



Seramikler

Ceramics

Mehmet Bulut, Lokman Karakurt

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Elazığ

Son 50 yılda biyomateryallerde büyük gelişmeler meydana gelmiştir. Bu biyomateryaller içerisinde seramiklerin kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Bu ileri teknoloji ürünü seramikler total kalça ve diz replasmanında, diş implantları ve restorasyonlarında, kemik dolgu maddesi olarak ve doku mühendisliği iskeleleri için kullanılmaktadır. Burada, ortopedik uygulamada en sık kullanılan seramiklerin gelişimi ve bu sahada karşılaşılan sorunlar için kullanılan farklı yaklaşımlar ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Biyoaktif; biyouyumluluk; biyo inert; seramikler.

Tremendous advances have occurred in the biomaterials in the last 50 years. In recent years, the use of ceramics in biomaterials has been increasing. These high-tech ceramics are used in total hip and knee replacement, in dental implants and their restorations, as bone fillers and for tissue engineering scaffolds. Here, we reviewed the evolution of the most commonly used ceramics in orthopedic applications and the different approaches used for the problems encountered in this field.

Key words: Bioactive; biocompatibility; bio inert; ceramics.

Seramikler genellikle inorganik, non-metalik materyaller olarak bilinir. Seramiklerin ortopedideki majör uygulamaları total kalça ve diz replasmanı ile ilgilidir. Bunun dışında seramik kompozitler kemik iyileşmesini artırmak için tek başlarına ya da osteojenik, osteoindüktif veya osteokondüktif özellikteki başka materyallerle birlikte kullanılabilirler.^[1,2] Ayrıca bu seramikler; hücreler, büyüme faktörleri, antibiyotikler ve anti-kanser ilaçlar için taşıyıcı olarak da kullanılabilirler.^[3,4] Seramiklerin metallere göre en önemli avantajı, konak doku ile biyolojik etkileşime girebilmesidir. Biyoseramik materyallerin kullanımı komponentlerin aşınma oranını azaltmıştır ve iyon salınım miktarını ihmal edilebilir seviyelere düşürmüştür. Seramiğin biyoaktivitesi, eğer hücre ya da büyüme faktörü taşımıyorsa, osteokondüktivite ile sınırlıdır. Gözenekli bozunabilir seramikleri kemiğe implante etmenin temel amacı defektif bölgede doğal doku replasmanını sağlamaktır.^[5-7]

Seramiklerin kullanımıyla ilgili elde edilen klinik başarılar 1990 yılından beri dünyada 3.5 milyondan çok alümina komponent ve 600.000'den fazla zirkonya

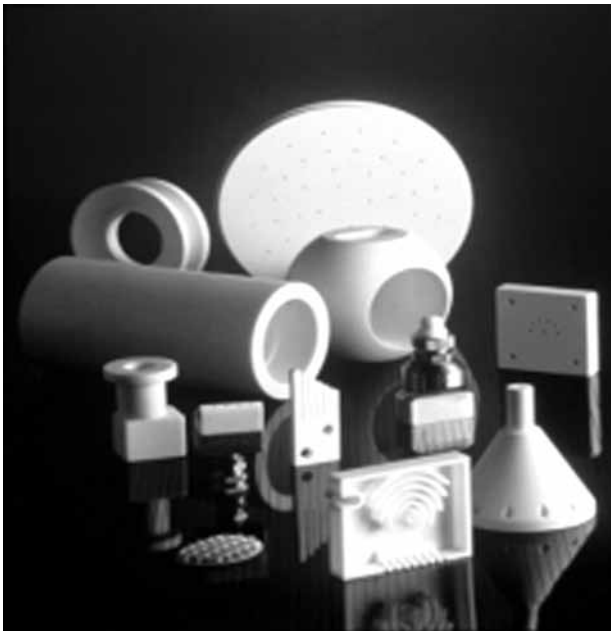
femoral baş kullanımına yol açmıştır. Seramiklerdeki kırık oranlarıyla ilgili pek çok yayın vardır, çünkü seramiklerin intrinsik kırılma oranları en büyük dezavantajlarıdır.^[8] İlk zamanlardaki kırık oranları oldukça yüksek (bazı çalışmalarda %13'ün üstünde) olmasına rağmen, biyolox alümina üreticisi tarafından bildirilen in vivo yetersizlik oranı bugün için %0,01'in altındadır.^[9] Başka bir çalışmada ise seramik başların kırılma oranı yaklaşık 100.000'de 4 olarak bildirilmiştir.^[10]

Seramiklerin son zamanlardaki kırılma oranları, implantların genel yetersizlik oranlarıyla karşılaştırıldığında göz ardı edilebilir seviyededir (ana neden olarak partikül salınımına bağlı aseptik gevşeme). Mevcut alümina seramiklerle yapılan takiplerin çok iyi olduğu, fakat mekanik yüklenmelerden dolayı sınırlı sayıda talep edildikleri ve kullanımlarının kısıtlı olduğu akıld tutulmalıdır.^[11]

TARİHÇE

Biyomateryaller, bir medikal cihazın parçası olarak canlı doku içerisine gönderilmeye uygun doğal veya sentetik materyaller olarak tanımlanmıştır. Bu tanım

dikkate alındığında, seramikler bin yıldır biyomateryal olarak kullanılmaktadır diyebiliriz. 1972'de Bobbiyo bazıları 4000 yıldan daha eski olan Maya kafataslarında eksik dişlerin sedefle replase edildiğini keşfetmiştir.^[12] Sedef %95-98'i kalsiyum karbonattan, %2-5'i organik maddelerden (fibröz proteinler, polisakkaridler) oluşan doğal bir kompozittir. Klinik uygulamada kontrollü biyoseramik implantasyona; 18. yüzyılın sonlarında dişlerde kaplama için porselen kullanılmasında ve 19. yüzyılın sonlarında ortopedide kemik boşluklarının doldurulmasında Paris alçısı ya da alçıtaşı (kalsiyum sülfat dihidrat) kullanılmasında rastlanmaktadır.^[13] Seramik teknolojisinin gelişmesi ile 20. yüzyılda daha yüksek teknoloji ürünü seramiklerin medikal amaçla kullanıldığını görüyoruz.^[14] Trikalsiyum fosfat (TCP) 1920'de kemik boşluklarını doldurmak için ilk önerilen biyoemilebilir madde idi. Bununla beraber TCP ve alçı zayıf seramiklerdir. Dolayısıyla önemli yüklenmelere dayanabilmeleri mümkün değildir. Sert ve güçlü bir seramik gereksinimi 1965'den önce karşılanamamıştı, fakat ilk alümina (Al₂O₃) materyalin kalça eklemi için uygulanması bu tarihte gerçekleşmiştir. Sentetik kalsiyum fosfat seramikler (kalsiyum ve fosfor içeren seramik ve camlar) ve zirkonya, TCP ve alümina alternatif olarak önerilmiştir. İlk klinik kullanımdan şu ana kadar geçen 100 yıllık bir sürece karşın, kemik ile sert ve güçlü bir biyolojik arayüz oluşturacak ideal bir seramik henüz elde edilememiştir. Bununla beraber, son yıllarda elde edilen seramik ve camlar, araya giren fibröz yumuşak dokular olmaksızın doğrudan kemik implant yapışıklığına ön ayak olabirlik açısından umut vermektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Seramik malzeme.

1980'lerin başından beri, biyoaktif seramiklerin en önemli uygulamaları, kemik ile güçlü arayüz gereken lokalizasyonlar için gerekli ortopedik metal implantların (kalça eklemi için femoral stem ve asetabular metal-bek ve diz eklemi için tibial ve femoral komponentler) kaplanması olmuştur. Bu sistemler, özellikle genç ve aktif hastalar için çimentolu protezlere başarılı alternatifler sunmuşlardır. Ve bu nedenle genellikle seramik-seramik eşleşmeler oluşturulmuştur. 1980'lerin ortasında, kalsiyum fosfatın osteokondüktif özellikleri seramiklerin otogreft ve allogreftlere alternatif olarak sentetik kemik greftleri olarak kullanılmasına yol açmıştır.^[15] 1990'lı yıllarda yttria-stabilize zirkonya (Y-TZP); daha yüksek kırılma sertliği ve gücünden dolayı yapısal seramik olarak alüminaya alternatif olarak popülerite kazanmıştır.

SERAMİKLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Bugüne kadar seramikler, biyoyumlu ve biyolojik olarak aktif materyaller olarak tanımlanmışlardır ve toksik değildirler. Seramiği çevreleyen dokuda hücre ölümüne neden olmazlar. Seramiğe karşı oluşan biyolojik yanıt kırık iyileşmesi sürecinin benzeridir. Bu süreç (i) hematoma oluşumu, (ii) enflamasyon, (iii) neovaskülarizasyon, (iv) osteoklastik rezorpsiyon ve (v) yeni kemik oluşumu dönemlerini içerir.^[16] Çevre doku, seramik bozundukça yerini alır. Kemik ile seramik arasında nadiren bir fibröz doku kapsülü oluşur.^[17] Seramiklerle osteogenezin oluşumunda partikül büyüklüğü önemli bir etmendir.^[18]

Seramiklerin in vivo osteokondüktif performansları implant ile kemik arasındaki temas yüzeyine bağlıdır. Mineralizasyon doğrudan implant yüzeyindeki makro ve mikro gözeneklerde başlar. Seramiğin mikro gözeneklerinde iğne benzeri kristaller oluşur. Seramik ile kemik arasında var olan 50 nm'den fazla aralık fibröz kapsül oluşmasına neden olur. Ultrastrüktürel bir çalışmada kemik ile seramik arasındaki kollajen lifler gösterilmiş, fakat bu lifler zamanla mineralize olmuştur. Bir başka SEM (scanning electron microscopy) çalışmasında bu mineralize olmayan bölge 600 nm olarak ölçülmüştür.^[19] İmplant ile kemik arasında oluşan yeni kemik, lameller tiptedir.^[20]

Biyoinert seramiklerin aksine biyoaktif seramikler için olmazsa olmazlar, kemik yapışması ve büyümesi için uygun yüzeyin sağlanmasıdır.^[15] Öte yandan, yük taşıma kapasiteleri daha azdır. Biyoaktif seramiklerin çoğunun temeli kalsiyum fosfat malzemelere dayanmaktadır [hidroksi apatit, (HAP), trikalsiyum fosfat, (TCP)], çünkü bu malzemelerin kompozisyonu kemiğin mineral kısmına benzer.

Otogreftlerle karşılaştırıldığı zaman sentetik kemikler daha az invaziv cerrahi gerektirirler ve daha

büyük miktarlarda temin edilebilirler. Allogreftlerle karşılaştırıldıklarında reddedilme ve hastalık taşıma riski daha azdır. Günümüzde klinik uygulamalarda kemik yerine kullanılan malzemelerin çoğu bifazik kalsiyum fosfatların gözenekli parçacıklarıdır, HAP-TCP kompozitleri gibi.^[21] Mimari yapının dikkatli kontrolü (makro ve mikro gözeneklerin volüm ve morfolojisi) başarılı bir implant için önemli bir konudur.

Makro gözenekler dokuların ve biyolojik sıvıların girişini kontrol eder, mikro gözenekler ise hücrelerin adezyonundan ve kalsiyum fosfatın rezorbsiyon oranından sorumludur. Trikalsiyum fosfat'ın in vivo rezorbsiyon oranının hızı, HAP-TCP kompozitinin genel çözünme oranının kontrolünü sağlar (hızlı kemik rekonstrüksiyonu gereken hastalar için hızlı rezorbsiyon) ve böylece materyal hastaya uyum sağlar. Bununla beraber, kemik yerine kullanılan kalsiyum fosfat tam bir memnuniyet vermez. Mikro ve makro gözenekler ve onların biyolojik özellikler üzerindeki etkileri her zaman dikkate alınmamıştır. Diğer bir sıkıntı düşük kırılma direnciyle alakalıdır.^[22] Bu nedenle kullanımları yük verme gerektirmeyen uygulamalarla sınırlıdır ve ameliyat esnasında cerrahın elini zayıflatır. Ayrıca, daha hızlı ve daha iyi kemik rekonstrüksiyonunu teşvik etmeleri için seramiklerin biyoaktiviteleri artırılmalıdır. Şunu bilmeliyiz ki, günümüzde klinik kullanımda sentetik kemik materyallerinin çoğu hala mikro büyüklükte taneciklerden oluşuyor iken, doğal HAP kristalleri nano büyüklüktedir.^[11]

Son yıllarda geliştirilen biyoseramikler bu nedenle genellikle biyo inert ve biyoaktif olarak iki gruba ayrılmıştır. Alümina ve zirkonya seramikler çoğunlukla biyo inert olarak kabul edilirler (bir materyalin asla total olarak inert olabileceği düşünülmemesine rağmen), çünkü direkt kemikle materyal birleşimi oluşmaz. Her zaman yumuşak bir doku ara tabakası mutlaka implanttan kemiğe doğru kalkan olur. Bu biyolojik koruma ne yazık ki mekanik korumaya yol açar ve mikroharekete ve daha sonra aseptik implant gevşemesine ön ayak olur. Ancak; iyi komprese edilen, gözenekli bir yapıda ve kemik kaviteyle iyi uyumlu (rölatif mikrohareketi önlemek için) bir materyal ile, ara yüzdeki fibröz dokunun yeterince ince olduğu, başarılı bir kemik büyümesi elde edilebilir. Bu kısıtlamalar göz önüne alındığında biyo inert seramiklerin kemik dolgu maddeleri olarak kullanılmaları oldukça sınırlıdır.^[11]

Biyomateryallerin son 60 yıldaki gelişimine ve klinik uygulamalarına baktığımız zaman üç farklı kuşak göze çarpmaktadır. Biyo inert malzemeler ilk kuşağı, biyoaktif ve biyobozunur malzemeler ikinci kuşağı ve moleküler seviyede spesifik hücresel yanıtı uyarmak

üzere dizayn edilmiş malzemeler ise üçüncü kuşağı oluşturmaktadır.

I. KUŞAK SERAMİK MATERYALLER

Birinci kuşak seramik materyaller gözden geçirildiği zaman en sık alümina, zirkonya ve bazı poroz seramiklerin kullanıldığı görülmektedir. Bu metalik olmayan inorganik materyallerin uygulama alanı sınırlıdır. Bu mikroyapı uygulanan üretim sürecine (maksimum ısı, termal basamakların süresi, tozların saflığı, tanecik ve gözeneklerin dağılım ve boyutu) son derece bağımlıdır. Bunlar mekanik ve biyolojik özellikler üzerinde açık ve doğrudan bir etkiye sahiptir.^[23]

Biyoseramiklerin öncü uygulamalarından biri, yüksek yoğunluklu ve yüksek saflıktaki alüminanın (Al₂O₃) kalça protezinde geleneksel metalik femoral baş olarak kullanılmasıdır.^[24] Daha sonra seramik materyaller asetabuler kap olarak da kullanılmıştır. Mükemmel aşınma direnci, mükemmel korozyon direnci, iyi biyouyumluluk ve yüksek sağlamlık oranları görülmüştür.^[25] Bunun anlamı, klasik polietilen (PE) kaplara göre anlamlı bir avantaj göstermesidir. İmplantlarda aşınmadan sorumlu olan debris salınımı, yabancı cisim reaksiyonu oluşturur ve sonuçta osteolizisi indükler. Fakat, aşınmaya karşı dirençli olan seramik materyal komponentler düşük kırılma dayanıklılığından (sertliğinden) dolayı erken yetersizliğe maruz kalmışlardır. Bu nedenle, üretim süreçleri ve tasarımları modifiye edilerek materyal kalitesini geliştirmek için önemli çabalar sarfedildi. Seramik materyaller ya polietilene karşı eklemli baş olarak ya da alümina üzerine alümina kombinasyonunda asetabuler kap olarak total kalça artroplastisinde yaygın olarak kullanıldı.

Alümina, düşük sürtünme ve aşınma katsayısı nedeniyle yaklaşık 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Alümina kalça protez komponentlerinin, mükemmel küresellik ve uyumlulukta olması, sürtünme ve aşınmanın sınırlandırılmasında önemli bir adım olmuştur. Asetabuler komponent için çok yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (ultra high molecular weight polyethylene; UHMWPE) kullanılırken, kalça eklemine femoral baş için alümina kullanılmıştır (Şekil 2).

Zirkonya, medikal kullanıma uygun en yüksek güce sahip seramik materyallerden biridir. Kalça protezlerinde alümina insertle eklemleşen zirkonya femoral başlar için, normal laboratuvar kalça simülasyon koşulları altında oldukça düşük (her bir milyon döngüde 0.1 mm³'ten daha az) aşınma bildirilmiştir. Bu kombinasyon klinik kullanımın içerisine girmiştir.^[26] Ayrıca zirkonya, kalça replasmanı için mükemmel mekanik özellikleriyle oldukça serttir.



Şekil 2. Seramik femur baş implantı.

Yüksek gözenekli seramikler, kemik büyümesini ve protez stabilizasyonunu teşvik etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bununla beraber, düşük yüklenmeler ve yüklenmesiz uygulamalarda gözenekli seramiklerin mekanik gereksinimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

II. KUŞAK SERAMİK MATERYALLER

Bu grupta en sık kullanılan seramik materyaller; biyoaktif camlar (BGs), cam-seramikler ve kalsiyum fosfataz (CaPs), seramik ve çimentolar olarak sınıflandırılabilir. Bu materyallerin kemik yerine uygulanmasına 1970'ler civarında başlanmıştır.^[27] Temel olarak kemik defekt doldurucular olarak kullanılmışlardır. Kemik mineral faz ile onların yapısal ve yüzey özellikleri arasında benzerlikler, onların iyi biyoaktif özellikleriyle, fibröz bağ dokusu arayüzü olmadan kemiğe bağlantı sağlamasıyla alalkalidir.^[28] Biyoaktif seramiklerin biyoyumlu ve osteokondüktif olduğu da bu süreçte bildirilmiştir.

Cam iyonomerleri, medikal alanda kullanılan seramiklerin mekanik özelliklerini ve biyoyumluluğunu artırmıştır. Seramiklerin bu özel tipleri hidroksiapatit (HA) ile karşılaştırıldığında osteojenik aktiviteyi artırdıkları gösterilmiştir.^[29] Küçük miktarlardaki cam iyonomerlerinin bile apatit partiküllerini etkili bir biçimde bağlayabildiği görülmüştür. Cam seramikler HA'ya oranla daha hızlı kemik büyümesine neden olmaktadır.^[30] Cam seramiklerin yüzeyinde oluşan mineralize katlar ile osteoblastlar arasında doğrudan bağlantı bulunmuştur.^[31]

Hidroksiapatit [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$], b-trikalsiyum fosfat [β -TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] ve bunların türev ve kombinasyonları en çok kullanılan seramiklerdir. Sentezlenme sürecine bağlı olarak bu materyallerin farklı fiziksel ve kimyasal özellikleri görülür. Hidroksiapatit iyi biyoaktif özellikler gösterir, bununla beraber kimyasal stabilitesi TCPs gibi diğer kalsiyum fosfatlarla karşılaştırıldığında çözünürlük oranı düşüktür. Gerçekte HA implantasyon sonrası rejenere kemik doku içerisinde bütünleşmiş (entegre) olarak kalabilir, oysa TCPs tamamen reabsorbe olur.^[32]

CaPsement (CPCs) kullanılabilir. Bu materyaller enjekte edilebilir, hasarlı kemik doku içerisinde sertleşir ve düşük ısı transferi oluşturur ki, bu da hücrelerin etrafındaki erken ölümleri engeller.^[33]

Silikon, kemik formasyonunda temel bir rol oynar; gerçekte silikon iyonlarının genç kemiklerin kalsifikasyon sürecinde gerekli olduğu bilinir.^[34] Bu nedenle, biyolojik seramikler ve camlarda silikonun varlığının osteogenez süreci üzerine anlamlı etkisi vardır. Apatitlerin içerisine silikon karıştırılmasının, katkısız apatitlerden daha yüksek miktarda kemik doku formasyonunu indüklediği gösterilmiştir.^[35] Ayrıca silikon, materyal yüzeyinde Si-OH gruplarının formasyonuna yol açarak materyallerin biyoaktivitesini düzeltir. Bu gruplar, implant-kemik yapışma yüzeyinde çekirdeklenme ve apatit tabakalarının oluşumunu tetikler.

Cam-seramik kompozisyonlar yüzey aktif tabaka oluşumunu indükleyerek doku rejenerasyonunu stimüle edebilirler.^[36] Hench'e göre biyoaktif materyaller, yüzey üzerinde karbonatlı hidroksiapatit (CHA) ile kemik benzeri bir tabaka oluşturabilirler. Bazı BG formülasyonları eriyik ve sol-jel süreçlerin her ikisi olacak şekilde geliştirilmiştir.^[37] Bu biyocam formülasyonlar kemik büyümesini HA'dan üç kat daha hızlı indükler.^[38]

İmplantasyondan yaklaşık 10 saat sonra, osteogenezis ve hücre farklılaşmasını tetikleyen proteinlerin ve büyüme faktörlerinin adsorbsiyon ve desorbsiyon süreçlerinin bir bileşeni oluşur. Yaklaşık 100 saat içerisinde kök hücre (stem-cell)'ler osteoblastlara farklılaşır, onlarda yeni bir kemik formu için ekstraselüler matriks (ECM)'i oluşturur. Sonuç olarak; CaP matriks kristalleşerek kemik hücrelerini sarar.

III. KUŞAK SERAMİK MATERYALLER

Üçüncü nesil biyomateryaller, moleküler seviyede spesifik hücresel yanıt oluşturabilen materyallerdir. Bu biyomateryaller için biyoaktivite ve biyolojik parçalanabilirlik kavramları birliktedir ve biyolojik emilebilir materyaller biyoaktif olabileceği gibi tam tersi de olabilir. Bu materyallerin özellikleri onların, sinyal,

özel hücrel aktiviteyi uyarmaları ve davranış kabiliyetleriyle birleştirilmelidir. Geçici üç boyutlu gözenekli yapılar, en az peptit dizileri ile fonksiyonize yüzeyler kadar hücrelerin istilasını, bağlanmasını ve çoğalmasını sitüme ederler ve bu ECM bileşenlerini taklit etme, özel hücre yanıtlarının oluşmasını tetikler.^[39,40]

Üçüncü nesil biyomateryallerin kullanımı, doku mühendisliği uygulamalarıyla yaklaşık aynı zamanda başlamıştır. Doku mühendisliğinin ortaya çıkması doku transplantasyonu ve greftlemeye alternatif potansiyel çözümlerini artırmıştır. Otogreft, allogreft ve ksenogreft kullanmanın; donör sahanın yeterli olmaması, reddedilme, hastalık taşıma, yüksek maliyet ve ameliyat sonrası morbidite gibi sınırlamaları vardır.^[41] Tamirin, organ ve doku rejenerasyonunun, doğal sinyal yollarının kullanımının nasıl olacağı ve sentetik iskeleler kombinasyonu içerisinde kök hücre, büyüme faktörleri, peptit dizileri gibi komponentler, doku mühendisliği ve rejeneratif tıbbın en son araştırma alanlarını oluşturmaktadır.^[42] Ayrıca temel doku mühendisliği triadının (hücreler, sinyaller ve iskeleler) kombinasyonu için, anjiyogenezis ve besin dağılımı gibi bazı süreçler vardır ki, onlar doku rejenerasyonunun uyarılması için hayati önemdedir ve implantasyon sonrası gerçekleşmelidir.

Bazı seramikler ve camlar gözenekli iskelelerin detaylandırılmasında kullanılmışlardır. Polimerlerde olduğu gibi makro, mikro ve nano gözeneklere ileri derecede gereksinim vardır. İlave olarak biyomateryallerin bozunma oranı ve dokunun rejenerasyon oranı, düzgün bir kemik döngüsü sürecini etkinleştirmesinin sırasında dengeli olmalıdır.^[43]

Mevcut araştırmalar; nanokristalin yapılar, organik-inorganik kompozitler ve lifler, mikroküreler, üç boyutlu amorphous CaP iskeleler, HA, ayarlanmış mikro yapıda gözenekler ve hiyerarşik organize edilmiş yapılara, odaklanmıştır.^[44-46]

Son zamanlarda, süspanسیون formunda CaP partikülleri içeren bir hidrojel içerisinde farklılaşmamış kemik iliği stromal hücrelerinin girişi sağlanarak, canlı hücrelerle karışık bir enjekte çimento kompoziti elde edilmiştir. Bir in vivo çalışmada, farede bu materyalin implantasyonundan sonra temel doku içerisinde iyi vaskularizasyon ve integrasyon sağlandığı görülmüştür. Ayrıca, en az BG'ler kadar, CaP bozunabilir camlardan geliştirilmiş BG-seramikler ve CPC (conductive polymer composites) köpükler rejenerasyon yerinde şablon olarak kullanılmış ve çok umut verici sonuçlar elde edilmiştir.^[46-48]

SERAMİKLERDEKİ GÜNCEL GELİŞMELER

İlk kuşak materyallerde doku ve organ rejenerasyonu olasılığı dikkate alınmamıştır. İmplantlar eksik

olan dokunun yerine kalıcı materyaller olarak düşünülmüştür. Bu anlamda, materyallerin mikro ve nano seviyedeki değişikliklerinin ve yüzey özelliklerinin kontrolü majör bir devrim olmuştur. Çünkü bu gelişme biyolojik çevre ile etkileşimi arzu edenler için yepyeni bir çığır açmıştır.

Pek çok durumda kas-iskelet dokusunun rejenerasyonu en fazla arzu edilen tedavi şekli olmuştur. Bu durumlar; bir kaza veya ameliyattan sonra rezeksiyon veya doku kaybı olan durumlardır. Bu gibi durumlarda rejeneratif tıbbın amacı; ya gözenekler içerisinde kök hücre varlığını sitüme eden akıllı bir biyomateryal implante etmek ya da hücrel doku mühendisliği stratejilerini kullanmak olmalıdır. İskelelerden ve hastanın hücreleri ve onlar tarafından geliştirilen ilk ECM'lerden oluşmuş, bir biyoreaktör içerisinde geliştirilen yapının hastanın vücudunun içerisine implante edilmesi ve o implantın vücudun kendi dokusuymuş gibi algılanması amaçlanmıştır.^[23] Bu amaçlar doğrultusunda seramik implantların geliştirilmesiyle ilgili aşağıda sıralanan pek çok çalışma yapılmıştır.

Seramiklerin biyoyumluluğu

Balçık ve ark.^[49] TCP ile HA kompozitinin biyoyumluluğunu araştırdıkları bir çalışmada, HA ve HA-TCP seramiklerin doku uyumluluğunu saptadıklarını ve bunların uzun kemik segmenter defektlerinin iyileşmesinde güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Roualdes ve ark.^[50] sinterlenmiş seramiklerden ve nano büyüklükteki tozlardan oluşturulmuş alüminyum ve zirkonyanın biyolojik toleransını araştırmışlar, metal ve polietilendeki aşınmaya bağlı debrislerle klinik olarak tanımlandığı gibi majör enflamasyonun oluşmadığını saptamışlar ve bu alüminyum-zirkonyum kompozitlerinin tatmin edici biyoyumlulukları olduğu sonucuna varmışlardır.

Benzer bir çalışmada Ceyhan ve ark. sol-jel yöntemiyle kendi ürettikleri cam seramiği 1100 °C'ye kadar ısıtarak, mikroyapıları ve oluşan kristal fazları taramalı elektron mikroskopu ve X-ışını kırınımı (X-ışını difraksiyonu; XRD) ile incelemişler. Üretilen cam-seramikte sıcaklık artmasıyla kristal fazların büyüdüğü ve yapay vücut sıvısı içinde 10 gün bekletilmiş örneklerde XRD'de değişiklik olmazken, 30 ve 40 gün bekletilen örneklerin 2. ve 3. derece kristal evrelerinde hidroksiapatit kristal oluşumu gözlenmiştir. Canlı-içi deney sonuçları, cam-seramiğin kemiksi dokunun yerini almaya ileri derecede yatkın olduğunu ve sekiz hafta içinde kemik ile bütünleştiğini göstermiş böylece üretilen seramiğin yüzey reaktif olduğu, ortopedide kemik yerine kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.^[51]

Klinik kullanımda zirkonya'ya alternatif sert, güçlü ve biyo inert seramikler

Yttria-stabilize zirkonya, güç ve dayanıklılık sözü konusu olduğunda altın standart seramik olarak kabul edilmiştir. Fakat uzun dönem stabilite eksikliği tıbbi kullanımda en önemli dezavantajı olmuştur. Bu konudaki araştırmalar; su veya vücut sıvısı mevcudiyetinde yüzey çözünmesine maruz kalmaksızın, faz dönüşümü temperlemeden (sertleştirme) yararlanılarak, zirkonya tabanlı seramikler ve kompozitlerin gelişimini amaçlamaktadır.^[52]

Yttria tetragonal zirkonyum polikristal (Y-TZP)'de, yttrianın trivalan karakterine bağlı çok sayıda boşlukların mevcudiyeti, onu diğer zirkonyum seramiklerinden (CeO₂ katkılı ZrO₂ gibi) daha yüksek, su difüzyon hızına maruz bırakır. Schubert ve Frey,^[53] su radikallerinin penetrasyonun bir kafes penetrasyonuna yol açtığını, bunda tetragonal fazı destabilize eden yüzey taneciklerinde gerilme stresinin oluşumuyla sonuçlandığını bildirmişlerdir.

Alümina-zirkonya kompozitleri (zirkonya ile sertleştirilmiş alümina-ZTA)

Bu tür kompozitlerde, zirkonya taneciklerinin stabilizasyonu sert alümina matris mevcudiyeti sayesinde elde edilmiştir. Yttria ile zirkonya taneciklerinin güçlendirilmesi gerekli değildir, dolayısıyla oksijen boşluğu oluşmaz. Bu nedenle, zirkonya kafes içerisinde su radikallerinin difüzyonu azalır. Ayrıca yeterince düşük zirkonya içerik için (sızma eşliğinin altında) ve yeterli uygun dağılım için, zirkonya taneleri izole edilmeli ve transformasyonun bir taneden diğerine yayılmasından kaçınılmalıdır.^[11]

Ceria ve magnezyum oksit katkılı zirkonya (Ce-TZP ve Mg-PZS)

1980'lerde zirkonyanın gelişiminin ilk evrelerinde farklı sistemler ve dizaynlar önerilmişti. Onların arasında Ce-TZP, magnezyum ile kısmen stabilize zirkonya (Mg-PZS) ve Y-TZP en fazla umut verici olanlardı. Bu periyotta Y-TZP mükemmel dayanıklılığı nedeniyle ortopedik uygulamalarda tercih edildi. Sadece güç göz önüne alındığında uzun ömürlü implantlar için, çok farklı seçenek şansımız yoktur.

Zirkonya ile sertleştirilmiş alümina materyalleri klinik pratikte çok yaygın kullanılmalarına rağmen, Ce-TZP ve Mg-PSZ yaşlanma direnci konusunda rekabetçi malzemelerdir. Mg-PSZ total kalça replasmanlarında femoral baş için geliştirilmektedir.^[54]

Nano yapıdaki seramik ve kompozitlerin klinik kullanımı

Nano yapıdaki seramikler, mikro yapıdakilere göre bazı avantajlar sunabilir. İnter seramik biyomedikal

cihazlar ele alındığında, daha az aşınma ve daha yüksek sertlik sonuçları beklenebilir. Özel sertleştirme mekanizmaları bazı durumlarda çatlama direncini artırabilir ve daha iyi saydamlık verir. Seramik cihazların aşınma özellikleri oldukça iyidir. Bu nedenle sertlik konusundaki iyileştirmeler ikincil olarak düşünülmelidir. Fakat aşınma özellikleri (küçük parçacıkların büyük özgül yüzey alanı sergilemesinin güçlü reaktivitesine bağlı olası sağlık tehlikeleri) ve nano yapıdaki seramiklerin gelişmesindeki doğal güçlükler (disagregasyon ve sinterleme anlamında seramik işleme için daha büyük çabalar) bu alandaki zorlukları oluşturmaktadır.^[11]

Diğer taraftan, yeni implant tasarımlarıyla mekanik özelliklerin geliştirilmesi yüksek oranda arzu edilir. Toz sentezinde yeni ilerlemeler, mikro yapıda farklı materyal (okside ve non-okside) sistemleri, şekillendirme ve sertleştirme (sinterleme) yöntemleri ile materyaller daha çok geliştirilebilir.^[55]

Mikro-nano alümina-zirkonya kompozitler (alüminanın çatlak yayılma eşliğinin yükseltilmesi)

Mikron boyutundaki alümina-zirkonya kompozitlerinde çatlama direncinde artış ana olarak sertleştirme faz dönüşümüne ve daha düşük oranda çatlak köprüleşmesine bağlıdır. Mikro-nano kompozitlerde, zirkonya nano partikülleri etrafında büyük miktarda residüel kompresif stres mevcudiyetiyle ilgili diğer sertleştirme (temperleme) mekanizmalarıyla ilgili çalışmalar yürütülmektedir.^[56] Kalıcı gerilmeler, zirkonya partiküllerinin hacminin, boyutunun ve lokalizasyonunun bir sonucudur. Zirkonya partikülleri tane sınırlarında bu gibi yüksek residüel gerilmeleri artırır. Bu nedenle, temel zorluk alümina tanecikleri içerisinde zirkonya nano partiküllerini hapsedmekte yatar ve bu da modifiye kolloidal yollarla elde edilebilir. Schehl ve ark.^[57] tarafından, sıvı ortamda dağılmış mikron büyüklüğünde alümina tanelerinin yüzeyinde zirkonya öncü greftleme tekniği tanımlanmıştır. Bu modifiye toz daha sonra kurutulup termal işleme tabi tutularak, alümina tanelerine güçlü olarak tutturulmuş zirkonya partiküllerinden oluşan kompozit bir toz elde edilmiştir.

Nano-nano-ceria katkılı zirkonya-alümina kompozitler (gücü artırılmış Ce-TZP)

Standart Ce-TZP, okside seramiklerin en büyük kırılma direncini sergiler fakat Y-TZP ile karşılaştırıldığında orta derecede güçlü ve serttir. Bu esas olarak katılaştırma esnasında daha büyük tanelerin kabalaşmasının bir sonucudur. Tane sınırlarının hareketliliği gerçekte, Ce-TZP'de Y-TZP'den daha yüksektir. İnce taneli tam yoğun Ce-TZP elde etmek bu nedenle

zordur. Seramik tabanlı ultra-ince Ce-TZP geliştirme amacı ile Nawa^[58] %10 mol. Ce-TZP-alümina nano-kompozit geliştirilmiştir. Bu kompozitte Ce-TZP, daha fazla miktarda yttria katkıdır. Her iki aşama için, bir tane boyutu yaklaşık 250 nm olan sinterlenmiş materyal ortaya konulmuştur.^[11]

Kemik yerine gözenekli biyoaktif camların klinik kullanımı

Bifazik kalsiyum fosfatlara bir alternatif olarak biyoaktif camların kullanımında bir artış vardır.^[59] Biyoaktif camlar biyoyumludur ve kemik ile erken güçlü bir arayüz bağlantısı sergilerler. Biyoaktiviteleri, kemiğin mineral kısmına geniş ölçüde benzer bir hidroksi karbonat apatit (HCA) tabakasının biyoaktif camların yüzeyinde şekillenmesine katkıda bulunur. Bu apatit, nanometrik büyüklük, non-sitokiyometrik ve kısmi amorf taneler ile karakterizedir. Doku yapışma oranı HCA formasyonunun oranına bağlı olarak değişir ve bunu da implante edilmiş materyal, etrafındaki dokular ve fizyolojik sıvılar arasında iyi tanımlanmış bir reaksiyon dizisi takip eder.^[60]

Kemik yerine organik-inorganik materyallerin klinik kullanımı

Kalsiyum fosfat seramikler ve biyoaktif camların, benzer spesifik uygulamalarda kanıtlanmış iyi biyolojik özellikleri ve klinik başarıları vardır ve bu başarılar kesinlikle belli bir ölçüde artacaktır. Bununla beraber bu implantlar (kalsiyum fosfatlar ve biyolojik camlar) daima kırılabilir kalacaktır, yük verme uygulamaları için onların kullanımı implantta hasar oluşturacak ve cerrahın elini zayıflatacaktır. Çünkü yüksek gözeneklilik osteointegrasyon için kesinlikle bir gereksinimdir ve gözenek çapı arttıkça seramiğin mekanik özellikleri azalır. Gözenek içerisine büyümenin oluşabilmesi için ideal gözenek çapının 100 ile 400 nm arasında olması gerekmektedir. Osteoblastik hücreler HA ile kültüre edildiğinde hücreler seramik yüzeye hızlıca yayılır,^[61,62] ancak 12 saat sonra bu yayılma durur.^[63]

Gözenekli yapıdan vazgeçilemeyeceği için kemik yerine kullanılacak daha az kırılabilir malzeme elde etmek için tek yol, seramik-polimer kompozitler gibi özünde sert malzemeler kullanmak olacaktır. İdeal olan, polimer ve seramiklerin her ikisinin avantajlarını almak, yerine konduğu kemiğe benzer sertlik ve tokluğa sahip materyallerin elde edilmesini sağlamaktır. Bu gibi kompozitler ya bir polimer ya da bir seramik matrikse dayandırılabilir.^[11]

Polimer matriks malzemelerle ilgili çalışmalar oldukça geniş olarak sürdürülmektedir. Mevcut araştırmalar; polikaprolacton (PCL), polilaktik asit (PLA), polisülfon veya inorganik partikül ya da fib-

riller ilave edilmiş kopolimerlerden oluşan rezorbe olabilen gözenekli kompozit iskeleler üzerinde odaklanmıştır (temel olarak biyoaktif camlar veya hidroksiapatitler).^[64]

SONUÇ

Moleküler seviyede biyolojik sorunlarla karşılaşıpça, implant integrasyonu ve doku rejenerasyonu için kompleks biyomateryallerin gelişimi devam edecektir. Kemiklerdeki defektlerin doldurulmasıyla ilgili çalışmalar; orijinal kemiğin bütün özelliklerine (mekanik ve biyolojik) en uygun olan materyallerin oluşturulması, tasarlanacak materyalin yukarıda bahsedilen özellikleri taşımakla beraber maksimum çözünürlükte olması, uygun çözünürlük zamanıyla yerine lameller ve trabeküler yapıda doğal kemik oluşumunu sağlayacak iskeleler ve osteojenik hücrelerden oluşacak şekilde tasarlanması üzerine kurgulanacaktır. Bu alanda, materyal bilimi, doku mühendisliği, fizik, kimya, biyoloji ve tıp gibi bilim dallarının multidisipliner olarak yürüteceği çalışmalar, genelde biyomateryallerin özelde ise seramiklerin geleceğine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Uchida A, Nade SM, McCartney ER, Ching W. The use of ceramics for bone replacement. A comparative study of three different porous ceramics. *J Bone Joint Surg [Br]* 1984;66:269-75.
2. Korkusuz F, Korkusuz P. Kalsiyum hidroksiapatit seramiklerin ortopedide kullanımı. *Acta Ortop Traumatol Turc* 1997;31:63-7.
3. Takaoka K, Nakahara H, Yoshikawa H, Masuhara K, Tsuda T, Ono K. Ectopic bone induction on and in porous hydroxyapatite combined with collagen and bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 1988;234:250-4.
4. Krajewski A, Ravaglioli A, Roncari E, Pinasco P, Montanari L. Porous ceramic bodies for drug delivery. *J Mater Sci Mater Med* 2000;11:763-71.
5. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2000;371:10-27.
6. Block JE, Thorn MR. Clinical indications of calcium-phosphate biomaterials and related composites for orthopedic procedures. *Calcif Tissue Int* 2000;66:234-8.
7. Holmes RE, Bucholz RW, Mooney V. Porous hydroxyapatite as a bone-graft substitute in metaphyseal defects. A histometric study. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986;68:904-11.
8. Campbell P, Shen FW, McKellop H. Biologic and tribologic considerations of alternative bearing surfaces. *Clin Orthop Relat Res* 2004;418:98-111.
9. Willmann G. Ceramic femoral head retrieval data. *Clin Orthop Relat Res* 2000;379:22-8.
10. Harkness JW, Crockarell JR. Arthroplasty of the hip. In: Canale ST, Beaty JH, editors. *Campbell's operative orthopaedics*. Vol. 1, 11th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 312-481.
11. Chevalier J, Gremillard L. Ceramics for medical applications: a picture for the next 20 years. *J Eur Ceram Soc* 2009; 29:1245-55.

12. Bobbio A. The first endosseous alloplastic implant in the history of man. *Bull Hist Dent* 1972;20:1-6.
13. Dreesman H. Über Knochenplombierung. *Beitr Klin Chir* 1892;9:804-10.
14. Rieger W. Ceramics in orthopedics-30 years of evolution and experience. In: Rieker C, Oberholzer S, Wyss U, editors. *World tribology forum in arthroplasty*. Bern CH: Hans Huber, Bern; 2001. p. 3-14.
15. Hench LL. Bioceramics. *J Am Ceram Soc* 1998;81:1705-28.
16. Korkusuz F, Şenköylü A, Korkusuz P. Sert doku - biyomateriyal etkileşimleri - 2: kemik - seramik ve kemik - polimer etkileşimleri. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2003;14:109-25.
17. Hench LL, Wilson J. Surface-active biomaterials. *Science* 1984;226:630-6.
18. Boyan BD, Hummert TW, Dean DD, Schwartz Z. Role of material surfaces in regulating bone and cartilage cell response. *Biomaterials* 1996;17:137-46.
19. Krajewski A, Ravaglioli A, Mongiorgi R, Moroni A. Mineralization and calcium fixation within a porous apatitic ceramic material after implantation in the femur of rabbits. *J Biomed Mater Res* 1988;22:445-57.
20. De Lange GL, De Putter C, De Wijs FL. Histological and ultrastructural appearance of the hydroxyapatite-bone interface. *J Biomed Mater Res* 1990;24:829-45.
21. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Mater Sci Mater Med* 2003;14:195-200.
22. Benaqqa C, Chevalier J, Saâdaoui M, Fantozzi G. Slow crack growth behaviour of hydroxyapatite ceramics. *Biomaterials* 2005;26:6106-12.
23. Navarro M, Michiardi A, Castaño O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *J R Soc Interface* 2008;5:1137-58.
24. Boutin P. Total arthroplasty of the hip by fired aluminum prosthesis. Experimental study and 1st clinical applications. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1972;58:229-46. [Abstract]
25. Hench LL, Wilson J. An introduction to bioceramics. Singapore: World Scientific; 1993.
26. Villiermaux F. Zirconia-alumina as the new generation of ceramic-ceramic THP: wear performance evaluation including extreme life conditions. In *Transactions of the Sixth World Biomaterials Congress*. 15-20 May, 2000, Minneapolis: Society for Biomaterials; 2000. p. 878.
27. El-Ghannam A. Bone reconstruction: from bioceramics to tissue engineering. *Expert Rev Med Dev* 2005;2:87-101.
28. Schepers E, de Clercq M, Ducheyne P, Kempeneers R. Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions. *J Oral Rehabil* 1991;18:439-52.
29. Salih V, Georgiou G, Knowles JC, Olsen I. Glass reinforced hydroxyapatite for hard tissue surgery-part II: in vitro evaluation of bone cell growth and function. *Biomaterials* 2001;22:2817-24.
30. Wolfe LA, Boyde A. Biocompatibility tests on a novel glass-ceramic system. *J Appl Biomater* 1992;3:217-24.
31. Sautier JM, Kokubo T, Ohtsuki T, Nefussi JR, Boulekbache H, Obœuf M, et al. Bioactive glass-ceramic containing crystalline apatite and wollastonite initiates biomineralization in bone cell cultures. *Calcif. Tissue. Int* 1994;55:458-66.
32. Ginebra MP, Traykova T, Planell JA. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. *J Control Release* 2006;113:102-10.
33. Takagi S, Chow LC, Ishikawa K. Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements. *Biomaterials* 1998;19:1593-9.
34. Carlisle EM. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science* 1970;167:279-80.
35. Patel N, Best SM, Bonfield W, Gibson IR, Hing KA, Damien E, et al. A comparative study on the in vivo behavior of hydroxyapatite and silicon substituted hydroxyapatite granules. *J Mater Sci Mater Med* 2002;13:1199-206.
36. Anderson OH, Kangasniemi L. Calcium phosphate formation at the surface of bioactive glass in vivo. *J Biomed Mater Res* 1991;25:1019-30.
37. Hench LL, Wheeler DL, Greenspan DC. Molecular control of bioactivity in sol-gel glasses. *J Sol-Gel Sci Technol* 1998;13:245-50.
38. Fujishiro Y, Oonishi H, Hench LL. Quantitative comparison of in-vivo bone generation with particulate bioglass and hydroxyapatite as a bone graft substitute. In: Sedel L, Rey C, editor. *Bioceramics*. Vol. 10, 1st ed. New York: Elsevier; 1997. p. 283-6.
39. Temenoff JS, Mikos AG. Review: tissue engineering for regeneration of articular cartilage. *Biomaterials* 2000;21:431-40.
40. Agrawal CM, Ray RB. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *J Biomed Mater Res* 2001;55:141-50.
41. Fernyhough JC, Schimandle JJ, Weigel MC, Edwards CC, Levine AM. Chronic donor site pain complicating bone graft harvesting from the posterior iliac crest for spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1992;17:1474-80.
42. Hardouin P, Anselme K, Flautre B, Bianchi F, Bascouleguet G, Bouxin B. Tissue engineering and skeletal diseases. *Joint Bone Spine* 2000;67:419-24.
43. Artzi Z, Weinreb M, Givol N, Rohrer MD, Nemcovsky CE, Prasad HS, et al. Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19:357-68.
44. Ferraz MP, Monteiro FJ, Manuel CM. Hydroxyapatite nanoparticles: A review of preparation methodologies. *J Appl Biomater Biomech* 2004;2:74-80.
45. Aizawa M, Porter AE, Best SM, Bonfield W. Ultrastructural observation of single-crystal apatite fibres. *Biomaterials* 2005;26:3427-33.
46. Furuichi K, Oaki Y, Ichimiya H, Komotori J, Imai H. Preparation of hierarchically organized calcium phosphate-organic polymer composites by calcification of hydrogel. *Sci Technol Adv Mater* 2006;7:219-25.
47. Gong W, Abdelouas A, Lutze W. Porous bioactive glass and glass-ceramics made by reaction sintering under pressure. *J Biomed Mater Res* 2001;54:320-7.
48. Ginebra MP, Delgado JA, Harr I, Almirall A, Del Valle S, Planell JA. Factors affecting the structure and properties of an injectable self-setting calcium phosphate foam. *J Biomed Mater Res A* 2007;80:351-61.
49. Balçık C, Şenköylü A, Koç N, Timuçin M, Korkusuz P, Korkusuz F. Segmenter defekt içeren uzun kemik kırıklarının tedavisinde kullanılan gözenekli hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat seramik bloklarının in vivo uyumluluğu. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi* 2003;14:39-44.

50. Roualdes O, Duclos ME, Gutknecht D, Frappart L, Chevalier J, Hartmann DJ. In vitro and in vivo evaluation of an alumina-zirconia composite for arthroplasty applications. *Biomaterials* 2010;31:2043-54.
51. Ceyhan T, Günay V, Capoğlu A, Sayrak H, Karaca C. Production and characterization of a glass-ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41:307-13.
52. Chevalier J, Gremillard L, Deville S. Low temperature degradation of zirconia and implications for biomedical implants. *Ann Rev Mater Res* 2007;37:1-32.
53. Schubert H, Frey F. Stability of Y-TZP during hydrothermal treatment: neutron experiments and stability considerations. *J Eur Ceram Soc* 2005;25:1597-602.
54. Roy ME, Whiteside LA, Katerberg BJ, Steiger JA. Phase transformation, roughness, and microhardness of artificially aged yttria- and magnesia-stabilized zirconia femoral heads. *J Biomed Mater Res A* 2007;83:1096-102.
55. Niihara K. Nanostructure design and mechanical properties of ceramic composites. *J Jpn Soc Powder Powder Metall* 1990;37:348-51.
56. Chevalier J, Deville S, Fantozzi G, Bartolomé JF, Pecharroman C, Moya JS, et al. Nanostructured ceramic oxides with a slow crack growth resistance close to covalent materials. *Nano Lett* 2005;5:1297-301.
57. Schehl M, Díaz LA, Torrecillas R. Alumina nanocomposites from powder-alcooxide mixtures. *Acta Mater* 2002;50:1125-39.
58. Nawa, M. ZrO₂-Al₂O₃ ceramic material, European Patent, EP 1 508 554 A2; 2005.
59. Boccaccini AR, Chen Q, Lefebvre L, Gremillard L, Chevalier J. Sintering, crystallisation and biodegradation behaviour of Bioglass-derived glass-ceramics. *Faraday Discuss* 2007;136:27-44.
60. Cao W, Hench LL. Bioactive materials. *Ceram Int* 1996;22:493-507.
61. Egli PS, Müller W, Schenk RK. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Relat Res* 1988;232:127-38.
62. Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S. Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 1996;32:481-92.
63. Okumura A, Goto M, Goto T, Yoshinari M, Masuko S, Katsuki T, et al. Substrate affects the initial attachment and subsequent behavior of human osteoblastic cells (Saos-2). *Biomaterials* 2001;22:2263-71.
64. Marra KG, Szem JW, Kumta PN, DiMilla PA, Weiss LE. In vitro analysis of biodegradable polymer blend/hydroxyapatite composites for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res* 1999;47:324-35.