



Makale/Research Paper

Biyo–Seramik Bileşimine Silisyum Katkısının Osteokondüktif ve Osteoindüktif Özelliklere Etkisi

Fazilet ERGÖZ GÜNGÖR¹, Bekir KARASU²

¹Porser Porselen ve Seramik San. Tic. Ltd. Şti., Sancaktepe, İstanbul

²Eskişehir Teknik Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü, Eskişehir
bkarasu@eskisehir.edu.tr

Received/Geliş: 21.02.2020

Accepted/Kabul: 13.04.2020

Öz: Güçlü biyo–aktif ve osteokondüktif özelliklere sahip, kalsiyum fosfat esaslı kemik ikame malzemeleri birçok tıp ve diş hekimliği implant yüzeyinde kaplama malzemesi, kemiğin yeniden oluşumu (rejenerasyonu) için de iskele olarak kullanılırlar. Kısmi iyon ikamesi için hidroksiapatit (HA) kapasitesinden yararlanılarak HA yapısına farklı iyonlar dâhil edilip gelişmiş biyolojik veya fiziko–kimyasal özellikli malzemeler üretilir. Yeryüzünde en fazla bulunan element olan silisyum (Si), canlı vücudunda da pek çok etkin özelliğe sahiptir. Bu çalışmanın amacı, hidroksiapatit yapısındaki kısmi Si iyon katkısının osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri nasıl etkilediğine dair bilgilerin güncellenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Yapay kemik; biyo–malzeme; osteokondüktivite; osteoindüktivite; silisyum; katkı; etki.

The Effects of Silicon Addition to Bioceramic Composition on the Osteoconductive and Osteoinductive Properties

Abstract: Bone replacing Ca–phosphate based materials with strong bioactive and osteoconductive properties are being used in many medical and dental applications as coating materials on implant surfaces and as scaffold for the regeneration of bone. It is possible to produce materials with enhanced biological or physico–chemical properties by doping different suitable ions into hydroxyapatite (HA) structure. Silicon (Si) is the most found element in Earth crust and has many effective properties in living bodies. The main aim of the present study is to supply the current knowledge about apatite materials which contain Si ions and the effect of Si doping into HA structure on osteoconductive and osteoinductive features.

Keywords: Artificial bone; biomaterial; osteoconductivity; osteoinductivity; silicon; doping; effect.

1. Giriş

Arkeolojik bulgular, tarih öncesi çağlardan beri, kaybedilmiş dişin yerini alabilecek farklı malzeme arayışının sürmekte olduğunu göstermektedir. Bu amaçla eski çağlarda hayvan kemiklerinin, fildişinin ve çeşitli metal parçalarının kullanıldığı bilinmektedir [1–9]. İlk kez Fenikeliler dişin olmadığı bölgeye köpek dişlerini altın tellerle sabitlemişlerdir. Daha sonra Endülüslüler bu mirası kullanarak köpek veya dana gibi hayvanların dişlerini ponti olarak ele alıp altın tellerle köprü yapmışlardır. Şekil 1. (a)'da hareketli dişlerin altın teller ile sabitlendiği tipik bir Fenike diş restorasyon (onarım) örneği sunulmuştur. Şekil 1. (b)'de ise köpek veya dana dişlerinin delinerek altın plakalarla birleştirildiği Endülüs çok malzemeli köprü protezi örneği verilmiştir [4]. Endülüslülerin köprü protezinin gövde kısmını vefat etmiş kişilerden sağlayarak altın destekli köprü protezi yaptıklarına dair bulgular da mevcuttur [10].

How to cite this article

Güngör E, F., Karasu, B., “Biyo–Seramik Bileşimine Silisyum Katkısının Osteokondüktif ve Osteoindüktif Özelliklere Etkisi”, El-Cezeri Fen ve Mühendislik Dergisi 2020, 7(2); 724-742.

Bu makaleye atıf yapmak için

Güngör E, F., Karasu, B., “The Effects of Silicon Addition to Bioceramic Composition on the Osteoconductive and Osteoinductive Properties”, El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2020, 7(2); 724-742.

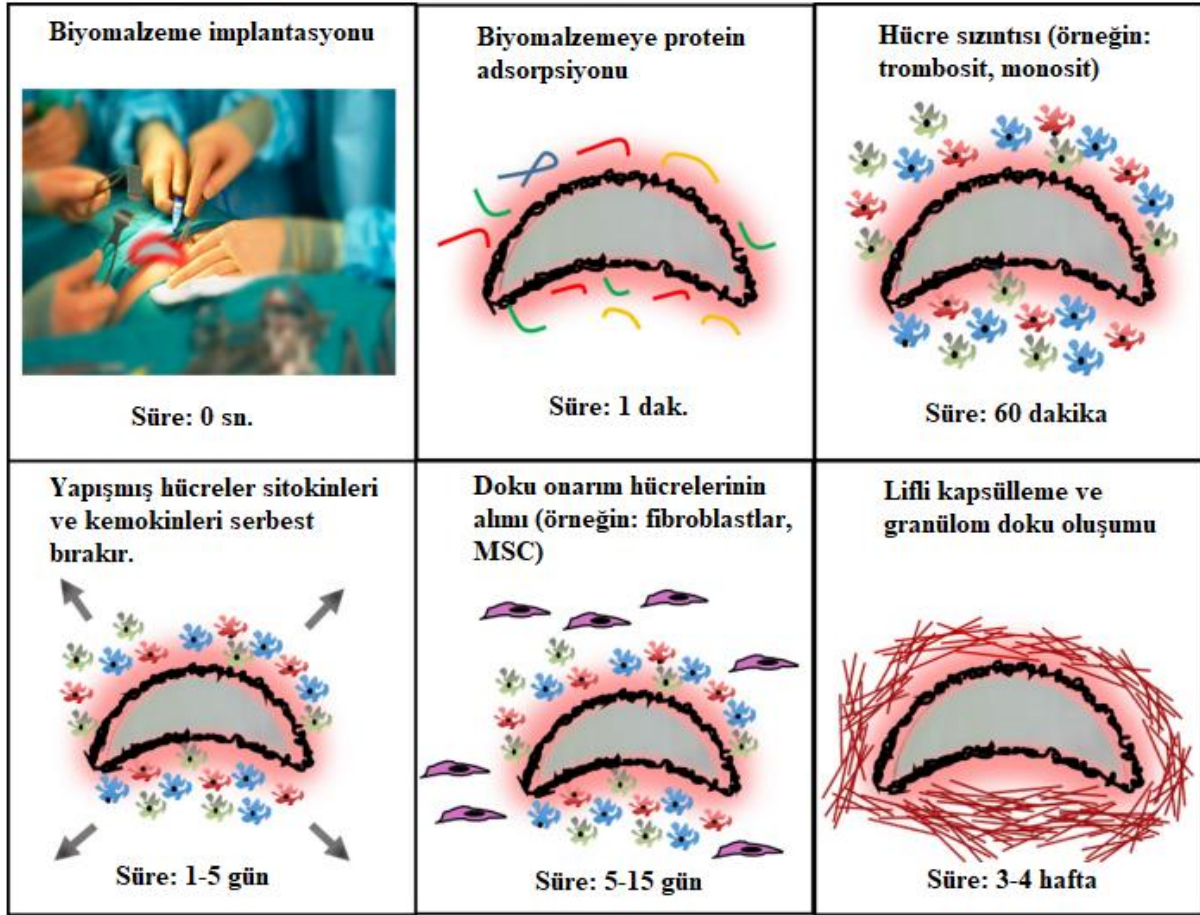


Şekil 1. (a) Hareketli dişlerin altın tellerle sabitlendiği tipik bir Fenike diş restorasyonu, (b) Köpek veya dana dişlerinin delinerek altın plakalar ile birleştirildiği Endülüs çok malzemeli köprü protezi [4]

Kemik kusurlarının (defekt) tedavisi için alternatif yöntemler otogreft veya allogreft kullanımınıdır. Otogreft: canlının bir yerinden alınan dokunun yine aynı canlının vücudunda başka bir yere naklidir. Allogreft ise: bir organın veya dokunun bir bireyden farklı genetiğe sahip aynı türden bir başka bireye naklidir. Ancak, her iki yöntemin kendi içinde bazı dezavantajları vardır. Otogreft yaklaşım, allogreft yaklaşıma göre daha az risk taşısa da otogreft elde etmek için çoklu insizyon bölgelerine ihtiyaç duyulabilir ve bu da sinir yaralanması ve hasarı risklerini artırır. Ayrıca, otogreft örneğinin hazırlanması ve nakil sürecini içeren cerrahi işlemin uzun sürmesi dolayısıyla, anestezi altında kalma sürecinin de uzaması bir takım riskleri de beraberinde getirmektedir. Allogreft uygulaması için olası en önemli risk: vücudun donör dokuyu reddetmesi veya vücudun işlevine uyum sağlayamaması gibi komplikasyonlardır. Ayrıca, donör dokunun bulunma zorluğu ve maliyeti de bu süreci zorlaştıran diğer önemli unsurlardır [11–16]. Otogreft ve allogreft kullanımı ile ilgili olarak yaşanan bu zorluklar yapay kemik üretiminin önemini ortaya koymaktadır.

İnsanoğlu, doğadan temin ettiği hammaddeleri birbirleriyle uygun oranlarda karıştırdıktan sonra hayatını kolaylaştırabilen malzemeleri üretebilmeyi keşfetmiş, yaptığı bilimsel çalışmalarla bunları tıp alanı için de geliştirip üretilebilir hale getirmiştir. Vücudun hasarlı, hastalıklı veya aşınmış kısımlarında kullanılmak üzere geliştirilip üretilen seramik, metal ve polimer esaslı malzemeler “biyo–malzemeler” olarak sınıflandırılmaktadır [17–18]. Biyo–seramikler, şekillendirilmiş formda; implant, protez ve protez uygulamaları için yardımcı malzeme olarak, toz halinde; dolgu ve kaplama malzemesi şeklinde ikincil faz halinde bir kompozitte kullanılarak nihai ürünün mekanik ve biyo–kimyasal özelliklerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır [19]. Biyo–seramikler, toksik ve kanserojen olmamalı, kullanım amacına uygun ölçüde mekanik dayanım sergilemeli, korozyona uğramamalı ve kontrol edilebilir çözünme hızına sahip olmalıdır [20]. Biyo–seramikler, camsı, tek ve çok kristalli olabilirler. Mikro–yapıları, özelliklerini belirleyen en önemli faktör olup malzemeden istenen özelliklere göre tasarlanır. Kemik dokusunun yenilenmesi için ideal bir iskele, sağlıklı bir kemik dokusunun yapısını ve biyolojik işlevini; hem kimyasal bileşim hem de hiyerarşik yapı ve özellikleri açısından taklit edebilir şekilde tasarlanmalıdır. Hücrelerin implant yüzeyine adsorbsiyon derecesi, adsorbe olunan malzemenin kimyasal bileşimi, kristal yapısı, kristal tür ve/veya türleri, yüzey özellikleri ve porozitesi tarafından belirlenir [21–26]. Biyo–seramikler genel olarak iki gruba ayrılırlar: biyo–inert ve biyo–aktif. Biyo–inert olanlar, kemik ile malzeme arasında direkt ara yüz oluşturmaz ve yumuşak bir doku tabakası kemiği implanttan korur. Bu kalkan, mikro hareketi ve implant kaybını teşvik eder. Dolayısıyla, biyo–inertler kemik dolgu malzemesi olarak kullanılmazlar. Biyo–aktif olanlar kemiğe bağlanma ve kemik iç büyümesi için uygun yüzeyleri sağlarlar. Ayrıca, yük taşıma kabiliyetleri daha az zorlayıcıdır. Biyo–aktif seramiklerin çoğu, kemiğin mineral kısmına benzerlikleri yüzünden HA ve trikalsiyum fosfat (TCP) gibi kalsiyum fosfat grubuna aittir [27].

Biyo-malzemeler vücuda yerleştirildiklerinde vücut sıvısı ile temasa girerler ve bu etkileşim ardışık birçok olayı tetikler. Vücut, bu yabancı maddeye karşı trombosit hücreleri ile savunma stratejileri geliştirmeye çalışırken iltihabi tepkimeler ortaya çıkar. Böylesi bir tepkimenin derecesi; biyo-malzeme tipine, geçici matris oluşum derecesine ve iltihabi cevabı çözmek için geçen süreye bağlıdır. Biyolojik bağlamda inert malzemelerde söz konusu olaylar, lifli dokunun ve yara iyileşmesini sağlayan granüloma dokusunun oluşumuyla sonuçlanır. Bu sıralı adımlar bir biyo-malzemenin implantasyonunu takiben gerçekleşen bağışıklığı gösterir (Şekil 2). Ancak artık, malzeme bileşimi ve süreç değişkenlerinin tasarlanmasıyla biyo-malzemenin vücut içindeki bozunumu ve dolayısıyla, iyon salınımı özelliğinin değiştirilebileceği bilinmektedir [28–29].



Şekil 2. Biyolojik olarak inert biyo-malzeme implantasyonunu takiben gerçekleşen bağışıklık yanıtı [29]

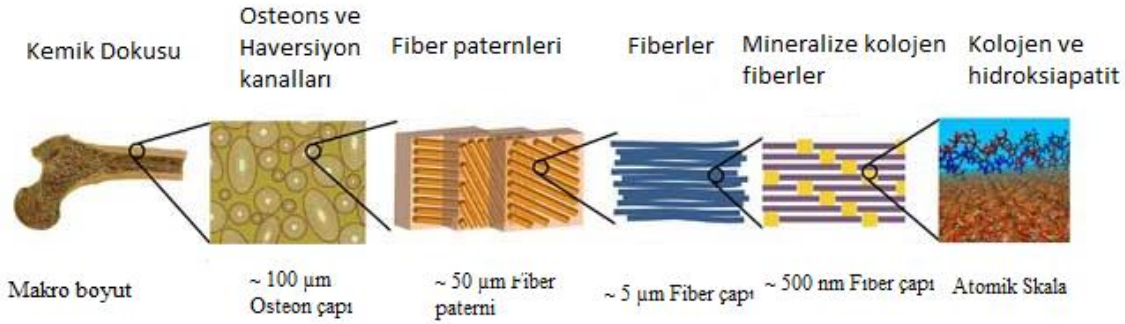
Bir implant vücuda yerleştirildiğinde yüzeyi iyonlar ve proteinler tarafından modifiye edilir. Biyo-malzeme yüzeyine protein adsorpsiyonu ve pıhtı etkileşimleri sonraki hüresel cevapları içeren ardışık olaylar başlar. Bir implant vücuda yerleştirildiğinde gerçekleştirilmiş operasyonun sonucu olarak ilgili bölge kan pıhtıları tarafından işgal edilir. Bu pıhtılar; osteojenik ve endotelial hücrelerin vaskülarizasyon ve yeni kemik oluşumunu başlatmaları için implant yüzeyine göçünü sağlayarak kan kaynaklı trombosit ve hücre aktivasyonuna ve çoğalmasına aracılık ederler. Trombositler aktive olduklarında vasküler endotelial büyüme faktörü A(VEGF-A) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü olan PDGF'leri toplarlar ve salınımı sağlarlar. Böylece, artan yüzey enerjisi yüzeye absorbe olan plazma proteinlerini değiştirir ve hücre membran reseptörlerini harekete geçirerek pıhtılaştırma sürecini tetikler. Trombosit aktivasyonu, yara bölgesine doğru neutrofil lökositlerin ve monositlerin toplanmasıyla inflamatuvar bir tepki başlatır. IGF, TGF- β ve PDGF gibi trombositlerden türemiş stokinler osteojenik cevabı artırırlar ve göçü teşvik ederler. Osteoblastlara farklılaşan osteojenik hücrelerin artışı ile kemik matrisi oluşur. Böylece, trombositlerin uyarılması ile başlayan ve kimyasal yönelme ve mitojenik faktörleri içeren ardışık

olaylar; trombin oluşumu, neutrofil ve monositlerin güçlenmesi ve aktivasyonunu içerir. Bunlar, farklı kimyasal bileşimine sahip yüzeylerde kemik oluşum hızındaki değişimi açıklamaktadır [28–33].

En genel tanımı ile osteokondüksiyon, malzemenin yüzeyi boyunca kemik oluşturabilme kapasitesi, osteoindüksiyon ise malzemenin osteojenik faktörler olmaksızın yeni kemik oluşumuna yol açma yeteneğidir. CaP biyo–malzemeler kendi hallerinde osteoindüktif özellik göstermezler. Bu özelliği sağlamaları için uygun topolojik, geometrik, makro por boyutu, por miktarı ve uygun bileşim gibi temel özellikleri sağlamalıdır [34–38]. Silisyum (Si), kemiğin iyileşme süreci, yeni kemik oluşumu ve büyümesi için katkı sağlayabilecek önemli bir elementtir. Son yıllarda gerçekleştirilmiş çalışmalar Si–esaslı malzemelerin kemik oluşumu üzerine olumlu etkilerde bulunduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, elementel Si ve Si içerikli bileşiklerin osteokondüktif ve/veya osteoindüktif kapasiteleri açısından incelenmelerinde büyük fayda vardır [39–43].

2. Kemik ve Özellikleri

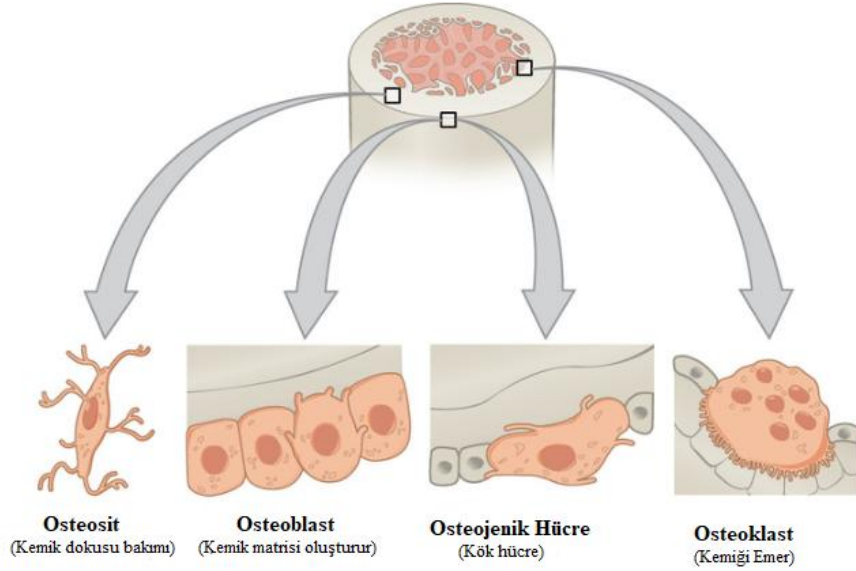
Tüm omurgalılar için dâhili bir destek sistemi sağlayan ve bağ dokusunun özel bir formu olan kemik, hücre aracılı onarım süreçleri ile kendi kendini yenileyebilme kapasitesine sahip canlı bir malzemedir [44–49]. Kemik, hücrelerle birlikte güçlü ve aralıklı kompozit yapı ve kandan oluşur [19, 50]. Şekil 3’te makro ölçekte iskeletten nano ölçekli kolajen ve HA’ye kadar değişen hiyerarşik yapı verilmiştir [51]. Zengin bir vasküler kaynağı vardır ve kalp çıktısının % 10–20’sini alır. Kemik tipine bağlı olarak kan kaynağı da değişir [46]. Kemik oluşumu, farklı tipteki hücrelerin ve hücre dışı matrisin birbiri ile uyumlu etkileşiminin bir sonucu olarak gerçekleşir.



Şekil 3. Makro ölçekte iskeletten nano ölçekli kolajen ve HA’ye kadar değişen hiyerarşik kemik yapısı [51]

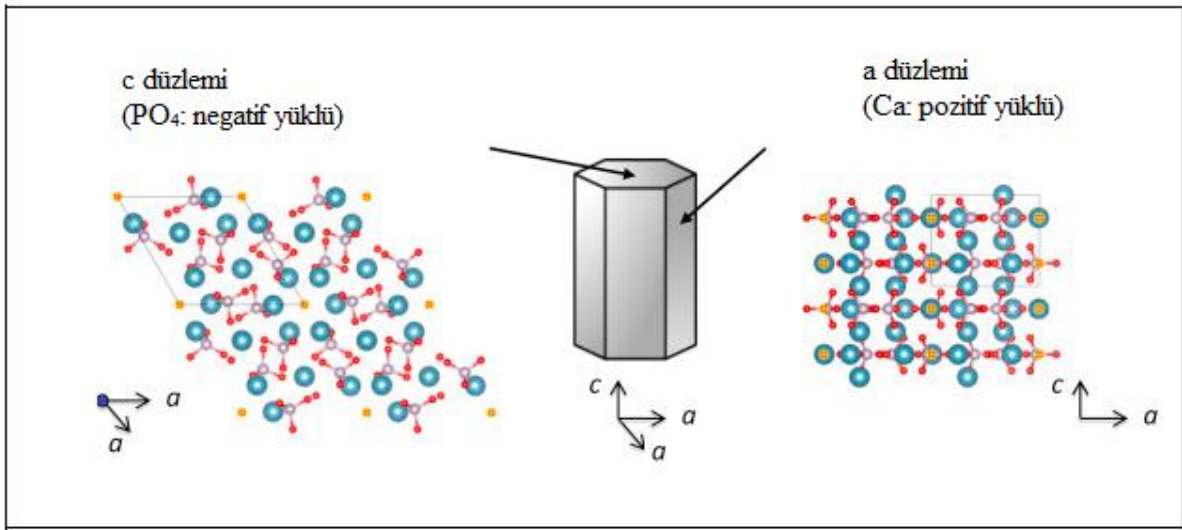
Kemik dört farklı hücre tipinden meydana gelir: (1) osteositler, (2) osteoblastlar, (3) osteojenik hücre (kök hücre) ve (4) osteoklastlar. Bunlardan osteositler mineralize içyapıda, diğerleri ise kemik yüzeyinde bulunur [46–51]. Şekil 4’te kemik hücre tipleri şematik olarak gösterilmiştir [52]. Osteojenik hücreler farklılaşmamıştır ve osteoblastlara dönüşürler. Osteoblastlar kemik matris üretiminden sorumlu, tamamen farklılaşmış hücreler olup kemik matris mineralizasyonunu düzenlerler. Kalsifiye matris içinde sıkışıp kaldıklarında yapıları ve işlevleri değişerek osteosit olurlar. Osteosit, kemik matris içinde olgun bir osteoblasttır ve devamlılığında sorumludur. Bu hücreler sadece sentezleme değil aynı zamanda matrisi sınırlı ölçüde resorblama kapasitesine de sahiptir. Osteoklastlar geniş, çok çekirdekli hücrelerdir ve kemiği rezorbe eder. Aktive olduklarında kemik yüzeyine yerleşirler ve görünüşleri diğer kemik hücrelerinden farklıdır [45, 53–57].

X–ışını kırınım profiline ve bileşimine (temel olarak kalsiyum ve fosfat iyonları) olan benzerliğinden dolayı kemik minerali apatit esaslı diye tanımlanır. Diş ve kemik mineralleri kalsiyum hidroksit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde idealize edilirler ancak, biyolojik apatitler minör ve eser miktarda elementler içerirler ve bu nedenle de saf HA değildir [35, 58–59].



Şekil 4. Kemik hücrelerinin şematik gösterimi [52]

Apatit, her biri tetrahedral PO_4^{-3} iyon küresini temsil eden kürelerin hegzagonal sıkı paket yapısındadır [60–61]. Şekil 5'te HA'nın kristal yapısı ve şematik gösterimi sunulmuştur [62].



Şekil 5. Stokiyometrik HA'nın kristal yapısı ve şematik gösterimi (mavi, beyaz, kırmızı ve sarı küreler sırasıyla; Ca, P, O ve OH'dır.) [47]

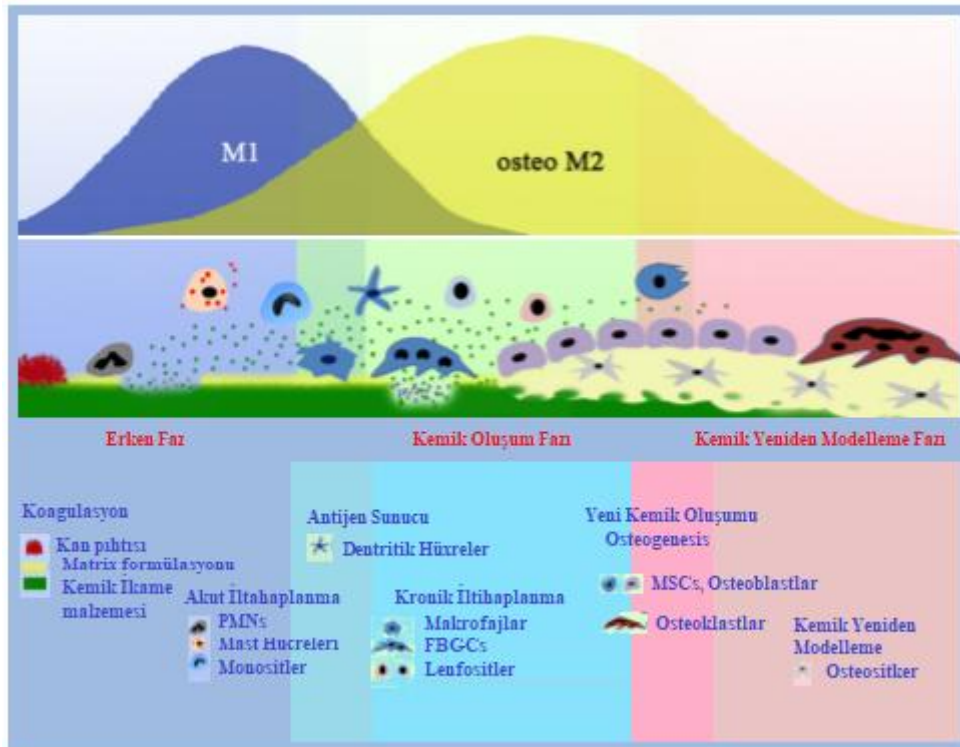
Güçlü bir kompozit olan kemiğin yapısının % 60'ı inorganik, % 40'ı organik bileşenlerden oluşur. Organik bileşenler proteinlerden oluşur ve bu bileşimin % 95'i (Tip-1) kolajendir. Kalan kısım ise proteoglycan gibi kolajen proteinleri, lipidleri ve morfojenik proteinler gibi osteojenik birimlerden oluşur [63–64]. Kemiğin inorganik kısmı, HA formunda kristal kalsiyum fosfat tuzundan meydana gelir ve kemiğe depolanabilen, hareket ettirilebilen kalsiyum ve fosfat deposu olma özelliği sağlar. Kemik, uygulanan yüklere karşı maksimum dayanım sergileyecek biçimde düzenlenmiştir. Bu etki kolajen fiberlerine Ca-HA kristallerinin paralel dizimi ile sağlanmıştır ve sonuçta; gerilme kuvvetlerine karşı direnç kolajen ile, basma kuvvetlerine karşı direnç HA ile sağlanır [46]. HA kristalleri düzensiz şekilli plakalar olup boyutları 30–45 nm, kalınlıkları 2–5 nm civarındadır. Plakaların c eksenleri birbirine paraleldir ve kolojen fiberleri boyunca uzanırlar [65].

Kemiğin önemli fiziko–kimyasal özellikleri; (1) birbiri ile bağlantılı por yapısı, (2) biyo–parçalanabilirlik, (3) biyo–aktivite, (4) osteokondüktivite ve (5) osteoindüktivite’dir [35, 66]. Hem sentetik hem de biyolojik sistemde farklı tiplerde kalsiyum fosfatların oluşumu; solüsyonun pH’ına, sıcaklığa ve bileşime bağlıdır. Biyolojik ve sentetik sistemlerde kalsiyum fosfatların bir formdan bir başka forma dönüşümleri sentetik solüsyonun veya biyolojik mikro çevrenin bileşimine ve pH’ına bağlıdır [67–68].

3. Yeni Kemik Oluşum Süreci

Kemik matris oluşumu osteojenik hücrelerin implant yüzeyine ulaşması ile başlasa da bir implantın başarısı kullanım amacıyla ilgili özellikleri sağlayabilme yeteneğine bağlıdır. Birbiri ile bağlantılı por yapısı, malzemeye ilave edilen katkı maddeleri ile ve/veya uygun sinterleme sıcaklığı sayesinde elde edilebilir. Biyo–parçalanabilirlik, biyo–aktivite, osteokondüktivite ve osteoindüktivite gibi özellikler ise malzemenin bileşimini oluşturan bileşenler, bunların özellikleri, oranları ve üretim süreci değişkenlerinin bir sonucu olarak mikro yapısı, yüzey topolojisi ve porozitesi gibi özellikleri ile ilintilidir [69–71].

Şekil 6’da yeni kemik oluşum sürecinin şematik gösterimi verilmiştir. Süreç üç faza ayrılır: erken faz, kemik oluşum fazı ve kemik yeniden modelleme fazı. Bu fazlara; pıhtılaşma, bağışıklık ve iskelet sistemleri etki eder. Onarım yanıtının erken aşamasına makrofajların çoğunun enflamatuvar M1 fenotipinden olacağı enflamatuvar faz hâkimdir. M1’den M2 makrofaj fenotipine verimli ve zamanında geçiş, osteojenik bir stokin salınımı ve bununla birlikte yeni kemik dokusunun oluşumu ile sonuçlanır [72]. Makrofajlar dokularda bulunan proteinlerin, ölü hücrelerin, hücre kalıntılarının ve vücuttaki yabancı maddelerin yutulmasından sorumlu hücrelerdir [73–75].



Şekil 6. Yeni kemik oluşum sürecinin şematik gösterimi [72]

Davies ve ark., yeni kemik oluşumunu birbirini tetikleyen dört farklı aşamada tanımlamışlardır [76]:
1. Aşama: Farklılaşan osteojenik hücreler başlangıçta osteopontin ve kemik sialoprotein içeren kolajensiz organik matris salgılar.

2. Aşama: Organik matris kalsiyum fosfat mineralizasyonu için çekirdekleşme alanı sağlar. Çekirdekleşme organik matrisdeki bir veya iki proteinin kalsiyum bağlanma alanlarında olacaktır.
3. Aşama: Çekirdekleşmeden sonra kalsiyum fosfat kristalleri büyür ve eş zamanlı olarak gelişen ara yüzde fiber montajı başlar.
4. Aşama: Kolajen olmayan proteinleri içeren bireysel doku tabakasının kalsifikasyonu gerçekleşir.

İmplant yüzeyinde yeni kemik oluşum süreci, implantın biyo-uyumluluğuna, tasarım ve yüzey karakteristiklerine, konakçı yatağın durumuna ve operasyon tekniğine bağlıdır. İmplantın yüzey özellikleri konakçı hücrel tepkiyi etkileyen önemli bir unsur olup implantın başarısının belirlenmesinde önemli role sahiptir. Malzemenin topografyasını, yüzey enerjisini, kimyasını ve yükünü içeren yüzey özellikleri hücre ile implant arasındaki etkileşimi belirler [77]. Titanyum (Ti) kaba yüzey morfolojisi ve yüksek serbest enerjisiyle *in vitro* osteoblast olgunlaşma ve *in vitro* kemik oluşum hızını artırır. Konakçı kemik kalitesi de yeni kemik oluşum sürecinin başarısını etkileyen önemli bir unsurdur. Navarrete ve ark., *in vitro* kemirgen osteoblast olgunlaşmasının yanı sıra *in vivo* yeni kemik oluşumunun artan yaşla azaldığını belirtmişlerdir [78].

4. Osteokondüktivite

Bir implant malzemenin iskele veya şablon olarak kullanıldığında, yüzeyinde, kanallarında ve/veya porların içine doğru kemik oluşturabilme yeteneğine osteokondüktivite denir [35]. Hench biyo-malzemeleri dört ana gruba ayırmıştır (Çizelge 1). Bu sınıflandırmaya göre Tip-1 dışındaki tüm malzemeler az ya da çok osteokondüktif etki gösterirler [19]. İmplant yüzeyinde kemik büyümesini etkileyen en önemli faktör “farklılaşmış kemik hücrelerinin hareketi”dir. İmplantın yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkan hasar kaynaklı kan pıhtılarının içerdiği trombositlerin aktivasyonu ile osteojenik hücre göçü yönlendirilir. Bu hücreler preosteoblastlar/osteoblastlardan veya osteoindüksiyonla ortaya çıkan ilkel mesendimal hücrelerden alınırlar. Dolayısıyla, osteokondüksiyon büyük ölçüde osteoindüksiyona bağlıdır [34, 76].

Tablo 1. Biyo-seramik protezlerin dokuya bağlanma tipleri

İmplant Tipi	Bağlanma Tipi	Örnek
Yaklaşık olarak inert	Mekanik kitlenme	Al ₂ O ₃ , Zirkonya
Poroz	Dokuların porlara doğru büyümesi	Hidroksiapatit (HA), HA Kaplı: Poroz metal
Biyo-aktif	Doku ile ara yüzey bağlanması	Biyo-aktif camlar, Biyo-aktif cam-seramikler, HA
Rezorbe	Doku ile değişim	Tri-kalsiyum fosfat (TCP), Biyo-aktif camlar

İmplantasyon sonrası iyileşen bir kemik yarasında fibroblast benzeri osteojenik progenitör hücreleri osteoblastlara farklılaşır ve implant yüzeyine doğru büyüyen kemik birikimi başlar [79]. İmplant alanında yaranın iyileşmesi: (1) yeterli hücre varlığına, (2) bu hücrelerin yeterince beslenmesine, (3) kemik onarımı için yeterli onarıcının varlığına ve (4) kullanılan biyo-malzemenin yol açtığı tepkimelere bağlıdır [80-81]. Bir malzemenin osteokondüktif etkisi ve bunun seviyesi onun bileşimi, yüzey topolojisi ve tane boyutu gibi özellikleri ile ilintilidir [82].

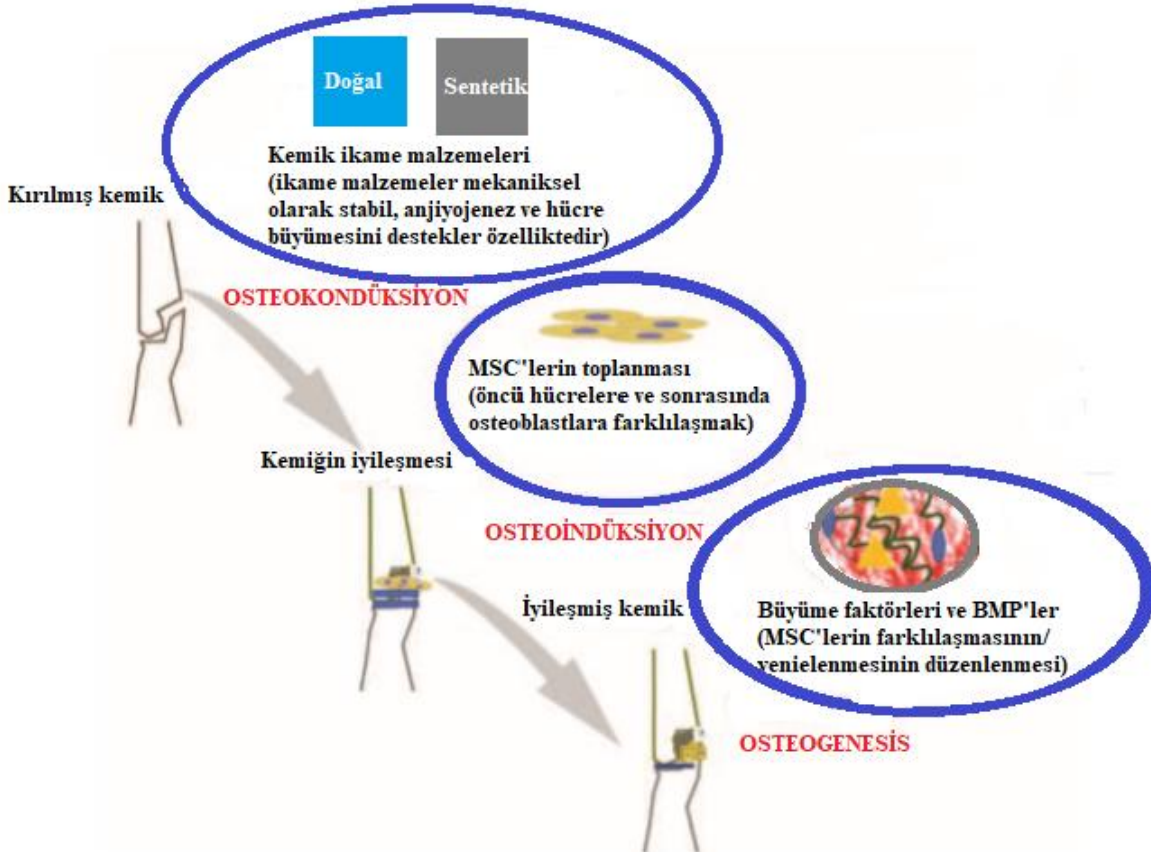
5. Osteoindüktivite

Osteoindüktivite bir malzemenin osteojenik faktörler olmaksızın yeni kemik oluşumunu indükleyebilme kabiliyetidir. Osteointegrasyon, sıralı ve canlı kemik ile implant yüzeyi arasındaki

direkt yapısal ve işlevsel bağlantı şeklinde tanımlanır. Bağlantı için doku–implant ara yüzeyi son derece dinamik bir alandır. Bu karmaşık etkileşim sadece doku ve implant ile değil ayrıca, mekanik çevre ile de alakalıdır. Osteointegrasyon süreci kemik ile yüzey arasındaki kenetlenmeyle başlar, daha sonra sürekli kemik yerleşimi ile biyolojik sabitleme (fiksasyon) ve implant için yeniden modelleme gerçekleşir [83–84]. “De novo bone formation” apozisyonel büyüme sırasında meydana gelen yeni kemik oluşumunu ifade etmek için kullanılır [85–89].

Bir malzemenin osteoindüktif özelliği implantasyondan sonra kemiksiz alanlardaki kemik oluşumunu göstermekte olup ilkel, farklılaşmamış ve pluripotent hücrelerin bir şekilde kemik oluşturucu hücre soyunda gelişmesi için uyarıldığı anlamına gelir [35, 46].

Vücut dışından sağlanmış greft malzemesinin induksiyonu enflamatuvar hücrelerin birikmesine sebebiyet verir. Bunu mezankimal kök hücreler tarafından kemotaksis tepkimesi takip eder. Ardından konakçı hücreler, birkaç osteoindüktif faktörün uyarılmasıyla kondroblast ve osteoblastlara ayrılır. Osteoindüktif matris, progenitör hücreleri ve osteoblastları desteklemek için bir iskele görevi görür. Ayrıca, yeni hücrelerin göçüne yardımcı olan gözenekli bir yapı sağlar. Osteoblast hücreleri, uygun koşullar altında yeni kemik oluşumuna başlar. Son olarak, osteoindüktif proteinler osteoblastların farklılaşmasını uyardırmaya başlar. Bu, kemik greft revaskülarizasyonu ve nekrotik greft rezorpsiyonunun başlatılmasına yol açar. Sonuçta, greftin üç boyutlu yapısı üzerindeki osteoblastlardan kemik üretimi ve ardından yeniden kemik şekillenmesi başlar. Kemik grefti ikame işlemi sırasında gerçekleşen osteokondüksiyon, osteoindüksiyon ve osteogenesis süreci şematik olarak Şekil 7’de sunulmuştur [90].



Şekil 7. Kemik greft ikame sürecinin şematik gösterimi [90]

CaP biyo–malzemeler genelde osteokondüktif olarak bilinirler. Ancak, farklı hayvanlarda bazı CaP malzemelerinin osteojenik faktörlerin ilavesi olmaksızın kemiksiz bölgelerde kemik oluşturabilme yetenekleri rapor edilmiştir. Bu CaP malzemeleri poroz sentetik HA, koralin HA, β -TCP, poroz BCP, kalsiyum fosfat kemik greft malzemeleri ve Ti alaşımlar üzerine kaplamaları içerir. Kemik

büyütücü faktörlerin osteojenik proteinlerin veya peptitlerin aşılması ile tasarlanmış osteoindükivite, ortopedik ve diş hekimliği alanlarında kullanılan metal implant uygulamaları için önemlidir. Bu, hızlandırılmış kemik oluşumuna izin verir ve kemikle birlikte implantın osteointegrasyonunu (doğrudan kemiğe bağlanma) artırırken, implant eksikliğine yol açan implant kayıplarını minimize eder [35].

6. HA Yapısına Kısmi Si Katkısı

HA yüksek biyo-uyumluluğu ve osteokondüktif özelliği sayesinde klinik uygulamalarda tercih edilen bir biyo-seramik malzemedir. Fakat stokiometrik HA, yeni kemik dokusunun gelişimini teşvik etmek ve ara yüzler oluşturmak için sınırlı bir yeteneğe sahiptir. Dolayısıyla, HA'nın osteoindüktivitesini arttırmak için kimyasal bileşimi kemik mineraline daha yakın olacak şekilde ilave bileşenlerce desteklenmelidir. Çalışmalar HA'nın Si, Mg ve karbonat gibi kemik mineralinde bulunan çeşitli iyonlarla kısmi ikamesinin malzemenin osteoindüktif özelliğini arttırdığını göstermektedir [91]. Bu nedenle biyo-aktif malzemenin başarılı bir şekilde tasarlanabilmesi için farklı elementlerin biyolojik işlevlerinin açıklanması önemlidir.

Yeryüzünde oksijenden sonra en fazla rastlanan Si insan vücudunun da önemli bir elementi olup biyo-mineral oluşumunda önemli rol oynar. Sert doku onarım malzemelerinin biyolojik performansının geliştirilmesinde kullanılan biyo-aktif bir elementtir [92-93]. İnsandaki ana Si türü ortosilisik asittir $[Si(OH)_4]$. Kemik iskele malzemesine Si'un eklenmesi için çeşitli yöntemler vardır. Genellikle sulu Si çözeltileri osteoblast çoğalımı ve farklılaşmasının doza bağlı artışı incelemek için kullanılır. Başka bir yaklaşım ise $Si(OH)_4$ şeklinde kullanımıdır [94].

Si, insan vücudunda özellikle aort, soluk borusu, kemikler ve ciltteki bağ dokularda yüksek oranda bulunur ve kemik büyümesi için önemlidir. Pek çok *in vitro* ve *in vivo* çalışma, Si'un kemik dokusu yapısı için faydalı olduğunu ve kemik metabolizmasında kalsiyum ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kemiğin iyileşme sürecini hızlandırır ve insan vücudunda pek çok biyolojik işleve sahiptir [95-98]. Si, insan vücudunda osteoblast benzeri hücrelerin (HOBs) çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar [99-100].

Si, vücutta kırık ve diğer bağ dokularda bulunur. Kırık büyümesi ve gelişimi için gerekli bir element olduğu gibi kemik hücrelerinde Tip-1 kolajen ve glikaminoglikanların üretiminin artması için de etkilidir [101-104].

Hench, özel cam bileşimlerinin kemik ile kimyasal bağ oluşturabildiğini ve osteoblastların üremesini destekleyebileceğini göstermiştir. Geliştirilen 45S5 cam bileşiminde, Si içeriği % 60'dan azdır ve HA ile aynı oranda kalsiyum/fosfor içeriği bulunmaktadır. [103].

Xynos ve ark., biyo-aktif camın çözünerek % 155'e kadar osteoblast hücre çoğalımını arttırdığını ve bu artışın nedeninin biyo-aktif camdan gelen Si elementi olduğunu belirtmişlerdir [100]. Laboratuvar ortamında (*in vitro*) Si'un osteoblast çoğalımını ve farklılaşmasını arttırdığını gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır. Bu nedenle HA'nın biyo-aktivitesinin artırılması için Si ilavesinin artırılması potansiyel bir yöntemdir [104-105].

Leventouri ve ark., HA'te kısmi Si katkısıyla oluşturulan biyo-seramiklerin yüzeylerinde apatit tabakası oluşumunun katılanmayanlardan daha hızlı olduğunu, laboratuvar ortamında (*in vitro*) Si katkılı HA ile *in vitro* osteoblast benzeri hücre aktivitesinin artırıldığını göstermişlerdir [106]. Bothello ve ark., kütlece % 0,8 Si katkılı HA ile osteoblastların protein üretimini arttırdığını tespit etmişlerdir [107]. Zou ve ark., HA'e Si ilavesinin HOB hücre aktivasyonunu etkilediğini gözlemlemişler, % 0,8 Si katkısıyla adhezyon için optimum konsantrasyona ulaşıldığını belirtmişler, ayrıca ortamdaki serbest Si'un hücre adhezyonu üzerine herhangi bir etkisinin

olmadığını göstermişlerdir. HA'e Si katkısıyla Si yüzeye absorbe olmaktansa latis içinde yer almaktadır [108]. Biyo-seramiklerde PO_4^{3-} yerine SiO_4 kısmi iyon katkısı yapıldığında, hidroksil grupları yük farkını dengelemek için boşlukları oluşturmak üzere serbest kalırlar. Böyle bir ikame mekanizmasında, iyon çapı farklılıklarının modifiye HA'in kristal latis parametrelerini de değiştirdiği göz önüne alınmalıdır. Böylesi bir değişim kristallerin küçülmesine yol açar [109–114]. Si içeriğine ve sentez yöntemine bağlı olarak malzemeler farklı faz bozunum desenleri gösterir ve beraberinde safsızlıklar (α ve β TCP özellikle yüksek sıcaklık işleminden sonra camsı silika ve CaO) getirir. Gomes ve ark., Si-katkılı HA'te latis parametrelerinin Si ilavesine bağlı olduğunu göstermişlerdir [115]. Honda ve ark.'nın gerçekleştirdikleri araştırmada latis parametreleri Si oranı ile birlikte artmış, parametrelerdeki bu değişim Si-HA tozlarının hazırlanma yöntemlerine atfedilmiş ve Si-HA seramiklerinin tane boyutlarının artan Si içeriği ile arttığı tespit edilmiştir [91].

Biyo-seramiklerin bozunumu implant malzemesi olarak kullanıldıklarında önem arzeder. Yeniden kemik oluşumu esnasında defekt yerinin mekanik kararlılığını korumak için biyo-seramiklerin ideal bozunum oranının kemik büyümesine uygun olması gerekir. *In vivo* kalsiyum fosfat biyo-seramiklerinin biyo-bozunumunun çözelti güdümlü ve hücre aracılı süreçlerle düzenlendiği kabul edilmektedir. Biyo-seramiklerin çözelti aracılı çözünümü farklı iyonların salımına sebebiyet verir. Silikat biyo-seramiklerinde Si içerikli iyonik çözünüm genç kemik (osteoblastik) hücrelerinin aktivasyonunu sağlar ve insan iliğinden üretilmiş insan kemiği mezenkimal kök hücreler spesifik sinyal yollarıyla gen ekspresyon seviyesinde olur [116].

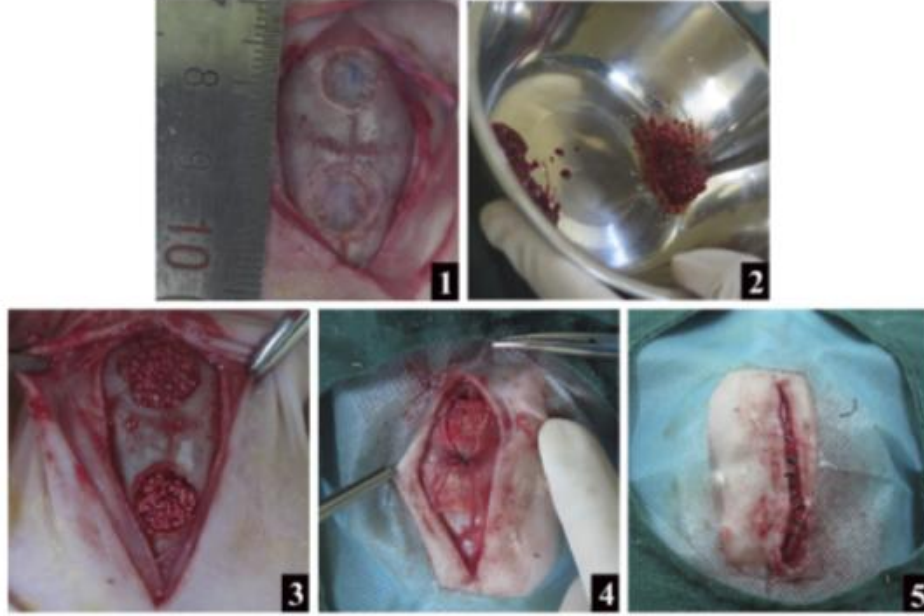
Çoğu silika katkılı metal iyonu alkali karakteristik sergiler ve biyo-seramiklerin bozunumu (degregasyon) sırasında yüzeyden ayrılırlar ve yüksek miktardaki metal iyonu bölgesel mikro çevrede akut pH artışına neden olur. Bu durum, kaçınılmaz biçimde doku ölümlerine yol açar. Dolayısıyla, biyo-malzemelerin bozunumu dikkatle incelenmelidir [117].

Biyo-aktif camların açık silikat ağ yapısı geleneksel camlardan daha hızlı bir şekilde su moleküllerinin cam ağ yapısına kolay sızmasını sağlar. Böylece, biyo-aktif camlar hızlıca çözünür. Biyo-aktivite için apatit yüzey tabakası anahtar faktördür. Biyo-aktif camlar fizyolojik solüsyonlara daldırıldıklarında yüzeyde nanometre boyutlu kristallerin olduğu bir apatit tabakası oluştururlar. Apatit kristal latisindeki değişik bileşenler nedeniyle kristalleşme oranı zayıftır. Bu da biyo-aktif camı yeniden kemik oluşumu için ilginç bir hale getirir ve biyo-aktif cam ile kemik arasındaki (*in vivo*) güçlü yüzeyler arası bağların oluşumunu açıklar. Biyo-aktif camların apatit oluşumunu cam yapısı ve iyon salınımı etkiler. Diş hekimliği uygulamaları gibi hızlı, apatit oluşumu veya kırıldak onarımı gibi yavaş oluşum gerektiren camlarda bu özelliklerin üzerinde çalışılmalıdır. Si iyonları biyo-cam oluşumunda ve genç kemik farklılaşmasının uyarılmasında anahtar faktördür [118–119].

Si'un *in vitro* hücre üremesi ve osteojenik farklılaşma üzerine etkisi ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır [120–124] Zhai ve ark., Si konsantrasyonu birbirinden farklı silikat seramikleri arasındaki osteojenik farklılaşma potansiyellerini incelemişlerdir. Sonuçlar osteojenik farklılaşma için Si'un anahtar faktör olduğunu, yüksek Si içeren seramiğin, düşük olandan daha fazla osteojenik ve anjiyojenik potansiyel sergilediğini göstermiştir [120].

Yamada ve ark., Si ilaveli apatit fiberler sentezlemişler, bunlarla Si katkısının ve kontrollü porozitenin sağlanması ile osteokondüktivitenin arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca, osteoblast olmamasına rağmen osteoindüksiyonun da geliştiği bu çalışma ile gösterilmiştir. Üretilen malzemenin yüksek osteokondüktivite ve osteoindüktivitesi vardır ve kemik oluşumunu desteklemek için bir iskele malzemesi ve yeni nesil yapay kemik maddesi olarak kullanılması beklenebilir [124].

Mao ve ark., camı kalsiyum fosfat ve 58S biyo-camını kullanarak kemik rejenerasyon tanecikleri geliştirmişler, bunların yapısal, biyo-uyumluluk ve osteoindüktivite gibi özelliklerini sığır süngerimsi kemiği ile kıyaslamışlardır. Geliştirilen malzeme tavşan kafatasındaki kemik defektinin olduğu alana uygulanmıştır. Şekil 8'de tavşan kafatası defekt yapısı ve kemik rejenerasyonu için malzeme implantasyon süreci verilmiştir. Geliştirilmiş olan tanelerden salınan Si iyonlarının malzemenin biyolojik özelliklerini geliştirdiği düşünülmektedir. Geliştirilen malzemenin sağladığı olumlu osteokondüktif ve osteoindüktif özellikleri sayesinde alveolar kemik onarım cerrahisi için umut vaat ettiği belirtilmiştir [125].



Şekil 8. Tavşan kafatası kemik rejenerasyonu için malzeme implantasyon süreci, (1) Kafatasındaki defektli kemik, (2) Otolog kan ile implante edilecek malzemenin karıştırılması, (3) Malzeme implantasyonu, (4) Bariyer membran ile defektin kaplanması ve (5) Dikiş uygulaması [125]

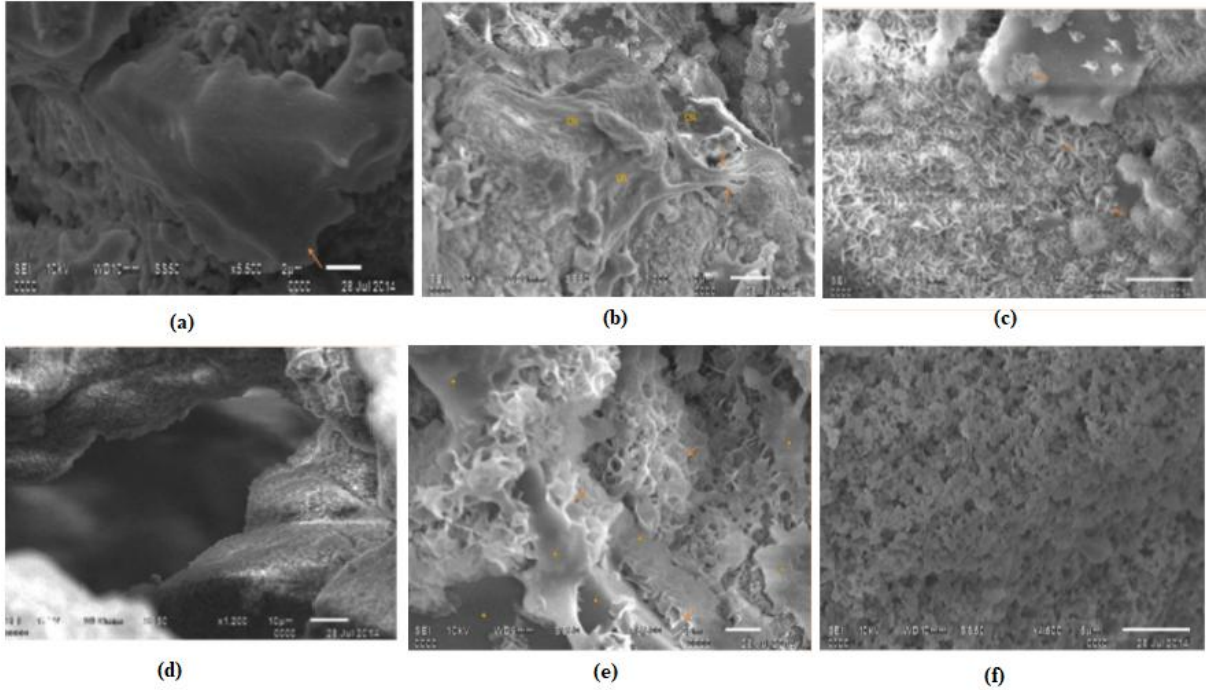
Ghanaati ve ark., keçi kas dokusunda poroz beta trikalsiyum fosfat (β -TCP) ve HA/SiO₂'in potansiyel osteoindüktivitesini belirlemek üzere implantasyon gerçekleştirmişlerdir. Çalışma, β -TCP'ın daha hızlı bozulduğunu göstermiş ancak, her iki malzemeden de yeterli osteoindüktif özellik sağlanamamıştır. Bunun malzemenin granül şeklinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat bu hipotezin doğrulanması için granül şeklinin osteoindüktif özellik üzerine etkisinin belirlenmesine yönelik sistematik bir çalışmanın yapılması tavsiye edilmiştir [126].

Sun ve ark., kemik onarımında iyi bir performans sağlamak için Si ilaveli kalsiyum fosfat ile ince tanecikli kemik tozunu birleştiren yeni bir konsept araştırmışlardır. Çalışmada ince tanecikli kemik tozunun Si katkılı kalsiyum fosfat iskelesinin performansını arttırdığını ve bu tip iskelelerin başarılı kemik onarımı için kemik grefti yerine kullanılabilceğini ifade etmişlerdir [127].

Glikozaminoglikanın ve onun protein komplekslerinin ayrılmaz bir bileşeni olarak Si, kemik ve bağ dokusunda fazla miktarda bulunmaktadır [128–129]. Carlisle tarafından yapılan çalışmada genç farelerin ve sıçanların tibiyal kemiklerindeki Si'un yerini belirlemek için elektron mikroprobu kullanılmıştır. Si, aktif bir kalsifikasyon alanında biyo-mineralizasyon işleminin erken aşamalarında tespit edilmiştir. Düşük miktardaki Ca konsantrasyonlarında miktarı fazlayken, mineral bileşimi HA'e yaklaştığında miktarı azalmıştır. Bu gözlem Si'un kemik metabolizmasında Ca ile ilişkili olduğunu doğrulamaktadır [130].

Si ilaveli CaP'ların uygulamasını içeren çok sayıda kemik iyileştirme araştırması Si katkısının biyolojik performansa olumlu katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bohner bu katkının sadece Si salınımı ile açıklanamayacağını aynı zamanda Si'un seramiğin çözünüm hızını değiştirmesi ile de ilgili olduğunu ifade etmiştir [131].

Ravidran ve ark., silika kaplı hidroksiapatit (HASi) biyo-seramiğinin ve tavşan kemiği iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (rBMSC) *in situ* uyumluluğunu hücre bağlanması, hücre morfolojisi, hücre üremesi ve osteojenik farklılaşma açısından değerlendirmiştir. Si kaplanmış HA'in rBMSC'nin osteojenik farklılaşmasına neden olduğu taramalı elektron mikroskopu (SEM) analizleri ile teyit edilmiştir. Tohumlanma sonrası 3. günde iskelenin SEM analizi yapılmıştır [Şekil 9. (a)]. Bu görüntüde, HASi yüzeyinde bağlanmış kök hücreler, dalgalı bir yüzey ve bağlanmanın sıkı olmadığı görülmektedir. Şekil 9. (b)'de tohumlanmanın 17. gününde kök hücrelerin genişlemesi ve çoğalması sonucu iskele yüzeyinde güçlü bir bağlanmanın gerçekleştiği ve hücre şeklinin tabakamsı olduğu görülmektedir. Şekil 9. (c)'de ise iskeleye bağlanmış kök hücrelerin etrafında ve üzerinde kristal şeklinde matris birikimi vardır. Hücrelerin por duvarına yakın kısımlara tutundukları görülmektedir. Şekil 9. (d)'de bağlı hücreler tarafından kalsiyum matris birikiminin panoramik görünümünün karla kaplı mağaralara benzediği, Şekil 9. (e)'de bitişik kristallerin, güçlü bir ağ oluşturmak için birbirine dolandığı gözlemlenmektedir [132].



Şekil 9. (a) rBMSC tohumlanmış HASi'nin 3. gününde kök hücre bağı gösteren SEM analizi (kök hücre bağı ok işaretiyle gösterilmiştir), (b) rBMSC tohumlanmış HASi'nin 17. gününde iskele yüzeyine güçlü bir şekilde tutunmuş hücreler tabakalı yapı göstermiştir (CSL), (c) rBMSC tohumlanmış HASi'nin 17. gününde bağlanmış hücrelerin üzerinde ve etrafındaki matris toplanması (ok işaretiyle gösterilmiştir.), (d) rBMSC tohumlanmış HASi'nin 17. gününde bağlanmış hücrelerin üzerinde toplanmış matrisin panoramik SEM görüntüsü, (e) rBMSC tohumlanmış HASi'nin 17. gününde bağlı hücrelerin üzerinde ve etrafındaki birbirine dolanmış ortofosfat benzeri kristaller (ok işaretiyle gösterilmiştir.), (f) Tohumlandırılmamış HASi'nin 17. gün görüntüsü [132]

Roh ve ark., 60:40 oranında ağırlıkça % 1 Si katkılı HA ve β -TCP'nin fare kalvaryal kemiğinde saf HA'dan daha üstün osteojenik özellikler sağladığını göstermişlerdir [133].

Sun ve ark., HA, flor katkılı HA (FHA) ve Si-katkılı HA (SiHA)'nın osteojenik farklılaşma, osteoklastik aktivite ve anti bakteriyel özellikler üzerine etkilerini incelemişlerdir. Malzemeler sol-

jel yöntemi ile hazırlanmıştır. HA, FHA ve SiHA nano-taneciklerinin tümü kemik oluşumunu hızlandırmış olsa da FHA ve SiHA'nın bu etkisi HA'dan daha fazladır. Kemik oluşumunda *in vitro* olarak FHA, *in vivo* olarak ta SiHA daha iyi bir performans göstermiştir. FHA osteoklast aktivitesini baskılamış ve önemli antibakteriyel özellikler sağlamıştır. Sonuç olarak, hem FHA hem de SiHA potansiyel bir kemik ikame malzemesi olarak sunulmuştur. Ancak, bulaşıcı kemik defektlerinin giderilmesine yönelik ikame çalışmaları için FHA'nın daha uygun olduğu belirlenmiştir [134].

Pek çok ortopedik uygulama poroz implant kullanımını gerektirmektedir. Plazma sinterleme yöntemiyle üretilen implantların poroz yüzeylerinin iç kısımlarında sinterlenme yetersiz kalmaktadır. Ancak, elektro-kimyasal kaplama yöntemi ile porların iç kısımları kaplanarak implantın biyo-aktivitesi artırılabilir. Mumith ve ark., plazma kaplama yöntemi ile HA, elektro-kimyasal kaplama yöntemi ile HA, SiHA ve SrHA ile por boyutları 700 ve 1500 µm olan lazer sinterleme yöntemi ile üretilmiş Ti6Al4V implantlarını kaplamışlar ve bunları küçükbaş uyluk kemiği kondil biçimli defektlere implante etmişlerdir. İmplantlar 6 hafta sonra alınarak histolojik ve histomorfometrik olarak değerlendirilip kıyaslanmıştır. HA için Ca:P = 1,53, SiHA için Ca: (P+Si) = 1,14 ve SrHA için Ca: (P+Sr) = 1,32'dir. Elektro-kimyasal olarak kaplanmış implantların yüzeyine kemik bağlanma seviyesi önemli ölçüde her iki por boyutu için de artmış, daha iyi bir osseintegrasyon seviyesine ulaşılmıştır. En yüksek osseintegrasyon seviyesi elektro-kimyasal yöntemle kaplanmış HA ile sağlanmıştır. Bunu Sr ilaveli HA takip etmiştir. SiHA ise, plazma kaplama HA'dan daha yüksek osseintegrasyon sağlasa da her iki elektro-kimyasal yöntemle kaplanmış olanlardan daha az osseintegrasyon sunmuştur. Bunun nedeninin HA ve SrHA için elektro-kimyasal kaplama yönteminde camsı faz çözünürlüğünün artması ve böylece biyolojik apatit oluşumunun hızlanması olduğu düşünülmektedir. SiHA'nın düşük osseintegrasyon değerinin bir başka sebebinin ise Si'un bileşimdeki oranı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada SiHA için % 1,63 ağırlıkça Si ilavesi yapılmıştır. Oranın fazla olduğu çünkü elektro-kimyasal kaplama ile sağlanan 3 boyutlu yüzeyin fazla Si birikimine yol açtığı ve bunun da sitotoksositeye neden olduğu düşünülmektedir [135-136].

7. Sonuç

HA yüksek biyo-uyumluluğu ve osteokondüktif özelliği sayesinde klinik uygulamalarda tercih edilen bir biyo-seramik malzemedir. Fakat stokiyometrik HA, yeni kemik dokusunun gelişimini teşvik etmek ve ara yüzler oluşturmak için sınırlı bir yeteneğe sahiptir. Dolayısıyla, HA'in osteoindüktivitesini arttırmak için kimyasal bileşimi kemik mineraline daha yakın olacak şekilde ilave bileşenlerce desteklenmektedir. HA'in Si, Mg ve karbonat gibi kemik mineralinde bulunan çeşitli iyonlarla kısmi ikamesinin malzemenin osteoindüktif özelliğini arttırdığı belirlenmiştir. Si, insan vücudunda osteoblast benzeri hücrelerin (HOBs) çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Kıkırdak büyümesi ve gelişimi için gerekli bir element olduğu gibi kemik hücrelerinde Tip-1 kolajen ve glikaminoglikanların üretimini artırması için de etkilidir. Silikat biyo-seramiklerinde Si içerikli iyonik çözünüm genç kemik (osteoblastik) hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. Si ilaveli CaP'ların uygulamasını içeren çok sayıda kemik iyileştirme araştırması Si katkısının biyolojik performansa olumlu katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Kaynakça

- [1]. Migonney V., History of biomaterials, Wiley & Sons, 2014.
- [2]. Ratner B., Hoffman A., Schoen F., Lemons J., Biomaterials science, an introduction to materials in medicine, Elsevier, 2004.
- [3]. Ehrlich H., Biomaterials and biological materials, Marine Biological Materials of Invertebrate Origin, Springer, 2019.
- [4]. Ring M. E., Dentistry: an illustrated history, Harry N. Abrams INC, 1992.

- [5]. Hilldevrand H. F., Biomaterials, a history of 7000 years, *BioNanoMaterials*, 2013, 14(3–4): 119–133.
- [6]. Becker, M. J., *Amer. J. of Archaeology*, 1999, 103(1): 103–111.
- [7]. Wang M., Developing bioactive composite materials for tissue replacement, *Biomaterials*, 2003, 24: 2133–2151.
- [8]. Aoki H., *Medical applications of hydroxyapatite*, Ishiyaku Euro America, Tokyo, 1994.
- [9]. Ishikawa K., In *handbook of bioceramics and their applications*, Woodhead Publishing Ltd. London, 2008.
- [10]. Jack L. F., *Materials in dentistry: Principles and applications*, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [11]. Shelton W. R. et al., *Autograft versus allograft anterior cruciate ligament reconstruction*, Arthroscopy, 1997.
- [12]. Vishwakarma A., Shi S., Sharpe P., Ramalingam M., *Stem cell biology and tissue engineering in dental sciences*, Academic Press, 2015.
- [13]. Prodromos C. C., Joyce B. T., *Relative strengths of anterior cruciate ligament autografts and allografts*, *Reconstruction and Basic Science: Second Edition*, Elsevier, 2018.
- [14]. Schwartz Z. et al., *J. Periodontol.*, 1996, 67 (9): 918–926.
- [15]. Sires B. S., *Bone allograft material and method*, US Patent 5,112, 354, 1992.
- [16]. Burchardt H., *The biology of bone graft repair, clinical orthopedics and related research*, 1983.
- [17]. Heimann R., *Surface and Coating Techn.*, 2013, 233: 27–38.
- [18]. Mobarakeh G., Kolahrez D., Ramakrishna S., Williams D., *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 2019, 10: 45–50.
- [19]. Hench L. L., *Bioceramics: from concept to clinic*, *J. of Amer. Ceram. Soc.*, 1991, 74 (7): 1487–510.
- [20]. Park J. B., *Biomaterials: an introduction*, Plenum Press, Newyork, 1979.
- [21]. Surmenev R. A., Surmeneva M. A., Ivanova A. A., *Significance of calcium phosphate coatings for the enhancement of new bone osteogenesis*, *Acta Biomaterialia*, 2014, 10: 557–579.
- [22]. Zhang N. Molenda J. A., Fournelle J. H., Murphy L., Sahai N., *Effects of pseudowollastonite (CaSiO₃) bioceramic on in vitro activity of human mesenchymal stem cells*, *Biomaterials*, 2010, 30: 7653–7665.
- [23]. Hong Y., Fan H., Li B., Liu M., Zhang X., *Fabrication, biological effects, and medical applications of calcium phosphate nanoceramics*, *Mater. Sci. and Eng.: R: Reports*, 2010, 70: 225–242.
- [24]. Daculsi G., LeGeros R. Z., Girimandi G., Soueidan A., LeGeros J., *Effect of sintering process of HA/TCP (BCP) bioceramics on microstructure, dissolution and cell proliferation*, *Key Eng. Mater.*, 2008, 361–363: 1139–1142.
- [25]. Ghannam A. E., *Bone reconstruction: from bioceramics to tissue engineering*, *Expert Review of Medical Devices*, 2005, 2: 87–101.
- [26]. Zhang X., Li X., Fan H., Liu X., *Bioceramics*, Trans Tech Publications Ltd., 2007.
- [27]. Ibrahim M., Wassefy N. A., Farahat D. S., *Biomaterials for oral and dental tissue engineering, Biocompatibility of Dental Biomaterials*, 2017, 117–143.
- [28]. Kammerer P. W., Gabriel M., Al-Navas B., Scholz T., Kirchmaier C. M., Klein M. O., *Early implant healing: Promotion of platelet activation and cytokine release by topographical chemical and biomimetical titanium*, *Clinical Oral Implanting Res.*, 2012, 23: 504–510.
- [29]. Sridharan R., Cameron A. R., Kelly D. J., Kearney C. J., O'Brien F. J., *Biomaterial based modulation of macropage polarization: A review and suggested design principles*, *Materials Today*, 2015, 18: 313–325.

- [30]. Tanaka Y., Kucashima K., Saito H., Nagai A., Tsutsumi Y., Doi H., Nomura N., Hanawa T., In vitro short-term platelet adhesion on various metals, *J. of Artificial Organs*, 2009, 12: 182–186.
- [31]. Elias C. N., Factors affecting the success of dental implant, implant dentistry, a rapidly evolving practice, Edited by Türkyılmaz Ilser, InTech, Rijeka, Croatia, 2011.
- [32]. Harrison P., Cramer E. M., Platelet alpha-granules, *Blood Reviews*, 1993, 1: 52–62.
- [33]. Togashi A. Y., Castaman S. A., Picolotto A. Y., Garbin E. A., Marginal bone loss around morse taper connection implants in osseointegration period, *J. of Biomedical Sci.*, 2016, 5:3.
- [34]. Albrektsson T., Johansson C., Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration, *Euro. Spine J.*, 2001, 10: 96–101.
- [35]. LeGeros R. Z., Calcium phosphate-based osteoinductive materials, *Chem. Rev.*, 2008, 108: 4742–4753.
- [36]. Ha S. W., Weiss D., Weitzmann N., Beck G. R., Chapter 4, Applications of silica based nanomaterials in dental and skeletal biology, *Nanobiomaterials in Clinic Dentistry, Micro and Nanotechnologies*, 2019: 77–112.
- [37]. Farid S. B. H., *Bioceramics: for materials science and engineering*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 2019, 77–96
- [38]. Kämmerer P. W., Paiarie V., Schiegritz E., Hagmann S., Alshihri A., Al Nawas B., Vertical osteoconductivity and early bone formation of titanium-zirconium and titanium implants in a subperiosteal rabbit animal model, *Clinical Oral Implants Res.*, 2014, 25(7): 774–780.
- [39]. Pietak, A. M., Reid J. W., Stott M. J., Sayer M., Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics, *Biomaterials*, 2007, 28: 4023–4032.
- [40]. Yu H., Liu, K., Zhang, F. et al. Microstructure and *in vitro* bioactivity of silicon-substituted hydroxyapatite, *Silicon*, 2017, 9: 543–553.
- [41]. Manchon A., Alkhraisat A., Rueda-Rodriguez C., Torres J., Prados-Frutos J. C., Ewald A., Gbureck U., Cabrejos Azama J., Rodriguez-Gonzalez A., Lopez-Cabarcos E., Silicon calcium phosphate ceramic as novel biomaterial to simulate the bone regenerative properties of autologous bone, *J. of Biomedical Mater. Res. Part A*, 2015, 103: 479–488
- [42]. Wiens M., Wang X., Schröder H. C., Sclobmacher U., Ushijima H., Müller W. E. G., The role of biosilica in the osteoprotegerin/RANKL ratio in human osteoblast-like cells, *Biomaterials*, 2010, 31: 7716–7725.
- [43]. Alves N. M., Leonar I. B., Azevedo H. S., Reis R. L., Mano J. F., Designing biomaterials based on biomineralization of bone, *J. of Mater. Chem.*, 2010, 20: 2911–2921.
- [44]. Marks Jr S., Odgren P. R., *Structure and development of the skeleton, principles of bone biology*, Academic Press, 2002.
- [45]. Ducy P., Schinke T., Karsenty G., The osteoblast: A sophisticated fibroblast under central surveillance, *Science*, 2000, 289(5484): 1501–1504.
- [46]. Bateman J. P., Sadedi F. F., Susin C., Wikesjo W. M., Exploratory study on the effect of osteoactivin on bone formation in the rat critical-size calvarial defect model. *J. of Periodontal Res.*, 2011, 47(2): 243–247.
- [47]. Parsons A., Ahmed F., Han N., Felfel R., Rudd C. D., Mimicking bone structure and function with structural composite materials, *J. of Bionic Eng.*, 2010, 7: S1–S10.
- [48]. Fratzl P., Gupta H. S., Paschalis E. P., Roschger P., Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone, *J. of Mater. Chem.*, 2004, 14: 2115–2123.
- [49]. Neo M., Kaotani S., Nakamura T., Yamamuro T., Ohtsuki C., Kokubo T., Bando Y., A comparative study of ultra structures of the interfaces between four kinds of surface active ceramic and bone, *J. of Biomedical Mater. Res.*, 1992, 26 (11): 1419–1432.
- [50]. Jiang W., Lim H., *Nanocomposites for bone repair and osseointegration with soft tissues, nanocomposites for musculoskeletal tissue regeneration*, Editor: Huinan Liu, Woodhead Publishing, 2016.

- [51]. <http://www.robaid.com/bionics/computation-3d-printing-and-testing-of-bone-inspired-composites.htm> (Access Date: 21.02.2020).
- [52]. <https://courses.lumenlearning.com/boundless-biology/chapter/bone/>(AccessDate: 21.02.2020).
- [53]. Bonewald L. F., Chapter 313–Cell–cell and cell–matrix interactions in bone, *Handbook of Cell Signaling*, 2647–2662, 2010.
- [54]. Manolagas S. C., Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis, 2000, 21: 115-137.
- [55]. Camacho D. F., Pienta K. J., *Cancer Metastasis Rev.*, 2014, 33(2–3): 545–553.
- [56]. Brown J. B., Kumbar S. G., Laurencin C. T., *Bone tissue engineering, an introduction to materials*, 3th Edition, Elsevier Inc., 1194–1214, 2013.
- [57]. Parvizi J., Gregory K. Kim, Chapter 163, Osteoclasts, *High Yield Orthopedics*, Philadelphia: Saunders/Elsevier, 337–339, 2010.
- [58]. Liu P. M., Troczynski T., Tseng W. J., Water–based sol–gel synthesis of hydroxyapatite: process development, *Biomaterials*, 2001, 13: 1721–1730.
- [59]. Liu Q., Huang S., Matinlinna J. P., Chen Z., Pan H., Insight into biological apatite: Physiochemical properties and preparation approaches, *Biomed Res. Int.*, 2013, 1–13.
- [60]. Elliott J. C., Wilson R. M., Dowker S. E. P., Apatite structures, *Advances in X–Ray Analysis*, 2002, 45: 172–181.
- [61]. Guo S. L., Chen B. L., Durrani S. A., Chapter 4–Solid–state nuclear track detectors, *Handbook of Radioactivity Analysis*, 3rd Edition, 233–298, 2012.
- [62]. Okada M., Matsumoto T., *Japanese Dental Sci. Rev.*, 2015, 51: 85–95.
- [63]. Cullinane M. C., Einhorn T. A., Chapter 2–Biomechanics of bone, principles of bone biology, Editors: Bilezikian J. P., Raisz L. G., Rodan G. A., Academic Press, 17–32, 1996.
- [64]. Rey C., Combos C., Drouet C., Glimcher M. J., Bone mineral: update on chemical composition and structure, *Osteoporos Int.*, 2009, 20(6): 1013–1021.
- [65]. Vallet–Regí, M. and González–Calbet, J. M., *Progress in Solid State Chemistry*, 2004, 32: 1–31.
- [66]. Ehrenfest D. M. D. et al., New biomaterials and regenerative medicine strategies in periodontology, Oral Surgery, and Esthetic and Implant Dentistry 2018, *BioMed Res. Int.*, 2019, 2: 1–2.
- [67]. LeGeros R. Z., Silverstone L. M., Daculsi G., In vitro caries–like lesion formation in F-containing tooth enamel, *J. of Dental Res.*, 1983, 62: 138–144.
- [68]. Zhang X., Cresswell M., Calcium phosphate materials for controlled release systems, *Inorganic Controlled Release Techn.*, 2016, 161–187.
- [69]. Elias C. N., Factors affecting the success of dental implants, implant dentistry: A rapidly evolving practice, Editor: Türkyılmaz I., Intech, 2011, 319–362.
- [70]. LeGeros R. Z., Bautista C., LeGeros J. P., Comparative properties of bioactive bone graft materials, *Bioceramics*, 1995, 8: 81–87.
- [71]. Silva R. F., Sasso G. R., Cerri E. S., Simoes M., Cerri P. S., Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells, *BioMedical Res. Int.*, 2015, 1–17.
- [72]. Chen Z., Klein T., Murray R. Z., Crawfoed R., Chang J., Wu C., Xiao Y., Osteoimmunomodulation for the development of advanced bone biomaterials, *Materials Today*, 2015, 1–18.
- [73]. Rambhia K. J., Ma P. X., Chapter 48–Biomineralisation and bone regeneration, principles of regenerative medicine, 3rd Edition, Academic Press, 853–866, 2019.
- [74]. Toews G. B., Chapter 11–Macrophages, asthma and copd basic mechanisms and clinical management, Academic Press, 133–143, 2009.
- [75]. Kinne R. W., Bräuer R., Stuhlmüller B., Palombo–Kinne E., Burmester G. R., Macrophages in rheumatoid arthritis, *Arthritis Res.*, 2000, 2(3): 189–202.
- [76]. Davies J. E., In vitro modeling of the bone/implant interface, *Amer. Assoc. for Anatomy*, 1996, 245(2): 426–445.

- [77]. Kiesewetter, K., Schwartz, Z., Dean, D. D., Boyan, B. D., *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1996, 7(4), 329–345.
- [78]. Navarrete R. O., Raines A. L., Sharon L. H., Jung H. P., Hutton D. L., Cochran D. L., Boyan B. D., Schwartz Z., Osteoblast maturation and new bone formation in response to titanium implant surface features are reduced with age, *J. of Bone and Mineral Res.*, 2012, 27: 1773–1783.
- [79]. Villar C., Huynh–Ba G., Mills M. P., Cochran D. L., . Wound healing around dental implants, *Endodontic Topics*, 2013, 25(1): 44–62.
- [80]. Kotha M., Kripal K., Bhavanam S. R., Chandrasekaran K., *Endosseous integration*, *EC Dental Science*, 2017, 87–98.
- [81]. Lang N. P., Tonetti N. S., Juvan J. E., Pierre J., Fourmouis I., Hallurd M., Jung R., Laurell L., Salvi G. E., Shafer D., Weber H. P., Immediate implant placement with transmucosal healing in areas of aesthetic priority, *Clinical Oral Implants Res.*, 2007, 18 (2): 188–196.
- [82]. Fang J., Pengfei L., Xiong L., Fang L., Lu X., Ren F., A strong, tough, and osteoconductive hydroxyapatite mineralized polyacrylamide/dextran hydrogel for bone tissue regeneration, *Acta Biomaterialia*, 2019, 88: 503–513.
- [83]. Parithimarkalaigan S., Padmanabhan T. V., Osseointegration: An update, *J. Indian Prosthodont Soc.*, 2013, 13(1): 2–6.
- [84]. Habibovic P., De Groot K., Osteoinductive biomaterials—properties and relevance in bone repair, *J of Tissue Eng. and Regenerative Medicine*, 2007, 1: 25–32.
- [85]. Davies J. E., Hosseini M. M., Histodynamics of end osseous wound healing, *Bone Eng.*, 2000, 1–14.
- [86]. Thorwarth M., Schegel K. A., Wehrhan F., Snous S., Schultze M. S., Acceleration of de novo bone formation following application of autogenous bone to particulated anorganic bovine material in vivo, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 2006, 101(3): 309–316.
- [87]. Yuan H., Fernandes H., Habibovic P., de Boer J., Barradas A. M., de Ruiter A., Walsh W. R., van Blitterswijk C. A., de Bruijn J. D., Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting, *Proceedings of the National Academy of Sciences, Sci. USA*, 2010 107(31): 13614–13619.
- [88]. Berglundh T., Abrahamsson I., Lang N. P., Lindhe J., De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants, *Clinical Oral Implants Research.*, 2003, 14(3): 251–262.
- [89]. Ghayor C., Weber F. E., Osteoconductive microarchitecture of bone substitutes for bone regeneration revisited, *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 960.
- [90]. Dahiya Y. R., Bano S., Mishra S., Application of bone substitutes and its feature prospective in regenerative medicine, biomaterial–supported tissue reconstruction or regeneration, *Intechopen*, 2019.
- [91]. Honda M., Kikushima K., Kawanobe Y., Mizumoto N., Bizava M., Enhanced early osteogenic differentiation by silicon substituted hydroxyapatite ceramics fabricated via ultrasonic spray pyrolysis route, *J. on Mater. Sci.: Mater. in Medicine*, 2012, 23: 2923–2932.
- [92]. Wu C. T., Chang J., A review of bioactive silicate ceramics, *J. of Inorganic Mater.*, 2013, 28: 29–39.
- [93]. Wang C., Lin K., Chang J., Sun J., Osteogenesis and angiogenesis induced by porous β -CaSiO₃/PDLGA composite scaffold via activation of AMPK/ERK1/2 and PI3K/Akt pathways, *Biomaterials*, 2013, 34: 64–77.
- [94]. Götz W., Tobiasch E., Witzleben Z., Schulze M., Effects of silicon compounds on biomineralization, osteogenesis, and hard tissue formation, *Parmaceutics*, 2019, 11: 117.
- [96]. Henstock J. R., Canham L.T., Anderson S. I., Silicon: The evolution of its use in biomaterials *Acta Biomaterialia*, 2015, 11: 17–26.

- [97]. Jugdaohsingh R., Silicon and bone health, *The J. of Nutrition, Health & Aging*, 2007, 11, 99–110.
- [98]. Rodella L. F., Bonazza V., Labanca M., Lonati C., Rezzani R., A review of the effects of dietary silicon intake on bone homeostasis and regeneration, *The J. of Nutrition, Health & Aging*, 2014, 18: 820–826.
- [99]. Wang X. H., Scröder H. C., Wiens M., Ushijima H., Müller W. E. G., Bio-silica and bio-polyphosphosphate: applications in biomedicine (bone formation), *Current Opinion in Biotechnology*, 2012, 23, 570–578.
- [100]. Keeting P. E. et al., *J. Bone Miner. Res*, 1992, 7: 1281–1289.
- [101]. Xynos I. D., Edgar A. J., Buttery L. D., Hench L. L., Polak J. M., Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA expression and protein synthesis, *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2000, 276, 461–465.
- [102]. Szurkowska K., Kolmas J., Hydroxyapatites enriched in silicon–Bioceramic materials for biomedical and pharmaceutical applications, *Progress in Nature Sci.: Mater. Int.*, 2017, 27: 401–409.
- [103]. Schwarz K., A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973, 70(5): 1608–1612.
- [104]. Hench, L. L., Clark, A. E. and Schaake H. F., *J. of Non-Crys. Solids*, 1972, 8–10 837.
- [105]. Bothelho C. M., Brooks R. A., Best S. M., Lopes M. A., Santos J. D., Rushton N., Bonfield W., Human osteoblast response to silicon-substituted hydroxyapatite, *J. of Biomedical Mater. Res. A.*, 2006; 79A: 723–730.
- [106]. Reffitt D. M., Ogston N., Jugdaohsingh R., Cheung H. F., Evans B. A., Thompson R. P., Powell J. J., Hampson G. N., Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro, *Bone*, 2003, 32: 127–135.
- [107]. Leventouri T., Bunaciu C. E., Perdkalsis V., Neutron powder diffraction studies of silicon-substituted hydroxyapatite, *Biomaterials*, 2003, 24: 4205–4211.
- [108]. Botelho C. M., Bunaciu C.E., Perdkalsis V., *J. of Mater. Sci., Mater. Medical.*, 2002, 13: 1123–1127.
- [109]. Zou S., Ireland D., Brooks R. A., Ruston N., Best S., The effects of silicate ions on human osteoblast adhesion, proliferation and differentiation, *Wiley Inter Science*, 123–130, 2008.
- [110]. Arcas D., Rodriguez C., Regi M., Silicon incorporation in hydroxyapatite obtained by controlled crystallization, *Chem. of Mater.*, 2004, 16: 2300–2308.
- [111]. Porter A. E., Patel N., Skepper J. N., Best S. M., Bonfield W., Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bioceramics, *Biomater.*, 2003, 24, 4609–4620.
- [112]. Gibson I. R., Best S. M., Bonfield W., Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite, *Journal of Biomedical Mater. Res.*, 44, 1999, 422–428.
- [113]. Palard M., Combes J., Champion E., Foucaud S., Rattner A., Assollant D. B., Effect of silicon content on the sintering and biological behaviour of $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ceramics, *Acta Biomaterialia*, 5, 2009, 1223–1232.
- [114]. Camaioni A., Cacciotti I., Campagnolo L., Bianco A., Silicon-substituted hydroxyapatite for biomedical applications, *Woodhead Publishing, Cambridge*, 343–373, 2015.
- [115]. Aminian A., Hashjin M.H., Samadikuchcksaraei A., Bakhshi F., Gorjipour F., Farzadi A., Moztaarzadeh F., Schmücker M., Synthesis of silicon-substituted hydroxyapatite by a hydrothermal method with two different phosphorous sources, *Ceram. Int.*, 2011, 37: 1219–1229.
- [116]. Gomes S., Renaudin G., Mesbah A., Jallot E., Bonhomme C., Nedelec M., Thorough analysis of silicon substitution in biphasic calcium phosphate bioceramics: A multi-technique study, *Acta Biomaterialia*, 2010, 6: 3264–74.
- [117]. Yanling Z. et al., Wu C., Chang J., Bioceramics to regulate stem cells and their microenvironment for tissue regeneration, *Materials Today*, 2019, 24: 41–56.

- [118]. Zhang D., Hupa M., Hupa L., In situ pH within particle beds of bioactive glasses, *Acta Biomaterialia*, 2008, 4: 1498–1505.
- [119]. Fernandes H. R., Gaddam A., Rebelo A., Brazete D., Stan E. G., Ferreira J. M. F., Bioactive glasses and glass–ceramics for healthcare applications in bone regeneration and tissue engineering, *Materials (Basel)*, 2018, 11(12): 2530.
- [120]. Hench L. L., Andersson O., Bioactive glasses, an introduction to bioceramics, 41–62, 1993.
- [121]. Zhai W., Lu H., Wu C., Chen L., Lin X., Naoki K., Chen G., Chang J., Stimulatory effects of the ionic products from Ca–Mg–Si bioceramics on both osteogenesis and angiogenesis in vitro *Acta Biomaterialia*, 2013, 8004–8014.
- [122]. Cao L. H., Yu B. Q., Wu G. S., Su J. C., Study on adulterate sodium silica apatite cement porous scaffolds for bone defect repair, *J. of Inorganic Mater.*, 2011, 26: 591–596.
- [123]. Xu S. et al., *Biomaterials*, 2008, 29: 2588–2596.
- [124]. Varanasi V. G., Leong G. G., Dominia L. M., Jue S. M., Loomer P. M., Marshall G. W., Si and Ca individually and combinatorially target enhanced MC3T3–E1 subclone 4 early osteogenic marker expression, *J. of Oral Implantology*, 2012, 38: 325–326.
- [125]. Yamada Y., Inui T., Kinoshita Y., Shigemitsu Y., Honda M., Nakano K., Silicon–containing apatite fiber scaffolds with enhanced mechanical property express osteoinductivity and high osteoconductivity, *J. of Asian Ceram. Soc.*, 2019, 7: 101–108.
- [126]. Mao Z., Gu Y., Zhang J., Shu W. W., Cui Y., Xu T., Superior biological performance and osteoinductive activity of Si–containing bioactive bone regeneration particles for alveolar bone reconstruction, *Ceram. Int.*, 2020, 46: 353–364.
- [127]. Ghanaati S. et al., Implantation of silicon dioxide based nanocrystalline hydroxyapatite and pure phase beta tricalcium phosphate bone substitute granules in caprine muscle tissue does not induce new bone formation, *Head Face Medical*, 2013, 9:1.
- [128]. Sun C. et al., Development and performance analysis of Si–CaP/fine particulate bone powder combined grafts for bone regeneration, *BioMed. Eng. OnLine*, 2015, 14: 47.
- [129]. Wang W., Yeung K. W. K., Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review, *Bioactive Mater.*, 2017, 224–247.
- [130]. Carlisle M., 7. Silicon, trace elements in human and animal nutrition, Editor: Mertz W., Academic Press, 1986.
- [131]. Carlisle E. M., Silicon: A possible factor in bone calcification, *Science*, 1970, 167, 279–280.
- [132]. Bohner M., Silicon–substituted calcium phosphates–A critical view, *Biomaterials*, 2009, 30, 6403–6406.
- [133]. Ravindran S., George A., Biomimetic extracellular matrix mediated somatic stem cell differentiation: applications in dental pulp tissue regeneration, *Frontiers in Physiology*, 2015, 6: 118.
- [134]. Roh J., Kim J. Y., Choi Y. M., Ha S. M., Kim K. N., Kim K. M., Bone regeneration using a mixture of silicon–substituted coral HA and β -TCP in a rat calvarial bone defect model, *Materials*, 2016, 2: 97.
- [135]. Sun J. et al., Comparative study of hydroxyapatite, fluor–hydroxyapatite and Si–substituted hydroxyapatite nanoparticles on osteogenic, osteoclastic and antibacterial ability, *RSC Advances*, 2019, 9: 16106–16118.
- [136]. Mumith A. et al., The effect of strontium and silicon substituted hydroxyapatite electrochemical coatings on bone ingrowth and osseointegration of selective laser sintered porous metal implants, *Plos One*, 2020, 15(1): 1–19.
- [137]. Douard N., Detsch R., Ghodsnia R. C., Damia C., Deisinger U., Champion E., Processing, physico–chemical characterisation and in vitro evaluation of silicon containing β -tricalcium phosphate ceramics, *Mater. Sci. and Eng. C*, 2011, 31: 531–539.