

AKÜ FEMÜBİD 19 (2019) 015701 (170-176)
Doi: 10.35414/akufemubid.482743

AKU J. Sci. Eng. 19 (2019) 015701 (170-176)

Araştırma Makalesi / Research Article

Cam Fiberle Güçlendirilmiş Hidroksiapatit Üretimi

Atilla Evcin¹, Muhammet Furkan Özdem¹

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü, Afyonkarahisar.

evcin@aku.edu.tr ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-0163-5097>

Geliş Tarihi: 14.11.2018 ; Kabul Tarihi: 25.03.2019

Öz

Anahtar kelimeler

Biyomalzeme;
Hidroksiapatit; Sol-jel;
Cam fiber.

Hidroksiapatit (HA), biyomedikal alanda bilinen en yaygın biyoseramiktir. Hidroksiapatit formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklindedir. Bu çalışmada, cam elyafın (CF) HA'e etkisi çalışıldı. HA, sol-jel prosesi ile sentezlendi. Ağırlıkça % 10 oranında CF içeren karışım, hidrolik presle şekillendirildi. Homojen tozlar 4 saat $1100^{\circ}C$ 'de sinterlendi. Tozların mineralojik yapısı ve tane boyutu, X-ışını difraktometresi (XRD) ve tane boyut analiz cihazı ile yapılmıştır. XRD analizinden HA tozu, JCPDS No.09-0432 kart ile uyumlu olarak elde edildi. Daha sonra şekillendirilmiş örnekler taramalı elektron mikroskopu (SEM), ve üniversal test cihazı ile karakterize edildi. CF ilavesi ile 3 nokta eğilme mukavemeti ve basınç dayanımı iyileştirildi. Cam fiber katkılı HA'nın eğme ve basma mukavemetinde artmanın katkısız HA'ya nazaran sırasıyla % 20,3 ve % 23,3 olduğu görülmüştür.

Production of Glass Fiber Reinforced Hydroxyapatite

Abstract

Keywords

Biomaterials;
Hydroxyapatite; Sol-
gel; Glass Fiber.

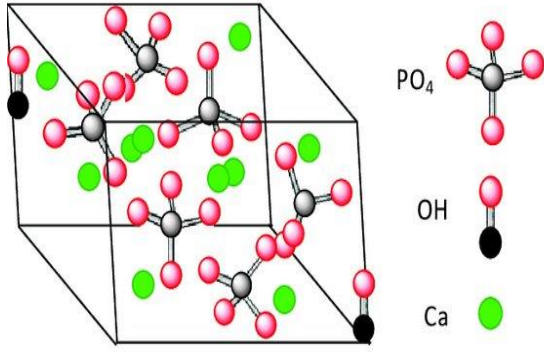
Hydroxyapatite is the most common known bioceramics in biomedical area. The formula of Hydroxyapatite (HA) is $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. In this study, the effect of glass fiber (GF) to HA was performed. HA was synthesized by sol-gel process. Mixture containing 10 wt% of GF was shaped by hydraulic press. Homogenous powders were sintered at $1100^{\circ}C$ for 4 hours. Mineralogical properties and particle size and distribution of powders were performed by X-ray diffractometer (XRD) and particle size analyzer. From XRD analysis, the HA powder was obtained as confirmed by the JCPDS file No.09-0432. Then shaped samples were performed by universal testing machine and scanning electron microscope (SEM). 3 point bending strength and compressive strength were improved by GF addition. Increase in the bending and compressive strength of the glass fiber doped HA is observed to be 20.3% and 23.3% compared to the undoped HA, respectively.

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan doğal veya sentetik malzemelerdir (Park 2008, Khan and Tanaka 2018, Kuhn 2005, Ziats et al 1988) . Hastalıklı, hasar görmüş veya arızalı doku ve organların fonksiyonlarını kısmen veya tamamen yerine getirmek için tasarlanmış, uygun biyoaktiviteye sahip, biyolojik sistemle yakından eşleşen vücuda birlikte yerleştirilmiş veya vücutla birlikte kullanılan maddelerdir (Hasırcı and Hasırcı 2018).

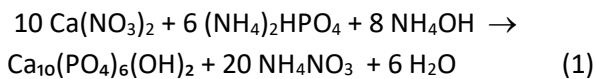
Biyomalzemeler malzeme tipine göre (metal, seramik, polimer ve kompozit) sınıflandırılabilir. Seramik biyomalzemeler içerisinde HA önemli bir yere sahiptir. Çünkü HA insan kemiği ve dişinin ana inorganik mineral bileşenidir. Doğal kemik dokunun ana bileşenleri ağ. % 69 kalsiyum fosfat, ağ. %10 su, ağ. % 20 kolajen ve protein, polisakkarit ve yağ gibi diğer organik maddeler küçük miktarlarda bulunur (Shojai et al 2013, Shi 2005). Hidroksiapatit hegzagonal kristal yapıya sahip olup, kristal yapısı Şekil 1'de verilmiştir (Rujitanapanich et al 2014).



Şekil 1. Hidroksiapatit kristal yapısı.

HA'in bir çok doğal kaynağı bulunmaktadır. Bunlar arasında insan kemiği, hayvan kemiği, chitosan, mercan, balık kemiği sayılabilir. Sentetik HA'in stokiyometrik formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olup, Ca/P oranı (mol/mol) 1,67'dir. Sentez yöntemi ve şartlarına bağlı olarak 0,5'den 2,0'a kadar değişen Ca/P oranlarında kalsiyum fosfatlar üretilebilir (Gshalaev and Demirchan2012).

HA seramiklerinin üretimi üzerine literatürde birçok farklı yöntem ve yaklaşım bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında en bilinenleri sol-jel (Ergün vd 2012, Chahkandi 2017), kimyasal çöktürme metodu (Kovács et al. 2018), hidrotermal metod (Daryan et al. 2018), yanma sentezi (Canillas et al. 2017), biyomimetik yaklaşım (Yılmaz ve Evis 2014), emülsiyon metodu (Ma et al. 2016), katı hal metodu (Ramesh et al. 2016) ve mekanokimyasal metod (Bulina et al. 2018) sayılabilir (Szczęs et al. 2017, Park 2008). Sol-jel, yaş kimyasal yöntemle HA üretimi için uygulanan ilk yöntemlerden birisidir. Sol-jel yöntemi elde edilen tozun kimyasal homojenitesini geliştirmesi, başlangıç kimyasallarının moleküler seviyede karışmasına imkan vermesi ve düşük sıcaklıklarda oluşması gibi avantajlar sunar. Tipik bir oluşum reaksiyonu denklem 1'de verilmiştir (Shojai et al 2013).



HA mükemmel biyoyumluluğa sahiptir, ancak mekanik özellikleri çeşitli uygulamalar için yeterli değildir. Bu yüzden ağır yüke maruz kalan bölgelerde HA seramikler tek başına kullanılamazlar (Suchanek et al. 1996). Katkı ilavesi yaparak zayıf

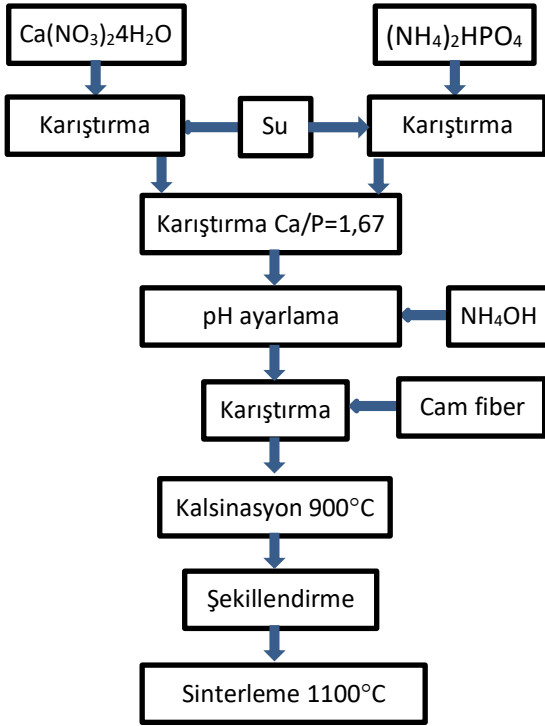
mekanik özelliklerini geliştirmek için birçok çalışma vardır. Farklı metal ve metal oksit bileşikleri, HA'ya katkılanmıştır. Ti (Vladescu et al 2016), Co (Yılmaz et al 2019), Al (Chen et al 2018), Ag (Riaz et al 2018), Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn (Aguila et al 2017), Sr ve Mg (Kovacs et al 2018) gibi metal ve ZnO (Gnaneshwar et al 2019), Al_2O_3 , TiO_2 ve ZnO (Iscoa et al 2017) gibi metal oksitler farklı araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Son yıllarda kısmi stabilize zirkonya (PSZ), karbon fiber, viskersler de mekanik özellikleri geliştirmek için kullanılmıştır (Zhao et al 2018). Bunun dışında fiber katkılı çalışma literatürde yer almamaktadır. Bunun nedenleri arasında yüksek sıcaklıkta sinterleme sonrasında fiber yapısının yok olmasıdır.

Bu çalışmada sol-jel yöntemiyle hazırlanmış HA'in mekanik özelliklerini yükseltmek için cam fiber katkısı kullanılarak cam fiberle güçlendirilmiş hidroksiapatit (CFGHA) üretilmiş, mekanik, morfolojik ve yapısal özellikleri karakterize edilmiştir.

2. Materyal ve Metot

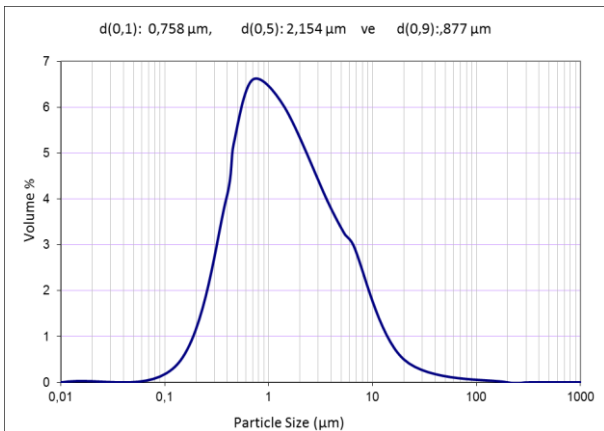
Deneysel çalışmada HA üretimi için ileri teknolojik sol-jel prosesi tercih edildi. HA üretiminde başlangıç kimyasalları kalsiyum nitrat [$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ Sigma-Aldrich, $\geq 99,0$], diamonyum hidrojenfosfat [$(NH_4)_2HPO_4$ Sigma-Aldrich, $\geq 98,0$], amonyum hidroksit [NH_4OH Sigma-Aldrich, Sudaki $NH_3 \geq 25,0$] analitik kalitede temin edildi ve herhangi bir işlem yapılmaksızın kullanıldı. Güçlendirici katkı olarak seçilmiş cam fiberler PA2(D), Şişecam Cam Elyaf San. A.Ş. 'den tedarik edildi. Cam tipi E olup, silan esaslı bağlayıcı, çok iyi mekanik dayanım ve akma özelliklerine sahip direk kırılma ürünüdür.

Şekil 2'deki akım şemasına göre HA stokiyometrik bileşimine (Ca/P=1,67 mol/mol) uygun olacak şekilde 0,167 M , 1 L kalsiyum nitrat sulu çözeltisi (Çözelti I) ve 0,1 M, 1 L diamonyum hidrojenfosfat sulu çözeltisi (Çözelti II) iki ayrı kaptaki hazırlandı. Çözelti I üzerine çözelti II damla damla dökülerek manyetik karıştırıcıda homojen olana kadar karıştırıldı.



Şekil 2. Deney akım şeması.

Çözeltinin pH'ı amonyum hidroksit ile 11'e ayarlandı. Bu aşamada cam fiber tozu HA'nın % 10'u (w/w) olacak şekilde tartılıp eklendi ve karıştırmaya devam edildi. Karışım yayvan bir kaba dökülüp oda sıcaklığında yaşlanmaya bırakıldı. Jelleşen çözelti etüvde 105 °C'de kurutulduktan sonra kamara tip fırında 900 °C'de kalsine edildi. Kalsine edilmiş mikronaltı tozların tane boyut analizi Şekil 3'de verildi.



Şekil 3. Kalsine edilmiş tozların tane boyut analizi.

Malvern Mastersizer 2000 cihazı ile yapılan tane boyut analizinde tozların boyutlarının çoğunluğunun mikron altı olduğu görülmektedir.

Topaklanma eğiliminde olan tozlar havanda ezilerek dağıtıldıktan sonra tek eksenli hidrolik preste 100 barda 3 nokta eğme mukavemeti ve basma mukavemeti testleri için 5'er adet çubuk (1 cm x 1 cm x 7 cm) ve silindirik kalıplarda (φ: 2 cm, h: 4 cm) şekillendirildi. Şekillendirilen numuneler 1100 °C'de 2 saat süresince sinterlendi. Sinterlenmiş CFGHA numunelere ait resim Şekil 4'de verildi.



Şekil 4. Sinterlenmiş CFGHA numuneler

Cam fiber katkısının mineralojik analizi X-ışınları kırınımı (XRD) yöntemiyle Shimadzu marka XRD-6000 model XRD cihazında (CuKα radyasyonu λ = 1.5418 Å, 40 kV ve 100 mA) gerçekleştirildi. Elde edilen analiz sonucu Şekil 5'de verildi.

Yukarıda belirtilen ebatlarda şekillendirilen 5'er numunenin 3-nokta eğme mukavemet ve basma mukavemeti testleri Shimadzu Universal Test Cihazında gerçekleştirildi.

Şekil 6-7'de sinterlenen numunelerin kırık kesitleri karbon ile kaplandıktan sonra morfolojik ve kimyasal bileşim incelemesi, JEOL 6360 LV model SEM-EDX (W tungsten filament) taramalı elektron mikroskopuyla yapıldı.

3. Bulgular

Sinterlenen numunelerin 3-nokta eğme ve basma mukavemet testi ortalama sonuçları ve standart sapmaları (SS \pm) Çizelge 1’de gösterilmiştir. Çizelge 1’den cam fiber katkısının hem eğme hem de basma mukavemetini artırdığı görülmektedir. Cam fiber katkısı eğme mukavemetini yaklaşık % 20,3 oranında artırmıştır. Bu etki basma mukavemetinde ise % 23,3 olarak elde edilmiştir.

Çizelge 1. Numunelerin 3-nokta eğme ve basma mukavemet testi sonuçları.

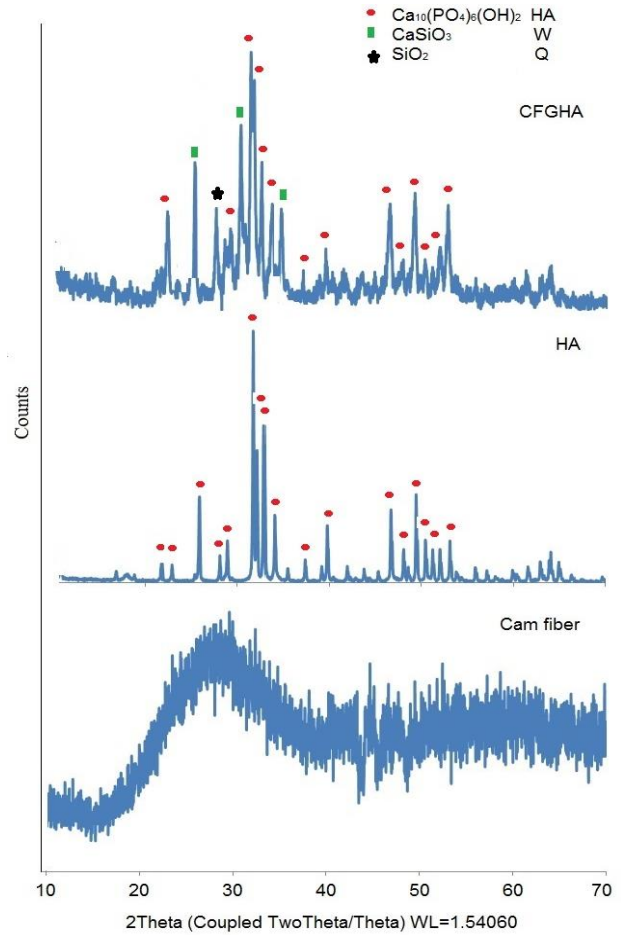
Numune	3-nokta eğme mukavemeti (MPa)	SS (\pm MPa)	Basma mukavemeti (MPa)	SS (\pm MPa)
Katkısız HA	15,48	3,26	120	16,34
CFGHA	18,62	2,85	148	12,04

Literatürde cam fiber katkılı HA ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Radha vd (2018) indirgenmiş grafen oksit ile güçlendirilmiş nano hidroksiapatitin yapısal, biyolojik ve mekanik değerlendirmesinde katkının basma mukavemetinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Zhao vd (2018a) SiC viskerslerle güçlendirilmiş HA kompozit üzerine yaptıkları çalışmada katkının eğme mukavemetini yaklaşık % 20,9 artırdığını göstermişlerdir. Zhao vd (2018b) karbon fiberle güçlendirilmiş HA kompozitinin eğme mukavemetinde yaklaşık % 16,77’lik bir artış kaydetmişlerdir. Fiber formundaki katkılar matris yapının mekanik özelliklerini olumlu yönde geliştirirler. Cam fiber katkısının HA ‘nın mekanik özelliklerine ne tür etki göstereceğinin araştırıldığı bu çalışmada cam fiberlerin orijinal formlarının HA’nın Sinterleme sıcaklığında kararlılığını kaybettiği ve eriyik faz oluşturarak HA içindeki gözenekleri doldurduğu, bunun da mekanik özellikleri geliştirdiği görülmüştür.

Şekil 5’de katkısız HA, Cam fiber ve CFGHA’ya ait XRD analizleri verilmiştir. Cam fiber XRD piklerinde beklenildiği gibi amorf yapının karakteristik pikleri görülmüş, herhangi bir kristalin keskin piklere rastlanmamıştır (Fang vd 2017). Katkısız HA’de standart HA pikleri görülmüş, herhangi bir yabancı pike rastlanmamıştır.

Ana faz HA, JCPDS Card No.09-0432 nolu kart ile karşılaştırıldığında tamamen eşleşmektedir (Küçük ve Evcin 2014, El İdrissi vd 2014). CFGHA piklerinde katkısız HA piklerine kıyasla kristal keskin piklerin kaybolduğu, cam fiber içerisindeki SiO₂ ile HA içerisindeki Ca’un yüksek sıcaklıkta wollastonit (CaSiO₃) oluşturduğu piklerden anlaşılmaktadır.

CFGHA numunelerinin XRD analizindeki fazlara bakılacak olursa HA yanında, Wollastonit ve Kuartz olduğu görülmektedir. Bu fazların HA’in biyoyumluluğu üzerine olumsuz bir etkisi bulunmamaktadır. Literatüre bakıldığında SiO₂ ve wollastonit katkılı HA üzerine birçok çalışma bulunmaktadır (Evcin and Bohur 2019, Lin et al 2010).

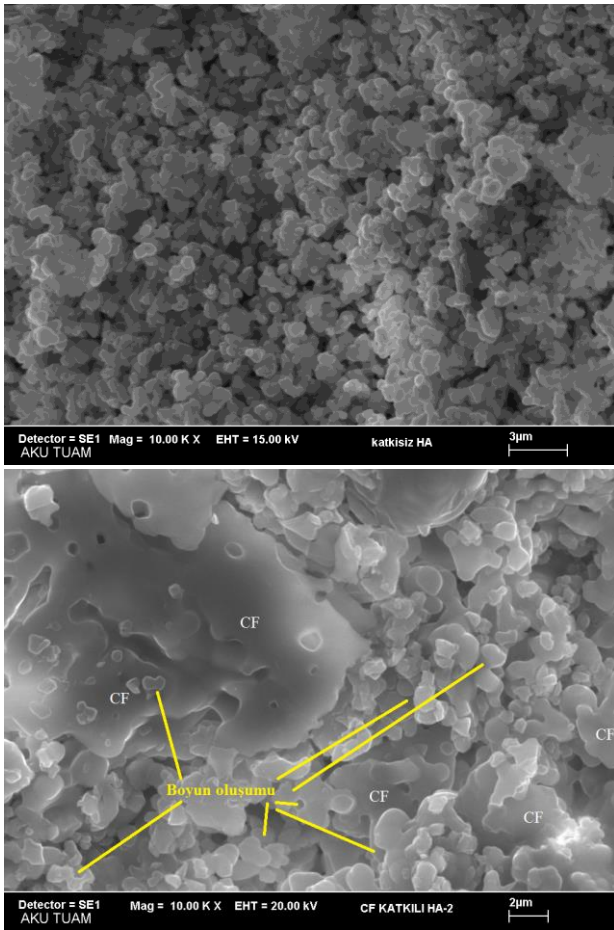


Şekil 5. Cam fiber, HA ve CFGHA’in XRD analizleri.

Şekil 6’daki katkısız ve cam fiber katkılı HA numunelerin SEM fotoğraflarından tane boyutlarının 1 mikron altı olduğu görülmektedir. CFGHA’ye ait SEM fotoğrafında cam fibere ait fiber yapısı görünmemektedir. Çünkü cam fiberin ergime sıcaklığı düşük olduğundan HA’ye katkılanırılıp 1100

°C'de sinterlendiğinde fiber yapısı kalmamaktadır. Şekil 6'daki camsı faz olan bölge bu eriyen cam fiberlere aittir.

Katkısız numunede taneler ayrı ayrı bulunmakta, cam fiber katkısında ise yapıda eriyik camsı faz bölgeleri bulunmakta, küresel ve mikron altı boyuttaki taneler arası boyun oluşumuyla kenetlenme gözlemlenmektedir. Taneler arası boşluklar şekillendirilmiş yapının gözeneklerini oluşturmaktadır.

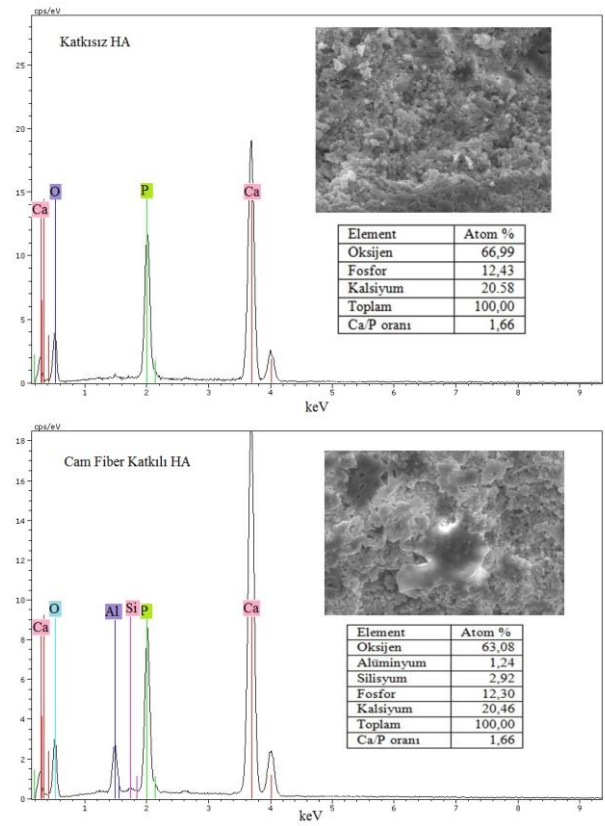


Şekil 6. Katkısız ve cam fiber katkılı HA numunelerinin kesitlerinin SEM görüntüleri (CF: cam fiber)

Cam fiber katkısının Sinterleme mekanizmalarına etkisi incelendiğinde, iki tane arasındaki boyun bölgesine, yüzey difüzyonu, kütle difüzyonu ve tane sınırı difüzyonu yardımıyla gerçekleşmektedir (Ergün vd 2012). Fiber katkısının yapıda camsı faz olarak gözenekleri doldurduğu ve gözenekliliği düşürerek, mekanik özelliklerde iyileşme sağladığı görülmüştür. Şekil 6'da cam fiberlerin eriyerek oluşturduğu eriyik faz ve cam fiber katkısıyla düşen Sinterleme

sıcaklığından dolayı taneler arası boyun oluşumunun ve tane irileşmesinin meydana geldiği bölgeler gösterilmiştir.

Şekil 7'deki katkısız hidroksiapatitin tozlarının EDX alan incelemesinde Ca/P oranının 1,66 olduğu ve stokiometrik hidroksiapatitin Ca/P oranı 1,67'ye eşit olduğu görülmektedir. Aynı zamanda elde edilen piklerde sadece Ca, P ve O elde edilmiştir. Hidroksiapatite % 10 (w/w) oranında cam fiber katkısının bu oranda herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmektedir.



Şekil 7. Katkısız ve cam fiber katkılı HA numunelerinin EDX analizi

Her iki tozun Ca/P oranı 1,66 ile hidroksiapatit yapısında olduğu anlaşılmaktadır. Ancak çıkan piklerde hidroksiapatitteki Ca, P ve O'ye ilaveten cam fiberden gelen Si ve Al piklerine de rastlanmıştır.

4. Tartışma ve Sonuç

Kemik yerine kullanılacak şekillendirilmiş HA plakalarının en büyük dezavantajı mekanik özelliklerinin doğal kemik kadar olmamasıdır. Bu nedenle farklı katkı ve tekniklerle HA plakaların güçlendirilmesi üzerine çalışmalar birçok bilim adamının ilgisini çekmektedir.

Bu çalışmada birçok çalışmada takviye faz olarak kullanılan cam fiberin HA ile güçlendirici bileşen olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. % 10 (w/w) cam fiber katkılı HA üretilip karakterizasyonu yapıldı.

Cam fiber katkılı HA 'in eğme ve basma mukavemetinin, sırasıyla katkısız numunelere göre yaklaşık % 20,3 ve % 23,3 oranında artış gösterdiği görülmüştür.

Mineralojik analiz sonucunda cam fiber katkısının HA yapısında büyük bir oranda bozulmaya neden olmadığı, katkı miktarının da (%10) az olmasından dolayı bir miktar CaSiO₃ (wollastonit) oluştuğu görülmektedir.

SEM analizinden tanelerin 1 mikron ve altı boyutta olduğu, topaklanma olmamasına rağmen cam fiber katkılı numunelerin kesitlerinden cam fiberin ergitici özelliğini sergileyip taneler arasında boyun oluşumuna neden olduğu, bazı bölgelerde ergimmiş camsı fazların bulunduğu ve sinterleme sıcaklığını düşürdüğü görülmektedir.

5. Kaynaklar

Águila M.J.R., Reyes-Avenidaño J.A., Mendoza M. E., 2017. Structural analysis of metal-doped (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) calcium hydroxyapatite synthesized by a sol-gel microwave-assisted method, *Ceramics International*, 43, 15, 12705-12709.

Bulina N.V., Chaikina M.V., Prosanov I.Y., Komarova E.G., Sedelnikova M.B., Sharkeev Y.P., Sheikin V.V., 2018. Lanthanum-silicate-substituted apatite synthesized by fast mechanochemical method: Characterization of powders and biocoatings produced by micro-arc oxidation, *Materials Science and Engineering: C*, 92, 435-446.

Canillas M., Rivero R., García-Carrodegas R., Barba F., Rodríguez M.A., 2017, Processing of hydroxyapatite obtained by combustion synthesis, *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 56, 5, 237-242.

Chahkandi M., 2017. Mechanism of Congo red adsorption on new sol-gel-derived hydroxyapatite nano-particle. *Materials Chemistry and Physics*, 202, 340-351.

Chen Z., Liu Y., Mao L., Gong L., Sun W., Feng L., 2018. Effect of cation doping on the structure of hydroxyapatite and the mechanism of defluoridation, *Ceramics International*, 44, 6, 6002-6009.

Daryan S.H., Javadpour J., Khavandi A., Erfan M., 2018. Morphological evolution on the surface of hydrothermally synthesized hydroxyapatite microspheres in the presence of EDTMP. *Ceramics International*, 44, 16, 19743-19750.

El Idrissi B.C., Yamni K., Yacoubi A., Massit A., 2014. A novel method to synthesize nanocrystalline hydroxyapatite: Characterization with x-ray diffraction and infrared spectroscopy, *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 7, 5 Ver. III., 107-112.

Ergün Y., Başpınar M.S., Taktak Ş., Evcin A., 2012. Titanyum Yüzeyine Sol-Jel Yöntemiyle Hidroksiapatit Kaplanması, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, Özel Sayı, 15-21

Evcin A. and Bohur B.G., 2019 Coating of different silica sources containing hydroxyapatite for Ti6Al4V metal substrate using HVOF technique, *Arabian Journal of Geosciences*, Volume: 12 Issue: 6 , MAR 2019 DOI:10.1007/s12517-019-4302-7

Fang Z, Chormaic S.N., Wang S., Wang X, Yu J., Jiang Y., Qiu J., and Wang P., 2017. Bismuth-doped glass microsphere lasers, *Photonic Research*, 5, 6, 740-744.

Gnaneshwar P.V., Sudakaran S.V., Abisegapriyan S., Sherine J., Ramakrishna S., Ab.Rahim M.S., Yusoff M.M., Jose R., Venugopal J.R., 2019. Ramification of zinc oxide doped hydroxyapatite biocomposites for the mineralization of osteoblasts, *Materials Science and Engineering: C*, 96,337-346.

Gshalaev V.S., Demirchan A.C., 2012. Hydroxyapatite Synthesis, Properties and Applications, Nova Science Publishers, NewYork

Hasirci V., Hasirci N., 2018. Fundamentals of Biomaterials. Springer New York.

Iscoa P.L., Petit L., Massera J., Janner D., Boetti N.G., Pugliese D., Fiorilli S., Novara C., Giorgis F., Milanese

- D., 2017. Effect of the addition of Al₂O₃, TiO₂ and ZnO on the thermal, structural and luminescence properties of Er³⁺-doped phosphate glasses, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 460, 161-168.
- Khan F., and Tanaka M., 2018. Designing Smart Biomaterials for Tissue Engineering, *International Journal of Molecular Sciences* 19, 1, 17
- Kovács T.N., Studnicka L., Kincses A., Spengler A., Molnár M., Tolner M., Lukács I.E., Szilágyi I.M., Pokol G., 2018. Synthesis and characterization of Sr and Mg-doped hydroxyapatite by a simple precipitation method. *Ceramics International*, in press.
- Kuhn L.T., 2005. Biomaterials, Introduction to Biomedical Engineering (Second Edition) Biomedical Engineering, Elsevier 255-312 .
- Küçük A., Evcin A., 2014. Elektroöğirme Yöntemiyle Bor Katkılı Hidroksiapatit Nanoliflerin Üretimi ve Karakterizasyonu, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 14 OZ5750, 319-324.
- Lin K., Zhang M., Zhai W., Qu H., Chang J., 2010. Fabrication and Characterization of Hydroxyapatite/Wollastonite Composite Bioceramics With Controllable Properties for Hard Tissue Repair. *Journal of the American Ceramic Society*. 94. 99 - 105. 10.1111/j.1551-2916.2010.04046.x.
- Ma X., Chen Y., Qian J., Yuan Y., Liu C., 2016. Controllable synthesis of spherical hydroxyapatite nanoparticles using inverse microemulsion method, *Materials Chemistry and Physics*, 183, 220-229.
- Park J., Lakes R.S., 2008. Bioceramics Properties, Characterizations, and Applications, Springer, Iowa, 183-204.
- Radha G., Venkatesan B., Vellaichamy E., Balakumar S., 2018. Structural, Mechanical and Biological Insights on Reduced Graphene Nanosheets Reinforced Sonochemically Processed Nano-Hydroxyapatite Ceramics, *Ceramics International*, 44, 8777-8787.
- Ramesh S., Natasha A.N., Tan C.Y., Bang L.T., Ramesh S., Ching C.Y., Chandran H., 2016. Direct conversion of eggshell to hydroxyapatite ceramic by a sintering method, *Ceramics International*, 42, 6, 7824-7829.
- Riaz M., Zia R., Ijaz A., Hussain T., Mohsin M., Malik A., 2018. Synthesis of monophasic Ag doped hydroxyapatite and evaluation of antibacterial activity, *Materials Science and Engineering: C*, 90, 308-313.
- Rujitanapanich S., Kumpapan P., Wanjanoi P., 2014. Synthesis of Hydroxyapatite from Oyster Shell via Precipitation, *Energy Procedia* 56 112 – 117.
- Shi D., 2005. Introduction to Biomaterials, Tsinghua University Press, China
- Shojai M.S., Khorasani M.T., Khoshdargi E.D., Jamshidi A., 2013. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures, *Acta Biomaterialia* 9 7591–7621.
- Suchanek W., Yashima M., Kakihana M. And Yoshimura M. 1996. Processing and mechanical properties of hydroxyapatite reinforced with hydroxyapatite whiskers, *Biomaterials* 17, 1715-1723.
- Vladescu A., Padmanabhan S.C., Ak Azem F., Braic M., Titorencu I., Birlik I., Morris M.A., Braic V., 2016. Mechanical properties and biocompatibility of the sputtered Ti doped hydroxyapatite, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 63, 314-325.
- Yilmaz B., Alshemary A.Z., Evis Z., 2019. Co-doped hydroxyapatites as potential materials for biomedical applications, *Microchemical Journal*, 144, 443-453.
- Zhao X., Zhang L., Wang X., Yang J., He F., Wang Y., 2018. Preparation and mechanical properties of controllable orthogonal arrangement of carbon fiber reinforced hydroxyapatite composites, *Ceramics International* 44 8322–8333.
- Ziats N.P., Miller K.M., Anderson J.M., 1988. In vitro and in vivo interactions of cells with biomaterials, *Biomaterials* 9, 1, 5-13.