**T.C.**
**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# SENTETİK VÜCUT SIVISINDA HİDROKSİAPATİT HAZIRLANMASI

**AYSU KARAKAŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**
**KİMYA ANABİLİM DALI**
**FİZİKOKİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN**
**DOÇ. DR. MÜZEYYEN DOĞAN**
**EŞ DANIŞMAN**
**DOÇ. DR. A. BİNNAZ HAZAR YORUÇ**

**İSTANBUL, 2011**

**T.C.**
**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# SENTETİK VÜCUT SIVISINDA HİDROKSİAPATİT HAZIRLANMASI

**AYSU KARAKAŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**
**KİMYA ANABİLİM DALI**
**FİZİKOKİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN**
**DOÇ. DR. MÜZEYYEN DOĞAN**
**EŞ DANIŞMAN**
**DOÇ. DR. A. BİNNAZ HAZAR YORUÇ**

**İSTANBUL, 2011**

**T.C.**

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**

**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# SENTETİK VÜCUT SIVISINDA HİDROKSİAPATİT HAZIRLANMASI

Aysu KARAKAŞ tarafından hazırlanan tez çalışması 16.06.2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Müzeyyen DOĞAN

Yıldız Teknik Üniversitesi

**Eş Danışman**

Doç. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

Yıldız Teknik Üniversitesi

**Jüri Üyeleri**

Doç. Dr. Müzeyyen DOĞAN

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Bahire Filiz ŞENKAL

İstanbul Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Saadet Kevser PABUÇÇUOĞLU

İstanbul Üniversitesi _____

Doç. Dr. Ayşegül PEKSEL

Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nün 29-01-02-02 numaralı BAPK projesi ile 110M182 numaralı TÜBİTAK 1001 projesi ve Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuarı tarafından desteklenmiştir.

# ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmamı bilgi ve tecrübesiyle yönlendiren, desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Müzeyyen DOĞAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans tez çalışmam sürecinde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın her aşamasında yol gösteren ve yönlendirici önerileri ile katkıda bulunan, her türlü yardımı esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. A. Binnaz HAZAR YORUÇ'a, bu tez çalışmasının ortaya koyulmasına sağladığı katkılardan dolayı minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımı Yıldız Teknik Üniversitesi MERKEZ LABORATUAR'ında gerçekleştirmeme olanak sağlamış, her türlü deneyimi ve birikimiyle desteğini esirgememiş olan Sayın hocam Prof. Dr. Ahmet KOYUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Deniz UZUNSOY'a teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşlarım, Metallurji ve Malzeme Mühendisi Türkay YILDIZ'a, Yüksek Kimyager Duygu CEYLAN ERDOĞAN'a, Fizikçi Sinem BENLİOĞLU'na, Yüksek Kimya Mühendisi Yeliz İPEK'e ve Kimyager Çağdaş BÜYÜKPINAR'a her zaman yanımda oldukları ve yardımlarını esirgemedikleri için en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Özellikle bugünlere gelmemi sağlayan, en zor zamanlarımda yanımda olan, çalışmalarım sırasında yaşadığım sıkıntıları benimle birlikte yaşayan, anlayışını ve desteğini asla esirgemeyen annem ve babam Fatmagül-Matem KARAKAŞ'a, abam ve anneannem Ali–Hayriye AYDIN'a, teyzem Müjgan AYDIN'a, abim ve ablam Mergin-Melahat KARAKAŞ'a ve nişanlım Çağlar AYDINOĞLU'na sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Mayıs, 2011

Aysu KARAKAŞ

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

SİMGE LİSTESİ ..... x

KISALTMA LİSTESİ ..... xi

ŞEKİL LİSTESİ ..... xiv

ÇİZELGE LİSTESİ ..... xviii

ÖZET ..... xx

ABSTRACT ..... xxii

BÖLÜM 1

GİRİŞ ..... 1

1.1 Literatür Özeti ..... 1
1.2 Tezin Amacı ..... 2
1.3 Hipotez ..... 2

BÖLÜM 2

VÜCUTTAKİ SERT DOKULAR ..... 4

2.1 Kemik ..... 4
2.1.1 Kemik Anatomisi ve Hiyerarşisi ..... 5
2.1.1.1 Kemik Matrisi ..... 11
2.1.1.2 Kemik Hücreleri ..... 14
2.1.2 Kemik Dokusunun Mekanik Özellikleri ..... 17
2.1.3 Kemik Dokusunun Görevleri ..... 19
2.1.4 Kemikleşme (Ossifikasyon) ..... 19
2.1.4.1 Desmal Kemikleşme ..... 20
2.1.4.2 Kondral Kemikleşme ..... 20
2.2 Diş ..... 22
2.2.1 Dişin Yapısı ..... 22
2.2.1.1 Mine (Enamel) ..... 23
2.2.1.2 Dentin ..... 24
2.2.1.3 Sementum ..... 27

2.2.1.4 Pulpa (Diş Özü) ..... 27
2.2.2 Dişin Mekanik Özellikleri ..... 28
2.2.3 Dişin Görevleri ..... 32

BÖLÜM 3

VÜCUT SIVILARI ..... 33

3.1 Vücut Sıvılarının Görevleri ..... 34
3.2 Vücut Sıvılarının Sınıflandırılması ..... 35
3.2.1 Kan ..... 35
3.2.1.1 Kan Plazması ..... 35
3.2.1.2 Hücresel Kısım ..... 36
3.2.1.3 Kanın Fiziksel Özellikleri ..... 39
3.2.1.4 Kanın Görevleri ..... 39
3.2.2 İdrar ..... 39
3.2.2.1 İdrarın Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri ..... 40
3.2.2.2 İdrarın Görevleri ..... 41
3.2.2.3 İdrarın Görevleri ..... 41
3.2.3 Beyin Omurilik Sıvısı –BOS ..... 41
3.2.3.1 BOS' un Kimyasal, Fiziksel Özellikleri ve Görevleri ..... 42
3.2.4 Sinoviyal Sıvı ..... 43
3.2.4.1 Sinoviyal Sıvının Kimyasal, Fiziksel Özellikleri ve Görevleri ..... 44
3.2.5 Gözyaşı Sıvısı ..... 44
3.2.5.1 Gözyaşı Sıvısının Kimyasal, Fiziksel Özellikleri ve Görevleri ..... 45
3.2.6 Vücut seröz boşluklarındaki sıvılar ..... 47
3.2.7 Ter ..... 48
3.2.8 Süt ..... 49
3.2.9 Sindirim Sistemi Sıvıları ..... 49
3.2.9.1 Tükürük ..... 49
3.2.9.2 Mide Öz Suyu ..... 51
3.2.9.3 Pankreasın Ekzokrin Salgısı ..... 52

BÖLÜM 4

SENTETİK VÜCUT SIVILARI-SVS (SIMULATED BODY FLUIDS-SBF) ..... 54

4.1 Sentetik Vücut Sıvıları'nın Tarihi ..... 54
4.2 Sentetik Vücut Sıvılarının Sınıflandırılması ..... 57
4.2.1 Sadece İnorganik Maddeleri İçeren Sentetik Vücut Sıvıları ..... 57
4.2.2 Organik ve İnorganik Maddeler İçeren Sentetik Vücut Sıvıları ..... 60
4.2.3 Hücre Kültürü, Organik ve İnorganik Maddeler İçeren Vücut Sıvıları 61
4.3 Sentetik Vücut Sıvılarında Meydana Gelen Reaksiyonlar ..... 64
4.4 Sentetik Vücut Sıvılarının Hazırlanmasında Dikkat Edilecek Hususlar ..... 65

BÖLÜM 5

BİYOMALZEMELER ..... 68

5.1 Biyomalzemelerin Tarihi ..... 68
5.2 Biyouyumluluk, Biyoinertlik, Biyobozunurluk, Biyoaktiflik Kavramlarının Tanımı ..... 71
5.3 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması ..... 72
5.3.1 Metal Esaslı Biyomalzemeler ..... 72
5.3.2 Polimer Esaslı Biyomalzemeler ..... 75
5.3.3 Kompozit Esaslı Biyomalzemeler ..... 79
5.3.4 Seramik Esaslı Biyomalzemeler ..... 80
5.4 Biyomimetik Kavramı (Biyomimikri) ..... 81

BÖLÜM 6

BİYOSERAMİK MALZEMELER ..... 82

6.1 Yapılarına Göre Biyoseramik Malzemelerin Sınıflandırılması ..... 82
6.1.1 Oksit Seramikleri ..... 82
6.1.2 Cam ve Cam Seramikler ..... 84
6.1.3 Karbon ..... 85
6.1.4 Kalsiyum Ortofosfat Seramikleri ..... 86
6.1.4.1 Monokalsiyum Fosfat Monohidrat Seramikleri (MCPM) ..... 86
6.1.4.2 Dikalsiyum Fosfat Dihidrat Seramikleri (DCPD) ..... 86
6.1.4.3 Oktakalsiyum Fosfat Seramikleri (OCP) ..... 87
6.1.4.4 Kalsiyum Eksik Hidroksipatit ($Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO4)_{6-x}(OH)_{2-x}$) ..... 87
6.1.4.5 α-Tri Kalsiyum Fosfat Seramikleri ($Ca_3(PO_4)_2$) ..... 88
6.1.4.6 β-Tri Kalsiyum Fosfat Seramikleri [$Ca_3(PO_4)_2$] ..... 89
6.1.4.7 Amorf Kalsiyum Fosfat Seramikleri ..... 89
6.1.4.8 Tetra Kalsiyum Fosfat Seramikleri (TTCP) ..... 90
6.1.4.9 Hidroksiapatit Seramikleri ..... 90
6.1.4.10 Floroapatit Seramikleri ..... 90
6.2 Biyoseramiklerin Dokular ile Etkileşimi ..... 91
6.3 Biyoseramik Malzemelerin Kullanım Alanları ..... 93

BÖLÜM 7

HİDROKSİAPATİT (HA) ..... 94

7.1 HA'nın Genel Özellikleri ..... 94
7.2 Üretim Yöntemleri ..... 98
7.2.1 Çöktürme Yöntemi ile HA Sentezi ..... 98
7.2.1.1 Sulu Ortamda HA Sentezi ..... 98
7.2.1.2 CaPTris'ten HA Sentezi ..... 100
7.2.1.3 SVS'den HA Sentezi ..... 101
7.2.2 Sol-Jel Yöntemiyle HA Sentezi ..... 101
7.2.3 Mikroemülsiyon Yöntemleri ..... 102
7.2.3.1 Ters-Misel Yöntemi İle HA Sentezi ..... 102
7.2.3.2 Şok Dalga Yöntemi İle HA Sentezi ..... 104
7.2.4 Hidrotermal Yöntemler ..... 104

7.2.4.1 Basitleştirilmiş Hidrotermal Yöntem İle HA Sentezi ..... 104
7.2.4.2 Mikrodalga-Hidrotermal Yöntem İle HA Sentezi ..... 106
7.2.5 Mekanokimyasal Yöntemle HA Sentezi ..... 107
7.3 HA Esaslı Kompozitler ..... 109
7.3.1 HA Esaslı Seramik Kompozitleri ..... 109
7.3.2 HA Esaslı Metal Kompozitleri ..... 111
7.3.3 HA Esaslı Polimer Kompozitleri ..... 112
7.4 HA' nın Kullanım Alanları ..... 113
7.4.1 HA'nın Diş Hekimliğinde Kullanımı ..... 113
7.4.2 HA'nın Ortopedi Alanında Kullanımı ..... 114
7.4.3 HA'nın Oftalmolajik Alanda Kullanımı ..... 116
7.4.4 HA'nın Eczacılık Alanında Kullanımı ..... 117
7.4.5 HA'nın Arkeolojik Alanda Kullanımı ..... 118

BÖLÜM 8

BİYOMİMETİK YÖNTEMLE HİDROKSİAPATİT SENTEZİ ..... 119

8.1 Biyomimetik Yöntem Kullanılarak HA Sentezine Yönelik Literatür Çalışmaları ..... 119
8.2 Biyomimetik Yöntemle Farklı Başlangıç Maddeleri Kullanarak HA Sentezlenmesinin Amacı ..... 120

BÖLÜM 9

DENEYSEL ÇALIŞMALAR ..... 123

9.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler, Cihazlar ve Yardımcı Gereçler ..... 123
9.1.1 Kullanılan Malzemeler ..... 123
9.1.2 Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler ..... 124
9.2 Deneysel Yöntem ..... 126
9.2.1 Sentetik Vücut Sıvısı (SVS) Hazırlanması ..... 126
9.2.2 Biyomimetik Hidroksiapatit Tozlarının Sentezi ..... 128
9.3 Deneysel Sonuçlar ..... 133
9.3.1 Yapısal Analizler ..... 134
9.3.1.1 XRD Analizleri ..... 134
9.3.1.2 FT-IR Analizleri ..... 137
9.3.2 Termal Analizler (TG/DTA) ..... 139
9.3.3 Morfolojik Analizler (SEM) ..... 142
9.3.4 Boyut Analizleri ..... 145
9.3.4.1 Yüzey Alanı Analizleri (BET) ..... 145
9.3.4.2 Parçacık Boyut Analizleri (Zeta-Sizer) ..... 146
9.3.5 Yoğunluk Analizleri ..... 146

BÖLÜM 10

SONUÇLAR, DEĞERLENDİRMELER VE ÖNERİLER

10.1 Sonuçlar ..... 151
10.2 Değerlendirmeler ..... 152
10.3 Öneriler ..... 154

KAYNAKLAR..... 155

EK A

TEKNİK TERİMLER..... 175

ÖZGEÇMİŞ.....179

## SİMGE LİSTESİ

| | |
|---|---|
| $A°$ | Angstrom |
| $°C$ | Santigrat derece |
| $E$ | Elastik Modülüs |
| $\Omega$ | Omega |
| $\rho$ | Yoğunluk |
| $\sigma_y$ | Akma Mukavemeti |
| $\sigma_{UTS}$ | Kopma Mukavemeti |
| $\sigma_{son}$ | Yorulma Limiti |
| $w$ | Ağırlık |
| $V$ | Hacim |

## KISALTMA LİSTESİ

| | |
|---|---|
| α-TCP | α-Tri kalsiyum fosfat |
| β-TCP | β-Tri kalsiyum fosfat |
| µm | Mikrometre |
| ACP | Amorf kalsiyum fosfat |
| ATP-az | Adenozin trifosfataz |
| ATP | Adenozin trifosfat |
| BET | Brunauer, Emmett, Teller (Yüzey Alanı Ölçüm Cihazı) |
| BHA | Biyomimetik hidroksiapatit |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| cAMP | Halkalı adenosine monophosphate |
| CDHA | Kalsiyum eksik hidroksipatit |
| CSF | Cerebro Spinal Fluid |
| CT | Bilgisayarlı tomografi |
| CTAB | Setiltrimetilamonyum bromid |
| c- SVS | Geleneksel (Conventional) Sentetik Vücut Sıvısı |
| DCPD | Dikalsiyum Fosfat Dihidrat Seramikleri |
| DDS | Drug Delivery System (İlaç Salım Sistemi) |
| DEJ | Dentin–enamel junction (Dentin-Mine Sınırı) |
| DHLNL | Hidroksi izinonor lusin |
| DMEM | Dulbecco's Modified Earle's Medium |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| EBSS | Earle's Balanced Saline Solution (Earle'ün dengelenmiş tuz çözeltisi) |
| EDS | Elektron Dağılım Spektroskopisi |
| EGDMA | Etilenglikol dimetakrilat |
| FA | Floroapatit |
| FBS | Fetal Bovin Serum Albümin |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FEG-SEM | Field Emission Gun-Scanning Electron Microscope |
| FT-IR | Fourier Transform Infrared Spectroscopy |
| gr | Gram |
| GPa | Gigapascal |
| HA | Hidroksiapatit |
| HBSS | Hang's Balanced Saline Solution-( Hang'in dengelenmiş tuz çözeltisi) |

| | |
|---|---|
| HEM | 2-hidroksietilmetakrilat |
| HEPES | 2-(4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil)etansülfonik asit |
| HHA | Hayvan kaynaklı hidroksiapatit |
| HLNL | Hidroksil izinor levin |
| HP | Hidoksilisil-pirolidin |
| i-SVS | İyonize (Ionized) Sentetik Vücut Sıvısı |
| LDH | Laktat dehidrogenaz |
| LDPE | Düşük yoğınluklu polietilen |
| LP | Lisil-piridinolin |
| LTI | Düşük sıcaklıkta izopirolitik karbon |
| MCPM | Monokalsiyum Fosfat Monohidrat Seramikleri |
| MEM | Minimum Essential Medium |
| mg | Miligram |
| Mg-PSZ | Magnesia Partially Stabilized Zirconia |
| $mm^2$ | Milimetre kare |
| $mm^3$ | Milimetre küp |
| MPa | Megapascal |
| MRI | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| MΩ | Mega ohm |
| m-SVS | Modifiye edilmiş (Modified) Sentetik Vücut Sıvısı |
| nm | Nanometre |
| n-SVS | Yeni (New) Sentetik Vücut Sıvısı |
| OCP | Oktakalsiyum Fosfat |
| PA | Poliasetal |
| PC | Fosforil Kolin |
| PCL | Polikaprolakton |
| PDMS | Polidimetilsiloksan |
| PE | Polietilen |
| PEEK | Polietereterketon |
| PET | Polietilen teraftalat |
| pH | Power of Hydrogen (asitlik veya bazlık derecesini ifade eden ölçü birimi) |
| PMMA | Polimetil metakrilat |
| PP | Polipropilen |
| PS | Polisülfon |
| PTFE | Politetrafloroetilen |
| PU | Poliüretan |
| PVC | Polivinilklorür |
| RA | Ringer asetat |
| RL | Ringer laktat |
| RNA | Ribonükleik Asit |
| rpm | Rotation per minute (dakikadaki dönme sayısı) |
| r- SVS | Düzenlenmiş (Regulated) Sentetik Vücut Sıvısı |
| $S_{BET}$ | BHA tozlarının BET cihazı kullanılarak ölçülen yüzey alanı |
| SBF | Simulated Body Fluid |
| SEM | Taramalı Elektron Mikroskobu |
| SR | Silikon kauçuk |

| | |
|---|---|
| SVS | Sentetik Vücut Sıvısı |
| XRD | X-Ray Diffraction |
| TG/DTA | Termo Gravimetrik Analiz/ Diferansiyel Taramalı Analiz |
| THA | Ticari Hidroksiapatit |
| Tris | Tris (hidroksimetil) amino metan |
| TTCP | Tetra Kalsiyum Fosfat |
| ULTI | Çok düşük sıcaklıkta izopirolitik karbon |
| Y-TZP | İtriyum Katkılı Tetragonal Zirkonyum Fosfat |

## ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa


Şekil 2. 1 Kemiğin hiyerarşik yapısı ..... 6
Şekil 2. 2 Femurda kortikal ve süngerimsi kemiklerin yerleşim düzeni ..... 7
Şekil 2. 3 SEM görüntüsü (a) trabekülar kemiğin merkezindeki trabeküller (b) kortikal kemikteki osteonlar ve osteositler..... 8
Şekil 2. 4 Haversian sisteminin görünümü ..... 9
Şekil 2. 5 Hidroksiapatit moleküllerinin kafes yapısı..... 11
Şekil 2. 6 Çeşitli kemik dokularının SEM görüntüleri (a) mineralize olmuş kemik dokusu (b) kollajen lifleri (c) Kollajen liflerinin boyuna görüntüsü (d) kollajen liflerinin görüntüsü ..... 12
Şekil 2. 7 Kemikteki kollajen moleküllerinin görünümü ..... 13
Şekil 2. 8 Kemik dokusunada yer alan osteoblastların renklendirilmiş SEM görüntüleri . ..... 15
Şekil 2. 9 Kemik dokusunda yer alan osteosit hücreleri..... 16
Şekil 2. 10 Kemiğin yıkımından sorumlu olan osteoklast hücresinin görünümü ..... 17
Şekil 2. 11 Kemik yapının maruz kaldığı mekanik yüklemeler: (a) basma (b) çekme (c) kesme (d) dönme (e) kırılma..... 18
Şekil 2. 12 Kemik yapının yük-uzama eğrisi ..... 18
Şekil 2. 13 Endokondral kemik oluşum aşamaları ..... 21
Şekil 2. 14 Dişin yapısı ..... 22
Şekil 2. 15 (a) Diş minesinin (b) Mine çubuklarının yapısı ..... 23
Şekil 2. 16 Dişin yapısında yer alan bölümlerin sertlik ve sağlamlık değerleri ..... 24
Şekil 2. 17 Dentinin hiyerarşik yapısı (a) Kollajen lifleri ile sarılı odontoblast hücrelerini gösteren pre-dentinin SEM görüntüsü (b) Kollajen lifçikleri ile liflerinin mineral kristallerle ilişkisini gösteren şematik diyagram (c) Dentinal tübüllerin gürülebildiği dentin yapısının SEM fotografı ..... 25
Şekil 2. 18 Dentinal tübüllerin yönelimi ..... 26
Şekil 2. 19 Dentinin yapısı ..... 26
Şekil 2. 20 Pulpa'nın renklendirilmiş SEM görüntüsü ..... 28
Şekil 2. 21 Dentinal tübüllerin olası yönelimleri ..... 28
Şekil 2. 22 Tübül yönelimlerinin SEM görüntüleri a, b. Dikey yönelimler c,d,e. Paralel yönelimler ..... 29
Şekil 2. 23 Dişin farklı katmanlarından alınan SEM görüntüleri ..... 30
Şekil 2. 24 Tübül yoğunluğu-eğilme mukavemeti arasındaki ilişki ..... 30

Şekil 2. 25 Dişin dış ve iç yüzeyinden kesilen parçaların SEM görüntüleri (a) Dış yüzey (b) İç yüzey ..... 31
Şekil 2. 26 Dişin SEM görüntüleri (a) 20 yaşında (b) 67 yaşında ..... 31
Şekil 3. 1 (a) Hücre (b) Doku boşluğu (c) Kan damarları ..... 34
Şekil 3. 2 Kanın bileşimi: kan plazması, beyaz kan hücreleri ve trombositler ile kırmızı kan hücreleri ..... 36
Şekil 3. 3 Kırmızı kan hücreleri ..... 37
Şekil 3. 4 Beyaz kan hücreleri ..... 38
Şekil 3. 5 Aktif hale gelmiş trombositlerin görünümü ..... 38
Şekil 3. 6 BOS'un görünümü ..... 41
Şekil 3. 7 Sağ gözün önden görünümü ..... 45
Şekil 3. 8 Üç tabakalı gözyaşının yapısı ..... 45
Şekil 3. 9 İnsan sütünün görünümü ..... 49
Şekil 4. 1 HA'in SEM görüntüleri (a) kontrol numunesi (b) %10 FBS içeren DMEM (c)%100 FBS içeren DMEM (d) DMEM çözeltisi ..... 62
Şekil 5. 1 Antik mısır mumyası ve mumyada bulunan yapay gözler ..... 69
Şekil 5. 2 Jules Marey tarafından tasarlanan yapay kalp cihazının görünümü ..... 70
Şekil 5. 3 Sağda metal esaslı kalça implantı ..... 75
Şekil 5. 4 Sağda ilaç salım sistemlerinde kullanılan bir polimerin SEM görüntüsü ve solda poli(metil metakrilat) esaslı intraoküler lenslerin görünümü ..... 76
Şekil 5. 5 Sağda oksijeneratör ve solda kan torbaları ..... 76
Şekil 6. 1 Seramik tozlarının SEM görüntüleri (a) $ZrO_2$ ve (b) $Al_2O_3$ ..... 82
Şekil 6. 2 Gözenekli cam seramik yapısının yüzey morfolojisinin SEM görüntüsü..... 85
Şekil 6. 3 MCPM seramiklerinin açık kimyasal yapısı ..... 86
Şekil 6. 4 Hidrojel (PVA) yüzeyinde oluşturulmuş OCP kristallerinin SEM görüntüsü 87
Şekil 6. 5 CDHA seramiklerine ait SEM görüntüsü ..... 88
Şekil 6. 6 α-TCP seramiğinin SEM görüntüsü ..... 88
Şekil 6. 7 1150°C'de sinterlenmiş β-TCP seramiğinin SEM görüntüsü ..... 89
Şekil 6. 8 Metal yüzeyini kaplayan amorf kalsiyum fosfatın AFM mikroskobu görüntüsü ..... 90
Şekil 6. 9 Gözenekli hidroksipatit yapısına ait SEM görüntüsü ..... 90
Şekil 7. 1 Kemik dokusu (sağda) ve hidroksiapatitin (solda) yapısının benzerliği ..... 95
Şekil 7. 2 HA kristallerinin birim hücre yapısı ..... 95
Şekil 7. 3 $OH^-$ gruplarının fazlasının çıkarıldığı süper HA kafes yapısı ..... 96
Şekil 7. 4 HA kristallerinin hekzagonal rombik prizma yapısı ..... 96
Şekil 7. 5 HA kristallerinin SEM görüntüleri (a) sulu çözeltilerden çöktürülen , (b) sulu çözeltilerden çöktürüldükten sonra 1200°C'de kalsine edilen ..... 99
Şekil 7. 6 CaPTris çözeltisi kullanılarak çöktürülen HA tozlarının SEM görüntüsü ... 100
Şekil 7. 7 HA'in (a) XRD spektrumu ve (b) SEM görüntüsü..... 102
Şekil 7. 8 HA seramik tozlarının (a) XRD (b) TEM görüntüleri ..... 104
Şekil 7. 9 Şok dalga yöntemi ile sentezlenen HA'in SEM görüntüsü ..... 104
Şekil 7. 10 HA seramiklerinin XRD spektrumları (a) pH 12,9 (b) 11,4 (c) 9,7 ..... 105
Şekil 7. 11 HA seramiklerinin SEM görüntüleri (a) pH 12,9 (b) 11,4 (c) 9,7 ..... 106
Şekil 7. 12 550 W mikrodalga gücünde sentezlenen HA tozlarının TEM görüntüleri (a) iğne yapısında (b) küresel yapıda ..... 106

Şekil 7. 13 Farklı mikrodalga enerjisi kullanılarak sentezlenen HA tozlarının XRD spektrumu (a) 250 W, (b) 350 W, (c) 450 W ve (d) 550W ..... 107
Şekil 7. 14 900-1300 sinterlenen HA tozlarının XRD spektrumları ..... 108
Şekil 7. 15 Değişik sıcaklıklarda sinterlenen HA tozlarının SEM görüntüleri (a)900°C (b) 1000°C (c) 1200°C (d) 1300°C ..... 109
Şekil 7. 16 Fosterit, hidroksiapatit ve biyoaktif cam seramikleri ile oluşturulan kompozit yapının SEM görüntüsü ..... 111
Şekil 7. 17 HA kaplanmadan önce (sağda) ve sonra (solda) metal yüzeyinin SEM görüntüleri ..... 112
Şekil 7. 18 NanOss™ isimli yapısal cihazın görünümü ..... 115
Şekil 7. 19 Ostim® toz ve enjekte edilebilir formda ..... 115
Şekil 7. 20 Cerabone®; toz ve bulk formunda ..... 116
Şekil 7. 21 Hidroksiapatitin oküler implant uygulaması ..... 117
Şekil 7. 22 Hidroksiapatitin oküler protez uygulaması ..... 117
Şekil 7. 23 Orta kulak implantına ait bir uygulama ..... 117
Şekil 8. 1 SVS çözeltilerinde sentezlenen HA tozları (a) Taş, (b) Cengiz ..... 121
Şekil 9. 1 Çözeltilerin hazırlnamasında kullanılmış cihazların görünümü; (a) Ultra saf su cihazı (b) Hassas terazi (c) pH metre (d) Ultrasonik homojenizatör ... 124
Şekil 9. 2 Çözeltilerin hazırlanmasında ve Ha tozlarının sentezinde kullanılmış olan cihazların görünümü; (a) Isıtıcılı-manyetik karıştırıcı (b) Isıtıcılı manyetik karştırıcılı su banyosu (c)Incucell inkübatör (d) Binder inkübatör (e) Protherm kül fırını ..... 125
Şekil 9. 3 Sentezlenmiş numunelerin analizlerinde kullanılmış cihazların görünümleri (a) FT-IR (b) XRD (c) FEG-SEM ..... 125
Şekil 9. 4 Sentezlenmiş numunelerin analizlerinde kullanılmış cihazların görünümleri (a) TG-DTA, (b) Zeta-Sizer, (c) BET (d) Ultrapiknometre..... 126
Şekil 9. 5 BHA üretimine ait genel akış şeması ..... 130
Şekil 9. 6 80°C' de kurutulmuş BHA seramik tozlarının XRD spektrumları ..... 134
Şekil 9. 7 900°C'de sinterlemiş BHA seramik tozlarının XRD spektrumları ..... 135
Şekil 9. 8 1200°C'de 6 saat sinterlenmiş BHA tozu ..... 136
Şekil 9. 9 Ticari hayvan kaynaklı HA (HHA) ve 900°C'de sinterlenmiş ticari sentetik HA (SHA) seramik tozlarının XRD spektrumu ..... 136
Şekil 9. 10 80°C'de kurutulmuş BHA seramik tozlarına ait FT-IR spektrumları (a) BHA-1, (b) BHA-2, (c) BHA-3, (d) BHA-4 ..... 138
Şekil 9. 11 900°C'de kurutulmuş BHA seramik tozlarına ait FT-IR spektrumları (a) BHA-1S, (b) BHA-2S, (c) BHA-3S, (d) BHA-4S ..... 139
Şekil 9. 12 Hayvan kemiğinden elde edilen HA tozlarının TG/DTA eğrileri ..... 140
Şekil 9. 13 BHA-1 seramik tozuna ait TG/DTA eğrisi ..... 141
Şekil 9. 14 BHA-2 seramik tozlarına ait TG/DTA eğrileri..... 141
Şekil 9. 15 BHA-3 seramik tozlarına ait TG/DTA eğrileri..... 142
Şekil 9. 16 BHA-4 seramik tozlarına ait TG/DTA eğrileri..... 142
Şekil 9. 17 80°C'de kurutulmuş ve 900°C sinterlenmiş BHA seramik tozlarının mikrografları (a) BHA-1 (b) BHA-2 (c) BHA-3 (d) BHA-4 (e) BHA-1S (f) BHA-2S (g) BHA-3S (h) BHA-4S..... 144
Şekil 9. 18 Hayvan kemiğinden elde edilmiş ve 900°C'de sinterlenmiş hidroksiapatitin SEM görüntüsü ..... 145

Şekil 9. 19 BHA seramik tozlarının Zeta-Sizer ile ölçülen şiddet-parçacık boyut dağılım grafikleri (a) BHA-1 (b) BHA-2 (c) BHA-3 (d) BHA-4 ..... 148
Şekil 9. 20 BHA seramik tozlarının Zeta-Sizer ile ölçülen şiddet-parçacık boyut dağılım grafikleri (a) BHA-1S (b) BHA-2S (c) BHA-3S (d) BHA-4S ..... 149

## ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa


Çizelge 2. 1 Vücuttaki sert dokuların inorganik kısmının, ana bileşeni olan hidroksiapatit (HA) molekülünün, yapısındaki elementler ve miktarları .. 5
Çizelge 2. 2 Hiyerarşik düzeyler ve boyut dağılımları ..... 10
Çizelge 2. 3 Kortikal kemik, süngerimsi kemik ve HA'nın mekanik dayanımları ..... 10
Çizelge 2. 4 Kollajenöz proteinler ve vücuttaki görevleri ..... 15
Çizelge 2. 5 Trabeküler kemiğin elastik modül değerleri, test yöntemi ve kaynağı ... 19
Çizelge 3. 1 Plazmayı oluşturan bileşikler ve miktarları ..... 37
Çizelge 3. 2 1000 mL idrardaki maddeler ve miktarları ..... 40
Çizelge 3. 3 BOS'un bileşiminde yer alan maddelerin yaşa bağlı olarak değişen miktarları ..... 43
Çizelge 3. 4 Gözyaşı sıvısının yapısında bulunan elektrolitler organik maddeler, proteinler ve miktarları ..... 46
Çizelge 3. 5 Perikart boşluğu sıvılarının bileşimleri ve miktarları pH: 6,2 ..... 48
Çizelge 3. 6 İnsan sütünde yer alan bileşikler ve miktarları ..... 50
Çizelge 3. 7 Tükürük' ün bileşimi ve miktarları..... 51
Çizelge 3. 8 Pankreas sıvısında bulunan iyonlar ve miktarları..... 52
Çizelge 3. 9 Pankreasın ekzokrin salgısında bulunan hormonlar ve bileşimleri..... 53
Çizelge 4. 1 İnsan kan plazmasında ve çeşitli sentetik vücut sıvılarında bulunan iyonlar ve miktarları ..... 58
Çizelge 4. 2 1000 mL c-SVS, r-SVS, i-SVS ve m-SVS hazırlamak için gereken reaktifler ve saflık dereceleri ve miktarları ..... 59
Çizelge 4. 3 Lac-SVS çözeltisinin iyon konsantrasyonlarının Tris-SVS çözeltilerinin iyon konsantrasyonlarıyla kıyaslanması..... 60
Çizelge 4. 4 SVS ve 1,5-SVS çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan reaktifler ve miktarları ..... 61
Çizelge 4. 5 MEM ve DMEM çözeltilerinin bileşikler ve miktarları..... 63
Çizelge 5. 1 316L Paslanmaz Çelik, Co-Cr-Mo, Grade 4 Ti ve Ti-6Al-4V metal alaşımlarının yapısındaki elementler ve kütlece % miktarları ..... 73
Çizelge 5. 2 Metalik malzemelerin ve kortikal kemiklerin bazı mekanik özellikleri .. 75
Çizelge 5. 3 Çeşitli polimerlerin biyomedikal uygulamalarına örnekler..... 77
Çizelge 5. 4 Bazı polimerik malzemelerin mekanik özellikleri..... 78
Çizelge 6. 1 $Al_2O_3$ implantlarının ISO standartlarına göre bazı fiziksel özellikleri..... 83

Çizelge 6. 2 İtriyum (TZP) ve magnezyum (Mg-PSZ) oksit kullanılarak kısmen kararlı hale getirilen tetragonal zirkonya seramiklerinin fiziksel özellikleri ..... 84
Çizelge 6. 3 Kalsiyum fosfat sereniklerinin Ca/P oranları, kimyasal formülleri ve 25°C'deki çözünürlükleri ile pH değerleri ..... 91
Çizelge 6. 4 Biyoseramik malzemler ve uygulama alanları ..... 93
Çizelge 7. 1 Apatit $M_{10}(RO_4)X_2$ genel kimyasal formülünde M, R ve X yerine gelebilecek elementler ..... 94
Çizelge 7. 2 Hidroksiapatit kristallerinin kafes parametrelerinin değerleri ..... 97
Çizelge 7. 3 Saf HA'nın mekanik özellikleri ..... 98
Çizelge 7. 4 1000 mL CaPTris çözeltisi hazırlamak için gereken reaktifler ve miktarları ..... 100
Çizelge 8. 1 Sentezlenmiş HA örneklerinin kafes parametreleri ve birim hücre hacmi ..... 121
Çizelge 9. 1 SVS çözeltisinde bulunan kimyasallar, saflık dereceleri ve miktarları ... 126
Çizelge 9. 2 BHA sentezinde kullanılmış olan kalsiyum ve fosfor kaynaklarının miktarları, SVS ve $NH_4OH$ çözeltilerinin hacimleri ile çözeltilerin pH değerleri ..... 129
Çizelge 9. 3 FT-IR spektrumunda yer alan HA seramik tozlarının fonksiyonel grupları ve dalga boyu değerleri ..... 137
Çizelge 9. 4 BHA seamik tozlarının yüzey alanı değerleri ..... 145
Çizelge 9. 5 Sentezlenen BHA seramik tozlarının BET metodundan, SEM fotoğraflarından hesaplanan ve Zeta-Sizer ile ölçülen ortalama parçacık boyutları ..... 147
Çizelge 9. 6 BHA seramik tozlarının yoğunluk ve bağıl yoğunluk değerleri ..... 147

# ÖZET

## SENTETİK VÜCUT SIVISINDA HİDROKSİAPATİT HAZIRLANMASI

Aysu KARAKAŞ

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Müzeyyen DOĞAN

Eş Danışman: Doç. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

İnsan organizmasıyla mükemmel bir biyouyumluluğa sahip olan ve kemiğin inorganik kısmını oluşturan hidroksiapatit (HA), sert dokuların onarımı ve yapılandırılması amaçlarına yönelik olarak biyomalzeme üretiminde kullanılmaktadır. $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ kimyasal formülüne sahip olan ve biyoaktif bir seramik olan hidroksiapatit fizyolojik şartlar altında yüksek kararlılık gösterir. Bu çalışmada; fizyolojik koşullar (37°C, pH 7,4) taklit edilerek insan kan plazmasına benzer bileşimde hazırlanan sentetik vücut sıvıları (SVS) içerisinde, kalsiyum nitrat tetrahidrat [$Ca(NO_3)_2.4H_2O$], kalsiyum hidroksit [$Ca(OH)_2$] ile diamonyum hidrojen fosfat [$(NH_4)_2HPO_4$] ve ortofosforik asit [$H_3PO_4$], başlangıç maddeleri kullanılarak hazırlanmış çözeltilerden biyomimetik hidroksiapatit (BHA) tozu sentezlenmiş ve farklı başlangıç maddelerinin üretilen tozların özellikleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bugüne kadar literatürde HA tozları, $Ca(NO_3)_2.4H_2O$-$H_3PO_4$, $Ca(OH)_2$-$H_3PO_4$, $Ca(OH)_2$-$(NH_4)_2HPO_4$ başlangıç maddeleri kullanılarak HA sentezi, kimyasal yöntemlerle sentezlenmiş olup, mevcut çalışmada ilk kez SVS çözeltileri içerisinde biyomimetik yöntemle gerçekleştirilmiştir. Elde edilen tozların kimyasal yapıları FT-IR ve XRD, termal davranışları ise TG/DTA ile incelenmiştir. Sonuçlar, sentezlenen tozların saf HA yapısında olduğunu ve yüksek sıcaklılarda bozunmaya uğramadığını göstermiştir. Sentezlenen tozların parçacık boyutu, yüzey alanı ve morfolojileri sırasıyla Zeta-Sizer, BET ve SEM analizleri ile belirlenmiştir. BHA tozlarının

yoğunluk değerleri ise ultra piknometre kullanılarak ölçülmüştür. Sonuç olarak farklı başlangıç maddeleri kullanımının, elde edilen BHA'nın, tanecik boyutu ve morfolojik özellikleri üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hidroksiapatit, Biyomimetik, Sentetik Vücut Sıvısı, Karakterizasyon

## ABSTRACT

### PREPARATION OF HYDROXYAPATITE IN SIMULATED BODY FLUIDS

Aysu KARAKAŞ

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Müzeyyen DOĞAN

Co-Advisor: Assoc. Prof. Dr. Afife Binnaz HAZAR YORUÇ

Hydroxyapatite (HA) which has a great biocompatiblity with human organism and formed an inorganic part of the bone is used as a biomaterial to repair hard tissues and their configurations. HA formulated as $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ has a high stability under physiological conditions (37°C, pH 7.4). In this study, biomimetic HA powder (BHA) has been synthesized simulating physiological conditions into synthetic body fluids (SBF) which has the similar composition with human blood plasma by using precursors such as calcium nitrate tetra hydrate [$Ca(NO_3)_2.4H_2O$], calcium chloride [$CaCl_2$], calcium hydroxide [$Ca(OH)_2$] and di ammonium hydrogen phosphate [$(NH_4)_2HPO_4$]. Also the effect of different precursors on properties of synthesized powders has been investigated. Literature reported that current research focused on the synthesis of HA powders carried out using chemical precipitation method and $Ca(NO_3)_2.4H_2O$-$H_3PO_4$, $Ca(OH)_2$-$H_3PO_4$, $Ca(OH)_2$-$(NH_4)_2HPO_4$ precursors. In this study, the synthesis of HA powder is carried out using biomimetic method. Chemical structures of synthesized powders have been examined by FT-IR and XRD. Results showed that synthesized powders have a pure HA structure and exhibit a great stability at high temperature. Thermal behavior of synthesized powders was inevtigated by using TG/DTA analysis and it was found that BHA exhibits a great stability at high temperature. The determination of partical size, surface area and morphological structure of synthesized powders have been characterized by Zeta-Sizer, BET and SEM analysis, respectively.

Also density of the synthesized powder was measured by using ultrapicnometer. As a result using different pre-materials have affected to particle size and morphological properties of BHA.

**Key words:** Hydroxyapatite, Biomimetic, Simulated Body Fluids, Characterization

# BÖLÜM 1

# GİRİŞ

## 1.1 Literatür Özeti

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla (kan vb.) temas ederler. Günümüzde biyomalzemeler: hastalıklı veya hasar görmüş kısımların yerine, iyileşmeye yardımcı olmak için, fonksiyonelliği arttırmak için, kozmetik problemleri düzeltmek için, tedaviye yardımcı olmak için, teşhise yardımcı olmak için ve fonksiyon bozukluklarını düzeltmek için kullanılırlar. Malzeme cinsine göre biyomalzemeler; Metalik Biyomalzemeler, Biyoseramikler, Polimerik Biyomalzemeler ve Kompozitler olarak sınıflandırılabilirler.

İmplant olarak kullanılmaya uygun yapay malzemeler canlı içi ve canlı dışı ortamlarda test edilirler. Bu testler materyallerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerini incelemeyi ve bu malzemelerin insan vücuduna uygunluğunun saptanmasını hedefler. Vücut dışı biyoaktivite testlerinde materyal, kan plazmasının inorganik parçasının benzeri olan, içinde hücre kültürü bulunan veya bulunmayan bir sulu çözeltiye maruz bırakılır. Ardından çözelti ve materyalin birbirini etkileyişi gözlemlenir. Önemli olan sıcaklığın, bileşimin, çözeltinin pH değerinin, statik ve dinamik şartlara maruz kalma durumunun, materyalin yüzey alanının ve çözeltinin hacminin tam olarak saptanmasıdır. Sentetik vücut sıvısı(SVS) olarak adlandırılan elektrolit çözeltileri literatürde en beğenilen model çözeltidir. SVS, hücresiz kan plazması taklit edilerek hazırlanan bir sıvıdır. SVS' deki iyon konsantrasyonları, insan kan plazmasındaki değerlere hemen hemen eşittir. SVS yaygın bir şekilde yapay materyallerin canlı dışı değerlendirilmelerinde ve kemik benzeri apatit oluşumunda kullanılmaktadır.

Hidroksiapatit olarak da adlandırılan hidroksiapatitler(HA) doğal olarak meydana gelen bir mineraldir. $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ formülüne sahip bir kalsiyum apatit formudur fakat genelde kristal hücre birimleri iki şekilde oluşabildiğinden (heksagonal-dipramidal) $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ formülüyle gösterilir. Kemiğin %50' sinden fazlası kemik minerali olarak da bilinen inorganik hidroksiapatit formundaki mineralden oluşur. Dişlerin mine ve dentin tabakasında da bulunur. Bu nedenle diş ve kemik gibi sert dokuların tedavisinde sentetik HA ürünleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat kimyasal yöntemlerle sentezlenmiş HA ürünleri canlı ortamdaki vücut sıvılarına ait bileşenlerden, pH değişimlerinden etkilenmektedir. Bu olumsuz koşullar HA ürünlerinde yapısal bozulmalara neden olur. SVS kullanılarak sentezlenen HA tozları ve bu tozlardan elde edilen ürünler, biyolojik ortama kolaylıkla uyum sağlamakla birlikte üstün özellikler gösterirler. SVS çözeltilerinde sentezlenen HA tozları SEM, XRD, FT-IR ve EDS gibi yöntemlerle karakterize edilebilirler.

## 1.2 Tezin Amacı

Kalsiyum hidroksiapatit, vücuttaki sert dokuların ana bileşeni olduğundan dental ve medikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, genellikle çeşitli başlangıç maddelerinden değişik kimyasal metotlarla çöktürme şeklinde uygulanmıştır. Değişik formlarda üretilmiş olan HA malzemelerinin biyolojik ortamdaki uyumluluğu ile ilgili uygulamalarda önemli sorunlar yaşanmaktadır. Son birkaç yıl içinde biyolojik ortamı taklit eden koşullarda yani biyomimetik yöntem olarak adlandırılan metotlarla, HA malzemeleri üretimine önem verilmeye başlanmıştır. Bu nedenle mevcut tez çalışması, biyolojik ortam koşullarında HA üretimini ve farklı başlangıç maddelerinin sentezlenen HA seramik tozlarının özellikleri üzerine etkisinin incelenerek, biyomedikal ve dişçilik malzemesi uygulamalarında kullanılmak üzere en uygun malzemenin belirlenmesini hedeflemektedir.

## 1.3 Hipotez

Projenin amacı kısmında açıklanan nedenlerle biyomimetik malzeme üretimi son birkaç yıldan bu yana hız kazanmıştır. Bunun nedeni elde edilen malzemelerin özelliklerinin biyolojik ortama yüksek oranda uyum sağlamasıdır. Ülkemizde de biyomimetik çalışmalara önem verilmesi, bu konuda hem bilimsel çalışma gruplarının oluşması hem

de medikal malzemelerin üretimini desteklemek açısından büyük önem taşımaktadır. Türkiye özellikle biyomedikal malzemelerin kullanımı açısından neredeyse tamamen dışa bağımlı durumdadır.

Yukarda açıklanan nedenler, ülkemizin biyomedikal malzemeler alanında acilen üretime geçmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Mevcut çalışma; ülkemizin biyomedikal malzeme ihtiyaçlarını karşılamayı, yüksek fiyatlarla ithal edilen HA esaslı malzemelerin daha ekonomik bir biçimde üretimini sağlamayı amaçlamaktadır.

# BÖLÜM 2

# VÜCUTTAKİ SERT DOKULAR

Dokular temel olarak, epitelyum, kas, sinir ve bağ dokular olmak üzere sınıflandırılabilir [1]. Bu dokular, eşbiçimli (homotipik) veya gelişigüzel (heterotipik) yapıda bulunabilirler. Homotip dokular, hücrelerin ve matris bileşenlerinin yapıda belirli bir düzen içerisinde dağılması sonucu oluşurken, heterotip dokular ise hücrelerin ve matris bileşenlerinin gelişi güzel yapılanması sonucunda meydana gelirler [2]. Heterojen dokular genellikle sert ve yumuşak dokuların ara yüzeylerinde bulunurlar. Vücuttaki yumuşak dokular olan ligament, tendon ve kıkırdak, organlar ve diğer yapılar arasında bağlantı ve destek sağlarken, sert dokulardan olan kemik ve diş temel olarak vücudun şeklini belirler ve hareket edebilmek için gerekli olan mekanik kuvveti sağlarlar [3].

## 2.1 Kemik

Kemik, damarlar aracılığı ile beslenen canlı ve bağlayıcı bir dokudur [4]. İnsan iskelet sisteminin ana bileşeni olup, günlük yaşantımızda oldukça önemli fonksiyonlar sağlar [5].

Kemik, temel olarak, Tip 1 kollajen ve bu yapı içerisinde dağılmış hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, HA] kristallerini içerir. Yapısal matris ve serum proteinleri ile büyüme faktörleri kemiğin yapısında bulunan diğer bileşenlerdir [6].

İnsan iskelet sisteminde oldukça çeşitli boyut ve yapıya sahip olan yaklaşık 206 adet kemik bulunur. Kemiğin ortalama boyutu ve yapısal özellikleri ile kemiği oluşturan dokuların sıralanışı, mekanik fonksiyonelliğin sağlanmasında oldukça kritik bir öneme sahiptir [7].

### 2.1.1 Kemik Anatomisi ve Hiyerarşisi

Kemik; birbiriyle belirli bir uyum içerisinde birleşmiş, nano ölçekte, organik ve inorganik bileşenler içeren nanokompozit bir malzemedir. Kemiğin %33,3'ünü organik kısım ve %66,7'sini inorganik kısım oluşturur. Organik matrisi kollajen, nankollajenöz proteinler (sialoprotein, osteokalsin, osteonektin, osteopontin ve proteoglikan gibi), kan damarları ve kemik hücreleri (%2) oluşturur. İnorganik kısım; %93,46 hidroksiapatit, %3 kalsiyum florür, %1,74 magnezyum fosfat, %1,8 sodyum klorür içermekle birlikte %5-8 oranında su içerebilirler. Bazı araştırmacılar %1 oranında yağ içerebileceğini de belirtmektedir. Kemiğin organik kısmı (helikal kollajen yapısı) kemiğe elastikiyet ve dayanıklılık verirken, inorganik kısmı (kristalin hidroksiapatit) sertlik ve sağlamlık verir [8-12]. Çizelge2.1'de vücuttaki sert dokuların inorganik kısmının, ana bileşeni olan hidroksiapatit (HA) molekülünün, yapısındaki elementler ve miktarları verilmiştir [13].

Çizelge 2. 1 Vücuttaki sert dokuların inorganik kısmının, ana bileşeni olan hidroksiapatit (HA) molekülünün, yapısındaki elementler ve miktarları [13]

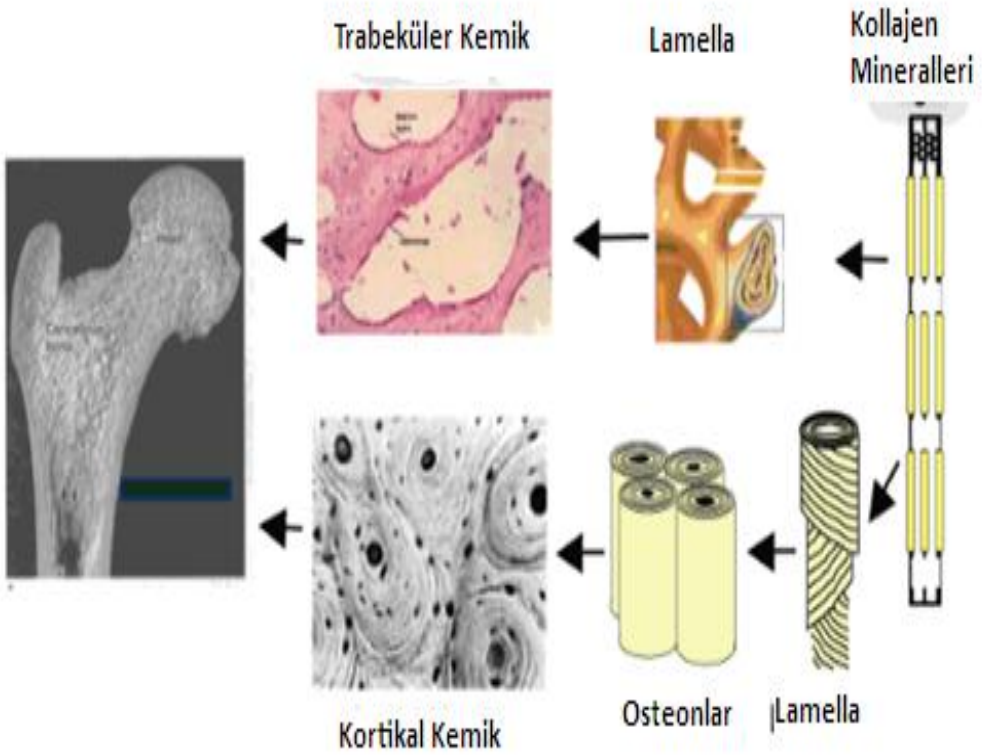
| Bileşim, kütlece % | Mine | Dentin | Sementum | Kemik | HA |
|---|---|---|---|---|---|
| Kalsiyum[a] | 36,5 | 35,1 | [c] | 34,8 | 39,6 |
| Fosfor[a] | 17,7 | 16,9 | [c] | 15,2 | 18,5 |
| Ca/P (mol oranı)[a] | 1,63 | 1,61 | [c] | 1,71 | 1,67 |
| Sodyum[a] | 0,5 | 0,6 | [c] | 0,9 | - |
| Magnezyum[a] | 0,44 | 1,23 | [c] | 0,72 | - |
| Potasyum[a] | 0,08 | 0,05 | [c] | 0,03 | - |
| Karbonat[b] | 3,5 | 5,6 | [c] | 7,4 | - |
| Flor[a] | 0,01 | 0,06 | [c] | 0,03 | - |
| Klor[a] | 0,3 | 0,01 | [c] | 0,13 | - |
| Pirofosfat[b] | 0,022 | 0,10 | [c] | 0,07 | - |
| Toplam inorganik | 97 | 70 | 60 | 65 | 100 |
| Toplam organik | 1,5 | 20 | 25 | 25 | - |
| Su | 1,5 | 10 | 15 | 10 | - |

[a]Kül edilmiş örnek

[b]Kül edilmemiş örnek

[c]Literatürde kesin bir değer bulunmamakta fakat dentinle benzer olduğu düşünülmektedir

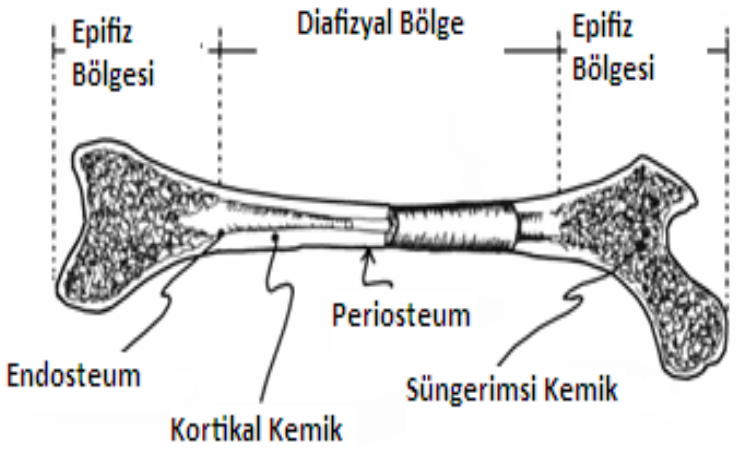
Kemiğin mekanik özelliklerini anlayabilmek için bileşimindeki fazların mekanik özelliklerini ve hiyerarşik yapıyı oluşturan bileşenler arasındaki ilifkiyi anlamak gerekir. Bu hiyerarşik oluşuma sahip yapı düzensizdir. Çünkü kemiği meydana getiren bileşenler belirli bir düzene ve yönelmeye sahip değildir. Bu sebeple kemik heterojen ve anizotropik bir özellik sergiler [14]. Kemik; makroskopik düzey [süngerimsi (trabeküler) kemik ve kompakt (kortikal) kemik], doku düzeyi (10-50 mm, kanal sistemleri, osteonlar, kiriş kemiği), mikroyapısal düzey (birkaç yüz nanometreden 1 mm'ye kadar olan yapılar, örneğin; kollajen lifler, mineraller, hücreler) ve ultrayapısal düzey (100 nm'nin altındaki yapılar, örneğin; mineral, kollajen molekülleri ve kollajenöz proteinler) olmak üzere dört hiyerarşik düzey içerir [15]. Bu hiyerarşik düzeyler Şekil 2.1'de gösterilmiştir.




Şekil 2. 1 Kemiğin hiyerarşik yapısı [15]

Kemiğin makroskopik düzeyini, sert ve süngerimsi kemik dokuları oluşturur. Bu düzey, tüm seviyelerin sahip olduğu yapı ve malzeme özelliklerinin tamamını temsil eder. Oluşumunu tamamlamış yapının geometrisi, kemiğin mekanik özelliklerini belirlemekle birlikte organizmaya yapısal destek ve hareket yardımı sağlar. Bu iki kemik dokusunun femurdaki yerleşim düzeni Şekil 2.2'de gösterilmiştir [16], [17].

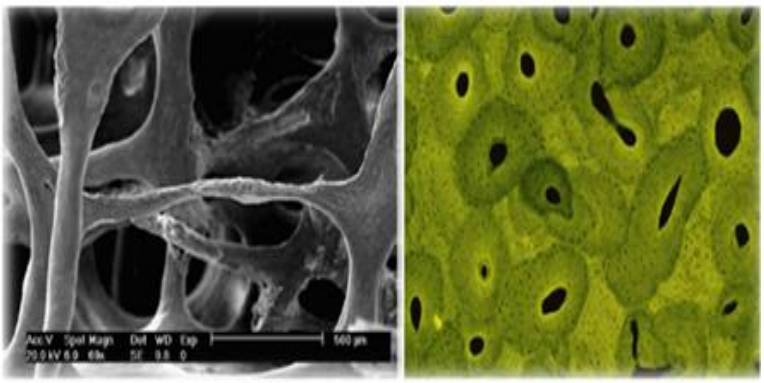
Kemiğin en dış yüzeyi pürüzsüzdür ve “periosteum” olarak adlandırılır. Bu düzeyde şekil değişiklikleri minimum düzeydedir. Yapının mekanik mukavemeti, kemiğin toplam geometrisi ve doku dağılımının bir türevidir [18]. Trabekülar kemik, uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunur, çubuk ve tabaka şeklinde düzenlenmesinin bir sonucu olarak anizotropik bir yapı sergiler. Kortikal kemikler oldukça kompakt olup, yapısını oluşturan osteonların yuvarlak şekline bağlı olarak ortotropik özelliktedir [19].




Şekil 2. 2 Femurda kortikal ve süngerimsi kemiklerin yerleşim düzeni [17]

Kemiğin doku düzeyi, kortikal ve trabeküler kemiklerin mikro yapısal özellikleriyle ilgilidir (Şekil 2.3). Bu yapıların içerisinde dağılmış olan osteonlar ve/veya trabeküller, kemik genel yapısının kararlılığının sağlanmasına yardımcı olurlar. Doku düzeyi, organizmadaki kemiklerin yeniden oluşumu sırasında yapıdaki değişikliklerin gözlemlenebildiği ilk düzeydir. Şekil bakımından tekrar düzenlenme, yapının görünüm özelliklerini etkiler. Şekil bakımından farklı yapıların oluşumu, anatomik bölgeye ve yük taşıma koşullarına bağlıdır [19].

Kortikal kemik, osteon merkezi boyunca sadece mikroskopik kanallar içerirken, trabeküler kemikler oldukça poröz bir yapıya sahiptir. Yapısal düzeydeki mekanik fonksiyon, kemiğin tamamı için destek sağlar ve özellikle trabeküler kemik ani kuvvetleri absorplayabilir ve basma yüklerine karşı direnç gösterebilir. Mekanik mukavemet; trabeküler kalınlık, kemik mineral yoğunluğu ve kemik yüzeyinin kemik hacmine oranı gibi çeşitli geometrik kısıtlamalara bağlıdır [7], [8].



a b

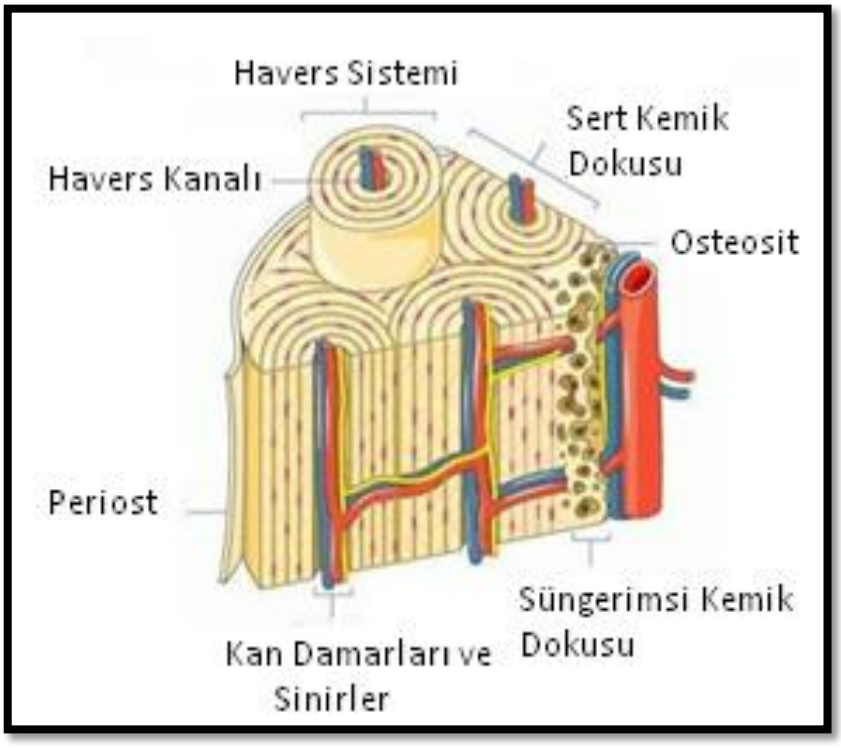
Şekil 2. 3 SEM görüntüsü (a) trabekülar kemiğin merkezindeki trabeküller (b) kortikal kemikteki osteonlar ve osteositler [7], [8]

Kompakt kemik eş merkezli yuvarlak bir yapıya sahip kemik yaprakçılarından oluşur. Kemiğin uzun ekseni boyunca uzanan, eş merkezli kemik yaprakçıkları *"Haversian sistemini (osteon)"* oluşturur (Şekil 2.4). Haversian sisteminin görevi kompakt kemik içerisinde besinlerin dağıtılmasını sağlamaktır. Pek çok haversian sisteminin bir araya gelmesi, kompakt kemiğe dayanıklılık sağlar. Haversian sisteminin merkezinde *"Haversian kanalı"* olarak bilinen kanallar bulunur. Haversian kanalları Haversian sisteminin uzunluğunu belirler. Bu kanallar içerisinde kan damarları ve sinirler bulunur [20]. Havers kanalı içinde ayrıca bağ dokusu ile çevrili kapiller, arteriol ve venüller bulunur. Periost altından başlayarak kompakt dokuyu enlemesine geçen ve Havers kanallarını da enlemesine birbirine bağlayan kanallara *"Volkman kanalları"* denir. Trabeküler kemikler, kemiğin üzerine etki eden, basma ve çekme gerilimlerine göre dizilim gösterirler. Kemik üzerine gelen zorlamaların değişmesine bağlı olarak trabeküllerin de dizilim ve sayısı değişir. Böylece kemik zorlayıcı etkiler altında yeniden biçimlenme gösterir [21].

İkinci düzey olan doku düzeyinin altında, kollajen moleküllerinin ve minerallerin osteoklastlar tarafından mineralize edilmesi sonucu oluşan kollajen lifleri bulunur ve bu yapı kemiğin mevcut malzeme özelliklerinin esası olan mikroyapısal düzeyi meydana getirir. Kemik hiyerarşisinde en alt kısımda görülen düzey ultrayapısal düzeydir. Bu düzey kimyasal ve kuantum etkileşimleri sonucu meydana gelir [22]. Bu düzey kollajen molekülleri ve hidroksiapatit gibi minerallerden oluşur. Pek çok çalışma ultrayapısal düzeyin mekanik özelliklerinin, kollajenin yönlenmesine ve kollajen yapıları üzerinde

biriken mineral miktarına bağlı olduğunu belirtmektedir. Mineralizasyon derecesi kemiğin rijitliğini etkiler [23].

Kemiği hiyerarşik olarak sınıflandırmak bazı avantajlar sağlar. Kemiğin farklı hiyerarşik düzeylerde incelenmesi, farklı yapıların ve dokuların kolaylıkla karşılaştırılabilmesine olanak sağlar. Kemiğin hiyerarşik yapısını belirten bu düzeyler, birbiri ardına gelen düzeyler arasındaki boyut büyüklüklerini ifade eder [23]. Her bir düzey, alt katmanında yer alan fonksiyonel ve yapısal destek sağlayan düzeylere bağlıdır (Çizelge2.2). Farklı yapısal düzeylerdeki kemiklerin, mekanik özellikleri değişiklik gösterir. Young modülü sert kemiklerde büyük oranda kemiğin mineral içeriğine bağlıdır [24]. Örneğin; kortikal kemikler için çekme gerilimlerine ait Young modülü değerleri 16–20 GPa arasında (makro yapı) değişirken, eğilme değerleri 5,4 GPa (mikro yapı)'dır [25], [12]. Vertebral trabeküler üzerinde yapılan ölçümlerde ise Young modülü değerinin 13,5–2,0 GPa arasında değiştiği görülür [26]. Weaver ve Chalmers (1966) [27] trabeküler kemiklerin $m^2$ başına 3,81–8,25 MN arasında değişen basınca dayanabildiğini belirlemişlerdir. Bell ve arkadaşları (1977) [27] ise insan omurgasının maruz kaldığı basıncı ve dayanabileceği maksimum basıncı test etmişler ve bu basıncın $m^2$ başına 1,27–13,7 MN arasında değiştiğini gözlemlemişlerdir.




Şekil 2. 4 Haversian sisteminin görünümü [28]

Çizelge 2. 2 Hiyerarşik düzeyler ve boyut dağılımları [29]

| Düzey | Çap |
|---|---|
| Kemik Bütünü | 3 – 750 mm |
| Makroskopik Düzey | 75 – 200 µm (T); 75 µm – 8 mm (K)<br>100 – 300 µm (S); 100 µm – 5 mm (K) |
| Doku Düzeyi | 20 – 75 µm (T)<br>20 – 100 µm (S) |
| Mikroyapısal Düzey | 1 – 20 µm (T)<br>3 – 20 µm (S) |
| Ulrayapısal Düzey | 0,06 – 0,4 µm (T)<br>0,06 - 0,6 µm (S) |

T: Trabeküler kemik, S: Süngerimsi kemik, K: Kafatası kemiği

Kemiğin dayanabileceği kuvvet aşıldığında kemik dokusunun devamlılığı bozulur, yani kemikte çatlak ve kırıklar oluşur. Bu değerlerin altındaki kuvvet uygulamalarında ise kemik, bu statik koşul değişikliğine biçimini değiştirerek yanıt verir [27].

Çizelge 2. 3 Kortikal kemik, süngerimsi kemik ve HA'nın mekanik dayanımları [27]

| Mekanik özellik | Kortikal Kemik | Süngerimsi Kemik | Yoğun HA |
|---|---|---|---|
| Basma Mukavemeti (MPa) | 100-230 | 2-12 | 430-920 |
| Eğilme/Bükülme Mukavemeti (MPa) | 50-150 | 10-20 | 17-110 |
| Kırılma Mukavemeti ($MPa.m^{1/2}$) | 2-12 | NA* | 1 |

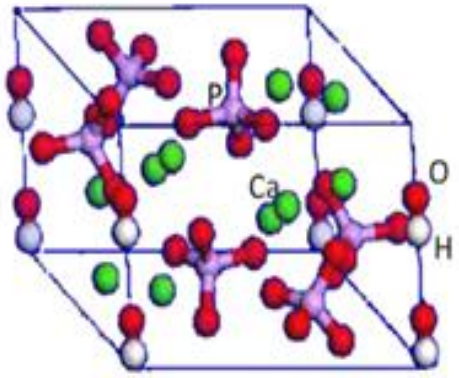
*Literatürde mevcut sayısal bir değer bulunmamaktadır.

Kemiğin temel yapı taşları (apatit kristalleri ve kollajen lifleri) aşırı derecede küçüktür ve mekanik testlerin yapılmasını neredeyse imkânsız kılar. Karbonatlı apatitlerin levha-tipi kristalleri değişen nano boyutlarda ve 2-3 nm kalınlığında, farklı kollajen yapıları (lifçikler: 1,5–3,5 nm; lifler: 50–70 nm; lif kümeleri: 150–250 nm) sadece belirli

nanometre aralığındadır [30]. Kemik bileşiminin üç temel yapı taşı organik matris, mineraller ve osteojenik hücrelerdir.

#### 2.1.1.1 Kemik Matrisi

Kemik, hücre dışı matrisinde; yaşa, türe ve bulunduğu bölgeye bağlı olarak değişen oranlarda mineral, kollajen, su, kollajenöz ptoteinler ve yağlar içeren kompozit bir malzemedir. Bu bileşenler hem mekanik hem de metabolik faaliyetlerin sağlanmasında görev alırlar. Kemiğin mineral fazı, sübstitüe olmuş nano-kristalin yapıya sahip hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, HA] moleküllerinden oluşur. Bazı X-ışını kırınım çalışmaları kemiğin temel mineral yapısının hidroksiapatit olduğunu söylerken [31], [32] bazı saçılım modelleri ise kemiğin sentetik HA yapısından farklı olduğunu söyler. Bu görüşe karşın kemik ve HA molekülleri aynı X-ışını kırınım modellerine sahiptir. Şekil 2.5'de, HA'in kafes yapısı gösterilmektedir [33].




Şekil 2. 5 Hidroksiapatit moleküllerinin kafes yapısı [15]

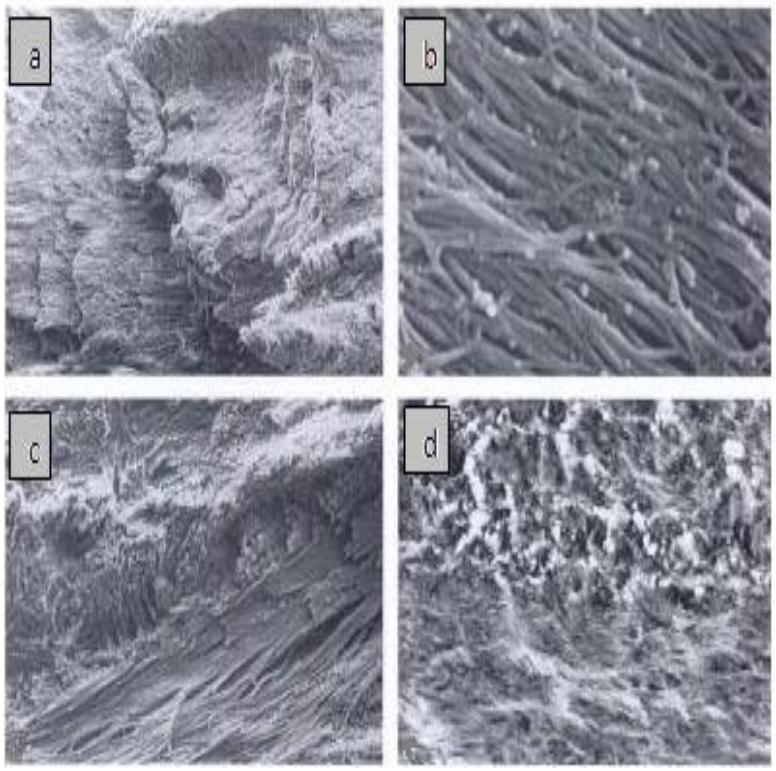
HA'ya bağlanabilen iyonlar karbonat, magnezyum ile beslenme alışkanlıklarına ve çevre koşullarına bağlı olarak değişen diğer eser elementlerdir [33]. Mineral faz, kemiğin mekanik özelliklerini belirlemede kilit unsur olarak düşünülmektedir. Kemikte bulunan mineral yapıları, kemik matrisinde bulunan kollajen yapısını güçlendirir, dokulara mekanik dayanım sağlar ve mineral dengelerinin korunması için kalsiyum, fosfat ve magnezyum kaynağı olarak görev alırlar [34]. Kemik mineral kristallerinin yönelimleri, kemiğin anizotropik özelliklerini belirler.

Apatit kristallerinin mineralizasyonu hücre dışı matris keseciklerinde veya kollajenin yapısında yer alan çekirdeklenme bölgelerinde başlayabilir. Mineralizasyonun ilk safhasında kemik oluşumu (woven kemik oluşumu) hızlı bir şekilde gerçekleşir. Daha

ileri safha kemik oluşumunun yönlenmesiyle (lamellar kemik oluşumu) ilgilidir. Kollajen temelli kemik oluşumunda, mineral fazları, kollajen ağ yapısında yer alan ve birbirine komşu olan boşluklara girerler [35-37]. Levha tipi kristallerin uzun ekseni (kristallografik c-ekseni), kollajen liflerinin uzun ekseni boyunca dizilirler [37], [38]. Kemik mineralinde meydana gelebilecek kayıplar, mukavametin azalmasına ve kemik dokusunda yapısal bozukluklar oluşmasına sebep olur [39].

Kollajen, kemiğin hücre dışı matrisinin temel bileşenidir [40]. Organik matrisi oluşturan kollajen temel olarak Tip 1 kollajendir. Kemikte çoğunlukla (%90) Tip 1 kollajen olmak üzere, azalan bulunma oranlarına göre; Tip 3, Tip 10, Tip 5, Tip 6, Tip 13 ve Tip 14 kollajen bulunur [41].

Tip 1 kollajen proteini; 2 adet α-1, 1 adet α-2 polipepit zincirinden oluşan 3'lü sarmal yapıya sahip bir glikoproteindir. Kollajen moleküllerinin uzunluğu yaklaşık 300 nm, çapları ise 1-2 nm civarındadır. Şekil 2.6'da gösterildiği üzere kollajen molekülleri arasında yatay düzlemde 35-40 nm, düşey düzlemde ise 64-70 nm'lik bir mesafe bulunur. Lifi bir yapıya sahip olan Tip 1 kollajenin molekül ağırlığı 406 kD'dur. Kollajen




Şekil 2. 6 Çeşitli kemik dokularının SEM görüntüleri (a) mineralize olmuş kemik dokusu (b) kollajen lifleri (c) Kollajen liflerinin boyuna görüntüsü (d) kollajen liflerinin görüntüsü [39]

lifleri çapraz bağlı kollajen moleküllerinin ikincil yapısını oluşturur. Kollajen moleküllerinin kollajen liflerine nasıl dönüştüğü, Hodge et al. [40] tarafından araştırılmıştır. Kollajen lifleri, kemiğe mukavemet ve esneklik kazandırır [41-43]. Tip 1 kollajenin yapısında, mineral kristallerinin çekirdeklenebilmesi için gerekli olan oyuklar bulunur (Şekil 2.7) [44].

Komşu kollajen moleküllerinin birbirine bağlanması 2 tip enzimatik çapraz bağlanma ile gerçekleşebilir. Bu bağlanmalardan biri; hidroksil izinor levin (HLNL) ve hidroksi izinonor lusin (DHLNL) gibi maddelerin oluşturduğu, immatüre (oluşumunu tamamlamamış) enzimatik çapraz bağlanmalar, diğeri ise hidoksilisil-pirolidin (HP) ve lisil-piridinolin (LP) gibi maddelerin oluşturduğu matüre (oluşumunu tamamlamış) enzimatik çapraz bağlanmalardır [45], [46]. Enzimatik çapraz bağlanmalar, C- ve N-terminal uçlarında bulunan; lisil ve hidroksilisil grupları aracılığıyla gerçekleşir [44].

Tip 6 kollajen 100 nm uzunluğunda ve 5 nm çapında bir supramolekül (çok moleküllü) olup, glikoprotein yapısına sahiptir. Tip 6 tetramerleri, disülfit bağlarıyla bağlanarak kararlı bir yapıya sahip olurlar. Neredeyse tüm bağ dokularında bulunurlar ve hücre dışında bulunan çeşitli makromoleküler yapılarla (Tip 2 ve Tip 13 kollajen, hyaluranon, dekarin, biglikon) sürekli etkileşim halindedirler [43].




Şekil 2. 7 Kemikteki kollajen moleküllerinin görünümü [47]

Tip 13 kollajen ise kısa zincirli ve lifsiz bir yapıdır. Homotrimerik bir moleküldür. Molekül ağırlığı 180 kDa'dur. Özellikle kemik ve kıkırdak olmak üzere çeşitli dokularda bulunur. Tip 13 kollajen bir transmembran proteini olarak davranır [44].

Tip 14 kollajen de disülfit bağlarıyla bağlanmış olan homotrimerik bir moleküldür. Molekül ağırlığı 607 kDa'dur. Özellikle Tip 1 kollajen bakımından zengin olan dokularda bulunur. Bunun yanında Tip 2 kollajen içeren dokularda da yüksek oranlarda bulunur. Bulunduğu bölgede mekanik dayanımı arttırır [43].

Kollajen moleküllerinin yönlenmesi kemiğin mekanik özelliklerini etkiler. Fakat kollajen matrisindeki bozunmaların (denaturasyonların) kemiğin mukavemeti ve viskoelastik özellikleri üzerinde çok fazla bir etkisi yoktur [48-50].

Denature olmuş kollajen, kemik sertliğinin büyük ölçüde azalmasına neden olur fakat buna karşın kemiğin gevrekliği üzerindeki etkisi oldukça düşüktür. Kemik organik matrisinde kollajen dışında az miktarda osteokalsin, osteonektin, osteopontin gibi kollajenöz proteinler de bulunur. Kollajenöz proteinlerin yapısal fonksiyonları kesin olarak bilinmemektedir. Bu proteinler; iyileşme, kaynama, bozunma ve kemik hücrelerinin tekrar aktif hale geçmesi gibi kemiğin tekrar modellenmesi durumlarında faaliyet gösterebilirler [51], [52].

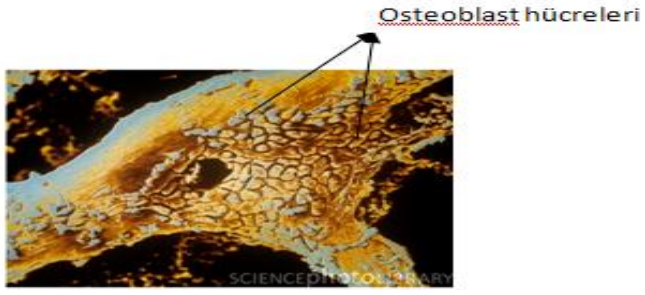
Osteoblastlar tarafından üretilen osteokalsin, bu proteinler arasında en çok bulunandır. Osteokalsin proteinin kemik kalsifikasyonlarında görev aldığı düşünülmektedir. Kollajenöz proteinlerin detaylı listesi ve vücuttaki fonksiyonları Çizelge2.3'de verilmiştir. Yapısal proteinlerden olan nankollajenöz proteinler kemiğin toplam mekanik özelliklerini oluşturan mukavemet, sertlik ve esneklik gibi özelliklere katkı sağlar [53-55].

#### 2.1.1.2 Kemik Hücreleri

Kemik yapısında, hürceler birbirleriyle sıkı ve aralıklı bağlanmalar şeklinde gözlenen yakın bir temas içerisinde bulunurlar. Osteoblastlar, hücrelerin kemik yüzeylerini kaplayarak oluşan epitelik hücrelerdir (Şekil 2.7). Kutuplaşmış olan ve osteoid tabakası olarak da adlandırılan osteoidler, kemiğe komşu yüzeyler boyunca birikirler. İnce osteoid tabakasının daha alt kısımları mineralizasyon da rol oynar. Osteoblastik katmanlar, maddelerin ektrasellüler boşluktan ince osteoid tabakası ve mineralizasyon yüzeyine taşınmasını kontrol eder [57].

Çizelge 2. 4 Kollajenöz proteinler ve vücuttaki görevleri [56], [57]

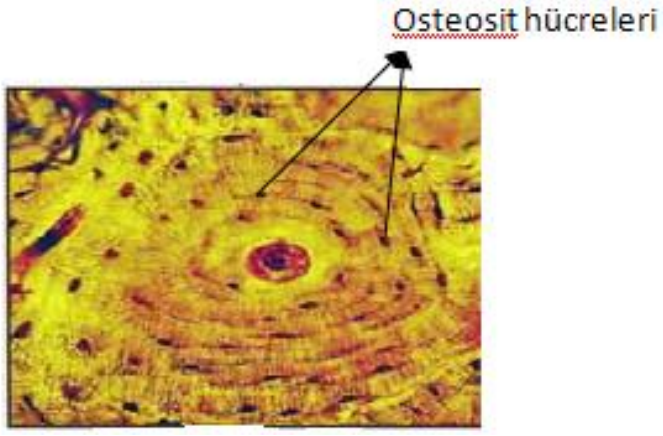
| **Kollajenöz Protein** | **Vücuttaki Görevi** |
|---|---|
| Alkalin fosfataz | • Fosfotransferaz<br>• Kalsiyum taşınımı<br>• Mineral depolanmasında hidrolizin inhibe edilmesi |
| Alfa 2 HS-Glikoprotein | • Dokuların gelişiminde görev almak<br>• Mümkün olabilecek çökelmeleri önlemek |
| Biglikan | Kemik mineralizasyonunda görev almak |
| Kemik silaoproteinleri (BSP) | Mineralizasyonun başlatılması |
| Dekorin | • Liflerin çapının ayarlanmasında<br>• Hücrelerin, fibrinonektinle bağlanmasını tetikleme |
| Matris GLA proteinleri | Mineralizasyonun başlatılması |
| Osteokalsin | • Osteoklastların aktifleştirilmesi<br>• Kemiğin bozunma ve oluşmasının ayarlanması<br>• Kemik olgunluğunun ayarlanması |
| Osteonektin | • Hidroksipatit moleküllerinin yerleşim düzenin ayarlanması<br>• Büyüme faktörlerinin bağlanması |
| Osteopontin | Hücre bağlanmalarının düzenlenmesi |




Şekil 2. 8 Kemik dokusunada yer alan osteoblastların renklendirilmiş SEM görüntüleri [58]

En küçük yapı birimi olan osteoblastlar, protein sentezinde aktif şekilde yer alan organalleri taşıyan hücrelerdir. Osteoblastlar çok sayıda endoplazmik retikuluma, ribozoma, golgi aygıtına ve mitokondriye sahiptir. Prokollajen molekülleri ribozomlar tarafından üretilir ve ekstrasellüler boşluk içerisine sadece kemiğin dış yüzeyi boyunca uzanır. Ekstrasellüler boşluk içerisinde proteoliz ve polimerizasyon sonucu kollajen lifçikleri oluşur. Bu intrasellüler ve ekstrasellüler olayların birlikte yürümesi sonucu osteoid tabakası oluşur. Proteoglikanların çoğu golgi aygıtında ve kesecikler içerisinde bulunur. Bu kesecikler hücre yüzeyine göç ederek içeriğindeki proteoglikanları serbest bırakır. Proteoglikanların ve kollajen liflerinin birleşmesi sonucu mineralizasyona uğrayabilecek bir matris yapısı oluşur [57]. Amorf kalsiyum fosfat içeren membrana bağlı kesecikler, osteoblastın plazma membranından ekstrasellüler boşluğa doğru uzanır ve bu keseciklerin aktif kristal oluşumunu tetiklediği görülür. Osteoblastlar tarafından üretilen alkalin fosfatların pirofosfatlar olarak davrandığı ve mineralizasyon işleminde başlatıcı olabileceği düşünülmektedir. Amorf kalsiyum fosfatların kristalin hidroksiapatite dönüşümünün, matris keseciklerinin hem içerisinde hem dışarısında meydana geldiği görülür [55-57].

Osteoblastik popülasyonun yaşlaşık %10'nu, büyüyen matris tarafından sarılır ve bunlar ileriki evrede osteositleri meydana getirir. Osteositler kemik dokusu içerisindeki hücrelerdir [59]. Osteoblastlar ve osteoklastların aksine osteositler kalsifiye olmuş kemik matrisinde gömülmüştür (Şekil 2.8).




Şekil 2. 9 Kemik dokusunda yer alan osteosit hücreleri [60]

Osteositlerin hepsi birbiriyle bağlantılıdır. Hücreler mineralize olmuş kemik matrisinde derine gömüldüklerinde sitoplazmik organeller birbirlerini tamamladığından,

sitoplazmik hacimleri azalır. Osteositler olgun kemik içerisinde çok fazla bulunmazlar ve anatomik olarak uygun pozisyonda yönelme sonucu kemik matrisi içerisindeki gerilme dayanımını belirlerler [61], [62]. Komşu osteositler, sitoplazmik uzantılarının birbirleri arasında yaptıkları hücre bağlantıları ile iletişimi oluşturup, besin maddelerinin hücreden hücreye geçişini sağlarlar. Ayrıca bu hücreler gerektiğinde osteoblastlara ve osteoklastlara dönüşebilirler [63].

Osteoklastlar çok çekirdekli hücrelerdir [64]. Çekirdekleri çeşitli büyüklük ve sayıda olabilir. Kemikte yıkımı veya kemik erimesini (rezorbsiyon) gerçekleştiren hücrelerdir. Kemiğin Bu hücreler kemik rezorpsiyonun başladığı bölgelerde, enzimatik olarak açılmış, Howship lakunası adı verilen, çukurcuklarda bulunurlar. Osteoklastlar (Şekil 2.7) kemik matrisine hücum temel maddeyi serbest hale getirirler ve kemik rezorpsiyonu sırasında meydana gelen artıkların da ortadan kaldırılmasında aktif olarak rol alırlar [65].

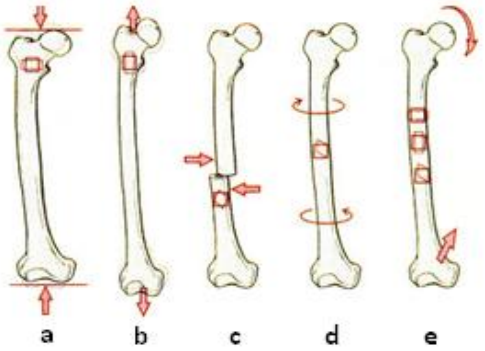



Şekil 2. 10 Kemiğin yıkımından sorumlu olan osteoklast hücresinin görünümü [66]

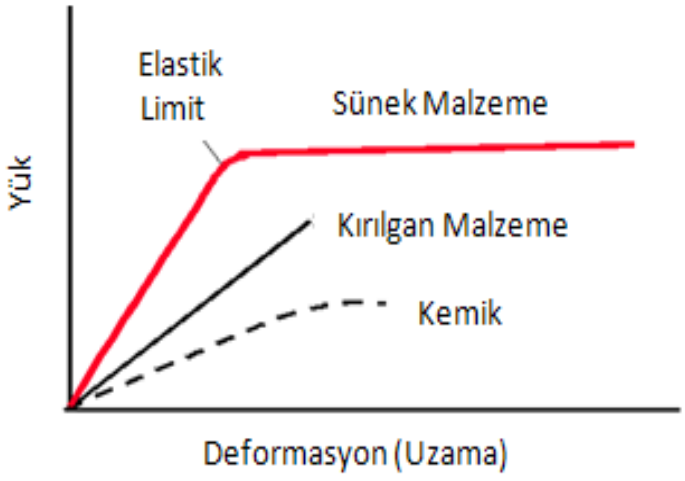
### 2.1.2 Kemik Dokusunun Mekanik Özellikleri

Kalsiyum fosfat kristalleri çok sert olmakla birlikte bükülmezler ve kırılgandırlar. Baskıya dayanabilirler fakat eğilmeye, burkulmaya veya ani etkilere maruz kaldıklarında kırılabilirler. Kollajen lifleri, bu kristallerin aksine gerilmeye karşı çelikten daha dayanıklıdır. Kollajen lifleri hamur kadar esnek olmakla birlikte, burkulma ve eğilmeyi kolaylıkla tolere edebilirler fakat baskıya karşı zayıf dayanım gösterirler. Kemikte kollajen lifleri hidroksiapatit kristallerinin oluşabilmesi için gerekli olan organik yapıyı sağlarlar. Bu kristaller kollajen lifleri üzerinde küçük **tabakalar oluşturarak** kenetlenirler. Bu protein-kristal etkileşimleri kemiğin kuvvetli, esnek ve kırılmalara

karşı oldukça dayanıklı olmasını sağlar [67], [68]. Kemiğin Young modülü, apatit ve kollajeninkinin arasındadır. Ancak çekme dayanımı, apatit veya kollajenden daha yüksektir. Basma değerleri, gerilme değerlerine göre daha büyük, ancak çekmedeki elastik modülü basmadakinden daha büyüktür. Mekanik özelliklerdeki bu farklılık kemiğin homojen olmayan anisotropik yapısından ileri gelmektedir [69]. Yetişkin birinin uyluktaki kompakt kemik için, çekme dayanımı 160 MPa (16 kg/mm$^2$) ve elastik modülü ise 3,2 GPa (326 kg/mm$^2$)'dır. Kemik yapının maruz kaldığı mekanik yüklemeler aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Kemiğin dayanımı cinsiyete, yaşa, kemiğin bulundugu yere, yükün uygulanma hızı ve test şartlarına göre de değişiklik gösterir. Süngerimsi kısmın elastik modül ve dayanımı kompakt kısımdan çok daha düşüktür. Bu iki kısım sayesinde yapı sünek ve kırılgan davranışı bir arada sergiler (Şekil 2.11) [69]. Çizelge 2.4'te trabeküler kemik için çeştili metotlar kullanılarak belirlenen elastik modül değerleri verilmiştir.




Şekil 2. 11 Kemik yapının maruz kaldığı mekanik yüklemeler:
(a) basma (b) çekme (c) kesme (d) dönme (e) kırılma [69]




Şekil 2. 12 Kemik yapının yük-uzama eğrisi [69]

Çizelge 2. 5 Trabeküler kemiğin elastik modül değerleri, test yöntemi ve kaynağı [69]

| Kaynak | Test Yöntemi | Elastik modül değeri (GPa) |
|---|---|---|
| Wolf (1892) | Hipotez | 17-20 |
| Runkle ve Pugh (1975) | Burkulma deneyi | 8,69 ±3,17 (kuru) |
| Townsend vd. (1975) | Elastik olmayan burkulma deneyi | 11,38 (yaş) |
| Williams and Lewis (1982) | Heasplama | 1,30 |
| Ashman ve Rho (1988) | Ultrason yöntemi | 12,7±2,0 (yaş) |
| Ryn ve Williams (1989) | Kopma testi | 0,76±0,39 |
| [27] | Mikrosertlik | 15 |
| Kuhn vd. (1989) | Üç-noktalı bükme testi | 3,81 (yaş) |
| Choi vd. (1990) | Dört-noktalı bükme testi | 5,35±1,36 (yaş) |

### 2.1.3 Kemik Dokusunun Görevleri

- Vücuttaki kemik dokularının üç adet görevi vardır:
- Yapı maddelerini içeren kemik iliği dahil, çeşitli organları korurlar.
- Vücudun ihtiyacı olduğunda kullanılmak üzere kalsiyum, fosfor ve diğer gerekli iyonları depolar, metabolik fonksiyon sağlarlar.
- Kaslara, tendonlara ve bağ dokulara tutunarak hareket kabiliyeti sağlar. Bu durum kemiğin mekanik kırılganlığına ve direncine bağlıdır [70], [71].

### 2.1.4 Kemikleşme (Ossifikasyon)

Kemiğin oluşum süreci “ossifikasyon” olarak adlandırılır. İntramembranöz kemikleşme ve kondral kemikleşme olmak üzere iki tür kemikleşme söz konusudur. Her iki yolla da ortaya çıkan kemik dokusu, primer veya olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik dokusu geçicidir ve kısa bir süre sonra sekonder kemik dokusuna (lamelli kemik) yerini bırakır [72-74].

### 2.1.4.1 Desmal Kemikleşme

Kemik oluşumunun ilk belirtisi, mekanizmal bağ dokusunda, yer yer damarların çoğalması yani vaskülarizasyonun artmasıdır. Damar ve dolaşım bakımından zenginleşen bölgelerdeki mezenkim hücreleri, kemik yapımını üstlenecek olan hücrelere yani osteoblastlara dönüşürler. Osteoblast hücreleri içinde yaygın granüler tipte endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı vardır. Osteoblast hücreleri glikoz bakımından zengindirler. Hücreler içinde genetik informasyona bağlı olarak sentezi yapılan ve mineralizasyon olayında etkili olan bazı enzimler, özellikle; oksidatif ve hidrolitik enzimler bulunur.

Osteoblaslar görevlerini iki aşamada tamamlarlar:

1. Glikoprotein ve mukopolisakkaritten oluşan ve bir fenotipik organik matris olan osteositleri salgılarlar.
2. Osteositlerin salgılanmasını takiben, yapılarında bulunan bazı enzimlerin etkisiyle bu matris içinde kalsiyum fosfat tuzlarının çökelmesini yani fenotipik mineralizasyonu gerçekleştirirler [63], [74], [75].

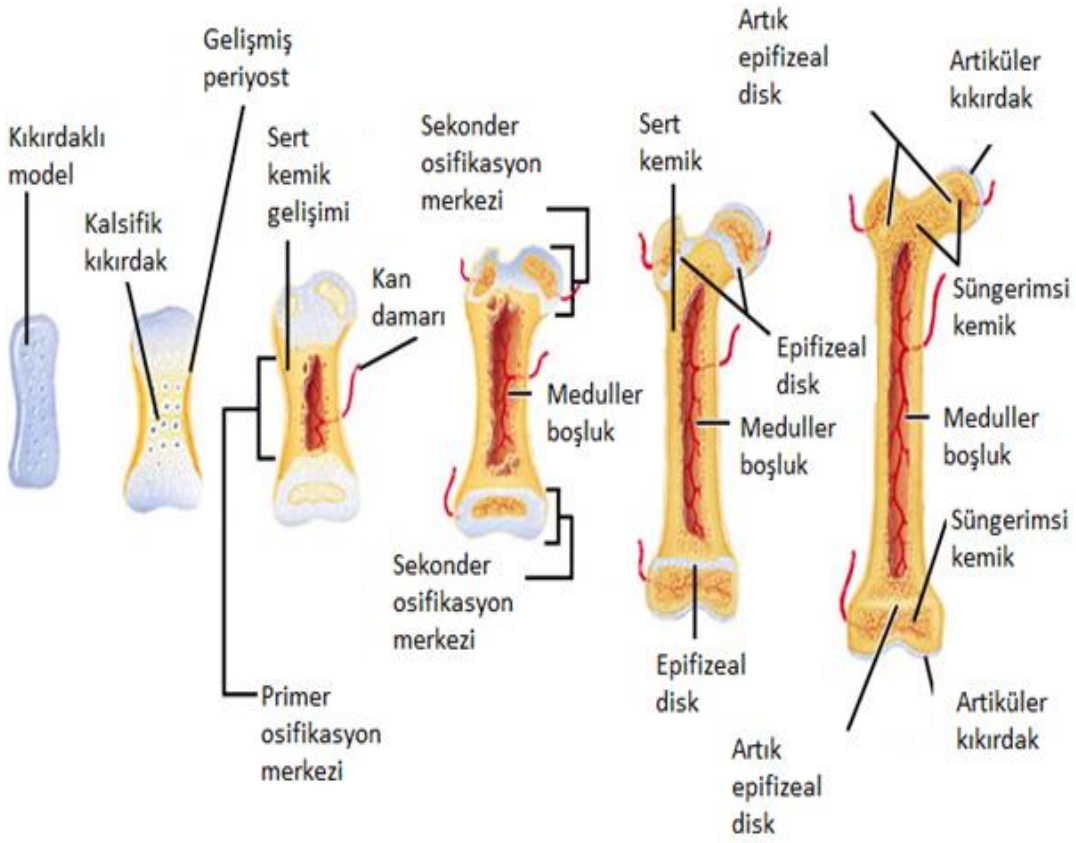
### 2.1.4.2 Kondral Kemikleşme

Kondral kemikleşme genellikle uzun kemikler için söz konusudur. Kondral kemikleşmede önce, ileride oluşacak kemiğin bir kıkırdak modeli yapılır ve sonra bu kıkırdak model, kemiğe dönüşür [63]. Kondral kemikleşme perikondral ve enkondral kemikleşme olmak üzere ikiye ayrılır:

**Perikondral Kemikleşme:** Kıkırdak modelin çevresindeki bölgede yer alan perikondriumdaki, mekanizmal bağ dokusu hücrelerinin osteoblastlara dönüşmesiyle önce modelin diafizinde desmal bir kemikleşme olur. Bu desmal kemik manşet, modeli daha sabit bir hale getirir. Desmal kemik, tabakalar halinde çökelir ve aralarında kalan osteoblastlar osteositlere dönüşür. Kemik manşetin çevresindeki perikondrium bağ dokusuna artık **"periost"** adı verilir. Kemik manşet, kemik boyunca yayılır ve kıkırdak epifize ulaşır. Kıkırdak model, bir tür desmal kemik kılıfı ile sarılmıştır. Bu dönemde kıkırdak hücrelerinin de arasına kalsiyum tuzları çökelir ve kıkırdak yer yer kalsifiye olur. Bu durumda, hücrelerin beslenmeleri zorlaştığından kondrositler canlılıklarını kaybederler. Nihayet desmal kemik manşetin üzerinde bulunan periosttan ilerde

foramina nutrita olacak bir noktadan bir damar kıkırdağın içine doğru proliflere olur. Damarlarla birlikte mekanizmal bağ dokusu da bu kireçleşmiş kıkırdak içine girmiş olur. Kemik oluşumunun şematik gösterimi Şekil 2.12'de verilmiştir. Bu olaydan sonra ikinci aşama enkondral kemikleşmedir [63], [74], [75].

**Endokondral Kemikleşme:** Kireçleşmiş kıkırdak içindeki mekanizmal bağ dokusunda, yapı ve sitokimyası açısından osteoklastlara benzeyen kondroklastlar ortaya çıkar. Kondroklastlar, kıkırdak dokusunu yer yer rezorbe edip damardan mekanizmal bağ dokusuna geniş alanlar açarlar. Primer kemik iliği adı da verilen bu alanlarda, çevredeki kıkırdağı ortadan kaldırmaya devam eden kondroklastların yanı sıra osteoblastlar ve osteoklastlarda vardır. Yıkılmış kalsifiye kıkırdak alanları dolduran mekanizmal bağ dokusu desmal kemikleşme ile kemikleşir ve kemik trabekülleri oluşur. Ancak; bu bölgede kemik trabekülleri henüz kemikleşmiş mekanizmal bağ dokusu ve henüz yıkılmamış kalsifiye kıkırdak alanları karmaşık bir şekilde bulunurlar. Olayın daha ileri dönemlerinde, kalsifiye kıkırdak ortadan kalkacaktır. Sonuç olarak kemik trabeküllerinden model kemik oluşacaktır [63].




Şekil 2. 13 Endokondral kemik oluşum aşamaları [76]

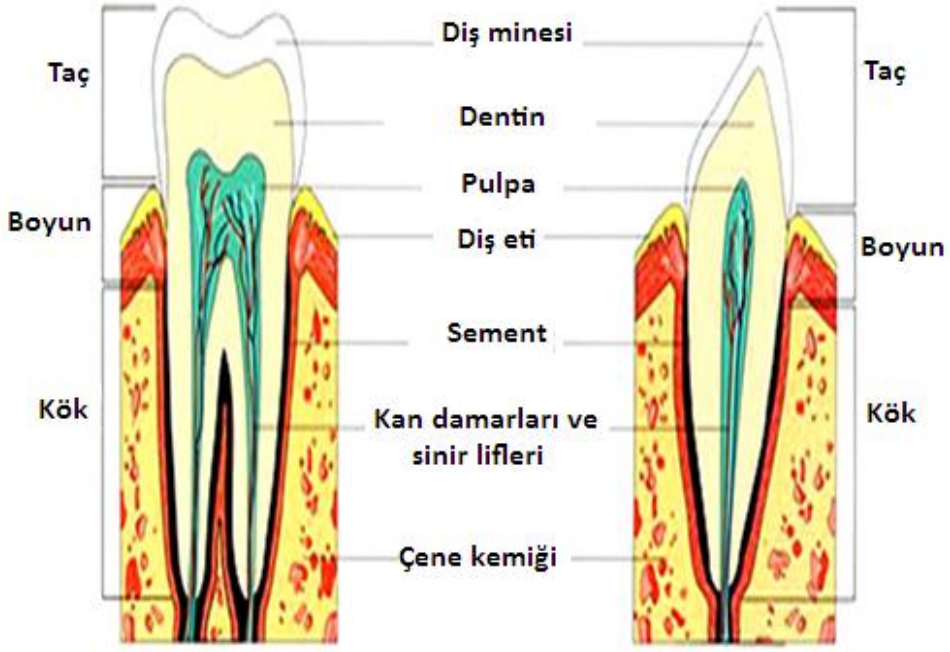
## 2.2 Diş

Diş, ağzımızda gelişen ve yiyecekleri parçalamamızı sağlayan canlı ve sert bir dokudur. Dişin görülebilen kısmına “kron”, derinin veya diş etinin altında kalan kısımına ise “kök” adı verilir[77].

### 2.2.1 Dişin Yapısı

Diş dokularının yapısı kemiğinkine benzer olmasına karşın, ağız içerisindeki lipidler, sakkaritler ve proteinleri içeren fizyolojik sıvılarla ve biyolojik açıdan önemli iyon türleriyle sürekli olarak etkileşim içerisindedirler [78].

Diş, karmaşık bir geometriye sahip olan ve kompozit yapıdaki çeşitli tabakalardan (mine, dentin, sementum ve pulpa tabakaları) oluşan sert bir dokudur. Mine (enamel), % 96 mineral, % 4 su ve organik malzeme içeren bir yapıdır. Dentin, kollajen proteinlerinin organik kısmına bağlanan, mineralize olmuş doku tabakasıdır [79]. Kütlece %70’ini inorganik malzemeler, %20’sini organik malzemeler ve %10’unu su oluşturur. Diş aynı zamanda duyarlı bir dokudur. Pulpa 1-10 µm çapında değişen sinir iplikçiklerini içeren yumuşak, bağlayıcı bir yapıdır [80]. Şekil 2.14’de dişin yapısı gösterilmektedir.



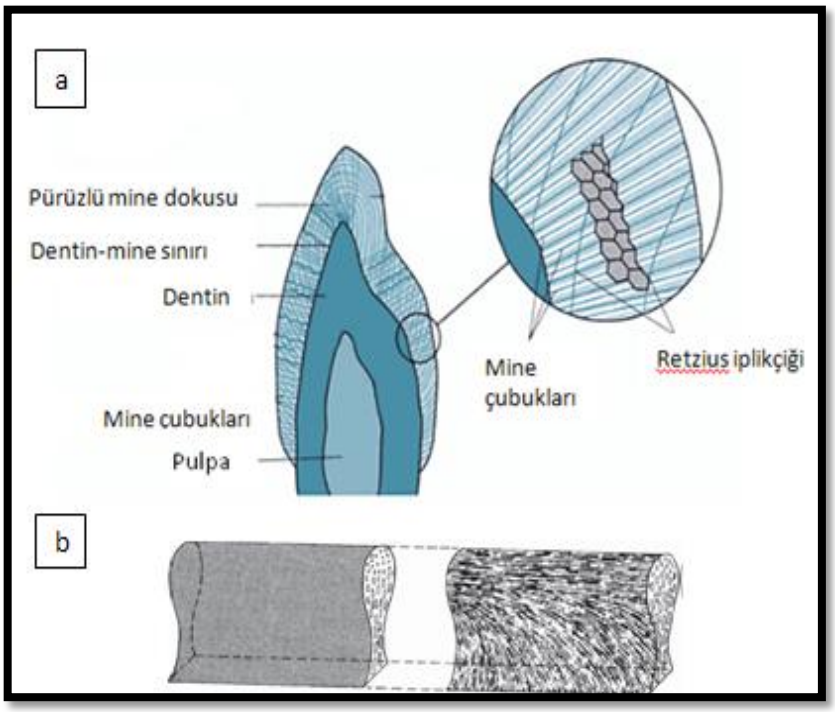

Şekil 2. 14 Dişin yapısı [81]

Dişler en dıştan içe doğru; mine, dentin, sement ve pulpa tabakalarından oluşurlar [82].

#### 2.2.1.1 Mine (Enamel)

Mine (Şekil 2.15), vücuttaki en sert biyolojik dokudur. Diş minesi, mine organının epitelik hücreleri tarafından oluşturulan hiyerarşik bir yapıdır. Yüksek oranda mineral istiflenmesi, mine dokusunun yoğunluğunun HA ile aynı yoğunluk değerine sahip olmasını sağlar. Mine tabakasının yoğunluğu tek kristallere benzese de monolitik HA ile kıyaslandığında, elastik modül ve sertlik değerleri daha iyidir. Minenin temel bileşeni hidroksiapatit (HA) olmasına karşın, mekanik özellikleri bakımından dikkate değer dayanıklılık gösterir. Mine organındaki hücreler; ameloblastlar, papilla hücreleri ve stellat retikulumlardır [82], [83].

Ameloblastlar mine oluşumunda (amelogenesis) önemli bir rol oynayan hücrelerdir [84]. Mine dokusunun oluşumunda, ilk aşamada 50 nm çapındaki HA kristalleri oluşur. Bu kristaller birkaç mikrometre aralıklarla dizilerek "mine çubukları" veya "mine prizması" olarak adlandırılan hiyerarşik yapının ikinci kısmını oluştururlar. Mine çubuklarının birbirleriyle kaynaşması sonucu "mine dokusu" oluşur. Mine çubuklarının yönelimi ve dekusasyonu olgun minenin mekanik sağlamlığını korumada oldukça önemli rol oynar [82], [83]. Diş oluşumu tamamlandığında, mine yapıcı hücreler kaybolur ve bu hücrelerin yeniden onarılması mümkün değildir [85].

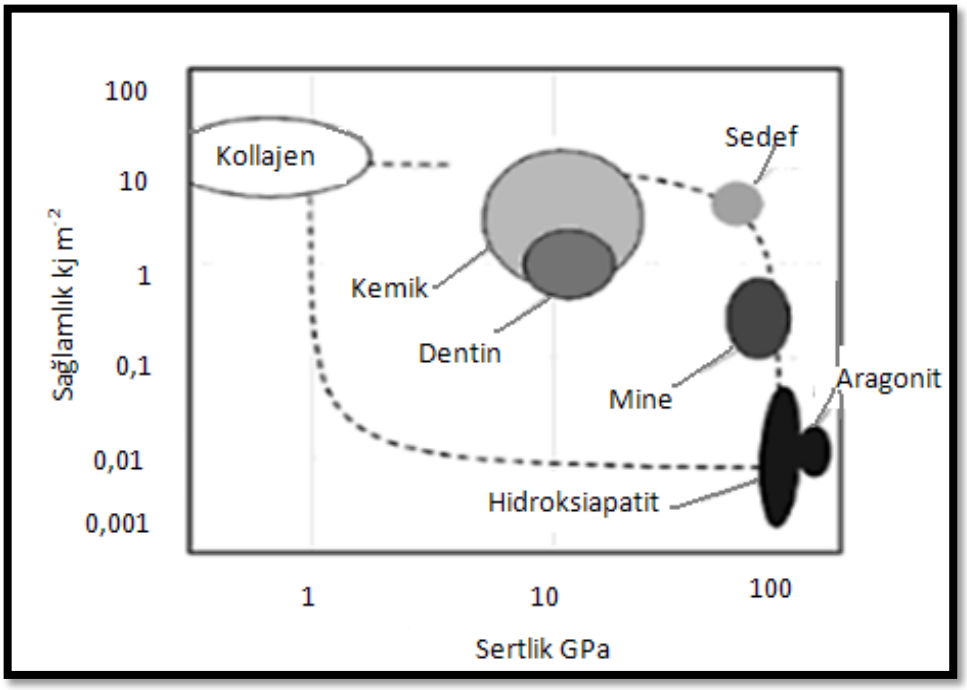



Şekil 2. 15 (a) Diş minesinin (b) Mine çubuklarının yapısı [76]

Mine dişin ektoderm kökenli tek dokusu olup, dişin pulpa ve mineralize olmuş bağ dokusu olan dentini örter ve korur. Minenin inorganik elemanlarının büyük bir çoğunluğu kalsiyum fosfat tuzu olan kalsiyum hidroksiapatit kristalleridir. Kalsiyum hidroksiapatit, oktakalsiyum fosfatın hidrolizi sonucu oluşur. Oktakalsiyum fosfat ortamda su bulunduğunda ortamda bulunan sodyum, karbonat ve flor iyonlarının katalizörlüğünde kalsiyum hidroksiapatite dönüşür. Minede, çeşitli kalsiyum fosfat tuzlarından başka, %3 oranında karbonat, %1 oranında sodyum, %1 oranında magnezyum, çok az ve değişen oranlarda demir, flor ve manganat tuzları da vardır [86], [87].

#### 2.2.1.2 Dentin

Dentin kalsifiye olmuş, kollajen ve hidroksiapatitten oluşan iki fazlı kompozit bir sistem olarak tanımlanır [88], [89]. Dentin sert bir doku olmasına karşın hafif plastik bir özellik gösterir. Kalsifiye olmuş dokuların elastik özellikleri organik ve mineral bileşenlerin karışımının bir sonucudur [90-92]. Dentin, sahip olduğu organik–inorganik kompozit yapısı ve yapısal özelliklerine bağlı olarak HA ve kollajen moleküllerine kıyasla daha sağlam bir yapıya sahiptir (Şekil 2.16). Hiyerarşik yapının nanometre düzeyini kollajen lifleri oluşturur [Şekil 2.17 (a) ve (c)].

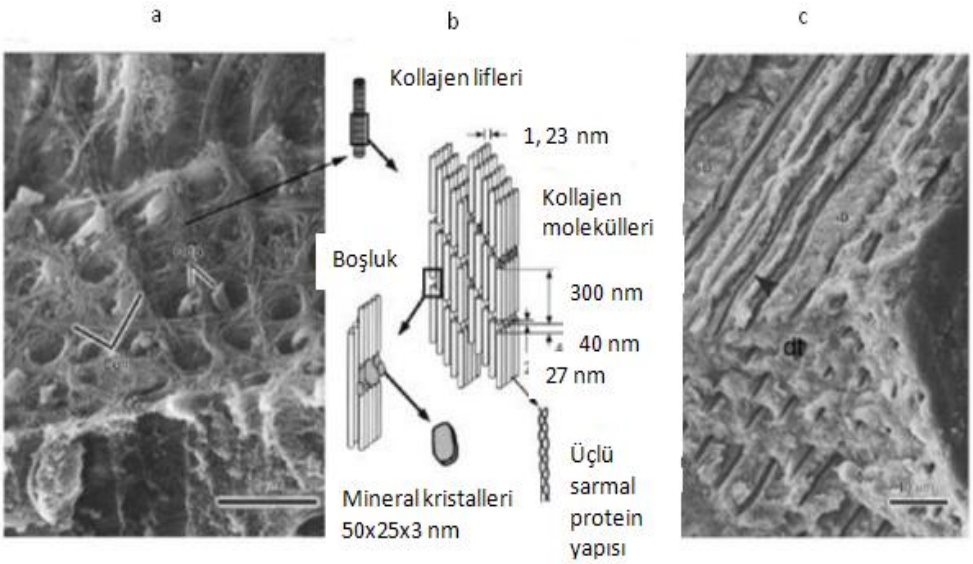



Şekil 2. 16 Dişin yapısında yer alan bölümlerin sertlik ve sağlamlık değerleri [93]

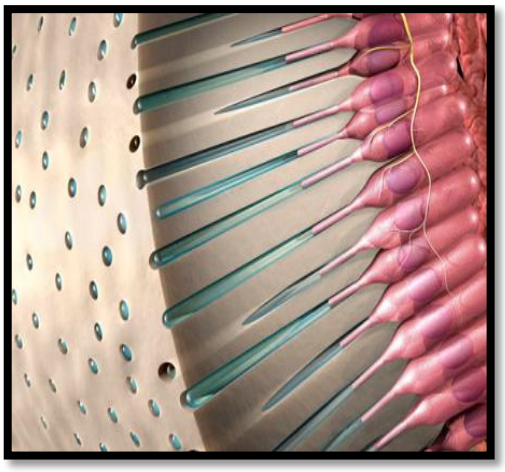
Dentin kemikten daha düşük oranda organik maddeye, bunun yanında biraz daha yüksek oranda mineral ve suya sahiptir [92]. Dentinin organik matrisi kütlece %90 kollajen içerir. Kollajen olmayan organik kısımı proteoglikanlar, fosforlanmış proteinler, osteonektin, osteokalsin, dentin sialoproteinleri ve lipitler oluşturur [93]. Kollajen olmayan bu bileşikler dentinin oluşumunda ve mineralizasyonunda rol alırlar [94]. Organizmanın tüm sert dokularında olduğu gibi dentinde de inorganik yapının temelini hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Bu kristaller genellikle ince iğne şeklindedir. Kemiğin aksine dentin, mikroyapısal olarak dentinal sıvı ile dolu olan oldukça düzenli dentinal tübüllere sahiptir [88].

Tip 1 kollajen oluşumu ve kollajen moleküllerinin hidroksiapatit ile etkileşimi kemiktekine benzer bir şekilde gerçekleşir. HA molekülleri kemikte olduğu gibi c-ekseninde, kollajen lif tabakası boyunca dizilirler. Dentin mikro yapısını kemikten ayıran özellik, silindirik dentin tübüllerinin yönelimidir (Şekil 2.17 ve 2.18). Bu tübüllerin yönelimi, dişin farklı bölgelerindeki mekanik özelliklerin değişmesine sebep olmaktadır.

Tübüllerin yapısı, kemiğin ve sementumun yapısından oldukça farklıdır. Bu yapıların fonksiyonu dentin mukavemeti açısından oldukça önemlidir. Dentinal tübüllerin ve peri-tübül kollajen liflerinin içerisindeki boşluklar, uzun süre devam eden çatlak oluşumunu durdurur [95].

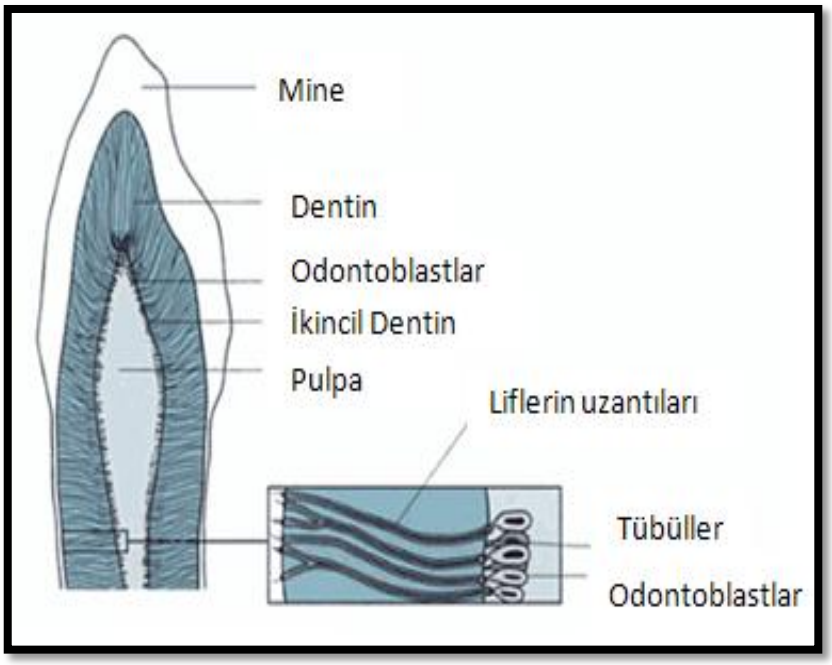



Şekil 2. 17 Dentinin hiyerarşik yapısı (a) Kollajen lifleri ile sarılı odontoblast hücrelerini gösteren pre-dentinin SEM görüntüsü (b) Kollajen lifçikleri ile liflerinin mineral kristallerle ilişkisini gösteren şematik diyagram (c) Dentinal tübüllerin gürülebildiği dentin yapısının SEM fotografı [96]



Şekil 2. 18 Dentinal tübüllerin yönelimi [58]

Dentin (Şekil 2.19), odontoblast hücrelerinin salgıladığı, kollajence zengin bir organik matrisin mineralizasyonu ile oluşur. Dentin dokusunun mineralizasyonu iki türlü gelişir: Organik matris kollajenlerinin gelişimi sırasında, bu lifçikleri oluşturan protokollajen makromoleküllerinin arasına kalsiyum fosfat tuzlarının, özellikle hidroksiapatit çekirdeklerinin çökelmesiyle organik matris kollajeni mineralize olur. Bunun yanı sıra, muko-polisakkaritlerin içinde mineralizasyon merkezleri oluşur ve bu merkez çevresinde çökelen kalsiyum hidroksiapatit kristalleri sürekli büyüyen küresel bir kitle olan "kalsisferleri" oluştururlar. Bu küre şeklindeki hipermineralize dentin bölgelerine "globüler dentin" adı verilir [87].




Şekil 2. 19 Dentinin yapısı [81]

#### 2.2.1.3 Sementum

Sementum, diş kökünü saran kemik benzeri bir dokudur. Yaklaşık olarak %55 inorganik ve %45 organik madde içerir. İnorganik bileşenler büyük oranda hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum fosfat tuzlarıdır. Başlıca organik maddesi ise kollajendir.

Sementum kemiğe benzer şekilde oluşur. Hücreler embriyonik bağ dokudan veya dental keselerden sementum oluşumu (sementojenesis) ile meydana gelir. Histolojik olarak hücresiz (birincil) ve hücresel (ikincil) olmak üzere iki tür sementum vardır. Birincil sementum hücre içermez ve kök yüzeyi boyunca oldukça düzgün bir şekilde dağılım gösterir. İkincil sementum kemiğe benzer şekilde hücreler içerir. Sement dokularında kemik dokusunda olduğu gibi kan dolaşımı yoktur. Sementumun temel fonksiyonu mekaniktir. Oyukçuklara dişlerin tutunmasını sağlar. Diş kökleri sıklıkla bozunmaya (resorbsiyona) uğrar yani, sementum ve dentin parçalanır. Bu olay gerçekleştiğinde oluşan yeni sementum kökün parçalanan dokuları ile yer değiştirebilir ve fonksiyonel onarımı sağlar [97].

#### 2.2.1.4 Pulpa (Diş Özü)

Pulpa; vücuttaki diğer gevşek bağ dokularına benzer fakat biraz farklı bir yapı gösterir. İçinde kan damarlarını ve sinir ağlarını bulunduran, dişe göre değişime uğramış, dişin içinde dentinle çevrili boşluğu dolduran bir bağ dokusu olup, dişin küçültülmüş şekline benzer.

Diş pulpası (Şekil 2.20), tüm gevşek bağ dokularında olduğu gibi, dentin yapıcı, besleyici, sinirsel ve koruyucu olmak üzere dört temel fonksiyona sahiptir [98]. Bu kısımda yer alan kan damarları sayesinde diş enfeksiyondan korunur ve daima aktif halde kalır. Aynı zamanda pulpada aşırı duyarlı sinir hücreleri bulunur ve bu hücreler sayesinde sıcak, soğuk ve basınç gibi duyular hissedilir. Diş özünün dış çevresi dentin yapıcı hücrelerle (odontoblastlarla) kuşatılmıştır. Bu hücreler, çürük ve diğer zararlı etkenlere karşı, dişi koruyan kale muhafızlarına benzer. Her hangi bir nedenle oluşan çürüğe karşı dentin yapıcı hücreler üstün gelirlerse bu hücreler diş özü kalesini dentinle sıvarlar; yenik düşerlerse diş özü açılır ve iltihaplanır. Bu etkinlik genç insanların diş özünde daha yoğundur [99].



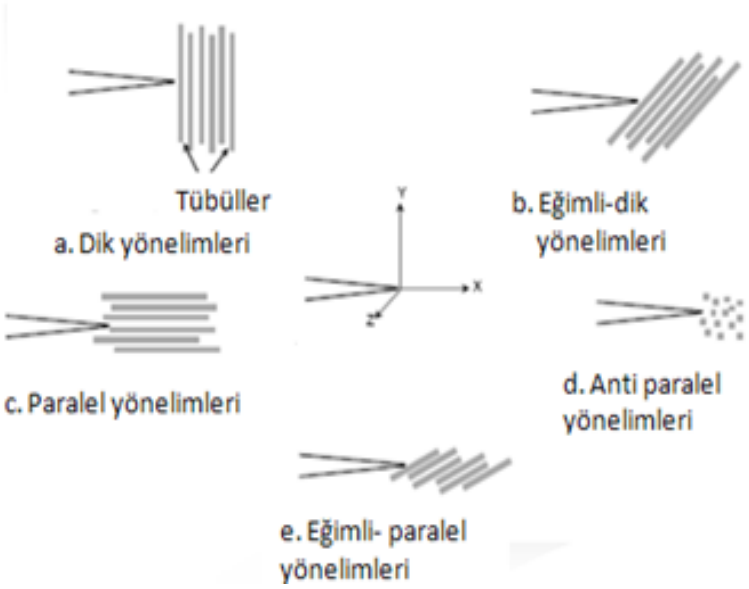
Şekil 2. 20 Pulpa'nın renklendirilmiş SEM görüntüsü [100]

Pulpa, odontoblast tabakası, hücreli tabaka (savunma hücreleri, fibroblastlar) ve hücresiz tabaka içerir. Pulpada bulunan değişik hücrelerden en çok göze çarpan odontoblastlardır [99].

### 2.2.2 Dişin Mekanik Özellikleri

Dişin mekanik özelliklerini etkileyen faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Tübüllerin yönelmesi
2. Tübül yoğunluğu
3. Dişin yaşı
4. Tübüllerin yönelimi dişin kırılma mukavemetini etkiler. Tübüllerin olası yönelimleri Şekil 2.27'de ve yönelimlere bağlı olarak gözlenen kırılma mukavemeti değerleri Çizelge 2.5'te verilmiştir [101].

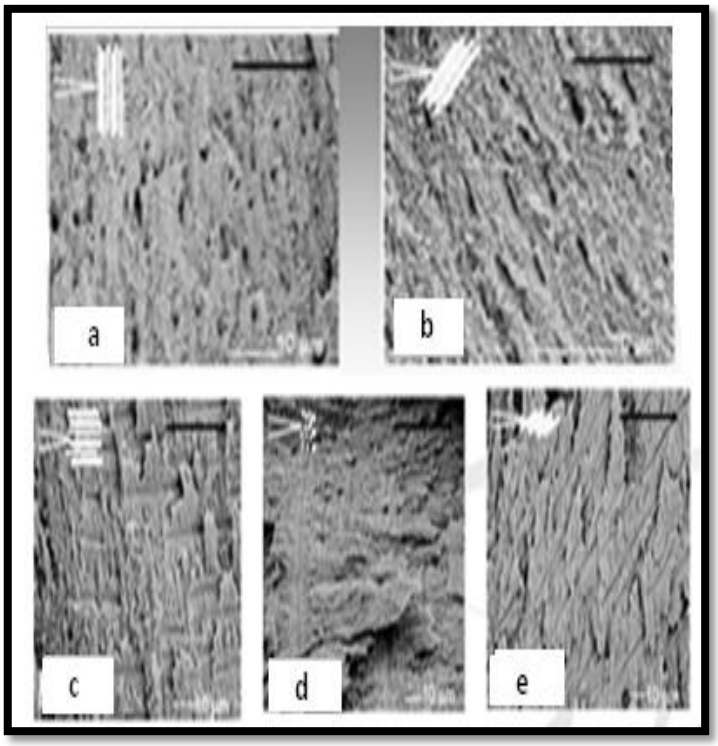



Şekil 2. 21 Dentinal tübüllerin olası yönelimleri [101]

Çizelge 2. 1 Tübüllerin yönelimlerine bağlı olarak kırılma mukavemeti değerleri [101]

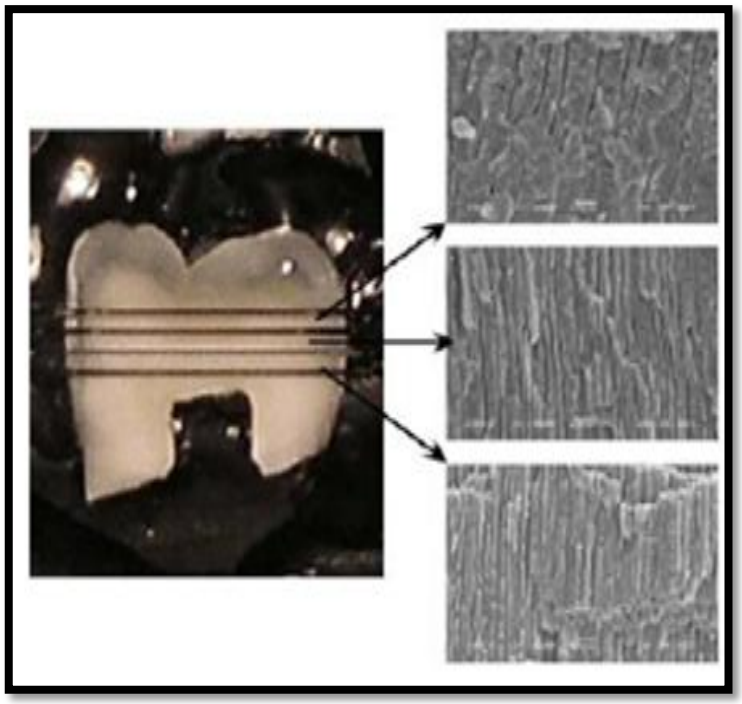
| **Yönelim** | **Kırılma Mukavemeti ($MPam^{1/2}$)** |
|---|---|
| Dik | 1,6 |
| Dik-eğimli | 1,8 |
| Yatay | 2,6 |
| Anti paralel | 2,4 |
| Eğimli-yatay | 2,5 |

Dikey doğrultuda yönelen Tübüller, içi boş noktalar gibi paralel yönelmelerde ise tekerlek izi gibi bir görünüm sergilerler. Tübüllerin bu tür yönelimlerine ait SEM görüntüleri Şekil 2.22'de verilmektedir [100].



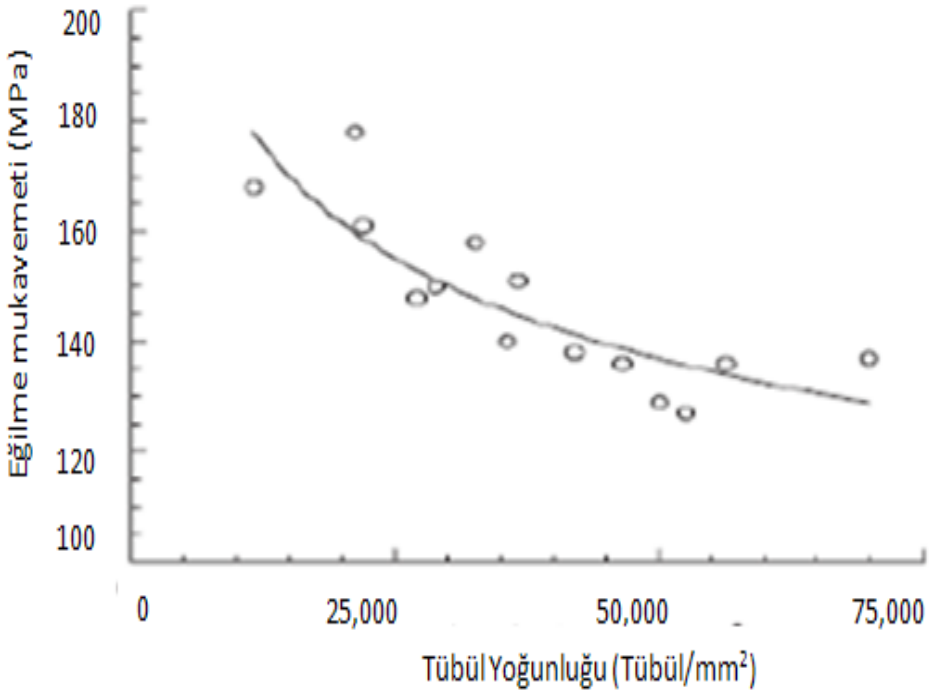

Şekil 2. 22 Tübül yönelimlerinin SEM görüntüleri a, b. Dikey yönelimler c,d,e. Paralel yönelimler [101]

Tübül yoğunluğu, dişin eğilme mukavemetini etkiler. Şekil 2.23'de dişin farklı katmanlarından alınan SEM görüntüleri gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere dişte alt katmanlara inildikçe yoğunluk artmakta ve Şekil 2. 24'ten de gözlenebileceği üzere eğilme mukavemeti azalmaktadır [101].

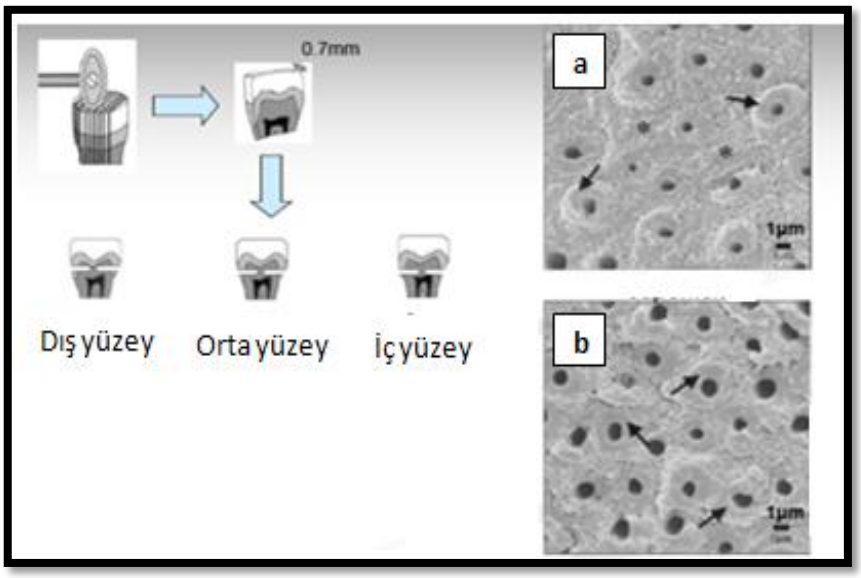


Şekil 2. 23 Dişin farklı katmanlarından alınan SEM görüntüleri [101]

0,7 mm kalınlıkta kesilen dişin farklı bölgelerinde gözlenen çekme dayanımı değerleri de farklılık göstermektedir. Dişin dış yüzeyinde, orta kısmında ve iç kısmında gözlenen çekme dayanımı değerleri sırasıyla 60,6 MPa, 48,7 MPa ve 33,9 MPa olup en dış ve en içteki yüzeyin SEM görüntüleri Şekil 2.31'de verilmektedir [100].

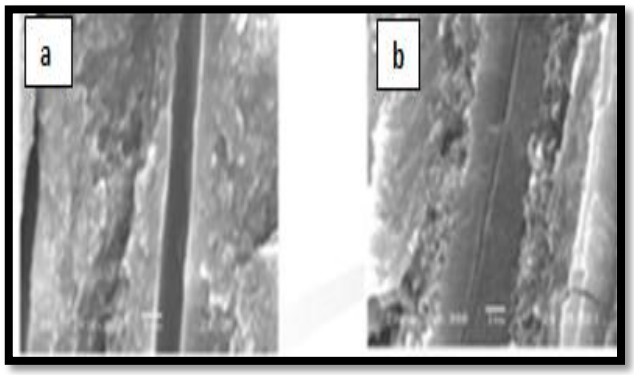



Şekil 2. 24 Tübül yoğunluğu-eğilme mukavemeti arasındaki ilişki [101]




Şekil 2. 25 Dişin dış ve iç yüzeyinden kesilen parçaların SEM görüntüleri
(a) Dış yüzey (b) İç yüzey [100]

Yaşlanma, dişte meydana gelebilecek çatlaklara karşı dayanım, kırılganlık ve sertlik gibi mekanik özellikleri etkiler. Mekanik özelliklerin kötüleşmesi, dentin tübüllerinin karbonatlanmış apatit yapılarıyla dolmasıyla yakından ilişkilidir. Şekil'de 20 ve 60 yaşındaki iki bireye ait SEM görüntüleri yaşa bağlı olrak tübüllerde meydana gelen dolmayı göstermektedir. Yaşın artmasına bağlı olarak eğilme ve yorulma mukavemeti azalmaktadır [101].




Şekil 2. 26 Dişin SEM görüntüleri (a) 20 yaşında (b) 67 yaşında [101]

Diş tübüllerinin paralel yöneliminde gözlenen mekanik özellikler, tübüllerin dik doğrulda yönelimleriyle kıyaslandığında daha iyi olduğu söylenebilir. Dişte, dentin-mine sınırına (DEJ) yakın olan bölümlerde gözlenen sertlik ve elastik modül değerleri,

pulpaya yakın olan bölümlerdeki tübüllerin yoğunluğunun ve çaplarının daha düşük olmasına bağlı olarak daha yüksektir [101].

### 2.2.3 Dişin Görevleri

Diş dokusunun temel olarak üç görevi vardır:

- Dişler sindirimin bir parçasıdır, besinlerin koparılmasını ve ezilip parçalanmasını sağlarlar.
- Konuşmaya yardımcı olurlar, seslerin doğru bir şekilde çıkarılmasını sağlarlar.
- Etraflarındaki destek dokuları korur ve gelişmesini sağlarlar [102].

# BÖLÜM 3

## VÜCUT SIVILARI

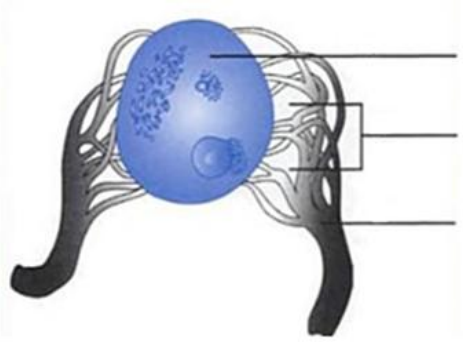
Vücuttaki su ve bunun içinde çözünmüş olan maddelerin tümüne *"Vücut Sıvıları*" adı verilir. Vücut sıvıları olmadan canlılar yaşamlarını sürdüremezler. Ortalama olarak gençlerin ve orta yaşlı bireylerin, vücut sıvıları miktarı, vücut ağırlığının %55-60'ı kadardır. Yeni doğanlarda ise vücut sıvısı miktarı toplam vücut ağırlığının %75-80'nini oluşturur [103]. Bu sıvıların, hücre içi sıvılar (intrasellüler sıvılar) olarak adlandırılan üçte ikilik kısmı hücre içerisinde bulunur, üçte birlik kısmı ise hücre dışında bulunur ve hücre dışı sıvılar (ekstrasellüler sıvılar) olarak adlandırılır [104].

Vücut ağırlığının %50'sini oluşturan hücre içi sıvısı, elektrolitler ve hücrenin dış zarı ile sınırlandırılmıştır. Vücuttaki $K^+$ iyonunun çoğu hücre içi sıvısında bulunur. Bu sıvıdaki temel katyon olan potasyum iyonu miktarı hücre dışı sıvılarından 20 kat daha fazladır. $K^+$ iyonunun bu asimetrik dağılımı tüm hücre zarlarında bulunan $Na^+$-$K^+$ adenozin trifosfataz (ATPaz) tarafından korunur. Hücre içi sıvıları, sodyum ve klorür iyonları yerine, yüksek miktarda potasyum, magnezyum ve fostat iyonları içermesine bağlı olarak hücre dışı sıvılardan farklıdır.

Hücre dışı sıvıları, yüksek miktarda sodyum, klorür ve bikarbonat gibi iyonların yanında oksijen, glikoz, yağ asitleri ve aminoasitler gibi hücreler için gerekli olan besinleri içerir. Bu sıvılar ayrıca, vücuttan uzaklaştırılmak üzere, ciğerlere taşınan karbondioksit ve böbreklere taşınan çeşitli hücresel atıkları içerir. Hücre dışı sıvıları interstisyel sıvı ve kan plazması olarak 2 gruba ayrılır. Bu sıvılar genellikle hücre dışı sıvıların özel bir grubu olarak düşünülmesine karşın bazı durumlar için bu sıvıların bileşimleri plazma ve interstisyel sıvılardan farklılık gösterebilir [105-108].

İnterstisyel sıvı, hem hücrelerin hem de damarların dış kısmında bulunur ve hücrenin

etrafındaki hücre zarından veya kılcal damarlardan geçen maddelerden oluşur. İnterstisyel sıvı sadece eser miktarda protein ve kan hücreleri içerir. Bu parçacıklar membrandan geçmekte zorluk gösterirler. İnterstisyel sıvılarda düşük miktarda protein bulunması kılcal damarlar ve hücreler arasındaki boşluklardan sızan bazı proteinlerden kaynaklanır. Bu hücrelerdeki zedelenme veya alterasyon sonucu yüksek miktarda protein ve kan hücreleri interstisyel sıvıya doğru hareket eder. İnterstisyel sıvı yüksek oranda $Na^+$, $Cl^-$ ve $HCO_3^-$ içerir. Yüksek miktarda $HCO_3^-$ ve düşük miktarlarda protein ve $HCO_3^-/H_2CO_3$ oluşturarak interstiyel sıvıda tampon özelliği gösterir. Vücutta, bu sıvılara ek olarak transsellüler sıvılar olarak adlandırılan ve sinoviyal, peritoenal, perikardial ve intraokülar boşluklarda bulunan sıvılar da bulunur. Transellüler sıvı, ekstrasellülar sıvılardan epitelyum bir tabaka ile ayrılan sıvılardır. Hazım kanalı içindeki sıvılar, serebrospinal sıvı, idrar sistemi sıvıları örnek olarak verilebilir. Vücut sıvıları hareketlidir ve düzenlenmesi, vücut sıvısının içeriği, basıncı ve osmolalitesi ile ilgilidir. Vücut sıvılarındaki iyonların taşınımı hücre içi ve hücre dışı sıvıları arasındaki iyon konsantrasyonu farkına dayanan özel bir mekanizma ile gerçekleşir [109]. Vücut sıvısı hücrelerde, kan damarlarında ve hücre ile kan damarları arasında kalan boşluklarda bulunur (Şekil 3.1) [110].




Şekil 3. 1 (a) Hücre (b) Doku boşluğu (c) Kan damarları [111]

## 3.1 Vücut Sıvılarının Görevleri

1. Çözücü olarak görev yaparlar.
2. Kayganlık sağlarlar.
3. Ortama nem sağlarlar.
4. Kanın olmadığı yerlerde difüzyon ile beslenmeyi sağlarlar.

5. Hücrede oluşan artık maddeleri temizlerler.

6. Vücut ısısını dengelerler [112].

## 3.2 Vücut Sıvılarının Sınıflandırılması

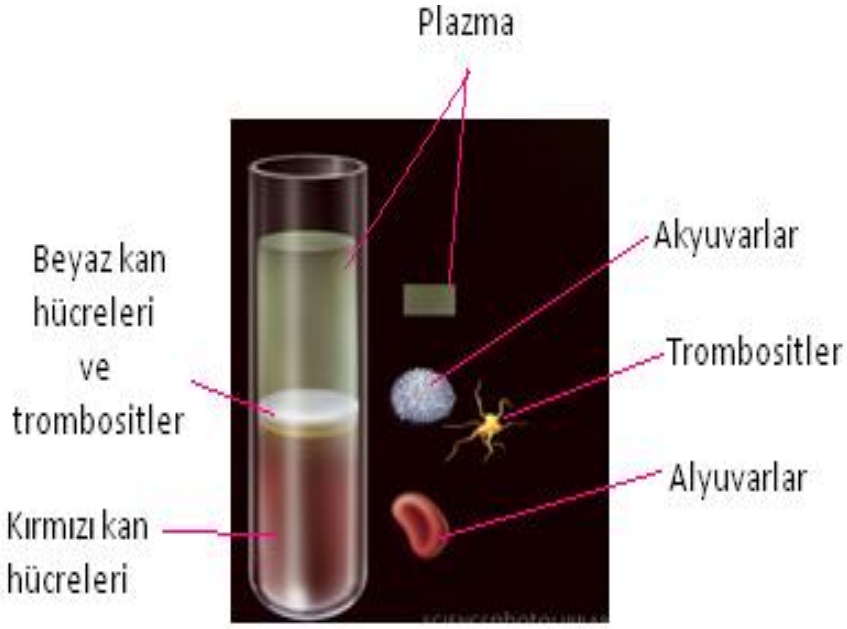
### 3.2.1 Kan

Kan, kalp ve kan damarlarında dolaşan hayati bir sıvıdır. Bir insanda ortalama olarak 5 L kan bulunur. Bu kanın 3 L'si plazma, 2 L'si hücrelerdir. Dokulara oksijen ve çeşitli bileşikleri taşır, atık ürünleri akciğer, karaciğer ve böbreklere taşıyarak vücuttan atılmalarını sağlar. Vücuttan genellikle kan pıhtısı olarak atılır. Pıhtılaşma antikoagulantlar ile sağlandığında kan, yerçekimi etkisiyle üç kısma ayrılır. En alttaki tabaka koyu kırmızı renklidir ve kırmızı hücrelerden oluşur. En üstteki tabaka uçuk sarı renklidir. Bu kısım plazma olarak adlandırılır. Çeşitli tuzların ve proteinlerin suda çözünmesiyle oluşur. Ortadaki tabaka beyaz veya sarımsı-beyaz renkli olduğundan beyaz kan hücreleri olarak adlandırılır [111], [113].

#### 3.2.1.1 Kan Plazması

Plazma (Şekil 3.2), hafif sarı renkli olup, bağırsaklarda ve lenf sistemlerinde üretilir ve hücrelerin taşınmasını sağlar. Plazma, ortalama olarak %93 sıvı ihtiva eder. Kan elemanları bu sıvı içerisinde süspansiyon halindedir. Kanın sıvı kısmı olan kan plazması vücuttaki mevcut kanın %55'ini oluşturur.

Kan plazmasında çözünmüş değişik fonksiyonlara sahip çok sayıda bileşik vardır. Kan plazmasındaki bu bileşenler: su, mineral tuzlar ve iyonlar, düşük ve yüksek molekül ağırlıklı bileşikler, çözünmüş gazlar ve metabolitler olarak çeşitli alt guruplara ayrılabilir [114]. Su, plazmanın temel bileşeni olup plazmanın %90'ınını oluşturur. Sodyum klorür (fizyolojik konsantrasyonda), bikarbonat gibi pH'ı sabit bir değerde tutacak tampon tuzları veya pek çok biyolojik işlemde gerekli olan bakır veya demir gibi iyonlar kan plazmasında çözünmüş olarak bulunur. Glikoz ve fruktoz gibi karbonhidratlar, amino asitlerin tümü, ATP ve cAMP gibi nükleotitler, vitaminler, oksijen, karbondioksit ve azot oksit gibi gazlar kan plazmasında çözünen gazlardır. İçinde su, kan proteinleri, tuzlar (elektrolitler), glikoz, hormonlar, çeşitli metabolizma artıkları, lipitler bulunur.




Şekil 3. 2 Kanın bileşimi: kan plazması, beyaz kan hücreleri ve trombositler ile kırmızı kan hücreleri [115]

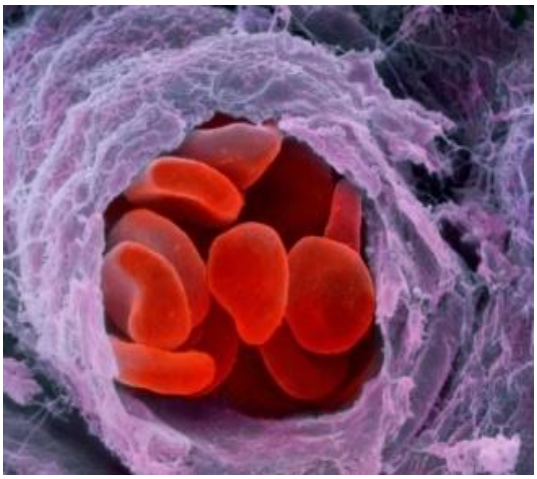
Oksijen ve karbon dioksit alyuvarlardaki hemoglobin tarafından taşınır ama az miktarda plazmada da bulunurlar. Bütün çözünen elementleri ve proteinleri içerir. Plazmanın üç temel proteini albumin, globulin ve fibrinojendir. 100 mililitre plazmada; 4,5 gr albumin, 2,5 gr globulin ve 0,3 gr fibrinojen bulunur [116]. Çizelge3.1'de plazmayı oluşturan bileşikler ve miktarları detaylı olarak verilmiştir.

#### 3.2.1.2 Hücresel Kısım

Kanın hücresel kısmı eritrosit, lökosit ve trombositlerden oluşur. Alyuvar olarak da adlandırılan eritrositler, kırmızı kan hücreleridir. Kırmızı kan hücrelerinin temel görevi akciğerlerden, vücuttaki her bir hücreye oksijen taşımaktır. Kırmızı kan hücreleri pek çok proteinden ve kana kırmızı rengini veren ve oksijenin bağlanmasını sağlayan demir bileşiğinden oluşur. Kan vücuttaki dokulardan geçerken bu kırmızı hücreler oksijeni serbest bırakırlar. Kırmızı kan hücreleri hemoglobin ile öyle bir bütünleşmiştir ki diğer hücrelerde bulunan nükleotidler dahil pek çok bileşiği içermezler. Kırmızı kan hücrelerinin hücre zarı veya daha dıştaki tabakası sabun köpüğü gibi esnektir ve değişik yönlerde kırılmaksızın bükülebilirler. Bu özellik önemlidir çünkü kırmızı kan hücrelerinin, kılcal damarlar gibi oldukça küçük damarlarlardan, geçerek oksijeni ihtiyaç duyulan yere taşıyabilmeleri gerekir. Şekil 3.3'de kırmızı kan hücrelerinin yapısı gösterilmektedir.

Çizelge 3. 1 Plazmayı oluşturan bileşikler ve miktarları [108]

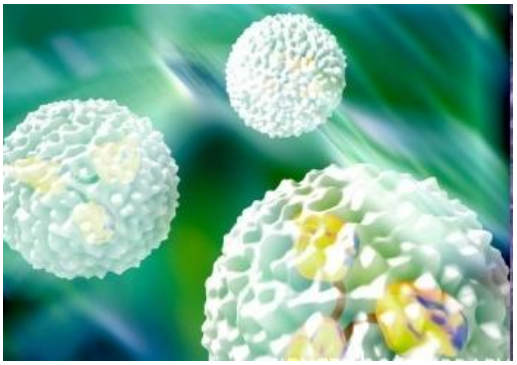
| **İyonlar** | **Miktar (mM)** | **Besinler** | **Miktar (mg)** | **Atıklar** | **Miktar (mg)** | **Proteinler** | **Miktar (g)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $Na^+$ | 145 | Glikoz | 100 | Üre | 34 | Albumin | %4,5 |
| $K^+$ | 4 | Amino asitler | 40 | Kreatin | 1 | Globulin | %2,5 |
| $Ca^{2+}$ | 2,5 | Lipitler | 500 | Ürik asit | 5 | Fibrinojen | %0,3 |
| $Mg^{2+}$ | 1,5 | Kolestrol | 150-200 | Biluribin | 0,2-1,2 | | |
| $Cl^-$ | 103 | Vitaminler | 0,0001-2,5 | | | | |
| $HCO_3^-$ | 24 | | | | | | |
| $PO_4^{3-}$ | 1 | Eser Elementler | 0,001-0,3 | | | | |
| $SO_4^{2-}$ | 0,5 | | | | | | |



Şekil 3. 3 Kırmızı kan hücreleri [117]

Kırmızı kan hücrelerinin değişik çeşitleri olmasına karşın her bir birey, sadece tek bir çeşidine sahiptir. Her gün kanın belli kısmı yenilenir. Yaklaşık % 1 kadar kırmızı kan hücresi ölürken, yerlerine aynı miktar genç hücre, kemik iliğinden üretilerek kana verilir. Bu kısım kanın katı fazı olarak adlandırılır. Lökositler beyaz kan hücreleri (Şekil 3.4) olarak adlandırılır ve kanın sadece %1'ini oluşturur. Bu hücreler akyuvarlar olarak da adlandırılmaktadır. Beyaz kan hücreleri histamin, serotonin ve sitokinleri üretir ve salgılar. Bu maddeler bağışıklık sistemi reaksiyonlarında önemli rol alırlar. Beyaz kan hücreleri bakterilere, virüslere, fungilere ve parazitlere saldırarak vücudu savunurlar,

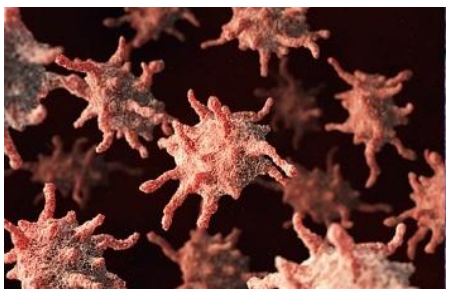
yabancı organizmayı tanımlayıp, bağlanırlar ve sonra bu yabancı hücreleri yok ederek savunmayı gerçekleştirirler [109-117].



Şekil 3. 4 Beyaz kan hücreleri [118]

Beyaz kan hücreleri aynı zamanda kan dolaşımı sonucu hedefe ulaştığında salınan ve yabancı organizmaya tutunan antikorları üretirler. Organizmaya tutunmanın ardından antikorlar organizmayı etkisiz hale getirirler veya diğer bağışıklık sistemi hücrelerine yabancı maddeleri yok etmelerinde yardımcı olabilirler [108].

Trombositler, kan pulcukları olarak da adlandırılır. Bunlar kandaki en küçük hücrelerdir ve sadece kan damarları kesildiğinde pıhtılaşmayı sağlamak üzere, kırmızı kemik iliğindeki dev hücrelerin (megakaryosit) parçalanmasıyla üretilirler. Oval veya yuvarlak, renksiz ve çekirdeksiz parçacıklardır. Atardamar veya toplardamar zedelenir zedelenmez, hasar gören bölgedeki trombositler kümeleşmeye başlar ve damarın iç yüzüne yapışarak tıkarlar. Salgıladıkları trombokinaz enzimiyle pıhtılaşmada rol oynarlar. Pıhtı meydana geldiğinde katılaşarak yaranın ağzını büzerler ve kanamayı durdururlar. Trombositlerin pıhtılaşmadaki çok önemli görevlerinin dışında serotonin, adrenalin, noradrenalin ve histamin maddelerini taşıma vazifeleri de vardır [108], [119], [120].



Şekil 3. 5 Aktif hale gelmiş trombositlerin görünümü [121]

#### 3.2.1.3 Kanın Fiziksel Özellikleri

1. Yapışkandır,
2. Tuzlu, metalik bir tada sahiptir,
3. Rengi kırmızıdır. Bu renk hemoglobinden kaynaklanır, hemoglobin oksijene doydukça kanın renginde açılma meydana gelir,
4. Sudan daha yoğun olup, yoğunluğu 1,052-1,060 g/cm$^3$ arasındadır,
5. Sudan beş kat daha viskozdur ve viskozitesi 3,5-5,4 arasında değişir,
6. pH'ı 7,35-7,45 arasında değişir. Bikarbonat iyonları deposudur,
7. 36,5 - 38°C sıcaklığındadır [122-124].

#### 3.2.1.4 Kanın Görevleri

1. Kan, besin maddelerini veya bunların sindirim ürünlerini bağırsaklardan ve karaciğerden dokulara; dokulardan da karaciğere veya başka bir dokuya taşır.
2. Akciğerler ile dokular arasında solunum gazlarının alışverişini ve taşınmasını sağlar.
3. Metabolizmanın üre ve ürik asit gibi artık ürünlerini atılmak üzere böbreklere, deriye, bağırsaklara ve karaciğere taşır.
4. Organların fonksiyonlarını uyaran veya yavaşlatan enzim, hormon, vitamin gibi maddeleri dokular arasında taşır.
5. İçerdiği lökosit, antikor ve antitoksinlerle organizmayı mikroorganizmalara karşı korur.
6. Vücudun elektrolit, su ve asit-baz dengesini düzenler.

Vücut yüzeyine yayılıp geri çekilerek vücudun ısısını düzenler [122].

### 3.2.2 İdrar

İdrar filtre edilmiş kandır. Böbrekler tüm kanı düzenli olarak ve tekrar tekrar içlerinden geçirerek süzerler. 24 saat içerisinde 1200-2000 L kan böbreklerden süzülür ve bunun sonucunda yaklaşık olarak 1,4-2 L idrar üretilir [125].

### 3.2.2.1 İdrarın Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

İnsanda idrarın bileşimi; %95 su, %2,5 üre ile %2,5 mineraller, tuzlar ve organik maddelerden oluşur. İdrarda az sayıda lökositler ve epitelik hücrelerde görülür. İdrarda ürenin dışında bulunan organik maddeler ürik asit ve keratindir. İnorganik maddeler ise sodyum, potasyum, kalsiyum, klorür ve fosfat gibi iyonlardır. Çizelge3.2'de 1000 mL idrarın bileşimi ve içeriğindeki maddelerin miktarları verilmiştir. Bu bileşenler idrarda sabit olmayıp, diyete, yaşa, cinse ve mesleğe bağlı olarak değişim gösterir. İdrar asidik bir sıvıdır. Ortalama pH'ı 6,4 olmakla birlikte, 5-7 arasında değişir [126].

Çizelge 3. 2 1000 mL idrardaki maddeler ve miktarları [126]

| **Bileşen** | **Miktar (mL)** |
|---|---|
| Su | 950 |
| Üre | 26,2 |
| Kreatin | 0,87 |
| Sodyum ve potasyum üreatlar | 1,45 |
| Sodyum ve potasyum hipporatlar | 0,70 |
| Mukus ve renkli materyaller | 0,35 |
| Sodyum bifosfat | 0,40 |
| Sodyum ve potasyum fosfatlar | 3,35 |
| Kalsiyum ve magnezyum fosfatlar | 0,83 |
| Sodyum ve potasyum kloritler | 12,55 |
| Sodyum ve potasyum sülfatlar | 3,30 |

#### 3.2.2.2 İdrarın Görevleri

Canlıların sahip olduğu boşaltım sistemi, toksik olan çözünebilir atıkların vücuttan uzaklaştırılabilmesini sağlar. İnsan vücudunda bu çözünebilir atıklar; böbrekleri, idrar yollarını ve idrar torbasını içeren üriner sistem aracılığıyla vücuttan atılırlar. Böbrekler, kan dolaşımı sayesinde çözünebilir atıkları ayırdığı gibi, su, şeker ve bunlara benzer diğer maddeleri de vücüttan ayırır. Ayrılan bu sıvı yüksek miktarda üre ve toksik maddeler içerir. İdrar filtrasyon, geri emilim ve idrar yollarından atılımı içeren süreçler sonucunda üretilir [127].

#### 3.2.2.3 İdrarın Görevleri

Canlıların sahip olduğu boşaltım sistemi, toksik olan çözünebilir atıkların vücuttan uzaklaştırılabilmesini sağlar. İnsan vücudunda bu çözünebilir atıklar; böbrekleri, idrar yollarını ve idrar torbasını içeren üriner sistem aracılığıyla vücuttan atılırlar. Böbrekler, kan dolaşımı sayesinde çözünebilir atıkları ayırdığı gibi, su, şeker ve bunlara benzer diğer maddeleri de vücüttan ayırır. Ayrılan bu sıvı yüksek miktarda üre ve toksik maddeler içerir. İdrar filtrasyon, geri emilim ve idrar yollarından atılımı içeren süreçler sonucunda üretilir [127].

### 3.2.3 Beyin Omurilik Sıvısı –BOS

Koroid pleksusta yer alan omurilik hücrelerinin değişime uğraması sonucu yaklaşık olarak %70-80 beyinde, kalanı kan damarları etrafında ve ventriküler duvarlar arasında üretilen, su kıvamında berrak sıvıya *"beyin-omurilik sıvısı"* (Şekil 3.6) denir. Araknoid zar (beyin ve omuriliği örten 3 zardan ortada olanı) ve beyin-omurilik iç zarı (pia mater) arasındaki boşluğu doldurur. Yaklaşık olarak miktarı 150 gr kadardır. Bazı hastalıklar sırasında, miktarında, basıncında ve içindeki maddelerde değişmeler olur. Bu sıvının incelenmesi beyin hastalıklarında önemlidir [128], [129].



Şekil 3. 6 BOS'un görünümü [129]

### 3.2.3.1 BOS' un Kimyasal, Fiziksel Özellikleri ve Görevleri

Günde 500 mL BOS üretilimesine karşın, beyinde sadece 135-150 mL BOS bulunduğundan aşırısı, araknoid zardan geçerek kana karışır. BOS'un basıncı yeni doğanlarda yaklaşık olarak 780–980 Pa veya 4,4–7,3 mmHg civarında olup, çocuklarda ve yetişkinlerde <21,94 kPa'dır. BOS renksiz ve berrak bir sıvıdır ve yaklaşık olarak %0,3 plazma proteinleri içerir. BOS içerisindeki proteinlerin dağılımı kantitatif olarak farklıdır. Beyin-omurilik sıvısı doğal koşullarda berrak olup, su protein ve glikoz gibi maddeleri içerir. Su, BOS'un temel bileşeni olup, normal bir BOS'un protein miktarı yaklaşık olarak 15-40 mg/L arasında değişir. BOS içerisindeki $K^{+}$, $Mg^{2+}$ ve $Ca^{2+}$ gibi iyonlar bulunur ve bu elementler özel taşıma sistemleri tarafından sağlanır. Glikoz, üre ve kreatin gibi maddeler ise difüzyon ile bu sıvılara karışır. BOS içerisine pasif difüzyon ile giren proteinlerin miktarı, plazma ve BOS arasındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak değişir. BOS içerisindeki bileşenlerin çoğu, kan plazması ile genellikle aynı veya daha düşük miktarlarda olup, sadece klorür iyonu konsantrasyonu daha yüksektir. Çizelge3.3'de BOS'un bileşiminde yer alan maddelerin yaşa bağlı olarak değişen miktarları verilmiştir [130-133].

BOS'un vücutta dört temel görevi vardır:

1. **Kaldırma kuvveti:** Beynin ve serebrospinal sıvının özgül ağırlıkları hemen hemen aynı olduğundan, beyin bu sıvılar içerisinde kolaylıkla yüzebilir.
2. **Koruma:** BOS; beyin dokusunu, sarsılma veya çarpma gibi durumlara karşı yaralanmalardan korur. Buna karşın otomobil veya spor kazaları gibi bazı durumlarda beyin kafatası ile temas ettiğinden BOS koruma görevini gerçekleştiremez [132].
3. **Kimyasal Kararlılık:** BOS, beyin vertiküler sistemlerinin iç kısımlarında akar ve kan dolaşımı sırasında tekrar absorplanır. BOS akışı ile metabolik atıklar merkezi sinir sistemi içerisinden kan-beyin sınırına doğru taşınır. Bu tip metabolik atıkların uzaklaştırılmaması sinir sisteminde bazı bozuklukların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Örneğin; yüksek glisin konsantrasyonu, sıcaklık ve kan basıncını bozarken, BOS'un pH'ının artması baş dönmesi ve bayılmalara sebep olur.
4. **Bölgesel beyin anemisinin önlenmesi:** Kafatası içerisindeki sınırlı boşluklarda

yer alan BOS miktarının azaltılmasıyla bölgesel beyin anemisi önlenir. Bu azalma kafatası içindeki toplam basıncı düşürür [132], [134].

Çizelge 3. 3 BOS'un bileşiminde yer alan maddelerin yaşa bağlı olarak değişen miktarları [133]

| | |
|---|---|
| **Hacim:** | Yetişkinde: 90-150 mL; Yenidoğanda: 60-100 mL |
| **Görünüm:** | Krital berraklığında, renksiz |
| **Basınç:** | Yetişkinde: 90-180 $mmH_2O$; Yenidoğanda: 10-100 $mmH_2O$ |

| **Bileşim** | **Yetişkin** | **Yenidoğan (0-14 günlük)** |
|---|---|---|
| Beyaz kan hücreleri | 0-5 hücre | 0-30 hücre |
| Lenfositler | %40-80 | %5-35 |
| Monositler | %15-45 | %50-90 |
| Glikoz | 40-70 mg/dL | 60-80 mg/dL |
| Lumbar | 15-45 mg/dL | |
| Laktik asit | 15-25 mg/dL | |
| Glutamin | 5-20 mg/dL | |
| Albumin | 10-35 mg/dL | |
| Üre | 6-16 mg/dL | |
| Kreatin | 0,5-1,2 mg/dL | |
| Ürik asit | 0,5-4,5 mg/dL | |
| Bilirubin | 0 | |
| Fosfor | 1,2-2,0 mg/dL | |
| Amonyak | 10-35 mg/dL | |
| Laktat dehidrojenaz (LDH-Serumun %10'u) | 0-40 U/L | |
| pH | 7,28-7,34 | |
| $Cl^-$ | 115-130 mEq/L | |
| $Na^+$ | 135-160 mEq/L | |
| $K^+$ | 2,6-3,0 mEq/L | |
| $CO_2$ | 20-25 mEq/L | |
| $Ca^{2+}$ | 2,0-2,8 mEq/L | 1,0-1,4 mEq/L |
| $Mg^{2+}$ | 2,4-3,0 mEq/L | 1,2-1,5 mEq/L |

### 3.2.4 Sinoviyal Sıvı

Sinoviyal sıvılar, sinoviyal membran tarafından sentezlenen, şeffaf ve viskoz sıvılardır. Bu sıvılar sinoviyal boşluklarda bulunurlar ve sinoviyal membrandan sentezlenen ve kan plazmasından filtre edilmiş interstisyel sıvılarda bulunan fibroblast benzeri hücreler tarafından sentezlenen hiyaluronik asiti içerirler [135]. Bu sıvılar, kıkırdak yüzeyinde yaklaşık 50 µm kalınlığına sahip ince bir tabaka şeklinde oluşur. Aynı zamanda eklem kıkırdağı yüzeyindeki mikro boşluklara ve düzensizliklere sızarak tüm boşlukları

doldururlar. Eklem kıkırdağındaki sıvılar, sinoviyal sıvı kaynağı olarak görev alırlar. Hareket sırasında kıkırdak içerisinde tutulan sinoviyal sıvılar, mekanik olarak kıkırdak yüzeyindeki sıvı tabakasını sıkıştırırlar [135-137].

#### 3.2.4.1 Sinoviyal Sıvının Kimyasal, Fiziksel Özellikleri ve Görevleri

Sinoviyal doku aseptik bir dokudur. Tip A ve Tip B olmak üzere iki tipte hücre bulundurur. Tip B hücreleri sinoviyal sıvıları üretir. Sinoviyal sıvılar; hiyaluronik asit, lübrisin, proteinaz ve kollajenazdan üretilirler. Sinoviyal sıvıların viskozite katsayıları sabit değildir ve doğrusal bir viskoz özellik sergilemezler. Bu sıvılar, tiksotropik sıvılardır yani akışkanlıkları hıza bağlı olarak artar. Uzun süreli stres altında bu sıvılar incelir ve viskoziteleri azalır [138].

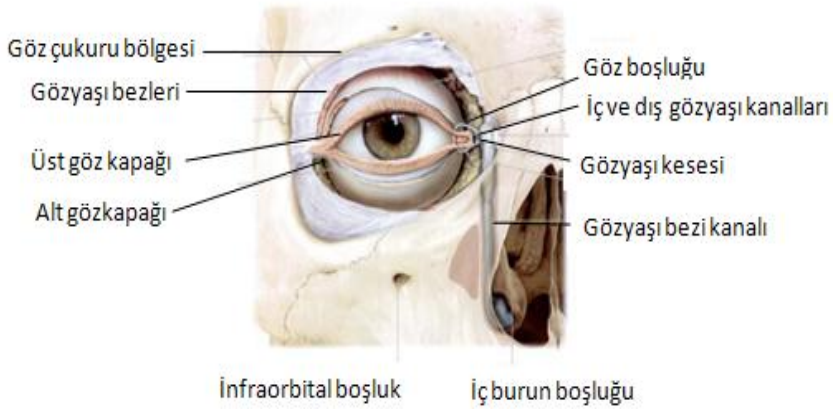
Normal bir sinoviyal sıvı 3-4 mg/mL hiyaluronan (hiyoluronik asit), D-glukoronik asit ve D-N-asetilglikozaminin β-1,4 ve β-1,3 glikosidik bağlarıyla bağlanmasıyla oluşan disakkarit polimerleri içerir. Hiyaluronan sinoviyal membran tarafından sentezlenir, eklem kıkırdağının viskozite ve elastisitesini arttırmak üzere boşluklara girecek şekilde salgılanır ve eklem zarı ile kıkırdak arasında kayganlık sağlar. Sinoviyal sıvı, sinoviyal hücreler tarafından salgılanan lubrikin içerir [139].

Sinoviyal sıvı eklemleri kayganlaştırarark sürtünmeyi azaltır, ani şokları absorplar, baskı altında daha viskoz bir hal alırlar. Oksijen ve besin kaynağı olarak davranırlar. Eklem kıkırdağı içerisindeki kondrositlerden karbondioksiti ve metabolik artıkları uzaklaştırırlar. Ayrıca mikropları ve parçalanma ürünlerini taşıyan fagositik hücreler içerirler. Eklem sıvısı yerine beyin omurilik sıvısı gibi kaygan olmayan bir sıvı konulsaydı, eklem kıkırdakları çok çabuk aşınır ve uzun ömürlü olan eklem kıkırdakları çok kısa bir sürede paslı menteşeler gibi kireçlenirdi. Yine göz boşluğu sıvısı gibi jelatinimsi bir sıvı konulsaydı eklem hareketleri için kaslara daha fazla yük binecek, hızlı ve ani hareketler olmayacaktı [138].

### 3.2.5 Gözyaşı Sıvısı

Gözyaşı, omurgalıların göz boşluğundaki bezlerin salgıladığı berrak, tuzlu sıvıya verilen isimdir. Gözyaşı punktumdan, alt ve üst gözyaşı bezlerine açılan ve kanalikül adı verilen kanallara gider. Lakrimal bezi ise gözyaşını, burun (nasal) geçidine açılan nasolakrimal

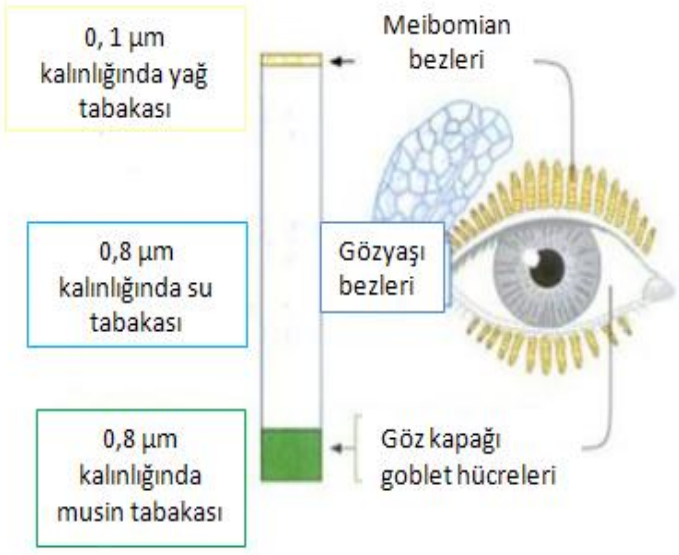
kanala iletir [140].




Şekil 3. 7 Sağ gözün önden görünümü [140]

### 3.2.5.1 Gözyaşı Sıvısının Kimyasal, Fiziksel Özellikleri ve Görevleri

Gözyaşı; yağ, su ve mukus olmak üzere üç kısımdan oluşur. Dıştaki yağsı tabaka, göz kapağının kenarında bulunan "*meibomian"* bezlerinde üretilir. Sulu kısım ise gözyaşı bezi tarafından üretilir. Bu bezler, kaşın altında kalan ve gözü çevreleyen kemiğin altında bulunur. Gözyaşını oluşturan katmanlardan sonuncusu olan mukus ise mikroskopik boyutta olan ve göz kapağı örtüsünde bulunan özelleşmiş hücreler tarafından salgılanır. Üç tabakalı gözyaşı sisteminin asıl bileşeni olan aköz tabakası yaklaşık olarak 8 µm kalınlığındadır. Üç tabakalı gözyaşının yapısı Şekil 3.8'de gösterilmiştir.




Şekil 3. 8 Üç tabakalı gözyaşının yapısı [140]

Görme fonksiyonunun yerine getirilebilmesi için korneanın damarsız ve su bakımından fakir olması gerekir. Damarsız yapıdaki korneanın glikoz ve ihtiyacı olan diğer besin maddeleri, gözyaşından ve göz içi sıvısından sağlanırken oksijen ihtiyacı da gözyaşı vasıtasıyla atmosferdeki oksijenin difüzyonu ile sağlanır. Bunun yanında $Na^+$, $K^+$ ve $Cl^-$ gibi iyonların gerekli miktarları ile gözyaşının 302 miliosmol/litre değerindeki osmatik basıncı ayarlanır. Korneanın sudan arındırılmasında bu osmatik basınç önemli rol oynar. Başlıca bikarbonat iyonu olmak üzere aköz tabakasında yer alan maddelere bağlı olarak, gözyaşının pH değeri 6,5-7,6 arasında değişir. Mikroplara karşı gözü korunmasını sağlayan, laktoferrin, lizozim gibi maddeler ve antikorlar (immünoglobülin A, IGa) ile demir, bakır, magnezyum, kalsiyum, fosfat iyonları ve laktat, sitrat, askorbat ve aminoasitler gibi pek çok molekülde gözyaşında bulunur [141-143]. Gözyaşının bileşiminde bulunan başlıca maddeler ve miktarları Çizelge3.4'te verilmiştir.

Çizelge 3. 4 Gözyaşı sıvısının yapısında bulunan elektrolitler organik maddeler, proteinler ve miktarları [142]

| **Elektrolitler ve Organik Bileşikler** | **Miktarı (mM)** | **Proteinler** | **Miktarı (mg/mL)** |
|---|---|---|---|
| $Na^+$ | 120-165 | Toplam protein | 5-9 |
| $Cl^-$ | 118-135 | Lizozom | 2,4±0,7 |
| $HCO_3^-$ | 20-26 | Laktoferrin | 1,5±0,4 |
| $Mg^{2+}$ | 0,5-0,9 | Prealbumin | 0,5-1,5 |
| $K^+$ | 20-42 | Diğer proteinler | 0,054 |
| $Ca^{2+}$ | 0,4-1,1 | | |
| Glikoz | 0,1-0,6 | | |
| Üre | 3,0-6,0 | | |
| Laktat | 2-5 | | |
| Piruvat | 0,05-0,35 | | |
| Askorbat | 0,008-0,04 | | |

Gözyaşının lipid tabakası, gözyaşı damlasının yüzey geriliminin düşük olmasını sağlamasının yanında, gözyaşının gözün bütün yüzeyine ince bir film gibi yayılmasınıda sağlar. Böylece gözyaşının göz kenarlarında aşırı derecede birikmesi engellenir. İnce bir film tabakası şeklinde yayılan lipid tabakası gözyaşının erken buharlaşmasını da

engeller. Lipid tabakasının yetersiz olması durumunda ise yüzey gerilimi artar ve gözyaşının düzgün ve eşit dağılımında problemler görülür, bu da görme kalitesinde azalmaya yol açar. Bu tabakanın bulunmaması ayrıca gözyaşının buharlaşmasına ve gözün çabuk kurumasına sebep olur. Gözümüze zarar verebilecek derecede kuru, sıcak ve rüzgârlı havalarda gözyaşı salgısı arttırılarak gözün korunması sağlanır. Göz kapaklarının göze zarar vermeden açılıp kapanabilmesi gözyaşının sağladığı kayganlık sayesinde gerçekleştirilir [142-144].

### 3.2.6 Vücut seröz boşluklarındaki sıvılar

Vücut seröz boşluklarında yer alan sıvılar; plevra, periton ve perikar boşluğu sıvılarıdır. Plevra boşluğu sıvıları, akciğerleri çevreleyen iki zar arasında kalan sıvılardır. Hacimleri 5-15 mL arasında değişir. Nefes alıp verme esnasında sürtünmeyi azaltmakla görevlidir. Bu sıvılar; glikoz, protein, albumin ve laktik dehidrojenaz enzimleri içerir. Bunların yanında az miktarda lenfosit ve mezotelyal hücreler içerirler. İçeriğinde bulunan hiyoluronik asit, protein ve fibrinojen sayesinde akciğer zarları arasında sürtünmeye bağlı olarak meydana gelen yıpranmaları onarırlar [145].

Periton boşluğu sıvıları, karın boşluğunda, iç organları saran ve viseral periton adını alan, seröz membranla karın boşluğunun çeperlerini örten pariyetal peritondan filtre olan sıvı bulunur. Bu karın zarları arasında yer alan sıvı periton sıvısıdır. Bu sıvının rengi uçuk sarıdan, sarıya değişir. İnsan karın boşluğu büyük ölçüde fizyolojik şartlara bağlı olarak 5-20 mL arasında değişen hacimlerde kan plazmasından sızan serum sıvısı içerir. Bayanlarda bu hacim menstürasyon döngüsü sırasında maksimum seviyelere ulaşır. Periton sıvısının pH değeri 7,5-8 arasında değişir ve mükemmel bir tampon kapasitesine sahiptir. Plazma ve periton sıvısı arasındaki hidrostatik basınç farkına bağlı olarak periton sıvıları, yaklaşık olarak plazmadaki protein konsantrasyonun %50'si kadar protein içerir. Karın boşluğunda toplanan periton sıvısı fibrinojen kaynağı olarak davranır. Periton sıvısı dört farklı tipte hücre içerir. Bu hücreler; makrofajlar, mezotelyal hücreler, lenfositler ve polimorfonükleer lökositlerdir. Makrofajlar ve mezotelyal hücreler toplam popülasyonun yaklaşık %36'sını, lenfositler ile lökositlerde sırasıyla %18 ve %7'sini oluştururlar. Makrofaj hücreleri karın zarı yaralanmalarında zara gören bölgenin onarılmasında görev alırlar. Normalde şeffaf olan sıvıda bulanıklık

meydana gelmesi sıvının yüksek miktarda lökosit ve protein içerdiğini gösterir [146-152].

Perikard boşluğu sıvıları, kalp etrafındaki boşlukta bulunan ve erişkinlerde 50 mL civarında olan kaygan bir sıvıdır. Özellik olarak akciğer zarları arasındaki sıvıya benzer. Kalp zarlarının alanının akciğer zarları alanından küçük olmasına karşın 3 kat daha fazla sıvı içerir. Bunun temel sebebi kalbin akciğerlere kıyasla 4 kat daha fazla çalışmasıdır. Bu sıvı kalbin kasılması sırasında kayganlığı arttırır ve sürtünmeyi engeller. Kalbin en önemli yapılarından birini oluşturan kaslara fazla sürtünme binerse, kas dokusunda sertleşme ve gücünde azalma görülür. Bu yüzden kalp zarları arasındaki sıvı yüzey alanına göre en fazla olandır. Perikart boşluğu sıvıları, plazmaya oranla daha fazla $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$ ile daha az üre ve glikoz içermesine bağlı olarak farklılaşır [153]. Bu sıvılar aynı zamanda yüksek oranda laktat dehidrojenaz (LSH), protein ve lenfosit içerirler [154]. Çizelge 3.5'te perikart boşluğu sıvılarının bileşimleri ve miktarları verilmiştir.

Çizelge 3. 5 Perikart boşluğu sıvılarının bileşimleri ve miktarları pH: 6,2 [153]

| **Bileşim** | **Miktar $mMol^{-1}$** |
|---|---|
| $Na^+$ | 353 |
| $Ca^{2+}$ | 21 |
| $K^+$ | 1 |
| $Mg^{2+}$ | 1 |
| $CO_2$ | 1 |
| $Cl^-$ | 366 |
| $SO_4^{2-}$ | - |
| $PO_4^{3-}$ | 1 |
| Üre | 250 |
| Glikoz | 1 (% mg olarak) |

### 3.2.7 Ter

Erişkin bir kişide ter bezi sayısı toplam 2-5 milyon arasında değişir. Bunların yaklaşık 3 milyonu kokusuz, berrak bir sıvı salgılayan ter bezleridir. Berrak ter salgılayan bezlerin çoğu ayak tabanı, eller ve yüz bölgesinde bulunur. Koyu kıvamlı ve kokulu ter salgılayan ter bezleri ise koltuk altı ve genital bölge gibi belirli yerlerde bulunur. Koltuk altında berrak ve kıvamlı ter salgılayan ter bezi sayıları eşit olmasına karşın, diğer bölgelerde berrak ter salgılayan ter bezi sayısı on kat fazladır. Terlemenin temel fonksiyonu vücut sıcaklığının ayarlanmasıdır. Berrak ter salgılayan bezlerden üretilen ter, buharlaşarak

vücudun soğutulmasına yardım eder. Eller ve ayaklardaki ter bezleri, birincil olarak duygusal uyarılarla (stres, heyecan, kaygı, sinirlenme) çalışmasına karşın, koltuk altı ter bezleri hem duygusal hemde ısı düzenleme uyarılarıyla çalışır. Beynin ısı düzenleme merkezinden çıkan uyarılar; otonom (istemsiz) sinir sisteminin bir bölümü olan sempatik sinir sistemi tarafından derideki ter bezlerine iletilir ve ter salgılanır. Berrak ve kıvamlı ter salgılayan bezlerin her ikiside sempatik sinir sistemi tarafından uyarılır. Ter sıvısı vücuttan salgılandığı anda asidik ve kokusuzdur. Bu asidik madde; zaman, sıcaklık ve mikroorganizmal faaliyetler sonucu bazik karakterde olan amonyağa dönüşür. Ter kokusu da bu bazik madden kaynaklanır. Deri yoluyla atılan terin bileşimi de seyreltik idarara benzer. Ter yüksek miktarda su olmak üzere, tuzlar, ürik asit ve üre gibi maddeleri içerir. Bunun yanında pasif etkenlerle oluşturulan (sauna gibi) terin bileşimi, aktif yolla oluşturulan (spor) terin bileşiminden farklılık gösterir. Bunun yanında vücudun farklı bölgelerinden salgılanan terdeki elektrolik miktarları da farklılık gösterir. Bu nedenle terin bileşimindeki maddelerin miktarlarını kesin olarak belirleyebilmek mümkün değildir [155-157].

### 3.2.8 Süt

İnsan sütü (Şekil 3.9) 200'den fazla bileşen içeren kompleks bir sıvıdır [158]. İnsanda süt üretimi laktojenesis olarak adlandırılır. Çizelge3.6'da sütün bileşimini oluşturan maddeler ve miktarları verilmiştir [159].



Şekil 3. 9 İnsan sütünün görünümü [160]

### 3.2.9 Sindirim Sistemi Sıvıları

#### 3.2.9.1 Tükürük

Günde yaşklaşık olarak 1500 mL kadar tükürük salgılanmaktadır. Tükürük, tükürük bezleri tarafından salgılanır. Tükürüğün %99,5'i su ve %0,5'i suda erimiş maddelerden

oluşur. Suda erimiş maddeler organik ve inorganik maddeler olarak ikiye ayrılır. Organik maddelerden en önemlileri pityalin ( α-amilaz), az miktarda bulunan maltaz, üre ve ürik asittir. İnorganik maddeler ise sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, sülfat ve

Çizelge 3. 6 İnsan sütünde yer alan bileşikler ve miktarları [159]

| **Bileşim ve Birim** | **Miktar** | **Bileşim ve Birim** | **Miktar** |
|---|---|---|---|
| Su (g) | 26,95 | Bakır (mg) | 0,016 |
| Enerji (kcal) | 22 | Mangan (mg) | 0,008 |
| Protein (g) | 0,32 | Selenyum (mg) | 0,6 |
| Toplam yağ (g) | 1,35 | Magnezyum (mg) | 1 |
| Karbonhidrat (g) | 2,2 | Fosfor (mg) | 4 |
| Toplam şeker (g) | 2,12 | Potasyum (mg) | 16 |
| Kalsiyum (mg) | 10 | Sodyum (mg) | 5 |
| Demir (mg) | 0,01 | | |

bikarbonat gibi iyonlardır. Kalsiyum karbonat ve fosfatlar alkali pH'da çökerek diş taşlarının meydana gelmesine sebep olurlar. Normal tükürük, yeni oluştuğu zaman pH'ı 5,75-7,05 arasındadır. Zamanla $CO_2$ kaybeder ve asitliği düşer [161]. Tükürük'ün yapısında bulunan bileşikler ve mikratları Çizelge3.7'de verilmiştir.

Çizelge 3. 7 Tükürük' ün bileşimi ve miktarları [161]

| **Bileşim** | **Miktar** |
|---|---|
| Potasyum | 14-38 mEq/L |
| Sodyum | 2-15 mEq/L |
| Magnezyum | 0,2-1 mEq/L |
| Kalsiyum | 2-10 mg/100 mL |
| Toplam fosfat | 8-30 mg/100 mL |
| Toplam protein | 100-400 mg/100 mL |
| Albumin | 2-0,1 mg/100 mL |
| İmmunoglobulin (slgA) | 2-18 mg/100 mL |

Tükürük besinleri kayganlaştırır, tat tomurcuklarını uyarabilecek şekilde besinleri eritir, besinleri plazma ile izotonik (eşit osmotik basınç) duruma getirir, karbonhidrat sindirimini başlatır, diş çürümelerini engeller. Organizmanın herhangi bir sebeple aşırı su kaybetmesi durumlarında salya salgısı azalır. Bu azalmaya bağlı olarak ağızda kuruluk meydana gelir ve susuzluk hissi duyulur. Salya aynı zamanda virüsler ve civa gibi zararlı maddelerin vücuttan atılmasını sağlar. İçinde bulunan lizozim enzimine bağlı olarak antiseptik bir özelliği vardır [162].

### 3.2.9.2 Mide Öz Suyu

Mide sıvısı "mide özsuyu" olarak adlandırılmaktadır. Mide mukozasındaki bezlerde bulunan hücrelerin, mide boşluğuna yaptıkları salgıdır. Normal şartlarda boş bir mide de bir miktar sıvı bulunduğu halde, besinlerin girmesi ile miktarı ve özellikleri boş midede bulunan sıvıdan çok farklı olan yeni bir sıvı üretilir. Midede normalde mevcut bulunan sıvının bir önemi olmamasına karşın diğer sıvı başlı başına bir salgı sıvısı olup mide özsuyunu oluşturur. Berrak yeşilimsi ya da sarımsı renktedir. Miktarı 20-100 mL arasında değişebilmesine karşın, ortalama olarak 30 mL civarındadır. Kokusuz veya

hafif ekşi bir kokusu olabilir. Klorür, fosfat, müsin ve pepsin gibi maddeler içerir [162].

#### 3.2.9.3 Pankreasın Ekzokrin Salgısı

Pankreatik sıvının salgılanması, ilk lokmanın alınmasını takiben 5 dk içerisinde başlayarak, 2-3 saat içerisinde maksimum seviyelere ulaşır ve 6-8 saatlik bir süre sonunda akışı sonlanır. 24 saatlik bir süre içerisinde 500-800 mL kadar sıvı salgılanır. Yoğunluğu yaklaşık olarak 1,007 mg/mL civarında olup PH'ı 7-8,2 arasında değişir. Pankreas sıvısında bulunan iyonlar ve miktarları Çizelge3.8'de verilmiştir [163].

Çizelge 3. 8 Pankreas sıvısında bulunan iyonlar ve miktarları [163]

| İyonlar | Miktar (mEq/L) |
|---|---|
| Bikarbonat | 70-100 |
| Klorür | 50-95 |
| Sodyum | 100-150 |
| Potasyum | 2-8 |

Ekzokrin salgısında bulunan hormonlar ve fonksiyonları Çizelge3.9'da verilmiştir. Pankreas sıvısında bulunan sindirim enzimleri; α-amilaz, lipaz, peptidaz ve diğer pankreatik enzimlerdir. α-amilaz, nişastanın α-1,4 glikozit bağlarını kırarak nişastayı disakkaritlere parçalar. Lipaz doğal yağların ve yağ asitlerinin, digliserit ve monogliseritlere parçalanmasında sorumludur. Bu enzimlerin optimum çalışma aralığı pH=7-9'dur. Peptidaz enzimleri, endopeptidaz, tripsin ve kimotripsin enzimlerinden oluşur. Bu enzimler ilk salgılandıklarında inaktif durumda bulunurlar. Tripsinojen enzimi, enterokinaz ile aktive edildikten sonra diğer iki enzimi aktive eder. Bu enzimler peptit zincirlerinin uç gurupları olan karboksil gruplarındaki peptit bağlarının parçalanmasından sorumludurlar. Nükleik asitlerin parçalanmasından sorumlu olan ribonükleaz ve deoksiribonükleaz enzimleri de pankreas sıvısında yer alır. Bunların dışında kolesterol esteraz ve fosfolipaz pankreas sıvısında bulunan diğer enzimlerdir [164].

Çizelge 3. 9 Pankreasın ekzokrin salgısında bulunan hormonlar ve bileşimleri [164]

| **Hormon** | **Fonksiyonu** |
|---|---|
| Glukagon | Glikojenolisis, glikojenesis ve adipoz dokularında lipolizi uyararak plazma glikozunu arttırır |
| Proinsülin | İnsülin hormonu salgısını başlatır |
| İnsülin | Protein sentezi için membrana bağlanacak enzimi uyarır, protein bozunmasını inhibe eder, taşıyıcı RNA sentezini uyarır, DNA sentezini uyarır |

# BÖLÜM 4

# SENTETİK VÜCUT SIVILARI-SVS (SIMULATED BODY FLUIDS-SBF)

## 4.1 Sentetik Vücut Sıvıları'nın Tarihi

1885 yılında Ringer tarafından günümüzde Ringer çözeltisi olarak adlandırılan bir tuz çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti, en basit sentetik vücut sıvısı olarak düşünülebilir. 47 yıl sonra Hartmann bu çözeltiye sodyum laktat bileşiği ilave ederek modifiye etmiştir. Günümüzde mevcut olan Ringer laktat çözeltisi temelde, Hartman'ın hazırlamış olduğu bu çözeltiye dayanmaktadır. Hartman, bu çözeltiyi hastalarda meydana gelen asidozu (asit artışı) kontrol altına alabilmek için hazırlamıştır. 1943'te Earle, $HCO_3^-$ konsantrasyonu insan kan plazmasına benzeyen, Ca/P oranı 1,80 olan ve Earle'ün dengelenmiş tuz çözeltisi (Eagle's Balanced Saline Solution-EBSS) olarak adlandırılan basit bir elektrolit çözeltisi geliştirmiştir. Bu gelişmeyi takiben 1949'da Hank, karbonat iyonu konsantrasyonu insan kan plzasmasından oldukça düşük ve Ca/P oranı 1,66 olan Hank'in dengelenmiş tuz çözeltisini (Hang's Balanced Saline Solution-HBSS) geliştirmiştir. Yine 1949 yılında Mudge ve arkadaşları, alkalizasyon (bazlığın artması) karşısında sodyum aseatat kullanımının toksik etkiler yaratmadığını göstermişlerdir. 1952'de Fox ve arkadaşları ameliyat sonrası hastalırına bikarbonat iyonları sağlayan ve sodyum asetat ile sodyum sitrat içeren dengelenmiş elektrolit çözeltisi kullanmışlardır. Ringer laktat (RL) çözeltisi vücut pH'ını dengelemek üzere, Ringer asetat (RA) çözeltisine kıyasla daha yüksek oranda kullanılmaktadır [165-167].

Zarar görmüş kemik dokusuna implante edilen ticari malzemeler, lifli bir bağ dokusu ile enkapsüle olarak, çevresindeki kemik dokusundan izole olurlar. Buna karşın 1972 yılında Hench ve arkadaşları $Na_2O–CaO–SiO_2–P_2O_5$ yapısında olan ve biyocam (bioglass) olarak adlandırılan bir sistemin, çevresinde lifli doku oluşturmaksızın kendiliğinden

canlı kemik dokusuna bağlandığını göstermişlerdir [168]. Bu çalışmanın ışığında sinterlenmiş HA, sinterlenmiş β-trikalsiyum fosfat, apatit/trikalsiyum fosfat gibi bifazik seramikler, kristalin apatit içeren A-W cam seramikler ve volastonit(wollastonite) gibi farklı tür seramik malzemelerin canlı kemik dokusuna bağlandığı görülmüş olup kemik yerine kullanılan malzeme olarak klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Fakat bu seramikler bağlandıkları kemiğe mekanik özellikleri bakımından uyum sağlamazlar. Bu sebeple farklı mekanik özelliklere sahip, kemiğe bağlanabilen malzemelerin geliştirilmesi arzulanmaktadır. Bu da akla iki soruyu getirmektedir: hangi tür malzemeler canlı kemiğe bağlanırlar ve hayvanlarla yapılan deneyler malzemenin in-vivo bioaktivitesini test etmek için yeterli midir? Bu kapsamda Kokubo ve arkadaşları, 1991 yılında canlı kemik dokusuna yapay bir malzemenin bağlanabilmesindeki temel gereksinimin, yüzeyinde kemiksi apatitin oluşumu olduğunu öne sürmüşlerdir. In vivo apatit oluşumu, iyon konsantrasyonu insan kan plazmasına en yakın olan sentetik vücut sıvısında gerçekleştirilebilmiştir. Bu da bir malzemenin in vivo kemik biyoaktivitesinin SVS içerisinde iken yüzeyindeki apatit oluşumundan yola çıkarak bilinebileceği anlamına gelmektedir. Bu verilerden sonra çok farklı malzemelerin in vivo kemik biyoaktivitesi SVS içindeki apatit oluşumundan yararlanılarak ölçülmüştür. Fakat bu yöntemin geçerliliği sistematik olarak onaylanmamıştır. Burada; SVS'nin tarihi, SVS içerisindeki çeşitli malzemelerin apatit oluşturabilme yeteneği ile in vivo kemik biyoaktiviteleri ve SVS içerisinde yüzeylerinde apatit oluşumu temeline dayanan başarılı biyoaktif malzemelerin gelişiminden bahsedilmiştir [169].

1980 yılında Hench ve arkadaşları, vücuda implante edilmesi durumunda, biyocam malzemenin yüzeyinde, canlı kemik dokusuna bağlanmaya izin veren $SiO_2$ bakımından zengin bir tabaka ile ince bir kalsiyum fosfat tabakası oluştuğunu, dahası bu kalsiyum fosfat filmlerinin tris-hidroksimetil aminometan ve hidroklorik asit içeren tampon çözeltisinde, pH 7,4'te üretilebileceğini görmüşlerdir [170]. Buna karşın Kitsugi ve arkadaşları cam seramiği üzerinde oluşan $SiO_2$'ce zengin tabakanın değil, kalsiyum fosfat tabakasının canlı kemik dokusuna bağlanabildiğini göstermişlerdir [171]. Bu çalışmaların ışığında, Kokubo ve arkadaşları ise mikro X-ışını kırınım spektroskopi yöntemi ile bu kalsiyum fosfat tabakasını, apatit kristalleri olarak tanımlamışlardır [172]. Ayrıca 1990 yılında, in vivo olarak cam seramiği yüzeyinde apatit oluşumunun,

iyon konsantrasyonu insan kan plazmasına neredeyse eşit olan hücresiz SVS çözeltilerinde gerçekleştirilebileceğini fakat Tris-tamponu içeren çözeltilerde gerçekleştirilemeyeceğini göstermişlerdir. Kokubo ve Hench aynı zamanda birbirlerinden bağımsız olarak SVS içerisinde 45S5-tipi biyocam yüzeyinde apatit oluşumunu göstermişlerdir [169].

SVS içerisinde oluşturulmuş apatit kristalinin detaylı analizleri ince tabaka X-ışını kırınımı, FT-IR spektroskopisi, taramalı elektron ve geçirimli ekeltron mikroskopisi kullanılarak incelenmiş ve bu yapının, kemik mineralinin bileşimi ve yapısıyla benzer olduğu görülmüştür [173].

Kokubo ve Hench tarafından kullanılan sentetik vücut sıvısında $SO_4^{2-}$ iyon konsantrasyonu insan kan plazmasına kıyasla oldukça düşüktür. Kokubo bu sorunu düzeltmiş ve 1991 yılında yeni bir SVS hazırlama reçetesi yayınlamıştır. Bu tarihten itibaren modifiye edilmiş SVS çözeltisi pek çok araştırmacı tarafından "SVS" olarak adlandırılmaktadır. SVS çözeltilerinin apatit bakımından doygun çözeltiler olduğu da dikkate alınmalıdır. Herhangi bir çökelme olmadan temiz bir SVS çözeltisi hazırlamak kolay değildir. Bu sebeple, 1995 yılında Cho ve arkadaşları tarafından detaylı bir SVS hazırlama reçetesi verilmiştir. Düzeltilmiş SVS çözeltisinde $Cl^-$ iyonlarının insan kan plazmasına oranla oldukça yüksek ve $HCO_3^-$ iyonlarınınsa oldukça düşük olmasına bağlı olarak 2003 yılında Oyane ve arkadaşları, $Cl^-$ konsantrasyonunu arttırarak ve $HCO_3^-$ konsantrasyonunu azaltarak, iyon konsantrasyonu insan kan plazmasına eşit olan, düzenlenmiş SVS (r-SVS) çözeltisini hazırladılar [174]. 1999 yılında ise Bayraktar ve Taş [175], sadece $Cl^-$ iyonu konsantrasyonunun insan kan plazmasından yüksek olması bakımından farklılık gösteren bir vücut sıvı hazırlamışlardır.

Sadece apatit değil kalsit yönünden de aşırı doymuş haldeki kalsiyum karbonat SBF içerisinde kuvvetli bir çökme eğilimi gösterir. 2004 yılında Takadama ve arkadaşları, sadece $Cl^-$ iyonlarını insan kan plazması seviyesine indirerek yeni geliştirilen bir SVS (n-SBF) üretmişlerdir. Üretilen SVS sentetik malzemelerdeki apatit oluşumunun üretilebilirliği ve kararlılığı yönünden düzeltilmiş c-SBF ile karşılaştırılmış ve her iki SVS'nin de 10 farklı araştırma merkezinde testleri gerçekleştirilmiştir. Test sonuçları, c-SBF nin kararlılık ve üretilebilirlik açısından n-SBF den farklı olmadığını göstermiştir.

Bu deneyler sırasında c-SBF'nin hazırlanma yöntemi tekrar gözden geçirilmiş ve kolayca hazırlanabilir olması sağlanmıştır [169].

Daha öncede bahsedildiği üzere SVS insan hücre dışı sıvılarına benzer konsantrasyonlarda inorganik bileşikler içeren, buna karşın proteinler gibi organik bileşikler veya hücreler içermeyen çözeltilerdir [170]. Bu bilgiler ışığında sentetik vücut sıvıları; sadece inorganik maddeleri içeren sentetik vücut sıvıları, organik ve inorganik maddeler içeren sentetik vücut sıvıları ve hücre kültürü, organik ve inorganik maddeleri içeren sentetik vücut sıvıları olarak sınıfandırılabilir.

## 4.2 Sentetik Vücut Sıvılarının Sınıflandırılması

### 4.2.1 Sadece İnorganik Maddeleri İçeren Sentetik Vücut Sıvıları

İnorganik iyon konsantrasyonu bakımından insan hücre dışı sıvısına benzeyen, hücre kültürü ve organik maddeler içermeyen vücut sıvılarıdır [170]. Konsantrasyonlarının insan kan plazmasına benzetilebilmesi amacıyla çeşitli "Sentetik Vücut Sıvıları (SVS)" geliştirilmiştir. Çizelge4.1'de, c-SVS [geleneksel (conventional)-SVS], i-SVS [iyonize (ionized)-SVS] ve m-SVS [modifiye (modified)-SVS] olmak üzere iyon konsantrasyonları bakımından farklılık gösteren SVS çözeltileri ile insan kan plazmasında yer alan iyonlar ve miktarları verilmiştir [176]. c-SVS, $Cl^-$ ve $HCO_3^-$ iyon konsantrasyonları hariç diğer iyon konsantrasyonları insan kan plazmasına eşit olan geleneksel sentetik vücut sıvısıdır [177]. c-SVS'de $Cl^-$ iyon konsantrasyonu insan kan plazmasından yüksek, $HCO_3^-$ konsantrasyonu ise düşüktür. r-SVS ise tüm iyon konsantrasyonu insan kan plazmasına eşit olan ve gözden geçirilmiş-SVS olarak adlandırılılan vücut sıvısıdır. Kan plazmasında bulunan magnezyum iyonlarının (1,5 mM), 0,5 mM'lık kısmı proteinlere bağlanırlar. Ayrıca kalsiyum iyonlarının (2,5 mM), 0,9 mM'ı proteinlere, 0,3 mM'ı karbonat ve fosfat gibi inorganik iyonlara bağlıdır. i-SVS kan plazmasındaki çözünmüş iyon konsantrasyonlarına eşit olarak ayarlanmıştır. Çözelti içerisinde bulunan karbonat ve fosfat iyonlarından dolayı, proteine bağlı toplam $Ca^{2+}$ (2,5 mM) ve $Mg^{2+}$ (1,5 mM) iyonları konsantrasyonları azaltılarak sırasıyla 0,9 mM ve 0,5 mM değerlerine düşürülmüştür. m-SVS, $HCO_3^-$ iyonu hariç kan plazması içerisinde bulunan diğer iyon konsantrasyonlarına eşit konsantrasyon içerecek şekilde hazırlanmıştır. $HCO_3^-$ iyonu Çizelge4.2'de gösterilen kalsite göre doygunluk seviyesini azaltmaktadır. 1000 mL SVS

hazırlamak için gerekli olan bileşikler, saflık dereceleri ve miktarları Çizelge4.2'de listelenmiştir [174].

Çizelge 4. 1 İnsan kan plazmasında ve çeşitli sentetik vücut sıvılarında bulunan iyonlar ve miktarları [176]

| | **Konsantrasyon (mM)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **İyon** | **Kan Plazması** | | **c-SVS** | **r-SVS** | **i-SVS** | **m-SVS** |
| | **mM** | **Dissosiye** ($meql^{-1}$) | | | | |
| $Na^+$ | 142 | 142,0 | 142 | 142 | 142 | 142 |
| $K^+$ | 5 | 103,0 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| $Mg^{2+}$ | 1,5 | 27,0 | 1,5 | 1,5 | 1 | 1,5 |
| $Ca^{2+}$ | 2,5 | 5,0 | 2,5 | 2,5 | 1,6 | 2,5 |
| $Cl^-$ | 103 | 3,0 | 147,8 | 103 | 103 | 103 |
| $HCO_3^-$ | 27 | 5,0 | 4,2 | 27 | 27 | 10 |
| $HPO_4^-$ | 1 | 2,0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| $SO_4^{2-}$ | 0,5 | 1,0 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Geleneksel SVS çözeltisinin 1,5 katı olaranında kimyasallar içeren (SVSs) ve apatit oluşumunu hızlandırmak üzere kullanılan 1,5-SVS çözeltisini oluşturan bileşikler ve miktarları Çizelge4.4'te verilmiştir. c-SVS'nin hazırlanmasında SVS hazırlamak için kullanılan bileşiklerden, NaCl ile $NaHCO_3$ miktarları değiştirilmiş ve $Na_2CO_3$, tampon çözeltisi olaraksa Tris-(hidroksimetilaminometan)/1.0M HCl kullanılmıştır. Çizelge4.2'de sıralanan reaktifler çözünme sırasına göre sıralanmışlar ve adı geçen HEPES "2-(4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil)etansülfonik asit", Tris ise "tris(hidroksimetil)amino metan

bileşikleridir. Bunların dışında 1999 yılında Bayraktar ve Taş'ın [175-177] hazırlamış olduğu, insan kan plazmasından sadece $Cl^-$ iyonu fazlalığı bakımından ayrılan ve Taş'ın SVS'si olarak adlandırılan bir sentetik vücut sıvısı hazırlamışlardır. Bu SVS çözeltilerinde genel olarak Tris/HCl tamponu kullanılmıştır. Tris/HCl tamponununa ek olarak HEPES ve Na laktat/laktik asit tamponları kullanılarak hazırlanan SVS çözeltileri de bulunmaktadır. Bu kapsamda Pasinli ve arkadaşları [178], TRİS ve HEPES kan plazmasında bulunmadığından, bu bileşiklerin yerine laktik asiti tampon ajanı olarak kullanarak, SVS çözeltisi hazırlamışlardır (Çizelge4.3). Hazırladıkları çözeltinin insan kan plazmasının iyon konsantrasyonu ile aynı olduğu Çizelge4.3'den görülmektedir.

Çizelge 4. 2 1000 mL c-SVS, r-SVS, i-SVS ve m-SVS hazırlamak için gereken reaktifler ve saflık dereceleri ve miktarları [174]

| **Reaktifler**[a] | **% Saflık** | **c-SVS** | **r-SVS** | **i-SVS** | **m-SVS** |
|---|---|---|---|---|---|
| NaCl | >99,5 | 8,036 g | 5,403 g | 5, 585 g | 5,403 g |
| $NaHCO_3$ | >99,5 | 0,352 g | 0,740 g | 0,965 g | 0,504 g |
| $Na_2CO_3$ | >99,5 | - | 2,046 g | 1,765 g | 0,426 g |
| KCl | >99,5 | 0,225 g | 0,225 g | 0,225 g | 0,225 g |
| $K_2HPO_4.3H_2O$ | >99,0 | 0,230 g | 0,230 g | 0,230 g | 0,230 g |
| $MgCl_2.6H_2O$ | >98,0 | 0,311 g | 0, 311 g | 0,217 g | 0, 311 g |
| 1 M HCl | - | 40 mL | - | - | - |
| 0,2 M NaOH | - | - | - | - | 100 mL |
| HEPES | >99,9 | - | 11,928 g | 11,928 g | 17, 892 g |
| $CaCl_2$ | >95,0 | 0,293 g | 0,293 g | 0,191 g | 0,293 g |
| $Na_2SO_4$ | >90,0 | 0,072 g | 0,072 g | 0,072 g | 0,072 g |
| TRİS | >99,9 | 6, 063 g | - | - | - |
| 1 M HCl | - | 0,2 mL | - | - | - |
| 1 M NaOH | - | - | 0,8 mL | 0,8 mL | 15 mL |

Çizelge 4. 3 Lac-SVS çözeltisinin iyon konsantrasyonlarının Tris-SVS çözeltilerinin iyon konsantrasyonlarıyla kıyaslanması [174]

| İyon | Kokubo SVS (mM) | Taş SVS (mM) | LAc-SVS (mM) | Kan plazması | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | (mM) | $meql^{-}_{1}$ |
| $Na^{+}$ | 142,0 | 142,0 | 142,0 | 142,0 | 142,0 |
| $Cl^{-}$ | 147,8 | 125,0 | 103,0 | 103,0 | 103,0 |
| $HCO_3^{-}$ | 4,2 | 27,0 | 27,0 | 27,0 | 27,0 |
| $K^{+}$ | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| $Mg^{2+}$ | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 3,0 |
| $Ca^{2+}$ | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 5,0 |
| $HPO_4^{-}$ | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 2,0 |
| $SO_4^{2-}$ | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1,0 |
| Na laktat | - | - | 22 | | |
| Laktik asit (1M) | - | - | 36 | | |
| Tris | 50 | 50 | - | | |

### 4.2.2 Organik ve İnorganik Maddeler İçeren Sentetik Vücut Sıvıları

İnsan kan plazmasının dış matrisinde bulunan inorganik maddelerden farklı olarak, bu sıvılarda bulunan organik maddeleri de içeren çözeltilerdir. Bu tip vücut sıvılarının pek çok örneği bulunmakta olup, ticari olarakta temin edilebilmektedirler. MEM (Minimum Essential Medium) ve DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) gibi çözeltiler bu sınıfa girmektedirler. Bu çözeltiler, içeriklerindeki çeşitli maddelerin oranları değiştirilerek modifiye edilebilirler. MEM çözeltisi, Harry Eagle tarafından geliştirilmiş olan ve en çok kullanılan sentetik hücre kültür ortamlarından biridir [179]. MEM ve DMEM çözeltilerinin bileşimleri ve yapılarındaki miktarlar Çizelge4.4'de [180] verilmiştir.

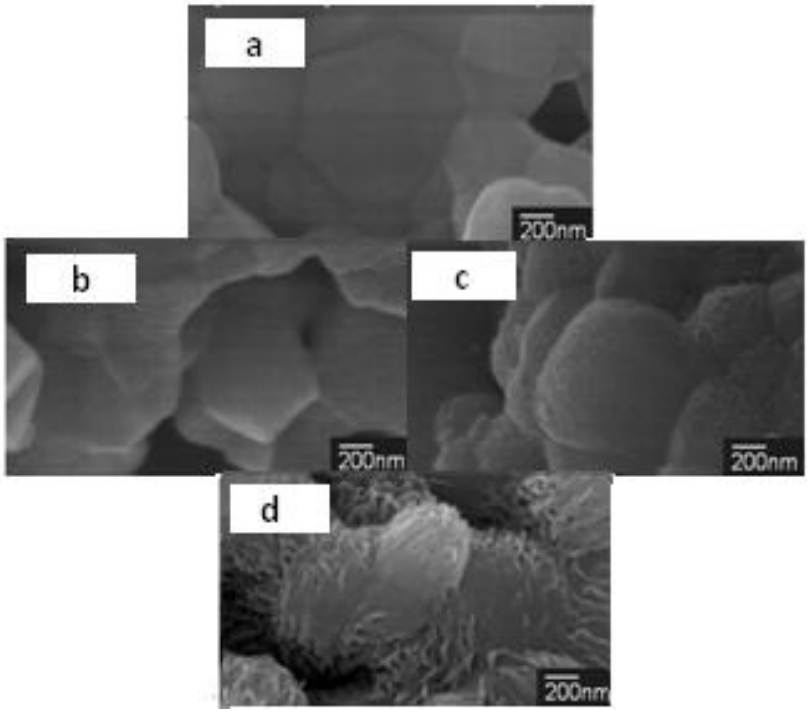
Çizelge 4. 4 SVS ve 1,5-SVS çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan reaktifler ve miktarları [178]

| Sıra | Reaktif | Miktar | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | SVS | | 1,5-SVS | |
| | | 1000 mL | 2000 mL | 1000 mL | 2000 mL |
| 0 | Ultra saf su | 750 mL | 1500 mL | 750 mL | 1500 mL |
| 1 | NaCl | 7.996 g | 15.992 g | 11.994 g | 23.988 g |
| 2 | $NaHCO_3$ | 0.350 g | 0.700 g | 0.525 g | 1.050 g |
| 3 | KCl | 0.224 g | 0.448 g | 0.336 g | 0.672 g |
| 4 | $K_2HPO_4.3H_2O$ | 0.228 g | 0.456 g | 0.342 g | 0.684 g |
| 5 | $MgCl_2.6H_2O$ | 0.305 g | 0.610 g | 0.458 g | 0.916 g |
| 6 | 1 M HCl | 40 $cm^3$ | 80 $cm^3$ | 60 $cm^3$ | 120 $cm^3$ |
| 7 | $CaCl_2$ | 0.278 g | 0.556 g | 0.417 g | 0.834 g |
| 8 | $Na_2SO_4$ | 0.071 g | 0.142 g | 0.107 g | 0.214 g |
| 9 | $(CH_2OH)_3CNH_2$ | 6.057 g | 12.114 g | 9.086 g | 18.172 g |
| 10 | 1 M HCl | pH ayarı için gereken miktar | | | |

### 4.2.3 Hücre Kültürü, Organik ve İnorganik Maddeler İçeren Vücut Sıvıları

Çeşitli oranda hücre kültürlerinin veya fetal bovin serum albüminlerin ilavesiyle elde edilen çözeltilerdir. Çözeltiler, in vitro hücre kültürü, serum ve antibiyotiklere ek olarak

%5-10 oranında fetal bovin serum albümin (FBS) içerir ve eksiksiz ortam olarak adlandırılır. Fakat kalsiyum fosfat malzemelerin yüzetinde in vitro olarak CaP sentezi, albumin veya insan kan serumu kullanan farklı grupların çalışmalarıyla kıyaslandığında, protein absorpsiyonundan dolayı önemli derecede etkilenebilir. Proteinler düşük konsantrasyonlar da çökelmeyi hızlandırırken, yüksek konsantrasyonlarda tamamen durdururlar veya yavaşlatırlar. Li ve arkadaşları [181], %10 (Şekil 4.1b) ve %100 (Şekil 4.1c) FBS içeren DMEM çözeltileri yüzeyinde HA oluşumunu incelemişlerdir. Bu çözeltilere daldırdıkları HA yüzeyinde, FBS içermeyen DMEM çözeltisine (Şekil 4.2d) kıyasla daha az çökelme olduğunu gözlemlemişler ve serumda bulunan proteinlerin, yüzeyde adsorbe olarak CaP çökelmesini önlediklerini öne sürmüşlerdir. Dahası kısa bir zaman diliminde kalsiyum fosfat çökelmesini gözlemleyebilmek için serum içermeyen daldırma çözeltisi kullanılması gerektiğini ve daldırma çözeltisi hacminin malzeme yüzeyi ile kıyaslandığında daha fazla olması gerektiğini belirtmişlerdir. Toz malzemelerle hazırlanan hücre kültür ortamı, belirli kimyasallarla ve daha basit yöntemlerle hazırlanan SVS çözeltileriyle kıyaslandığında çeşitli yan etkilere sebep olabileceğini ve hücre kültürü ile serum gibi maddelerin, protein adsorpsiyon etkisinin göz önüne alınması gereken durumlarda kullanılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.




Şekil 4. 1 HA'in SEM görüntüleri (a) kontrol numunesi (b) %10 FBS içeren DMEM (c) %100 FBS içeren DMEM (d) DMEM çözeltisi [181]

Çizelge 4. 5 MEM ve DMEM çözeltilerinin bileşikler ve miktarları [180]

| BİLEŞİM | MEM-Miktar (g/L) | DMEM-Miktar (g/L) |
|---|---|---|
| **İnorganik Tuzlar** | | |
| $CaCl_2.H_2O$ | 0,265 | 1,8 (anhidrat) |
| $MgSO_4$ | 0,09767 | 0,814 |
| KCl | 0,4 | 5,33 |
| $KH_2PO_4$ | - | |
| $NaHCO_3$ | 2,2 | 44,05 |
| NaCl | 6,8 | 81,9 |
| $Na_2HPO_4$ | - | |
| $NaH_2PO4$ | 0,122 | 0,906 (mono hidrat) |
| **Amino Asitler** | | |
| L-Alanin | - | - |
| L-Arjinin.HCl | 0,126 | 0,398 |
| L-Asparajin.monohidrat | - | - |
| L-Aspartik asit | - | - |
| L-Sistin.2HCl | 0,0313 | 0,201 |
| L-Glutamin | - | 4 |
| Glisin | - | 0,4 |
| L-Histidin.HCl.monohidrat | 0,042 | 0,2 |
| İzolösin | 0,052 | 0,802 |
| Lösin | 0,052 | 0,802 |
| L-Lizin HCl | 0,0725 | 0,798 |
| L-Metionin | 0,015 | 0,201 |
| L-Fenilalanin | 0,032 | 0,4 |
| L-Tereonin | 0,048 | 0,4 |
| L-Triptofan | 0,01 | 0,798 |
| L-Triosin.2Na.dihidrat | 0,0519 | 0,0784 |
| L-Valin | 0,046 | 0,398 |
| | | 0,803 |
| **Vitaminler** | | |
| Kolin klorür | 0,001 | 0,0286 |
| Folik asit | 0,001 | 0,00907 |
| Miyo-İnositol | 0,002 | 0,04 |
| Niyasinamid | 0,001 | 0,0328 |
| D-Pantotenik asit + 1/2Ca | 0,001 | 0,00839 |
| Pridoksin.HCl | 0,001 | 0,0194 |
| Riboflavin | 0,0001 | 0,00106 |
| Tiamin.HCl | 0,001 | 0,0119 |
| **Şekerler** | | |
| Glikoz | 1 | 25 |
| **Diğer** | | |
| HEPES | - | 25,03 |
| Fenol kırmızısı.Na | 0,011 | - |
| $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ | - | 0.000248 |
| L-Glutamin | 0,292 | - |

### 4.3 Sentetik Vücut Sıvılarında Meydana Gelen Reaksiyonlar

SVS çözeltileri yapısında pek çok inoganik tuz çözeltilerinin çözündürülmesiyle meydana geldiğinden dolayı pek çok denge reaksiyonu meydana gelir. SVS çözeltilerinde meydana gelen denge reaksiyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

(a) Suyun ayrışması (dissosiyasyonu)

$H^+ + OH^- \longleftrightarrow H_2O$ (4.1)

(b) Fosforik asitin ardışık ayrışması

$H^+ + PO_4^{3-} \longleftrightarrow HPO_4^{2-}$ (4.2)

$H^+ + HPO_4^{2-} \longleftrightarrow H_2PO_4^-$ (4.3)

$H^+ + H_2PO_4^- \longleftrightarrow H_3PO_4$ (4.4)

(c) Kalsiyum iyonu ile meydana gelen denge reaksiyonları

$Ca^{2+} + HPO_4^{2-} \longleftrightarrow CaHPO_4\,(aq)$ (4.5)

$Ca^{2+} + H_2PO_4^- \longleftrightarrow CaH_2PO_4^+$ (4.6)

$Ca^{2+} + OH^- \longleftrightarrow CaOH^+$ (4.7)

$Ca^{2+} + PO_4^{3-} \longleftrightarrow CaPO_4^-$ (4.8)

$Ca^{2+} + CO_3^{2-} \longleftrightarrow CaCO_3\,(aq)$ (4.9)

$Ca^{2+} + HCO_3^- \longleftrightarrow CaHCO_3^+$ (4.10)

(d) Karbonat/bikarbonat dengesi

$HCO_3^- \longleftrightarrow H^+ + CO_3^-$ (4.11)

(e) Sülfirik asitin ardışık ayrışması

$H_2SO_4 \longleftrightarrow H^+ + HSO_4^-$ (4.12)

$HSO_4^- \longleftrightarrow H^+ + SO_4^{2-}$ (4.13)

(f) Magnezyum iyonu ile meydana gelen denge reaksiyonları

$Mg^{2+} + HCO_3^- \longleftrightarrow Mg(HCO_3)^+$ (4.14)

$Mg^{2+} + CO_3^{2-} \longleftrightarrow MgCO_3$ (aq) (4.15)

$Mg^{2+} + OH^- \longleftrightarrow MgOH^+$ (4.16)

$Mg^{2+} + H_2PO_4^- \longleftrightarrow MgH_2PO_4^+$ (4.17)

$Mg^{2+} + HPO_4^- \longleftrightarrow MgHPO_4$ (aq) (4.18)

$Mg^{2+} + PO_4^{3-} \longleftrightarrow MgPO_4^-$ (4.19)

(g) Kalsiyum ve magnezyum iyonlarının tampon maddeleriyle protonlanma ve kompleks oluşturma reaksiyonları

$HL^+ \longleftrightarrow H^+ + L$ (4.20)

$Ca^{2+} + L \longleftrightarrow CaL^{2+}$ (4.21)

$Mg^{2+} + L \longleftrightarrow MgL^{2+}$ (4.22)

Burada L; tampon maddesini, $CaL^{2+}$ kalsiyum kompleksini, $MgL^{2+}$ ise magnezyum kompleksini belirtmektedir [182].

## 4.4 Sentetik Vücut Sıvılarının Hazırlanmasında Dikkat Edilecek Hususlar

SVS çözeltilerinin hazırlanması sırasında dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır. Bunlar, SVS hazırlanmasında kullanılacak malzemelerin temizliği, kullanılan bileşiklerin saflığı ve hazırlanan çözeltinin saklanacağı malzemelerin seçimi olarak sıralanabilir. Kararlı bir yapıda olan SVS çözeltinin hazırlanma aşamaları ve dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıda verilmiştir:

### a. Temizlik aşaması:

Deney sırasında kullanılacak erlen mayer ve beher gibi tüm şişeler, sırasıyla seyreltik hidroklorik asit çözeltisi, sterilizasyon çözeltisi ve ultra saf su kullanılarak temizlenir. Temizlik aşamasında;

- Birkaç saat süreyle tüm cam laboratuar malzemeleri seyreltik HCl çözeltisine daldırılır, ardından çözeltiden çıkarılarak su ile yıkanır.

- Bir gece boyunca tüm cam malzemeler sterilizasyon çöeltisine daldırıldıktan sonra ultra saf su durulanır.
- Birkaç kere ultra saf su ile yıkanan malzemelerin ağızı parafilm kullanılarak kapatılır. Cam malzemelerin kurutulmasına gerek yoktur, fakat kurutma işlemi gerekli olursa malzemeler 50°C'de kurutulur [174].

**b. Kimyasalların Çözündürülmesi**

- Tercihen 1000 mL'lik polietilen behere 750 mL ultra saf su konulur. Manyetik balık kullanılarak 37°C sıcaklıkta karıştırma yapılır. Toz gibi kirliliklerin bulaşmasını önlemek için temiz bir ortamda çalifılması gerekir.
- SVS hazırlanması için gereken kimyasallar birer birer suda çözündürülür. Her bir kimyasalın çözünmesini takiben diğeri eklenir.
- pH'ın ayarlanması için gerekli olan Tris, ani pH yükselmelerini önlemek için 1 g'dan az olmak koşuluyla yavaş yavaş eklenir [174].

**c. pH'ın Ayarlanması**

- Yeni hazırlanmış standart tampon çözeltileriyle pH metre kalibre edilir.
- Tris'in eklenmesinin ardında 37°C'deki pH değeri ölçülür. Bu noktada ölçülmesi gereken pH değeri 7,5'tir. Bu değer ölçüldükten sonra 1M'lık HCl çözeltisi eklenerek pH değeri 7,4'e ayarlanır.
- pH'ın ayarlanmasını takiben çözelti 1000 mL'lik temiz balon jojeye alınır ve ultra saf su ilave edilerek çözelti hacmi 1000 mL'ye tamamlanır.
- Daha sonra çözelti 20°C sıcaklığa ulaşana kadar soğutulur ve soğutmayı takiben toplam hacmi 1000 mL'ye tamamlamak üzere tekrar ultra saf su eklenir ve iyice karıştırılır [183].

**d. Çözeltilerin Depolanması**

- 1000 mL'lik polietilen veya polistiren şişe en az üç kere SVS çözeltisiyle yıkanır ve hazırlanan SVS çözeltisi bu şişeye transfer edilir.
- Hazırlanan bu çözelti 5-10°C sıcaklıkta buzdolabında depolanır.

### e. Çözeltinin Kararlılığı

Çözeltinin 50 mL'si polistiren bir şişeye alınarak 37°C'de inkübe edilir. 2-3 gün sonunda herhangi bir çökelmenin gözlenmesi durumunda çözelti kullanılmaz. Duvarlarında kalsiyum fosfat çökelmelerinin meydana geldiği şişeler kullanılmaz. Özellikle hidroksiapatit gibi kalsiyum fosfat tuzlarının çökelmesi, SVS çözeltilerinin aşırı doygun çözeltiler olmasına bağlı olarak, çözeltide daha fazla hidroksiapatit oluşumunu indükler [184].

# BÖLÜM 5

# BİYOMALZEMELER

Biyomalzemeler, biyolojik sistemlerle etkileşimde bulunan, medikal alanda kullanılan ve *"canlılık sergilemeyen"* malzemeler olarak tanımlanırlar [185]. Bu malzemelerin kullanıma uygun olabilmeleri için biyouyumlu olmaları yani canlı vücudunda, yerleştirildikleri bölgede hasara neden olmamaları gerekir [186]. Biyomalzemeler genel olarak; vücudun, kemik, eklem veya diş gibi kısımlarının hastalıklı veya hasarlı bölgelerinin yenilenmesinde, onarımında veya geliştirilmesinde kullanılmaktadır [187]. Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla temas ederler.

## 5.1 Biyomalzemelerin Tarihi

Bilimsel anlamda yeni bir alan olmasına karşın, uygulama açısından biyomalzemelerin kullanımı çok eski zamanlara kadar uzanmaktadır. ABD-Washington'da Kennewick bölgesinde bulunan ve "Kennewick insanı" olarak adlandırılan insan fosilinin 9000 yaşında olduğu bulunmuştur. Arkeolojistler bu fosili; uzun, sağlıklı ve kalçasına gömülü olan bir mızrak ucuyla, günümüzde güney Washington olarak bilinen bölgede yaşayan bir birey olarak tanımlamışlardır. Mızrak ucu bulunan bölge görünürde tamamen iyileşmiş ve bireyin hareketlerini önemli derecede engellememiştir. İstem dışı yapılan bu implantasyon, yabancı malzemelere karşı vücudun nasıl uyum sağlayabildiğinin bir göstergesidir. Mızrak ucu, günümüzdeki biyomalzemelere oldukça az derecede benzerlik göstermesine karşın, bu yabancı malzemenin implantasyonu vücut tarafından aynı oranda tolere edilmiştir. Mızrak ucunun aksine eski çağlarda, dental malzemeler implant olarak tasarlanmış ve kullanılmıştır. Maya halkı, M.S. tahminen 600 yılında,

deniz kabuğundan sedef diş tasarlamıştır. Benzer şekilde, Mısır mumyalarında yapay göz, burun ve dişler bulunmaktadır (Şekil 5.1) [188]. Avrupa'da M.S. 200 yılında, kadavralarda demirden yapılmış diş implantları bulunmuştur [189].

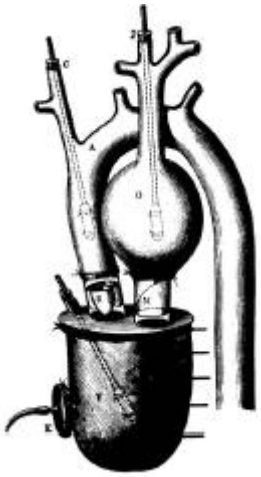


Şekil 5. 1 Antik mısır mumyası ve mumyada bulunan yapay gözler [189]

32,000 yıl öncesinden beri cerrahi anlamda dikiş atıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Tarih öncesinde büyük yaraların, dağlama veya dikiş olmak üzere iki yöntemden biriyle kapatıldığı bilinmektedir. Antik mısırlılar tarafından dikiş ipi olarak keten kullanıldığı bilinmektedir. Avrupa'da orta çağlarda dikiş olarak hayvan bağırsağı kullanılmıştır. Antik Yunan yazıtlarında ise metalik dikiş iplerinden bahsedilmektedir. Pensilvanya Üniversitesinin Cerrahi Profesörü Philip Physick 1816'da dikiş için kurşun tel kullanımının vücutta, çok düşük miktarda tepki yarattığını belirtmiştir. 1849'da mücevher atölyesine sahip olan Alabamalı Marion Sims gümüş tel kullanarak oldukça başarılı operasyonlar gerçekleştirmiştir. Dikiş ipleri asırlardır yaraların dikilmesi için sterilizasyon, toksikoloji, immünolojik reaksiyon, biyomalzeme ve biyobozunma gibi konularda herhangi bir bilgiye sahip olmaksızın kullanılan en eski biyomalzemedir. 1970'lerde ise poli(glikolik asit) kullanılarak bozunur yapıdaki ameliyat ipliği üretilmiştir [188], [189].

M.Ö. 4. yüzyılda Aristotale kalbi vücudun en önemli organı olarak nitelemiştir. İngiliz Doktor William Harvey 1628'de yazdığı, "Kalbin görevlerinden birinin, atardamarlar aracılığıyla tüm vücuda kanın taşınmasıdır" görüşüyle, kalbin fonksiyonu için günümüzde de geçerli olan ilk modern tanımı yapmıştır. Kalbin pompa görevinin anlaşılmasına bağlı olarak, kalbin yapay bir pompa ile yer değiştirilebilmesi düşüncesi mantıklı bir fikir oluşturmuştur. 1812'de Fransız Hekim Gallois, organların kan pompalanarak canlı tutulabileceğini ifade etmiştir. 1828-1868 yılları arasında organlara kan pompalanarak pek çok deney gerçekleştirilmiştir. 1881'de bilim adamı Jules Marey kendi icadı olan teorik olarak oluşturduğu ve yapay kalp olarak tanımladığı cihazın

resmini( Şekil 5.2) yayımlamış fakat muhtemelen bu cihazı hiçbir zaman canlı vücudunda denememiştir. Cerrahi tekniklerin zorluğu ve malzemelerde görülen çeşitli problemlere bağlı olarak 1950'lere kadar kardiyovasküler implantlarla ilgili çalışmalar gelişmemiştir. Kalp kapakçığı implantasyonu ancak 1950'lerin ortalarında açık kalp cerrahisindeki gelişmelerin ardından mümkün olabilmiş ve 1960 yılında Star ve Edward tarafından yapay kalp kapakçığı geliştirilmiştir [190].



Şekil 5. 2 Jules Marey tarafından tasarlanan yapay kalp cihazının görünümü [190]

1508 yılında Leonardo Da Vinci kontakt lens kavramını geliştirmiştir. 1860 yılında Adolf Fick gerçek anlamda başarıya ulaşmış ilk cam kontakt lensleri icat etmiştir. Kontakt lenslerle hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde deneyler yapmıştır. 1930 yıllarında plastik endüstrisinin gelişmesine bağlı olarak, zarar gören dokuların onarımında polimerlerin kulanımı artmıştır. 1936'dan 1948 yılına kadar olan zaman dilimi içerisinde ise başta poli (metil metakrilat) olmak üzere plastik kontakt lensler geliştirilmiştir [190]. M.Ö. 600 yıllarında Hintli bir doktor olan Sushruta, zarar görmüş burun dokusunu iyileştirmek amacıyla yanaktan canlı et dokusu alarak, burundaki yaralı bölgeyi iyileştirmiştir. Bu yöntem daha sonra doğudan batıya göç etmiştir. 1430 yılında Sicilyalı Rahipler kilisesine mensup Brancas, günümüzde İtalyan yöntemi olarak anılan bu metodu geliştirmiş ve koldan aldığı canlı et dokusunu burna transfer ederek, burun dokusunun iyileşmesini sağlamıştır [191], [192]. Cerrahi yöntemlerde metallerin uygulanmasına yönelik en eski kayıtlar ise 1565 yılına kadar uzanmaktadır. Fakat J. Lister'ın 1960 yıllarında geliştirdiği aseptik cerrahi tekniğe kadar demir, altın, gümüş, platinyum gibi metallerden yapılan bacak ve kol gibi metalik implantlar,

implantasyonun ardından gösterdikleri enfeksiyona bağlı olarak pek başarılı olamamışlardır. 1938 yılında vitalyum alaşımından metal protez üretilmiştir. Fakat bu protezler de dahil olmak üzere 1960'lara kadar kullanılan tüm protezler, metallerin korozyona urğramasına bağlı olarak ciddi problemler yaratmışlardır. 1972'de alümina ve zirkonya isimli iki seramik yapı herhangi bir biyolojik olumsuzluk yaratmaksızın kullanılmaya başlanmış ancak inert yapıdaki bu seramikler dokuya bağlanamadıklarından çok çabuk zayıflamışlardır [191]. Aynı yıllarda Hench ve Kokubo tarafından geliştirilen biyocam ve hidroksiapatit gibi seramiklerin kullanımıyla bu problem çözülmüştür.

## 5.2 Biyouyumluluk, Biyoinertlik, Biyobozunurluk, Biyoaktiflik Kavramlarının Tanımı

Biyouyumluluk, canlı dokularla temasta olan herhangi bir materyalin sistemik ve lokal toksisite, alerjik, mutajenik ve karsinojenik etki yapmaması, inert özellikleri ile vücudun yumuşak ya da sert dokularında "doku reaksiyonu" oluşturmaması ve konak dokularla önemli etkileşim yapmaması, yani istenilen klinik kullanımda uygun ve avantajlı doku cevabı oluşturması olarak ifade edilir [186], [193], [194]. Biyouyumlu, yani 'vücutla uyuşabilir' bir biyomateryal, kendisini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu vb) meydana getirmeyen malzemedir. Biyouyumluluk terimi, biraz daha genişletilerek, biyomateryalin yapısal ve yüzey uyumluluğu olarak tanımlanmıştır. Yüzey uyumluluğu, bir biyomateryalin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olması, yapısal uyumluluk ise materyalin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumudur [191].

Biyoinert malzemeler, biyolojik doku ile temas ettiklerinde, dokuda herhangi bir tepkiye veya etkileşime sebep olmayan malzemelerdir. Diğer bir deyişle; malzemenin, vücutla temas etmesi konakta olumlu veya olumsuz bir değişiklik meydana getirmez. Bu tip maddelerin kullanımına, vasküler operasyonlarda, yüzeyde kalan kanın pıhtılaşmaması için gerek duyulmuştur. Bu nedenle biyoinert malzemeler bazen hemouyumlu malzemeler olarak da adlandırılırlar. Aslında pek çok malzeme tam anlamıyla biyoinert değildir. Kalça protezinde kullanılan Ti-6Al-4V alaşımı ve kontakt

lenselerde kullanılan fosforil kolin (PC) biyomalzemeler, biyoinert malzemelere en yakın örneklerdir [195], [196].

Biyobozunurluk terimi, “Biyogeriemilebilirlik” ve “Biyoabsorplanabilirlik” olarak da ifade edilebilir. Biyobozunur madde zamanla parçalanabilen maddedir. Biyobozunur malzemeler zamanla kademeli olarak azalır ve konağın biyolojik dokularıyla yer değiştirirler [197].

Biyoaktif malzeme kavramı, biyobozunur ve biyoinert malzeme kavramlarının her ikisini de içerir. Tüm biyoaktif malzemeler, özel bir biyolojik tepki ve komşu dokularla arayüzey oluşturur. Biyoaktif malzemeye bağlı olarak, bağlanma oranı ve arayüzeyde meydana gelen bağlayıcı tabakanınn kalınlığı değişebilir. Çeşitli malzemeler için bağlanma zamanı, bağlanmanın kuvveti ve mekanizması farklılık gösterebilir [187].

## 5.3 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

Biyomedikal alanda kullanılan çeşitli mazlemer; metal, polimer, hibrit, seramik ve bu malzemelerin çeşitli kombinasyonlarıyla oluşan kompozit esaslı biyomalzemeler olmak üzere sınıfandırılabilirler [191], [192].

### 5.3.1 Metal Esaslı Biyomalzemeler

Demir çağının ve endüstriyel devrimin gelişiyle 19.yy’da, çelik malzemeler vücutta meydana gelen hasarları düzeltmek amacıyla kemik levhaları ve kemik vidaları olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Hasarlı kısımların onarımında metalik vidaların kullanılması ile metalik tellerle gerçekleştirilen önceki uygulamalara kıyasla daha sağlam bir yapı elde edildiği görülmüştür. İnsan vücudunda korozyona (aşınmaya) uğrayan karbon çeliği ilerleyen zamanlarda yerini nikel-platinyum ve vanadyum çeliğine bırakmış fakat bu malzemeler de korozyona karşı tam anlamıyla bir dayanım gösterememiştir. Sonuç olarak paslanmaz çelikler, kobalt-krom-molibden alaşımları (vitalyum alaşımları), titanyum ve titanyum alaşımları günümüzde ortopedik uygulamalarda kullanılan temel biyomedikal malzemeler olmuştur. Çizelge5.1’de bu malzemelerin bileşimindeki elementler ve bu elementlere ait yüzde değerleri verilmiştir [199].

İmplant olarak günümüzde en çok kullanılan biyomalzemeler;

- 316L paslanmaz çeliği,
- Kobalt-krom alaşımları,
- Ticari saf titanyum (CP),
- Ti-6Al-4V alaşımları ve
- Ni-Ti alaşımlarıdır.

Çizelge 5. 1 316L Paslanmaz Çelik, Co-Cr-Mo, Grade 4 Ti ve Ti-6Al-4V metal alaşımlarının yapısındaki elementler ve kütlece % miktarları [199].

| Element | 316L Paslanmaz Çelik | Co-Cr-Mo | Grade 4 Ti | Ti-6Al-4V |
|---|---|---|---|---|
| Al | - | - | - | 5,5-6,5 |
| C | 0,03 maks. | 0,35 maks. | 0,01 maks. | 0,08 maks. |
| Co | - | 63,65-58,65 | - | - |
| Cr | 17,0 | 26,0-30,0 | - | - |
| Fe | 68,18 | 0,75 maks. | 0,3-0,5 maks | 0,25 maks. |
| H | - | - | 0,0125-0,015 | 0,0125 maks |
| Mo | 2,0 | 5,0-7,0 | - | - |
| Mn | 2,0 maks. | 1,0 maks. | - | - |
| N | - | 0,25 maks. | 0,03-0,05 | 0,05 maks |
| Ni | 10,0 | 1,0 maks | - | - |
| O | - | - | - | 0,13 maks |
| P | 0,03 maks. | - | - | - |
| S | 0,03 maks. | - | 0,18-0,4 | - |
| Si | 0,75 maks. | 1,0 maks. | - | - |
| Ti | - | - | 99,4675-99,025 | 90,4775-88,49 |
| V | - | - | - | 3,5-4,5 |

Bu malzemeler temelde endüstriyel amaçlı olarak üretilmiş olmalarına karşın, korozyona karşı yüksek dayanım gösterdiklerinden biyomalzeme olarak kullanılmaya başlanmışlardır. Fakat biyomalzeme olarak kullanılan bu alaşımlar vücutta bazı problemler yaratmaktadırlar. Bu malzemelerin sebep olduğu problemler:

- Aşınma ve kopma sonucu ortaya çıkan korozyon ürünlerin vücutta toksik etkilere sebep olması,
- Kemik ile kıyaslandığında sertlik değerlerinin oldukça yüksek olmasından dolayı kemik yoğunluğunu azaltarak kemik kayıpları oluşturması,
- Yüksek özgül ağırlığının çevredeki organlara gereksiz yere daha fazla yük bindirmesi,
- Çevre dokularla biyouyumluluk göstermemesi,
- Hücrelerle ve dokularla bütünleşme yeteneğinin yetersiz olmasına bağlı olarak metalik implantta kayıplar meydana gelmesi,
- Radyografik incelemeri zorlaştırması olarak sıralanabilir [200].

Metalik malzemelerin mekanik özellikleri, ortopedik alanda yük taşıyan bölgelerde ve dental uygulamalarda kullanılmalarını gerektirdiği zaman oldukça önem kazanmaktadır. Metalik malzemelerin sahip olduğu mekanik özellikler tabloda verilmiştir. Birkaç istisna dışında metaller, polimerler ve seramiklerle kıyaslandığında daha yüksek gerilme ve yorulma direncine sahiptir olduğundan mekanik yük taşıyan kısımlarda kullanılmak üzere tercih edilmelerini sağlar. Kemik gibi kompozit dokuların aksine implant olarak kullanılan metalik malzemeler homojen bir yapıya sahiptir. Çizelge5. 2'den de görüleceği üzere metalik biyomalzemelerin elastik modül değerleri, doğal kemikten 7 kat daha fazladır. Kemik kayıplarının oluşmasına sebep olan aşırı yük binmesi mekanik özelliklerdeki bu uyumsuzluklardan kaynaklanmaktadır. Paslanmaz çelik ve vitalyum alaşımlarıyla kıyaslandığında, Ti ile Ti6Al4V alaşımlarının elastik modül değerlerinin bu alaşımların neredeyse yarısı kadar olduğu buna karşın yine de doğal kemikten oldukça yüksek değerlere sahip olduğu göze çarpmaktadır. Ti alaşımlarının implant olarak kullanımının diğer bir avantajı, yoğunluğunun diğer alaşımlara kıyasla daha düşük olmasıdır. Paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımlarının yoğunluk değerleri sırasıyla 8,8 g/cm$^3$ ve 7,8 g/cm$^3$ iken, Ti alaşımlarının yoğunluğu 4,5 g/cm$^3$ civarındadır.

Ti alaşımlarının sahip olduğu dezavantajlar ise kesme mukavemetinin (shear stres) düşük, yük dayanımının zayıf ve üretiminin zor olmasıdır. Titanyum alaşımlarından üretilen $TiO_2$ filmleri ise paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımlarıyla kıyaslandığında oldukça iyi korozyon dayanımı gösterirler. Ayrıca oksitlenmiş yüzeyin, Ti implantlara in vivo şartlarda osseointegrasyon (kemiğe bağlanabilme) özelliği kazandırdığı ve bu özellik sayesinde kronik iltihaplanma ve arayüzeyde bağlayıcı lifli dokular olmaksızın kemik, implanta tutunabilmektedir [187], [199], [201]. Şekil 5.3'de metal esaslı kalça implantının görünümü gösterilmektedir.

Çizelge 5. 2 Metalik malzemelerin ve kortikal kemiklerin bazı mekanik özellikleri [201]

| **Malzeme** | **Young Modülü, E (GPa)** | **Akma Mukavemeti, $\sigma_y$ (MPa)** | **Kopma Mukavemeti, $\sigma_{UTS}$ (MPa)** | **Yorulma Limiti, $\sigma_{son}$ (MPa)** |
|---|---|---|---|---|
| Paslanmaz Çelik | 190 | 221-1213 | 586-1351 | 241-820 |
| Co-Cr alaşımları | 210-253 | 448-1606 | 655-1896 | 207-950 |
| Saf Ti | 110 | 785 | 760 | 300 |
| Ti-6Al-4V | 116 | 896-1034 | 965-1103 | 620 |
| Kortikal kemik | 15-30 | 30-70 | 70-150 | - |

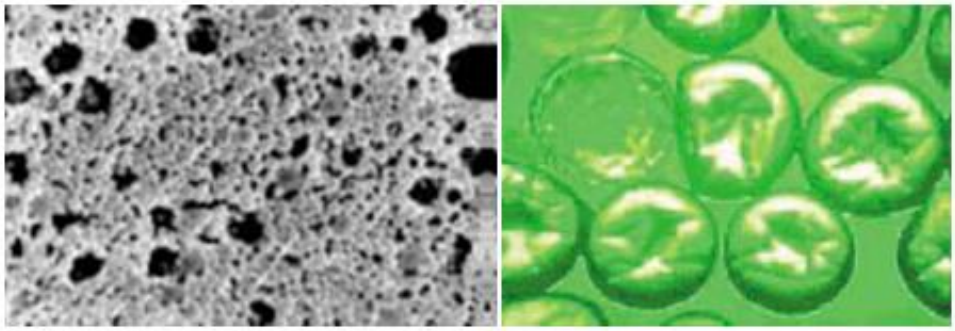


Şekil 5. 3 Sağda metal esaslı kalça implantı [6]

### 5.3.2 Polimer Esaslı Biyomalzemeler

Polimerler "mer" olarak adlandırılan pek çok tekrarlayan birimin birleşerek büyük makromoleküller oluşturması sonucu oluşan malzemelerdir. Bu uzun moleküller, atom zincirlerinin kovalent bağlarla bağlanması sonucu oluşurlar. Zincirler arasında çapraz

bağlanma mevcut değilse makromoleküller zayıf hidrojen ve Van der Walls bağlarıyla bir arada tutulurlar. Makromoleküllerdeki atomlar arasındaki bağların kovalent karakterine bağlı olarak, elektronlar belli sınırlarda dağılır ve bu sınırların dışına çıkamamasına bağlı olarak zayıf termal özellikler ve elektrik iletkenliği sergileme eğilimindedirler [199], [202]. Polimerler, biyomedikal alanda geniş ölçüde kullanılan malzemelerdir. Kardiyovasküler alanda olduğu kadar yumuşak doku yerine de kullanılmaktadırlar. Polimerler aynı zamanda ilaç salım sistemlerinde (Şekil 5.4) , doku mühendisliğinde iskelet malzeme ve teşhis amaçlı olarak da kullanılırlar.



Şekil 5. 4 Sağda ilaç salım sistemlerinde kullanılan bir polimerin SEM görüntüsü ve solda poli(metil metakrilat) esaslı intraoküler lenslerin görünümü [191]

Vasküler greftler, kalp kapakçıkları, yapay kalpler, göğüs implantları, kontakt lensler (Şekil 5.4), intraoküler lensler, diyaliz makinaları, oksijeneratörler (Şekil 5.5), kan torbaları (Şekil 5.5) ve plazmaferez üniteleri polimerik malzemelerin mevcut uygulama alanlarına örnek olarak verilebilir.Çizelge5. 6'da bazı polimerler ile bu polimerlerin uygulama alanları verilmiştir. Polimerik biyomalzemelerin fiziksel özelikleri yumuşak dokularla oldukça benzerlik göstermektedir. Polimerleri değişik şekillerde ve yapılarda üretmek mümkündür. Aynı zamanda kimyasal olarak modifiye edilmeleri oldukça kolaydır [199], [203].



Şekil 5. 5 Sağda oksijeneratör ve solda kan torbaları [191]

Çizelge 5. 3 Çeşitli polimerlerin biyomedikal uygulamalarına örnekler [191]

| **Uygulamalar** | **Polimerler** |
|---|---|
| Kardiyovasküler İmplantlar | Polietilen, poli(vinil klorür), poliester, silikon kauçuk, poli(etilen teraftalat), politetrafloroetilen |
| Ortopedik İmplantlar | Oldukça yüksek molekül ağırlıklı polietilen, poli(metil metakrilat) |
| İlaç Salımları | Poli(laktit-co-glikolid) |
| Doku Mühendisliği | Poli(laktik asit), poli(glikolik asit), poli(laktik-co-glikolit) |

Polimerlerin mekanik özellikleri, makromolekül zincirlerinin bileşimi, yapısı ve molekül ağırlığı gibi pek çok etkene bağlıdır. Çizelge5.7'de bazı polimerik biyomalzemelerin mekanik özellikleri verilmiştir. Metaller ve seramiklerle kıyaslandığında, polimerlerin dayanım ve modülüs değerleri çok daha düşük olmasına karşın, deforme olmadan önce yüksek oranda genişleyebilirler. Sonuç olarak polimerler, biyomedikal uygulamalarda yük taşıyan kısımlarda kullanılmazlar. Fakat yüksek molekül ağırlıklı polietilen bu konuda bir istisna olup, kalça ve diz gibi yüke maruz kalan bölgelerde kullanılmaktadır [199], [202].

Polimerik biyomalzemeler, sentetik ve doğal polimerler olmak üzere iki kısma ayrılırlar. Sentetik polimerlerden PMMA (polimetil metakrilat), hidrofobik, doğrusal yapıda bir polimerdir. Oda sıcaklığında camsı halde bulunur. Lucite ve Plexiglas ticari isimleriyle tanınmaktadır. Işık geçirgenliği, sertliği ve kararlılığı nedeniyle sert kontakt lenslerde kullanımı yaygındır. Yumuşak kontakt lensler ise aynı ailenin bir başka polimerinden hazırlanırlar. Bu polimer, metil metakrilata meti- lol ($–CH_2OH$) grubunun eklenmesiyle oluşan 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA) monomerinden sentezlenir. Yumuşak kontakt lensler, poli(HEMA)'nın az miktarda etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) ile çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar [199].

Çizelge 5. 4 Bazı polimerik malzemelerin mekanik özellikleri [202]

| **Malzeme** | **Young Modülü, E (GPa)** | **Kopma dayanımı, $\sigma_{UST}$ (GPA)** |
|---|---|---|
| Polipropilen | 11,55 | 28-36 |
| Polietilen (PE) | 0,88 | 35 |
| Poliüretan (PU) | 0,02 | 35 |
| Politetrafloroetilen (PTFE) | 0,5 | 27,5 |
| Poliasetal (PA) | 2,1 | 67 |
| Polimetilmetakrilat (PMMA) | 2,2 | 59 |
| Polietilen teraftalat (PET) | 2,85 | 61 |
| Polietereterketon (PEEK) | 8,3 | 139 |
| Silikon kauçuk (SR) | 0,008 | 7,5 |
| Polisülfon (PS) | 2,65 | 75 |

Düşük yoğınluklu polietilen (LDPE), tüp formundaki uygulamalarda ve kateterlerde, çok yüksek molekül ağırlıklı olanı ise yapay kalça protezlerinde kullanılır. Malzemenin sertliği iyidir, yağlara dirençlidir ve ucuzdur. Polipropilen (PP), PE'e benzemekle birlikte daha serttir. Kimyasal direnci yüksek ve çekme dayanımı iyidir. PE'nin yer aldığı uygulamalarda PP de kullanılabilir. Politetrafloroetilen (PTFE), teflon ticari adıyla bilinir. PE benzeri yapıda olup, PE'deki hidrojenlerin, flor atomlarıyla yer değiştirmesi sonucu sentezlenir. PTFE, hem ısısal, hem de kimyasal açıdan çok kararlı ancak işlenmesi zor bir polimerdir. Çok hidrofobik (sudan çekinir) ve mükemmel kayganlığa sahip olma özelliği taşır. Gore-Tex olarak bilinen hidrofobik formu damar protezlerinde kullanılır. Polivinilklorür (PVC) tıbbi uygulamalarda tüp formunda kullanılır. Bu uygulamalar, kan nakli, diyaliz ve beslenme amaçlı olabilir. PVC, sert ve kırılgan bir malzeme olmasına karşın, plastikleştirici ilavesiyle yumuşak ve esnek hale getirilebilir. PVC, uzun dönem uygulamalarda, plastikleştiricinin yapıdan sızmaları nedeni ile problemlere yol açar. Plastikleştiriciler düşük zehirliliğe sahiptir ve yapıdan sızmaları PVC'nin esnekliğini

azaltır. Polidimetilsiloksan (PDMS) yaygın olarak kullanılan bir diğer polimer olup karbon ana zinciri yerine silisyum-oksijen ana zincirine sahiptir. Diğer kauçuklara nazaran sıcaklığa daha az bağımlı olma özelliğine sahiptir. PDMS, drenaj borularında ve kateterlerde, bazı damar protezlerinde ve yüksek oksijen geçirgenliği nedeniyle membran oksijenatörlerde (solunum cihazları) kullanılır. Mükemmel esneklik ve kararlılığından dolayı parmak eklemleri, kan damarları, kalp kapakçıkları, göğüs implantları, diş, kulak, çene ve burun implantları gibi çok sayıda protezde kullanılır. Bisfenol A ve fosgenin polimerizasyonu sonucu sert bir malzeme olan polikarbonat sentezlenir. Yüksek çarpma dayanımı nedeniyle gözlük ve emniyet camlarında, oksijenatörler ve kalp-akciğer makinelerinde kullanılırlar. Naylon (nylon), Du Pont tarafından poliamid ailesine verilen isimdir. Naylonlar; diaminlerin, dibazik asitlerle reaksiyonu sonucu oluşurlar ya da laktomların halka açılma polimerizasyonu ile hazırlanırlar. Naylonlar ameliyat ipliği olarak da kullanılırlar. Poliüretanlar, “yumuşak” ve “sert” segmentlerden oluşan blok kopolimerlere denir. Kanla uyuşabilirlikleri çok iyi olduğundan özellikle kalp-damar uygulamalarında tercih edilirler. Doğal polimerler, biyolojik olarak üretilen ve benzersiz işlevsel özelliklere sahip olan polimerlerdir. Proteinler (örneğin; kollajen, jelatin, elastin, aktin, vb), polisakkaritler (selüloz, nişasta, dekstran, kitin, vb) ve polinükleotidler (DNA ve RNA) başlıca doğal polimerlerdir. Yaşayan organizmaların karmaşık yapılarından dolayı üretim maliyetleri yüksek ve yeterince büyük ölçeklerde üretilememeleri, karşılaşılan başlıca sorunlardır. Doğal polimerler, sahip oldukları işlevsel özellikler nedeniyle değişik kullanım alanlarına sahip olup, kalınlaştırıcı, jel yapıcı, bağlayıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomalzeme olarak kullanılabilmektedirler [191], [204], [205].

### 5.3.3 Kompozit Esaslı Biyomalzemeler

“Kompozit”, farklı kimyasal yapıdaki iki ya da daha fazla sayıda malzemenin, sınırlarını ve özelliklerini koruyarak oluşturduğu çok fazlı malzeme olarak tanımlanabilir. Dolayısıyla kompozit malzeme, kendisini oluşturan bileşenlerden birinin tek başına sahip olamadığı özelliklere sahip olur. Kompozit malzeme, “matris” olarak adlandırılan bir malzeme içerisine çeşitli güçlendirici malzemelerin katılmasıyla hazırlanır. Matris olarak çeşitli polimerler, güçlendirici olaraksa çoğunlukla cam, karbon ya da polimer lifler, bazen de mika ve çeşitli toz seramikler kullanılır. Kompozitler, yüksek dayanıma

ve düşük elastisite modülüne sahip olduklarından, özellikle ortopedik uygulamalar için öngörülmektedirler. Ayrıca, kompozit malzemenin bileşimi değiştirilerek, implantın vücuttaki kullanım alanlarına göre mekanik ve fizyolojik şartlara uyum sağlaması kolaylaştırılabilir. Kompozit malzemelerin, homojen malzemelere oranla, yapısal uyumluluğun sağlanması açısından daha avantajlı olduğu söylenebilmektedir. Polimer kompozitlerin sağlayabileceği diğer üstünlükler, korozyona direnç, metal yorgunluğunun ve metal iyonlarının salımının görülmemesi ve kırılganlığın azalması olarak sıralanabilir. Metal iyonlarının (örneğin; nikel ve krom) salımı, implantı zayıflatmaktan başka, alerjik reaksiyonlara da neden olmaktadır. Kompozitler, ortopedi ve diş hekimliği uygulamaları dışında, yumuşak doku implantı olarak da kullanılırlar. Polimer kompozitler manyetik özellik taşımadıklarından, manyetik rezonans (MRI) ve tomografi (CT) gibi modern tanı sistemleriyle uyumludurlar. Metal alaşımları ve seramikler radyo-opak olduklarından X-ışınları radyografisinde problem yaratırlar. Oysaki kompozit malzemelerde radyo-şeffaflık ayarlanabilir. Hafif oluşları ve üstün mekanik özellikleri göz önüne alındığında, kompozitler bu tür görüntüleme cihazlarının yapısal bileşenleri olarak son derece uygundurlar [191], [207].

### 5.3.4 Seramik Esaslı Biyomalzemeler

Milyonlarca yıl öncesinde ateşin keşfi, kilin seramik çanak çömleğe dönüştürülmesinde, insan topluluklarının göçebe avcılıktan yerleşik tarımsal yaşama geçişinde en büyük faktör olmuştur. Seramiklerin insan yaşamında yarattığı bir diğer büyük devrim ise geçtiğimiz 40 yılda vücudun zarar gören veya işlevini yitiren parçalarının tamiri, yeniden yapılandırılması ya da yerini alması için özel tasarımlı seramiklerin geliftirilmesi ve kullanımıyla gerçekleşmiştir. Bu amaçla kullanılan seramikler, “biyoseramikler” olarak adlandırılmaktadır. Biyoseramikler, polikristalin yapılı seramik (alümina ve hidroksiapatit), biyoaktif cam, biyoaktif cam seramikler veya biyoaktif kompozitler (polietilen–hidroksiapatit) şeklinde hazırlanabilmektedirler. İnorganik malzemelerin önemli bir grubunu oluşturan bu malzemeler, sağlık sektöründe çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Örneğin; gözlük camları, teşhis cihazları, termometreler, doku kültür kapları, endoskopide kullanılan fiber optikler bunlar arasında sayılabilir. Çözünmez gözenekli camlar, enzim, antikor ve antijen taşıyıcı olarak da kullanılmaktadırlar. Mikroorganizmalara, sıcaklığa, çözücülere, pH

değişimlerine ve yüksek basınçlara olan dirençlilikleri bu uygulamalar açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Seramikler, dişçilikte dolgu malzemesi, altın-porselen kaplama ve protez parçaları olarak yaygın bir biçimde kullanılmakta ve "diş seramikleri" olarak isimlendirilmektedirler. Biyoseramikler, diş tedavisi dışında sert doku implantı olarak da kullanılmaktadırlar [201].

## 5.4 Biyomimetik Kavramı (Biyomimikri)

İnsanlar sorunlarını çözmek amacıyla her zaman doğadan ilham almışlardır. Biyomimikrinin tarihteki en önemli örneklerinden biri, insanların uçabilmek için kuşlar üzerinde yaptıkları çalışmalardır. Bu konuda Leonardo da Vinci (1452-1519) pek çok çalışma gerçekleştirmiş, fakat "uçan bir makine" yapmakta başarıya ulaşamamıştır. Buna karşın uçan güvercinleri gözlemleyerek onlardan ilham alan Wright kardeşler 1903 yılında ilk uçaklarını yapmışlardır. Amerikalı akademisyen ve mucit Otto Schmitt biyoloji ve teknoloji terimlerinden yola çıkarak biyomimetik olarak adlandırılan yeni bir sözcük terimi oluşturmuştur. Biyomimetik terimi sözlüklere ancak 1974 yılında girebilmiş ve "yapay mekanizmalarla doğal yollarla gerçekleşeni taklit ederek, benzer ürünleri sentezlemek amacıyla, biyolojik olarak üretilen maddelerin ve malzemelerin (enzim veya ipek gibi), biyolojik mekanizmaların ve işlemlerin (protein sentezi veya fotosentez gibi) oluşumu, yapısı ve fonksiyonuyla ilgili yapılan çalışmalar" olarak tanımlanmıştır [208].

Bazı biyomimetik işlemler uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bazı vitaminlerin ve antibiyotiklerin sentezi bu kullanımlara örnek olarak verilebilir. Daha yeni uygulamaları ise görüntüleme teknikleri, duyma sistemleri, sinyal amplifikatörü, navigasyonal sistemler ve veri dönüştürücülerin tasarımları olarak sıralanabilir. Bakterilerin sebep olduğu hastalıklı bölgelerde saklanan ve bakterileri yok eden nanorobot antikorlarının yapımı, yapay organların, kolların, bacakların, ellerin, ayakların, dişlerin, kemiklerin ve çeşitli elektronik aletlerin tasarımı diğer biyomimetik uygulamalardır [209].

# BÖLÜM 6

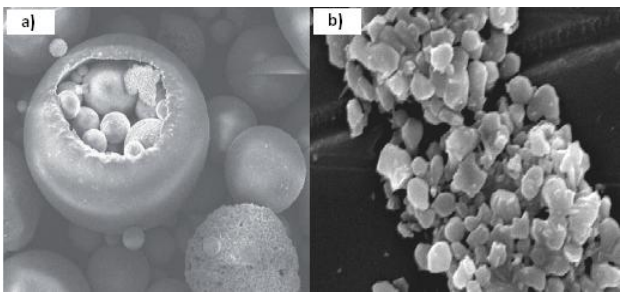
# BİYOSERAMİK MALZEMELER

Seramikler, camlar ve cam seramikleri; inorganik malzemeler sınıfına giren, kimyasal bileşimi, bağ tipi ve özellikleri oldukça çeşitli olan malzemelerdir. Biyoseramik malzemeler, tıpta uygulama alanı bulmuş olmalarına karşın, kırılganlıklarına, düşük kırılma dayanımlarına ve darbelere karşı zayıf bir mukavemet göstermelerine bağlı olarak uygulama alanları sınırlanmaktadır. Seramikler genellikle sert malzemelerdir ve sertlik ölçümleri, seramik malzemeler kullanılarak kalibre edilir. Elmas en sert seramiktir ve Mohs cinsinden sertlik değeri 10'dur. Magnezyum silikat ise en yumuşak seramik tozu olup Mohs sertiği 1'dir. Alümina (Mohs değeri 9), kuartz (Mohs değeri 8) ve apatit (Mohs değeri 5) orta sertlikte seramiklerdir [210].

## 6.1 Yapılarına Göre Biyoseramik Malzemelerin Sınıflandırılması

### 6.1.1 Oksit Seramikleri

Bunlar inert yapıda olan ve oksijen iyonlarının oluşturduğu düzlemde metal iyonlarının dağılmasıyla oluşan polikristalin seramiklerdir. Alümina ($Al_2O_3$) ve zirkonya ($ZrO_2$) olmak üzere iki önemli türü mevcuttur. Şekil 6.1'de $ZrO_2$ ve $Al_2O_3$seramiklerine ait SEM görüntüleri yer almaktadır.




Şekil 6. 1 Seramik tozlarının SEM görüntüleri (a) $ZrO_2$ [248] ve (b) $Al_2O_3$ [211]

Alümina, yüksek yoğunlukta ve saflıkta (kütlece %99,5 $\alpha$-$Al_2O_3$), parçacık boyutu ise 4 µm'den küçük olan biyoinert bir seramiktir. Bu malzemeler, gösterdikleri mükemmel biyouyumluluk, korozyon dayanımı, lifli kapsül oluşturabilme yeteneği, düşük sürtünme katsayısı ve iyi mekanik özelliklerine bağlı olarak, yük taşıyan kalça protezlerinde ve dental implantlarda kullanılmak üzere metal alaşımlarına alternatif olarak geliştirilmişlerdir [12]. Bu seramikler yaygın olarak kalça ve diz protezlerinde kullanılmakla birlikte, vidalarda, çene-yüz implantlarında ve dental implantlarda da kullanılmaktadırlar. Çizelge6.1'de $Al_2O_3$ implantlarının ISO standartlarına göre fiziksel özellikleri verilmiştir [210].

Çizelge 6. 1 $Al_2O_3$ implantlarının ISO standartlarına göre bazı fiziksel özellikleri [210]

| **Özellik** | **ISO 6474-81** |
|---|---|
| Kütlece % $Al_2O_3$ miktarı | ≥ 99,5 |
| Yoğunluk (g/cm$^3$) | ≥ 3,90 |
| Ortalama gözenek çapı (µm) | 7 |
| Sertlik ( Vickers) | 2 |
| Basma mukavemeti (MPa) | 4000 |
| Bükülme mukavemeti (MPa) | 400 |
| Young Modülü (GPA) | 380 |

Zirkonya seramikleri ise alümina seramiklere bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Çünkü gösterdikleri dayanım herhangi bir monoklinik seramiğe kıyasla oldukça yüksektir. Ayrıca zirkonya fizyolojik şartlarda inanılmaz derecede biyoinerttir ve yorulma dayanımı da oldukça yüksektir. Zirkonya üç farklı kristal forma sahiptir: oda sıcaklığından yaklaşık 1100°C'ye kadar olan sıcaklıklarda tetragonal, bu sıcaklıktan 2372°C'ye kadar olan sıcaklıklarda kübik ve bu sıcaklığın üstünde, 2680°C'ye kadar olan sıcaklıklarda eriyik halde bulunurlar. Tüm seramikler arasında zirkonya, mekanik özellikleri sinterleme prosesine en çok bağlı olan seramiktir. Çünkü sinterleme prosesi, seramiğin ortalama boyutu ile yoğunluğunun dengeye gelmesi için gereklidir.

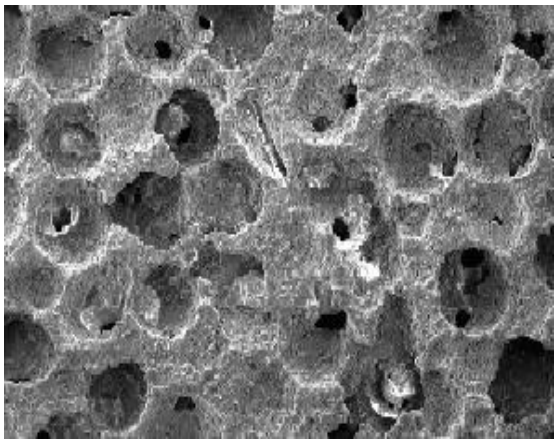
Sinterleme işlemleri sırasında zirkonya kolaylıkla tetragonal yapıdan, monoklinik yapıya dönüşebilir. Soğutulma sırasında da tekrar tetragonal faza dönebilir. Fakat bu dönüşümler sırasında yapıda çatlaklar meydana gelerek seramiğin yoğunluğunun düşmesine sebep olabilir. Bu nedenle zirkonya seramiklerini kısmen kararlı yapıda tutabilmek için itriyum ve magnezyum oksit gibi stabilizatörler kullanılır. İtriyum (TZP) ve magnezyum (Mg-PSZ) oksit kullanılarak kısmen kararlı hale getirilen tetragonal zirkonya seramiklerinin fiziksel özellikleri Çizelge6.2'de verilmiştir [212-215].

Çizelge 6. 2 İtriyum (TZP) ve magnezyum (Mg-PSZ) oksit kullanılarak kısmen kararlı hale getirilen tetragonal zirkonya seramiklerinin fiziksel özellikleri [215]

| **ÖZELLİK** | **TZP** | **Mg-PSZ** |
|---|---|---|
| Saflık | % 97 | % 96,5 |
| % $Y_2O_3$ | % 3 mol | - |
| % MgO | - | % 3,4 mol |
| Yoğunluk ($g/cm^3$) | 6,05 | 5,72 |
| Ortalama boyutu (µm) | 0,2-0,4 | 0,42 |
| Bükülme Dayanımı (MPa) | 1000 | 800 |
| Basma dayanımı (MPa) | 2000 | 1850 |
| Young Modülü (GPa) | 150 | 208 |
| Sertlik (Vickers) | 1200 | 1120 |
| Kırılma tokluğu ($K_{Ic}$) ($MPam^{1/2}$) | 7-8 | 8 |

### 6.1.2 Cam ve Cam Seramikler

Seramikler ve camlar, atomik düzeyde sırasıyla kristalin ve kristalin olmayan yapıda bulunmaktadırlar. Kristalin olmayan silikat camlar, Bioglass®'ın gelişimine bağlı olarak biyomedikal uygulamalarda rağbet görmektedirler. Bioglass®'ın gelişiminden itibaren, temel olarak $CaO\text{-}SiO_2\text{-}P_2O_5$ yapısı içeren kompleks yapıda pek çok biyoaktif cam ve cam seramiği üretilmiştir [215]. Şekil 6.2'de cam seramik yapısına bir örnek gösterilmektedir.



Şekil 6. 2 gözenekli cam seramik yapısının yüzey morfolojisinin SEM görüntüsü [216]

Hench vd, Gross vd, Karlson vd ve Kokubo vd bu camların ve cam seramiklerinin yüzeylerinde HA tabakası oluşturulduğunda doğrudan canlı kemik dokusuna bağlanabildiklerini ortaya çıkarmışlardır. Cam seramikler lityum/alüminyum veya magnezyum/alüminyum kristalleri içeren camlardır. Biyocam ise silika gruplarının bazıları kalsiyum, fosfor veya sodyum ile yer değiştirmiştir ($SiO_2$, $Na_2O$, $CaO$, $P_2O_5$). Böylece doku ve implant arasında kimyasal bağlanma gerçekleşir [191].

### 6.1.3 Karbon

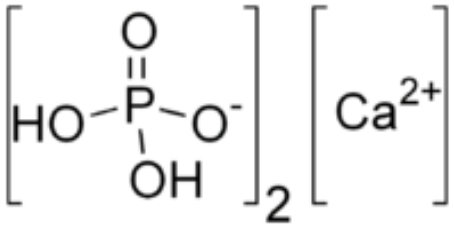
Karbon; amorf karbon, grafit, elmas, camsı karbon ve pirolitik karbon olmak üzere doğada çok çeşitli formlarda bulunurlar. Bu türlerin bazıları, diğer seramik türlerine kıyasla daha iyi biyouyumluluk, biyoinertlik ve pıhtılaşma direnci gösterirler. Bu malzemelerin diğer bir avantajı da fiziksel özelliklerinin kemiğe daha yakın olmasıdır. Bu karbon yapılarının yoğunluk değerleri, 1,5-2,2 $g/cm^3$, elastik modülü değerleri de 4-35 GPa arasında değişir. Bahsi geçen karbon yapılarından sadece camsı karbon ve pirolitik karbon biyomedikal cihazlarda kullanılmaktadır. Pirolitik karbonun, düşük sıcaklıkta izopirolitik karbon (LTI) ve çok düşük sıcaklıkta izopirolitik karbon (ULTI) olmak üzere iki türü mevcuttur. Kanla ve yumuşak dokularla hücresel biyouyumluluğa sahip olduğu oranda pıhtılaşma direnci de gösteren karbon malzemeler, sirkülasyon aparatlarında, kan damarlarında ve en yaygın kullanım alanını oluşturan mekanik kalp kapakçığı protezi cihazlarında kullanılırlar. Günümüzde, modern kalp kapakçıklarının çoğu polikristalin grafit veya monolitik malzemeler üzerine LTI kaplanmasıyla üretilmektedir [214], [215].

### 6.1.4 Kalsiyum Ortofosfat Seramikleri

Bunlar, kalsiyum ve fosfat atomlarının çoklu oksitleri şeklindeki yapılardır. Kalsiyum fosfat seramiklerin sinterlenmesi genellikle 1000-1500°C'de gerçekleşir ve bunu istenilen şekle sıkıştırılması izler. Tüm kalsiyum fosfat seramikleri değişen hızlarda biyolojik olarak bozunurlar. Kalsiyum fosfat seramikleri, gözenekli yapıda da hazırlanabilirler. Gözenekli seramik implantların en büyük avantajı; kemik, seramik malzemenin gözenekleri içerisinde büyüdüğünde, oluşan ara yüzeyin mekanik açıdan yüksek kararlılığa sahip olmasıdır. Çizelge6.3'de kalsiyum ortofosfat seramikleri ve bazı özellikleri verilmiştir [191], [215], [216].

#### 6.1.4.1 Monokalsiyum Fosfat Monohidrat Seramikleri (MCPM)

Monokalsiyum fosfat monohidrat [kalsiyum dihidrojen fosfat monohidrat, $Ca(H_2PO_4)_2$], fosfat seramikleri arasında en asidik ve suda çözünürlüğü en yüksek olan bileşiktir. Şekil 6.3'de MCPM bileşiğinin açık kimyasal yapısını göstermektedir. Asitliği oldukça yüksek çözeltilerden çöktürülen bu seramikler, endüstride fosfor içeren gübrelerin üretiminde kullanılırlar [217]. Yüksek asitlik derecesi ve çözünürlüğüne bağlı olarak biyolojik kalsifikasyonlarda asla bulunmazlar. Dahası saf MCPM, kemik ile biyouyumlu değildir [13], [218].




Şekil 6. 3 MCPM seramiklerinin açık kimyasal yapısı [210]

#### 6.1.4.2 Dikalsiyum Fosfat Dihidrat Seramikleri (DCPD)

Dikalsiyum fosfat dihidrat seramikleri [kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat, $CaHPO_4.2H_2O$], burişit, pH < 6,5 olan sulu çözeltilerde kolaylıkla kristallendirilebilir. DCPD kristalleri, birbirine paralel olarak dizilmiş Ca-$PO_4$ zincirleri ve bu zincirlerin arasına yerleşmiş su molekülleri içerir. DCPD, patolojik kalsifikasyonlarda bulunduğundan biyolojik olarak öenmli bir yapıdır [16]. Kemik mineralizasyonunda ve enamel dokusunun çözünmesi

sırasında ortamda ara ürün olarak bulunur [221]. Tıpta DCPD kalsiyum ortofosfat sementlerinde ve dişin tekrar oluşturulmasında (remineralizasyon) kullanılır [16].

#### 6.1.4.3 Oktakalsiyum Fosfat Seramikleri (OCP)

Oktakalsiyum fosfat [oktakalsiyum bis(hidrojenfosfat) tetrakis (fosfat) pentahidrat, $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4{\cdot}5H_2O$ [74]], sulu çözeltilerde, termodinamik olarak daha kararlı kalsiyum fosfatların çöktürülmesinde kararsız geçiş fazı olarak bulunur [222], [223]. OCP kristallerinin su içeriğinin DCPD'nin 1/5'i kadar olması çözünürlüğünün düşük olmasının başlıca sebebidir. OCP, insan dental ve üriner taşlarının kararlı yapılarından biri olduğundan biyolojik öneme sahiptir. OCP, mine ve kemik minerallerinin oluşumu sırasında ilk olarak meydana gelen yapı olup çökelmesinin ardından hidrolize uğramaktadır [16]. Apatitik biyominerallerin in vivo oluşumunda önemli rol oynar. Vasküler kalsifikasyonlarda gözlenememiş olmasına karşın, doğal ve prostetik kalp kapakçıklarında bulunan biyolojik apatitin başlatıcı fazı olduğu düşünülmektedir [224]. OCP, cerrahi de kemik kusurlarının onarılmasında kullanılır [16].

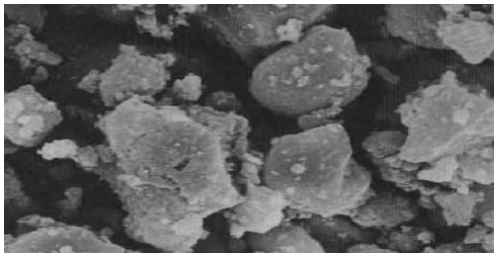


Şekil 6. 4 Hidrojel (PVA) yüzeyinde oluşturulmuş OCP kristallerinin SEM görüntüsü [225]

#### 6.1.4.4 Kalsiyum Eksik Hidroksipatit ($Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO4)_{6-x}(OH)_{2-x}$)

Kalsiyum eksik hidroksipatit [CDHA, $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$ ($0 < x < 1$)] kaynayan suya kalsiyum ve ortofosfat içeren çözeltilerin aynı anda eklenmesini takiben karışımın birkaç saat kaynatılmasıyla kolaylıkla hazırlanabilir. Bu süreçte ilk olarak çökelen amorf kalsiyum fosfat (ACP) yapıları yeniden düzenlenerek CDHA'ya dönüşür [226]. Bu sebepten dolayı alkalin çözeltilerde (pH > 8) çökelen ACP ve CDHA arasında yapı, özellik ve uygulama açısından pek çok benzerlik vardır. CDHA kristalleri zayıf kristalin ve mikron altı (submikron) boyuttadırlar. Karakteristik olarak 25 – 100 $m^2/g$ gibi oldukça geniş yüzey alanı değerlerine sahiptir. CDHA, yapay kemik bileşenlerinin endüstriyel

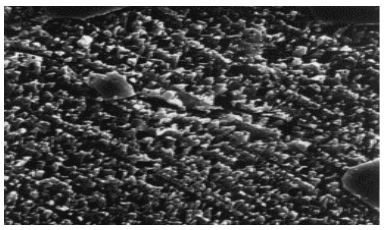
üretimi için oldukça ümit veren bir bileşiktir. CDHA'nın biyomedikal alanlar dışındaki uygulamaları ACP ile benzerdir. Son zamanlarda CDHA'nın biyogaz üretiminde katalitik etkilere sahip olduğu bulunmuştur [227]. Şekil 6.5'te CDHA seramiklerine ait SEM görüntüsü gösterilmektedir.



Şekil 6. 5 CDHA seramiklerine ait SEM görüntüsü [228]

#### 6.1.4.5 α-Tri Kalsiyum Fosfat Seramikleri ($Ca_3(PO_4)_2$)

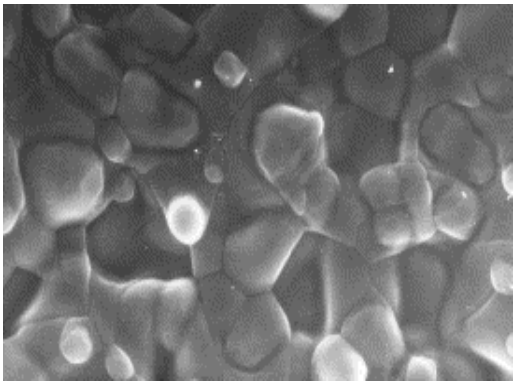
α-Trikalsiyum fosfat [α-TCP, kalsiyum fosfat tribazik alfa, α-$Ca_3(PO_4)_2$] genellikle β-TCP'nin yaklaşık 1125°C' nin üzerindeki sıcaklıklara tabi tutulmasıyla elde edilir ve β-TCP'nin yüksek sıcaklık fazı olarak düşünülebilir. α-TCP ve β-TCP, tam olarak aynı kimyasal bileşime sahip olsalar da kristal yapıları ve çözünürlükleri farklıdır. Ayrıca β-TCP, α-TCP fazına oranla daha kararlıdır [16]. Bu sebeple α-TCP, sahip olduğu daha yüksek yüzey enerjisine bağlı olarak sulu çözeltilerde daha reaktiftir ve diğer kalsiyum fosfatların karışımına hidroliz olabilir. Biyolojik kalsifikasyonlarda oluşmaz fakat tıpta, kimyasal olarak saf α-TCP kalsiyum fosfat sementlerinde kullanılır [229]. Saf α-TCP biyomedikal alanda pek ilgi görmemektedir. α-TCP kullanmanın dezavantajlarından biri olan hızlı bozunma oranı bu alanda kullanılmasını kısıtlar. Fakat silikon ile stabilize adilmiş α-TCP, ticari kemik greftlerinde kullanılmak üzere biyoabsorblanabilir gözenekli seramik iskeletlerinin üretilmesi için başlangıç malzemesi olarak üretilmektedir [230], [231]. Teknik saflıkta α-TCP gübre olarak da kullanılmaktadır [16]. Şekil 6.6'da α-TCP'ye ait SEM görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 6. 6 α-TCP seramiğinin SEM görüntüsü [232]

### 6.1.4.6 β-Tri Kalsiyum Fosfat Seramikleri [$Ca_3(PO_4)_2$]

β-Trikalsiyum fosfat [β-TCP, kalsiyum fosfat tribazik beta, β-$Ca_3(PO_4)_2$] sulu çözeltilerden çöktürülerek elde edilemez. β-TCP, sadece CDHA'nın termal dekompozisyonuyla 800°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda veya DCPA gibi asidik kalsiyum ortofosfatların CaO gibi bazlar ile katı hal reaksiyonları sonucu üretilebilen yüksek sıcaklık fazıdır. Oda sıcaklığında kararlı fazda bulunan β-TCP'nin çözünürlüğü, α-TCP'den daha düşüktür. β-TCP, biyolojik kalsifikasyonlarda oluşmaz. Sadece yapıya $Mg^{2+}$ iyonlarının girmesiyle oluşan ve vitoklit (whitlockite) [β-(Ca, $Mg)_3(PO4)_2$, β-trikalsiyum magnezyum fosfat] olarak adlandırılan formu, dental ve üriner taşlarda, diş çürüklerinde, eklem kıkırdaklarında ve bazı yumuşak doku çökeltilerinde bulunmakta [16], [220], fakat mine, dentin veya kemik yapısında bulunmamaktadır. Tıpta, β-TCP kalsiyum ortofosfat kemik sementlerinde kullanılmaktadır [16]. Saf β-TCP bazı diş macunlarına eklenerek parlatma ajanı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca tablet haline getirilmiş ilaçlarda dolgu maddesi olarak da kullanılmaktadır [217]. Şekil 6.7'de 1150°C'de sinterlenmiş β-TCP seramiğinin SEM görüntüsü yer almaktadır.

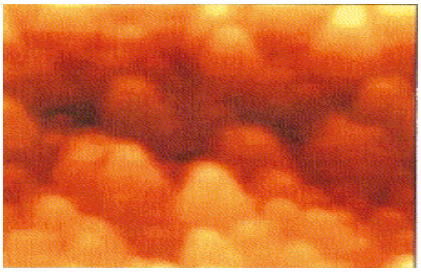


Şekil 6. 7 1150°C'de sinterlenmiş β-TCP seramiğinin SEM görüntüsü [233]

### 6.1.4.7 Amorf Kalsiyum Fosfat Seramikleri

Amorf kalsiyum fosfat [ACP, $Ca_xH_y(PO_4)_z{\cdot}nH_2O$, n=3–4,5; %15–20 $H_2O$], sulu sistemlerde kalsiyum ortofosfatların oluşumu sırasında geçiş fazı olarak bulunmaktadır. Genellikle ACP, kalsiyum ve ortofosfat iyonlarını içeren çözeltilerin hızlıca karıştırılmasıyla hazırlanan, aşırı doymuş çözeltilerden çöktürülen ilk fazdır. İlk olarak ACP'nin çökelmesinin, OCP ve apatitlere kıyasla daha düşük yüzey enerjisine sahip olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir [16]. ACP'nin düzensizlik derecesi (amorfizasyon

derecesi) çözeltideki $Ca^{2+}$ ve $PO_4^{3-}$ iyonlarının miktarları ile çözeltinin pH derecesinin artması ve kristalizasyon sıcaklığının düşürülmesi ile artar. ACP'nin kimyasal bileşimi çözeltinin pH'ına ve karıştırılan çözeltilerin konsantrasyonuna bağlıdır. Biyolojik olarak sodyum, magnezyum, karbonat ve pirofosfat içeren ACP yumuşak doku kalsifikasyonlarında (örneğin; üremik hastaların kalp kapakçığı kalsifikasyonlarında) oluşur [220]. Tıpta saf ACP, kalsiyum ortofosfat sementlerinde ve dişçilikte dolgu malzemesi olarak kullanılır. ACP'nin polimerle oluşturulan biyoaktif kompozitleri, dişçilik ve cerrahide kullanım için uygun özellikler sergilemektedir [16]. Sulu çözeltilerde uygun çözünürlük ve fizyolojik pH'ına bağlı olarak bazı mikroorganizmalar tarafından tüketim malzemesi olarak kullanılırlar ve bu sebepten dolayı hücre kültürü ortamına mineral desteği olarak eklenir [234]. Şekil 6.8'de metal yüzeyini kaplayan amorf kalsiyum fosfat seramiğinin AFM mikroskobuyla çekilen görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 6. 8 Metal yüzeyini kaplayan amorf kalsiyum fosfatın AFM mikroskobu görüntüsü [235]

#### 6.1.4.8 Tetra Kalsiyum Fosfat Seramikleri (TTCP)

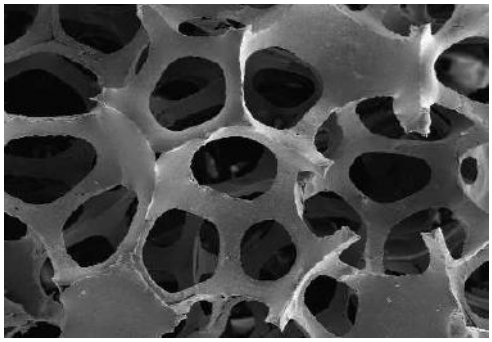
Tetra kalsiyum fosfat [TTCP veya TetCP; tetrakalsiyum fosfat, $Ca_4(PO_4)_2O$, hilgenstokit minerali] en bazik karakterdeki kalsiyum ortofosfattır. Fakat sudaki çözünürlüğü HA'ten daha fazladır. TTCP sadece, DCPA ve $CaCO_3$'ün kuru hava veya kuru azot akışı ortamında eşdeğer miktarlarının homojen bir şekilde ısıtılmasıyla 1300°C'nin üzerindeki sıcaklılarda katı hal reaksiyonuyla üretilebilirler [236]. Bu reaksiyonlar mutlaka kuru atmosferde, vakum altında veya hızlı soğutmayla gerçekleştirilmelidir. Çünkü TTCP sulu çözeltilerde kararlı değildir, yavaşça HA ve kalsiyum hidroksite hidroliz olur. TTCP, biyolojik kalsifikasyonlarda oluşmamaktadır. Tıpta TTCP, kalsiyum fosfat sementlerinin hazırlanması için kullanılmakta fakat sadece TTCP içeren ticari kemik ürünü bulunmamaktadır [16].

Çizelge 6. 3 Kalsiyum fosfat sereniklerinin Ca/P oranları, kimyasal formülleri ve 25°C'deki çözünürlükleri ile pH değerleri

| **Ca/P Oranı** | **Bileşik** | **Kimyasal formülü** | **25°C'deki çözünürlüğü (suda) –log($K_c$)** | **25°C'deki çözünürlü-ğü (suda) g/L** | **25°C'de sulu çözeltilerinin pH değerleri** |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,5 | Monokalsiyum fosfat monohidrat | $Ca(H_2PO_4)_2.H_2O$ | 1,14 | 18 | 0,0-2,0 |
| 0,5 | Monokalsiyum fosfat anhidrat | $Ca(H_2PO_4)_2$ | 1,14 | 17 | - |
| 1,0 | Dikalsiyum fosfat dihidrat | $Ca(HPO_4).2H_2O$ | 6,59 | 0,088 | 2,0-6,0 |
| 1,0 | Dikalsiyum fosfat dihidrat susuz | $CaHPO_4$ | 6,90 | 0,048 | - |
| 1,33 | Oklta kalsiyum fosfat | $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4.5H_2O$ | 96,6 | 0,0081 | 5,5-7,0 |
| 1,5 | α-Tri kalsiyum fosfat | $\alpha$-$Ca_3(PO_4)_2$ | 25,5 | 0,0025 | - |
| 1,5 | β-Tri kalsiyum fosfat | $\beta$-$Ca_3(PO_4)_2$ | 28,9 | 0,0005 | - |
| 1,2-2,2 | Amorf Kalsiyum fosfat | CaxHy(PO4)z·n$H_2O$, n = 3 – 4,5; 15 – 20% $H_2O$ | - | - | 5-12 |
| 1,5-1,67 | Kalsiyum eksikli hidroksiapatit | $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$ $(0 < x < 1)$ | 85,1 | 0,0094 | 6,5-9,5 |
| 1,67 | Hidroksiapatit | $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ | 116,8 | 0,0003 | 9,5-12 |
| 1,67 | Floroapatit | $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$ | 120,0 | 0,0002 | 7-12 |
| 2,0 | Tetrakalsiyum fosfat | $Ca_4(PO_4)_2O$ | 38-44 | 0,0007 | - |

### 6.1.4.9 Hidroksiapatit Seramikleri

Hidroksiapatit [HA veya OHAp, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ], floroapatitlerden sonra ikinci en kararlı ve sudaki çözünürlüğü en az olan bileşiktir. Kimyasal olarak saf HA monoklinik olarak kristalize olur. Fakat 250°C' nin üzerindeki sıcaklıklarda monoklinik faz, hegzagonal faza dönüşür [237]. HA'in hegzagonal yapısı biyomedikal alanda yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktadır. HA; pH>9'da $Ca^{2+}$ ve $PO_4^{3-}$ içeren çözeltilerin sitokiyometrik oranlarda karıştırılmasıyla sulu çözeltilerden sentezlenmesinin ardından $CO_2$'siz atmosferde birkaç gün kaynatılır, kurutulur ve yaklaşık 1000°C'de sinterlenmemiş HA genellikle zayıf kristalin ve sitokiyometrik olmayan oranlardadır. Saf HA, biyolojik sistemlerde meydana gelmez fakat kemik ve diş minerallerine benzerliğine bağlı olarak ortopedik ve dental implantların kaplanmasında kullanılırla [16] Şekil 6.9'da gözenekli hidroksiapatit yapısına ait SEM görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 6. 9 Gözenekli hidroksipatit yapısına ait SEM görüntüsü [16]

### 6.1.4.10 Floroapatit Seramikleri

Floroapatit [FA veya FAp, $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$], tüm kalsiyum ortofosfatlar arasında en sert (Mohs sertiği 5), en kararlı ve çözünürlüğü en az olan bileşiktir. Karakteristik özelliklerine bağlı olarak ticari kullanım için geniş ölçekte üretilebilen tek kalsiyum ortofosfat yapısıdır [16]. FA, istenilen F/OH mol oranında, HA ile katı çözeltilerden kolaylıkla oluşturulabilir. Bu tip bileşikler florohidroksiapatitler(FHA) veya hidroksifloroapatitler (HFA) olarak adlandırılırlar ve $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_{2-x}F_x$, ($0<x<2$) formülüyle gösterilirler. F/OH oranının belirli veya önemli olmadığı durumlarda ise kimyasal formülü genellikle $Ca_{10}(PO_4)_6(F,OH)_2$ olarak yazılır. Bu bileşiğin kafes parametreleri, kristal yapısı, çözünürlüğü ve diğer özellikleri kimyasal olarak saf FA ve HA'nın özellikleri arasındadır. Saf HA gibi saf FA'da biyolojik sistemlerde meydana

gelmez. İnsanların tüm kalsifiye olmuş dokuları arasında floritlerin en çok bulunduğu doku, kemik ve en az bulunduğu doku da mine dokusudur. Fakat yine de kemikteki floritlerin miktarı FA oluşturabilecek yeterlilikte değildir [16].

## 6.2 Biyoseramiklerin Dokular ile Etkileşimi

Canlı dokuya yerleştirilen tüm malzemeler, bu dokudan tepki alırlar. Bu tepki doku-implant ara yüzeyinde oluşur. İmplant malzemeye olan doku cevabının dört türünden bahsedilebilir:

- Malzeme toksikse, çevresindeki doku ölür.
- Malzeme toksik değil ve biyoinertse, değişik kalınlıklarda fibröz doku oluşumu gerçekleşir.
- Malzeme toksik değil ve biyoaktifse, doku-implant arayüzeyinde bağlanma gerçekleşir.
- Malzeme toksik değil fakat çözünür yapıdaysa, çevresindeki doku, implantın yerini alır.

Seramik implantların en ilgi çekici özelliklerinden biri, doku için zehir etkisi oluşturmamalarıdır. Dokuların çok karşılaşılan bir tepkisi de organizma tarafından implanta karşı bir duvar örmek veya implantı izole etmek için ipliksi bir doku üretmesidir. Bu bir çeşit korunma mekanizması olup implant zamanla ipliksi doku ile tamamen kaplanarak doku yüzeyinden uzaklaştırılır. Metaller ve çok sayıda polimer, bu çeşit bir tepkiye neden olurlar. Alümina ve zirkonya gibi hemen hemen inert sayılabilecek seramikler de ara yüzeyde ipliksi doku oluşumuna neden olurlar ancak optimum koşullarda bu doku son derece incedir. Kimyasal reaktifliği çok yüksek olan metal implantlarda ise daha kalın ara yüzey tabakaları oluşur. Ara yüzeydeki uyumluluk ve hareketlilik de tabakanın kalınlığını büyük ölçüde etkiler. Üçüncü bir doku tepkisi, implantla doku arasındaki ara yüzeyde bağlanmanın gerçekleşmesidir. Bu yüzey, “biyoaktif yüzey” olarak adlandırılır. Bağlanma, implantla doku arasındaki hareketliliği engeller, ayrıca implantın vücut tarafından dışlanması da engellenmiş olur. Dördüncü tür etkileşimde ise implant malzeme, onarım işlemi tamamlandığında çözünür ve kendisini çevreleyen doku tarafından emilerek yok edilir. Bu nedenle emilebilir

(rezorbe edilebilir) cinste biyomalzeme kullanıldığında, bu malzemenin vücut sıvılarınca kimyasal açıdan parçalanabilir yapıda olmasına dikkat edilmelidir. Bozunma ürünleri de zehirli olmamalı ve hücrelere zarar vermeden dokudan uzaklaştırılmalıdır. Alümina ve zirkonya, çok iyi mekanik uygunluk sağlayacak şekilde dokuya yerleştirildiklerinde (morfolojik sabitleme) ara yüzeyde hareket oluşmayacağından, klinik açıdan başarılı olacaklardır. Ancak, bu tür implantlar ara yüzeyde hareket olacak şekilde yerleştirildiklerinde, fibroz kapsül birkaç yüz mikrometre kalınlığa ulaşabilir ve implant çok çabuk gevşer. Sonuç klinik açıdan başarısızlıkla sonuçlanır. Gözenekli implant durumunda, dokunun canlı ve sağlıklı kalabilmesi için gözenekler 100-150 mikrometre çapa sahip olmalıdırlar. Bu tür büyük gözenek boyutu, implanttaki kılcal boşlukların içerisinde büyüyen dokulara kan sağlanabilmesi için gereklidir. İmplant ve doku ararsındaki üremeye bağlı olarak artan ara yüzey alanı, implantın hareketine karşı artan bir direnç oluşturur. Ara yüzey, gözeneklerde büyüyen doku ile belirlendiğinden, bu tür etkileşim, “biyolojik sabitleme” olarak adlandırılır. İmplant olarak gözenekli metal kullanıldığında, büyük ara yüzey alanı doku içerisinde metal iyon kaybına ve metal implantın korozyonuna neden olabilmekte ve bu da tıbbi açıdan sorunlara yol açmaktadır. Ancak, yüksek gözeneklilik her tür malzemenin dayanımını düşürmektedir. Sonuç olarak, metal alaşımlar üzerine gözenekli seramik kaplamalar ve dokulardaki boşlukları doldurucu malzemelerin kullanılması, ara yüzey kararlılığını sağlamak için en uygun yaklaşımdır. Emilebilen implantlar, belli bir kullanım periyodunda dereceli olarak bozunacak şekilde tasarlanmışlardır ve sonuçta yerlerini ev sahibi dokuya bırakırlar. Bu durumda ara yüzey kalınlığı ya çok incedir ya da hiç olmaz. Ara yüzey kararlılığına bağlı problemlerin çözümü açısından, emilebilen implant kullanımı uygun gözükmektedir. Trikalsiyum fosfat (TCP) seramikleri, gözenekli ve emilebilen malzemelerdir. Çene veya baş ile ilgili düşük mekanik dayanımın gerektiği uygulamalarda sert dokunun yerini alırlar. Emilebilen biyoaktif camlar da kemiklerin yeniden üretilmesinde giderek artan bir biçimde kullanılmaktadırlar. Ara yüzey problemlerinin çözümünde diğer bir yaklaşımsa, biyoaktif malzemelerin kullanılmasıdır. Bu malzemeler, ara yüzeyde kendine özgü bir biyolojik tepki oluştururlar ve sonuçta malzeme ve dokular arasında kemik oluşumu gerçekleşir. Bu yaklaşımla, bağlanma süresi, dayanımı ve mekanizması birbirinden farklı olan çok sayıda biyoaktif malzeme üretilmiştir. Bu gruptaki malzemeler; biyoaktif camlar (Bioglass), biyoaktif cam-seramikler (Ceravital), A-W cam

seramik, yoğun HA (Durapatite ve Calcitite) ve biyoaktif kompozitler (HA-PE, HA-Bioglass, paslanmaz çelik lifler ile güçlendirilmiş Bioglass) olarak sıralanabilir [175], [240], [241].

### 6.3 Biyoseramik Malzemelerin Kullanım Alanları

Kalsiyum fosfat esaslı biyoseramikler tıpta ve dişçilikte 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Bu malzemeler, ortopedik kaplamalar ve diş implantlarında, yüz ve kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde "kemik tozu" olarak kullanılırlar. Gözenekli implantlar kemik oluşumu için yapı iskelesi olarak kullanılırlar. Mercanların mikro yapısı, kontrollü gözenek büyüklüğüne sahip seramiklerin oluşturulması açısından en ideal malzeme olmalarını sağlamaktadır. Gözenekli malzemeler, her zaman için yığın formlarında daha zayıflar ve artan gözenekliliğe bağlı olarak, malzemenin dayanımı daha da azalmaktadır. Kemik kırıklarını doldurmak için gözenekli sentetik kalsiyum fosfat seramikler kullanılırken, diş implantlarında kaplama olarak gözenekli hidroksiapatit malzeme kullanılmaktadır. Çizelge6. 4'te biyoseramik malzemler ve çeşitli uygulama alanları verilmiştir [242].

Çizelge 6. 4 Biyoseramik malzemler ve uygulama alanları [242]

| **Malzeme** | **Uygulama** |
|---|---|
| $Al_2O_3$, $ZrO_2$ (PSZ), hidroksiapatit, biyoaktif cam | Ortopedide |
| Hidroksiapatit, biyoaktif cam seramikleri | Biyoaktif bağlanma için kaplamalarda |
| Kalsiyum fosfat tuzları, trikalsiyum fosfat | Kemik dolgu maddelerinde |
| $Al_2O_3$, hidroksiapatit, biyoaktif cam | Dental implantlarda |
| Hidroksiapatit, biyoaktif cam seramikleri | Spinal cerrahide |
| Alümina silikatlar, camlar | Tümör tedavilerinde |
| Pirolitik karbon kaplamalar | Yapay kalp kapakçıklarında |

# BÖLÜM 7

# HİDROKSİAPATİT (HA)

## 7.1 HA'nın Genel Özellikleri

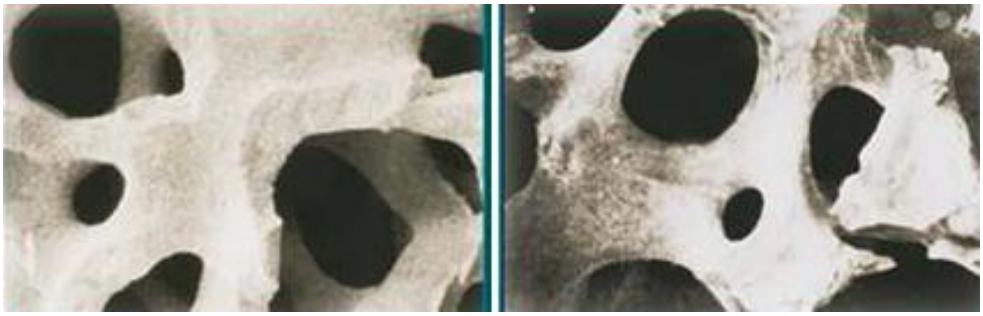
Kemikler, dentin, diş minesi; HA, protein, diğer organik maddeler ve su içeren doğal kompozitlerdir. Kemik kollajen lifleri içerisine gömülmüş, düzgün sıralanmış, nano-kristalin ve 25-50 nm uzunluğunda çubuksu yapıda inorganik malzemeler içeren, doğal bir organik-inorganik seramik kompozittir. Kemiğin yapısal sıralanışı daha öncede bahsedildiği üzere çeşitli hiyerarşik düzeylerden oluşur ve bileşenlerinin mekanik özelliklerini yansıtır. Diş minesi, bu dokular arasında en çok mineral içeren, en sert dokudur. Apatit, $M_{10}(RO_4)X_2$ genel kimyasal formülüne sahip bileşiklere verilen genel isimdir. Burada R genellikle fosfor, M genellikle Ca olmak üzere çeşitli metaller, X ise çoğunlukla hidroksit veya flor, klor gibi halojenlerdir. Mümkün olabilecek M, R ve X grupları Çizelge7.1'de verilmiştir [243], [244].

Çizelge 7. 1 Apatit $M_{10}(RO_4)X_2$ genel kimyasal formülünde M, R ve X yerine gelebilecek elementler [244]

| Grup | Element |
|---|---|
| **M** | Ca, Sr, Ba, Cd, Pb, Mg, Na, K vb |
| **R** | P, $CO_3$, V, As, S, Si, Ge, Cr, B vb |
| **X** | OH, $CO_3$, O, $BO_2$, F, Cl, Br, vb |

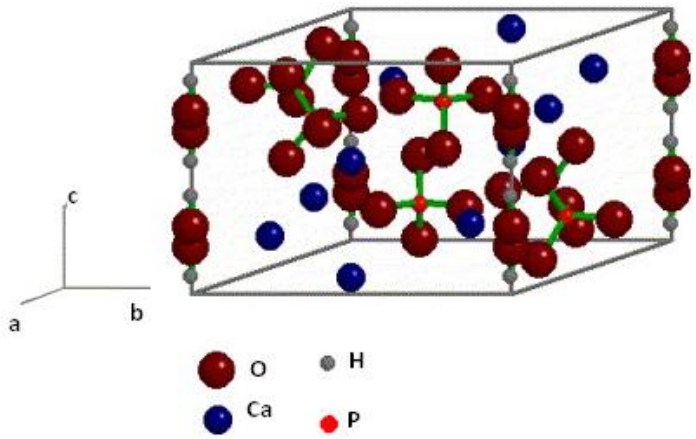
Hidroksiapatit oldukça kompleks bir yapı olan kemik dokusunun inorganik bileşenine kimyasal olarak oldukça benzer olup, $Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$ kimyasal formülüne sahiptir

[245]. Doğal kemik dokusu ile HA'nın yapısı arasındaki benzerlik Şekil 7.1'de verilen SEM görüntülerinden de anlaşılmaktadır [246].



Şekil 7. 1 Kemik dokusu (sağda) ve hidroksiapatitin (solda) yapısının benzerliği [246]

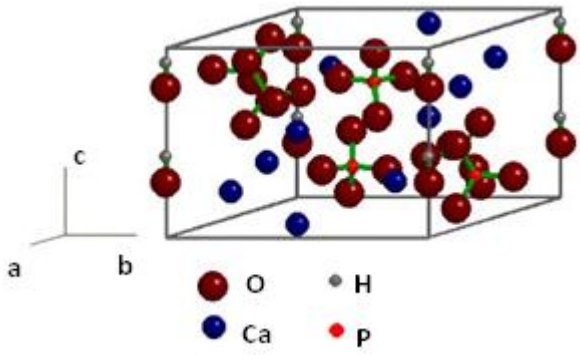
HA kristallerinin X-ışını incelemelerinden elde edilen birim hücre yapısı Şekil 2.7'de gösterilmektedir. Hidroksil iyonları, birim hücrenin c-eksenine dik olacak şekilde paralel olarak yerleşmişlerdir. Bu birim hücre, 1/4c ve 3/4c'deki iki ayna düzlemine bağlı olarak hidroksil iyonlarının bulunduğu bölgelerde düzensizlikler sergiler. Bu düzensizlik, birim hücre başına hidroksil iyonları sayısının iki katına çıkması ve her bir iyonun yarısının hücre boşluklarını doldurmasıyla sonuçlanır (Şekil 7.2) [247].




Şekil 7. 2 HA kristallerinin birim hücre yapısı [247]

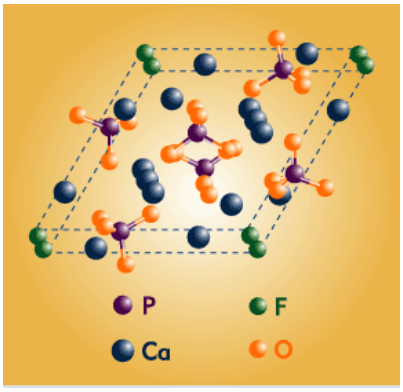
Ortalama alan teorisine göre, her bir alanda görülen muhtemel özellikler, mümkün olan tüm düzensizliklerin konfigürasyonlarının ortalamasıdır. HA'ya kısmi bağlanmış $OH^-$ grupları Şekil 7.2'de görüldüğü üzere üst üste çakışır. Dahası HA yapısında bulanan bu iki $OH^-$ grubu karşılıklı olarak birbirlerini iterler. Bu zorluğun üstesinden gelebilmek için süper HA kafesi olarak adlandırılan bir kafes yapısı kullanılır. Bu yapıda HA (44 atom) simetrik değildir ve OH- gruplarının aşırısı çıkarılmıştır (Şekil 7.3) [247]. HA

kristalleri için hesaplanan hücre sabitleri Çizelge7.2' de listelenmiştir ve deneysel değerlerle büyük oranda benzerlik göstermektedir [248]. Hidroksiapatitin Ca/P oranı 1,67 olup, teorik yoğunluğu 3,156 g/cm$^{3}$'tür.




Şekil 7. 3 $OH^-$ gruplarının fazlasının çıkarıldığı süper HA kafes yapısı [247]

HA kristalleri, $P6_3/m$ uzay kümesinden oluşan hekzagonal rombik (eşkenar dörtgen biçimi) prizma yapısındadır (Şekil 7.4). Bu uzay kümesi, birbirine 120°'lik açılarda bulunan, birbirine eşdeğer üç adet α-eksenine ($\alpha_1$, $\alpha_2$, $\alpha_3$) dikey doğrultuda bulunan c-ekseniyle tanımlanır [249].




Şekil 7. 4 HA kristallerinin hekzagonal rombik prizma yapısı [249]

Hidroksiapatitin genel özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- HA'in biyouyumluluğu yüksektir.
- HA, sert dokularla doğrudan kimyasal bağ kurar. HA partiküllerinin ya da gözenekli blokların kemiğe yerleştirilmesi sonucunda 4–8 hafta içerisinde şekillenme oluşur.
- HA gözenekli yapısı; hücrelerin, gözeneklerin içine doğru büyümesinden dolayı, dokuların implanta nüfuz etmesini sağlar. Ayrıca HA'nın yapısındaki gözenekler,

bir kanallar sistemi gibi davranıp, kemik yapıya kanın ve diğer önemli vücut sıvılarının ulaşmasını sağlar.

- Yapılan deneylerde HA implantların, öncelikle fibrovasküler doku ile kaplandığı ve zamanla bu dokudaki olgun lamellerin, kemiğe dönüştüğü tespit edilmiştir. HA'nın östeokondüktif özellikleri de implantların kemiğe sıkı yapışmasına ortam ve olanak sağlar.
- Ayrıca HA'nın lokal büyüme faktörlerine, özellikle kemik proteinlerine karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğilimi olduğu saptanmıştır.
- HA toksik olmayan özellikleri nedeniyle vücut reaksiyonları da minimum olmaktadır.
- Oksijen ile tepkimeye girmediğinden yanmaz.
- Elmastan sonra doğada bilinen en sert maddedir. Bu nedenle yalnızca elmasla aşındırılabilir.
- Esnekliği az ve kırılgandır.
- Kimyasal olarak kararlıdır. Organik çözücülerde ve asit haricindeki inorganik çözücülerde çözünmez.
- Mekanik dayanımı düşüktür ve plastisitesi yoktur. HA'in sahip olduğu mekanik özellikler detaylı olarak Çizelge7.3'te verilmiştir [166], [253].

Çizelge 7. 2 Hidroksiapatit kristallerinin kafes parametrelerinin değerleri [254]

| **Parametre** | **Deneysel** | **Hesapsal** | **Lee vd** | **Rabone vd** | **Hauptmann vd** |
|---|---|---|---|---|---|
| a | 9,418 | 9,412 | 9,528 | 9,35 | 9,455 |
| c | 6,875 | 6,853 | 6,6077 | 6,86 | 6,901 |
| α | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| β | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| θ | 120 | 120 | 120 | 120 | 120 |

Çizelge 7. 3 Saf HA'nın mekanik özellikleri [254]

| | |
|---|---|
| **Elastik Modül (GPa)** | 40-100 |
| **Basma Dayanımı (MPa)** | 294 |
| **Eğilme Dayanımı (MPa)** | 147 |
| **Sertlik (Vickers)** | 6,08 |
| **Yoğunluk (teorik, g/cm$^3$)** | 3,156 |

## 7.2 Üretim Yöntemleri

Literatürde HA kristallerinin sentezlenmesine ilişkin pek çok yöntem bulunmaktadır [298]. HA, genel olarak, çöktürme, sol-jel, mikroemülsiyon, hidrotermal ve mekanokimyasal yöntemlerle sentezlenmektedir.

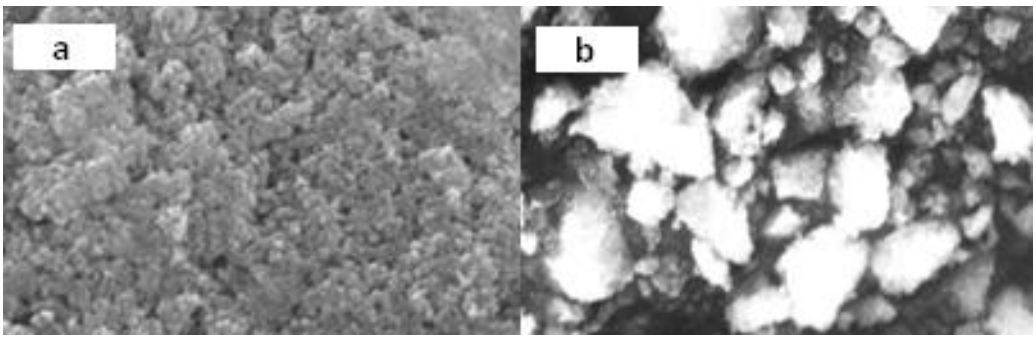
### 7.2.1 Çöktürme Yöntemi ile HA Sentezi

Çöktürme yöntemi ile HA sentezi; sulu ortamda, CaPTris'ten ve SVS'den HA sentezi olmak üzere genelde üç şekilde gerçekleştirilir.

#### 7.2.1.1 Sulu Ortamda HA Sentezi

Aşırı doygun sulu çözeltilerden, HA kristallerinin sentezi, düşük maliyetli ve kolay olduğundan dolayı avantajlıdır. Buna karşın günümüze kadar uygulanan sentetik prosedürlerin çoğu sitokiyometrik olmayan ürünlerin oluşuma neden olmuştur. HA sitokiyometrisinde oluşan sapma, kristal kafes yapısında atomsal boşlukların veya karbonat, hidrojen fosfat, potasyum, sodyum, nitrat ve klorür gibi iyonların bulunmasına bağlıdır. HA'in bu iyonlarla birleşmesi veya yetersiz hidroksiapatit oluşumu, kristallografik yapıda kötü yönde değişimlere ve sitokiyometrik HA ile karşılaştırıldığında farklı kristal morfolojilerine sahip olmasına sebep olur. Sentetik HA kristallerinin sulu çözeltilerden sentezlenmesinde görülebilecek diğer zorluklar; malzemenin bazı iyonlara karşı yüksek afinitesi, kalsiyum fosfat sistemlerinin kompleks yapısı, deneysel koşullara bağlı olan kinetik parametrelerin etkisi olarak sıralanabilir. HA kristallerinin aşırı doymuş çözeltilerden sentezi sırasında ortamda trikalsiyum fosfat

ve oktakalsiyum fosfat gibi çekirdeklenmeyi tetikleyici ara fazlar bulunabilir. Çoğu durumda bu maddelerin hidrolizden sonra da bulunması son ürünün kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Koutsopoulos [255], karbondioksitsiz üç kez distile edilmiş su analitik saflıkta kalsiyum klorür ($CaCl_2$), kalsiyum nitrat [$Ca(NO_3)_2$], potasyum di hidrojen fosfat ($KH_2PO_4$), potasyum hidroksit (KOH), fosforik asit ($H_3PO_4$) ve amonyak ($NH_3$) kullanarak HA kristalleri sentezlemiştir. Çökelme sırasında çözelti pH'ı 9,5'te sabit tutulmuş, aşırı karbondioksit çözünmesini engellemek için çözeltiden azot gazı geçirilmiştir. Son ürün, 24 saat geri soğutucuda ve 4 ay 37°C sıcaklık ve pH 7'de sabit kalacak şekilde yaşlandırılmıştır. Son ürün filtre edildikten sonra 90°C'de kurutularak depolanmıştır. Santos [256], kalsiyum hidroksit $Ca(OH)_2$ ve orto fosforik asit ($H_3PO_4$), amonyum fosfat $(NH_4)_2HPO_4$ ve kalsiyum hidrojen fosfat hidrat $Ca(H_2PO_4)_2.H_2O$ kullanarak faklı koşullar altında HA sentezi gerçekleştirmiştir. **Mobasherpour [300], ise kalsiyum nitrat tetrahidrat [**$Ca(NO_3)_2{\cdot}4H_2O$] ve diamonyum hidrojen fosfat [$(NH_4)_2HPO_4$] çözeltilerini başlangıç maddeleri olarak, amonyak çözeltisini ise pH ayarlamasında kullanarak HA tozları sentezlemişlerdir. Bu deneyleri oda sıcaklığında gerçekleştirmişler ve çökelme için çözeltileri 24 saat süreyle yaşlandırmaya bırakmışlar, yaşlandırmanın sonunda çökelen kısmı filtre ettikten sonra 100°C'de kurutmuşlardır. HA tozlarının çökelmesinin ardından çökelen kısım çözeltiden 3000 rpm döndürme hızında, santrifüjle ayrılmış ve 80°C sıcaklıkta kurutulduktan sonra 100, 450, 900 ve 1000°C sıcaklıklarda 1 saat kalsine edilmişlerdir. Buradan görüleceği üzere HA sentezinde farklı başlangıç maddeleri ve farklı deneysel koşullar kullanılarak değişik özelliklerde sentetik HA seramik tozları üretilebilmiş olmasına karşın, elde edilen tozların kristallografik özelliklerinin zayıf olduğu ve yüksek oranda topaklanma eğilimi gösterdikleri görülmüştür (Şekil 7.5).




Şekil 7. 5 HA kristallerinin SEM görüntüleri (a) sulu çözeltilerden çöktürülen [299], (b) sulu çözeltilerden çöktürüldükten sonra 1200°C'de kalsine edilen [257]

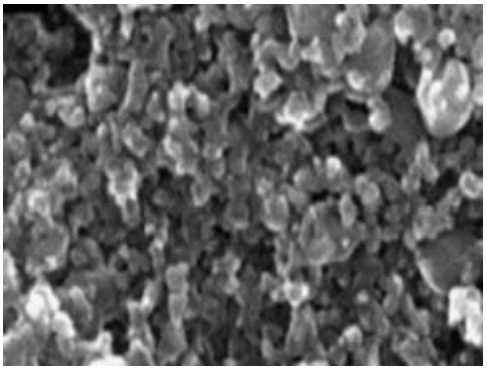
### 7.2.1.2 CaPTris'ten HA Sentezi

CaPTris çözeltisi distile suda Tris, HCl, $K_2HPO_4$ ve $CaCl_2$'ün tablo'da verilen miktarlarının çözündürülmesi ile elde edilirler (Çizelge7.4) [258].

Çizelge 7. 4 1000 mL CaPTris çözeltisi hazırlamak için gereken reaktifler ve miktarları [259]

| Reaktif | Miktar (g/L) |
|---|---|
| Tris ($(CH_2OH)_3CNH_2$) | 24,22 |
| HCl | 6,57 |
| $K_2HPO_4$ | 1,74 |
| $CaCl_2$ | 2,775 |

Cengiz [259], $CaCl_2$ ve $K_2HPO4$ başlangıç maddelerini HA sentezlemek amacıyla CaPTris çözeltisine eklemiş ve karışımı 37°C'de 1 gün boyunca yaşlanmaya bırakmışlardır. Bu çalışmada daha sonra karışım, santrifüj ile ayrıldıktan sonra 5 defa distile su ve etanol ile yıkanmıştır. Yıkama işlemlerinin ardından %1'lik PEG ve etanol santrifüj tüpüne eklenmiş ve 5 dk ultrasonik karıştırmaya tabi tutulmuştur. Çöken ürün 12 saat 70°C'de kurutulmuş ve 2 saat 700°C'de sinterlenmiştir. Sinterlenen ürünler partikül boyutunu düşürmek amacıyla ultrasonik işleme tabi tutulmuştur. CaPTris çözeltisinden sentezlenen HA kristallerinin Sherr eşitliği ile hesaplanan boyutlarının 15,88 – 16,12 nm arasında değiştiği ve herhangi bir düzene sahip olmadığı gözlenmiştir. HA parçacıklarının SEM görüntüleri ise bu çözeltilerden elde edilen taneciklerin uzunluğunun 500 nm, genişliklerinin ise 100 nm'den daha düşük değerlerde değiştiğini göstermiştir. Ayrıca elde edilen ürününün Ca/P oranının 1,58 olduğu belirlenmiştir.



Şekil 7. 6 CaPTris çözeltisi kullanılarak çöktürülen HA tozlarının SEM görüntüsü [259]

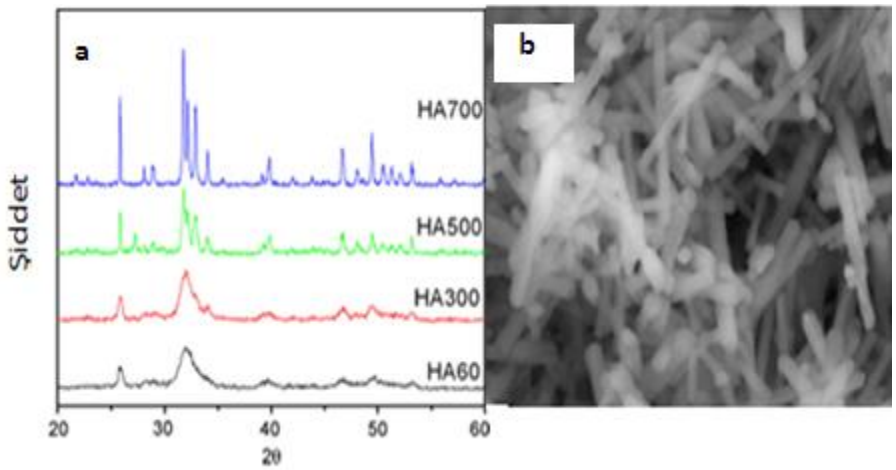
#### 7.2.1.3 SVS'den HA Sentezi

Taş [260], $Ca(NO_3)_2.4H_2O$ ve $(NH_4)_2HPO_4$ bileşiklerini kalsiyum ve fosfor kaynağı olarak kullanarak, SVS çözeltisi içerisinde HA tozlarını sentezlemiştir. Bu çalışmada $NH_4OH$ çözeltisi pH'ı ayarlamak amacıyla kullanılmıştır. Çalışma kapsamında ilk olarak, Ca ve P kaynaklarını SVS içerisinde çözündürmüş ve fosfor çözeltisini damla damla Ca çözeltisine eklemiştir. Bu karışımı daha sonra karıştırma yapmadan bir gün oda sıcaklığında yaşlandırmaya bırakmıştır. Çökelmenin ardından filtrasyonla çöken kısmı ayırmış ve deiyonize su ile yıkadıktan sonra 1 gün 80°C'de kurutmuştur. Kristalizasyon derecesini artırmak için kuruyan tozları 6 saat 1200°C'de işleme tabi tutmuştur. Biyomimetik koşullar altında (pH 7,4 ve 37°C) SVS çözeltilerinde sentezlenen HA tozlarının doğal kemik yapısına ve minerelojisine, saf suda sentezlenen tozlara kıyasla daha çok benzediği görülmüştür [260].

### 7.2.2 Sol-Jel Yöntemiyle HA Sentezi

Sol–jel yöntemi ile HA üretim metodunda, uygun kimyasallar kullanılarak hazırlanan çözeltiler jelleştirme işleminin ardından kurutma, kalsinasyon gibi işlem basamakları uygulanır. Sol–jel üretim yönteminin en büyük avantajı, düşük sıcaklıklarda yüksek saflıkta HA tozu üretilebilmesidir [254]. HA üretiminde son ürünün Ca/P oranının 1,67 olması istenir. Sol-jel yöntemiyle HA sentezinde bu amaçla, çeşitli Ca ve P içeren başlangıç maddeleri arasında farklı kombinasyonlar denenmiştir. Bu kapsamda Gross vd [261], Masuda ve arkadaşlarının [262] çalışmasını takip ederek 600°C'den yüksek sıcaklıklarda kalsiyum dietoksit $[Ca(OEt)_2]$ ve trietil fosfat $[(PO(OEt)_3]$ başlangıç maddeleri kullanılarak saf HA üretmişlerdir. Ayrıca 24 saatten uzun süren yaşlandırma süresinin, monofazik HA tozlarının sentezlenebileceği daha kararlı çözelti sistemlerinin hazırlanmasında kritik bir öneme sahip olduğunu bulmuşlardır [263]. Bunun yanında ayrıca piroliz sırasında yüksek kütle kayıpları ve CaO gibi istenmeyen faz oluşumları gözlemlemişlerdir. Jillavenkatase vd., 773°C'de kalsiyum asetat $(Ca(COO)_2)$ ve trietil fosfat $[(PO(OEt)_3]$ başlangıç maddelerini kullanarak HA ve CaO'in bir karışımını sentezlemişlerdir. Daha sonra saf HA elde etmek için bu karışımı hidroklorik asit ile yıkmışlardır. Brendel vd, [262] 400°C gibi daha düşük sıcaklılarda kalsiyum nitrat tetrahidrat $[Ca(NO_3)_2.4H_2O]$ ve fenil dikloro fosfit $[C_6H_5PCl_2]$ başlangıç maddelerini

kullanarak HA elde etmiştir. Fakat elde ettikleri HA'in düşük saflıkta ve zayıf kristallografik özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Daha sonra sentez sıcaklığını 900°C'ye arttırarak iyi kristallografide saf bir ürün elde etmişlerdir [264]. Padmanabhan [265], $Ca(NO_3)_2.4H_2O$ ve $KH_2PO_4$ kullanarak sol-jel yöntemiyle HA sentezlemiştir. Çalışmasında, yüksek sıcaklarda kristalliğin arttığını ve topaklanma davranışının kısmen elimine edilebildiğini belirlemiştir (Şekil 7.7).




Şekil 7. 7 HA'in (a) XRD spektrumu ve (b) SEM görüntüsü [265]

Layrolle [265], $Ca(OEt)_2$ ve $H_3PO_4$'ün etanoldeki çözeltilerinden HA jelini elde etmiştir. Bu çalışma kapsamında, kalsiyum dietoksit çözeltisi etanol ile (1000 mL) kalsiyum bileşiğinin 6,88 gramının azot atmosferi altında 80°C'de 4 saat karıştırılmasıyla hazırlanmış ve daha sonra bu çözelti buz banyosunda soğutulmuştur. Fosforik asit çözeltisi, etanolde (200 mL) $H_3PO_4$'ün 11,67 gramının çözülmesiyle hazırlanmış ve bu çözelti damla damla kalsiyum dietoksit çözeltisine eklenmiştir. Karışım 24 saat azot atmosferi altında yaşlandırmaya bırakılmış, daha sonra 10 dk 4000 rpm hızda santrifüj edilmiştir. Elde edilen çökelti fırında 100°C'de 8 saat kurutulmuştur.

### 7.2.3 Mikroemülsiyon Yöntemleri

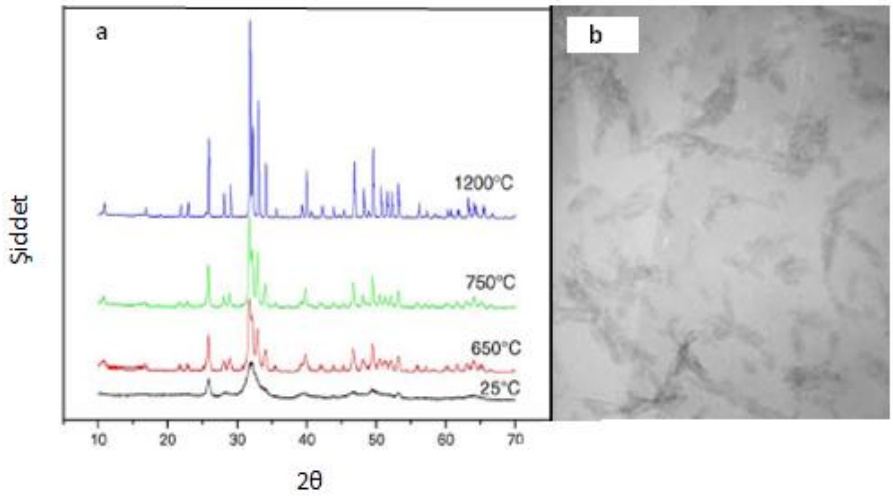
#### 7.2.3.1 Ters-Misel Yöntemi İle HA Sentezi

Mikroemülsiyon yöntemi, metal, oksit, halojenür, sülfit, karbonat, süperiletken ve son yıllarda biyoseramik nanopartiküllerin başarılı bir şekilde sentezlenmesinde kullanılmaktadır [266]. Ters mikroemülsiyon sistemi, optik olarak şeffaf yağ fazı içerisinde 5-20 nm çapında su damlaları içerir. Reaksiyon, tepkimeye girecek maddeleri

taşıyan farklı damlalar birbirleriyle çarpıştığında başlar. Bu damlaların her biri nano boyutta parçacıklar oluşturacak nano boyutta reaktör olarak davranır. Murray vd [267], distile su, yağ fazı olarak bitkisel yağ, nötr yüzey aktif madde olarak Triton X-100 ve yardımcı yüzey aktif madde olarak etanol kullanılarak yağ/su emülsiyon sistemindeki jelatinimsi kalsiyum fosfat bu sistemden ayrırarak HA tozları sentezlemişlerdir. Lim vd, mikroemülsiyon sisteminde, yağ fazı olarak siklohegzan, poli(oksietilen)$_5$nonil fenol eter (NP-5) ve poli (oksietilen)$_9$nonil fenol eter (NP-9) karışımını yüzey aktif madde [266] ve diğer bir çalışmasında da yağ fazı olarak petrol eteri ve nötr karakterde bir yüzey aktif madde kullanarak $CaCl_2$ ile $(NH_4)_2HPO_4$'ün reaksiyonuyla hidroksiapatit tozlarını üretmiş ve mikroemülsiyon kaynaklı başlangıç maddelerini 650°C'de kalsine ederek HA tozlarını elde etmiştir. Sonuçta parçaçıkların boyutu, parçacık boyut dağılmı, parçacıkların topaklanma miktarı önemli miktarda düşürülmüş ve parçacıkların kristaliniteleri arttırılmıştır.

Guo vd [267], yüzey aktif madde olarak TX-100 ve Tween 80 karışımını, yardımcı yüzey aktif madde olarak n-bütanol ve n-hekzanol karışımını ve yağ fazı olarak da siklohekzan kullanarak ters-mikroemülsiyon sistemi oluşturmuşlar ve 0,5 M $Ca(NO_3)_2$ ile 0,3 M $(NH_4)_2HPO_4$ çözeltilerini başlangıç maddeleri olarak kullanmışlardır. pH değerini amonyak çözeltileri kullanarak 10-11 değerine ayarlamışlardır. Sistemin 30 dk karıştırılmasıyla şeffaf bir çözelti elde edilmiş ve 1 gün oda sıcaklığında karıştırma yapılmadan yaşlandırmaya bırakılmıştır. Son olarak çözeltiye saf alkol eklenerek, beyaz çamurumsu bir çökelek elde edilmiş ve bu beyaz jelimsi HA parçacıkları santrifüjle ayrılmıştır. Çökelekler 3 kere saf alkol ile yıkanmış, 80°C'de kurutulmasının ardından 6 saat 650°C'de sinterlenmiştir [267]. Elde ettikleri HA tozlarını çöktürme metoduyla sentezlenen tozlarla kıysaladıklarında, daha düşük boyutta ve daha düşük derecede topaklanma eğilimi gösteren ürün elde etmişlerdir.

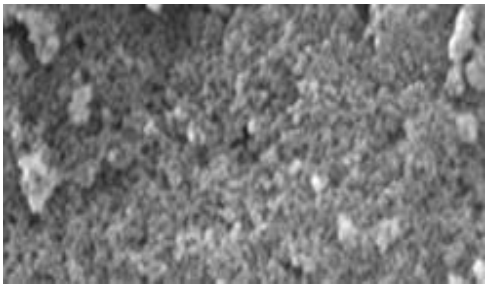
Şekil 7.8'de ters-mikroemülsiyon yöntemiyle sentezlenen HA tozlarının TEM görüntüsü gösterilmektedir. Guo vd [267], bu çalışmada aynı zamanda ürettikleri HA tozunun ısıl davranışını incelemiş ve 25-1200°C arasında değişen sıcaklıklarda bu tozları sinterlemiş ve sıcaklıkla kristalinitenin arttığını buna karşın çöktürme yönteminde olduğu gibi CaO ve β-TCP gibi herhangi bir faza dönüşümünün gerçekleşmediğini belirlemiştir (Şekil 7.8).




Şekil 7. 8 HA seramik tozlarının (a) XRD (b) TEM görüntüleri [267]

#### 7.2.3.2 Şok Dalga Yöntemi İle HA Sentezi

Koumoulidis vd [268], pH-şok dalga-mikroemülsiyon yöntemiyle; başlangıç maddeleri olarak $Ca(H_2PO_4)_2.H_2O$ ile $CaCl_2$, pH ayarlamak için amonyak çözeltisi, yüzey aktif maddeler olarak setiltrimetilamonyum bromid (CTAB), 1-butanol ve *n*-oktan maddelerini kulanlar HA sentezlemiştir. Elde ettikleri ürünün, parçacık boyutunun dar bir dağılım aralığında değiştiğini ve amorf topaklanmış parçacıklar içerdiğini belirlemişlerdir (Şekil 7. 9). 650°C'de ısıl işleme tabi tutulan ürünün 40-120 nm parçacık boyutuna sahip olduğu ve iç yüzeyde herhangi bir por miktarına sahip olmadığı belirlenmiş ve kristallik derecesinin arttığı gözlenmiştir.



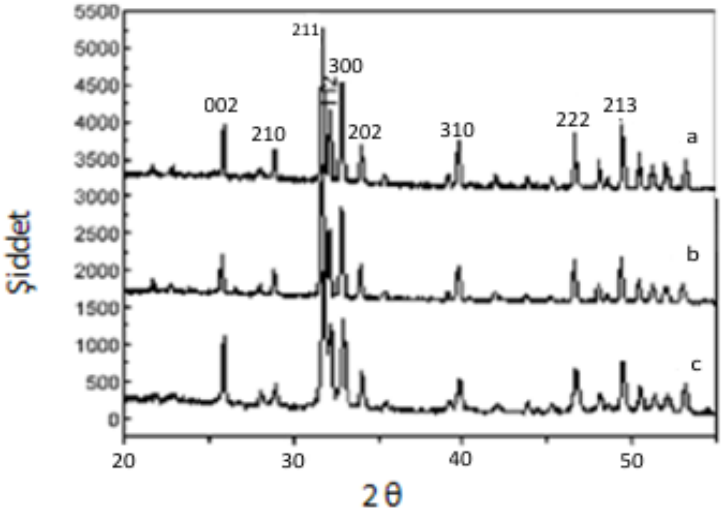
Şekil 7. 9 Şok dalga yöntemi ile sentezlenen HA'in SEM görüntüsü [268]

### 7.2.4 Hidrotermal Yöntemler

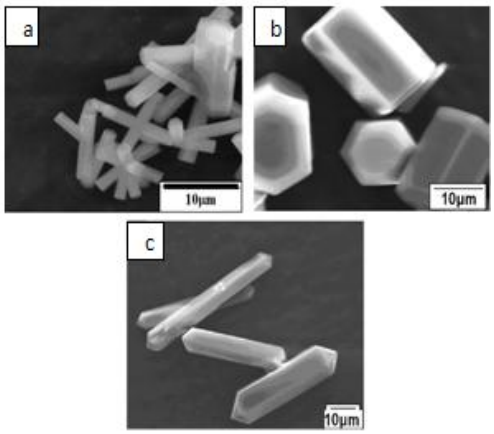
#### 7.2.4.1 Basitleştirilmiş Hidrotermal Yöntem İle HA Sentezi

Hidrotermal sentez 25°C'den yüksek sıcaklıklarda ve 100 kPa'dan yüksek basınç değerlerinde sulu ortamda çözeltilerden doğrudan kristal seramik malzemeler elde

edilen tek veya çok fazlı reaksiyon yöntemidir [268]. Fakat hidrotermal işlem sonucunda ürünün Ca/P oranı hidrotermal basıncın veya sıcaklığın artmasına bağlı olarak artar [269]. Manafi vd, $CaHPO_4.2H_2O$ ve NaOH bileşiklerini suda çözdükten sonra sisteme 2-3 g setil trimetilamonyum bromür ekleyerek HA sentezlemişlerdir. Hidrotermal sentez elektrikli fırında 150°C'de ve 2 saatte gerçekleştirilmiştir [270]. Isıtılmış, $Ca(OH)_2$ ve $Ca(H_2PO_4)_2$. $H_2O$ tozlarının sulu çözeltilerinin basınçlı ortamda 109°C'de 1-3 saat ısıtılması sonucu iğne yapısında, 130-170 nm uzunluğunda ve 15-25 nm genişliğinde HA kristalleri içeren tozlar elde edilmiştir. Bu tozların spesifik yüzey alanı 31–43 $m^2/g$, Ca/P ise 1,640–1,643 olarak bulunmuştur. HA tozları 1200-1300°C sıcaklıklarda sinterlendiğinde herhangi bir dönüşüm gözlenmemiştir. Sinterlenen tozların gözeneksiz bir yüzeye sahip olduğu, eğilme mukavemetinin 120 MPa, mikro-Vickers sertliğinin 5,1 GPa ve kırılma dayanımının da 1,2 $MPa.m^{1/2}$ değerinde olduğu belirlenmiştir. Sinterlenen seramik tozlarının köpeklere implante edilerek belirlenmiş biyouyumluluklarının, ticari hidroksiapatitle karşılaştırılabilecek kadar iyi olduğu görülmüştür. Bu sentezleme metodu; kolay, ekonomik ve sert dokuların tekrar yapılandırılma uygulamalarında kullanılabilecek kadar yüksek kalite de tozlar elde edilmesini sağlamıştır. Zhu [271] ise sırasıyla 12,9, 11,4, ve 9,7 pH değerlerinde 200°C'de gerçekleştirdiği hidrotermal sentez yöntemi ile HA seramik tozlarını sentezlemiştir. Sentezlenen HA tozlarına ait XRD spektrumları (Şekil 7.10) ve SEM görüntüleri (Şekil 7.11) verilmiştir. Sonuçlar düşük pH'larda ürünün kristallaografik özelliklerinin olumlu yönde geliştirilebildiğini göstermiştir.



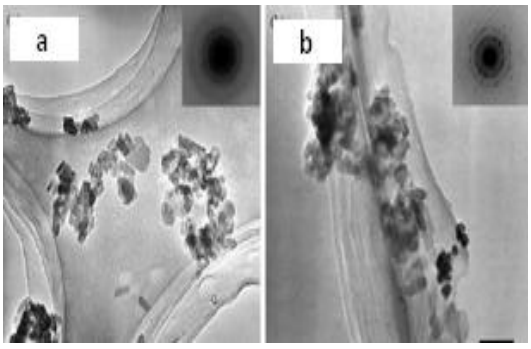

Şekil 7. 10 HA seramiklerinin XRD spektrumları (a) pH 12,9 (b) 11,4 (c) 9,7 [271]



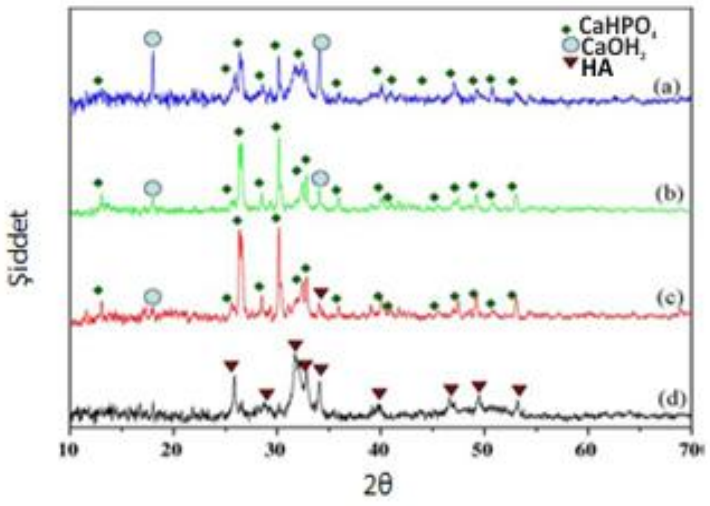

Şekil 7. 11 HA seramiklerinin SEM görüntüleri (a) pH 12,9 (b) 11,4 (c) 9,7 [271]

#### 7.2.4.2 Mikrodalga-Hidrotermal Yöntem İle HA Sentezi

Nano boyutta HA tozları, $H_3PO_4$ ve $Ca(OH)_2$ başlangıç maddeleri kullanılarak soğutma hücreli mikrodalga cihazında 30 dk, 600 psi basınç ve 300°C sıcaklık değerlerinde mikrodalga-hidrotermal yöntem kullanılarak Hang ve arkadaşları [272] tarafından sentezlenmiştir. Tozlara uygulanan mikrodalganın gücü ve Ca/P oranı kalsiyum fosfat sentezinde göz önüne alınması gereken önemli faktörlerdir. Göreceli olarak 450 W gibi düşük mikro dalga gücünde ve 1,57 Ca/P oranında sentezlenen tozlarda $Ca(OH)_2$, $CaHPO_4$ ve HA bileşiklerinin bir karışımı elde edilmiştir. Fakat 550 W ve 1,67 Ca/P oranında sentezlenen tozların sadece HA fazına ve iki farklı tipte morfolojiye sahip olduğu görülmüştür. SEM görüntüleri morfolojilerden birinin 4–15 nm genişliğinde ve 20–50 nm uzunluğunda iğnesel yapıda ve diğerinin 10–30 nm çapında küresel yapıda olduğunu göstermiştir (Şekil 7.12a ve Şekil 7.12b). Şekil 7.13'de mikrodalga enerjisi değiştirilerek sentezlenen HA tozlarının XRD spektrumu verilmiş ve yüksek güçlerde saf HA tozu elde edilebildiği görülmüştür.




Şekil 7. 12 550 W mikrodalga gücünde sentezlenen HA tozlarının TEM görüntüleri (a) iğne yapısında (b) küresel yapıda [272]



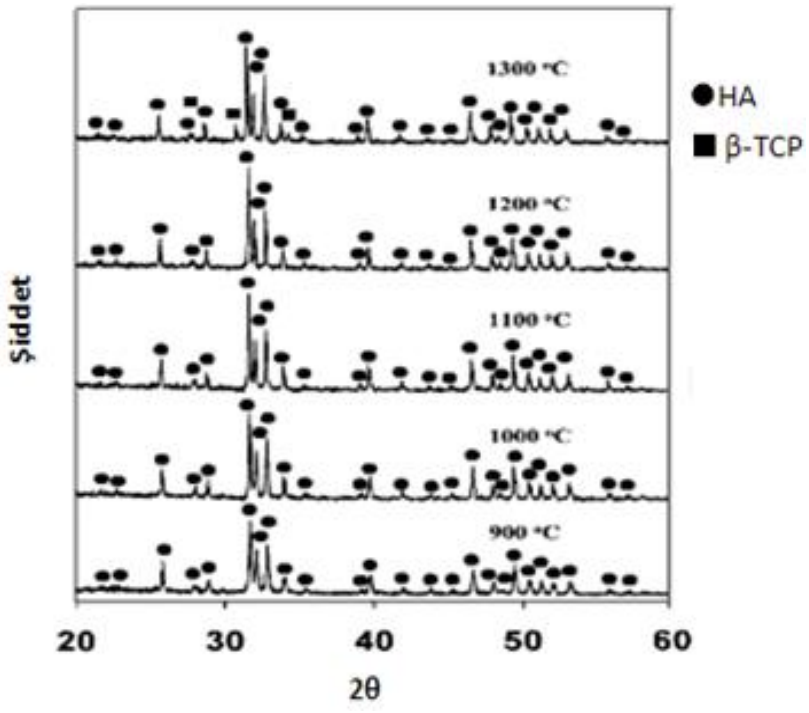

Şekil 7. 13 Farklı mikrodalga enerjisi kullanılarak sentezlenen HA tozlarının XRD spektrumu (a) 250 W, (b) 350 W, (c) 450 W ve (d) 550W [272]

### 7.2.5 Mekanokimyasal Yöntemle HA Sentezi

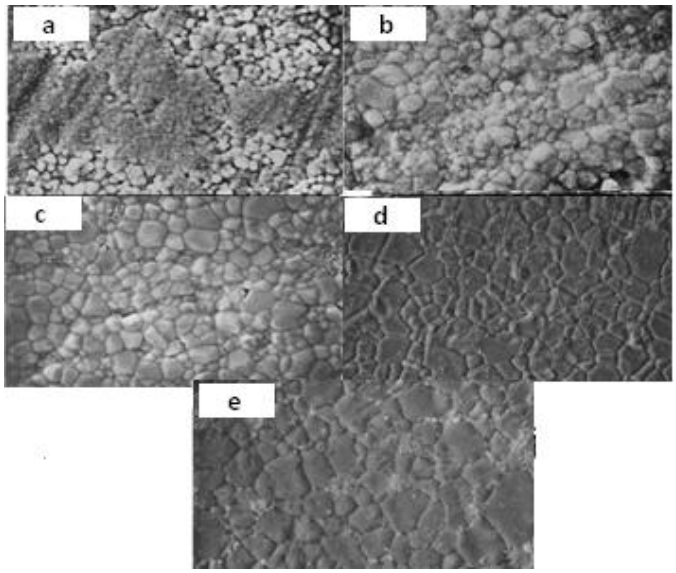
Mekanokimyasal sentezler, esasen okside edilerek güçlendirilmiş alaşımlar için tasarlanmışlardır [273]. Son 20 yılda gelişerek ve çeşitlenerek, metalik ve metalik olmayan malzemelerin fabrikasyonunda da kullanılmaya başlanmıştır. Mekano sentez metodu, reaksiyonun mekanik öğütmeyle başlatıldığı, HA veya CDHA üretimine alternatif olan bir metottur [274]. Öğütücüde, kürelerin veya küre ile duvarların (yatay ve düzlemsel öğütme küresi, titreşen öğütme küreleri) arasında kalan reaktantlar ezilir. Reaktifler, reaksiyon için gerekli olan çarpışmaların veya sürtünme tarafından sağlanan enerjinin bir kısmını absorbe ederler. Mekanik sentez, yaş veya kuru şartlar altında uygulanabilir. Yaş mekanik sentez, sıvı: toz oranı genellikle kütlece %60-95 arasında olacak şekilde, başlangıç maddelerinin sıvı süspansiyonunda öğtülmesidir (ıslak öğütme-hidrotermal metod). Kuru mekanik sentezde, reaktif tozlara herhangi bir çözücü olmadan doğrudan öğütme uygulanır. Kalsiyum fosfatların mekanik senteziyle ilgili olarak yaş yönteme ait pek çok makale ve patent bulunmasına karşın, kuru mekanosentez ile ilgili olarak çok az sayıda çalışma bulunmaktadır [275], [276]. Abdeslam ve arkadaşları, kuru yöntemle gerçekleştirdikleri hidroksiapatitin mekanokimyasal yöntemle sentezinde, aşağıdaki bulguları gözlemişler ve daha sonra kalsiyum fosfatların sentezinde neden yaş yöntemin tercih edildiğini anlamak için dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) ile kalsiyum oksitin mekanokimyasal reaksiyonun kinetik sabitleri üzerine suyun etkisini incelemişlerdir.

- Asidik kalsiyum fosfatların, herhangi bir bazik kalsiyum fosfatla veya CaO, $Ca(OH)_2$ ve $CaCO_3$ gibi bileşiklerle kuru öğütütülmesiyle, orta baziklikte kalsiyum fosfatların (HA, CDHA, DCPD, gibi) oluşumu gerçekleşir. Bu oluşum seçilen başlangıç malzemelerine ve onların içerdiği Ca/P oranına bağlıdır.
- Mekanokimyasal reaksiyonlarının kinetiği takip edilebilir.
- Reaksiyon hızı deneysel ve enstrümantal parametrelere bağlıdır.

Yeong vd [278] gerçekleştirdiği bir çalışmada ise hidroksiapatit seramiği, kalsiyum oksit (CaO) ile susuz kalsiyum hidrojen fosfatın ($CaHPO_4$) kuru karışımının yüksek enerjili mekanik aktivasyonuyla oluşturulmuştur. Yüksek kristalitede tek fazlı hidroksiapatit, yüksek sıcaklıkta ısıl işleme maruz kalmadan 20 saatlik mekanik aktivasyonla oluşturulabilmiş ve elde edilen ürünün ortalama parçacık boyutu ~25 nm, çok noktalı BET tekniğiyle ölçülen spesifik yüzey alanının ise 76,06 $m^2/g$ değerinde olduğu bulunmuştur. 900-1300°C arasında değişen sıcaklıklarda sinterlenen HA tozlarının XRD spektrumları Şekil 7.14'te verilmiştir. Artan sıcaklıkla birlikte yapıda β-TCP gibi safsızlıkların oluştuğu gözlenmiştir. Şekil 7.15'te ise değişik sıcaklıklarda sinterlenen HA tozlarının SEM görüntüleri verilmiş artan sıcaklıkla yüzey alanının küçüldüğü görülmüştür.




Şekil 7. 14 900-1300 sinterlenen HA tozlarının XRD spektrumları [273]




Şekil 7. 15 Değişik sıcaklıklarda sinterlenen HA tozlarının SEM görüntüleri (a)900°C (b)1000°C (c)1200°C (d) 1300°C [273]

## 7.3 HA Esaslı Kompozitler

Kompozit malzemeler, farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip iki ya da daha fazla bileşikten oluşan malzemelerdir. Bu malzemeler yapı içerisinde, makroskopik seviyede ayrık olarak bulunmasına bağlı olarak kompozitlerin heterojen bir yapıya sahip olduğu söylenebilir. Herhangi bir kompozitte bileşenler, matris (sürekli faz) ve dağınık fazlar olmak üzere iki ana faz bulunur. Bir kompozit oluşturmak için bu fazlardan en az biri gereklidir. Sürekli faz, hacmi doldurmayı ve dağınık malzemeleri uygun pozisyonlarda desteklemeyi sağlarken, dağınık faz genellikle matrisin bir ya da daha fazla özelliğini iyileştirmekten sorumludur. Kompozitlerin birçoğu matrisin sertlik ve mukavemet gibi mekanik özelliklerini iyileştirmeyi hedefler. Bununla birlikte erozyon uygunluğu, geçiş özellikleri (elektriksel ya da termal), radyoopasiti (X-ışını geçirmeme), yoğunluk veya biyouyumluluk gibi diğer özellikler de önemlidir [277].

### 7.3.1 HA Esaslı Seramik Kompozitleri

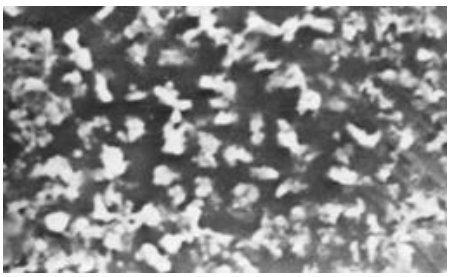
HA seramiklerinin düşük mekanik özellikler göstermesi uygulama alanlarını sınırlamaktadır. Kompozit yapımının amacı, HA seramiğinin mukavemetini ve tokluğunu arttırmaktır. Fakat HA matrisinde yabancı malzemelerin bulunması, biyolojik uyumlulukta azalmaya neden olabilmektedir. HA yapısında bulunan β-TCP gibi seramik yapılar, HA'nın biyolojik ortamda bozunabilirliğini arttırmakta ve çatlak oluşumuna

karşı hassaslaştırmaktadır. Genel olarak biyoinert malzemelerle güçlendirilmiş HA'nın biyolojik aktivitesi yani kemiğe bağlanabilme özelliği, saf HA'ya kıyasla daha düşük olmaktadır. HA'nın güçlendirilmesiyle oluşan diğer bir problemde malzemenin elastik modülünün artmasıdır. Kemik ile implant malzemesinin elastik modüllerinin uyuşmaması, implant malzemenin daha fazla yük taşımasına neden olarak kemiğin mukavemetini düşürür. $ZrO_2$, $Al_2O_3$, SiC gibi birçok seramik malzeme, HA seramiğinin mukavemetini arttırmak amacıyla seramik kompozitlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Fakat yine de istenilen mekanik özellikler sağlanamamaktadır. Seramik kompozitlerinin diğer bir dezavantajı proses ile ilgilidir. HA esaslı kompozitlerin basınçsız olarak sinterlenmesi oldukça zordur. Bu sebeple, sıcak press (HP) veya sıcak izostatik press (HIP) gibi pahalı teknikler kullanılmaktadır. Genel olarak HA esaslı seramik kompozitler saf HA'ya kıyasla, önemli miktarda mukavemet ve tokluk artışı gösterse de dayanımı kemiğe oranla yetersiz kalmakta, biyouyumluluk ve biyoaktivite azalmakta ve üretimde bazı zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bu sebeplerden dolayı HA-seramik kompozitleri geniş bir uygulama alanı bulamamışlardır [44], [278].

### 7.3.1 HA Esaslı Cam Kompozitleri

Son yıllarda özellikle hidroksiapatit gibi biyoaktif seramikler ve biyoaktif camlarda gözlenen gelişmeler, sağlık endüstrisinin gelişiminde ve insan yaşamının kalitesinin arttırılmasında önemli bir yer tutmaktadır [323]. Bu biyoaktif seramikler; biyouyumluluk, kimyasal kararlılık, yüksek aşınma mukavemeti, düşük yoğunluk ve kalsiyum fosfat seramikler için kemiğin mineral fazına benzerlik gibi özelliklerine bağlı olarak çeşitli kullanım alanları bulmaktadır. Hangi özellikte seramik malzeminin implant olarak kullanılacağı, uygulamanın yapılacağı bölgedeki strese karşı gösterdiği dayanım ve biyolojik çevreye bağlı olarak değişir [279], [280]. Bu sebepten dolayı uygun biyoseramik malzemenin seçimi oldukça önem taşımaktadır. Hidroksiapatit, medikal uygulamar için çok uygun bir seramik olmasına karşın, zayıf ve yetersiz mekanik özellikleri klinik uygulamalarını metalik malzemelerin osteokondüktif kaplanmalarıyla kısıtlamaktadır. Bu uygulamanın dışında seramiklerin yapılarına çeşitli maddeler katılarak mekanik özellikleri geliştirilebilir [281]. Deneysel çalışmalar, $CaO–SiO_2–P_2O_5$ yapısındaki biyoaktif cam sisteminin hidroksiapatitle birleştirilmesiyle, mekanik özelliklerinin arttırılabildiğini göstermiştir. Cam katkılı hidroksiapatit kompozitleri

yumuşak ve sert dokulara ara yüzdeyde herhangi bir bağ oluşturmaksızın bağlanabilme yeteneğine sahiptir ve ticari hidroksiapatite kıyasla oldukça iyi mekanik özellikler sergiler [281-283]. Fakat yine de hidroksiapatite benzer olarak, bu biyoaktif camlar da yük taşıyan uygulamalarda kullanılamaz. Sonuç olarak bu kompozitler çok iyi mekanik özelliklere sahip olmaz [284]. Bu sebeple, mekanik özellikleri hidroksiapatite kıyasla daha iyi olan forsterit ($Mg_2SiO_4$) gibi diğer seramikler kullanılarak hidroksiapatit-biyoaktif cam kompozit sistemlerinin mekanik özellikleri geliştirilebilir. Hidroksiapatit ve biyocamların aksine, forsterit kayda dğer kopma dayanımı ve sertlik değerine sahiptir. Forsterit seramiklerinin kopma daynaımları 2,4 MPa $m^{1/2}$ olup, literatürde yer alan kemik implantları ve hidroksiapatit seramiklerinin sahip olduğu 0,6–1 MPa.$m^{1/2}$ değerinden oldukça yüksektir [285]. Şekil 7.16'da fosterit, hidroksiapatit ve biyoaktif cam seramikleri ile oluşturulan kompozit yapının SEM görüntüsü verilmektedir [286].

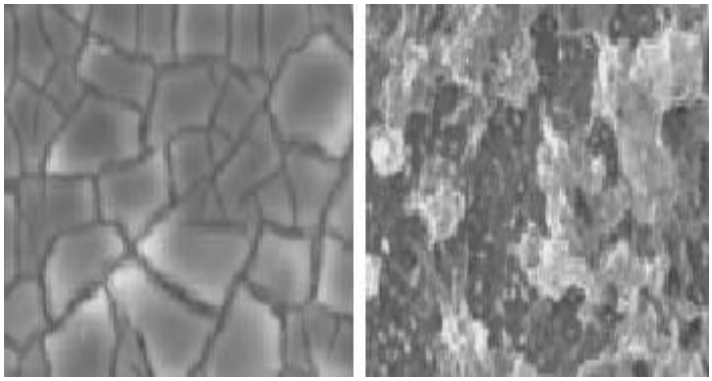


Şekil 7. 16 Fosterit, hidroksiapatit ve biyoaktif cam seramikleri ile oluşturulan kompozit yapının SEM görüntüsü [286]

### 7.3.2 HA Esaslı Metal Kompozitleri

Titanyum ve titanyum alaşımları, sahip oldukları üstün mekanik özellikler, düşük yoğunluk, yüksek korozyon dayanımı ve mükemmel biyouymluluklarına bağlı olarak dental ve ortopedik implantların üretiminde yaygın olarak kullnılmaktadır [287]. Fakat son yıllarda bu metal implanlatlar oldukça geliştirilmiştir [286]. Bu alanda gerçekleştirilen en önemli uygulamalardan biri, üstün özelliklere sahip bu alaşımların hidroksiapatit ile kaplanarak biyouyumluluklarının ve biyoaktivitelerinin arttırılmasıdır [288]. Diğer taraftan HA tabakası zayıf mekanik özelliklere sahip olması ve metalik malzemeye yeterli güçle bağlanamaması gibi bazı dezavantajlara sahiptir [267]. Bu sebeple metalik malzeme yüzeyinin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin geliştirilmesi ve aynı zamanda uygun matal-seramik bağlanması gerçekleştirilebilmesi için pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu kapsamda metal yüzeyinin kaplanmasında plazma sprey,

püskürtme, CVD (kimyasal buhar biriktirme), PVD (fiziksel buhar biriktirme), PDT (fiziksel çöktürme yöntemi), sol-jel ve elektroforez gibi çeşitili teknikler bulunmakta ve yeni teknikler de geliştirilmeye devam edilmektedir. İmplant yüzeyinin modifikasyonunda kullanılan en yeni yöntemlerden biri, hibrit yöntemiyle kompozit yapıların üretilmesidir [289]. Şekil 7.17'de HA kaplanmadan önce ve sonra metal yüzeyinin SEM görüntüleri yer almaktadır [287].



Şekil 7. 17 HA kaplanmadan önce (sağda) ve sonra (solda) metal yüzeyinin SEM görüntüleri [287]

### 7.3.3 HA Esaslı Polimer Kompozitleri

HA biyomalzemelerinin mekanik özelliklerini geliştirmenin bir diğer yolu da HA-polimer kompozitlerinin üretimidir. Bonfield ve arkadaşları, hidroksiapatit-polietilen (HA-PE) kompozitleri geliştirmişler ve bu kompozit yapısında HA miktarının artmasıyla esnekliğin azaldığını, buna karşın biyoaktivite ve elastik modülün arttığını gözlemlemişlerdir. Normal kemikle karşılaştırıldığında, kütlece % 40'dan daha düşük HA konsantrasyonlarında kırılma tokluğu daha iyiyken, %45-50 civarında HA içeren kompozit malzemelerde bu değer kemiğinkiyle aynı kırılma tokluğu değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu değer; kemiğin elastik modülüne çok yakın olup 1-8 GPa arasında değişir. Fakat HA-PE kompozitlerinde meydana gelen biyobozunma ve polietilenin inert bir yapıya sahip olmasına bağlı olarak kompozit malzemenin kemiğe bağlanma özelliğini azaltması, bu kompozitin kullanımı açısından büyük bir dezavantaj oluşturmaktadır. Üzerinde birçok araştırma yapılan diğer bir kompozit sistemi de kemik yapısını oluşturan HA-kollajen kompozitleridir. Bu kompozitler kemiğin kompleks yapısına tam olarak benzemese de kimyasal açıdan aynı özellikleri taşımaktadırlar. Kompozit yapılar, kollajen çözeltisiyle HA'nın homojen bir şekilde karıştırılması ve mor

ötesi ışınlarla kürleştirilmesi gibi yöntemlerle hazırlanabildiği gibi, kompozit sisteminin basınç altında preslenmesi veya kollajen lifleri üzerinde HA kristallerinin çöktürülmesi gibi yöntemlerle de hazırlanabilmektedirler. Bunlar arasında kemiğin mekanik özelliklerine en yakın kompozit son teknikle üretilebilmiştir. Halen, yeterli mekanik özelliklere sahip olmamasına karşın, kemik hatalarının doldurulmasında en etkin kompozit, HA/kolajen kompozitleridir. Bu kompozitlerin diğer bir avantajı da biyobozunurluklarının kontrol edilebilmesidir. PE ve kollajen dışında HA-polimer kompozit üretiminde kullanılan farklı polimer türleri bulunmasına karşın, oluşturulan kompozit yapıları, yük taşıyıcı implant olarak geniş uygulama alanı bulamamışlardır [290].

## 7.4 HA' nın Kullanım Alanları

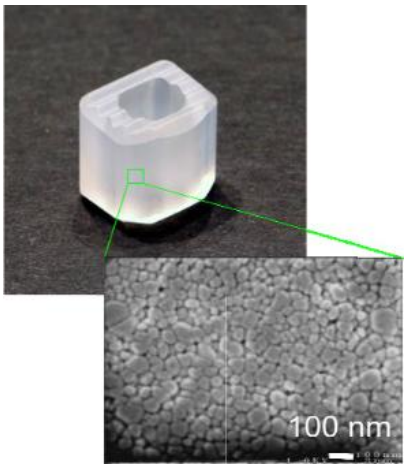
### 7.4.1 HA'nın Diş Hekimliğinde Kullanımı

Diş çürükleri yaygın olarak görülen bir oral hastalıktır. Çürük başladığı dönemde, bakteriler diş minesinde hasara neden olurlar. Hasar gören mine dokusunun ticari malzemelerle doldurularak onarılması geleneksel bir tedavi yöntemidir. Fakat bu durumda diş ile yabancı malzeme ara yüzeyinde genellikle ikinci bir çürük meydana gelmektedir [291]. Nanoboyutta HA ve CDHA yapıları, mine dokusu ile kimyasal ve faz benzerliklerine bağlı olarak diş minesinin model bileşikleri olarak düşünülür [292]. Bu nedenle mine minerallerinin re-minerealizasyonunda nano boyutta apatit veya diğer kalsiyum ortofosfatların kullanımı önerilmektedir. Örneğin; nano boyutta apatit içeren diş macunları, hasara uğramış mine tabakasının kısmen onarabildiği gibi beyazlatma etkisi de göstermektedir [250]. Diş minesi oldukça kompleks bir yapıdır ve sentezlenmiş apatit kristalleri genellikle boyut, morfoloji ve yönelme bakımından doğal olarak oluşan apatit kristallerinden farklılıklar gösterir ki bu da diş tekrar yapılandırıldığında zayıf mekanik özelliklere sahip olmasına neden olur. Son yıllarda yapılan araştırmalar, diş hasarlarının giderilmesinde daha küçük boyutta HA nano partiküllerin kullanımının avantaj sağlayacağını göstermiştir. Örneğin; laboratuar ortamında gerçekleştirilen çalışmalarda HA nano parçacıklarının kendiliğinden oluşabileceği ispatlanmıştır [226]. Bu kapsamda, mine dokusunun bölgesel onarımı için HA nano parçacıklarının (yaklaşık 20 nm boyutunda) geliştirilmesi amacıyla biyomimetik tekniklerin kullanımı

önerilmiştir. Dahası biyomimetik yöntemlerle sentezlenen nano boyutlu HA yapılarının mine yüzeyinde oldukça kuvvetli bir şekilde adsorplanabildiği ve hatta doğal mine yapısına dönüşebildiği belirlenmiştir. Şaşırtıcı olsa da mine yüzeyindeki mineral kayıpları yaklaşık 20 nm boyutunda HA nano parçacıkları kullanılarak durudurulabilmektedir. Dahası 20 nm çapındaki HA ile kaplanan mine yüzeyinin sertliği 4,6 ± 0,4 GPa ve elastik modülü 95,6 ± 8,4 GPa değerindedir. Bu değer de doğal mine dokusunun 4,2 ± 0,2 ve 94,1 ± 5,4 GPa sertlik ve elastik modül değerlerine oldukça yakındır [294]. Enamel dokusunun HA nano parçacıkları ile güçlendirilmesi, diğer dolgu maddelerinde görülen ikincil çürükleri elimine eder [295]. Bu gibi özelliklerine bağlı olarak HA esaslı malzemeler dental uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

### 7.4.2 HA'nın Ortopedi Alanında Kullanımı

Modern kemik greftleri, sadece hasarlı kemik bölgesinin yenilenmesinde değil aynı zamanda osteoindüktif olup uygulandığı bölgede kemik gelişimini aktive edebilecek özellikte olmalıdır. Modern biyomalzemelerde istenilen temel özellik, malzemenin canlı dokuya bağlanabilmesini sağlayan biyolojik olarak aktif apatit tabakası üretmesidir [296]. Ayrıca iyi bir greft malzeme var olan kemik dokusu arasında köprü görevi gören yumuşak dokulara ve dokuların beslenebilmesi için gerekli olan kan damarlarına gerekli desteği sağlamalıdır [297]. Mikron boyutta kalsiyum ortofosfat biyoseramikleri, memelilerin kalsifiye olmuş dokularıyla olan kimyasal benzerliklerine bağlı olarak 30 yılı aşkın süredir dişçilikte, ortopedide ve cerrahi de geniş ölçüde kullanılmaktadır. Nanoteknolojideki hızlı gelişmelere bağlı olarak, nano boyutlu kalsiyum ortofosfat seramiklerinin kemik kusurlarında kullanımı büyük ilgi görmeye başlamıştır. Mevcut ticari formülasyonlardan biri olan ve kemik boşluklarının doldurulmasında kullanılan ve Angstrom Medika Enstitüsü tarafından üretilmiş olan NanOss™ (Şekil 7.18), piyasadaki ilk nanoteknolojik medikal ürün olarak düşünülebilir. Bu ürün, kalsiyum ortofosfat nanoparçacıklarının sulu çözeltilerden beyaz toz şeklinde çöktürülmesinin ardından preslenme ve ısıl işlem uygulaması ile yoğun, şeffaf nanokristalin bir malzeme olarak üretilmiştir. Bu ürünün mikroyapısı ve kimyasal bileşiminin yanında mekanik gücü ve osteokondüktivitesi de insan kemiğine oldukça benzemektedir. Bu ürün; spor hekimliği, travma, omurga ve genellikle ortopedik alanda insan kemiğine uygulandığında, zamanla kemiğin tekrar modellenmesini sağlar [298].




Şekil 7. 18 NanOss™ isimli yapısal cihazın görünümü [299]

Ostim® (Şekil 7.19), oldukça popüler olan diğer ticari formülasyonlardan biridir. Bu ürün, 2002 yılında enjekte edilebilir kullanımda piyasaya sürülmüştür. Ostim, ortalama kristal boyutu 100x20x3 nm, spesifik yüzey alanı ~100 $m^2/g$ olan iğnemsi yapıda sentetik nanokristalin HA yapısıdır. Bu ürün; metafizyel kırıklarda, kistlerde, alveolar çıkıntıların oluşması durumlarında ve kalça çöküklüğünün onarımında kullanılabilir. Ürünün kemik ile kaynaşması ve yeni kemik oluşumunun gözlenmesi 3 aylık bir sürede gerçekleşir [297].




Şekil 7. 19 Ostim® toz ve enjekte edilebilir formda [300]

Klinik uygulamalarda, HA biyoseramik çekirdeği olan Cerabone® [Şekil 7.20] veya bifazik (β-TCP + HA) granülü olan BoneSaves®, bazı ürünlerle karıştırılarak kullanılabilir. Bu şekilde nanokristalin yapıdaki Ostim® gibi ürünlerle diğer mikrokristal yapısındaki kalsiyum ortofosfat seramiklerin karıştırılması, kaval kemiği köprüsü kırıklarının ve metafizyel spongiada meydana gelen kusurların tedavisinde etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır [301].

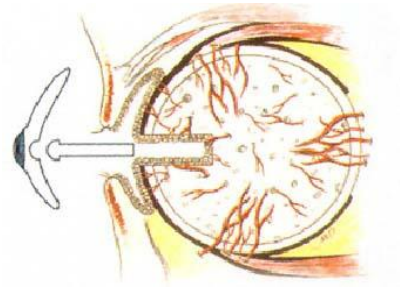



Şekil 7. 20 Cerabone®; toz ve bulk formunda [302]

Zayıf mekanik özelliklerine bağlı olarak kalsiyum ortofosfatlar, yük taşınımı gerektiren uygulamalarda kısıtlı uygulama alanına sahiptirler. Çünkü bu seramikler, bu tür uygulamalar için fazla gevrek ve kırılgandırlar. Yük taşıyan uygulamalar için mevcut çözüm, biyolojik olarak kısmen uyumlu kobalt-krom alaşımları, titanyum ile titanyum alaşımları ve paslanmaz çelik gibi metal malzemelerin kullanımıdır. Fakat uzun dönemde bu tür malzemelerin kullanımı başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Tüm bu metaller toksik olamamalarına karşın biyoinerttirler ve kemiğe doğrudan bağlanamazlar. Bu malzemelerin biyolojik uyumluluklarını geliştirmek için en sık kullanılan yöntem, kemik oluşumunu ve kemik onarımını geliştirmek üzere çoğunlukla apatitler olmak üzere kalsiyum ortofosfatlarla kaplanmasıdır [294].

### 7.4.3 HA'nın Oftalmolajik Alanda Kullanımı

HA'nın bir diğer kullanım alanı ise oküler implant uygulamasıdır (Şekil 7.21). 1985 yılında hidroksiapatit orbital imlantın kullanıma girmesi ile birlikte anoftalmik soket cerrahisinde yeni bir dönem başlamıştır [303]. 500 µm çapında birbiriyle bağlantılı poröz yapıları sayesinde implant içine fibrovasküler doku büyütülmesine izin veren bu materyal, orbital dokularla bütünleşme özelliğine sahiptir. Dolayısıyla, poröz olmayan implantlara göre açılım, atılım, migrasyon ve enfeksiyon oluşturma riski daha az olmakta, hareket pimi takılabilmesi sayesinde de mükemmel protez hareketi elde edilebilmektedir [304], [305]. Biyouyumluluk ve toksisite göstermeme gibi özellikler, HA'yı oküler implant uygulaması için ideal bir biyomalzeme yapmaktadır.



Şekil 7. 21 Hidroksiapatitin oküler implant uygulaması [306]

Şekil 7.22'de ise sinterlenmiş hidroksiapatitin oküler implant uygulaması verilmiştir. Şekilde görülen implant, köpeklerin in vivo çalışmalarında kullanılmıştır [307].



Şekil 7. 22 Hidroksiapatitin oküler protez uygulaması [307]

1987 yılında yapay göz ve orta kulak implant uygulamalarında kullanılan ve başarılı bulunan HA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onay verilince, ticari olarak piyasaya çıkmış ve çok satılmıştır. Şekil 6.6'da orta kulak implantına ait bir uygulama görülmektedir [308].



Şekil 7. 23 Orta kulak implantına ait bir uygulama [307]

### 7.4.4 HA'nın Eczacılık Alanında Kullanımı

İlaç salım sistemleri (Drug Delivery System-DDS), kemik hasarları tedavisinde kemik büyümesini ve yenilenmesini desteklemek üzere geliştirilmiş sistemlerdir [309].

Kemikte hasarın meydana geldiği bölgede kan dolaşımı zayıf olduğundan antibiyotik, antimikrobiyal ve büyüme faktörü gibi ilaçlarla etkilenen bölgelerin desteklenmesi gerekir. DDS'nin etkili olabilmesi için taşıyıcının tam anlamıyla güvenli, oldukça etkili, yan etkileri tahmin edilebilir, kontrollü ve uzun süreli salım süresi gibi özelliklere sahip olması gerekir [310]. İlçların enkapsülasyonu için partiküler, membranel ve porlu matris yapısında, biyobozunur polimerler (sentetik veya doğal) ve biyoaktif seramikler gibi pek çok taşıyıcılar geliştirilmiştir [311]. Bu yapılar içerisinde ilaç taşıyıcı sistemler olarak, osteokondüktivitesi ve biyouyumluluğuna bağlı olarak HA özellikle ilgi görmektedir [312]. Gözenekli HA yapısı, pratikte kemik büyümesini ve osseointegrasyonu sağlamak üzere kemik iskeleleri olarak kullanılır [313]. DDS olarak kullanılacağı zaman porozitesi yani gözenek boyutu etkin bir şekilde kontrol edilebilmelidir. Daha da önemlisi ilaçlar etkin bir şekilde sisteme yüklenebilmeli ve salımı uzun süreli olmalıdır. Bu gibi gereksinimlerin optimize edilebilmesi için gözenekli iskeletin kaplanması önerilmiştir. Plastik polimerle kaplayarak, gözenekli iskelet yapının kırılganlık sorununun üstesinden gelinebileceği düşünülmüştür. Bu yöntemle ilaçlar, iskelet yapıya daha etkin bir şekilde kenetlenebilirler. Polimerin biyouyumluluğunun arttırılması için polimer ile HA tozu hibritleştirilir. Uygulamada HA tozları, film ve mikroküre yapısındaki PLGA, PMMA ve polikaprolakton (PCL) gibi biyolojik polimerlerle hibritleştirilirler [314]. PCL ise düşük maliyetine, biyouyumluluğuna, düşük molekü ağırlıklı oluşuna bağlı olarak özellikle tercih edilmektedir [315].

### 7.4.5 HA'nın Arkeolojik Alanda Kullanımı

Arkeolojide insan ve hayvan fosillerinin hidroksiapatit kristalleri dönem insanının beslenme alışkanlıklarını belirlemek üzere analiz edilir. Kemik ve dişin mineral fraksiyonları stronsiyum dahil olmak üzere eser elementler için depo olarak davranır. Kemikteki stronsiyum/kalsiyum oranından yola çıkılarak bu kalıntıların beslenme alışkanlıkları tahmin edilebilir. Sr/Ca analiziyle bu canlıların etobur, otobur veya omnivor (hem ot hem et yiyerek beslenen) bir canlı olup olmadığı hatta hayvanlar için deniz canlısı mı yoksa kara da yaşayan bir canlı mı olduğu anlaşılabilir [316].

# BÖLÜM 8

# BİYOMİMETİK YÖNTEMLE HİDROKSİAPATİT SENTEZİ

## 8.1 Biyomimetik Yöntem Kullanılarak HA Sentezine Yönelik Literatür Çalışmaları

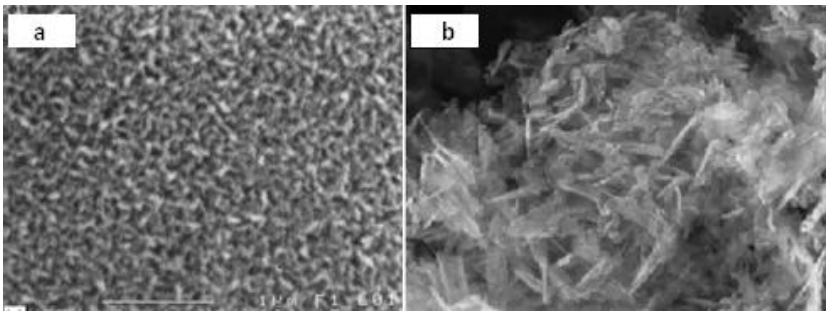
Kemiğin ve dişlerin temel inorganik bileşeni olan, HA kristallerinin sentezi, yüksek biyouyumluluk özeliklerinden dolayı çeşitli formdaki (toz, granül, greft ve doku iskelelesi olarak) biyomalzemelerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda farklı yöntemlerle HA sentezi oldukça büyük ilgi görmektedir. HA; katı malzemeler üzerinde tabakası şeklinde oluşturulabildiği gibi, koloidal kristaller şeklinde çöktürülmekte ve özellikle nanometre ölçeğinde olanlar ise biyomalzeme üretiminde kullanılmaktadır [272]. Daha önce de bahsedildiği üzere HA nano-parçacıkları, yaş kimyasal metot [273], sol-jel tekniği [274], hidrotermal sentez [275] ve mikroemülsiyon teknikleri [276], [277] gibi pek çok yöntemle sentezlenmektedir. Bu yöntemlerin pek çoğu ile stokiyometrik oranda ve yüksek kristalinitede HA nanoparçacıkları elde etmek mümkündür, fakat elde edilen HA parçaçıklarının biyoaktivitesi, biyolojik apatitle kıyaslandığında oldukça düşüktür. Ayrıca biyolojik HA kristalleri kalsiyum veya fosfat iyonları, magnezyum ve karbonat iyonları gibi diğer iyonlarla kısmen yer değiştirmiştir ve kristalinitesi stokiyometrik HA'e oranla daha düşüktür. Katı bir malzeme üzerinde kemik benzeri HA elde edebilmek amacıyla, insan kan plazmasının inorganik iyon konsantrasyonuna benzer bileşime sahip sentetik vücut sıvısı gibi çözeltiler, pek çok araştırmacı tarafından sıklıkla kullanılmakta ve incelenmektedir [144], [260]. Buna karşın HA kristallerinin SVS kullanılarak sentezine ilişkin çok az çalışma bulunmaktadır. Bu kapsamda Bayraktar ve Taş [175], üre içeren SVS çözeltileri içerisinde, Taş [260] ve Benlioğlu [80] ise tris-tamponu içeren SVS

çözeltileri içerisinde kalsiyum nitrat tetrahidirat ve diamonyum hidrojen fosfat, Cengiz [259] ise kalsiyum klorür ve dipotasyum fosfat başlangıç maddelerini kullanarak fizyolojik koşullarda (37°C ve pH=7,4) HA kristallerini sentezlemişlerdir. Hashizume [325] ise iyon konsantrasyonu SVS'den daha yüksek olan 1,5 x SVS çözeltisi kullanarak, çözeltiyi karıştırmaksızın 36,5°C'de inkübe ederek HA kristalleri elde etmiştir. Mevcut tez çalışmasında ise HA seramik tozları Taş'ın hazırlamış olduğu SVS kullanılarak [324] fizyolojik şartlarda, farklı kalsiyum ve fosfor başlangıç maddeleri kullanılarak sentezlenmiştir.

## 8.2 Biyomimetik Yöntemle Farklı Başlangıç Maddeleri Kullanarak HA Sentezlenmesinin Amacı

Daha öncede bahsedildiği üzere hidroksiapiatit tozlarının sentezi için pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir. Kullanılan tekniğe bağlı olarak farklı morfolojik özelliklere, sitokiyometriye ve kristaliniteye sahip HA tozları elde edilebilir. Örneğin; katı hal reaksiyonları genellikle sitokiyometrik ve iyi kristallografik özelliklere sahip ürün elde edilmesini sağlar. Buna karşın reaksiyon için yüksek sıcaklıklar ve uzun süre ısıtma gerekir. Ayrıca bu yöntemle elde edilen tozların sinterlenebilirliği düşüktür. Çöktürme yönteminde sıcaklık 100°C'yi geçmez ve nano boyutta tozlar elde edilebilir. Bu yöntemle elde edilen ürünler yaprağımsı, iğnemsi, çubuğumsu veya eş eksenli parçaçıklar şeklinde olabilir. Ca/P oranı genellikle sentez şartlarına bağlıdır ve pek çok durumda elde edilen ürünün kristallografik özellikleri düşüktür. Hidrotermal tekniklerle elde edilen HA tozlarının kristallik özellikleri yüksek ve Ca/P oranı sitokiyometrik değerlere yakındır. Kristallerin boyutu ise nanometre ve milimetre ölçeğinde değişir. Nanokristalin HA tozları oldukça büyük yüzey alanına sahip olabilirler. Yüzey alanının artması, tozların sinterlenebilirliğini ve düşük sıcaklıklarda yoğunlaştırılabilirliğini de arttırır [326]. Dahası nano boyutta HA'in iri taneli olanlara kıyasla biyouyumluluğu ve biyoaktivitesi daha yüksek olmasının yanında, ortopedik ve dental uygulamalar için osteointegratif özelikleri de boyuta bağlı olarak değişir [327-329]. HA seramiklerinin, parçacık boyutu, şekli, dağılımı gibi özelliklerini geliştirmek ve topaklanmayı önlemek için mümkün olabilecek diğer bir yöntem başlangıç maddelerini değiştirmek olabilir [219]. Bu kapsamda Taş [260] ve Cengiz [259], SVS çözeltileri içerisinde, aynı yöntemle fakat farklı kalsiyum ve fosfat başlangıç maddeleri kullanarak morfolojik özellikleri

benzer olmayan HA tozları elde etmişlerdir. Taş [326], kalsiyum nitrat tetrahidrat ile diamonyum hidrojen fosfat ve Cengiz [259], kalsiyum klorür ile dipotasyum hidrojen fosfat bileşiklerini sırasıyla kalsiyum ve fosfat kaynağı olarak kullanmıştır. Her iki çalışmada da başlangıç maddelerinin gereken miktarları SVS içerisinde çözündürüldükten sonra, fosfat kaynağı içeren çözelti belirli bir hızda kalsiyum çözeltisine eklenmiş ve aynı koşullarda (37°C) yaşlanmaya bırakılmışlardır. Çökelen kısım filtrasyonla ayrılarak, etanol ve saf su ile yıkandıktan sonra kurutma işlemini; Taş [260] 80°C ve Cengiz [259] 50°C'de gerçekleştirmiştir. Sentezlenen tozların morfolojik yapısındaki farklılıklar Şekil 8.1'deki SEM fotoğraflarından açıkça görülmektedir. Çizelge8.1'de ayrıca sentezlenen HA tozlarının kafes parametreleri verilmiş ve az da olsa bu parametreler arasında farklar olduğu görülmüştür.




Şekil 8. 1 SVS çözeltilerinde sentezlenen HA tozları (a) Taş [260], (b) Cengiz [259]

Çizelge 8. 1 Sentezlenmiş HA örneklerinin kafes parametreleri ve birim hücre hacmi

| | Kafes parametresi (A°) | | Birim hücre hacmi $(A°)^3$ |
|---|---|---|---|
| | $a_0$ | $c_0$ | |
| Referans HA[260] | 9,7049 | 6,9427 | 556,2897 |
| Taş [260] | 9,4125 | 6,8765 | 527,6000 |
| Cengiz [259] | 9,4868 | 6,8960 | 537,4800 |

Bu çalışmalar ışığında HA seramik tozlarının farklı kalsiyum ve fosfor kaynakları kullanılarak sentezlendiğinde morfolojik özelliklerinin, boyut dağılımlarının ve topaklanma eğilimi gibi özelliklerinin geliştirilebileceği görülmüştür. Bu özelliklerin iyileştirilmesi aynı zamanda HA tozlarının kullanımıyla elde edilen malzemelerin (dolgu maddeleri, metal kaplamalar, yapı iskeleleri vb) mekanik özelliklerini, osteokondüktivitelerini ve biyouyumluluk gibi özelliklerini de arttırabileceği göz önüne

alınarak, çeşitli uygulamada kullanılmak üzere hangi bileşimin daha uygun olacağını belirlemek amacıyla, mevcut tez çalışmasında çeşitli kalsiyum ve fosfat kaynakları kullanılarak HA sentezi gerçekleştirilmiştir.

# BÖLÜM 9

# DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Mevcut tez çalışmasında, sert doku uygulamalarında yaygın olarak tercih edilen HA sentetik vücut sıvıları (SVS) içerisinde çözündürülmüş çeşitli kalsiyum ve fosfor içeren başlangıç çözeltileri kullanılarak, fizyolojik koşullar altında (37°C ve pH 7,4) sentezlenmiş ve elde edilen ürünün yapısal ve morfolojik özellikleri incelenmiştir.

## 9.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler, Cihazlar ve Yardımcı Gereçler

### 9.1.1 Kullanılan Malzemeler

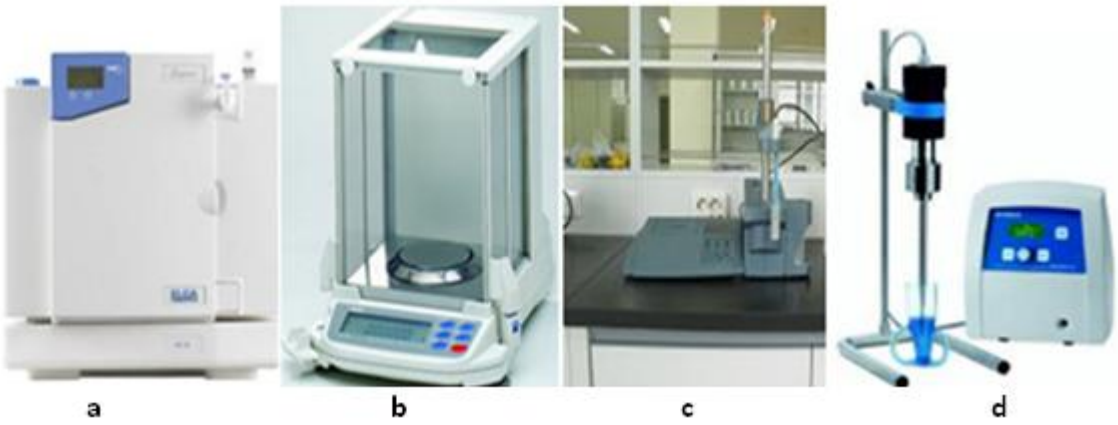
SVS çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılacak kimyasalların saflığı önemli olduğundan, deneysel çalışmalarda ve HA sentezinde saflık derecesi yüksek kimyasallar kullanılmıştır. SVS çözeltilerinin hazırlanmasında, sodyum klorür (NaCl, %99,5, Merck), sodyum hidrojen karbonat ($NaHCO_3$, %99,7, Merck), potasyum klorür (KCl, %99,5, Merck), disodyum hidrojen fosfat ($Na_2HPO_4.2H_2O$, %99,5, Merck), magnezyum klorür ($MgCl_2.6H_2O$, %99,0, Merck), kalsiyum klorür ($CaCl_2$, %98,0, Merck), disodyum sülfat ($Na_2SO_4$, %99,0, Merck) ve tris-hidroksiaminometan [$(CH_2OH)_3CNH_2$, Merck] kimyasalları kullanılmıştır. HA sentezinde kalsiyum kaynağı olarak kalsiyum nitrat tetrahidrat [$Ca(NO_3)_2.4H_2O$, %99 Merck], kalsiyum hidroksit [$Ca(OH)_2$, %96, Merck], kalsiyum klorür [$CaCl_2$, %98, Merck], fosfat kaynağı olarak ise diamonyum hidrojen fosfat [$(NH_4)_2H(PO_4)$, %99, Merck] ve orto fosforik asit [$H_3PO_4$, %85, Merck] kullanılmıştır.

Yukarıda adı geçen kimyasallara ek olarak SVS hazırlanmasında ve HA üretiminde kullanılacak laboratuar malzemelerinin sterilize edilebilmesi amacı ile glutaraldehit (Merck) ve çözeltilerin pH ayarlarının yapılabilmesi için %35(w/v)'lik hidroklorik asit

(HCl) çözeltisi ile %27(w/v)'lik amonyak ($NH_3$) çözeltisi herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmayarak ticari haliyle ve kullanım amaçlarına bağlı olarak ultra saf su ile seyreltilerek kullanılmıştır.

### 9.1.2 Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler

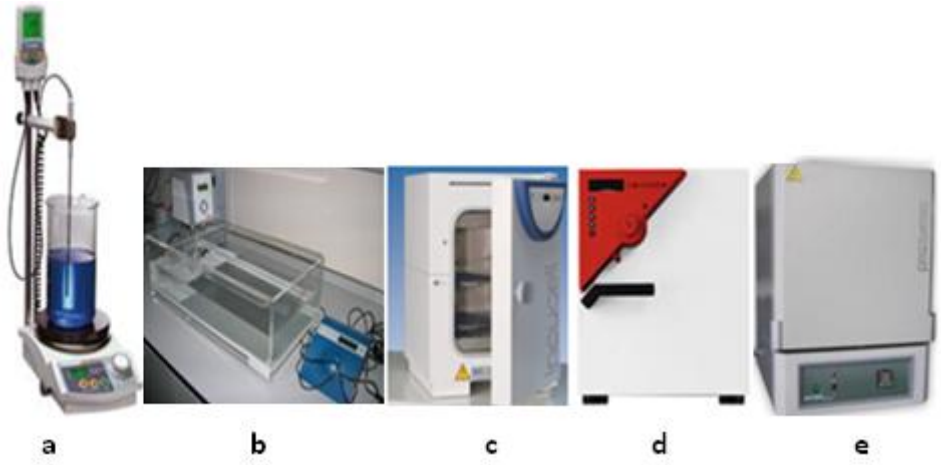
Sentetik vücut sıvılarının yüksek hassasiyette hazırlanabilmesi ve HA seramik tozlarının biyouyumlulukları üzerinde sentez koşullarının etkisi dikkate alındığında, kimyasalların saflığı yanında kullanılacak suyun saflığının etkisi de önem kazanmaktadır. Bu sebeple deneysel çalışmalarda, Şekil 9.1a'da gösterilen Elga-Pure Lab E-25 (18,2MΩ.cm) cihazından elde edilen ultra saf su kullanılmıştır. Çözeltilerin hazırlanması için gereken kimyasalların hassas bir şekilde tartılabilmesi için 10-30°C arasında ±2 ppm/°C hassasiyetinde tartım yapabilen hassas terazi (GR-202, AND) (Şekil 9.1b), hazırlanan çözeltilerin pH değerleri, sıcaklığa bağlı olarak -5°C + 105°C arasında ±0,005 hassasiyette ölçüm yapabilen pH metre (WTW, INOLAB) (Şekil 9.1c) ile sentezlenen HA tozlarında oluşan topaklanmayı minimuma indirmek amacıyla ultrasonik homojenizatör (SONOPULS, BANDELIN) kullanılmıştır (Şekil 9.1d).




Şekil 9. 1 Çözeltilerin hazırlnamasında kullanılmış cihazların görünümü; (a) Ultra saf su cihazı (b) Hassas terazi (c) pH metre (d) Ultrasonik homojenizatör

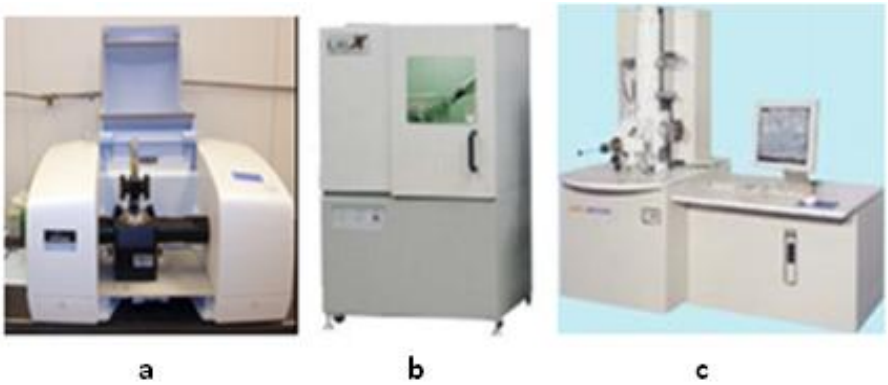
Çözelti hazırlama aşamalarında çözeltilerin karıştırma hızlarını ve sıcaklıklarını kontrol edilebilmek amacıyla ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (MR HEI-STANDARD, HEIDOLPH) (Şekil 9.2a) ile ısıtıcılı ve manyetik karıştırıcılı su banyosu (THERMO-06.40, JULABO) (Şekil 9.2b), sentezlenen HA seramik tozlarının kurutma işlemlerinde etüv (INCUCELL, MMM GRUP) (Şekil 9.2c), numunelerin 37$^{o}$C sıcaklıkta muhafaza edilebilmesi amacıyla

inkübatör (BD53, BINDER) (Şekil 9.2d) ve HA seramik tozlarının sinterlenmesi amacıyla marka kül fırını (PROTHERM) (şekil 9.2e) kullanılmıştır.




Şekil 9. 2 Çözeltilerin hazırlanmasında ve Ha tozlarının sentezinde kullanılmış olan cihazların görünümü; (a) Isıtıcılı-manyetik karıştırıcı (b) Isıtıcılı manyetik karştırıcılı su banyosu (c)Incucell inkübatör (d) Binder inkübatör (e) Protherm kül fırını

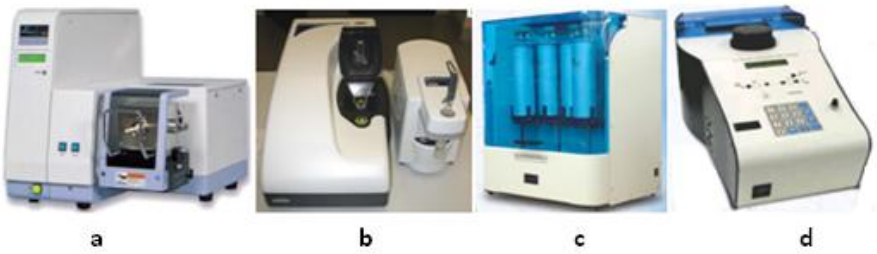
HA seramik tozlarının yapısal analizleri, FT-IR (Perkin Elmer, YTÜ Merkez Lab.,) (Şekil 9.3a), XRD-6000 (SHIMADZU, TÜBİTAK MAM) (Şekil 9.3b) ve morfolojik özellikleri FEG-SEM (JEOL-JSM-6335F, TÜBİTAK MAM) (Şekil 9.3c) cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.




Şekil 9. 3 Sentezlenmiş numunelerin analizlerinde kullanılmış cihazların görünümleri (a) FT-IR (b) XRD (c) FEG-SEM

Sentezlenen HA seramik tozlarının termal özellikleri, TG-DTA (Perkin Elmer, YTÜ Merkez Lab.) (Şekil 9.4a) cihazı kullanılarak incelenmiştir. Tozların parçacık boyutları, yüzey alanları ve yoğunlukları ise sırasıyla Zeta-Sizer (NanoSZ, Malvern, YTÜ Merkez

Lab.) (Şekil 9.4b), BET (Quadrasorb SI, YTÜ Merkez Lab.) (Şekil 9.4c) ve piknometre (ULTRAPYC 1200e, YTÜ Merkez Lab.) (Şekil 8.4d) kullanılarak ölçülmüştür.




Şekil 9. 4 Sentezlenmiş numunelerin analizlerinde kullanılmış cihazların görünümleri (a) TG-DTA, (b) Zeta-Sizer, (c) BET (d) Ultrapiknometre

## 9.2 Deneysel Yöntem

### 9.2.1 Sentetik Vücut Sıvısı (SVS) Hazırlanması

Biyomimetik hidroksiapatit (BHA) sentezi için ilk olarak "Sentetik Vücut Sıvısı (SVS)" çözeltisi hazırlanmıştır. Literatürde yer alan çözeltiler içerisinde Taş'ın [303] hazırlamış olduğu ve insan kan plazmasına en yakın bileşime sahip olan "SVS çözeltisi" kullanılmıştır. SVS'nin, insan vücut plazmasının taşıyıcı sıvısı olan elektrolit çözeltisine benzer iyonik bileşime sahip olmasını sağlamak amacıyla yüksek saflıkta ticari kimyasallar kullanılmıştır. SVS bileşiminde bulunan iyonlar: $Na^+$, $Cl^-$, $HCO_3^-$, $K^+$, $Mg^{2+}$, $Ca^{2+}$ , $HPO_4^{2-}$ ve $SO_4^{2-}$ olup, kullanılan kimyasalların saflık dereceleri ve miktarları Çizelge 9.1' de verilmiştir.

Çizelge 9. 1 SVS çözeltisinde bulunan kimyasallar, saflık dereceleri ve miktarları [324]

| Kimyasallar (Merck) | Saflık Derecesi (%) | Miktar (g/L) |
|---|---|---|
| NaCl | 99.5 | 6.547 |
| $NaHCO_3$ | 99.7 | 2.268 |
| KCl | 99.5 | 0.373 |
| $Na_2HPO_4.2H_2O$ | 99.5 | 0.178 |
| $MgCl_2.6H_2O$ | 99.0 | 0.305 |
| $CaCl_2$ | 98.0 | 0.278 |
| $Na_2SO_4$ | 99.0 | 0.071 |
| $(CH_2OH)_3CNH_2$ | - | 6.057 |

Üretilecek olan biyomimetik hidroksiapatitin yüksek sıcaklıklarda kararlı, saf ve reaksiyon mekanizmasının istenen kalitede olması için SVS hazırlığının titizlikle

yapılması gerekmektedir. Bu nedenle pH, sıcaklık gibi faktörler deney hazırlığı ve uygulaması aşamasında dikkat edilmesi gereken önemli parametrelerdir. Çözeltilerin pH değerlerinin ayarlanmasında ve kontrolünde BHA sentezi için kullanılacak olan SVS'nin 37$^{o}$C sıcaklıkta pH=7,4 değerlerinde tutulması önemli bir noktadır. Ayrıca, SVS içerisine eklenen bileşiklerin sentez sırasında meydana gelebilecek çökelme mekanizmaları üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Eklenen NaCl, KCl ve $KNO_3$ gibi tuz bileşikleri, SVS çözeltisinin insan vücut sıvısına benzer iyonik şiddete sahip olmasını sağlar. Bunların yanında SVS hazırlığında kullanılacak malzemelerin (beher, spatül, manyetik balık vb) temizliği de oldukça önem taşımaktadır. SVS çözeltilerinin temizlik basamağını da içeren hazırlanma yöntemleri aşağıda sıralanmıştır:

1. İlk aşamada çözeltilerin hazırlanmasında kullanılacak malzemeler temizlenmiştir. Tüm laboratuar malzemeleri 2 saat boyunca seyreltik HCl çözeltisine daldırılmış, ardından çözeltiden çıkarılarak ultra saf su ile yıkanmıştır.
2. Yıkama işlemini takiben malzemeler, izopropil alkol içinde hazırlanmış %2'lik glutardialdehit çözeltisine daldırılarak sterilize edilmiş ve 1 gece boyunca bu sterilizasyon çözeltisinde bekletilmiştir. Bu çözeltiden çıkarılan malzemeler ultra saf su ile birkaç kez yıkanmıştır. Sterilizasyon işleminde glutardialdehit kullanılmasının sebebi, yaklaşık 8 saatlik bir bekletme süresinin ardından, glutareldehitin, temas ettiği bölgede herhangi bir kontaminasyon görülmeden sterilize özelliğini, 6-8 saat boyunca korumasıdır.
3. HA seramiklerinin, cam malzemeler ile kompozit yapılar oluşturma eğilimlerine bağlı olarak deney sırasında cam malzemeler kullanılmamasına dikkat edilmiştir. Bu nedenle, SVS çözeltilerinin hazırlanmasında 2000 mL'lik polietilen beherler kullanılmıştır.
4. İkinci aşamada, çeşitli tuzlar ultra saf su içerisinde çözündürülmüştür. Bu kapsamda ilk olarak bir behere 1500 mL ultra saf su konulmuş ve ısıtıcılı-manyetik karıştırıcılı su banyosunda sıcaklığı 37°C'ye ayarlanmıştır.
5. Çizelge9.1' de verilen kimyasalların, 2000 mL SVS hazırlak için gereken miktarları sırasıyla utra saf su içerisinde çözündürülmüştür [$CaCl_2$'ye kadar]. Takip eden her bir kimyasal bir diğerinin çözünmesinin ardından eklenmiştir.

6. $MgCl_2.6H_2O$'nun eklenmesini takiben herhangi bir bulanıklık oluşmaması için 30 mL 1M HCl çözeltisi eklenmiş, asit ilavesinin ardından kimyasallar, verilen sırada çözündürülmeye devam edilmiştir.
7. pH'ın ayarlanması için gerekli olan Tris, ani pH yükselmelerini önlemek amacıyla 1 g'dan az olmak koşuluyla yavaş yavaş eklenmiştir [174].
8. Tris'in eklenmesinin ardından pH değeri, 1M HCl çözeltisi kullanılarak 7,4'e ayarlanmıştır.
9. pH'ın ayarlanmasını takiben çözelti 2000 mL'lik temiz balon jojeye alınmış ve ultra saf su ilave edilerek çözelti hacmi 2000 mL'ye tamamlanmıştır.
10. Daha sonra çözelti 20°C sıcaklığa ulaşana kadar soğutulmuş ve soğutmayı takiben hacimde azalma meydana gelmesinden dolayı toplam hacim ultra saf su kullanılarak 2000 mL'ye tamamlanmış ve iyice karıştırılmıştır [183].
11. 2000 mL'lik polipropilen şişeler en az üç kere SVS çözeltisiyle yıkanmış ve hazırlanan SVS çözeltileri bu şişelerde, 5-10°C arasındaki sıcaklılarda buzdolabında depolanmıştır.

### 9.2.2 Biyomimetik Hidroksiapatit Tozlarının Sentezi

Sert doku uygulamalarında yaygın olarak tercih edilen hidroksiapatit (HA); kalsiyum kaynağı olarak $Ca(NO_3)_2.4H_2O$ ile $Ca(OH)_2$ ve fosfor kaynağı olarak $(NH_4)_2HPO_4$ ile $H_3PO_4$ kullanılarak, pH'ı 7,4 olan sentetik vücut sıvısı (SVS) içerisinde ve 37°C sıcaklıkta üretilmiştir. BHA seramik tozlarının sentezinde kullanılan malzemelerin miktarları elde edilen ürünün Ca/P oranı 1,67 olacak şekilde ayarlanmış ve kullanılan kimyasalların miktarları ile son karışımın pH değerleri Çizelge9.2'de verilmiştir.

Farklı başlangıç maddeleri kullanılarak gerçekleştirilen BHA sentezinde kullanılacak madde miktarları aşağıdaki reaksiyonlar esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

**Deney 1**

$$10Ca(NO_3)_2.4H_2O+6(NH_4)_2HPO_4 \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2+12NH_4NO_3+8HNO_3 \quad (1)$$

**Deney 2**

$$10Ca(OH)_2+6(NH_4)_2HPO_4 \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2+18H_2O+12NH_3 \quad (2)$$

**Deney 3**

$$10Ca(NO_3)_2+6H_3PO_4+20NH_4OH \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2+18H_2O+20NH_4NO_3 \quad (3)$$

**Deney 4**

$10Ca(OH)_2 + 6H_3PO_4 \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 18H_2O$ (4)

Çizelge 9. 2 BHA sentezinde kullanılmış olan kalsiyum ve fosfor kaynaklarının miktarları, SVS ve $NH_4OH$ çözeltilerinin hacimleri ile çözeltilerin pH değerleri

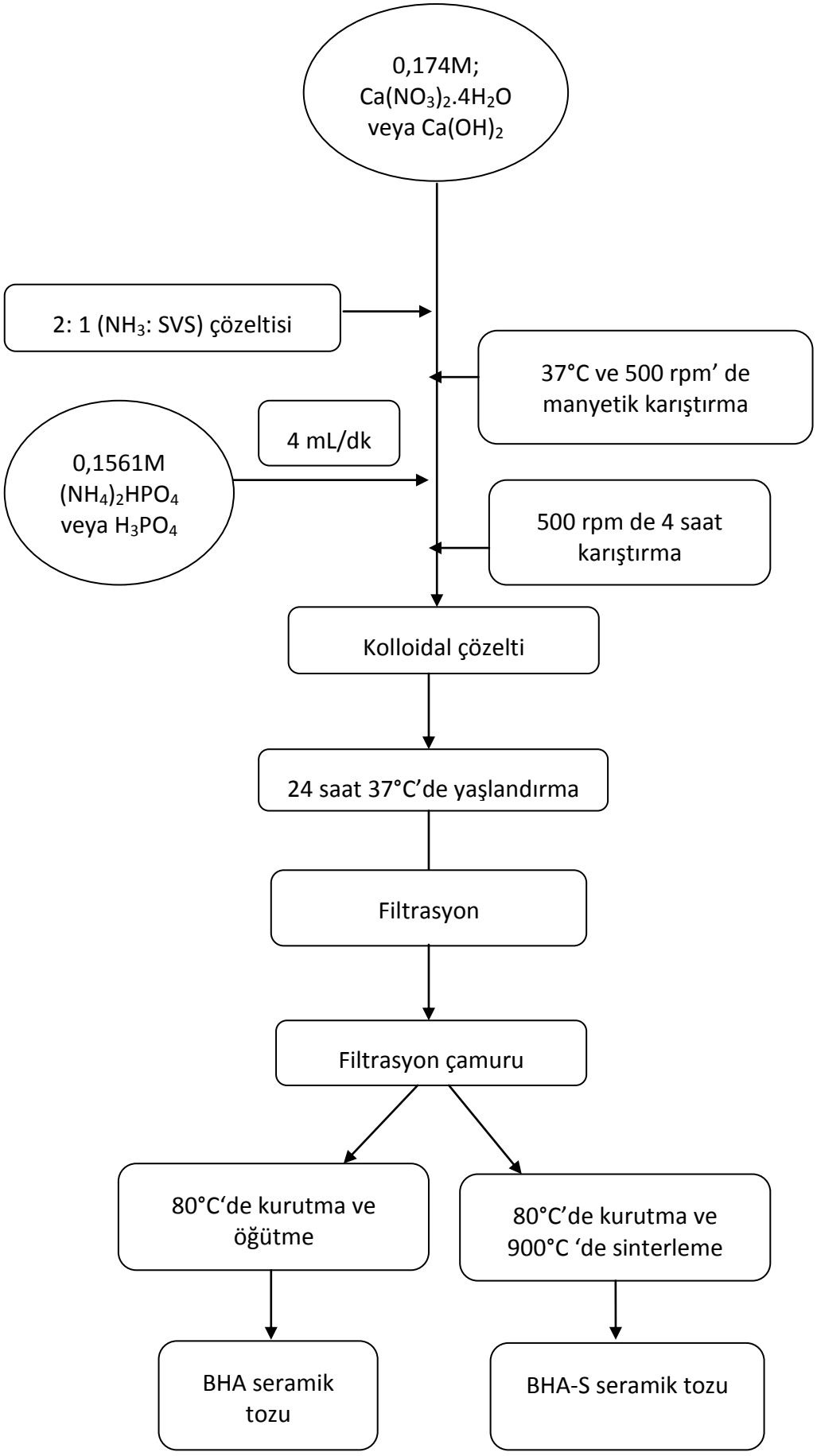
| Deney No | Ca kaynağı ve miktarı (g) | $V_{Ca}$* (mL) | P kaynağı ve miktarı (g) | $V_P$** (mL) | $NH_4OH$ hacmi (mL) | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Ca(NO_3)_2.4H_2O$:47,015 | 1144 | $(NH_4)_2HPO_4$:15,774 | 765 | 35 | 8,04 |
| 2 | $Ca(OH)_2$:14,752 | 1144 | $(NH_4)_2HPO_4$:15,774 | 765 | - | 9,40 |
| 3 | $Ca(NO_3)_2.4H_2O$:47,015 | 1144 | $H_3PO_4$:11,71 | 766 | 55 | 8,04 |
| 4 | $Ca(OH)_2$:14,752 | 1144 | $H_3PO_4$: 11,71 | 766 | 8 | 8,15 |

*Ca kaynağını çözmek için gereken SVS hacmi

**P kaynağını çözmek için gereken SVS hacmi

BHA seramik tozlarının sentezlenmesine ilişkin deney kademeleri aşağıda sıralanmış ve sentezlenmeye ilişkin genel akış şeması Şekil 9.5'te verilmiştir.

1. İlk kademe başlangıç çözeltilerinin hazırlanmasını içermektedir. Bu aşamada Çizelge9.2'de miktarları verilen Ca ve P kaynakları, SVS çözeltilerine eklenerek 500 rpm ve 37°C'de ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılarak karıştırılmıştır. Karıştırma işleminden sonra bulanık bir karışım elde edilmiş ve kalsiyum içeren çözeltilerin molaritesi 0,174M'a, fosfat içeren çözeltilerin ise 0,1561M'a eşit olacak şekilde ayarlanmıştır (Şekil 9.6).
2. Ca kaynağı içeren çözeltilerin pH değerleri, 2: 1 oranında SVS ile $NH_3$ çözeltisinin karıştırılmasıyla hazırlanan $NH_4OH$ çözeltisi kullanılarak yaklaşık olarak 8'e ayarlanmıştır. pH'ın ayarlanmasını takiben P kaynağı içeren çözelti 4 mL/dk hızla Ca kaynağı içeren çözeltiye eklenmiştir (Şekil 9.7).




Şekil 9. 5 BHA üretimine ait genel akış şeması



Şekil 9. 6 Ca ve P içeren çözeltilerin hazırlanması



Şekil 9. 7 P içeren çözeltinin Ca içeren çözeltiye eklenmesi

3. Bu şekilde elde edilen karışım 500 rpm karıştırma hızı ve 37°C sıcaklıkta 4 saat karıştırılmaya bırakılmıştır (Şekil 9.8).
4. Karıştırma işleminin tamamlanmasının ardından hazırlanan karışımlar 37°C'ye ayarlı inkübatöre yerleştirilerek 24 saat yaşlandırmaya tabi tutulmuştur.



Şekil 9. 8 Karışımın 37°C'de 500 rpm'de karıştırılması

5. Yaşlandırma işleminin ardından BHA'nın reaksiyon kabının tabanında süt kıvamında bir çökelek oluşturduğu görülmüştür.

6. Çökelen taneciklerin vakumlu filtrasyon düzeneği (Şekil 9.9) kullanılarak ayrılmış ve polipropilen bir beher içerisinde toplanmıştır.




Şekil 9. 9 Çökelen taneciklerin vakumlu filtrasyon düzeneği ile ayrılması

7. Süt kıvamındaki BHA üzerine önce etanol ve daha sonra aseton eklenerek ultrasonik homojenizatörde (%20 Amplitude ve 20 Hz) karıştırma yapılmıştır.

8. Karıştırma işleminin ardından çözeltiler inkübatör içerisinde 80°C sıcaklıkta 8 saat kurutulmaya bırakılmıştır.

9. Kuruyan BHA seramik tozları agat havan kullanılarak öğütülmüş (Şekil 9.10) ve bir kısmı numune şişelerine alınarak 37°C' de depolanmıştır.



Şekil 9. 10 Agat havanda öğütülmüş BHA seramik tozları

10. BHA tozlarının diğer bir bölümü ise kül fırınında ısıl işleme tabi tutulmuştur. Isıl işlemde numuneler önce 1 saatte 900°C'ye ıstılmış, bu sıcaklıkta 2 saat bekletilmiş ve 8 saat boyunca oda sıcaklığına soğutulmasının ardından BHA seramik tozları numune şişelerine alınmıştır.

## 9.3 Deneysel Sonuçlar

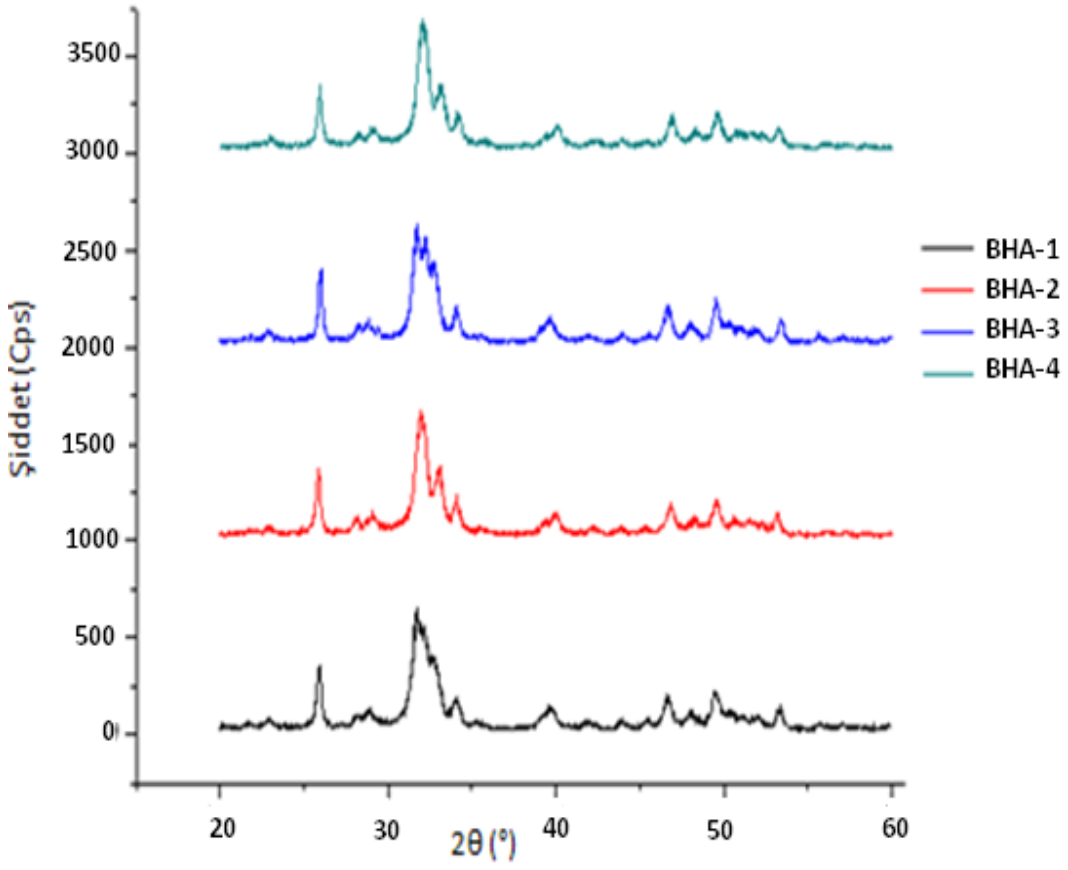
Sentezlenen BHA seramik tozlarının kimyasal yapılarını aydınlatmak üzere XRD ve FT-IR analizleri yapılmıştır. HA numunelerinin 25-1200°C arasındaki termal davranışları TG-DTA kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenmiş numunelerin morfolojik özellikleri SEM cihazı kullanılarak incelenmiştir. HA seramik tozlarının yüzey alanı, parçacık boyutu ve yoğunluk değerleri ise sırasıyla BET, Zeta-Sizer ve Ultrapiknometre cihazları kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar ve değerlendirmeler bölümünde; $Ca(NO_3)_2.4H_2O$ ile $(NH_4)_2HPO_4$, $Ca(OH)_2$ ile $(NH_4)_2HPO_4$, $Ca(NO_3)_2.4H_2O$ ile $H_3PO_4$ ve $Ca(OH)_2$ ile $H_3PO_4$ kullanılarak sentezlenen BHA seramik tozları sırasıyla BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 olarak; 900°C'de ısıl işleme tabi tutulmalarıyla elde edilen ürünler ise BHA-1S, BHA-2S, BHA-3S ve BHA-4S olarak adlandırılmıştır.

### 9.3.1 Yapısal Analizler

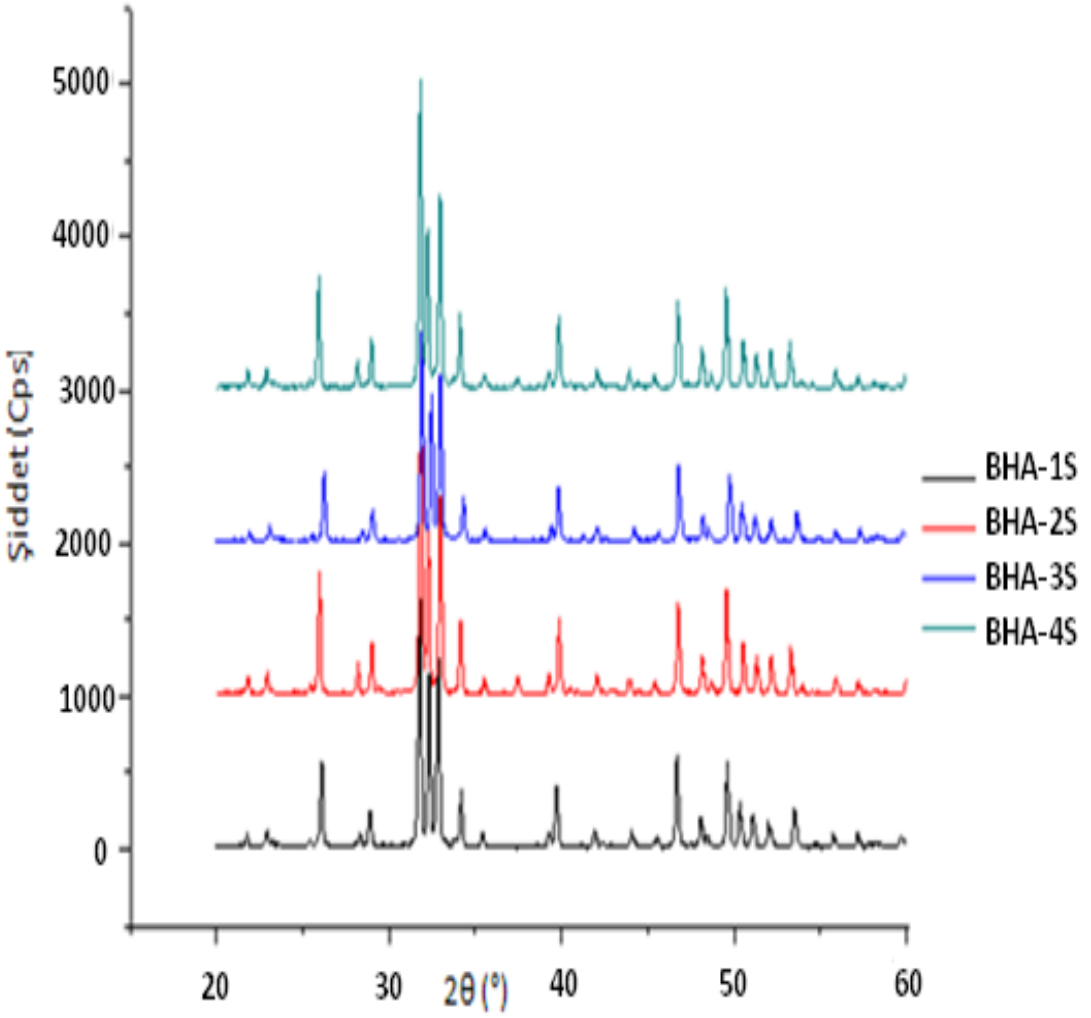
80°C de kurutma ve 900°C'de sinterleme ile elde edilmiş BHA seramik tozlarının kimyasal yapıları XRD ve FT-IR analizleri kullanılarak belirlenmiştir.

#### 9.3.1.1 XRD Analizleri

Şekil 9.13'de 80°C'de kurutulmuş BHA ve şekil 9.14'de 900°C sinterlenmiş BHA tozlarına ait XRD spektrumları yer almaktadır. XRD spektrumları incelendiğinde düşük sıcaklıklarda sentezlenen BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 numunelerinin saf ve amorf karakterde olmasının yanı sıra 900°C gibi yüksek sıcaklıklarda sinterlenen BHA-1S, BHA-2S, BHA-3S ve BHA-4S numunelerinde β-TCP, CaO veya diğer kalsiyum fosfatlar dahil olmak üzere herhangi bir faz dönüşümü olmadığı görülmüştür. Ayrıca 900°C'de sinterlenen numunelerin XRD spektrumlarında gözlenen piklerin daha dar ve keskin olması, amorf yapıdan kristalin yapıya bir dönüşüm olduğunu göstermektedir. Bunun yanında BHA sentezinde farklı başlangıç maddeleri kullanımının, elde edilen tozların kimyasal yapılarını etkilemediği görülmüştür.

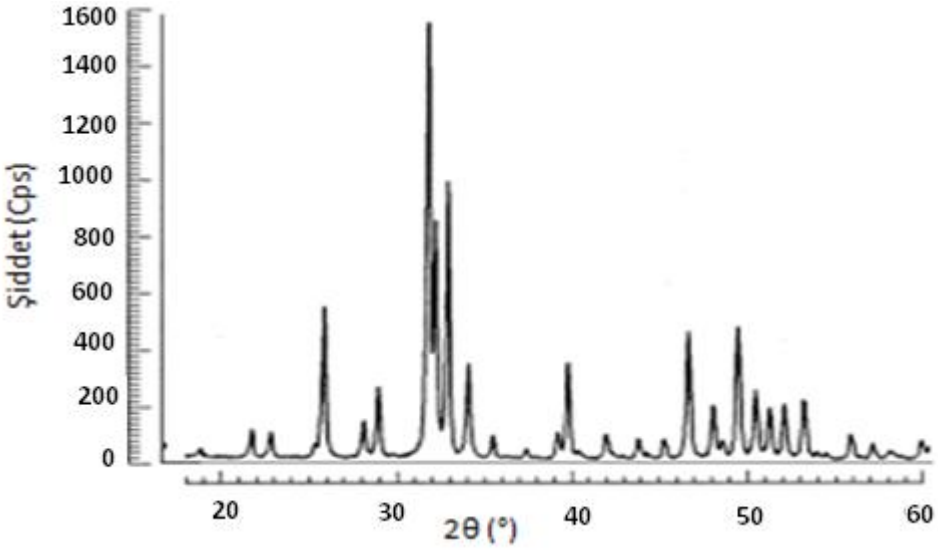



Şekil 9. 6 80°C' de kurutulmuş BHA seramik tozlarının XRD spektrumları



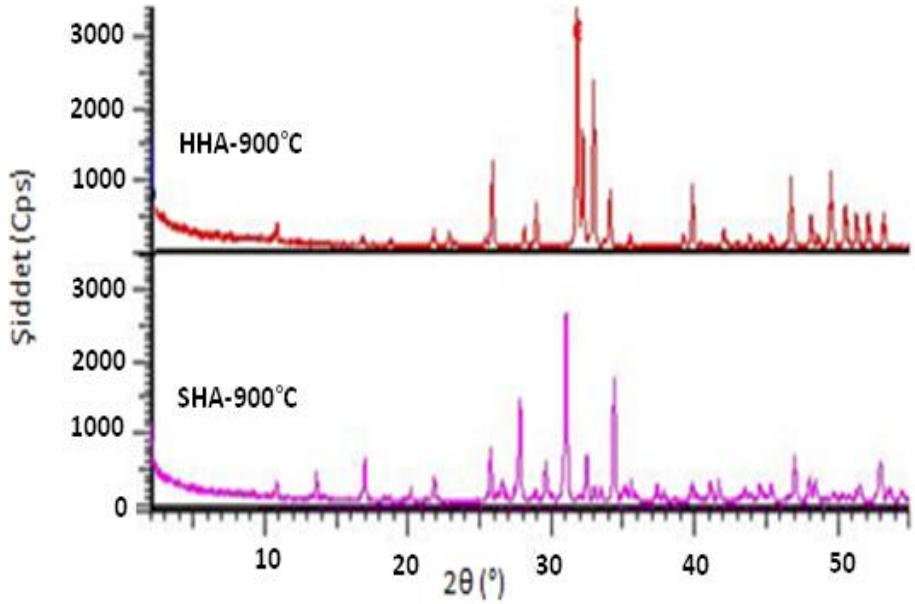

Şekil 9. 7 900°C'de sinterlemiş BHA seramik tozlarının XRD spektrumları

Literatürde yapılan çalışmalar, minimum safsızlık içeren HA seramik tozlarının başlangıç pH'ı 10 olan çözeltilerden çöktürülerek sentezlenebileceğini ve başlangıç pH'ı 8 olan çözeltilerden çöktürülerek elde edilen seramik tozlarının çoğunlukla β-TCP fazı içerdiğini ve HA yapısının ikincil faz olarak bulunduğunu belirtmektedir [330]. Taş'ın [260] yaptığı çalışmada, 1200°C'de ısıl işlem uygulanarak sentezlenmiş BHA tozuna ait XRD spektrumu (Şekil 9.8) ile tez çalışması kapsamında sentezlenmiş ve 900°C'de ısıl işlem uygulanmış BHA tozlarının XRD spektrumları büyük benzerlik göstermektedir. Fakat iki çalışma arasında göze çarpan en büyük fark başlangıç çözeltilerinin pH değerleridir. Taş [260] çalışmasında başlangıç pH değerini 10 olarak almış, buna karşın mevcut çalışmalarda pH 8,0 olarak ayarlanmış ve literatürün aksine herhangi bir ikincil faz içermeyen, yüksek sıcaklıklarda bozunmaya uğramayan ve saf BHA seramik tozları sentezlenmiştir.




Şekil 9. 8 1200°C'de 6 saat sinterlenmiş BHA tozu [303]

Şekil 9.9'da 900°C'de sinterlenmiş ticari hayvan kaynaklı HA (HHA) ile 900°C'de sinterlenmiş ticari sentetik HA seramik tozlarının (SHA) spektrumları yer almaktadır. Bu spektrumlar incelendiğinde SHA-900°C'ye ait XRD spektrumunda β-TCP ve CaO gibi ikincil fazların oluştuğu görülmektedir. Çalışma kapsamında sentezlenen BHA tozları ile şekil 9.8'de yer alan XRD spektrumları karşılaştırıldığında HHA seramik tozu ile aynı spektruma sahip oldukları görülmektedir.




Şekil 9. 9 Ticari hayvan kaynaklı HA (HHA) ve 900°C'de sinterlenmiş ticari sentetik HA (SHA) seramik tozlarının XRD spektrumu

### 9.3.1.2 FT-IR Analizleri

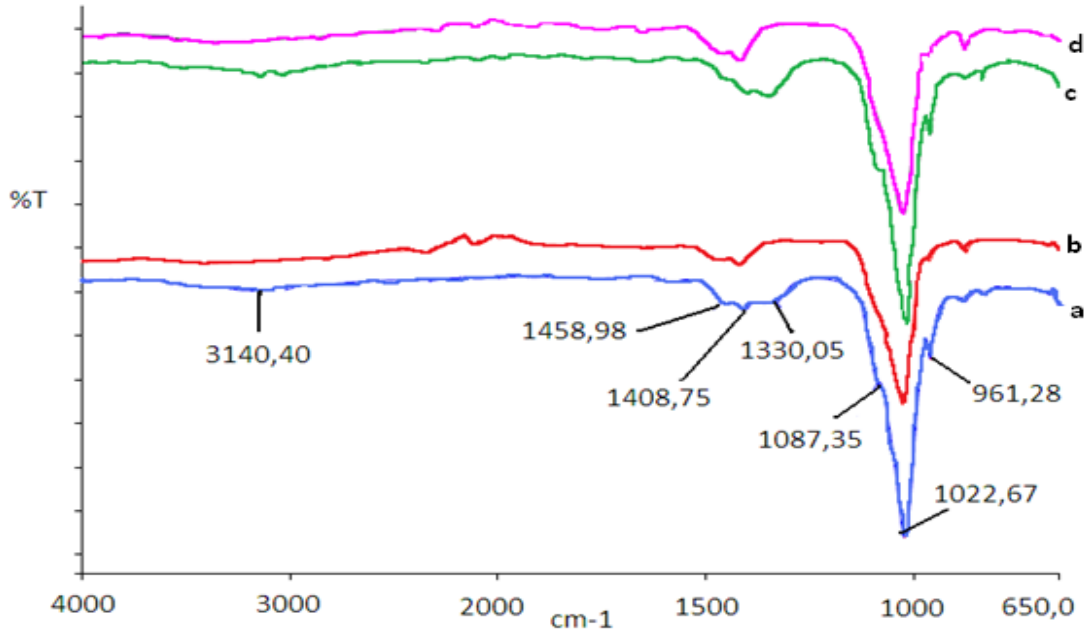
80°C'de kurutulmuş BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 numunelerine ait FT-IR spektrumları Şekil 9.10'da, bu numunelerin 900°C'de sinterlenmesiyle elde edilen seramik tozlarının FT-IR spektrumları ise Şekil 9.11'de verilmiştir. Literatürde yer alan ve mevcut çalışmada sentezlenen HA seramik tozlarına ait olan fonksiyonel grupların dalga boyu değerleri Çizelge9.3'te gösterilmektedir [331].

Çizelge 9. 3 FT-IR spektrumunda yer alan HA seramik tozlarının fonksiyonel grupları ve dalga boyu değerleri [175], [260], [331-333]

| **Dalga boyu ($cm^{-1}$)** | **Fonksiyonel grup** |
|---|---|
| 3700-3000 | H-O-H gerilme piki [kristalizasyon suyu veya adsorbe edilen su] |
| 3580 | O-H, [$OH^-$ grubuna ait] |
| 1615 | H-O-H bükülme piki [kristalizsyon suyu veya adsorbe edilen su] |
| 1454, 1414 | C-O piki [$CO_3^{2-}$ grubuna ait] |
| 1119 | P-O piki [$PO_4^{3-}$ grubuna ait] |
| 1098 | P-OH piki [$HPO_4^-$ grubuna ait] |
| 1030 | P-O gerilme piki [$HPO_4^-$ ve $PO_4^{3-}$ grubuna ait] |
| 965 | P-O bükülme piki [$PO_4^{3-}$ grubuna ait] |
| 865 | P-OH gerilme piki [$HPO_4^-$ grubuna ait] |
| 630 | O-H bükülme piki [$OH^-$ gurubuna ait] |
| 600, 564 | P-O bükülme piki [$PO_4^{3-}$ grubuna ait] |
| 525 | HO-$PO_3$ bükülme piki [$HPO_4^-$ grubuna ait] |

Şekil 9.10'da verilen spektrumda, yaklaşık olarak 3140 $cm^{-1}$ dalgaboyunda yer alan zayıf pikin adsorbe edilen sudan kaynaklanan O-H gerilme pikine ait olduğu söylenebilir. Hidroksiapatit tozlarının karakteristik piklerinden olan $PO_4^{3-}$ iyonlarına ait olan ve 1080 $cm^{-1}$, 1020 $cm^{-1}$, 960 $cm^{-1}$ ve 870 $cm^{-1}$ dalga boylarında gözlenen pikler, sentezlenen numunelerin FT-IR spektrumlarında görülmektedir. $CO_2$ suda çözünebilen bir bileşik olup, sulu çözeltinin baziklik oranı arttıkça da çözünürlüğü artmaktadır. HA çözeltisi bazik bir çözelti olduğundan dolayı $CO_2$ çözünerek $CO_3^{2-}$ iyonlarını oluşturur.

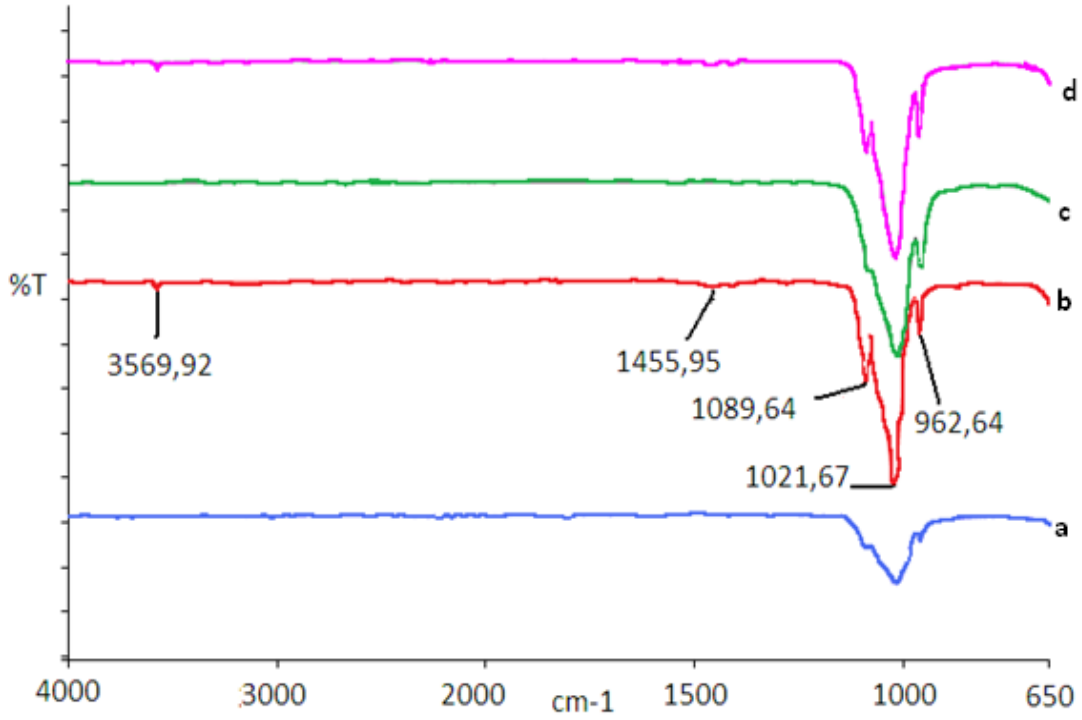
BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 numunelerine ait spektrumlarda 1450 $cm^{-1}$ ve 1410 $cm^{-1}$ dalga boylarında gözlenen C-O gerilmesi, $CO_2$'in suda çözünerek yapıda $CO_3^{2-}$ iyonları meydana getirdiğinin bir kanıtıdır [332], [333]. Buna karşın Şekil 9.16'da gösterilen 900°C'de sinterlenmiş tozların FT-IR spektrumlarında, yaklaşık olarak 3140 $cm^{-1}$ dalgaboyunda gözlenen $OH^-$ ve 1450 $cm^{-1}$ ile 1410 $cm^{-1}$ dalga boylarında gözlenen C-O gerilmelerine ait pikler görülmemektedir. Bu piklerin kaybolması, sıcaklık artışına bağlı olarak yapıdan suyun uzaklaşması ve $CO_3^{2-}$ iyonlarının $CO_2$ olarak salınmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde, HA yapısında $OH^-$ iyonları ile $CO_3^{2-}$ iyonlarının yer değiştirmesi sonucu oluşan ürünün A-Tip HA, $OH^-$ iyonları ile $PO_4^{3-}$ iyonlarının yer değiştirmesi sonucu oluşan ürünün B-Tip HA olarak adlandırıldığı bilinmektedir. Mevcut çalışmada 80°C'de kurutulan BHA numunelerinin FT-IR spektrumlarında $OH^-$ iyonlarına ait pikler gözlenmemiş olup, 1450 $cm^{-1}$ ve 1410 $cm^{-1}$ dalga boylarında $CO_3^{2-}$ iyonlarına ait piklerin görülmesi elde edilen seramik tozlarının A-Tip Hidroksiapatit olduğunu göstermiştir.




Şekil 9. 10 80°C'de kurutulmuş BHA seramik tozlarına ait FT-IR spektrumları (a) BHA-1, (b) BHA-2, (c) BHA-3, (d) BHA-4

Bunun yanında 900°C'de sinterlenen BHA örneklerinin FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında BHA-2S ve BHA-4S numunelerinde gözlenen $PO_4^{3-}$ gruplarına ait piklerin BHA-1S ve BHA-3S'ye oranla daha keskin olduğu ve $OH^-$ gruplarına ait piklerin belirgin hale geldiği görülmüştür. FT-IR spektrumlarında gözlenen piklerin daha keskin

olması, elde edilen ürünün kristallik derecelerinin yüksek olması ile ilgilidir. Sentezlenen ürünlerin özelliklerinin farklılaşması, kullanılan fosfor kaynaklarının ve pH değerlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. pH'ın etkisi BHA-2S ve BHA-4S seramik tozları karşılaştırıldığında anlaşılabilir. BHA-2S numunesinin sentezinin gerçekleştirildiği pH değeri 9,40 iken BHA-4S numunesinin sentezi 8,15 değerlerinde gerçekleştirilmiştir. Fakat iki numune arasında kristalinite farkı çok belirgin değildir. Buna karşın 8,04 pH değerinde sentezlenen BHA-1S ve BHA-2S numunelerinin kristalliği ile 8,15 pH değerinde sentezlenen BHA-2S numunesi arasındaki pH farkı çok düşük olmasına karşın, kristaliniteleri arasındaki belirgin fark, kullanılan fosfor kaynağının elde edilen ürünün özellikleri üzerine etkisini desteklemektedir.

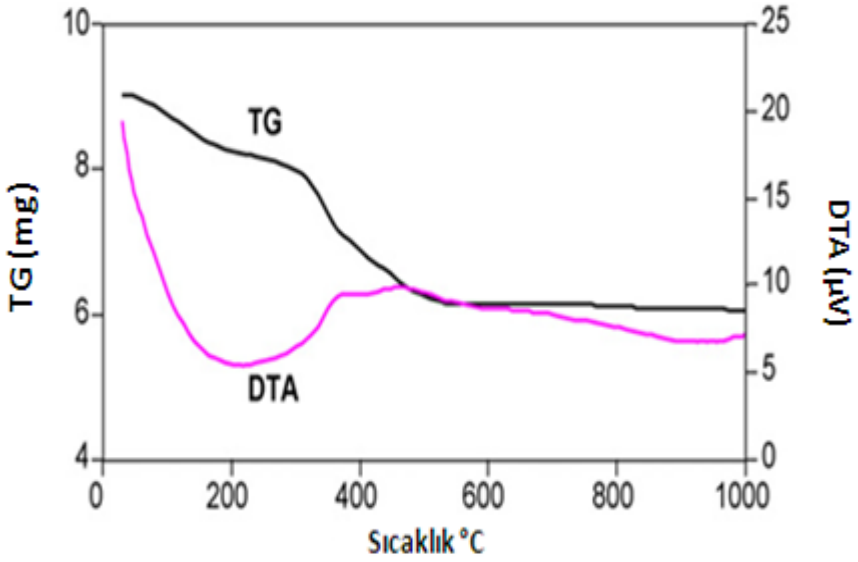



Şekil 9. 11 900°C'de kurutulmuş BHA seramik tozlarına ait FT-IR spektrumları
(a) BHA-1S, (b) BHA-2S, (c) BHA-3S, (d) BHA-4S

### 9.3.2 Termal Analizler (TG/DTA)

Şekil 9.12'de hayvan kemiğinden elde edilen HA seramik tozlarının termal davranışlarını gösteren TG/DTA eğrileri yer almaktadır. Bu eğriler incelendiğinde oda sıcaklığından 200°C'ye kadar olan sıcaklıklarda adsorbe edilen suyun uzaklaşmasından kaynaklanan bir kütle kaybı görülmekte ve bu durum 200°C civarında DTA eğrisinde gözlenen endotermik geçiş ile desteklenmektedir. 250°C ve 550°C arasında, organik

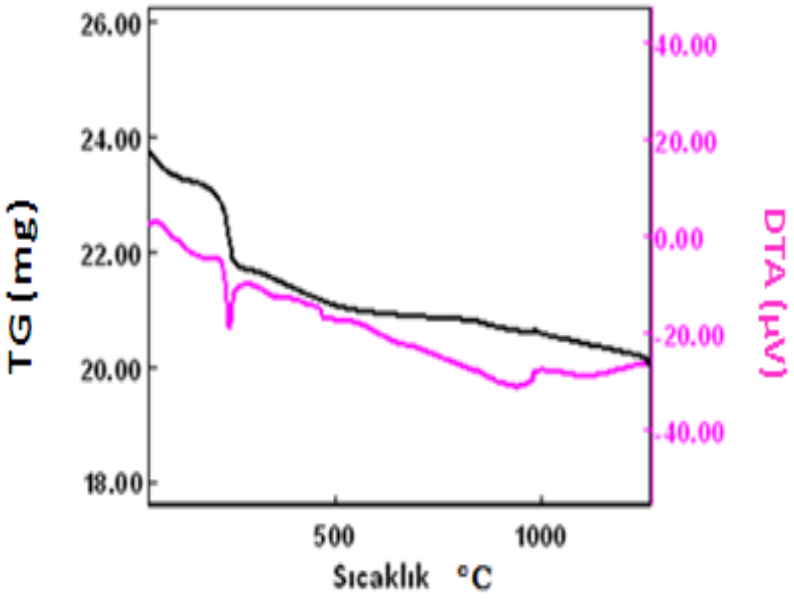
maddelerin uzaklaşmasından kaynaklanan sürekli bir kütle kaybı görülmektedir. 600°C ile 1000°C arasında belirgin bir kütle kaybı görülmemiştir. Bu durumda 600°C-700°C arasında yağ dokusu, kollajen ve proteinlerin tamamen uzaklaştığını, geriye ise sadace HA fazının kaldığını doğrulamaktadır [334-336].



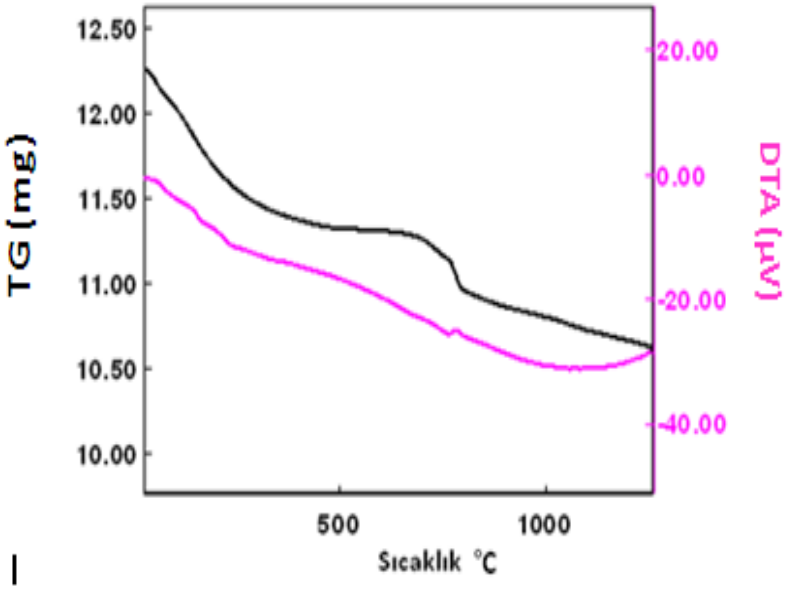

Şekil 9. 12 Hayvan kemiğinden elde edilen HA tozlarının TG/DTA eğrileri

Şekil 9.13'de sentezlenen BHA-1, Şekil 9.14'de BHA-2, Şekil 9.15'de BHA-3 ve Şekil 9.16'da BHA-4 numunelerine ait TG/DTA eğrileri yer almaktadır. Yüzey enerjisi düşük olan ve/veya topaklanma eğiliminden dolayı etkin yüzey alanını kullanamayan ve düşük yüzey enerjisine sahip olmasına karşın yüzey enerjisi fazlaymış gibi davranan numunelerde toplam nem, keskin bir endotermik geçiş göstermekte ve bir defada uzaklaşmaktadır. Örneğin, yüzey alanı 86 $m^2/g$ olan BHA-1 numunesi yüzey alanı değeri yaklaşık 76 $m^2/g$ olan BHA-3 numunesi ile benzer termal davranışlar sergilemektedir. Bunun sebebi; BHA-1 numunesinin topaklanma eğiliminden dolayı yüzey enerjisinin yüksekmiş gibi davranması, aynı zamanda nemin derin girinti ve çıkıntılarda değil, yüzeyde tutunmasına bağlı olarak belirli bir sıcaklık değerine ulaştığında, nemin büyük miktarınının aniden uzaklaşmasıdır. Kısacası BHA-1 ve BHA-3 numunelerinde nem yüzeyde tutulduğundan, buharlaşmanın ısı transfer kontrollü olduğunu söylemek mümkündür. Buna karşın SEM görüntüleri ve BET sonuçları ışığında, 86 ve 82,7 $m^2/g$ yüzey alanına sahip BHA-2 ve BHA-4 numunelerinin her bölgesinde su moleküllerinin homojen olarak yapıda adsorbe edildiği ve doğrusal olarak sıcaklığa bağlı bir su buharı salımı olduğu görülmektedir. Bu da gözeneklerden suyun gaz difüzyonu şeklinde

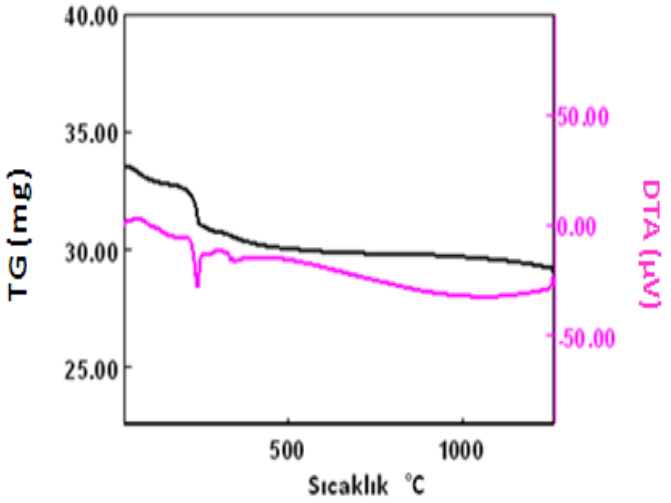
uzaklaştığını ve olayın difüzyon kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir. Eğriler incelendiğinde kullanılan fosfor kaynağının elde edilen ürünün termal davranışı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını da söylemek mümkündür. Bunun yanında tüm örneklerde 1200°C'ye kadar herhangi bir ekzotermik geçişin gözlenmemiş olması, yapıda bir dekompozisyon meydana gelmediğinin kanıtıdır. Sürekli kütle kaybı ise yapıdan su moleküllerinin yanı sıra, yapıdan çözünmüş $CO_3^{2-}$ iyonlarının uzaklaştığını göstermektedir.



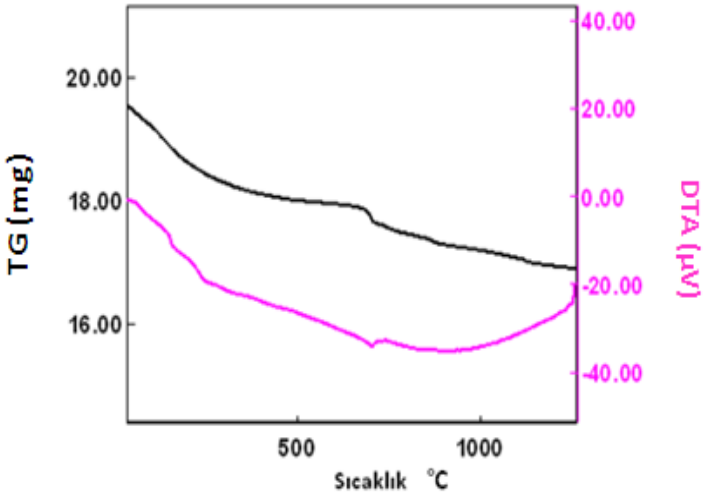

Şekil 9. 13 BHA-1 seramik tozuna ait TG/DTA eğrisi




Şekil 9. 14 BHA-2 seramik tozlarına ait TG/DTA eğrileri




Şekil 9. 15 BHA-3 seramik tozlarına ait TG/DTA eğrileri




Şekil 9. 16 BHA-4 seramik tozlarına ait TG/DTA eğrileri

Bu sonuçlardan yola çıkarak sentezlenmiş BHA seramik tozlarının termal davranışlarının, sentezlenmiş ürünün yüzey enerjisine ve topaklanma davranışına bağlı olduğu görülmüştür. Bunun yanında son ürünün yüzey enerjisi ve topaklanma eğilimi kullanılan başlangıç maddelerine ve başlangıç çözeltilerinin pH'ına bağlı olduğundan dolaylı olarak termal davranışın bu parametrelerden etkilendiğini söylemek mümkün olmaktadır.

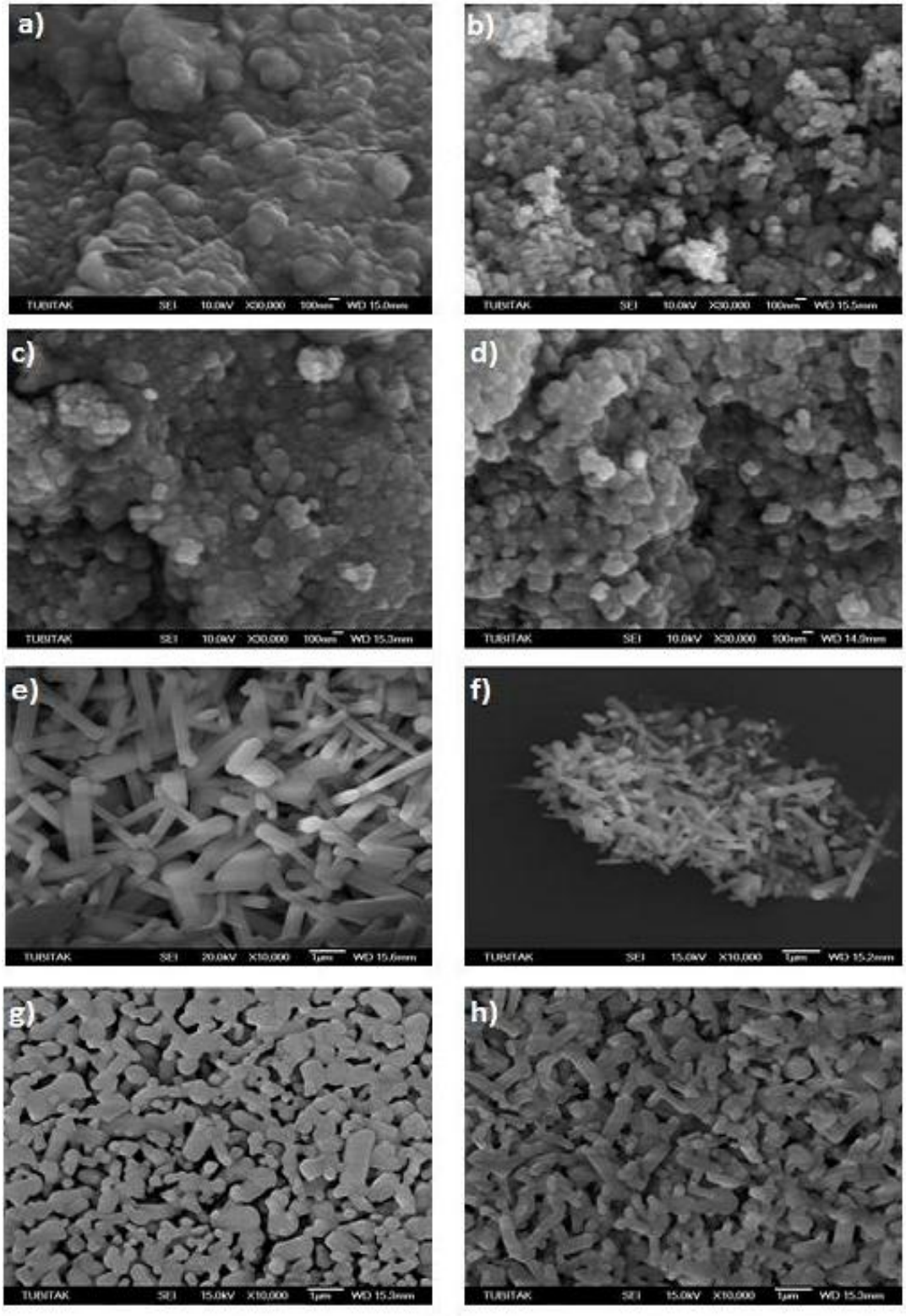
### 9.3.3 Morfolojik Analizler (SEM)

SEM incelemeleri öncesinde biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA numunelerine iletkenliği arttırmak amacıyla Au-Pd kaplama yapılmıştır. 80°C'de kurutulmuş örnekler

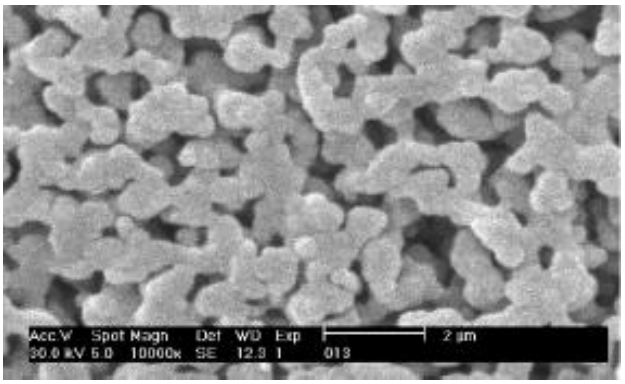
için x10,000 ve 900°C'de sinterlenmiş örnekler için x30,000 büyütmede çekilen SEM görüntüleri Şekil 9.17'de verilmiştir. SEM görüntüleri, 80°C'de kurutularak sentezlenen BHA seramik tozlarının oldukça düzensiz ve amorf bir yapıda olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte görüntülerden BHA tozlarının yüksek topaklanma eğilimine sahip olduğu kolaylıkla görülebilmektedir. Topaklanma eğilimlerinin yüksek olması, tozların sahip olduğu yüksek yüzey enerjisinden ileri gelmektedir. Bu numunelerin şekilleri incelendiğinde küresel yapıda oldukları göze çarpmaktadır. Fakat küresel yapıdaki tanelerin düzensiz bir dağılım göstermesi ve topaklanma davranışları net ve düzgün bir yapıdan söz edilmesini olanaksız kılmaktadır. Şekil 9.17 (e,f, g ve h) ise 900°C'de sinterlenmiş BHA seramik tozlarının SEM görüntüleri yer almaktadır. Bu yapılar düşük sıcaklılarda kurutulmuş BHA seramik tozlarına kıyasla daha düzenli bir morfolojiye sahip olmakla birlikte, küresele yakın yapıdan çubuğumsu yapıya geçiş olduğu görülmektedir.

BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 örnekleri kendi içinde kıyaslandığında, BHA-2 ve BHA-4'ün diğerlerine kıyasla topaklanma eğilimlerinin ve parçacık boyutlarının daha düşük olduğu söylenebilir. Ayrıca BHA-2'de BHA-1'e oranla daha düşük boyutlu ve daha az topaklanmış taneciklerin bulunduğu söylenebilir. 900°C'de sinterlenmiş numunelerin morfolojileri incelendiğinde ise BHA-3S ile BHA-4S numunelerinin morfolojilerinin BHA-1S ve BHA-2S'ye kıyasla daha düzensiz olduğu, BHA-1S ile BHA-2S örneklerinin kristalinitelerinin arttığı ve değişen boyutlarda çubuksu yapılara sahip oldukları görülmektedir. Şekil 9.25'te ise hayvan kemiğinden üretilmiş ve 900°C'de sinterlenmiş hidroksiapatit tozlarının SEM görüntüleri yer almaktadır [334]. Bu görüntü, mevcut çalışmada 900°C'de sinterlenerek elde edilmiş BHA seramik tozları ile kıyaslandığında BHA-3 ve BHA-4' ün morfolojik açıdan HHA seramik tozlarına büyük oranda benzediği görülmüştür.

SEM görüntülerinden elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında hem kullanılan fosfor kaynağının hem de sıcaklığın, pH'ın 80°C'de kurutularak ve 900°C'de sinterlenerek elde edilmiş tozların morfolojik özellikleri üzerinde etkili olduğu ve yüksek sıcaklıklarda morfololojik açıdan HHA'ya benzer ürünler elde edilebileceği görülmüştür.




Şekil 9. 17 80°C'de kurutulmuş ve 900°C sinterlenmiş BHA seramik tozlarının mikrografları (a) BHA-1 (b) BHA-2 (c) BHA-3 (d) BHA-4 (e) BHA-1S (f) BHA-2S (g) BHA-3S (h) BHA-4S




Şekil 9. 18 Hayvan kemiğinden elde edilmiş ve 900°C'de sinterlenmiş hidroksiapatitin SEM görüntüsü [334]

### 9.3.4 Boyut Analizleri

#### 9.3.4.1 Yüzey Alanı Analizleri (BET)

Çizelge9.4'te sentezlenen BHA seramik tozlarının BET cihazı kullanılarak ölçülen yüzey alanı değerleri ile literatürde biyomimetik yöntemle sentezlenmiş BHA tozlarına ait yüzey alanı değerleri verilmiştir. Kullanılan farklı başlangıç maddelerinin, sentezlenen BHA seramik tozlarının yüzey alanı değerlerini etkilediği fakat belirgin bir fark oluşturmadığı Çizelge9.4'ten açıkça görülmektedir.

Çizelge 9. 4 BHA seamik tozlarının yüzey alanı değerleri

| **Numune** | **Yüzey alanı ($m^2/g$)** |
|---|---|
| BHA-1 | 86,688 |
| BHA-2 | 86,084 |
| BHA-3 | 73,521 |
| BHA-4 | 82,745 |
| BHA-1S | 2,551 |
| BHA-2S | 4,807 |
| BHA-3S | 3,409 |
| BHA-4S | 3,004 |

Çizelge9.4'te 900°C'de sinterlenen örneklerin yüzey alanı değerlerinde oldukça önemli bir düşüş olduğu görülmektedir.

### 9.3.4.2 Parçacık Boyut Analizleri (Zeta-Sizer)

Sentezlenen BHA seramik tozlarının parçacık boyutları Zeta-Sizer cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Bunun yanında 80°C'de kurutulmuş ve SEM görüntülerinden küresel bir yapıya sahip olduğu gözlenen BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 numunelerinin parçacık boyutları aşağıda verilen formül [337] kullanılarak, BET metoduna göre parçacık boyutları hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Çizelge9.5'de verilmiştir.

$$Parçacık\ Boyutu = 6/(\rho * S_{BET}) \quad (9.5)$$

Formülde geçen saf hidroksiapatitin yoğunluğu *"ρ"* (3,16 g/cm$^3$), *"$S_{BET}$"* ise BHA tozlarının BET cihazı kullanılarak ölçülen yüzey alanı değerleridir.

Şekil 9.19'da BHA-1, BHA-2 ise BHA-3 ve BHA-4, Şekil 9.20'de ise BHA-1S, BHA-2S ve Şekilde ise BHA-3S ve BHA-4S numunelerine ait parçaçık boyutu dağılım grafikleri yer almaktadır. Hidroksiapatit tanecikleri yüksek topaklanma ve çökelme eğilimleri gösterdiklerinden Zeta-Sizer ile yapılan ölçümlerde sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu nedenle numunelerin topaklanmasını önlemek ve sağlıklı bir ölçüm alabilmek için sodyum pirofosfat eklenerek ultrasonik homojenizatör ile karıştırma yapılmıştır. Bu yöntem kısmen başarılı olsa da seramik tozlarının topaklanma eğilimlerinin tamamen önüne geçilemediği görülmüştür. Çünkü Zeta-Sizer kullanılarak ölçülen parçacık boyutu, BET yöntemiyle hesaplanan ve SEM görüntülerinden gözlenen parçacık boyutu değerlerine kıyasla oldukça yüksek çıkmıştır. Zeta-Sizer ile elde edilen değerlerin bu kadar yüksek çıkmasının diğer bir sebebi de cihazın çalışma prensibinden kaynaklanmaktadır. Cihaz dinamik ışın saçılımı (dinamic light scattering) prensibine göre ölçüm yaptığından dolayı, hatayı payı düşük, diğer bir deyişle gerçeğe en yakın sonuçların elde edilebilmesi yalnızca parçacıklar küresel olduğunda sağlanabilmektedir. Ayrıca sentezlenen tozların yüksek topaklanma eğilimleri de yapılan ölçümlerin doğruluğunu etkilemektedir.

### 9.3.5 Yoğunluk Analizleri

80°C'de kurutulan BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 numuneleri ile 900°C'de sinterlenen BHA-1S, BHA-2S, BHA-3S ve BHA-4S numunelerine ait, ultrapiknomere kullanılarak ölçülen yoğunluk değerleri (standart sapma ±0,03) ve saf HA seramiklerine göre bağıl yoğunluk değerleri Çizelge9.6'da verilmiştir.

*Bağıl yoğunluk= (Ölçülen yoğunluk/Saf HA'nın yoğunluğu)*100* (9.6)

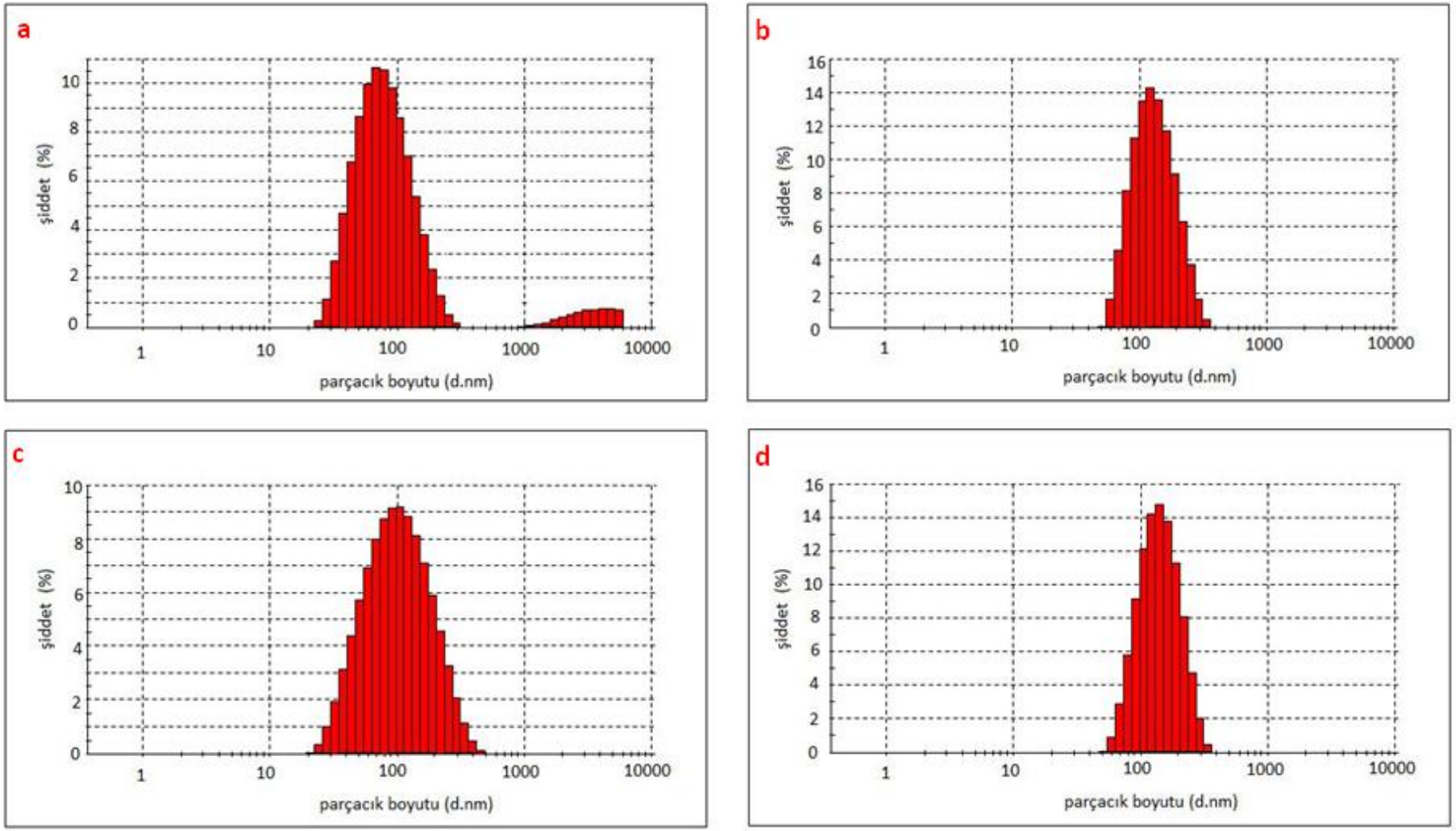
Literatürde HA seramik tozlarına ait ölçümler sonucu elde edilen yoğunluk değerlerinin 3,14-3,21 g/cm$^3$ aralığında olduğu, buna karşın hesaplanan HA yoğunluğunun ortalama olarak 3,16 g/cm$^3$ aralığında değiştiği belirtilmektedir [338-340]. BHA seramiklerinin bağıl yoğunluk değerleri yukarıdaki formül [337] esas alınarak hesaplanmıştır.

Çizelge 9. 5 Sentezlenen BHA seramik tozlarının BET metodundan, SEM fotoğraflarından hesaplanan ve Zeta-Sizer ile ölçülen ortalama parçacık boyutları

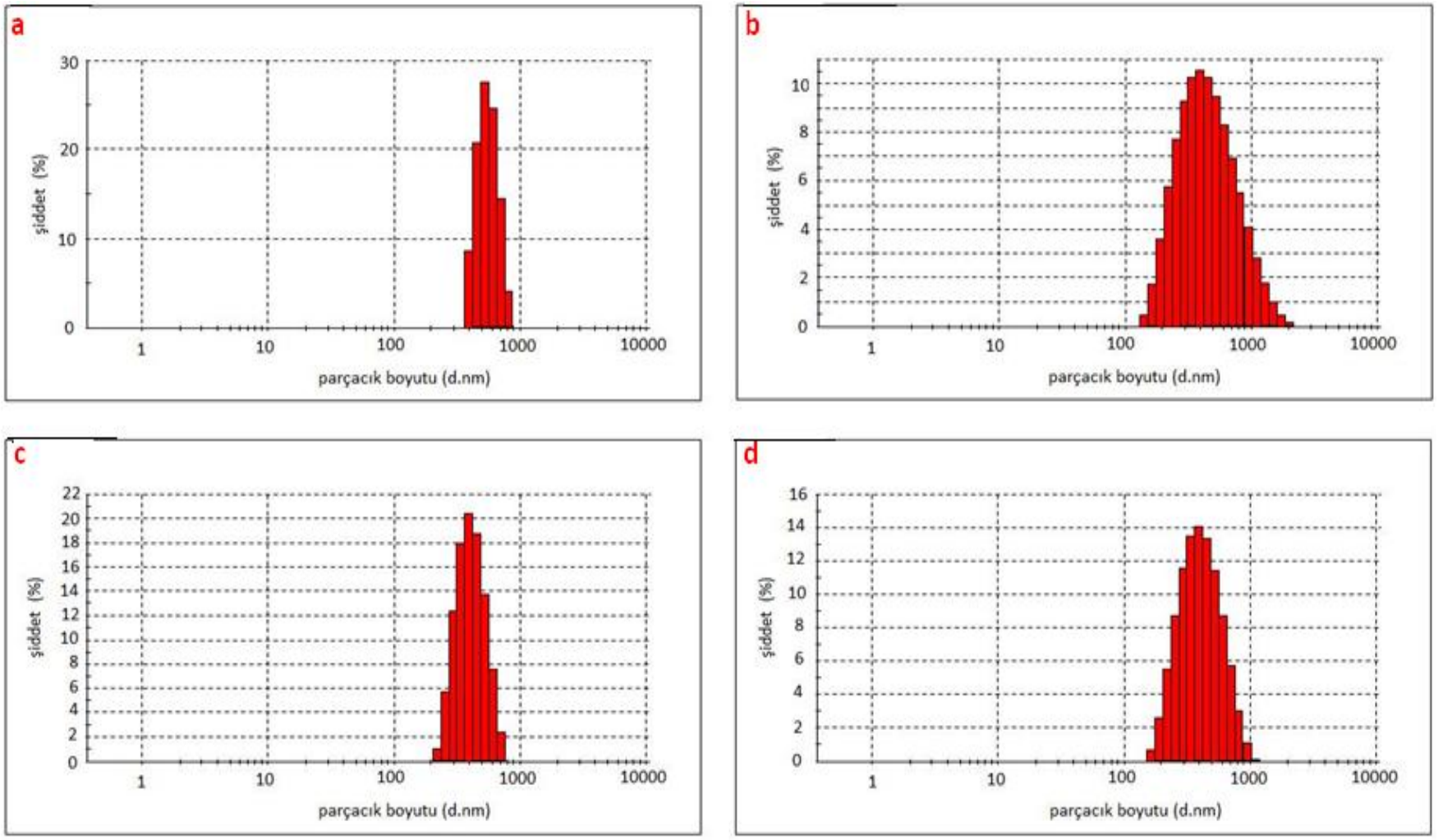
| **Örnek** | **Parçacık Boyutu (nm)** | | |
|---|---|---|---|
| | **BET* değerlerinden hesaplanan** | **SEM görüntülerinden ölçülen** | **Zeta-Sizer** |
| BHA-1 | 21,9 | 50 | 74,4 |
| BHA-2 | 22,0 | 17 | 121,3 |
| BHA-3 | 25,8 | 25 | 88,4 |
| BHA-4 | 22,9 | 25 | 129,6 |
| BHA-1S | 744,0 | - | 724,0 |
| BHA-2S | 398,0 | - | 400,0 |
| BHA-3S | 557,0 | - | 422,6 |
| BHA-4S | 632,0 | - | 395,3 |

Çizelge 9. 6 BHA seramik tozlarının yoğunluk ve bağıl yoğunluk değerleri

| **Numune** | **Yoğunluk g/cm$^3$** | **Bağıl yoğunluk %** |
|---|---|---|
| BHA-1 | 2,80 | 88,7 |
| BHA-1S | 3,18 | 99,0 |
| BHA-2 | 2,68 | 84,8 |
| BHA-2S | 3,22 | 100,3 |
| BHA-3 | 2,72 | 86,2 |
| BHA-3S | 3,22 | 100,3 |
| BHA-4 | 2,65 | 84,1 |
| BHA-4S | 3,21 | 100,0 |




Şekil 9. 19 BHA seramik tozlarının Zeta-Sizer ile ölçülen şiddet-parçacık boyut dağılım grafikleri (a) BHA-1 (b) BHA-2 (c) BHA-3 (d) BHA-4




Şekil 9. 20 BHA seramik tozlarının Zeta-Sizer ile ölçülen şiddet-parçacık boyut dağılım grafikleri (a) BHA-1S (b) BHA-2S (c) BHA-3S (d) BHA-4S

Çizelge9.6'daki yoğunluk değerlerinden görüleceği üzere BHA seramik tozları arasında yoğunluk değeri saf HA'ya en yakın olan BHA-1 numunesidir. BHA-1' in 900°C'de sinterlenmesi sonucu elde edilen yoğunluk değerinin saf HA'ya oldukça yakın olduğu görülmüştür. Sinterlenen tozların yoğunluk değerlerinin saf HA'ya göre daha yüksek olmasının sebebi; BHA yapısında yer alan $Ca^{2+}$ iyonlarının, sentetik vücut sıvılarından gelen $Mg^{2+}$ iyonları ile yer değiştirmesi olabilir. Bunun yanında kalsiyum nitrat tetrahidrat kullanılarak sentezlenen HA seramik tozlarının yoğunluk değerlerinin, kalsiyum hidroksit kullanılarak sentezlenen HA tozlarına kıyasla saf HA'ya daha yakın olduğu görülmekte ve bu durumun yüzey enerjileri arasındaki farktan kaynaklandığı düşünülmektedir (Çizelge9.2). Yüzey enerjisinin yüksek olması, partiküllerin topaklanma eğilimlerinin artmasına sebep olur bu nedenle hacim başına düşen madde miktarı arttığından daha yoğun bir toz elde edilir. Bunun yanında yapıda SVS çözeltilerinden gelebilecek Na ve Mg gibi elementlerin bulunması sentezlenen ürünün yoğunluğunun saf HA'e kıyasla daha büyük olmasına sebep olmaktadır.

Sakshi [337], kalsiyum nitrat tetrahidrat ve diamonyum hidrojen fosfat kullanarak SVS çözeltileri içerisinde HA seramik tozlarını; 1000°C, 1100°C ve 1200°C sıcaklılarda sinterlemiş ve bağıl yoğunluklarını sırasıyla %63,58, %80,59 ve %99,30 olarak belirlemiştir. Sakshi'nin çalışması ile mevcut çalışma arasında; Sakshi'nin SVS sentezi sırasında temizlik aşamasının gerçekleştirmemiş olması, yüksek kalsiyum nitrat çözeltisini yüksek molaritede (0,4M) kullanması ve 1000°C, 1100°C ve 1200°C sıcaklıklarda sinterleme yapmış olması, göze çarpan temel farklılıklardır. Elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında bu parametrelerin sentezlenmiş ürünün özelliklerini etkileyebileceği söylenebilir. Nayar [338] ise biyomimetik hidroksiapatit üzerinde sinterleme sıcaklığının etkisini araştırmış ve sinterleme sıcaklığının artmasıyla HA'in yoğunluk değerlerinin de arttığını gözlemlemiştir. Kısacası sinterleme sıcaklığı kontrol edilerek istenilen yoğunlukta BHA seramik tozları elde edilebilir.

# BÖLÜM 10

# SONUÇLAR, DEĞERLENDİRMELER VE ÖNERİLER

## 10.1 Sonuçlar

Sert doku uygulamalarında yaygın olarak kullanılan hidroksiapatit (HA); $Ca(NO_3)_2.4H_2$-$(NH_4)_2HPO_4$, $Ca(NO_3)_2.4H_2$-$H_3PO_4$, $Ca(OH)_2$-$(NH_4)_2HPO_4$ ve $Ca(OH)_2$-$H_3PO_4$ kullanılarak sentetik vücut sıvıları içerisinde ve fizyolojik şartlar altında sentezlenmiştir. Elde edilmiş seramik tozlarının bir kısmı 80°C'de kurutularak, diğer bir kısmı ise kurutulma işleminin ardından 900°C'de sinterlenerek analiz edilmişlerdir.

Sentezlenmiş seramik tozlarının kimyasal yapıları XRD ve FT-IR analizleri ile belirlenmiştir. XRD analizi sonuçları, yapıda düşük ve yüksek sıcaklıklarda belirlenebilir düzeyde ikincil kalsiyum fosfat fazlarının oluşmadığını göstermiştir. FT-IR analizi sonuçları ise HA'nın yapısında bulunan $PO_4^{3-}$ gruplarının yerine kısmen $CO_3^{2-}$ gibi grupların da girdiğini göstermiştir.

Isıl incelemeler ise yaklaşık 1100-1200°C gibi yüksek sıcaklıklara kadar yapıda kimyasal dönüşümlerin olmadığını ve farklı başlangıç maddeleri kullanılarak sentezlenmiş numunelerin farklı ısıl özellikler gösterdiğini ortaya koymuştur.

80°C'de kurutulmuş HA tozlarının SEM görüntülerine ait sonuçlar, partiküllerin küresel yapıda, düzensiz, amorf ve topaklanmış, 900°C'de kurutulmuş seramik tozlarının ise çubuğumsu, kısmen daha düzenli ve kristalin yapıda olduğunu göstermiştir.

HA numunelerinin BET cihazı kullanılarak gerçekleştirilen yüzey alanı ölçümlerinin benzer olduğu görülmüştür. Yüzey alanı değerlerinin oldukça yüksek çıkması nano boyutta toz üretimin gerçekleştirilebildiğini göstermiştir. Bunun yanında 900°C'de

sinterlenen ürünlerin yüzey alanı değerlerinin düşmesi, parçacık boyutunun arttığını göstermiştir.

Zeta-Sizer ile yapılan parçacık boyutu ölçümlerinde 80°C'de kurutulan HA tozlarının geniş bir parçacık boyut dağılımı göstermesi, tozların topaklanma eğiliminde olduğunu desteklemektedir. 900°C sinterlenen numunelerin ise daha dar bir boyut dağılım aralığı göstermesi ise yüksek sıcaklıklarda daha düzenli yapılar oluştuğunu ortaya koymaktadır. BET sonuçları esas alınarak ve SEM görüntülerinden ölçülen değerler, 80°C'de kurutulmuş HA tozlarının nano boyutlu olduğunu göstermiştir.

HA tozlarına ait yoğunluk ölçümleri ise sentezlenmiş ve 80°C'de kurutulmuş HA tozları 900°C sıcaklıkta sinterlendiğinde, saf HA'ya yakın yoğunluk değerlerinin elde edildiğini göstermiştir. 900°C'de sinterlenmiş HA seramik tozlarının yoğunluğunun, saf HA'ya kıyasla daha yüksek çıkması yapıda SVS'den geldiği düşünülen Mg, Na gibi elementlerin bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

### 10.2 Değerlendirmeler

- 80°C'de kurutulmuş BHA-1, BHA-2, BHA-3 ve BHA-4 seramik tozlarının XRD spektrumlarının benzer karakterde olduğu görülmüştür. XRD spektrumları incelendiğinde 80°C'de kurutulmuş BHA tozlarının amorf yapıda olduğu görülmektedir. 900°C'de sinterlenmiş BHA-1S ile BHA-3S ve BHA-2S ile BHA-4S seramik tozlarının XRD spektrumlarının benzer olduğu görülmüştür. Spektrumlardaki keskin ve dar pikler amorf yapıdan kristalin yapıya dönüşümü göstermektedir. BHA-3S ile BHA-4S numunelerinin XRD spektrumlarının, HHA numunesinin XRD spektrumu ile birebir benzerlik gösterdiği göze çarpmaktadır. Sentez koşulları ve başlangıç maddelerinin tipin dikkate alındığında, farklı Ca ve P bileşiklerinin kullanımının sentezlenen ürünün kimyasal yapısını etkilemediği ancak 8,1 ve daha yüksek pH değerlerinde ürünün kimysasal yapısının doğal HHA yapısına daha çok benzediği görülmüştür. Ayrıca bu yapılar, ticari SHA ürünün ile kıyaslandığında, SHA ürününde bulunan ikincil bir fazı (CaO, β-TCP vs.) içermediği görülmüştür.

- Sentezlenen numunelerin FT-IR spektrumlarında yaklaşık 1450 $cm^{-1}$ civarındaki pikler, 80°C'de kurutulmuş tüm BHA tozlarının yapısında $CO_3^{2-}$ gruplarının yer aldığını göstermiştir. BHA seramik tozlarında bulunan 900°C'de sinterlenmiş karbonat grubuna

ait piklerin ısının etkisiyle $CO_2$ formuna dönüştüğü, BHA-2 ile BHA-4 numunelerinde 3500 $cm^{-1}$ bölgesi civarında gözlenen $OH^-$ grubuna ait piklerin daha belirgin olduğu görülmektedir. Benzer sonuçlar; XRD spektrumlarında da gözlenmiş olup, amorf yapıdan kristalin yapıya dönüşümün yüksek oranda gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

- Numunelerin ısıl özellikleri incelendiğinde, BHA-1 ile BHA-3 ve BHA-2 ile BHA-4 numunelerinin benzer ısıl davranışlar sergilediği görülmektedir. BHA-1 ve BHA-3 numunelerinde yapıda adsorbe edilmiş su moleküllerinin ısıl etkiyle ani bir şekilde salındığı ve suyun adsorpsiyonunun yüzeyde gerçekleştiği, BHA-2 ve BHA-4 numunelerinde ise suyun yapının içine difüze olduğu ve yapıdan ticari HHA'ya benzer şekilde ısı artışıyla yavaş yavaş uzaklaştığı TG/DTA eğrilerinden söylenebilir.

- Ürünlerin morfolojik özellikleri incelendiğinde ise 80°C'de kurutulmuş tüm BHA örneklerinin küresel yapıda ve topaklanmış oldukları görülmektedir. BHA numunelerine ait SEM görüntüleri, topaklanma eğiliminin gözlendiği SEM görüntülerinden topaklanma eğiliminin BHA-1>BHA-3>BHA-4>BHA-2 şeklinde azaldığını ve BHA-2 numunesinin en küçük parçacık boyutuna sahip olduğunu göstermektedir. BHA seramik tozları 900°C'de sinterlenmiş BHA-3S ve BHA-4S numunelerinin ticari HHA tozu ile aynı morfolojiye sahip oldukları ve kullanılan P kaynağının sentezlenen BHA seramik tozlarının morfolojik özelliklerini etkilediği söylenebilir.

- 80°C'de kurutulmuş örnekler için BHA tozlarının yüzey alanı değerlerinin BHA-1>BHA-2>BHA-4>BHA-3, 900°C'de sinterlenen örneklerin ise BHA-2S>BHA-3S>BHA-4S>BHA-1S sırasında azladığı görülmüştür. Zeta-Sizer analizleri ile ölçülen ve BET metoduyla hesaplanan parçacık boyutları kıyaslandığında, BHA-1 numunesinin en düşük parçacık boyutuna sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, farklı Ca ve P başlangıç maddeleri kullanımının sentezlenmiş tozların parçacık boyutu değerlerini değiştirdiği görülmüştür.

- 80°C'de kurutulmuş BHA tozlarının yoğunluk değerlerinin BHA-1>BHA-3> BHA-2>BHA-4, 900°C'de sinterlenmiş tozların yoğunluk değerlerinin ise BHA-2S=BHA-3S>BHA-4S>BHA-1S sırasında azaldığı görülmüştür. Kullanılan Ca ve P kaynaklarının, sentezlenen tozların yoğunluk değerlerini etkilemiş ve fiziksel özellikleri üzerinde etkili olmuştur.

• Tüm sonuçlar incelendiğinde BHA-3 numunesi ile BHA-4 numunesinin hem kimyasal hemde fiziksel olarak ticari HHA tozuna en yakın özellikler sergilediği, farklı Ca ve P kaynaklarının BHA tozlarının özellikleri üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

## 10.3 Öneriler

Çalışmaların aşağıda verilen yönde devam ettirilmesi ile sentezlenen ürünlerin özellikleri hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilebilecektir.

• Sentezlenmiş HA tozlarının yapısına, SVS çözeltilerinden girebileceği düşünülen Na, Mg gibi iyonların varlığı ve miktarı ile son ürünün Ca/P miktarı ICP analizleri yapılarak belirlenmelidir.

• Sentezlenen tozların boyut ölçüölerinin gerçeğe yakın değerlerde belirlenebilmesi için ölçümler öncesinde topaklanmayı önleyici malzemelerle ilgili ayrıntılı çalışmaların yapılması ve Zeta potansiyellerinin ölçülmesi gerekmektedir. Ayrıca BET ve Zeta-Sizer ölçümleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi sonucunda boyut özellikleri daha net olarak ortaya koyulabilecektir.

• Kristallerin kafes parametrelerinin belirlenmesi ile ölçülen yoğunluk değerlerindeki sapmalar hesaplanabilecektir.

## KAYNAKLAR


[1] Ramakrishna S., Ramalingam M., Kumar S. ve Soboyejo W., (2010). Biomaterials: A Nano Approach, CRC Press, Boca Raton.

[2] Kretlow, J.D. ve Mikos, A.G., (2007). "Review: Mineralization of Synthetic Polymer Scaffolds for Bone Tissue Engineering", Tissue Engineering, 13(5): 927-938.

[3] Azadeh, M., Mohammad, S. ve Mansoor, S., (2011). "Identification of disease-causing genes using microarray data mining and Gene Ontology", BMC Medical Genomics, 4(1): 1-9.

[4] Ogbuneke, J.G.N., McCarthy, I.D., Winlove, C.P., Batten, J., Hafez, M.I. ve Hughes, S.P.F. (2009). "Macromolecular movement through cortical bone measured by quantitative fluorescence microscopy: Bone as a chemical engineering structure", Injury, Int. J. Care Injured, 40: 7–24.

[5] Tran, N. ve Webster, J.T., (2009). "Nanotechnology for bone materials", Nanomed Nanobiotechnol (1): 336–351.

[6] Nanci, A. ve Cate, A. R. T. (2008). Oral Histology: Development, Structure and Function, Elsevier Health Sciences, Seventh Edition, China.

[7] Jepsen, J.K., (2009). "Systems analysis of bone", Syst Biol Med, 1: 73–88.

[8] Grey, H. ve Carter, V.H., (1867). Anatomy, Descriptive and Surgical, Henry C. Lea, Second Edition, Philadelphia.

[9] Reddi, A. H. ve Huggins, C.B, (1974). "Cyclic Electrochemical Inactivation and Restoration of Competence of Bone Matrix to Transform Fibroblasts", Proc. Nat. Acad. Sci., 71(5): 1648-1652.

[10] Aydil, S., (2005). Osteoporozda Egzersiz Programının Solunum Fonksiyonlarına ve Yaşam Kalitesine Etkisi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul 70.Yıl Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 2.Klinik, İstanbul.

[11] Angın, G., (2008). Radyoterapinin Gelişimini Tamamlamış Kemik Dokusunda Meydana Getirdiği Hasarların Sitoprotektif Ajanlar Oldukları Bilinen Amifostin ve Karnitin ile Önlenmesinin Sintigrafik ve Histopatolojik Parametreler ile Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.

[12] Laurencin, T.C., Kumbar, G.S. ve Nukavarapu, P.S., (2009). "Nanotechnology and orthopedics: a personal perspective", Nanomed. Nanobiotechnol., 1 6–10.

[13] Dorozhkin V. S., (2009), “Calcium Orthophosphates in Nature, Biology and Medicine” Materials 2: 399-498.

[14] Ghanbari, J. ve Naghdabadi, R., (2009). Nonlinear hierarchical multiscale modeling of cortical bone considering its nanoscale microstructure”, Journal of Biomechanics, 42: 1560–1565.

[15] Majeska, R., (2001). Cell Biology of Bone, in Bone Biomechanics Handbook, S.C. Cowin, Editör, CRC Press LLC, Boca Raton.

[16] Wang, X., Nyman, S.J., Dong, X., Leng, H. ve Reyes, M., (2010). Fundamental Biomechanics in Bone Tissue Engineering, Morgan & Claypool Publishers, ISBN 1608451690.

[17] Cowin S.C., (1981). Mechanical Properties of Bone, Joint ASME-ASCE Applied Mechanics, Fluids Engineering, and Bioengineering Conference, Boulder, Colorado, June 22-24, 1981.

[18] Yaszemski, M.J., (1996). Evolution of bone transplantation: molecular, cellular and tissue strategies to engineer human bone, Biomaterials, 17(2): 175-85.

[19] Atala, A., Lanza, R., Thomson, J. A. ve Nerem, R., (2010). Principles of Regeneretive Medicine, Academic Press, Second Edition, Canada.

[20] Flowers, J.L., (2004). Cracking the MCAT with CD-ROM, Random House, Inc., New York.

[21] Martini, F., (2007). Anatomy and Physiology, Third Edition, Pearson Education, Philippines.

[22] Van der Linden, J.C., 2001). Trabecular bone’s mechanical properties are affected by its non-uniform mineral distribution. J Biomech, 34(12): 1573-80.

[23] Lucchinetti C.F., Mandler, R.N., McGavern, D., Bruck, W., Gleich, G., Ransohoff, R.M., Trebst, C., Weinshenker, B., Wingerchuck, D., Parisi, J.E. ve Lassmann, H., (2001). “A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic’s neuromyelitis optica”, A Journal of Neurology, 125(7): 1450-1461.

[24] Hodgskinson, R., Currey, J. D. ve Evans, G. P., (1989). “Hardness, an Indicator of the Mechanical Competence of Cancellous Bone”, Journal of Orthopaedic Research, 7: 754-758.

[25] Yang, Q.D., Cox, B.N., Nalla, R.K. ve Ritchie, R.O., (2006). “Re-evaluating the toughness of human cortical bone”, Bone, 38: 878–887.

[26] Rho, J.Y., Tsui, Y.T. ve Pharr, M.G., (1997). “Elastic properties of human cortical and trabecular lamellar bone measured by nanoindentation”, Biomaterials, 18: 1325-1330.

[27] Bell, Carter, D.R. ve Hayes W.C., (1977). “The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure”, The Journal of Bone and Joint Surgery, 59: 954-962.

[28] Kadriye AKGÜNDAR, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Kemik Dokusu Ders Slayltarı, İstanbul Üniversitesi.

[29] Liebschner, M.A.K. ve Wettergreen, M.A., (2003). Optimization of Bone Scaffold Engineering for Load Bearing Applications in Topics in Tissue Engineering, Editörler

Ashammakhi, N. ve Ferretti, P.

[30] Rho, J.Y., Kuhn-Spearing, L. ve Zioupos, P., (1998). "Mechanical properties and the hierarchical structure of bone", Medical Engineering & Physics 20: 92–102.

[31] Roseberry, H.H., Hastings, A.B., ve Morse, J.K., (1931). "X-ray analysis of bone and teeth", Journal of Biological Chemistry, 90(2): 395-402.

[32] Posner, A.S., (1969). "Crystal Chemistry of Bone Mineral", Physiological Reviews, 49(4): 760-.

[33] Grynpas, MD. ve Omelon, S., (2007) "Transient precursor strategy or very small biological apatite crystals". Bone, 41: 162-164.

[34] Boskey A., 2007 Osteoporosis and Osteopetrosis. In: Baeverlein E., Behrens P., Epple M. (eds.) Biomineralization in Medicine, Vol 3. Wily, New York, NY., USA.

[35] Haugbert J.C. ve Nancollas, G.H., (1983) "Kinetics of Crystallization of Octacalcium Phosphate", J Phys Chem, 88: 2478-2481.

[36] Hench, L.L, (1998). "Bioceramics", J Am. Ceram. Soc., 81(7): 1705-1728.

[37] Elliot J.C., (1994). Structure Chemistry of the Apatites and Other Calcium Ortophosphates, First Edition, Elsevier, Amsterdam.

[38] Hattori H. ve Iwadate Y., (1990). "Hydrothermal preparation of calcium hydroxyapatite powders", J. Am. Ceram. Soc. 73: 1803-1805.

[39] Van Blitterswijk, A.C. ve Thomsen P. (2008). Tissue Engineering, Elsevier Inc.,Canada.

[40] Meyer, U., ve Wiesmann, H.P., (2006). Bone and cartilage engineering, Second Edition, Birkhäuser, Berlin.

[41] Kong, L.B. ve Boey J.M., (2002). "Nanosized Hydroxyapatite Powders Derived Coprecipitation Process", Journal of Materials Science", 37: 1131-1134.

[42] Santos, J.D, Knowles J.C, Reis, R.L., Monteiro, F.J. ve Hastings, G.W., (1994). "Microstructural Characterization of Glass-Reinforced Hydroxyapatite Composites", Biomaterials, 15(1): 5-10.

[43] Knowless, J.C. ve Bonfield, W., (993). "Development of a Glass-Reinforced Hydroxyapatite with Enhanced Mechanical Properties: The effect of Glass-Composition on Mechanical Properties and Its Relationship to Phase Changes", Journal of Bİomedical Materials Research", 27: 1591-1598.

[44] Hirota, K., Nishihara, K. ve Tanaka, H., (1993). "Pressure Sintering of Apatite-Collagen Composite", Biomedical Materials and Engineering, 3(3): 147-151.

[45] Hench, L.L. ve Wilson, J., "An Introduction to Bioceramics, London: World Scientific, 1993.

[46] Kokuno, T., (1993). "Surface Chemistry of Bioactive Glass Ceramics", J Non-Cryst Solids 120, 138-151.

[47] SEM photo of collagen molecules, http://www.sciencephoto.com/images/downloadlores.html?id=670025776,16 Mart, 2011.

[48] Jarcho M., Bolen, C.H., Thomas, M.B., Babock, J:, Kay, J.F. ve Doremus, R.H., (1976).

"Hydroxyapatite Synthesis and Characterization in dense Polycrystalline Form", J Mater Sci, 11: 2027-2035.

[49] Asada, M., Miura, Y., Osaka, A., Oukami, K. ve Nakamura, S., (1998). "Hydroxyapatite Crystal Growth on Calcium Hydroxyapatite Ceramics", J Mater Sci, 23: 3202-3205

[50] Ebrahimpour E., Johnson, M., Richardson, C.F ve Nancollas, G.H., (1993). "The Characterization of HA Precipitation", J colloid Interface Sci, 159: 158-163.

[51] Yoshimura, M. ve Suchanek, W., (1997). "Products with much higher homogeneity than solid state processing", Solid State Ionics, 98: 197-208.

[52] Kosova, N.V., Khabibullin, A.K. ve Boldyrev, V.V., (1997). "Hydrothermal reactions under mechanochemical treating", Solid State Ionics, 101(103): 53-58.

[53] Ahmed, S. ve Ahsan, M., (2008). "Synthesis of Ca-hydroxyapatite Bioceramic from Egg Shell and Its Characterization", Journal of Scientific and Industrial Research, 43(4): 501-512

[54] Brown, D., 2006. For 1st Woman With Bionic Arm, a New Life Is Within Reach.

[55] Moore WR, Graves SE, Bain GI: Synthetic bone graft substitutes. ANZ J Surg 2001, 71(6):354-61.

[56] Rosen, J.C., (2008). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Seventh edition, American Society for Bone and Mineral Research, Washington.

[57] Palastanga, N., Field, D. ve Soames, R., (2006). Anatomy and human movement: structure and function, Fifth Edition, Elsevier Health Sciences, Germany.

[58] Colered SEM images of osteoblasts and dentine,www.sciencephoto.com, 16 Mart 2011.

[59] Nijweide, P.J., Burger, E.H., ve Feyen, J.H.M., (1986). "The cellsof bone: proliferation, differentiation and hormonal regulation", Physiol. Rev., 66: 855-885.

[60] Osteosit in the bone matris,www.sciencephoto.com, 16 Mart 2011.

[61] Doty, S. B., (1981). "Morphological evidence of gap junctions between bone cells", Calcif Tissue Mi. (33): 509-512.

[62] Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M.T. ve Martin, T.J. (1999). "Modulation of Osteoclast Differentiation and Function by the New Members of the Tumor Necrosis Factor Receptor and Ligand Families", The Endocrine Society, 20 (3): 345-357.

[63] Zeren Z., (1971). Sistematik İnsan Anatomisi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul.

[64] Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M.T. ve Martin, T.J. (1999). "Modulation of Osteoclast Differentiation and Function by the New Members of the Tumor Necrosis Factor Receptor and Ligand Families", The Endocrine Society, 20 (3): 345-357.

[65] Öçmen, Ö.S., (2006). "İnaktivite Osteoporpzunun Önlenmesinde Zoledronik Asitin Etkinliği", Uzmanlık Tezi.

[66] Kemik hücrelerinin üretim planlama yetenekleri, http://www.evrimteorisi.info/gercekler, 8 Mart 2011.

[67] Frederic vd., (2007). "The Attractive Female Body Weight and Female Body Dissatisfaction in 26 Countries Across 10 World Regions: Results of the International Body Project I", Personality and Social Psychology Bulletin 36(3): 309 –325.

[68] Shahid, M., Nunhuck, A., (2008). Physiology, First Edition, Elsevier Health Sciences, China.

[69] Bone, http://www.auburn.edu/~weimawh/HLHP3620/hlhp3620_bone.html, 8 Mart 2011.

[70] Keller, T.S., Mao, Z. ve Spengler, D.M., (1990). "Young's Modulus, Bending Strength, and Tissue Physical Properties of Human Compact Bone", Journal of Orthopaedic Research, 8: 592-603.

[71] Lukaski, H. C., (1993). "Soft Tissue Composition and Bone Mineral Status: Evaluation by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry", The Journal of Nutrition, 123: 438-443.

[72] Aspinall, V., ve O'Reilly, M., (2004). Introduction to veterinary anatomy and physiology, First Edition, Elsevier Health Sciences, China.

[73] Aydın, S., (2000). İnsan anatomisi ve fizyolojisi, Beşinci Baskı, Anadolu Universitesi, Eskişehir.

[74] Junqueird, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O., (1993). "Temel Histoloji" (çev., Y. Aytekin), Barış Kitabevi, İstanbul.

[75] Erkoçak, A., (1996). "Genel Histoloji", Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara.

[76] Benlioğlu, S., "Biyomimetik Yöntemle Sentezlenmiş Granül Hidroksiapatit Greft Malzemesinin Üretimi", Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2011, İstanbul.

[77] Park, I., (2001). Teeth a dentist's view, Birinci Baskı, Neate Publishing, Winchester.

[78] Hürmüzlü F., Develioğlu H., Hubbezoğlu İ. ve Siso H., (2004). "Yüzeysel Dentin Çürük Tedavisinde Kalsiyum Hidroksit kullanılarak veya Kullanılmadan Yapılan Kompozit Restorasyonların Pulpal ve Papiller Kan Akışı Üzerine Etkisi", Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliğin Fakültesi Dergisi, 7(1): 1-6.

[79] Carda, C. ve Peydro, A., (2006). "Ultrastructural patterns of human dentinal tubules, odontoblasts processes and nerve fibres", Tissue Cell 38: 141–150.

[80] Graf, W. ve Bjorlin, G., (1951). "Diameters of nerve fibers in human tooth pulps", J Am Dent Assoc 43: 186–193.

[81] Teeth, http://www.simplestepsdental.com/SS/ihtSS/r.==/st.31843/t.31883/pr.3.html, 10 Mart 2011.

[82] Konishi, N., Watanabe, L.G., Hilton, J.F.,. Marshall, G.W., Marshall, S.J., Staninec, M., (2002),"Dentin Shear Strength: Effect Of Distance From The Pulp." Dental Materials 18:516-520.

[83] Xue, W., Deng, Z., Lai, Y. ve Chen, R., (1998). “Analysis of Phase Distribution for Ceramic Coatings Formed by Microarc Oxidation on Aluminum Alloy”, Journal of the American Ceramic Society”, 81(5): 1365-1368.

[84] Nanci, A., Zalzal, S., Hashimoto, J., Lavoie, P., Chen, Y.W., Simmer, P.J., Krebsbach, P.H., Yamada, Y., Slaby, I., Hammarström, L. ve Smith E.C., (1998). “Protein Synthesis by Ameoloblasts and Selective Accumulation of Some Nonamelogenins at Enamel Growth Sites”, Connective Tissue Research, 38(1-4): 1-2.

[85] Karaul, A., (2008), Dental Restoratif Malzemelerin Sitotoksisitesine Işık Kaynağının Ve Hidroksiapatit İlavesinin Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

[86] Tunfaner M., (1982). “İnsan Dişleri ve Oklüzyon İlişkileri”, Birinci Baskı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul.

[87] Manisalı Y. ve Koray F., (1982). “Ağız-Diş Embriyolojisi ve Histolojisi”, Manisa.

[88] Marshall, Jr. G.W., (1993), “Dentin: microstructure and characterization”, Quint Int 24: 606–617.

[89] Pashley, D.H., (1996). “Dynamics of the pulpo-dentin complex”, Crit Rev Oral Biol Med 7: 104–133.

[90] Currey, J.D., (1964). “Three analogies to explain the mechanical properties of bone”, Biorheol 2: 1–10.

[91] Katz, J.L., (1971). “Hard tissue as a composite material: Bounds on the elastic behavior”, J Biomech, 4: 455–473.

[92] Waters, N.E., (1980). “Some mechanical and physical properties of teeth”, Symposia of the Society for Experimental Biology, 34: 99–135.

[93] Boskey, A.L., (1989). “Noncollagenous matrix proteins and their role in mineralization”, Bone and Mineral, 6(2): 111-123.

[94] Kleter, A.G., (2003). Reactions of the organic matrix in dentin caries, First Edition, Amsterdam University Press, Amsterdam.

[95] Linde, A., (1989). “Dentin matrix proteins: Composition and possible functions in calcification”, The Anatomical Record, 224(2): 154-166.

[96] Kumar, S.S. R.C., (2010). Biomimetic and Bioinspired Nanomaterials, First Edition, Wiley-VCH, Weinheim.

[97] Anderson, C.P. ve Pendleton, E.A., (2000). The Dental Assistant, Seventeeht Edition, Cengage Learning, USA.

[98] Sevük Ç. ve Gür H., (2001). “Diş Morfolojisinin Oluşturulmasında Mumlama Tekniği”, İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul.

[99] Bayırlı 1999.

[100] SEM images of odontoblast, http://www.sciencephoto.com/images/imagePopUpDetails.html?pop=1&id=804860145&pviewid=&country=67&search=odontoblast&matchtype=FUZZY, 20 Nisan 2011.

[101] Tooth development, http://en.wikipedia.org/wiki/Tooth_development, 20 Nisan 2011.

[102] Sindirim,http://sindiriyorum.wikispaces.com/Grup+4++Di%C5%9F+ve+Di%C5%9F+%C3%87e%C5%9Fitleri, 20 Nisan 2011.

[103] Speakman, E. ve Weldy, J.N., (2002). Body fluids & electrolytes: a programmed presentation, Eighth Edition, Elsevier Health Sciences, Philadelphia.

[104] Guyton, A.C., Taylor, A.E. ve Granger, H.J. (1975). Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids, First edition, WB Saunders, Philadelphia.

[105] Costanzo, L.S., (2008).Physiology: cases and problems, Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

[106] Hinwood, G.B., (1993). A textbook of science for the health professions, Second Edition, Nelson Thornes, London.

[107] Schaller, J., Gerber, S., Kaempfer, U., Lejon, S. ve Trachsel, C., (2008). Human blood plasma proteins: structure and function, ISBN: 978-0-470-01674-9, John Wiley and Sons, West sussex.

[108] Alexander, M.F., Fawcett, J.N. ve Runciman P.J., (2006). Nursing practice: hospital and home: the adult, Third Edition, Elsevier Health Sciences, China.

[109] Guyton, C.A. ve Hall, E.J. (2006). Physiology review, Eleventh Edition, Elsevier Saunders, China.

[110] Dorken, N., (1975). Kalp Cerrahisi, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul.

[111] Fischbach, F.T. ve Dunning, B.M., (2008).A manual of laboratory and diagnostic tests, Eighth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Phiadelphia.

[112] Vücut sıvılarının görevleri,www.ekimya.com/article.php?artid=73&action=part2, 10 Nisan 2011.

[113] Bain, B.J., (2004). A beginner's guide to blood cells, Second Edition, Wiley-Blackwell, India.

[114] Orta Anadolu Bölge Kan Merkezi, Türk Kızılayı, Kan Nedir?, www.oabkm.org/, 10 Nisan 2011.

[115] Blood Cell Drawing, www.sciencephoto.com, 10 Nisan 2011.

[116] Kan Plazması,www.tr.wikipedia.org, 10 Nisan, 2011.

[117] National Science Foundation, Novel Labrotarory Model Reveals Clues How Blood starts Clotting, www.nsf.gov, 10 Nisan 2011.

[118] White Blood Cells, www.sciencephoto.com, 10 Nisan 2011.

[119] Blood Our Body's Lifeline, www.fortunecity.com, 10 Nisan 2011.

[120] Kan, www.tr.wikipedia.org, 10 Nisan 2011.

[121] Activated platelets artwork, www.sciencephoto.com, 10 Nisan 2011.

[122] Yensoy, M., (1986). Klinik Biyokimya Laboratuar Çalışmaları, İstanbul.

[123] Gülhane Askeri Tıp akademisi, Kan Fizyolojisine Giriş,www.gata.edu.tr, 11 Nisan

2011.

[124] Gölgeli, A., www.mustafaaltinisik.org.uk/M137.ppt, 11 Nisan 2011.

[125] Tietze, H.W., (2002). Urine the Holy Water, Third Edition, Harald Tietze Publishing, New Delhi.

[126] Fowler, G.B., (2008). Chemical and Microscopical Analysis of the Urine in Health and Disease, Designed for Physicians and Students, Second, Edition, Moulton Press, ISBN 1409797333.

[127] Urine, http://en.wikipedia.org/wiki/Urine, 11 Nisan 2011.

[128] Zakharov, A., Papaiconomou, C., Djenic, J., Midha, R. ve Johnston, M., (2003). "Lymphatic CSF absorption pathways in neonatal sheep revealed by sub arachnoid injection of Microfil", Neuropathol. Appl. Neurobiol, 29(6): 563–73.

[129] Johnston, M., (2003). "The importance of lymphatics in cerebrospinal fluid transport.", Lymphat. Res. Biol., 1(1): 41–44.

[130] Saunders, N.R., Habgood, M.D. ve Dziegielewska, K.M., (1999). "Barrier mechanisms in the brain, I. Adult brain", Clin. Exp. Pharmacol. Physiol, 26(1): 11-19.

[131] Afifi, A.K. ve Bergman R.A., (2005). Functional neuroanatomy: text and atlas, Second Edition, McGraw-Hill Professional, USA.

[132] Kaneko, J.J., Harvey, J.W. ve Bruss M.L., (2008).Clinical Biochemistry of Domestic Animals, Sixth Edition, Academic Press, London.

[133] Fischbach, F.T. ve Dunning M.B., (). A manual of laboratory and diagnostic tests, Eighth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

[134] Aladin, K. (2007). Anatomy and Physiology: The Unity of Form and Function, McGraw Hill, ISBN 978-0-07-287506-5.

[135] Tortora & Derrickson, (2005). Principles of Anatomy & Physiology, 11th Edition, , Pub: Wiley & Sons, NJ.

[136] Normal Joint Structure, http://www.ucl.ac.uk/~regfjxe/NORMALJOINT.htm, 12 Nisan 2011.

[137] Narayan, R. (2009).Biomedical Materials, Springer, ISBN 0387848711.

[138] Viscosity, http://physics.info/viscosity/, 14 Nisan 2011.

[139] Moskowitz, R.W., Altman, R.D., Hochberg, M.C., Buckwalter, J.A. ve Goldberg, V.M., (2006). OSTEOARTHRITIS: DIAGNOSIS AND MEDICAL/SURGICAL MANAGEMENT, Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

[140] Schuenke, M., Schulte, E., Schumacher, U. ve Ross, L., (2010)).Head and Neuroanatomy (THIEME Atlas of Anatomy)., Thieme, Stuttgart, ISBN 9781604062908.

[141] Berman E.R., (1991).Biochemistry of the eye, Springer, USA, ISBN 0-306-43633-7.

[142] Lacrimal fluid, http://en.wikipedia.org, 15 Nisan 2011.

[143] Van De Graaff, K.M. ve Rhees R.W., (1997). Schaum's Outline of Human Anatomy and Physiology, Second Edition, McGraw-Hill Professional, USA.

[144] Montgomery T.M., (1998). The Cornea, http://www.tedmontgomery.com, 15 Nisan 2011.

[145] Datta, B.N., (2004). Textbook of Pathology, Second Edition, Jaypee Brothers Publishers, New Delhi.

[146] DiZerega, G.S., (2000). Peritoneal Surgery, Second Edition, Springer, New York.

[147] Radostits, O. M., Arundel, J. H. ve Gay, C.C., (2000). Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses, Nineth Edition, Elsevier Health Sciences, China.

[148] Tank, P.W. ve Grant, J.C.B., (2009). Grant's dissector, Fourteenth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Phiadelphia.

[149] Chung, K.V. ve Chung, H.M., (2007). Gross anatomy, Sixth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Phiadelphia.

[150] Al-Tubaikh, J.A., (2010). Internal Medicine: An Illustrated Radiological Guide, First Edition, Springer, München, ISBN

[151] Gray, W. ve Kocjan, G. (2010). Diagnostic Cytopathology, Third Edition, Elsevier Health Sciences, China.

[152] McCall, R.E. ve Tankersley, C.M., (2007). Phlebotomy Essentials, Forth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Phiadelphia.

[153] Satchell, G.H., (1991). Physiology and form of fish circulation, First Edition, Cambridge University Press, Cambridge.

[154] Ben-Horin, S., (2005). "The composition of normal pericardial fluid and its implications for diagnosing pericardial effusions", Am J Med, 118: 636-640.

[155] Williams, C., Devlin, J.T., (1992). Foods, nutrition, and sports performance, First Edition, Taylor & Francis, London.

[156] Ter, http://tr.wikipedia.org/wiki/, 16 Nisan 2011.

[157] htp://www.odevsel.com/tip/5437/insanda-bosaltım sistemi.html, 16 Nisan 2011.

[158] IM(USA), (1992), Nutrition during lactation, National Academy of Science, First Edition, USA.

[159] Neville, M.C., (1990). "The physiological basis of milk secretion. Part 1. Basic physiology", Ann NY Acad Sci., 5: 861-68.

[160] Human Milk, http://en.wikipedia.org/wiki/, 16 Nisan 2011.

[161] Berlin, A., Wolff, A.H., Hasegawa, Y., (1977). The Use of biological specimens for the assessment of human exposure to environmental pollutants, First Edition, Springer, Berlin.

[162] Bezler, http://ansiklopedi.bibilgi.com, 16 Nisan, 2011.

[163] Chawla, R., (2003). Practical Clinical Biochemistry: Methods and Interpretations, Third Edition, Jaypee Brothers Publishers, New Delhi.

[164] Smith, H.W., (1929). "The Composition of The Body Fluids of The Goosefish (Lophius Piscatorius), Journal of Biological Chemistry, 82(1): 71-75.

[165] Aoki, A., Ogawa, T., Kumakura, H., Takayama, Y., Ichikawa, S. ve Nitta, K., (2010). "Long-term effects of telmisartan on blood pressure, the renin-angiotensin-aldosterone system, and lipids in hypertensive patients", Heart and Vessels, 25(3): 195-202.

[166] Devreker, F., Hardy, K., Van den Berg, M., Vanin, A. S., Emilian, S. ve Englert, Y., Hum. Repord., 16, 749 (2001).

[167] Karamgelos, C., Bolton, V.N., Hum. Repord., 14, 1842 (1999).

[168] Naka, K., Carney, C.K., Harry, S.R. ve Imai, H. (2006). Biomineralization 1, First Edition, Springer, New York.

[169] Kokubo, T. ve Takadama, H., (2006). "How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?", Biomaterials, 27: 2907–2915.

[170] Ogino, M., Ohuchi, F., Hench, L.L., (1980). "Compositional dependence of theformation of calcium phosphate films on bioglass", J Biomed Mater Res, 14: 55–64.

[171] Kitsugi, T., Nakamura, T., Yamamuro, T., Kokubo, T., Shibuya, T. ve Takagi, M., (1987). "SEM-EPMA observation of three types of apatitecontaining glass ceramics implanted in bone: the variance of a Ca, P-rich layer", J Biomed Mater Res, 21: 1255–1271.

[172] Kokubo, T., Ohtsuki, C., Kotani, S., Kitsugi, T. ve Yamamuro, T., (1990). "Surface structure of bioactive glass-ceramic A–W implanted into sheep and human vertebra" Bioceramics, 2: 113–21.

[173] Ohtsuki, C., Aoki, Y., Kokubo, T., Bando, Y., Neo, M. ve Nakamura, T., (1995). "Transmission electron microscopic observation of glass-ceramic A–W and apatite layer formed on its surface in a simulated body fluid", J Ceram Soc Japan, 103: 449–54.

[174] Oyane, A., Kim, H.M., Furuya, T., Kokubo, T., Miyazaki, T. ve Nakamura, T., (2003). "Preparation and assessment of revised simulated body fluids", J Biomed Mater Res, 65A: 188–195.

[175] Bayraktar, D. ve Taş, A.C., (1999). "Chemical Preparation of Carbonated Calcium Hydroxyapatite Powders at 37°C in Urea-Containing Synthetic Body Fluids", Journal of the European Ceramic Society 19:2573-2579.

[176] Bastos, N.I., Tavares, S.S.M., Dalard, Francis ve Ricardo, P., (2007). "Effect of microstructure on corrosion behavior of superduplex stainless steel at critical environment conditions", Scripta Materialia, 57(10): 913-916.

[177] Marques, P.A.A.P., Serro, A.P., Saramago, B.J., Fernandes, A.C., Magalhães, M.C.F. ve Correa, R.N., (2003). "Mineralisation of two phosphate ceramics in HBSS: role of albumin", Biomaterials, 24: 451-460.

[178] Pasinli, A., (2004), "Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler". Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi 4: 25-34.

[179] Tanihara, M., Miyazaki, T., Ogata, S. ve Ohtsuki, C., (2003). "Design and Development of Functional Biocompatible Hybrid Materials for Medical Applications", Handbook of Organic-Inorganic Hybrid Materials and

Nanocomposites, 2: 265-293.

[180] DMEM bileşimi, http://www.invitrogen.com, 16 Nisan 2011.

[181] Li, T., Feng, Y. Q., (2009), "Biomimetic fabrication of hydroxyapatite-coated zirconia–magnesia composite and its application in the separation of proteins" Talanta 80: 889–894.

[182] Bastos, Ivan N., Platt, G.M., Andrade, M.C ve Soares, G.D., (2008). "Theoretical study of Tris and Bistris effects on simulated body fluids", Journal of Molecular Liquids, 139(1-3): 121-130.

[183] Abe, Y., Kawashita, M., Kokubo, T. ve Nakamura, T., (2001). "Effects of Solutions on Apatite Formation on Substrate in Biomimetic Process", J. Ceram. Soc. Japan, 109(2): 106-109.

[184] Othsuki, C., (2004). How to prepare the simulated body fluid (SBF) and its related solutions, proposed by Kokubo and his colleagues, http://mswebs.naist.jp/LABs/tanihara/ohtsuki/SBF/index.html, 17 Nisan 2011.

[185] Willams, D.F., (1987). Definitions in biomaterials. In: Progress in Biomedical Engineering, First Edition, Elsevier, Amsterdam.

[186] Williams, D.F., (2008). "On the mechanisms of biocompatibility", J. Biomater., 29: 2941-2953.

[187] Narayanan, R., Seshadri, S.K., Kwon, T.Y. ve Kim, K.H., (2007). "Calcium Phosphate-Based Coatings on Titanium and Its Alloys", J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 85B: 279–299.

[188] Bobbio, A., (1972). "The first endosseous alloplastic implant in the history of man", Bull. Hist. Dent., 20: 1-6.

[189] Crubezy, E., Murail, P., Girard, L., ve Bernadou, J.P., (1998). "False teeth of the Roman world", Nature, 391: 29-32.

[190] Ratner, D.B., (2004). Biomaterials science: an introduction to materials in medicine, Second Edition, Academic Press, California.

[191] Gümüşderelioğlu, M., (Temmuz, 2002). "Yeni Ufuklara Biyomalzemeler", TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dersigi, 4-23.

[192] Bhat, S.V., (2002). Biomaterials, First Edition, Springer, New Delhi. Wataha, J.C., (1999). "In vitro cytotoxicity of resin-containing restorative materials after aging in artificial saliva", Clin Oral Investi., 3: 144–149.

[193] Wataha, J.C., (1999). "In vitro cytotoxicity of resin-containing restorative materials after aging in artificial saliva", Clin Oral Investi., 3: 144–149.

[194] Murray, P.E., Garcia-Godoy, C. ve Garcia-Godoy, F., (2007). "How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated?", Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal., 12: 258-266.

[195] Blokhuis, T.J., Termaat, M.F., Den Boer, F.C., Patka, P., Bakker, F.C. ve Haarman, H.J., (2000). "Properties of Calcium Phosphate Ceramics in Relation to Their in Vivo Behavior." The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care, 48: 179-184.

[196] Bruce, A., (1999): "Closer to Nature: New Biomaterials and Tissue Engineering In.", British Journal of Opthamology, 83: 1235-1240.

[197] Shackelford, J.F., (1999). Materials Crystal Chemistry, Journal of Materials Synthesis and Processing, 7(1).

[198] Davis, J.R., (2003). Handbook of materials for medical devices, First Edition, ASM International, USA.

[199] Dee, K.C., Puleo, D.A. ve Bizios, R., (2002). An introduction to tissue-biomaterial interactions, First Edition, John Wiley and Sons, New Jersey.

[200] Teoh, S.H., (2004). Engineering materials for biomedical applications 1, First Edition, World Scientific, Singapore.

[201] Heimann, R.B., (2010). Classic and Advanced Ceramics: From Fundamentals to Applications, First Edition, John Wiley and Sons, Weingheim.

[202] Griffith, L.G., (1999). "Polymeric Biomaterials", Acta mater. 48: 263-277.

[203] Stamm, M., (2008). Polymer surfaces and interfaces: characterization, modification and applications, First Edition, Springer, Dresden.

[204] Montenero A., Ferrari, F., Cesari, M., Gnappi, G., Salviolli, E. ve Fini, M., (2000). "Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Coatings on Titanium Substrate", Journal of Materials Science, 35(11): 2791-2797.

[205] Ferraz, M. P., Monteiro, F.J. ve Manuel, C.M., (2004). "Hydroxyapatite Nanoparticles: A Review of Preparation Methodologies", Journal of Applied Biomaterials&Biomechanics, 2: 74-80.

[206] Gómez-Romero, P. ve Sánchez, C., (2004). Functional hybrid materials, First Edition, Wiley-VCH, Weinheim.

[207] Gravel, M., (2007). Novel chitosan-coralline composite biomatrices for bone tissue engineering applications: microarchitectural features and in vitro mesenchymal stem cell responses, First Edition, Library and Archives, Canada.

[208] Biomimicry, http://en.wikipedia.org/wiki/Biomimicry#cite_note-2, 20 Nisan 2011.

[209] Biomimetics, http://whatis.techtarget.com/definition/0,,sid9_gci517747,00.html, 20 Nisan 2011.

[210] Caruta, B.M., (2006). Ceramics and composite materials: new research, First Edition, Nova Publisher, New York.

[211] Dercz, G., Prusik, K. ve Pająk, L., (2006). "Structure investigations of commercial zirconia ceramic powder", JAMME, 18(1-2): 259-262.

[212] Stevens, R., (1986). An Introduction to Zirconia, Publ. Magnesium Elektron Ltd.,

[213] Pascual, C. ve Duran, P., (1983). "The System $ZrO_2$-$Y_2O_3$", J. Am. Ceram. Soc., 66(1): 23-27.

[214] Butler, E.P., (1985). "Transformation Tughened Zirconia Ceramics. Critical Assessment", Mat. Sci. and Technology, 1: 417-432.

[215] Hulbert, S.F., (1993). "The use of alumina and zirconia in surgical implants, First

Edition, World Scientific, New york.

[216] Zhang, H.B., Zhou, K.C., Li, Z.Y., Huang, S.P., (2009), "Plate-Like Hydroxyapatite Nanoparticles Synthesized by the Hydrothermal Method", Journal of Physics and Chemistry of Solids 70: 243–248

[217] Becker, P., (1989). Phosphates and phosphoric acid: raw materials technology and economics of the wet process, 2nd Ed. In *Fertilizer science and technology series*; Marcel Dekker: New York.

[218] Pan, H.B. ve Darvell, B.W., (2009). "Calcium phosphate solubility: the need for re-evaluation". Cryst. Growth Des., 9: 639-645.

[219] Becker, A., Epple, M., Müller, K.M. ve Schmitz, I., (2004). "A comparative study of clinically well characterized human atherosclerotic plaques with histological, chemical, and ultrastructural methods". J. Inorg. Biochem., 98: 2032-2038.

[220] O'Neill, W.C., (2007). The fallacy of the calcium – phosphorus product. *Kidney Int*., *72*, 792-796.

[221] Takagi, S., Chow, L.C. ve Ishikawa, K., (1998). "Formation of hydroxyapatite in new calcium phosphate cements." *Biomaterials,* 19: 1593-1599.

[222] Nakahira, A., Aoki, S., Sakamoto, K. ve Yamaguchi, S., (2001). "Synthesis and evaluation of various layered octacalcium phosphates by wet-chemical processing. *J. Mater. Sci. Mater. Med*. *12*: 793-800.

[223] Shelton, R.M., Liu, Y., Cooper, P.R., Gbureck, U., German, M.J. ve Barralet, J.E., (2006). "Bone marrow cell gene expression and tissue construct assembly using octacalcium phosphate microscaffolds." *Biomaterials, 27*: 2874-2881.

[224] Nancollas, G.H. ve Wu, W., (2000). "Biomineralization mechanisms: a kinetics and interfacial energy approach." *J. Cryst. Growth, 211*: 137-142.

[225] Guha, A. ve Sinha, A., (2010). "Surface Mineralization of Hydrogels Through Octacalcium Phosphate", Int. J. Appl. Ceram. Technol., 1–7.

[226] Kumar, R., Prakash, K.H., Cheang, P. ve Khor, K.A., (2004). "Temperature driven morphological changes of chemically precipitated hydroxyapatite nanoparticles", Langmuir, 20: 5196-5200.

[227] Tsuchida, T., Yoshioka, T., Sakuma, S., Takeguchi, T. ve Ueda, W., (2008). Synthesis of biogasoline from ethanol over hydroxyapatite catalyst. *Ind. Eng. Chem*. *Res*. *47*: 1443-1452.

[228] Ginebra, M.P., Fernández, E., De Maeyer, E.A.P., Verbeeck, R.M.H., Boltong, M.G., Ginebra, J., Driessens, F.C.M. ve Planell, J.A., (1996). "Setting Reaction and Hardening of an Apatitic Calcium Phosphate Cement", J DENT RES, 76(4): 905-912

[229] Oda, M., Takeuchi, A., Lin, X., Matsuya, S. ve Ishikawa, K., (2008). "Effects of liquid phase on basic properties of α-tricalcium phosphate-based apatite cement." *Dent. Mater. J*., *27:* 672-677.

[230] Sayer, M., Stratilatov, A.D., Reid, J.W., Calderin, L., Stott, M.J., Yin, X., MacKenzie, M., Smith, T.J.N., Hendry, J.A. ve Langstaff, S.D.(2003). "Structure and composition of silicon-stabilized tricalcium phosphate." *Biomaterials, 24*: 369-382.

[231] Reid, J.W., Pietak, A.M., Sayer, M., Dunfield, D. ve Smith, T.J.N., (2005). "Phase formation and evolution in the silicon substituted tricalcium phosphate / apatite system." *Biomaterials,26*: 2887-2897.

[232] Lin, F.H., Liao, C.J., Chen, K.S., Sun, J.S. ve Lin, C.P., (2001). "Petal-like apatite formed on the surface of tricalcium phosphate ceramic after soaking in distilled water", Biomaterials 22: 2981-2992.

[233] Varma, H.K. ve Sureshbabu, S., (2001). "Oriented growth of surface grains in sintered ß- tricalcium phosphate bioceramics", Materials Letters 49: 83–85.

[234] Eanes, E.D., (2001). Amorphous calcium phosphate. In *Octacalcium phosphate*; Chow, L.C., Eanes, E.D., Eds.; Karger: Basel, Switzerland.

[235] Arias, J.L., Mayor, M.B., Pou, J., Leng, Y., Leon, B. ve Perez- Amor, M., (2003). "Micro- and nano-testing of calcium phosphate coatings produced by pulsed laser deposition", Biomaterials 24: 3403–3408.

[236] Romeo, H.E. ve Fanovich, M.A., (2008) "Synthesis of tetracalcium phosphate from mechanochemically activated reactants and assessment as a component of bone cements. *J. Mater. Sci. Mater. Med*., *19*: 2751-2760.

[237] Mathew, M. ve Takagi, S., (2001). "Structures of biological minerals in dental research."*J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol*., *106*: 1035-1044.

[238] Barinov, S.M., Shvorneva, L.I., Ferro, D., Fadeeva, I.V. ve Tumanov, S.V., (2004). "Solid solution formation at the sintering of hydroxyapatite-fluorapatite ceramics." *Sci. Technol. Adv. Mater*. , *5*: 537-541.

[239] Nikcevic, I., Jokanovic, V., Mitric, M., Nedic, Z., Makovec, D. Ve Uskokovic, D., (2004). "Mechanochemical synthesis of nanostructured fluorapatite / fluorhydroxyapatite and carbonated fluorapatite / fluorhydroxyapatite." *J. Solid State Chem*. *177*: 2565-2574.

[240] Hench, L.L., (1975). "Prosthetic implant materials", Ann. Rev. Mater. Sci., 5:279-300.

[241] De Groot, K., (1991). "Medical Applications of Calcium Phosphate Bioceramics", The Centennial Memorial Issue, 99(10): 943-953.

[242] Asthana, R., Kumar, A. ve Dahotre, N.B., (2006). Materials processing and manufacturing science, First Edition, Butterworth-Heinemann, UK.

[243] Weiner, S. ve Wagner, H.D., (1998). "The material bone: structure-mechanical function relations" Annu Rev Mater Sci, 28: 271–298.

[244] Hellmich, C. ve Ulm, F.J., (2003). "Average hydroxyapatite concentration is uniform in the extracollagenous ultrastructure of mineralized tissues: evidence at the 1–10um scale", Biomech Model Mechanobiol,2 :21–36.

[245] Zhou, H. ve Lee, J., Review. " Nanoscale Hydroxyapatite Particles for Bone Tissue Angineering", Acta Biomaterialia. Basımda.

[246] Tirrell, M., Kokkoli, E., (2001). The role of surface science in bioengineer materials, Firt Edition, Springer, California.

[247] Comodi, P., Liu, Y., Zanazzi, P.F., ve Montagnoli, M., (2001). "Structural and vibrational behaviour of fluorapatite with pressure. Part I: in situ single-crystal X-ray

diffraction investigation" Phys. Chem. Miner., 28: 219-224.

[248] Mostafa, N.Y. ve Brown, P.W., (2007). "Computer simulation of stoichiometric hydroxyapatite: Structure and substitutions ", Journal of Physics and Chemistry of Solids, 68(3): 431-437.

[249] Shi, D., (2004). Biomaterials and tissue engineering, First Edition, Springer, New York.

[250] Hidroksiapatit, http://tr.wikipedia.org/wiki/

[251] Hidroksiapatit,http://www.babylon.com/definition

[252] Hidroksiapatit, http://ansiklopedi.turkcebilgi.com/

[253] Yetkin, H., 2001. Ortopedi ve Travmatolojide Biomateryaller. 8th Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED8), IL02, METU Ankara/TURKEY, September 5-8, 2001.

[254] HA-HSY3-Kompozitleri, http://www.scribd.com/doc/40480117/ , 19 Nisan, 2011.

[255] Koutsopoulos, S., (2002). "Synthesis and characterization of hydroxyapatite crystals: A review study on the analytical methods", Journal of Biomedical Materials Research, 62(4): 600-612.

[256] Santos, M.H., de Oliveira, M., de Freitas Souza, L.P., Mansur, H.S. ve Vasconcelos, W.L., (2004). "Synthesis control and characterization of hydroxyapatite prepared by wet precipitation process", Materials Research, 7(4): ISSN 1516-1439.

[257] Mobasherpour, I., Heshajin, M.S., Kazemzadeh, A., Zakeri, M., (2007). "Synthesis of Nanocrystalline Hydroxyapatite by Using Precipitation Method", Journal of Alloys and Compounds 430:330–333.

[258] Mucalo, M.R., Yokogawa, Y., Suzuki, T., Kawamoto, K., Nagata, F. ve Nishizawa, K., (1995). "Further studies of calcium phosphate growth on phosphorylated cotton fibres", Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 6(11): 658-669.

[259] Cengiz, B., Gokce, Y., Yildiz, N., Aktas, Z., Calimli, A., (2008), "Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Nanoparticles", Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 322:29–33.

[260] Tas, A.C., (2000), "Combustion Synthesis of Calcium Phosphate Bioceramic Powders", Journal of the European Ceramic Society 20:2389-2394.

[261] Gross, K.A., Chai, C.S., Kannangara, G.S.K., Bin-Nissan, B. ve Hanley, L., (1998). "Thin hydroxyapatite coatings via sol-gel synthesis", J Mater Sci Mater Med, 9: 839-843.

[262] Liu, D.M., Troczynski, T., Tseng, W.J., (2001), "Water-Based Sol-Gel Synthesis of Hydroxyapatite: Process Development", Biomaterials 22: 1721-1730.

[263] Chai, C.S., Gross, K.A. ve Ben-Nissan, B. (1998). "Critical ageing of hydroxyapatite sol-gel solutions", Biomaterials, 19: 2291-2296.

[264] Haddow, D.B., James, P.F. ve Van Noort, R., (1998). "Sol-gel derived calcium phosphate coatings for biomedical applications", J Sol-Gel Sci Tech, 13: 261-265.

[265] Layrolle, P. Ito, A: ve Tateishi, T., (1998). "Sol–Gel Synthesis of Amorphous Calcium Phosphate and Sintering into Microporous Hydroxyapatite Bioceramics", *J. Am.*

*Ceram. Soc.,* 81(6): 1421–1428.

[266] Lim, G.K., Wang, J., Ng, S.C., Chew, C.H. ve Gan, L.M., (1999). "Formation of nanocrystalline hydroxyapatite in nonionic surfactant emulsions", Langmuir, 15: 7472.

[267] Guo, G., Sun, Y., Wang, Z., Guo, H., (2005), "Preparation of Hydroxyapatite Nanoparticles by Reverse Microemulsion", Ceramics International 31:869–872.

[268] Suchanek, W.L. ve Riman, R.E., (2006). "Hydrothermal synthesis of advanced ceramic powders", Adv Sci Technol, 45: 184-193.

[269] Sadat-Shojai, M., (2009). "Preparation of hydroxyapatite nanoparticles: Comparison between hydrothermal and treatment processes and colloidal stability of produced nanoparticles in a dilute experimental dental adhesives", J Iranian Chem Soc., 6(2): 386-392.

[270] Nayak, A.K., (2010). "Hydroxyapatite Synthesis Methodologies: An Overview", International Journal of ChemTech Research, 2(2): 903-907.

[271] Zhu, R.,Yu, R.,Yao, J., Wang, D., Ke, J., a (2008), "Morphology Control of Hydroxyapatite Through Hydrothermal Process", Journal of Alloys and Compounds 457:555–559.

[272] Hang Chau, J.L., Hsu, M.K. ve Kao, C.C, (2006). "Microwave plasma synthesis of Co and SiC-coated Co nanopowders", Materials Letters, 60(7), 947-951.

[273] Yeong, K.C.B., Wang, J., Ng, S.C., (2001), "Mechanochemical Synthesis of Nanocrystalline Hydroxyapatite from CaO and $CaHPO_4$", Biomaterials 22:2705-2712.

[274] Avvakumov, E.G., Senna, M. ve Kosova, N.V., (2001). Soft mechanochemical synthesis, a basis for new chemical Technologies, First Edition, Kluwer Academic Publishers, Boston.

[275] Shuk, P., Suchanek, W.L., Hao, T., Gulliver, E. ve Riman, R.E., (2001). "Mechanochemical–hydrothermal preparation of crystalline hydroxyapatite powders at room temperature", J Mater Res, 16: 1231–1234.

[276] Mochales, C., El Briak-BenAbdeslam, H., Ginebra, M.P., Boudeville, P., ve Planell, J.A., (2004). "Obtention of silicate-substituted calcium deficient hydroxyapatite by dry mechanosynthesis", Key Eng Mater, 254–256: 107–110.

[277] Dorozhkin V. S., (2009), "Calcium Orthophosphates Based Biocomposites and Hybrid Biomaterials", J. Mater Sci Materials, 44: 2343-2387.

[278] Othsuki, C., Kokubo, T., Neo, M., Kotani, S., Yamamuro, T., Nakakura, T., (1991). "Bone bonding mechanism of sintered β-$3CaOHP_2O_5$", Phosphor Ress Bull, 1:191-196.

[279] Czka, M., Cholewa, K., ve Czka-Osyczka, A., (1997). ''Gel-Derived Powders of CaO–$P_2O_5$–$SiO_2$ System as a Starting Material to Production of Bioactive Ceramics'', J. Alloys Compd., 248: 42–51.

[280] Mazaheri, M., Haghighatzadeh, M., Zahedi, A. M. ve Sadrnezhaad, S. K., (2009). ''Effect of a Novel Sintering Process on Mechanical Properties of Hydroxyapatite Ceramics'', J. Alloys Compd., 471: 180–184.

[281] Oktar F. N. ve Guller, G., (2002). ‘‘Sintering Effects on Mechanical Properties of Glass-Reinforced Hydroxyapatite Composites,’’ Ceram. Int., 28: 617–621.

[282] Daniel, C., Clupper, J. J., Mecholsky, D. C. ve Greenspan, D., ‘‘Bioactivity of Tape Cast and Sintered Bioactive Glass–Ceramic in Simulated Body Fluid’’, Biomaterials, 23: 2599–2606.

[283] Sepulveda, P., Jones, J.R., veHench, L.L., (2002). ‘‘Bioactive Sol–Gel Foams for Tissue Repair’’, J. Biomed., 59: 340–348.

[284] Suchanek, W., ve Yoshimura, M., (1998). ‘‘Processing and Properties of Hydroxyapatite-Based Biomaterials for Use as Hard Tissue Replacement,’’ J. Mater. Res., 13: 94–117.

[285] Fathi, M.H. ve Kharaziha, M. (2009). ‘‘The Effect of Fluorine Ion on Fabrication of Nanostructure Forsterite During Mechanochemical Synthesis,’’ J. Alloys Compd., 472: 540–545.

[286] Tirrell, M., Kokkoli, E. ve Biegalski, M. “The role of surface science in bioengineered materials” Surface Science, 83: 61-83.

[287] Surowska, B. ve Bieniaś, J., (2010). “Composite layers on titanium and Ti6Al4V alloy for medical applications”, JAMME, 43(1): 162-169.

[288] Belcarz, B., Bienia, B. ve Surowska, G., (2010). “Studies of bacterial adhesion on TiN, $SiO_2$-$TiO_2$ and hydroxyapatite thin layers deposited on titanium and Ti6Al4V alloy for medical applications”, Thin Solid Films, 519(2): 559-956.

[289] Kuromoto, N.K., Simao, R.A. ve Soares, G.A., (2007). “Titanium oxide films produced on commercially pure titanium by anodic oxidation with different voltages”, Materials Characterization, 58: 114-121.

[290] Kikuchi, M., Ikoma, T., Itoh, S., Matsumoto, H.N., Koyama, Y., Takakuda, K., Shinomiya, K., Tanaka, J., (2004). “Biomimetic synthesis of bone-like nanocomposites using the self-organization mechanism of hydroxyapatite and collagen”, Composites Science and Technology 64: 819–825.

[291] Barling, P.M., Gupta, D.K., Lim, C.E.L., (1999). “Involvement of phosphodiesterase I in mineralization: histochemical studies using antler from red deer (Cervus elaphus) as a model”, Calcif. Tissue Int., 65: 384-389.

[292] Stein, H.H., Kadzere, C.T., Kim, S.W. ve Miller, P.S., (2008). “Influence of dietary phosphorus concentration on the digestibility of phosphorus in monocalcium phosphate by growing pigs”, J.Animal Sci., 86: 1861-1867

[293] Yuxia, Y., Rui, D., Wang, Y. ve Wang, S., (2002). “Calcium and phosphors contents of three branched and two-branched antler and ossificational antler from sika deer” J. Econ. Animal, 6: 6-8.

[294] Dorozhkina, E.I. ve Dorozhkin, S.V., (2002). “Mechanism of the solid-state transformation of a calciumdeficient hydroxyapatite (CDHA) into biphasic calcium phosphate (BCP) at elevated temperatures”, Chem. Mater., 14: 4267-4272.

[295] Kierdorf, U. ve Kierdorf, H., (2000). “The fluoride content of antlers as an indicator of fluoride exposure in red deer (Cervus elaphus): a historical biomonitoring study”,

Fluoride, 33: 92-94.

[296] Bilezikian, J.P., Raisz, L.G. ve Martin, T.J., (2008). Principles of Bone Biology, Third Ed., Academic Press, New York.

[297] Sahar, N.D., Hong, S.I. ve Kohn, D.H., (2005). "Micro- and nano-structural analyses of damage in bone", Micron, 36: 617-629.

[298] Chen, H., Chen, Y., Orr, B.G., Banaszak-Holl, M., Majoros, I. ve Clarkson, B.H., (2004). "Nanoscale probing of the enamel nanorod surface using polyamidoamine dendrimers", Langmuir, 20: 4168-4171.

[299] NanOss Cervical Device, http://spineawards.com/winners.html, 19 Nisan, 2011.

[300] Bone grafting Material, http://heraeusdental.com/en/products/dentistry/bonegraftingmaterial/bone_grafting_material.aspx, 19 Nisan 2011.

[301] Smith, C.E., (1998). "Cellular and chemical events during enamel maturation", Crit. Rev. Oral. Biol. Med., 9: 128-161.

[302] Cerabone, http://www.hayatmedikal.net/Default.aspx?page=cerabone&lang=tr-TR, 19 Nisan 2011.

[303] Sherman, DD., (1999). Current Techniques of Enucleation and Evisceration. In Ophthalmic Surgery, First Edition, Blackwell Science, USA.

[304] Naugle, T.C., Lee, A.M., Haik, B.G. ve Callahan, M.A., (1999). "Wrapping hydroxyapatite orbital implants with posterior auricular muscle complex grafts", Am J Ophthalmol, 128: 495- 501.

[305] Liao, S.L., Kao, S.C.S., Ts eng, J.H.S. ve Lin, L.L.K., (2005). "Surgical coverage of exposed hydroxyapatite implant with retroauricular myoperiosteal graft", Br J Ophthalmol, 89: 92-95.

[306] Smith, H.W., (1929). "The Composition of The Body Fluids of The Goosefish (Lophius Piscatorius), Journal of Biological Chemistry, 82(1): 71-75.

[307] Kundu, B., Sinha, M.,K., Mitra, M. K. ve Basu, D., (2004), "Fabrication and Characterization of Porous Hydroxyapatite Ocular Implant Followed by an in Vivo Study in Dogs", Bull. Mater. Sci., 27:133-140

[308] Tietze, H.W., (2002). Urine the Holy Water, Third Edition, Harald Tietze Publishing, New Delhi.

[309] Gittens, S.A. ve Uludag, H., (2001). "Growthfactor delivery for bone tissue engineering", J Drug Target, 9: 407–429.

[310] Tabata Y., (2000). Necessity of drug delivery systems to tissue engineering, First Edition, Han Rim Won Publisher, Seoul.

[311] Sohier, J., Haan, R.E., de Groot, K. ve Bezemer, J.M., (2003). "A novel method to obtain protein release from porous polymer scaffolds: emulsion coating", J Control Rel, 87: 57–68.

[312] Krajewski, A., Ravaglioli, A., Roncari, E., Pinsco, P. ve Montanari, L., (2000). "Porous ceramic bodies for drug delivery" J Mater Sci: Mater Med, 11: 763–72.

[313] Zeltinger, J., Sherwood, J.K., Graham, D.A., Mueller, R. ve Griffith, L.G., (2001). "Effect of pore size and void fraction on cellular adhesion, prolifleration, and matrix deposition", Tissue Eng, 7: 557–572.

[314] Ural, E., Kesenci, K., Fambri, L., Migliaresi, C. ve Piskin, E., (2000). "Poly(d,llactide/ε-caprolactone)/hydroxyapatite composites", Biomaterials, 21: 2147–2154.

[315] Elfick, A.P.D., (2002). "Poly(e-caprolactone) as a potential material for a temporary joint spacer", Biomaterials, 23: 4463–4467.

[316] Pollard, M.; Heron, C. (2008). Archaeological Chemistry, 2nd ed., Cambridge: Royal Society of Chemistry. doi:10.1039/9781847558299. ISBN 9780854042623.

[317] Cai, Y. ve Tang, R., (2008). "Calcium phosphate nanoparticles in biomineralization and biomaterials", J. Mater. Chem. 18: 3775–3787.

[318] Bouyer, E., Gitzhofer, F. ve Boulos, M.I., (2000). "Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension", J. Mater. Sci. Mater. Med., 11: 523–531.

[319] Kuriakose, T.A., Kalkura, S.N., Palanichamy, M., Arivouli, D., Dierks, K., Bocelli, G. ve Betzel, C., (2004). "Synthesis of stoichiometric nano crystalline hydroxyapatite by ethanol based sol–gel technique at low temperature", J. Cryst. Growth, 263: 517–523.

[320] Sun, Y., Guo, G., Tao, D. ve Wang, Z., (2006). "Reverse microemulsion-directed synthesis of hydroxyapatite nanoparticles under hydrothermal conditions", J. Phys. Chem. Solids, 68: 373–377.

[321] Furuzono, T., Walsh, D., Sato, K., Sonoda, K. ve Tanaka, J., (2001). "Effect of reaction temperature on the morphology and size of hydroxyapatite nanoparticles in an emulsion system", J. Mater. Sci. Lett., 259: 254–260.

[322] Koumoulidis, G.C, Katsoulidis, A.P., Ladavos, A.K., Pomonis, P.J., Trapalis, C.C., Sdoukos, A.T. ve Vaimakis, T.C., (2003). "Preparation of hydroxyapatite via microemulsion route", J. Colloid Interface Sci., 259: 254–260.

[323] Kamitakahara, M., Miyazaki, T., ve Ohtsuki, C., (2008). Design of bioactive nanohybrids for bone tissue regeneration, First Edition, Wiley-VCH, Weinheim.

[324] Taş, A. C., (1999), "Karbonatlı Kalsiyum Hidroksiapatit Tozlarının Üre veya Urease Enzimi İçeren Sentetik Vücut sıvıları ile Biyomimetik Sentezi", Türk Patent Enstitüsü, No: 1999-00037.

[325] Hashizume, M., Nagasawa, Y., Suzuki, T., Kawashima, S. ve Kamitakahara, M. (2011). "Effect of preparative conditions on crystallinity of apatite particles obtained from simulated body fluids", Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 84(2): 545-549.

[326] Yeong, K.C.B., Wang, J. ve Ng, S.C., (1999). "Fabricating densified hydroxyapatite ceramics from a precipitated precursor", Mater. Lett., 38: 208-213.

[327] Webster, T.J., Ergun, C., Doremus, R.H., Siegel, R.W. ve Bizios, R., (2001). "Enhanced osteoclast-like cell functions on nanophase ceramics", Biomaterials, 22: 1327-1332.

[328] Ohtsuki, C., Kamitakahara, M. ve Miyazaki, T., (2007). "Coating bone-like apatite onto organic substrates using solutions mimicking body fluid", J. Tissue Eng. Regen.

Med., 1: 33–38.

[329] Webster, T.J., Siegel, R.W. ve Bizios, R., (1999). “Osteoblast adhesion on nanophase ceramics”, Biomaterials 20: 1221-1227.

[330] M. Goubin and L. Y. Xiang, Crystal Growth & Desing, 9(7). 2991-1994 (2009).

[331] Kundu, B., Lemos, A., Soundrapandian, C., Sen, PS., Datta, S., Ferreira. JMF. ve Basu, D., (2010). "Development of porous HAp and β-TCP scaffolds by starch consolidation with foaming method and drug-chitosan bilayered scaffold based drug delivery system". J Mater. Sci. Mater. Med. 21 (11): 2955–69.

[332] Mollazadeh, S., Javadpour, J. ve Khavandi, A., (2007) “In Situ Synthesis And Characterization of Nano-Size Hydroxyapatite in Poly(Vinyl Alcohol) Matrix”, Ceramics International, 33: 1579-1583.

[333] Adawy, A., Abd El-Fattah, W. I., El-Sayed, E.S.M. ve Talaat, M.S., (2009), “Biomimetic Coating of Precalcified Ti-6Al-4V Alloy”, The Open Medical Devices Journal, 1:19-28.

[334] Ooi, C.Y., Hamdi, M. ve Ramesh, S., (2007). “Properties of hydroxyapatite produced by annealing of bovine bone”, Ceramics International 33: 1171–1177.

[335] de Araujo, T. S., de Souza, S. O., de Sousa, E. M. B. ve Araújo, M. S., (2010). “Production and thermal stability of pure and Cr3+ -doped hydroxyapatite”, Journal of Physics: Conference Series 249: 012049.

[336] Bianco, A., Cacciotti, I., Lombardi, M., Montanaro, L. ve GusmanG., (2007). THERMAL STABILITY AND SINTERING BEHAVIOUR OF HYDROXYAPATITE NANOPOWDERS”, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 88(1): 237–243.

[337] Jain, S., Processing of Hydroxyapatite By Biomimetic Process, Department of Ceramic Engineering National Institute of Technology Rourkela, 2010.

[338] Nayar, S., Sinha, M. K., Basu, D. *ve* Sinha, A., (2006). “Synthesis and sintering of biomimetic hydroxyapatite nanoparticles for biomedical applications”, J Mater Sci: Mater Med, 17: 1063–1068.

[339] Best, S., Bonfield, W., (1994). “Processing behaviour of hydroxyapatite powders with contrasting morphology”, JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE: MATERIALS IN MEDICINE, 5: 516-521.

[340] Mineral Data Publishing,, Hydroxylapatite, (2001-2005).

## EK A

## TEKNİK TERİMLER

| | |
|---|---|
| Affinite: | İki molekülün birbiri ile kimyasal etkileşime (bonding=bağlanma) girmesine olanak sağlayan uyumluluk |
| Alveol: | Bronşçuk. |
| Amelojenin: | Diş minesinin oluşumu. |
| Anizotropik: | İzotop olmayan, yönlere bağımlı. |
| Apofiz: | Çıkıntı, kambur. |
| Arteriol: | Büyük atardamarları kılcal damarlara bağlayan küçük atardamarlar. |
| Biyobozunur: | Malzemenin zaman icerisinde vücut sıvılarında çözünebilir olması. |
| Biyoinert: | Biyoetkisiz. |
| Biyouyumlu: | Uygulanan malzemenin vücut ile uyumlu olmasıdır. |
| Bulk: | Kütle. |
| Dekompozisyon: | Çürüme, bozulma, şekil değiştirme. |
| Denature: | Protein yapılı moleküllerin, nükleik asitlerin ve enzimlerin ısı, ışık, radyasyon gibi nedenlerle yapısında meydana gelen bozulmalardır. |
| Dentinoid : | Dentinden oluşan bir tümör. |
| Ekstrasellüler: | Vücut dokularının hücreleri arasındaki boşluklar. |
| Enamel: | Diş minesi. |
| Endoplazmik retikulum: | Ökaryotik hücrelerde bulunan, yapısında çoklu kesecik ve kanal sistemleri içeren organeldir. |
| Enkapsüle: | Hapsedilmiş, çevrelenmiş, sarılmış |
| Epitel: | Organ ve vücüt yüzeylerini örten doku tabakası. |
| Falanks: | Parmak kemiği. |
| Femur: | Uyluk kemiği. |
| Fenotip: | Genetik (genotip) ve çevresel etkenlerin yarattığı özelliklerin canlının dış görünüşündeki yansıması |
| Fetal: | Cenine ait. |
| Fibrovasküler: | Kanla beslenme yönünden zengin olan fibröz doku ile ilgili, bu çeşit dokuya ait. |
| Fibula: | Kavalkemiği. |
| Folikül: | Tek bir yumurta hücresini sarmalayan ve onu besleyip koruyan yapıdır |

| | |
|---|---|
| Fraksiyon: | Bölüntü. |
| Fungi: | Vücutta marazi bir granülasyon dokusu gelişimi, mantar. |
| Glikozaminoglikan: | Gliko-protein içeren glikoprotein çeşidi. |
| Golgi cisimciği: | Endoplazmik retikulumdan meydana gelir. Salgı maddelerinin paketlenmesini ve salgı yapılmasını ve bazı sentez olaylarını sağlar. |
| Greft: | Nakledilen doku, eklenilen parça, yama. |
| Haversian: | Kemik dokudaki, sinir ve kan damarlarının geçtiği kanal. |
| Histamin: | Vücutta stres, iltihap ve alerji gibi durumlarda açığa çıkan organik madde. |
| Humerus: | Kol kemiği. |
| Hyaluranon: | Hyaluronan bütün yaşayan organizmalarda (bitkiler hariç) doğal olarak bulunur ve ektraselüler boşluğun bileşenidir. |
| İntraoküler: | Göz içi. |
| Kalsifiye: | Kireç yapan, kireçlendiren. |
| Kapiler: | Kılcal damar. |
| Karsinojenik: | Kanser yapıcı. |
| Katalitik: | Katalizle ilgili, katalizör. |
| Kataliz: | Bir maddenin kimyasal bir tepkimede hiçbir değişmeye uğramadan tepkimenin olmasını veya hızının değişmesini sağlayan etkisi. |
| Klavikula : | Köprücük. |
| Kollajenöz: | Kollajen oluşturan, kollajen ihtiva eden. |
| Kondroklastlar: | Kıkırdağı yıkan hücreler. |
| Kondrosit: | Kıkırdak hücresi. |
| Kristalinite: | Kristallik derecesi. |
| Kür: | İyi bakım ve ilâç tedavisi |
| Ligament: | Kemik bağ dokusu. |
| Lipid: | Yağ ve yağ benzeri maddeler. |
| Metafiz: | Bir uzun kemik diyafizin epifizle birleştiği son nokta. |
| Metakarp: | Anat, el tarak, eltarağı |
| Metatars: | Ayak tarağı. |
| Mezenkimal: | Hücrelerin bağ dokularında bulunan, erişkin haldeki kök hücre tipidir. |
| Migrasyon: | Yer değiştirme. |
| Mitokondri : | Besin maddelerinin oksitlenip parçalanarak enerji üreten hücre organelidir. |
| Monofazik: | Tek fazlı. |
| Monoklinik: | Birbirine eşit olmayan üç ayrıtı bulunan kristal oluşum. |
| Monolitik: | Yekpare, tek yongalı, yekpare taştan. |
| Morfoloji: | Şekil bilgisi, biçim bilgisi, yapı bilgisi. |
| Mutajenik: | Genetik mutasyona sebeb olan. |
| Noradrenalin: | Adrenalin ile birlikte adrenal guddede mevcut olan hormon. |
| Oksidatif: | Oksitlenme ile ilgili. |
| Oküler: | Mikroskop, teleskop vb. sistemlerde kullanılan gozun hemen önündeki akromat mercek grubudur. |

| | |
|---|---|
| Ortotropik: | Yukarı veya aşağı yönde büyüme ile ilgili. |
| Osseointegrasyon: | Kemik ile implantın kaynaşması işlemidir. |
| Ossifikasyon: | Kemikleşme. |
| Osteoblast: | Kemik hücresinin öncülü olan olgunlaşmamış hücre çeşididir. Çoğalarak, olgunlaşmamıs kemik hücresine dönüşür. |
| Osteoindüktif: | Kemik gelisimini etkilemek. |
| Osteojenik: | Kemik yapıcı. |
| Osteokalsin: | Vücudun kemik yapım hücreleri olan osteoblastlann bi-reşimlediği protein. |
| Osteoklast: | Kemik yıkımı yapan hucre. |
| Osteokondüktif: | Kapsamlı kemik buyumesi. |
| Osteon: | Sert kemik dokusunda yer alan temel yapısal birim. |
| Osteonektin: | Kemik kalitesinden sorumlu bir çeşit protein. |
| Osteosit: | Kemik dokusu hucresi. |
| Papilla: | Bir yüzey üzerinden beliren oluşumlar, mukoza uzantısı, meme. |
| Patolojik: | Hastalıklı. |
| Pelvis: | Leğen kemiği. |
| Perikardial: | Kalp zarı ile ilgili. |
| Perikondrium: | Kıkırdak zar. |
| Peritoenal: | Karın zarı ile ilgili. |
| Plazmaferez: | Plazma proteinlerinin elektroforez yolu ile birbirlerinden ayrılması. |
| Proteoglikan: | Çokça glikozillenmiş olan özel bir glikoprotein sınıfını temsil eder. |
| Proteoliz: | Proteinlerin amino asitlerine kadar parçalanması işlemi. |
| Radius: | Önkoldaki iki kemikten, el ayası üste baktığı zaman dışta kalanı. |
| Ribozom: | Hücrenin protein sentez yerlerine verilen addır. |
| Rijitlik: | Esnemezlik, diklik, değismezlik. |
| Sakkarit: | Şeker. |
| Serebrospinal: | Beyin-omurilik. |
| Serotonin: | Beyinde bulunan mutluluğu sağlayan bir çeşit kimyasal madde, memeli hayvanların serumunda bulunan damarları büzücü bir bileşim. |
| Shaft: | Gövde. |
| Sinoviyal: | Sinovyum tarafından eklemi nemlendiren ve kayganlığını sağlayan sıvıdır. |
| Sinovyum: | Eklem sıvısı salan zar. |
| Sitokiyometrik: | Kimyasal orantılı. |
| Spongia: | Süngergiller. |
| Sübstitüte: | Yardımcı, yedek. |

| | |
|---|---|
| Tibia: | Kaval kemiği. |
| Transmembran: | Bir biyolojik membranın tamamını kat eden proteindir |
| Trigliserit: | Üç yağ asidinden oluşan bir esterdir, bitkisel ve hayvansal yağların ana bileşenidir. |
| Tübül: | Borucuk. |
| Ulna: | Dirsek kemiği. |
| Vasküler: | Damar. |
| Ventriküler: | Karıncık ile ilgili. |
| Venüller: | Toplardamarcık. |
| Vertebra: | Omurga. |

# ÖZGEÇMİŞ

**KİŞİSEL BİLGİLER**

**Adı Soyadı** : Aysu KARAKAŞ

**Doğum Tarihi ve Yeri** : Bakırköy, 17/07/1987

**Yabancı Dili** : İngilizce

**E-posta** : aysukarakas@gmail.com

**ÖĞRENİM DURUMU**

| **Derece** | **Alan** | **Okul/Üniversite** | **Mezuniyet Yılı** |
|---|---|---|---|
| Yüksek Lisans | Fizikokimya | Yıldız Teknik Üniversitesi | 2011 |
| Lisans | Kimya | Zonguldak Karaelmas Üniversitesi | 2009 |
| Lise | Fen | Avcılar Lisesi | 2004 |

**İŞ TECRÜBESİ**

| **Yıl** | **Firma/Kurum** | **Görevi** |
|---|---|---|
| 2007 | Eczacıbaşı Holding - Eczacıbaşı İlaç Grubu | Stajyer |
| 2007 | International Hospital -Acıbadem Sağlık Grubu | Stajyer |

2010- YTÜ, Merkez Laboratuarı Proje Asistanı

**Bildiri**

1. **A. Karakaş,** D. Ceylan, M. Doğan, A. B. Hazar Yoruç, "Effect of Different Calcium Precursors on Biomimetic Hydroxyapatite Properties", *Advances in Applied Physics & Materials Science-APMAS2011,* **1**: 209, Mayıs, 2011, Antalya, Sözlü Bildiri.

2. T. Yıldız, **A. Karakaş,** A. Koyun, D. Uzunsoy, A. B. Hazar Yoruç, "Comparison of Properties of Hydroxyapatite Powders Synthesizedby Chemical and Biomimetic Techniques", *Advances in Applied Physics & Materials Science-APMAS2011,* **1**: 345, Mayıs, 2011, Antalya, Sözlü Bildiri.

3. M. Doğan, **A.Karakaş**, Y. Koca, T. Yıldız, A. Koyun,D.Uzunsoy, A. Binnaz Hazar Yoruç "Farklı Başlangıç Maddeleri Kullanılarak Kimyasal ve Biyomimetik Yöntemlerle Sentezlenmiş Hidroksiapatit Tozlarının Özelliklerinin İncelenmesi", *25. Ulusal Kimya Kongresi*, Haziran 2011, Erzurum, Sözlü Bildiri. (Basımda)

4. A.B. Hazar Yoruç, D. Uzunsoy, C. Şener, **A. Karakaş,** S. Benlioğlu, Ç. Büyükpınar, "HA/Kollajen/Nanotüp Katkılı Dental Kompozitlerin Üretimi", *Fikirler Pazarı,* Mayıs, 2011, İstanbul.

5. Oktay Elkoca, A. Binnaz Hazar Yoruc, **Aysu Karakas**, Ahmet Koyun, "Hydroxyapatite Coating on CP-Ti Implants by Biomimetic Method", 14th International Conference on Advances in Materials&Processing Technologies, July, 2011, İstanbul, Sözlü Bildiri.

6. **Aysu Karakas**, A. Binnaz Hazar Yoruc, Oktay Elkoca, Duygu Ceylan Erdogan, "Yttria-Dopped Zirconia-Hydroxyapatite Composite Coating on CP-Ti Implants by Biomimetic Method", 14th International Conference on Advances in Materials&Processing Technologies, July, 2011, İstanbul, Sözlü Bildiri.

7. A. Binnaz Hazar Yoruc, **Aysu Karakas**, Oktay Elkoca, Yeliz Koca İpek, "Zirconia-Hydroxyapatite Composite Coating on CP-Ti Implants by Biomimetic Method", 14th International Conference on Advances in Materials&Processing Technologies, July, 2011, İstanbul, Sözlü Bildiri.

**Proje**

1. Biyomimetik Yöntemle Sentezlenmiş Hidroksiapatit/Kolajen/Nanotüp Katkılı Dental Kompozit Üretimi, Proje No: 110M182, TÜBİTAK 1001 Projesi.

2. HA/$ZrO_2$ Kompozit Seramik Tozlarının Sentezi ve HA/$ZrO_2$ Katkılı Dental Restoratif Malzemelerinin Üretimi, Proje No: 29-07-02-06, YTÜ, BAPK Projesi.

3. Titanyum Esaslı Biyomedikal Malzemelerin Yüzeylerinin Hidroksiapatit/Karbon Nanotüp Kompozit Yapılar İle Modifikasyonu, Proje No: 29-07-02-KAP01, YTÜ, BAPK Projesi.