

KEMİK ONARIMI VE YENİLENMESİNDE HİDROKSİAPATİTİN KULLANIMI

Esmâ DALDİKEN¹⁺, Fatma Zehra KOÇAK^{1,2}*

¹Nanobilim ve Nanoteknolojisi Anabilim Dalı/Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir, Türkiye

²Metaller ve Malzeme Mühendisliği/Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir, Türkiye

*Sorumlu Yazar: fzkocak@nevsehir.edu.tr

+Konuşmacı: esma.ozceliker@gmail.com

Özet- Kemik dokularındaki küçük hasarların bir kısmı rejenerasyon sayesinde kendiliğinden iyileşebilmesine rağmen büyük ölçekli hasarlarda bu durum zorlaşmaktadır. Kemiğin kendini yenilemede yetersiz kaldığı durumlarda farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Ototogreft gibi geleneksel doku nakli yöntemleri ile bazı tedavilerde başarı sağlanabilse de bu yöntemler donör yetersizliği, enfeksiyon riski, doku uyumsuzluğu gibi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenle doku mühendisliği ve yenileyici tıp stratejileri kullanılarak geliştirilen fonksiyonel biyomalzemelere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Biyomalzemeler, dokunun yapısı, bileşimi ve fonksiyonel özelliklerine uygun şekilde tasarlanıp doğal ve yapay bileşenler kullanılarak üretilmektedir. Tarihi süreçte hasarlı dokuların yerine kullanılan inert malzemelerden oluşan kalıcı implantları, dokuların kendi yenilenmesini teşvik eden biyoaktif ve biyobozunur özellikteki biyomalzemelerin geliştirilmesi takip etmiştir. Doğal kemiğin inorganik bileşimi eser miktarda iyonik katkılar (karbonat, silikat, sodyum, potasyum, magnezyum vb.) içeren hidroksiapatit bileşiğinden oluşmaktadır. Bu nedenle, hidroksiapatit kemik onarımı ve yenilenmesinde, ilaç salınım sistemlerinde, antibakteriyel, anti-tümör ve pro-angiogenik biyomalzemelerde kullanılmaktadır. Sentetik hidroksiapatitin yüksek stabilitesi nedeniyle vücut içerisinde yetersiz çözünme ve biyoaktivite göstermesi nedeniyle, güncel araştırmalar hidroksiapatitin biyolojik apatite benzer olarak çeşitli iyonik katkılar ilavesiyle üretilerek biyoaktivitesinin artırılmasını amaçlamaktadır. Bu çalışmada, hidroksiapatitin biyomalzeme olarak kullanımı ve önemli iyonik yer-değiştirme formları hakkındaki güncel araştırmalar incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler – Kemik Yenilenmesi, Doku Mühendisliği, Biyomalzeme, Hidroksiapatit, Antibakteriyel

THE UTILISATION OF HYDROXYAPATITE IN BONE REPAIR AND REGENERATION

Esmâ DALDİKEN¹⁺, Fatma Zehra KOÇAK^{1,2}*

¹Department of Nanoscience and Nanotechnology/Institute of Science, Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Nevşehir, Turkey

²Metallurgy and Materials Engineering/Faculty of Engineering-Architecture, Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Nevşehir, Turkey

*Corresponding Author: fzkocak@nevsehir.edu.tr

+Speaker: esma.ozceliker@gmail.com

Abstract- Although some of the small damages in bone tissues can recover due to self-regeneration, this becomes challenging in large damages. When bone is insufficient to regenerate itself, different treatment methods are applied. Though traditional tissue transplantation methods, such as autografts ensure success in some treatments, these may comprise limitations, e.g. donor shortage, risk of infection, and tissue incompatibility. Therefore, the need for functional biomaterials developed using tissue engineering and regenerative medicine strategies is increasing. Biomaterials can be designed as biomimetic of structure, composition and functional properties of tissues and manufactured using natural and artificial components. In the historical process, permanent implants consisting of inert materials used to replace damaged tissues has been followed by the development of bioactive and biodegradable biomaterials promoting self-regeneration of tissues. The inorganic composition of natural bone consists of hydroxyapatite with ionic substitutions (e.g. carbonate, silicate, sodium, potassium, magnesium). Therefore, hydroxyapatite is used in bone repair and regeneration, drug release systems, antibacterial, anti-tumour and pro-angiogenic biomaterials. Since synthetic hydroxyapatite shows low solubility and bioactivity due to its high stability, current studies aim to enhance its bioactivity by doping it with various ionic substitutions as mimetic of biological apatite. In this study, current studies on use of hydroxyapatite as biomaterials and significant ionic substitution forms are investigated.

Keywords- Bone Regeneration, Tissue Engineering, Biomaterial, Hydroxyapatite, Antibacterial

I. GİRİŞ

Kemik dokularında meydana gelen küçük çaplı hasarların büyük bir kısmı rejenerasyon sayesinde kendiliğinden iyileşir [1]. Fakat bu durum büyük ölçekli hasarlarda mümkün olmadığı için aynı hastada bir bölgeden diğerine doku nakline (otogreft) veya bir bireyden diğer bireye nakil (allogreft) gibi yöntemlere başvurulması gerekmektedir. Donör bölgelerden alınan iliak krest gibi otoplast kemik tedavisi tercih edilen klasik tedavi yöntemlerinden birisidir. Biyoyumu daha yüksek olan otogreftler osteokondüktivite, osteoindüktivite gibi üstün özellikleri sayesinde yeni kemik oluşumunu desteklemektedir. Fakat otogreftlere erişimin zorluğu, donör bölgelerde oluşabilecek ek hasarlar ve enfeksiyon gibi olası riskler otoplast kemik tedavisindeki dezavantajlardır. Yıllık 6 milyar kemik kırığı vakasının görüldüğü ABD’de doku uyumsuzluğu, metabolik bozukluklar ve enfeksiyon gibi nedenlerle vakaların %5-10’unda geleneksel tedavi yöntemlerinin yetersiz kalabildiği görülmüştür [2]. Greft teknikleriyle gerçekleştirilen tedavilerdeki donör yetersizliği, doku uyumsuzluğu, enfeksiyon, ağrılı ve uzun iyileşme süreçleri gibi sınırlayıcı faktörler yeni tedavi yöntemlerine olan ihtiyacı önemli derecede arttırmıştır [3].

Günümüzde travma, yaralanma, hastalık sonucu hasar gören dokuların tedavisi, yapay doku ve organların geliştirilmesini içeren önemli bir yaklaşım olarak *doku mühendisliği* uygulamaları hızla artmaktadır [4-5]. Bu alanda kullanılan biyomalzemeler türlerine göre sentetik ve doğal kaynaklı olabilen tek bileşenli metalik, polimerik ve seramik ya da kompozit malzemelerden fonksiyonel ve biyomimetik olarak tasarlanıp üretilebilen doku *iskeleleri (scaffold)* içerir. Bu doku iskeleleri tek başına hasarlı veya hastalıklı dokunun yerini alabileceği gibi dokunun yeniden büyümesini teşvik edici amaçlarla da kullanılabilir [6]. Örnek verilecek olursa, dental bir uygulamada için kullanılan bir biyomalzeme, kök gelişimini teşvik ederek kök kalınlığını ve uzunluğunu arttırmak için kalsifiye dokunun birikimiyle sürekli olarak yeni dentin doku oluşumunu teşvik edebilmektedir. Bu sayede diş, kırılmaya karşı güçlenmiş ve stabilitesi artmış olacaktır [7].

‘Yenileyici Tıp’ alanı kapsamında dokunun doğal yenilenmesini teşvik edici biyolojik ve/veya biyoaktif moleküller ve ilaçlar ile kombine edilebilen ve bunların salınımına imkan tanıyan sistemler kullanılabilir. Biyolojik faktörlerden yararlanılması kişiye özgü tedavilerin

geliştirilmesine de olanak sağlayabilmektedir [4]. Bu kapsamda, biyomalzemeler hücreler, büyüme faktörleri ve hücrelerel çoğalmayı, farklılaşmayı ve yeni dokunun entegrasyonunu uyaran diğer biyoaktif moleküller ile desteklenebilmektedir [6], [8]. Bugüne kadar dünya çapında çeşitli dokulara yönelik doku mühendisliği araştırma ve uygulamaları gerçekleştirilmiştir ve hızla geliştirilmeye devam etmektedir (kan damarları, kalp kapakçıkları, tüm biyo-yapay kalpler, yapay kemik, deri, kıkırdak, iskelet kası, tendon vb.) [9].

Kemik, organik ve inorganik bileşenlerden oluşmakla birlikte, nano, mikro ve makro ölçeklerde hiyerarşik yapıya sahip olan, vücuda mekanik destek sağlamak, fizyo-kimyasal ve mekanik-kimyasal sinyalleri iletme görevlerine sahip bir nanokompozittir [1]. Kemik organik fazı çoğunlukla kollajen moleküllerinden ve az miktarda kemik indükleyici proteinlerden oluşmaktadır. Kemik inorganik fazını ise eser miktarda karbonat, silikat, magnezyum ve potasyum gibi iyonlar içeren hidroksiapatit bileşiği oluşturmaktadır [10].

Hidroksiapatit doğal kemik bileşiminde yer aldığı için biyolojik ve sentetik kaynaklı olarak biyomalzemelerde kemik ve diş dolgu malzemesi, ve implant malzemesi olarak, proteinlerin, vitaminlerin, antibiyotik ilaçların ve hormonların insan dokularına kontrollü şekilde verilmesi için ilaç salınım sistemlerinde, malzemelere, antibakteriyel özellik kazandırmada, ortopedide gözenekli implant sistemlerinde biyoaktif kaplama malzemesi olarak, nano boyutta üretildiğinde tümörün büyümesini engelleyici ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır [2].

Bu çalışmada, kemik yenilenmesi ve tedavisinde hidroksiapatitin biyomalzeme olarak kullanımının yanı sıra biyolojik apatite benzer özellikte üretilen iyonik katkılı hidroksiapatit formları ve özellikleri incelenmiştir.

II. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

A. Hidroksiapatitin Yapısı ve Özellikleri

Hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ veya $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ kimyasal formülündeki kalsiyum fosfat temelli bir biyoseramiktir. Hekzagonal veya monoklinik kafes yapısına sahiptir [10]. Hekzagonal yapıdaki kafes parametreleri; $a=b=9.432 \text{ \AA}$, $c=6.881 \text{ \AA}$ ve $\gamma=120^\circ$, monoklinik yapıdaki kafes parametreleri; $a=9.421 \text{ \AA}$, $b=2a$, $c=6.881 \text{ \AA}$ ve $\gamma=120^\circ$ şeklindedir. Sahip olduğu hidroksil iyonlarının konumları farklı olduğu için bu

iki kristal fazda kafes parametreleri farklılık göstermektedir [11].

Stokiyometrik hidroksiapatitin yapısında bulunan Ca/P oranı 1.67'dir ve moleküler ağırlığı 1004.6 g/mol'dür. Kristal kafes yapısı içerisinde kovalent (P-O ve O-H) bağlar ve iyonik (Ca-O) bağlar vardır ve saf halde oldukça hidrofilik özellik gösterir [12].

Kimyasal bileşimi doğal kemik yapısına benzer olması nedeniyle hidroksiapatit biyomedikal alanda çok sık kullanılan bir malzemedir [12-14]. Ayrıca biyouyumluluk, biyoaktivite ve osteoiletkenlik, uygun gözenekli yapı gibi üstün biyolojik özelliklere sahiptir [15]. Ancak, eğme kuvveti ve kırılma tokluğu gibi mekanik özelliklerinin insan kemiğine göre nispeten düşük olması hidroksiapatitin yük taşıyan implantlarda tek başına kullanımını sınırlandırmaktadır [16].

Hidroksiapatit kemiğe direkt bağlanabilen biyoaktif özellikler sergilemektedir. Ancak stokiyometrik hidroksiapatitin yüksek kimyasal stabilite ve düşük çözünürlük özelliği sebebiyle biyoaktif performansı yetersiz kalmaktadır. Bu durum aslında, doğal kemiğin içerdiği hidroksiapatitin kristal yapısında çok sayıda iyon (ağırlıkça ~ %4-8 karbonat ve eser miktarlarda Na⁺, Mg²⁺, F⁻, Cl⁻ vb. iyonlar) ile zenginleşmiş halde bulunması ile ilişkilidir [17]. Bu nedenle, biyolojik apatite benzer apatit üretimi için hidroksiapatit üretimi sırasında yapısına biyolojik apatitteki konsantrasyonlara benzer oranda çeşitli iyonlar eklenebilmektedir. Bu eklenen iyonlar (karbonat, silikat, sodyum, potasyum, magnezyum, gümüş vb.) hidroksiapatitin biyoaktivite, antibakteriyel ve mekanik performansında iyileşmeler sağlamaktadır ve uygulama alanının genişlemesini sağlar [12], [18-20].

B. Hidroksiapatitin Kemik Doku Mühendisliğindeki Yeri ve Önemi

Hidroksiapatitin vücuttaki rolü kemiğin mineral dengesini ve kemik büyümesini sağlamaktır [10], [21]. Hidroksiapatitin temel kullanım alanları kemik onarımı ve tedavisinde, biyoaktif yüzey kaplamalarında, ilaç salınım sistemleri, diş implantları gibi biyomedikal uygulamalardır [22].

Hidroksiapatitin kemik doku mühendisliğindeki yeri ve önemine dair literatür araştırmaları ve uygulamaları geçmişten günümüze artarak devam etmektedir. En önemli kullanım alanlarından biri kemik iskelesi olarak kullanımıdır. Kemik

iskelesinde en önemli özellik hücrenin yapıya girmesini sağlamaktır. Bu aşamada hidroksiapatitin yüksek biyoaktifliğinden ve gözenekli yapısından faydalanılır. Doku mühendisliği yaklaşımında yapı iskelesi, yeni kemik oluşumuna müdahale imkanı sağlıyor olması nedeniyle çok önemlidir. İskele malzemeleri farklılaşabilmeleri ve sonunda yeni kemik oluşturabilmeleri için osteokondüktif olmalıdır [23-24].

Doku mühendisliğinde hidroksiapatitin bir diğer önemli kullanım alanı da kemik çimentosu olarak kullanılabilir olmasıdır. Örneğin kediler üzerinde yapılan deneysel çalışmada hidroksiapatit çimento diski hayvana implant edilmiş olup belirli bir süre sonra kontrol edildiğinde herhangi bir toksik reaksiyon ve enfeksiyon görülmemiştir. Ayrıca dokunun gözenek yüzey alanına bağlı olarak diskin zamanda emildiği ve implante edilen dokuya sıkıca tutunduğu kanıtlanmıştır [25]. Dai ve arkadaşlarının (2021) yaptığı güncel bir çalışmada ise stronsiyum katkılı hidroksiapatitin enjekte edilebilir formda kemik çimentosu olarak kullanımı bildirilmiştir. Tavşanların çene ve kaval kemik defektlerine enjekte edilerek çok kısa sürede katılaşabilen sıvı formda üretilen kemik çimentosu bileşimi oldukça elverişli özelliklere sahiptir. Sonuçlara göre, dokularda malzemeye karşı herhangi bir enfeksiyon oluşumu gözlenmemiş, oldukça az fibroz doku oluşumu gözlenmiştir ve oldukça iyi biyouyum ve osteointegrasyon gösteren kemik çimentosu 12 hafta sonra dokularda mükemmel bir iyileşme sağlamıştır [26].

Enjekte edilebilir hidrojel sistemlerinde de hidroksiapatit kullanımı üzerine çalışmalar ve olumlu sonuçlar mevcuttur. Gözenekli yapısı ve içeriğinde çok miktarda su bulunması nedeniyle biyomimetik olan hidrojeller, doku mühendisliğinde giderek dikkat çekmektedir. Hidrojeller kemik yenilenmesi, onarımı ve ilaç salınım sistemleri için de elverişli biyomalzemelerdir. Fazla damarlı bir yapıya sahip olan kemik, yaralanma sonrası doku yenilenmesi için var olan damarlardan dallanma yolu ile yeni damarların oluşması, gelişmesi anlamına gelen anjiyogeneze ihtiyaç duyar [11]. Anjiyogenez için bazı ilkel yöntemler olmasına karşın, bu uygulamaların cerrahi zorluğu nedeniyle rejeneratif tıp uygulamalarına fazlasıyla ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik rejenerasyonu için anjiyogenezi indükleyen yerinde oluşan enjekte edilebilir hidrojeller üzerine çalışmalar mevcuttur. Grubumuz tarafından bildirilen önceki bir çalışmamızda hidroksiapatit ve heparin ile entegre

edilen kitosan temelli hidrojellem civciv embriyosu üzerinde gerçekleştirilen deneylerde üstün pro- anjiogenik performans sergilemişlerdir. Ayrıca, uygun enjektde edilebilirlik, jelleşme ve reolojik özellikleri sayesinde, biyoaktif kompozit hidrojellem minimal invazif yöntemlerle doku hasarlarına enjektde edilebilecek ve vücut sıcaklığı etkisiyle yerinde jelleşerek ilaç salınımı ve kemik yenilenmesine katkı sağlayacak potansiyel özellikler sergilemiştir [27]. Hidrojellerin düşük mekanik dayanım özellikleri ise poli-kompleks sistemler oluşturarak ve bir poliyol ilavesi ile güçlendirilebilmiştir [28].

Bir başka önemli kullanım alanı olarak hidroksiapatite Ag eklemek, malzemelere antibakteriyel özellik kazandırmak için tercih edilen bir yöntemdir [20]. Uygun porozif yapısı nedeniyle ortopedide gözenekli implant sistemlerinde biyoaktif kaplama malzemesi olarak kullanılmaktadır [14]. Nano boyutta üretildiğinde tümörün büyümesini engelleyici ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır [29]. Ek olarak görüntüleme ve teşhis için de kullanıma aday durumdadır [30].

C. Katkılı Hidroksiapatit ve Uygulamaları

Hidroksiapatit saf olarak kullanılabilceği gibi mekanik dayanımındaki yetersizlik ve bazı mineralleri kemik hücrelerinden daha düşük oranda içermesi nedeniyle biyomimetik iyon katkılarıyla zenginleştirilerek performansı artırılabilir [12]. Eklenen iyonik katkılar hidroksiapatitin morfolojisi, kristalleşme oranı, çözünme ve termal özellikleri üzerinde önemli etkilere sahiptir [22]. Bu katkılardan en önemlisi, biyolojik apatitte en yüksek oranda bulunan iyon olan karbonat iyonudur. Bunun yanı sıra kemik metabolizması ve gelişimi açısından hayati öneme sahip olan silikat ve magnezyum gibi diğer iyon katkıların yeri ve önemi de takip eden başlıklar altında incelenmiştir.

C.1. Karbonat Katkılı Hidroksiapatit

Karbonat (CO_3^{2-}) iyonu kemikte bulunan apatitin yapısında en bol miktarda bulunan iyonudur ve bu oran ağırlıkça yaklaşık %4-8'e tekabül etmektedir [17]. Lee ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada hidroksiapatite karbonat katkısı eklenmesi sonucu çözünürlüğünde artış, kristalliğinde azalma ve kimyasal reaktivitede artış olduğu tespit edilmiştir [31].

Bang ve arkadaşlarının çalışmasında (2014) ise elde ettikleri sonuç karbonat katkılı hidroksiapatitin

osteoklastlar tarafından daha hızlı emilmiş olması ve saf hidroksiapatite kıyasla daha yüksek oranda yeni kemik ile yer değiştirilerek bu sayede kemik büyümesinin hızlanmasıdır [17].

C.2. Silikat Katkılı Hidroksiapatit

Ruys'un yaptığı bir çalışmada (1993), silikat katkısının hidroksiapatitin biyoaktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Biyoaktivitenin artmasıyla kemik büyüme hızında da artış olmuştur [32]. Ayrıca, Si eklendiği hidroksiapatitte fosfat grubu ile yer değiştirerek tane boyutunun küçülmesine, buna bağlı olarak çözünürlüğün artmasına neden olmuştur [33].

Bu konuyla ilgili bir diğer çalışma da titanyum ve alaşımlarından üretilen ve bu sebeple aşınmaya karşı düşük dirençli implantlar için kalsiyum silikat kaplaması üzerinedir. Kaplama sonrası implantın korozyon direnci ve biyoaktivitesinde iyileştirici etkiler gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışma sonucunda, saf hidroksiapatit ile kaplanmış implantın SEM görüntüsünde çatlaklar mevcutken kalsiyum silikat katkılı hidroksiapatit ile kaplama yapılan implantta pürüzsüz bir yüzey elde edilmiştir. Ek olarak gözeneklilik, mikrosertlik ve kristallik özelliklerinde de iyileşme olduğu tespit edilmiştir [34].

C.3. Magnezyum Katkılı Hidroksiapatit

Magnezyum, kemiğin osteoblast ve osteoklast dengesini sağlamakta görevlidir. Yani kemik yapım ve yıkım dengesini sağlayarak kemik büyümesini kontrol eder. Magnezyumun diğer katyonlar arasında kemik yapısındaki oranı en yüksek olan iyonudur. Hidroksiapatite magnezyum iyonu eklenmesi halinde, çekirdeklenme hızı artmakta ve kristalleşme süresi doğrudan etkilenmektedir [35], [36].

Jaiswal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (2020) hem magnezyumun katkısı hem de magnezyum katkılı kompozitlerin mikroyapısal, mekanik ve biyolojik bozunma özellikleri üzerinde biyoaktif hidroksiapatit seramiklerinin şekil ve boyut etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak daha küçük boyutlu silindirik şekilli hidroksiapatit eklendiğinde yuvarlak şekle kıyasla daha iyi sertlik ve elastik modülü sergilemiştir ve nihai basınç dayanımı ve korozyon direncinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Üretilen kompozit, üstün biyomekanik ve biyobozunma davranışına sahiptir ve bu da geçici

ortopedik implantlar için bir avantaj olarak görülmektedir [37].

C.4. Florür Katkılı Hidroksiapatit

Hidroksiapatite flor iyonu eklendiğinde malzemenin mikro sertliği artmakta ve buna bağlı olarak korozyon direnci de artmaktadır [35]. Saf hidroksiapatitin doğal remineralizasyon özelliği bulunmamaktadır. Malzemeye florürün eklenmesi, hidroksiapatit bazlı malzemelerin remineralizasyon performansını iyileştirmektedir [29]. Bu özellik hidroksiapatite florür eklenerek kullanılmasındaki en büyük etkidir.

Demir'in 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada toz haldeki hidroksiapatit içerisine farklı oranlarda MgF_2 takviyesinin ve farklı sinterleme sıcaklıklarının kompozit biyomalzeme üzerindeki fiziksel, mekanik ve biyolojik etkileri incelenmiştir. MgF_2 oranına göre değerler değişse de genel olarak magnezyum florür katkı malzemelerin mikrosertikleri, korozyon direnci, mekanik özellikleri ve gözenekliliği oldukça iyi sonuçlar vermiştir [38].

III. SONUÇLAR

Bu çalışmada kemik doku hasarlarının tedavisi ve yenilenmesinde doku mühendisliği ve biyomalzemelerin rolü ve bu alandaki yeni yöneliş ve ilerlemeler ele alınmıştır. Doğal kemiğin yapısının inorganik kısmını oluşturan biyolojik apatitin kimyasal bileşimi ve özellikleri sentetik hidroksiapatit ile karşılaştırılmıştır. Stokiyometrik hidroksiapatitin çeşitli biyomimetik iyonlarla (karbonat, silikat magnezyum gibi) zenginleştirilmesinin *in-vivo* çözünürlüğün artırılarak biyoaktivitenin güçlenmesi sonucu dokularla daha güçlü bir bağlanmayı mümkün kılabilirdiği ve yeni kemik oluşumu ve yenilenmesini artırdığı yapılan araştırmalarda görülmüştür. Bunun yanı sıra, gümüş gibi katkılar ilavesiyle antibakteriyel özellikli hidroksiapatit iskeleleri ve hidroksiapatit içeren pro-anjiogenik, enjekte edilebilen ve yerinde oluşan hidrojel formlarının kemik yenilenmesi ve ilaç salınımında potansiyel kullanımına yönelik güncel literatür çalışmaları da incelenmiştir.

Kaynaklar

[1] R. E. McMahon, L. Wang, R. Skoracki, and A. B. Mathur, "Development of nanomaterials for bone repair and regeneration," *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.*, vol. 101 B, no. 2, pp. 387–397, 2013, doi: 10.1002/jbm.b.32823.

[2] D. Logeart-Avramoglou, F. Anagnostou, R. Bizios, and H. Petite, "Engineering bone: Challenges and obstacles," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 9, no. 1, pp. 72–84, 2005, doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00338.x.

[3] X. He *et al.*, "Integration of a Novel Injectable Nano Calcium Sulfate/Alginate Scaffold and BMP2 Gene-Modified Mesenchymal Stem Cells for Bone Regeneration," *Tissue Eng. Part A*, vol. 19, no. 3–4, pp. 508–518, Feb. 2013, doi: 10.1089/ten.tea.2012.0244.

[4] C. R. M. Black, V. Goriainov, D. Gibbs, J. Kanczler, R. S. Tare, and R. O. C. Oreffo, "Bone Tissue Engineering," *Curr. Mol. Biol. Reports*, vol. 1, no. 3, pp. 132–140, Sep. 2015, doi: 10.1007/s40610-015-0022-2.

[5] C. Dieckmann, R. Renner, L. Milkova, and J. C. Simon, "Regenerative medicine in dermatology: Biomaterials, tissue engineering, stem cells, gene transfer and beyond," *Exp. Dermatol.*, vol. 19, no. 8, pp. 697–706, 2010, doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01087.x.

[6] X. Liu, K. Wu, L. Gao, L. Wang, and X. Shi, "Biomaterial strategies for the application of reproductive tissue engineering," *Bioact. Mater.*, vol. 14, no. November 2021, pp. 86–96, 2022, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.11.023.

[7] G. Raddall, I. Mello, and B. M. Leung, "Biomaterials and Scaffold Design Strategies for Regenerative Endodontic Therapy," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 7, no. November, pp. 1–13, 2019, doi: 10.3389/fbioe.2019.00317.

[8] M. C. Chifiriuc *et al.*, "Soft tissue engineering and microbial infections," in *Nanobiomaterials in Soft Tissue Engineering*, Elsevier, 2016, pp. 1–29. doi: 10.1016/B978-0-323-42865-1.00001-5.

[9] Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, "Geçmişten Geleceğe Uzanan Biyomalzemeler," Ankara, Feb. 2022. [Online]. Available: <https://bilimteknik.tubitak.gov.tr/>

[10] S. Çakmak, "Kemik Doku Onarımı İçin Hidroksiapatit/Peptit Amfilfil Bazlı Nanokompozit Doku İskelelerinin Geliştirilmesi," HHacettepe Üniversitesi, 2015.

[11] F. Z. Kocak, "pH and Thermosensitive Injectable Hydrogels : Functionalised Biomaterials for Bone Regeneration," Lancaster University, 2021. doi: 10.17635.

[12] S. Panda, C. K. Biswas, and S. Paul, "A comprehensive review on the preparation and application of calcium hydroxyapatite: A special focus on atomic doping methods for bone tissue engineering," *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 20, pp. 28122–28144, 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2021.07.100.

[13] R. N. Granito, A. C. M. Renno, H. Yamamura, M. C. de Almeida, P. L. M. Ruiz, and D. A. Ribeiro, "Hydroxyapatite from fish for bone tissue engineering: A promising approach," *Int. J. Mol. Cell. Med.*, vol. 7, no. 2, pp. 80–90, 2018, doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.7.2.80.

[14] I. Sopyan, M. Mel, S. Ramesh, and K. A. Khalid, "Porous hydroxyapatite for artificial bone applications," *Sci. Technol. Adv. Mater.*, vol. 8, no. 1–2, pp. 116–123, 2007, doi: 10.1016/j.stam.2006.11.017.

[15] K. Faksawat, P. Limsuwan, and K. Naemchanthara, "3D printing technique of specific bone shape based on raw clay using hydroxyapatite as an additive material," *Appl. Clay Sci.*, vol. 214, p. 106269, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.clay.2021.106269.

[16] A. O. Keskin, "Hidroksiapatit Seramiklerinin Mekanik Özelliklerinin Zirkonya İlavesiyle Geliştirilmesi," İstanbul Teknik Üniversitesi, 2000.

[17] L. T. Bang, B. D. Long, and R. Othman, "Carbonate hydroxyapatite and silicon-substituted carbonate hydroxyapatite: Synthesis, mechanical properties, and solubility evaluations," *Sci. World J.*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/969876.

[18] S. Kannan, A. F. Lemos, and J. M. F. Ferreira, "Synthesis and Mechanical Performance of Biological-like Hydroxyapatites," *Chem. Mater.*, vol. 18, no. 8, pp. 2181–2186, Apr. 2006, doi: 10.1021/cm052567q.

[19] A. A. Chaudhry, J. C. Knowles, I. Rehman, and J. A. Darr, "Rapid hydrothermal flow synthesis and characterisation of carbonate- and silicate-substituted calcium phosphates," *J. Biomater. Appl.*, vol. 28, no. 3, pp. 448–461, Sep. 2013, doi: 10.1177/0885328212460289.

[20] A. Dubnika and V. Zalite, "Preparation and characterization of porous Ag doped hydroxyapatite bioceramic scaffolds," *Ceram. Int.*, vol. 40, no. 7 PART A, pp. 9923–9930, 2014, doi: 10.1016/j.ceramint.2014.02.088.

[21] G. L. De Lange, C. De Putter, and F. L. J. A. De Wijs, "Histological and ultrastructural appearance of the hydroxyapatite-

- bone interface," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 24, no. 7, pp. 829–845, 1990, doi: 10.1002/jbm.820240704.
- [22] S. M. Best, A. E. Porter, E. S. Thian, and J. Huang, "Bioceramics: Past, present and for the future," *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 28, no. 7, pp. 1319–1327, 2008, doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2007.12.001.
- [23] G. Wei and P. X. Ma, "Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering," *Biomaterials*, vol. 25, no. 19, pp. 4749–4757, 2004, doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.005.
- [24] B. Leukers *et al.*, "Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering made by 3D printing," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 16, no. 12, pp. 1121–1124, Dec. 2005, doi: 10.1007/s10856-005-4716-5.
- [25] P. D. Costantino, C. D. Friedman, H. J. Pelzer, and L. C. Chow, "Hydroxyapatite Cement: I. Basic Chemistry and Histologic Properties," *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.*, vol. 117, no. 4, pp. 379–384, 1991, doi: 10.1001/archotol.1991.01870160033004.
- [26] J. Dai, Y. Fu, D. Chen, and Z. Sun, "A novel and injectable strontium-containing hydroxyapatite bone cement for bone substitution: A systematic evaluation," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 124, no. March, p. 112052, 2021, doi: 10.1016/j.msec.2021.112052.
- [27] F. Z. Kocak, A. C. S. Talari, M. Yar, and I. U. Rehman, "In-Situ Forming pH and Thermosensitive Injectable Hydrogels to Stimulate Angiogenesis: Potential Candidates for Fast Bone Regeneration Applications," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 5, p. 1633, Feb. 2020, doi: 10.3390/ijms21051633.
- [28] F. Z. Kocak, M. Yar, and I. U. Rehman, "Hydroxyapatite-Integrated, Heparin- and Glycerol-Functionalized Chitosan-Based Injectable Hydrogels with Improved Mechanical and Proangiogenic Performance," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 10, p. 5370, May 2022, doi: 10.3390/ijms23105370.
- [29] M. Du, J. Chen, K. Liu, H. Xing, and C. Song, "Recent advances in biomedical engineering of nano-hydroxyapatite including dentistry, cancer treatment and bone repair," *Compos. Part B Eng.*, vol. 215, p. 108790, 2021, doi: 10.1016/j.compositesb.2021.108790.
- [30] K. Lin and J. Chang, "Structure and properties of hydroxyapatite for biomedical applications," in *Hydroxyapatite (HAp) for Biomedical Applications*, M. Mucalo, Ed. Woodhead Publishing is an imprint of Elsevier, 2015, pp. 3–21.
- [31] Y. Lee, Y. M. Hahm, D. H. Lee, S. Matsuya, M. Nakagawa, and K. Ishikawa, "Preparation and characterization of macroporous carbonate-substituted hydroxyapatite scaffold," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 47, no. 8, pp. 2618–2622, 2008, doi: 10.1021/ie071474a.
- [32] A. J. Ruys, "Silicon-Doped Hydroxyapatite," *J. Aust. Ceram. Soc.*, vol. 29, pp. 71–80, 1993.
- [33] A. M. Pietak, J. W. Reid, M. J. Stott, and M. Sayer, "Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics," *Biomaterials*, vol. 28, no. 28, pp. 4023–4032, 2007, doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.05.003.
- [34] J. Singh, S. S. Chatha, and H. Singh, "Characterization and corrosion behavior of plasma sprayed calcium silicate reinforced hydroxyapatite composite coatings for medical implant applications," *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 1, pp. 782–792, 2021, doi: 10.1016/j.ceramint.2020.08.189.
- [35] Z. Evis, "Çeşitli İyonlar Eklenmiş Nano- Mekanik ve Biyouyumluluk Özellikleri," *Int. J. Res. Dev.*, vol. 3, no. 1, 2011.
- [36] E. Landi *et al.*, "Biomimetic Mg- and Mg₂CO₃-substituted hydroxyapatites: synthesis characterization and in vitro behaviour," *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 26, no. 13, pp. 2593–2601, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.jeurceramsoc.2005.06.040.
- [37] S. Jaiswal, A. Dubey, and D. Lahiri, "The influence of bioactive hydroxyapatite shape and size on the mechanical and biodegradation behaviour of magnesium based composite," *Ceram. Int.*, vol. 46, no. 17, pp. 27205–27218, 2020, doi: 10.1016/j.ceramint.2020.07.202.
- [38] N. Demir, "Magnezyum Florür Katkılı Sığır Hidroksiapatit Esaslı Kompozit Biyomalzeme Üretim ve Karakterizasyonu," İstanbul Teknik Üniversitesi, 2014.