



SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NiO REINFORCED Mn BASED HYDROXYAPATITE COMPOSITES

Tankut Ateş^{*1}, Serhat Keser², Aydan Aksoğan Korkmaz³, Niyazi Bulut⁴, Ömer Kaygılı⁴

¹Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Mühendislik Temel Bilimleri Bölümü, 44210, Malatya, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, EOSB Meslek Yüksekokulu, Kimya Teknolojisi Bölümü, 23119, Elazığ, Türkiye

³Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Hekimhan Meslek Yüksekokulu, Maden Teknolojisi Bölümü, 44210, Malatya, Türkiye

⁴Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, 23119, Elazığ, Türkiye

Abstract

Original scientific paper

In this study, the composite samples formed by using manganese (Mn) based hydroxyapatite (HAp) synthesized by hydrothermal method and nickel oxide (NiO) produced by the wet chemical method were characterized. NiO reinforcement was found to be effective on crystallization, lattice parameters, and average crystal size of Mn-doped HAp. The crystallite sizes of the samples were calculated in the range of 24.64 nm to 33.72 nm. The crystallization values of the samples were found between 77.36% and 86.4%. It was observed that it can possible to change and control some properties of Mn-doped HAp with the addition of NiO. Thus, it is thought that the as-synthesized materials will add an innovation to the literature and will be aimed to investigate their usability for different applications.

Keywords: Hydroxyapatite, Nickel oxide, composite, X-ray diffraction.

NiO TAKVİYELİ Mn KATKILI HİDROKSİAPATİT KOMPOZİTLERİNİN SENTEZ VE KARAKTERİZASYONU

Özet

Orijinal bilimsel makale

Bu çalışmada hidrotermal yöntemle sentezlenen mangan (Mn) katkılı hidroksiapatit (HAp) ile yaş kimyasal metot ile üretilen nikel oksit (NiO) kullanılarak oluşturulan kompozit numuneler karakterize edildi. NiO takviyesinin, Mn katkılı HAp'in kristalleşmesi, örgü parametreleri ve ortalama kristal büyüklüğü üzerine etkili olduğu görüldü. Numunelerin kristal büyüklükleri 24,64 nm ile 33,72 nm aralığında hesaplandı. Numunelerin kristalleşme değerleri ise % 77,36 ile % 86,4 aralığında bulundu. NiO ilavesi ile Mn katkılı HAp'inin bazı özelliklerinin değiştirilebilmesinin ve kontrol edilebilmesinin mümkün olabileceği gözlemlendi. Böylece, sentezlenen numunelerin literatüre yenilik katacağı düşünülmekte ve farklı uygulamalar için kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, Nikel oksit, Kompozit, X-ışını kırınımı.

1 Giriş

Hidroksiapatit (HAp), büyük ölçüde insan kemiği, mine ve dentinin ana inorganik mineral bileşeni olan kalsiyum fosfat tuzundan oluşan, $M_{10}(ZO_4)_6X_2$ bileşimine sahip apatit ailesinin bir üyesidir [1-3]. M, Z ve X öğeleri sırasıyla (Ca, Sr, Ba, Cd, Pb), (P, V, As, S, Si, Ge) ve (F, Cl, OH, O, Br)'dir [4]. Bir organizmanın vücudundaki kemik materyaline kimyasal bileşim ve faz açısından benzer bir kalsiyum apatit formudur [5]. Kimyasal formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olan hidroksiapatitin Ca/P molar oranının 1.67 olduğu bilinmektedir [3,6]. Teorik yoğunluğu $3,156 \text{ g/cm}^3$ 'tür. HAp'in kristal yapısı, $P6_3/m$ uzay grubu ile hekzagonal sisteme aittir ve birim hücre parametreleri $a = b = 0,942 \text{ nm}$, $c = 0,688 \text{ nm}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ 'dir [6].

Hidroksiapatit, kemik dokusu ile güçlü bir kimyasal bağ oluşturduğu için inorganik biyolojik bir malzeme olarak kabul edilir [5]. Kemikler yapısal olarak % 70 oranında HAp, %20 Fibriller kollajen (Tip I) ve geri kalanı sudan ibaret olan karmaşık oluşumlardır [7]. Kemik formülüne yakın bir kimyasal formüle sahip ve tedavi yerinde hızlı ve kolay bir şekilde birleşmesini sağlayan, canlı ortam ile hızlı reaksiyona giren (biyoaktif) maddelerden biri olarak kabul edilir [3,5,8]. Hidroksiapatit ayrıca, etrafını çevreleyen dokular üzerinde iltihaplanma, pıhtı oluşumu v.b. olumsuz etki yapmayan mükemmel biyoyoumluluğa sahip olması [1,3,5,6], biyoeşdeğer, toksik ve inflamatuvar olmayan [3,5], osteokondüktif [1,3,6], biyobozunur [1], biyopolimerlere benzerliği ve yüksek osteojenik potansiyellere sahip olması [8] gibi

* Corresponding author.

E-mail address: tankut.ates@ozal.edu.tr (T. Ateş)

üstün özellikleri nedeniyle özellikle tıp alanında en yaygın kullanılan kalsiyum fosfattır [6]. Bununla birlikte, saf HAP için özellikle önemli bir dezavantaj, gerekli yük taşıma uygulamalarını karşılayamayabilecek kadar düşük mekanik mukavemete ve yüksek gevrekliğe sahip olmasıdır [2,5]. Örneğin, hidroksiapatit, diş minesinin demineralizasyonunu doğrudan indüklemek için zayıf mekanik özellikler, ilaç verilmesinde partikül büyüklüğü ve morfolojisi sorunları ve kemik transplantasyonunda kırılabilirlik gibi sınırlayıcı özelliklere sahiptir [9,10]. Hidroksiapatit (HAP) bu dezavantajlara karşılık, üstün özelliklerinin daha fazla olmasından dolayı; biyomedikal uygulamalarda, özellikle ortopedide hasarlı kemikleri değiştirmek veya onarmak için [2,3,5], kemik dokusu rejenerasyonu [1], allogreftler ve otogreftler, hızlı kemik osseointegrasyonunun teşviki vb. alanlarda geniş kullanım alanı bulmaktadır [2]. Ayrıca, odontolojide, diş implantları [3,8], metalik implantlar için biyoaktif kaplama malzemesi olarak, orta kulak implantları, ve doku mühendisliği sistemi gibi çeşitli biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılmaktadır [8,11,12]. Bu kullanım alanları ile birlikte hidroksiapatit, ilaç taşıyıcı maddeler, su arıtma, iyon iletkenleri, kanser hücrelerinin geciktiricisi ve gaz sensörü gibi diğer uygulamalarda da kullanılır [3].

Hidroksiapatit yapının sentezlenmesinde kullanılan sayısız yöntem mevcuttur. Sentetik HAP, kuru(katı hal yöntemi, mekanokimyasal yöntem), ıslak (kimyasal çökeltme, hidrotermal, hidroliz) ve yüksek sıcaklık (yanma, piroliz) yöntemleri olarak sınıflandırılan çeşitli teknikler kullanılarak sentezlenebilir. Bu yöntemlerin her biri farklı boyutlar, morfolojiler ile sonuçlanır ve HAP'in özellikleri biyoaktivite, mekanik ve biyolojik özelliklerini sentez yöntemi önemli ölçüde etkiler [8,13].

Literatürde hidroksiapatit sentezleme yöntemi olarak; katı hal reaksiyonları [14], birlikte çökeltme [15,16], hidrotermal yöntem [17,18], mekanokimyasal yöntem [19,20], ıslak kimyasal [21,22], sol-jel sentezi [23,24], mikrodalga [25,26] ve ultrasonik ışınlama [27], hidroliz [28,29], mikroemülsiyon [3], yanma [30,31], piroliz [32] dahil olmak üzere hidroksiapatit tozunun sentezi için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Hidrotermal teknik, nano ölçekte mikro ölçüğe toz parçacıklarının kontrol edilebilir yapısını sentezlemedeki kolay ve uygun maliyetli avantajları nedeniyle son zamanlarda artan bir ilgi kazanmıştır [33]. HAP sentezlemek için hidrotermal yöntem ile kimyasal çökeltme yöntemine kıyasla nispeten stokiyometrik ve daha yüksek kristallikte HAP üretebilir [8].

Katkılama, arzulanan özelliklere ve işlevlere sahip malzemeler elde etmenin etkili bir yoludur. Literatürde hidroksiapatit yapıya Fe [34], Gd [35], Sr [31], Zr [36], Al [37], Ag [38], Cr [39], Mn [40,41] gibi elementlerin katılmasının yapıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Muthuselvi ve ark. [42] Nikelin iyi bir mekanik dayanıma sahip ve korozyon önleyici olduğunu, Ni iyonlarının apatit bileşiklerinde kalsiyumun yerini almasını mekanik mukavemeti artıracığını ve biyomedikal uygulamalar için uygun bir biyomalzeme olacağını belirtmişlerdir. Kurinjinathan ve ark [43] hidroksiapatit nanoparçacıkların kristal boyutlarının, Ni katılmasına üzerine %53'e kadar azaldığını doğruladı. Ni iyonlarının katkı konsantrasyonunun arttırılmasıyla, nanopartiküllerdeki yığılmanın azaldığını, ortalama kristalit boyutunun da

azaldığını ortaya koydu. Ayrıca, Ni ile katılmanın, iletken bant ve değerlik bandı arasında yeni bir enerji seviyesi yarattığını ve dolayısıyla Ni⁺² konsantrasyonunun artmasıyla UV-vis spektrumundaki yoğunluğun arttığını bulmuşlardır. Liu ve ark. [44], Mn katılımının HAP'in partikül boyutlarını azalttığını, kristallikte azalmaya yol açtığını, Kanchana ve ark. [45], saf HAP'in diyamanyetik olduğunu fakat Mn katılı HAP numunelerin ferromanyetik davranış sergilediğini ve Mn katılı HAP nanoparçacıkları ile oldukça hassas bir hidrokron sensörü ürettiklerini, yine Kanchana ve ark. [46] Mn-HAP nanoçubukların, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite sergilediğini, HAP ve Mn-HAP, simüle edilmiş vücut sıvısında iyi apatit oluşturma yeteneği ve MG-63 hücreleri gibi insan osteoblastıyla mükemmel sito-uyumluluk sergilediğini ve böylece de Mn katılı HAP nanoçubukların biyomedikal uygulamalarda önemli bir rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Lala ve ark. [47], Mn katılı HAP numunenin sito-uyumluluğunu teyit eden yeterince yüksek yüzde hücre canlılığı gösterdiğini, Chhala ve ark. [48], HAP destekli MnO_x'in katalitik davranışının, Mn içeriğine güçlü bir şekilde bağlı olduğunu, Wang ve ark. [49], Mn-HAP'inn etkili antibakteriyel özellik ve yüksek biyoaktivite sergilediğini ve ayrıca sert doku onarım materyalleri olarak Mn katılı HAP'in umut verici malzeme olduğunu rapor etmişlerdir. Literatürde ayrı ayrı Ni ve Mn katılı hidroksiapatitlerin incelenmesi ile alakalı çalışmalar mevcut iken, NiO takviyeli Mn katılı hidroksiapatit ile ilgili herhangi bir kayda rastlanmamıştır. Bu bakımdan bu çalışma literatüre yenilik katmayı ve farklı uygulamalar için sentezlediğimiz malzemelerin kullanılabilirliğinin araştırılmasına ışık tutmayı hedeflemektedir.

Bu çalışmada, NiO ilavesinin Mn katılı HAP'in bazı karakteristik özellikleri üzerine etkileri detaylı bir biçimde araştırılmış ve gerekli literatür karşılaştırmaları yapılarak rapor edilmiştir.

2 Materyal ve Metot

2.1 Sentez

2.1.1 Mn Katılı Hidroksiapatitin Sentezi

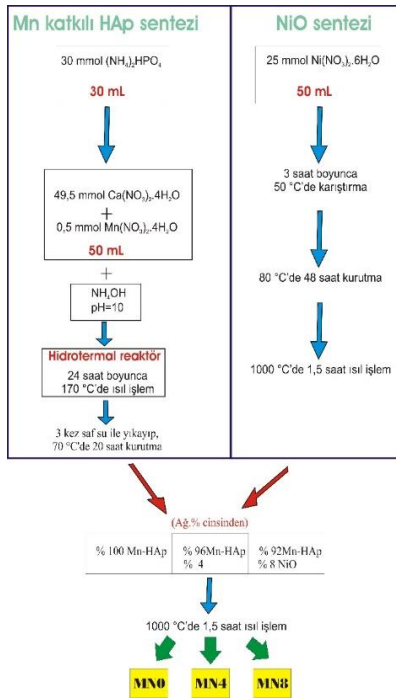
İlk önce toplam hacmi 50 mL olan 0,5 mmol mangan (II) nitrat tetrahidrat (Mn(NO₃)₂•4H₂O) ve 49,5 mmol kalsiyum nitrat tetrahidrat (Ca(NO₃)₂•4H₂O, Sigma-Aldrich) çözeltisi bir balon joje içerisinde hazırlandı. Başka bir balon joje içerisinde 50 mL'lik 30 mmol diamonyum hidrojen fosfat ((NH₄)₂•HPO₄, Merck) çözeltisi hazırlandı. Her iki çözeltinin hazırlanmasında çözücü olarak saf su kullanıldı. Mangan (II) nitrat tetrahidrat ve kalsiyum nitrat tetrahidrat çözeltisi bir beher içerisine boşaltıldı ve üzerine diamonyum hidrojen fosfat çözeltisi damla damla ilave edildi. Yeni çözeltinin pH'ı amonyum hidroksit (NH₄OH, Sigma-Aldrich) ilavesi ile 10 değerine getirildi. Mevcut çözelti hidrotermal reaktör içerisine kondu ve 24 saat boyunca 170 °C ısıtılma tabi tutuldu. Bu süre sonunda hazırlanan numune süzülüp, 3 kez saf su ile yıkandı ve 70 °C'de 20 saat kurutuldu.

2.1.2 NiO'in Sentezi

Çözücü olarak saf etanol kullanılmak suretiyle toplam hacmi 50 mL olacak şekilde 25 mmol nikel (II) nitrat heksahidrat ($\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Merck) çözeltisi hazırlandı ve bir manyetik karıştırıcı yardımı ile 50°C 'de 3 saat karıştırıldı. 80°C 'de 48 saat kurutularak toz haline getirilen numune, kül fırını içerisine kondu ve 1000°C sıcaklıkta 1,5 saat ısıtılma tabii tutuldu.

2.1.3 Mn-HAp/NiO Kompozitlerinin Üretimi

Elde edilen Mn katkılı HAp numunesi üçe bölündü ve ilk kısma katkı yapılmadı. İkinci ve üçüncü kısımlara sırasıyla %4 ve %8 (ağırlıkça yüzde) NiO ilave edilerek, elde edilen toz halindeki numuneler 2 saat boyunca karıştırıldı ve her bir karışım kül fırını içerisinde 750°C sıcaklıkta 2 saat ısıtılma tabii tutularak, Mn-HAp/NiO kompozitleri üretildi ve bu numuneler sırasıyla MN0, MN4 ve MN8 olarak isimlendirildi. Üç aşamada tamamlanan sentez işlemi Şekil 1'deki akış diyagramında özetlenmiştir.



Şekil 1. MN0, MN4 ve MN8 numunelerinin üretim aşamalarının şematik gösterimi.

2.2 Karakterizasyon

Numunelerin kristal yapı incelemeleri Bruker D8 Advance model difraktometre vasıtasıyla elde edilen X-ışını kırınımı (XRD) analiz sonuçları kullanılarak gerçekleştirildi. Perkin Elmer Spectrum One model spektrofotometre ile numunelerin Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektrumları kaydedildi. Numunelerin morfolojileri, LEO EVO 40xVP model taramalı elektron mikroskobu ile incelendi.

3 Bulgular ve Tartışma

Şekil 2, numunelerin XRD grafiklerini göstermektedir. Tüm numuneler için ana faz heksagonal kristal yapıya sahip, JCPDS 09-0432 kart numaralı hidroksiapatit

(HAp)'e aittir. İkincil faz olarak da kübik kristal yapıya ait JCPDS 78-0429 kart numaralı nikel oksit (NiO) fazı mevcuttur. NiO fazının (111) ve (200) düzlemlerine ait piklerin her ikisinin de şiddetinin arttığı açık bir biçimde görülmektedir. (111) düzlemine ait pik $37,34^\circ$ 'de gözlenirken (200) düzlemine ait pik ise $43,62^\circ$ 'de gözlenmiştir. Pik şiddetlerindeki değişim ve piklerdeki kaymalar, Ni atomlarının HAp yapısı içerisine nüfuz etmesiyle ilişkilendirilebilir. Bu da NiO'in giderek artan miktarda HAp yapısı içerisinde bulunduğunu desteklemektedir.

Numunelere ait ortalama kristal büyüklüğü (D) değerleri Scherrer denklemi kullanılarak hesaplanmıştır [50]

$$D = \frac{0,9\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (1)$$

Burada λ kullanılan X-ışınlarının dalga boyu, β yarı maksimumdaki tam pik genişliği ve θ Bragg açısıdır. Numunelerin hesaplanan ortalama kristal büyüklükleri MN0, MN4 ve MN8 için sırasıyla 33,72 nm, 30,06 nm ve 24,64 nm'dir.

Numunelerin kristalleşme yüzdesi ($X_c\%$) değerleri aşağıdaki bağıntı kullanılarak hesaplanmış olup, burada $V_{112/300}$ (112) ve (300) yansımaları arasındaki çukurun şiddeti ve I_{300} ise (300) düzlemine ait yansımanın şiddetine karşılık gelmektedir [51].

$$X_c \approx \left(1 - \frac{V_{112/300}}{I_{300}}\right) \times 100 \quad (2)$$

Yukarıdaki bağıntı kullanılarak hesaplanan $X_c\%$ değerleri MN0, MN4 ve MN8 için sırasıyla % 82,9, % 77,36 ve % 86,4 olarak bulunmuştur. Heksagonal yapıdaki hidroksiapatite ait örgü sabitleri olan a ve c ise,

$$\frac{1}{d^2} = \frac{4}{3} \left(\frac{h^2 + hk + k^2}{a^2} \right) + \frac{l^2}{c^2} \quad (3)$$

denklemi yardımıyla bulunabilir ki bu bağıntı (300) ve (002) düzlemleri için yeniden düzenlenirse a ve c örgü sabitlerini sırasıyla,

$$a = 2\sqrt{3}d_{300} \quad (4)$$

$$c = 2d_{002} \quad (5)$$

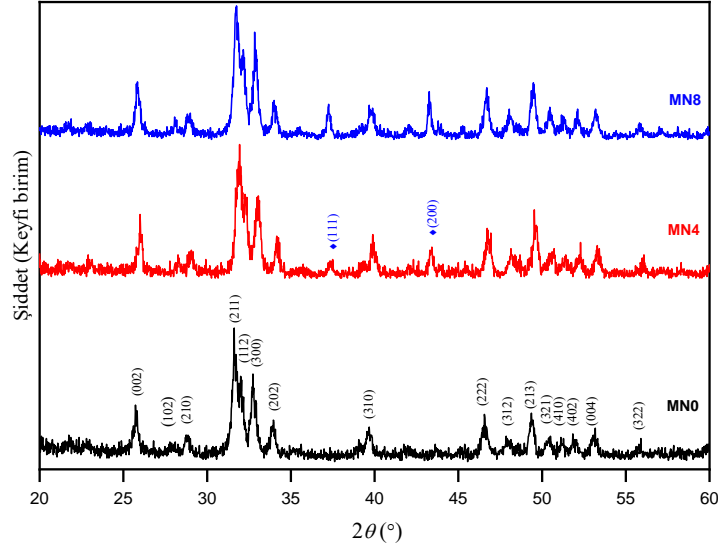
şeklinde elde edilen bağıntılar yardımıyla hesaplamak mümkündür. Bu sayede heksagonal kristal yapıya ait olan birim hücre hacmi (V),

$$V = \frac{\sqrt{3}a^2c}{2} \quad (6)$$

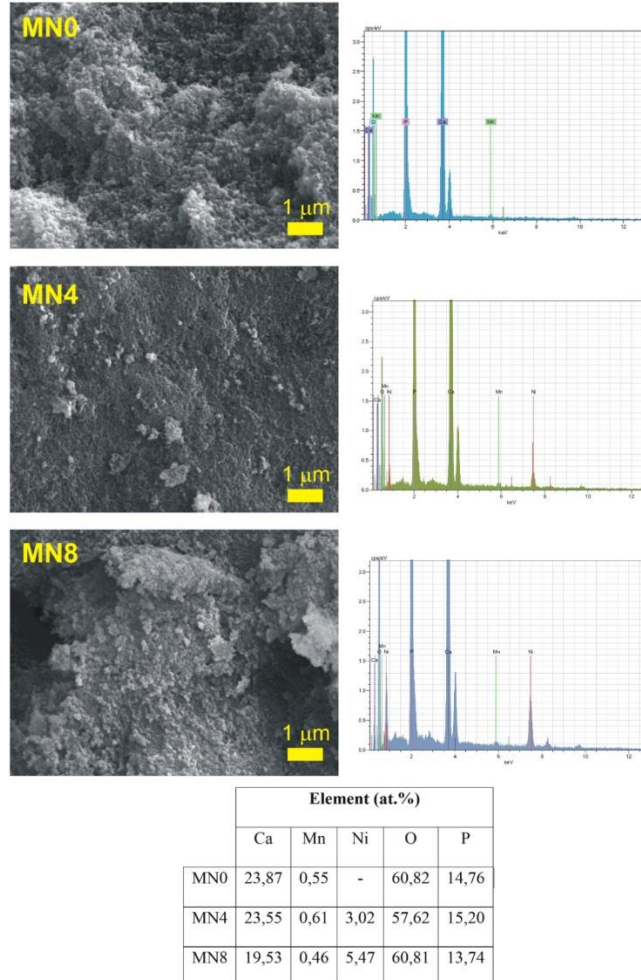
bağıntısı kullanılarak kolaylıkla hesaplanabilir [52]. Denklem (4) kullanılarak hesaplanan a değerleri 0,9468 nm, 0,9379 nm ve 0,9440 nm; Denklem (5) kullanılarak hesaplanan c değerleri 0,6922 nm, 0,6849 nm ve 0,6890 nm; Denklem (6) kullanılarak hesaplanan V değerleri ise

0,5374 nm³, 0,5217 nm³ ve 0,5317 nm³ şeklindedir (hesaplanan değerler MN0, MN4 ve MN8 numuneleri için sırayla verilmiştir). Görüldüğü üzere NiO ilavesi, Mn katkılı HAp numunesinin örgü parametreleri üzerine etki etmektedir. Hesaplanan tüm değerlere bakarsak; NiO katkılı her iki numuneye ait değerler, katkısız olan numuneye nazaran daha küçüktür. Ni'nin iyonik

yarıçapının (0.069 nm) Ca'ninkinden (0.099 nm) daha küçük olmasından dolayı, Ca atomlarının yerine, daha küçük iyon yarıçapına sahip Ni atomları geçince, kristal örgüde ve kristal büyüklüklerinde bir küçülme meydana gelmesi beklenen bir durumdur. Bu da, Ni katkısının HAp yapı içerisine nüfuz ettiğini teyit etmektedir. Benzer durum Ni katkılı SnO₂ için de gözlemlenmektedir [53].



Şekil 2. Üretilen numunelerin XRD sonuçları.

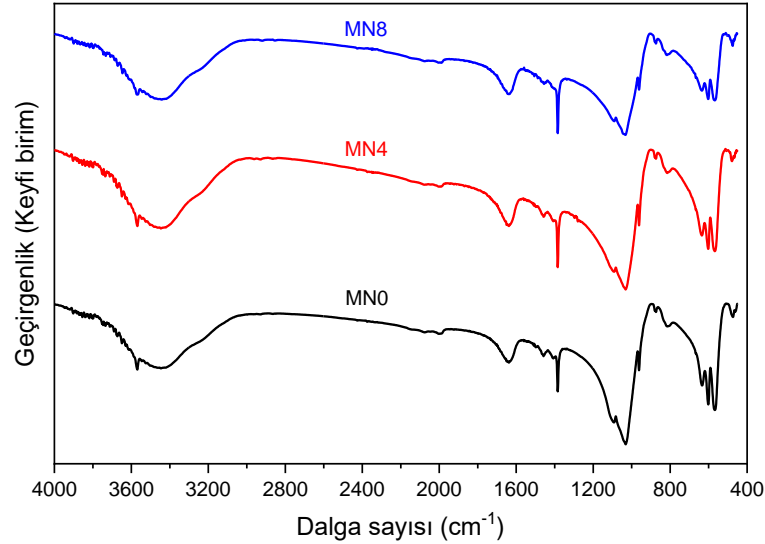


Şekil 3. Numunelere ait SEM görüntüleri ve EDX analiz sonuçları.

Şekil 3'teki SEM görüntülerinden de açıkça görülebileceği üzere üretilen NiO içermeyen ve farklı miktarda NiO ihtiva eden Mn katkılı HAp numunelerinin tamamı nano boyutta parçacıklardan oluşmaktadır. Yine aynı şekilde verilen EDX analiz sonuçları da tüm numunelerde Ca, Mn, Ni (MN0 numunesi hariç), O ve P elementleri mevcuttur. Beklendiği üzere Ni miktarında artış söz konusudur. Numunelerin (Ca+Mn)/P molar oranları ise MN0 için 1,64 (ideal HAp için Ca/P oranı 1,67'dir), MN4 için 1,59 ve MN8 1,46 şeklindedir.

Bu çalışma kapsamında üretilen numunelere ait FTIR sonuçları Şekil 4'de gösterilmektedir. Mevcut FTIR

analizleri sonucunda tespit edilen bantlar ve bunların ilişkilendirildiği fonksiyonel gruplar aşağıdaki gibidir: 635 cm^{-1} ve 3571 cm^{-1} 'de tespit edilen bantlar hidroksil gruplarına ait titreşim modlarıyla ilgilidir [54,55]. 1638 cm^{-1} ve 3447 cm^{-1} 'de gözlemlenen bantlar numune içerisindeki adsorbe olmuş su ile ilişkilendirilebilir [30]. 1458 cm^{-1} 'de tespit edilen bant karbonat grubuna ait titreşim modlarıyla alakalıdır [56]. 477 cm^{-1} , 564 cm^{-1} , 602 cm^{-1} , 874 cm^{-1} , 962 cm^{-1} , 1034 cm^{-1} ve 1097 cm^{-1} 'de detekte edilen bantlar ise fosfat grubuna ait titreşim modlarından kaynaklanmaktadır [30,57,58].



Şekil 4. Üretilen kompozit malzemelerin FTIR analiz sonuçları.

4 Sonuçlar

Bu çalışmada öncelikle Mn katkılı HAp numunesi hidrotermal yöntem ile sentezlendi. Sonrasında yaş kimyasal yöntemle üretilen NiO kullanılarak mevcut iki sistemin çeşitli bileşimlerde kompozitleri meydana getirildi. Yapılan XRD, FTIR, SEM ve EDX analizleri sonucunda aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı. Mn katkılı HAp içerisindeki NiO miktarının belirgin bir biçimde örgü sabitleri, kristalleşme ve ortalama kristal boyutu üzerine etki ettiği gözlemlendi. Numunelerin kristal büyüklüklerinin 24,64 nm ile 33,72 nm aralığında, kristalleşme değerlerinin ise % 77,36 ile % 86,4 aralığında değerlere sahip olduğu bulundu. Numuneler içerisindeki fonksiyonel gruplar tayin edildi. Tüm numunelerin nano boyuttaki partiküllerden meydana geldiği gözlemlendi. Sonuç olarak; Mn-HAp/NiO kompozitlerinin özellikle kristal yapı ile ilgili parametrelerinin NiO içeriğini değiştirmek suretiyle değiştirilebileceği ve bu sayede kontrol edilebileceği söylenebilir. Bu çalışma ile literatürde eksikliği tespit edilen, Mn ve NiO'in hidroksiapatit yapıya eklenmesinin meydana getirdiği etkiler tespit edilerek, literatüre kazandırılmıştır.

Teşekkür

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Birimi FF.21.19 No'lu Proje kapsamında desteklenmiştir.

Açıklamalar

Bu çalışmada Etik Kurul Onay belgesine gerek bulunmamaktadır.

Referanslar

- [1] Makarova, S., Bulina, N., Chaikina, M., Prosanov, L. Y., & Khusnutdinov, V. R. (2020). Mechanochemical Synthesis of Carbonate- and Fluoride-Substituted Hydroxyapatite. *Chemistry for Sustainable Development*, 28(1), 49-54.
- [2] Akpan, E., Dauda, M., Kuburi, L., & Obada, D. (2021). Box-Behnken experimental design for the process optimization of catfish bones derived hydroxyapatite: A pedagogical approach. *Materials Chemistry And Physics*, 272, 124916.
- [3] Prakash, V. C. A., Venda, I., & Thamizharasi, V. (2022). Synthesis and characterization of surfactant assisted hydroxyapatite powder using microemulsion method. *Materials Today: Proceedings*, 51, 1788-1792.
- [4] Lara-Ochoa, S., Ortega-Lara, W., & Guerrero-Beltrán, C. E. (2021). Hydroxyapatite nanoparticles in drug delivery: Physicochemistry and applications. *Pharmaceutics*, 13(10), 1642.
- [5] Jouda, N. S., & Essa, A. F. (2021). Preparation and study of the structural, physical and mechanical properties of hydroxyapatite nanocomposite. *Materials Today: Proceedings*, 47, 5999-6005.
- [6] Kribaa, O., Latif, s., Saifi, F., & Chahbaoui, N. (2021). Elaboration and chemical characterization of a composite material based on hydroxyapatite / polyethylene. *Materials Today: Proceedings*.

- [7] Varadavenkatesan, T., Vinayagam, R., Pai, S., Kathirvel, B., Pugazhendhi, A., & Selvaraj, R. (2021). Synthesis, biological and environmental applications of hydroxyapatite and its composites with organic and inorganic coatings. *Progress in Organic Coatings*, 151, 106056.
- [8] Mohd Pu'ad, N., Abdul Haq, R., Mohd Noh, H., Abdullah, H., Idris, M., & Lee, T. (2020). Synthesis method of hydroxyapatite: A review. *Materials Today: Proceedings*, 29, 233-239.
- [9] Du, M., Chen, J., Liu, K., Xing, H., & Song, C. (2021). Recent advances in biomedical engineering of nano-hydroxyapatite including dentistry, cancer treatment and bone repair. *Composites Part B: Engineering*, 215, 108790.
- [10] Shi, H., Zhou, Z., Li, W., Fan, Y., Li, Z., & Wei, J. (2021). Hydroxyapatite based materials for bone tissue engineering: A brief and comprehensive introduction. *Crystals*, 11(2), 149.
- [11] Erçetin, A., Özgün, Ö., Aslantas, K., & Aykutoğlu, G. (2020). The microstructure, degradation behavior and cytotoxicity effect of Mg-Sn-Zn alloys in vitro tests. *SN Applied Sciences*, 2(2), 173.
- [12] Erçetin, A. (2021). A novel Mg-Sn-Zn-Al-Mn magnesium alloy with superior corrosion properties. *Metallurgical Research & Technology*, 118(5), 504.
- [13] DileepKumar, V. G., Sridhar, M. S., Aramwit, P., Krut'ko, V. K., Musskaya, O. N., Glazov, I. E., & Reddy, N. (2022). A review on the synthesis and properties of hydroxyapatite for biomedical applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 33(2), 229-261.
- [14] Ezerskyte-Miseviciene, A., & Kareiva, A. (2019). Everything old is new again: a reinspection of solid-state method for the fabrication of high quality calcium hydroxyapatite bioceramics. *Mendeleev Communications*, 29(3), 273-275.
- [15] Guesmi, Y., Agougui, H., Lafi, R., Jabli, M., & Hafiane, A. (2018). Synthesis of hydroxyapatite-sodium alginate via a co-precipitation technique for efficient adsorption of Methylene Blue dye. *Journal Of Molecular Liquids*, 249, 912-920.
- [16] Pham, V., Van, H., Tam, P., & Ha, H. (2016). A novel 1540nm light emission from erbium doped hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate through co-precipitation method. *Materials Letters*, 167, 145-147.
- [17] Nosrati, H., Sarraf-Mamoory, R., Canillas Perez, M., Le, D., Zolfaghari Emameh, R., & Büniger, C. (2021). Characteristics of hydroxyapatite-reduced graphene oxide composite powders synthesized via hydrothermal method in the absence and presence of diethylene glycol. *Open Ceramics*, 5, 100067.
- [18] Sadetskaya, A., Bobrysheva, N., Osmolowsky, M., Osmolovskaya, O., & Voznesenskiy, M. (2021). Correlative experimental and theoretical characterization of transition metal doped hydroxyapatite nanoparticles fabricated by hydrothermal method. *Materials Characterization*, 173, 110911.
- [19] Khvostov, M., Borisova, M., Bulina, N., Makarova, S., Dumchenko, N., Tolstikova, T., & Lyakhov, N. (2021). The influence of zinc and silicate ions on biological properties of hydroxyapatite synthesized by a mechanochemical method. *Ceramics International*, 47(7), 9495-9503.
- [20] Bulina, N., Chaikina, M., Makarova, S., & Dudina, D. (2019). Characterization of Sr-substituted hydroxyapatite synthesized by the mechanochemical method. *Materials Today: Proceedings*, 12, 57-60.
- [21] Jakab, M., Enisz-Bódogh, M., Makó, É., Kovács, K., Orbán, S., & Horváth, B. (2020). Influence of wet chemical processing conditions on structure and properties of magnetic hydroxyapatite nanocomposites. *Processing And Application Of Ceramics*, 14(4), 321-328.
- [22] Goh, K., Wong, Y., Ramesh, S., Chandran, H., Krishnasamy, S., & Ramesh, S. et al. (2021). Effect of pH on the properties of eggshell-derived hydroxyapatite bioceramic synthesized by wet chemical method assisted by microwave irradiation. *Ceramics International*, 47(7), 8879-8887.
- [23] Saranya, S., & Prema Rani, M. (2021). Sol gel synthesis of Niobium influence on Hydroxyapatite: A view of invitro, structural, morphological and studies for Biomedical Applications. *Materials Today: Proceedings*, 46, 1441-1450.
- [24] Jang, J., Oh, B., & Lee, E. (2021). Crystalline hydroxyapatite/graphene oxide complex by low-temperature sol-gel synthesis and its characterization. *Ceramics International*, 47(19), 27677-27684.
- [25] Jiang, J., Long, Y., Hu, X., Hu, J., Zhu, M., & Zhou, S. (2020). A facile microwave-assisted synthesis of mesoporous hydroxyapatite as an efficient adsorbent for Pb²⁺ adsorption. *Journal of Solid State Chemistry*, 289, 121491.
- [26] Sözügeçer, S., & Bayramgil, N. (2021). Preparation and characterization of polyacrylic acid-hydroxyapatite nanocomposite by microwave-assisted synthesis method. *Heliyon*, 7(6), e07226.
- [27] Indira, J., & Malathi, K. (2021). Comparison of template mediated ultrasonic and microwave irradiation method on the synthesis of hydroxyapatite nanoparticles for biomedical applications. *Materials Today: Proceedings*.
- [28] Shih, W., Chen, Y., Wang, M., & Hon, M. (2004). Crystal growth and morphology of the nano-sized hydroxyapatite powders synthesized from CaHPO₄·2H₂O and CaCO₃ by hydrolysis method. *Journal Of Crystal Growth*, 270(1-2), 211-218.
- [29] Shih, W., Wang, J., Wang, M., & Hon, M. (2006). A study on the phase transformation of the nanosized hydroxyapatite synthesized by hydrolysis using in situ high temperature X-ray diffraction. *Materials Science and Engineering: C*, 26(8), 1434-1438.
- [30] Kaygili, O., Keser, S., Bulut, N., & Ates, T. (2018). Characterization of Mg-containing hydroxyapatites synthesized by combustion method. *Physica B: Condensed Matter*, 537, 63-67.
- [31] Obada, D., Salami, K., Oyediji, A., Fasanya, O., Suleiman, M., & Ibisola, B. et al. (2021). Solution combustion synthesis of strontium-doped hydroxyapatite: Effect of sintering and low compaction pressure on the mechanical properties and physiological stability. *Materials Letters*, 304, 130613.
- [32] Cho, J., & Rhee, S. (2013). Formation mechanism of nano-sized hydroxyapatite powders through spray pyrolysis of a calcium phosphate solution containing polyethylene glycol. *Journal of the European Ceramic Society*, 33(2), 233-241.
- [33] Lo, Y., Chang, C., Lin, P., Lin, S., & Wang, C. (2021). Direct growth of structurally controllable hydroxyapatite coating on Ti-6Al-4V through a rapid hydrothermal synthesis. *Applied Surface Science*, 556, 149672.
- [34] Jose, S., Senthilkumar, M., Elayaraja, K., Haris, M., George, A., & Raj, A. et al. (2021). Preparation and characterization of Fe doped n-hydroxyapatite for biomedical application. *Surfaces and Interfaces*, 25, 101185.
- [35] Yuan, S., Qi, X., Zhang, H., Yuan, L., & Huang, J. (2021). Doping gadolinium versus lanthanum into hydroxyapatite particles for better biocompatibility in bone marrow stem cells. *Chemico-Biological Interactions*, 346, 109579.

- [36] Febrian, M., Mahendra, I., Kurniawan, A., Setiadi, Y., Ambar Wibawa, T., Lesmana, R., & Syarif, D. (2021). Zirconium doped hydroxyapatite nanoparticle as a potential design for lung cancer therapy. *Ceramics International*, 47(19), 27890-27897.
- [37] Fan, Q., Fan, F., Xu, W., Zhang, H., & Liu, N. (2021). The structural and surface properties of Al-doped hydroxyapatite (Ca₅(PO₄)₃OH) nanorods and their applications for pH-induced drug delivery. *Journal of Alloys and Compounds*, 879, 160414.
- [38] Citradewi, P., Hidayat, H., Purwiandono, G., Fatimah, I., & Sagadevan, S. (2021). Clitorea ternatea-mediated silver nanoparticle-doped hydroxyapatite derived from cockle shell as antibacterial material. *Chemical Physics Letters*, 769, 138412.
- [39] Iqbal, S., Younas, M., ul Hassan, M., Ryu, H., Anjum, M., & Farhan, M. et al. (2021). Electronic, electrical and dielectric analysis of Cr-doped hydroxyapatite. *Chemical Physics Letters*, 771, 138507.
- [40] Kandori, K., Murata, R., Yamaguchi, Y., & Yoshioka, A. (2018). Protein adsorption behaviors onto Mn(II)-doped calcium hydroxyapatite particles with different morphologies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 167, 36-43.
- [41] Karunakaran, G., Cho, E., Thirumurugan, K., Kumar, G., Kolesnikov, E., & Boobalan, S. et al. (2021). Mesoporous Mn-doped hydroxyapatite nanorods obtained via pyridinium chloride enabled microwave-assisted synthesis by utilizing *Donax variabilis* seashells for implant applications. *Materials Science and Engineering: C*, 126, 112170.
- [42] Muthuselvi, S., Saranya, S., & Prema Rani, M. (2017). Characterization Of Ni Doped Hydroxyapatite Nanopowders Synthesized By Sol Gel Method. *International Conference on Nanotechnology: the Fruition of Science* (pp. 107-114).
- [43] Kurinjinathan, P., Thanigai Arul, K., Ramana Ramya, J., Manikandan, E., Hegazy, H., & Umar, A. et al. (2020). Effect of Nickel Doping on the Properties of Hydroxyapatite Nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 20(4), 2482-2487.
- [44] Liu, H., Cui, X., Lu, X., Liu, X., Zhang, L., & Chan, T. (2021). Mechanism of Mn incorporation into hydroxyapatite: Insights from SR-XRD, Raman, XAS, and DFT calculation. *Chemical Geology*, 579, 120354.
- [45] Kanchana, P., Sudhan, N., Sekar, C., & Neri, G. (2019). Manganese Doped Hydroxyapatite Nanoparticles Based Enzyme-Less Electrochemical Sensor for Detecting Hydroquinone. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 19(4), 2034-2043.
- [46] Kanchana, P., & Sekar, C. (2018). Influence of Manganese on the In Vitro Biocompatible and Antibacterial Properties of Nanostructured Hydroxyapatite. *Materials Focus*, 7(4), 464-472.
- [47] Lala, S., Ghosh, M., Das, P., Kar, T., & Pradhan, S. (2015). Mechanical preparation of nanocrystalline biocompatible single-phase Mn-doped A-type carbonated hydroxyapatite (A-cHAp): effect of Mn doping on microstructure. *Dalton Transactions*, 44(46), 20087-20097.
- [48] Chlala, D., Giraudon, J., Labaki, M., & Lamonier, J. (2020). Formaldehyde Total Oxidation on Manganese-Doped Hydroxyapatite: the Effect of Mn Content. *Catalysts*, 10(12), 1422.
- [49] Wang, M., Li, M., Wang, Y., Shao, Y., Zhu, Y., & Yang, S. (2021). Efficient antibacterial activity of hydroxyapatite through ROS generation motivated by trace Mn(III) coupled H vacancies. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(15), 3401-3411.
- [50] Cullity, B. D. (1978). Elements of X-ray diffraction, Addison. *Wesley Mass*, 127-31.
- [51] Landi, E., Tampieri, A., Celotti, G., & Sprio, S. (2000). Densification behaviour and mechanisms of synthetic hydroxyapatites, *Journal of the European Ceramic Society*, 20, 2377-2387.
- [52] Kaygılı, Ö. (2011). *Sol Jel Metodu ile Üretilen Hidroksiapatit Esaslı Biyoseramik Malzemelerin Mikroyapı ve Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi*. (Doctoral dissertation, Firat University).
- [53] Emayavaramban, P., Ganesh Babu, S., Karvembu, R., & Dharmaraj, N. (2014). Nickel Oxide Doped Hydroxyapatite for Catalytic Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds at Room Temperature. *Advanced Science Engineering and Medicine*, 6, 1-8.
- [54] Ibrahimzade, L., Kaygili, O., Dundar, S., Ates, T., Dorozhkin, S., & Bulut, N. et al. (2021). Theoretical and experimental characterization of Pr/Ce co-doped hydroxyapatites. *Journal Of Molecular Structure*, 1240, 130557.
- [55] Kaygili, O., Vural, G., Keser, S., Yahia, I., Bulut, N., & Ates, T. et al. (2020). Ce/Sm co-doped hydroxyapatites: synthesis, characterization, and band structure calculation. *Journal of the Australian Ceramic Society*, 57(1), 305-317.
- [56] Mahmood, B., Kaygili, O., Bulut, N., Dorozhkin, S., Ates, T., & Koytepe, S. et al. (2020). Effects of strontium - erbium co-doping on the structural properties of hydroxyapatite: An Experimental and theoretical study. *Ceramics International*, 46(10), 16354-16363.
- [57] İnce, T., Kaygili, O., Tatar, C., Bulut, N., Koytepe, S., & Ates, T. (2018). The effects of Ni-addition on the crystal structure, thermal properties and morphology of Mg-based hydroxyapatites synthesized by a wet chemical method. *Ceramics International*, 44(12), 14036-14043.
- [58] Kaygili, O., Keser, S., Selçuk, A., Bulut, N., Koytepe, S., Yahia, I., & Ates, T. (2019). The effects of gamma irradiation on dielectric properties of Ag/Gd co-doped hydroxyapatites. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 30(11), 10443-10453.