

**PENGARUH HIDROKSIAPATIT DARI LIMBAH TULANG IKAN NILA
(*OREOCHROMIS NILOTICUS*) TERHADAP KEKERASAN PERMUKAAN
EMAIL**

SKRIPSI



Oleh:

Siti Prihartini Devitasari

04031181320024

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG
2018**

**PENGARUH HIDROKSIAPATIT DARI LIMBAH TULANG IKAN NILA
(*OREOCHROMIS NILOTICUS*) TERHADAP KEKERASAN PERMUKAAN
EMAIL**

**Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya**

Oleh:

SITI PRIHARTINI DEVITASARI

04031181320024

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN GIGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

PALEMBANG

2018

**HALAMAN PERSETUJUAN
DOSEN PEMBIMBING**

Skripsi yang berjudul:

**PENGARUH HIDROKSIAPATIT DARI LIMBAH TULANG
IKAN NILA (*OREOCHROMIS NILOTICUS*) TERHADAP
KEKERASAN PERMUKAAN EMAIL**

Diajukan sebagai persyaratan untuk memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya

Palembang, 01 Januari 2018

Menyetujui,

Pembimbing I



**drg. Maya Hidayati, MDSc.
NIP.197705172005012004**

Pembimbing II



**drg. Danica Anastasia, Sp.KG
NIP.198401312010122002**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

PENGARUH HIDROKSIAPATIT DARI LIMBAH TULANG
IKAN NILA (*OREOCHROMIS NILOTICUS*) TERHADAP
KEKERASAN PERMUKAAN EMAIL

Disusun oleh:

SITI PRIHARTINI DEVITASARI
04031181320024

Skripsi ini telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji
Program Studi Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya
Tanggal 3 Januari 2018
Yang Terdiri dari:

Pembimbing I

drg. Maya Hadiyati, MDSc.
NIP.197705172005012004

Pembimbing II

drg. Danica Anastasia, Sp.KG
NIP.198401312010122002

Penguji I

drg. Martha Mozartha, M.Si
NIP.198104052012122003

Penguji II

drg. Billy Sujatmiko, Sp.KG
NIP.198310082014121001



Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran Gigi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes, Sp.Prof.
NIP.196911302000122001

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Siti Prihartini Devitasari
NIM : 04031181320024
Jurusan/Fakultas : Kedokteran Gigi/Kedokteran
Judul Penelitian : Pengaruh hidroksiapatit dari limbah tulang ikan nila (*oreochromis niloticus*) terhadap kekerasan permukaan email

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang saya tulis tidak mengandung unsur-unsur penjiplakan (plagiasi) karya penelitian atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan atau daftar pustaka. Apabila skripsi ini terbukti mengandung unsur penjiplakan, maka saya bersedia mempertanggungjawabkannya serta diproses sesuai peraturan yang berlaku.

Palembang, Januari 2018
Yang Membuat Pernyataan



Siti Prihartini Devitasari

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Kemauan yang kuat akan mengerahkan seluruh kesungguhan, walau menghadapi banyak kesulitan penderitaan. Sebaliknya, kemauan yang lemah menjadi tak berdaya meskipun sarana dan waktu tersedia”

**Skripsi ini ku persembahkan untuk
Papa, Mama, dan Kakak Tercinta**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur alhamdulillah penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas berkat rahmat dan hidayah-Nya, sehingga skripsi yang berjudul “ Pengaruh Hidroksiapatit dari Limbah Tulang Ikan Nila (*Oreochromis Niloticus*) Terhadap Kekerasan Permukaan Email” dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat dan salam selalu tercurah kepada Nabi Besar Muhammad SAW beserta para sahabat dan pengikutnya hingga akhir zaman. Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan akademis untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Universitas Sriwijaya.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang turut memberikan bantuan baik berupa pikiran maupun dukungan moral dan spiritual sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi, khususnya kepada :

1. Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-NYA, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar.
2. Kedua orang tua tercinta, Papa (Usman Daman), Mama (Siti Maryam) yang senantiasa mendoakan, memberi semangat, kasih sayang, perhatian, serta dukungan moril dan materil sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. Kakak tersayang, Nopyan Armanda yang selalu memberi perhatian, semangat dan doa.
4. drg. Sri Wahyuningsih Rais, M.Kes., Sp.Pros, selaku kepala Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Universitas Sriwijaya yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama penulis menyelesaikan skripsi.
5. drg. Maya Hudiyati, MDSc. selaku dosen pembimbing pertama yang telah membimbing penulis dengan baik, sabar, memberikan saran, masukan dan memotivasi penulis agar segera menyelesaikan skripsi ini.
6. drg. Danica Anastasia, Sp.KG. selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, dukungan, serta semangat dalam menulis skripsi ini.

7. drg. Martha Mozartha, M.Si selaku dosen penguji 1 atas kesediaannya menguji, membimbing, dan memberikan saran serta masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. drg. Billy Sujatmiko, Sp.KG selaku dosen penguji 2 atas kesediaannya menguji, membimbing, dan memberikan saran serta masukan dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. drg. Sulistiawati selaku dosen pembimbing akademik pertama dan drg. Rosada Sintya Dwi selaku dosen pembimbing akademik kedua yang telah memberikan dukungan serta semangat dalam menulis skripsi ini.
10. Ibu Najma Annuria Fithri, S.Farm.,M.Sc.,Apt., Kak Tawan, Mbak Ice dan staf Laboratorium Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya, terima kasih atas bantuan selama melakukan penelitian.
11. Bapak Qomarul Hadi, ST, MT, bapak Suyatno dan seluruh staf Laboratorium Material Jurusan Teknik Mesin, Fakultas Teknik Universitas Sriwijaya.
12. Kak firdaus, kak dimas, iskandar dan seluruh staf Laboratorium Kimia Politeknik Sriwijaya Bukit Besar Palembang, terima kasih atas bantuan selama melakukan penelitian.
13. Seluruh staf dosen pengajar di PSKG Unsri atas ilmu dan pengajaran yang diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan.
14. Sejawat yang selalu ada dikala susah dan senang dan setia membantu dalam pengerjaan skripsi, Nurul Fikri (Aprilia Hanum, Suci Kurniati, Ratih Yolanda, Robih Aflah, dan Abubakar Lutfi), ITMKG Squad (Rizka Rahmawati, Risya Riyandika, dan Tiara Safitri), Basecamp Hasanah (Dek lai, Delyana, Hasmila Devi, Refina Aprina, dan Zahro Nasution) dan Cole (Ana Amaliah, Rizky Alfarysy, dan Rita Nelly Oktaviani).
15. Rekan KG 2013, Marisa Yesika, Ria Wijaya, Fitriya Pratiwi, dan kawan-kawan KG 13 lain yang telah memberikan dukungan dan doa dalam menjalani masa perkuliahan ini.

16. Kak Maria Faradhila dan Kak Mawad yang telah senantiasa membantu dan memberi semangat dalam penulisan skripsi ini, terima kasih kak untuk doanya.
17. Keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan, doa, dan semangat.
18. Coass Squad (Nurul, Cici, Ana) yang selalu memberikan dukungan, doa, dan saran kepada penulis.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang telah turut membantu menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu. Semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan pikiran yang berguna bagi fakultas, pengembangan ilmu, dan masyarakat.

Palembang, Januari 2018
Penulis

Siti Prihartini Devitasari

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Email Gigi	4
2.1.1 Struktur Gigi	4
2.1.2.Sifat-Sifat Email	5
2.2 Demineralisasi Email	5
2.2.1 Definisi	5
2.2.2 Mekanisme Demineralisasi Email	6
2.3 Remineralisasi Email	7
2.3.1 Definisi	7
2.3.2 Mekanisme Remineralisasi Email	8
2.4 Hidroksiapatit	9
2.5 Ikan Nila (<i>Oreochromis Niloticus</i>)	10
2.5.1 Klasifikasi Ikan Nila	10
2.5.2 Morfologi Ikan Nila	10
2.5.3 Habitat dan Kandungan Ikan Nila	11
2.6 Metode Sintesis Hidroksiapatit	12
2.7 Metode Pengendapan (Presipitasi)	13
2.8 Pengaruh Hidroksiapatit Terhadap Email	15
2.9 Kekerasan Permukaan	16
2.10 Kerangka Teori	19
2.11 Hipotesis	19
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	20
3.1 Jenis Penelitian	20
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.3 Subjek Penelitian	20

3.3.1 Jumlah Sampel Penelitian	20
3.4 Variabel Penelitian	21
3.4.1 Variabel Bebas	21
3.4.2 Variabel Terikat	21
3.4.3 Variabel Terkendali	21
3.5 Definisi Operasional	22
3.6 Alat dan Bahan	22
3.6.1 Alat	22
3.6.2 Bahan	23
3.7 Kerangka Konsep	24
3.8 Prosedur Penelitian.....	24
3.9 Analisis Data.....	33
3.10 Dummy Tabel.....	34
3.11 Alur Penelitian.....	35
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Hasil Penelitian	36
4.2 Pembahasan	40
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	46
5.1 Kesimpulan	46
5.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Morfologi <i>Oreochromis Niloticus</i>	11
Gambar 2 Sintesis hidroksiapatit dengan metode presipitasi	14
Gambar 3 Bentuk ujung indentor alat Vickers dan Knoop	17
Gambar 4 Pematangan mahkota gigi	25
Gambar 5 Difraktogram hasil analisa XRD kalsium	36
Gambar 6 Difraktogram hasil analisa XRD hidroksiapatit.....	37
Gambar 7 Difraktogram hasil analisa XRD trikalsium fosfat	37
Gambar 8 Rata-rata dan SD kekerasan email pretest dan posttest	38

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Formulasi pembuatan pasta hidroksiapatit	31
Tabel 2 Perubahan kekerasan email sebelum dan setelah aplikasi bahan remineralisasi	39
Tabel 3 Uji one way Anova	39
Tabel 4 Uji <i>post hoc</i> Bonferroni pada posttest	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Pengukuran Kekerasan Permukaan Email.....	51
Lampiran 2 Hasil Karakterisasi XRD (<i>X-Ray Diffraction</i>)	57
Lampiran 3 Hasil Uji Statistik	60
Lampiran 4 Foto Penelitian	68
Lampiran 5 Surat izin penelitian	78
Lampiran 6 Surat izin melakukan pengujian	81
Lampiran 7 Surat selesai penelitian	83
Lampiran 8 Lembar bimbingan skripsi.....	85

Pengaruh Hidroksiapatit dari Limbah Tulang Ikan Nila (*Oreochromis Niloticus*) Terhadap Kekerasan Permukaan Email

Siti Prihartini Devitasari

Program Studi Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sriwijaya
Abstrak

Demineralisasi merupakan proses hilangnya ion kalsium dan fosfat dari kristal hidroksiapatit pada jaringan keras gigi. Ion yang hilang dapat dikembalikan dengan pengaplikasian bahan remineralisasi yaitu hidroksiapatit. Hidroksiapatit dapat disintesis dari bahan alami seperti tulang ikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh hidroksiapatit dari limbah tulang ikan nila (*Oreochromis Niloticus*) terhadap kekerasan permukaan email. Tiga puluh dua gigi premolar ditanam dalam resin akrilik *self cured*, dibagi menjadi 4 kelompok kemudian dilakukan proses demineralisasi. Kekerasan email kemudian diukur (*pretest*) menggunakan alat *Vickers Hardness Tester* kemudian dilanjutkan dengan proses remineralisasi menggunakan pasta hidroksiapatit (HA) yang disintesis dari tulang ikan nila dengan metode presipitasi. Pasta diaplikasikan pada kelompok A (5% HA), B (10% HA), C (15% HA) selanjutnya direndam dalam saliva buatan, sedangkan kelompok D (kontrol) hanya direndam dalam saliva buatan. Kekerasan permukaan email kemudian diukur kembali (*posttest*) setelah 7 hari perlakuan. Kekerasan permukaan email pada kelompok A (424,19±14,50); B (456,58±9,82); C(482,64±9,90); D (418,44±8,23). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kekerasan yang signifikan antar kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol kecuali kelompok A. Kesimpulan dari penelitian ini adalah aplikasi pasta hidroksiapatit dari limbah tulang ikan nila dapat meningkatkan kekerasan permukaan email.

Kata Kunci: email, hidroksiapatit, *oreochromis niloticus*, presipitasi, remineralisasi

**EFFECT OF HYDROXYAPATITE FROM BONE WASTE OF TILAPIA
FISH (OREOCHROMIS NILOTICUS) ON SURFACE HARDNESS OF
EMAIL**

Siti Prihartini Devitasari
Dentistry Study Program Medical Faculty
Sriwijaya University

ABSTRACT

Demineralization is the process of removing calcium and phosphate ions from hydroxyapatite crystals in hard tissues of the teeth. The lost calcium and phosphate ions can be replaced by application of a remineralization agent ie hydroxyapatite. Hydroxyapatite can be synthesized from natural ingredients such as fish bones. The purpose of this study was to determine the effect of hydroxyapatite from bone waste of tilapia fish (Oreochromis Niloticus) on hardness of enamel surface. Thirty two premolar teeth were mounted on self cured acrylic resin and were divided into 4 groups and demineralized. Enamel hardness (pretest) was measured by Vickers Hardness Tester and followed by a process of remineralization using a hydroxyapatite paste (HA) that synthesized from the tilapia bone by precipitation method. The paste was applied to group A (5% HA), B (10% HA), C (15% HA) then was immersed in artificial saliva while group D (control) was only immersed in artificial saliva. The surface hardness of enamel was measured again (posttest) after 7 days of treatment. The surface hardness of enamel for group A (424,19±14,50); B (456,58±9,82); C (482,64±9,90); D (418,44±8,23). The results of statistical tests showed that there were significant differences between the treatment group and the control group except group A. The conclusion of this study is the application of hydroxyapatite paste from bone waste of the tilapia (Oreochromis Niloticus) could increase the surface hardness of the enamel.

Keyword : email, hydroxyapatite, oreochromis niloticus, precipitation method, remineralization

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karies dapat terjadi pada orang dewasa maupun anak – anak. Berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, prevalensi nasional karies di Indonesia adalah 53,2% dan angka karies nasional indeks DMFT adalah sebesar 4,56.¹ Karies merupakan suatu proses destruksi jaringan gigi oleh bakteri, baik email atau sementum yang terdemineralisasi oleh asam bakteri. Demineralisasi merupakan proses hilangnya kristal hidroksiapatit yang tersusun atas ion kalsium dan fosfat. Proses ini terjadi akibat perbedaan pH antara permukaan luar dan dalam email yang jika terjadi terus menerus maka membentuk kavitas pada permukaan email sehingga dapat menurunkan kekerasan permukaan.²

Ion kalsium dan fosfat yang hilang akibat proses demineralisasi bersifat reversibel, saat pH rongga mulut dalam keadaan netral serta terdapat ion kalsium dan fosfat yang cukup, ion-ion yang hilang dapat dikembalikan ke dalam struktur gigi.³ Proses ini disebut dengan remineralisasi. Saliva memiliki peranan penting dalam proses remineralisasi.² Aliran saliva jenuh, yang kaya akan ion fosfat dan kalsium akan membasahi permukaan gigi yang mengalami demineralisasi, ion-ion tersebut akan berdifusi ke dalam struktur email sehingga membentuk lapisan apatit yang baru.⁴ Terbentuknya lapisan apatit yang baru akan meningkatkan kekerasan pada permukaan email.

Kalsium dan fosfat bisa didapatkan dari pengaplikasian hidroksiapatit pada permukaan email. Hidroksiapatit tersusun atas kalsium dan fosfat, oleh karena itu dapat bertindak sebagai *reservoir*. Beberapa peneliti telah menjelaskan mengenai penggunaan hidroksiapatit dalam meningkatkan remineralisasi pada gigi. Sandiasa *et al.* melaporkan bahwa penambahan hidroksiapatit dalam pasta gigi dapat meningkatkan proses remineralisasi pada dentin.⁵ Penelitian lain menunjukkan hasil yang serupa yaitu ketika gigi yang memiliki lesi email direndam selama 3-15 hari dengan larutan nano hidroksiapatit pada konsentrasi 10% menunjukkan adanya peningkatan kekerasan mikro.⁶

Hidroksiapatit bisa diperoleh dari bahan alam seperti cangkang telur, tulang sapi, dan tulang ikan. Mustafa *et al.* melaporkan hidroksiapatit yang disintesis dari tulang dan sisik ikan nila terbentuk saat dilakukan pemanasan pada 900°C - 1000°C.⁷ Hidroksiapatit yang disintesis dari tulang ikan bersifat biokompatibel. Hal ini dibuktikan oleh penelitian Pal *et al.* yang melakukan pengujian sitotoksitas pada hidroksiapatit dari tulang ikan. Hasilnya menunjukkan tidak ada kematian sel selama penelitian berlangsung.⁸ Volume produksi ikan nila hasil budidaya di Indonesia mencapai 328.473 ton (tahun 2011) dan mengalami kenaikan menjadi 338.659 ton (tahun 2012).⁹ Permintaan akan *fillet* nila sangat tinggi. Tingginya jumlah ikan nila yang diolah akan menyebabkan limbah tulang yang dihasilkan juga tinggi. Tulang ikan hanya dimanfaatkan sebagai bahan campuran pakan ternak atau biasanya dibuang begitu saja. Oleh karena itu, perlu dilakukan suatu upaya pemanfaatan limbah tulang ikan menjadi sesuatu yang bermanfaat.

Berdasarkan uraian tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh hidroksiapatit dari limbah tulang ikan nila terhadap kekerasan permukaan email.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh hidroksiapatit dari limbah tulang ikan nila terhadap kekerasan permukaan email?

I.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh hidroksiapatit dari limbah tulang ikan nila terhadap kekerasan permukaan email.

I.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah kepada pembaca mengenai pengaruh hidroksiapatit dari limbah tulang ikan nila terhadap kekerasan permukaan email.
2. Alternatif bahan yang dapat digunakan dalam meningkatkan kekerasan permukaan email.
3. Acuan penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Jakarta: 2013. Hal 187-90.
2. Featherstone J.B.D. The continuum of dental caries evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res.* 2008 : C39-42.
3. Kalra D, Kini P, Prabhu C. Nonfluoride remineralization : an evidence_based review of contemporary technologies. *Int J Dental and Allied Sciences.* 2014; 3(1): 24-31.
4. Ozdemir D. Dental caries : the most common disease worldwide and preventive strategies. *Int J of Biology.* 2013; 5(4):55-60.
5. Sandiasa A, Dong-Woo J, Nath S, Lee Taek B. Addition of hydroxyapatite to toothpaste and it's effect to dentin remineralization. *Kor J Mater Res.* 2013; 23(3): 168-176.
6. Haghgoo R, Abbasi F, Rezvani B. Evaluation of the effect of nanohydroxyapatite on erosive lesion of the enamel of permanent teeth following exposure to soft beer in vitro. *Scientific Research and Essays.* 2011; 6(26): 5933-36.
7. Mustafa N, Ibrahim M.H.I, Asmawi R, Amin A.M. Hydroxyapatite extracted from waste fish bone and scales via calcination method. *Mechanics and Material.* 2015: 289-90.
8. Pal A, Paul S, Choudhury AR. Synthesis of hydroxyapatite from *lates calcarifer* fish bone from biomedical applications. 2017:1-5.
9. Wijaya O, Surti T, Sumardinto. Pengaruh lama perendaman NaOH pada proses penghilangan lemak terhadap kualitas gelatin tulang ikan nila (*oreochromis niloticus*). 2015;4(2): 25-32.
10. Hand A.R, Frank M.E. Fundamentals of oral histology and physiology. Oxford UK: John Wiley & Sons Inc; 2014. p. 63-80.
11. Ortiz A.A, Briano M.S, Esparza M.R.C, Juarez J.V. Comparison of chemical elements on carious and normal premolar's enamel layers using energy dispersive x ray spectrometer (x ray-eds). *Microscopy Research.* 2014:81-91.
12. Putri M.H, Herijulianti E, Nurjannah N. Ilmu pencegahan penyakit jaringan keras dan jaringan pendukung gigi. 2008. Jakarta: EGC.
13. Annusavice K.J, Shen C, Rawls H.R. Philips science dental materials. 12th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2013. p. 63-83.
14. Garg N, Garg A. Textbook of operative dentistry. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. p. 19.
15. Ionta FQ, Mendonca FL. In vitro assessment of artificial saliva formulations on initial enamel erosion remineralization. *J of Dentistry;* 2013.1-5.

16. Neel E.A.A, Aljabo A, Strange A, Ibrahim A. Demineralization-rem mineralization dynamics in teeth and bone. *International Journal of Nanomedicine*.2016: 4743-63.
17. Edhie Arif Prasetyo. Keasaman minuman ringan menurunkan kekerasan permukaan gigi. *Maj. Ked. Gigi. (Dent. J.)*. 2005; 38(2): 60-3
18. Kidd E.A.M. *Essentials of dental caries*.3rd ed. United States: Oxford University Press.2005:20-22.
19. Chole D, Jadhav Y, Kundoor S, Bakle S. Remineralizing agents: minimal invasive therapy a review. *IOSR Journal of Dental and Medical Science*.2016;15(2): pp 64-8.
20. Widyaningtyas V, Rahayu YC, Barid I. Analisis peningkatan remineralisasi enamel gigi setelah direndam dalam susu kedelai murni (*glycine max* (L)meril) menggunakan *scanning electron micriscope* (SEM).2014:1-5.
21. Walsh LJ. Contemporary technologies for remineralization therapies: a review. *International Dentistry SA*.2009;11(6): 6-16.
22. Almeida P.D.V, Gregio A.M.T, Mchado M.A.N. Saliva composition and function: a comprehensive review. *Journal Of Contemporary Dental Practice*.2008; 9(3):1-11.
23. Rivera E.M. Hydroxyapatite-based materials: synthesis and characterization. In: Reza FR, editor. *Biomedical Engineering-frontiers and challenges*. Croatia: Intech; 2011. p. 75-88.
24. Vazquez C.G, Barba C.P. Stoichiometric hydroxyapatite obtained by precipitation and sol gel processes. *Rev. Mex. Fis.* 2005;51(3):284-293.
25. Balgies, Dewi A, Dahlan H. Sintesis dan karakterisasi hidroksiapatit menggunakan analisis *x-ray diffraction*. Bogor. 2011: 10-3.
26. Bin M.I, Dara A, Sontang M, Zuha R, Marlini A.N. Fish bone waste utilization program for hydroxyapatite product : a case study of knowledge transfer from a university to coastal communities. *Journal of Environmental Research and Development*. 2013; 7(3): 1274-1281.
27. Suyanto S. *Pembenihan dan pembesaran nila*. Depok: Penebar Swadaya. 2010.
28. Khairuman H, Amri K. *Pembesaran nila di kolam air deras*. Jakarta:PT AgroMedia Pustaka. 2012.
29. Lekahena V, Faridah D, Peranginangin R. Karakterisasi fisikokimia nanokalsium hasil ekstraksi tulang ikan nila menggunakan larutan basa dan asam. *J Teknologi dan Industri Pangan*. 2014; 25(1): 57-64.
30. Anggraen N, Darmanto Y.S, Riyadi P.H. Pemanfaatan nanokalsium tulang ikan nila (*oreochromis niloticus*) pada beras analog dari berbagai macam ubi jalar (*ipomoea batatas l.*). *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*.2016:5(4):114-122.

31. Shojai S, Khorasani M, Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxiapatite with diverse structures. *Acta Biomaterialia*. 2013; 7591-7621.
32. Suryadi. Sintesis dan karakterisasi biomaterial hidroksiapatit dengan proses pengendapan kimia basah. Skripsi S2Teknik. 2011: 47-63.
33. Malina D, Biernat K, Kupiec A.S. Studies on sintering process of synthetic hydroxyapatite. *Acta Biochimica Polonica*.2013; 60(4):851-5.
34. Jilavenkatesa A, Condrate RA. Sol-gel processing of hydroxyapatite. *J of Material Science*.1998; 33:4111-19.
35. Wang P, Li C, Jiang X. Effect of synthesis conditions on the morfology of hydroxyapatite nanoparticles produced by wet chemical process. *Pov-der Technology*.2010:315-21.
36. Haruda M.S, Fadli A, Yenti S.R. Pengaruh pH dan waktu reaksi pada sintesis hidroksiapatit dari tulang sapi dengan metode presipitasi. *Jom FTEKNIK*.2016; 3(1): 1-7.
37. Ebadifar A, Nomani M, Fatemi S. Effect of nano-hydroxyapatit toothpaste on microhardness of artificial carious lesion created on extracted teeth. *J Dent Res*.2017;11(1):14-17.
38. Najibfard K, Ramalingam K, Amaechi B.T. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent*.2011;22(5).1-5.
39. Salazar G.M, Reyes-Gasga J. Microhardness and chemical composition of human tooth. *Material Research*. 2003; 6(3): 367-373.
40. Zhang Y.R, Du W, Zhou X.D, Yu H.Y. Review of the research on the mechanical properties of the human tooth. *Int J of Or Sci*. 2014; 6: 61-9.
41. Chuenarrom C, Benjakul P, Daosodsai P. Effect of indentation load and time on knoop and vickers microhardness test for enamel and dentin. *Material Research*.2009; 12(4):473-6.
42. Supranto. Teknik sampling untuk survei dan eksperimen. Jakarta: Rineka Cipta; 2000.
43. Secilmis A, Dilber D, Gokmen F, Ozturk N, Telatar T. Effects of storage solutions on mineral contents of dentin. *Journal of Dental Sciences*. 2011 (6):189-194.
44. Somani R, Jaidka S, Singh D.W. Remineralizing potential of various agents on dental erosion. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*.2014:104-8.
45. Wiryani M, Sujatmiko B, Bikarindrasari R. Pengaruh lama aplikasi bahan remineralisasi casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride (CPP-ACPF) terhadap kekerasan email. *Maj Ked Gi Ind*. 2016; 2(3):141-6.
46. Fahad A.H. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the microhardness and microscopic features of the sound enamel and

- initial caries-like lesion of permanent teeth, compared to fluoridated agents. *J Bagh College Dentistry*. 2012; 24(4): 114-20.
47. Mehta R, Nandial B, Prashanth S. Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on artificial enamel white spot lesion: an in vitro light fluorescence study. *Indian Journal of Dental Research*. 2013; 24(6): 681-9.
 48. Janavathi, Rajnikanth, Jyothi. The effect of mclnnes solution on enamel and the effect of GC tooth mousse on bleached enamel: an in vitro study. *Indian Journal of Mednodent and Allied Sciences*. 2014; 2(1): 21-8.
 49. Wardani N.S, Fadli A, Irdoni. Sintesis Hidroksiapatit dari cangkang telur dengan metode presipitasi. *Riau: JOM FTEKNIK*. 2015; 2(1): 1-6.
 50. Saputra F, Fadli A, Amri A. Kinetik hidroksiapatit dengan metode presipitasi. *Riau: Jom FTEKNIK*. 2016; 3(1): 1-6.
 51. Andika R, Fadli A, Irdoni H.S. Pengaruh waktu *aging* dan kecepatan pengadukan pada sintesis hidroksiapatit dari cangkang telur dengan metode presipitasi. *Riau: JOM FTEKNIK*. 2015; 2(1): 1-8.
 52. Rowe R.C, Sheskey P.J, Quinn ME. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Sixth edition. London: Pharmaceutcal press, 2009. 147-312.
 53. Monmaturapoj N. Nano-size hydroxyapatite powders preparation by wet-chemical precipitation route. *Journal of Metal, Materials and Minerals*. 2008; 18(1): 15-20.
 54. Haris A.I, Fadli A, Yenti S.R. Sintesis hidroksiapatit dari limbah tulang sapi menggunakan metode presipitasi dengan rasio Ca/P dan konsentrasi H₃PO₄. *Riau: JOM FTEKNIK*. 2016; 3(2): 1-9.
 55. Sharma A, Patel C, Mandlik J. Comparative evaluation of two remineralizing agent in limiting dental erosion. *Indian Journal of Conservative and Endodontics*. 2016; 1(3): 86-92.
 56. Goswani S. Remineralize early demineralized enamel structure. *SRM J Res Den Sci*. 2016; 7: 231-4.
 57. Gallinetti S, Canal C, Ginebra M.P. Development and characterization of biphasic hydroxyapatite/ β -TCP cements. *J Am Ceram Soc*. 2014; 97(4): 1065-1073.
 58. Hemagaran G, Neelakantan P. Remineralization of the tooth structure-the future of dentistry. *Int.J.PharmTech Res*. 2014; 6(2): 487-92.
 59. Fan D, Chen S.P, Chen L.Q. Phase-field simulation of 2-D ostwald ripening in the high volume fraction regime. *Acta Materialia*. 2002: 1895-1907.
 60. Huang S.B, Gao S.S, Yu H.Y. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater*. 2009: 1-6.