KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANILAN Ti6Al4V ALAŞIMININ HASSAS DÖKÜM YÖNTEMİ İLE ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

GİZEM ERDOĞAN

KOCAELİ 2019

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANILAN Ti6Al4V ALAŞIMININ HASSAS DÖKÜM YÖNTEMİ İLE ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

GİZEM ERDOĞAN

Doç. Dr. Mustafa TÜRKMEN
Danışman, **Kocaeli Üniversitesi** .....

Prof. Dr. Özcan GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi, **Kocaeli Üniversitesi** .....

Doç. Dr. Uğur ÇALIGÜLÜ
Jüri Üyesi, **Fırat Üniversitesi** .....

Tezin Savunulduğu Tarih: 22.01.2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ti ve alaşımları üzerine yapılan çalışmaların son yıllardaki artışı dikkat çekmektedir. Sergiledikleri biyouyumluluk ve korozyon karakteristiği, Ti ve alaşımlarının biyomedikal uygulamalarda kullanılan malzemeler arasında ön sıralarda yer almasına olanak sağlamaktadır.

Günümüzde biyomedikal alanda en sık kullanılan Ti alaşımlarından biri de Ti6Al4V'dur. Literatürde Ti6Al4V'un farklı üretim yöntemleri ile ticari saflıkta üretimine ve biyouyumluluk davranışlarının belirlenmesine yönelik çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar arasında hassas döküm ile üretimin neredeyse hiç yer almaması dikkat çekmiştir.

Tez çalışması kapsamında; hassas döküm yöntemi ile Ti6Al4V üretimi gerçekleştirilmiştir. Bunun yanında haddeleme yöntemi ile üretilmiş olan ticari saflıkta Ti6Al4V alaşımı temin edilmiştir. Hazırlanan numuneler üzerinde yapılan test ve incelemeler ile üretim yönteminin malzeme ve biyouyumluluk özelliklerine etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

Tez araştırmasının konusunda, deneysel çalışmalara yön verilmesinde, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu tüm katkılarından dolayı tez danışmanım çok değerli Doç. Dr. Mustafa TÜRKMEN'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Biyouyumluluk testlerinin yapılmasında emeğini esirgemeyen Doç. Dr. Halime KENAR'a, numunelerin SEM incelemeleri için olanak sağlayan Doç. Dr. Rıdvan YAMANOĞLU'na, numunelerin hazırlık ve test aşamalarında yardımda bulunan Emre AYKAÇ'a, hassas döküm yöntemi ile üretim konusunda destek veren NEV Vakumlu Hassas Döküm Ltd. Şti. yetkililerine de ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımda hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, anneme, babama, anneaneme, dedeme ve kardeşime en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Ocak - 2019 Gizem ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT viii
GİRİŞ 1
1. HASSAS DÖKÜM YÖNTEMİ 3
1.1. Dereceli Hassas Döküm 4
1.2. Seramik Kabuklu Hassas Döküm 6
1.3. Hassas Döküm Prosesinde Temel Aşamalar 8
1.3.1. Mum model üretimi 8
1.3.2. Model ağacı tasarımı ve yapımı 9
1.3.3. Refrakter kaplama 10
1.3.4. Mum giderme 10
1.3.5. Kalıp pişirme 11
1.3.6. Ergitme ve döküm 12
2. BİYOMALZEMELER 13
2.1. Biyouyumluluk 14
2.1.1. Sitotoksisite 15
2.1.2. Antibakteriyel etki 16
2.1.3. Osseointegrasyon 17
2.2. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması ve Biyometaller 18
3. Ti VE ALAŞIMLARI 25
3.1. Ti'un Temel Özellikleri 25
3.2. Ti Alaşımlarının Sınıflandırılması 26
3.2.1. α alaşımları 28
3.2.2. α' ya yakın alaşımlar 29
3.2.3. α + β alaşımları 29
3.2.4. Yarı kararlı β alaşımları 29
3.2.5. β alaşımları 29
3.3. Ti'un Biyouyumluluğu 31
4. Ti VE ALAŞIMLARININ FARKLI BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI 33
4.1. Ortopedik ve Dental Uygulamalarda Kullanılan Ti Alaşımları 33
4.2. Ti'un Kardiyolojik Uygulamaları 34
4.3. Ti'un Diğer Biyomedikal Uygulamaları 35
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR 36
5.1. Deneysel Malzeme Üretimi 36

5.2. Mikroyapı Çalışmaları 36
5.3. Sertlik Deneyi.....38
5.4. Hücre Testleri.....39
5.4.1. Hücre canlılık ve çoğalma testleri.....39
5.4.2. SEM için örnek hazırlama.....42
6. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....43
6.1. Mikroyapı Sonuçları.....43
6.2. Sertlik Sonuçları.....46
6.3. Hücre Test Sonuçları.....46
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....52
7.1. Sonuçlar 52
7.2. Öneriler 53
KAYNAKLAR 54
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 63
ÖZGEÇMİŞ 64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Hitit Medeniyetine ait Alacahöyük bronz heykeli 3
Şekil 1.2. Dereceli hassas döküm tekniği şeması 5
Şekil 1.3. Dereceli hassas döküm kalıbının hazırlanması 5
Şekil 1.4. Mum modelin kaplanması 6
Şekil 1.5. Seramik kabuklu hassas döküm yöntemi ile ürün eldesi 7
Şekil 1.6. Hassas döküm prosesinde temel aşamalar 8
Şekil 1.7. Model ağacı 10
Şekil 2.1. Doku ve Ti osseintegrasyon ilişkisinin 3 boyutlu diyagramı 18
Şekil 2.2. Biyometalik malzeme örnekleri 24
Şekil 2.3. Biyomedikal malzeme olarak kullanılan Ta örnekleri 24
Şekil 3.1. SDH α ile HMK β'nın kristal yapıları 25
Şekil 3.2. Ti alaşımlarından yapılmış implant örnekleri 32
Şekil 4.1. Ti alaşımlarında kardiovasküler uygulamalar 34
Şekil 4.2. Ti'un biyomedikal uygulama örnekleri 35
Şekil 5.1. Çeker ocak 39
Şekil 5.2. Mikroyapı incelemelerinde kullanılan mikroskop 38
Şekil 5.3. Sertlik ölçüm cihazı 39
Şekil 5.4. 37 ^{o}C ve % 8 CO_2'li inkübatör 40
Şekil 5.5. L-DMEM besiyeri 41
Şekil 5.6. 96 kuyucuklu plakaya yerleştirilen örnekler 41
Şekil 5.7. Molecular Devices FlexStation3 mikroplaka okuyucusu 42
Şekil 6.1. Ti6Al4V hassas döküm numunesi optik mikroskop görüntüsü 44
Şekil 6.2. Ti6Al4V ticari numunesi optik mikroskop görüntüsü 45
Şekil 6.3. Ti6Al4V malzemelerin sertlik değerleri 46
Şekil 6.4. Ti6Al4V hassas döküm numunesi 1 günlük hücre büyüme testi sonrası optik mikroskop görüntüsü 47
Şekil 6.5. Ti6Al4V hassas döküm numunesi 3 günlük hücre büyüme testi sonrası optik mikroskop görüntüsü 48
Şekil 6.6. Ti6Al4V hassas döküm numunesi 1 günlük hücre büyüme testi sonrası optik mikroskop görüntüsü 49
Şekil 6.7. Ti6Al4V hassas döküm numunesi 3 günlük hücre büyüme testi sonrası optik mikroskop görüntüsü 50
Şekil 6.8. Numuneler üzerine ekilmiş L929 hücre hattının 1 gün sonundaki mitokondriyal aktivitesi 51

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Biyomalzemelerde farklı sınıflandırma uygulamaları 19
Tablo 2.2. Biyomalzeme olarak kullanılan 4 grup sentetik materyalin uygulama örnekleri 21
Tablo 2.3. Biyomedikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilen bazı metalik malzemelerinin özellikleri..... 22
Tablo 3.1. Titanyum alaşımlarının sınıflandırılması..... 27
Tablo 3.2. Çeşitli Ti alaşımlarına ilişkin mekanik özellikler..... 28
Tablo 3.3. Yaygın olarak kullanılan Ti alaşımlarının endüstriyel uygulama alanları..... 30
Tablo 3.4. Bazı metalik biyomalzemelerin yoğunluk ve elastik modüllerinin sıkı kemik ile kıyaslanması 31
Tablo 4.1. Diş hekimliğinde kullanılan Ti alaşımları ve mekanik özellikleri..... 33
Tablo 5.1. Deneylerde kullanılan Ti6Al4V malzemelerin % kimyasal bileşimi..... 36

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Al : Alüminyum
Co : Kobalt
HV : Vickers Ölçeğinde Sertlik Değeri
kg : Kilogram
L929 : Fare Fibroblast Hücreleri
Mo : Molibden
mm : Milimetre
MR : Manyetik Rezonans
Ta : Tantalyum
Ti : Titanyum
V : Vanadyum
β : Hacim merkezli kübik yapısındaki titanyum alaşımı
α : Hegzagonal sıkı paket yapısındaki titanyum alaşımı

Kısaltmalar

CP : Commercially Pure (Ticari Saflıkta)
DMEM : Dulbecco's Modified Eagle Medium (Dulbecco'nun Modifiye Damga Ortamı)
FBS : Fetal Bovine Serum (Fötal Dana Serumu)
HBSS : Hanks' Balanced Salt Solution (Hanks' Dengeli Tuz Çözeltisi)
HMK : Hacim Merkezli Kübik
HF : Hidroflorik Asit
PBS : Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Salin)
SDH : Sıkı Düzen Hegzagonal
SEM : Scanning Electron Microscope (Taramalı Elekton Mikrokobu)
TCP : Tissue Culture Panel (Doku Kültür Paneli)
WST-1 : Hücre Canlılık ve Proliferasyon Testi

BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANILAN Ti6Al4V ALAŞIMININ HASSAS DÖKÜM YÖNTEMİ İLE ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Tez çalışması kapsamında; metalik biyomalzemeler içerisinde yer alan yüksek mekanik ve biyouyumluluk özellikleri ile dikkat çeken Ti6Al4V alaşımının hassas döküm yöntemi ile üretilebilirliğinin ve üretim yöntemine bağlı olarak malzeme ve biyouyumluluk özelliklerinde meydana gelen değişimlerin belirlemesine yönelik çalışılmıştır. Deneysel çalışmalar için, hassas döküm yöntemi ile üretimin yanında haddeleme yöntemi ile üretilmiş olan ticari saflıkta Ti6Al4V alaşımı temin edilmiştir. Hazırlanan numuneler üzerinde mikroyapı, sertlik, ve hücre büyüme test uygulamaları yapılmıştır. Elde edilen hücre büyüme değerleri ve buna bağlı gelişen biyouyumluluk özellikleri açısından hassas döküm yönteminin üretimde endüstride kullanılan mevcut yöntemlere alternatif olabileceği sonucu elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hassas Döküm, Hücre Büyümesi, Mikroyapı, Ti6Al4V.

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF Ti6Al4V ALLOY USED IN BIOMEDICAL FIELD BY INVESTMENT CASTING METHOD

ABSTRACT

In this study, Ti6Al4V alloy samples with its high mechanical and biocompatibility properties in the metallic biomaterials, were produced by investment casting method and the changes in the material and biocompatibility properties were investigated due to the production method. For experimental studies, in addition to the production by investment casting, Ti6Al4V alloy samples were obtained by using the commercially rolling method. Microstructure, hardness, and cell growth tests were performed on the prepared samples. As a conclusion of the experimental studies, cell growth values and biocompatibility properties have been found that investment casting method could be an alternative to the widely used methods in the industry.

Key Words: Investment Casting, Cell Growth, Microstructure, Ti6Al4V.

GİRİŞ

İnsan vücudunda işlev kaybına uğrayan canlı dokuların işlevlerini tekrar geri kazanması veya desteklemesi amacı ile kullanılan doğal veya yapay malzemeler "Biyomalzeme" olarak tanımlanmaktadır. Hasara uğramış ya da zarar görmüş kemiğe, dişe veya dokuya sahip bireylerin yaşam kalite standartını yükseltmek amacıyla yapılan araştırmalar her geçen gün artış göstermektedir [1-4]. Vücut içerisinde sürekli yüke maruz kalan ve sert dokudan oluşan iskelet sistemi implantlarında; sahip oldukları akma dayanımı, kırılma tokluğu ve işlenebilirliğine ek olarak, korozyona karşı gösterdikleri direnç sebebiyle metal ve metal alaşımları sıklıkla tercih sebebi olmaktadır [5]. Metalik biyomalzemeler; kalça, diz veya omuz implantasyonunda, kırık sabitlemede, damar içerisindeki stentlerde, dental uygulamalarda kullanım alanına sahiptir. Sert doku implantı üretiminde kullanılacak metalik biyomalzemelerden; kemik yapısına yakın değerler sergilemesi, kullanım süresince uygulandığı bölgede yük dengesini sağlayabilmesi ve yüksek biyouyumluluk değerleri istenir [5, 6].

Bundan dolayıdır ki, biyomalzemenin üstünde durulması gereken önemli konulardan bazıları yorulma dayanımı, aşınma davranışları, malzeme yüzeyinde oluşan korozyon, dokulara tepkisel olarak oluşan alerjik tepkime özellikleri ve biyolojiksel uyumluluğudur [7-10]. Farklı alternatifler olsada; günümüzde bu faktörleri sağlayabilmek amacıyla en yaygın kullanılan metalik biyomalzemelerin başında Ti alaşımları, Cr-Co-Mo alaşımları ve bir paslanmaz çelik türü olan 316L alaşımı gelmektedir. Ti alaşımları, düşük elastisite modülü değeri ile kemiğe yakın mekanik özellikler sergilemesi, yüksek korozyon direncine sahip olması ve koruyucu TiO_2 tabakasıyla vücut içerisinde oluşacak alerjik reaksiyonu en aza indirmesi sebebiyle, biyomedikal uygulamalarda sıkça tercih edilmektedir. Ti alaşımları içerisinde uygun özellikleri ile Ti6Al4V alaşımı dikkat çekmektedir [5, 11].

Ti alaşımları, α alaşımları, α+β alaşımları ve β alaşımları olarak başlıca 3 gruba ayrılmaktadırlar [12, 13].

Sahip olduğu üstün özelliklerinden ötürü α+β alaşımlarının en yaygın olarak kullanılan türü Ti6Al4V alaşımıdır. Ti6Al4V alaşımının çekme, yorulma dayanımı ve korozyon direnci oldukça iyidir. Üretim esnasındaki kimyasal aktifliği sebebiyle Ti alaşımlarının üretimi oldukça zahmetlidir ve endüstriyel üretim alternatifleri bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu sebeple, yeni nesil cihazlar ile hassas döküm karmaşık parçaların üretimi için mükemmel bir teknolojidir [12, 13]. Uzun yıllardır bilinen hassas dökümün prosedürü, mum ve benzeri modellerin çevresine kalıp malzemenin dökülmesi ve katı hale getirilen kalıplara ısı verilmesi ve ergiyen model malzemenin kalıptan uzaklaştırılarak kalıp oyukluğunun oluşturulması durumudur. Bu teknik ile, karmaşık metal dökümler dahi yapılabilmektedir, bu özelliği ve ekonomikliği sayesinde de, diğer imalat yöntemlerine olan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır [14]. Geçmişten günümüze kadar birçok kullanım alanına sahip olan hassas dökümün, biyomedikal alanda bilhassa karmaşık şekilli biyomalzemelerin üretiminde uygulaması sınırlıdır.

Eisenbarth ve ark., Tambasco de Oliveira ve Nanci, döküm yoluyla üretilen Ti ve alaşımlarında yapılan hücresel testler de Ti alaşımlarının biyouyumlu olduğunu ve hücrelerin alaşımlar üzerinde çoğalma gösterdiğini kanıtlamıştır [15-17]. Ticari olarak üretilen Ti6Al4V alaşımlarının biyouyumluluk davranışları ile ilgili çalışmalara literatürde rastlanmasına rağmen hassas döküm yöntemi ile üretilen Ti6Al4V alaşımlarının biyouyumluluk davranışları ile ilgili çalışmaların olmadığı tespit edilmiştir. Tez çalışması, metalik biyomalzemeler grubundan Ti6Al4V alaşımlarının hem hassas döküm hemde ticari olarak temin edilen haddeleme ile üretilmiş malzemeler kullanılarak üretim yönteminin biyouyumluluk davranışı üzerine etkisinin araştırılmasını içermektedir. Çalışmada farklı proses ile üretilen Ti6Al4V alaşımlarından elde edilen numunelere mikroyapı, sertlik ve hücre büyüme test uygulamaları yapılırken Ti6Al4V alaşımlarının üretim yöntemine bağlı olarak biyouyumluluklarında meydana gelen değişim belirlenmeye çalışılmıştır.

1. HASSAS DÖKÜM YÖNTEMİ

Metallerin ergitilerek kalıplara dökülmesi işleminin keşfi, tarihte önemli uygarlaşma ve gelişme noktalarından biri olarak değerlendirilmektedir. Geçmişte ilk dökümün kesin tarihi ve yeri bilinmemesine rağmen Anadolu, İran, Suriye, Filistin ve Tayland'da döküm yöntemi kullanılarak üretilmiş olan arkeolojik eserlere rastlanmaktadır [18].



Şekil 1.1. Hitit Medeniyetine ait M.Ö. 2400'lü Alacahöyük bronz heykeli [18, 19]

Şekil 1.1'de verilen eser günümüzde Ankara Anadolu Medeniyetleri Müzesinde sergilenmektedir. Heykelin yolluk parçalarının üzerinde bulunması döküm yöntemi ile elde edildiğini göstermektedir.

Döküm yönteminin tarihini konu alan bazı eserlerde balmumundan bir modelin kil ile kaplandığı, kilin ısıtılarak sertleştirildiği ifade edilmiştir. Kil sertleştiril iken, mum ise ergiyerek yapıdan uzaklaştığı ve böylece ortaya çıkan kalıp kullanılarak mumdaki detayları içeren döküm yapıldığı açıklanmıştır. Günümüzde "Hassas Döküm" adı verilen bu yöntem ile diğer tekniklere oranla parçaların şekli önemli olmadan her obje için çok sayıda avantaj sağlayarak üretimi mümkündür [18].

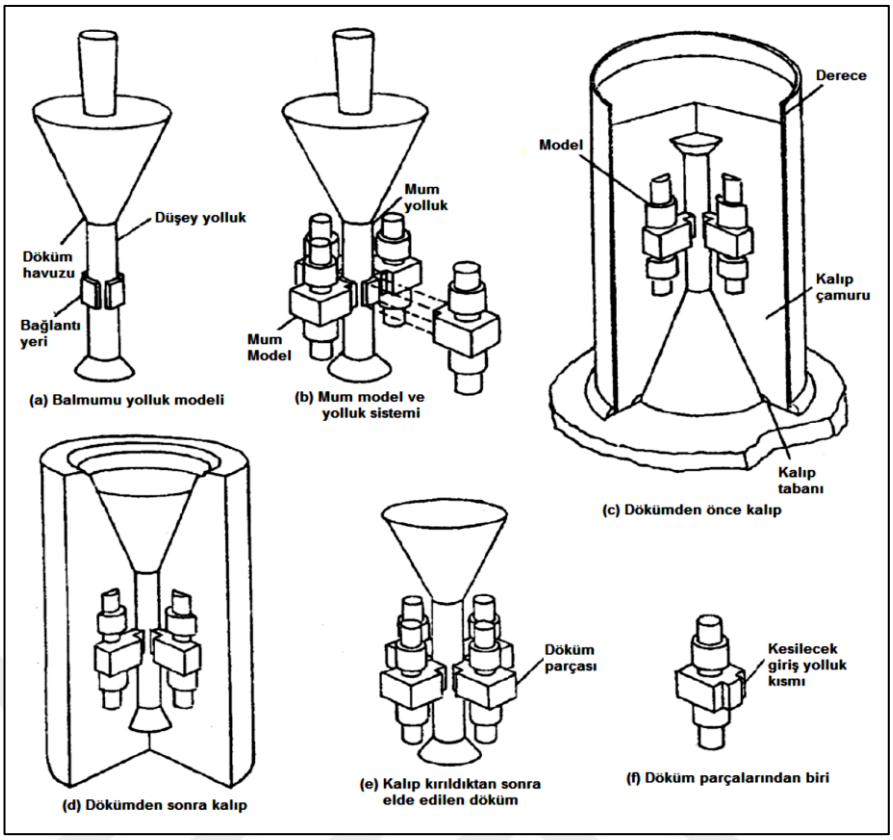
Hassas döküm yönteminde, kullanılacak modelin etrafı oda sıcaklığında sertleşen refrakter bir çamurla kaplanarak bir kalıp hazırlanır. Genellikle mum veya benzeri malzemeden hazırlanan model, ergitilerek veya yakılarak kalıp boşluğu oluşturulur. Bundan dolayı, hassas döküm yöntemine "Harcanan (Kaybolan) Mum Yöntemi" adı da verilir [20].

Geleneksel döküm yöntemleri ve makineyle işleme yolu ile imali zor veya bazen imkânsız olan karmaşık şekilli parçaların kitle üretimi hassas döküm yöntemi ile çoğu zaman mümkün olmaktadır. Hassas döküm yöntemi, diğer döküm yöntemlerine kıyasla yüksek hassasiyet, daha düzgün yüzey ve ince detay kısımların daha hassas şekilde elde edilmesini sağlar. Bu yöntemle 25 kg ağırlığa kadar olan dökümlerin ve nadiren 400 kg'a kadar olan parçaların üretimi yapılabilmektedir. Hassas döküm tekniği ile elde edilen parçaların neredeyse hiç ek bir işlem gerektirmemesi, "Kolay işlenebilir metal seçimi" etkenini devre dışı bırakmaktadır. Dökümü vakum ya da koruyucu bir atmosfer altında yapılması gerekli olan metal veya alaşımlara da hassas döküm yöntemi kolaylıkla uygulanabilmektedir [21].

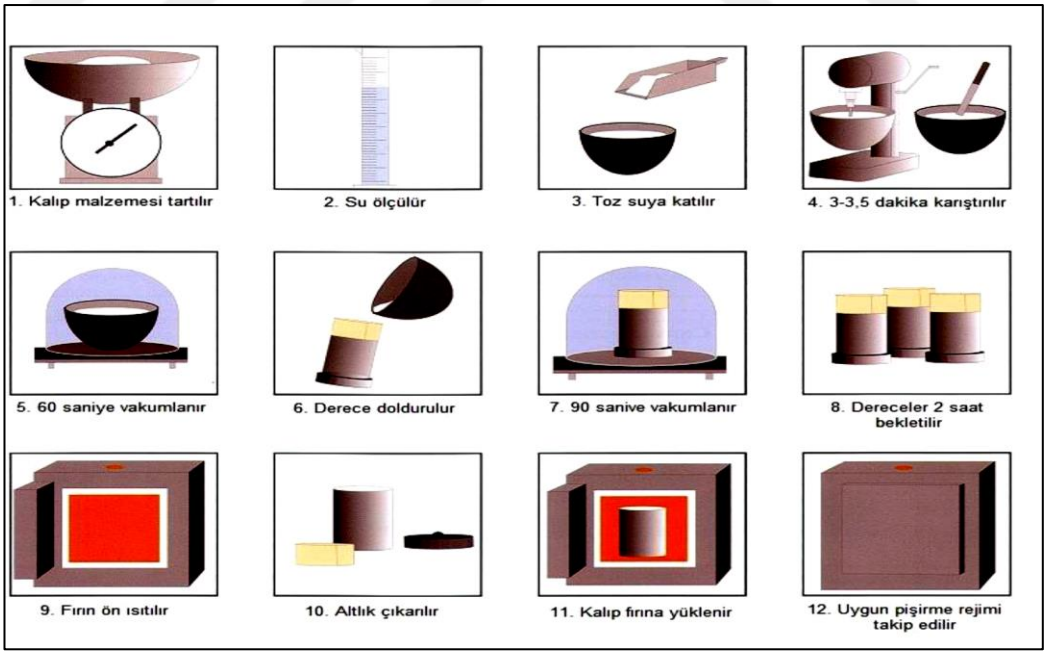
Kalıp hazırlama açısından hassas döküm yöntemi; seramik kabuklu hassas döküm ve dereceli hassas döküm olmak üzere 2'ye ayrılmaktadır [21].

1.1. Dereceli Hassas Döküm

Dereceli hassas dökümde öncelikle mum modeler model ağacına eritilerek yapıştırılarak silindirik fanus, model ağacı etrafına geçirilir. Silindirik fanus ile model ağacı arasındaki boşluklara kalıp çamuru dökülür. Fırında ısı ile karışımın kurutulması sağlanarak, kalıp ters çevrilir ve eriyip akan mum modeli ergimiş metal ile doldurulur. Döküm ağacındaki parçaların çapakları temizlenerek döküm sonrası kullanıma hazır hale getirilir. Dereceli hassas döküm kalıbının hazırlanması ve döküm işlemi Şekil 1.2'de, kalıp yapım prosedürü de Şekil 1.3'te şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Dereceli hassas döküm tekniği şeması [20]



Şekil 1.3. Dereceli hassas döküm kalıbının hazırlanması [22]

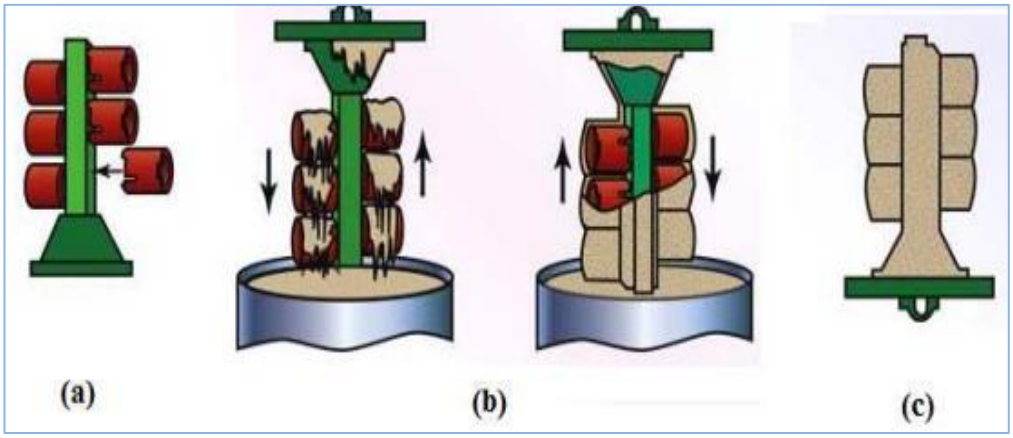
Mumun kalıptan uzaklaştırma işlemi, buharla ya da kuru şekilde yapılabilir. Ergime sıcaklığı 60-70 °C olan mumlar genellikle kuyumculukta kullanılır ve bu mumlar hızlıca kalıptan uzaklaştırılabilmektedir. Mumun uzaklaştırılması ve kalıbın pişirilmesi işleminde fırın kullanılır ve bu fırının tasarımı mumu uzaklaştırılmasına uygun olmalıdır [23].

Buharla mumdan arındırılan derecelerde yapılan dökümler ile kuru mumdan arındırılan derecelerde yapılan dökümler kıyaslandığında, buhar yardımıyla mumdan arındırılan parçalarda gaz gözenekliliğinin daha az ve yüzeylerinin daha pürüzsüz olduğu görülür [21].

Kalıbın pişirilmesi işlemi genellikle 12 ila 14 saat sürerken; 6 saatte kadar inen sürelerde hazırlanabilen ısıl şok dayanımına sahip hassas kalıp tozlarıda bulunmaktadır [23]. Mumdan arıtma ve kalıbın pişirilmesi işleminde kullanılacak fırından istenen en önemli özellik homojen bir ısıtma gerçekleştirmesidir.

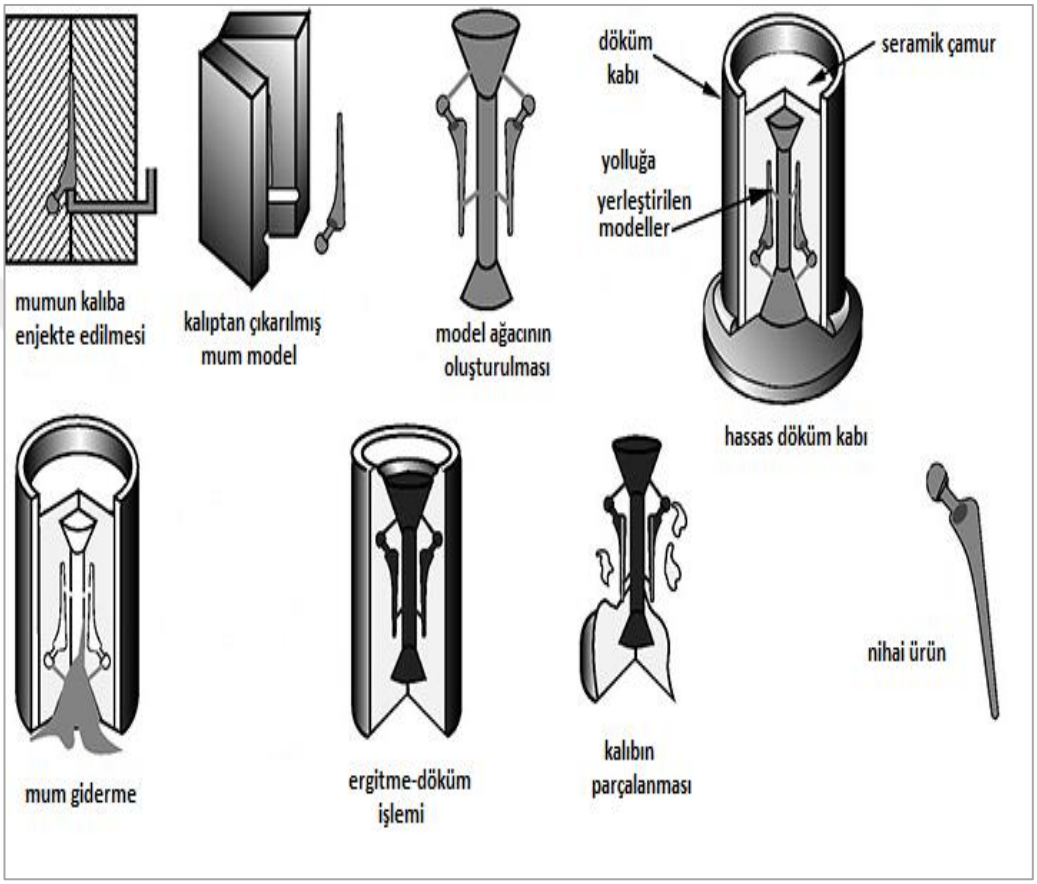
1.2. Seramik Kabuklu Hassas Döküm

Hassas kabuk kalıp bir diğer adı ile seramik kabuk hassas döküm yöntemi, paslanmaz çeliklerin, farklı kimyasal kompozisyondaki alaşımlı çeliklerin ve ısıya dirençli alaşımların dökümünde kullanımı tercih edilir [20, 22]. Şekil 1.4 mum modelin kaplanmasının sembolik gösterimini içermektedir.



Şekil 1.4. Mum Modelin kaplanması; (a) Mum model; (b) Seramik kaplanmış mum model; (c) Seramik kalıp [24]

Seramik kabuk hassas döküm yönteminde modeller, süspansiyon çözeltisi şeklinde bulunan seramik tozunun oluşturduğu çamur içine daldırılır. Daldırma işlemi sonrası, yeterli kabuk kalınlığına ulaşıncaya dek, kuru refrakter tanelerinin seramik kaplı ıslak yüzeye püskürtülerek yapıştırılması sağlanır [20, 22]. Şekil 1.5'de seramik kabuklu hassas döküm yöntemi ile elde edilen bir ürün örneği gösterilmiştir.

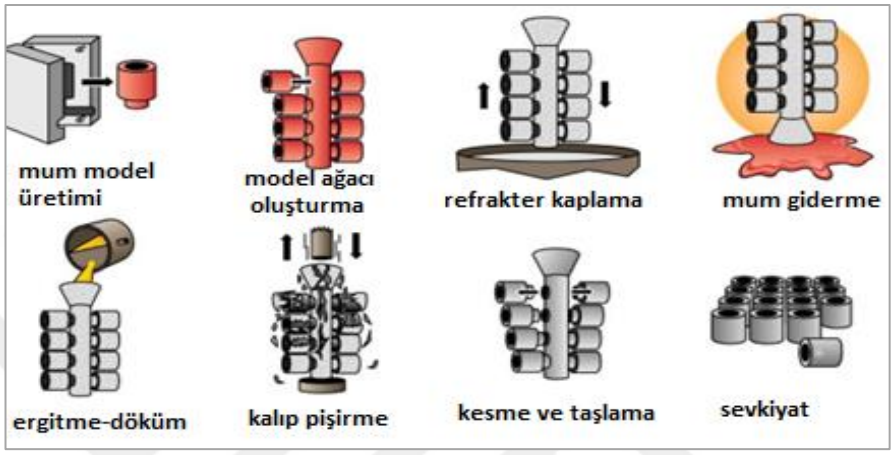


Şekil 1.5. Seramik kabuklu hassas döküm yöntemi ile ürün eldesi [25]

Dereceli hassas döküm ile seramik kabuklu hassas döküm, model hazırlama tekniği açısından neredeyse aynıdır. Kabuk kalıp yönteminin farklı tarafı, modellerin sürekli şekilde bir ön kaplama işleminden geçirilmemesidir. Dereceli kalıp yönteminde ise modeller ön kaplama işlemine tabi tutulabilir veyahut hiç ön kaplama işlemi yapılmayabilir [21].

1.3. Hassas Döküm Prosesinde Temel Aşamalar

Hassas döküm yöntemi ile üretimin aşamalarını Şekil 1.6 göstermektedir. Bu aşamalar sırasıyla; mum model üretimi, model ağacı oluşturma, refrakter kaplama, mum giderme, ergitme ve döküm, kalıp pişirme, kesme ve taşlama; son adım da sevkiyattır [26].



Şekil 1.6. Hassas döküm prosesinde temel aşamalar [27]

1.3.1. Mum model üretimi

Dökümde kullanılacak mumun türü üretilecek parçaya bağlı olarak belirlenmelidir, mumların fiziksel karakteristiklerini bilmek ise oldukça önemlidir. Doğru mum seçimi yapmak için sertlik, yoğunluk, kül içeriği, doğrusal ve hacimsel ısıl genleşme karakteristik bilgilerinin bilinmesi önem arz eder. Örneğin, ısıl genleşme özelliği soğumada oluşacak büzülmeyi değerlendirmede ve döküm parçasının gerçek boyutlarını hesaplamada yardımcı olabilirken; viskozite verileri de mumun kalıbı tamamen doldurabilme kabiliyeti ile ilgili bilgi verebilir; yoğunluk bilgisi de dökülecek metal miktarını hassas bir şekilde hesaplamaya yardımcı olabilir.Mum model üretimi için sıcaklık temel parametredir. Eğer, mum sıcaklığı çok düşük olur ise kalıp tam olarak dolmayabilir; mum sıcaklığı çok yüksek olduğunda ise kabarcık oluşumuna ve fazla büzülmeye sebebiyet verebilir. Mum sıcaklığının yanında, nozul sıcaklığı ve kalıp sıcaklığı da iyi kalitede parça üretimi için dikkat edilmesi gerekli önemli etkenlerdir [26].

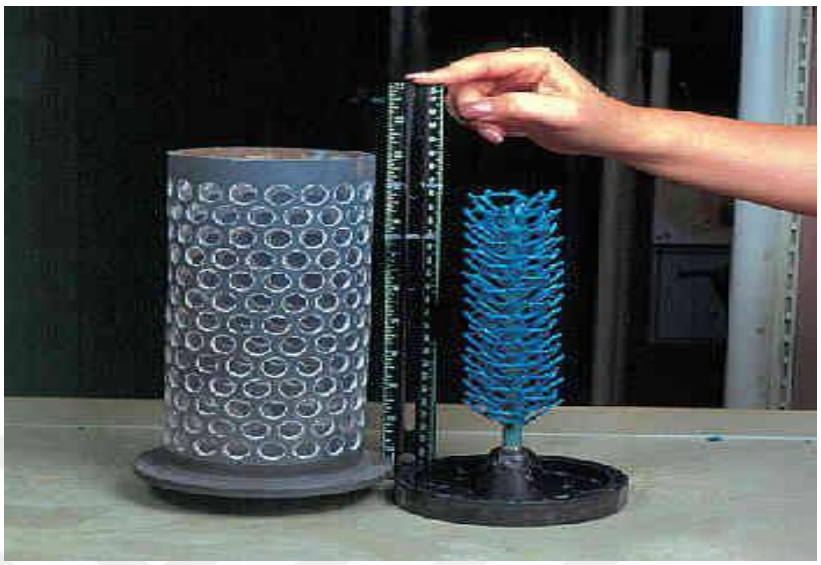
Mum model üretimi için bir diğer önemli parametre de basınçtır. Basınç değişimi mum modellerin ağırlığında belirgin ölçüde değişimlere sebep olur, bu durum da ergitilecek metal miktarını değiştirir. Her kalıbın ve her farklı tür mumun kendilerine has basınç düzeyleri, sıcaklıkları ve uygun soğuma süreleri vardır. Farklı parametreler arasındaki en iyi uyuşma verileri ise tecrübeyle ve çok sayıda denemelerle bulunmaktadır. Optimum paramatreler, model üretimi süresince değişiklik gösterebilir. Örneğin, ilk kullanıma alınmış soğuk bir kalıp için başlangıçta uygulanan parametreler doğru olabilir; fakat kalıp sıcaklığının da zamanla artmasıyla aynı düzeyde verimli çalışmaya devam etmeyebilir. Bu sebeple, kalıbın soğuma süresinin de doğru hesaplanması önemli bir noktadır. Ayrıca, mum modeller toz almayacak serin bir ortam ve düz bir zeminde depolanmalıdır. Modellerin gelişigüzel üst üste şekilde yığılması şekil ve yüzey bozulmalarına sebebiyet verir [26].

1.3.2. Model ağacı tasarımı ve yapımı

Model ağacında benzer şekil, boyut ve ağırlıkta olan modeller mümkün olduğunca aynı ağaca dizilmelidir. Döküm sıcaklığı ince parçaları tam doldurabilmek adına yüksek tutulacağından, kalın parçalar çok iyi çıkmayacaktır. Bundan dolayı, ince ve kalın modellerin aynı model ağacına yerleştirilmemesi tercih edilmelidir. Ağacın üst kısmı yolluk ağzına göre daha yüksektir, farklı kalınlıktaki parçalar aynı ağaca dizileceği zaman hafif olanlar ağacın üst kısımlarına yerleştirilmelidir. Ana yolluk ile ara yolluk arasındaki bağlantıların düzgün ve iyi doldurulmuş olması gerekir, bu iki yolluk arasındaki açının 45° - 60° arasında olması tavsiye edilir iken; son çalışmalarda statik vakum dökümlerde 70° - 80° gibi daha geniş açıların önerildiği görülmektedir. Modellerin ana yolluğu dik olarak kaynatıldığında en iyi sonuçların alındığı, yapılan son araştırmalarda bildirilmiştir [26].

Mum almada ilk olarak ana yolluk erir ve model mumları erimeye başladığında kalıp içerisinde gerilme oluşumu engellenmiş olur bundan dolayı, ana yolluk yapımında model mumlarına göre daha düşük ergime noktalı bir mum kullanılması daha uygun olacaktır [26].

Ana yolluğun kesit alanı, ağacın ölçülerine ve dökülecek parçaların boyut ve şekline bağlıdır. Şekil 1.7'de model ağacı örneği görülmektedir [26].



Şekil 1.7. Model ağacı [29]

1.3.3. Refrakter kaplama

Hassas döküm kalıpları, model salkımının üzerine seramik çamurunun seri şekilde kaplanmasıyla meydana getirilir. Mum salkım seramik çamur banyosuna batırılıp çıkarılır ve homojen bir katman oluşturulması için süzme işlemi gerçekleştirilir. Islak katman süzme işleminden sonra hemen seramik parçacıklarla kaplanır. Seramik kabuk kalıbın oluşturulmasında, çoğu uygulamada çeşitli kombinasyonları kullanılan silika, zirkon ve çeşitli alüminyum silikatlar tercih edilir. Seramik çamuru oluşturan bileşiklerin esas oranı, tanecik yapılı refrakter tozu, bağlayıcı konsantrasyon ile çeşitlerine, sıvı taşıyıcı ve arzu edilen çamur viskozitesi ile ilişkilidir [29].

1.3.4. Mum giderme

Mum alma, kuru (eski bir yöntemdir) veya buhar ile olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilebilir. Kuru mum alma, pişirme fırınında ve genellikle pişirme işleminin bir parçası olarak yapılmaktadır; pişirme öncesi başka bir fırında da mum alma işlemi yapılabilir [26, 27].

Buharla mum alma, mumun yanarken çıkardığı dumanının hava kirliliğini sebebiyetini engellemek amacıyla ekolojik nedenlerden kaynaklı ortaya çıkmıştır. Buharda mum almanın dökümlerde gaz boşluğunu azaltarak daha yüksek ürün kalitesi sağladığı kanısına varılmıştır [26, 27].

Kuru mum almada yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kalıbın iç yüzey gözenekleri mum ile dolmaktadır ve tamamen uzaklaştırılması ise güçtür. Bundan dolayıdır ki, pişirme sırasında karbon artıkları $CaSO_4$'ün parçalanmasını kolaylaştırarak kalıp dayanımının azalmasına ve döküm parçalarda gaz boşluğu oluşumuna olanak sağlar [26, 27].

Buharla mum almada ise nem, kalıp malzemesinin gözeneklerini doldurarak mum emilimini engeller, bu durum da $CaSO_4$ parçalanmasını azaltır. Tüm bu sebeplerden ötürü, buharla mum alma bir süre tercih ve tavsiye seçeneği olmuştur. Fakat son çalışmalarda buharla mum alma ile ilgili olarak; buharla mum almanın, kalıp malzemesinin bileşenlerinin morfolojisini modifiye ederek geçirgenliğin azalmasına sebep olabildiği tartışılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Hangi mum alma yöntemi seçilirse seçilsin, mum alma ve pişirme arasında kalıpların soğumasına asla izin verilmemelidir [26, 27].

1.3.5. Kalıp pişirme

Kalıp pişirme işlemi; mumdan geriye kalan artıkları yakmak, kalıba döküm esnasında gereken refrakterliği ve karakteristiği kazandırmak amacıyla yapılır. Kalıbın son karakteristikleri, pişirme çevrimi ve seçilen ısıtma hızı ile bekleme periyotlarındaki sıcaklık homojenizasyonuna bağlılık gösterir [26].

Isıtma çevriminde kritik sıcaklık değerleri vardır.İlk kritik sıcaklık, serbest suyun ve mumun kristal suyunun uzaklaştığı 100 - 120 °C arasıdır. Bu işlem yavaştır ve işlem sırasında hacimce daralma meydana gelir. Bu nedenle çatlaklara neden olacak iç gerilim oluşumunun engellenmesi için sıcaklık yavaş yavaş arttırılmalıdır; aksi takdirde döküm parçaların uç kısımlarında kalıp çatlamasından kaynaklı çapaklar oluşacaktır [26].

İkinci kritik sıcaklık ise, α-kristobalit - β-kristobalit dönüşümünün gerçekleştiği 250 °C civarıdır. Bu dönüşümde ise hacim artışı olur, sıcaklık yeterli süre sabit tutularak dönüşümün kalıbın tamamında aynı şekil ve ölçüde gerçekleşmesi sağlanır.

Mumdan arta kalan karbon artıklarının tamamen uzaklaşmasını sağlamak için 690 °C'yi geçmek gerekir. En yüksek pişirme sıcaklığı ise 730 °C olarak kabul görmektedir [26].

1.3.6. Ergitme ve döküm

Ergitme işlemi, hassas dökümün metalurjik içeriği en fazla olan adımıdır. Bu nedenle ilgili temel kuralları izlemek ve ergitilecek alaşımın mümkün olduğunca safsızlık içermemesi oldukça önemlidir.

Ergitmeden önce gerekli metal alaşımının miktarı hesaplanmalı, ergitme şarjında geri dönüşüm parçası minimum seviyede tutulmalı, ergitilen hurda metal tamamen temizlenmeli, yüzeyinde oksit ve kalıp malzemesi artıkları kalmamalıdır. Alaşımlar tercihen tanecik şeklinde kullanılmalıdır.

Ergiyik metal, ergimenin ardından homojenleşmesi için karıştırılmalı, oksitlenmeyi ve buharlaşmayla olacak alaşım elementi kaybını sınırlamak için, metalin ergiyik halde mümkün olduğu kadar kısa süre tutulmalıdır. Kalıp sıcaklığı, döküm öncesinde alaşımın ergime sıcaklığının üzerine çıkartılmalıdır. Gereksiz enerji maliyetinden kaçınmak için sistemin optimum ısıtma sıcaklığı belirlenmelidir [26].

2. BİYOMALZEMELER

Canlı yapının görevlerini ve fonksiyonlarını yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan, canlı doku ile yakın temas halindeki doğal veya sentetik malzemelere biyomalzeme denilmektedir [30].

Günümüzde seramik, polimer, metal ve kompozit gibi farklı malzeme türlerinden üretilen biyomalzemeler insan vücudunda kullanım alanı bulmaktadır.İnsan vücudunda; kalp kapakçığı, stent, omuz, diz, eklem ve dirsek implantı, ortodental yapılar, kalp simülatörü ve idrar yolları konstrüksiyonu gibi pek çok için farklı tür ve özelliklerde biyomalzemeler kullanılmaktadır [31]. Biyomalzemelerin canlılar üzerinde kullanılabilmesi için kullanım amacına ve özelliğine yönelik ilgili in vivo ve in vitro testlerden uygun değerler ile geçmesi gerekmektedir [32].

Biyomalzeme uygulamaları için elverişli malzeme seçimi yaperken dikkate alınması gereken genel ölçüt ve standartlar mevcuttur [26].

Dikkat edilmesi gerekli ölçütlerin bazıları; doku uyumunun sağlanması, negatif doku tepkimesini minumuma indirilmesi, yüksek korozyon direncinin yanında, örneğin yüke maruz kalan sert doku implantları için kullanımda kullanım yerine uygun olarak aşınma ve yorulma direnci gibi mekanik özelliklerde kemiğe yakın mekanik özellikler göstermesidir [28, 33].

Yapılacak olan medikal uygulamaya bağlı olarak biyomalzeme seçimi yapılırken, malzemelerin kullanım sürelerince birçok farklı etki ile karşılaşacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Biyomalzemeler ile uygulandıkları doku arasındaki etkileşimin sonucunda toksik veya toksik olmayan tepkiler ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan reaksiyon toksik olur ise dokunun uygulanan malzemeyi kabullenmediği, tepki toksik olmaz ise de vücutta biyoaktif, biyoinert veya biyotolore etki olarak adlandırılan etkiler oluşmuş anlamına gelmektedir [34].

Biyomalzemenin vücutta uygulandığı bölümde, fibröz dokunun kısıtlı şekilde çevrelendiği görülüyorsa, biyotolere etkiden bahsedilmesi gerekir; günümüz şartlarında kullanılan bir çok biyomalzemede bu durum görülmektedir. Doku ile biyomalzeme arası etkileşimin görülmediği durum ise biyoinert etkidir. Biyoaktif etki de, biyomalzemenin uygulandığı dokuda benzer hücrelerin oluşmasının gerçekleşmesidir [34].

Özetle kaybı veya hasarı durumunda asli dokuların yerine kullanılacak biyomalzemelerden uygulama amacına göre doğal dokulara en yakın özellikleri sağlayabilmesi bu grup dışında kalan biyomalzemelerden de dokulara zarar vermemesi ve desteklemesi beklenmektedir. Bu noktada "Biyouyumluluk" kavramı önem kazanmaktadır.

2.1. Biyouyumluluk

"Biyouyumlu" yani, canlı veya biyolojik dokularla uyumlu olarak tabir edilen bir biyomalzeme, kendisini saran dokuların olağan varyasyonlarını engellemeyen ve dokuda iltihaplanma, pıhtılaşma gibi istem dışı reaksiyonlar oluşturmayan malzemelerdir. Buradan yola çıkarak "Biyouyumluluk" kavramı, malzeme ile vücut sıvılarının kimyasal etkileşiminin fizyolojik sonuçlarının vücuda zarar vermemesidir [35]. Biyouyumluluk, kullanılan biyomalzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarakta tanımlanabilmektedir [36].

Doku ile etkileşimine göre biyomalzemeleri; biyoinert, biyoaktif ve biyobozunur malzemeler olarak gruplandırmak mümkündür. Biyoinert malzemeler, canlı dokuyu varyasyona uğratmadan doku ile mekanik bir bağ yapar iken, biyoaktif malzemeler kemikle ya da canlı organizmanın yumuşak dokusu ile kimyasal bağ oluşturma özelliği gösterirler. Biyobozunur özellik gösteren malzemeler ise, biyolojik olarak parçalanarak zamanla doku ile yer değiştirirler [30, 37, 38].

Biyomalzemenin sorunsuz şekilde kullanımı, insan vücudu ile olan reaksiyonuna bağlıdır. İmplant olarak kullanılan biyomalzemelerin insan vücudunda herhangi bir alerjik reaksiyona sebebiyet vermemesi ve toksik içerikte olmaması istenir [39].

2.1.1. Sitotoksisite

Toksisitenin insan, bakteri veya bitki üzerine, yani tüm organizmalara etkisi vardır. Dışarıdan gelen, organizmaya yabancı olan madde ve bu maddenin organizma, organ sistemleri, doku, hücre ve hücre altı yapılara zararlı etkilerinin incelenmesi; toksisitenin temel konusudur.

Maddenin toksisitesi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bunların başlıcaları; uygulama yöntemi, toksine maruz kalma süresi, maruz kalma sayısı, toksinin fiziksel formu (katı, sıvı, gaz), bireyin genetik yapısı, genel sağlık durumu ve benzeri faktörlerdir [40].

Biyouyumluluk başka bir tanıma göre, materyal ile canlı doku temas içerisinde iken sistemik toksisite, lokal toksisite, mutajenik etki, alerjik ve karsinojenik etkiler gibi doku reaksiyonlarının oluşmamasıdır.

Günümüzde yeni bir malzemenin biyolojik olarak uygun bulunurluluğunun belirlenmesi için yapılan testler çoğunlukla hücre kültürlerinin kullanıldığı temel in-vitro test metotlarıyla başlamakta, sonraki aşama da hayvan deneyleri ve klinik deneyler ile devam etmektedir [41].

ISO 10993 ve ISO 10993–5, testler için önerilen genel test protokolleridir. ISO 10993 protokolünde, medikal ürünlerin biyolojik olarak değerlendirilmesi adına farklı metotlar önerilirken, ISO 10993–5 protokolünde in-vitro sitotoksite testleri hakkında öneriler bulunur. ISO 10993–5 protokolüne göre in-vitro sitotoksisite testleri; ekstrakt testi, direkt kontakt testi veya indirekt kontakt testi kullanılarak yapılabilmektedir. Ekstrakt test yapılır iken; sitotoksik etkisine bakılacak olan malzemeden elde edilen ekstrakt, kültür ortamındaki hücreler ile etkileştirilir [42].

Direkt kontakt testte ise sitotoksik etkisi araştırılacak materyal ile kültürdeki hücreler herhangi bir bariyer olmaksızın direkt olarak temas eder. İndirekt kontakt testte, test materyali ile hücreler arasında agar veya filtre bulunarak difüze olan test materyalinin toksisitesi incelenmiş olur [41, 42].

Sitotoksisite testlerinin değerlendirmesi, kalitatif veya kantitatif olabilmektedir. Kalitatif değerlendirmede hücreler genel morfoloji, vakuolizasyon, hücre ölümü ve membran bütünlüğü bozulması açısından mikroskop yardımıyla incelenir, sonrasında 0 ile 4 arasında puan verilir.

Kantitatif değerlendirmede ise hücre ölümü, hücre büyüme inhibisyonu, hücre proliferasyonu gibi parametrelerin tespiti spektrofotometrik veya florometrik olarak yapılır. Hücre canlılığı % 30'dan fazla azalıyorsa sitotoksik etki olarak değerlendirilir [42, 43].

2.1.2. Antibakteriyel etki

Cerrahi müdahale ile insan vücuduna uygulanan implant malzemesinin amacı, uygulandığı bölgedeki fonksiyonların devam etmesini sağlamaktır; fakat uygulama esnasında ya da uygulama sonrası kullanımda bakteriyel enfeksiyon oluşması, iyileşme sürecini uzatmakta, ameliyatın tekrar edilmesi, uzvun kesilmesi ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Hastaların ve yakınlarının pek çok açıdan sıkıntı çekmesine sebebiyet veren bu durumun önlenebilmesi için çalışmalar sürmektedir [45]. Literatüre göre, implant kayıplarının temel sebebi, bakteriyel enfeksiyonlardır [45-47]. Amerika Birleşik Devletleri'nde insanlara yerleştirilen yılda 2,6 milyon ortopedik implantın yaklaşık 112.000'i (% 4,3) enfekte olmaktadır [47, 48]. Enfeksiyon, iyileşme süresini uzatmanın yanında, implant malzemesine de zarar verip etkisini azaltabilmektedir [49].

Antimikrobiyal ajanın bilindik bir bakteri cinsine nazaran in-vitro etkinliğini belirlemek maksadıyla yapılan testlere antimikrobiyal duyarlılık testleri veya antibiyotik duyarlılık testleri denir. Antibiyotik duyarlılık testlerinde "Difüzyon" ve "Dilüsyon" kullanılan başlıca metotlardır. KirbyBauer tarafından geliştirilen disk difüzyon testlerinin, duyarlılığın saptanmasında en sık olarak kullanılan yöntem olduğu ve diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında da; ucuz ve uygulamasının basit olduğu bilinmektedir. Bu metotun temeli, test kağıt disklere yedirilen antibiyotiğin, duyarlılığı araştırılan organizmanın inoküle edildiği besiyerine difüze olmasıdır [50].

Mikroorganizmanın antimikrobik ajana karşı olan duyarlılığı, difüzyon diskinin etrafında oluşan inhibisyon bölgesinin genişliği ile doğru orantılı olacaktır. İnhibisyon bölgesinin çapı milimetre cinsinden ölçülür, standart zon tablolarına göre değerlendirmeleri gerçekleştirilir ve mikroorganizmanın antimikrobik ajanlara karşı duyarlılığı belirlenmiş olur [51].

Dilüsyon testleri ise, bir antimikrobiyal ajanın bir mikroorganizmanın üremesini inhibe etmek veya öldürmek için gerekli olan minimum konsantrasyonunun belirlenmesi esasına dayanmakta ve "Tüp Dilüsyon" ve "Agar Dilüsyon" olarak türleri mevcuttur. "Mikro" ve “Makro” olmak üzere uygulanabilen tüp dilüsyonda; iki yöntemin de prensibi aynıdır. Mikro dilüsyonda "U" ya da "V" tabanlı "Mikroplate"ler kullanılırken makro dilüsyonda test tüpleri kullanılmaktadır. Besiyeri olarak her iki tüp dilisyon metodunda da katyon (Ca ve Mg) eklenmiş Mueller-Hinton buyyon kullanılır. Agar dilüsyon yöntemi tüp dilüsyon yöntemi ile aynı prensiplere dayanmaktadır. Tüp dilüsyon yönteminden farklı olarak; agar dilüsyon yönteminde antibiyotik sulandırımlarının agar içine konmakta ve petri plaklarına dökülmektedir. Bu durumda her plakta antibiyotiğin farklı konsantrasyonlarının bulunması sağlanmaktadır. Agar dilüsyon yöntemi için önerilen besiyeri Mueller-Hinton agardır [50].

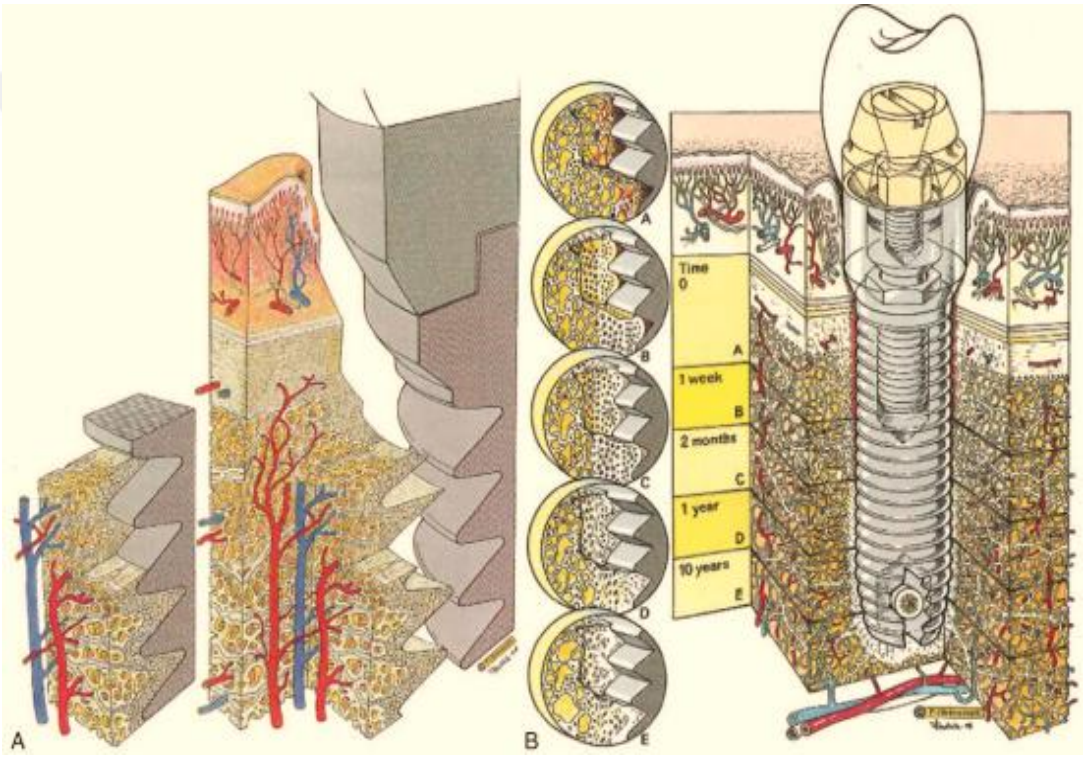
2.1.3. Osseointegrasyon

1983 yılında Branemark, “Osseointegrasyon” terimini ilk kez kemik ile implant yüzeyi arasındaki bağını tanımlamak için kullanmıştır. Canlı doku ile implantın statik ve işlevsel olarak birleşme işlemi, osseointegrasyon (kemik ile bütünleşme) şeklinde tanımlanmaktadır [36, 52].

İmplantın, kemik ve dokular ile yetersiz etkileşimde bulunması başarısız implantasyona sebep olmaktadır. İmplantın doku etkileşimimde; yüzey kimyası, yüzey pürüzlülüğü ve yüzey topografyası gibi temel yüzey özellikleri oldukça önemlidir, çünkü osseointegrasyonun oluşması implant yüzeyinin vücutla olan ilk temasına bağlıdır. Kemik dokusu ile implantın birbiriyle bütünleşmesi implantın verimliliğini ve ömrünü önemli ölçüde etkilemektedir [52].

Yüzey bütünleşme problemlerinin çözümü için ise, ara yüzeyde implant ile doku arasında meydana gelebilecek hareketi engelleyen ve doğal dokular gibi davranabilen kendine özgü biyolojik bir bağ oluşturan biyoaktif malzemeler geliştirilmiştir. Bu sayede malzeme ve dokular arasında kemik oluşumu gerçekleşmiş olur. Biyoaktif malzemelere hidroksiapatit, biyocam, cam-seramik ve bu malzemelerle yapılan kaplamalar örnek olarak gösterilebilir [53].

Şekil 2.1'de diş implantı yüzeylerinin kemik ile bütünleşmesi sembolik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.1. (A) Osseointegrasyon oluşmuş implantın genel görünümünü gösteren doku ve titanyum ilişkisinin üç boyutlu diyagramı; Kemik ile bütünleşen; (B) İmplant arayüzünün zaman içindeki fizyolojik değişimi [54]

2.2. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması ve Biyometaller

Biyomalzemelerin sınıflandırılma durumu, problem türüne, uygulandığı doku veya organ türüne, kullanıldığı vücut sistemlerine göre yapılabildiği gibi sıklıkla üretildikleri malzeme türüne göre yapılmaktadır [55].

Sınıflandırma örneklerini içeren Tablo 2.1 aşağıda verilmiştir. Tabloda malzeme türüne göre sınıflandırma yer almamaktadır.

Tablo 2.1. Biyomalzemelerde farklı sınıflandırma uygulamaları [55]

Problem Türüne Göre Sınıflandırma	**Problem Türü**	**Örnek Uygulama**
	Hastalığı veya yarası olan parçanın değiştirilmesi	Yapay diz protezi
	İyileşmeye yardımcı	Sütur, kemik plaka ve vidası
	Fonksiyon iyileştirme	Kalp pili, kontakt lens
	Fonksiyonel anormalliği azaltmak	Harrington omurga çubuğu
Kullanıldığı Doku veya Organ Türüne Göre Sınıflandırma	**Doku / Organ**	**Örnek**
	Kalp	Kalp pili, yapay kalp kapakçığı
	Akciğer	Oksijen makinesi
	Göz	Kontakt lens
	Kemik	Kemik plakası, kemik çimentosu
	Böbrek	Diyaliz makinesi
Kullanıldığı Vücut Sistemine Göre Sınıflandırma	**Sistem**	**Örnek**
	İskelet sistemi	Kemik plakası, total kalça protezi
	Kas sistemi	Ameliyat ipliği
	Dolaşım sistemi	Kalp kapakçığı
	Solunum sistemi	Oksijen makinesi
	Boşaltım sistemi	Kateter

Malzeme türüne bakıldığında ise biyomalzemeler genel itibari ile biyolojik biyomalzemeler ve sentetik biyomalzemeler olmak üzere iki gruba ayrılır. Biyolojik biyomalzemelerin yanında, günümüz biyomedikal uygulamalarında sentetik malzeme olarak, seramikler, polimerik malzemeler, kompozitler ve metalik malzemeler tercih edilmekte ve bu malzemelerin her biri barındırdıkları özelliklere göre biyomedikal alanda farklı uygulamalarda kullanılmaktadırlar [56].

Seramik biyomalzemelere örnek olarak; biyoaktif cam, hidroksiapatit (HA), alümina, zirkonya ve C esaslı seramik türleri sıralanabilir. Yaygın olarak kullanılan polimerik biyomalzemelere örnek olarak polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) verilebilir. Au, Ta, 316 L, Co-Cr ve Ti alaşımları yaygın olarak kullanılan metal ve alaşım biyomalzemelerdir. Optimum özelliklerin yakalanabilmesi amacıyla; ilgili malzemlerin bir arada kullanımı ile üretilen seramik kaplı metal, karbon kaplı metaller gibi kompozit malzemelerde farklı uygulamalarda tercih edilmektedir [57].

Seramik esaslı biyomalzemelerde sıklıkla biyoinert ve biyoaktif özellik gözlemlenmektedir. Düşük toksitisite değerleri ile yüksek biyouyumluluk göstermektedir. İlaç taşınım sistemlerinde kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Yük altında kaldıklarında düşük kırılma tokluğu ve gevrek özellik göstermesi sebebi ile, yük altında dezavantajlı durumdadırlar. Ancak femur implantları gibi yük altında çalışan implantların biyouyumluluğunu arttırmak için biyoseramik türü olan HA, kaplama malzemesi olarak kullanılmaktadır [36, 58, 59].

Polimerler uygulamaya yönelik olarak farklı şekil ve bileşimlerde üretilebildikleri için biyomedikal uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadırlar. Başta ameliyat iplikleri, yara örtü malzemesi, diyaliz membranı, kornea koruyucusu, bel kemiği cerrahisi, üç boyutlu hücre kültürü, sinir hücre rejenerasyonu, hemostatik ajan, ilaç salım sistemleri, hücre kültürü için taşıyıcı gibi pek çok uygulamada kullanılmaktadırlar. Biyomedikal alanda kullanılan polimer malzemelere örnek olarak; Polietilen(PE), Poliüretan (PU), Politetrafloroetilen (PTFE), Poliasetal (PA), Polimetilmetakrilat (PMMA), Polietilenteraftalat (PET), Silikon kauçuk (SR) verilebilir. Yüke maruziyette mekanik dayanımlarının zayıf olması, sıvıları yapısına katarak şişme reaksiyonu göstermeleri, radyasyon ve ısı ile etkileşimde zehirli ürünler salgılaması, sterilizasyon işlemleri sırasında özelliklerini kaybetmeleri biyomedikal uygulamalarında dezavantaj olarak nitelendirilmektedir [36, 58, 59].

Tablo 2.2'de biyomalzeme olarak kullanılan 4 grup sentetik materyalin uygulamalarda gösterdikleri genel avantaj ve dezavantajları ile örnekler verilmiştir.

Tablo 2.2. Biyomalzeme olarak kullanılan 4 grup sentetik materyalin uygulama örnekleri [60]

Malzeme Türü	Genel Avantajları	Genel Dezavantajları	Örnekler
POLİMERLER	Esneklik Düşük Yoğunluk Üretim Kolaylığı Düşük Maliyet	Düşük Mekanik Özellikler Zamanla Bozunma	Cerrahi İplikler, Yapay Tendon Yapay Kıkırdak
METALLER	Yüksek Dayanım Uzun Kullanım Süresi	Düşük Biyouyumluluk Yüksek Yoğunluk Vücut İçinde Korozyon	Ortopedik Birleştiriciler (Tabaka, Çivi vb.) Diş İmplantları
SERAMİKLER	Kimyasal Reaksiyon Göstermeme Yüksek Biyouyumluluk Korozyon Dayanımı	Düşük Kırılma Tokluğu Esneme Göstermemesi Yüksek Yoğunluk Üretim Zorluğu	Kalça Protezleri. Diş İmplantları Derialtı Sistemleri
KOMPOZİTLER	Yüksek Biyouyumluluk Kimyasal Reaksiyon Göstermeme Korozyon Dayanımı Uygun Mekanik Özellikler	Üretim Maliyeti Proses Zorluğu	Kalp Kapakçıkları Diz Kapağı İmplantları

Son yıllarda biyomedikal uygulamalarda kullanılan metal ve metal alaşımlardan üretimi yapılan implant malzemelerde önemli gelişmeler gerçekleşmiştir. Metalik malzemelerin kalp stenti diş implantı gibi farklı uygulamaları olmasına karşın yüksek mekanik özellikleri dolayısıyla daha çok ortopedik alanda kemik doku alternatifi olarak kullanımı yaygındır. Biyomalzeme olarak kullanılacak metalik malzeme seçimi yapılırken; implant malzemesi sürekli etkileşim halinde olduğu vücut sıvısından ve değişkenlik gösteren yüklerden etkileneceğinden dolayı, malzemenin kemik ile uyumlu elastisite modülü göstermesine, yüksek akma ile yüksek yorulma ve aşınma direnci gibi mekanik özellikleri ile beraber ısıl iletkenlik-genleşme ve korozyon direnci gibi fiziksel özelliklerine özen gösterilmelidir [61].

Metalik biyomalzemeler; düşük biyouyumluluk, düşük korozyon direnci, dokulara göre çok sert olma, yüksek yoğunluğa sahip olma ve alerjik doku reaksiyonları oluşturabilecek metal iyonu salınımı gibi avantaj kabul edilmeyen özellikler içerir. Fakat tüm bu dezavantajlara rağmen, metaller ve alaşımları; kristal yapıları ve güçlü metalik bağları sebebi ile üstün mekanik özellikler taşımaları sayesinde, iskelet-kas sisteminin mekanik şartlarına en iyi uyum sağlayan malzemelerin başında gelmektedir. Metalik biyomalzemeler, polimer ve seramik malzemeler ile karşılaştırıldığında, yüksek çekme ve yorulma dayanımı ve kırılma tokluğu gibi mekanik özellikler sergilerler [35]. Eklem protezi ve kemik yenileme malzemesi olarak ortopedik uygulamalarda, yüz ve çene cerrahisinde ve kalpdamar cerrahisinde yapay kalp parçaları, kateter, vana, kalp kapakçığı olarak kullanılmaktadırlar [33, 62]. Tablo 2.3'de sıklıkla tercih edilen metalik malzemelerin mekanik özelliklerine yer verilmiştir.

Tablo 2.3. Biyomedikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilen bazı metalik malzemelerinin özellikleri [63, 64]

Özellikler	316L Paslanmaz Çelik	CoCrMo Alaşımı	CoNiCrMo Alaşımı	Ti6Al4V Alaşımı	Tantalyum
Çekme Dayanımı (MPa)	485-860	655	793-1793	860	207-517
Akma Dayanımı (0,2%) (MPa)	172-690	450	240-1585	795	138-345
% Uzama	12-40	8	8-50	10	2-30
% Kesit Daralması	-	8	35-65	25	-
Yoğunluk (g/cm^3)	7,9	8,3	9,2	4,5	16,6
Korozyon Dayanımı	Yüksek Gerilmelerde Düşük	Yüksek	Yüksek	Yüksek	İyi

İnsan vücudunda kullanılması maksadı ile geliştirilen ilk metal olan "Vanadyum Çeliği" plaka ve vida olarak kemik kırıklarında kendine kullanım yeri bulmakta ve Fe, Cr, Co, Ni, Ti, tantal, Mo, Nb ve W gibi çok sayıda metal, az miktarda kullanılması şartı ile canlı vücuduna uyum sergilemektedir [36, 65]. Vücut içinde yüksek kullanımı yaygın olan ve üzerinde çalışmaların devam ettği başlıca metal esaslı malzemeler; paslanmaz çelik alaşımları (316L), Co-Cr alaşımları, Ti ve alaşımlarıdır [36].

Günümüzde biyomalzeme olarak yaygın kullanılan ve üzerinde halen çalışmaların devam ettiği paslanmaz çelik türü 316L'dir. 316L'nin karbon içeriği, 1950'li yıllarda ağırlıkça %0.08'den %0.03'e düşürülmesi ile yapılmıştır. ~%60 - 65 Fe, %17 - 19 Cr ve %12 - 14 Ni ihtiva eder. İstenilen özellik ve proses şartlarına uygun olarak farklı oranlarda N, Mn, Si, S, P ve Mo gibi katkı elementleride içerebilmektedir [36].

Co-Cr alaşımlarında, Co-Cr-Mo alaşımı ve Co-Ni-Cr-Mo alaşımı olmak üzere iki tür alaşımının kullanımı yaygındır. Co-Cr-Mo alaşımı dişçilikte , uzun yıllardan beri kullanılmakla birlikte son yıllarda yapay eklemlerin üretiminde kullanım alanı bulmaktadır. Co-Ni-Cr-Mo alaşımı ise diğer alaşıma göre yeni olup, diz ve kalça gibi fazla yük altındaki eklemler ile protezlerde kullanılmaktadır. Bu alaşımın içerisinde olan Mo, tanecik yapısının iyileştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır [36].

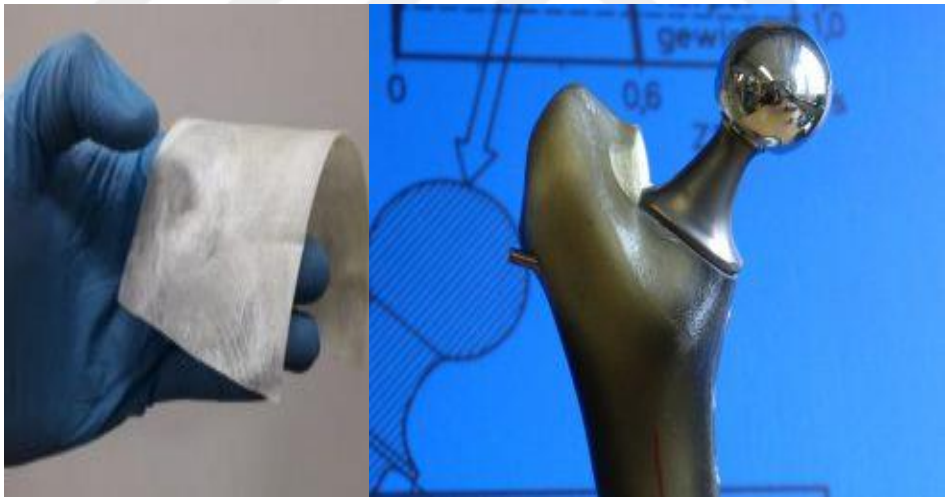
Ti ve alaşımları dayanım, düşük özgül ağırlık, ısı ve korozyon direnci gibi özellikleri ile uzay, uçak ve deniz sanayi gibi stratejik öneme sahip alanlarda yaygın uygulama örnekleri bulunmakla birlikte, biyomalzeme üretimi amacıyla kullanılmaya başlaması 20. yüzyıla tekabül etmektedir [36, 66].

Son yıllarda yeni işleme yöntemlerinin gelişimi ile birlikte Ti ve alaşımlarının, medikal ve dişçilik uygulamalarında oldukça fazla oranda bir artış görülmektedir [36]. Biyomateryal olarak kullanılan bazı metalik malzeme örneklerine Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'de yer verilmiştir.



(a) **(b)**

Şekil 2.2. Biyometalik malzeme örnekleri; (a) CoCrMo alaşımlı diz implantı [67]; (b) 316L alaşımlı bazı tıbbi malzeme örnekleri [68]

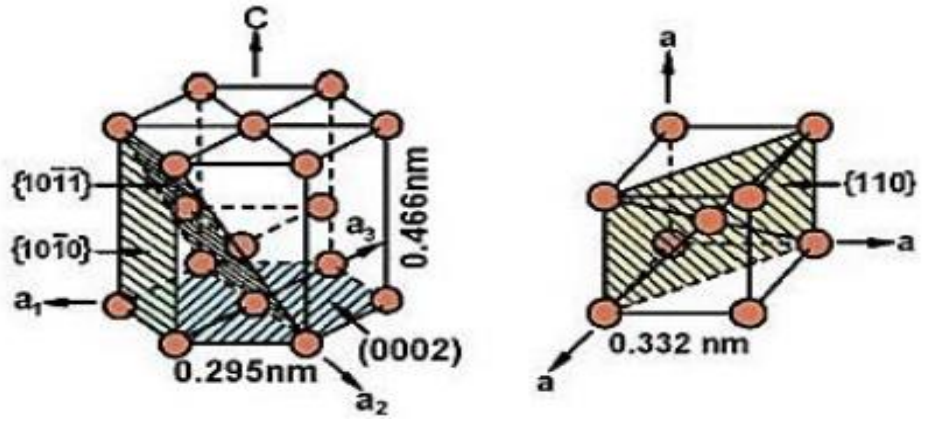


Şekil 2.3. Biyomedikal malzeme olarak kullanılan Ta örnekleri [69]

3. Ti VE ALAŞIMLARI

3.1. Ti'un Temel Özellikleri

Titanyumun iki allotropik formu mevcuttur; oda sıcaklığından 882 °C'ye kadar sıkı düzen hegzagonal (SDH) α yapısı, 882 °C'den sonra ise hacim merkezli kübik (HMK) β yapısıdır. Dönüşüm sıcaklığında, ilave edilen alaşım elementlerinin miktarına göre artma veya azalma olabilmektedir. Bu sayede farklı sıcaklık ve alaşım elementlerine göre metalin mekanik özelliklerini doğrudan etkileyen mikroyapı kontrolü sağlanabilmektedir [70, 71]. Ti'un iki farklı kristal yapısı Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. SDH α ile HMK β'nın kristal yapıları [71]

Ti alaşımları oda sıcaklığındaki mikroyapılarına bağlı olarak α, β, α+β, α'ya yakın veya β yarı kararlı şeklinde sınıflandırılmaktadır. α alaşımları, saf Ti içerisine Al, Sn gibi alaşım elementlerinin eklenmesi ile oluşturulurlar. α'ya yakın alaşımların içerisinde az miktarda β kararlaştırıcı element (Nb, Ta, V, Mo) vardır. α+β alaşımları, α fazında yeterli β kararlaştırıcı elementler eklenerek elde edilir, bu yapı eş eksenli α fazı ve % 5-50 aralığında tane sınırına yerleşen lamelli β fazından oluşmaktadır. β kararlaştırıcı elementlerin oranı artar ise de yarı kararlı β alaşımı oluşmaktadır [72, 73].

Ti'un, Al ile Fe arasında bir yoğunluk değeri vardır (yaklaşık 4,5 g/cm^3) ve çeliğe göre %57 daha hafiftir. Ti'un, Al gibi hafif ve Fe-C alaşımları kadar dayanıklı olması sayesinde biyomalzeme alanında kendisine oldukça geniş bir kullanım alanı bulmuştur [50]. Yüksek sıcaklıklarda hava ile temasında, oksijenin Ti'a difüze olmasıyla Ti metalinin yüzeyinde TiO tabakası oluşur, bu sayededir ki Ti alaşımlarında yüksek korozyon dirençlerine ulaşılabilmektedir [51].

$TiCl_4$ kullanarak Ti madeninden saf Ti'u ayrıştırmak için çalışmalar yapılmıştır, $TiCl_4$'ün Na veya Mg ile redüksiyonunun gerçekleştirilen ilk çalışmaları sonucunda gevrek Ti metali üretilmiş ve yüksek saflıkta sünek Ti üretiminin, Ti'un O_2 ve N_2'la reaksiyona girme eğiliminden dolayı oldukça güç olduğu anlaşılmıştır [74].

3.2. Ti Alaşımlarının Sınıflandırılması

Ti ve alaşımları, 1960'lı yıllardan başlayarak biyomalzeme olarak ve tıbbi cihazlarda kullanılmıştır [75]. Günümüzde Ti alaşımlarının düşük yoğunluk, yüksek aşınma ve korozyon direnci gibi özelikleri sebebiyle biyomedikal alanının dışında havacılık, otomotiv ve savunma sanayininde gözde malzemeleri arasındadır. Ti ve alaşımları, termodinamik olarak kararlı oksit tabakası oluşturma özelliği sayesinde üstün korozyon direncine sahiptir. Ti, kalınlığı angstrom mertebesinde olan kararlı bir oksit tabakasını oluşturur ve yaklaşık 9 ila 10 saniye gibi bir sürede tekrardan pasifleşen Ti, bu özelliğiyle seramiklere benzetilmektedir. Saf titanyumun mekanik özellikleri zayıf olduğu için genelde protez üzerine poröz kaplama yapılarak kullanılmıştır. Porlar içinde kemiğin büyümesini sağlayan poröz kaplama işlemi, kalça protezleri ve diş implantlarında sıkça kullanılırlar. Ti6Al4V alaşımları ise yaygın olarak bağlantı ve sabitleme tedavileri için ortopedi ve ortodonti uygulamalarında kullanılmaktadır [76].

Ti'un özellikle C ve O_2 olmak üzere birçok elemente karşı yüksek kimyasal afinitesi vardır. Bu nedenle, C ile teması sonucu Ti kolaylıkla gevrekleşmekte; yüksek sıcaklık ve bol oksijenli bir ortamda kolaylıkla reaksiyona girerek yeni kimyasal ürünler oluşturabilmektedir [77].

Tablo 3.1'de alaşım elementi tipine ve içeriğine göre Ti alaşımlarının sınıflandırılması verilmiştir.

Tablo 3.1. Titanyum alaşımlarının sınıflandırılması [78]

Alaşım Grubu	Alaşım Tipi
α Alaşımları	Ticari Saf – ASTM derecesi 1, 2, 3 ve 4
	Ti/Pd Alaşımları – ASTM derecesi 7 ve 11
	Ti2.5Cu – IMI 230
Yaklaşık α Alaşımları	Ti8Al1Mo1V
	Ti6Al5Zr0.5Mo0.2Si – IMI 685
	Ti6Al2Sn4Zr2Mo0.08Si
	Ti5.5Al3.5Sn3Zr1Nb0.3Mo0.3Si – IMI 829
	Ti5.8Al4Sn3.5Zr0.7Nb0.5Mo0.3Si –IMI 834
	Ti6Al3Sn4Zr0.5Mo0.5Si – Ti 1100
α + β Alaşımları	Ti6Al4V
	Ti4Al4Mo2Sn0.5Si
	Ti4Al4Mo4Sn0.5Si – IMI 551
	Ti6Al6V2Sn
	Ti6Al2Sn4Zr6Mo
Yarı Kararlı β Alaşımları	Ti3Al8V6Cr4Zr4Mo Beta C
	Ti15Mo3Nb3Al0.2Si
	Ti15V3Cr3Sn3Al

Ti alaşımları genellikle α, α+β ve β alaşımları olarak sınıflandırılmaktadır. Bunun yanında alfaya yakın alaşımlar ve yarı kararlı β alaşımları da bulunur.

Çeşitli Ti alaşımlarına ilişkin mekanik özellikler Tablo 3.2'de verilmektedir.

Tablo 3.2. Çeşitli Ti alaşımlarına ilişkin mekanik özellikler [79]

Alaşım	Elastik Modülü [GPa]	Akma Mukavemeti [MPa]	Çekme Mukavemeti [MPa]	(%) Uzama
Ti - Grade 1	102.7	170	240	24
Ti - Grade 2	102.7	275	345	20
Ti - Grade 3	103.4	380	450	18
Ti - Grade 4	104.1	485	550	15
Ti-6Al-4V (Tavlanmış)	110 - 114	825-869	895-930	6-10
Ti-6Al-7Nb	114	880-950	900-1050	8-15
Ti-5Al-2.5Fe	112	895	1020	15
Ti-5Al-1.5B	110	820-930	925-1080	15-17
Ti-15Zr-4Nb-4Ta0.2Pd (Tavlanmış)	99	693	715	28
Ti-15Zr-4Nb-4Ta0.2Pd (Yaşlandırılmış)	94	806	919	18
Ti-13Nb-13Zr (Yaşlandırılmış)	79-84	836-908	973-1037	10-16
Ti-12Mo-6Zr-2Fe (Tavlanmış)	74-85	1000-1060	1060-1100	18-22
Ti-15Mo (Tavlanmış)	78	544	874	21

3.2.1. α alaşımları

α titanyum alaşımları, ticari saflıktaki titanyum (CP-Ti) ve genellikle α kararlaştırıcı ya da nötr elementlerle alaşımlandırılmış alaşımlardan oluşur ve α alaşımlarının korozyon dirençleri oldukça iyi seviyededir.

CP-Ti, paslanmaz çeliğe göre pahalıdır, ancak ömrünün daha uzun olmasından ötürü paslanmaz çelikten daha ekonomik olabilmektedir [74, 80, 81].

3.2.2. α’ ya yakın alaşımlar

α’ya yakın alaşımlar, α titanyum alaşımlarına az miktarda β kararlaştırıcı elementlerin ilavesi ile oluşurlar. Bu alaşımların özellikleri, α fazlı titanyum alaşımlarına yakındır; α alaşımlarının çok iyi olan sürtünme özelliklerini ve α + β alaşımlarının yüksek mukavemet özelliklerini birlikte bulundururlar. Ayrıca çalışma sıcaklığı 500 - 550 °C olan ortamlarda da kullanılabilmektedirler.

3.2.3. α + β alaşımları

α+β alaşımları, en çok kullanılan Ti alaşımlarıdır. Bu alaşımların içerdiği β hacim oranı oda sıcaklığında % 5 ile % 40 arasındadır. En sık kullanılan ve en eski Ti alaşımı olan Ti-6Al-4V, bu gruptadır.

Düşük yoğunluklu olan bu alaşımlar, mukavemet ve korozyona dayanıklılık özelliklerini yüksek sıcaklıklarda da korumaktadır.

3.2.4. Yarı kararlı β alaşımları

β kararlaştırıcı elementlerin miktarı, hızlı soğutma esnasında β fazının daha fazla martenzite dönüşemeyeceği seviyede ise bu alaşıma yarı kararlı β alaşımı adı verilmektedir. α hacim oranının % 50 olduğu bileşimlerde bile bu alaşımlara ulaşılır.

3.2.5. β alaşımları

β alaşımları, β fazını kararlaştırıcı alaşım elementleri içerir, yüksek sertlik ve mukavemetlidirler, soğuk şekil verilebilirler. Çalışma sıcaklıkları α+β alaşımlarından yüksektir [74, 80].

Tablo 3.3’de yaygın olarak kullanılan titanyum alaşımlarının endüstriyel uygulama alanları gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Yaygın olarak kullanılan Ti alaşımlarının endüstriyel uygulama alanları [82]

Alaşım	Karakteristik	Önemli Uygulama Alanları
Alaşımsız Ti (α)	Şekillendirilebilme ve kaynaklanabilme özelliği oldukça yüksek	Isı değiştiricileri, kimya-işleme endüstrisi
Ti-5Al-2,5Sn (α)	İyi kaynaklanabilirlik ve kararlılık. 480°C sıcaklığa kadar kararlı mukavemet	Jet motor ve türbin motor uygulamaları
Ti-6Al-2Sn-4Cr-2Mo (α'ya yakın)	Mükemmel sürünme dayanımı, yüksek tokluk ve mukavemet	Gaz türbin motorlarında dövme ve haddeleme ürünlerinde, uçak dış kaplama parçalarında
Ti-6Al-4V (α+β)	Mükemmel yorulma dayanımı, biyouyumluluk, 300°C sıcaklığa kadar ısıl kararlılık	Ortopedik implant, gaz türbin diskleri, kimyasal işlem üniteleri
Ti-6Al-7Nb (α+β)	Mükemmel biyouyumluluk, yüksek mukavemet	İmplant uygulamaları
Ti-5Al-2,5Fe (α+β)	Yüksek mukavemet, biyouyumluluk	İmplant uygulamaları
Ti-6Al-2,5Sn-4Zr-6Mo (α+β)	Yüksek sıcaklıkta uzun süreli yük taşıyıcı	Kompresör fan kanatçıkları ve gaz türbin motor uygulamaları
Ti-13Nb-13Zr (α+β)	Düşük elastisite modülü, biyouyumluluk	İmplant uygulamaları
Ti-13V-11Cr-3Al (β)	İyi kaynaklanabilirlik, yüksek mukavemet	Yüksek mukavemetli uçak konstrüksiyonda
Ti-5,8Al-4Sn3,5Zr0,7Nb-5Mo-0,3Si (α'ya yakın)	Kaynaklanabilirlik, yüksek sıcaklıkta geliştirilmiş yorulma dayanımı	Maksimum 590°C sıcaklıklardaki endüstriyel uygulamalarda
Ti-6Al-2,5Sn-4Zr-6Mo (α+β)	Yüksek sıcaklıkta uzun süreli yük taşıyıcı	İmplant uygulamaları
Ti-35Nb-5Ta-7Zr (yarı kararlı β)	Düşük elastisite modülü, biyouyumluluk	İmplant uygulamaları

3.3. Ti'un Biyouyumluluğu

Ti alaşımları, paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımları ile kıyaslandığında; spesifik mukavemet, korozyon direnci ve biyouyumluluk özelliklerinin biyomalzeme olarak kullanıma daha uygun olduğu görülür. Ti'un yoğunluk ve elastik modül değerlerinin günümüzde kullanımı bulunan alternatif metalik biyomalzemeler ve sıkı kemik ile karşılaştırması Tablo 3.4'de verilmiştir. Kemik doku yerine kullanılacak biyomalzemelerin mekanik özelliklerinin kemiğin değerlerine yakın olması istenmektedir. Tablodaki metalik biyomalzemeler içinde elastik modülü kemiğinkine en yakın olan malzeme CP Ti ve Ti6Al4V alaşımı olduğu görülmektedir [83, 84].

Tablo 3.4. Bazı metalik biyomalzemelerin yoğunluk ve elastik modüllerinin sıkı kemik ile kıyaslanması [84]

Malzeme	~ Yoğunluk Değerleri (g/cm^3)	Elastik Modül (GPa)
Sıkı Kemik	2,0	7-30
Co–Cr Alaşımı	8,5	230
316L	8,0	200
CP Ti	4,5	110
Ti6Al4V	4,4	106

Ti'un yüzeyinde oluşturduğu oksit tabakası, inert ve korozyona karşı dirençli olmasını sağlamaktadır. Ti'un protein barındırmayan çözeltilerdeki korozyon direnci, 316L'ninkine benzerdir fakat; 316L hücre kültüründe ve implantasyon sonrası hayvan organizmasındaki aktivitesi yüksek olmaktadır. Ti'da ise, bu tür ortamlarda yüksek oranda korozyon oluşmamaktadır. Ti biyolojik sıvı içerisine koyulduğunda da proteinler yüzeyinde toplamaktadır. Bu konuda birçok çalışma gerçekleştirilmiş ve çok sayıda protein tespit edilmiştir. Ti'un yüzeyi, hücre büyümesi için de oldukça elverişlidir. Ti yüzeyi "osseointegrasyon" terimi ile tanımlanan kemikle birleşme özelliği göstermektedir. Titanyumun bu özelliği yüzeyinde oluşan oksit tabakası ile ilgilidir. Bu oksit tabakası genelde TiO_2 formundadır ve suyu tutarak yüzeyinde Ti-OH grubu oluşturur [85, 86].

TiO_2 tabakasının malzemenin yüzeyinde Ca ve P birikmesine destek olduğu ve bu sayede kemikle birleşme sağladığı düşünüldüğünden; Ti yüzeyi başlangıçta oksit tabakası ile kaplanarak kemikle birleşme özelliğinde gelişim sağlanması için çalışılmaktadır [85, 86]. Ti ve alaşımlarının, TiO_2 sayesinde sahip oldukları biyouyumlulukları ile günümüzde biyomalzemeler arasında son derece önemli yer teşkil etmektedirler. Diş implantı ve ortopedik implant başta olmak üzere biyomedikal uygulamalarda büyük değere sahip olan Ti ve alaşımlarına ait bazı örnekler Şekil 3.2'de verilmiştir [87, 88].



(a) **(b)**

Şekil 3.2. (a) Ti alaşımlarından yapılmış ortopedik implant örnekleri [90];
(b) Titanyum diş implant örneği [91]

Ti'un ve alaşımlarının biyouyumluluğu ve biyomalzeme olarak kullanılmasında; mekanik özelliklerinin iyi olması, yüksek korozyon direncine sahip olması, uzun süreli implantasyonda biyouyumluluğunun iyi olması, enjekte edilen maddelerle beraber kimyasal tepkime oluşturma olasılığının düşük olması, manyetik olmaması (MR için uyumlu olması), düşük yoğunluklu olması, hipoalerjik olması başlıca etken sebepler olarak gösterilebilir [83,84].

4. Ti VE ALAŞIMLARININ FARKLI BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI

Ti alaşımlarının diğer metalik implant malzemelere göre gelecekte çok daha fazla kullanım alanı bulacağı tahmin edilmektedir. Ti alaşımların yüksek biyouyumluluk, yüksek korozyon direnci ve mukavemet değerlerine sahip olması ile MR gibi önemli görüntüleme tekniklerine uygunluğu; bu öngörünün başlıca nedenleridir. Günümüzde Ti6Al4V alaşımı, titanyum alaşımları arasında kendisine en yaygın kullanım yeri bulan alaşımdır [92].

4.1. Ortopedik ve Dental Uygulamalarda Kullanılan Titanyum Alaşımları

Günümüzde ortopedi ve dental alanlarda implant malzemelerinin yapımında Ti6Al4V alaşımı kullanılmaktadır. Buna ek olarak Ti6Al7Nb ve Ti5Al2.5Fe alaşımları da kullanılmaktadır [92].

Son zamanlarda α+β tipi alaşımlara ek olarak, elasitisite modül değerlerinin kemiğin değerine oldukça yakın olduğu bilinen düşük modül değerlerine sahip alaşımlar tercih edilmektedir [92]. Diş hekimliğinde kullanılan Ti alaşımları ve mekanik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Diş Hekimliğinde kullanılan titanyum alaşımları ve mekanik özellikleri [93]

Alaşım	Üretim Yöntem	Kopma Kuvveti (MPa)	Akma Kuvveti (MPa)	Uzama (%)	Vickers Sertliği (HV)
Ti20Cr0.2Si	Döküm	874	669	6	318
Ti25Pd5Cr	Döküm	880	659	5	261
Ti13Cu4.5Ni	Döküm	703	-	2.1	-
Ti6Al4V	Döküm	976	847	5.1	-
Ti6Al4V	Plastik Şekillendirme	954	729	10	346
Ti6Al7Nb	Döküm	933	817	7.1	-
TiNi	Döküm	470	-	8	190

4.2. Titanyumun Kardiyolojik Uygulamaları

Titanyum ve alaşımları üstün özellikleri sayesinde kardiyovasküler uygulamalarda da sıklıkla tercih edilir. Kardiyovasküler uygulamalara örnek olarak; kalp kapağı protezleri, stent uygulamaları, kalp pili muhafazası, yapay kalp ve kanın devrini sağlayan araçlar verilebilir.

Kardiyovasküler uygulamalar için Ti'un yüksek dayanımı, biyouyumluluğunun iyi olması ve manyetik olmaması avantajdır. Ti ve alaşımları, yapay kalp ve dolaşıma yardımcı sistemlerinde, hem pompada bir de kanla temas halinde olan yüzeylerde kullanılmaktadır [94].

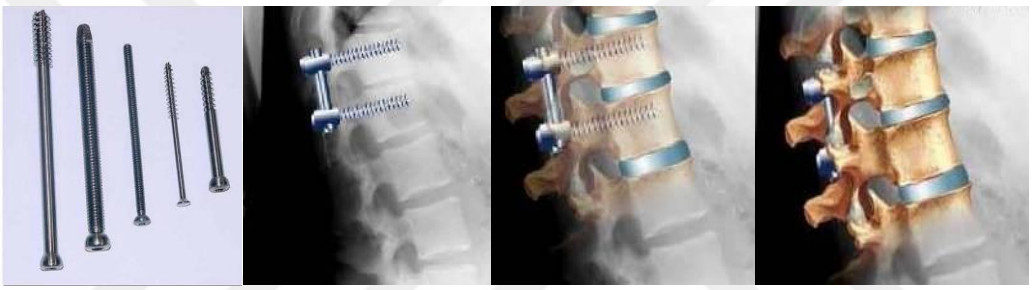


Şekil 4.1. Ti alaşımlarında kardiovasküler uygulamalar;
yapay kalp kapakçığı [95]

Klinik uygulamalarda farklı tiplerde kalp kapakçığı protezleri kullanılmaktadır (Şekil 4.1). Bu protezlerin halka ve destekleri Ti ya da alaşımlarından yapılırken, disk kısmı ise pirolitik C'dan imal edilmektedir. Metallerin kan ile uyumluluğu ince bir C filmle kaplanarak sağlanmaktadır [94].

4.3. Ti'un Diğer Biyomedikal Uygulamaları

Ti ve alaşımları kemik doku, eklem, dental implantların yapımının yanı sıra, kemik kırıklarının tedavisinde de (osteosentez) kullanılır. Kemik kırıkları, organların işlevlerini yerine getirememesine sebebiyet verir. Cerrahi anlamda kemik kırıklarının erken ve tam restorasyonu osteosentezle mümkündür. Ti ve alaşımları, osteosentez uygulamalarındaki gereklilikleri tam olarak yerine getirecek implantların yapımı için uygun malzemelerdir (Şekil 4.2). Tipik osteosentez implantları; kemik vidaları, kemik plakası, maksillofasiyal implantlar vd. olarak sayılabilir. Kemik çivileri, kırık boşluğunu birleştirmek için yaygın olarak kullanılmasının yanında kemik plakalarını kemiğe tutturmakta da kullanılır [94].



(a) **(b)** **(c)** **(d)**

Şekil 4.2. (a) Ti kemik vidaları [96]; (b) Ti rotlar ve korteksle ilgili vidalar; (c) Ti rotlar, korteksle ilgili vidalar ve diskler; (d) Uygulamanın nihai görünümü [97]

5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1. Deneysel Malzeme Üretimi

Deneysel malzeme üretimi Nev Vakumlu Hassas Döküm firmasına ait Hassas Santrifüj Döküm Makinesinde, uygun parametreler kullanılarak yapıldı. Modelin mum malzemeden üretimi, refrakter toz içeren malzeme ile kaplama, mumun ergitilerek dışarı alınması, kabuk pişirme, döküm işlemi, kalıp kırılarak bozulması ve taşlama işlemleri yapıldı. Numunelerin boyutları çap Ø35 mm ve yükseklik 50 mm ölçülerinde üretildi. Deneysel çalışmalarda üretimi gerçekleştirilen Ti6Al4V ve ticari olarak temin edilen Ti6Al4V malzemelerin kimyasal bileşimleri Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Deneylerde kullanılan Ti6Al4V malzemelerin % kimyasal bileşimi

	Al	Sn	Mo	V	C	Ni	Cr	Fe	Ti
Hassas Döküm	6,13	0,034	0,01	3,91	0,04	0,02	0,016	0,166	Geriye Kalan
Ticari	6,08	0,030	0,01	3,98	0,04	0,02	0,018	0,185	Geriye Kalan

5.2. Mikroyapı Çalışmaları

Üretimi gerçekleştirilen numuneler kesme ve kalıplama işlemleri sonrasında yüzeyleri sırasıyla 200 ile 1200 mesh aralığındaki su zımparalarıyla yüzeydeki pürüzler yok edilinceye kadar zımparalandı. Bu yüzeyler 6 µm elmas pasta ile parlatılarak dağlamaya hazır hale getirildi. Ti6Al4V malzemelerin dağlama işlemi için Kroll çözeltisi (92 ml H_2O, 6 ml HNO_3, 2 ml HF) kullanıldı. Dağlayıcı hazırlama ve dağlama işlemleri Hedlab marka çeker ocak kullanılarak yapıldı (Şekil 5.1) [98].

Mikroyapı incelemeleri, 1000X büyütme kapasitesine sahip Nikon marka optik metal mikroskobu kullanılarak yapıldı. Tane boyutu ölçümleri, Clemex Vision Lite marka görüntü analiz sistemi ve bu siteme ait yazılım kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 5.2).



Şekil 5.1. Çeker ocak



Şekil 5.2. Mikroyapı incelemelerinde kullanılan mikroskop

5.3. Sertlik Deneyi

Deney numunelerinin sertlikleri Mikrobul marka 1000D model sertlik ölçüm cihazında yapıldı (Şekil 5.3). Sertlik ölçümleri HV1 (1000 gr.) yük uygulanarak gerçekleştirildi.

Her bir numuneden alınan 10 adet sertlik ölçümünün ortalaması kullanılarak sertlik değerleri belirlendi.



Şekil 5.3. Sertlik ölçüm cihazı

5.4. Hücre Testleri

5.4.1. Hücre canlılık ve çoğalma testleri

L929 hücrelerinin metal plakaların üzerine tutunabilme yetisini sayısal olarak belirlemek gayesiyle WST-1 (Roche) hücre canlılık testi yapıldı. L929 hücreleri büyütüldüğü flasktan % 0.05 Trypsin çözeltisi yardımıyla kaldırıldı. WST-1 testi için 1 cm^2'lik alana sahip yüzeyler % 70 etanol içinde 30 dakika süre ile ultrasonik banyoda steril edilerek 24 kuyucuklu plakalara yerleştirilerek cm^2 başına 2.5 x 10^4 hücre ekimi gerçekleştirildi.

Hücre ekimi yapılan numuneler % 10 FBS ve % 1 Pen/Strep/Amfoterisin B içeren High glucose-DMEM besiyeri içinde 37 ^{o}C ve % 8 CO_2'li inkübatörde (Şekil 5.4) kültüre alındı.



Şekil 5.4. 37 ^{o}C ve % 8 CO_2'li inkübatör

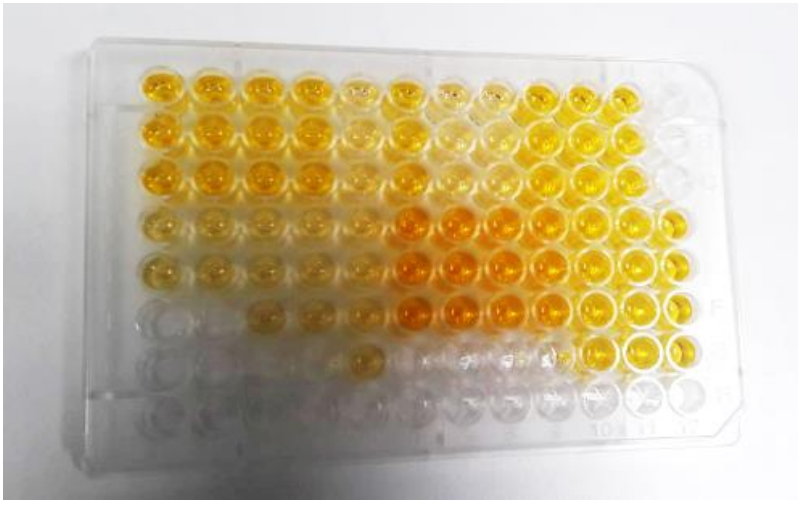
Kültüre alınan hücreler 1. günün sonunda WST-1 testi yapılarak normal hücre kültürü polistireni (pozitif kontrol) ve numuneler üzerindeki hücrelerin biyokimyasal aktivitelerine bağlı canlılık oranları belirlendi.

Hücre kültürü polistireni ve numunelere ekimi yapılan hücrelerin 24 saatteki hücre canlılığını belirlemek gayesiyle, öncelikli olarak karanlık ortamda % 10 FBS ve % 1 Pen/Strep/AmfoterisinB içeren L-DMEM besiyeri (Şekil 5.5) ile % 5'lik WST-1 solüsyonu hazırlandı.



Şekil 5.5. L-DMEM besiyeri

24 kuyucuklu plakalara hazırlanan çözeltiden kuyucuk başına 1000 µl eklendi ve hızlı şekilde hücreli numunelerin solüsyon içine transferi gerçekleştirildi. Her bir örnek ile 4'er kez çalışılmıştır. İçine ışık nüfuz etmemesi için alüminyum folyo ile sarılan plaka, 37 ^{o}C ve % 8 CO_2'li inkübatörde 2 saat bekletildi. Devamında her bir örneğin besi ortamından her bir kuyucuk için 200'er µl alındı ve 96 kuyucuklu bir plakaya (Şekil 5.6) örneklerden ayrı ayrı 4'er kuyucuk dolduruldu.



Şekil 5.6. 96 kuyucuklu plakaya yerleştirilen örnekler

440 nm dalga boyundaki absorbans değerlerine ulaşmak için Molecular Devices FlexStation-3 mikroplaka okuyucusu (Şekil 5.7) kullanıldı.



Şekil 5.7. Molecular Devices Flex Station-3 mikroplaka okuyucusu

5.4.2. SEM için örnek hazırlama

Hücreli numuneler 1 kez HBSS tampon çözeltisi ile yıkandı, % 2.5 glutaraldehit solüsyonunda (PBS içinde hazırlanmış) 30 dakika süre ile oda sıcaklığında sabitlenerek PBS tampon çözeltisinde yıkandı. Ardından numeneler önce distile su ile sonra da sırası ile % 15, % 30, % 50, % 70 ve % 100 alkol çözeltisinde 15 dakika bekletilip oda sıcaklığında kurutuldu.

6. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

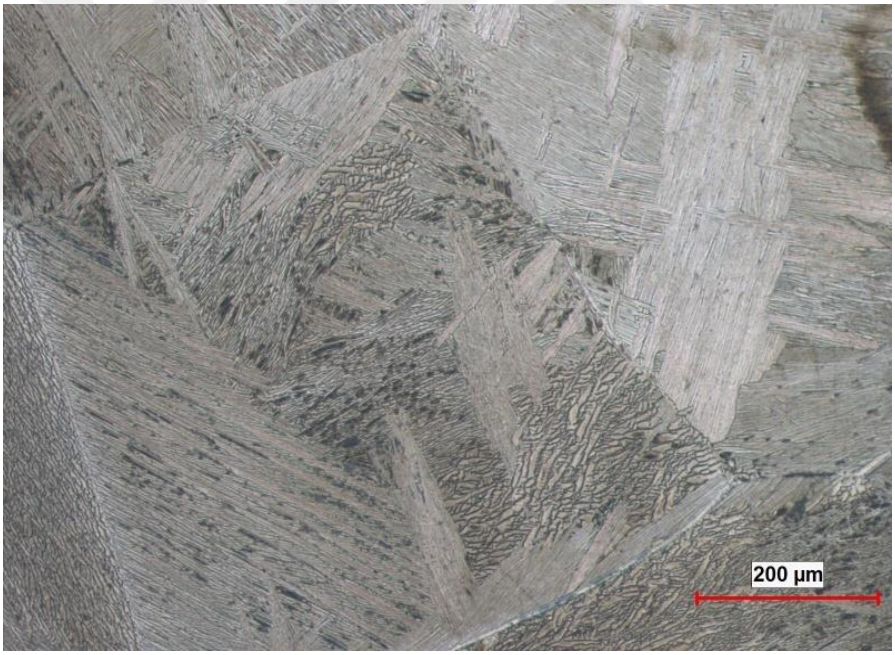
Bu bölümde, farklı üretim yöntemi ile üretilen Ti6Al4V malzemelerin deneysel sonuçları verilmektedir. Bölüm 6.1 farklı tane boyutlarına sahip başlangıç mikroyapı resimlerini göstermektedir. Bölüm 6.2 numunelerinin sertlik sonuçlarını göstermektedir. Bölüm 6.3 hücre büyüme deneyi sonucunda elde edilen sonuçları göstermektedir. Ayrıca, numunelere ait SEM görüntüleri Bölüm 6.3'te verilmektedir.

6.1. Mikroyapı Sonuçları

Şekil 6.1'de hassas döküm yöntemi ile üretimi gerçekleştirilen Ti6Al4V numuneden alınan optik mikroyapı resimleri verilmiştir. Şekil 6.2'de ise ticari olarak temin edilen Ti6Al4V numuneden alınan optik mikroyapı resimleri verilmiştir. Şekil 6.1'de verilen mikroyapı resimlerine bakıldığında yapının kaba taneli $\alpha + \beta$ fazlarına sahip olduğu görülmektedir. Ti6Al4V $\alpha + \beta$ fazlarını içeren Ti alaşımlarıdır [98]. Birmangham ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada döküm yöntemi ile üretilen Ti6Al4V malzemelerin mikroyapı sonuçlarında kaba tane yapısının oluştuğu ifade edilmiştir [99]. Şekil 6.2'deki mikroyapı görüntüsüne bakıldığında ise yapının ince taneli bir yapıdan oluştuğu görülmektedir. Hassas döküm yöntemine kıyasla ince taneli olmasının nedeni bu numunelerin haddeleme ile üretilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Haddeleme ve dövme gibi plastik şekil verme işlemi üretilen malzemelerin, tane boyutlarının döküm yöntemi ile üretilen malzemelere kıyasla daha ince bir yapıya sahip olduğu bilinmektedir.

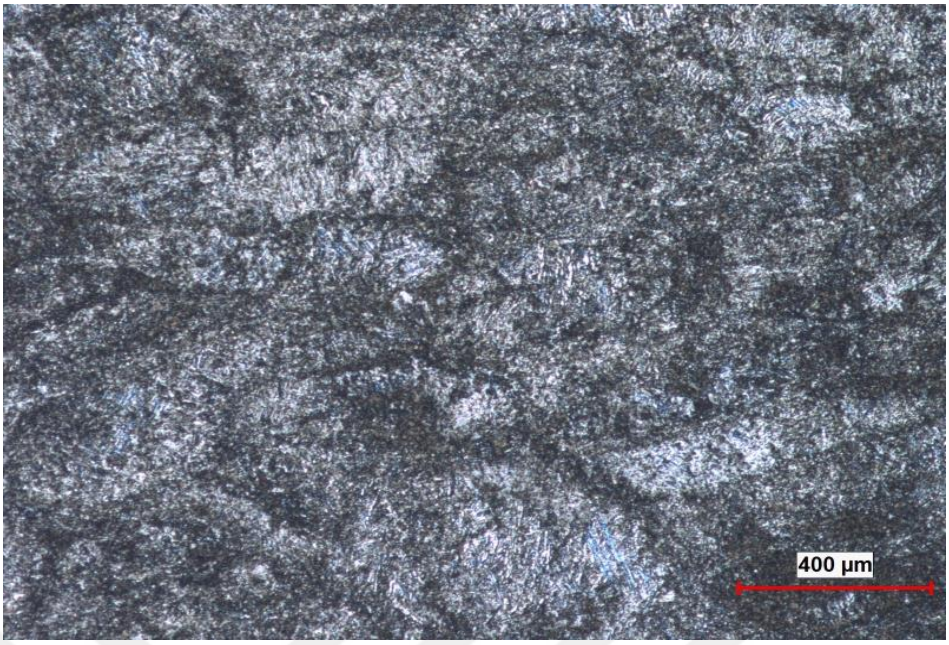


(a)

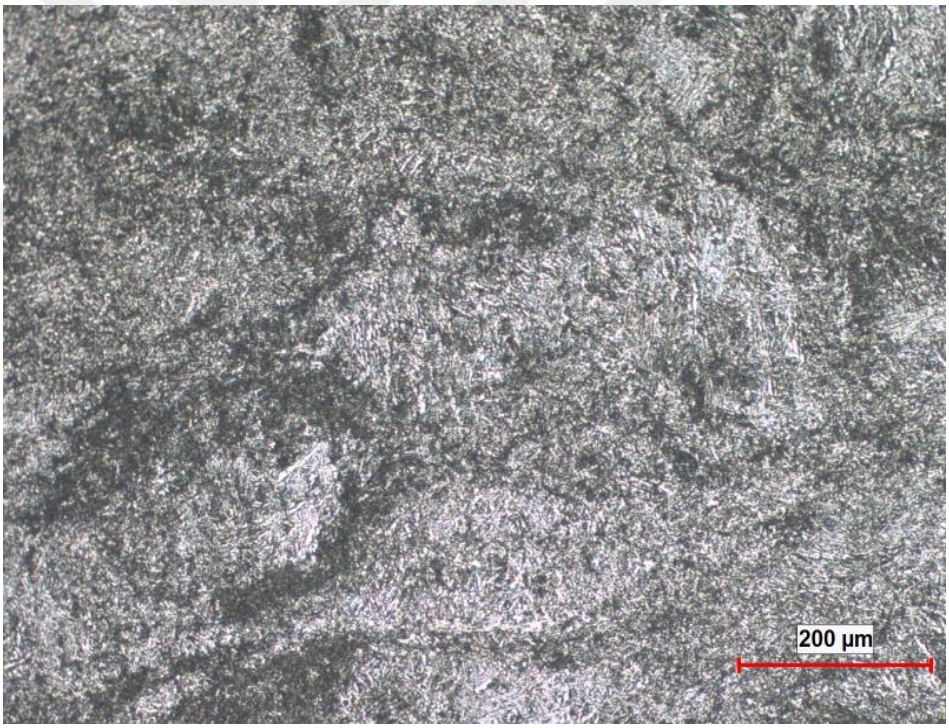


(b)

Şekil 6.1. Ti6Al4V hassas döküm numuneden alınmış optik mikroskop görüntüsü; a) 50X ve b) 100X



(a)

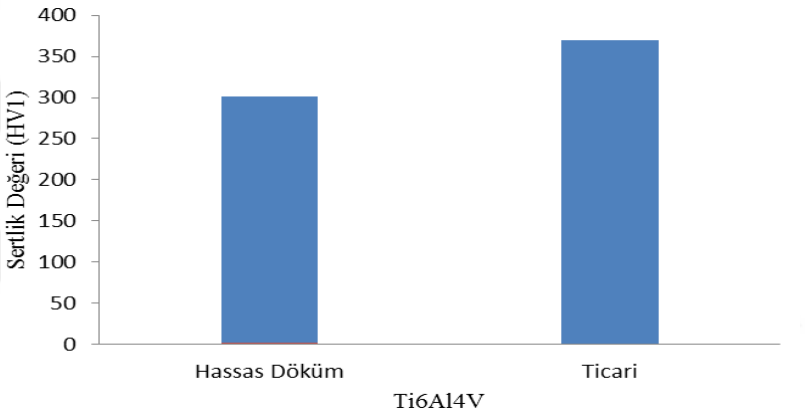


(b)

Şekil 6.2. Ti6Al4V ticari numuneden alınmış optik mikroskop görüntüsü; a) 50X ve b) 100X

6.2. Sertlik Sonuçları

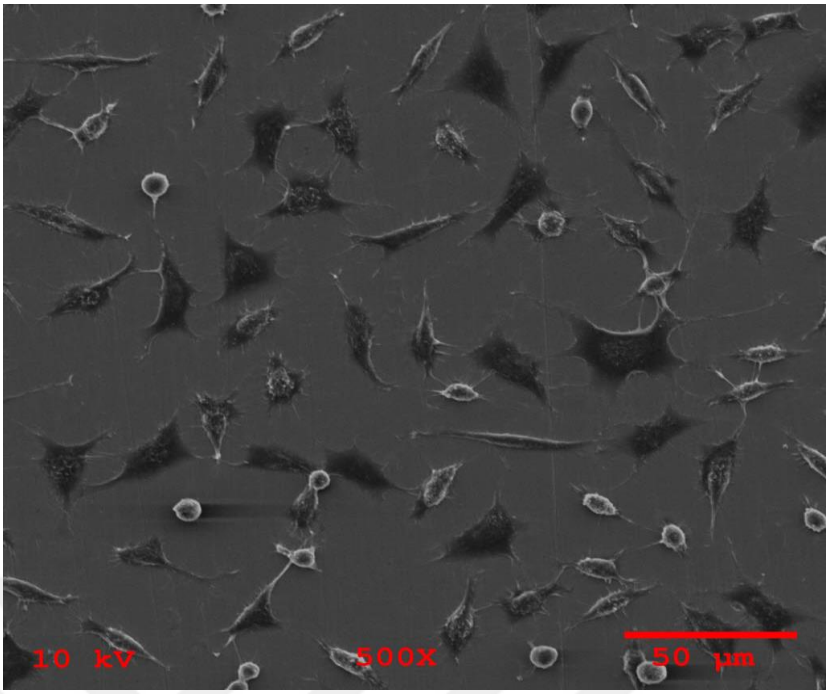
Hassas döküm yöntemi ile üretimi gerçekleştirilen Ti6Al4V numune ve ticari olarak temin edilen Ti6Al4V numunelerin sertlik sonuçlarını Şekil 6.3'te verilmiştir. Şekil 6.3'te görüldüğü gibi hassas döküm ve ticari Ti6Al4V malzemeler için sertlik değeri sırasıyla 301 HV1 ve 370 HV1 olarak ölçülmüştür. Sertlik değerleri literatürde ticari olarak temin edilen Ti6Al4V malzemelerin, yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun, hassas döküm yöntemi ile üretilen numunelerin ortalama tane boyutu değerlerinin daha yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Döküm yöntemi ile üretimi gerçekleştirilen Ti6Al4V malzemelerin kaba taneli olduğu literatürde yapılan çalışmalarda da ifade edilmiştir [98, 99].



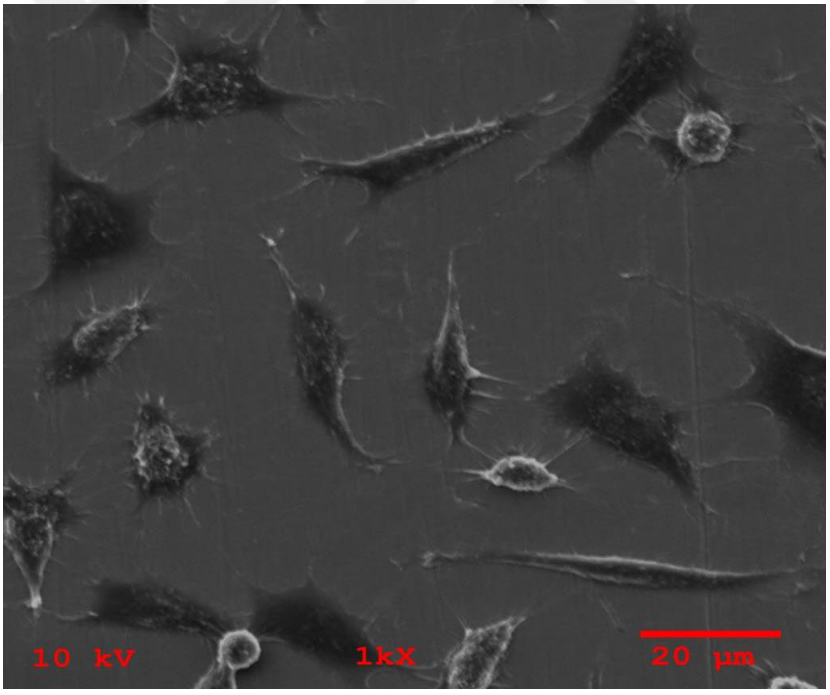
Şekil 6.3. Ti6Al4V Malzemelerin Sertlik Değerleri

6.3. Hücre Test Sonuçları

Çalışmanın ikinci aşamasında, hazırlanan Ti6Al4V yüzeylerin biyouyumlulukları in-vitro hücre kültürü testleri ile araştırıldı. Fare bağ dokusuna ait fibroblast hücrelerinden elde edilmiş L929 hücre hattı kullanılarak hücre kültürü çalışmaları yapıldı. Elde edilen SEM görüntüleri, hücrelerin Ti6Al4V hassas döküm numunelere çok daha iyi tutunduğunu ve hücrelerin filopodia ve lamellipodia gibi uzantılar oluşturarak yüzeyde yayılabildiğini göstermiştir (Şekil 6.4 - 6.5). Buna karşın Ti6Al4V ticari numuneler üzerinde hücre tutunması Ti6Al4V hassas döküm numunelere göre daha zayıf bir şekilde gerçekleşmiş ve hücreler yeterince uzantı oluşturamayarak daha küçük bir yüzey alanı sergilemiştir (Şekil 6.6 - 6.7).

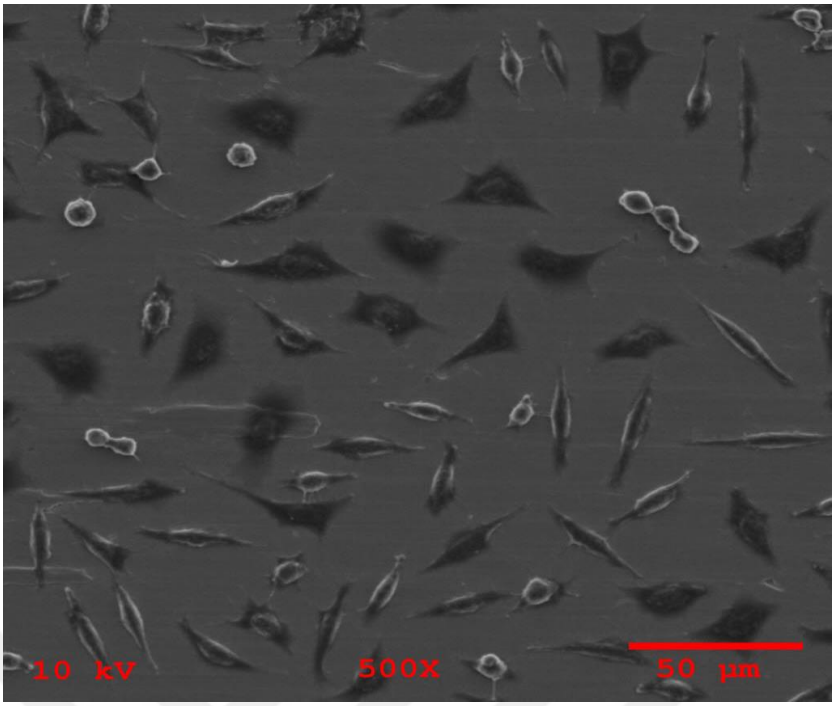


(a)

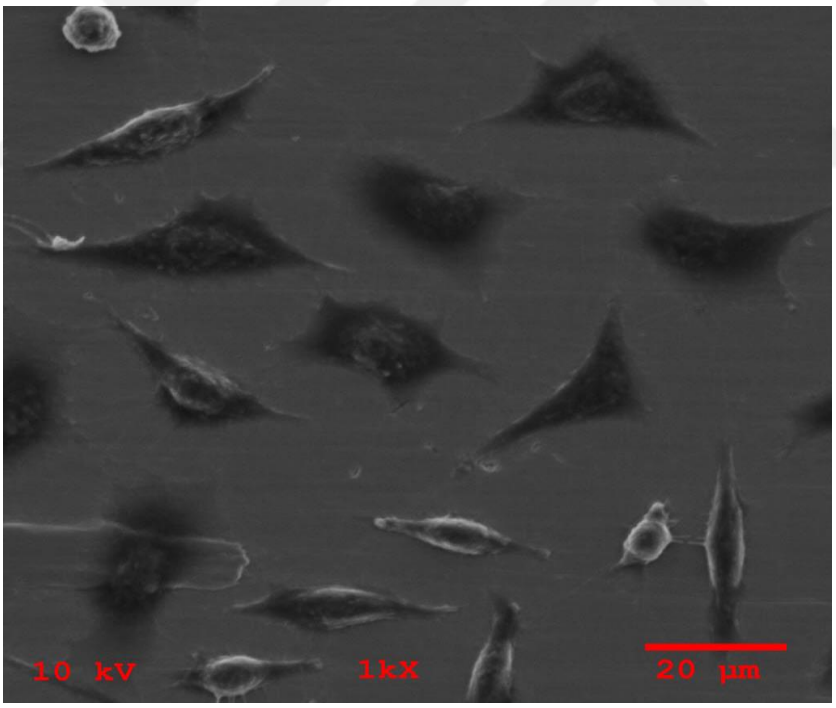


(b)

Şekil 6.4. Ti6Al4V hassas döküm numuneden 1 günlük hücre büyüme testi sonrası alınmış SEM görüntüsü; a) 500X ve b) 1000X

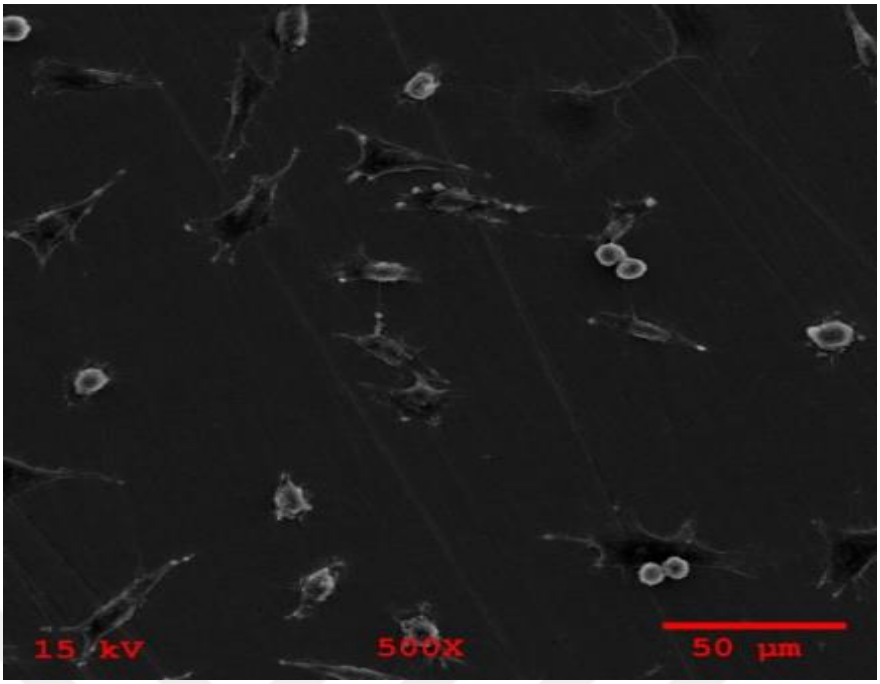


(a)

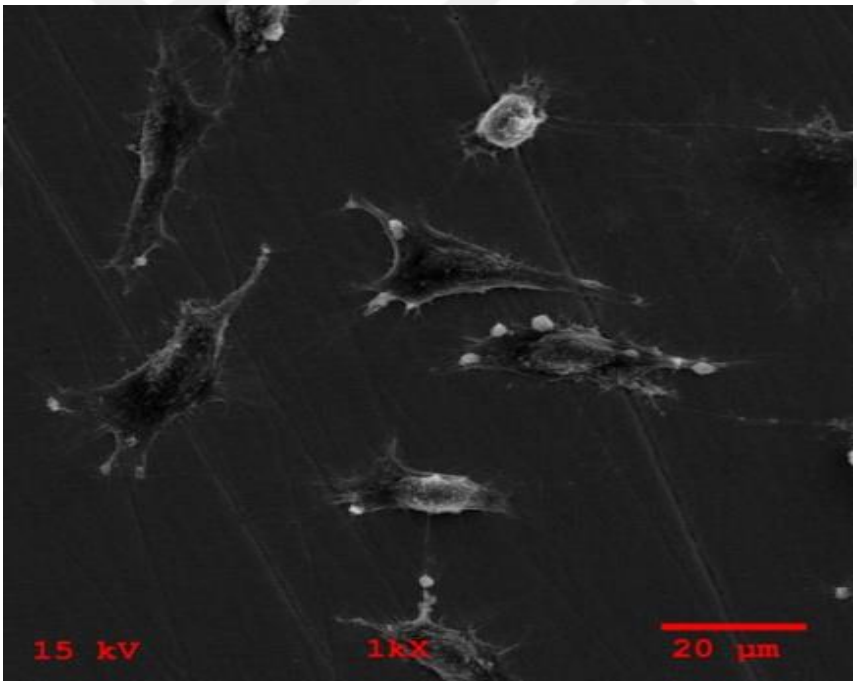


(b)

Şekil 6.5. Ti6Al4V hassas döküm numuneden 3 günlük hücre büyüme testi sonrası alınmış SEM görüntüsü; a) 500X ve b) 1000X

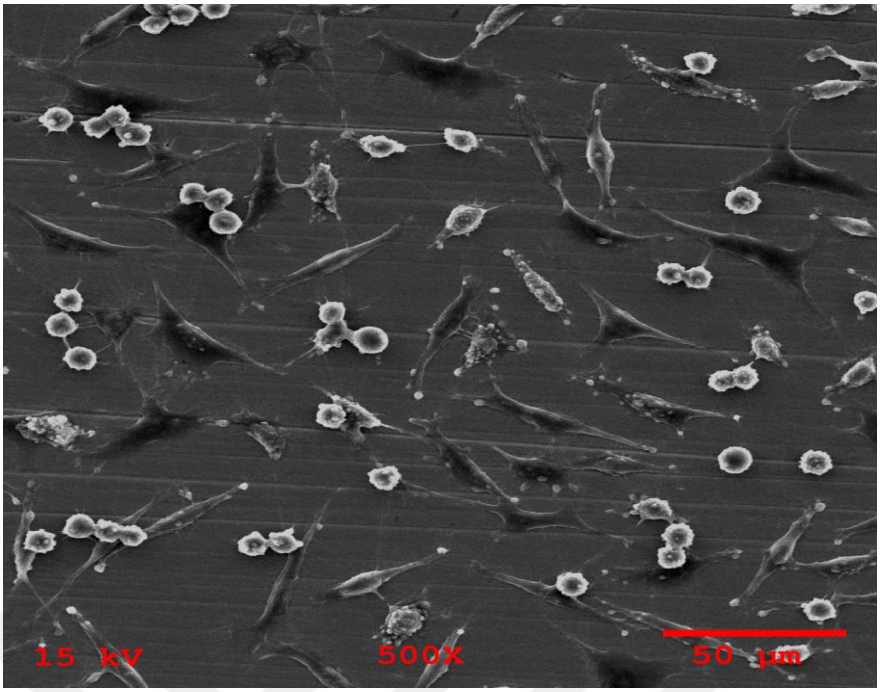


(a)

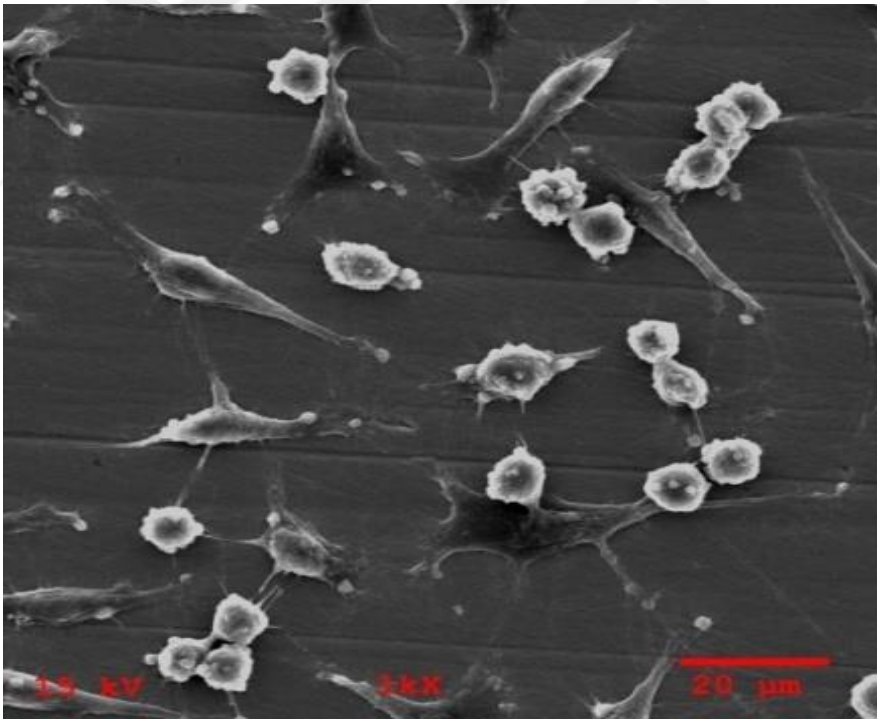


(b)

Şekil 6.6. Ti6Al4V ticari numuneden 1 günlük hücre büyüme testi sonrası alınmış SEM görüntüsü; a) 500X ve b) 1000X

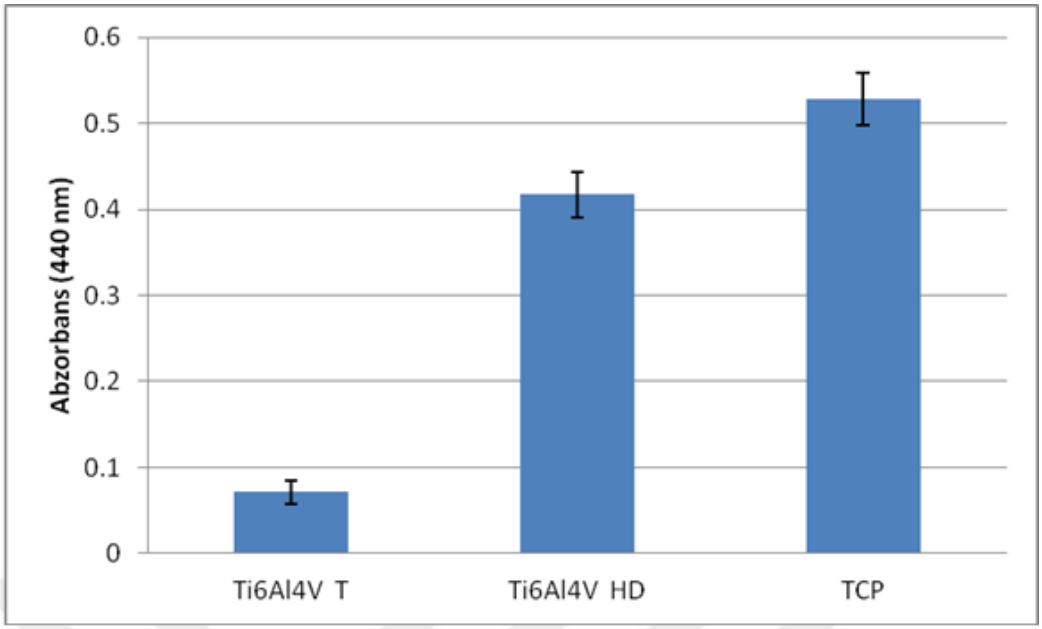


(a)



(b)

Şekil 6.7. Ti6Al4V ticari numuneden 3 günlük hücre büyüme testi sonrası alınmış SEMgörüntüsü; a) 500X ve b) 1000X



Şekil 6.8. Numuneler üzerine ekilmiş L929 hücre hattının 1 gün sonundaki mitokondriyal aktivitesi

WST-1 testi sonunda 440 nm'de elde edilen absorbans mitokondriyal aktivitenin bir ifadesidir ve cm^2 başına düşen canlı hücre sayısı ile doğru orantılıdır.

Sitotoksisite çalısmalarında, L929 hücrelerinin metal plakaların yüzeyine tutunabilme yetisi araştırılmış ve sayısal veriler elde edilmiştir. Çalışma sırasında, Ti6Al4V ticari, Ti6Al4V hassas döküm oluşan 2 örnek grubu ve pozitif kontrol amaçlı doku kültürü polistireni (TCP) grubu ile testler gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan her bir grup için 4 tekrar yapılmıştır. Yapılan WST-1 testi sonunda canlı hücre sayısı ile doğru orantılı olan mitokondriyal aktivite belirlenmiştir (Şekil 6.8).

24 saat (1 gün) sonundaki canlı hücre sayısı hücre tutunması ile doğru orantılıdır. Şekil 6.6'da da görüldüğü gibi Ti6Al4V hassas döküm üzerine tutunan hücre sayısı TCP üzerindeki hücre sayısına çok yakın ve Ti6Al4V ticari numuneye göre anlamlı derecede daha yüksektir.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

7.1. Sonuçlar

Bu çalışmada, Ti6Al4V alaşımının hassas döküm işlemi yapılmıştır. Döküm işlemi ile üretilen ve ticari olarak temin edilen Ti6Al4V malzemelerin mikroyapı incelemesi ve sertlik testi yapılmıştır. Üretim yöntemine bağlı olarak, hücre büyüme testi ile biyouyumlukları incelenmiştir.

Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Bu çalışmada hassas döküm yöntemi ile Ti6Al4V malzeme üretimi gerçekleştirilmiş olup Ti alaşımlarının istenilen özelliklerde üretilebileceği tespit edilmiştir.

2. Ti6Al4V numunelere uygulanan mikroyapı incelemeleri sonucunda tane yapısının ticari olarak kullanılan haddeleme vb. yöntemlere nazaran daha kaba olduğu belirlenmiştir. Bu durum döküm işlemi ile üretilen malzemelerde tane ebadının büyük olmasından kaynaklanmaktadır.

3. Ticari ve Hassas Döküm Ti6Al4V malzemelere uygulanan sertlik test sonuçları sırasıyla 370 HV1 ve 301 HV1 olarak ölçülmüştür. Sertlik değerlerinin farklı çıkması, tane boyutu farklılığından kaynaklanmaktadır. Hassas döküm işlemi ile üretilen numuneler kaba taneli yapıya sahip olduklarından dolayı düşük sertlik değerleri göstermiştir.

4. Hücre testleri sonucunda yapılan incelemeler, Hassas Döküm Ti6Al4V Ticari Ti6Al4V alaşımlarına oranla daha yüksek hücre büyüme değerleri ve buna bağlı olarak yakın biyouyumluluk göstermiştir.

7.2. Öneriler

1. Cr-Co-Mo gibi farklı alaşımların üretimi gerçekleştirilip özellikleri de bu çalışmaya paralel olarak irdelenebilir.

2. Hassas döküm yöntemi ile üretimi gerçekleştirilen Tİ6Al4V numunelerin vücut sıvısı vb. farklı ortamlarda korozyon ve aşınma davranışları araştırılabilir.

3. Bu çalışmada kullanılan Tİ6Al4V numunelerin yüzeyleri lazerler ile işlenerek farklı yüzey yapıları oluşturulup bu numunelerin biyouyumlulukları incelenebilir.

KAYNAKLAR

[1] Elias C. N., Fernandes D. J., Resende C. R. S. and Roestel J., Mechanical Properties, Surface Morphology and Stability of a Modified Commercially Pure Strength titanium Alloy For Dental İmplants, *Dental Materials*, 2015, **31**(2), 1-13.

[2] Ye X., Zion T. H., Tang G., and Song G., Mechanical Properties and Phase Transition of Biomedical Titanium Alloy Strips With İnitial Quasi-Single Phase State Under High-Energy Electropulses, *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 2015, **42**, 100-115.

[3] Roa J. J., Fargas G., Jimenez-Pique E. and Mateo A., Deformation Mechanisms Induced Under High Cycle Fatigue Tests in a Metastable Austenitic Stainless Steel, *Materials Science and Engineering*, 2014, **597**, 232-236.

[4] Cheng X. Y., Li S. J., Murr L. E., Zhang Z. B., Hao Y. L., Yang R., and Wicker R. B., Compression Deformation Behavior of Ti–6Al–4V Alloy with Cellular Structures Fabricated by Electron Beam Melting, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2012, **16**, 153-162.

[5] Yeni E.E., Biyomalzeme Uygulamalarında Gözenekli Ti6Al4V Alaşımının Yüzey Aktivasyonu ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2015, 405956 .

[6] Anderson J., Fundamental Biological Requirements of a Biomaterial, Editor: Hollinger J. O., *An introduction to Biomaterials*, 2nd ed., CRC Press, Boca Roton FL, 312, 2006.

[7] Cao F., Kumar P., Koopman M., Lin C., Fang Z. Z., and Chandran K. R., Understanding Competing Fatigue Mechanisms in Powder Metallurgy Ti–6Al–4V Alloy: Role of Crack İnitiation and Duality of Fatigue Response, *Materials Science and Engineering*, 2015, **630**, 139-145.

[8] Mohammed M. T., Khan Z. A., Geetha M., and Siddiquee A. N., Microstructure, Mechanical Properties and Electrochemical Behavior of a Novel Biomedical Titanium Alloy Subjected to Thermo-Mechanical Processing Including Aging,*Journal of Alloys and Compounds*, 2015, **634**, 272-280.

[9] Bolzoni L., Ruiz-Navas E. M., and Gordo E., Feasibility Study of The Production of Biomedical Ti-6Al-4V Alloy by Powder Metallurgy, *Materials Science and Engineering*, 2015, **49**, 400-407.

[10] Taddei E. B., Henriques V. A. R., Silva C. R. M. and Cairo C. A. A., Production of New Titanium Alloy for Orthopedic Implants, *Materials Science and Engineerin*, 2004, **24** (5), 683-687.

[11] Nishiguchi S., Nakamura T., Kobayashi M., Kim H., The Effect of Heat Treatment on Bone-Bonding Ability, *Biomaterials*, 1999, **20**, 491-500.

[12] Gökdemir, Y., Saf Ti ve Ti6Al4V Alaşımının Yüksek Sıcaklıkta Oksidayon Davranışı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2006, 166401.

[13] Türkmen M., Toz Enjeksiyon Kalıplama Metodu İle Üretilen Metalik Esaslı Malzemelerin Biyokorozyonu, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak, 2007, 202910.

[14] Eşiyok A., Hassas Dökümde Kullanılan Mum Kalıbında Besleme Yolluklarının Yerinin 3 Boyutlu Optimizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2011, 300278.

[15] Eisenbarth E., Velten D., Schenk-Meuser K., Linez P., Biehl V., Duschner H., et al., Interactions Between Cells and Titanium Surfaces, *Biomol Eng*, 2002, **19**, 243-249.

[16] Tambasco de Oliveira P., Nanci A., Nanotexturing of Titanium-Based Surfaces Upregulates Expression of Bone Sialoprotein and Osteopontin by Cultured Osteogenic Cells, *Biomaterials*, 2004, **25**, 403-413.

[17] Alfred T. S., Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants-A Review, *Materials*, 2014, **7**, 8168-8188.

[18] Hunt, L.B., The Long History of Lost Wax Casting, *Gold Bulletin*, 1980, **13**, 63-79.

[19] Kibelenin Günlüğü, Bronz Geyik Heykeli Alacahöyük, http://kibeleningunlugu.blogspot.com/2008/10/anadolumedeniyetlerianatolin.html, (Ziyaret tarihi: 05 Ağustos 2011).

[20] Çavuşoğlu E. N., *Döküm Teknolojisi I*, Hassas Döküm Yöntemi, 2. Basım, İTÜ Kimya Metalurji Fakültesi Ofset Atölyesi, İstanbul,1992.

[21] Yaman B., Demirdışı Alaşımların Dereceli Hassas Dökümünde Kullanılan Kalıp Malzemeleri, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2002, 128766.

[22] Stefanescu D. M., *ASM Handbook Casting*, 9th ed., ASM International, Ohio, 1988.

[23] Horton, P.J., Investment Powders and Casting, *Gold Technology*, 2000, **28**, 12-17.

[24] http://site.iugaza.edu.ps/sabdelall/files/2010/02/Ch11_Metal_Casting_Processes.pdf , (Ziyaret tarihi: 10 Ekim 2018).

[25] Mechanica Technical Solutions, https://www.mechanicatech.com/Casting/investmentcasting.html, (Ziyaret tarihi: 27 Kasım 2018).

[26] Faccenda, V., *Handbook on Investment Casting*, 1st ed., World Gold Council, London, 2003.

[27] Kalpakjian S., Schmid S., *Manufacturing Processes for Engineering Materials*, 5th ed., Pearson Education Incorporation, U.S.A., 2008.

[28] Nouri A., Hodgson P. ve Wen C. , Biomimetic Porous Titanium Scaffolds and Dental Applications, Editor: Mukherjee A., *Biomimetics Learning from Nature*, 1st ed., InTech, Rijeka Croatia , 415-450, 2010.

[29] Dereceli hassas döküm takı döküm ağaçları, http://www.schultheissgmbh.de/products.html, (Ziyaret tarihi: 24 Mayıs 2011).

[30] Güven S. Y., Ortopedik Malzemelerin Biyouyumlulukları ve Mekanik Özelliklerine Göre Seçimi, *Ulusal Tasarım İmalat ve Analiz Kongresi*, Balıkesir, Türkiye, 11-12 Kasım 2010.

[31] Geetha M., Singh A. K., Asokamani R., Gogia A. K., Ti Based Biomaterials, The Ultimate Choice for Orthopaedic İmplants – A Review, *Progress in Materials Science*, 2009, **54**(3), 397-425.

[32] Gür A.K., Taşkın M., Metalik Biyomalzemeler ve Biyouyum, *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları Dergisi,* 2004, **2**, 107-114.

[33] Piehler H.R., Metalic Biomaterials, Editors: Neumann M. R., *An Introduction to Biomaterials*, CRC Press, Boca Roton FL, 291-308, 2006.

[34] Bordji K., Jouzeau J. Y., Mainard D., Payan E., Netter P., Rie K. T., Stucky T., Hage-Ali M., Cytocompabilty of Ti-6Al-4V and Ti-5Al-2.5Fe Alloys According to Three Surface Treatments, Using Human Fibroblast and Osteoblast, *Biomaterials*, 1996, **17**, 929-940.

[35] Bauer S., Schmuki P., Mark K., Park J., Engineering Biocompatible Implant Surfaces Part I: Materials and Surfaces, *Progress in Materials Science*, 2013, **58**(3), 261-326.

[36] Pasinli A.,. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2004, **4**, 25-34.

[37] Kükürtçü B., Biyoaktif Cam ve Cam-Seramik Malzemelerinin Üretimi ve Yapay Vücut Sıvısı İçerisindeki Davranımlarının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008, 251562.

[38] Dubok V. A., Bioceramics-Yesterday, Today, Tomorrow, *Powder Metallurgy and Metal Ceramics*, 2000, **39**, 381-394.

[39] Geetha M., Singh A. K., Asokamani R. ve Gogia A. K., Ti Based Biomaterials, The Ultimate Choice for Orthopaedic Implants – A Review, *Progress in Materials Science*, 2009, **54**, 397- 425.

[40] Oshida Y., Biological Reaction, Editor: Oshida Y., *Bioscience and Bioengineering of Titanium Materials*, 1st ed., Elsevier, Oxford, 127-148, 2010.

[41] Tuncer S., Demirci M., Dental Materyallerde Biyouyumluluk Değerlendirmeleri, *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011, **21**(2), 141-149.

[42] ISO 10993-5, Biological Evaluation of Medical Devices-Tests for in Vitro Cytotoxicity, *International Organization for Standardization*, Geneva, 2009.

[43] Uzun İ. H., Bayındır F., Dental Materyallerin Biyouyumluluk Test Yöntemleri, *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi,* 2011, **28**(2), 115-122.

[44] Wen M., Wen C., Hodgson P., Li Y., Fabrication of Ti–Nb–Ag Alloy Via Powder Metallurgy for Biomedical Applications, *Materials and Desing*, 2014, **56**, 629-634.

[45] Özdemir K., Arman D., Ortopedik Enfeksiyonlarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı, *TOTBİD Dergisi*, 2011, **10**(4), 269-275.

[46] Zahar A.,Kendoff D.,Gürsoy S.,Akkaya M., Periprostetik Eklem Enfeksiyonları – Tek Aşama Revizyon, *TOTBİD Dergisi,* 2015, **14**, 113-118.

[47] Hetrick E. M., Schoenfisch M. H., Reducing Implant-Related Infections-Active Release Strategies, *Chemical Society Reviews*, 2006, **35**(9), 780-789.

[48] Darouiche R. O., Treatment of infections associated with surgical implants, *New England Journal of Medicine*, 2004, **350**(14), 1422-1429.

[49] Ma Z., Ren L., Liu R., Yang K., Zhang Y., Liao Z., Liu W., Qi M., Misra R. D. K., Effect of Heat Treatment on Cu Distribution, Antibacterial Performance and Cytotoxicity of Ti-6Al-4V-5Cu Alloy, *Journal of Materials Science and Technology*, 2015, **31**(1), 723-732.

[50] Demirpek U., Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri, http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/128201112107-49.pdf (Ziyaret tarihi: 8 Nisan 2018).

[51] Jorgensen J. H., Ferraro M. J., Antimicrobial Susceptibility Testing - A Review of General Principles and Contemporary Practices, *Clinical Infectious Disease*, 2009, **49**(11), 1749-1755.

[52] Köktaş S., Ti6AI4V Alaşımının İçyapı ve Yüzey Özelliklerinin CaP Bileşikleri ile Doyurulmuş Mg İçerikli MAO Filmlerinin Oluşumuna Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2015, 422086.

[53] Gümüşderelioğlu M., Biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi*, 2002, Temmuz Özel Sayısı, 1-23.

[54] Newman M.G., Takai H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., Peri-Implant Anotomy, Biology and Function, Editor: Tomar S., *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*, 13th ed., Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 732-734, 2018.

[55] Evcin A., Biyomalzemelerin Sınıflandırılması Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2016, http://blog.aku.edu.tr/evcin/files/2016/11/10.pdf (Ziyaret Tarihi:21 Şubat 2018).

[56] Hin T.S., *Engineering Materials for Biomedical Applications,*1st ed. World Scientific, Singapore, 2004.

[57] Akdemir Z.S., Doku Mühendisliğinde Kullanılacak Yeni Polimerik Biyomalzemelerin Geliştirilmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009, 256678.

[58] Bizias R., Dee K., Puleo D., Biomaterials, Editor: Kay C.D., *An introduction to Tissue Biomaterial Interaction*, Wiley, New Jersey, 1-13, 2002.

[59] Bettuzzi S., Chapter 1: Introduction, Edıtors: Pucci S., Bettuzi S., Academic Press, *Advances in Cancer Research,* 104th ed., Rome, Italy, 1-8, 2009.

[60] Özalp Y., Özdemir N., Biyomateryaller ve Biyouyumluluk, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 1996, **25**(2), 057-072.

[61] Nishiguchi S., Nakamura T., Kobayashi M., Kim H., The Effect of Heat Treatment on Bone-Bonding Ability, *Biomaterials*, 1999, **20**, 491-500.

[62] Li Y., Yang C., Zhao H., Qu S., Li X. ve Li Y., New Developments of Ti Based Alloys for Biomedical Applications, *Materials*, 2014, **7**, 1709-1800.

[63] Güven Ş.Y., Biyouyumluluk ve Biyomalzemelerin Seçimi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi,* 2014, **2**(3), 303-311, 2014.

[64] Saving P., Gırovd E., Metallic Biomaterials, *Kungliga Tekniska Högskolan,* Stockholm, Sweden, 11-15 December 2002.

[65] Black J., *Biological Performance of Materials,* 2nd ed., New York, Markel Dekker, Inc., 1992.

[66] Park J.B., Kim Y.K., *The Biomedical Engineering Handbook*, 2nd ed., CRC Press LLC, 2000.

[67] Mahmoud Z.I., Ahmed A.D., Farazila Y., Hamdi M., Biomedical Materials and Techniques to Improve the Tribological, Mechanical and Biomedical Properties of Orthopedic Implants-A Review Article, *Journal of Alloys and Compounds*, 2017, **714,** 636-667.

[68] Siora Surgicals, Stainless Stell vs Titanium Medical Devices, http://orthopedicimplants-manufacturer.blogspot.com/2016/12/stainless-steel-vs-titanium-medical.html, (Ziyaret tarihi: 28 Aralık 2018).

[69] Weing S., What are The Medical Applications of Tantalum, http://www. strongtantalum.com/what-are-the-medical-applications-of-tantalum/, (Ziyaret tarihi: 12 Ekim 2018).

[70] Özyürek D., Tekeli S., Wear Properties of Titanium and Ti6Al4V Titanium Alloy by Mechanical Milling, *High Temperature Materials and Processes*, 2011, **30**, 175-180.

[71] Akdaş Y. F., Termal Oksidasyon Yöntemi ile Cp-Ti ve Ti6Al4V Alaşımının Yüzey Modifikasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2006, 172142.

[72] Yalçın B., Toz Metalurjisi Yöntemiyle İmal Edilen Titanyum Alaşımı İmplantların Temel Özelliklerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, 2007, 200076.

[73] Motyka M., Kubiak K., Sieniawski J., Ziaja W., Titanium Alloys – Towards Achieving Enhanced Properties for Diversified Applications, Editor: Amin N., *Hot Plasticity of Alpha Beta Alloys*, 1st ed., InTech, Rijeka, 87-116, 2012.

[74] Lütjering G. and Williams C., *Titanium*, 1st ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2003.

[75] Niinomi M., Mechanical Properties of Biomedical Titanium Alloys, *Materials Science and Engineering,*1998, **243**, 231-236.

[76] Bronzino J.D., *Biomedical Engineering Handbook*, 2nd ed., CRC Press, United States, 1992.

[77] www2.coromant.sandvik.com/coromant/pdf/aerospace/gas_turbines/C_2920 _18_ENG_043_ 074.pdf,(Ziyaret tarihi: 28 Aralık 2008).

[78] Yıldız H., Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan Ti6Al4V Alaşımının Yüzey Modifikasyonu ve İn Vitro Biyoaktivitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010, 295797.

[79] http://www.feppd.org/ICBDent/campus/biomechanics_in_dentistry/ldv_data/ mech/basic_titanium.htm, (Ziyaret tarihi: 12 Ağustos 2015).

[80] Leyens C., Peters M., *Titanium and Titanium Alloys: Fundamentals and Applications,* 1st ed., Wiley-VCH, Weinhem, 2003.

[81] Ensarioğlu C., Çakır M.C., Titanyum ve Alaşımlarının İşlenebilirlik Etüdü, *Mühendis ve Makine*, 2005, **46**, 36-46.

[82] Yalçın B., Varol R., Sinterlenmiş Titanyum Alaşımlarının Aşınma Performansı ve Bazı Mekanik Özelliklerinin Belirlenmesi, *Gazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 2009, **24**(1), 63-72.

[83] Vanzillotta P.S., Sader M.S., Bastos I.N., Soares G.A., Improvement of in Vitro Titanium Bioactivity by Three Different Surface Treatments, *Dental Materials*, 2006, **22**, 275-282.

[84] Azo Materials, Titanium and Titanium Alloys as Biomaterials, http://www.azom. com/Details.asp?ArticleID=1520 (Ziyaret tarihi: 8 Nisan 2018).

[85] Wanga X.X., Wei Yana, Hayakawab S., Tsurub K., Osaka A., Apatite Deposition on Thermally and Anodically Oxidized Titanium Surfaces in a Simulated Body Fluid, *Biomaterials*, 2003, **24**, 4631-4637.

[86] Kasuga T., Kondo H., Nogami M., Apatite Formation on TiO2 in Simulated Body Fluid, J*ournal of Crystal Growth*, 2002, **235**(1), 235-240.

[87] Gil F.J., Padros A., MAnero J.M., Aparicio C., Nilsson M., Planell J.A., Growth of Bioactive Surfaces on Titanium and Its Alloys for Orthopaedic and Dental Implants, *Materials Science and Engineering*, 2002, **22**(1), 53-60.

[88] Zhao X., Liu X., Ding C., Chu P.K., In Vitro Bioactivity of Plasmasprayed TiO2 Coating After Sodium Hydroxide Treatment, *Surface & Coatings Technology*, 2005, **200**(2006), 5487-5492.

[89] http://www.agami.ru/img/small/FAQ_implantation1.jpg, (Ziyaret tarihi: 18 Ocak 2016).

[90] Azo Materials, Why is Titanium Used in Medical Devices and Implants, https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=14935, (Ziyaret tarihi: 12 Aralık 2018).

[91] Ryan Long DDS, Implants, https://ryanlongdental.com/implants/, (Ziyaret tarihi:5 Ekim 2018).

[92] Rack H. J., Qazi J. I., Titanium alloys for biomedical applications, *Materials Science and Engineering*, **26**(8), 1269-1277, 2005.

[93] Brown S. A., Lemons J., *Medical Applications of Titanium and It's Alloys: The Material and Biological Issues*, 1st ed., ASTM, Weat Conshohocken, U.S.A., 1996.

[94] Xuanyong L,, Paul K. C., Chuanxian D., Surface Modification of Titanium, Titanium Alloys and Related Materials for Biomedical Applications, *Materials Science and Engineering*, **47**(3-4), 49-121, 2005.

[95] http://cape.uwaterloo.ca/che100projects/heart/files/testing.htm,(Ziyaret tarihi: 1 Ocak 2014).

[96] Patterson Precision, http://pattersonprecision.com/titaniumbonescre.html, (Ziyaret tarihi: 17 Kasım 2018).

[97] Augusta Orthopedic Sutgery, http://augustaortho.com/spinefusion.htm, (Ziyaret tarihi: 25 Şubat 2018).

[98] Destefani J.D., Introduction to Titanium and Titanium Alloys, Editor: Destefani J.D., *Properties and Selection: Nonferrous Alloys and Special-Purpose ASM Handbook*, 2nd ed., ASM International, 586-591, 1990.

[99] Bermingham M.J., McDonald S.D., Dargusch M.S., StJohn D.H., Microstucture of Cast Titanium Alloys, *Materials Forum,* 2007, **31,** 84.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] Karaböce B., **Erdoğan G.,** Kılıc K., Investigation of Ultrasonic Fields Produced by HIFU Tranducers Used in Cancer Therapy, *2016 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications (MeMeA)*, Benevento, Italy, 15-18 May 2016.

[2] Türkmen M., **Erdoğan G.,** Kaya A.N., Hassas Döküm Yöntemi ile Üretilen Alaşımların Mikroyapı ve Sertlik Özelliklerinin Araştırılması, *3rd International Science Symposium*, Pristina, Kosovo, 05-08 September 2018.

ÖZGEÇMİŞ

1992 Zonguldak (Kdz. Ereğli) ‘da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Zonguldak’ta tamamladı. 2012 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü’nden 2016 yılında mezun oldu. 2016 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimine başladı.