

# İNSAN DIŞI KULLANILARAK GÖZENEKLİ BİYOSERAMİK ÜRETİMİ

*Faik Nüzhet OKTAR\**, *Gültekin GÖLLER\*\**

*Nurettin HEYBELİ\*\*\**, *Remzi VAROL\*\*\*\**

## ÖZET

Hidroksiapatit (HA) ve biyocam gibi boyaseramikler tıp ve diş hekimliğinde kemik defektlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu malzemeler kemiğin gözenekli yapısına benzetilebilir ve biyouyumluluklarının yanı sıra yüke de dayanıklı olabilirlerse, uygun bir malzeme olarak kabul edilirler. HA'in düşük mekanik özellikleri nedeniyle, diğer malzemelerle karıştırılarak daha dayanıklı bir yapı oluşturulabilir. Biyocam ise, biyouyumlu bir kompozitin üretilmesinde diğer uygun bir malzemedir. Bu çalışmanın amacı göreceli basit bir metotla, kontrollü gözenekliliğe sahip biyoseramiklerin üretiminin sunulmasıdır.

Bu çalışmada kullanılan HA malzemesi, kalsine edilmiş insan dişlerinden elde edildi. Sodyumsuz biyocam malzemesi saf kimyasallardan üretildi. 100 µm tane büyüklüğündeki nemli odun talaşı dolgu malzemesi olarak kullanıldı. Biyoseramik tozları çift etkili hidrolik bir pres kullanılarak sıkıştırıldı. Preslenen numune ölçüleri 10 mm çap ve 5 mm yüksekliğindeydi. Sıkıştırma sonrası numuneler bir fırında değişik sıcaklıklarda sinterlendi. HA, biyocam ve HA-biyocam kompozitlerinden üretilen numunelerde; yüksek oranda gözeneklilik elde edildi. Gözenek yapısı incelendiğinde gözeneklerin birbirlerine ağ yapısı şeklinde bağlı olduğu görüldü.

Sıcaklık ve ısı işlem süresinin kontrolü ile istenilen yapının elde edilebildiği bu yöntem, basit ve ekonomik olması nedeniyle önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Hidroksiapatit, Biyocam, Gözeneklilik, Biyouyumluluk.*

## SUMMARY

POROUS BIOCERAMIC PRODUCTION USING HUMAN TEETH

Bioceramics like hydroxyapatite (HA) and bioglass are widely used in the treatment of bone defects in medicine and dentistry. When these materials can imitate the porous structure of bone and with improved load-resistance besides their biocompatibility, they can be accepted as an appropriate biomaterial. Because of the poor mechanical properties of HA, it is mixed with other materials in order to obtain a composite with high load-resistance. Bioglass is another suitable material in the production of a biocompatible composite. The purpose of this study is to explain the manufacturing process of bioceramics with controlled porosity by a simple method.

Hydroxyapatite material used in derived from calcined human teeth. Sodium-free bioglass material is derived from reagent grade chemicals. Moist wood flour with a grain diameter of 100 µm is used as a filling material. Bioceramic powders are compacted using double action hydraulic press. These pressed specimens had dimensions of 10 mm in diameter and 5 mm height. Blanks were sintered in a furnace at various temperatures. A high degree of porosity was obtained in blanks produced from HA, bioglass and HA-bioglass composites. When porous structure was examined, it is seen that every pore in the meshwork is connected to other pores.

With the manipulation of heat-process time and temperature, exact chemical phases can be produced as needed. This method seems to be

\* Yrd. Doç. Dr., Dt., Marmara Üniversitesi, Teknik Bilimler Yüksekokulu, Biyomedikal Programı, İstanbul.

\*\* Yrd. Doç. Dr., İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalurji Fakültesi, Malzeme Anabilim Dalı, İstanbul.

\*\*\* Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Isparta.

\*\*\*\* Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Isparta.

simple and economic as desired structures can be produced by temperature and time control with heat treatment.

**Key Words:** *Hydroxyapatite, Bioglass, Porosity, Biocompatibility.*

## GİRİŞ

Kemik kandan sonra en çok transplante edilen dokudur. Kemik grefti uygulamalarında otojen kemik greftlemesi altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, otojen kemik greftinin sınırlı miktarlarda alınabilmesinin yanında; enfeksiyon, hematoma, re-operasyon, ağrı, keloid oluşumu gibi komplikasyonlara da neden olabilmesi dezavantajlarını oluşturmaktadır<sup>1,2</sup>. Allogreft kullanımının ise; kemik bankası altyapısı gerektirmesi ve pahalı olmasına ek olarak, bakteri ya da virus geçişinin tam olarak önlenememesi önemli sorunlarıdır<sup>3</sup>. Osteokondüktif özellikleri bulunan inorganik kemik grefti materyalleri başlıca, kalsiyum fosfat seramikleri ve polilaktik asit polimerlerinden oluşmaktadır. Seramikler arasında en çok ilgiyi ise biyo-aktif özellikleri nedeniyle hidroksiapatit (HA) ve Trikalsiyum fosfat çekmektedir<sup>4</sup>.

Biyoaktif seramiklere artan ilgi, özellikle HA üzerine olan ve son on senedir yapılan klinik uygulamaların hız kazanması ile sonuçlanmıştır<sup>5</sup>. HA; doğal kemiğe kimyasal benzerliği ve bunun getirdiği biyo-uyumluluk ve biyo-aktivite özellikleri ile kemik greftlemesi işleminde iyi bir alternatif oluşturmaktadır. HA insan vücudunun kemik ve diş gibi sert dokularının başlıca inorganik bileşenidir ve yüksek derecede biyouyumludur<sup>6</sup>. Gözenekli HA seramikleri ortopedik cerrahide kemik grefti olarak zaman zaman kullanılmaktadır. Bunlar insan kemiğinin mineral fazına en yakın kalsiyum fazı olarak kabul edilirler, insan ve hayvanların kemiklerine implante edildikleri zaman hiçbir şekilde bağışıklık sistemlerine etki etmezler ve toksik de değildirler<sup>7</sup>. HA'nın kemik gelişimine olan etkisi, gözenek büyüklüğü, gözeneklerin birbiriyle olan bağlantıları ve kimyasal yapı (Ca/PO<sub>4</sub> oranı) gibi bir çok faktöre bağlıdır<sup>8,9</sup>.

Gözeneklilik, gevrek malzemelerin mekanik özelliklerini kötüleştiren belli başlı nedenlerden biri olmasına rağmen, bazı alanlarda gözenekli seramiklerin geliştirilmesi çok önemlidir. Bu ihtiyaç yüksek geçirgenlik, yüksek yüzey alanı, iyi izolasyon, yüksek refrakterlik, korozyon direnci ve zor kullanım şartlarında uzun ömür isteyen yapıların geliştirilmek istenmesine bağlı olarak

ortaya çıkmıştır<sup>10</sup>. Makrogözenekli malzemelerin, yoğun malzemelere nazaran gelişmiş biyouyumluluk göstermeleriyle, yüke maruz kalmayan kemik defektlerini doldurmada kullanılan gözenekli sentetik kemik doldurma malzemelerinin geliştirilmesine olan ilgi artmıştır<sup>11</sup>.

Gözenekli biyoseramik üretimi için belli kompozisyonlarda hazırlanan ve homojen karıştırılan tozlar, nemli halde ise yağlama yapılmaksızın veya kuru ise yağlanmış metal kalıplarda sıkıştırılır<sup>12,13</sup>. 100°C'ye kadar yapılan kurutma, nemli tozlardan sıkıştırılan numunelerin ısıtılmaya hazırlanması aşamasında önemlidir. Çok fazla veya çok az nem oranı, preslenen tozun ısıtma sırasında patlamasına veya parçalanmasına sebep olabilir. Dolgu malzemesi yüksek bir sıcaklıkta, hava içinde ısıtılarak uzaklaştırıldığında karbondioksit ve suya parçalanır. Bir parça ısıtılınca, tozun parçaları birbiri ile katı ve gözenekli bir yapı haline dönüşür; ısıtma sürdürüldüğünde gözeneklerin çoğu kaybolur ve bu yapı yoğun, çok kristalli bir katıya dönüşecektir<sup>12</sup>. Sinterleme işlemini izleyen zamanda, normalde gözenekli olmayan seramik ürünlerinde organik malzemeler yanıp boşluklar ve kanalcıklar meydana getirirler<sup>14</sup>. McGee sıcaklık ne kadar düşük olursa gözeneklilik miktar ve boyutlarının o kadar fazla olduğunu göstermiştir<sup>13</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Liu çok ince HA tozu ile polimer tozunu karıştırıp, bu karışımı küçük kalıplara dökerek kurutmuştur. Daha sonra, yüksek sıcaklıkta polimeri yakarak homojen dağılım gösteren gözenekli bir yapı elde etmiştir<sup>15</sup>. Yine Koç ve ark. bir HA türeviden olan trikalsiyum fosfat tozunu, 200 µm'lük polimer malzeme ile karıştırıp gözenekli bir biyoseramik elde etmişlerdir<sup>16</sup>.

Biyoseramik üretiminde gözenek yapıcı olarak kullanılan odun talaşı, naftalin, pirinç unu ve patates nişastası gibi<sup>10</sup> organik dolgu malzemelerinin yandıktan sonra kabul edilmiş standartlarda verilmiş değerlerin üzerinde zararlı iyon içeren atık bırakmaması gerekir. Bu çalışmada gözenekli yapı oluşturulmasında kullanılmış olan dolgu malzemesi odun talaşıdır. Kullanılan odun talaşının sinterleme sırasında yanması sonucu ortaya çıkan odun külünün atomik absorpsiyon analizi yapılmış ve bulunan ağır metal iyon miktarları ASTM F 1185-88 standardında verilen limit değerlerin altında olduğu görülmüştür<sup>17</sup>.

Hidroksiapatit (HA) ve biyocam gibi biyoseramikler tıp ve diş hekimliğinde kemik defektlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu

çalışmanın amacı, insan dişi kaynaklı gözenekli biyoseramik malzemelerin ülkemiz laboratuvar şartlarında elde edilmesi çalışmalarının ve sonuçlarının sunulmasıdır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada kullanılan HA, çekilmiş insan dişlerinden üretildi. Çeşitli diş kliniklerinden toplanan dişler AIDS ve hepatit B gibi bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu olarak ve kokuşmayı önlemek için %1'lik bir antiseptik solüsyonda (Savlon) saklandı. Dişler ilk aşamada bol su ile yıkanıp, temizlendi. Daha sonra alkali bir solüsyonda (sodyum hipoklorit) deprotenize edildi ve yıkama işlemi tekrarlandı. Dişler 850°C'de kalsine edildi. Beyazlanan HA bilyeli bir değirmende iyice öğütüldü ve 100 µm'lik bir elekten geçirildi. Bu çalışmada kullanılan biyocamlar ise yapımı oldukça basit ve biyobozunurluğu olan CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> camıdır. Kimyasal saflıkta %75 mol P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ve %25 mol CaO (Merck kimyasalları) 1100°C'de platin bir potada 2 saat boyunca ergitilmiş ve dökülmüştür. Elde edilen cam, bilyeli bir değirmende iyice öğütülmüştür.

Bu çalışmada kullanılan malzemelerin ilk kompozisyonları ve sinterleme şartları Tablo I'de verilmektedir. Hazırlanan kompozisyonlar 350 MPa basınç altında, sertleştirilmiş çelik kalıplarda sıkıştırılmıştır. Preslenen numunelerin çapı 10 mm, yüksekliği 5 mm'dir. Tüm malzeme birkaç gün normal atmosfer şartlarında bırakılmış ve ortamdan nem çekmeleri sağlanmıştır. Sıkıştırılan örnekler atmosfer kontrolü yapılmayan bir fırında sinterlenmiştir. Sinterleme fırınının ısıtma hızı 4°C/dakika olarak seçilmiştir.

Gözenek oluşumu için kullanılan odun talaşı dolgu malzemesinin, sinterleme sırasında yanması sonucu arta kalan odun talaşı külünün ağır metaller açısından analizi S.D.Ü. Temel ve

Uygulamalı Birimler Araştırma Merkezinde bulunan atomik absorpsiyon cihazı (Perkin-Elmer, A.B.D.) kullanılarak yapılmıştır.

Tarama elektron mikroskopi (TEM) incelemeleri için örnekler Hammer VII cihazında 20 nm Au ile kaplanmış, ve daha sonra numuneler Joel 35 MT 330 TEM cihazında incelenmiştir.

## BULGULAR

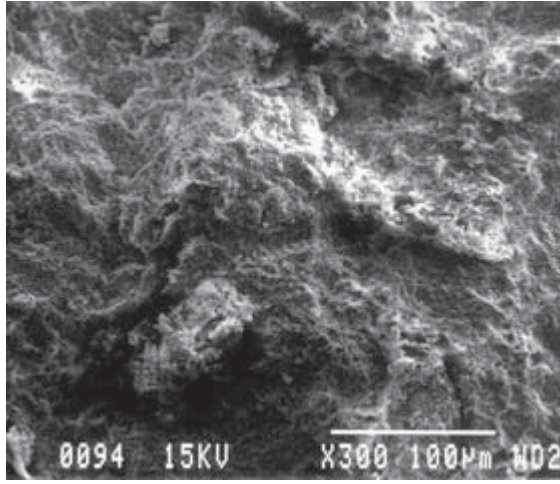
Tablo I'de verilen ikinci, üçüncü ve dördüncü malzeme gruplarında, özellikle yüksek yoğunluktaki malzemelerin mekanik özellikleri yeterli gözükmemektedir. Üçüncü malzeme grubuna ait bazı numunelerin gözenek miktarının yüksek olmasına karşın, bazı numunelerde gözenek azlığı dikkati çekmiştir. Birinci malzeme grubunun mekanik özelliklerinin zayıf olduğu gözlemlenmiştir.

100 µm'lik odun talaşı kullanıldığı halde birinci malzeme grubunda 100 µm'luk gözenek formasyonu görülemedi (Şekil 1). Bu örnekler, renkli sıvıya atıldığında iç kısımların tamamen renklendiği görülmüştür. Elde edilen gözenek çapının 100 µm'den daha küçük olması, talaş hacminin sıkıştırma sırasında yapısal özelliğinden dolayı kalıcı olarak küçülmesi ile açıklanmıştır.

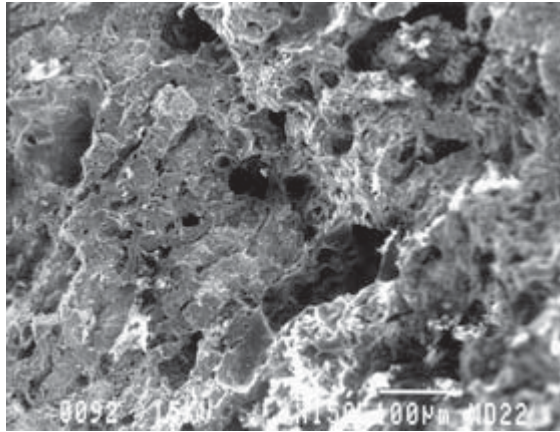
HA ve biyocam kompoziti olan 2a malzeme grubunda sinterlenmiş numuneler 25-150 µm'luk gözeneklere sahiptir (Şekil 2). Genellikle gözenekler yuvarlak şekilli değildir. Şekil 2'de verilen resimde HA yapıları, koyu gözüken biyocam yapısının yanında açık renkli gözükmemektedir. Bazı gözeneklerin içerisinde amorf cam fazları oluşmuştur. Bu numunelerin dış yüzeylerinin pürüzlü bir yapıda olması ve camsı bir görünüş göstermemesi ilgi çekicidir. Numunelerin diğer yapıları oranla daha kısa zamanda pişirilmesinin bu görünüşün sebebi olabileceği düşünülmüştür. Mikroyapıda biyocam yapılarının tüm HA yüzeylerini ıslattığı görülmüştür. Sinterleme süresi uzun tutulan

Tablo I  
Malzemelerin İlk Kompozisyonları ve Sinterleme Şartları

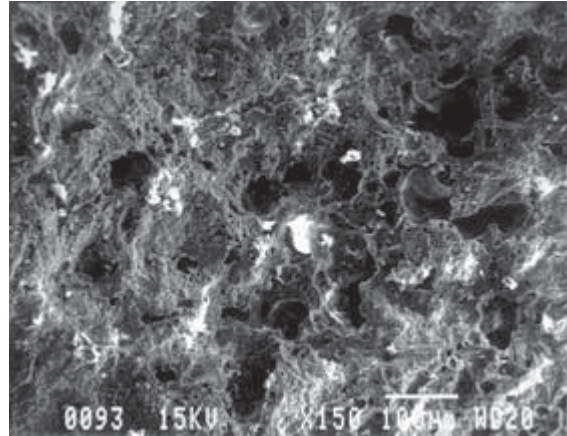
Malzeme Grubu	Hidroksiapatit (%)	Odun Talaşı (%)	Biyocam (%)	Sinterleme sıcaklığı (°C)	Sinterleme süresi (saat)
1	84,6	15,4	–	850	3
2a	42,3	15,4	42,3	950	2
2b	42,3	15,4	42,3	950	3
3	–	15,7	84,3	750	4
4	–	15,7	84,3	1050	3



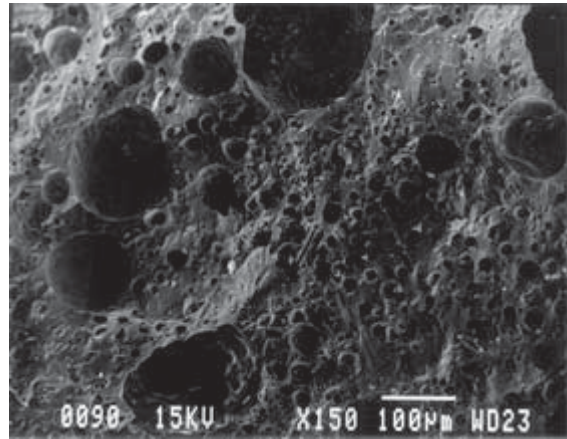
**Şekil 1:** %84.6 HA ve %15.4 odun talaşı kompozisyonundaki malzemenin 850°C'ta 3 saat sinterlenmiş durumdaki SEM görüntüsü (x300).



**Şekil 2:** %42.3 HA, %15.4 odun talaşı ve %42.3 biyocam kompozisyonundaki malzemenin 950°C'ta 2 saat sinterlenmiş durumdaki SEM görüntüsü (x150).



**Şekil 3:** %42.3 HA, %15.4 odun talaşı ve %42.3 biyocam kompozisyonundaki malzemenin 950°C'ta 3 saat sinterlenmiş durumdaki SEM görüntüsü (x150).



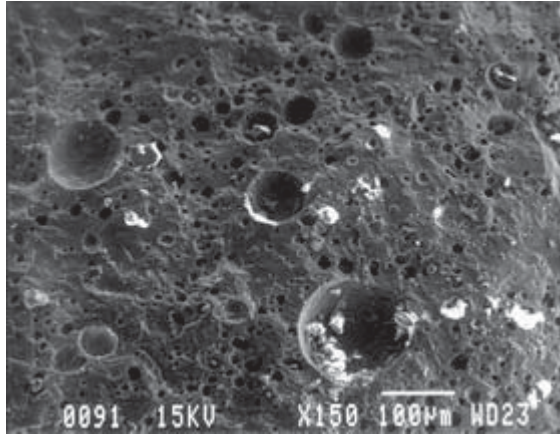
**Şekil 4:** %84.3 biyocam ve %15.7 odun talaşı kompozisyonundaki malzemenin 750°C'ta 3 saat sinterlenmiş durumdaki SEM görüntüsü (x150) (Gözenek miktarı yüksek).

2b malzeme grubu numunelerinde, 2a malzeme grubuna benzer tarzda 25-150  $\mu\text{m}$ 'lik çapı olan gözenek yapısı mevcuttur, bununla birlikte ortalama gözenek çapının küçüldüğü ve gözenek dağılımının sıklaştığı gözlenmiştir (Şekil 3). Beyaz gözüken küçük alanlar HA bakımından zengin bölgelerdir. Amorf camsı faz gelişiminin Şekil 2'de gösterilen yapı ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu görülmüştür. Daha uzun bir sinterleme zamanının buna neden olduğu düşünülmektedir. Gözeneklerin küresel olduğu gözlenmektedir.

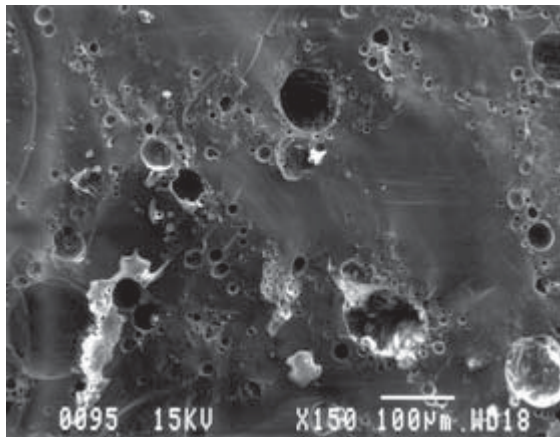
Biyocam ve talaştan oluşan 3 numaralı malzeme grubuna ait sinterlenmiş numuneler incelendiğinde 100-150  $\mu\text{m}$ 'lik gözenek formasyonu vardır. Bunun yanı sıra çok sayıda 5-10  $\mu\text{m}$ 'lik gözenekler

görülmektedir (Şekil 4). Aynı malzeme grubunda yoğun yapının elde edildiği de görülmüştür. Bu yapı Şekil 5'te gösterilmektedir. Burada gözeneklerin Şekil 4'te görülen yapıya göre daha küçük ve yaklaşık olarak 75-125  $\mu\text{m}$ 'lik çapında ve birçok 5  $\mu\text{m}$ 'lik küçük gözenek formasyonuna sahip olduğu gözlenmektedir. Bazı büyük boşlukların etrafında kristalizasyon bölgeleri dikkati çekmektedir.

Sinterleme sıcaklığı 3 numaralı malzeme grubuna göre daha yüksek seçilen 4 numaralı malzeme grubunda 50-125  $\mu\text{m}$ 'lik gözenekler görülmektedir. İçlerinde daha büyük kristalizasyon bölgeleri mevcuttur (Şekil 6) Şekil 5'te görülen küçük boşluklar bütünüyle ortadan kaybolmuştur. Çok



**Şekil 5:** %84.3 biyocam ve %15.7 odun talaşı kompozisyonundaki malzemenin 750°C'ta 3 saat sinterlenmiş durumdaki SEM görüntüsü (x150) (Gözenek miktarı Şekil 4'e göre daha düşük).



**Şekil 6:** %84.3 biyocam ve %15.7 odun talaşı kompozisyonundaki malzemenin 1050°C'ta 3 saat sinterlenmiş durumdaki SEM görüntüsü (x150).

kuvvetli camsı faz formasyonu ayrıca görülebilmektedir.

Odun talaşı külünün atomik absorpsiyon analizi sonucunda ağır metal miktarları; Cd:  $0.26 \pm 0.01$  ppm, Zn:  $5.6 \pm 0.07$  ppm, Pb için ise  $0.45$  ppm'den az olarak saptanmıştır.

## TARTIŞMA

İdeal bir greft kemik defektine uygulandığı zaman, doku içinde kırık iyileşmesine benzer cevap oluşturmaktadır. Defekt başlangıçta hematoma ile doludur ve bu aşamalı olarak mezenkimal hücreler, osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından iki hafta içinde istilâ edilir ve bunu da 6 hafta içinde osteoid formasyonu izler. Bütünüyle kemik iyileşmesi ve

süngerimsi yapının sağaltımı 12 haftayı bulur<sup>18</sup>. Osteokondüksiyon amaçlı bir malzeme planlar iken, kemiğin interstisyel yapısını taklit etmek mantıklı görünmektedir. Kuboki ve ark. başlangıçta kemik sağaltımı için gerekli olan gözeneklilik çapını yaklaşık  $150 \mu\text{m}$  olarak tahmin etmişlerdir. Daha sonraları yaptıkları çalışmalarda 106-212, 212-300, 300-400, 400-500, ve 500-600  $\mu\text{m}$ 'luk bloklar kullanmışlardır ve en iyi sonucun 300-400  $\mu\text{m}$  büyüklüğünde gözeneklerde alındığını görmüşlerdir. Bu araştırmacılar Havers kanallarındaki direkt kemik formasyonunu gözlemlemişlerdir ve şekil, kimyasal özellikler ve gözeneklerin iç-yüzey yapılarının da sağaltımda çok önemli olduğunu vurgulamışlardır<sup>18</sup>.

Lopes ve ark. apatitin mekanik özelliklerini geliştirmek ve biyoaktivitesini arttırmak için fosfat camları (%2.5-4 ağırlığında oranlarda  $\text{P}_2\text{O}_5$ -CaO camı) ile desteklenmiş HA kullanmışlardır. Çalışmalarında cam oranı ne kadar çok artarsa, ısı ile daha küçük eksende çekme gözlemlenmiştir<sup>19</sup>. El-Ghannam ve ark., gözenekli biyouyumlu malzeme elde etmek için tanımladıkları işlemde, cam tozlarını ( $40-70 \mu\text{m}$  büyüklüğünde) %2.3 oranında  $\text{CaCO}_3$  ile karıştırmışlar ve sıkıştırılmış bir formda sıcak vakum presinde ( $460^\circ\text{C}$  ve  $50 \text{MPa}$ 'da) sinterlemişlerdir. Bu örneklerin gözenekliliği %36.4 olarak bulunmuştur ve toplam gözenek alanı  $8.65 \text{m}^2/\text{g}$ 'dir. Gözeneklerin çoğunluğu  $60-80 \mu\text{m}$  çaplarında olmasına rağmen gözenek büyüklüğü aralığı  $10-160 \mu\text{m}$ 'dir<sup>20</sup>. Kangasniemi ve ark. cam fazda olan Na iyonlarının HA yapı içine nüfuz edip rhenanite dönüştüğünü ve merkezdeki HA çekirdeğini etkileyemediğini gözlemlemişlerdir<sup>21</sup>.

Bu çalışmada kullanılan kalsiyum fosfat-cam kompozisyonunun sinterleme sıcaklığına bağlı olarak yapısında  $\beta$  ve  $\alpha$  TCP türündeki bileşikler oluşma ihtimali üzerine kemiklerde kantitatif faz analizleri yapılarak TCP türündeki bileşiklerin ihmal edilebilir miktarlarda olduğu önceki bir çalışmada gösterilmiştir<sup>17</sup>.

Bu çalışmadaki numuneler HA, HA-biyocam kompozitleri ve biyocam osseointegrasyon için yüksek dereceli gözeneklilik göstermektedir ve görülmüştür ki ağ yapıdaki her gözenek diğer gözeneklerle birbirine bağlıdır. Bu gözenekli ağ yapısı ilaç taşıyıcı sistem olarak da rahatlıkla kullanılabilir. Önerilen sistem, basit ve ekonomiktir.  $\text{P}_2\text{O}_3$ -CaO camından ötürü meydana gelen biyoçözünürlülük ilaç taşıyıcı sistemlerinin tasarlanmasına üstünlük getirecektir. Aynı zamanda

sıcaklık uygulama zamanı ve sıcaklık kontrolü ile istenilen yapılar elde edilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Heest AV, Swiontkowski M. Bone-graft substitutes. *Lancet* 1999; 353: 28-9.
2. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine* 1995; 20: 1055-60.
3. Normon-Taylor FH, Santori N, Villar RN. The trouble with bone allograft. *BMJ* 1997; 315: 498.
4. Koç N, Timuçin M. Tıp seramikleri. *Artroplastisi Artroskopik Cerrahi* 1999; 10: 104-9.
5. Oonishi H, Iwaki Y, Kin N, Kushitani S, Murata N, Wakitani S, Imoto K. Hydroxyapatite in revision of total hip replacements with massive acetabular defects. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-B: 87-92.
6. Suzuki T, Yamamoto T, Toriyama M, Nishizawa K, Yokogawa Y, Mucalo MR, Kawamoto Y, Nagata F, Kameyama T. Surface instability of calcium phosphate ceramics in tissue culture medium and the effect on adhesion and growth of anchorage-dependent animal cells. *J Biomed Mater Res* 1997; 34: 507-17.
7. Korkusuz F, Karamete K, İrfanoğlu B, Yetkin H, Hastings GW, Akkaş N. Do porous calcium hydroxyapatite ceramics cause porosis in bone? A bone densitometry and biomechanical study on cortical bones of rabbits. *Biomaterials* 1995; 16: 537-43.
8. Kühne JH, Bartl R, Frisch B, Hammer C, Jansson V, Zimmer M. Bone formation in coralline hydroxyapatite. Effects of pore size studied in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1994; 65: 246-52.
9. Posner AS, Blumenthal NC, Betts NC. Chemistry and structure of precipitated hydroxyapatite. In: Nriagu O, Moore PB. Eds. *Phosphate Minerals*. Berlin: Springer-Verlag 1983: 331.
10. Sepulveda P. Gelcasting foams for porous ceramics. *Am Ceram Soc Bull* 1997; 76: 61-5.
11. Hing KA, Best SM, Tanner KE, Bonfield W, Revell PA. Biomechanical assessment of bone ingrowth in porous hydroxyapatite. *J Mater Sci: Materials in Medicine* 1997; 8: 731-6.
12. Doremus RH. Review bioceramics. *J Mater Sci* 1992; 27: 285-97.
13. Mc Gee TB. Artificial bone or tooth prosthesis material. United States Patent, no. 3,787,900, 1974.
14. Jarcho M. Hydroxyapatite ceramic. United States Patent, no. 4,097,935, July 4, 1978.
15. Liu D-M. Preparation and characterization of porous hydroxyapatite bioceramic via a slipcasting route. *Ceram Int* 1998; 24: 441-6.
16. Koç N, Timuçin M, Korkusuz F. Gözenekli trikalsiyum fosfat üretimi ve karakterizasyonu. Beşinci Ulusal Biomedikal Bilim ve Teknoloji Sempozyum, 16-18 Aralık 1998, Ankara.
17. Oktar FN, Kesenci K, Pişkin E. Characterization of processed tooth hydroxyapatite for potential biomedical applications. *Artif Cells Blood Substit Immob Biotechnol* 1999; 27 (4): 367-79.
18. Kuboki Y, Takita T, Kobayashi D, Tsuruga E, Inoue M, Murata M, Nagai N, Dohi Y. BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis. *J Biomed Mater Res* 1998; 40: 190-99.
19. Lopes MA, Santos JD, Monteiro FJ, Knowles JC. Glass-reinforced hydroxyapatite: A comprehensive study of glasscomposition on the crystallography of the composite. *J Biomed Mater Res* 1998; 39: 244-51.
20. El-Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro IM. Bioactive material template for in vitro synthesis of bone. *J Biomed Mater Res* 1995; 29: 359-70.
21. Kangasniemi I, De Groot K, Wolke J, Andersson O, Luklinska Z, Becht JGM, Lakkisto M, Yli-Urpo A. The satability of hydroxyapatite in an optimized bioactive glass matrix at sintering temperatures. *J Mater Sci: Materials in Medicine* 1991; 2: 133-37.