

## Tanin pada ekstrak daun rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) tidak berpotensi sebagai *chelating agent* dalam sintesis hidroksiapatit

Lia Anggresani<sup>1\*</sup>, Armini Hadriyati<sup>1</sup>, Ida Risnawati<sup>1</sup>, Santi Perawati<sup>1</sup>, Lili Andriani<sup>1</sup>

Program Studi Farmasi, STIKES Harapan Ibu Jambi, Indonesia

\*Email korespondensi : anggresani@yahoo.com

Accepted: 06 September 2019; revision: 30 September 2019; published: 31 Desember 2019

### Abstrak

**Latar Belakang :** Hidroksiapatit merupakan biomaterial yang memiliki komposisi kimia kalsium dan fosfat yang sama pada jaringan keras manusia seperti pada tulang dan gigi, sehingga banyak digunakan dalam bidang kesehatan sebagai bahan pengganti tulang. Sintesis hidroksiapatit memerlukan bahan tambahan berupa polimer untuk memperbaiki sifat mekaniknya. Salah satu polimer yang berasal dari tumbuhan adalah senyawa polifenol yaitu tanin. Salah satu tumbuhan yang mengandung senyawa tanin yaitu daun rambutan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa tanin yang terdapat pada ekstrak daun rambutan sebagai *chelating agent* dalam proses sintesis hidroksiapatit.

**Metode :** Penelitian ini menggunakan  $\text{Ca(OH)}_2$  sebagai sumber kalsium,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sebagai sumber fosfat dan senyawa tanin dari ekstrak rambutan sebagai *chelating agent*. Karakterisasi hidroksiapatit dilakukan dengan analisa FTIR, XRD, SEM dan PSA.

**Hasil :** Hasil analisa FTIR pada suhu  $140^\circ\text{C}$  dan  $160^\circ\text{C}$  diperoleh gugus fungsi OH dan  $\text{PO}_4^{3-}$  yang merupakan gugus fungsi senyawa hidroksiapatit. Pada hasil analisa XRD diperoleh dua senyawa yaitu Hidroksiapatit dan Trikalsium Fosfat pada variasi suhu  $140^\circ\text{C}$  dan  $160^\circ\text{C}$  sesuai dengan standar ICSD 01-074-9780 dan ICSD 01-073-4869, sedangkan pada suhu  $180^\circ\text{C}$  dan  $200^\circ\text{C}$  diperoleh senyawa Trikalsium Fosfat sesuai dengan standar ICSD 01-073-4869. Hasil analisa SEM diperoleh morfologi permukaan sampel berbentuk aglomerat atau penggumpalan. Hasil analisa PSA diperoleh ukuran partikel hidroksiapatit adalah  $1,289 \mu\text{m}$ .

**Kesimpulan :** Ekstrak daun rambutan tidak berperan sebagai *chelating agent* dalam proses sintesis hidroksiapatit dengan metode hidrotermal.

**Kata kunci:** Hidroksiapatit, Daun rambutan, *Chelating agent*, Hidrotermal

### Abstract

**Background :** Hydroxyapatite is a biomaterial that has the same chemical composition of calcium and phosphate in human hard tissues as in bones and teeth, so it is widely used in the health field as a bone replacement material. Hydroxyapatite synthesis requires additional materials to improve its mechanical properties. One of the polymers derived from plants is the composition of polyphenols, namely tannins. One of the plants that contain tannin compounds is rambutan leaves. This study discusses the potential of compounds contained in rambutan leaf extract as chelating agents in the process of hydroxyapatite synthesis.

**Method :** This study used  $\text{Ca(OH)}_2$  as a source of calcium,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  as a source of phosphate and tannin compounds from rambutan extract as a chelating agent. The characterization of hydroxyapatite was carried out by FTIR, XRD, SEM and PSA analysis.

**Results :** The results of FTIR analysis at temperatures of  $140^\circ\text{C}$  and  $160^\circ\text{C}$  obtained OH and  $\text{PO}_4^{3-}$  functional groups which are functional groups of hydroxyapatite compounds. In the XRD analysis results obtained two compounds namely Hydroxyapatite and Tricalcium Phosphate at  $140^\circ\text{C}$  and  $160^\circ\text{C}$  temperature variations in accordance with ICSD 01-074-9780 and ICSD 01-073-4869, while at  $180^\circ\text{C}$  and  $200^\circ\text{C}$  obtained Tricalcium Phosphate compounds according to ICSD 01-073-4869. SEM analysis results obtained surface morphology in the form of agglomerate or clumping samples. PSA analysis results obtained hydroxyapatite particle size is  $1,289 \mu\text{m}$ .

**Conclusion :** Rambutan leaf extract did not act as chelating agents in the process of hydroxyapatite synthesis by the hydrothermal method.

**Key words:** Hydroxyapatite, Rambutan leaves, Chelating agent, Hydrothermal

## PENDAHULUAN

Hidroksiapatit merupakan biomaterial yang memiliki komposisi kimia kalsium dan fosfat yang sama dengan jaringan keras manusia seperti pada tulang dan gigi. Hidroksiapatit memiliki sifat biokompatibilitas dan osteokonduktivitas yang baik di dalam tubuh sehingga banyak digunakan dalam bidang kesehatan sebagai bahan pengganti tulang manusia yang rusak. Hidroksiapatit sintesis memiliki kelemahan utama yaitu memiliki sifat mekanik yang rendah sehingga diperlukan penambahan polimer dalam proses pembuatannya (1).

Berbagai penelitian tentang hidroksiapatite telah dilakukan. Beberapa diantaranya memanfaatkan limbah dari tulang ikan tuna (2), tulang ikan tenggiri (3), tulang sapi aceh (4), dan cangkang kerang darah (5). Penelitian tentang hidroksiapatite dari mineral alam telah dilakukan salah satunya bersumber dari batu kapur bukit tui (6).

Saat ini, pendekatan biogenik telah digunakan untuk sintesis bahan anorganik menggunakan prekursor seperti *ionic liquid*, mikroorganisme dan ekstrak tumbuhan (7). Salah satu polimer yang berasal dari ekstrak tumbuhan adalah senyawa polifenol yaitu tanin. Senyawa tanin memiliki kemampuan sebagai agen pengkhelat (*chelating agent*) pada unsur logam yang akan membuat logam menjadi lebih stabil dan aman didalam tubuh disebabkan karena adanya gugus fenolik (8). Salah satu tumbuhan yang banyak mengandung tanin adalah daun rambutan yaitu sekitar 6,62% (9).

Daun rambutan yang digunakan pada penelitian ini adalah daun rambutan yang berwarna hijau tua. Hal ini dikarenakan kandungan tanin yang terdapat pada daun tua lebih banyak daripada daun rambutan muda (1). Metode pada penelitian ini yaitu metode hidrotermal karena proses pengerjaan yang sederhana, dapat dilakukan pada suhu rendah dan menghasilkan kemurnian yang tinggi (10). **Tujuan Penelitian** ini untuk mengetahui potensi senyawa tanin yang terdapat pada ekstrak daun rambutan sebagai *chelating agent* dalam proses sintesis hidroksiapatit dengan metode hidrotermal.

## METODE

### Proses ekstraksi

Daun rambutan dicuci dan dibersihkan dari kotoran, dipotong kecil-kecil kemudian dikeringkan dalam suhu ruang. Daun rambutan yang kering ditimbang sebanyak 25 gram, masukkan dalam kantong sampel yang terbuat dari kertas saring. Kantong yang berisi sampel dimasukkan dalam alat soklet. Tambahkan etanol 70% ke labu alas bulat sebanyak 250 ml. Hidupkan alat, atur suhu 100°C dan waktu ekstraksi selama 1 jam (7).

### Proses Sintesis Hidroksiapatit

Sebanyak 250 ml  $\text{Ca(OH)}_2$  1 M diaduk selama 10 menit menggunakan *magnetic stirrer*. Lalu 250 ml  $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,6 M diaduk selama 10 menit menggunakan *magnetic stirrer*, dan ditambahkan ke dalam larutan  $\text{Ca(OH)}_2$ . Kemudian 25 ml  $\text{NaOH}$  0,8 M ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran  $\text{Ca(OH)}_2$  dan  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sampai pH larutannya 12. Ekstrak cair daun rambutan 50 ml dimasukkan ke dalam larutan tersebut dan lanjutkan pengadukan dengan *magnetic stirrer* selama 1 jam (11). Kemudian sampel dimasukkan dalam *vessel* hidrotermal kemudian panaskan dalam oven selama 16 jam dengan memvariasikan suhu operasi pada 140, 160, 180 dan 200 °C. Setelah itu hidroksiapatit dipisahkan dari sisa reaktan menggunakan kertas saring whatman No.42. Endapan yang diperoleh, dikeringkan dalam oven pada suhu 110 °C dan di timbang hingga beratnya konstan (10). Kemudian sampel dikarakterisasi dengan menggunakan alat FTIR, XRD, SEM, dan PSA.

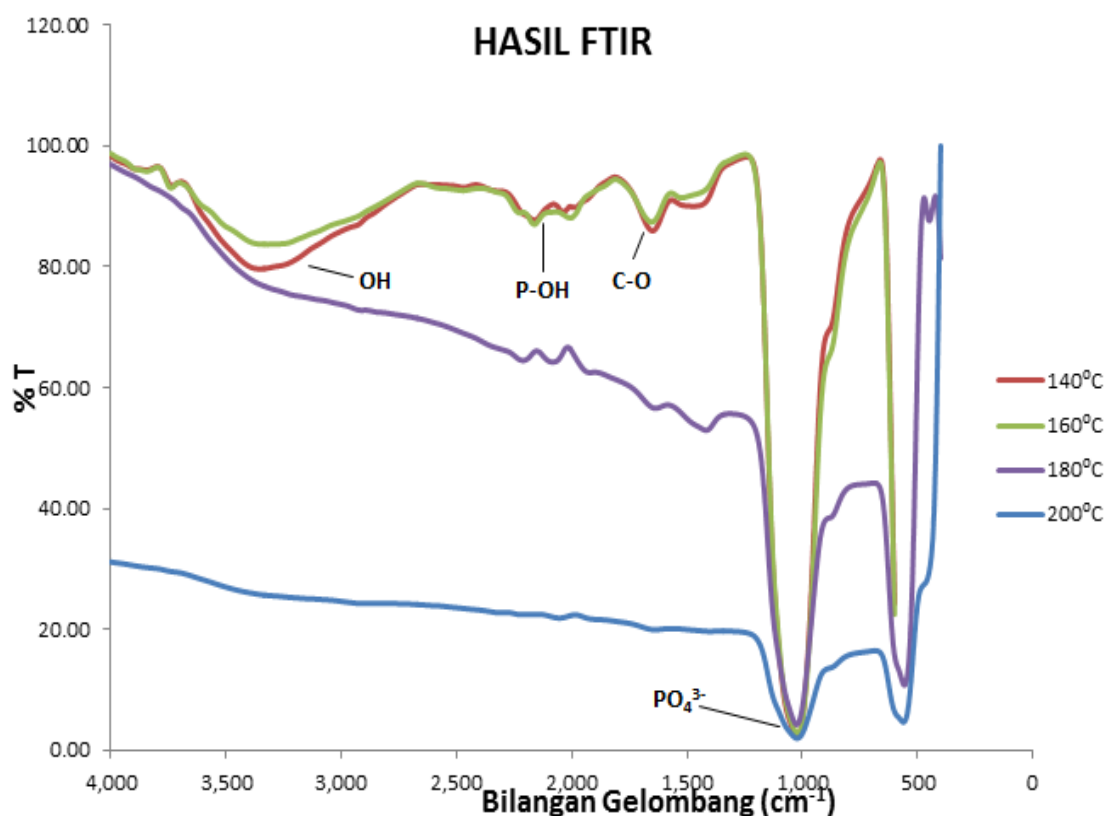
## HASIL

### Analisa FTIR

Untuk menentukan gugus fungsi  $\text{OH}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , dan  $\text{CO}_3^{2-}$  yang terdapat pada sampel dilakukan analisa menggunakan Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) yang dilakukan pada *range* 4000 hingga 600  $\text{cm}^{-1}$ . Hasil analisa FTIR pada suhu 140°C didapatkan adanya bilangan gelombang pada 3355,53  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan adanya gugus fungsi  $\text{OH}^-$ ; pada bilangan gelombang

2159,77  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan terdapatnya gugus fungsi P-OH ; pada bilangan gelombang 1652,00  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan terdapatnya gugus fungsi C-O ; pada bilangan gelombang 1022,19  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan gugus fungsi  $\text{PO}_4^{3-}$  yang ditunjukkan dengan adanya ikatan P-O (Gambar 1). Hasil analisa FTIR pada suhu 160°C didapatkan adanya bilangan gelombang pada 3320,31  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus fungsi O-H ; pada bilangan gelombang 2162,31  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan gugus fungsi P-OH ; pada bilangan gelombang 1656,00  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan gugus fungsi C-O ; dan pada

bilangan gelombang 1020,57  $\text{cm}^{-1}$  diperoleh gugus fungsi  $\text{PO}_4^{3-}$  ditunjukkan dengan adanya ikatan P-O (Gambar 1). Hasil analisa FTIR pada suhu 180°C didapatkan adanya bilangan gelombang 2211,22  $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan gugus fungsi P-OH; pada bilangan gelombang 1417,85  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan gugus fungsi C-O dan pada bilangan gelombang 1025,46  $\text{cm}^{-1}$  menunjukkan gugus fungsi  $\text{PO}_4^{3-}$  (Gambar 1). Pada suhu 200°C hasil analisa FTIR hanya diperoleh gugus fungsi  $\text{PO}_4^{3-}$  pada bilangan gelombang 1022,90  $\text{cm}^{-1}$  (Gambar 1).



Gambar 1. Hasil analisa FTIR pada suhu 140°C,160°C, 180°C dan 200°C

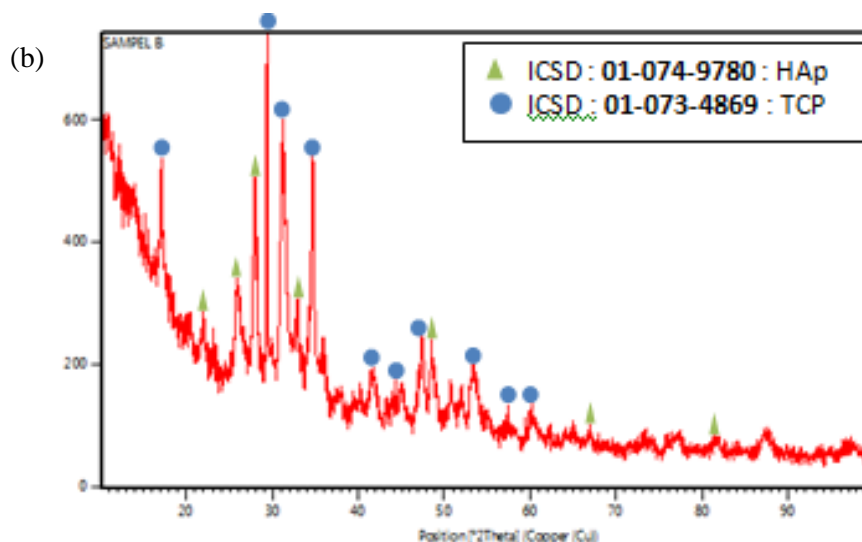
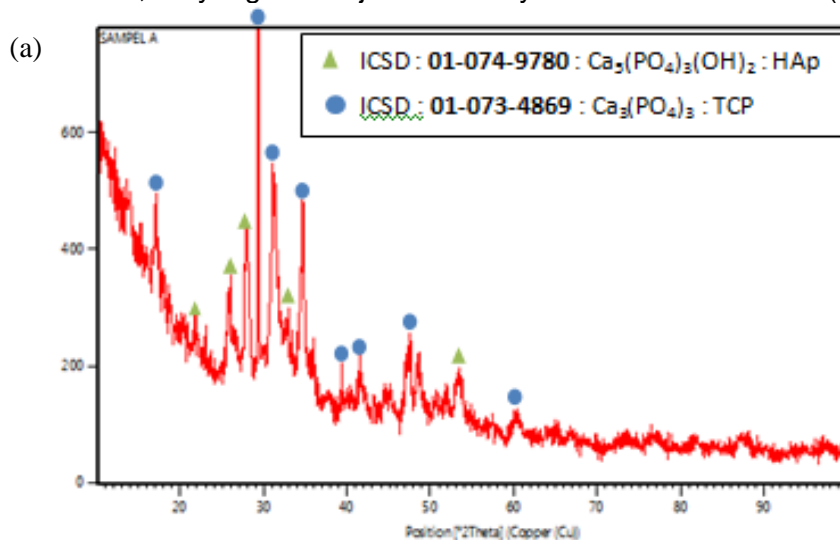
**Hasil analisa XRD**

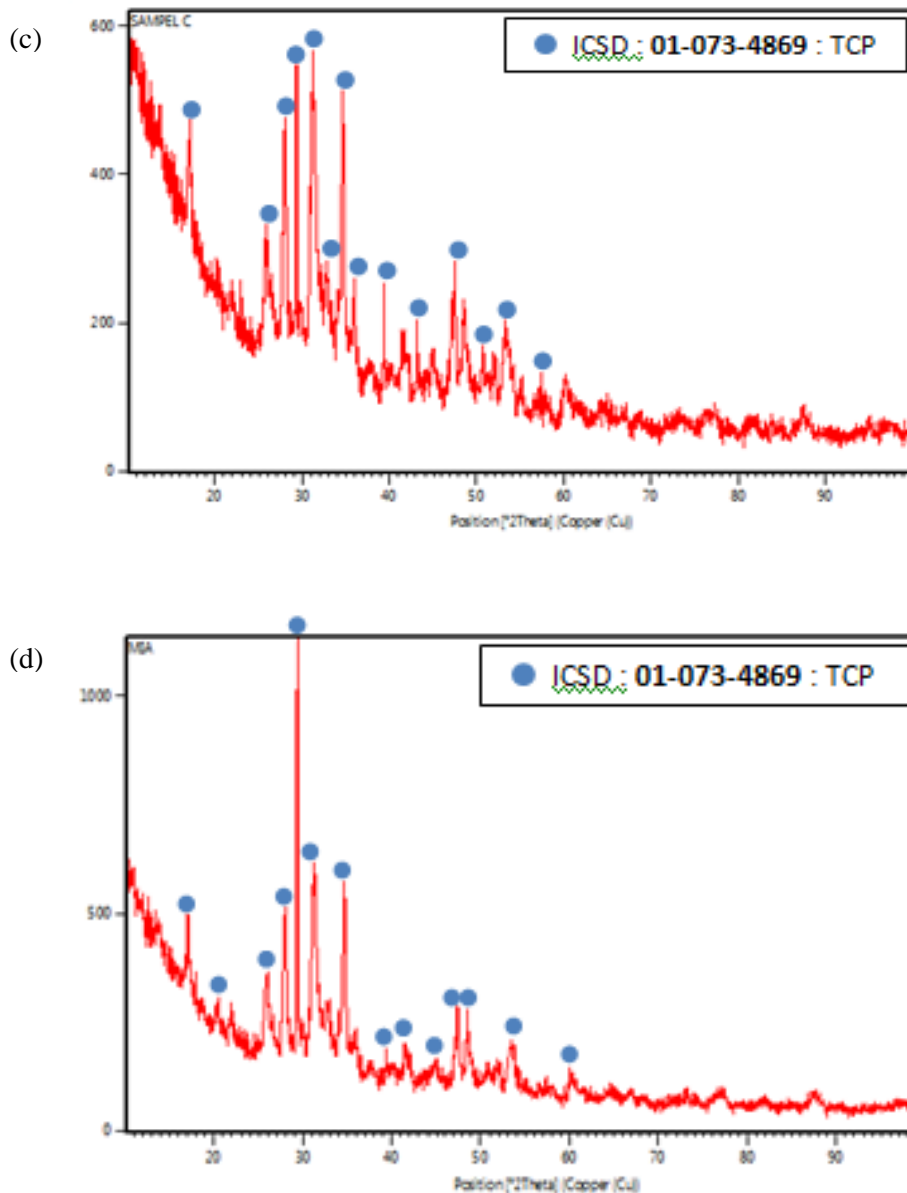
Hasil difraktogram yang diperoleh dibandingkan dengan standar ICSD (*Inorganic Crystal Structure Database*) No. 01-073-4869 yang menunjukkan adanya senyawa Trikalsium Fosfat [ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ] dan

ICSD No. 01-074-9780 yang menunjukkan adanya senyawa hidroksiapatit yang dapat dilihat dari intensitas yang tinggi pada posisi 2 $\theta$ . Pada suhu 140°C intensitas yang tinggi terdapat pada posisi 2 $\theta$ : 17,09°; 29,37°; 31,15° dan 34,66° menunjukkan adanya

senyawa Trikalsium Fosfat. Dan terdapat pula intensitas yang tinggi pada posisi  $2\theta$ :  $21,68^\circ$ ;  $25,90^\circ$ ;  $28,00^\circ$  dan  $32,92^\circ$  yang mengindikasikan adanya senyawa Hidroksiapatit dalam sampel (Gambar 2 a). Pada suhu  $160^\circ\text{C}$  intensitas tinggi menunjukkan senyawa Trikalsium Fosfat yang terdapat pada posisi  $2\theta$ :  $17,06^\circ$ ;  $29,37^\circ$ ;  $31,17^\circ$  dan  $34,67^\circ$ . Dan terdapat intensitas yang tinggi terdapat pada posisi  $2\theta$ :  $23,08^\circ$ ;  $25,86^\circ$ ;  $28,00^\circ$  dan  $32,82^\circ$  yang menunjukkan

senyawa Hidroksiapatit (Gambar 2 b). Pada suhu  $180^\circ\text{C}$  intensitas tinggi terdapat pada posisi  $2\theta$ :  $17,04^\circ$ ;  $25,89^\circ$ ;  $27,94^\circ$ ;  $28,44^\circ$  dan  $31,25^\circ$  yang mengindikasikan telah terbentuk senyawa Trikalsium Fosfat dan tidak ditemukan adanya senyawa Hidroksiapatit dalam sampel (Gambar 2 c). Pada suhu  $200^\circ\text{C}$  intensitas tinggi terdapat pada posisi  $2\theta$ :  $17,06^\circ$ ;  $21,86^\circ$ ;  $25,85^\circ$ ;  $27,87^\circ$ ;  $31,22^\circ$ ;  $32,83^\circ$  yang menunjukkan telah terbentuk senyawa Trikalsium Fosfat (Gambar 2 d).





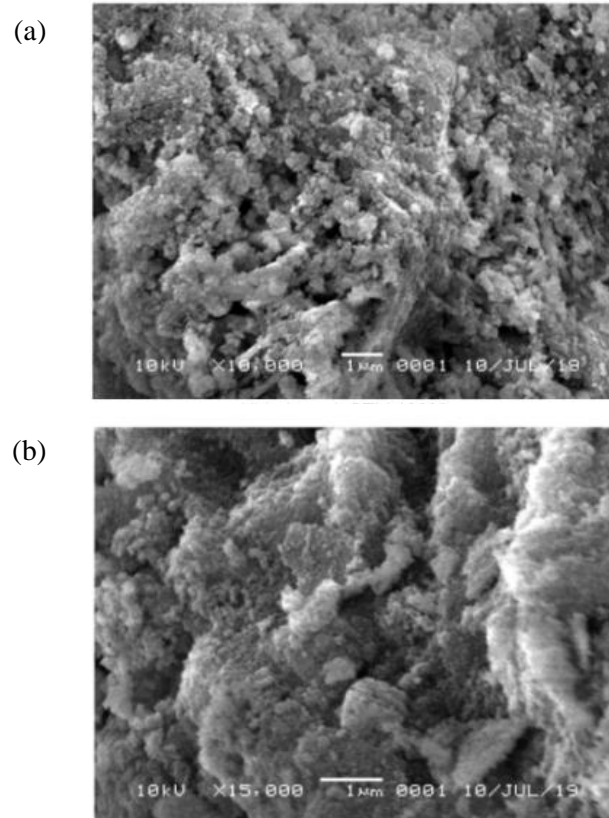
Gambar 2. Hasil analisa XRD pada suhu (a) (b) 160°C (c) 180°C (d) 200°C

#### Hasil analisa SEM

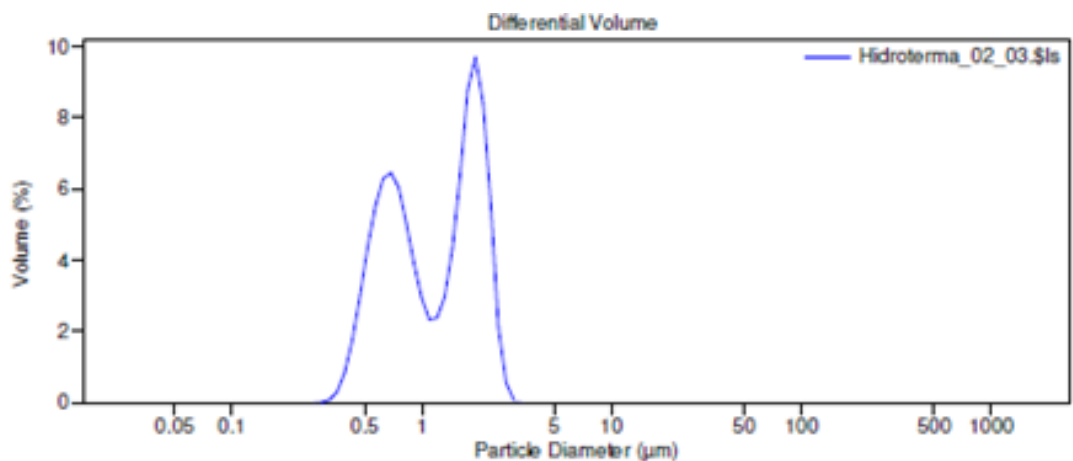
Analisa SEM hanya dilakukan pada suhu 160°C karena pada suhu tersebut yang paling banyak puncak hidroksiapatit. Hasil analisa SEM yang dilakukan pada perbesaran 10.000x dan 15.000x dapat dilihat pada Gambar 3 menunjukkan partikel yang berbentuk aglomerat atau gumpalan

#### Hasil analisa PSA

Hasil analisa PSA diperoleh kurva dengan dua puncak yang menandakan distribusi ukuran partikelnya bersifat tidak normal. Ukuran partikel terkecil yang diperoleh berturut-turut yaitu 0,541µm, 0,685µm, 1,203µm dan 2,166µm sehingga diperoleh rata-rata ukuran partikelnya sebesar 1,289 µm (Gambar 4)



Gambar 3. Hasil analisa SEM suhu 160°C (a) perbesaran 10.000x (b) perbesaran 15.000x



Gambar 4. Hasil analisa PSA suhu 160°C

## PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peran tanin dari ekstrak daun rambutan sebagai chelating agent dalam sintesis hidroksiapatite. Bahan yang digunakan sebagai prekursor kalsium yaitu

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ , sedangkan sebagai prekursor fosfat menggunakan  $\text{H}_3\text{PO}_4$  dan tanin dari ekstrak daun rambutan digunakan sebagai *cheating agent*. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode soklet dengan suhu 100°C

selama 1 jam. Tahap sintesis hidroksiapatit dilakukan dengan perbandingan mol Ca/P 1,67 menggunakan prekursor  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  dan  $\text{H}_3\text{PO}_4$  pada kondisi pH 12 yang diatur menggunakan NaOH 0,8 M kemudian ditambahkan ekstrak daun rambutan. Proses sintesis dilakukan menggunakan vessel hidrotermal yang ditempatkan didalam oven selama 16 jam dengan variasi suhu operasi pada 140, 160, 180, dan 200°C. Prinsip hidrotermal yaitu pembentukan material dengan pemanasan reaktan dalam wadah tertutup, dimana dengan sistem tertutup ini memungkinkan tekanan dan suhu meningkat dengan cepat (12). Tahap pemurnian dilakukan dengan menyaring endapan hidroksiapatit dari sisa reaktan menggunakan kertas saring dan dicuci dengan aquadest. Proses pemurnian dilakukan untuk memisahkan hidroksiapatit dari sisa reaktan sehingga hasil yang diperoleh lebih murni (10).

Analisa FTIR berfungsi untuk mengidentifikasi gugus fungsi yang terdapat pada sampel antara lain gugus fungsi  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OH}^-$ , dan  $\text{CO}_3^{2-}$  dalam *range* 4000 hingga 600  $\text{cm}^{-1}$  dan 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . Berdasarkan hasil analisa FTIR semakin meningkat suhu sintesis maka bilangan gelombang pada gugus fungsi OH yang teramati semakin tumpul, sehingga pada suhu 180°C dan 200°C tidak terdeteksi gugus fungsi OH. Hal ini disebabkan karena hilangnya OH pada perlakuan suhu tinggi. Rentang bilangan gelombang gugus fungsi OH yaitu 3570-3200  $\text{cm}^{-1}$  yang bersifat melebar merupakan gugus hidroksi yang mengalami ikatan hidrogen dan adanya gugus fungsi  $\text{PO}_4^{3-}$  ditunjukkan dengan adanya ikatan P-O dengan rentang bilangan gelombang gugus P-O yaitu 1050-870  $\text{cm}^{-1}$  (13). Rentang bilangan gelombang gugus fungsi P-OH yaitu 2700-2100  $\text{cm}^{-1}$  (13). Adanya gugus fungsi  $\text{PO}_4^{3-}$  dan  $\text{OH}^-$  pada variasi suhu 140°C dan 160°C yang merupakan gugus fungsional dari senyawa hidroksiapatit mengindikasikan adanya kandungan hidroksiapatit pada hasil sintesis (10). Senyawa tanin memiliki rumus molekul  $\text{C}_{76}\text{H}_{52}\text{O}_{46}$  yang merupakan senyawa polifenol yang memiliki gugus fungsi C=O ester, C-H

alifatik, C=C aromatik, O-H, C-O-C eter dan C-O-H<sup>11</sup>. Gugus fungsi tersebut tidak terdeteksi pada hasil analisa FTIR, yang menandakan tidak ada senyawa tanin dalam sampel hidroksiapatit. Proses ekstraksi yang tidak tepat menyebabkan hilangnya suatu senyawa yang terdapat dalam sampel, dimana pada penelitian ini digunakan suhu ekstraksi 100°C selama 1 jam dengan pelarut etanol, sedangkan titik didih etanol yaitu 78°C. Suhu optimum ekstraksi yaitu 60-70°C atau sedikit dibawah titik didih pelarut (14). Jika ekstraksi dilakukan diatas titik didih pelarut maka pelarut tersebut telah menguap sehingga tidak ada senyawa tanin yang dapat diekstrak (15).

Hasil analisa XRD pada variasi suhu 140°C dan 160°C menunjukkan bahwa telah terbentuk dua senyawa kalsium fosfat yaitu Trikalsium Fosfat dan Hidroksiapatit. Hasil tersebut dilihat berdasarkan kemiripan posisi 2 $\theta$  difraktogram sampel dengan standar Hidroksiapatit ICSD 01-074-9780 dan Trikalsium Fosfat ICSD 01-073-4869. Puncak difraktogram yang menunjukkan senyawa Trikalsium Fosfat lebih banyak dibandingkan puncak hidroksiapatit yang terdapat pada sampel, hal ini karena pita gelombang FTIR yang menunjukkan adanya gugus OH pada sampel bersifat melebar yakni pada rentang 3570-3200  $\text{cm}^{-1}$ , sehingga ketika dianalisa menggunakan XRD hanya ditemukan sedikit puncak Hidroksiapatit. Terbentuknya senyawa Trikalsium Fosfat pada sampel bukanlah hal yang fatal. Hal tersebut dikarenakan Trikalsium Fosfat juga dapat digunakan sebagai implan tulang. Senyawa Trikalsium Fosfat memiliki sifat biodegradabel, bioaktif dan memiliki kelarutan yang tinggi (16)

Analisa SEM dilakukan untuk melihat morfologi permukaan partikel dari senyawa kalsium fosfat yang terbentuk. Berdasarkan hasil pengujian, morfologi permukaan sampel berbentuk aglomerat atau penggumpalan (17). Hal ini terjadi karena adanya senyawa kalsium fosfat lain berupa Trikalsium Fosfat (18).

Analisa PSA dilakukan untuk mengetahui distribusi ukuran partikel dari senyawa hidroksiapatit yang dihasilkan.

Berdasarkan hasil pengujian, diperoleh kurva distribusi tidak normal dengan terbentuknya dua puncak. Ukuran partikel yang diperoleh yaitu berturut-turut 0,541  $\mu\text{m}$ , 0,685  $\mu\text{m}$ , 1,203 $\mu\text{m}$ , 1,856 $\mu\text{m}$  dan 2,166  $\mu\text{m}$  dengan rata-rata ukuran partikel 1,289  $\mu\text{m}$ . Ukuran partikel yang diperoleh termasuk kategori mikropartikel dengan rentang ukuran mikropartikel yaitu 1-1000  $\mu\text{m}$  (20). Hal ini disebabkan karena partikel hidroksiapatit yang terbentuk berupa aglomerat atau gumpalan, sehingga ukuran partikelnya menjadi besar. Selain itu, proses pengadukan juga mempengaruhi homogenitas distribusi ukuran partikel dimana semakin tinggi kecepatan pengadukan dan semakin lama waktu pengadukan maka ukuran partikel yang diperoleh semakin kecil, hal ini dikarenakan semakin banyak partikel yang terpecah menjadi ukuran nano (19).

## KESIMPULAN

Tanin pada ekstrak daun rambutan tidak berpotensi sebagai *chelating agent* dalam sintesis Hidroksiapatit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Andronesco E, Grumezescu AM, Gusa M-I, Holban AM, Ilie F-C, Irimia A, et al. Nano-hydroxyapatite: novel approaches in biomedical applications. In: *Nanobiomaterials in Hard Tissue Engineering*. 2016. p. 189–213.
2. Mutmainnah M, Chadijah S, Rustiah WO. Hidroksiapatit dari Tulang Ikan Tuna Sirip Kuning (*Tunnus albacores*) dengan Metode Presipitasi. *Al-Kimia*. 2017;5(2):119–26.
3. Anggresani Lia, Santi Perawati IJR. Limbah Tulang Ikan Tenggiri (*Scomberomorus guttatus*) Sebagai Sumber Kalsium Pada Pembuatan Hidroksiapatit. 2019;4(2):133–40.
4. Fadhilah N, Jalil Z. Sintesis Hidroksiapatit yang Berasal dari Tulang Sapi Aceh Synthesis of Natural Hydroxyapatite from Aceh ' s Bovine Bone. • *J Aceh Phys Soc*. 2016;5(2):19–21.
5. Al-busaidi KA. No Titleالمكتبات توظيف
6. Anggresani L. Dip-Costing Senyawa Kalsium Fosfat dari Batu Kapur Bukit Tui dengan Variasi Rasio Mol Ca/P Melalui Metode Sol-Gel. *Sainstek J Sains dan Teknol*. 2016;7(1):33.
7. Sundrarajan M, Jegatheeswaran S, Selvam S, Sanjeevi N, Balaji M. The Ionic Liquid Assisted Green Synthesis Of Hydroxyapatite Nanoplates by Moringa oleifera Flower Extract: A Biomimetic Approach. *JMADE*. 2015;
8. Noriko N. Potensi Daun Teh ( *Camellia sinensis* ) dan Daun Anting - anting *Acalypha indica* L. dalam Menghambat Pertumbuhan *Salmonella typhi*. *Al-Azhar Indones Seri Sains Dan Teknol*. 2013;Vol. 2 No.(2):104–10.
9. Andriyani D, Utami PI, Dhiani BA. Penetapan Kadar Tanin Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Secara Spektrofotometri Ultraviolet Visibel. *Pharmacy*. 2010;07(02).
10. Yahya M, Aziz Y, Zultiniar. Sintesis Hidroksiapatit dari Precipitated Calcium Carbonate (PCC) Kulit Telur Ayam Melalui Proses Hidrotermal. *Jom FTEKNIK*. 2016;10(1):1–8.
11. Kalaiselvi V, Mathammal R, Vijayakumar S, Vaseeharan B. Microwave assisted green synthesis of Hydroxyapatite nanorods using Moringa oleifera flower extract and its antimicrobial applications. *Int J Vet Sci Med*. 2018;6(2):286–95.
12. Ningsih SKW. Sintesis Anorganik. 2016. 245 p.
13. A. Rohman. *Spektroskopi Inframerah dan Kemometrika untuk Analisis Farmasi*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar, 2014
14. Thoha MY, Sitanggung AF, Hutahayan DR. Pengaruh Pelarut Isopropil Alkohol 75% dan Etanol 75% Terhadap Ekstraksi Saponin dari Biji Teh dengan Variabel Waktu dan Temperatur. *J Tek Kim*. 2009;16(3):1–10.
15. Fachry AR, Sastrawan RA, Svingkoe G. Kondisi Optimal Proses Ekstraksi Tanin Dari Daun Jambu Biji Menggunakan



- Pelarut Etanol. Pros SNTK TOPI. 2012;
16. Amin A, Ulfah M. Sintesis dan Karakterisasi Komposit Hidroksiapatit dari Tulang Ikan Lamuru (*Sardinella longiceps*)-Kitosan sebagai Bone Filler. JF FIK. 2017;5(1):9–15.
  17. Harahap AW, Helwani Z, Zultiniar, Yelmida. Sintesis Hidroksiapatit melalui Precipitated Calcium Carbonate ( PCC) Cangkang Kerang Darah dengan Metode Hidrotermal pada Variasi pH dan Waktu Reaksi. Jom FTEKNIK. 2015;2(2).
  18. Muhara I, Fadli A, Akbar F. Sintesis Hidroksiapatit dari Kulit Kerang Darah dengan Metode Hidrotermal Suhu Rendah. Jom FTEKNIK. 2015;2(1):1–5.
  19. Taurina W, Sari R, Hafinur UC, Wahdaningsih S, Isnindar. Optimasi kecepatan dan lama pengadukan terhadap ukuran nanopartikel kitosan-ekstrak etanol 70% kulit jeruk siam (*Citrus nobilis* L.var *Microcarpa*). Tradit Med J. 2017;22(1):16–20.
  20. Parida K, Panda S, Ravanan P, Roy H, Manickam M, Talwar P. Microparticles based drug delivery systems: preparation and application in cancer therapeutics. Cellulose. 2013; 17(September):18.