İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN TİTANYUM TAKVİYELİ HİDROKSİAPATİT KOMPOZİTLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Anabilim Dalı: METALURJİ ve MALZEME MÜHENDİSLİĞİ
Programı: MALZEME

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Met. Müh. Derya TOYKAN

Eylül 2003

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN TİTANYUM TAKVİYELİ HİDROKSİAPATİT KOMPOZİTLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Met.Müh. Derya TOYKAN
506011104

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 5 Ağustos 2003
Tezin Savunulduğu Tarih : 16 Eylül 2003

Tez Danışmanı : Yrd.Doç. Dr. Gültekin GÖLLER
Diğer Jüri Üyeleri Prof.Dr. E.Sabri KAYALI (İ.T.Ü.)
Doç.Dr. Işıl ÇEVİKER KERTİ (Y.T.Ü.)

EYLÜL 2003

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarımda her zaman gerek bilgi gerekse maddi açıdan destek veren değerli hocam Sayın Yrd. Doç.Dr. Gültekin GÖLLER'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Yardım ve önerileri ile katkılarını esirgemeyen Y.Doç.Dr. Faik Nüzhet OKTAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında her zaman ilgi ve alakalarını esirgemeyen hocalarım Prof.Dr.E.Sabri KAYALI, Prof.Dr. Mustafa ÜRGEN, Doç.Dr. Erdem DEMİRKESEN ve Prof. Dr. Süheyla AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Elektron mikroskobu ve x-ışınları analizlerini gerçekleştiren Sayın Hüseyin SEZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında bana destek veren sevgili arkadaşlarım Yük.Met.Müh. Selin ERÇAYHAN, Yük. Met. Müh. Özgür AKKANAT, Yük. Met. Müh.Tokay YAZICI, ve Met.Müh.Hande DEMİRKIRAN'a teşekkür ederim.

Bilimsel alanda çalışmamı her zaman destekleyen, ilgilerini hep hissettiren sevgili anne, baba ve ablama çok teşekkür ederim.

EYLÜL 2003 Derya TOYKAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET ix
SUMMARY xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. BİYOMALZEMELER 3

2.1 Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi 4
2.2 Biyomalzemelerden Beklenilen Temel Özellikler 4
2.2.1 Biyoaktivite 6
2.2.2 Biyollojik Uyumluluk 7
2.2.3 Kemiğe Yakın Elastik ve Mekanik Özellikler 7
2.2.3. Korozyon Dayanımı 7
2.2.4. Uygun Tasarım 8

3. BİYOMALZEMELERIN SINIFLANDIRILMASI 9

3.1 Metalik İmplant Malzemeler ve Alaşımları 9
3.2 Polimer Esaslı İmplant Malzmeler 11
3.3 Seramik Esaslı İmplant Malzemeler 13
3.3.1 Biyoinert Seramikler 15
3.3.2 Biyoaktif Seramikler 15
3.3.2.1 Hidroksiapatit 16
3.3.2.2 Biyoaktif Camlar ve Cam Seramikler 16
3.3.3 Emilebilir Seramikler 17
3.3.4 Biyoseramik Doku Etkileşimleri 17
3.3.4.1 Biyoseramik-Doku Bağlanma Çeşitleri 17
3.3.4.2 Biyoseramik-Doku Arayüzeyi 18
3.3.4.3 Biyoseramik-Doku Arayüzeyinde Kemik 18
3.4 Kompozit Esaslı İmplant Malzmeler 19
3.5 Doğal Malzemeler 20

4. HİDROKSİAPATİT 21

4.1 Yoğun Hidroksiapatit 22
4.2 Poröz Hidroksiapatit 23
4.3 Hidroksiapatit Kompozitleri 24
4.4 Plasma Spraylenmiş Hidroksiapatit 25

5. TİTANYUM 27

5.1 Titanyumun Doku Yanıtı ve Implantasyonu 29
5.2 Hiperhassasiyet Yaklaşımı 30

6. ORTOPEDİK UYGULAMLAR VE BİYOAKTIF KOMPOZİTLER 31

6.1 Kemik Biyolojisi 32
6.2 Kemik Greftleme 34
6.3 İmlplantasyon 36

7. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE SONUÇLAR 37
7.1 Kompozit Üretimi 37
7.1.1 Hidroksiapatit Tozlarının Hazırlanması 38
7.1.2 Hidroksiapatit-Titanyum Kompozitlerinini Hazırlanması 40
7.2 Kompozitin Karakterizasyonu 42
7.2.1 Mikroyapı Karekterizasyonu 42
7.2.2 Mekanik Özelliklerin Karekterizasyonu 45
7.3 In-Vitro Karekterizasyon 48
7.3.1 Yapay Vücut Sıvısı Hazırlama 48
7.3.2 Yüzey Vücut Sıvısı Analizi 49
7.3.3 Yüzey Karekterizasyonu 52
7.4. Tartışma 58

8. GENEL SONUÇLAR 63

KAYNAKLAR 64

EKLER 67

ÖZGEÇMİŞ 76

TABLO LİSTESİ

		Sayfa No
Tablo 2.1.	Dokuların yabancı malzemelere verdikleri tepkiler.....	5
Tablo 4.1.	Hidroksiapatitin tıbbi uygulamalardaki tarihsel gelişimi.....	21
Tablo 7.1.	Hidroksiapatit tozlarının elek analizi sonuçları.....	39
Tablo 7.2.	Titanyum ile pekiştirilmiş hidroksiapatit kompozitlerinin mekanik özelliklerinin her bir grup için hesaplanmış ortalama değerleri …..	45
Tablo 7.3.	Yapay vücut sıvısı hazırlamada kullanılan bileşikler.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa No
Şekil 7.1	Dentin kaynaklı HA'in öğütüldüğü gezegen tipi öğütücü……..…….....	38
Şekil 7.2	Hidroksiapatit tozlarının tarama elektron mikroskop görüntüleri.....	39
Şekil 7.3	Titanyum tozlarının tarama elektron mikroskop görüntüleri	39
Şekil 7.4	Kompozit bileşimlerinin hazırlanmasında kullanılan karıştırıcı.....	40
Şekil 7.5	Toz numuneden pelet oluşturma düzeneği.....	41
Şekil 7.6	Pelet haline getilmiş HA-Ti kompozit numuneleri….....	41
Şekil 7.7	LANTON marka SiC sinterleme fırını.....	42
Şekil 7.8	1300ºC'de sinterlenmiş %10 Ti ile pekiştirilmiş kompozitin genel mikroyapı görüntüsü	43
Şekil 7.9	%10 Ti ile pekiştirilmiş 1300ºC'de sinterlenmiş HA kompozitinin tarama elektron mikroskobu analizi ve gösterilen dört bölge için EDS analizi	44
Şekil 7.10	Kompozitlerin Ti ile pekiştirilme miktarı ve sinterleme sıcaklığına göre yoğunluklarındaki değişim	47
Şekil 7.11	Kompozitlerin titanyum ile pekiştirilme miktarına ve sinterleme sıcaklıklarına göre mikro sertliklerindeki değişim.....	47
Şekil 7.12	Kompozitlerin titanyum ile pekiştirilime miktarına ve sinterleme sıcaklığına göre basma mukavemetlerindeki değişim.....	47
Şekil 7.13	Biyoaktivite deney düzeneği …….....	49
Şekil 7.14	1300^{o}C'de sinterlenmiş %5 Ti içeren kompozitin yerleştirildiği solusyonun zamana bağlı olarak pH değişimi.....	50
Şekil 7.15	1300^{o}C'de sinterlenmiş %10 Ti içeren kompozitin yerleştirildiği solusyonun zamana bağlı olarak pH değişimi.....	50
Şekil 7.16	% 5 Ti içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki kalsiyum iyonları değişimleri.....	51
Şekil 7.17	% 5 Ti içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki fosfor iyonları değişimleri.....	51
Şekil 7.18	% 10 Ti içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki kalsiyum iyonları değişimleri.....	52

Şekil 7.19 % 10 içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki fosfor iyonları değişimleri..... 52
Şekil 7.20 1300^{o}C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde bekletildikten sonra elde edilen TF-XRD grafiği..... 53
Şekil 7.21 1300^{o}C'de sinterlenen %10Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde bekletildikten sonra elde edilen TH-XRD görüntüsü..... 54
Şekil 7.22 1300^{o}C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 1 saat bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü..... 55
Şekil 7.23 1300^{o}C'de sinterlenen %5Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 3 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü..... 55
Şekil 7.24 1300^{o}C'de sinterlenen %5Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü..... 56
Şekil 7.25 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 1 saat bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü..... 56
Şekil 7.26 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 3 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü..... 57
Şekil 7.27 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü 57
Şekil 7.28 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki kesit görüntüsü..... 58
Şekil 7.29 1300^{o}C'de sinterlenen %5Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 1 saat bekletildikten sonraki FTIR grafiği..... 59
Şekil 7.30 1300^{o}C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki FTIR grafiği..... 59
Şekil 7.31 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 1 saat bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü..... 60
Şekil 7.32 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki FTIR grafiği 60

Şekil A.1 1100°C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 67
Şekil A.2 1100°C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 68
Şekil A3 1100°C'de sinterlenen %15 Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 69
Şekil A.4 1200°C'de sinterlenen %5Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 70
Şekil A.5 1200°C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 71
Şekil A.6 1200°C'de sinterlenen %15 Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 72
Şekil A.7 1300°C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 73
Şekil A.8 1300°C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin XRD grafiği..... 74
Şekil A.9 1300°C'de sinterlenen %15Ti içeren XRD grafiği..... 75

BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN TİTANYUM TAKVİYELİ HİDROKSİAPATİT KOMPOZİTLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Görevi iç organları darbelere karşı korumak, ayakta kalmayı sağlayarak vücuda şeklini vermek olan iskelette oluşan hasarlar vücudun işlevlerini kötü yönde etki edecektir. Vücudun kendini onarım gücü yetersiz kaldığında *implant malzeme* olarak isimlendirilen ve sert veya yumuşak dokuların yerine geçen malzemelerin kullanılmasını gündeme gelir. Bu amaçla, vücudun hasarlı, hastalıklı, ve kullanılamaz durumundaki kısımları için özellikle tasarlanmış ve üretilmiş malzemelere biyomalzeme denmektedir.

Kemik hidroksiapatit içerisinden kolajen fiberlerin geçtiği doğal bir kompozit malzemedir. HA, kemik yapısının ağırlıkça %70'ini oluşturmaktadır. İmplant olarak kullanılmaya elverişli malzemeler, fizyolojik ve mekanik yüklere karşı koyarken herhangi bir hasar veya toksik reaksiyon oluşturmamalıdır.

Biyomalzemeler çok çeşitli yapılarda üretilerek, insan vücudunda birçok fonksiyonu üstün kalitede yerine getirme amacıyla geliştirilmektedir. Doğal veya metal, seramik, polimer ve kompozit esaslı olabilen bu malzemeler ortalama otuz yıllık bir geçmişe sahiptir. Seramik esaslı biyomalzemeler biyolojik olarak aktif olduklarından en yaygın olarak tercih edilen malzemelerdir.

Hidroksiapatit kemiğin gözenekli yapısına benzer bir yapıya ve biyouyumluluğa sahip olan bir kalsiyum fosfattır. Tıp ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yüke karşı yeterli dayanıklılığa olmamasından dolayı dinamik yüklerden serbest bölgelere uygundur. Biyolojik olarak vücuda uyumlu bir metal olan titanyum hidroksiapatit'e mekanik özellikleri geliştirmek amacıyla ilave edilebilir.

Biyolojik ortamlarda toksik etki yaratmadığından biyouyumlu olarak tanımlanan titanyum, hidroksiapatit'e takviye olarak katıldığı takdirde tek bir bileşenden elde edildiğinden daha güçlü özelliklere sahip bir yapı elde edilebilir. Titanyum ve alaşımları gelişmiş korozyon dirençleri, mekanik özellikleri, biyouyumlulukları ve aşınma dirençleri nedeniyle yaklaşık 30 yıldır biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. Otogreftler ve allogreftlerle karşılaşılan risklerden dolayı HA ve kompzitleri kemik implant malzemesi olarak artan ilgi görmektedir.

Bu çalışmanın amacı biyoaktif ancak düşük mekanik özelliklere sahip olan HA'in, biyouyumlu ve yüksek mekanik özellikleri olan titanyum ile takviye edilmesi ve sinterlenmesi ile gelişmiş özelliklere sahip biyomalzeme üretimidir

Yeni çekilen insan dişleri, 850°C'de 3 saat boyunca kalsine edilmişlerdir. Kalsinasyon işlemi sonunda elde edilen dentin esaslı HA aseton ve zirkon bilyelerle gezegen tipli değirmende öğütülmüştür. Öğütme sonrası kurutulan HA elek analizine tabi tutulmuş ve 100 ile 150 tane boyutuna sahip HA tozları 45-100 μm tane boyutundaki ağırlıkça %5, 10 ve 15 oranında titanyum tozları ile karıştırılmıştır. Numuneler 350 MPa basınç altında kompaktlandıktan sonra 1100, 1200 ve 1300^{o}C sıcaklıklarında 3 saat boyunca sinterlenmiştir. Daha sonra numunelerin mekanik ve mikroyapısal karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir. Optimum sonuçların elde edildiği numunelerin in-vitro (vücut sıvısı simülasyonu içerisinde bekletilerek) deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bu deneyden elde edilen sonuca göre HA-Ti kompozitleri 5 hafta boyunca vücut sıvısı simülasyonu içerisinde bekletildiklerinde yüzeylerinde oluşan fazının β-$Ca_3(PO_4)_2$ kemiğe bağlanmayı teşvik eden bir yapı olduğu bilinmektedir.

THE IMPROVEMENT OF TITANIUM REINFORCED HYDROXYAPATITE FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

SUMMARY

When a defect occurs in a biological system, it may not be able to resolve some of the pathologies by using traditional surgical methods or leaving it to it's natural healing process. Thus, biomedical implants could be used to undergo the function of resolving similar problems.

Bone is a natural composite material made up of collagen fibers threading through hydroxyapatite [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Hydroxyapatite (HA) makes up about 70 % of bone structure and essentially all of the enamel in teeth. Materials that are ideal to be used as implant materials should withstand physiological and mechanical loads without the formation of any substantial fracture or toxic reaction. There shouldn't be an interaction of the material that will cause a toxic reaction in the body. That is why, in order to satisfy criterion's of successful implant materials, composites could be developed.

Ceramics preferably used at medical applications as implant material are mostly HA based. HA, the main mineral component of natural bone, is a form of calcium phosphate. It is a material stiffer than bone having lower fracture toughness and is highly attractive for hard tissue implants. Applications of HA are restricted to areas free of dynamic load bearing because HA is known for its weakness and brittleness. Titanium by being the most biocompatible metal, when added to HA could improve mechanical properties. Moreover, titanium and it's alloys have been extensively preferred as implant materials for over 30 years due to their excellent mechanical properties and high corrosion resistance. There has not been any evidence gained to suggest that titanium causes hypersensitivity effects. Biocomposite materials lend themselves to long-term hard tissue implants because of their perfect chemical stability, mechanical strength, wear, corrosion resistance and biocompatibility. As a result of the very limited supply of autograft material and the potential health risks associated with the use of allografts, HA and their composites have become increasingly important as bone implant materials

The objective of this study is; reinforcing hdryoxyapatite with titanium in order to obtain a structure that is both biocompatible and has high mechanical properties suitable for load bearing ares in the body**.** First of all, freshly extracted human teeth were calcinated at 850^{o}C to obtain hydroxyapatite from the dentine matter of teeth. Dentine derived HA were wet milled with acetone and zirconia balls and only powders between 100-150μ were mixed by 5, 10 and 15 wt % with Titanium powders having particle size between 45-100μm. After mixing the powders, they

were compacted under 350 MPa and subjected to sintering at 1100, 1200^{o}C ve 1300^{o}C for three hours. The Vickers mikrohardness, Arshimed density and compression tests were carried out and the materials were characterised by scanning electron microscopy and X-ray anaylsis.

The specimens which demonstarted optimum results were subjected to an in-vitro experiment for 5 weeks. This experiment revealed that the HA-Ti specimens containing 5 and 10% Ti sintered at 1300^{o}C, when kept in a simulated body fluid, develop a β-$Ca_3(PO_4)_2$ phase improving bone bonding characterstics of the composite.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Geleneksel cerrahi yöntemlerinin kullanılması veya vücudun doğal iyileşme sürecinin beklenmesi ile çeşitli patolojileri çözmek mümkün olmayabilir. Bu tür sorunlar biyomedikal implantların kullanımı ile giderilebilir [1].

Biyomalzeme tanımı çok geniş bir alanı kapsamaktadır. Canlı dokularla ve/ veya biyolojik sıvılarla arayüzeye sahip olan bütün doğal ve sentetik malzemeleri biyomalzeme olarak sınıflandırmak mümkündür. Biyomalzemelerin başlıca kullanımı, iskelet sisteminin hastalıklı veya zarar görmüş kısımlarının onarımı veya yerine geçmesi şeklindedir. Bu uygulamaların bir çoğunda malzemeler "implant" veya "protez" adını alan araçlar şeklinde kullanılmaktadırlar [2]. Biyolojik uygulamalarda kullanılacak malzemelerden belirli fiziksel, kimyasal, ve mekanik karakteristikler beklenmektedir. Ayrıca malzemenin vücutta kullanım amacı da önemlidir. Örneğin; kemik implantı olarak kullanılacak malzemenin yüksek basma mukavemeti göstermesi gerekirken, bağ(ligament) yerine kullanılacak malzemenin oldukça fazla elastikiyet göstermesi ve yüksek çekme mukavemetine sahip olması istenmektedir. Ancak, biyouyumluluk ve biyoaktiflik, yeni bir greft malzemesinin veya implantın vücutla uyumlu olmasında temel etkendir [3].

Ortalama insan ömrü arttıkça, biyomalzemeler üzerine yapılan çalışmalar ve elde edilen somut sonuçlar da artmıştır. Insan ömrü uzadıkça daha fazla organda, eklemde ve vücudun diğer kritik bölgelerinde de yıpranma artacaktır. Bu nedenle daha kaliteli bir yaşam sağlamak için implant olarak kullanılacak malzemeler daha da fazla geliştirilmelidir. Günümüzde, biyomalzemeler, bütün vücut fonkisyonlarının (iskelet, dolaşım, sinir, v.s...) yerine geçmede veya geliştirmede kullanılabilmektedirler [4].
Biyomalzemeler arasında kullanımı en yaygın malzeme kalsiyum fosfat seramikleridir. Vücudun hasarlı veya hastalıklı bölgelerinin onarımı için yeniden yapılandırma veya yerine geçme amacıyla özel olarak geliştirilen seramikler

biyoseramikler adını almaktadır [5]. Biyoseramikler alümina veya hidroksiapatit gibi çok kristalli, biyoaktif cam, biyoaktif cam-seramik (A/W) veya biyoaktif kompozit olabilir. En çok kullanılan biyoseramikler hidroksiapatit (HA) ve trikalsiyum fosfat(TCP) olmak üzere, kalsiyum fosfat bileşikleridir. Bunun nedeni iskeletle yaklaşık olarak aynı kimyasal kompozisyona, mükemmel biyouyumluluğa sahip olmaları ve uzun süreli kullanım amacıyla canlı vücuda yerleştirildiklerinde (in - vivo) kemik dokusu ile sağlam kimyasal bağ oluşturmaları ve sıkıca bağlanmalarıdır. HA, çeşitli tıbbi ve dental uygulamalarda önemli uygulama alanına sahiptir [6]. HA, kemik ve sert dental dokuların başlıca inorganik içeriklerinin kimyasal ve mineralojik bileşimlerine benzerliği nedeniyle mükemmel biyouyumluluk özelliğine sahiptir [7]. Tüm bu avantajlara rağmen seramiklerin implant olarak kullanmasını sınırlayan bir özellik vardır, o da düşük mekanik özellikleridir. Seramikler ve camlar rijit ve gevrektir [8].

Kemik hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] içerisinden kolajen fiberlerin geçtiği doğal bir kompozit malzemedir. Kolajen fiberler ek güç sağlar ve gerilim altında kemiğin esnemesine olanak tanır. HA kemik yapısının ağırlıkça yaklaşık % 70'ini (hacimce % 40'ını), dişteki enamel yapısının ağırlıkça neredeyse %96'sını ve dentin yapısının ağırlıkça %70'ini oluşturmaktadır [9]. Kemikten daha tok ancak daha düşük kırılma tokluğuna sahip bir malzemedir ve sert doku uygulamalarında oldukça tercih edilir. Senttik HA'in uygulamaları dinamik yüklerden etkilenmeyen alanlarla sınırlıdır. Bu durum HA'in gevrekliğinden kaynaklanmaktadır [3]. Implant olarak kullanılması ideal olan malzemeler kalıcı kırık veya toksik reaksiyon oluşmadan fizyolojik ve mekanik güçlere karşı koyabilecek malzemeler olmalıdır. Malzemenin kanla reaksiyonu olmamalıdır. Bu nedenle Son yıllarda başarılı implant malzemesi kriterlerini sağlamak için biyomedikal uygulamalar için kompozitler geliştirilmiştir [1]. Bu tür malzemelerin geliştirilmesindeki amaç, tek başına kullanıldığında iyi özellikler sağalamayan malzemelerin, çeşitli kombinasyonlarla kullanılması ve iyi özellikler elde edilmesidir [2].

Metallerin veya metal alaşımların, metalik bağları ve sıkı paket kristal yapıları onları yük taşıyabilir implant olarak kullanılabilmelerini sağlarken, ayrıca dental implant olarak kullanılabilmelerini de mümkün kılar. Ancak bir çok metal biyouyumluluk özelliği sağlamaz [2]. Titanyumun (Ti) hiperhassasiyete neden olduğuna dair hiçbir bulgu yoktur. Hafif protezlerin kullanılması bir avantaj olduğundan düşük yoğunluğa

sahip olan Ti tercih edilmektedir. Biyouyumluluğu en yüksek metal olan Ti, HA'e ilave edildiğinde mekanik özellikleri geliştirebilir. Mükemmel mekanik özellikleri ve yüksek korozyon dirençleri nedeniyle titanyum ve alaşımları 30 yılı aşkın süredir implant olarak tercih edilmektedirler [1].

Biyokompozitler mükemmel kimyasal stabiliteleri, mekanik dayanımları, aşınma ve korozyon dirençleri ve biyouyumlulukları nedeniyle uzun süreli kullanımlı sert doku implantları olarak idealdirler. Kemik yerine kullanılacak olan bir malzemenin ideali, otogrefte yakın özelliklerde olup, en azından biyouymlu ve osteokondüktif olmalıdır ki vücudun doğal kemik üretim işlemi zamanla implante edilmiş malzemeni yerine Otogreftlerin (kişinin kendi dokularından sağlanan dolgu malzemesi) sınırlı miktardaki mevcudiyeti ve allogreftlerle (kişiye kendinden başka canlılardan sağlanan dolgu malzemesi) bağdaştırılan potansiyel sağlık sorunları nedeniyle HA ve kompozitleri kemik implantları olarak artan bir ilgiye sahip olmuşlardır [1].

Bu çalışmaının amacı biyomedikal uygulamalarda kullanılabilecek HA-Ti kompozitlerinde, değişen oranlarda Ti ilavesi ile mekanik özelliklerdeki değişimin sinterleme sıcaklığının fonksiyonu olarak belirlenmresi ve optimum sonuçların elde edildiği kompozitlerin in-vitro karakterizasyonunun gerçekleştirilmesidir.

2. BİYOMALZEMELER

2.1 Biyomalzemelerin Tanımı veTarihçesi

Biyomalzeme alanında somut gelişmeler ancak 1960'lardan itibaren, malzemelerde, üretim teknolojilerinde ve ameliyat tekniklerinde kritik bir düzeyin üzerine çıkılması ile sağlanmış 1980'li yıllarda insan kemiğinin içeriği ve yapısı daha tutarlı bir biçimde karakterize edilmiştir. Günümüzde gerekli bölgede kemik geliştirmek mümkündür. Böylece sadece belirli genişlik ve uzunluktaki implant yerleştirmek dışında, aynı zamanda estetik görünümü ve fonksiyonelliği daha iyi sağlamak mümkün kılınmıştır. Kullanılmış olan implant miktarları istatistiklerle belirtilecek olursa, biyomalzeme ve sağlık endüstrisine sağladığı ekonomik etki görülebilir. Bugün bu malzemelerin kullanımı dünya piyasalarında 10 milyar doların üstünde bir ticaret hacmine ulaşmıştır [10,11]. Çözülmesi gereken sorun, malzemenin hastanın kullandığı süre boyunca istenilenleri sağlamasıdır. Gelecekte bu sürenin, günümüzde kullanılanların 2 katı fazla, yaklaşık 15-30 sene olması amaçlanmaktadır. Bu malzemeler, iskelet sistemini zayıflatan; osteoporoz ve artrit gibi hastalıklara sahip insanlara göre de tasarımlanmalıdır. Canlı doku karakteristiği olan kendi kendini onarma gibi özelliğe sahip olan malzemeler üzerinde çalışılması gerekmektedir. Bu nedenle, malzemeler, dokuların yerine geçen değil de, yenilenmelerini sağlayacak türde olmalıdır. Kullanılan implant miktarının artması ile hastaların ömürlerinin artması beklentisi de artmış, ve vücutlarında implant taşıyan hastaların yaş ortalamalarında da düşüş sağlanmıştır [2].

2.2 Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler

Malzemeler canlı vücuda yerleştirildiklerinde, gösterdikleri doku tepkisi başlıca 2 gruba ayrılabilir. Bu tepkiler toksik veya toksik olmayan tepkilerdir. Eğer verilen tepki toksik ise, canlı yapının o implantı kabul etmediği, ve çevre dokuların öleceği anlamına gelmektedir. Eğer verilen tepki toksik değilse, malzeme ya biyolojik olarak aktif değil, yani inerttir ki bu durumda farklı kalınlıkta fiberimsi doku oluşmaktadır.

Bir diğer olasılık biyolojik olarak aktif olması, yani malzemenin doku ile güçlü bağ oluşturabilmesidir. Son bir olasılık malzemenin resorbable olması ve çevre dokular tarafından yerine geçilmesidir. Biyomalzemelerin canlı vücutta gösterebileceği tepkiler Tablo 2.1.'de gösterilmiştir [12].

Herhangi bir malzemenin vücuda yerleştirilmesinin uygun olmasını sağlayan en önemli özelliği, biyouyumlu olması ve ters bir doku tepkisi vermemesidir. Implant malzemesinin fizyolojik veya mekanik yükleri taşıyabilmesi, ve bulunduğu ortamda herhangi bir tepkiye ve hasara yol açmaması gerekir. Malzeme kanla etkileşime girmemelidir [13].

Biyoinert malzemelerin vücutta herhangi bir tepki vermemelerinin nedeni, termodinamik stabiliteleri nedeni ile ortamdaki kimyasallarla kimyasal reaksiyona girmemeleridir. Sonuç olarak hücreler malzemelere bitişik yaşarlar fakat onlarla bağ oluşturmazlar. Çoğu zaman yerel hücreleri mekanik hasardan korumak amacıyla implant yüzeyine yakın bölgelerde, koruyucu fiberimsi hücreler büyür. Implant olarak kullanılan ilk malzemeler biyoinert malzemelerdir. Bu malzemelere örnek olarak alümina, zirkonya ve titanyum oksit verilebilir. Bu malzemeler çok güçlü olabilirler ancak yerel hücrelere bağlanma göstermezler. Bu durum, yüklerin mekanik anlamda iletilmesini gerektirir [13].

Biyoaktif malzemeler, malzeme ile doku arasında bağ oluşumuyla sonuçlanan, malzemenin arayüzeyinde spesifik bir biyolojik tepkime sağlayan malzemelerdir [14]. Biyomalzmeleri ayrıca metal, polimer, seramik, doğal veya kompozit easlı olup olmamalarına göre de sınıflandırmak gerekir.

Tablo 2.1. Dokuların yabancı malzemelere verdikleri tepkiler [12].

VERILEN TEPKI	**DOKU YANITI**
Toksik	Çevre dokular ölür
Toksik olmayan/Biyolojik olarak aktif olmayan	Değişken kalınlıkta fiberimsi doku oluşumu
Toksik olmayan/ Biyolojik olarak aktif	Değişken kalınlıkta fiberimsi doku oluşumu
Toksik olmayan/Emilebilir	Çevreleyen dokunun malzemenin yerini alması

2.2.1. Biyoaktivite

Biyoaktif malzemeler daha yeni geliştirilen malzemelerdir. Bu tür malzemeler, yerel hücrelerle bağ oluşturmak için etkileşime girerler. Bu nedenle, hücrelerden ve hücrelere yük iletmek için kullanılabilirler. Genelde hücreler malzemeye tamamen bitişik büyürler fakat bazı durumlarda malzemeyi zamanla tamamen sindirebilirler. Bağlanma ve emilme konusunda çok az bilgi edinilmiştir. Fakat Hench, protein ve şekerin biyoseramiklerle çeşitli kimyasal ortamda organize bir şekilde bağlanabileceğini göstermiştir ve biyoseramiklerin DNA benzeri zincirleri oluşturmada nasıl katalizör gibi davrandıklarını ve hayatın kökenine olan etkisi üzerinde çalışmaktadır.

Temel biyoaktif seramikler, düşük silikalı camlar ve çeşitli kalsiyum fosfatlardır. Bu kalsiyum fosfatlar kemikle oldukça birbirlerine benzerdir. Biyoaktif seramikler yüzey aktifliği arttırmak amacıyla genelde oldukça poröz yapıda üretilirler. Genelde kemiğin alümina veya HA'in porları içerisine büyümesini sağlamak için 0.3-0.4 mm yapısında üniform porlar oluşturulur [13].

Biyoaktif malzemelerin en büyük dezavantajı; düşük mukavemetli olmalarıdır. Bu nedenle çoğunlukla kompozit olarak kullanılırlar. Uygulamalarda genellikle bir biyoaktif malzemenin, bir biyoinert malzeme üzerine kaplama olarak kullanılması tercih edilmiştir. Ancak bir başka seçenek ise biyouyumlu fiber veya partikül ile pekiştirilmeleridir. Bu bize üretilecek malzemenin istenilen biçimde oluşturabilmeyi ve özelliklerini önceden tahmin edebilme olanağını sağlamaktadır [13].

Biyoaktif camları diğer biyoaktif seramiklerden ayıran başlıca özellik, büyük bir aralığı kapsayan kimyasal özelliklerinin ve dokulara bağlanma oranlarının kontrol edebilme imkanıdır. Belirli bir tıbbi uygulamaya uygun, spesifik özelliklere sahip cam tasarımlamak mümkündür [15].

Biyoaktif camların, cam seramiklerin ve biyoaktif seramiklerin yaygın bir karakteristiği de yüzeylerinin kolojen doku lifleri ile biyolojik olarak aktif olan hidroksi karbona apatit (HCA) katmanı oluşturmalarıdır [16]. HCA tabakası yüzey ve dokularla bağlanma arayüzeyi oluşturmaktadır [15]. Biyoaktif implant üzerinde

oluşan HCA katmanı, kemiğin fazına yapısına kimyasal ve yapısal olarak eşdeğerdir. Bu eşdeğerlik ara yüzeyde bağlanmanın gerçek sebebidir [16].

Biyoinert ve biyoaktif malzemelerin özelliklerinin değerlendirilmesi sonucu, bütün biyoaktif malzemelerin zayıf mekanik özelliklere sahip oldukları belirlenmiştir [17].

2.2.2. Biyolojik Uyumluluk

İmplant malzeme canlı bünyeye yerleştirildiğinde, doku tarafından rededilebilir, tamamen kabul edilebilir, veya tamamen reddedilebilir ya da bazı komplikasyonlar ile bünye içerisinde tutulabilir. Ancak hedef, hiç bir komplikasyon yada kötü etkiye meydan vermeksizin implant malzemesinin bünye tarafından kabul edilmesidir Biyoaktiflik, biyouyumluluğun özel bir türevidir. Biyouyumluluk kavramı iki gereksinim içerir. Bunlardan ilki; malzeme dokuda ters bir etkiye neden olmamalıdır ayrıca yerleştirildiği bölgeye nispeten uzak organ ve fonksiyonları etkilememelidir. Ikinci olarak da; fizyolojik ortam malzemenin implant olarak kullanılmasını sağlayan özelliklerini kötü biçimde etkilememelidir [16].

2.2.3. Kemiğe Yakın Elastik ve Mekanik Özellikler

Biyouyumuluk bir malzemin implant olarak kullanılabilmesinin birinci şartıdır. Ancak bir malzemenin biyomalzeme olması için en önemli ikinci şart, kemik ile benzer mekanik özellikler göstermesi gereğidir. Bu tip malzemelerin enerji emme kapasitesi de devamında kemiğe oranla düşük olacaktır. Benzer zorluklar diğer malzeme özelliklerinin uymaması durumunda da görülecektir [16].

2.2.4. Korozyon Dayanımı

Cerrahi nakillerde dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan birisi de korozyondur. Yüksek döngülü gerilimler ve korozivitesi yüksek sıvılar malzemeleri etkiler. Bünyedeki ortam metaller için yüksek korozyon koşulları oluşturacak dinamik bir ortamdır. Metaller korozyona uğradığında oluşacak ürünler bünye için tehlike oluştururlar. Bundan dolayı malzeme gerekiyorsa fizikokimyasal ve mekanik özellikler açısından yeteri miktar değiştirilerek uygulanabilir. Ayrıca doku-nakil arayüzeyinde yalıtılarak uygulanmış toksik nakiller korozyon sonrasında alerjik ve karsinojenik tepkimelere girebilirler. Bu nedenle uygulanan implant malzemelerin mümkün olduğunca hiç korozyona meydan vermeyecek şekilde olması büyük

zorunluluktur [16]

2.2.5. Uygun Tasarım

Yukarıdaki tüm kriterleri sağlayan mükemmel bir malzeme bile doğru tasarlanmadığı takdirde umulmadık hasarlara neden olabilir. Bu nedenle kullandığımız malzemenin normal yapısal özelliklerini kullanabileceğimiz, cihazla uyumlu optimum bir tasarım gerçekleştirilmesi çok önemlidir [16].

3. BIYOMALZEMELERIN SINIFLANDIRILMASI

Biyomalzemelerin birinci neslini diş dolguları oluştururken, daha kritik olan eklem ve kardiyovasküler implantlar da oldukça yaygındır. Her ne kadar bu tarz implantlardan başarı sağlandıysa da, yani nesil biyomalzemeler daha uzun süre kullanılabilecek ve uzayan insan ömrünün göz önünde tutulmasıyla bu doğrultuda tasarımlanmalıdır [18].

İkinci nesil biyomalzemeler, vücut dokularını taklit etmeli ve hem sağlam gelişmiş cerrahi yöntemlere hem de endüstriyel yeniliklere taban oluşturmalıdır. Vücutta uzun süre kullanılacak başarılı bir biyomalzemenin temel gereksinimleri; biyouyumlu olması (yani toksik olmaması) ve uygun mekanik özelliklere (tokluk ve mukavemet) sahip olmasıdır [9]

Implant olarak kullanılan malzemeler metal, polimer ve seramik, doğal ve kompzit esaslı malzemlerdir. Bu malzemeler farklı uygulamalarda, farklı amaçlar için kullanılırlar.

3.1. Metallik İmplant Malzemeler ve Alaşımları

Metallerin veya metal alaşımlarının sıkı paket kristal yapıya ve metallik bağlara sahip olması onların ortopedik uygulamalar gibi geniş bölgelerde olduğu gibi dental uygulamalarda da yük taşıyan implantlar olarak veya içsel yerleştirme gereçleri olarak kullanılmalarını sağlar. 316 L paslanmaz çelikleri, titanyum alaşımları ve kobalt alaşımları, uygun bir şekilde üretildiklerinde, kalça protez parçaları olarak yüksek çekme mukavemeti, kırılma ve akma mukavemeti, düşük reaktiflik ve iyi tokluk sağlarlar. Malzeme seçimi kullanılma amacına paralel olarak yapılmalıdır. [18]

Metaller ve polimer implantlar, eğer implantasyon sabitleştirme işlemi sağlam bir şekilde yapılırsa ve implant-doku arayüzeyinde herhangi bir hareketlilik olmazsa klinik olarak başarılı bir şekilde kullanılabilirler. Ancak, bu tür implant malzemeler öyle bir yüklemeye maruz kalıp, implant-doku arayüzey hareketi oluşursa lifimsi kapsül tabakası bir kaç yüz

mikron kalınlığına ulaşabilir. Bu durumda implant-doku arayüzeyi çok çabuk bir şekilde gevşemeye uğrayabilir. Bu tür bir gevşeme zamanla değişik nedenlerle klinik başarısızlığa neden olabilir. Bu başarısızlığa yol açan nedenler implant malzemesinin kırılması ya da implant malzemesi ile birleşik olan kemiğin kırılması şeklinde gelişir.

Paslanmaz çelikler, kırık tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Ortopedik cerrahide kullanılan diğer malzemelerle karşılaştırıldığında, paslanmaz çelikler yüksek elastik modül ve çekme mukavemeti gösterirler. Ayrıca bu tür çelikler iyi sünekliğe sahip olduklarından soğuk işlem uygulanması soru yaratmaz. Bu pratikte oldukça önemli bir noktadır. Çünkü cerrahlar çoğu zaman plakaları kemiğin anatomik yapısına uygun hale getirmek için eğmektedirler. Yapay bağlantılarda ise paslanmaz çeliklerin kullanımı yorulma problemi nedeniyle pek uygun değildir. İnsanın bir yılda ortalama bir milyon adım attığı ve kalça bağlantılarına vücudun iki üç katı kadar yükün baskı kurabildiği düşünülürse yorulma probleminin önemi ortaya çıkar Dökme paslanmaz çelikler, büyük tane boyutları ve düşük yorulma mukavemetleri nedeniyle, ortopedik uygulamalar için uygun değildirler. 316LVM (düşük karbon, vakumlu ergitme) malzemesi en uygun olanıdır. [19]. Ancak paslanmaz çelikler zayıf biyolojik uyumluluğa sahiptirler ve bu nedenle kemik veya yumuşak bir doku ile tamamen birleşmeleri mümkün değildir. Örneğin paslanmaz çelik vücutta kemiğe yakın bir yere yerleştirildiğinde kemik ile metal arasında mikroskopik seviyede ince bir lifsi doku oluşur. Bu olay, implantın başarısının doku ile bütünleşmesine bağlı olduğu uygulamalarda paslanmaz çeliğin kullanımını engeller [10].

Bu avantajlar ve dezavantajlar göz önünde tutulduğunda paslanmaz çeliklerin (316 L); tıbbi implant olarak kullanılması başarılıdır denilebilir. Hem paslanmaz çelik hem de Co-Cr alaşımları korozyona karşı dirençlerini yüzeylerinde oluşan CrO_2'ye borçludurlar. Fakat implantasyon sırasında bu yapının çizilmesi engellenmelidir . Co-Cr alaşımları, korozyona karşı geliştirilmiş ilk alaşımdır. 1938 yıllarının başında Venable bu çalışmalarla ilgili ilk raporu vermiştir. Iskelet protezlerinde seçilen metale dikkate etmek gerekir. Modifiye edilmiş Co-Cr alaşımı ile Avrupalı ortopedik implant üreticileri 1972 yılında tanışmıştır. Bu modifiye alaşım 35 % Ni içermektedir ve bu nedenle MP35N olarak bilinmektedir. Dövülmüş ve ısıl işleme tabi tutulanlarının çekme mukavemetleri paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımlarınkinden daha yüksektir [19]. Paslanmaz çeliklerle karşılaştırıldığında, daha yüksek elastik

modül, mukavemet ve sertlik; daha düşük süneklilik ve talaşlı şekillendirilebilirlik gösterirler. Ayrıca yorulma özellikleri kalça protezleri ve yapay bağlantılar için yeterlidir ve genellikle bu amaçla kullanılırlar [10]. Fakat alerjik bünyeli vücutlarda kullanılmaları önerilmemektedir [20].

Implant olarak kullanılması daha güvenilir malzemelere olan gereksinim, artan implant talebi ile doğru orantıda artmaktadır. Modern cerrahi ve diş hekimliğ uygulamalarında mükemmel kimyasal inertlikte ve mekanik mukavemette malzeme kullanımını amaçlamaktadır. Ticari saflıkta tittanyum, biyouyumluluğu nedeniyle toksik etki yaratmamakta ve biyomalzemelerde en çok tercih edilen metallerin başında gelmektedir [11]. Titanyumun biyomalzeme olarak kullanılması hakkında detaylı bilgi Bölüm 5'te verilmiştir.

3.2. Polimer Esaslı İmplant Malzemeler ve Alaşımları

Polimerik esaslı malzemeler çok çeşitli yapıda üretilebildikleri için geniş uygulama alanına sahiptir. Polimerler tekrarlayan ve uzun zincirler halinde birbirlerine bağlı küçük birimlerden, veya izomerlerden oluşmaktadır. Esneyebilir yapısı bu malzemelerin plastik çöp torbalarından lastik tekerleklere değin bir çok yaralı uygulamalarda kullanılabilmelerine imkan tanımıştır. Bir çok malzemede üretim koşulları polimer zincirlerinin birbirleriyle zincirin boyu sırasınca birleşmelerine izin vererek, geniş bir yelpazede mekanik özellikler elde edilmesine neden olur. Bu çapraz-bağlanma olarak bilinir. Çapraz bağlanma, malzemelerin yoğunluğunu arttırarak mukavemetlerini ve sertliklerini geliştirebilir. Fakat çapraz bağlı malzemeler genelde esnekliklerini kaybederek gevrekleşirler [18].

Poletilen (PE) malzemesinin tıpta kullanımı polimerlerin geniş kullanımlarına bir örnek oluşturmaktadır. Ticari olarak üç kalitede ulunmaktadır. Bunlar düşük, yüksek ve ultra yüksek moleküler ağırlıkta PE'dir (UHMWPE-Ultra High Molecular Weight Poly Ethylene) [21]. Malzemenin üretimine bağlı olarak, PE elastik ve esnek, veya sert olabilir. UHMW polietilenin yumuşak yüzeyi diğer malzemelerle oldukça düşük sürtünme sağlayarak, yapay eklemlerde uzun ömürlülüğü sağlamaktadır [18].

Polimerlerin yapay doku, organ veya cihazların yapımında tercih edilmesine yol açan başlıca avantajları; çok değişik kimyasal kompozisyon ve biçimde üretilebilmeleri, çok çeşitli kaynaklardan elde edilebilmeleri (petrokimya ürünü, mikrobiyolojik

kökenli, canlı dokusu kökenli) gelişmiş üretim teknolojileri sayesinde çok sayıda ve çok karmaşık tasarımların kolaylıkla gerçekleştirilebilmesidir.

Polimerlerin dezavantajları; bozunmamaları (vücut ortamının etkisiyle, sıcaklık ve pH nedeniyle, vb) için yapım ortamlarına konan kimyasallar ve polimerik ürünlerinin üretimlerini kolaylaştırması için eklenen bazı maddelerin zaman içinde vücut ortamına sızma potansiyelidir.

Polimer esaslı biyomalzemelerin kullanım yerleri aşağıda verilmiştir;

1. Tamamen vücut dışında; yapay kalp, kalp kapakçığı göğüs, diş implantları, intra oküler lensler damarlar, omuz, kalça, eklem protezleri.

2. Kısmen vücut dışında; kalp akciğer cihazında, hemodiyaliz sistemlerinde kullanılan polimerik membran ve kateterler, kartütler ile vücut içi bilgi toplamaya (sıcaklık, pH, glikoz miktarı vb.) yönelik bazı biyosensörler ile vücut içi ile dışı arasında uzanmaktadır.

3.Tamamen vücut içinde olabilir; katarakt için, kontakt lensler, yapay deri, derinin dış yüzeyinden vücut içine uzun sürelerle ve sabit düzeyde ilaç salan kontrollü ilaç salım sistemleri (nitrogliserin gibi kalp ilaçları, skopolamin gibi mide bulantısı ilaçları), göz kapağı içine yerleştirilen ilaç salım sistemleri (glakom için atropin) ya da kozmetik amaçlı yapay doku malzemeleri tamamen vücut dışı kalan polimerik biyomalzemeleri oluştururlar

Biyomedikal amaçlı polimerlerin kullanımları biyolojik ortamda bozunmadan kalmaları yönünde veya zamanla bozunması yönünde olabilir. Örneğin; kalça protezinde vücutta parçalanmayan, yüksek yoğunluklu polietilen kullanılır. Fakat, kırık tedavisi amacıyla kullanılan polimerden yapılma bir vidanin kırık tedavi olduğunda ya da vücuda uzun süreyle ilaç (kan pıhtılaşmaması için heparin, doğum kontrolü için hormon vb.) salmak amacıyla yerleştirilen kontrollü ilaç salım sistemlerinin içerdikleri aktif madde boşalıp işlevleri sona erdiğinde kalan boş polimerik maddenin vücutta yerleştirildiği noktada kendiliğinden parçalanması tercih edilir. Böyle bir durumda, vücutta bozunan (ancak bozunma ürünleri toksik olmayan) polimerler seçilir [10].

3.3. Seramik Esaslı İmplant Malzemeler

Seramikler inorganik, metallik olmayan ve çeşitli kombinasyonlarda iyonik ve kovalen bağ içeren bileşiklerdir. Biyomedikal uygulamalarda yük taşıyan bölgelerde ve dişçilik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Seramiklerin genel olarak özelikleri; sert, yüksek aşınma dayanımı, gevrek, refrakter, termal izolasyonlar, elektrik izolasyonları ve yüksek oksidasyon direncidir[22]

Seramiklerin birçoğu yüksek young modülü, düşük elastisite, sert ve gevrek yüzeye sahip olmaları ile tanımlanır. Total kalça implantasyonları gibi yük taşıyan uygulamalarda kullanılabilirler. Poröz seramik malzemeler çok daha düşük mukavemet değerleri sergilerler fakat metalik implantlar üzerinde kaplama olarak kullanılmaları oldukça yararlıdır. Kaplama malzemesi implantın doku bağlanmasını, çevre dokuların içerine büyüyerek, mekanik olarak bağlanmasına izin veren poröz yüzeyi ile gerçekleştirir [18].

Vücudun hasarlı, hastalıklı veya aşınmış kısımlarında kullanılmak üzere tasarlanan ve üretilen seramiklere "biyoseramikler" adı verilmektedir. Daha evvel de belirtildiği gibi biyoseramikler, çeşitli fazlarda üretilmektedirler. Tek kristalli (safir), çok kristalli (alümina veya hidroksiapatit), cam (biyocam), cam-seramik (A/W cam seramik) veya kompozit olabilirler. HA ve alümina implant malzemelerde en yaygın olarak kullanılan seramiklerdir.

Seramik ve camlar sağlık endüstrisinde, insan vücudu dışında uzun bir süre kullanılmışlardır. Insan vücudu içinde kullanımları nispeten yenidir. 1960'lı yıllara kadar seramiklerin biyomalzeme olarak kullanımı sistematik ve detaylı olarak gelişmemiştir. Bu konuda ilgi ilk olarak yüksek aşınma dirençli ve biyouyumlu yüksek saflıktaki inert oksit malzemelere yoğunlaşmıştır. Ancak reaktif seramik malzemeler giderek önem kazanmaktadır. Örneğin alümina kalça protezleri sadece 20 seneye yakın bir süredir kullanılmaktadır [23].

Biyoseramikler genelde sert iskelet dokularını onarmak veya bu dokuların yerine geçmede kullanılırlar.Başarıları, makul bir süre içerisinde dokularla uygun bir bağ oluşturmaları ve ömür boyunca bu bağı korumaları, bu sırada da ters doku tepkileri yaratmamaları ile ölçülür. Geçici veya sürekli kullanımı amaçlanan imlplant malzeme üretiminde iskeletin veya dokuların hastalıklı veya zayıflamış

fınksiyonlarını iyileştirmek ve korumak amacıyla kullanılırlar. Herhangi bir uygulamada kullanılacak seramik malzeme insan vücudunun korozif ortamında gerekli mukavemet, tokluk, kırılma direnci, aşınma direnci ve biyouyumluluğu göstermelidir. Malzeme özelliklerini kullanılacak bölgeye göre planlamak ve değişmiş olan geometrileri ve gerilim dağılımını göz önünde bulundurarak implant-kemik (doku) arayüzey bağının yıkımı ve implant aşırı geriliminin oluşumu engellenmelidir [24].

Seramik malzemelerinin çoğunun stabil olması ve iyonize olmaması nedeniyle implant olarak kullanımları uygundur. Ancak birçok biyomedikal uygulamada, ister biyoaktif ister inert olsun, in vivo olarak sağlıklı ve etkili davranış göstermedikleri belirlenmiştir. Bu durum kompozitleri üzerine ilgiyi arttırmıştır.

Biyoseramik kompozitler 3 kategoriye ayrılabilirler:

1. Biyoinert
2. Biyoaktif
3. Biyodegradable

Bu kategorilerden herhangi birinde, seramik faz pekiştirici, matriks veya her ikisi birden olabilir. Inert malzemeler minimum biyolojik tepki verip, yüksek aşınma dayanımı olan malzemelerdir. Biyoaktif seramikler, gelişmiş kemik-doku yanıtı verip kemik ile bağlanma sağlarlar. Resorable malzemeler, implante edildiklerinde normal doku yerlerine geçer ve böylece uzun süre kullanım sonucunda görülecek etkilerden sıyrılmış olurlar.

Bu malzemelerden inert malzemeler, çekme gerilimi altında zayıf kalan mekanik özellikleri nedeniyle vücutta kullanımları çok uygun değildir. Biyoaktif malzemeler ise daha evvel açıklandığı gibi, yetersiz çekme mukavemetine ve kırılma tokluğuna sahiptir. Emilebilir malzemeler ise resorbsiyon nedeniyle çok hızlı kuvvet kaybına uğrarlar. Zamanla bozunup yerlerine doğal dokuların geçmesi şeklinde tasarlanırlar. Dokuların yenilenmelerine neden olurlar.

Biyoseramik kompozitlere örnek olarak aşağıdakiler verilebilir;

- Inert; karbon fiber ile pekiştirilmiş karbon, karbon ile pekiştirilmiş kemik cementi, karbon fiber ile pekiştirilmiş polimerik matrisli malzemeler,
- Biyoakif; A-W Cam Seramikler, paslanmaz çelik fiberler ile pekiştirilmiş biyocam, titanyum fiber ile pekiştirilmiş biyoaktif cam, zirkonya ile pekiştirilmiş A-W cam seramik, kalsiyum fosfat partikülleri ile pekiştirilmiş polietilen,
- Emilbilir; kalsiyum fosfat fiberleri ile pekiştirilmiş poliaktik asit. [10,21]

3.3.1 Biyoinert Seramikler

Bir seramiğin, biyomalzeme olarak potansiyeli fizyolojik ortamla uyumlarına bağlıdır. Biyoseramikler, insan vücudunda bulunan iyonlardan (Ca, K, Mg, Na, v.s..) ve düşük toksik özellik gösteren iyonlardan (Zr & Ti) oluşmaktadır. Bu nedenle vücutla uyum sağlamaktadırlar. Inert biyoseramikler, fizyolojik ortamda bulundukları uzun zaman dilimi sırasında çok az veya hiç kimyasal değişim göstermezler. Eğer, seramikler kimyasal veya mekanik bozunma gösterirlerse, bozunma ürünlerinin konsantrasyonu bitişik dokularda, insan vücudunun doğal düzenleyici mekanizmaları ile kolayca kontrol edilir.

Immobilize inert biyoseramiklere doku yanıtı, çok ince (birkaç milimetre veya daha az) fiberimsi yapıyla sonuçlanmaktadır. Fizyolojik sistemle mekanik bağlanırlar.

Inerte yakın seramiklerden en çok kullanılan implant alüminadır. Yüksek yoğunluk (3,98gr/cm^3), yüksek safiyet (>99.5%) Al_2O_3, mükemmel korozyon dayanımı, biyouyumluluğu, yüksek aşınma direnci ve mukavemeti nedeniyle yük taşıyabilir kalça ve diş implantlarında tercih edilmektedir Zirkonya da tıbbi uygulamalarda yer edinmiştir. Titanyum oksit (TiO_2), baryum titanat ($BaTiO_3$),ve kalsiyum alüminat ($CaOAl_2O_3$) gibi diğer seramiklerde deneysel olarak test edilmiştir [21,25] .

3.3.2 Biyoaktif Seramikler (Kalsiyum Fosfat Seramikleri)

Kalsiyum fosfat esaslı biyoseramikler, tıpta ve dişçilikte 30 seneyi aşkın süredir kullanılmaktadır. HA, aynı zamanda kemiğin temel mineral bileşimi olan bir kalsiyum fosfat türüdür. HA'e olan ilgi kemiğe olan benzerliğinden ötürüdür. Kemikten daha tok, fakat daha düşük kırılma tokluğuna sahip ve sert doku implantı

olarak oldukça yaygındır. HA kullanımı, dinamik yüklere maruz kalmayan bölgelerde kullanılabilmek ile sınırlıdır. Biyoaktif veya biyoresorbable olması tercihine göre farklı fazlardaki kalsiyum fosfat seramikleri kullanılabilir.

3.3.2.1 Hidroksiapatit (HA)

Bölüm 4'te detaylı bilgi verilmiştir.

3.3.2.2 Biyoaktif Camlar ve Cam Seramikler

Biyoaktif seramikler, çeşitli bileşimlerde üretilen cam, seramik, cam-seramik ve kompozitlerin implant olarak kullanımıyla kemik ile implant arasında kuvvetli bir bağ oluşumunun sağlanabildiği biyomalzemelerdir. Bu amaçla birçok biyoaktif cam özel kompozisyonlarda hazırlanmaktadır. Biyoaktif cam ve cam-seramiklerin karakteristik özelliği, implantasyon sonrasında yüzeyin kinetik özelliklerine bağlı olarak yüzeyde oluşan bağ kuvvetinin zamana bağımlı değişimidir. Yüzeyde oluşan biyolojik olarak aktif HCA arayüzeyde kemik ile bağlantının oluşmasını sağlar. Biyoaktif implantlarda oluşan bu HCA fazı kemikteki mineral fazına yapısal ve kimyasal olarak benzer özellikler gösterir ve arayüzeyde bağlanmayı kolaylaşır. Biyoaktif malzemeler, doku ile yüksek mekanik kuvvetlere karşı direnebilecek seviyede bir arayüzey oluşturmalıdır [25].

Biyoaktif camlar, değişik oranlarda SiO_2, Na_2O, CaO ve P_2O_5 içeren çeşitli bileşimlerde camlardan oluşur. Bu camları geleneksel soda-kireç-silika camlarından ayıran üç önemli bileşim farkı vardır. Biyoaktif camlar ağırlıkça % 60'dan az SiO_2, yüksek miktarlarda Na_2O ve CaO ve yüksek CaO/P_2O_5 oranı içerirler. Bu bileşimsel farklılık, özellikle vücut sıvıları gibi sulu ortamlarda yüzeyi oldukça aktif hale getirir.

Birçok biyoaktif SiO_2 camı ağırlıkça % 45 SiO_2 içeren 45S5 ismiyle formüle edilir (S ağ yapıcı anlamındadır) Klinikte kullanılanlar arasında en önemli biyoaktif cam seramik Prof. Yamamuro ve Kokuba tarafından geliştiren A/W cam-seramiğidir. A/W cam-seramiği mükemmel mekanik özelliklere sahiptir ve kemik ile oldukça yüksek bir arayüzey bağ mukavemeti oluşturmaktadır. [25].

Biyocamları diğer biyoaktif seramik ve cam seramiklerden ayıran temel özellik, kimyasal özelliklerinin ve dokulara bağlanmalarının kontrol edilebilmesidir. Herhangi bir tıbbi uygulama için biyocam istenilen bir türde biyocam tasarlamak

mümkündür. Bu durum cam-seramikler için de geçerlidir ancak heterojen mikroyapıları nedeniyle daha sınırlı miktarda uygulama alanı bulurlar [21]

Biyocamların kırılma tokluk değerlerin kortikal kemik ile olan uyumsuzluğu nedeni ile düşük gerilime maruz kalan bölgelerde kullanılmları daha yaygındır. Bu sınırlama tıbbı uygulamalarda camların, seramiklerin ve cam-seramiklerin genel bir özelliğidir Biyocamların yoğunlukları yaklaşık olarak 2.45 g/cm^3 'tür; mukavemetleri 100-200 MPa ve kırılma toklukları da 1.2-2.6 $MPa*m^{1/2}$'dır [21].

3.3.3 Emilebilir Seramikler (Resorbable)

Tri-kalsiyumfosfat (TCP) seramikleri kemik dolgu malzemesi olarak bir kaç yıldır kullaılmaktadır. İmplant yüzeyinde kemik dokularının büyümesini sağlaryıp zamanla kemiğin yerlerine geçmesini sağlarlar. Biyoactif camlar ve cam-seramiklerin bileşimleri değiştirilerek vücut içersinde emilebilir yapılmaları mümkündür [21].

3.3.4 Biyoseramik-Doku Etkileşimleri

Biyoseramiklerin dokular ile oluşan etkileşimleri, arayüzeylerinin karakteri ve kemik ile olan uyumları implant malzemenin göstereceği performansın kontrol edileblmesi açısından önemlidir.

3.3.4.1 Biyoseramik-Doku Bağlanma Çeşitleri

Doku bağlanma mekanizması tamamıyla implant-doku ara yüzeyinde oluşacak olan reaksiyona bağımlıdır.

Bir biyoaktif malzemenin bir uygulama için uygunluğu bağlanmanın zamana bağımlılığı, bağlanma kuvveti, bağlanma mekanizması, bağlanma zonunun kalınlılığı, mekanik kuvveti ve kırılma tokluğu ve benzeri parametreler doğrultusunda değişmektedir.

Biyoaktif malzemeden istenilen biyolojik aktivite, malzemenin canlı vücut dokusu ile kaynaşıp, temas halinde olduğu kemik ile arayüzeyde kuvvetli bir bağ oluşturmasıdır. Böylece, implantın herhangi bir mekanik sabitleştirme yöntemi (vidalama gibi), kemik çimentosu (polimetilmetakrilit gibi) kullanılmadan kemik ile sabitleştirilmesi sağlanır. Biyoaktif malzeme ile kemik arasında ki arayüzeyin

mukavemeti o denli yüksektir ki implant malzemenin bağlantı halinde bulunduğu kemikten ayrılması için ya implantı çevreleyen kemik yapısını ya da implantı kırmak gerekir. Biyoaktivite kavramı geniş bir bağlanma oranı aralığına ve arayüzeysel bağlanma tabaka kalınlığı aralığına sahip oldukça geniş bir malzeme sınıfı aralığında yer alan değişik türde biyoaktif malzemeyi içerir. Daha evvel de belirtildiği gibi bunlar biyoaktif cam, biyoaktif cam-seramik, A/W içeren cam-seramik ve biyoaktif kaplamalar (poroz Ti alaşımı üzerine HA kaplama gibi) gibi malzeme grupları sıralanabilir. Bütün biyoaktif implantların ortak özelliği, vücuda yerleştirildiklerinde, implantasyon sırasında yüzeylerinde oluşan ve çok kristalli agglomeralar olarak gelişen HCA oluşturmalarıdır. HCA tabakası, kolojen fibriller agglomeralar ile kaynaşır ve böylece inorganik implant tabakası dokunun organik bileşenleri ile bağlanır [10].

3.3.4.1 Biyoseramik-Doku Arayüzeyi

Canlı doku içerisine yerleştirilmiş hiçbir malzeme inert değildir. Her malzeme bulundukları doku çevresinde bir tepki ile karşılaşır. Bu tepki bir çok faktöre bağlıdır ve dört grupta toplanır;

1. Toksik yanıt; malzeme toksik ise çevre dokuları ölür
2. Toksik olmayan ve biyolojik olarak aktif olamayan (inerte yakın); belirli kalınlıkta fiberimsi doku oluşumu. Örneğin alümina ; (Al_2O_3), zirkonya
3. Toksik olmayan ve biyolojik olarak aktif (biyoaktif); arayüzey bağı oluşumu. Örneğin; HA, biyoaktif camlar ve biyoaktif cam seramikler
4. Toksik olmayan ve çözünen; çevreleyen doku onun yerine geçer. Örneğin; tri- kalsiyum fosfat (TCP)

Implant malzemesinin çevre dokuları öldürmeyen veya doku sıvıları ile taşınabilen kimyasallar yayan, bu şekilde de hastaya sistematik hasar veren türde olmaması gerekmektedir. Seramik implantlara olan yoğun ilginin bir nedeni toksik özelliklerinin olmamasıdır.

Genel implant-doku yanıtı; arayüzeylerinde yapışık olmayan fiber kapsül oluşumudur. Metaller ve çoğu polimer bu tarzda bir oluşuma neden olur. Alümina ve

zirkonya gibi biyolojik olarak aktif olmayan, inerte yakın seramikler aynı oluşuma neden olurken kimyasal olarak inert olmaları nedeniyle optimal koşullarda çok ince bir fiber yapı oluştururlar[21,26]

3.3.4.3 Biyoseramik-Doku Arayüzeyinde Kemik

Biyoseramik implantların çoğunluğu kemik (kanselöz (süngersi) ve kortikal)) ile temas halindedir. Genelde arayüzeyde bulunan kemik, yaştan dolayı veya hasarlı olmasından dolayı yapısal olarak zayıftır. Kalitesi implant yüzünden veya yerleştirme yöntemi yüzünden çok daha kötüye gidebilir. Kemiğin yerel ölümü gerçekleşebilir, özellikle eğer kemik dolgusu (PMMA) implantla mekanik bağlanma sağlamak için kullanıldıysa.

Kemik "gerilim" altında yüklenmelidir. Eğer implant kemiğe uygun yüklenmezse kesme gerilimi oluşur. Implantın daha yüksek elastisite modülü, yükün neredeyse tümünü taşımaya neden olur. Kesme gerilimi, yükün en düşük olduğu, veya tamamen basma altında olduğu yerde kemiği zayıflatacaktır. Basma altında yüklenmemiş, veya yüklenmiş kemik resorpsiyona neden olacak biyolojik değişime uğrayacaktır [26]

3.4 Kompozit Esaslı İmplant Malzemeler

Seramiklerin, metallerin ve polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri birbirlerinden farklıdır. Kompozitler aslında bu üç grup malzemenin karışımıdır. Kompozit malzemeler üzerine olan ilgi son 30 yılda büyük bir artış göstermiştir. Bu türde malzeme geliştirmenin amacı, elementel halde özelikleri yetersiz olan malzemeleri bir arada kullanarak, gelişmiş özelliklere sahip malzemeler geliştirmektir [27]. Yirmi birinci yüzyılın başlarında insanlık doğal kaynaklarda kıtlığın başladığı bir döneme girmiştir. Başlıca kısıtlayıcı faktörlerden biri madenciliktir ve daha karmaşık ve pahalı olmaya başlamıştır. Ayrıca, zengin ve ulaşılabilir hammadde depozitleri zamanla tükenmektedir. Eksik olan malzemelerin yerine konulabilecek mümkün eşdeğerler için hesaplamalar, daha verimli malzemeler kullanmaya dayalı teknolojilerin teşviki gereklidir. Yeni teknolojiler ile üretimde yapılan işlemlerde düşük kayıplar, yapının servis ömrünün uzatılmasının sağlanabilmesi, daha az malzeme harcanması, korozyon kayıplarını minimuma indirme ve yeniden işleyip kullanılır hale getirme mekanizmaları tanıtılmalıdır. Bu istekler yeni kompozit malzemeler tarafından karşılanabilmektedir [28]. Implant

olarak kullanılması ideal olan malzemeler, herhangi bir hasar veya toksik reaksiyon oluşumuna neden olmadan her türlü fizyolojik ve mekanik yükü taşıyabilmelidir. Bu nedenle, başarılı implant malzeme kriterlerini sağlayabilmeleri için biyomedikal uygulamalar için de kompozit malzemeler geliştirilmektedir

3.5. Doğal Malzemeler

Doğal malzemelerin implant malzeme olarak kullanılmalarının en büyük avantajı, vücut ortamında mükemmel biyouyumluluk göstermeleridir. Sentetik malzemelerle karşılaştırıldıklarında, doğal malzemeler genellikle toksik etki göstermezler. Doğal malzemelere örnek olarak kolajen verilebilir. Genellikle lifimsi yapıda bulunan kolajen memeli canlılarda bulunan en yaygın proteindir [29].

4. HIDROKSİAPATİT (HA)

Bir kalsiyum fosfat birleşiği olan HA kemik ve dişlerdeki mineral yapılarla aynı kompozisyondadır. "Apatit" terimi benzer yapıya sahip ancak aynı bileşime sahip olmayan bileşik ailesini tanımlamaktadır. Bu nedenle apatit bir tanımlamadır ve bileşim anlamına gelmez. HA, spesifik olarak kalsiyum hidroksiapatit, belirli bir kimyasal kompozisyona; $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ve kristolografik yapıya sahiptir. Hegzagonal sisteme aittir. Kemik, dentin ve enamel gibi sert dokular organik (kolajen) ve inorganik (biyolojik apatite) bielşenlerden oluşan doğal kompzit malzemelerdir. Biyolojik apatitler, kalsifiye dokuların mineral fazları ve bazı patolojik kalsifikasyonlardan oluşmaktadır ve saf HA'ten stokiyometri, bileşim, kristallite ve fiziksel ve mekanik özellikler açısından ayrılmaktadır [21]. Literatürde yapılan çalışmalarda, hem X-ışınları difraksiyonları hem de tarama elektron analizleri ile, doğal HA'in, kanselöz (sert doku) kemiğin mineral kısmı ile hem porozite hem de kimyasal yapı olarak neredeyse tıpatıp benzediğini göstermiştir . HA vücuda implante edildiği zaman, kimyasal özelliklerini sayesinde, mükemmel bir şekilde adapte olur. Kemik ve HA implantları arasında kuvvetli bir bağ oluşur. Kemik / apatit yüzeyleri arasıda bir fibröz kapsülasyon oluşmaz ve implant yabancı cisim reaksiyonuna sebep olmaz. Son birkaç senedir HA üzerine olan büyük ilgi adeta patlama noktasındadır ve hemen hemen her hafta yapılmış bir yayına tesadüf edilebilmektedir. HA diş hekimliğinde implant malzemesi olarak 1971'de Monroe ve arkadaşları kullanmışlardır. Son çalışmalara göre özellikle dolgu malzemesi olarak kullanılan saf HA malzemesi oldukça başarılı olmuştur. HA'in tıbbi uygulamalarda kullanımının tarihsel gelişimi Tablo 4.1'de verilmiştir [30,31].

Tablo 4.1 Hidroksiapatitin tıbbi uygulamalardaki tarihsel gelişimi[30].

TARİH ve KAYNAK	AÇIKLAMA
1971(Monroe ve ark.)	HA kemik ve diş implant malzemesi olarak önerildi
1974 (Hubbard)	HA ortopedik implant malzemesi olarak önerildi
1975 (Nery ve ark.)	HA periodentik tedavi için önerildi
1976 (Aoki ve ark.)	HA hayvanda diş kökü implantı olarak kullanıldı
1977(Jarcho ve ark.)	HA kemik bağlanması kanıtlandı
1978 (Boyne ve ark.)	HA tozu periodontal tedavi amaçlı kullanıldı
1980 (Ducheyne ve ark.)	HA tozu metal implantlarda, kemik gelişimini uyarma amaçlı kullanıldı
1987 (Thomas ve ark., Cook ve ark.)	HA plazma püskürtme ile titanyum implant üzerine kaplandı

HA, poröz veya biyoçözünürdür. Bir başka deyişle osteokondüktifdir. Yani kemik implantın çevresinde ve içerisinde büyüyebilir, doğal doku yerine geçtikçe de yavaşça çözünür. Yine de mühendisler HA kullanımında bazı sorunlarla karşılaşırlar. Bütün diğer seramikler gibi HA gevrektir. Kırılma tokluğu(K_{Ic}) 1,0 MPa*$m^{1/2'}$ı geçmemektedir (insan kemiği: 2-12 MPa*$m^{1/2}$). Bir implant malzemesi çevre kemik yapısından daha kuvvetli olmak zorundadır. Eğer vücutta travma oluşursa, kemiğin kırılması implantın kırılmasından daha iyidir; çünkü kemik kendini onarabilir. HA insan vücudu gibi sıvı ortamlara yerleştirildiğinde de kuvvetinden kaybeder. Yük uygulandığında çatlamaya karşı daha dayanıksız olur. Bu nedenle saf HA, implant malzemesi olarak kullanılmaya çok elverişli değildir.HA implantlarının bir dezavantajı da Weilbull modulünün (n) sıvı-nemli ortamlarda (n= 5-12) düşük olmasıdır. Bu nedenle, HA seramiklerinin tek başlarına dişler ve kemikler gibi yük taşıyan bölgelerde kullanılmaları doğru değildir [21].

HA'in mekaniık özelliklerini geliştirmek amacıyla çok çeşitli takviye malzemeleri ile birlikte kullanılması gündeme gelmiştir. Bu takviyeler partikül, visker, plaka kısmen stablize edilmiş zirkonya (PSZ), nano partiküller gibi çok değişk çeşitliliktedir. Üzerinde durulması gerekn bir nokta ise bu şekilde elde edilen kompzitlerin saf HA kadar biyouyumlu olup olmadığıdır [21].

4.1. Yoğun Hidroksiapatit

HA yoğun veya makroporöz yapıda üretilebilmektedir (500μ. por boutlarında). Yoğun hidroksiapatitler büyük çoğunlukla, tozların pelet haline basılıp, daha sonra toz partiküllerinin ısıl işlem ile katı hal difüzyonuna uğramasının sağlanması ile elde edilmektedir. Böyle bir işleme "sinterleme" denilmektedir. Sinterleme sıcaklığı, süresi ve tane boyutu dağılımı gibi değişkenler ile istenilen yoğun şekil elde edilebilir. "Yoğun" HA, hacimce %5'ten az poroziteye sahip olması ile tanımlanmaktadır. Sinterleme işlemi son ürün yapısının sağlamlığını arttırır. Tozun ilk tane boyutunu değiştirmek, ürün malzemenin por boyutlarını belirler, ki bu da direk olarak yoğunluğu, ve mukavemeti etkiler. Küçük tane boyutları, daha kuvvetli seramik sağladıkları için tercih edilirler ancak tane boyutu azaldıkça, malzemenin biyouyumluluğu da azalmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki, seramikleri mümkün olan en düşük sıcaklıkta sinterlemek, biyouyumluluğu en yüksek malzemeyi oluşturmaktadır [21,30].

Saf HA'in Ca/P molar oranı 1.667'dir. Eğer Ca/P oranı 1.67 ise x-ışınları difraksiyonunda sadece HA gözlenecektir; eğer Ca/P oranı 1.67'den daha düşükse, alfa tri-kalsiyum fosfat [α-TCP: $Ca_3(PO_4)_2$], beta tri-kalsiyum fosfat [β-TCP: $Ca_3(PO_4)_2$], ve tetra- kalsiyum fosfat (TTCP: $Ca_4P_2O_9$) HA fazı ile birlikte sinterlenmiş malzemede sinterleme ortamına ve şekline bağlı olarark var olucaktır. Eğer Ca/P oranı 1.67'den daha fazla ise yapıda HA ile birlikte CaO fazı buylunacaktır. Daha düşük Ca:P oranlarında HA'in yukarıda bahsedilen fazlara ayrışma miktarı artacaktır [21].

Yoğun HA'in mekanik özellikleri apatit toz özelliklerine, kompaktlama ve sinterleme şeklinden etkilenmektedir. Mikroporozite miktarının artması ile basma mukavemeti gibi mekanik özelliklerde düşüş gözlemlenmiştir [21].

4.2. Poröz Hidroksiapatit

Poröz HA seramikleri genelde kemik tedavi uygulamlarında kullanılmaktadır. Makroporöziteye sahip malzemelerin yoğun malzemelerle kıyasla gelişmiş biyouyumluluk göstermeleri nedeniyle yük taşımayan bölgelerde kemik dolgusu olarak kullanılmalarına olan ilgi artmıştır

Poröz implant malzemelerin en büyük avantajı kemiğin büyümesine ve mekanik olarak tutunmasına imkan tanıyan bir yüzey oluşturmalarıdır. Genelde 100 μm por boyutu kullanılmaktadır. Porozitenin neden olduğu dezavantajlar ise kompakt malzemenin mekanik özelliklerini düşürmesi ve yüzey alanını genişletmesi nedeniyle korozyona ve çözünmeye müsait alan miktarını arttırmasıdır.

Poröz HA oluşturmanın en yaygın yöntemi naftalin içeren kalsiyum fosfat tozlarının izotatik kompaktlanması ve sinterlenmesi şeklindedir [21]

4.3. Hidroksiapatit Kompozitleri

Biyoseramiklerin geleceği, seramiklerin ve polimerlerin kompozitlerine doğru yönelcektir. Polimerler çok kuvvetli fakat düşük biyoaktiflikleri nedeni ile biyouyumlu değildirler. Osteokondüktif de değildirler ve por sistemleri yoktur. Bu nedenle canlı hücrelerin implantı infiltre etmeleri ve arayüzeysel bağ oluşturmaları imkansızdır. Çok esnek olduklarından tek başlarına yapay sert doku fonksiyonunu yerine getirmeleri imkansızdır. Ancak, seramik ve polimer kompoziti oluşturulduğunda özellikleri değişmektedir. Yapılan en son çalışmalarda, Alman mühendisler, kemik kadar güçlü ve kemiğin elastik modülünün iki katı kadar olan bir seramik-polimer kompoziti oluşturmuşlardır. Bu kompozit, seramik malzemenin poröz yapısının korunarak biyoaktifliğin arttırılmasını sağlamasıyla özgün bir çalışmadır.

Doğal kemiğin implantın yerine geçebilmesi için, sert doku implantı olarak kullanılması amaçlanan kompozit malzemenin iyi mukavemetli, düşük ağırlıklı, biyouyumlu, osteokondüktif ve biyoemilebilir olması gereklidir. Her ne kadar zor olsa da, bu alternatif doğal kemik dokusu kullanmaktan daha sağlıklı ve ekonomiktir [21,31].

Matriks malzemesine göre sınıflandırılan temelde üç tip biyomedikal kopozit mevcuttur;

i) Polimer matriksli kompozitler
ii) Metal matriksli kompozitler (HA/Tİ, HA/Ti6Al4V.gibi)
iii) Seramik matriksli kompozitler (Paslanmaz çelik/HA, Cam/HA)

Kompozitlerin biyoaktivitelerine göre yapılan sınıflandırmada da üç tip biyomedikal kompozit mevcuttur;

i) Biyoinert kompozitler
ii) Biyoaktif kompozitler
iii) Biyoresorable kopozitler

Biyomedikal kompozitlerde kullanılan takviye malzemeleri genelde fiber veya partikül şeklindedir. Kompozitin dayanıklı olamsı amaçlandığından, fiber veya partikül takviyelerin, matriksten daha sert ve kuvvetli olması istenir.
Takviye malzemesinin şekli, boyutu ve boyut dağılımı, takviye özellikleri ve hacim veya ağırlıkça yüzdesi, takviye malzemesinin veya matriksin biyoaktivitesi, matriks özellikleri (moleküler ağırlığı, tane boyutu...gibi) ve takviyenin matriks içinde dağılımının homojenliği kompozitin özelliklerini etkilemektedir [32].

HA'in mukavemetini arttırmanın bir başka çözüm yolu ise, viskerler gibi pekiştirici yapılar ilave etmektir. Viskerler çok küçük olduklarından kristal yapıları neredeyse mükemmel olup bilinen en güçlü malzemelerdir. Birçok seramik ve metal yapının mukavemetini arttırmak için eklenirler. Fakat viskerler kolayca biyodegradable olmazlar ve bazı çalışmalarda kanserojen oldukları ispatlanmıştır. Bu nedenle implant uygulamalarından tamamıyla çıkartılmışlardır [21].

4.4 Plazma Spraylenmiş Hidroksiapatit

Her ne kadar seramik üretim yöntemlerinde daha tam mükemmeliyet sağlanamadıysa da, HA'i klinik olarak kullanılabilmeyi sağlayan yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde sert doku yerine geçecek malzeme olarak metal üzerine HA kaplayarak, çevre dokuların implant ile arayüzey bağı oluşturulması sağlanmıştır. Malzemelerin yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi veya özelliklerinin çevresel etkilere karşı

korunabilmesi için yüzeylerinin koruyucu bir tabaka ile kaplanması yaygın olarak kullanılmaktadır. Seramik kaplamaların yüksek sıcaklık dayanımlarının çok iyi olması, özellikle gaz türbin teknolojisinde kullanımına imkan sağlamıştır. Son yıllarda plazma sprey prosesinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. ilk zamanlar manuel şekilde gerçekleşen proses, zamanımızda tamamen robotik ve bilgisayar kontrollü olarak uygulanmaktadır. Bunun sonucu kaplamalar daha yoğun bir şekilde gerçekleştirilirken, kaplama kalitesi de yükselmektedir [13].

Metal altlık üzerine poröz HA kaplayarak kemiğe direk bağlanabilen biyouyumlu bir yüzey elde edilebilmektedir. HA kaplamalar sadece metallere değil, ayrıca Ti alaşımlarına, Co-Cr alaşımlarına, karbon implantlara ve sinterlenmiş zirkonya ve alümina seramiklere de uygulanabilmektedir. HA kaplamalar α-TCP, β-TCP, TTCP ve CaO gibi vücut sıvısında çöznüerek kaplamaların degredasyonuna neden olan fazlar içermemelidir [21]

5.TITANYUM

Titanyum metali adını, mitolojide dünyanın ilk oğulları anlamına gelen Titan kelimesinden almıştır. 1791 yılında Gregor tarafından keşfedilmiş ve Klaproth tarafından 1795 yılında isimlendirilmiştir. Saf olmayan Ti Nilson ve Pettersson 1887 yılında hazırlanmış ancak metali saf halde (% 99.9) 1919 yılında Hunter, çelik potada $TiCl_4$'ü sodyum ile pişirerek elde etmiştir.

Meteorlarda ve güneşte Ti mevcut olduğu belirlenmiştir. Yeryüzünde, en çok bulunan 9.uncu elementtir. Hemen her zaman volkanik taşlarda ve sedimentlerinde mevcuttur.Rutil, ilmenit mineralleri halinde ve titanatlarda ve birçok demir cevheri içerisinde bulunmaktadır. Ayırca kömür külünde, bitkilerde ve insan vücudunda da bulunmaktadır. Titanyumun atom numarası 22, sembolü Ti ve atom ağırlığı 47.9'dur.

Kroll 1946 yılında titanyumtetraklorürü magnezyum ile indirgeyerek titanyumun ticari olarak üretilebileceğini göstermiştir. Günümüzde daha ziyade bu yöntemle üretilmektedir.

Saf haldeki Ti, parlak beyaz bir metaldir. Düşük yoğunluğa, yüksek mukavemete, mükemmel korozyon direncine sahiptir ve kolay üretilebilir. Doğal Ti atomik ağırlığı 46-50 olan 5 izotopa sahiptir. Hepsi stabildir.

Ti çelik kadar güçlü ancak % 45 daha hafiftir. Alüminyumdan % 60 daha ağır, ancak iki kat daha güçlüdür. Titanyum metal tozunun (%99.95) ücreti yaklaşık olarak $100/lb'dir [33,34,35].

Titanyum ve alaşımları, 1960'lardan itibaren biyomalzeme olarak geliştirilmiştir ve tıbbi araçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. Mükemmel mukavemet, düşük elastik modül ve yüksek korozyon direncine sahip olmaları nedeniyle her gün artan ilgi görmektedir [20].

Insan vücudu tarafından oldukça iyi tolere edilen Titanyum, yetişkin insan vücudunda 1.5 ve 11 ppm oranında bulunmaktadır. Dalak ve adrenaller titanyumun depolanmasında başlıca görev alırlar [10].

Titanyum ve alaşımları termodinamik olarak stabil bir film ile kaplıdır, ki bu özelliği sayesinde mükemmel korozyon dayanımına sahiptir [23]. Ti, kalınlığı angstrom mertebelerinde olan bu kararlı oksit tabakasını oluşturarak yaklaşık 10^{-9} saniye gibi bir sürede tekrar pasifleşir. Bu oksit yüzeyi nedeni ile seramiklere benzetilmiştir. Fakat bu ince tabaka, metalin çevre ile etkileşimini engellememektedir. Yüksek pasifleşme oranı, kolay kalınlık kontrolü, yüzeyde hasar halinde anında tekrar oksit tabakası oluşumu, kimyasal saldırılara yüksek direnç, kemikle uyumlu elastik modül özellikleri titanyumun kemik içi implantlarda tercih edilir bir malzeme olmasına sebep olmuştur. En pasif durumunda bile Ti tamamen soy bir metal değildir, iyon çözünümü belli bir dereceye kadar olur fakat titanyumun çözünme ürünleri nerdeyse kimyasal olarak soydur. Bu sınıfa dahil olan (ve cerrahi uygulaması olan diğer metaller) metaller, pasif olarak adlandırılabilecek ve metalden çevresine malzeme transferini gerçekleştirecek bir koşuldadır. Titanyumun ve alaşımlarının biyoaktifliğine yönelik analizler, salınan bu metal ürünün miktarına dayandırılmıştır. Ti'un biyouyumluluğu çevre sıvılara ve dokulara verdiği minimal düzeydeki etkiden kaynaklanmaktadır [25].

Biyomalzeme olarak titanyum ticari saflıkta Ti ve Ti-6Al4V olmak üzere iki şekilde kullanılır. Saf Ti mekanik özellikler açısından zayıftır ve genelde protez üzerine poroz kaplama olarak sıkça kullanılmıştır. Poroz kaplamalar kalça protezlerinde ve diş implantlarında, kaplamadaki porların içinde kemik büyümesini sağlamak amacıyla sık sık kullanılırlar. Yapay bağlantı ve yerleştirme tedavilerinde yaygın kullanılan Ti6Al4V alaşımları, paslanmaz çelikler ve kobalt-krom alaşımlarının yaklaşık yarısı kadar bir elastik modüle sahiptir [10]

Ticari saflıktaki titanyum, %100 saf değildir. Az miktarda oksijen, demir, karbon, azot ve hidrojen içerir. Kimyasal bileşimdeki bu küçük farkların malzemenin fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerinde çok büyük etkileri vardır. Azot, karbon, hidrojen ve demir gibi elementler kararlılığı arttırır ve mekanik ve fizikokimyasal özellikleri iyileştirir.

Ticari saflıktaki titanyumun yoğunluğu (4.5g/cm^3) ve elastik modülü (lOOGPa) düşüktür, akma dayanımı 170-480 MPa arasında, çekme dayanımı ise 240- 550 MPa arasındadır [29].

Ortopedik cerrahide yük taşıyıcı implantların elastik modülü, oluşan gerilme yoğunlaşması olayı nedeniyle oldukça önemlidir. Normal yüklemelerde kemik ve implant malzeme arasındaki yük paylaşımı, kemik ile implant malzemenin elastik modüllerinin birbirine göre oranının bir fonksiyonu olarak meydana gelir. Eğer implant malzemenin elastik modülü kemiğinkinden daha yüksekse, kemiğin üzerine gelen yük daha az olacaktır ve bu da gerilme yoğunlaşmasına sebep olarak kemiğin zamanla bozunmasına sebep olabilmektedir. Yoğun kemiğin elastik modülü 1-20 GPa civarındadır. Titanyum alaşımlarının elastik modülü 120 MPa civarındadır. Paslanmaz çelik ve kobalt-krom alaşımlarının elastik modüllerinin 200 GPa civarında olduğu bilindiğine göre titanyum alaşımlarının daha düşük gerilme yoğunlaşmasına neden olacağı açıkça görülmektedir. Ayrıca titanyum alaşımı paslanmaz çelik ve kobalt-krom alaşımlarından daha düşük bir yoğunluğa sahiptir. Ancak titanyum esaslı alaşımların biyolojik olarak uyumlu oldukları da histolojik deneylerle kanıtlanmış olup tek dezavantajı oldukça pahalı olmasıdır [10].

5.1 Titanyumun Doku Yanıtı ve Implantasyonu

Ti oldukça biyouyumlu bir malzeme olarak kabul edilir. Spesifik olarak, Ti ile host arasındaki doku etkileşimi incelendiğinde, yararlı histolojik yargılar elde edilmiştir. Albrektesson et al. Kemik dokusu ve Ti'un sadece çok ince, yaklaşık olarak 20 nm kalınlıkta kalsifiye olmamış doku tabakası ile ayrıldığını göstermişlerdir [25].

Ti'un doku uyumu, ilk önce 1940 yılında Bothe et. al tarafından incelenmiştir. 1951 yılında Leventhal metali tavşanların kemik ve yumuşak dokularına yerleştirmiştir. Elde ettiği sonuçlar benzerdir. Mükemmel korozyon dayanımı, Clarke ve Hickmann tarafından 1953 yılında yayınlanan elektrokimyasal çalışmaları sonucu belirlenmiştir [25].

Geçmiş çalışmalardan elde edilen bulgular, Ti vida ve levhaların, diğer metallere oranlar kemik tarafından çok daha iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu çalışmalarda metal çevresinde osteolitik aktivite ve bitişik yumuşak dokularda kayda değer doku reaksiyonu görülmemiştir. Ti'un klinik olarak kullanılmasından bir süre sonra yumuşak dokunun rengini kaybetmeğe başladığı görülmüştür. Bu durum, Ti'un çözünmesine ve sonradan ortaya çıkan yığılmasına bağlanmıştır. Kötü bir etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Meachim ve Williams Ti implantlara bitişik yumuşak dokuların uğradığı değişimleri incelemişlerdir. Birçok numunede oluşan renk kaybı kaydedilmiş ve nötron aktivasyon analizleri yumuşak dokularda titanyum varlığını doğrulamıştır. Normal seviyelerde 50 ppm -100 ppm olan değerlerin, 2000 ppm civarına yükselerek implanttan etrafına metal salınımı belirlenmiştir [20].

5.2 Hiperhassasiyet Yaklaşımı

Biyouymululuk kavramında hastanın metallere olan hassasiyeti önemlidir. Fakat elde edilen çalışma sonuçları, hep paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımlarının alerjik tepkilere neden olduğunu göstermiştir. Bu durum, bu malzemelerin içerdiği Co, Ni ve bazı Cr bileşiklerinin bazı ciltlerde hassasiyet yaratmasından kaynaklandığı söylenebilir. Daha evvel de belirtildiği gibi Ti'un hiperhassasiyete neden olduğuna dair hiçbir bulgu elde edilmemiştir. Özellikle bu nedenle alerjik bünyeli insanlarda kullanımı tercih edilmelidir. Ni, Co-Cr alaşımı ve özellikle Co'ın hücre kültürü içerisinde toksik olmasına rağmen, Ti'un böyle bir etkisi görülmemiştir [20].

6. ORTOPEDIK UYGULAMALAR ve BIYOAKTIF KOMPOZITLER

Tıp branşlarında başta ortopedik cerrahi, estetik cerrahi, kulak-burun-boğaz ve diş hekimliğinin çeşitli bilim dallarında bu tip greft malzemelerinin kullanımı geniş yer bulmuştur. Ortopedik cerrahide, gerek travma sonucu, gerekse operasyon sonucunda kemik gelişimini hızlandıracak dolgu malzemelerine ihtiyaç vardır.

Kemik kandan sonra en çok transplante edilen dokudur. Osteokondüktif özellikleri bulunan inorganik kemik grefti materyalleri başlıca, kalsiyum fosfat seramikleri ve polilaktik asit polimerlerinden oluşmaktadır. Daha evvel de belirtildiği gibi seramikler arasında en çok ilgiyi ise biyo-aktif özellikleri nedeniyle hidroksiapatit (HA) ve trikalsiyum fosfat çekmektedir

İdeal bir greft kemik defektine uygulandığı zaman, doku içinde kırık iyileşmesine benzer cevap oluşturmalıdır. Hasar başlangıçta hematom (kan pıhtısı) ile doludur ve bu aşamalı olarak mezenkimal hücreler, osteoblastlar ve fibroblastlar tarafından iki hafta içinde istilâ edilir ve bunu da 6 hafta içinde osteoid oluşumu izler. Bütünüyle kemik iyileşmesi ve süngerimsi yapının sağaltımı 12 haftayı bulur. Osteokondüksiyon amaçlı bir malzeme planlar iken, kemiğin interstisyel yapısını taklit etmek mantıklı görünmektedir [30,37].

Normalde aynı vücudun başka bir yerinden alınan allograft, sağlam bir bölgede yeni bir kemik travmasına yol açmaktadır. Bu da daha geç bir kemik iyileşmesini hazırlamaktadır. Bu tip vakalarda TCP dışında başka bir kalsiyumfosfat seramiği HA kullanılmaktadır. HA kalsinasyon yöntemi ile kemik, diş gibi doğal kaynaklardan elde edebilmekte ve de sol-jel gibi kimyasal çöktürtme yolu ile de üretimi yapılmaktadır. Sığır ve insan kaynaklı greft malzemeleri oldukça yukarıdaki malzemelerden daha da yoğun kullanılmakta iken, son zamanlarda yoğunluk kazanan AIDS ve Kreuz Jacopsan (deli dana) gibi hastalıklar, kullanım potansiyelini düşürmüştür. Bu tip dolgu malzemesi alınacak donörlerin çok sağlıklı olması grekmektedir. Daha bir yığın keşif edilmemiş olası hastalıklar, bu tip kullanımı

kısıtlamaktadır. Ve kalsinasyon yöntemi ile hazırlanmış malzemelerin kullanımı gözde olmaktadır [31, 37].

Ortopedide seramik esaslı greft malzemelerinin kullanımı çok yaygındır. Şu anda kullanılanlar otojen (hastanın kendinden) veya allogen (diğer insan veya sığırlardan) kemik dolgularıdır. Otojen kaynakların sınırlı olması ve çok tehlikeli hastalıkların (deli dana, AIDS) varlığı allogen dolguları sorgulamaya başlamıştır. Allogreftlerde yabancı proteinler bulunabilmektedir. Bizim yöntemimizde insan veya hayvan kökenli kemikler yüksek ısılarda işlenme sonucu proteinlerden tamamen arıtılmıştır. Solgel gibi yöntemlerle Merck safiyetinde kimyasallarla bu tip Ca-fosfat esaslı biyoseramiklerin eldesi mümkündür. Bu tip malzemeler arasında hidroksilapatit (HA), trikalsiyum fosfat (TCP) seramikleri sayılabilir [16].

6.1. Kemik Biyolojisi

Her ne kadar cansız gibi gözükse de kemik aslında canlı ve kendini devamlı yenileyen poröz bir yapıya sahiptir. Kemik hidroksiapatit yapısı içerisinde sarmalanan kolojen protein fiberlerden oluşmaktadır. Kolojen fiberler kemiklerin gerilim altında esnemesine izin verir .

Kemik, vücutta bir çok gerekli fonkisyonu oluşturan oldukça karmaşık bir doku yapısıdır. Bu fonksiyonlardan birkaçı; iç organların korunması, kırmızı ve beyaz kan hücresi üretimi ve kalsiyum, fosfat ve diğer önemli iyonların depolanmasıdır [9,25]. “Kemiğin yapısı ve fonksiyonlarındaki her bir değişim kemiğin iç yapısında temelli değişimlere neden olur ve bu da dış cephe uyumunda temelli değişimlere neden olur.” Wolff kanunu olarak da bilinen bu söz iskelet bozukluklarında çeşitli klinik uygulamaların çözülmesini sağlamıştır. Kemik biyolojisi, fizyolojisi ve ortopedik araştırmalardaki yeni gelişmeler, kemik hücrelerinin mekanik uyarımı sağlayan mekanizmalar hakkında da bilgi edinilmeye neden olmuştur. Bu mekanizmalar kemik hücrelerini de kapsayan sürekli kemik modellemelerinde de yer almaktadır [11].

Kemik, hücrelerden (osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositlerden) ve osteoidlerden (kolojen ve glikosaminoglikanlar (GAG'ler)) oluşan extracellular matriksten ve mineralden (HA) oluşmaktadır [12]. HA'i çözündürmek amacıyla asitler ve kolajenleri parçalamak amacıyla enzimler üreten osteoklast hücrelerinin faaliyeti sonucu kemik hücreleri kendini yeniler. Kalsiyum ve proteinlerin salınımı sonucu osteoblast adlı diğer hücreler yeni matriks oluşturarak HA ve kolajen mineralize eder ve oluşturur. Bazı büyüme faktörleri (kemik morfojenetik proteinleri gibi) kemik hücrelerinin kendisi tarafından üretilerek kemik yeniden şekillenmesi işlemini arttırmak veya azaltmak yönünde olur [11].

Yetişkin bir insanın iskeleti %80 kortikal kemikten ve %20 kanselöz (trabeküler) kemikten oluşmaktadır. Kortikal kemik yaklaşık olarak %10 poroziteye ve sadece osteositler, canaliculi ve kan damarları için alana sahiptir. Ancak kanselöz kemik, %50-90 porözdür. Bu porozite elastik modülü ve basma mukavemetini etkileyerek, kortikal kemiğinkinden yaklaşık on defa daha azaltır, ki bu uzun kemikte 18 Gpa ve 130 MPa'dir. Kanselöz kemiğin morfolojisi, süngerimsidir. Yapısı ayrıca bal peteği gibidir. Bu nedenle mükemmel şok absorblayıcısıdır. Kemiğin şaftları tipik olarak iç kısımda oyuk olup burada ki başlıca gerilim eğilme gerilimidir Kemiğin basma mukavemeti en yüksek mukavemet değeridir. Kemiğe kesme mukavemeti uygulandığında mukavemeti yaklaşık olarak %65 düşmektedir [18].

Travma, tumör ve kemik hastalıklarından kaynaklanan iskelet kusurları veya anormal gelişimler, çoğunlukla kemiğin normal fonksiyonunu sağlamak için cerrahi müdahale gerektirir. Bu tedaviler büyük oranda başarılı olurken her birinin getirdiği sorunlar ve sınırlamalar mevcuttur [29].

Basit bir kırık tedavisi için kemiğin alçıya alınması ve bir kaç hafta bu şekilde tutularak kemiğin kendisi onarması yeterlidir. Daha ciddi bir kırık olması durumunda kemik grefti gerekebilir. Bu işlemler metal levhalar ve vidalar ile ekstra destek sağlanmasını gerektirmeyebilir [11].

Tipik bir kemik dolgusunda, doğal kemik veya sentetik kemik, yerleştirilecek bölgeye uyum sağlaması için cerrah tarafından şekillendirilir. Zamanla doğal kemik büyümesi gerçekleşerek dolgulanmış kemiğin en azından bir kısmını emer. Emilme derecesi, implantasyonu gerçekleştirilen malzemenin porozitesine bağlıdır [11].

6.2. Kemik Greftleme

Geçmişte, implantasyon işelmi oldukça sorunluydu. Ancak günümüzde kemik greftleme işlemleri, emilme nedeniyle kaybettiğimiz kemik boyutlarını yeniden oluşturmak için kullanılabilmektedir. Bu durum bize istenilen en ve boydaki implantları yerleştirme şansını verdiği gibi estetik görünümü korumayı ve fonksiyonelliğini de korumayı sağlamaktadır.

Holmes'e göre, ideal kemik "yedeği" otogrefte yaklaşık benzerlikte, en azından biyouyumlu ve osteokondüktif olup, vücudun doğal-kemik üretme işlemi implante edilen malzemenin yerine geçebilmelidir. Ancak sentetik malzemelerin bir çoğu ya hiç emilmez veya az miktarda emilir. Az miktarda emilmenin, bir dezavantaj olmadığı belirtilmiştir [26].

Dolgu malzemeleri 5 grupta toplanabilirler;

- Otogreft veya otojen kemik grefti
- Allogreft veya allojenik kemik grefti
- Zenogreft ve zenojenik kemik grefti
- Alloplast veya alloplastik kemik grefti
- Büyüme faktörleri

Kemik greftleri acı verici ve karmaşık olan ve genelde uzun iyileşme süreleri gerektiren yöntemlerdir [29]. Kemik greftlemede genelde tercih edilen yöntem hastanın kendi vücudundan, genelde kalçadan, leğen kemiğinden veya kaburgadan alınan ve sorunlu bölgeye yerleştirilmeden oluşan otogreft kullanımıdır. Otogreft altın standart olarak kabul edilmektedir. Kısaca; donor bölgesinden alınan ve kendi içerisinden başka bir bölgeye transplante edilen doku olarak tanımlanır. Kemik greftlemede, otogreftlemenin en iyi sonuçları sağladığı belirlenmiştir. Bunun nedeni, hücreleri bozulmamış canlı dokular olmalarıdır.. Otogreft kullanımının dezavantajları iki cerrahi yöntemin gerekmesidir ve oldukça karmaşık bir cerrahi işlem olmasıdır. Örneğin oral implantolojide, çenenin çeşitli kısımları donor olarak kullanılabilir. Böylece cerrahi olarak sadece ağız içinde kalınabilir ve ağız dışında yara oluşturmak engellenir. Fakat, bazen ağız içinde yeterli kemik kalmadıysa, vücudun diğer kısımlarından kemik almak gereklidir. Bunun için daha büyük miktarda kemik alınabilecek bölgeler tercih edilir ki bu genelde kalça kemiği, veya tibiya kemiğidir.

Ancak uzun iyileşme ve istirahat dönemi gerektirir ve maliyeti oldukça yüksektir. Ayrıca vücudun yedek kemik içeriği fazla değildir [11].

Alternatif bir yöntem olan allogreft yöntemi ise aynı türden ancak fakat farklı genetik kompozisyonlara sahip canlılar arasında tanımlanan doku greftidir. Genelde kemikler, kadavralardan alınan başarılı bir yöntemdir [29]. Kaynak, genelde, oldukça büyük miktarlarda bulunan cadaever kemiktir. Fakat bu kemik, bağışıklık sisteminde nötral durum sağlamak ve host hastalıklarını zehirlememek için birçok değişik muameleler görmelidir. Bu muameleler, ışınlama, asitle yıkama ve başka kimyasal muamelelerdir. Ancak sterilizasyondan sonra, kemik mukavemeti önemli ölçüde düşer. Ayrıca kadavradan kemik grefti alındığında hepatit B ve AIDS gibi hastalıkların bulaşma riski vardır. 1993 yılının sonlarında bu tarz hastalıların bulaşma ihtimali üzerinde yapılan çalışmaların artmasından beri Allogreft kullanımı azalma göstermektedir. Fakat allogreft kullanımının avantajı ikincil bir cerrahi müdahale gerekliliğinin ortadan kalkmasıdır [26].

Zenogreft iki farklı tür arasında gerçekleştirilen doku greftidir. doku bankaları genelde bu greft malzemelerini tercih ederler. Bunun nedeni belirli mikroyapıda (kemik büyümesi için önemlidir) ve insanla karşılaştırıldığında, oldukça büyük miktarlarda kemik alınabilmesidir.

Alloplast, insan veya hayvan kaynaklı olmayan her türlü sentetik türevli greft malzemesidir. Oral implantolojide bu genelde HA'dır.

Her bir greft malzemesi, spesifik bir amaç veya avantaj doğrultusunda üretilir. Yukarıdaki dört greft malzemesinden birini tercih etme nedeni, otojen kemik sağlamayı için ikincil bir cerrahi müdahaleyi önlemek amacıdır[11].

Bugün uygulaması artan seçenek ise kaybedilmiş kemiğin yerine sentetik malzeme kullanmaktır. Sentetik malzemelerin kullanılmasının avantajı, greftleme işlemi için kemik sağlamak amacıyla vücudun baştan cerrahi müdahale görmesini ve hastalıkların bulaşmasını engellemesidir [16].

6.3 Implantasyon

Implantların vücuda yerleştirilmelerinde çeşitli araçlar kullanılmaktadır. Bu araçlara bir çok açıdan bakılabilmesi mümkündür. Iç yerleştirme ve dış yerleştirme araçları vardır ve her bir kategoride başka malzemeler ve kısımlar vardır. Iç yerleştirmede, levhalar, vidalar, çubuklar ve biyoabsorbable araçlar vardır. Bunlar aşağıda anlatılmıştır.

Birincisi "içsel biyoabsorbable yerleştirme araçları", 1984 yılında klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu araçlar, kullanım amaçlarına bağlı olarak bir çok parçadan oluşabilir. Bu parçalar; çubuklar, vidalar, raptiyeler, fişler, oklar ve teller olabilir ve içsel kullanımda alternatiftirler. Biyoabsorbable araçlar yerleşimi korumaları açısından tipik olmaları yanında, zamanla dekompoze olarak gerilimi iyileşen dokuya iletir ve çıkartılmak için hiçbir cerrahi uygulamaya ihtiyaç duymazlar. Bir başka avantajları maliyetleridir. Ikıncıl cerrahiyi engelleyerek, maliyet direk olarak azaltılmaktadır.

Bu çeşit biyoresorbable içsel yerleşim araçları, biyoresorbable sentetik poliglikolit (PGA), poliaktid (PLA) ve polidioksianon (PDS) polimerik araçlarıdır. PGA ve PLA kopolimerleri de mukavemet özellikleri, degradasyon üzerinde kontrolü sağlayan kompozisyonları ve üretim kolaylıkları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu araçlar, tipik iç kullanım araçları gibidir ancak tek fark, biyoabsorbable polimerlerden oluşan parçalara sahip olmalarıdır ve içsel yerleşim araçlarına alternatiftirler.

Hem iç hem dış kullanım araçları çubuklar, vidalar ve levhalar kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan malzemeler kritiktir. Eğer malzeme ve yüzey özellikleri kemikle pozitif etkileşime sahip değilse, kötü biyouyumluluk, ardından da yüzey enerjisi, ıslanma ve yüzey pürüzlülüğü/kimyası/sertliği/yükü etkilenebilir ve disassociation ve denaturation (çözünme ve bozunma) oluşabilir. Bu nedenle titanyum alaşımlarının, implant olarak kullanılması oldukça yaygındır. Kemik ile direk appositione sahiptirler ve kemiğe büyürler. Titanyum kullanıldığı takdirde, çözünme gibi sorunlar oluşmaz. HA ise biyoaktif özelliği nedeniyle genelde kaplama olarak kullanılırlar.

Uzun yıllar süren araştırmalarda elde edilen sonuca göre Ti, iç kullanım için en uygun malzemedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HA kaplı levhaların, kaba Ti yüzeylere oranla çok daha fazla arayüzey bağı oluşturmuştur. Kristalin HA kaplamalara daha fazla kemik bağlandığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmalarda, levhanın delikli olmasının, levhanın içine optimum büyümenin gerçekleşmesi sağladığı belirtilmiştir. Levhalar kemik fragmanlarının bütünlüğünü sağlayacak ve kemikteki gerilimi azaltacak şekilde tasarlanmışlardır. Çubuklarda aynı şekilde tasarlanmışlardır. Kemikten yükü alacak ve iki kemiğin bütünlüğünü sağlayarak, kemiğe destek verecek şekilde tasarlanmışlardır. Yerleşim (fixation) tipi kararlaştırılırken, kemik iyileşmesi sağlanması için basma mukavemeti göz önünde tutulmalıdır. Hem kemik levhası hem de çubuğu, yerleştirmenin sağlanması için vidalara ihtiyaçları vardır [11].

Yerleştirme şekli ve malzeme cinsi kemik iyileşmesinde önemli rolleri vardır. Basma, gerilim, ve stabilizasyon göz önünde tutulması gereklidir [11].

Bazı insanlar, yeterli alan ve kemiğe sahip olsalar da, implantın yerleştirilmesinde optimal adaylar olmayabilirler. Bu kişiler; diyabet mellitus, adrenal yetersizlik ve hipertiroidi gibi endokrin bozuklukları olan, ve bu nedenle oldukça zor iyileşme sorunları olan kişilerdir. Tüberküloz gibi kontrolsüz granulomatous hastalıkları olan kişilerinde cerrahi prosedürleri verdikleri iyileşme yanıtı da zayıf olabilir [11].

Kardiyovasküler sorunlara sahip kişiler iyileşme de sorun yaşamazlar ancak cerrahide sorunlarla karşılaşırlar. Histiyositosis X, Paget Hastalığı ve Displasiya gibi kemik rahatsızlıkları olan insanlar, zayıf osseointegrasyon nedeni ile implant kullanımı için uygun değildirler. Hemofili, anemi gibi kontrolsüz hematolojik rahatsızlıkları olan insanlar cerrahide zorluklarla karşılaşırlar. Sigara içen insanlarda elde edilen başarı da daha düşüktür [11].

7. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE SONUÇLAR

7.1. Kompozit Üretimi:

7.1.1. Hidroksiapatit Tozlarının Hazırlanması

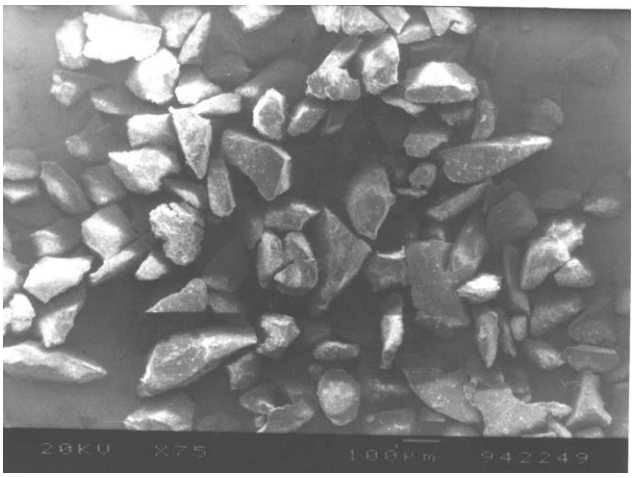
Bu çalışmada kullanılan HA, yeni çekilen insan dişlerinin dentin kısmından üretilmiştir. Çeşitli diş kliniklerinden toplanan dişler AIDS ve hepatit B gibi bulaşıcı hastalıklara karşı korunma amacıyla antiseptik solüsyonda saklanmıştır. Dişler daha sonra 850°C'de 3 saat boyunca kalsine edilmişlerdir. Kalsinasyon işlemi sonunda dişin dentin ve enamel bileşenlerinin birbirlerinden kolayca ayrıldıkları gözlemlenmiştir. Ayrım sonrası elde edilen dentin esaslı HA aseton ve zirkon bilyelerle gezegen tipli değirmende (Şekil 7.1) ıslak şartlarda, yaklaşık dört saat boyunca 72 rpm dönü hızı ile öğütülmüştür. Öğütme sonrası tozlar kurutulup, aseton tamamen giderilmiştir. HA tozları zirkon bilyelerden ayrıldıktan sonra elek analizi yapılmış ve toz yüzey morfolojileri tarama elektron mikroskobu ile incelenmişlerdir. HA tozlarının elek analizi tablo 7.1.'de görülmektedir. Elek analizinde tozların %38,71'ini oluşturan 100 ile 150 μm tane boyutuna sahip şekilsiz morfolojideki HA tozları (Şekil 7.2) Ti ile karıştırılmıştır. Takviye fazı olarak kullanılan Jonathan Matley Ti tozu ticari saflıkta, 45-100μm tane boyutlarındadır. Ti tozunun elektron mikroskobu ile elde edilen görüntüsü Şekil 7.3.'de verilmiştir.



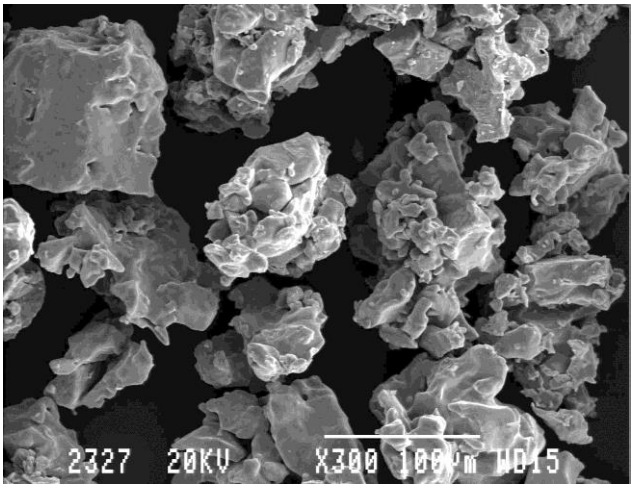
Şekil 7.1. Dentin kaynaklı HA'in öğütüldüğü gezegen tipi öğütücü

Tablo 7.1. Hidroksiapatit tozlarının elek analizi sonuçları

+300 µm	-300+250µm	-250+200µm	-200+150 µm	-150+100 µm	-100+60 µm	-60 µm
%0	%0,563	%0,529	%23,94	%38,717	%34,52	%0



Şekil 7.2.HA tozlarının tarama elektron mikroskop görüntüleri



Şekil 7.3.Ti tozlarının tarama elektron mikroskop görüntüleri

7.1.2. Hidroksiapatit-Titanyum Kompozitlerinin Hazırlanması:

Değişen oranlarda kompozit toz karışımı elde etmek amacıyla HA içerisine ağırlıkça % 5, 10 ve 15 oranlarında titanyum eklenmiş ve homojen bir karışım elde etmek amacıyla karıştırıcıda (Şekil 7.4.) 1 saat karıştırılmıştır.

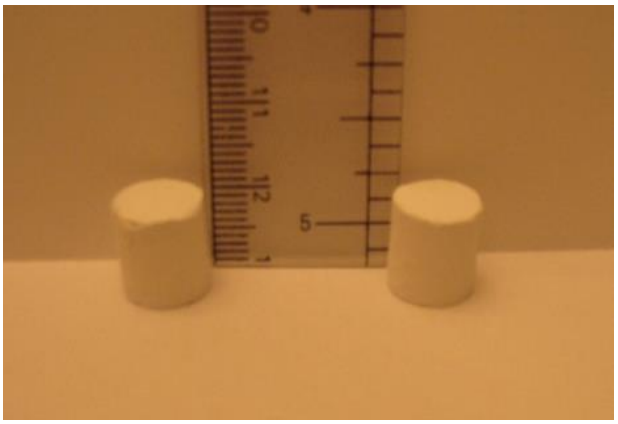


Şekil 7.4. Kompozit bileşimlerinin hazırlanmasında kullanılan karıştırıcı

Elde edilen karışım İngiliz Standartlarına (BS) uygun olarak hazırlanan kalıplarda (11mm çap ve 11 mm uzunluk) 350 MPa basınç altında kompaktlanmıştır (Şekil 7.5). Kompaktlanan numuneler (Şekil 7.6) 1100, 1200 ve 1300ºC sıcaklıklarında LANTON marka SiC dirençli fırında (Şekil 7.7) 4˚C/dk hızla 3 saat süreyle sinterlenmiştir.



Şekil 7.5. Toz numuneden pelet oluşturma düzeneği



Şekil 7.6. Pelet haline getilmiş HA-Ti kompozit numuneleri

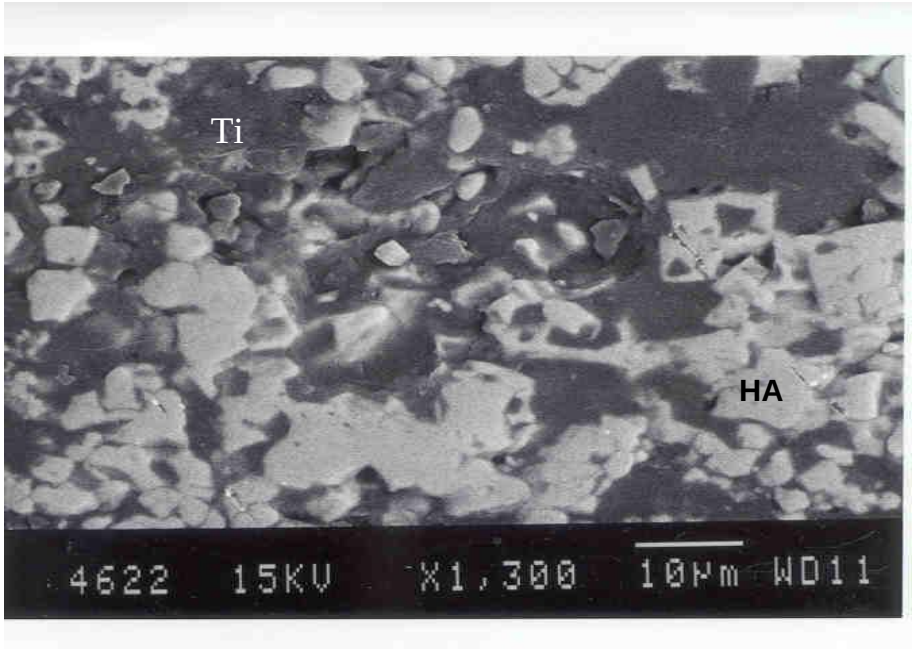


Şekil 7.7. LANTON marka SiC sinterleme fırını

7.2. Kompozitin Karekterizasyonu

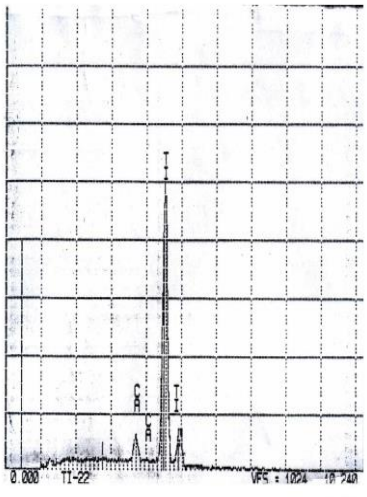
7.2.1. Mikroyapı Karakterizasyonu:

Üretilen kompozitlerin mikroyapı karakterizasyonu için JEOL JSM 840 330 enerji dağılım spektrometresi bağlı taramalı elektron mikroskobu ve Rigaku Rint x-ışını difraktometresi kullanılmıştır. Üretilen kompozitlerin ikincil elektron görüntüleri ile elde edilen mikroyapısında Ti partiküllerinin HA matriks içerisinde dağılmış olduğu görülmektedir (Şekil 7.8). Başlangıç tane boyutları 45 ile 100 µm arasında olan Ti partiküllerinin mikroyapıda ortalama 10µm'liik bir değere ship olması titanyumun matriks fazına difüzyonunun olduğunu göstermektedir.

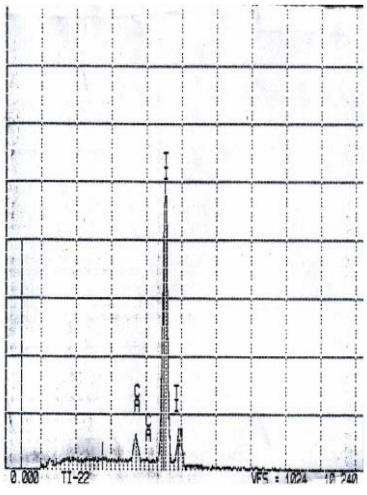


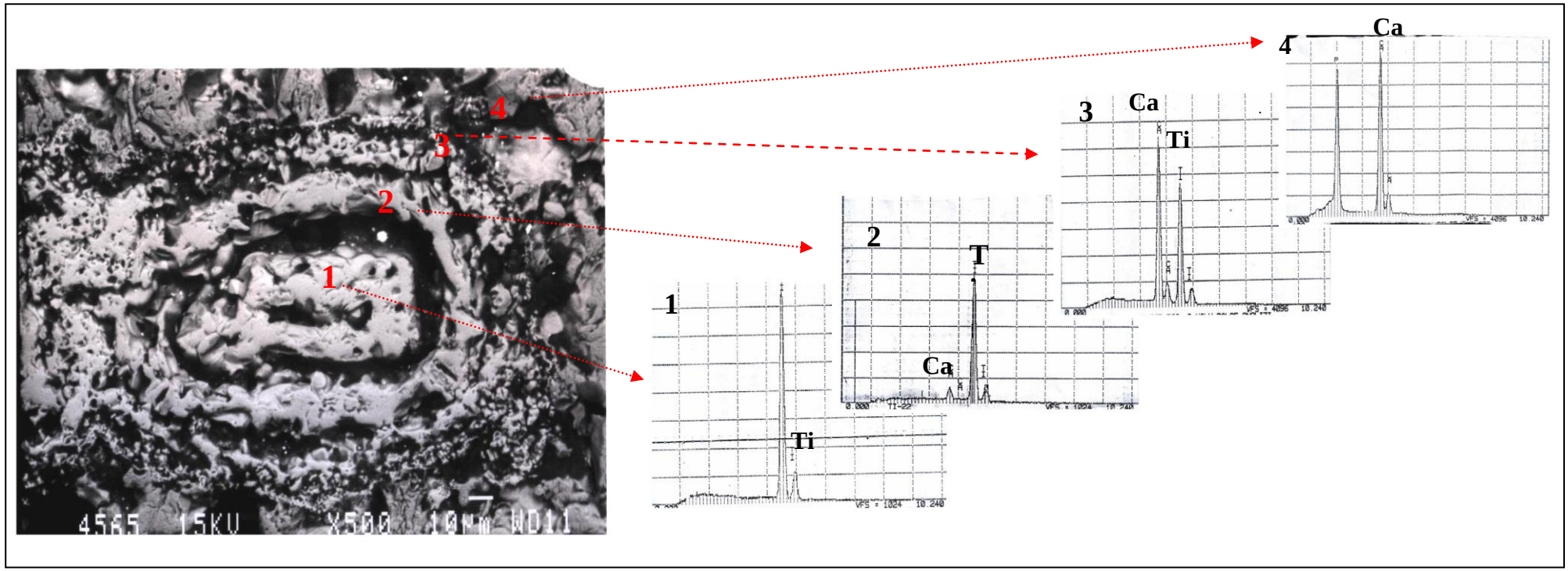
Şekil 7.8. 1300ºC'de sinterlenmiş %10 Ti ile pekiştirilmiş kompozitinin genel mikroyapı görüntüsü

Ağırlıkça % 10 Ti içeren ve1300 ^{o}C'de sinterle ektron mikroskobu kullanılarak elde edilen mikroyapı r. Bu mikroyapı Ti partiküllerinin HA matriks içerisi tedir. Mikroyapının işaretli bölgelerinden alınan EDS farklı stokiyometride fazların bulunduğunu göstermekte olarak gösterilen bölge, % 100 Ti iken, 2. bölgede la Ca görülmüştür. 3 olarak adlandırılan bölgede, e Ca bulunmaktadır. Bölge 4'te ise Ca ve P birlikte gör



Üretilen dokuz grup kompozite ait x-ışınları difra niştir. Bu analiz sonuçlarına göre kompzitlerin sinterlen ^{o}C'ye yükseltildiğinde kompozitlerde her bileşimde HA 1300 ^{o}C'ye yükseltildiğinde bütün bileşimlerde yapıda $_4)_2$'ye (β-TCP) ayrışmıştır.





Şekil 7.9. %10 Ti ile pekiştirilmiş 1300ºC'de sinterlenmiş HA kompozitinin tarama elektron mikroskobu analizi ve gösterilen dört bölge için EDS analizleri

7.2.2. Mekanik Özelliklerin Karakterizasyonu:

Sinterleme sıcaklığının fonksiyonu olarak kompozitlerin mekanik özelliklerindeki değşim, Vickers mikrosertlik (200g yükle), ASTM C20 92 standartlarına göre yoğunluk (Archimed) ve basma mukavemeti ölçümleri belirlenmiştir.

Tablo 7.2'de farklı sinterleme sıcaklığı ve takviye miktarlarda üretilen HA-Ti kompozitlerinin öçlülen mikrosertlik, yoğunluk ve basma mukavemetleri verilmiştir. Bu tabloya bakılarak en düşük yoğunluğun 1100^{o}C'de sinterlenmiş ağırlıkça %15 Ti içeren bileşim ile elde edilen 1,977 g/cm^{3} değeri olduğu görülmektedir. En yüksek basma mukavemeti 43.9 MPa ile 1100^{o}C'de sinterlenmiş ağırlıkça %10 Ti içeren bileşim ile ve en yüksek sertlik değeri 259 HV ile 1200^{o}C'de sinterlenmiş ağırlıkça %15 Ti içeren bileşim ile elde edilmiştir.

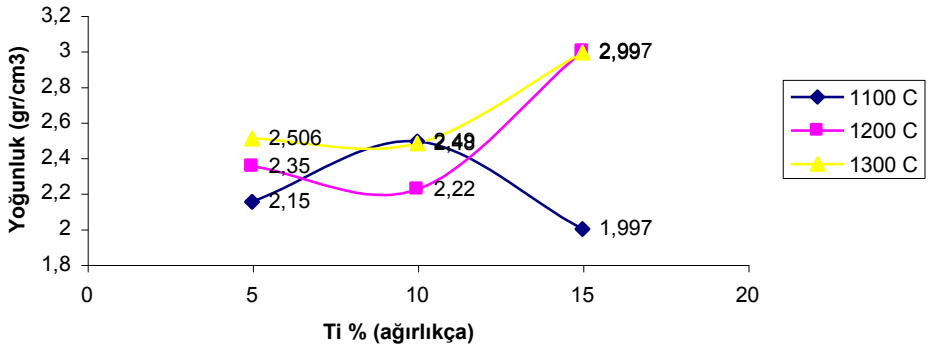
Tablo 7.2. Titanyum ile pekiştirilmiş hidroksiapatit kompozitlerinin mekanik özelliklerinin her bir grup için hesaplanmış ortalama değerler

SICAKLIK (˚C)	**YOĞUNLUK (g/cm^{3})**	**MİKROSERTLİK (HV)**	**BASMA MUKAVEMETİ (MPa)**
1100 (%5)	2,15±0.022	125 ±8	26.44±4
1100 (%10)	2,49±0.056	59 ±10	43.9±14
1100 (%15)	1,977±0.7	106±14	31,2±5
1200 (%5)	2,356±0.16	80±16	16.96±8
1200 (%10)	2,21±0.01	91±12	11.31±3
1200 (%15)	2,8±0.16	259±12	41.6±14
1300 (%5)	2.508±0.01	149±2	17.56±2
1300 (%10)	2,484±0.05	205±42	32.1±2,
1300 (%15)	2.9±0.05	250 ±43	18.92±5

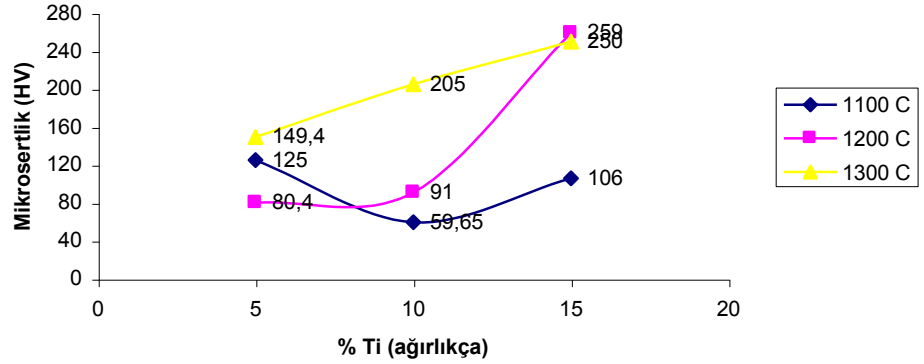
Sinterleme sıcaklığı (1100-1200-1300^{o}C) ve takviye miktarının değişimine bağlı olarak yoğunluklardaki değişim Şekil 7.10.'da verilmiştir. 1100 ^{o}C'de %5 Ti içeren kompozitin sinterleme sıcaklığı arttırıldıkça, yoğunluğunda da artış sağlanmıştır. Kompozitin Ti takviyesi 1100^{o}C'de %5'ten %10'a arttırıldığında yoğunluk değeri 2.15'den 2.49 g/cm^{3}'a artmıştır ancak Ti takviyesi %15'e arttırıldığında 1.977 g/cm^{3}'e düşmüştür**..** 1200^{o}C'de %5, %10 ve %15 Ti için elde edilen yoğunluk değerleri 2.356, 2.21 ve 2.8 g/cm^{3}'dir. 1300 ^{o}C'de %5 ve %10 Ti takivyesi ile elde edilen yoğunluklar birbirlerine yakın olup 2.508 ve 2.48 g/cm^{3} değerlerindedir.

Sinterlenmiş malzemelerin Vickers sertliklerinin ölçümleri her bir bileşim ve sıcaklık numunesi için 9 değerin ortalaması alınarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 7.11'da gösterilmiştir. 1100^{o}C'de %5, 10 ve 15 Ti takviyelerinde 125, 59 ve 106 HV değerleri elde edilmiştir. Sıcaklık 1200 ^{o}C'ye çıkartıldığında sertlik değeri %5, 10 ve 15 Ti için 80, 91 ve 259 HV'dir. 1300^{o}C'de ise %5, 10 ve 15 Ti için elde edilen sertlik değerleri 149, 204 ve 250 HV'dir**.**

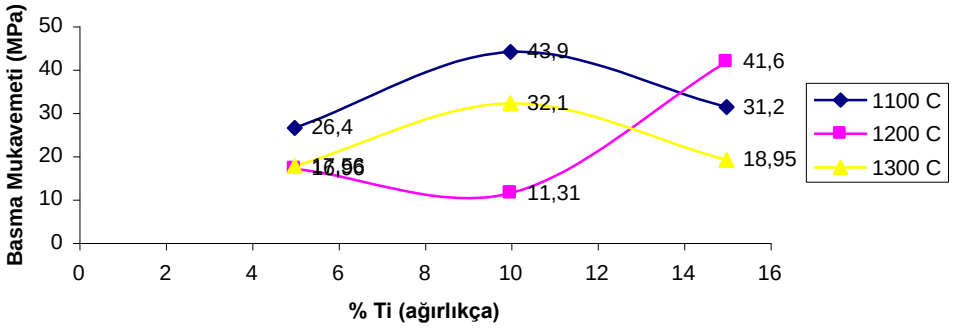
Şekil 7.12'de kompozitlerin Ti ile pekiştirilme miktarı ve sinterleme sıcaklığına bağlı olarak basma mukavemetlerinin değişimi verilmiştir. % 10 Ti ile pekiştirilmiş 1100^{o}C'de sinterlenmiş, % 15 Ti ile pekiştirilmiş 1200 ^{o}C'de sinterlenmiş ve %10 Ti ile pekiştirilmiş 1300 ^{o}C'de sinterlenmiş HA-Ti kompozitleri ile elde edilen basma mukavemetleri sırasıyla 43.9, 41.6 ve 32.1 Mpa'dır.



Şekil 7.10. Kompozitlerin Ti ile pekiştirilme miktarı ve sinterleme sıcaklığına göre yoğunluklarındaki değişim



Şekil 7.11. Kompozitlerin titanyum ile pekiştirilme miktarına ve sinterleme sıcaklıklarına göre mikro sertliklerindeki değişim



Şekil 7.12. Kompozitlerin titanyum ile pekiştirilime miktarına ve sinterleme sıcaklığına göre basma mukavemetlerindeki değişim

7.3 In-Vitro Karakterizasyon

7.3.1. Yapay Vücut Sıvısı (Simulated Body Fluid-SBF) Hazırlama Prosedürü:

Yapay vücut sıvısı aşağıda belirtilen şekilde tablo 7.3.'deki bileşikler kullanılarak hazırlanmıştır.

- Bütün şişe ve kaplar 1 N HCl solüsyonu, nötral deterjan ve iyon değiştirilmiş ve distile edilmiş su ile yıkatılıp kurutulmuştur.
- 1 litre polietilen şişeye 500 ml iyon değiştirilmiş ve distile edilmiş su konup saat camı ile kapatılmıştır.
- Magnetik karıştırıcı ile şişe karıştırılmış ve bileşikler sıra ile eklenerek çözünmeleri sağlanmıştır.
- Şişedeki solüsyon sıcaklığı, su banyosu içerisinde olacak şekilde 36,5 ºC'ye ayarlanmıştır. 1 N HCl solüsyonu titre edilerek ve karıştırılarak pH: 7,40'a ayarlanmıştır.
- Solüsyon şişeden volumetrik cam kaba transfer edilmiştir.
- Solüsyona toplam hacmi iyon değiştirilmiş ve distile edilmiş su eklenerek 1 litre ayarlanmıştır.

Tablo 7.3. Yapay vücut sıvısı hazırlamada kullanılan bileşikler

Sıra	Bileşik	Saflık	Miktar
1	NaCl	Biyolojik çalışma için	7,996 gr
2	$NaHCO_3$	Biyolojik çalışma için	0,350 gr
3	KCl	Biyolojik çalışma için	0,224 gr
4	$K_2HPO_4.3H_2O$	% 99	0,228 gr
5	$MgCl_2.6H_2O$	% 99,7	0,305 gr
6	1N-HCl		40 ml
7	$CaCl_2$	% 99,6	0,278 gr
8	Na_2SO_4	Biyolojik çalışma için	0,071 gr
9	$NH_2C(CH_2OH)_3$	Biyolojik çalışma için (% 100)	6,057 gr

Kompozit numuneler yapay vücut sıvısı içerisine daldırılarak 1 saat, 1 gün, 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta 4 hafta ve 5 hafta bekletilerek biyoaktivite testine tabii tutulmuşlardır. Şekil 7.13'de deney düzeneği gösterilmiştir. Akvaryum içerisine yerleştirilen plastik beher içerisindeki yapay vücut sıvısının havayla teması kesilmiş ve beher içerisine azot gazı üflenerek ortamın inert olması sağlanmıştır. Kan dolaşımının benzerini sağlamak için beherlere üstten karıştırıcı ilave edilmiş ve hızları 80 rpm'e ayarlanmıştır. Gün aşırı, yapay vücut sıvıların pH metre ile pH'ının zamana bağlı olarak değişimi ölçülmüştür.



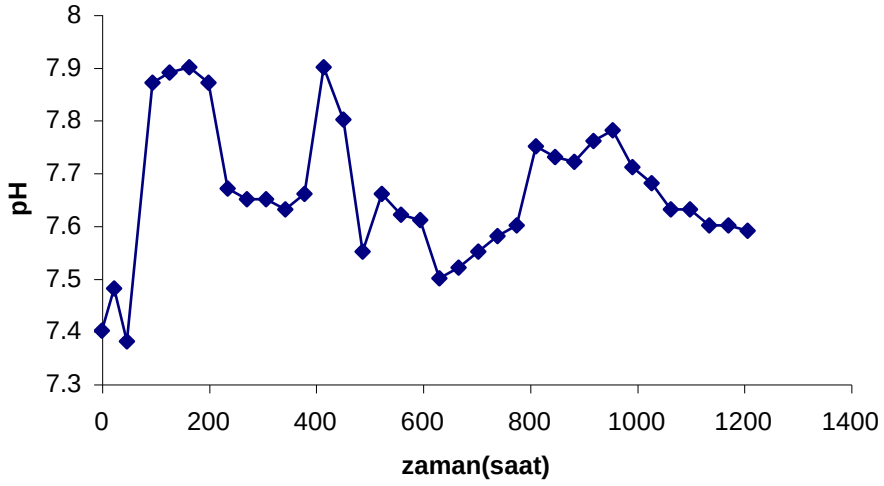
Şekil 7.13. Biyoaktivite deney düzeneği

7.3.2. Yapay Vücut Sıvısı (SBF) Analizi

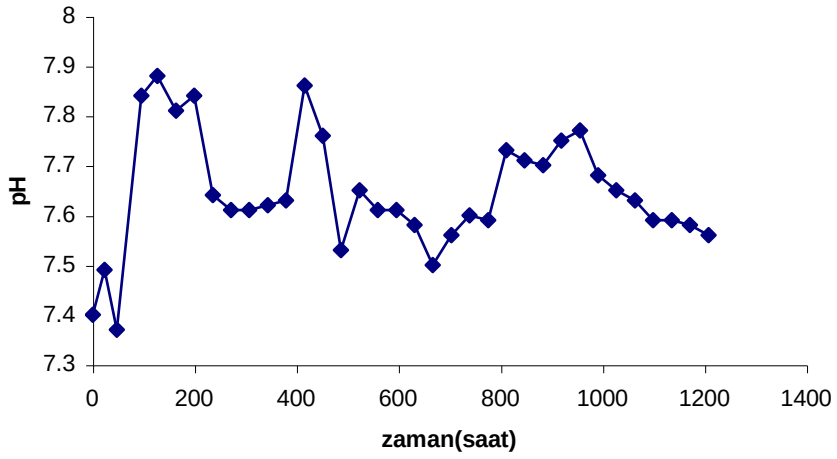
Kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) iyonlarının bekletilme zamanının fonksiyonu olarak elementel konsantrasyon değişimleri, ICP (Inductively Coupled Plasma) ile belirlenmiştir. Şekil 7.14'te gösterilen grafikte 1300^{o}C'de sinterlenmiş ağırlıkça % 5 Ti içeren HA, Şekil 7.15'te ise 1300^{o}C'de sinterlenmiş ağırlıkça %10 Ti içeren HA kompozitlerin solusyona çözünen Ca ve P oranları verilmektedir.

1300^{o}C'de sinterlenmiş numunelerin yerleştirildiği solusyonun zamana göre pH değişimi verilmiştir. PH ın 7.4 den büyük değerlere çıkması literatürde ifade edilen

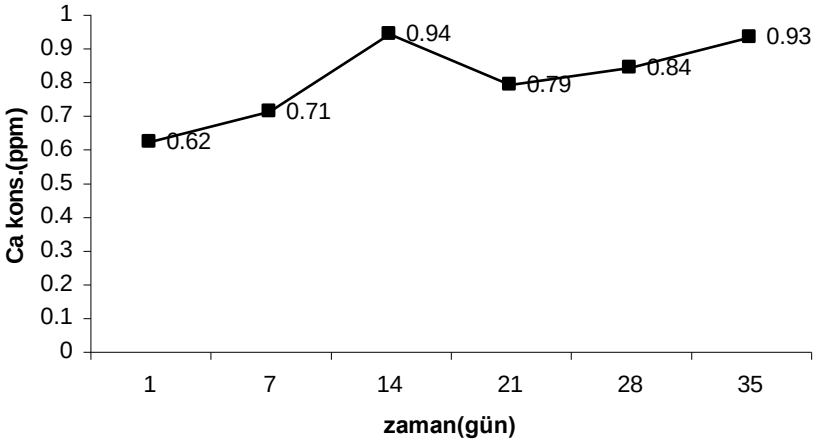
iyon değişimleri ile ifade edilebilir [29]. Şekil.7.16, 7.17 7.18 ve 7.19'da zamana bağlı olarak solusyondaki kalsiyum ve fosfor iyonları değişimleri verilmiştir. Zamana bağlı olarak numune yüzeyinde kristalizasyonun gelişimi görülmüştür ve bu da solusyona çözünen Ca ve P iyonlarının artışına bağlanmıştır**.**



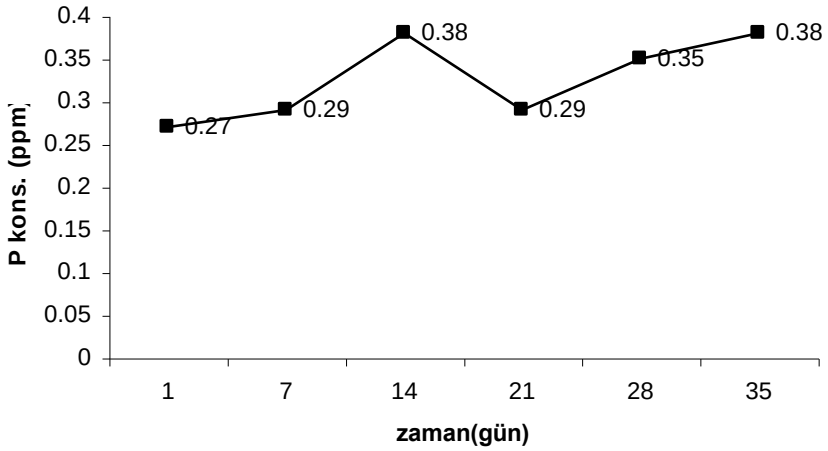
Şekil 7.14. 1300^{o}C'de sinterlenmiş %5 Ti içeren kompozitin yerleştirildiği solusyonun zamana bağlı olarak pH değişimi



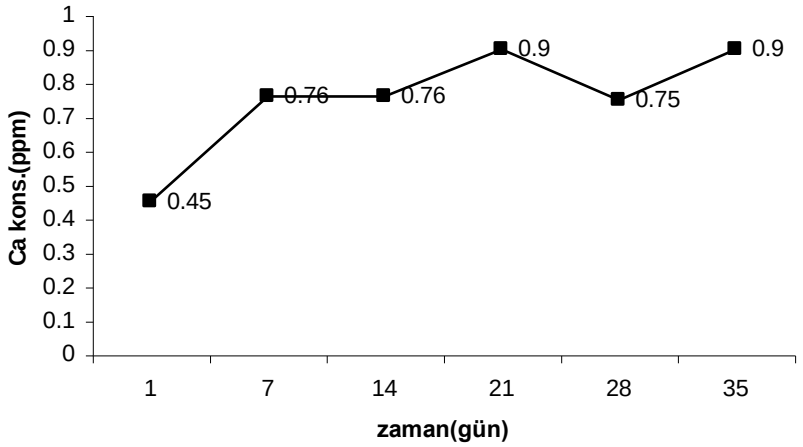
Şekil 7.15. 1300^{o}C'de sinterlenmiş %10 Ti içeren kompozitin yerleştirildiği solusyonun zamana bağlı olarak pH değişimi



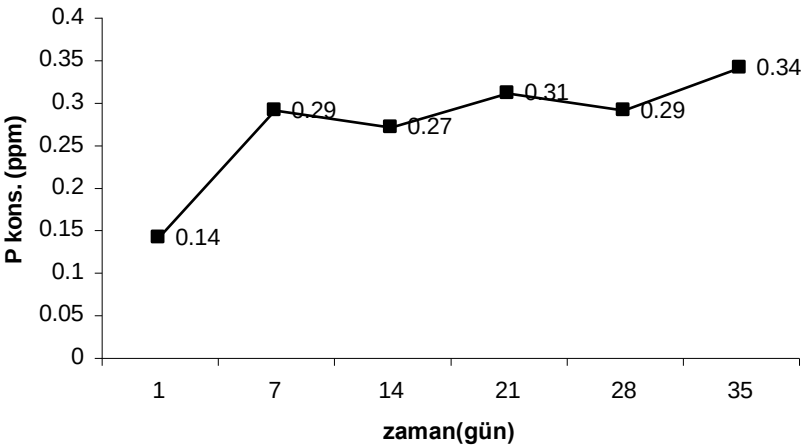
Şekil 7. 16. % 5 Ti içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki kalsiyum iyonları değişimi



Şekil 7. 17. % 5 Ti içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki fosfor iyonları değişimi



Şekil 7.18. % 10 Ti içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki kalsiyum iyonları değişimleri

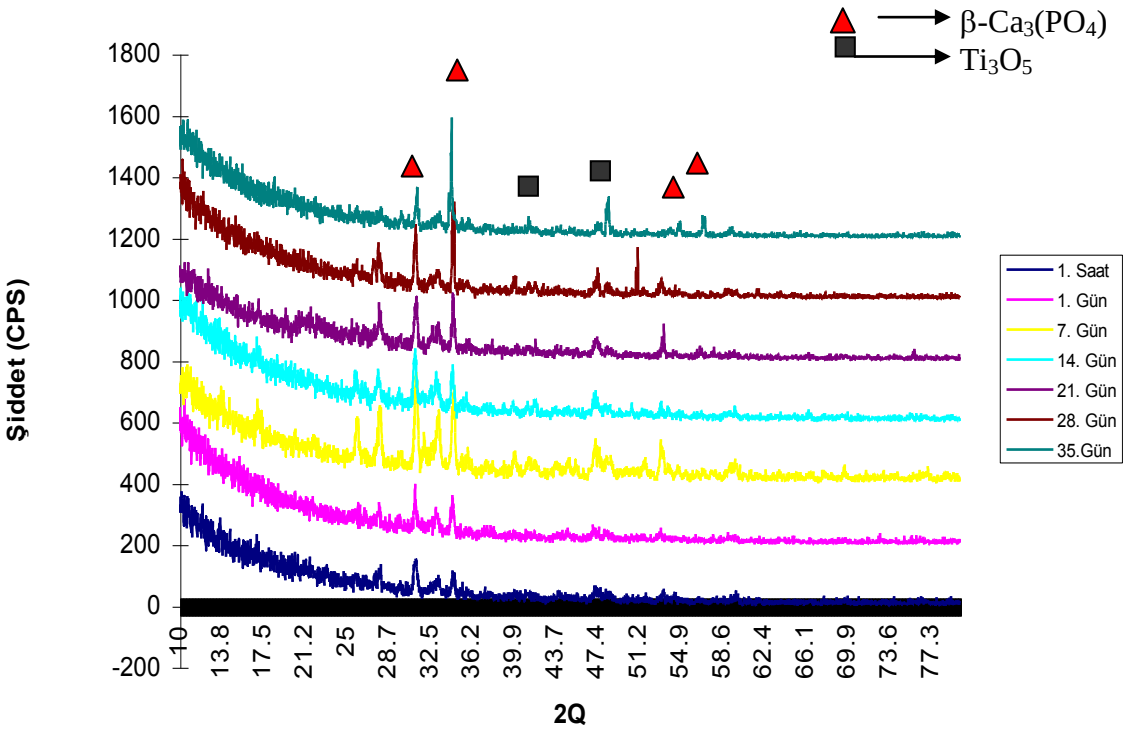


Şekil 7.19.% 10 Ti içeren kompozitin zamana bağlı olarak solusyondaki fosfor iyonları değişimleri

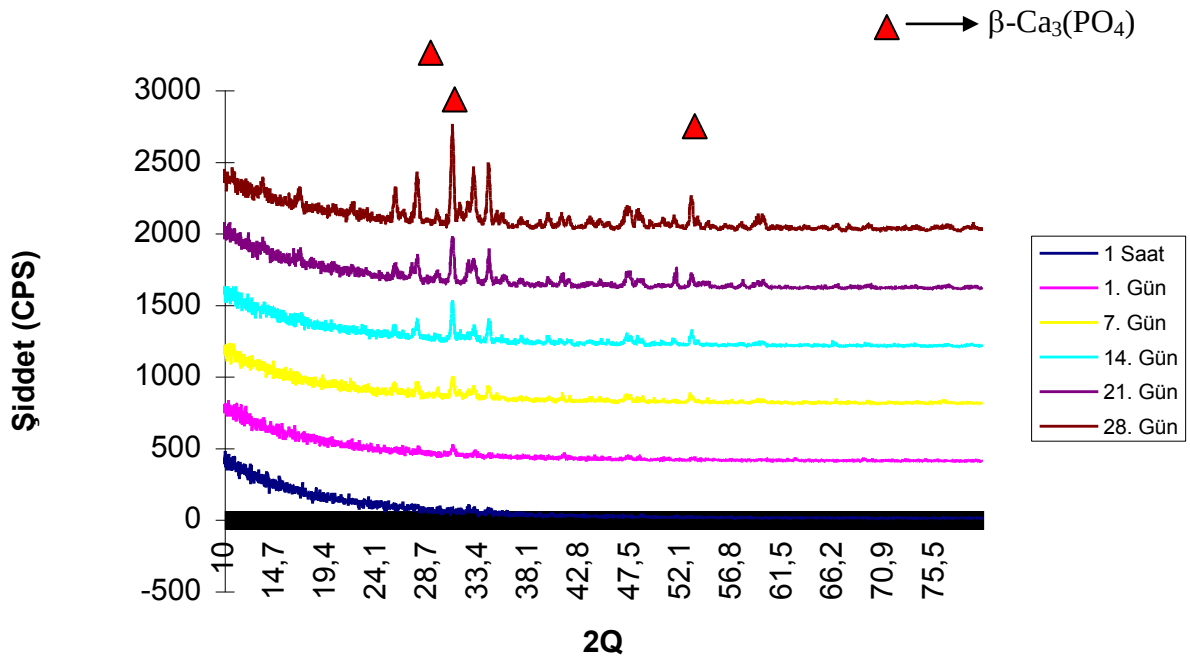
7.3.3. In –Vitro Deneylerde Yüzeyin Karekterizasyonu

Üretilen kompozitlerin ince film x-ışınları difraksiyonu numunelerin yapay vücut sıvısı içerisinde bekletildikten sonra numune yüzeyinde oluşan fazların karakterizasyonunu belirlemek için kullanılmıştır. Yüzey morfolojileri ve yüzeydeki Ca/P oluşumu yapay vücut sıvısı içerisine daldırmadan önce ve sonra taramalı elektorn mikroskobu kullanılarak belirlenmiştir.

In-vitro deneyleri sonucunda yapay vücut sıvısı içerisinde bekletilen %5 ve 10 Ti içeren 1300°C'de sinterlenmiş numunelerin yüzeylerinde, sıvı içerisinde tutulma süreleriyle aynı paralellikte artan β-$Ca_3(PO_4)_2$ (whitlockite) gelişmesi gözlemlenmiştir. %5 Ti içeren kompozitte yüzeyde başta gözlemlenen Ti_3O_5 (titanyum oksit) pikleri sıvı içerisinde tutulma süresiyle orantılı artmıştır.

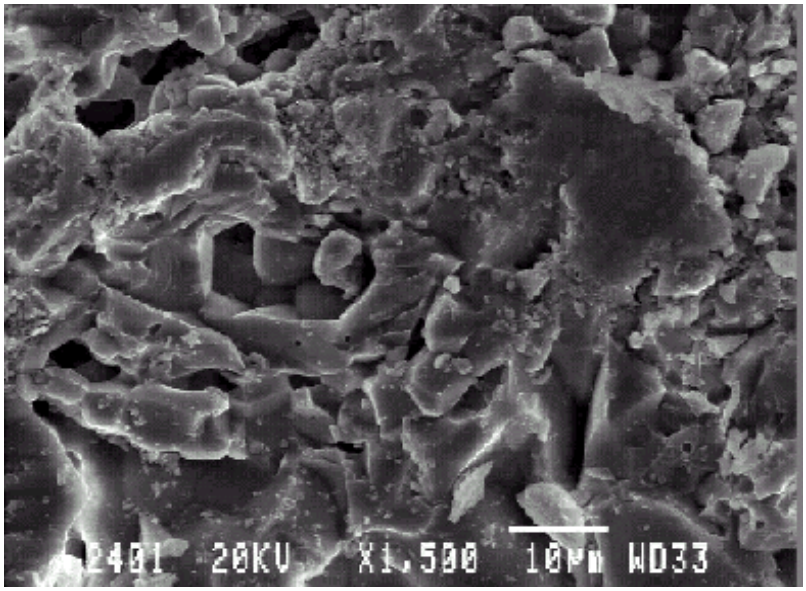


Şekil 7.20. % 5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisine konuduktan 1 saat, 1 gün,1 hafta, 2hafta, 3hafta, 4 hafta ve 5 hafta sonunda çekilen XRD grafikleri

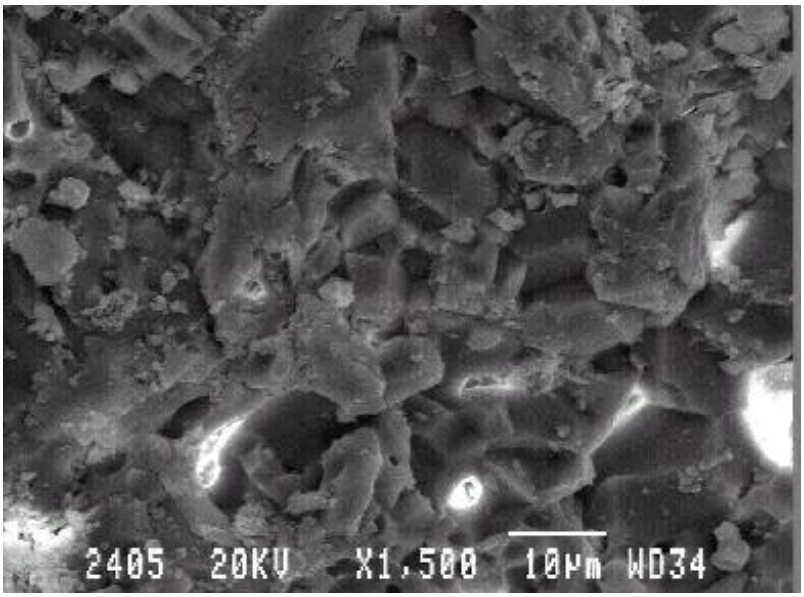


Şekil 7.21. % 10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisine konulduktan 1 saat, 1 gün,1 hafta, 2hafta, 3hafta ve 4 hafta sonunda çekilen XRD grafikleri

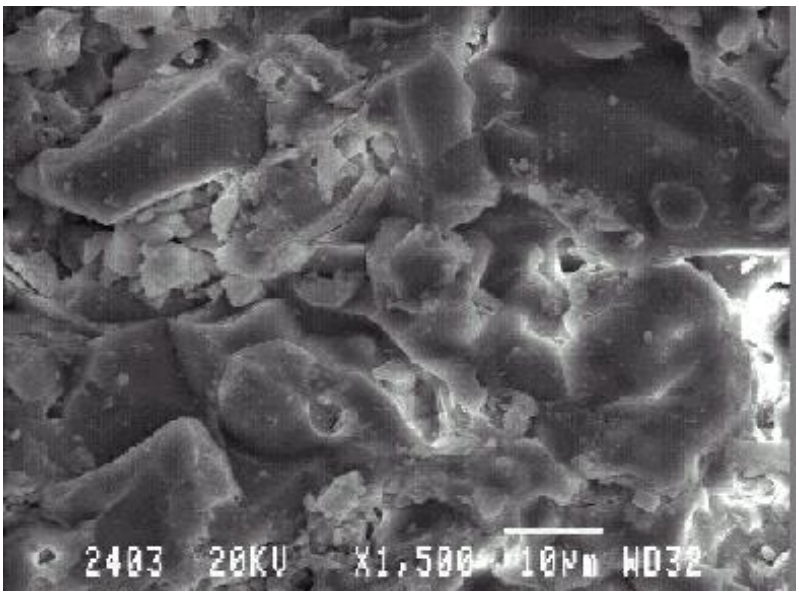
1300^{o}C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde tutulmasından 1 saat, 3 hafta ve 5 hafta sonrasında çekilen sekonder elektron görüntüleri sırasıyla Şekil 7.22, 7.23. ve 7.24'de verilmiştir. 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde tutulmasından 1 saat, 3 hafta ve 5 hafta sonrasında çekilen sekonder elektron görüntüleri ise sırasıyla Şekil 7.25, 7.26. ve 7.27'de verilmiştir. Her iki bileşim için, solusyon içerisinde 1 saat tutulan kompozitin yüzeyinde kristal tabaka birikiminin yığılımlı olarak başladığı ve bu oluşumun 3 hafta ve 5 hafta sonunda kümeleşerek arttığı söylenebilir. Solusyon içerisinde kompozitin tutulma süresi arttıkça, yüzeyde tabaka birikiminin arttığı açıkça görülmektedir. Şekil 7. 28'de 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta tutulmasından sonra elde edilen SEM görüntüsünde, yüzeyde birikmeye başlayan TCP fazının silindirik morfolojisi görülmektedir. Bu görüntüler ince film x-ışınları difraksiyonu ile bağdaşlaşmaktadır.



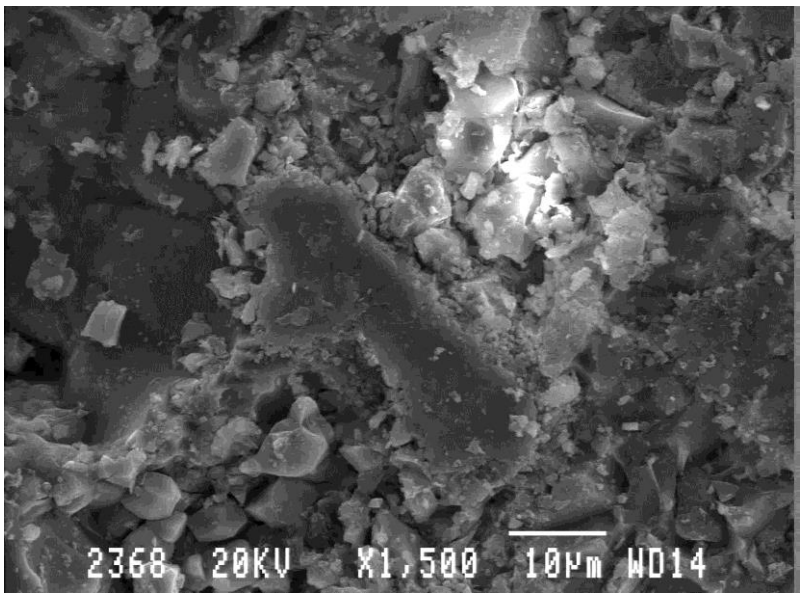
Şekil.7.22. 1300^{o}C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 1 saat bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü



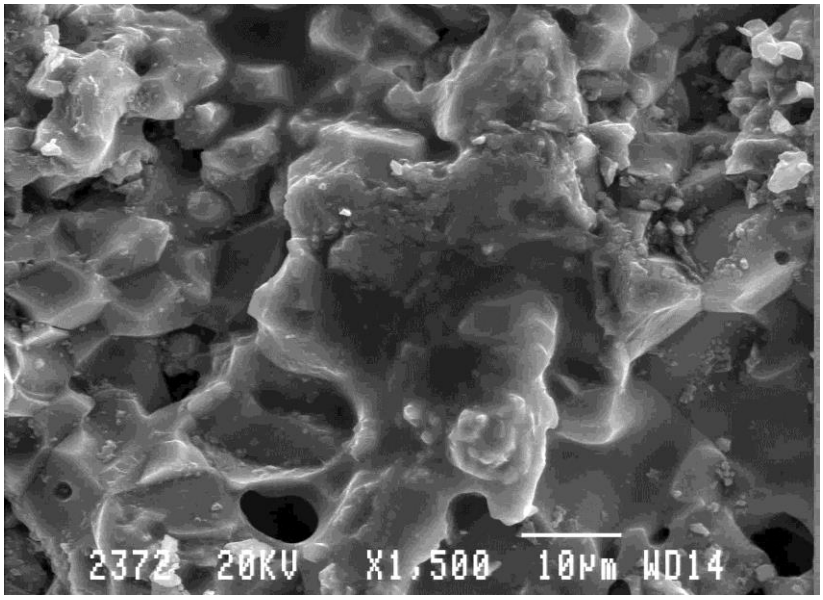
Şekil.7.23. 1300^{o}C'de sinterlenen %5Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 3 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü



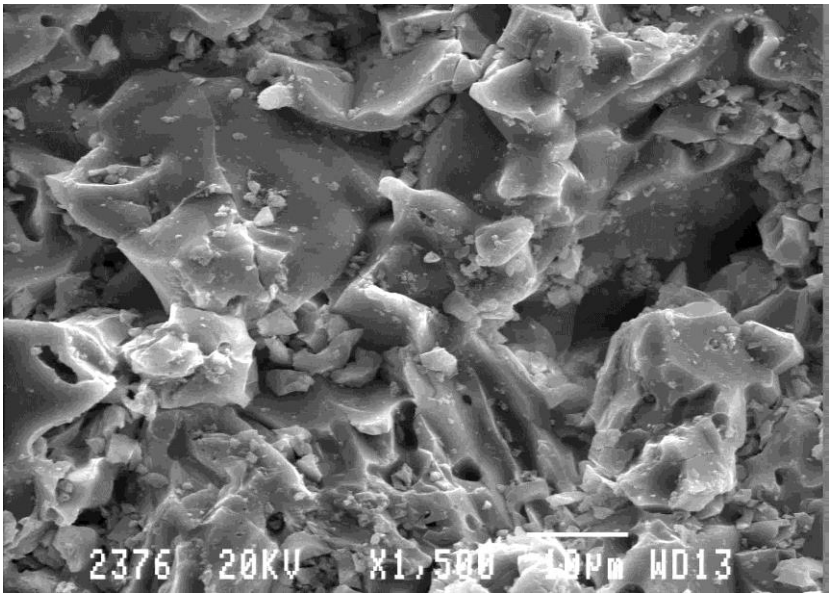
Şekil.7.24. 1300^{o}C'de sinterlenen %5Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü



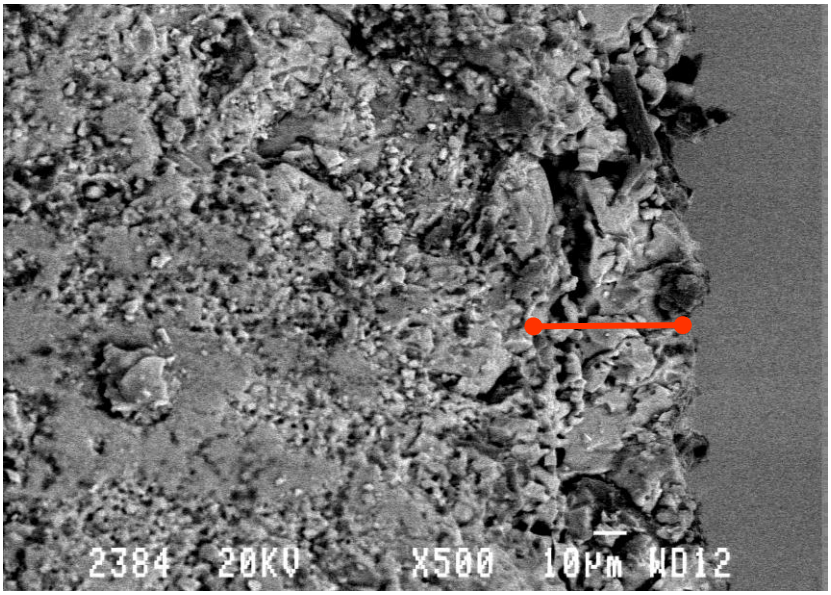
Şekil.7.25. 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 1 saat bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü



Şekil 7.26. 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 3 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü

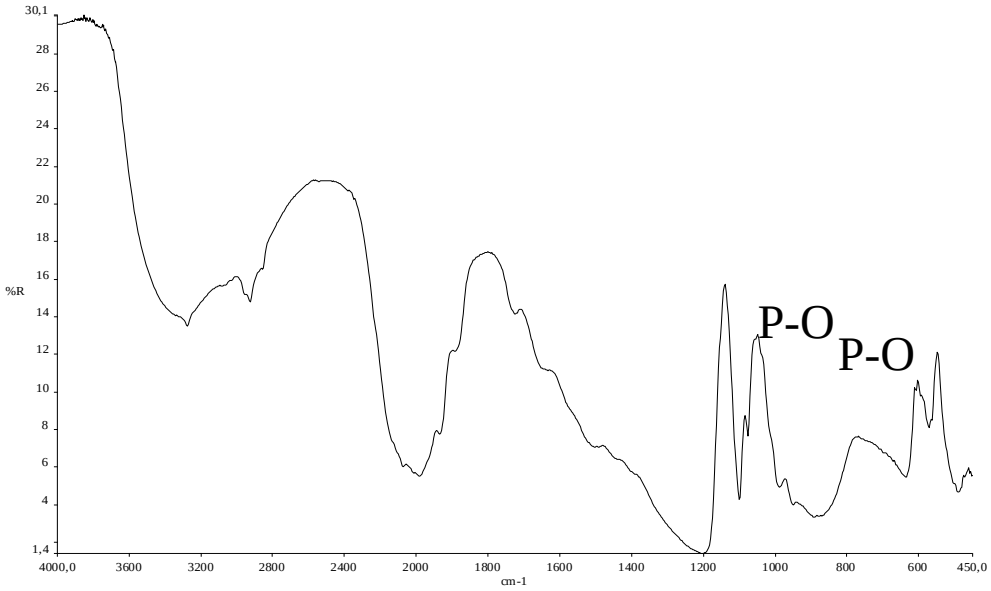


Şekil 7.27. 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki yüzey görüntüsü

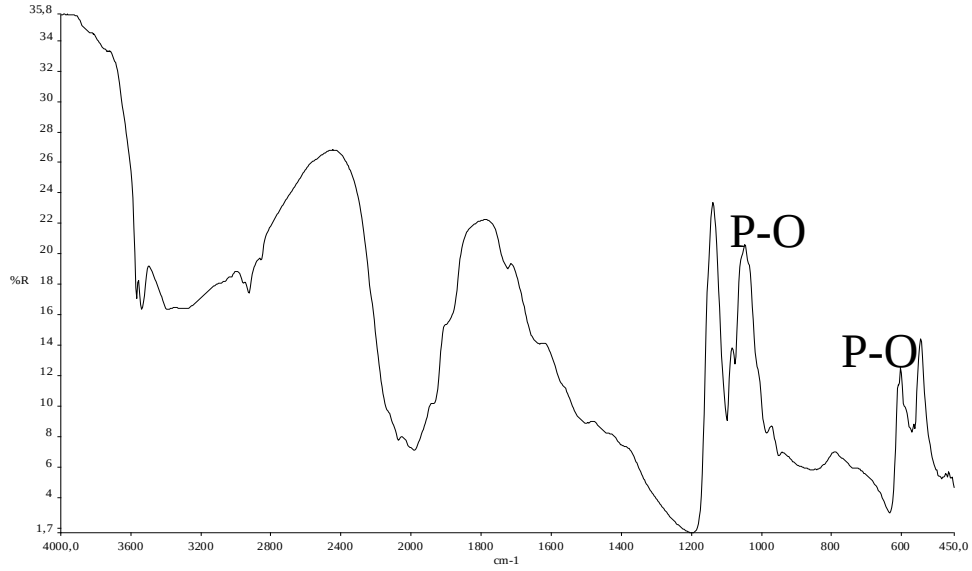


Şekil 7.28. 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki kesit görüntüsü

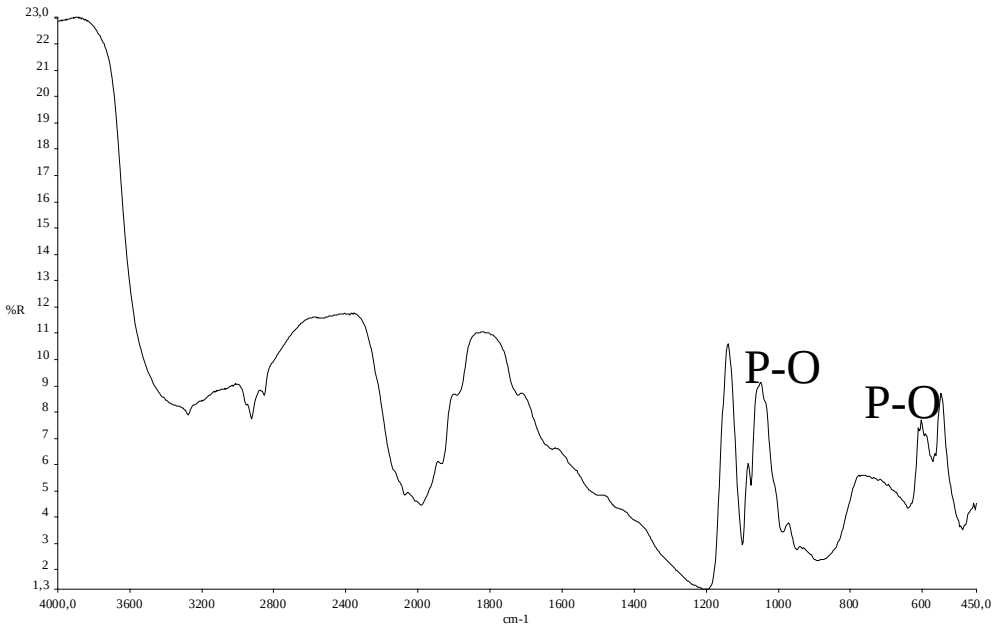
1300^{o}C'de ağırlıkça % 5 ve %10 Ti içeren kompozt yüzeylerinden alınan FTIR verilerinde P-O stretchi nedeniyle 1060 cm^{-1} ve 605 cm^{-1} de bant görülmüştür. Bu bant, malzeme yüzeyinde kalsiyum fosfat tabakasının oluştuğunu ifade etmektedir. Her iki kompozit grubunun sıvıda tutulma süreleriyle bu oluşumun doğru orantılı olarak arttığı, % reflektans şiddetinin artması ile görülebilmektedir. Bu durum elde edilen ince film XRD ve SEM görüntülerini desteklemektedir.



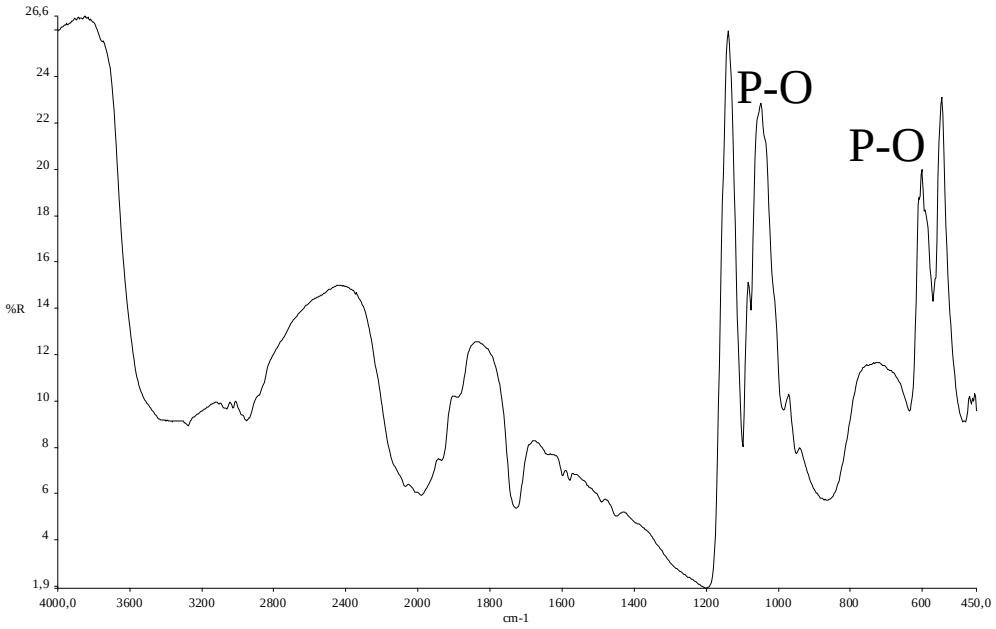
Şekil 7.29. 1300^{o}C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 1 saat bekletilen numunesinin FTIR analizi



Şekil 7.30. 1300^{o}C'de sinterlenen %5 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten numunesinin FTIR analizi



Şekil 7.31. 1300^{o}C'de sinterlenen %10 Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki kesit görüntüsü



Şekil 7.32. 1300^{o}C'de sinterlenen %10Ti içeren kompozitin yapay vücut sıvısı içerisinde 5 hafta bekletildikten sonraki kesit görüntüsü

7.4. Tartışma:

Bu çalışmada 1100^{o}C'de sinterlenmiş numunelerin yoğunluklarının takviye miktarı ile değişimi, 1200^{o}C ve 1300^{o}C'de sinterlenmiş numunelerin davranışından farklı olduğu gözlemlenmiştir. 1200^{o}C ve 1300^{o}C'de, Ti oranı %15'e çıkartıldığında yoğunluk değerleri yükselmişken, 1100^{o}C'de Ti oranı %15'e çıkartıldığında yoğunluk değerleri düşmüştür. Bunun nedeni olarak bu sıcaklıkta yapıda porozitenin arttığı söylenebilir. Dentin esaslı HA'in yoğunluk değeri 1200^{o}C'de sinterleme için 2.59 g/cm^{3} ve 1300^{o}C için 2.48 g/cm^{3} olarak bilinmektedir. Saf Ti yoğunluğu ise 4.5 g/cm^{3}'dir. Sinterlenmiş kompozitlerinin yoğunluklarının sinterlenmiş saf haldeki malzemelerden genel olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

En yüksek sertlik değerleri bütün bileşimler için 1300^{o}C'de bulunmuştur. Kompozitin Ti içeriğinin arttırılmasının 1200 ve 1300^{o}C'de kompozitin sertliğini arttırdığı belirlenmiştir. %10 Ti içeren 1300^{o}C'de sinterlenmiş HA-Ti kompozitlerinin sertliklerinin %10 Ti içeren 1200^{o}C'de sinterlenmiş HA-Ti kompozitlerinin sertliğinden iki kat fazla olduğu açıkça görülebilir. Sertlik değerlerinin sinterleme sıcaklığı ile artmış olmasının nedeni HA yapısının kritik sıcaklık değeri aşıldığında α-TCP ve β-TCP' ye ayrışmış olması, ve bu yeni fazların kompozit yapısındaki Ti ile bağlanması olarak yorumlanmıştır. Taramalı elektron mikroskobu ve EDS analizleri de bu durumu desteklemiştir. HA'in 1300^{o}C'de α-TCP ve β-TCP fazlarına ayrışıp, Ca'un Ti ile bağ oluşturması Şekil.7.9.'da verilen EDS ünitesi bağlı geri saçılımlı elektron mikroskobu ile elde edilen görüntüde belirtilmektedir. X-ışınları difraksiyon analizi, parçalanan HA yapısı ile Ti arasında yeni fazların oluşumu ispatlanmıştır (Ek 9). Ancak 1100^{o}C'de Ti içeriğinin artması ile sertlik değerlerinde düşme gözlemlenmiştir. Bunun nedeni olarak yoğunluk deneylerinde de anlaşıldığı üzere porozitenin yükselmesi verilebilir.

Litearatürde hidroksiapatitin sinterleme davranışları üzerine yapılan çalışmalar, hidroksiapatitn yüksek sıcaklıklarda dehirdoksilasyon nedeni ile kapalı porozitelerin oluşması ile basma mukavemetlerinin düştüğü belirtilmektedir. 1100^{0}C ve 1300^{0}C'de benzer davranış gözlemlenmiştir; Ti içeriğinin ağırlıkça %5 'ten %10'a çıkartılması ile basma mukavemeti değerleri artmış, içeriğin %15'e çıkartılması ile düşmüştür. Ancak 1200^{0}C'de farklı bir davranış gözlemlenmiş ve Ti içeriğinin arttırılması ile basma

mukavemeti artmıştır.Kompozitlerin yoğunluk, sertlik ve basma mukavemeti değerleri karşılaştırıldığında optimum özellikler % 10 Ti takviye edilmiş 1300^{o}C'de sinterlenmiş kompozit ile sağlanmıştır.

Literatürde, Ca/P oranı 1.5 ve 1.7 arasında olan kalsiyum fosfat seramiklerinin kritik sinterleme sıcaklıklarının 1300^{o}C olduğu belirtilmiştir. Bu kritik sıcaklığın altındaki sıcaklıklarda HA yapısı dehidroksilasyona rağmen yapısını korumaktadır ve HA soğutmayla rehidrasyona uğrar. Eğer kritik sıcaklık aşılırsa, tamamlanmış ve geri dönüşümsüz bir dehidroksilasyon gerçekleşir. Bu dehidroksilasyon sonucu HA yapısı α-TCP (trikalsiyum fosfat) ve β-TCP'ye parçalanır. 1300^{o}C civarında Ti ve TCP fazları arasında yeni fazların oluşması mümkündür ve kompozitin mekanik özelliklerinin değişmesine neden olur. 1300^{o}C üzerindeki sıcaklıklarda olması beklenen β -TCP veya α-TCP'ye dönüşümün, bu çalışmalarda 1300^{o}C altındaki sıcaklıklarda geçekleşmiş olması HA içerisine Ti takviye edilmiş olan bağlanmıştır.

In-vitro deney sonuçlarına göre 1300^{o}C'de sinterlenen %5 ve %10 Ti içeren numunenin yapay vücut sıvısı içerisinde tutulmasından 1 saat, 3 hafta ve 5 hafta sonrasında ince film x-ışını difraksiyon analizinde yüzeyde oluşan TCP fazının literatürde belirtildiği gibi solüsyon içerisinde tutulma süresiyle doğru orantılı olarak arttığını belirlenmiştir. Yüzeyde oluşan bu tabakanın varlığı ve zamanla arttığı taramalı elektron mikroskobu görüntüleri ile ve FTIR analizleri ile desteklenmiştir. Her iki bileşimdeki kompozitlerin yüzeyinde oluşan tabaka yığılımının solüsyon içerisinde tutulma süresi ile kümeleşerek arttığı açıkca görülmektedir. Yüzeyde oluşan bu TCP fazının literatürde belirtidiği gibi vücut tarafından emilerek yok olması ve yerinin kemikle dolması beklenir. Bu çalışmada da açıkça görülen TCP fazı bu gereği yerine getirecektir.

8. GENEL SONUÇLAR

% 5,10 15 Titanyum ile takviye edilmiş hidroksiapatit komozitlerinin sinterlenmesi ve mekanik, mikroyapısal ve in-vitro olarak karakterize edilmesinden elde edilen genl sonular şırayla şölye sıralanabilir.

- Optimum mekanik özellikler 1300^0C'de sinterlenmiş % 10 Ti takviye edilmiş HA kompoziti ile elde edilen 2,484±0.05g/cm^3, 205±42 HV ve 32.1±2,MPa değerleridir. Literatürde belirtildiği gibi HA fazının 1300^0C'de β-TCP fazına ayrışması burada da görülmüştür. X-ışınları difraksiyon analizleri ile de bu fazın oluşumunu göstermektedir.
- Normalde 1300C üzerindeki sıcaklıklarda beklenen β -TCP veya α-TCP'ye geri dönüşümün bu deneyde sinterleme sonunda 1300C'de kısmi olarak gercekleşmesi bileşimde olan titanyumun HA yapısına katılmış olmasına bağlanabilir.
- 1300^0C'de sinterlenmiş % 10 Ti ile takviye edilmiş HA kompoziti, biyolojik ortamda emilimi sağlayam β-TCP fazının gelişmesi için uygun yüzey sağlamaktadır. Yapılan in-vitro çalışma ile bu yüzey gelişminin zamanla arttığı ve yukarıda tariflenen yapının geliştiği belirlenmiştir.
- Çalışmamızda elde edilen HA-Ti kompoziti içerdiği yoğun β-TCP fazından dolayı klinik çalışmlarda fazla yük taşımayan bölgelerde ideal bir dolgu malzemesi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.
- Gelecekte 1300^0C'de sinterlenmiş % 10 Ti ile takviye edilmiş HA yapısının hücre kültürü ortamında denenerek vücut için uygunluğu denenmelidir.

KAYNAKLAR

[1] **Tanner K.E., Downes R. N and Bonfield W.,** Clinical Applications of hydroxyapaptite reinforced materials, *British Ceramic Transactions,* 1994 Vol. 93. No.3

[2] **Burg J.L,Porter S.,** Biomaterial developement for bone tissue engineering, *Biomaterials* 21 (2000) 2347-2359

[3] **http://www.materials.drexel.edu/LBTE%20website/biomaterials.html**

[4] **http://www.swri.org/3pubs/ttoday/fall95/implant.htm**

[5].**Hench Larry L**, Bioceramics,, *Journal of American Ceramic Society, 81Ceramic.Soc.* 81[7] 1705-28 (1998)

[6] **http://www.eng.ku.ac.th/~mat/MatDB/MatDB/source/Perf/bio/bio.htm-12** aynı

[7] **M.B.El-Kholy,A.A Khalil**, Thermochemistry of bovine teeth and sythesis of HA, *Interceram.*, Vol.47, No1 (1998)

[8] **Doremus R. H**, Review Bioceramics, *Journal of Material Science* (27 81992) 286-297

[9] **Üstel, F.,** 1995. Plasma spray coating technology, *Yüksek Lisans Tezi,* İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

[10] **Keskin A. O.,** 2000, Hidroksiapatit seramikklerinin mekanik özelliklerinin zirkonya ilavesi ile geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İ.T.Ü Fen Bilimleri Enstittüsü

[11] **http://www.oral-implant.com/implant_history.htm**

[12] **Hench L., Wilson J**, Introduction, An introduction to Bioceramics Chapter 1, Page 4

[13] **http://www.mmat.ubc.ca/other/courses/mmat382/sections/cnc7102.doc**

[14] **Park & Lakes**, "Biomaterials: An Introduction", 1992

[15] **Hench L., Andersson Ö,** Bioactive Glasses, An introduction to Bioceramics Chap. 4, Page 41

[16] **Ratner B. D.,** Letters to the Editor, *Journal of Biomedical Materials*. Res. Vol. 28, 133-136, 1994

[17] **Willmann G.,** High performance ceramics, ceramics for joint replacement, what are the options for the next millenium, *Interceram*., Vol. 48 No. 6 (1999)

[18] Bonfield W., Tanner E., **Hydroxyapatite Composite Biomaterials – Evolution and Applications.Source: *Materials World,* Vol. 5 no. 1 pp. 18-20, January 1997.**

[19] **Uyanusta O.,** 1999. Hidroksiapatitin implant malzeme olarak özellikleri ve uygulanması *Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Kimya-Metalurji Fakültesi, İstanbul.

[20] **Williams D.F.,** Titanium as a metal for Implantation, *Journal of Medical Eng. and Tech.*266-269 (1977)

[21] **Genç Y.,** 2003,Use of factoral design experiments in the development of zirconia toughened hydroxyapatite composites, *Yük. Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi*

[22] **Willmann G.,** Material properties of ceramics, *Interceram*.Vol.42 No4 (1993)

[23] **Demirci, M.,** 1994. Termal püskürtme kaplamamalarının mekanik özellikleri", *Yük. Lisans Tezi,* Marmara Üniversitesi, Teknik Eğitim Fakültesi

[24] **http://www.dynacer.com/techcerm/bioceram.pdf**

[25] **Brown S.A., Lemons J.,** Medical applications of titanium and it's alloys: the material and biological issues, ASTM (PCN):04-012720-54

[26] **Puleo D.A., Nanci A**., Understanding and controlling the bone-implant interface, *Biomaterials* 20, 2311-2321, 1999

[27] **Rogier R, Pernot F.,** Phosphate glass-ceramic-cobalt-chromium composite materials, *Journal of material science*, 27 (1992) 2914-2921

[28] **Toykan D,** 2001Tekstil Kompozitlerinin Üretim Yötemleri, *Lisans Tezi* İ.T.Ü, Kimya-Metalurji Fakültesi, İstanbul

[29] **Yazıcı T.**,2003, Plasma spray yöntemi ile elde üretilmiş biyocam kaplamaların karakterizasyonu, *Yüksek Lisans Tezi,* İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

[30] **Anzabi O**., 2003, Plazma püskürtme ile hidroksilapatit-zirkonya kompozit kaplanmış titanyum implantlar, *Doktora Tezi*, İstannbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı

[31]*http://www.cheme.cornell.edu/~saltzman/Classes/ENGRI_120/Research_Papers/paper17.PDF*

[32] **Wang M.,** Developing bioactive composite materials for tissue replacement, *Biomaterials,* 24 (2003) 2133-2151

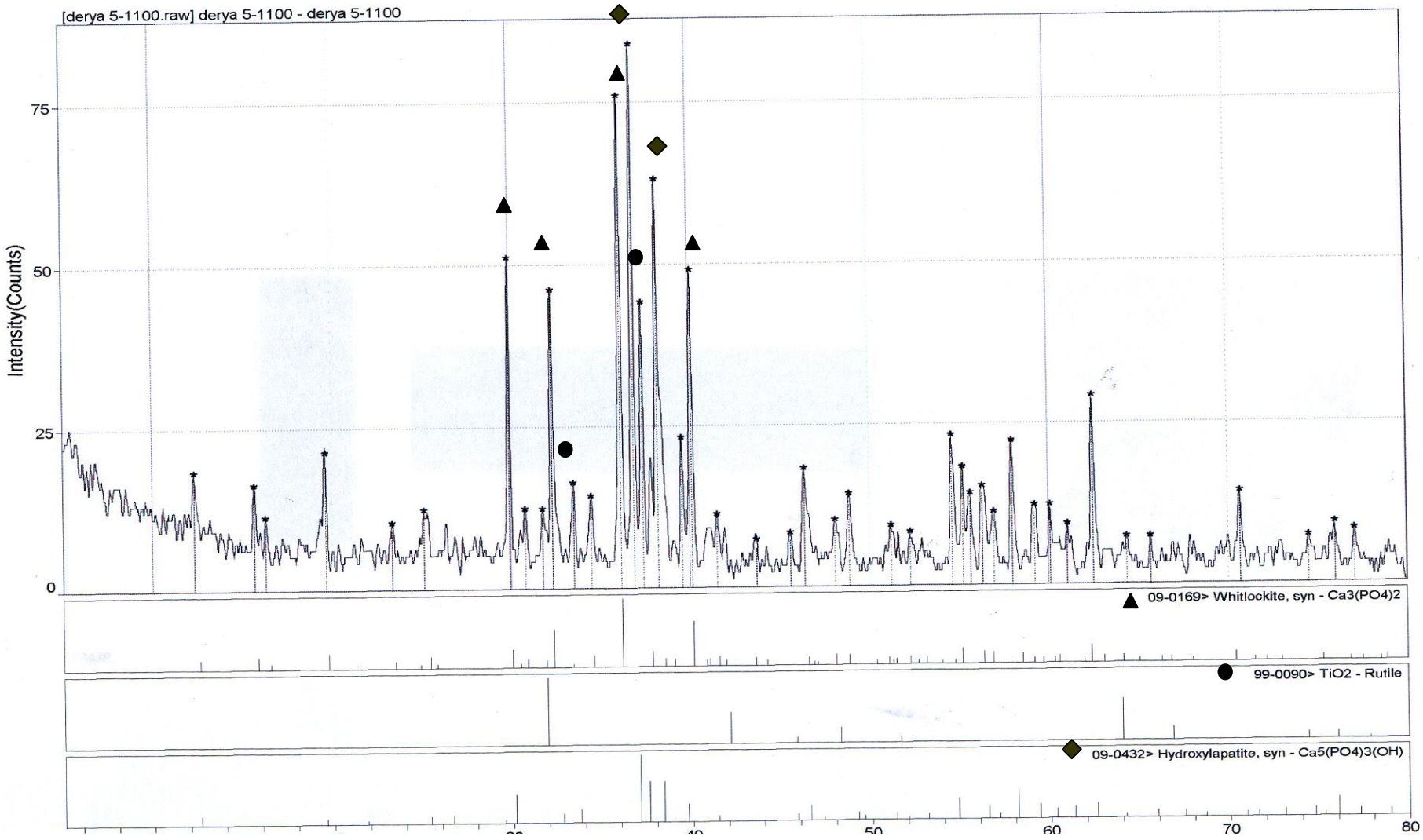
[33] **http://www.materials-careers.org.uk/html/main4.htm**

[34] **http://www.ktf-split.hr/periodni/en/ti.html**

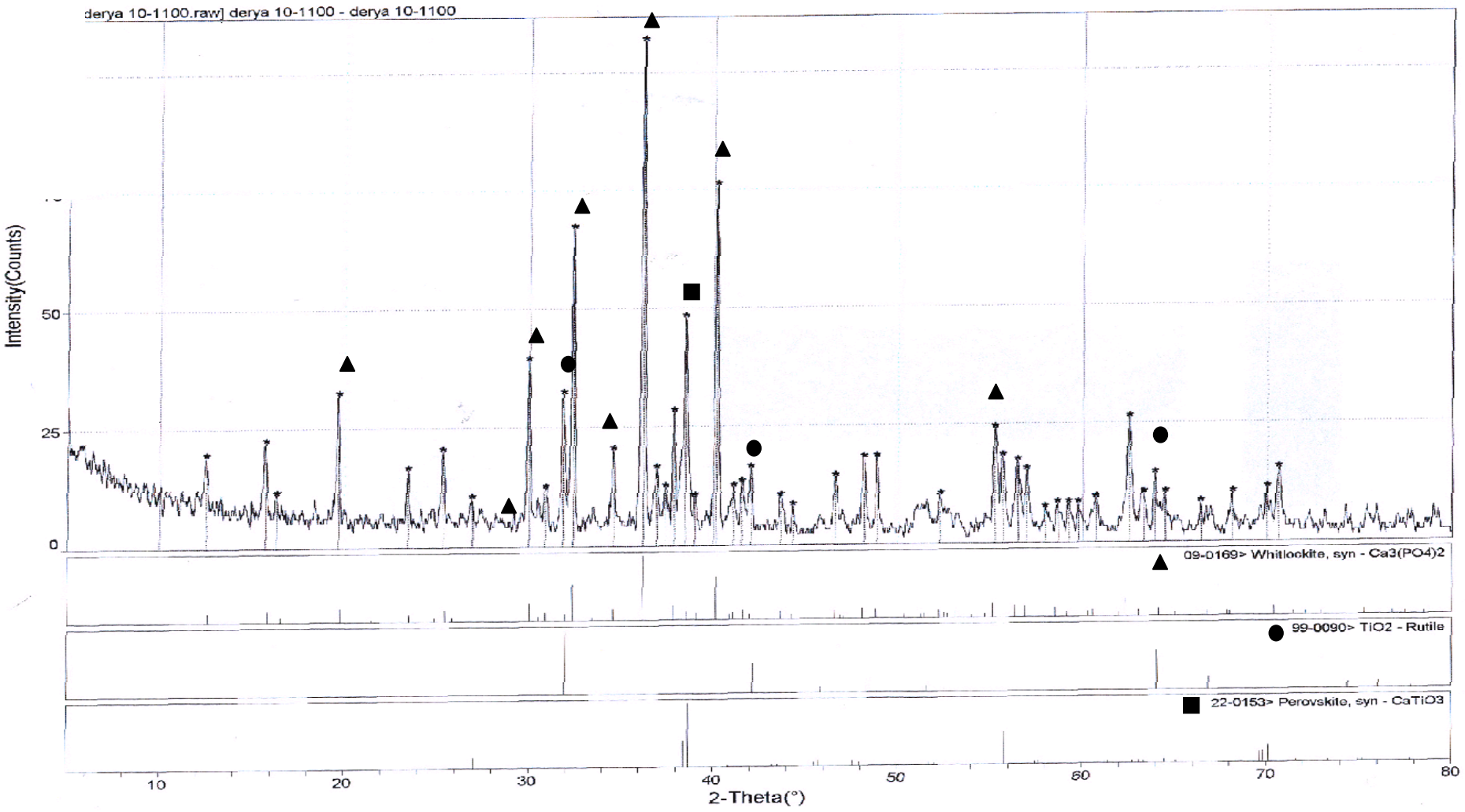
[35] http://pearl1.lanl.gov/periodic/elements/22.html

[36] **http://www.geocities.com/tants_99/biomed/biomaterial/ceram00.html**

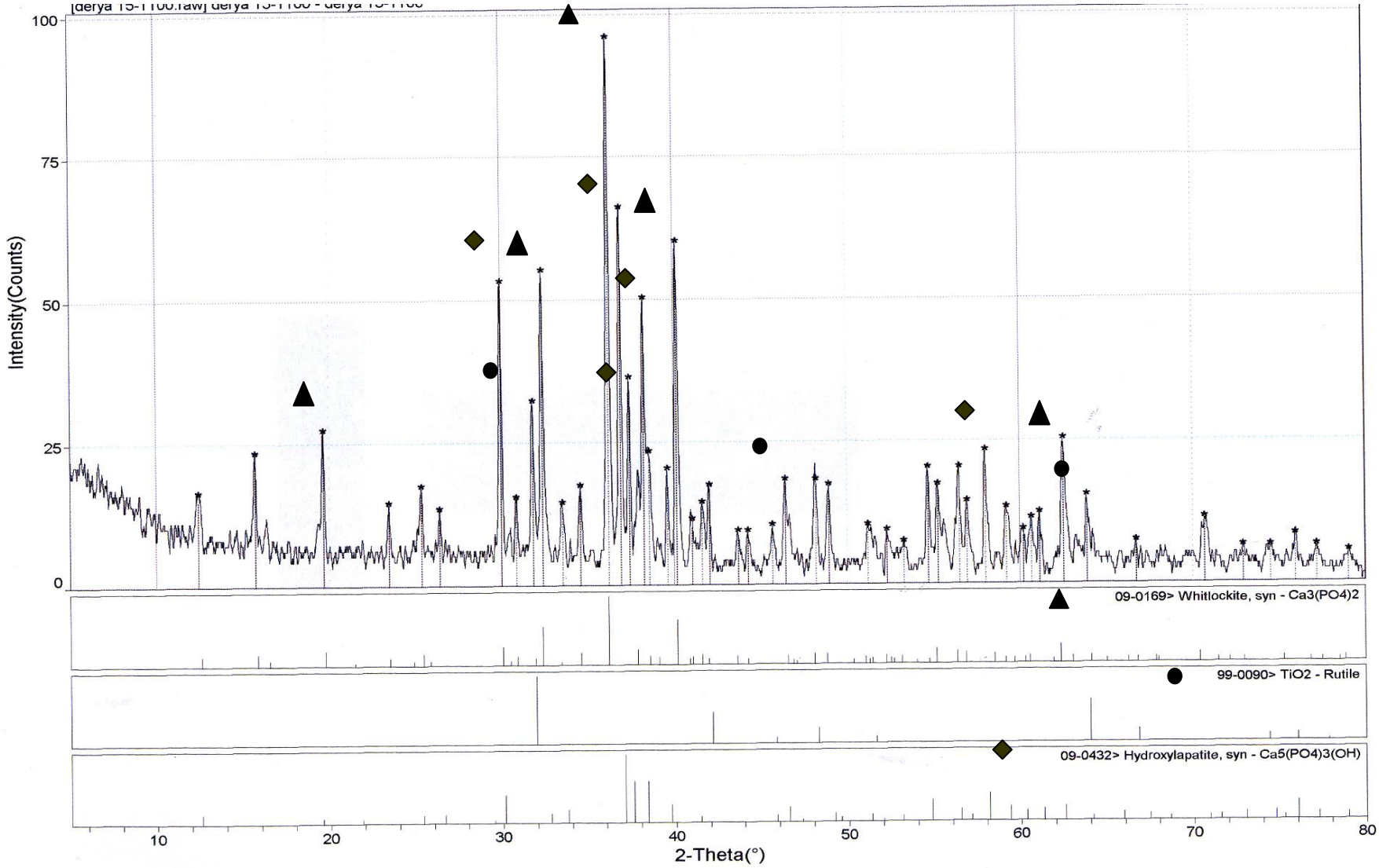
[37] **http://pubs.acs.org/hotartcl/cenear/970825/bone.html**



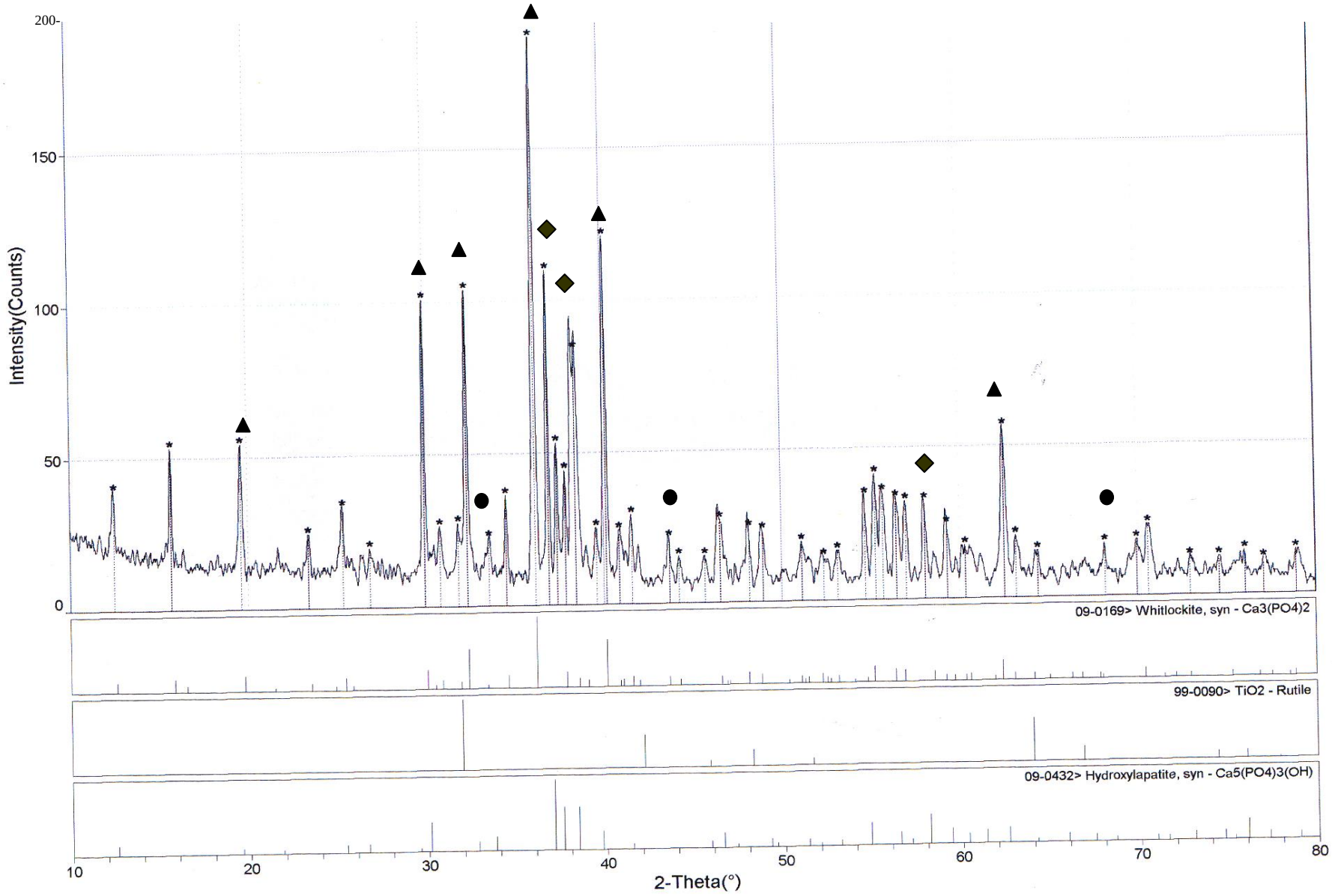
Şekil A.1.1100^{o}C'de sinterlenmiş % 5 Ti takviyeli kompozotin x-ışınları difraksiyon grafiği



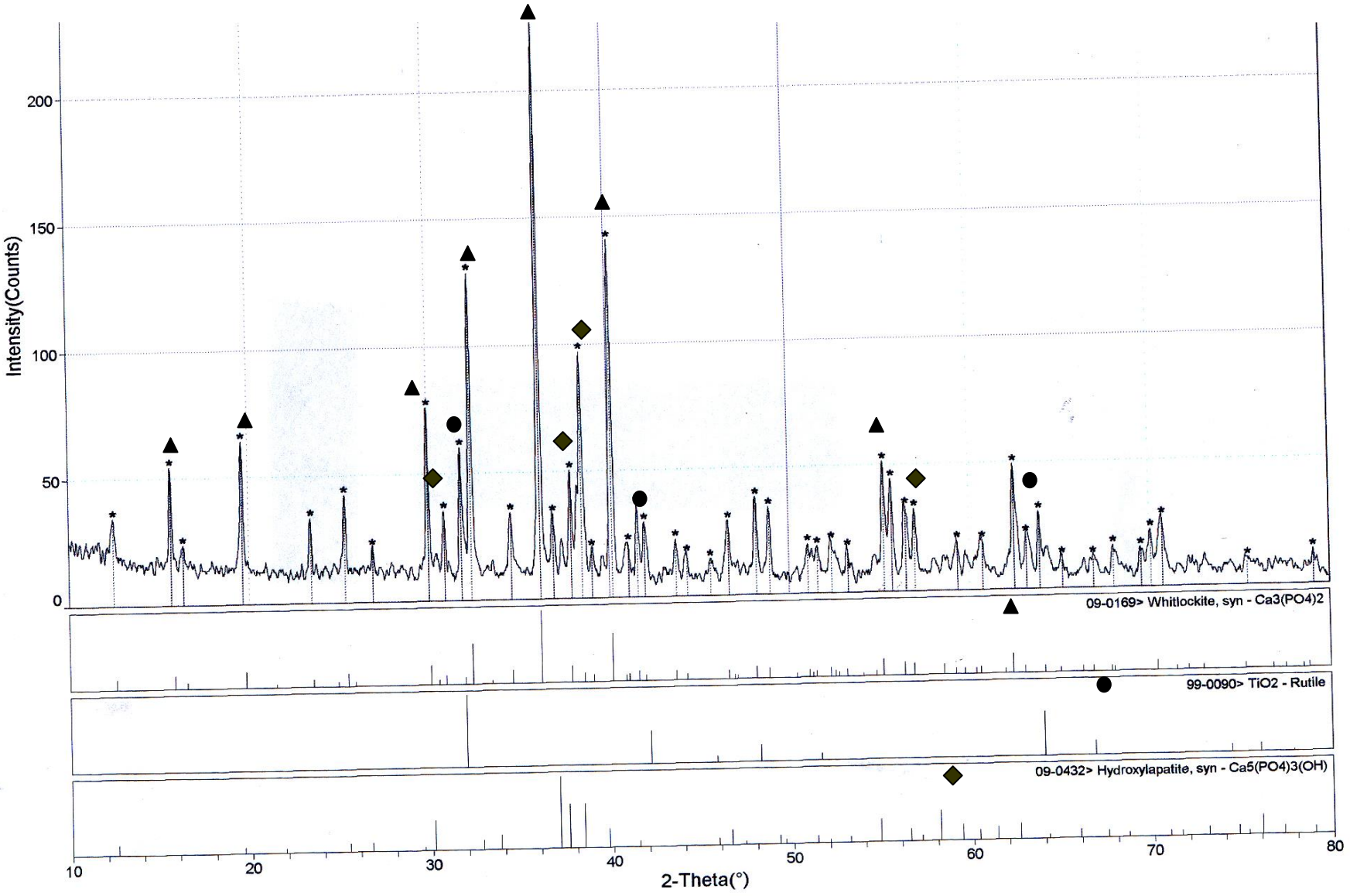
Şekil.A.2. 1100^{o}C'de sinterlenmiş % 10 Ti takviyeli kompozitin x-ışınları difraksiyon grafiği



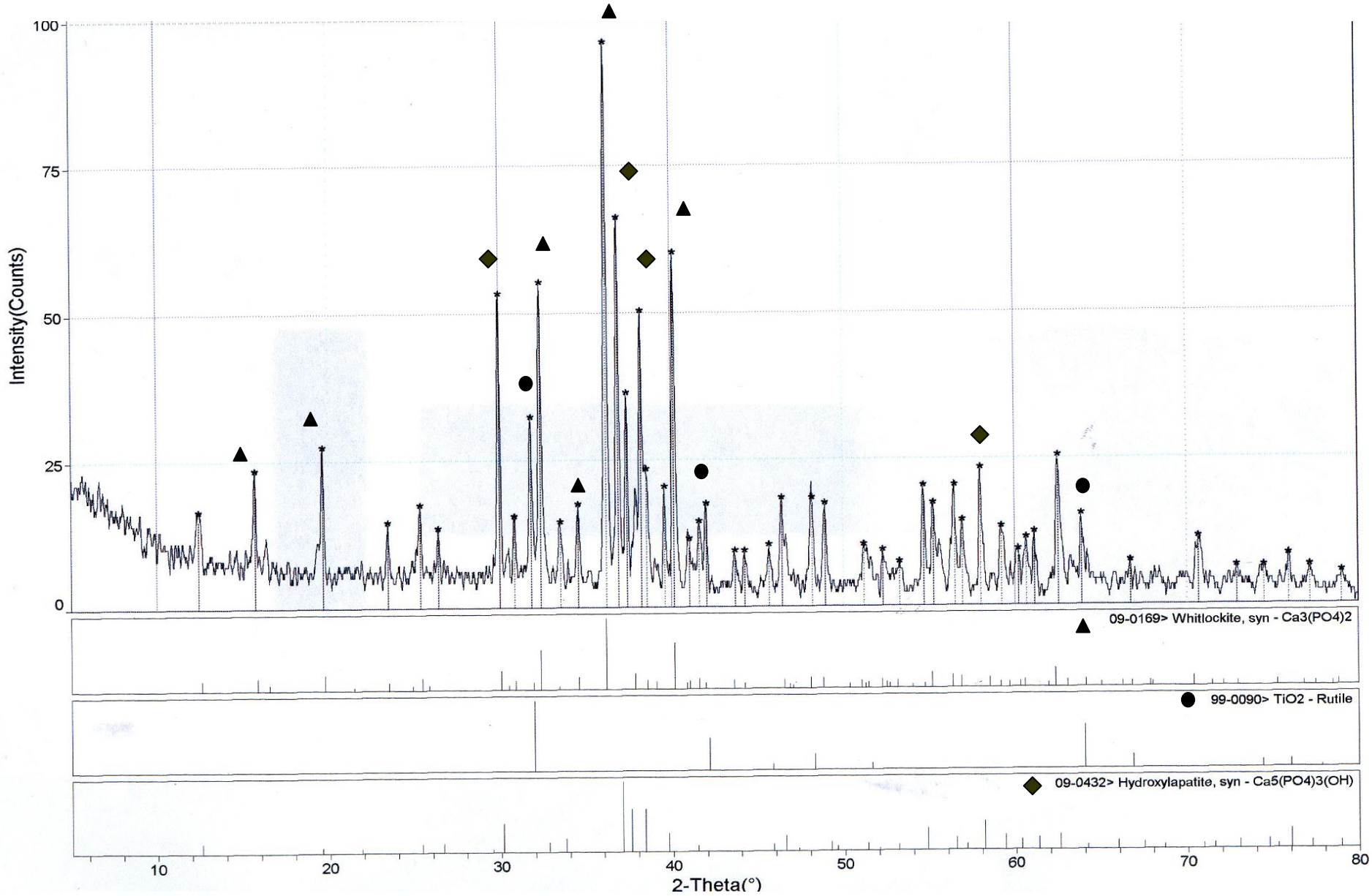
Şekil.A. 3. 1100^{o}C'de sinterlenmiş % 15 Ti takviyeli kompozotin x-ışınları difraksiyon grafiği



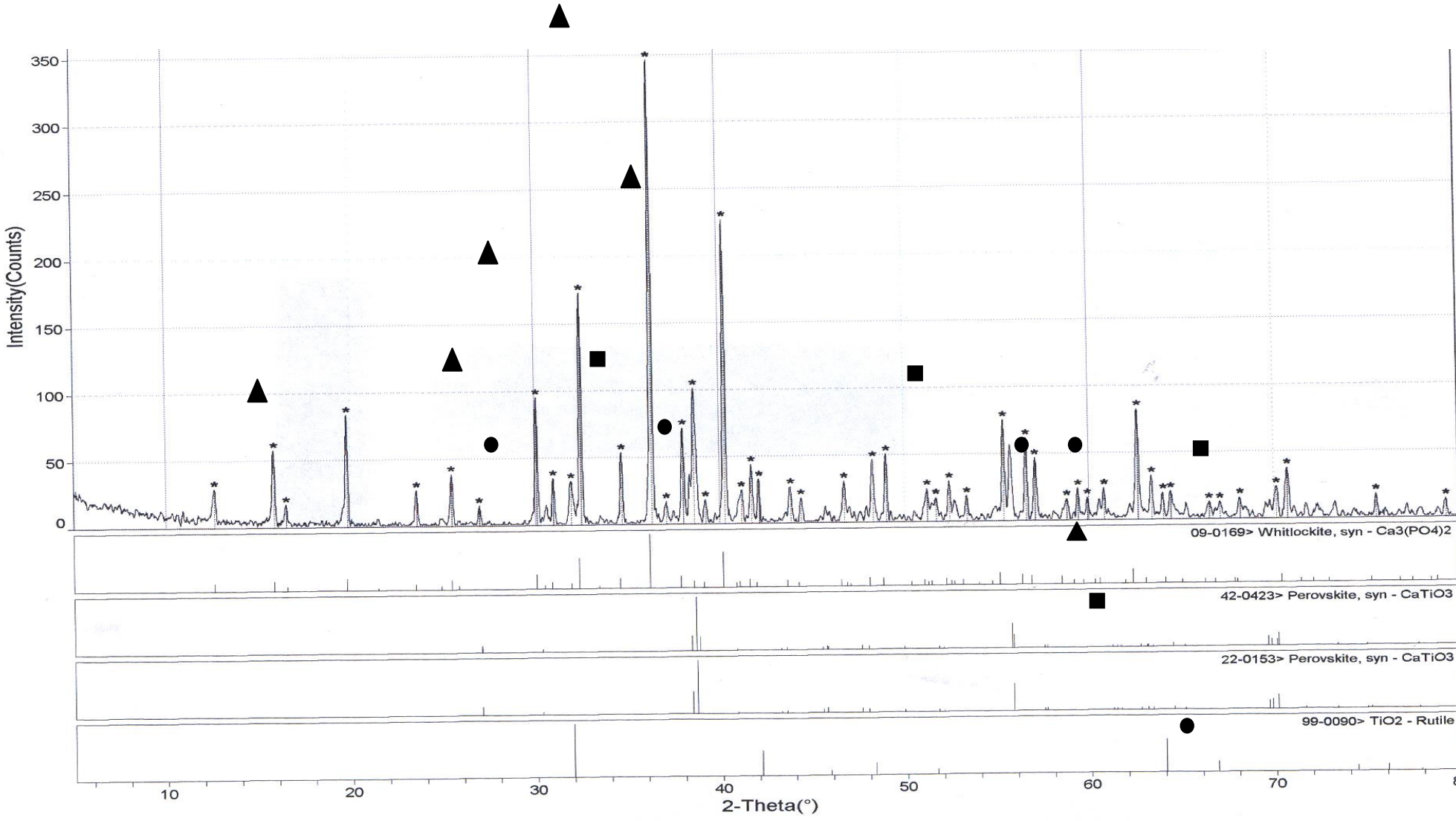
Şekil A.4. 1200^{o}C'de sinterlenmiş % 5 Ti takviyeli kompozotin x-ışınları difraksiyon grafiği



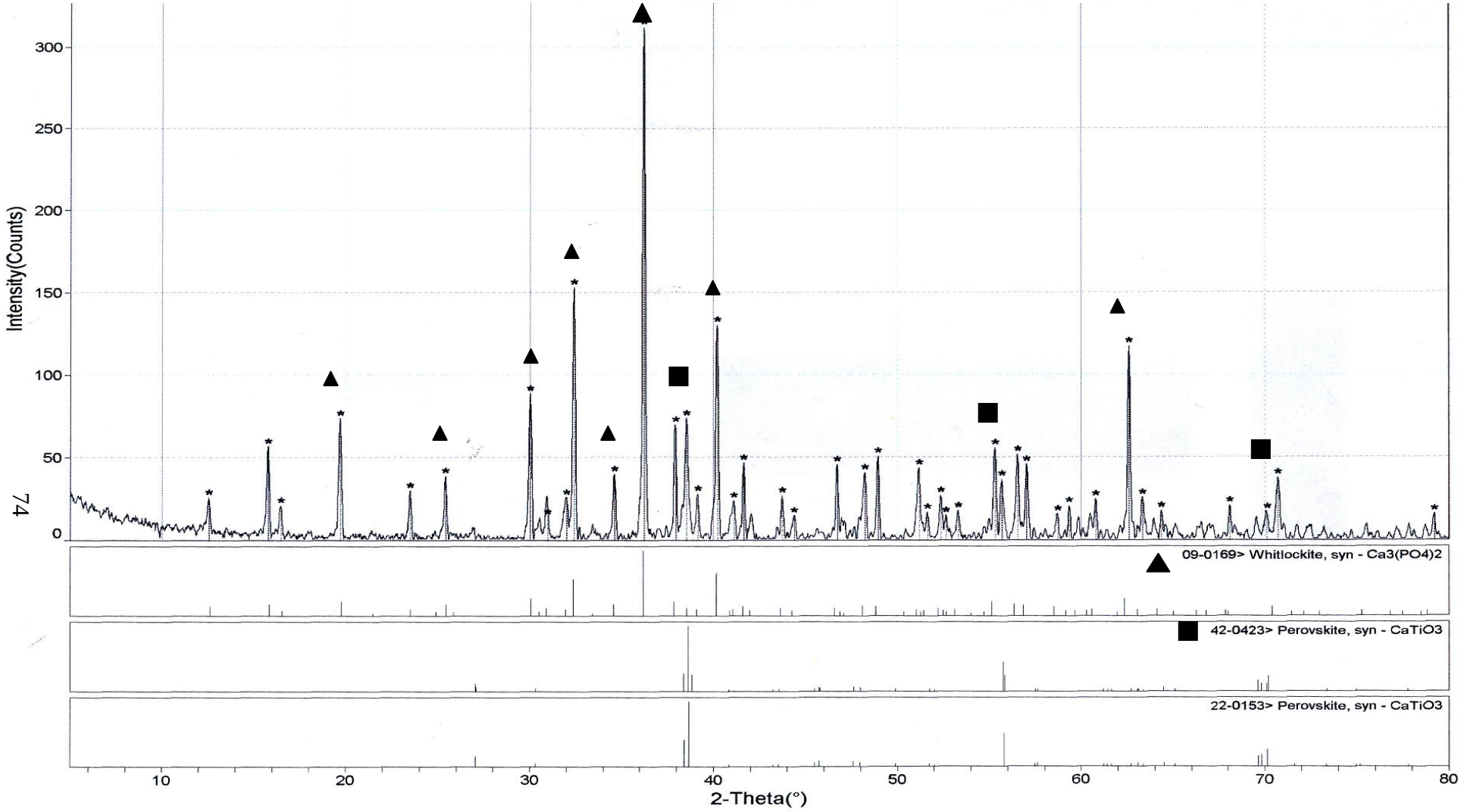
Şekil.A.5. 1200^{o}C'de sinterlenmiş % 10 Ti takviyeli kompozotin x-ışınları difraksiyon grafiği



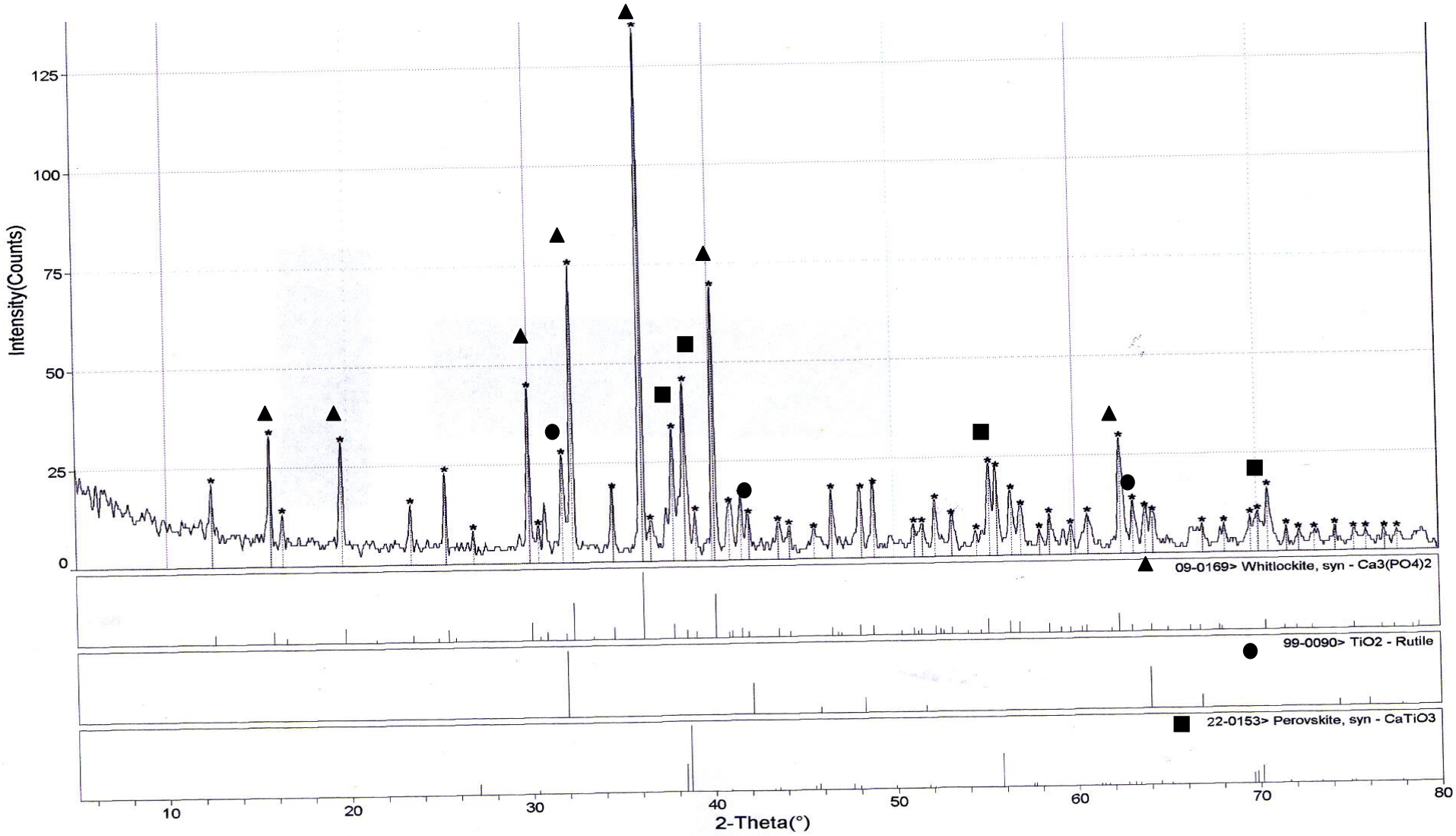
Ek. 6 1200^{o}C'de sinterlenmiş % 15 Ti takviyeli kompozotin x-ışınları difraksiyon grafiği



şekil A.6. 1300°C'de sinterlenmiş % 5 Ti takviyeli kompozitin x-ışınları difraksiyon grafiği



Ek. 8. 1300^{O}C'de sinterlenen % 10 Ti takviyeli numunenin x-ışınları difraksiyon grafiği



Şekil A.. 9. 1300^{O}C'de sinterlenmiş % 15 Ti takviyeli numunelerin x-ışınları difraksiyon grafiği

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Ankara'da doğmuştur. 1996 yılında ISTEK Semiha Şakir Lisesinden mezun olmuş, aynı yıl İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya-Metalurji Fakültesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümünde lisans eğitimine başlamıştır. 2001 yılında İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsünde Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümünde Malzeme Programında yüksek lisans eğitimine başlamıştır. Yüksek lisans ö 2003 yılında bitirme durumundadır.