutnya memasuki tahap penyaringan berdasarkan judul dan abstrak.

Pada tahap penyaringan (*screening*), artikel yang tidak membahas BHA, tidak berkaitan dengan regenerasi tulang, serta artikel yang bukan merupakan penelitian asli maupun artikel

tinjauan dikeluarkan dari proses seleksi. Tahapan ini menghasilkan 212 artikel yang memenuhi syarat untuk dilakukan penilaian lebih lanjut melalui evaluasi teks lengkap (*full-text assessment*). Selanjutnya, artikel yang tidak memiliki akses penuh, tidak BHA sebagai material utama, tidak membahas mekanisme osteokonduktivitas atau regenerasi tulang, serta artikel duplikat yang masih ditemukan pada tahap evaluasi dikeluarkan dari analisis. Berdasarkan proses seleksi tersebut, diperoleh 14 artikel yang memenuhi seluruh kriteria inklusi dan digunakan sebagai sumber utama dalam literature review ini. Proses seleksi artikel disajikan pada Gambar 1.

Keempat belas artikel yang dianalisis dipublikasikan pada rentang tahun 2014–2024 dan terdiri atas penelitian eksperimental, penelitian *in vivo*, studi klinis, serta artikel review. Sebagian besar artikel dipublikasikan pada periode 2020–2024, yang menunjukkan bahwa penelitian mengenai BHA sebagai biomaterial regeneratif masih berkembang secara aktif dalam beberapa tahun terakhir. Berdasarkan jenis penelitiannya, artikel-artikel tersebut dapat dikelompokkan menjadi beberapa tema utama, yaitu karakterisasi dan sintesis BHA, mekanisme osteokonduktivitas, pengembangan scaffold dan bone substitute berbasis BHA, evaluasi efektivitas melalui penelitian *in vivo* dan klinis, serta prospek pengembangan biomaterial BHA di masa mendatang.

Hasil analisis menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian berfokus pada pengembangan BHA sebagai biomaterial yang memiliki sifat osteokonduktif untuk mendukung regenerasi tulang. Penelitian tidak hanya membahas karakteristik fisikokimia material, seperti ukuran partikel, porositas, kristalinitas, dan komposisi mineral, tetapi juga mengevaluasi efektivitas biologis BHA melalui pengembangan scaffold, kombinasi dengan berbagai biomaterial maupun agen terapeutik, serta aplikasinya pada model hewan dan studi klinis. Selain itu, beberapa artikel review turut membahas arah perkembangan teknologi biomaterial berbasis hidroksiapatit, termasuk pemanfaatan nano-hidroksiapatite, sistem penghantaran obat (*drug delivery system*), serta biomaterial cerdas (*smart biomaterials*) yang menjadi fokus pengembangan regenerasi tulang di masa depan.



Gambar 1. Diagram alur seleksi artikel berdasarkan pedoman PRISMA 2020.

Karakteristik dan Sintesis BHA

HA merupakan biomaterial berbasis kalsium fosfat yang memiliki rumus kimia $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ dan menjadi komponen mineral utama penyusun jaringan tulang serta gigi manusia. Kemiripan komposisi kimia dan struktur kristalnya dengan tulang alami menjadikan HA sebagai salah satu biomaterial yang paling banyak digunakan dalam bidang ortopedi dan kedokteran gigi. Salah satu sumber HA alami yang banyak dikembangkan adalah BHA yang diperoleh dari tulang sapi. Dibandingkan HASintetis, BHA memiliki keunggulan berupa kandungan mineral alami, struktur berpori, serta keberadaan unsur jejak (*trace elements*) yang berperan dalam proses regenerasi tulang (Adhikara et al., 2024).

Proses sintesis BHA umumnya diawali dengan pemanfaatan limbah tulang sapi yang kemudian mengalami serangkaian proses pembersihan, deproteinasi, delemak (*defatting*), pengeringan, dan kalsinasi untuk menghilangkan komponen organik sehingga diperoleh kristal HA dengan tingkat kemurnian tinggi. Pendekatan ini tidak hanya menghasilkan biomaterial yang memiliki karakteristik menyerupai tulang manusia, tetapi juga memberikan nilai tambah melalui pemanfaatan limbah biologis yang lebih ramah lingkungan dan ekonomis (Budiatin et al., 2020). Menurut Setiya Budiatin et al. (2020), penggunaan metode isolasi non-hazardous mampu menghasilkan BHA dengan kemurnian tinggi tanpa menggunakan bahan kimia berbahaya, sehingga lebih aman untuk aplikasi biomedis dan berpotensi meningkatkan keberlanjutan proses produksi.

Karakterisasi fisikokimia merupakan tahapan penting untuk memastikan bahwa BHA memiliki sifat yang sesuai sebagai biomaterial regeneratif. Berbagai teknik karakterisasi seperti X-ray diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM), dan Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (EDS) banyak digunakan untuk mengevaluasi struktur kristal, gugus fungsi, morfologi permukaan, serta

komposisi unsur penyusun BHA (Adhikara et al., 2024). Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa BHA memiliki fase kristal HA yang stabil dengan rasio kalsium terhadap fosfat (Ca/P) yang mendekati HA biologis, sehingga mampu mempertahankan sifat bioaktif yang diperlukan dalam proses regenerasi tulang (Setiya Budiadin et al., 2020).

Selain komposisi kimia, ukuran partikel dan luas permukaan juga memengaruhi performa biologis suatu biomaterial. Gani et al. (2022) mengembangkan BHA berukuran submikron menggunakan pendekatan *top-down milling* dan melaporkan bahwa pengecilan ukuran partikel mampu meningkatkan luas permukaan spesifik material. Peningkatan luas permukaan tersebut memberikan area kontak yang lebih besar antara biomaterial dan jaringan sekitarnya sehingga dapat meningkatkan adsorpsi protein, adhesi sel, serta aktivitas osteoblas selama proses regenerasi tulang. Temuan ini menunjukkan bahwa optimasi ukuran partikel menjadi salah satu strategi penting dalam meningkatkan bioaktivitas BHA.

Karakteristik morfologi permukaan juga memiliki peran yang tidak kalah penting. Struktur permukaan yang kasar dengan pori-pori saling terhubung (*interconnected porosity*) memberikan ruang bagi infiltrasi sel, pertumbuhan pembuluh darah baru (*angiogenesis*), serta difusi nutrisi menuju area regenerasi. Adhikara et al. (2024) menjelaskan bahwa porositas yang tinggi mampu meningkatkan kemampuan osteokonduktif biomaterial karena menyediakan jalur bagi migrasi sel osteogenik dan pembentukan matriks tulang baru. Oleh karena itu, pengendalian ukuran pori dan distribusinya menjadi salah satu aspek penting dalam pengembangan scaffold berbasis BHA.

Keunggulan lain BHA dibandingkan HA sintesis adalah keberadaan unsur-unsur mineral alami dalam jumlah kecil (*trace elements*), seperti magnesium (Mg), natrium (Na), kalium (K), dan stronsium (Sr), yang masih dipertahankan selama proses sintesis. Unsur-unsur tersebut diketahui berperan dalam meningkatkan aktivitas osteoblas, mempercepat mineralisasi, serta mendukung remodeling tulang. Keberadaan mineral alami tersebut menyebabkan BHA memiliki bioaktivitas yang lebih menyerupai jaringan tulang manusia dibandingkan HA sintesis dengan komposisi yang lebih homogen (Adhikara et al., 2024).

Secara keseluruhan, hasil sintesis berbagai penelitian menunjukkan bahwa karakteristik fisikokimia BHA sangat dipengaruhi oleh metode preparasi, suhu kalsinasi, ukuran partikel, dan proses pemurnian yang digunakan. Meskipun setiap penelitian menerapkan metode sintesis yang berbeda, seluruh penelitian sepakat bahwa BHA memiliki komposisi mineral, kristalinitas, biokompatibilitas, dan porositas yang mendukung penggunaannya sebagai biomaterial regeneratif. Dengan karakteristik tersebut, BHA mampu menyediakan lingkungan mikro yang kondusif bagi adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel pembentuk tulang sehingga menjadi dasar bagi mekanisme osteokonduktivitas yang akan dibahas pada bagian selanjutnya (Adhikara et al., 2024; Budiadin et al., 2020; Gani et al., 2022; Setiya Budiadin et al., 2020).

Osteokonduktivitas

Osteokonduktivitas merupakan kemampuan suatu biomaterial untuk menyediakan kerangka (*scaffold*) yang mendukung perlekatan, migrasi, proliferasi, dan diferensiasi sel osteogenik sehingga memungkinkan terbentuknya jaringan tulang baru pada area defek. Berbeda dengan biomaterial osteoinduktif yang mampu menginduksi diferensiasi sel punca menjadi osteoblas, biomaterial osteokonduktif berperan sebagai matriks pendukung yang

memfasilitasi proses regenerasi tulang secara fisiologis (Oryan et al., 2014). Dalam konteks tersebut BHA menjadi salah satu biomaterial yang banyak dikembangkan karena memiliki karakteristik fisikokimia yang menyerupai mineral penyusun tulang manusia sehingga mampu menciptakan lingkungan yang kondusif bagi proses penyembuhan tulang (Adhikara et al., 2024).

Mekanisme osteokonduktivitas BHA diawali ketika biomaterial diimplantasikan pada area defek tulang. Permukaan BHA yang kaya akan ion kalsium (Ca^{2+}) dan fosfat (PO_4^{3-}) akan berinteraksi dengan cairan tubuh sehingga terbentuk lapisan biologis yang mendukung adsorpsi protein, seperti fibronectin, vitronectin, dan berbagai protein matriks ekstraseluler. Lapisan protein tersebut kemudian menjadi tempat perlekatan (*cell attachment*) bagi sel osteoblas maupun sel progenitor mesenkimal yang bermigrasi menuju lokasi cedera. Proses adhesi ini merupakan tahap awal yang menentukan keberhasilan regenerasi tulang karena memungkinkan sel untuk berproliferasi dan membentuk jaringan tulang baru (Adhikara et al., 2024).

Selain mendukung adhesi sel, struktur permukaan BHA yang berpori juga memberikan ruang bagi infiltrasi jaringan dan pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*). Pori-pori yang saling terhubung (*interconnected porosity*) memungkinkan masuknya sel osteogenik, pembuluh darah, serta nutrisi yang diperlukan selama proses penyembuhan tulang. Angiogenesis merupakan komponen penting dalam regenerasi tulang karena menyediakan oksigen, faktor pertumbuhan, dan nutrisi yang dibutuhkan oleh osteoblas selama proses sintesis matriks tulang (Oryan et al., 2014). Oleh karena itu, karakteristik porositas BHA menjadi salah satu faktor utama yang menentukan efektivitas osteokonduktivitasnya.

Setelah proses adhesi dan angiogenesis berlangsung, sel osteoblas mulai mengalami proliferasi dan diferensiasi sehingga mampu menghasilkan matriks organik tulang yang didominasi oleh kolagen tipe I. Matriks tersebut selanjutnya mengalami mineralisasi melalui deposisi kristal hidroksiapatit baru yang secara bertahap mengisi area defek tulang. Adhikara et al. (2024) menjelaskan bahwa kemiripan komposisi mineral BHA dengan tulang manusia memungkinkan biomaterial ini menjadi substrat yang ideal untuk deposisi mineral baru, sehingga mempercepat pembentukan jaringan tulang yang matang.

Peran BHA dalam mendukung regenerasi tulang juga telah dibuktikan melalui berbagai penelitian *in vivo*. Budiadin et al. (2021) melaporkan bahwa scaffold berbasis BHA yang dikombinasikan dengan gentamisin mampu meningkatkan vaskularisasi serta mempercepat proses remodeling tulang pada model defek tulang. Peningkatan vaskularisasi tersebut menunjukkan bahwa BHA tidak hanya berfungsi sebagai kerangka mekanis, tetapi juga mampu menciptakan lingkungan biologis yang mendukung regenerasi jaringan secara optimal. Hasil penelitian ini diperkuat oleh Gani et al. (2023), yang menunjukkan bahwa penggunaan scaffold berbasis BHA mampu mempercepat fase inflamasi awal, meningkatkan aktivitas osteoblas, dan menghasilkan pembentukan tulang baru yang lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa osteokonduktivitas BHA berkontribusi terhadap percepatan seluruh tahapan penyembuhan tulang, mulai dari fase inflamasi hingga fase remodeling.

Efektivitas osteokonduktivitas BHA juga dipengaruhi oleh karakteristik fisik biomaterial.

Gani et al. (2022) menunjukkan bahwa BHA berukuran submikron memiliki luas permukaan yang lebih besar sehingga meningkatkan interaksi antara biomaterial dan sel osteogenik. Luas permukaan yang lebih tinggi memungkinkan adsorpsi protein dalam jumlah lebih besar dan meningkatkan jumlah titik adhesi sel pada permukaan biomaterial. Dengan demikian, optimasi ukuran partikel menjadi salah satu strategi yang dapat meningkatkan bioaktivitas dan efektivitas regenerasi tulang.

Selain karakteristik fisik, modifikasi BHA melalui kombinasi dengan biomaterial lain juga terbukti meningkatkan kemampuan osteokonduktifnya. Samirah et al. (2021) menunjukkan bahwa penambahan gelatin dan alendronat pada scaffold BHA mampu meningkatkan sifat mekanik sekaligus mempertahankan biokompatibilitas material. Sementara itu, Budiati et al. (2022) melaporkan bahwa kombinasi BHA dengan gelatin dan hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) menghasilkan *injectable bone substitute* yang efektif dalam meningkatkan pembentukan tulang baru pada model osteoporosis. Pengembangan lebih lanjut dilakukan oleh Ratnayake et al. (2024) melalui substitusi fluorida pada scaffold BHA berpori yang mampu meningkatkan bioaktivitas material dan mempercepat proses regenerasi tulang.

Meskipun BHA memiliki kemampuan osteokonduktif yang sangat baik, biomaterial ini pada dasarnya tidak bersifat osteoinduktif. Oleh karena itu, beberapa penelitian mengembangkan BHA dalam bentuk komposit dengan faktor pertumbuhan, obat osteogenik, maupun biomaterial alami lainnya untuk meningkatkan kemampuan biologisnya. Pendekatan tersebut menunjukkan bahwa keberhasilan regenerasi tulang tidak hanya ditentukan oleh karakteristik BHA, tetapi juga dipengaruhi oleh desain scaffold, komposisi material, serta interaksi biologis yang terjadi setelah implantasi (Adhikara et al., 2024).

Secara keseluruhan, berbagai penelitian menunjukkan bahwa mekanisme osteokonduktivitas BHA berlangsung melalui serangkaian proses biologis yang saling berkaitan, meliputi adsorpsi protein, adhesi sel, proliferasi dan diferensiasi osteoblas, angiogenesis, deposisi matriks ekstraseluler, mineralisasi, hingga remodeling tulang. Kemiripan komposisi mineral dengan tulang manusia, struktur berpori, biokompatibilitas yang tinggi, serta kemampuan mendukung pembentukan jaringan tulang baru menjadikan BHA sebagai salah satu biomaterial osteokonduktif yang paling menjanjikan untuk aplikasi regenerasi tulang. Namun demikian, penelitian lanjutan masih diperlukan untuk mengoptimalkan sifat biologis BHA melalui modifikasi material dan evaluasi klinis jangka panjang sehingga pemanfaatannya dapat semakin luas dalam praktik kedokteran regeneratif.

Pengembangan Scaffold dan Bone Substitute Berbasis BHA

Perkembangan rekayasa jaringan tulang telah mendorong pemanfaatan BHA tidak hanya sebagai bahan pengisi defek tulang (*bone filler*), tetapi juga sebagai komponen utama dalam pengembangan *scaffold* dan *bone substitute* yang mampu memberikan dukungan mekanik sekaligus lingkungan biologis yang kondusif bagi regenerasi tulang. Sebagian besar penelitian melaporkan bahwa BHA memiliki sifat biokompatibel, osteokonduktif, dan bioaktif sehingga sesuai digunakan sebagai matriks dasar dalam berbagai formulasi biomaterial regeneratif (Adhikara et al., 2024). Namun demikian, sifat alami BHA yang relatif rapuh (*brittle*) dan memiliki kekuatan mekanik yang terbatas menjadi tantangan utama,

sehingga berbagai modifikasi material dilakukan untuk meningkatkan performa biologis maupun mekaniknya.

Salah satu pendekatan yang banyak dikembangkan adalah kombinasi BHA dengan biomaterial alami maupun polimer sintetis untuk membentuk *scaffold* tiga dimensi yang menyerupai matriks ekstraseluler tulang. Struktur *scaffold* yang ideal tidak hanya berfungsi sebagai penyangga mekanis, tetapi juga harus mampu menyediakan ruang bagi adhesi, proliferasi, diferensiasi sel, serta pembentukan pembuluh darah baru. Adhikara et al. (2024) menjelaskan bahwa keberhasilan suatu *scaffold* sangat dipengaruhi oleh porositas, ukuran pori, interkonektivitas, kekuatan mekanik, dan laju biodegradasi yang seimbang dengan proses pembentukan jaringan tulang baru. Oleh karena itu, pengembangan *scaffold* berbasis BHA lebih banyak diarahkan pada pembentukan struktur berpori yang mampu mendukung osteokonduktivitas sekaligus mempertahankan stabilitas mekanik selama proses penyembuhan.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penambahan gelatin merupakan salah satu strategi yang efektif untuk meningkatkan sifat biologis *scaffold* berbasis BHA. Gelatin merupakan polimer alami hasil hidrolisis kolagen yang memiliki biokompatibilitas tinggi dan mengandung motif pengenalan sel sehingga mampu meningkatkan adhesi serta proliferasi osteoblas. Samirah et al. (2021) mengembangkan *scaffold* yang terdiri atas BHA, gelatin, dan alendronat dengan proses *cross-linking* menggunakan glutaraldehid. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penambahan gelatin tidak hanya meningkatkan stabilitas struktur *scaffold*, tetapi juga memperbaiki sifat mekanik dan mempertahankan porositas yang dibutuhkan selama proses regenerasi tulang. Selain itu, kombinasi tersebut mampu menyediakan lingkungan yang lebih mendukung diferensiasi osteoblas dibandingkan penggunaan BHA tunggal.

Pengembangan BHA juga dilakukan dalam bentuk injectable bone substitute (IBS) untuk mengatasi keterbatasan *scaffold* padat, terutama pada defek tulang yang memiliki bentuk kompleks dan sulit dijangkau melalui prosedur implantasi konvensional. Budiadin et al. (2022) mengembangkan komposit BHA yang dikombinasikan dengan gelatin dan hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) sebagai matriks hidrogel, kemudian diperkaya dengan alendronat sebagai agen antiresorpsi tulang. Formulasi tersebut menghasilkan material yang dapat diinjeksi langsung ke lokasi defek, mampu mengikuti bentuk rongga tulang, serta tetap mempertahankan kemampuan osteokonduktif setelah proses implantasi. Dibandingkan *scaffold* konvensional, *injectable bone substitute* memberikan keuntungan berupa prosedur yang lebih minimal invasif, distribusi material yang lebih merata, serta waktu operasi yang lebih singkat.

Peran HPMC dalam formulasi *injectable bone substitute* tidak hanya sebagai agen pembentuk gel, tetapi juga berfungsi meningkatkan viskositas, stabilitas suspensi, dan kemampuan retensi material pada lokasi implantasi. Sifat hidrofilik HPMC memungkinkan terbentuknya matriks hidrogel yang mendukung difusi nutrisi dan metabolit selama proses regenerasi jaringan. Di sisi lain, keberadaan gelatin dalam formulasi tersebut meningkatkan sifat biologis material melalui peningkatan interaksi antara biomaterial dan sel osteogenik. Sinergi antara BHA, HPMC, dan gelatin menghasilkan komposit yang memiliki karakteristik fisik serta biologis yang lebih baik dibandingkan penggunaan BHA sebagai material tunggal.

(Budiatin et al., 2022).

Selain modifikasi menggunakan polimer, pengembangan BHA juga diarahkan pada penambahan molekul terapeutik yang mampu meningkatkan efektivitas regenerasi tulang. Salah satu pendekatan yang banyak dikembangkan adalah penambahan alendronat, yaitu golongan bifosfonat yang berperan menghambat aktivitas osteoklas sehingga mengurangi resorpsi tulang. Samirah et al. (2021) dan Budiatin et al. (2022) melaporkan bahwa kombinasi alendronat dengan BHA mampu mempertahankan keseimbangan proses remodeling tulang melalui peningkatan aktivitas osteoblas dan penurunan aktivitas osteoklas. Strategi ini dinilai sangat potensial terutama untuk terapi defek tulang yang berkaitan dengan osteoporosis, di mana proses resorpsi tulang berlangsung lebih cepat dibandingkan pembentukan tulang baru.

Pendekatan lain yang juga berkembang adalah pemanfaatan BHA sebagai sistem penghantaran lokal antibiotik. Budiatin et al. (2021) mengembangkan *scaffold* berbasis BHA yang diperkaya dengan gentamisin untuk mengurangi risiko infeksi pada lokasi implantasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi tersebut tidak hanya mempertahankan sifat osteokonduktif BHA, tetapi juga mempercepat vaskularisasi dan remodeling tulang. Temuan ini menunjukkan bahwa BHA dapat berfungsi sebagai *drug carrier* yang mampu melepaskan antibiotik secara lokal tanpa mengganggu proses pembentukan jaringan tulang. Pendekatan ini memberikan keuntungan karena dapat menurunkan risiko infeksi pascaimplantasi sekaligus mengurangi efek samping penggunaan antibiotik sistemik.

Perkembangan terbaru dalam rekayasa biomaterial juga ditunjukkan oleh Ratnayake et al. (2024), yang mengembangkan fluoride-substituted bovine hydroxyapatite scaffold dengan struktur berpori. Substitusi fluorida bertujuan meningkatkan stabilitas kristal hidroksiapatit serta memperbaiki sifat mekanik material tanpa mengurangi biokompatibilitasnya. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa *scaffold* yang mengandung fluorida memiliki kemampuan yang lebih baik dalam mendukung infiltrasi sel dan pembentukan jaringan tulang baru dibandingkan BHA konvensional. Modifikasi ini menunjukkan bahwa perubahan komposisi kimia biomaterial dapat menjadi strategi untuk meningkatkan bioaktivitas tanpa mengubah mekanisme dasar osteokonduktivitas BHA.

Selain aspek biologis, sifat mechanical strength dan biodegradasi merupakan parameter penting dalam pengembangan *scaffold* regeneratif. Sebagian besar penelitian sepakat bahwa *scaffold* berbasis BHA harus memiliki kekuatan mekanik yang cukup untuk mempertahankan stabilitas pada area defek tulang, namun tetap mengalami degradasi secara bertahap seiring pembentukan jaringan tulang baru (Adhikara et al., 2024). Laju biodegradasi yang terlalu cepat dapat menyebabkan hilangnya dukungan mekanik sebelum tulang terbentuk sempurna, sedangkan degradasi yang terlalu lambat dapat menghambat proses remodeling. Oleh karena itu, modifikasi komposisi material melalui penambahan gelatin, HPMC, maupun substitusi ion menjadi pendekatan yang banyak dilakukan untuk memperoleh keseimbangan antara stabilitas mekanik dan kemampuan degradasi biologis.

Secara keseluruhan, berbagai penelitian menunjukkan bahwa pengembangan *scaffold* dan *bone substitute* berbasis BHA telah mengalami kemajuan yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Meskipun menggunakan pendekatan formulasi yang berbeda, seluruh penelitian menunjukkan arah yang sama, yaitu meningkatkan bioaktivitas, sifat mekanik, dan

kemampuan osteokonduktif BHA melalui kombinasi dengan polimer alami, agen terapeutik, maupun modifikasi komposisi kimia. Temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa BHA tidak lagi dipandang hanya sebagai biomaterial pengisi tulang, tetapi telah berkembang menjadi platform biomaterial multifungsi yang berpotensi mendukung regenerasi tulang secara lebih efektif. Namun demikian, penelitian lanjutan masih diperlukan untuk mengevaluasi stabilitas jangka panjang, keamanan klinis, serta standarisasi formulasi sehingga berbagai inovasi tersebut dapat diimplementasikan secara luas dalam praktik klinis.

Efektivitas BHA Berdasarkan Penelitian *In Vivo* dan Klinis

Efektivitas BHA sebagai biomaterial regeneratif tidak hanya ditentukan oleh karakteristik fisikokimianya, tetapi juga oleh kemampuannya dalam mendukung proses penyembuhan tulang setelah implantasi. Berbagai penelitian *in vivo* maupun studi klinis menunjukkan bahwa BHA mampu mempercepat pembentukan tulang baru melalui mekanisme osteokonduktivitas yang melibatkan angiogenesis, proliferasi osteoblas, deposisi matriks tulang, dan remodeling jaringan. Temuan tersebut menunjukkan bahwa BHA tidak hanya berfungsi sebagai material pengisi (*bone filler*), tetapi juga berperan aktif dalam menciptakan lingkungan biologis yang mendukung regenerasi tulang (Adhikara et al., 2024).

Salah satu indikator utama keberhasilan biomaterial regeneratif adalah kemampuannya dalam meningkatkan pembentukan tulang baru (*new bone formation*). Sebagian besar penelitian yang dianalisis menunjukkan bahwa implantasi BHA menghasilkan peningkatan deposisi matriks tulang pada area defek dibandingkan proses penyembuhan alami. Gani et al. (2023) melaporkan bahwa penggunaan *bovine hydroxyapatite*-based scaffold pada model defek tulang tikus mampu mempercepat pembentukan jaringan tulang baru sejak fase awal penyembuhan. Peningkatan tersebut ditandai dengan meningkatnya aktivitas osteoblas serta terbentuknya trabekula tulang yang lebih matang pada kelompok yang menerima implantasi BHA dibandingkan kelompok kontrol. Temuan tersebut memperkuat peran BHA sebagai biomaterial osteokonduktif yang mampu menyediakan substrat bagi pertumbuhan jaringan tulang baru.

Hasil serupa juga dilaporkan oleh Budiati et al. (2022), yang mengevaluasi komposit BHA-gelatin-hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) dengan alendronat sebagai *injectable bone substitute* pada model osteoporosis. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa formulasi berbasis BHA mampu meningkatkan pembentukan tulang baru meskipun berada pada kondisi metabolisme tulang yang mengalami gangguan. Penambahan alendronat berperan menghambat aktivitas osteoklas sehingga keseimbangan antara proses resorpsi dan pembentukan tulang dapat dipertahankan. Dibandingkan penggunaan BHA tanpa modifikasi, formulasi komposit tersebut memberikan respons osteogenik yang lebih baik, menunjukkan bahwa kombinasi biomaterial dengan agen terapeutik dapat meningkatkan efektivitas regenerasi tulang.

Selain pembentukan tulang baru, angiogenesis merupakan proses biologis yang sangat penting dalam keberhasilan regenerasi jaringan. Pembentukan pembuluh darah baru memungkinkan tersedianya oksigen, nutrisi, dan berbagai faktor pertumbuhan yang diperlukan selama proses diferensiasi osteoblas dan mineralisasi tulang. Budiati et al. (2021) melaporkan bahwa scaffold berbasis BHA yang diperkaya dengan gentamisin mampu

meningkatkan vaskularisasi pada area defek tulang. Peningkatan jumlah pembuluh darah tersebut diikuti oleh proses remodeling yang berlangsung lebih cepat dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa keberhasilan regenerasi tulang tidak hanya dipengaruhi oleh kemampuan osteokonduktif BHA, tetapi juga oleh kemampuannya menciptakan lingkungan mikro yang mendukung pembentukan jaringan vaskular.

Temuan tersebut sejalan dengan hasil penelitian Gani et al. (2023), yang menunjukkan bahwa scaffold berbasis BHA mampu mempercepat fase inflamasi awal sebagai bagian dari proses penyembuhan fisiologis. Respon inflamasi yang terkendali berperan dalam merekrut sel progenitor mesenkimal dan merangsang pelepasan berbagai sitokin serta faktor pertumbuhan yang dibutuhkan selama regenerasi tulang. Dengan demikian, BHA tidak hanya berfungsi sebagai penyangga mekanis, tetapi juga berkontribusi terhadap regulasi respon biologis yang mendukung penyembuhan jaringan.

Tahap berikutnya dalam proses regenerasi adalah remodeling tulang, yaitu proses penggantian jaringan tulang imatur menjadi tulang lamelar yang memiliki struktur dan fungsi menyerupai tulang normal. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa BHA mampu mempertahankan stabilitas pada area implantasi selama berlangsungnya remodeling sehingga memberikan waktu yang cukup bagi pembentukan jaringan tulang baru. Budiati et al. (2021) melaporkan bahwa scaffold berbasis BHA mempercepat remodeling tulang melalui peningkatan vaskularisasi dan aktivitas osteoblas, sedangkan Gani et al. (2023) menunjukkan bahwa penggunaan scaffold BHA menghasilkan organisasi trabekula yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Kesamaan hasil tersebut menunjukkan bahwa kemampuan osteokonduktif BHA berlangsung secara berkelanjutan mulai dari fase inflamasi hingga fase remodeling.

Meskipun sebagian besar bukti ilmiah masih berasal dari penelitian *in vivo*, translasi penggunaan BHA ke praktik klinis mulai menunjukkan hasil yang menjanjikan. Santoso et al. (2023) mengevaluasi penggunaan bovine-derived hydroxyapatite xenograft sebagai material pengisi defek tulang pada prosedur *opening-wedge high tibial osteotomy*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa BHA mampu mengisi defek tulang secara efektif, mempertahankan stabilitas struktur tulang, serta mendukung proses penyembuhan tanpa menimbulkan komplikasi klinis yang bermakna. Temuan tersebut menunjukkan bahwa performa biologis BHA yang telah dibuktikan pada penelitian eksperimental juga dapat diterapkan pada kondisi klinis, sehingga memperkuat potensinya sebagai biomaterial alternatif dalam praktik ortopedi.

Meskipun seluruh penelitian menunjukkan kecenderungan hasil yang positif, terdapat beberapa perbedaan dalam efektivitas regenerasi yang dilaporkan. Variasi tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan metode sintesis BHA, ukuran partikel, komposisi scaffold, jenis biomaterial pendukung, model hewan yang digunakan, lokasi defek tulang, serta lama periode observasi. Sebagai contoh, penelitian Budiati et al. (2022) menggunakan model osteoporosis yang memiliki karakteristik biologis berbeda dibandingkan model defek tulang normal yang digunakan oleh Gani et al. (2023). Selain itu, modifikasi BHA melalui penambahan gelatin, HPMC, alendronat, maupun gentamisin memberikan respons biologis yang berbeda sesuai dengan tujuan pengembangan masing-masing biomaterial. Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa efektivitas BHA tidak hanya ditentukan oleh material dasar,

tetapi juga oleh desain biomaterial dan kondisi biologis tempat material tersebut diaplikasikan.

Secara keseluruhan, sintesis berbagai penelitian menunjukkan bahwa BHA memiliki efektivitas yang konsisten dalam mendukung proses regenerasi tulang melalui peningkatan pembentukan tulang baru, stimulasi angiogenesis, percepatan remodeling, serta perbaikan penyembuhan defek tulang. Bukti dari penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa BHA mampu menciptakan lingkungan biologis yang mendukung aktivitas osteoblas dan pembentukan jaringan tulang yang matang, sedangkan hasil studi klinis menunjukkan bahwa biomaterial ini memiliki potensi untuk diaplikasikan pada penanganan defek tulang pada manusia. Meskipun demikian, penelitian klinis dengan jumlah subjek yang lebih besar, periode tindak lanjut yang lebih panjang, serta desain uji klinis yang lebih kuat masih diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan jangka panjang BHA sebelum penggunaannya dapat diadopsi secara luas dalam praktik klinis.

Prospek dan Tantangan Pengembangan BHA

Perkembangan ilmu biomaterial dalam beberapa dekade terakhir telah mengubah paradigma penggunaan biomaterial dari sekadar pengisi defek tulang (*bone filler*) menjadi material bioaktif yang mampu berinteraksi dengan jaringan biologis untuk mendukung proses regenerasi secara lebih optimal. Dalam konteks tersebut, BHA menjadi salah satu biomaterial alami yang terus mengalami pengembangan karena memiliki kemiripan komposisi mineral dengan tulang manusia, biokompatibilitas yang tinggi, serta kemampuan osteokonduktif yang telah dibuktikan melalui berbagai penelitian eksperimental maupun klinis (Adhikara et al., 2024). Meskipun demikian, perkembangan teknologi biomaterial menuntut BHA untuk tidak hanya berfungsi sebagai matriks osteokonduktif, tetapi juga sebagai platform multifungsi yang mampu mendukung regenerasi jaringan melalui berbagai pendekatan rekayasa biomaterial modern.

Salah satu arah pengembangan yang paling menjanjikan adalah pemanfaatan nano-bovine hydroxyapatite (nano-BHA). Pengecilan ukuran partikel hingga skala nanometer mampu meningkatkan luas permukaan spesifik biomaterial sehingga memperbesar interaksi antara material dengan protein, sel, maupun faktor pertumbuhan yang terlibat dalam regenerasi tulang. Halim et al. (2021) menjelaskan bahwa nano-hydroxyapatite memiliki kemampuan yang lebih baik dalam meningkatkan adhesi, proliferasi, dan diferensiasi osteoblas dibandingkan hydroxyapatite berukuran mikrometer. Selain itu, ukuran partikel yang lebih kecil memungkinkan biomaterial meniru struktur mineral alami tulang secara lebih baik sehingga meningkatkan bioaktivitas dan mempercepat proses mineralisasi. Sejalan dengan hal tersebut, Adhikara et al. (2024) menegaskan bahwa pengembangan nano-BHA merupakan salah satu strategi utama untuk meningkatkan efektivitas biomaterial alami dalam aplikasi rekayasa jaringan tulang.

Selain sebagai biomaterial osteokonduktif, BHA juga memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai sistem penghantaran obat (*drug delivery system*). Struktur berpori dan luas permukaan yang tinggi memungkinkan BHA mengadsorpsi berbagai senyawa bioaktif, seperti antibiotik, faktor pertumbuhan, protein osteogenik, maupun obat antiresorpsi tulang, kemudian melepaskannya secara bertahap pada lokasi implantasi. Halim et al. (2021) menyatakan bahwa hydroxyapatite berukuran nano merupakan pembawa obat

yang menjanjikan karena memiliki kemampuan mengontrol pelepasan obat (*controlled release*) sekaligus mempertahankan biokompatibilitas yang tinggi. Pendekatan ini memungkinkan terapi lokal yang lebih efektif dengan mengurangi efek samping akibat pemberian obat secara sistemik. Pengembangan BHA sebagai *drug delivery system* juga sejalan dengan penelitian Budiatin et al. (2021) dan Budiatin et al. (2022), yang menunjukkan bahwa kombinasi BHA dengan gentamisin maupun alendronat mampu meningkatkan efektivitas regenerasi tulang sekaligus memberikan fungsi terapeutik tambahan.

Perkembangan teknologi manufaktur biomaterial turut membuka peluang pemanfaatan BHA dalam teknik three-dimensional (3D) printing. Teknologi ini memungkinkan pembuatan *scaffold* dengan bentuk, ukuran, porositas, dan geometri yang disesuaikan dengan karakteristik defek tulang pasien. Fang et al. (2022) menjelaskan bahwa integrasi biomaterial berbasis hydroxyapatite dengan teknologi pencetakan tiga dimensi memungkinkan terciptanya *patient-specific scaffold* yang memiliki distribusi pori lebih seragam, kekuatan mekanik yang lebih baik, serta kemampuan mendukung pertumbuhan jaringan tulang secara optimal. Dibandingkan metode fabrikasi konvensional, teknologi 3D printing memberikan fleksibilitas yang lebih tinggi dalam menghasilkan biomaterial yang sesuai dengan kebutuhan klinis individual. Oleh karena itu, pengembangan BHA berbasis teknologi manufaktur aditif diperkirakan akan menjadi salah satu fokus penelitian pada masa mendatang.

Arah perkembangan biomaterial modern juga mengarah pada konsep smart biomaterials, yaitu biomaterial yang tidak hanya berfungsi sebagai penyangga mekanis, tetapi juga mampu memberikan respons terhadap lingkungan biologis di sekitarnya. Fang et al. (2022) menjelaskan bahwa biomaterial generasi terbaru dirancang agar mampu merespons perubahan pH, suhu, aktivitas enzim, maupun sinyal biologis lainnya sehingga dapat mengatur pelepasan obat atau faktor pertumbuhan secara lebih terkontrol. Dalam konteks ini, BHA memiliki potensi besar untuk dikombinasikan dengan nanopartikel, hidrogel, polimer biodegradable, maupun biomolekul aktif sehingga menghasilkan biomaterial multifungsi yang tidak hanya mendukung osteokonduktivitas, tetapi juga mempercepat penyembuhan tulang melalui mekanisme biologis yang lebih kompleks.

Meskipun berbagai inovasi menunjukkan prospek yang menjanjikan, translasi hasil penelitian menuju aplikasi klinis masih menghadapi sejumlah tantangan. Sebagian besar bukti ilmiah mengenai efektivitas BHA masih berasal dari penelitian *in vitro* dan *in vivo*, sedangkan jumlah uji klinis pada manusia masih relatif terbatas. Adhikara et al. (2024) menekankan bahwa diperlukan penelitian klinis dengan desain yang lebih kuat, jumlah subjek yang lebih besar, serta periode tindak lanjut yang lebih panjang untuk memastikan keamanan dan efektivitas BHA dalam berbagai indikasi klinis. Selain itu, variasi metode sintesis, suhu kalsinasi, ukuran partikel, serta komposisi biomaterial menyebabkan karakteristik BHA yang dihasilkan berbeda antarpenelitian sehingga menyulitkan proses standardisasi.

Standardisasi produksi menjadi tantangan penting dalam pengembangan BHA sebagai biomaterial medis. Perbedaan sumber tulang sapi, metode deproteinasi, proses kalsinasi, dan teknik fabrikasi dapat memengaruhi kristalinitas, rasio kalsium-fosfat, porositas, serta sifat

mekanik biomaterial. Variasi tersebut berpotensi menyebabkan perbedaan respons biologis ketika diaplikasikan pada jaringan tulang. Oleh karena itu, diperlukan protokol produksi yang terstandarisasi serta pengendalian mutu yang konsisten agar BHA yang dihasilkan memiliki kualitas, keamanan, dan efektivitas yang seragam sebelum digunakan secara luas dalam praktik klinis (Adhikara et al., 2024).

Selain aspek produksi, penelitian jangka panjang juga masih diperlukan untuk mengevaluasi biodegradasi biomaterial, stabilitas mekanik, respons imun, serta keberhasilan implantasi dalam periode waktu yang lebih lama. Zaffarin et al. (2021) dalam tinjauan sistematisnya menekankan bahwa meskipun hydroxyapatite menunjukkan hasil yang sangat baik dalam meningkatkan regenerasi tulang, sebagian besar penelitian masih memiliki periode observasi yang relatif singkat sehingga belum sepenuhnya menggambarkan keberhasilan remodeling tulang dalam jangka panjang. Evaluasi terhadap keamanan biologis, integrasi jaringan, serta potensi komplikasi pascaimplantasi menjadi aspek penting yang harus diperhatikan sebelum BHA dapat diimplementasikan secara luas sebagai biomaterial regeneratif.

Secara keseluruhan, berbagai penelitian menunjukkan bahwa BHA memiliki prospek yang sangat baik untuk dikembangkan sebagai biomaterial generasi berikutnya dalam bidang rekayasa jaringan tulang. Pengembangan nano-BHA, sistem penghantaran obat, teknologi 3D printing, serta biomaterial cerdas membuka peluang untuk meningkatkan efektivitas regenerasi tulang secara signifikan. Namun, keberhasilan implementasi klinis tidak hanya bergantung pada inovasi teknologi, tetapi juga memerlukan standarisasi proses produksi, pengujian praklinis dan klinis yang komprehensif, serta evaluasi keamanan jangka panjang. Dengan dukungan penelitian yang berkelanjutan, BHA berpotensi menjadi biomaterial alami yang tidak hanya berfungsi sebagai scaffold osteokonduktif, tetapi juga sebagai platform terapi regeneratif yang mampu menjawab kebutuhan pengobatan defek tulang di masa depan.

Sintesis Literatur dan *Research Gap*

Hasil sintesis dari empat belas artikel yang dianalisis menunjukkan bahwa BHA memiliki potensi yang besar sebagai biomaterial osteokonduktif dalam regenerasi tulang. Seluruh penelitian yang ditinjau secara konsisten melaporkan bahwa BHA memiliki biokompatibilitas yang baik, komposisi mineral yang menyerupai tulang manusia, serta kemampuan mendukung adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel osteogenik. Karakteristik tersebut memungkinkan BHA berperan sebagai *scaffold* biologis yang mendukung pembentukan tulang baru melalui mekanisme osteokonduktivitas. Kesamaan temuan tersebut menunjukkan bahwa BHA telah berkembang menjadi salah satu biomaterial alami yang menjanjikan untuk aplikasi ortopedi dan rekayasa jaringan tulang (Adhikara et al., 2024).

Meskipun memiliki kesimpulan yang serupa mengenai efektivitas BHA, masing-masing penelitian mengembangkan pendekatan yang berbeda sesuai dengan tujuan penelitian. Penelitian Budiati et al. (2020) dan Gani et al. (2022) lebih menitikberatkan pada proses sintesis dan karakterisasi fisikokimia BHA, sedangkan penelitian Samirah et al. (2021), Budiati et al. (2021), dan Budiati et al. (2022) berfokus pada pengembangan komposit biomaterial melalui kombinasi BHA dengan gelatin, HPMC, alendronat, maupun antibiotik. Di

sisi lain, penelitian Gani et al. (2023) dan Santoso et al. (2023) lebih menekankan evaluasi efektivitas biologis melalui model hewan dan aplikasi klinis. Perbedaan fokus tersebut menunjukkan bahwa penelitian mengenai BHA telah berkembang dari tahap karakterisasi material menuju pengembangan biomaterial fungsional dan implementasi klinis.

Hasil sintesis juga menunjukkan bahwa modifikasi BHA melalui penambahan biomaterial lain maupun agen terapeutik mampu meningkatkan performa biologis dibandingkan penggunaan BHA tunggal. Kombinasi dengan gelatin meningkatkan biokompatibilitas dan adhesi sel, HPMC memperbaiki sifat injektabilitas dan stabilitas formulasi, sedangkan alendronat serta gentamisin memberikan fungsi terapeutik tambahan tanpa mengurangi sifat osteokonduktif material. Temuan tersebut menunjukkan bahwa pengembangan biomaterial saat ini tidak lagi berfokus pada penggunaan material tunggal, tetapi mengarah pada pembentukan biomaterial komposit yang memiliki berbagai fungsi biologis sekaligus.

Meskipun demikian, beberapa keterbatasan masih ditemukan pada penelitian-penelitian yang telah dipublikasikan. Sebagian besar penelitian masih menggunakan model *in vitro* dan *in vivo* sehingga bukti klinis mengenai keamanan dan efektivitas BHA pada manusia masih relatif terbatas. Selain itu, terdapat variasi metode sintesis, suhu kalsinasi, ukuran partikel, komposisi scaffold, serta teknik fabrikasi yang menyebabkan karakteristik fisikokimia BHA berbeda antarpelitian. Variasi tersebut menyulitkan perbandingan langsung terhadap hasil penelitian dan belum memungkinkan ditetapkan metode produksi yang baku.

Keterbatasan lainnya adalah belum adanya standar internasional mengenai proses produksi BHA yang meliputi pemilihan bahan baku, metode deproteinasi, suhu kalsinasi, ukuran partikel, serta parameter karakterisasi material. Perbedaan prosedur produksi dapat memengaruhi kristalinitas, porositas, rasio kalsium-fosfat, dan sifat mekanik biomaterial sehingga berpotensi menghasilkan respons biologis yang berbeda setelah implantasi. Oleh karena itu, standardisasi proses fabrikasi menjadi salah satu tantangan utama dalam pengembangan BHA sebagai biomaterial medis.

Selain aspek produksi, penelitian mengenai BHA juga masih didominasi oleh evaluasi terhadap osteokonduktivitas, sedangkan pengembangan biomaterial multifungsi masih relatif terbatas. Beberapa artikel telah menunjukkan potensi pemanfaatan BHA sebagai *drug delivery system*, biomaterial berbasis nano, maupun *smart biomaterial*, namun penelitian tersebut masih berada pada tahap awal dan memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi praklinis dan klinis dengan desain yang lebih komprehensif (Halim et al., 2021; Fang et al., 2022).

Berdasarkan hasil sintesis literatur, beberapa *research gap* yang masih perlu dikembangkan dapat diidentifikasi. Pertama, diperlukan lebih banyak penelitian klinis dengan jumlah subjek yang lebih besar dan periode tindak lanjut yang lebih panjang untuk mengevaluasi efektivitas serta keamanan jangka panjang penggunaan BHA pada berbagai jenis defek tulang. Kedua, diperlukan standardisasi metode sintesis dan karakterisasi BHA agar kualitas biomaterial yang dihasilkan lebih konsisten dan dapat direproduksi. Ketiga, penelitian mengenai integrasi BHA dengan teknologi terkini, seperti pencetakan tiga dimensi (*3D printing*), biomaterial responsif (*smart biomaterials*), sistem penghantaran obat (*drug delivery system*), serta rekayasa jaringan berbasis sel dan faktor pertumbuhan masih perlu dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas regenerasi tulang. Keempat, evaluasi

terhadap aspek biodegradasi, respons imun, serta interaksi jangka panjang antara biomaterial dan jaringan tulang juga masih memerlukan penelitian yang lebih mendalam.

Secara keseluruhan, sintesis literatur menunjukkan bahwa BHA merupakan biomaterial alami yang memiliki prospek sangat baik untuk dikembangkan sebagai bahan regeneratif dalam bidang ortopedi dan kedokteran gigi. Perkembangan penelitian dalam beberapa tahun terakhir menunjukkan adanya pergeseran dari penggunaan BHA sebagai pengisi tulang konvensional menuju biomaterial multifungsi yang mampu berperan sebagai *scaffold*, sistem penghantaran obat, dan platform rekayasa jaringan. Namun, agar pemanfaatannya dapat diterapkan secara luas dalam praktik klinis, diperlukan penelitian lanjutan yang mampu menjembatani hasil penelitian laboratorium dengan kebutuhan aplikasi klinis melalui standarisasi material, inovasi teknologi, dan uji klinis yang lebih komprehensif.

Keimpulan

Berdasarkan hasil sintesis dari 14 artikel yang dianalisis, dapat disimpulkan bahwa BHA merupakan biomaterial alami yang memiliki potensi besar sebagai biomaterial osteokonduktif dalam regenerasi tulang. Potensi tersebut didukung oleh karakteristik fisikokimia BHA yang menyerupai mineral penyusun tulang manusia, meliputi komposisi kalsium-fosfat, kristalinitas yang baik, porositas yang mendukung infiltrasi sel, serta biokompatibilitas yang tinggi. Karakteristik tersebut memungkinkan BHA berfungsi sebagai *scaffold* yang menyediakan lingkungan mikro yang kondusif bagi adhesi, proliferasi, diferensiasi osteoblas, pembentukan pembuluh darah baru, deposisi matriks tulang, hingga proses remodeling.

Perkembangan penelitian menunjukkan bahwa pemanfaatan BHA telah mengalami kemajuan yang signifikan, tidak hanya sebagai bahan pengisi defek tulang, tetapi juga sebagai komponen utama dalam pengembangan *scaffold* dan *injectable bone substitute*. Kombinasi BHA dengan biomaterial seperti gelatin, *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), alendronat, antibiotik, maupun substitusi ion fluorida terbukti mampu meningkatkan sifat mekanik, bioaktivitas, dan efektivitas regenerasi tulang dibandingkan penggunaan BHA sebagai material tunggal. Selain itu, hasil penelitian *in vivo* dan studi klinis menunjukkan bahwa BHA mampu mempercepat pembentukan tulang baru, meningkatkan angiogenesis, mendukung remodeling tulang, serta memberikan hasil penyembuhan yang baik pada berbagai model defek tulang.

Meskipun demikian, implementasi BHA dalam praktik klinis secara luas masih menghadapi beberapa tantangan. Variasi metode sintesis, karakteristik material, dan formulasi menyebabkan belum adanya standarisasi produksi yang dapat menjamin konsistensi kualitas biomaterial. Selain itu, sebagian besar bukti ilmiah masih berasal dari penelitian praklinis sehingga diperlukan lebih banyak uji klinis dengan desain penelitian yang kuat, jumlah subjek yang memadai, dan periode tindak lanjut yang lebih panjang untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjang penggunaan BHA pada manusia.

Secara keseluruhan, literature review ini menunjukkan bahwa BHA merupakan biomaterial osteokonduktif yang menjanjikan untuk aplikasi regenerasi tulang. Integrasi BHA dengan teknologi biomaterial modern, seperti nano-biomaterial, *drug delivery system*, *3D printing*, dan *smart biomaterials*, berpotensi meningkatkan performa biologis serta memperluas aplikasinya dalam bidang ortopedi dan kedokteran gigi. Oleh karena itu,

pengembangan teknologi fabrikasi yang terstandarisasi serta penelitian translasional yang berkelanjutan menjadi langkah penting untuk mendukung pemanfaatan BHA sebagai biomaterial regeneratif yang aman, efektif, dan siap diterapkan dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Adhikara, A. G., Maharani, A. P., Puspitasari, A., Nuswantoro, N. F., Juliadmi, D., Maras, M. A. J., Nugroho, D. B., Saksono, B., & Gunawarman. (2024). Bovine hydroxyapatite for bone tissue engineering: Preparation, characterization, challenges, and future perspectives. *European Polymer Journal*, 214, 113171. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.113171>
- Budiatin, A. S., Gani, M. A., Putri, B. R. K. H., Samirah, S., Hikmawati, D., Putra, A. P., Su'aidah, N., & Khotib, J. (2022). In vivo study of bovine hydroxyapatite-gelatin-hydroxypropyl methylcellulose with alendronate as injectable bone substitute composite in osteoporotic animal model. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 13(4), 261–265. https://doi.org/10.4103/JAPTR.JAPTR_266_22
- Budiatin, A. S., Gani, M. A., Samirah, Ardianto, C., Raharjanti, A. M., Septiani, I., Putri, N. P. K. P., & Khotib, J. (2021a). Bovine Hydroxyapatite-Based Bone Scaffold with Gentamicin Accelerates Vascularization and Remodeling of Bone Defect. *International Journal of Biomaterials*, 2021(1), 5560891. <https://doi.org/10.1155/2021/5560891>
- Budiatin, A. S., Gani, M. A., Samirah, Ardianto, C., Raharjanti, A. M., Septiani, I., Putri, N. P. K. P., & Khotib, J. (2021b). Bovine Hydroxyapatite-Based Bone Scaffold with Gentamicin Accelerates Vascularization and Remodeling of Bone Defect. *International Journal of Biomaterials*, 2021, 5560891. <https://doi.org/10.1155/2021/5560891>
- Budiatin, A. S., Gani, M. A., Samirah, Ardianto, C., Raharjanti, A. M., Septiani, I., Putri, N. P. K. P., & Khotib, J. (2021c). Bovine Hydroxyapatite-Based Bone Scaffold with Gentamicin Accelerates Vascularization and Remodeling of Bone Defect. *International Journal of Biomaterials*, 2021, 5560891. <https://doi.org/10.1155/2021/5560891>
- Budiatin, A. S., Hikmawati, D., Putra, A. P., Aryani, T., Wenny, P. N., & Novitasari. (2020). Exploration of bovine bone waste as source of bovine hydroxyapatite synthesis and its composite with gelatin-hydroxypropylmethyl cellulose as injectable bone substitute. *Ecology, Environment and Conservation*, 26, S135–S140. <https://scholar.unair.ac.id/en/publications/exploration-of-bovine-bone-waste-as-source-of-bovine-hydroxyapati/>
- Dias, A. M., do Nascimento Canhas, I., Bruziquesi, C. G. O., Speziali, M. G., Sinisterra, R. D., & Cortés, M. E. (2023). Magnesium (Mg²⁺), Strontium (Sr²⁺), and Zinc (Zn²⁺) Cosubstituted Bone Cements Based on Nano-hydroxyapatite/Monetite for Bone Regeneration. *Biological Trace Element Research*, 201(6), 2963–2981. <https://doi.org/10.1007/s12011-02203382-5>
- Fang, H., Zhu, D., Yang, Q., Chen, Y., Zhang, C., Gao, J., & Gao, Y. (2022). Emerging zerodimensional to four-dimensional biomaterials for bone regeneration. *Journal of Nanobiotechnology* 2022 20:1, 20(1), 26-. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01228-1>
- Gani, M. A., Budiatin, A. S., Lestari, M. L. A. D., Rantam, F. A., Ardianto, C., & Khotib, J. (2022). Fabrication and Characterization of Submicron-Scale Bovine Hydroxyapatite: A



- TopDown Approach for a Natural Biomaterial. *Materials*, 15(6), 2324. <https://doi.org/10.3390/MA15062324/S1>
- Gani, M. A., Budiati, A. S., Shinta, D. W., Ardianto, C., & Khotib, J. (2023a). Bovine hydroxyapatite-based scaffold accelerated the inflammatory phase and bone growth in rats with bone defect. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 21. <https://doi.org/10.1177/22808000221149193>
- Gani, M. A., Budiati, A. S., Shinta, D. W., Ardianto, C., & Khotib, J. (2023b). Bovine hydroxyapatite-based scaffold accelerated the inflammatory phase and bone growth in rats with bone defect. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 21. <https://doi.org/10.1177/22808000221149193>
- Gani, M. A., Budiati, A. S., Shinta, D. W., Ardianto, C., & Khotib, J. (2023c). Bovine hydroxyapatite-based scaffold accelerated the inflammatory phase and bone growth in rats with bone defect. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 21. <https://doi.org/10.1177/22808000221149193>
- Halim, N. A. A., Hussein, M. Z., & Kandar, M. K. (2021). Nanomaterials-Upconverted Hydroxyapatite for Bone Tissue Engineering and a Platform for Drug Delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 6477. <https://doi.org/10.2147/IJN.S298936>
- Oryan, A., Alidadi, S., Moshiri, A., & Maffulli, N. (2014). Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2014 9:1, 9(1), 18-. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-18>
- Ratnayake, J. ;, Gould, M. ;, Ramesh, N. ;, Mucalo, M. ;, Dias, G. J., Ratnayake, J., Gould, M., Ramesh, N., Mucalo, M., & Dias, G. J. (2024). A Porous Fluoride-Substituted BovineDerived Hydroxyapatite Scaffold Constructed for Applications in Bone Tissue Regeneration. *Materials* 2024, Vol. 17, Page 1107, 17(5), 1107. <https://doi.org/10.3390/MA17051107>
- Samirah, Budiati, A. S., Mahyudin, F., & Khotib, J. (2021). Fabrication and characterization of bovine hydroxyapatite-gelatin-alendronate scaffold cross-linked by glutaraldehyde for bone regeneration. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 32(4), 555–560. <https://doi.org/10.1515/JBCPP-2020-0422/XML>
- Santoso, A., Utomo, P., Mahyudin, F., Utomo, D. N., Budhiparama, N. C., Anwar, I. B., Sibarani, T., & Warman, F. I. (2023). The use of bovine-derived hydroxyapatite xenograft for defect filling in opening-wedge high tibial osteotomy. *Annals of Medicine and Surgery*, 85(7), 3339. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000972>
- Setiya Budiati, A., Apriliani Gani, M., Putri Nilamsari, W., Ardianto, C., & Khotib, J. (2020). The Characterization of Bovine Bone-Derived Hydroxyapatite Isolated Using Novel NonHazardous Method.
- Zaffarin, A. S. M., Ng, S. F., Ng, M. H., Hassan, H., & Alias, E. (2021). Nano-Hydroxyapatite as a Delivery System for Promoting Bone Regeneration In Vivo: A Systematic Review. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 11(10). <https://doi.org/10.3390/nano11102569>