

THE CHARACTERISTICS OF SCAFFOLD DESIGN FOR BONE REGENERATION : A LITERATURE REVIEW

Erlina Sih Mahanani*

* Departemen Kedokteran Gigi Dasar, Prodi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Correspondence: erlina.sih@umy.ac.id

Keywords:

Characteristic; Scaffold design; Bone regeneration; New bone formation; Micro environment

ABSTRACT

Background: Scaffold for bone regeneration is called bone graft as well, requires the proper design in order to produce new bone formation. Characteristic requirements are needed.

Method: The aimed of this review to discuss the characteristics of scaffold that be needed for bone regeneration.

Result: The strength of the scaffold's mechanical structure and degradation profile are adjusted to the time that take for cells to differentiate into bone cells. The swelling ability, porosity size, and interconnected porosity determine the success of incorporation of signal molecules which loaded into the scaffold. The proper selection of molecule signal is needed for stimulating cells to differentiate to be bone cells. The porosity size is adjusted to cell size, because scaffold as a micro environment for cells to live, grow and form a new bone. The basic ingredients of scaffold should qualify the biocompatibility standards to be accepted by the body. Scaffold is a micro environment for cells to produce bone matrix, and should be degraded properly after the new bone formation is formed.

Conclusion: Therefore the right characteristics should be fulfilled in the design of scaffold for bone regeneration.

PENDAHULUAN

Kehilangan tulang akibat trauma pembedahan ataupun penyakit periodontal merupakan hal yang sering terjadi dalam dunia kedokteran gigi khususnya dalam bidang *oromaxillofacial surgery* dan periodontologi. Penyebab utama kerusakan tulang disebabkan karena tindakan pencabutan gigi yang tidak mendapat penanganan lebih lanjut¹, kehilangan gigi yang menyebabkan resorpsi tulang alveolar². Kerusakan tulang yang besar atau mencapai *critical defect* diperlukan tindakan bedah untuk penanganannya. Metode konvensional untuk penanganan masalah tersebut salah satunya adalah dengan rekonstruksi jaringan dan

transplantasi organ, namun metode ini masih memiliki beberapa kekurangan. Peralatan medis bedah rekonstruksi tidak mampu mengganti fungsi biologis tubuh secara utuh. Transplantasi organ memiliki keterbatasan yaitu pendeknya usia organ atau jaringan yang didonorkan serta menuntut pasien mengkonsumsi obat immunosupresan untuk mencegah reaksi penolakan imun, sehingga dibutuhkan suatu alternatif perawatan baru yang dapat diterima secara klinis oleh pasien³.

Penggunaan bahan substitusi tulang seperti *bone graft* menjadi alternatif untuk meregenerasi jaringan tulang yang rusak. *Bone graft* merupakan salah satu dari perancah yang berperan dalam rekayasa jaringan untuk regenerasi jaringan tulang.

Dibutuhkan desain *bone graft* sebagai perancah yang tepat dan sesuai sehingga pertumbuhan tulang baru dapat dihasilkan⁴.

Rekayasa jaringan merupakan teknologi dibidang kedokteran yang sedang dikembangkan dengan tujuan untuk meregenerasi atau menumbuhkan kembali jaringan yang telah mengalami kerusakan⁵. Konsep dasar dari rekayasa jaringan ini adalah dengan mengkombinasikan sel, perancah atau *scaffold*, serta molekul biologi aktif atau disebut juga molekul signal sehingga membentuk suatu jaringan tulang baru⁶. Sel, molekul signal dan perancah menjadi suatu komplek yang terpadu, dan apabila diimplankan ke jaringan yang mengalami defek tulang, diharapkan akan menginduksi pertumbuhan tulang baru⁷.

Molekul signal dapat diperoleh dari berbagai sumber, salah satunya adalah *growth factor*. Sinyal molekul akan menstimuli sel di daerah implantasi untuk berproliferasi, bermigrasi, dan berdiferensiasi menjadi sel sesuai target jaringan yang akan diregenerasi. Sel akan menghasilkan komponen matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk pembentukan jaringan baru⁸. Perancah berperan penting dalam keberhasilan rekayasa jaringan. Perancah harus memiliki sifat biologis seperti biokompatibel dan biodegradasi serta memiliki porositas dan kekuatan yang tinggi⁹. Kecepatan degradasi perancah harus terdesain dalam pola yang menyediakan dukungan yang cukup sampai jaringan yang rusak terbentuk sempurna¹⁰.

TINJAUAN PUSTAKA

Perancah untuk regenerasi tulang

Perancah merupakan struktur tiga dimensi yang akan memfasilitasi dan menjadi lingkungan mikro sel-sel dalam migrasi, perlekatan, proliferasi dan diferensiasi. Kriteria dari perancah tiga dimensi dalam bidang rekayasa jaringan tulang diantaranya adalah: (i) Biokompatibel, perancah diterima baik

oleh tubuh dan tidak akan menimbulkan penolakan dari respon imun tubuh; (ii) osteoinduktif, merupakan kemampuan suatu bahan yang dapat merangsang sel-sel untuk melakukan diferensiasi menjadi sel osteoblas dewasa²; (iii) osteokonduktif, merupakan kemampuan untuk membantu sel melakukan adhesi, proliferasi dan membentuk matriks ekstraseluler pada permukaan dan porus dari suatu material (iv); Biodegradabel yaitu kemampuan suatu material untuk mendegradasi suatu bahan, baik melalui degradasi kimia pasif dan aktivasi seluler aktif yaitu osteoklas dan osteoblas¹¹.

Biomaterial yang dapat digunakan sebagai bahan dasar perancah adalah perancah dari keramik, bahan natural atau alamiah, dan sintesis. Keramik yang digunakan dapat berupa hidroksiapatit (HA) dan *tri-calcium phosphate* (TCP). Perancah dengan bahan dasar keramik memiliki karakteristik kekakuan mekanik yang tinggi, elastisitas rendah, permukaan keras dan mudah rapuh. Interaksi antara sel osteogenik dan keramik dalam teknologi rekayasa jaringan telah terbukti dapat meningkatkan proses proliferasi dan diferensiasi dari osteoblas. Namun, bahan keramik mempunyai kelemahan sebagai bahan dasar perancah yaitu laju degradasi yang sulit dikontrol¹².

Sumber perancah alamiah dapat berasal dari bagian tubuh pasien sendiri maupun dari individu lain. Perancah alamiah memiliki kelemahan berupa keterbatasan donor dan berisiko terhadap pasien (apabila donor dari individu sendiri), karena timbulnya luka baru untuk pengambilan perancah alamiah. Kelebihan sumber perancah alamiah yaitu minimalnya kemungkinan terjadi penolakan saat implantasi¹⁰.

Keterbatasan sediaan perancah alamiah memacu inovasi pembuatan perancah sintetik, selain juga mengatasi mahalanya biaya. Beberapa sumber perancah sintesis yang digunakan dalam

rekayasa jaringan yaitu fibrin, kolagen, gelatin, kitosan, alginat, agarose, dan asam hyaluronik¹³. Perancah ini secara biologis dapat meningkatkan aktivitas sel untuk adhesi dan tumbuh dengan baik. Selain itu, bersifat biodegradabel sehingga memungkinkan sel-sel menghasilkan matrik ekstraseluler yang akan menggantikan perancah yang terdegradasi¹⁴. Salah satu contoh adalah perancah hidrogel yang berbentuk struktur jaringan tiga dimensi, yang diperoleh dari polimer sintesis yang dapat menyerap dan mempertahankan sejumlah cairan tetap berada didalamnya¹⁵.

Biodegradability

Perancah sebagai pengganti fungsi matrik ekstraseluler yang bersifat sementara di dalam tubuh harus bersifat biokompatibel dan biodegradabel. Biokompatibel yaitu perancah tidak dianggap sebagai benda asing sehingga tidak menimbulkan reaksi imunologis. Biodegradabel, artinya perancah harus dapat terdegradasi sehingga memungkinkan sel dapat menghasilkan matrik ekstraseluler. Hasil produk degradasi dari perancah juga harus bersifat non-toksik dan dapat keluar dari tubuh tanpa mengakibatkan gangguan pada organ lain. Selain itu, perancah yang ideal juga harus mempunyai sifat mekanik yang cukup kuat supaya sel dapat melekat, berproliferasi, berdiferensiasi, dan perancah cukup kuat bertahan sampai jaringan tulang baru terbentuk. Struktur porositas yang tinggi dengan pori yang saling berhubungan memungkinkan untuk transfer nutrisi dan difusi hasil metabolisme serta produk degradasi perancah yang harus keluar dari tubuh tanpa harus mengganggu organ lain¹².

Kemampuan degradasi suatu perancah mempunyai peran penting dalam proses rekayasa jaringan. Tingkat degradasi perancah berpengaruh terhadap kekuatan sel, pertumbuhan sel, dan respon jaringan. Perancah harus terdegradasi dan terserap sepenuhnya oleh tubuh sehingga akhirnya

perancah akan digantikan oleh jaringan baru yang terbentuk¹⁶. Kecepatan degradasi perancah yang ideal adalah sama dengan kecepatan terbentuknya jaringan baru¹⁷. Menurut perubahan karakteristik perancah, proses degradasi perancah melewati tiga tahapan yaitu tahap I, tahap II, dan tahap III. Tahap I terbagi menjadi dua sub-tahap yaitu tahap I-1 dan I-2. Tahap I-1 ditandai dengan peningkatan sifat mekanis dan menurunnya dimensi poros perancah dengan berat perancah yang konstan. Tahap I-2 semua bagian perancah kecuali berat molekul tidak terjadi perubahan yang signifikan. Tahap II ditandai dengan meluasnya *area molecular weight distribution* dan penurunan drastis kekuatan mekanis dengan berat dan dimensi perancah yang konstan. Tahap III tergambar jelas dengan hilangnya berat molekul, penurunan dimensi dan akhirnya terjadi kerusakan pada keseluruhan perancah. Perancah berpori memiliki kecepatan degradasi yang lebih lambat dibandingkan dengan perancah berstruktur padat dengan formulasi yang sama¹⁶.

Micro-environment, porositas, dan kekuatan mekanis

Perancah yang ideal harus dapat menyediakan lingkungan yang sesuai (*micro-environment*) untuk perlekatan, proliferasi, dan diferensiasi sel, serta pembentukan matriks ekstraseluler agar terbentuk jaringan baru¹⁸. Perancah berfungsi sebagai tempat melekat dan berkembangnya sel serta interaksi sel dengan *growth factors* (sebagai molekul signal). Diperlukan desain arsitektur dan cara pembuatan yang sesuai untuk menghasilkan perancah berporositas tinggi, berstruktur kuat dan memiliki kemampuan melepaskan *growth factors* selama proses regenerasi jaringan¹⁹.

Rekayasa jaringan membutuhkan porositas yang cukup besar untuk mempengaruhi adhesi

perancah terhadap sel. Perancah dengan porositas antara 85-325 μm merupakan lingkungan yang baik untuk perlekatan sel. Ukuran porositas yang terlalu besar akan mengurangi banyaknya sel yang melekat. Sedangkan, ukuran yang terlalu kecil akan menyebabkan agregasi sel dan dapat menyebabkan kematian sel, serta terganggunya perlekatan sel, pasokan nutrisi, dan pembuangan sisa metabolit²⁰. Porositas dari salah satu perancah sintesis koral memiliki diameter yang cukup besar sehingga memungkinkan sel untuk masuk pada pori. Penelitian ini dilakukan berdasarkan pengamatan melalui mikroskop dan persentase porositas dengan hukum Archimedes. Persentase porositas yang didapatkan yaitu sebesar 55,85%. Jika porositas perancah lebih dari 50% artinya sudah dapat memenuhi kebutuhan untuk kehidupan sel dan kekuatan mekanik dari perancah bertahan dengan baik^{18,21}.

Perancah memiliki sifat-sifat mekanis dan harus stabil dalam menempati jaringan yang rusak. Arsitektur perancah harus dapat menyediakan ruang untuk vaskularisasi jaringan dan tumbuhnya jaringan baru. Bahan tersebut harus kompatibel dan dapat berinteraksi dengan komponen sel dalam rangka meregenerasi jaringan. Perancah harus memiliki dukungan struktural untuk sel melekat dan berkembang menjadi jaringan. Kekuatan perlekatan sel dipengaruhi *extra cellular matrix* (ECM) yang dihasilkan. Fungsi ECM pada jaringan meliputi: (1) memberikan dukungan struktural untuk tempat tinggal sel, (2) memberikan kekuatan mekanis pada jaringan, (3) menyediakan struktur bioaktif supaya sel dapat merespon lingkungan mikro, (4) sebagai *reservoir growth factors*, dan (5) memberi lingkungan fisik yang fleksibel untuk proses remodeling. Desain perancah yang sesuai dibutuhkan agar ECM dapat berfungsi secara optimal²².

Perancah merupakan material yang ditransplantasikan dengan tujuan untuk memberi dukungan mekanis sebagai kerangka (*mechanical support*) bagi molekul signal dan sel. Perancah diharapkan membentuk lingkungan mikro untuk tempat tinggal, perlekatan, proliferasi dan diferensiasi sel²³. Perancah untuk regenerasi jaringan tulang yang ideal harus memiliki kemampuan yaitu :

- 1) Osteointegrasi, kemampuan untuk berikatan secara kimiawi pada permukaan tulang tanpa menghalangi lapisan jaringan fibrous.
- 2) Osteokonduksi, kemampuan untuk mendukung pertumbuhan tulang di seluruh permukaan tulang.
- 3) Osteoinduksi, kemampuan untuk menginduksi diferensiasi sel punca yang berasal dari jaringan disekitarnya menjadi osteoklas secara fenotif.
- 4) Osteogenesis, kemampuan pembentukan tulang baru oleh sel osteoblas²⁴.

Molekul signal dan inkorporasinya

Proses pemuatan molekul signal sangatlah penting sebagai tahap awal sebelum terjadinya pelepasan dan degradasi. Degradasi perancah dipengaruhi oleh *physicochemical properties* dari perancah yang dirancang supaya bersifat biodegradabel. Jika tidak hancur, perancah akan dideteksi oleh tubuh sebagai benda asing sehingga proses regenerasi tulang menjadi tidak berhasil²⁵.

Pemuatan atau inkorporasi molekul signal merupakan bagian dari teknologi rekayasa jaringan untuk regenerasi jaringan tulang. Keberhasilan teknologi rekayasa jaringan dipengaruhi oleh faktor perancah yang baik, selain itu diperlukan metode inkorporasi molekul signal yang efektif terhadap perancah. Metode inkorporasi yang efektif harus dapat memuatkan molekul signal dalam jumlah yang banyak. Semakin banyak molekul signal yang dapat diinkorporasikan, maka semakin banyak pula molekul signal yang dapat dilepaskan dalam proses regenerasi jaringan²⁶. Penelitian Matsui dan Tabata

menggunakan metode celup untuk pemuatan *Platelet Rich Plasma* (PRP) sebagai sinyal molekul dalam perancah gelatin hidrogel dan berhasil meningkatkan jumlah pembuluh darah²⁷.

Perlekatan Sel

Perlekatan sel pada perancah sesuai desain dari perancah yang dapat membantu proses adhesi, proliferasi dan migrasi. Perlekatan sel dipengaruhi oleh porositas pada sel yang dimana besar porositas dapat memungkinkan sel untuk menempel, tumbuh, bermigrasi, dan memfasilitasi transportasi cairan dan nutrisi agar sel dapat berkembang biak di perancah. Porositas yang dimiliki oleh perancah adalah faktor yang berpengaruh pada perlekatan sel.

Kandungan kalsium dalam kalsium karbonat merupakan komponen yang mendukung peningkatan perlekatan sel. Perlekatan sel pada perancah terjadi karena kalsium memiliki muatan positif yang dapat menarik sel yang bermuatan negatif.¹²

Adhesi memainkan peran penting dalam komunikasi sel, regulasi sel, dan dalam pengembangan serta pemeliharaan jaringan. Adhesi adalah kemampuan setiap sel untuk dapat melekat pada sel lain atau pada ekstraselular matriks. Hal ini penting agar dapat mengetahui bagaimana cara sel berinteraksi dan berkoordinasi pada organisme multiseluler. Adhesi sel terlibat dalam stimulasi sinyal yang dapat meregulasi diferensiasi sel, siklus sel, migrasi sel, dan kelangsungan hidup sel¹⁸.

DISKUSI

Desain perancah yang baik memiliki struktur biokompatibel, dapat degradasi dan sesuai dengan kebutuhan regenerasi jaringan yang dimana akan membangun lingkungan bagi sel agar dapat melekat, berkembang biak, dan meregenerasi

jaringan yang luka²⁷. Porositas berfungsi untuk difusi nutrisi, gas dan menghilangkan sisa metabolisme yang dihasilkan dari aktivitas sel yang telah tumbuh pada perancah¹¹. Nilai porositas yang baik pada perancah adalah 50-90%¹⁰. Semakin tinggi nilai porositas maka perancah tersebut semakin baik. Nilai porositas mempengaruhi kekuatan mekanik dari perancah, apabila nilai porositas semakin tinggi maka perancah akan mudah hancur karena kekuatan mekaniknya semakin rendah¹⁴.

Mengetahui ukuran pori merupakan hal penting karena ukuran pori yang terlalu kecil maka sel akan menutup lubang-lubang pori yang menyebabkan sel tidak dapat menembus lubang tersebut, mencegah produksi dari matriks ekstraseluler dan vaskularisasi tidak terbentuk pada area perancah¹⁵. Oleh karena itu ukuran porositas menyesuaikan dengan ukuran sel, persyaratan migrasi dan transpor sel. Diameter pori 300 µm adalah ukuran yang dianjurkan dalam proses pembentukan tulang baru dan pembentukan kapiler²⁰.

Penambahan bahan polimer dapat meningkatkan osteokonduktif. Salah satu polimer sintesis yang digunakan sebagai bahan perancah adalah CaCO₃. Polimer tersebut memiliki kemampuan biodegradasi yang terkontrol dan biokompatibilitas yang baik. Kandungan kalsium merupakan komponen yang dapat mendukung peningkatan perlekatan sel karena muatan positif pada kalsium yang dapat menarik sel yang bermuatan negatif¹⁶. Perlekatan sel pada perancah dipengaruhi oleh porositas pada sel yang dimana besar porositas dapat memungkinkan sel untuk menempel, tumbuh, bermigrasi, dan memfasilitasi transportasi cairan dan nutrisi agar sel dapat berkembang biak di perancah¹². Suatu penelitian menyatakan bahwa perancah dengan bahan kitosan, gelatin, hidroksiapatit dalam berbagai konsentrasi,

porusitasnya akan meningkat ketika konsentrasi gelatin menurun¹⁷.

Inkorporasi molekul signal pada perancah terbukti dapat meningkatkan regenerasi dari jaringan tulang baru. Lee dkk dalam penelitiannya menggunakan PRP sebagai molekul signal. Penelitian tersebut menggunakan perancah *gelatin poly (ethylene glycol)-tryamine*, untuk menjaga pelepasan dari molekul signal. Hal tersebut memberikan peningkatan proliferasi pada kondrosit ketika di inkorporasikan dengan PRP, dibandingkan tanpa inkorporasi PRP. Sedangkan hasil penelitian secara in-vivo pada tulang kartilago kelinci yang mengalami defek juga memperlihatkan perancah inkorporasi PRP dan sel kondrosit membentuk kartilago dalam waktu 4 minggu¹⁸. Inkorporasi molekul signal pada perancah dan pelepasan molekul signal seiring dengan degradasi perancah menghasilkan perancah sebagai *micro-environment* pada area defek tulang¹⁹.

Usaha untuk mencegah terjadinya reaksi penolakan dan gejala hipersensitifitas, suatu bahan baru harus diuji biokompatibilitasnya terlebih dahulu³⁶. Viabilitas dari sel akan meningkat jika bahan tersebut cocok dan sesuai dengan lingkungan yang dibutuhkan sel²¹. Kandungan molekul signal dalam perancah akan menginduksi sel untuk berdiferensiasi dan menghasilkan matriks ekstraseluler yang penting untuk pembentukan jaringan tulang²⁵. Salah satu molekul signal diantaranya dapat berasal dari PRP. *Platelet Rich Plasma* didefinisikan sebagai bagian dari platelet atau trombosit dengan konsentrasi pekat dalam volume kecil plasma. Konsentrasi trombosit PRP adalah 3 sampai 5 kali lebih besar dari konsentrasi fisiologis trombosit dalam seluruh darah (*whole blood*). Jumlah trombosit normal pada orang sehat berkisar antara 150.000 dan 350.000 sel/ μ L darah. Akumulasi trombosit dalam PRP menghasilkan peningkatan faktor pertumbuhan yang besar

dibandingkan dengan darah bervolume sama²². Pengobatan lokal dengan penambahan PRP meningkatkan adhesi, proliferasi, dan migrasi sel karena konsentrasi tinggi faktor pertumbuhan seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *platelet-derived angiogenesis factor* (PDAF), *platelet-derived endothelial growth factor* (PDEGF), *transforming growth factor-beta* (TGF- β), *insulin-like growth factor* (IGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF)²³. Viabilitas sel terjadi peningkatan dalam waktu 24 jam dengan aplikasi PRP²⁴. Faktor pertumbuhan dan molekul bioaktif yang ada dalam PRP mendorong empat aksi utama dalam lingkungan lokal, seperti proliferasi, migrasi, diferensiasi sel, dan angiogenesis²⁵. Sehingga proses regenerasi jaringan tulang dapat berlangsung dengan baik dan masing-masing komponen rekayasa jaringan (perancah, sinyal molekul, dan sel) dapat berperan dan saling bekerjasama dalam membentuk jaringan tulang baru.

KESIMPULAN

Regenerasi jaringan tulang membutuhkan berbagai faktor antara desain perancah yang sesuai dengan kekuatan mekanis, porusitas, kecepatan degradasi yang melibatkan pelepasan sinyal molekul yang tepat, bahan yang biokompatibel merupakan paduan yang dibutuhkan dalam meregenerasi jaringan tulang sehingga defek tulang dapat dipulihkan kembali.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta atas dukungan dana dalam penulisan *literature review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hansson S, & Halldin A. Alveolar ridge resorption after tooth extraction: A consequence of a fundamental principle of bone physiology. *Journal of dental biomechanics*. 2012;3:1-8.
2. Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV, Rasperini G, "Postextraction Alveolar Ridge Preservation: Biological Basis and Treatments", *International Journal of Dentistry*, 2012; vol. 2012:1-13.
3. Roddy E, DeBaun MR, Daoud-Gray A, Yang YP, Gardner MJ. Treatment of critical-sized bone defects: clinical and tissue engineering perspectives. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018 Apr;28(3):351-362.
4. Mahanani ES, Bachtiar I, & Ana ID. Human mesenchymal stem cells behavior on synthetic coral scaffold. *Key Engineering Materials*, 2016;696:205–211.
5. Verma P, Verma V, *Animal Biotechnology Models in Discovery and Translation*, Chapter 13 Concepts of Tissue Engineering, 2014; Science Direct (Imprint Academic Press):233-245
6. Kamath MS, Ahmed SS, Dhanasekaran M, Santosh SW. Polycaprolactone scaffold engineered for sustained release of resveratrol: therapeutic enhancement in bone tissue engineering. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:183-95.
7. Ghosh B, Pal I, Basic Ideas and Concepts about Tissue Engineering: A Review, *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 2016; Vol 7:12:1-4
8. Sándor GK, Tissue engineering of bone: Clinical observations with adipose-derived stem cells, resorbable scaffolds, and growth factors. *Ann Maxillofac Surg*. 2012;2(1):8-11.
9. Wei, S., Ma, JX., Xu, L. et al. Biodegradable materials for bone defect repair. *Military Med Res* 2020; 7 (54):1-25.
10. Zhang H, Zhou L, Zhang W. Control of Scaffold Degradation in Tissue Engineering: A Review. *Tissue Engineering Part B Rev*. 2014; 20(5): 492-502.
11. Velasco MA, Narváez-Tovar CA, Garzón-Alvarado DA, "Design, Materials, and Mechanobiology of Biodegradable Scaffolds for Bone Tissue Engineering", *BioMed Research Internasional*. 2015; vol. 2015:1-21.
12. Anwar SA, & Solechan. Analisa Karakteristik dan Sifat Mekanik Scaffold Rekonstruksi Mandibula dari Material Bhipasis Calcium Phosphate dengan Penguat Cangkang Kerang Srimping dan Gelatin Menggunakan Metode Functionally Graded Material. *Prosiding SNATIF*. 2014;1:137-144
13. Tominac Trcin M, Dekaris I, Mijović B, Bujić, M., Zdraveva, E., Dolenc, T., Pauk-Gulić, M., Primorac, D., Crnjac, J., Špoljarić, B., Mršić, G., Kuna, K., Špoljarić, D., & Popović, M. Synthetic vs natural scaffolds for human limb stem cells. *Croat Med J*. 2015;56(3):246-256.
14. Corrales LP, Esteves M L, Ramirez-Vick J E. Scaffold Design for Bone Regeneration, 2014;14:15-56.
15. Fitriani L, & Suciati T. Formulasi Mikropartikel Berpori dalam Poli (D,L-Laktida) sebagai Scaffold dengan Teknik Emulsifikasi Penguapan Pelarut. *J Ris Kim*, 2011;4:7-14.
16. Mahanani ES, Istiyani ANN, Arum RS. Epithelium Thickness, Platelet Rich Plasma, Synthetic Coral Scaffold, Wound Healing, *Key Engineering Material*. 2020;884:267-273
17. Wattanutchariya W, & Changkowchai W. Characterization of Porous Scaffold from Chitosan-Gelatin/Hydroxyapatite for Bone Grafting. *Proceedings of IMECS*, 2014; vol 2:1-5
18. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, Lee YH, Lee JH, Lee Y. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg*. 2012;38:1040-6.
19. Liu J, Song W, Yuan T, Xu Z, Jia W, Zhang C. A Comparison between Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronate Acid on the Healing of Cartilage Defects. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97293:1-6.
20. Lou T, Wang X, Song G, Gu Z, Yang Z, Fabrication of PLLA/ β -TCP nanocomposite scaffolds with hierarchical porosity for bone tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2014; vol 69:464-470.
21. Kiradzhyska DD, Mantcheva RD. Overview of Biocompatible Materials and Their Use in Medicine. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019;61(1):34–40
22. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med* 2016;11(1):242-247
23. ITavassoli-Hojjati S, Sattari M, Ghasemi T, Ahmadi R, Mashayekhi A. Effect of platelet-rich plasma concentrations on the proliferation of periodontal cells: An in vitro study. *Eur J Dent*. 2016;10(04):469–74.
24. Oley MC, Islam AA, Hatta M, Hardjo M, Nirmalasari L, Rendy L, dkk. Effects of platelet-rich plasma and carbonated hydroxyapatite combination on cranial defect Bone Regeneration: An animal study. *Wound Med*. 2018;21:12–5.
25. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):18–24.

26. Khalili A, Ahmad M. A Review of Cell Adhesion Studies for Biomedical and Biological Applications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):18149–84.
27. Matsui M, Tabata Y. Enhanced angiogenesis by multiple release of platelet-rich plasma contents and basic fibroblast growth factor from gelatin hydrogels. *Acta Biomater.* 2012 May;8(5):1792-801