KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SERAMİK OKSİT KATKILI NANO SENTETİK HİDROKSİAPATİT KOMPOZİTLERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

MERVE TURAN

KOCAELİ 2020

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SERAMİK OKSİT KATKILI NANO SENTETİK HİDROKSİAPATİT KOMPOZİTLERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

MERVE TURAN

Dr. Öğr. Üyesi Nermin DEMİRKOL
Danışman, Kocaeli Üniv. .....

Prof. Dr. Özcan GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv. .....

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KALEMTAŞ
Jüri Üyesi, Bursa Teknik Üniv. .....

Tezin Savunulduğu Tarih: 15.01.2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

İnsan vücudunda organ veya canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılmaları nedeniyle, nano biyomalzemeler gelecekteki ortopedik implantların inşası için oldukça umut verici adaylardır. Ortopedik uygulamalarda, doğal ve sağlıklı kemiğin geri dönüşümsüz hasarını tedavi etmek için kemik ikamelerinin talebi kaçınılmazdır. Bu bakımdan, nano biyomalzemeler sadece hücre için yapısal destek sağlayarak (örneğin, işlevsel olmayan iskeleler) değil, aynı zamanda hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü düzenleyerek de önemli bir rol oynayabilir.

Bir biyomalzeme vücuda implante edildiğinde vücut sıvılarıyla etkileşime girmektedir. Bu nedenle malzemelerin biyouyumluluğu oldukça önemlidir. Bu nedenle biyouyumluluk göz önünde bulundurularak mekanik özellikleri arttırılan nano hidroksiapatit kompozitlerin üretim ihtiyacı artmıştır.

Nano kompozit malzemelerin üretimi ve karakterizasyonu çalışmalarımda bana çalışma fırsatı veren, emeğini esirgemeyen, bana güvenen ve her zaman destek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Nermin DEMİRKOL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Müdürlüğü'ne 2018/057 nolu "Seramik Oksit Katkılı Nano Sentetik Hidroksiapatit Kompozitlerin Üretimi Ve Karakterizasyonu" konulu yüksek lisans tez projemize vermiş olduğu desteklerden dolayı teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana güç veren en büyük destekçilerim, her aşamada sıkıntılarımı ve mutluluklarımı paylaşan sevgili babam İsmail TURAN, annem Nuray TURAN ve canım ablam Hatice TAŞ'a, bana moral ve motivasyon kaynağı olan arkadaşım Mevlüt YILDIRIM'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ocak- 2020 Merve TURAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
GİRİŞ 1
1. GENEL BİLGİLER 2
1.1. Birinci Nesil Biyomalzemeler 5
1.1.1. Metalik malzemeler 6
1.1.2. Seramik malzemeler 7
1.1.3. Polimerler 8
1.2. İkinci Nesil Biyomalzemeler 8
1.3. Üçüncü Nesil Biyomalzemeler 9
2. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI 10
2.1. Metalik biyomalzemeler 10
2.2. Polimerik biyomalzemeler 14
2.3. Kompozit Biyomalzemeler 16
2.4. Biyoseramikler 21
2.4.1. Oksit biyoseramikler 24
2.4.2. Kalsiyum fosfat seramikler 25
2.4.2.1. Hidroksiapatit 26
2.4.2.2. Tri kalsiyum fosfat 29
2.4.3. Biyoaktif camlar ve cam seramikler 30
2.5. Nano Kaynaklı Kompozit Biyomalzemeler Literatür Taraması 32
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR 41
3.1. Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri 41
3.1.1. Ticari sentetik nano hidroksiapatit (nHA) 41
3.1.2. Nano magnezyum oksit (nMgO) 42
3.1.3. Nano niyobyum (V) oksit (nNb_2O_5) 43
3.2. Kompozit Karışımların Hazırlanması 44
3.3. Peletlerin Hazırlanması ve Sinterlenmesi 45
3.4. Yoğunluk Ölçümü 45
3.5. Mikrosertlik Ölçümü 45
3.6. Basma Testi ile Mukavemet Ölçümü 46
3.7. Mikroyapı İncelemeleri 46
3.8. X-Işını Kırınım Analizi 46
3.9. Yapay Vücut Sıvısının Hazırlanması (SBF) ve İn vitro Biyoaktivite Deneyi 47
4. DENEYSEL SONUÇLAR 49
4.1. Mikroyapısal, Fiziksel ve Mekanik Analiz Sonuçları 49
4.1.1. nHA numunelerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları 49

4.1.2. nNb_2O_5 içeren kompozitlerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları 51
4.1.3. nMgO içeren kompozitlerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları 55
4.2 In vitro Biyoaktivite Sonuçları 61
4.2.1. TF-FTIR sonuçları 61
4.2.2. nNb_2O_5 içeren kompozitlerin in vitro biyoaktivite test sonuçları 62
4.2.3. nMgO içeren kompozitlerin in vitro biyoaktivite test sonuçları 64
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 67
KAYNAKLAR 69
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER 76
ÖZGEÇMİŞ 77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan biyoseramikler 22
Şekil 2.2. Biyoseramiklerin sınıflandırılması..... 23
Şekil 2.3. Hidroksiapatitin kristal yapısı 27
Şekil 3.1. nHA tozunun X-ışını kırınım grafiği 41
Şekil 3.2. nHA tozunun SEM görüntüsü..... 42
Şekil 3.3. nMgO tozunun X-ışını kırınım grafiği..... 42
Şekil 3.4. nMgO tozunun SEM görüntüsü 43
Şekil 3.5. nNb_2O_5 tozunun X-ışını kırınım grafiği..... 43
Şekil 3.6. nNb_2O_5 tozunun SEM görüntüsü 44
Şekil 3.7. Sabit sıcaklıkta tutulan numune düzeneği..... 48
Şekil 4.1. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nHA ve CSHA numunelerinin yoğunluk (a), basma mukavemeti (b) ve Vickers mikrosertlik (c) grafikleri..... 50
Şekil 4.2. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin yoğunluk grafikleri 51
Şekil 4.3. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin basma mukavemeti grafikleri 52
Şekil 4.4. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin Vickers mikrosertlik grafikleri 52
Şekil 4.5. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerin yoğunluk değerlerinin CSHA-%10 Nb_2O_5 kompoziti ile karşılaştırılması 53
Şekil 4.6. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin basma mukavemeti değerlerinin CSHA-%10 Nb_2O_5 kompoziti ile karşılaştırılması 54
Şekil 4.7. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin vickers mikrosertlik değerlerinin CSHA %10 Nb_2O_5 kompoziti ile karşılaştırılması 54
Şekil 4.8. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH2 (ağ. %70 nHA- ağ. %30 nNb_2O_5) kompozitlerin X-ışını kırınım analiz sonuçları..... 55
Şekil 4.9. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin yoğunluk grafikleri 56
Şekil 4.10. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin basma mukavemeti grafikleri 57
Şekil 4.11. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin Vickers mikrosertlik grafikleri 57
Şekil 4.12. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin CSHA-%5 MgO kompoziti ile yoğunluk değerlerinin karşılaştırılması 58
Şekil 4.13. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin basma mukavemeti değerlerinin CSHA-%5 MgO kompoziti ile karşılaştırılması..... 59

Şekil 4.14. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin vickers mikrosertlik değerinin CSHA-%5 MgO kompoziti ile karşılaştırılması 59
Şekil 4.15. 1000 ve 1100 °C'de sinterlenen nMH2 (ağ. %70 nHA -%30 nMgO) kompozitlerin X-ışını kırınım grafikleri 60
Şekil 4.16. 1000 °C (a) ve 1100 °C'de (b) sinterlenen nMH2 (ağ. %70 nHA -%30 nMgO) nano kompozitlerin mikroyapıları, 50 000X..... 60
Şekil 4.17. Biyoaktivite deneyleri sonucunda oluşan apatit kaplamaya ait TF-FTIR spektrumu 61
Şekil 4.18. SBF'de apatit oluşumunu gösteren 1100 °C'de sinterlenmiş nNH2 numunesinin SEM görüntüleri. Bekletme süresi ve büyütmeleri: (a) 1 hafta, 1000X (b) 2 hafta, 1000X (c) 3 hafta, 1000X (d) 4 hafta, 1000X. 62
Şekil 4.19. En iyi sonuçların elde edildiği nNH2 kompozitin 4 hafta SBF içerisinde bekletildikten sonra (a) 1000X (b) 2500X (c) 5000X (d) 10000X büyütmedeki SEM görüntüleri 63
Şekil 4.20. SBF'de apatit oluşumunu gösteren 1100 °C'de sinterlenmiş nMH2 numunesinin SEM görüntüleri. Bekletme süresi ve büyütmeleri: (a) 1 hafta, 1000X (b) 2 hafta, 1000X (c) 3 hafta, 1000X (d) 4 hafta, 1000X 64
Şekil 4.21. En iyi sonuçların elde edildiği nMH2 kompozitin 4 hafta SBF içerisinde bekletildikten sonra (a) 1000X (b) 3000X (c) 5000X (d) 10000X büyütmedeki SEM görüntüleri 65

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Metalik biyomalzemelerin ve kortikal kemiğin mekanik özelliklerinin karşılaştırılması 10
Tablo 2.2. Metalik ortopedik implantların temel özellikleri 11
Tablo 2.3. Alaşımlaşmanın paslanmaz çeliklerin yapı ve özelliklerine etkisi 12
Tablo 2.4. CP bileşiklerin kimyasal formülleri, sembolleri, yoğunlukları ve Ca/P oranları 25
Tablo 2.6. Diş minesi, diş kemiği, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal ve kristalografik özellikleri 28
Tablo 3.1. Hazırlanan kompozitlerin bileşimi..... 45
Tablo 3.2. 1000 ml 1.5X SBF hazırlamasında kullanılan malzeme ve miktarları 47
Tablo 4.1. 1000 ve 1100 °C'de nHA'nın yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri..... 49
Tablo 4.2. 1000 ve 1100 °C'de sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri 51
Tablo 4.3. 1000 ve 1100 °C'de sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri 56

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

nm : Nanometre
μm : Mikrometre
mm : Milimetre
HV : Vickers ölçeğinde sertlik değeri
β : Beta

Kısaltmalar

ağ. : Ağırlıkça
Ca/P : Kalsiyum/ Fosfor Oranı
Co : Kobalt
CP : Kalsiyum Fosfat
Cr : Krom
CSHA : Ticari Sentetik Hidroksiapatit
Dk. : Dakika
Gpa : Giga Paskal
HA : Hidroksiapatit
hac. : Hacimce
HCA : Hidroksi Karbona Apatit
HDPE : High Density Poly Etilen (Yüksek Yoğunlukta Polietilen)
HV : Vickers Sertliği
ISO : International Organization for Standardization (Uluslararası Standart Örgütü)
Mg : Magnezyum
Mo : Molibden
M.Ö : Milattan Önce
MPa : Mega Paskal
M.S : Milattan Sonra
nHA : Nano Hidroksiapatit
nMgO : Nano Magnezyum Oksit
nNb_2O_5 : Nano Niyobyum Penta Oksit
PMMA : Poli Metil Meta Akrilat
rpm : Revolution Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)
SBF : Simüle Edilmiş Vücut Sıvısı
SEM : Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)
SS : Stainless Steel (Paslanmaz Çelik)
TCP : Tri Kalsiyum Fosfat
TF-FTIR : İnce Film Infrared
Ti : Titanyum
XRD : X-ray Diffraction (X-ışını Kırınımı)

SERAMİK OKSİT KATKILI NANO SENTETİK HİDROKSİAPATİT KOMPOZİTLERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Hidroksiapatit (HA) ideal biyoaktif malzemedir. Bir kalsiyum fosfat bileşiği olup, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklinde gösterilir. Ayrıca, HA iyi biyouyumluluk ve mükemmel osteoiletkenlik göstermektedir. Kimyasal bileşimi ve yapısı, doğal kemik mineralli matrise çok benzemektedir. Nano hidroksiapatitin tane boyutunun kemikteki apatit minerallerine çok benzemesi nedeniyle nano hidroksiapatit üzerindeki araştırmalar büyük önem kazanmıştır. Bu çalışmada, ticari nano hidroksiapatitin mekanik özelliklerini arttırmak için nano magnezyum oksit (nMgO) ve nano niyobyum penta oksit (nNb_2O_5) takviye malzemesi olarak kullanılmıştır. Ağ. %80 nHA-ağ. %20 nMgO (nMH1), ağ. %70 nHA-ağ. %30 nMgO (nMH2) ve ağ. %80 nHA-ağ. %20 nNb_2O_5 (nNH1), ağ. %70 nHA-ağ. %30 nNb_2O_5 (nNH2) toksik olmayan bağlayıcı içeren kompozitler pres kullanılarak şekillendirildi. Kompozitler 1000 ve 1100°C'de 2 saat süre ile sinterlendi, sonra nano kompozitlerin mikroyapıları mekanik özellikleri araştırıldı. Fiziksel ve mekanik özellikler yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik (HV) ölçümleri ile tanımlandı. Yapısal karakterizasyon X-ışını kırınımı (XRD) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile ortaya kondu. Kompozitlerin biyoaktivite özellikleri simüle edilmiş vücut sıvısında numunelerin 1,2,3 ve 4 hafta bekletilmesinden sonra tanımlandı. Yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri artan sinterleme sıcaklığı ile arttı. En iyi yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri 1100°C'de sinterlenen ağ.% 70 nHA + ağ.% 30 nMgO (nMH2) kompozit ile sırasıyla 3,16 g/cm^3, 135 MPa ve 438 HV olarak elde edildi. nMH2 ve nNH2 kompozitler için simüle edilmiş vücut sıvısı (SBF) içinde 4 hafta bekletilen numunelerden elde edilen apatit tabakasının kalınlıkları sırasıyla 74 ve 80 μm'dir. Her iki kompozitte biyoaktif özelliğe sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, Mekanik Özellikler, Nano Biyokompozit, Nano Magnezyum Oksit, Nano Niyobyum Penta Oksit.

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF CERAMIC OXIDE ADDED NANO SYNTHETIC HYDROXYAPATITES COMPOSITES

ABSTRACT

Hydroxyapatite (HA) is an ideal bioactive material. It is a calcium phosphate compound, indicated as $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Its chemical composition and structure are very similar to the mineralized matrix of natural bone. Due to the resemblance of grain sizes of nano hydroxyapatite to that of apatite minerals in bone, the researches of nano hydroxyapatite have become to gain great importance. In this study, in order to improve the mechanical properties of commercial nano hydroxyapatite (nHA), nano magnesium oxide (nMgO) and nano niobium pentaoxide (nNb_2O_5) was used as a reinforcement material. 80 wt% nHA-20 wt% nMgO (nMH1), 70 wt% nHA -30 wt% nMgO (nMH2) and 80 wt% nHA-20 wt% nNb_2O_5 (nNH1), 70 wt% nHA -30 wt% nNb_2O_5 (nNH2) nano composites including nontoxic binder were shaped by using press. The composites were sintered at 1000 and 1100°C for 2 hrs, then microstructures and mechanical properties of nano composites were investigated. The physical and mechanical properties were determined by measuring density, compression strength and Vickers microhardness (HV). Structural characterization was carried out with X-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscopy (SEM). Density, compression strength and Vickers microhardness values increased with increasing sintering temperature. The best density, compression strength and Vickers microhardness values were obtained with 70 wt.% nHA-30 wt% MgO (nMH2) composite sintered at 1100°C as 3.16 g/cm^3, 135 MPa and 438 HV, respectively. The thickness of the apatite layer obtained from the samples soaked for 4 weeks in simulated body fluid for (nMH2) and (nNH2) composites were 74 and 80 μm, respectively.

Keywords: Hydroxyapatite, Mechanical Properties, Nano Biocomposite, Nano Magnesium Oxide, Nano Niobium Penta Oxide.

GİRİŞ

Hidroksiapatit (HA), kemik mineral bileşeni ile yapısal ve kimyasal benzerliği nedeniyle implantlarda en çok kullanılan kalsiyum fosfat bileşenidir. Vücut sıvılarında oldukça stabildir ve istisnai biyouyumluluk, biyoaktivite, osteoindüksiyon ve osseo iletkenlik özellikleri ile bilinir, bu nedenle metalik implantları kaplamak veya küçük kemik kusurlarını doldurmak için klinik olarak yaygın kullanıma sahiptir. Geleneksel seramik formülasyonlarla karşılaştırıldığında, nanofazlı hidroksiapatit, kemik nano kristallerininkine benzer fizikokimyasal özellikler göstermiştir [1].

HA, düşük mekanik özelliklere sahip, özellikle düşük gerilme mukavemeti ve kırılma tokluğu gösteren seramik bir malzemedir. Uygulaması, yalnızca az mekanik zorlamaya ve baskı stresine maruz kalan insan vücudu parçaları ile sınırlanmıştır [2].

HA'nın düşük mekanik özellikleri nedeniyle, kompozit biyomalzemeler daha popüler hale gelmiştir. Kompozit malzemeler kemik doku mühendisliği uygulaması için seramik yapı iskelelerinin mekanik ve biyolojik özelliklerini iyileştirebilir [3].

Bu çalışmanın amacı ticari nano hidroksiapatite ayrı ayrı, ağ. %20 ve 30 oranlarında nMgO, nNb_2O_5 ilave ederek kompozit malzemeler üretmek, mekanik özellikleri artırmak ve biyoaktivite değerlendirmesi yapmaktır. Yapılan çalışmada fiziksel ve mekanik özellikler yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik ölçümleri ile tanımlandı. SEM ile mikroyapı incelemeleri, XRD ile faz analizleri ve biyoaktivite durumunu değerlendirmek için SBF testi yapıldı.

1. GENEL BİLGİLER

Biyomalzemeler, hastalıklı veya hasar görmüş doku veya organların yerini almak, onarmak veya iyileştirmek için biyomedikal mühendislik çözümlerinin temel unsurudur [4].

Biyolojik olmayan malzemelerin insan vücuduna girişi tarih boyunca gerçekleşmiştir. Kennewick, Washington, ABD yakınında bulunan bir insanın kalıntıları 9000 yaşında olduğu tahmin edilmektedir. Arkeologlar tarafından uzun boylu, sağlıklı, aktif bir kişi olarak tanımlanan bu bireyin, kalçasına gömülmüş bir mızrak bulunmuştur. Görünüşe göre bu durum kişiyi iyileştirmiş ve faaliyetini önemli ölçüde engellememiştir. Bu istenmeden yapılan implant, vücudun implante edilmiş yabancı maddelerle başa çıkma kapasitesini göstermiştir. Mızrak noktası, modern biyomalzemelere çok az benzerlik göstermektedir, ancak aynı şekilde "tolere edilen" yabancı madde implantıdır. Yabancı maddelerin ciltte gözlemlenen, 5000 yıldan daha eskilere dayanan bir başka örneği, dövmedir. Karbon partikülleri ve diğer maddeler muhtemelen klasik bir yabancı cisim reaksiyonu ortaya çıkarmıştır [5].

Eski Mısırlılar 4000 yıl önce yaraları kapatmak için keten iplikler, Avrupalılar ise Orta Çağ'da katgütten yapılmış dikişler kullanmışlardır. Bununla birlikte, modern tıp çağından önce vücudu onarmak için malzemelerin kullanımı dikişlerle sınırlı değildir. İnkalar düzenli olarak altın plakalı kranyal kırıkları tamir etmiş; Mayalar yapay dişler oluşturmak için deniz kabuklarını kullanmışlar ve erken Avrupalılar 2300 yıl önce demirden yapay dişler oluşturmuşlardır [6].

İmplantlar, kafatasına taşla oyulmuş yapay dişlerin keşfedildiği eski Mısır ve Güney Amerika uygarlıklarına kadar izlenebilmektedir. Transplantları, eksik dişleri değiştirmek için bir araç olarak kullandığı hakkında bir makale de Arap bir cerrah olan Albucasis de Condue tarafından yazılmıştır [7]. Uzun kemiklerdeki ve eklemlerdeki kırıkların restorasyonuna yönelik ilk cerrahi prosedür, bir İngiliz cerrah, Sir William Arbuthnot Lane ve Belçikalı bir cerrah, Albin Lambotte ve

İngiliz hemşire Agnes Gwendoline Hunt ile yapılmış olup restorasyon amacıyla paslanmaz çelik malzemeden yapılmış bir kırılma plakası geliştirmiştir. Lane'in bu yöntemi, 1935'te William Sherman tarafından çelik yerine, elastikiyet ve dayanıklılık özelliklerine sahip bir vanadyum-demir bileşimi kullanılarak değiştirilmiştir [7].

İnert bir malzeme olan, krom (Cr) ve kobalt (Co) içeren Satellite, 1924 yılında Adalbert Zierold tarafından tanıtılmıştır. İnertlik, implante edilebilir cihazın malzemesinin ön şartıdır. Organik bileşikler ve biyolojik sıvılarla tepkimeye karşı dayanıklılığı nedeniyle paslanmaz çelik içeren molibden (Mo) çalışılmıştır. Aynı amaç için hem krom hem de nikelin bir karışımı olan vitalyum da kullanmışlardır [7].

Paslanmaz çelik aynı zamanda Alman cerrah olan Martin Kirschner tarafından daha da geliştirilmiştir. İmplant ve kemik traksiyonlarına destek sağlamak için pimler tasarlamıştır. Bu implantların ismi, K-wire veya Kirschner wire olarak bilinir [7].

1912'de Ernest Hay Groves ilk defa intramedüller çivileme alanında metal çubuklar kullanmıştır. Bu çubuklar küçük yaralarda osteosentez sürecini indükleme avantajına sahip ve periost tahribatını artırmıştır [7].

On sekizinci ve on dokuzuncu yüzyıllar, biyomalzemelerde büyük gelişmelere yol açmıştır. Araştırmacılar, malzemelerin biyouyumluluğunun, biyolojik bir sistem içerisinde malzemelerin kullanılmasında başarılı bir rol oynadığını fark etmeye başlamışlardır. 1775'te Toulouse'tan Lapuyade ve Sicre, metal tel ile kemik kırılması için en eski tekniği sunmuştur. 1800'lerin ortalarında, metal implantların biyouyumluluğu, H. S. Levert'in metal implantları (altın, gümüş, kurşun ve platin) ve köpeklerde kemik filament plakalarını araştırmasına konu olmuştur. 1888'de Adolf Fick ilk başarılı cam kontakt lensi geliştirmiş, ancak Leonardo da Vinci 1508'de bu fikri daha öncesinde özetlemiştir [8].

Biyomalzemeler alanında önemli tarihler [8]:

- 1860'lar: 1860'lı yıllarda İngiliz cerrah Joseph Lister, Amerikalı bir cerrah ve eczacı Crawford Long tarafından uygulanan genel anestezi ile birlikte aseptik bir cerrahi teknik geliştirmiştir [7,8].

- 1900'lerin başlarında: Kemik kırıklarını tedavi etmek için kemik plakaları ve vidalar kullanılmıştır.
- 1930'lar: Paslanmaz çelik, titanyum ve kobalt krom alaşımları gibi ortopedik uygulamalara uygun yeni biyomalzemeler tanıtılmıştır.
- 1938: P. Wiles ilk olarak total kalça protezi konseptini geliştirmiştir.
- 1976: Gıda ve İlaç Yasası'nda yapılan değişiklik ve tıbbi cihazların test edilmesi ve üretilmesi ile ilgili gereklilikleri açıklayan FDA düzenlemeleri ortaya çıkmıştır.

Biyomalzemelerin geliştirilmesinde spesifik tarihler aşağıdaki gibidir:

- 1870'de Lister'in antiseptik Lister'inin enfeksiyon kontrol yöntemleri ve aseptik cerrahi teknikler, Franco Prusya savaşı sırasında Almanya tarafından kullanılmıştır.
- 1886'da Almanya'nın Hamburg kentinde bulunan H. Hansmann, insanda iç kemiğin yerleşimi için plakaları kullanan ilk cerrahtır. Plaka altı vida deliği ile L şeklinde ve metalden yapılmıştır.
- 1931'de Bostonlı bir cerrah olan Smith Peterson, parsiyel kalça protezi için metal bir kap tanıtmıştır.
- 1940'larda: polimerler biyomalzeme olarak mevcut hale gelmiştir. Kemik defekti onarımı için poli (metil metakrilat) (PMMA) eklenmiştir; diyaliz için bir selüloz materyali olarak selüloz eklenmiştir; dikiş ipliği olarak naylon ipler kullanılmıştır.
- İkinci Dünya Savaşı (1939-1945) implantlar için birçok yeni materyal ve cerrahi teknik geliştirmiştir, ancak çok az plastik mevcut olduğundan çoğunlukla metaller kullanılmıştır.
- 1947'de: Ingraham ve ark. İmplant materyali olarak polietilen ile ilgili ilk makale yayınlanmıştır.
- 1949'da Ingraham ve ark. plastik liç ('terleme') katkı maddeleri hakkında yorum yaparak, selefon, Lucit ve naylon gibi bazı plastiklere güçlü (negatif) bir biyolojik reaksiyon ve Tefl gibi ('Ratner, 2013)' yeni plastiklere hafif reaksiyon göstererek sonuç vermiştir.
- 1952: Mekanik kalp vanası, ilk önce metallerden ve polimerlerden yapılmış olarak tasarlanmıştır.
- 1953: Dacron'dan (polimer lifi) vasküler greft protezleri yapılmıştır.

- 1958: İlk çimentolu (PMMA) derz değişiminde polimer ve metallerin bir kombinasyonu kullanılmıştır.
- 1960: İlk kalp kapakçıkları klinik ortamda tanıtılmıştır.
- 1970'ler: Polietilen oksit (PEO) gibi implantlar için kaplama olarak kullanılacak protein dirençli ince lifler geliştirilmiştir.

İnsan vücudu, herhangi bir yabancı maddenin girişine karşı hem in vitro hem de in vivo spesifik reaksiyonlar gösterir [7].

Temel olarak endüstriyel amaçlar için kullanılan kolay elde edilebilir malzemeler, implantasyonda aşınmayı önlemek için inertliğe vurgu yapan ilk nesil biyomalzemeleri oluşturmuştur. Malzemelerle ilişkili mekanik özellikler de implant üretimi için mükemmel malzemeyi seçerken önemli kriterlerdir [7].

Son altı yılda implantlarda kullanılan biyomalzemelere göre evrim aşamalarını ölçmek için, üç farklı nesil açıkça görülmektedir. İlk jenerasyon inert malzemeleri, ikinci jenerasyon biyoaktif ve biyobozunur malzemeleri içermektedir. Üçüncü jenerasyon malzemeler moleküler ve fizyolojik düzeyde spesifik hücresel tepkileri uyarmak için imal edilmiştir [7,9].

Birinci nesil biyomalzemeler doğal olarak da mevcuttur. Örneğin; saç, katgüt veya ahşap. Teknolojik gelişmeler, silikon, metal alaşımları veya poliglikolik asit (PGA) gibi sentetik polimerler gibi biyoaktif olabilen polimerler ve laboratuar yapılı ajanları içeren ikinci nesil biyomateryalleri üretmiştir. Üçüncü nesil biyomateryaller şu anda geliştirilmekte olup, biyolojik dokularla rejeneratif kapasitede potansiyel olarak etkileşime girebilenleri içermektedir [10].

1.1. Birinci Nesil Biyomalzemeler

İlk nesil biyomalzemeler, tıbbi koşulların çözülmesi için uygulanan eklem protezlerinde, dental implantlarda, meme implantlarında, vasküler protezlerde, stentlerde ve kalp kapakçıklarında önemli gelişmelere yol açmıştır. Örneğin; Harold Ridley eklem içi lensleri icat etmiş, Charnley kalça protezi için implantı geliştirmiş ve uygulamış, vasküler greft Vorhees tarafından tanıtılmış, Kolff böbrek diyaliz işlemlerini geliştirmiş ve Hufnagel kalp kapağını icat etmiştir. Bu süre zarfında

malzeme biyouyumluluğunun sistematik olarak araştırılmasının gerekliliği doğmuştur [8].

Biyomalzeme olarak işlev görecek herhangi bir materyali değerlendirmek için, biyolojik gereksinimlerin kimyasal, mekanik ve fiziksel gibi diğer genel gerekliliklerle birlikte eklenmesi gerekmektedir. Bu nedenle yabancı cisim reaksiyonu ve biyouyumluluk gibi faktörler malzeme seçimi için devreye girmiştir. İmplantların tasarlanması için biyomalzemelerin seçimi, biyoaktivite ve osteoindüksiyon, yani osteogenezin ve kemik iyileşmesinin indüklenmesi gibi faktörlere bağlıdır [7,9].

Özellikle, biyolojik sistemle etkileşimi olumsuz yönde etkileyen toksik maddelerin (sızıntı) biyolojik maddelerden tahliye edilmesinin toksikolojisi daha iyi anlaşılmış ve mevcut biyouyumluluk tanımının bir parçası olmuştur [8].

1.1.1. Metalik malzemeler

Metalik biyomalzemeler mekanik dayanımı ve sünekliği nedeniyle hasar görmüş sert dokunun yerini alabilir [11]. İmplantların %70-80'inin paslanmaz çelikler, Co-Cr alaşımları ve titanyum (Ti) ve alaşımları gibi metalik biyomalzemeler kullanılarak üretildiği bilinmektedir [11].

Yirminci yüzyıl boyunca, paslanmaz çelik ve kobalt krom bazlı alaşımlar, ortopedik uygulamalarda başarıyla kullanılan ilk metalik malzemelerdir [7,11]. Paslanmaz çelikler mükemmel sıcak/soğuk işlenebilirlik sergilerler ve nispeten düşük maliyetli biyomateryallerdir [11]. Genellikle Co-Cr alaşımları üstün mekanik mukavemet ve mükemmel aşınma direnci gösterir [11]. Ti ve alaşımlarının sünekliği ve aşınma direnci, paslanmaz çeliklerin ve Co-Cr alaşımlarınınkinden daha düşük olmasına rağmen, bunların korozyon direnci ve biyouyumlulukları daha yüksektir [11].

1940'larda Ti ve Ti alaşımları kullanılmaya başlanmış ve 1960'larda nikel (Ni) -Ti alaşımları özel mekanik davranışları nedeniyle ortaya çıkmıştır. Ni kullanımı özellikle alerjenik etkisinden dolayı sınırlı olmuştur [7].

Son zamanlarda, birincil metal biyomalzemeleri olan Ti ve alaşımlarına olan talebin sabit bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Çoğu metal biyolojik koşullar altında

termodinamik olarak kararsızdır. Metalik biyomalzemelerin korozyonundan kaçınılamaz ve oksit filmleri biyolojik koşullar altında bir korozyon ürünü olarak oluşmuştur [11]. Cr ve Ti gibi oksit filmler homojen ve yoğundur ve metalik biyomalzemelere mükemmel yapışmaya sahip koruyucu pasif filmler olarak işlev görürler [11]. Ti-bazlı implantların, kemiklerle kuvvetli bağlanması nedeniyle stabilitesi ve sağlamlığı önemli ölçüde artmaktadır [7]. Medikal ve dişhekimliği teknolojileri ve doku mühendisliği ilerledikçe, düşük elastik modüller, şekil hafızası etkisi/süper elastikiyet, aşınma direnci süper esnekliği, uygun manyetik duyarlılık, biyolojik bozunabilirlik ve sıcak/soğuk işlenebilirliği sergileyen biyomalzemeler giderek daha fazla arzu edilmektedir [11].

1.1.2. Seramik malzemeler

Alümina, zirkonya ve birkaç gözenekli seramik ilk nesil seramik biyomalzemelerini oluşturur [7]. Seramik esaslı implantların imalatı esas olarak sıcaklık, malzeme saflığı, tanelerin boyut ve dağılımları ve geçirgenlik gibi çeşitli faktörleri içeren imalat işlemine bağlıdır [7,9]. Bu nesilde ortaya çıkan başlıca inert seramik malzemeler, yüksek kimyasal stabiliteye ve aşınma direncine sahip olan, ancak yüksek kırılganlık ve düşük kırılma tokluğu gibi dezavantajları olan yitriya ile stabilize edilmiş alümina ve zirkonyadır [12,13]. Bu malzemelerin ana uygulamaları femur başı ve kalça protezleridir. Bu malzemeler oksit olduğu için oksidatif reaksiyonlara maruz kalmazlar. Bu durum, vücutta aşındırıcı atak nedeniyle sitotoksik iyonların salınımının tamamen engellenmesi anlamına gelmektedir, böylece yüksek biyolojik güvenlik sağlanmış olur [12].

Seramikler, sıcak presleme ile hazırlanabilir, burada aynı anda basınç ve sıcaklık uygulaması, yüksek yoğunluklu, küçük boyutlu ve iyi mekanik özelliklere sahip bir ürünle sonuçlanabilir [7]. Biyoseramikler kemikle karşılaştırıldığında yüksek modüllere sahiptir ve bu da seramik asetabular soketlerin erken gevşemesine neden olabilir [7]. Bu nedenle kemik kusurlarını doldurmada hidroksiapatit ve beta-trikalsiyum fosfat gibi kalsiyum fosfat seramikleri kullanılmaya başlanmıştır [13]. CaP'ler yüksek biyouyumluluklarından dolayı implant kaplamalarında kullanılmıştır [7].

1.1.3. Polimerler

Esnek özellikleri sayesinde, mekanik, elektrik, kimyasal ve termal polimerler kolaylıkla imal edilebilir. Ayrıca, biyouyumluluk ve kompozitler olarak farklı malzemelerle karışma kabiliyetleri onu implantlar için uygun bir malzeme haline getirmiştir [7,9].

Birinci nesil biyomalzemelerde geliştirilen inert polimerik malzemelerin örnekleri polietilen, poliüretan, polipropilen ve silikon kauçuklardır [13].

Silikon kauçuklar bir süre parmak eklemlerinin değiştirilmesinde (artritte) kullanılmıştır [9,13]. Ancak kemik erozyonu, gevşeme, implant aşınması gibi dezavantajlara sahiptir [13].

Çok yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (UHMWPE), inert polimerlerin en başarılısı olmuştur [13]. Mükemmel aşınma direnci ile günümüz ortopedik eklemlerde (örneğin; diz implantları ve diğerleri arasında protez kalça asetabulum) kullanılır [13].

1.2. İkinci Nesil Biyomalzemeler

İkinci nesil biyomalzemeler 1980'lerde başlamış ve 2000 yılına kadar devam etmiştir [7]. Çoğu uygulamada, implantların kemikle etkin entegrasyonunu önleyen (osseointegrasyon) immün tepkisi fibröz doku ile kaplandığı gözleminden kaynaklanmıştır. Bu durum geçici implantlar için istenebilir ancak kalıcı implantlar için değildir [13].

İkinci nesil çalışma materyallerinde öncü olan Larry Hench kemiğe kimyasal olarak bağlanma yeteneğine sahip biyouyumlu cam geliştirmiştir [13].

Hench dört olası reaksiyon tipini tarif etmiştir [13]:

1. Materyal toksikse, çevresindeki doku ölür.
2. Materyal toksik değilse ve biyolojik olarak aktif değilse (neredeyse atıl), değişken kalınlıkta lifli bir doku oluşur.
3. Materyal toksik değilse ve biyolojik olarak aktifse (biyoaktif), bir arayüzey bağı oluşur.

4.Materyal toksik değilse ve çözülürse, çevresindeki doku onu değiştirir.

Silikonlar, teflon, hidrojeller, poliüretanlar, poli etilen glikol ve hidroksiapatit, spesifik uygulamalar için bu süre zarfında geliştirilen biyomalzemelerin sadece birkaçıdır [8]. Bu ikinci nesil biyomalzemelerin çoğu yeniden emilebilir olacak şekilde tasarlanmıştır [8]. Son yıllarda, giderek daha iyi laboratuvar teknolojileri ve hücresel ve moleküler düzeyde biyouyumluluğun daha iyi anlaşılması, yüzey belirteçleri, büyüme faktörleri ve doku mühendisliğinde kullanılan diğer materyaller gibi daha karmaşık biyomalzemelerin geliştirilmesini sağlamıştır [8].

1.3. Üçüncü Nesil Biyomalzemeler

Üçüncü nesil biyomateryaller, moleküler ve fizyolojik düzeyde spesifik hücresel tepkileri uyarma özelliğine sahip olan malzemelerdir [14]. Biyoaktivite ve biyobozunurluk kavramı bu biyomalzemeler için iç içedir. Bu malzemelerin özellikleri, gerekli herhangi bir belirli hücresel aktiviteyi başlatabilecek şekilde olmalıdır. Üçüncü nesile ait biyomalzemeler, doku mühendisliği çerçevelerinin gelişmeye başladığı sırada eşzamanlı olarak ön plana çıkmıştır. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp, kök hücreler gibi mekanizmalardan oluşan sentetik sinyal yollarını ve sentetik iskelelerle kombinasyon halinde büyüme faktörlerini kullanarak organları ve dokuları tamir etme ve yenileştirme yöntemlerini araştıran tomurcuklanma eğilimleridir [7].

Üçüncü nesil biyomalzeme türleri [8]:

• Sentetik (metaller, polimerler, seramikler, kompozitler),
• Doğadan türetilmiş (örneğin bitkiden türetilmiş, dokudan türetilmiş),
• Yarı sentetik veya hibrit.

2. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI

Biyomedikal uygulamalarda kullanılan malzemeler dört ana grup altında sınıflandırılabilir. Bunlar; Metalik biyomalzemeler, polimer biyomalzemeler, seramik biyomalzemeler, kompozit biyomalzemelerdir.

2.1. Metalik Biyomalzemeler

Metalik biyomalzemeler, hasarlı yapısal bileşenlerin yerini almak ve insan vücudundaki kayıp fonksiyonları yerine getirmek için onlarca yıldan beri çeşitli alanlarda yoğun bir şekilde kullanılmaktadır [15,16]. Yüksek çekme mukavemeti, kırılma tokluğu, yüksek yorulma dayanımı ve elastik modülünün uygun bir kombinasyonu, ortopedik uygulamalarda, yapay eklemler, plakalar ve vidalar, ortodonti ve diş hekimliğinde, diş telleri, diş implantları ve kalp ve damar cerrahisi cihazları olarak uygulanmasına imkan sağlamıştır [15,16].

Yorulma direnci, uzun süreli implant performansını belirler. Elastik modül açısından, özel biyomalzemelerin, herhangi bir deformasyon sonucunu önlemek ve kemik rezorpsiyonunu en aza indirmek için benzer kemik modülü değerine sahip olması gerekir [16]. Tablo 2.1'de yaygın olarak kullanılan metalik biyomalzemeler için bazı mekanik özellikleri özetlemektedir.

Tablo 2.1. Metalik biyomalzemelerin ve kortikal kemiğin mekanik özelliklerinin karşılaştırılması [16]

Metal Adı	**Elastik modül (GPa)**	**Akma Dayanımı (MPa)**	**Çekme Dayanımı (MPa)**	**% uzama**
Demir (Fe)	200-205	170-690	540-1000	12-40
Kobalt (Co)	220-230	450-1500	655-1900	5-30
Cp-Ti	100-115	170-480	240-550	15-24
Titanyum (Ti)	100-110	585-1050	690-1150	10-15
Ta	188	140-345	205-480	1-30
Ni-Ti (Ms)	28-41	70-140	895	Yaklaşık 9
Kemik (kortikal)	10-20	-	100-300	1-2

Bu özelliklerden dolayı, metal kullanımı ortopedi, diş hekimliği ve kardiyovasküler cihazların (yapay kalp kapakçıkları, kan boruları, kalp yardımcı cihazların diğer bileşenleri, damar stentleri) oluşumunda ve nörovasküler implantlarda hayati bir rol oynamaktadır. Bunun yanında, metallerde iyi elektriksel iletkenlik özelliği, nöromüsküler stimülasyon cihazlarının (kalp pilleri) kullanımlarını kolaylaştırır. Bir implantın istenen performansını sağlamak için metalin malzeme özellikleri hakkında bilgi sahibi olmak esastır. Metallerin elverişli özellikleri, değerlik kabuğu elektronunun yüksek koordinasyon sayısının bir sonucu olarak atomların etrafında bir elektron bulutu oluşturduğu metalik interatomik bağ ile ilişkilidir. Elektronların metal bir kafes içindeki hareketi iyonik veya kovalent bağlı malzemelere kıyasla daha kolaydır [16].

Polimer ve seramik biyomateryalleri ile karşılaştırıldığında, metaller daha yüksek elektro-iletkenlik ile karakterize edilir ve bu nedenle yapay elektronik organlara elektrotları sarmak için kullanılmıştır. Sherman vanadyum çeliği, kırık kemiklerin bir araya gelmesi için plakalar ve vidalar olarak özellikle biyomedikal uygulamalar için tasarlanmış ilk metalik alaşımdır. İmplant üretimi için şu anda kullanılan metaller Fe, Cr, Co, Ni, Ti, Ta, Mo ve W'yi içerir [15].

Tablo 2.2'de farklı metalik ortopedik implant malzemelerinin avantaj ve dezavantajlarının karşılaştırması verilmiştir [17].

Tablo 2.2. Metalik ortopedik implantların temel özellikleri [17]

Malzemeler	**Avantajları**	**Dezavantajları**	**Uygulama**
Paslanmaz çelik	Düşük maliyetli, kolay erişilebilir, kabul edilebilir biyouyumluluk	Yüksek modül, Düşük korozyon direnci, Alerjik reaksiyon	Geçici cihazlar-plakalar ve vidalar
Kobalt bazlı alaşımlar	Daha iyi aşınma ve korozyon direnci, yorulma dayanımı	Yüksek modül, Pahalı, Biyolojik olarak toksik	Toplam kalça protezi, kemik plakaları ve teller
Ti ve Ti bazlı alaşımlar	Biyouyumlu, korozyon direnci, yorulma dayanımı, düşük modül, hafif ağırlık	Düşük aşınma direnci	Tam eklem değiştirme, kırık fiksasyon elemanları
Magnezyum bazlı alaşımlar	Biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir, düşük Young modülü	Düşük korozyon direnci, bozulma sırasında hidrojen oluşumu	Biyobozunur ortopedik cihazlar, kemik pimleri

Saf metaller, cerrahi paslanmaz çelik kullanılmadan önce implant imalatı için uygun malzeme adayları olarak kabul edilmiştir. Bu malzemeler düşük mekanik dayanımın yanı sıra düşük korozyon direncine sahiptir. Saf metallerle ilgili sınırlamalar, ameliyat sonrası daha az komplikasyonla sonuçlanan nispeten daha iyi korozyon direncine sahip olan 18/8 paslanmaz çeliğin kullanılmasıyla aşılmıştır. Krom içeriğinin yüksek yüzdesi, yani %12, paslanmaz çeliğin korozyon direncinin arkasındaki ana nedendir. Krom içeriği ile birlikte, paslanmaz çelik ayrıca molibden ve nikel içerir [18].

Paslanmaz çeliklerde alaşım elementlerinin değiştirilmesiyle aşınma olaylarına ve diğer fiziksel ve mekanik özelliklere karşı direnç geliştirilebilir. Örneğin, molibden ilavesi, çukurlanma korozyon direncini arttırır ve azotun eklenmesi mekanik mukavemeti ve oyuklanma korozyon direncini artırabilir. Tablo 2.3 alaşım elementlerinin paslanmaz çelik alaşımların yapısı ve özellikleri üzerindeki olası etkilerini özetlemektedir [6].

Tablo 2.3. Alaşımlaşmanın paslanmaz çeliklerin yapı ve özelliklerine etkisi

Element Adı	**Paslanmaz Çelik Üzerine Etkisi**
Krom	-SS üretiminde en önemli alaşım elementi -Yüzey koruyucu bir krom oksit tabakası oluşumu için minimum% 10,5 Cr gereklidir. -Koruyucu tabakanın gücü, artan krom içeriği ile artar -Alaşım yapısı içerisinde ferrit oluşumunu ister ve ferrit stabilizatörü olarak tanımlanır.
Nikel	-Genel korozyon direncini arttırır ve ostenit oluşumunu teşvik eder (yani, bir ostenit stabilizatörüdür) -%8-%9 nikel içeriği tamamen östenitik bir yapı verir -%8-%9'un üzerindeki içerik, hem korozyon direncini (özellikle asit ortamlarda) hem de işlenebilirliği artırır.
Molibden (ve tungsten)	-Hem yerel (örneğin çukurlaşma, çatlak korozyonu) ve genel korozyona karşı direnci arttırır - Östenitik alaşımlarda kullanıldığında östenitik yapıyı korumak için östenit stabilizatörlerle dengelenmesi gereken ferrit stabilizatörleri -Yüksek sıcaklık dayanımını artırmak için martensitik paslanmaz çeliklere eklenmiştir Azot - Mekanik dayanımı arttırır - Lokal korozyona karşı direnci arttırır -Östenit eski
Bakır	-Asitlere karşı genel korozyon direncini arttırır -Çalışma sertleşme oranını azaltır -Östenit stabilizatörü
Karbon	-Gücü arttırır (özellikle sertleşebilir martensitik paslanmaz çeliklerde) -Krom karbürlerin oluşması ile korozyon direncini olumsuz yönde etkileyebilir -Östenit stabilizatörü

Tablo 2.3.(Devam) Alaşımlaşmanın paslanmaz çeliklerin yapı ve özelliklerine etkisi

Element Adı	**Paslanmaz Çelik Üzerine Etkisi**
Titanyum (ve niyobyum, zirkonyum)	-Paslanmaz çeliği, tanecikler arası korozyona karşı stabilize etmek için titanyum veya niyobyum kullanılabilir -Titanyum (niyobyum ve zirkonyum), karbona göre karbona daha fazla afiniteye sahip olduğundan, titanyum (niyobyum ve zirkonyum) karbürler, krom karbid tercih edilmek suretiyle oluşturulur ve böylece lokalize krom tükenmesi önlenir -Ferrit stabilizatörler
Sülfür	-SS'in işlenebilirliğini geliştirmek için eklendi -Kükürt içeren SS'ler korozyon direncini azaltır
Seryum	-Oksit filmin yüksek sıcaklıklarda mukavemetini ve yapışmasını iyileştirir
Manganez	-Östenit eski
Silikon	-Çelikteki azotun çözünürlüğünü arttırır ve nitrojen içeren kalitedeki nikeli değiştirmek için kullanılabilir -Oksidasyona direnci arttırır -Yüksek konsantrasyonlu sülfürik ve nitrik asitlere maruz kalan özel paslanmaz çeliklerde kullanılır. -Ferrit sabitleyici

Paslanmaz çelikler mükemmel sıcak/soğuk işlenebilirliği sergilerler ve nispeten düşük maliyetli biyomateryallerdir. Co-Cr alaşımları tipik olarak üstün mekanik mukavemet ve mükemmel aşınma direnci göstermiştir, ancak nikel (Ni) eklenmediği sürece sıcak/soğuk işlenebilirliği düşüktür. Ti ve alaşımlarının sünekliği ve aşınma direnci, paslanmaz çeliklerin ve Co-Cr alaşımlarınınkinden daha düşük olmasına rağmen, bunların korozyon direnci ve biyouyumlulukları daha iyidir [11].

1900'lerden beri Co-bazlı alaşımların mükemmel aşınma direnci gösterdiği bilinmektedir. 1930'larda dental uygulamalar için dökme Co-Cr-Mo alaşımı (Vitalyum) geliştirilmiş. Döküm ve dövme Co-Cr-Mo alaşımları, suni eklemlerdeki kayar parçalar için paslanmaz çelik ve Ti alaşımlarına kıyasla mükemmel aşınma direnci nedeniyle en uygun biyomateryaller olarak kabul edilmiştir [11-18].

Yüksek mukavemet ve dayanıklılık Co-Cr-Mo implantları için en büyük avantajlardan biridir ve bu nedenle yaygın olarak kullanılmaktadır [18]. Kobalt krom (Co-Cr), kobalt krom molibden (Co-Cr-Mo) ve Ni içermeyen kobalt krom tungsten (Co-Cr-W) alaşımları dahil olmak üzere çok sayıda biyouyumlu Co-bazlı materyal mevcuttur [19]. Yüksek dirençleri Co-bazlı implantların, kemik plakası ile femur başı arasındaki doğrudan temas nedeniyle aşınmanın ortaya çıkabileceği yapay kalça

eklemleri için kullanılmasına izin vermiştir. Co-Cr alaşım bazlı implantlar kemiğe kıyasla daha yüksek yoğunluklu ve elastik modüllere sahiptir [18].

Titanyum , dünyadaki en bol bulunan dokuzuncu elementtir. Titanyum, diğer metal implant malzemelerine kıyasla mükemmel güç kombinasyonu, Young modülü ve biyouyumluluk nedeniyle çok popüler olmuştur. Ticari olarak saf-Ti (F 67) ve Ti-6Al-4V (F 136), biyomedikal uygulamalarda en sık kullanılan implantlardır. Saf-Ti, kalça ve diz artroplastisinde ve kırık fiksasyonunda asetabular, femoral ve tibial komponent için kullanılmıştır. Bu implantlar gevşeme riskini azaltmış, ve iyi biyouyumluluk sağlamıştır. Son yıllarda insan kemiğinin özelliklerini taklit edebilen yapı iskeleleri geliştirme çabaları son derece artmıştır. Gözenekli titanyum implantlar düşük bir elastik modül değerine sahiptir ve ayrıca daha iyi kemik gelişimi için alan sağlar [17].

Mg ve alaşımları insan kemiğine uyumlu mekanik ve fiziksel özellikler sunduğu için diğer biyomalzemelerden farklılık göstermektedir. Yoğunlukları ve elastik modülleri, implantlar ve kemik arasındaki elastik uyumsuzlukları gidermektedir. Ayrıca Mg, kemik yapısında doğal olarak bulunur ve metabolizma için gerekli metallerden biridir. Bununla birlikte, Mg-bazlı implantların temel problemi düşük korozyon direncidir. Bir yaşam sistemi içinde istenmeyen bir şekilde hızlı ve beklenmedik bir bozulma ile sonuçlanır. Çeşitli metal implantlar arasında Young modülü kortikal kemiğe en çok benzeyen Mg alaşımlarıdır (Mg: 40-45 GPa, Kortikal kemik: 10-27 GPa). Ti bazlı ve 316L paslanmaz çeliğin Young modülü ise, sırasıyla 110 ve 193 GPa'dır [20].

2.2. Polimerik Biyomalzemeler

Polimerler, kalça implantları, yapay lensler, büyük çaplı vasküler greftler, kateterler, vb. dahil olmak üzere kalıcı protez cihazlarının temel bileşenleri olarak klinik tıpta önemini korumaktadır. Polimerlerin cerrahideki orijinal kullanımları öncelikle bağ dokularındaki değişimlere odaklanmış olsa da, moleküler hücre biyolojisi ve gelişimsel biyoloji bilimlerindeki büyük ilerlemelerin bir sonucu olarak birçok yeni uygulama ortaya çıkmıştır. Polimerlerin üç boyutlu doku ve organ yapılarının yenilenmesine yardımcı olmak için kullanıldığı nispeten yeni doku mühendisliği

alanındaki uygulamalar daha umut verici olmuştur ve biyolojik taleplerle daha fazla özümsenmiştir [21].

Polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilen tereftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), poli laktik asit (PLA) ve poli glikolik asit (PGA) gibi çok sayıda polimer çeşitli biyomedikal uygulamalarda da kullanılır.

HA/PE, silika/SR, karbon fiber/ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (CF/UHMWPE), karbon fiber/epoksi (CF/epoksi) ve CF/PEEK, polimer kompozit biyomalzemelerin birkaç örneğidir [21].

Polimer bazlı dağıtım sistemleri, ilaçların vücuda kontrollü yavaş salınmasını sağlar. Gen tedavisi için sentetik polimerlerin uygulanması da incelenmiştir. Vektör olarak virüs kullanımından daha güvenli bir gen dağıtım yolu sağlayabilirler. Polimerik malzemeler ayrıca biyosensörlerde, test cihazlarında ve biyo regülasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır [21].

Kohli ve çalışma ekibi, sentetik polimerlerin cilt onarımı uygulamaları için kullanılan biyomalzemeler için önemli yapı taşları olduğunu ileri sürmüştür. Sentetik polimerler, bir yara üzerine kolay uygulama avantajına sahiptir ve tamamen güvenli bir şekilde biyolojik olarak parçalanabilir olduğunu vurgulamışlardır [22].

Sentetik polimerler, cilt biyomalzemeleri geliştirmek için geniş bir malzeme alt ailesini temsil eder. Avantajları, biyouyumluluk, kimyasal yapılarının çok yönlülüğü ve mekanik özelliklerinin ve bozulmasının ayarlanmasıdır. Bunlardan bazıları (örneğin polyesterler) biyolojik olarak çözünebilir olabilir ve genel olarak, bu malzemeler doğal polimerlere kıyasla düşük maliyetlidir. Başlıca dezavantajları nispeten zayıf hücresel etkileşimleridir. Bu nedenle, sentetik polimerler genel olarak bir yüzey işlemi alırlar veya hücresel uyumluluklarını arttırmak için bir kompozit materyale (örneğin doğal polimerler ile) dönüştürülürler [22].

Ivanova ve çalışma ekibi, kitosan , aljinat , nişasta, kollajen, jelatin vb. doğal polimerlerin ileri uygulamaları ve doku mühendisliği matrislerinin ve ilaç dağıtım sistemlerinin imalatında kullanımını ele almışlardır [23].

Doğal polimer malzemeler, biyouyumlulukları, iyileştirici özellikleri, insan vücudunu tamir ve restore etmeye veya geliştirmeye çabalayan tıbbi pratisyen hekimlerin ve bilim adamlarının ilgisini çekmiştir. Kullanılabilirliği, işleme kolaylığı ve nispeten düşük maliyetleri, birçok biyomedikal alanda, yanık tedavilerinden ilaç kapsüllerinin tasarımına ve doku değişimine kadar yaygınlıklarını sağlamıştır [23].

Polimerler tıbbi uygulamalarda önemli bir rol üstlenmiştir. Bu uygulamaların çoğunda, polimerler diğer materyal türlerinden daha farklı özelliklere sahiptir. Bu eşşiz özellikleri; Esneklik, biyokimyasal saldırıya direnç, iyi biyouyumluluk, hafif, yeterli fiziksel ve mekanik özelliklere sahip çok çeşitli bileşimlerde mevcuttur, istenilen şekle sahip ürünlere kolayca imal edilebilir [21].

2.3. Kompozit Biyomalzemeler

Kompozit materyaller, belirgin şekilde farklı fizikokimyasal özelliklere sahip iki veya daha fazla farklı materyal veya fazdan oluşur. Kompozit malzemeler, kemik çimentosundan kemik boşluk dolgusuna kadar spinal kafes gibi cihazlara kadar çeşitli ortopedik implantlara uygulanmıştır. Kompozit biyomalzemelerin avantajı, malzeme özelliklerinin, kurucu malzemelerin özelliklerine göre büyük ölçüde değiştirilebilmesi, elastik modül gibi malzeme özelliklerinin ince ayarının yapılmasına olanak vermesidir [24].

Literatürde kompozit biyomalzemelerin üretimi, mekanik ve fiziksel özellikleri, mikroyapısı, in vitro ve in vivo alanda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

Bellucci ve çalışma ekibi [25], kemik dokusu onarımı ve rejenerasyonu için biyoaktif cam/hidroksiapatit kompozitleri araştırmıştır. Biyolojik aktivitelerini ve sinterleme kapasitesini en iyi şekilde kullanmak için, cam içeriğini ağırlıkça %80'e arttırarak birinci cam bazlı numuneler elde edilmiştir. Aynı zamanda, nispeten düşük cam miktarı içeren numuneleri araştırmak için ağırlıkça %30 oranında BG_Ca / karışım içeren düşük ikinci HA esaslı kompozitler üretmiştir. Her iki kompozit tipinin sitotoksisitesini belirlemek için fibroblastlar ve osteosit benzeri hücreler üzerinde yapılan in vitro testlerle sağlanmıştır. Sonuç olarak, fare fibroblastları ve osteositlerle yapılan sitotoksisite testlerinin sonuçları olumludur, hem numunelerin hem de

numunelerin ekstraktları, hücre yaşayabilirliğinde olumsuz etkilere ve inhibisyona neden olmadığı görülmüştür.

Ayadi ve çalışma ekibi [26], Trikalsiyum fosfat-titanya-MgF_2 kompozitlerinin mikroyapıları, yoğunlaşması ve mekanik özellikleri araştırmışlardır. MgF_2 ilavesinin trikalsiyum fosfat ağırlıkça %40 titanya kompozitlerinin performansına etkisi tartışılmıştır. Mekanik özellikler için Basma mukavemeti, Vickers indentasyonu ve ultrason teknikleri kullanmıştır. Trikalsiyum fosfat ağırlıkça %40 titanya kompozitlerinin mekanik özellikleri sinterleme işleminden sonra 1200 °C'de bir saat süre ile %4 MgF_2 ile optimum performanslara ulaşmıştır. Böylece kopma mukavemeti, Vickers sertliği, Young ve kayma modülünün en yüksek değerleri sırasıyla 27 MPa, 360 HV, 51 GPa ve 20 GPa'ya ulaşmıştır. Kompozitlerin mekanik özelliklerinin artması, sıvı fazın varlığından ve yeni bir bileşiğin oluşmasından kaynaklanmıştır. Böylece kompozitlerin mikroyapısı, $Mg_2(PO_4)F$'ye göre yeni bir lamel formunun varlığını ortaya koymuştur. Kompozitlerin performansı aşırı tane büyümesi ve kabarcık oluşumu ağırlıkça %4 MgF_2'nin ilavesi ile engellenmiştir.

Bellucci ve çalışma ekibi [27], Kemik dokusu onarımı için Spark plazma sinterleme yöntemi ile işleme tabi tutulan hidroksiapatit/biyoaktif cam kompozitleri araştırmışlardır. Spark plazma sinterleme yöntemi (SPS) hem işlem süresi hem de sıcaklık bakımından güçlü bir sağlamlaştırma tekniğidir. Bu çalışmada SPS, ilk kez, ikinci aşama olarak yenilikçi bir biyocam ile HA-C (hidroksiapatit bazlı kompozitler) elde etmek için kullanılmıştır. Bu tür cam, kristalleşme eğilimi düşük olduğu için ısıl işlem gerektiğinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Yüksek yoğunluktaki kompozitler hazırlamak için optimum sinterleme koşullarını belirlemek ve aynı zamanda camsı fazın kristalleşmesini asgariye indirmek için sistematik bir çalışma yürütülmüştür. Özellikle, üç farklı HA/BG_Ca-Mix (80BG_20HA, 50BG_50HA, 30BG_70HA) oranlarında numuneler numuneler hazırlanmıştır. Elde edilen yığınsal ürünler daha sonra bileşimsel, mikroyapısal ve mekanik açıdan karakterize edilmiştir. Son olarak kompozitlerin biyoaktivitesi simüle edilmiş bir vücut sıvısı çözeltisi içinde in vitro olarak araştırılmıştır. Üretilen numuneler, geleneksel sinterleme yöntemleri ile elde edilen karşılıklara göre çok kompakt ve belirgin olarak daha yoğun ($\rho \geq$ %96)'dur. Özellikle, ilk defa, teorik değere yakın bir yoğunluğa sahip HA/BG_Ca-Mix numuneleri (ağırlıkça %70) başarıyla elde edilmiştir. Ayrıca,

yenilikçi BG_Ca/Mix'in kristalleşme eğiliminin düşük olması sayesinde, elde edilen in vitro biyolojik aktivite açısından yararlı etkilerle, numunelerde camsı fazın devitrifikasyonunu azaltmadığı görülmüştür.

Gunduz ve çalışma ekibi [28], sığır hidroksiapatit (BHA) ve seryum oksit (CeO_2) kompozitlerinin üretimi ve karakterizasyonu incelemişlerdir. Kalsine BHA tozuna CeO_2 (ağırlıkça %1,5 ve 10 konsantrasyonlarda) ilave edilmiş. Nihai karışımlar, toz presleme (350 MPa) ve ardından sinterleme ile (1000-1300 °C de 4 saat) silindirik numunelere dönüştürülmüştür. Numuneler üzerinde yoğunluk, Vickers mikrosertlik (HV), sıkıştırma kuvveti, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve X-ışını kırınımı (XRD) çalışmaları gerçekleştirilmiş. Sinterleme davranışı, mikroyapısal özellikler ve mekanik özellikler değerlendirilmiştir. 1200 ve 1300 °C arasındaki sinterleme sıcaklığında farklılıklar (ağırlıkça %1 CeO_2 kompozitleri için), mikro sertlikte (sırasıyla 564 ve 582,75 HV) %3,3 artış olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, BHA ve CeO_2 kompozitlerinin hazırlanmasında kullanılacak optimum parametrelerin yanı sıra, çeşitli biyomedikal mühendislik uygulamalarında bu tür materyallerin potansiyelini de vurgulamışlardır.

Khalajabadi ve çalışma ekibi [29], biyomedikal uygulamalar için bir Mg/HA/TiO_2 ve Mg/HA nanokompozitlerin in vitro biyolojik bozunum, elektrokimyasal korozyon değerlendirmeleri ve mekanik özelliklerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, öğütme-presleme-sinterleme toz metalurjisi tekniği kullanılarak bir biyobozunur Mg/HA/TiO_2 nanokompozit hazırlanmış. Bu dört kompozitin karışım oranları 72,5Mg–27,5HA (ağ.%), 75Mg–20HA– 5TiO_2 (ağ.%), 77,5Mg–12,5HA–10TiO_2 (ağ.%) and 80Mg–5HA–15TiO_2 (ağ.%) olarak verilmiştir.

MSR (mekanik olarak indüklenen kendiliğinden yayılan reaksiyon) mekanizması kullanılarak, sinterlenmiş Mg/12,5HA/10TiO_2 ve Mg/5HA/15TiO_2 nano kompozitlerinin yüzeyinde nano-taneciklerinden oluşan bir koruyucu $MgTiO_3$ kaplama oluşmuştur. Polarizasyon ve daldırma testlerine dayanarak, nanokompozitlerin korozyon hızı ve H_2 evrimi, HA'yı ağırlıkça %27,5'ten %5'e düşürmek ve %15'i $Ti0_2$ ilave etmek suretiyle azalmış. $MgTiO_3$ nano-taneciklerinin hiyerarşik bir mikro yapıya sahip olması ve HA aglomeralarının sayısındaki bir düşüş, nanokompozitlerin ıslatılabilirliğini ve korozyon davranışını etkileyen iki

önemli faktördür. Kompozit yüzeyin korozyon ürünleri öncelikle Mg $(OH)_2$, HA ve $Ca_3(PO_4)_2$'den oluşmuştur. Korozyon ürünlerindeki $Mg(OH)_2$ ve $Ca_3(PO_4)_2$ miktarı, HA içeriğini arttırdıktan ve nanokompozitlerin hammaddesindeki TiO_2 içeriğini düşürdükten sonra azalmıştır. Hücre kültüründen elde edilen sonuçlar, ağırlıkça Mg-27,5HA ve Mg-12,5 HA-10TiO_2 nanokompozitlerinin iyi biyouyumluluğa sahip olduğunu göstermiştir.

Tan ve çalışma ekibi [30], MgO katkılı nanokristalin hidroksiapatitin sinterlenmesini ve mekanik özelliklerini araşmışlardır. Hidroksiapatit (HA), kemik grefti replasmanı ve protez implantlarının biyomimetik kaplaması gibi osseointegrasyonu teşvik etme istisnai kabiliyeti nedeniyle kapsamlı olarak incelenmiştir. Burada, nanokristalin HA'yı önemli ölçüde geliştirilmiş mekanik özelliklerle sentezlemek için en uygun ıslak çöktürme yöntemini kullanmışlardır. Tanelerin faz kompozisyonu ve boyutu, ağırlıkça %0,05- %0,01- %0,03- %0,5- %1,0 MgO içeren çok sayıda numune için X-ışını kırınımı (XRD) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca, farklı konsantrasyon örnekleri için mikro inceltme testleri ile elde edilen kırılma tokluğu, Vickers sertliği ve Young modülüne ilişkin veriler sunulmuştur. İlaveten, MgO katkısı tane büyümesini etkili bir şekilde bastırmakta ve kırılma tokluğunu yaklaşık %50 oranında arttırmış, buna karşın tüm numunelerde yoğunlaştırma konsantrasyonundan bağımsız olarak iyi densifikasyon ve faz stabilitesi tam olarak muhafaza edilmiştir. Mikroyapısal analiz, olağanüstü derecede üstün mekanik özelliklerin, daha yaygın olan transgrenüler kırığı taneler arası bir moda dönüştürdüğü MgO'nun tane sınırlarına göçü ile olduğu sonucuna varmışlardır. Biyolojik bozunum testleri ayrıca MgO katkılı HA'nın yük taşıyan implantlar için uygun bir aday olduğunu doğrulamaktadır.

Frajkorová ve çalışma ekibi [31], 1 saat boyunca 980 °C'de serbest sinterleme ile silisyum nitrür (Si_3N_4) ve biyocam bazlı (%10 ve %30 oranında) biyolojik materyallerin hazırlanmasını ele almışlardır. Biyocam, biyocam 45S5 bileşimden sol-jel yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Biyoaktif cam, kompozitin sinterlenmesini kısmen destekleyen ancak esas olarak hazırlanan malzemelerin biyoaktivitesini destekleyen sinterleme katkı maddesi rolünü oynar. Elde edilen malzeme diferansiyel termal analiz (DTA) ile karakterize edilmiştir ve X-ışını toz difraksiyonu (XRD), gözeneklilik ve gözenek boyutu dağılımı cıva gözlem porozimetresi (MIP) ile

değerlendirilmiştir. Biyoaktivite in vitro olarak, simüle edilmiş vücut sıvısı (SBF) ile temas smnucunda materyallerin yüzeyinde hidroksiapatit tabakasının oluşum yeteneğine göre incelenmiştir. Tüm kompozitler SBF'ye batırılmadan önce ve sonra Fourier transform infrared spektroskopi (FTIR) ve taramalı mikroskopu (SEM) ile incelenmiştir. Biyocam içermeyen numune, bileşiklere mikroyapı biyoaktiviteyi karşılaştırmak için bir referans materyal olarak hazırlanmıştır. Hidroksiapatit varlığı, SEM ve FTIR ile değerlendirilmiş ve ayrıca süzüntülerin ICP analizi, hidroksiapatit oluşumundan dolayı SBF'nin Ca^{+2}, P^{+5} ve Si^{+4} konsantrasyonundaki değişimleri göstermiştir. Biyocam içeren kompozitler için yoğunluklar ve mekanik özellikler, sinterleme işleminin modifikasyonu ile daha da iyileştirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Grenho ve çalışma ekibi [1], ZnO partiküllerinin boyutunun bakteri üremesini inhibe etmede önemli bir rol oynayıp oynamadığını belirlemek için, farklı boyutlardaki ZnO partikülüne (mikro ölçekliden nano ölçeğe kadar) nanoHA konsantrasyonu dahil edip test etmişlerdir. Kompozit örnekler SEM, FT-IR, XRD, XPS ve zeta potansiyeli ile tanımlanmıştır. Kompozitlerin antibakteriyel aktivitesi, hem Gram-pozitif (Staphylococcus aureus) hem de Gram-negatif (Escherichia coli) mikroorganizmaları kullanılarak araştırılmıştır. Karakterizasyon, ZnO partiküllerinin nanoHA matrisi içerisinde homojen olarak dağıldığını ortaya koymuştur. Kompozitlerin antibakteriyel aktivitesi, ZnO partikül büyüklüğünün azalması ve konsantrasyonun artması ile artmıştır. Biyofilm oluşum testleri nanoHA-ZnO kompozitlerinin ortak patojenler S. aureus ve E. coli'ye karşı güçlü bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Cui ve çalışma ekibi [32], yüksek yoğunluklu Mg-5.5Zn/nano-HA kompoziti, Spark plazma sinterlemesi (SPS) ile imal etmişlerdir. Nano-hidroksiapatit (nano-HA), bilyalı öğütme işlemi ile magnezyum parçacıklarının yüzeyine düzgün bir şekilde dağıtılmış ve daha sonra Mg-5,5Zn/HA bileşiği başarılı bir şekilde elde edilmiştir. SPS işlemi için, basınç ve akım arttıkça, Zn elemanı Mg matrisine tamamen çözülebilir. Nano-HA'nın kompozitin mekanik özellikleri, korozyon direnci ve biyouyumluluk üzerindeki etkisini anlamak için mikroyapı incelenmiş. Ayrıca, Mg5,5Zn/HA kompozitinin simüle edilmiş vücut sıvısında (SBF) aşınma davranışı gözlemiştir. Sonuçlar, nano-HA içeriğinin artmasıyla (ağırlıkça %0'dan %10'a kadar), basma mukavemeti belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Mg-5,5Zn alaşımı

ile karşılaştırıldığında, nano-HA'nın (ağırlıkça %10) sıkıştırma mukavemetinin %43, ve bükülme dayanımını %14 artırabilirliği gözlemlenmiştir. Ayrıca, in vitro daldırma testleri, nano-HA içeriğinin Mg-5,5Zn/HA kompozitinin korozyon davranışı üzerindeki olumlu ve olumsuz etkilerini ortaya çıkarmıştır. Nano-HA, Mg-5,5Zn matrisinin bozulma direncini artırdığı sonucuna varılmıştır. Ağırlıkça %10 HA eklenmesi, korozyon oranını %49 azalttığı tespit edilmiştir. Kompozit, L-929 hücrelerine kabul edilebilir sitotoksisite ve ortopedik implant materyali olarak kullanılacak etkileyici potansiyel göstermiştir.

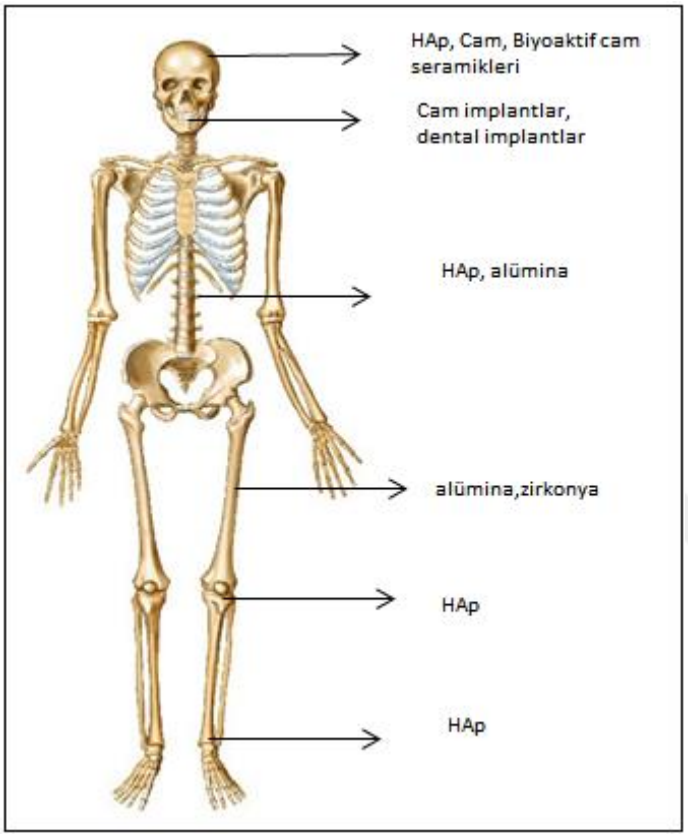
Sopyan ve çalışma ekibi [33], protein köpürme-konsolidasyon tekniği ile üretilen gözenekli alümina-hidroksiapatit (HA) bileşiklerinin fiziksel karakterizasyonu ve hücre kültürü testini sunmuşlardır. Alümina ve HA tozları, bulamaç yapmak için yumurta sarısı ve nişasta ile karıştırılmıştır. Elde edilen karışım silindir şeklindeki kalıplara dökülmüş ve ardından 1 saat boyunca 180 °C kurutma yoluyla birleştirme yapılmıştır. Elde edilen yeşil cisimler, 1 saat boyunca 600 °C'de yakıldıktan sonra 2 saat boyunca 1200-1550 °C sıcaklıklarda sinterleme yapılmıştır. %26–77 oranında büzülme, %46-54 gözeneklilik ve %0,1-4,4 MPa basınç dayanımı olan gözenekli alümina-HA kütleleri elde edilmiştir. Gözenekli alümina-HA kompoziti, sinterleme sıcaklığındaki artışla birlikte giderek küçülmüştür. Sinterlenmiş numunelerin basınç dayanımı karışıma ticari HA ilave edildiğinde arttığı, ancak sol-gel ile türetilmiş HA tozu ilavesi ile düştüğü bulunmuştur. Gözenekli alümina-HA'nın biyouyumluluk çalışması, Vero hücrelerinin kültürü kullanılarak karıştırılmış bir tank biyoreaktöründe gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin gözenekli mikro taşıyıcılara iyi bir şekilde uyduğunu, hücrelerin 8-120 kültür saatlerinde bağlandıkları ve mikro taşıyıcıların yüzeyinde büyüdükleri gözlenmiştir.

2.4. Biyoseramikler

Biyoseramikler, MS.1000'den bu yana Paris alçısı (kalsiyum sülfat) kırık kemiklerin onarılmasında yaygın olarak kullanıldığından zamandan beri biliniyor ve kullanılıyordu. Popülasyondaki üssel büyüme nedeniyle, biyomateryallere olan talep gün geçtikçe artmakta ve her zaman yeni keşifler ve yeni biyomalzemelerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Tıbbi araştırmalar alanında, biyolojik olarak aktif ilaçlar ve materyaller çok önemli bir rol oynamaktadır. Biyoseramiklerde termal

stabilite, mekanik dayanım, biyouyumluluk ve bunların kemik dokusuyla olan benzerlikleri farklı uygulamaları etkileyen faktörlerdir. Benzersiz özellikleri nedeniyle, biyoseramikler insan yaşam kalitesini arttırmış ve uygulamaları insan organlarının bozukluklarının tedavisini genişletmiştir [34].

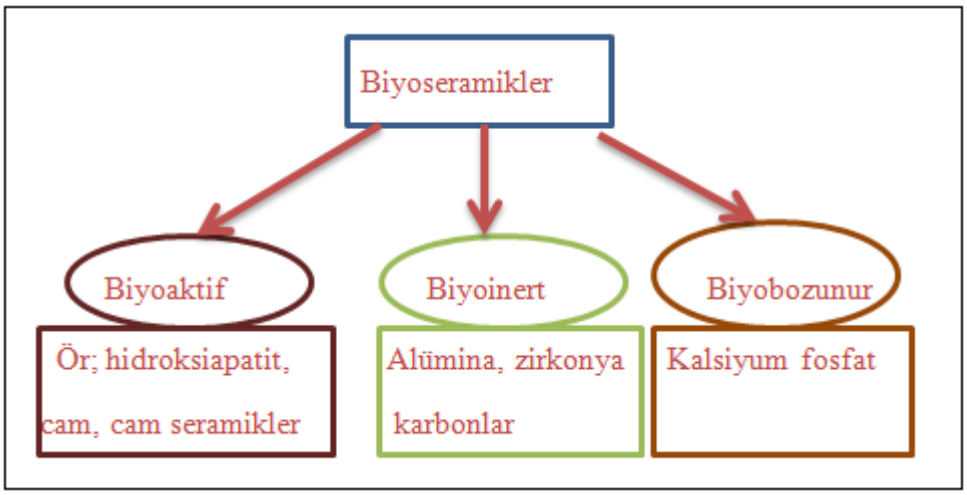
İnsan vücudunun tipik yapısı, Şekil 2.1'de gösterilmiştir. Özellikle kemik ve dişler insan vücudundaki en iyi seramik örnekleridir [35].



Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan biyoseramikler

Biyoseramiklerin temel özellikleri toksik olmamaları, biyouyumlu olmaları ve vücutta alerjik etki göstermemeleridir.

Seramiklerin biyomedikal uygulamalarda kullanılmasının temel nedeni biyolojik uyumluluklarıdır. Biyouyumluluk, malzemenin insan vücudundaki kemik, çevre dokular ve organlarla etkileşime girme yeteneğini ifade eden özelliktir. Biyouyumluluk esasına dayanarak, biyoseramikler genel olarak Şekil 2.2'de gösterildiği gibi üç farklı kategoride sınıflandırılmıştır [34].



Şekil 2.2. Biyoseramiklerin sınıflandırılması

Biyoaktif: Kimyasal olarak aktif olan ve yeni kemik dokuları ile seramik yüzeyleri arasında bağ oluşumunu destekleyen biyo-uyumlu seramiklerdir. Bu malzemeler kemik dokularıyla yapısal benzerlik gösterir ve bunların yerine kullanılabilir. Bu, çeşitli kalsiyum fosfatları, biyoaktif camları ve biyoaktif cam seramiklerini içerir. Biyoaktif seramikler, kemik dokularını onarmak ve yenilemek için kullanılmıştır [34,35].

Bioinert: Bunlar insan vücudundaki çevre dokular veya organlarla reaksiyona girmeyen veya bunlarla kısmen reaksiyona giren seramik veya materyallerdir. Bu malzemeler, destekleyici ortam veya inert malzemeler şeklinde biyomedikal uygulamalarda kullanılır. Bu malzemeler kemik dokularına veya insan organları ile reaksiyona girmez. Biyoseramikler temel olarak iyonik oksitler olduğundan ve güçlü iyonik çekim kuvvetlerine sahip olduklarından, çoğunlukla nontoksik, nonkanserojen ve nonalerjeniktirler. En yaygın biyoinert seramiklerden bazıları alümina, paslanmaz çelik, titanyum, zirkonya ve alümina zirkonya kompozittir [34,35].

Biyobozunur: Bunlar insan vücuduna implante edilen materyallerdir ve implanttan sonra vücut sıvılarıyla reaksiyona girip erir ve yeni dokular oluşturmak için daha fazla metabolize edilirler. Genel olarak, dokular kendilerini yenileyebilir ve doku değişimi için sadece geçici bir biyoseramik desteğine ihtiyaç duyarlar. Bu tür biyoseramiklerin örnekleri kalsiyum fosfat ve biyobozunur polimerlerdir. Bu malzemeler, doku büyümesi için geçici destek gerektiğinde (örneğin, yapay cilt,

kıkırdak onarımı, periferik sinir onarımı) ve kalıcı implantın gerekli olduğu durumlarda (örneğin yapay kalp, böbrek ve karaciğer) kullanılır [34,35].

2.4.1. Oksit biyoseramikler

Oksit biyoseramiklerin en önemlileri zirkonya, titanyum oksit, alüminadır.

Alümina kimyasal olarak kararlı ve korozyona dirençli, suda çözünmeyen ve güçlü asitler ve alkalilerde az çözünürlük göstermiştir. Böylece iyon salınımı fizyolojik ortamda göz ardı edilmiştir. Bununla birlikte, bu, sıfır gözenekli sinterlenmiş alümina parçaları için de geçerlidir. Açık gözeneklilik olduğunda, yaşam ortamındaki sıvılar mevcut gözenek kanallarından katı parçaya girebilir. Kusurların doğal olarak sinterlenmiş seramiklerin mikro yapısında var olduğu göz önüne alındığında, açık porozite sıvının alümina mikro yapısındaki iç kusurlara ulaşmasına ve bunlara tepki göstermesine yardımcı olur. Silika, kalsiya, alkaliler ve yüksek kusur konsantrasyonları gibi safsızlıkların tümü su moleküllerinin geçirgenliğine katkıda bulunabilir ve mukavemet bozulmasına neden olabilir. ISO 6474 standardı, cerrahi implantlar için alüminin saflık gereksinimlerini belirler [36].

Alümina benzersiz mekanik ve termal özelliklere sahiptir. Total kalça protezi için uygundur. Ana uygulamaya ek olarak, ayrıca femoral gövdeler ve gözenekli alümina aralayıcılar için gözenekli kaplamalar olarak kullanılır [37].

Zirkonya kalsiyum, itriyum, magnezyum vb. oksitleri kullanarak stabilize edilmiştir. Zirkonya kalça protezi için en ideal malzemelerden biridir. Zirkonya ile yapılan osseointegrasyon çalışmaları osteopeni sıçanlarında iyi kemik mineral yoğunluğu göstermiştir [37].

Aslında, zirkonya kırılgan alüminalara kıyasla üstün kırılma tokluğu ve mukavemeti nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Zirkonya'nın mükemmel kırılma tokluğu, faz dönüşüm sertleşmesi (tetragonal-monoklinik faz) ile ilişkilidir. Başta Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da olmak üzere dünya genelinde 600.000'den fazla zirkonya femur başı implante edilmiştir. Maalesef, zirkonya aynı zamanda erken düşük sıcaklık bozulması (LTD) olarak adlandırılan fenomen veya in vivo olarak bir

faz dönüşümünün eşlik ettiği malzemenin yaşlanması nedeniyle de kötü bir başarısızlıkla karşı karşıya kalmıştır [38].

2.4.2. Kalsiyum fosfat seramikler

Kalsiyum fosfat (CP) bazlı biyoseramikler, mükemmel biyouyumluluk, biyoaktivite ve osteokondüksiyon özellikleri nedeniyle geniş çapta kullanılmıştır. Bu malzemeler öncelikle kemik grefti ikamesi gibi tıbbi uygulamalar için potansiyele sahiptir [39]. Hidroksiapatit, tri kalsiyum fosfat, amorf kalsiyum fosfat, tetra kalsiyum fosfat kalsiyum fosfat seramiklere örnek olarak verilebilir.

Kemik ve dişlerin ana bileşenlerinden biri kalsiyum fosfat materyalidir. CP'lerin kullanılması, total kalça implantlarının femoral bileşeninin klinik sağkalım oranının arttırılması, dış fiksatörlerde pimin gevşetilmesi riskinin azaltılması gibi biyomedikal uygulamalarda başarı ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, CP'lerin olumsuz yanı, zayıf mekanik özellikleridir. Ortopedik ve dental uygulamalar için engel olabilirler [40].

En çok kullanılan kalsiyum fosfat bazlı biyoseramikler HA ve β-TCP'dir. HA, uzun yıllardır geniş çapta araştırılan kemiğin mineral bileşenidir. Bu materyal, mükemmel biyouyumluluğa sahip olduğu ve biyolojik bileşenleri doğal kemik ve insan dişlerine benzer olduğu için yapay kemikler için uygun şekilde kullanılır [39].

CP'lerin osteoindüktif yetenekleri, çözünürlük, kristallik ve stokiyometri [örneğin, kalsiyum-fosfat (Ca/P) oranı] gibi iç özellik farklılıklarına bağlıdır. Tablo 2.4'de bazı CP bileşiklerin kimyasal formülleri, sembolleri, yoğunlukları ve Ca/P oranları verilmiştir.

Tablo 2.4. CP bileşiklerin kimyasal formülleri, sembolleri, yoğunlukları ve Ca/P oranları [41]

Kimyasal İsim	Kimyasal Formül	Sembol	Ca/P oranı	Yoğunluk
Hidroksiapatit	HA	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1,67	3,16
Tri kalsiyum fosfat	α-TCP	$(Ca_3(PO_4)_2$	1,50	2,86
Tri kalsiyum fosfat	β-TCP	$(Ca_3(PO_4)_2$	1,50	3,07
Amorf kalsiyum fosfat	ACP	-	1,50	3,01

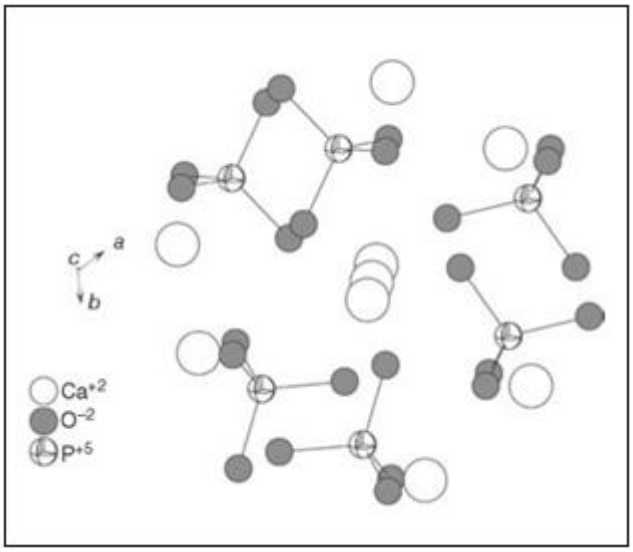
Tablo 2.4.(Devam) CP bileşiklerin kimyasal formülleri, sembolleri, yoğunlukları ve Ca/P oranları [41]

Kimyasal İsim	Kimyasal Formül	Sembol	Ca/P oranı	Yoğunluk
Bifazik kalsiyum fosfat	BCP	-	saf TCP ve HA arasında	
Oktakalsiyum fosfat	OCP	$Ca_8(HPO_4)_2 \cdot 5H_2O$	1,33	2,61
Mono kalsiyum fosfat monohidrat	MCPM	$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$	0,5	2,23
Mono kalsiyum fosfat	MCPA	$Ca(H_2PO_4)_2$	0,5	2,58
Dikalsiyum fosfat dehidrat	DCPD	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	1,0	2,97
Dikalsiyum fosfat	DCPA	$CaHPO_4$	1,0	2,92
Tetrakalsiyum fosfat	TTCP	$Ca_2(PO_4)_2O$	2,0	3,05

2.4.2.1. Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA), biyoaktif seramik kategorisinde sıralanan bir tür kalsiyum fosfat seramiktir [34]. HA, sulu ortamlarda, 4,2 ila 8 arasında değişen bir pH içindeki diğer kalsiyum fosfat seramiklerinden daha yüksek bir stabiliteye sahiptir [42]. $Ca_5(P0_4)_3OH$ moleküler formülü ile altıgen bir dipiramidal yapı halinde kristalleşir. HA'nın en önemli kriteri kalsiyumun fosfat atomik oranıdır (1,67); Bu Ca/P oranındaki hafif sapma, HA'nın fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkileyerek kristal yapısını dengesizleştirir [34]. Ca/P oranı 1,67'den düşükse, işlemden sonra α veya β-TCP olabilir veya Ca/P 1,67'den yüksekse, HA fazı ile birlikte kalsiyum oksit (CaO) bulunabilir [41].

Şekil 2.3 HA'nın kristal yapısını göstermektedir. Hidroksiapatit hekzagonal yapıda olup, kafes parametreleri a=0,9432 nm c=0,6881 nm'dir. İyonik bir karakter sergileyen hidroksiapatitin kimyasal formülünde yer alan iyonlar (katyon (Ca^{+2}) ve anyon PO_4^{-3} ve OH^{-1}), yerlerini farklı iyonlara bırakabilir. Bu da HA'nın birim hücre parametrelerini, kristalliğini, ısıl kararlılığı, yapısal kararlılığı, mikromorfolojisi, diğer fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik özelliklerini etkiler. Örneğin Ca^{+2} iyonu Zn^{+2}, Cu^{+2}, Sr^{+2}, Ba^{+2}, Cd^{+2}, Hg^{+2}, Na^{+}, Ag^{+} iyonları ile OH^{-1} iyonu F^{-}, Cl^{-}, Br^{-} iyonları ile PO_4^{-3} ise CO_3^{-2} ve SiO_4^{-4} iyonları ile kolaylıkla yer değiştirebilir [42].



Şekil 2.3. Hidroksiapatitin kristal yapısı [36]

HA, 3,156 g/cm^3'lük bir yoğunluğa, 1650 °C'lik bir erime noktasına, 1,64 ila 1,65'lik bir kırılma indisine, 5'lik bir Mohs sertliğine sahiptir [42].

HA, ortam sıcaklığında hekzagonaldir ve 250 °C'nin üzerinde monoklinik olan yüksek sıcaklık fazına dönüşür [36].

20. yüzyıldan itibaren, HA'nın kusurlu kemiğin rekonstrüksiyonunda kemik dolgusu olarak kullanılmıştır. HA'nın yüksek oranda biyoaktif olduğu bilinmektedir ancak zayıf mekanik kuvveti, biyoseramik olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, biyoinert seramikli bir HA bileşimi mekanik dayanımını artırabilmektedir [34]. Ayoub ve çalışma ekibi nano yapılı HA ve itriyum stabilize edilmiş zirkonya kompozitinin, diş uygulamaları için dentin ikamelerinin yerine kullanılabileceği bildirilmişlerdir [43].

HA, implant-kemik arayüzünde organizma ile reaksiyona girerek apatit kristallerinin oluşumunu indükleyebilen biyoaktif ve biyobozunur seramiklerin bileşiminde kullanılabilir. β-TCP, geleneksel emilebilir kemik ikameleri olarak yaygın şekilde kullanılır. Bununla birlikte, α-TCP tercihen hızlı tekrar kullanılabilirlik gerektiğinde kemik ikameleri ve iskele olarak kullanılabilir. Gözenekli granüller ve biyoaktif ve emilebilir seramik tozları çok sık kemik defektlerini doldurmak için kullanılır [41].

HA, kemik ve dişlerin ana mineral bileşenidir. Tablo 2.5, yetişkin insan kalsifiye dokuların inorganik fazları ve HA arasındaki kompozisyon ve kristalografinin bir karşılaştırmasını göstermektedir [40].

Tablo 2.5. Diş minesi, diş kemiği, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal ve kristalografik özellikleri

Bileşenler	**Diş Minesi**	**Diş Kemiği**	**Kemik**	**Hidroksiapatit**
Kalsiyum	36,5	35,1	24,5	39,6
Fosfor	17,7	16,9	11,5	18,5
Ca/P molar	1,63	1,61	1,65	1,67
Sodyum	0,5	0,6	0,7	-
Potasyum	0,08	0,05	0,03	-
Magnezyum	0,44	1,23	0,55	-
Karbonat	3,5	5,6	5,8	-
Flor	0,01	0,06	0,02	-
Klor	0,30	0,01	0,10	-
Toplam organik	1,5	20	25	-
Toplam inorganik	97	70	65	100
Su Ee	1,5	10	9,7	-
a ekseni	9,441	9,421	9,419	9,422
c ekseni	6,880	6,887	6,880	6,880
Kristallik endeksi	70-75	33-37	33-37	100
Sinterleme sonrası ürünler 800 °C	β-TCMP+HA	β-TCMP+HA	HA+CaO	-

Literatürde HA için sinterleme etkisinin araştırıldığı pek çok makale bulunmaktadır. Chen ve çalışma ekibi [44], sinterleme sıcaklığının mikroyapılar, yoğunlaşma, tane büyüklükleri/sınırları, kalsiyum/fosfor (Ca/P) iyon oranları, soğuk izostatik presleme ile hazırlanan biyo-uyumlu hidroksiapatit (HA) seramiklerinin mekanik ve biyoaktif özellikleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sinterlenmiş HA seramiklerinin tane büyüklükleri, yoğunlukları ve büzülmeleri, sinterleme sıcaklığı arttıkça artmıştır. Sinterlenmiş HA numunelerinin Ca/P oranları, 900-1300 °C sinterleme sıcaklıkları için 1,63 ila 1,71 arasında değişmiştir. Daha küçük tane büyüklüğü ve daha az kusurlu tane sınırlarıyla oluşturulan yoğun matriks nedeniyle 1200 °C'de sinterlenmiş numunede maksimum mekanik sertlik elde edilmiştir.

HA sentezi birçok farklı yoldan üretilebilir. En yaygın sentez yöntemi, yaş yöntemdir. Yaş yöntemde kalsiyum ($Ca(OH)_2$) veya ($Ca(NO_3)_2$) süspansiyonuna damla damla fosfat çözeltisinin (H_3P0_4 veya $(NH_4)_2HPO_4$) eklenmesidir. Burada pH yaklaşık 11'de, NH_4OH veya NaOH ilavesiyle korunmuştur [34].

2.4.2.2. Tri kalsiyum fosfat

Trikalsiyum fosfat (TCP) α ve β formlarında mevcut olan biyoaktif emilebilir bir seramiktir. Kimyasal olarak kemiğe eşdeğerdir. Trikalsiyum-fosfat esaslı seramikler önce toz halinde hazırlanır ve daha sonra kemiklerin yenilenmesi için çimentolar, kompozitler, makro gözenekli seramikler, kaplamalar vb. gibi farklı formlar üretmek üzere işlenir. PH 10'da bir kalsiyum tuzu çözeltisi ve bir hidrojen fosfat tuzu arasında çift ayrıştırma yoluyla hazırlanır. Amorf formun kristalleştirilmesi apatit trikalsiyum fosfat üretir. β-Trikalsiyum fosfat, amorf ve apatit trikalsiyum fosfatın ısıl işlemiyle hazırlanır. β-trikalsiyum fosfatın 1150 °C'nin üzerinde termal olarak işlenmesi α-trikalsiyum fosfat oluşturmuştur [37].

TCP'nin gözenekli yapısı kemik ve greftin yeniden şekillenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Canlı sisteme bir kez implante edildiğinde, biyoseramikler üzerinde kalsiyum ve fosfat iyonlarından oluşan amorf bir bölge oluşturmuştur [37].

Hidroksiapatit, kemiğe doğrudan kimyasal bağlanma kapasitesine sahiptir ve β-trikalsiyum fosfat, daha yüksek rezorpsiyon özellikleri sunar. Üstün biyouyumlulukları, yüksek biyoaktiviteleri ve bazı durumlarda osteoindüktiviteleri nedeniyle, farklı tip diş kusurlarının, bazı kemik iyileşme uygulamalarının ve farklı ameliyatların onarımı için HA'dan daha etkilidir [45].

Biyoseramiklerin kullanımı, kırılganlığı ve zayıf kopma direnci nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle, ortopedik uygulamalar için uygun Trikalsiyum fosfat β-TCP'nin mekanik özelliklerini maksimuma çıkarmak için bir ihtiyaç doğmuştur. Taktak ve çalışma ekibi, biyomedikal uygulamalar için bir α, β-TCP-Fluoraapatit (Fap) kompoziti geliştirilmiştir [46].

Saf Fluorapatitin, yüksek kimyasal stabilitesi ve biyouyumluluk bozulması olmadan çürüklerin gecikmesini geciktirme kabiliyeti ile potansiyel bir avantaja sahip olduğu bilinmektedir. Ek olarak biyolojik sıvıda hidroksiapatitten daha düşük bir çözünürlüğe sahiptir. Flor iyonunun kendisinin mineralleşmeyi ve kristalleşmeyi arttırdığı bilinmektedir [46].

Elghazel ve çalışma ekibi [47], sentezlenmiş fluorapatit (Fap) tozu ile karıştırılmış bir ticari trikalsiyum fosfatın (TCP) mekanik davranışını incelemişlerdir. β-TCP karışımının %33,16 Fap ile 1300 °C 'de sinterleme işleminden sonra en iyi sonucu elde etmişlerdir. Basma dayanımı (95 MPa), eğilme dayanımı (15 MPa) ve kırılma tokluğu (2,9 $MPa.m^{1/2}$) 'dir.

Samanta ve çalışma ekibi [48], dinamik yüklenmenin farklı katkılı β-tri-kalsiyum fosfat seramiklerin kemik rejenerasyon performansı üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Sulu çözelti yakma tekniği ile gözenekli beta tri-kalsiyum fosfat (β-TCP), %5 çinko katkılı, %5 magnezyum katkılı ve %5 titanyum katkılı hazırlanmıştır. Çalışma, yeni kemik oluşum miktarının %5 Ti-TCP durumunda (%5 Zn-β-TCP, %5 Mg-β-TCP) ve kontrol grubu hayvanlarla karşılaştırıldığında çok daha fazla olduğunu doğrulamıştır.

2.4.3. Biyoaktif camlar ve cam seramikler

1960'lardan bu yana, biyoaktif camlar (BG) kemik yenilenme uygulamaları için biyoseramik malzemeler olarak kullanılmıştır. BG kavramı, kemik rejenerasyonunu desteklemek için $45SiO_2$-$24,5Na_2O$-$24,5CaO_6$-$6P_2O_5$ sistemine dayanan bir cam kompozisyonu öneren Hench ve çalışma ekibi tarafından kurulmuştur. Halen, bu cam kompozisyonu Biyocam olarak bilinmektedir ve kemik rejenerasyonunun ötesindeki uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [49]. Silikat BG bileşimlerindeki SiO_2 içeriği, kimyasal stabiliteleri ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca, değişken oranlardaki cam değiştiricileri, bu malzemenin biyoaktif yapısının birincil yapısal ve kompozisyon belirleyicileridir [50].

Biyoaktif camlar, çoklu uygulamalarda kullanılmalarını sağlayan birçok özelliğe sahiptir. Sentetik, biyouyumlu ve osteokondüktif malzemelerdir ve dokuya sıkıca yapışabilirler [40,50]. Kemik dokusuna yapışma özelliği nedeniyle, BG'ler kemik kırıklarını ve kemik doku dejenerasyonlarını doldurmak için kullanılmıştır [49].

Birkaç çalışma da antibiyotik tedavisi ile biyoaktif cam kullanmanın osteomiyelit tedavisini derinden etkileyebileceğini göstermiştir. Biyoaktif camlar uzun süredir kemik kusurlarını onarabilmekte ve eş zamanlı olarak güçlü antimikrobiyal özellikler sergilemektedir [40].

BG'ler gen aktivasyonu ile gerçekleşen rejenerasyonları ile kemik fonksiyonunu iyileştirmek için kullanılabilir. Bu gen aktivasyonu, camın çözünmesi sırasında camdan salınan iyonların, implant bölgesinin etrafındaki hücrelerle etkileşime girebilmesi ve daha sonra bir iyonik yol boyunca sinyal iletimi sağlamasıyla meydana gelmiştir. Bu nedenle, BG'ler kemik dokusunun biyolojik fonksiyonelliğini geri almasını sağlamış olmaktadır [49].

BG'ler hazırlanmadan önce yüksek standartlarda hammadde saflığı gerektirir. Bunun temel nedeni, malzemelerin kalitesinin, başlangıç noktasında son ürünün kalitesini büyük ölçüde etkilemesidir. Saf silika kumu (kuvars), sodyum ve / veya potasyumun reaktif dereceli karbonatları, vb. ağırlıkça miktarlarda gerekli olan yaygın bileşenlerden bazılarıdır. BG'ler genellikle yumuşak bir yapıya sahiptir. Bu genellikle kolay şekillendirme ve boyutlandırma için izin verir. BG'lerin hazırlanmasına yönelik iki yaygın yöntem, erime söndürme (1200 °C'yi aşan sıcaklıklarda) ve sol jel yöntemini (sistemi bir sıvı "sol" dan katı bir "jele" dönüştürmek)'dir [50].

Konvansiyonel silikat bazlı camlar, kemik HA'ninkine benzer oranda fosfat ve kalsiyumdan oluşur [50].

BG'ler, üç boyutlu iskeleler üretmek için de kullanılabilir. BG'lerin iskele olarak kullanılması, doku mühendisliğinde bir avantajdır, çünkü süngerimsi kemiği taklit edebilecek biyoaktif, biyolojik olarak parçalanabilir ve oldukça gözenekli bir matris elde etmek mümkündür [50].

Bellucci ve çalışma ekibi [25], kemik dokusu onarımı ve rejenerasyonu için biyoaktif cam/hidroksiapatit kompozitleri araştırmışlardır. Biyolojik aktivitelerini ve sinterleme kapasitesini en iyi şekilde kullanmak için, cam içeriğini %80 ve %30 oranında kullanarak numuneler elde etmişlerdir. Her iki kompozit tipinin sitotoksisitesini belirlemek için fibroblastlar ve osteosit benzeri hücreler üzerinde yapılan in vitro testlerle sağlanmıştır. Sonuç olarak, fare fibroblastları ve osteositlerle yapılan sitotoksisite testlerinin sonuçları olumludur, hem numunelerin hem de numunelerin ekstraktları, hücre yaşayabilirliğinde olumsuz etkilere ve inhibisyona neden olmadığı görülmüştür.

2.5. Nano Kaynaklı Kompozit Biyomalzemeler Literatür Taraması

Nanomalzemeler, doğal yüzeylerin, özellikle yüzey topografyası, yüzey kimyası, yüzey enerjisi ve yüzey ıslanabilirliği açısından yüzey özelliklerini simüle edebilir. Nanomalzemelerin yeni özellikleri, farklı dokuların büyümesini geliştirmek için kullanılmalarını da teşvik etmektedir [51]. Nano yapılı seramikler sentezlenebilir; böylelikle sağlıklı, fizyolojik kemiğe benzer tane büyüklüğü, geometri ve mikro mimariye sahip olmuşlardır [52].

Ortopedik ve dental implant uygulamalarında nano seramik yüzey özelliklerinin potansiyel avantajlarını gösteren en iyi örneklerden bazıları kalsiyum fosfat ve / veya kalsiyum fosfat türevleridir (Örneğin hidroksiapatit seramikler, trikalsiyum fosfatlar, kalsiyum karbonatlar ve biyoaktif camlar) [52]. Kemiğin ana inorganik bileşeni olan hidroksiapatit (25x3,5 nm geometrili) sert doku onarımı için çekici bir malzeme olmuştur. İmplant yapıldığında, bu malzemeler toksik değildir ve antijenik olarak aktif değildir, kansere neden olmaz ve bazı durumlarda doğrudan kemik olmadan bağlanabilir.

Geleneksel seramiklerle karşılaştırıldığında nano fazlı seramikler hem tanecik ebadı hem de yüzey gözeneklerinin çapının azalması nedeniyle artan yüzey pürüzlülüğüne (%35 ila %50) sahiptir. Bu durum osteoblast hücrelerinin yüzeyde tutunmasında pozitif etki göstermiştir [52]. Aynı zamanda nano fazlı seramikler yüzey pürüzlülüğü veya yüzeylerinde daha fazla sayıda tane sınırı olması nedeniyle yüzeyde ıslanabilirlik göstermektedir. Ancak nanometre boyutundaki seramik formülasyonlarının yüzey büyüklüğü, vitronektin (osteoblast yapışmasını destekleyen bir protein) adsorpsiyonu için biyoseramik yüzey ıslanabilirliğini arttırması yüzeydeki tane sınırlarının sayısını arttırmıştır [53].

Sıklıkla kemik rezorpsiyonuna (yani osteoliz) ve sonunda implantın gevşemesine ve bozulmasına yol açan doku-implant arayüzündeki stres ve gerilme dağılımlarındaki dengesizlikleri en aza indirmek için, fizyolojik kemiğe benzer mekanik özelliklere ihtiyaç vardır. Nano fazlı seramikler, geleneksel seramiklerin özelliklerinden farklı ancak fizyolojik kemiklerinkine benzer sertlik, bükülme ve sıkıştırma ve gerilme kuvvetlerine sahip olacak şekilde sentezlenebilir [52].

Nano seramikler nano skala aralığında (1-100 nm) en az dört farklı faz içerirler. Bunlar: partikül (sıfır boyutlu, 0-D), visker veya tel (1 boyutlu, 1-D), kaplama veya ince film (2-boyutlu, 2-D) ve iskele (3-boyutlu, 3-D)'dur. Ortopedik uygulamalar için nano fazlı seramiklerin çekici özellikleri (büyüklükleri, yapısal avantajları, benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri ve modifikasyon kolaylığı dahil) kemik rejenerasyonu, ilaç dağıtımı ve diğer ortopedik kullanımlar için yetkili platformlar haline getirmiştir. Geometrik ve boyutsal farklılıklarından ötürü, nanofazlı seramikler farklı imalat yöntemleri ile hazırlanabilir ve farklı ortopedik uygulamalar için çalışılabilir. Genel olarak, seramik nanoparçacıklar ve nanovisker, nanoyapılı kompozit kemik iskeleleri ve ilaç taşıyıcıları üretmek için polimerler gibi diğer malzemelerle sıklıkla birleştirilir. Buna karşılık, seramik nano kaplamalar, genellikle biyouyumluluk ve kemik implantlarının aşınma direncinin iyileştirilmesi için kullanılırken, nanoyapılar çoğunlukla kusurlu kemiğin doğrudan ikame edilmesi için kullanılmıştır [54].

Seramik malzemelerin imalatı genellikle yüksek sıcaklıklarda kalsinasyon veya sinterleme gibi ısıl işlemler içermektedir. Sol-gel ve çökeltme yöntemleri basit ve yaygın olarak kullanılan kalsiyum fosfatlar, demir oksitler, silika, titanyum oksitler ve çinko oksitler gibi seramik nanoparçacıkların yaş-kimyasal sentez yöntemleridir. Temel olarak sol-gel yönteminde, sulu ortamda reaksiyona giren ve daha sonra entegre ağ (jel) oluşturan inorganik öncüler (yani, yemek tuzları veya organometalik moleküller) kullanılır. Gözenekli ve çekirdek kabuklu yapılar gibi karmaşık seramik nanoyapıları imal etmek ve nano-seramik yüzeyleri değiştirmek için sol-gel yöntemleri geliştirilmiştir [54].

Çökeltme (veya çökertme) yöntemi ayrıca seramik nanoparçacıkların hazırlanmasında basit ve etkili bir ıslak kimyasal yoldur. Reaktanlar ve bunların konsantrasyonları, pH, sıcaklık ve kalsinasyon koşulları gibi işleme parametrelerini optimize eden dikkatlice geliştirilmiş bir çökeltme metodu ile yüksek saflıkta ve kristalliliğe sahip tekrarlanabilir miktarda seramik nano parçacıkları üretilebilir [54].

Sol-gel yöntemine benzer şekilde, sulu reaksiyondan gelen çökeltiler genellikle yıkanır, kurutulur ve iyi kristalleşmiş kristaller elde etmek için kalsine edilir. Bununla birlikte, hem sol-jel hem de çökeltme yöntemleri sık sık topaklanma

sorunuyla karşılaşmaktadır. Bu metotlarla üretilen seramik partikülleri, genellikle yoğun şekilde topaklanmış ve birkaç yüz mikrona kadar olan aglomeralara neden olmuştur. Topaklanmayı gidermek için, sodyum sitrat, hint yağı, silikon birleştirme maddeleri ve ticari olarak temin edilebilen diğer dağıtıcılar gibi yüzey aktif maddeler, nanopartiküllerin ıslak sentezi sırasında sıvıya ilave edilebilir. Ayrıca büyük miktarlarda dağınık nanopartiküller üretmek için yüzey aktif madde yerine jelatinleştirilmiş nişasta matriksi kullanılabilir [55].

Kalsiyum fosfat ve apatit nano kaplamalar, geleneksel mikron boyutundaki kaplamalara göre en az iki ana avantaj göstermektedir. İlk olarak, nano kaplamanın mekanik dayanımı ve kırılma tokluğu, mikron boyutundaki kaplamalarınkinden çok daha yüksektir. Bunun sebebi nanokristallerin sinterlenmesinden kaynaklanmaktadır. Mekanik olarak, nano-yapılı kaplamaların sinterlenmesi için kullanılan ultra ince kalsiyum tozları, nano kaplamalarda yoğun, ince taneli mikro yapıya yol açan daha büyük yüzey alan-hacim oranı (daha yüksek spesifik yüzey alanı) nedeniyle sinterleşmeyi ve yoğunlaşmayı artırabilmektedir [54]. Örneğin, nano yapılı HA tozu, 100nm'nin altında ortalama tane boyutlarına sahip yoğun bir nano-yapılı seramik oluşturmak üzere sinterlenmiş ve sıcak preslenmiştir, bu da artan mekanik özellikler ortaya koymuştur [57-59]. Tane büyüklüğü 3 μm'den 50 nm'ye düştüğünde, HA seramiklerinin kırılma tokluğu ve mikro sertliği sırasıyla 0,28'den 1,52MPa $m^{1/2}$ ve 2,39'dan 4,30 GPa'ya yükselmiştir [56].

İkinci olarakta kalsiyum fosfat nano kaplamalar, mikron boyutlu kaplamalardan daha iyi biyouyumluluk ve osteokondüktif özelliklere sahiptir. Kalsiyum fosfat bazlı nano malzemeler, süper biyouyumlulukları ve biyoaktiviteleri nedeniyle sert doku mühendisliğinde kemik greftleri olarakta tercih edilmiştir [57].

Literatürden nano hidroksiapatit bazlı kompozit malzemelerin üretimi, mekanik ve fiziksel özellikleri, sinterleme sıcaklıkları, faz kararlılıklarının geliştirilmesi için çalışmalar mevcuttur.

Dubey ve çalışma ekibi [58], elektriksel olarak aktif bir protez ortopedik implant alternatifi olarak makul mekanik ve elektriksel özelliklere sahip gözenekli nanofaz hidroksiapatit (HA)-baryum titanat (BT) kompozitini geliştirmişlerdir. HA'da değişen miktarlarda BT (0, 25, 35 ve %100 hacimce) ile gözenekli numuneler

(yoğunlaşma yaklaşık %40-70), her iki faz arasında termokimyasal kararlılığı ortaya koyan optimal Spark plazma sinterleme koşulları kullanılarak sentezlenmiştir. Sıkıştırma [$7{,}62\times10^{-9}$ $(\text{ohm-cm})^{-1}$ 10 kHz'de] ve esneme [(56,18±5,82) MPa] kuvvetleri, AC iletkenliği [$7{,}62\times10^{-9}$ $(\text{ohm-cm})^{-1}$ 10 kHz'de] ve nispi geçirgenlik [15,20 10 kHz'de] gibi fonksiyonel özelliklerin makul derecede iyi kombinasyonu önemli örnek gözenekliliği (~%30) nanoyapılı HA-ağ.%25 BT bileşiği ile elde edilmiştir. Gelişmiş gözenekli numunelerin elektriksel mikroyapısını ortaya çıkarmak için detaylı empedans spektroskopik analiz yapılmıştır. Gözenekli HA- ağ. %25 BT bileşiği için (500 °C'de) tane (RG, CG) ve tane sınırları (RGB, CGB) direnç ve kapasitans değerleri sırasıyla ($1{,}3\text{x}10^{7}$ ohm, $3{,}1\text{x}10^{-11}$ F) ve ($1{,}6\times10^{7}$ ohm, $5{,}9\text{x}10^{-10}$ F) bulunmuştur. HA-ağ.%25 BT örneği için 1°C/dak. ısıtma hızında ölçülen maksimum akım yoğunluğu, 2,7 nA/cm^{2} dir. Çalışma sonucunda gelişmiş numunelerde ince gözenekler nedeniyle oluşan yüksek yüzey alanı, yeni kemiklerin oluşumu ve konakçı kemik dokusu ile entegrasyonu önemli ölçüde uyarılabilir sonucuna varılmıştır.

Evis ve çalışma ekibi [59], nanofazda alfa alümina (ağ.%25) ve hidroksiapatit kompozitlerini (ağırlıkça %5 AlF_3, CaF_2 ve ya MgF_2 olmadan veya birlikte ayrı ayrı ilave edilmiş), mekanik özelliklerini ve faz stabilitesini araştırmak için 1100 °C ve 1200 °C'de sıcak presleyerek hazırlamıştır. Hidroksiapatit, hiç F^- olmadığı zaman tri-kalsiyum-fosfata az miktarda ayrışmıştır. Kompozit içine AlF_3, CaF_2 veya MgF_2 eklenmesi ısıl kararlılığı ve mekanik özelliklerini geliştirmiştir. OH^-'nin hidroksiapatit içindeki F^- iyonları ile ikame edilmesi, hidroksiapatitin altıgen kafes parametreleri ve birim hücre hacmindeki değişiklik ile kanıtlanmıştır. 1200 °C sıcak preslemeden sonra CaF_2 içeren kompozit için kırılma tokluğu ve sertlik değerleri diğerlerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Taha ve çalışma ekibi [60], metanol, etanol ve propanol gibi düşük alkol yoğunluğunun tespiti için nano TiO_2 (ağ. % 0,5-1,0-1,5-2,0) ve HAp kompozitleri kullanarak kalın film sensörleri üretmişlerdir. Geliştirilen sensörün pratik kullanımını anlamak için çeşitli parametreler, çalışma sıcaklığı, tepki/iyileşme süresi ve alım kapasitelerini algılayan buharlar incelenmiştir. %1 TiO_2-HAp kompozit numunelerindeki gerçek zamanlı gaz algılama ölçümü, metanol, etanol ve propanol

33, 35 ve 55 °C çalışma sıcaklıklarında sırasıyla 10 ppm tespiti için 50/20, 170/20 ve 100/70 s gibi hızlı tepki / geri kazanım süresi göstermiştir.

Zhang ve çalışma ekibi [61], Nano-Al_2O_3/HA kompozit tozlarının kimyasal çöktürme yoluyla üretilmesinin fizibilitesini incelemeyi amaçlamışlardır. Sentez koşullarının ve kalsinasyonun hazırlanan tozların yapı ve morfolojisi üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Daha iyi dağılıma sahip öncüler 70 °C'de PEG eklenerek elde edilmiştir. Kompozit tozların kristalliği, sentez ve kalsinasyon sıcaklıklarının artırılmasıyla artmıştır. Elde edilen Al_2O_3 tozları, ortalama parçacık büyüklüğü yaklaşık 30 nm'dir ve HA parçacıklarının etrafına iyi dağılmıştır. Kalsinasyon işlemi sırasında HA, 1100 °C'de β-TCP'ye dönüşmeye başlamıştır ve XRD ve DSC'nin sonuçlarına göre alüminyum hidroksit γ-Al_2O_3 ve θ-Al_2O_3'e dönüşmüştür. Ek olarak, HA'nın kristal büyümesi Al_2O_3 eklenerek inhibe edilmiştir.

Mondal ve çalışma ekibi [3], nano hidroksiapatit (HAp) ve biyoaktif cam seramikleri birlikte çökeltme ve ultrason yardımlı sol-gel yöntemi ile sentezlemiştir. Sentezlenen HAp (ağ. %80) ve biyocam (ağ. %15) biyoseramikler ayrıca bileşik bir biyomateryal karışım hazırlamak için alüminyum oksit (ağ. %3) ve nişasta (ağ. %2) ile birlikte kullanılmıştır. Son olarak, malzemelerde toksik olmayan bağlayıcı ilaveli jel-döküm yaklaşımı kullanılarak iskele malzemeleri üretmiştir. Sentezlenen kompozit malzeme ve gelişmiş iskeleler farklı fiziksel, kimyasal ve morfolojik analizler, mekanik testler çalışma ve in vitro biyolojik analizler ile tanımlanmıştır. Sentezlenen iskele, 1200 °C'de 2 saat boyunca sinterlendikten sonra, ~157±2 MPa'lık bir yüksek basma mukavemeti ile %20-25 gözeneklilik ve ~83±2 MPa'lık çekme dayanımı göstermiştir. Geliştirilmiş kompozit yapı iskelesi, yüzeyi iyi bir osteokondüktif özellik ile bağıntılı olan yeni hücre eklenmesi, büyümesi ve çoğalmasını kolaylaştırmıştır. Floresans görüntüleme, kompozit biyomalzemelerle inkübe edilen MG-63 hücrelerinin sağlıklı morfolojisini ortaya koymuştur. Kompozit toz malzeme, MG-63 hücre çizgileri üzerinde toksik etki göstermemiştir. MG-63 hücrelerinin kuluçkalanmış iskele malzemesinin SEM analizi, yüzeyinde üstün hücresel bağlanma ve çoğalma olduğunu ortaya koymuştur. HAp ve biyoaktif camın varlığı, iskele malzemesinin biyouyumluluk ve osteoiletkenliğini arttırmıştır.

Metalik ve metalik olmayan oksit nanoparçacıkları, biyomedikal araçlardaki yüksek uygulama oranlarından dolayı çok değerlidir. Metalik oksit nanoparçacıkları arasında, magnezyum oksit (MgO) laboratuvarlarda klinik uygulamalar için yaygın olarak kullanılan malzemelerden biridir. MgO nanoparçacık ayrıca, polimerler, seramikler ve düzeltici etkiye sahip metaller için bir katkı maddesi veya güçlendirici olarak da kullanılabilir [62] .

Magnezyum, sınırlı sayıda kayma sistemine sahip olan ve bu nedenle kırılgan davranışı sergileyen hegzagonal sıkı paketlenmiş (HCP) bir yapıya sahiptir. Bu, Mg malzemelerin sünekliğini, kuvveti çok az veya hiç etki etmeden arttırmada kritiktir. Böylece nanokompozitler, gücü ve sünekliği aynı anda artırabilir. Mg'in sünekliği, farklı imalat yöntemleri kullanılarak ZnO, Ti, Al_2O_3, ZrO_2, CNT, Ni, TiB_2, FA, HA, TiO_2 ve MgO gibi metal, tek ve hibrit seramik nano takviye elamanlarının eklenmesiyle arttırılabilir. Bu nano takviye elemanları daha küçük tanecikler ve daha yüksek tanecik sınırlarına neden olmuştur, böylece yer değiştirme hareketini sınırlandırarak malzemenin mukavemeti artmaktadır[63].

Magnezyum, sodyum, karbonat, flor vb. gibi farklı iyonlar kemiğin biyofiziksel davranışı için etkilidir. Magnezyum hacmi, kristallerin büyüklüğü ve nanoparçacıkların hacmi gibi biyofiziksel özellikler kemik uyumunda biyolojik uyumu arttırmak için önemlidir. Biyouyumluluk, biyoaktivite ve mekanik özelliklerin, HA'nın kimyasal bileşimine benzer olacak şekilde iyileştirilmesi, tedavi zamanının önemli ölçüde kısalmasına neden olur [62].

Sahmania ve çalışma ekibi [62], mevcut araştırmada, HA tozunu MgO nanopartikülleri ile karıştırmış ve daha sonra 1100 °C'de sinterlemiştir. Numuneler ince yüzey kaplaması oluşturmak için ibuprofen (IBO) ile birlikte jelatin (GN) içinde bekletilmiştir. Elde edilen HA-MgO kompozit tozu ile daldırma kaplama tekniği kullanarak iskele serbest yüzeylerinde GN-IBO yüzey kaplaması oluşturmuştur. HA, MgO biyo-nanokompozit yapı iskeleleri, ağırlıkça %0, ağırlıkça %5, ağırlıkça %10 ve ağırlıkça %15 MgO nanoparçacıklarını içerecek şekilde üretilmiştir. Hazırlanan HA-MgO biyo nanokompozit yapı iskelesinin yapısının, ağırlıkça %10-15 MgO nanoparçacıklardan oluştuğu, %60-70 gerçek gözeneklilik içeren küresel yapılar olduğu görülmüştür. Fabrikasyon yapı iskelelerinin, biyomedikal uygulamalar için

ortalama 150-100 μm ile birlikte 200-400 μm aralığında gözenekliliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, GN-IBO yüzey kaplamalı HA-MgO yapı iskeleleri ve Young modülü süngerimsi kemik ile benzemektedir. Biyodegradasyon ve biyoaktivite çalışmaları ile ilgili sonuçlar, üretilen HA-MgO biyo-nanokompozit yapı iskelelerinin biyoaktif olduğunu göstermiştir. Ayrıca, genel olarak, üretilen GN-IBO yüzey kaplamalı HA-MgO biyo-nanokompozit yapı iskelelerinin nano ölçekli kristal büyüklüğüne, optimum mukavemete, uygun gözenekliliğe ve bunları doku rekonstrüksiyonu için uygun ve çekici bir aday haline getiren kimyasal bileşime sahip olduğu bulunmuştur. Üretilen HA-MgO nanokompozit yapı iskelelerinin mekanik özelliklerinin deneysel olarak çıkarılmasından sonra, doğrusal olmayan serbest titreşimler ve eksenel yüklü bir plaka tipi HA-MgO implantının zorlanmış titreşimleri incelenmiştir. Ön-bağlama alanı içinde, eksenel olarak yüklenen kemik implantının doğal frekansının, daha yüksek MgO ağırlık oranı için azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte, postbuckling (burulma sonrası) alanı içinde, bu model tam tersidir.

Khalajabadi ve çalışma ekibi [64], farklı miktarlarda hidroksiapatit (HA) ve MgO nanotozlarına saf magnezyum eklenmesi ile Mg/HA/MgO ve Mg/HA nanokompozitleri üretmiştir ve kompozitlerin biyolojik korozyon özelliklerini iyileştirmeye çalışmışlardır. Karışım soğuk pres toz metalurjisi (PM) tekniğiyle hazırlanmıştır. Karışım oranları (ağ,%): 72,5Mg-27,5HA, 75Mg-20HA-5MgO, 77,5Mg-12,5HA-10MgO ve 80Mg-5HA-15MgO'dir. Temas açısı ölçümlerine göre, SBF çözeltisinin nanokompozitlerin substratı içerisine nüfuzu, HA partiküllerinin lokal aglomeratları etrafındaki gözeneklerin ve boşlukların artması ile yoğunlaşmıştır. Sonuç olarak, nanokompozitlerin korozyon direnci, hammaddede HA içeriğini artırarak azalmıştır. Hücre kültürü sonuçları, MG/HA/MgO nanokompozitlerin, MgO miktarının artırılmasıyla osteoblastlarla biyolojik olarak uyumlu kaldığını göstermiştir.

Khalajabadi ve çalışma ekibi [65], Mg-HA-$Ti0_2$-MgO nanokompozitlerinin korozyon etkisini incelemişlerdir. Yüksek enerjili bilyalı öğütme kullanılarak ağırlıkça 67,5Mg-12,5HA-10TiO_2-10MgO ve 55Mg-25HA-10TiO_2-10MgO nanokompozitler üretilmiştir, ardından 500°C ve 630°C'de 1 saat süreyle tavlanmıştır. XRD analizi, 630 °C'de tavlanan numunelerde korozyon direncinin,

daha az $Mg(OH)_2$ oluşumu nedeniyle, 500 °C'de tavlananlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Elektrokimyasal test analizi, HA içeriğinin ağırlıkça %12,5'ten %25'e yükseltilmesinin korozyon direncini 4,63'ten 4,97 kΩ cm^{2}'ye çıkardığını ve korozyon potansiyelinin SBF çözeltisinde 1565'ten 1457 mV_{SCE}'ye geldiğini ortaya koymaktadır. Mg-HA-TiO_2-MgO nanokompozitlerin korozyon direncini arttırmak için daha uzun öğütme süresi 16 saat ve daha yüksek HA içeriği kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Niyobyum penta oksit (Nb_2O_5), biyomalzemelerde uygulama için biyo-uyumlu bir materyal olarak bilinmektedir. Nb_2O_5 kaplı titanyum alaşımları, biyouyumluluk, biyoaktivite ve korozyon direncinde büyük iyileşme göstermektedir. Nb_2O_5 ayrıca hidroksiapatit kristallerinin büyümesini kolaylaştıran hücre yapışmasını, farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlayan, küresel submikrometrik fluorapatit kristallerinin oluşumunu teşvik eden ve alkalin fosfataz aktivitesini arttıran bir biyomateryaldir [66]. Biyouyumluluk ve toksisite ile ilişkili bu oksidin düşük yoğunluğu, amaçlanan kompozitlerin biyomekanik özelliklerini iyileştirme amacıyla kullanıldığını göstermektedir [67].

Marins ve çalışma ekibi, bu çalışmada elektrospin kompozit polikaprolakton (PCL) – jelatin (GL)–hidroksiapatit-niyobyum penta oksit (ağ.%0, 3, 7 ve 10) (PGHANb) membranlarını kullanarak kemik dokusu mühendisliği için geliştirilmiş özelliklere sahip iskeleler geliştirmişlerdir. Elde edilen membranların morfolojisi, mekanik, kimyasal ve biyolojik özelliklerini değerlendirmişlerdir. Kristalli Nb_2O_5 ve HA partikülleri, mikrodalga destekli hidrotermal sentez ve sonrasında termal işlemler kullanılarak elde edilmiştir. Parçacıklar, polikaprolakton/jelatin polimerik matrisine homojen bir şekilde dağıtılmış ve Nb_2O_5 ve HA parçacıkları (PGHANb) ile yüklenen polikaprolakton/jelatinin kompozit membranları, elektrospinleme ile hazırlanmıştır. Nb_2O_5 ve HA parçacıklarının eklenmesi, hücre metabolizmasını ve hidroksiapatit kristallerinin büyümesini artırırken toksik olmayan hidrofilik membranlar oluşturmuştur. Kompozit iskele içindeki partiküllerin dahil edilmesiyle sağlanan uzun süreli bozunma hızı, ECM (hücre dışı matris) ve yeni kemik dokusunun oluşumu için yeterli zamanın sağlanmasında faydalı olmuştur. Bu sonuçlara dayanarak, HA ve Nb_2O_5 partiküllerinin, elektrospinleme ile üretilen polikaprolakton/jelatin membranlara dahil edilmesi, kemik onarımı ve yenilenmesi

için iskele olarak büyük bir potansiyel göstermiştir. Aynı zamanda biyoaktif özellikler sergilerken hücre yapışmasını ve çoğalmasını destekleme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür [66].

Nascimento ve çalışma ekibi, implantlar için alternatif biyo-uyumlu dökme malzeme olarak hizmet etmek edebilecek, nanoyapılı niyobyum penta oksit (Nb_2O_5)-doğal hidroksiapatit kompoziti geliştirmiştir. Kompozit hazırlanırken Nb_2O_5 %50, 60, 70, 80, 90 hacimlerinde ilave edilmiştir. Farklı Nb_2O_5 konsantrasyonlarına sahip balık kılçıkları ile bir dizi hidroksiapatit örneği tasarlanmıştır. Farklı basınçlarda (350, 450, 550 ve 650 MPa) sıkıştırılmış ve 1 saat boyunca 1000 °C'de hava atmosferinde sinterlenmiştir. Sonuç olarak, Nb_2O_5'in mekanik alaşımlama yöntemi kullanılarak doğal hidroksiapatite eklenmesi, nano-yapılı kompozitlerin oluşumunu desteklemiş ve fiziksel ve mekanik özelliklerinde iyi yönde bir gelişim sağlamıştır [67].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

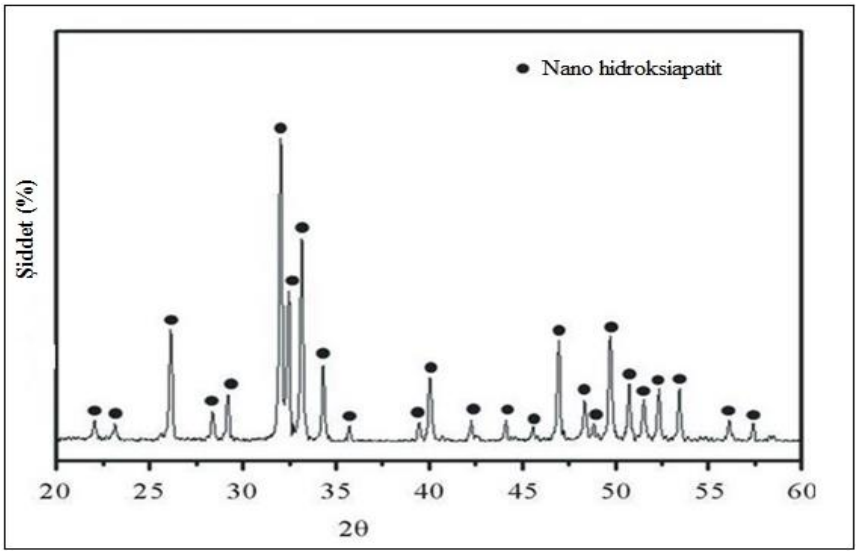
Bu bölümde yapılan deneysel çalışmalar açıklanmıştır. Kullanılan malzemeler ve özellikleri, kompozitlerin hazırlanması, tane boyut dağılım ölçümü, yoğunluk ölçümü, mikrosertlik ölçümü, basma testi ile mukavemet ölçümü, mikroyapı incelemeleri, X- ışını kırınım analizi, yapay vücut sıvısı (SBF) hazırlanması ve in vitro biyoaktivite deneyleri anlatılmıştır.

3.1. Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri

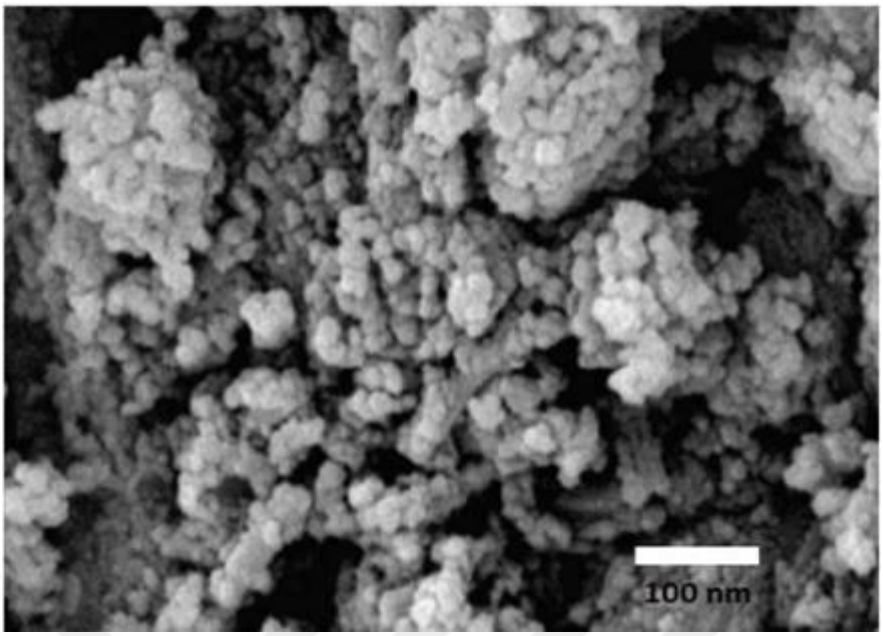
Yapılan çalışmada ticari sentetik nano hidroksiapatit (nHA), nano magnezyum oksit (nMgO) ve nano niyobyum (V) oksit (nNb_2O_5) kullanılmıştır. Bu bölümde bu malzemelerin kimyasal ve fiziksel özellikleri, XRD ve partikül boyut analiz sonuçları verilmiştir.

3.1.1. Ticari sentetik nano hidroksiapatit (nHA)

Bu çalışmada Nanografi Company A.Ş.'den temin edilen nHA kullanılmıştır. Tozun ortalama tane boyutu 50 nm'dir. Şekil 3.1 'deki nHA tozunun XRD grafiğinde nHA pikleri görülmektedir. Şekil 3.2 'de nHA tozunun SEM görüntüsü verilmiştir.



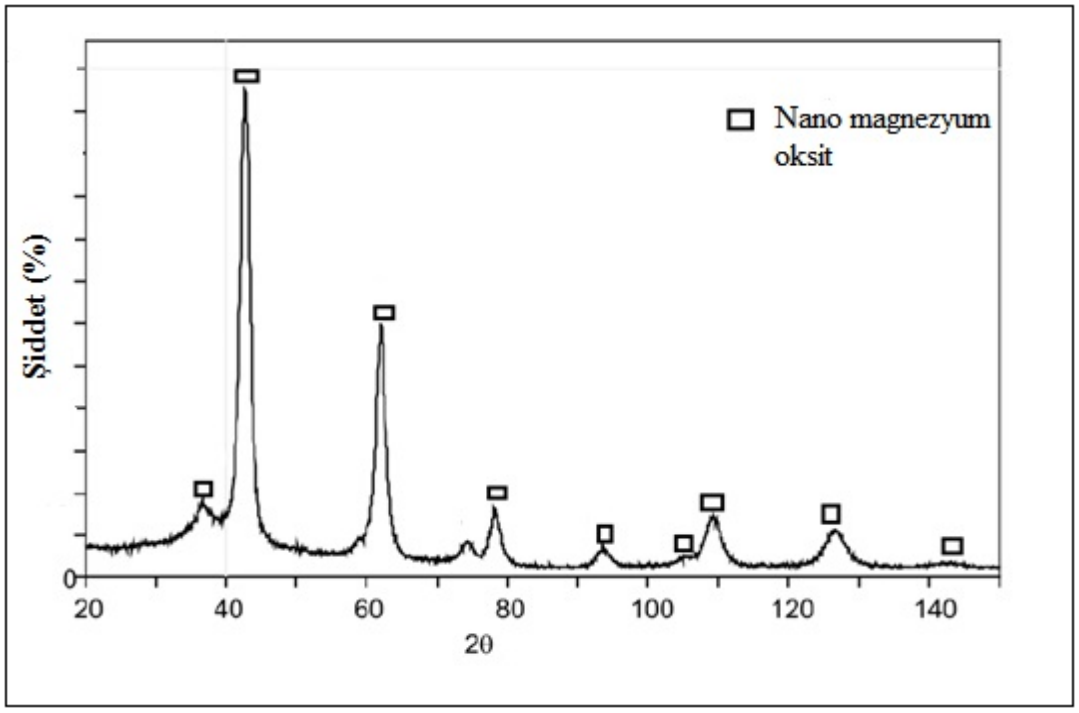
Şekil 3.1. nHA tozunun X-ışını kırınım grafiği



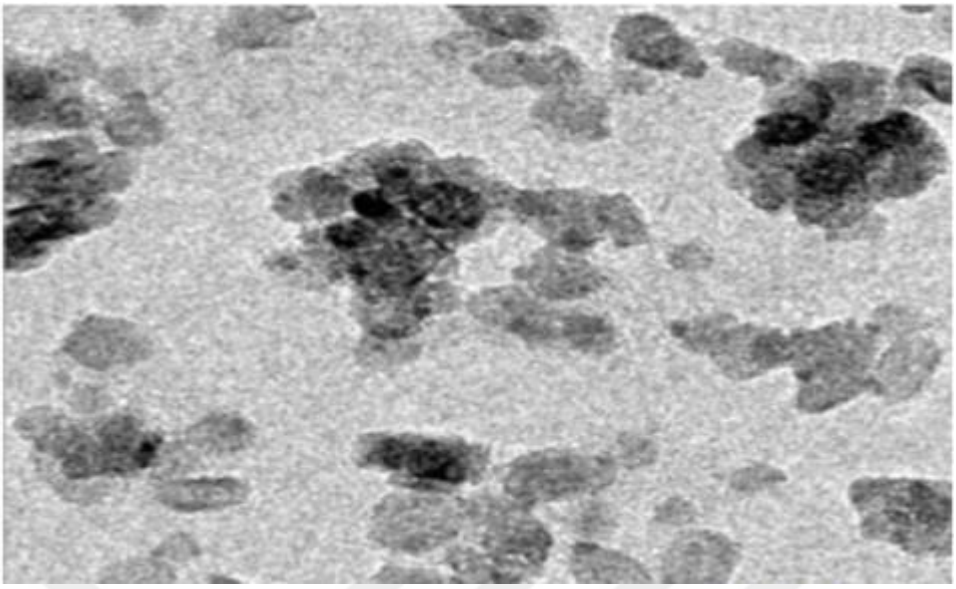
Şekil 3.2. nHA tozunun SEM görüntüsü

3.1.2. Nano magnezyum oksit (nMgO)

Bu çalışmada Nanografi Company A.Ş.'den temin edilen nMgO kullanılmıştır. Tozun ortalama tane boyutu 20 nm'dir. Şekil 3.3 'te nMgO tozunun XRD grafiği görülmektedir. Şekil 3.4 'de nMgO tozunun SEM görüntüsü verilmiştir.



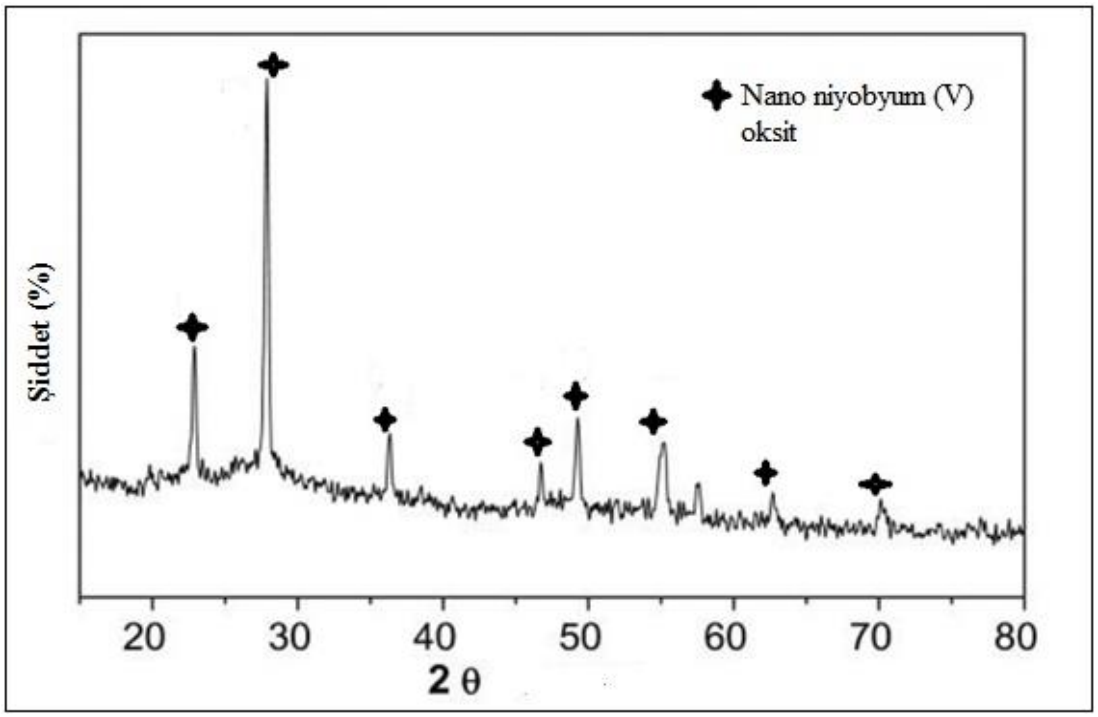
Şekil 3.3. nMgO tozunun X-ışını kırınım grafiği



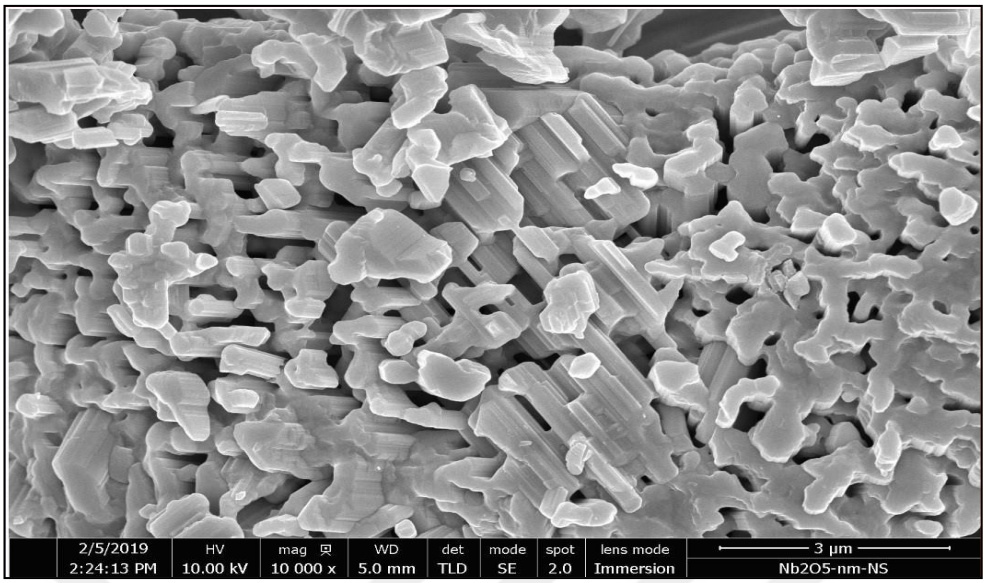
Şekil 3.4. nMgO tozunun SEM görüntüsü

3.1.3. Nano Niyobyum (V) oksit (nNb_2O_5)

Bu çalışmada Nanografi Company A.Ş.'den temin edilen %99,9 saflığa sahip niyobyum (V) oksit kullanılmıştır. Şekil 3.5 'te nNb_2O_5 tozunun XRD grafiği görülmektedir. Şekil 3.6 'de nNb_2O_5 tozunun SEM görüntüsü verilmiştir.



Şekil 3.5. nNb_2O_5 tozunun X-ışını kırınım grafiği



Şekil 3.6. nNb_2O_5 tozunun SEM görüntüsü

3.2. Kompozit Karışımların Hazırlanması

Nano hidroksiapatit kullanılarak ayrı ayrı ağırlıkça %20 ve %30 nano magnezyum oksit ve nano niyobyum (V) oksit içeren karışımlar mekanik alaşımlama metoduyla hazırlanmıştır. Toksik olmayan bağlayıcı (ağırlıkça %20 PVA) içeren nano toz karışımları mekanik alaşımlama yöntemi ile hazırlanmıştır. Polivinil alkol (PVA), biyolojik olarak iyi bir afiniteye sahip olan, insanlar için toksik olmayan bir sentetik polimerdir [68]. İlk olarak, PVA kullanmadan hazırlanan karışımlar, sinterleme sonrasında yoğunluk artışı göstermediler. Bu nedenle tüm kompozit karışımları için ağırlıkça %20 PVA kullanılmıştır.

Metalik oksit nanoparçacıkları arasında, magnezyum oksit (MgO) laboratuvarlarda klinik uygulamalar için yaygın olarak kullanılan malzemelerden biridir. MgO nanoparçacık ayrıca polimerler, seramikler ve metaller için düzeltici etkiye sahip bir katkı maddesi veya güçlendirici olarak da kullanılabilir. Magnezyum hacmi, kristallerin büyüklüğü ve nanoparçacıkların hacmi gibi biyofiziksel özellikler kemik uyumunda biyolojik uyumu arttırmak için önemlidir [62]. Literatürde HA-MgO nanokompozitlerinin yapı iskeleleri ve Young modülü süngerimsi kemik ile benzemektedir. Biyodegradasyon ve biyoaktivite çalışmaları üretilen HA-MgO biyo-nanokompozit yapı iskelelerinin biyoaktif olduğunu göstermiştir [62]. Niyobyum penta oksit (Nb_2O_5), biyouyumlu olması nedeniyle biyomalzemelerde uygulama için biyouyumlu bir materyal olarak bilinmektedir [66]. Biyouyumluluk ve toksisite ile

ilişkili bu oksidin düşük yoğunluğu, amaçlanan kompozitlerin biyomekanik özelliklerini iyileştirmek için kullanıldığını göstermektedir [67]. Tüm bu nedenlerden dolayı kompozit takviye malzemesi olarak nMgO ve nNb_2O_5 seçilmiştir. Karışım hazırlanmasında alümina bilya kullanılarak 140 devir/dakika karıştırma hızında 4 saat karıştırma yapılmıştır. Tablo 3.1'de hazırlanan karışım bileşenleri ve bunlara verilen kodlar yer almaktadır.

Tablo 3.1. Hazırlanan kompozitlerin bileşimi

Hazırlanan Karışım	**Kodu**
ağ. % 80 nHA-ağ. % 20 nMgO katkılı karışım	nMH1
ağ. % 70 nHA-ağ. % 30 nMgO katkılı karışım	nMH2
ağ. % 80 nHA-ağ. % 20 nNb_2O_5 katkılı karışım	nNH1
ağ. % 70 nHA-ağ. % 30 nNb_2O_5 katkılı karışım	nNH2

3.3. Peletlerin Hazırlanması ve Sinterlenmesi

Hazırlanan karışımlardan ayrı ayrı toz haline getirilerek BS 7253 [69] standartına uygun şekilde 350 MPa presleme basıncında 10 mm çaplı peletler oluşturulmuştur. Oluşturulan peletler 1000 ve 1100 °C sıcaklıklarda 5°C/dk sinterleme hızıyla 2 saat sinterlenmiştir. Bu numuneler daha sonra yoğunluk ve mikrosertlik ölçümü, basma testi, SBF testi ve mikroyapı analizinde kullanılmıştır.

3.4. Yoğunluk Ölçümü

Yoğunluk ölçümleri 1000 ve 1100 °C sıcaklıklarda sinterlenen numuneler için yapılmıştır. Yoğunluk hesaplamaları için Arşimet metodu kullanılmıştır. Arşimet metodu ile yoğunluk ölçümünde öncelikle yoğunluğu ölçülecek numunenin kuru ağırlığı (m_1) tartılır. Bu yöntemde ölçümü yapılacak numunelerin açık gözenekleri su ile doldurulmalıdır. Bu işlemin gerçekleştirilebilmesi için kuru ağırlığı ölçülen numuneler 24 saat süre ile saf su içerisinde bekletilmiştir. Bekletilme süresi sonucunda numunelerin yaş ağırlıkları (m_2) ve son olarak numunelerin suyun içerisinde askıdaki ağırlıkları (m_3) tartılmıştır. Eşitlik (3.1)'de verilen formül yardımıyla yoğunluk hesaplamaları yapılmıştır [72].

$$\rho = m_1./(m_3 - m_2) \qquad (3.1)$$

ρ=Yoğunluk (g/cm^3)

m_1=Numunenin kuru ağırlığı (g)

m_2=Numunelerin suda asılı ağırlığı (g)

m_3=Numunelerin su emdirildikten sonraki yaş ağırlığı (g)

3.5. Mikrosertlik Ölçümü

Değişik sıcaklıklarda sinterlenen numunelerin mikrosertlik ölçümleri 15 saniye süre ile Shimadzu marka mikrosertlik test cihazı ile 200 g yük uygulanarak ölçülmüştür. Herbir numune üzerinde 8 farklı bölgeden ölçüm yapılarak ortalama mikrosertlik değerleri belirlenmiştir.

3.6. Basma Testi ile Mukavemet Ölçümü

Bu çalışmada hazırlanan tüm kompozitlerin basma mukavemeti ölçümleri 3 mm/dk kafa hızı ile universal test cihazında ölçülmüştür. Basma mukavemeti belirlenecek tüm kompozitler için 8'er numune test edilip, ortalama basma mukavemeti değeri belirlenmiştir.

3.7. Mikroyapı İncelemeleri

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile 1000 ve 1100°C sıcaklıklarda sinterlenen nHA-nMgO ve nHA-nNb_2O_5 kompozitlerin ve biyoaktivite testine tabi tutulan numunelerin mikroyapıları incelenmiştir. İncelenecek numunelere iletkenlik sağlanması için Polaron SC7610 Sputter Coater marka kaplama cihazında altın kaplanmış ve gümüş pasta sürülmüştür. Hazırlanan numuneler Nova-NanoSEM 650 marka masa üstü taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir.

3.8. X-Işını Kırınım Analizi

Hazırlanan kompozitlerin kalitatif faz analizleri PANalytical EMPYREAN X-ışını difraktometresi ile Cu Kα radyasyon kullanılarak 2Θ=20°-90° açısal aralıkta, 2°/dk hızla çekimler yapılmıştır.

3.9. Yapay Vücut Sıvısının Hazırlanması (SBF) ve in vitro Biyoaktivite Deneyi

Sentetik materyaller tipik olarak canlı vücuda implantasyondan sonra çevre dokulardan izole edilmesi için ipliksi doku içinde kapsüllenmektedir. Bu yabancı maddelere karşı koruyucu bir cevaptır. Bununla birlikte, Hench ve çalışma ekibi [70], 1970'lerin başlarında Na_2O-CaO-SiO_2-P_2O_5 sistemindeki bazı camların doğrudan temas edebildiklerini ve herhangi bir fibröz doku formasyonu olmadan çevreleyen kemikle sıkıca bağlanabildiklerini keşfetmişlerdir. Bu, canlı kemiğe bağlandığı belirlenen ilk insan yapımı materyaldir. O zamandan beri sinterlenmiş hidroksiapatit, β-trikalsiyum fosfat, apatit içeren Ceravital tipi cam seramik ve apatit ve wollastonit içeren cam seramik A-W gibi çeşitli seramik türlerinin canlı kemiğe bağlandığı gösterilmiştir [70]. Bu tip malzemelere "biyoaktif malzeme" denilmiştir.

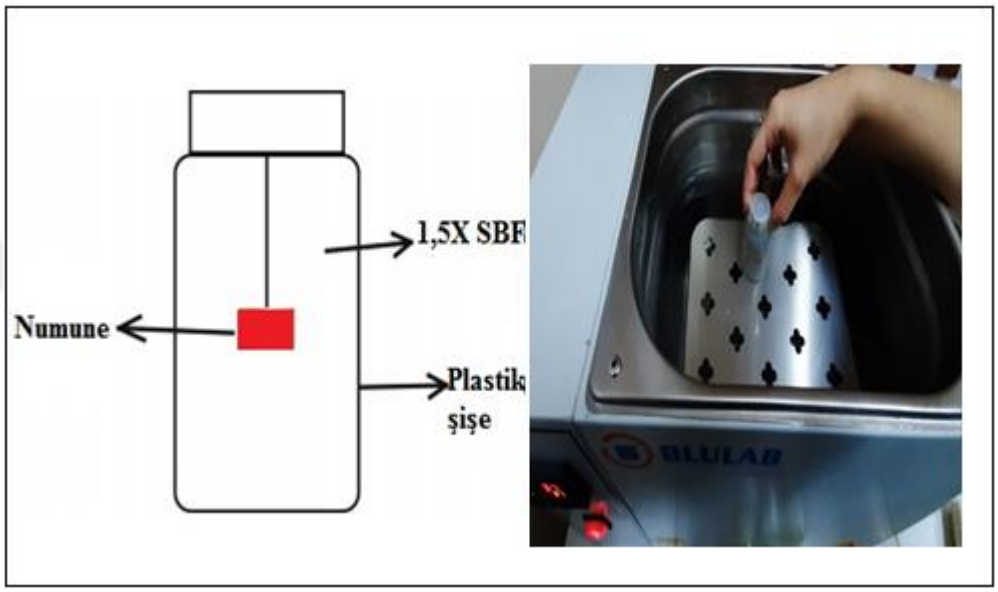
Bu çalışmada literatürden yola çıkılarak Kokubo tarafından geliştirilen SBF kullanılmıştır [71]. Numunelerin apatit oluşum kabiliyetleri, insan vücudundaki plazmanınkilere neredeyse eşit olan iyon konsantrasyonları ile SBF'ye daldırılmasıyla incelenmiştir. SBF, Tablo 3.2'deki bileşiklerin kullanılmasıyla hazırlanmıştır.

Tablo 3.2. 1000 ml 1.5X SBF hazırlamasında kullanılan malzeme ve miktarları [71]

Sıra	Bileşik	Miktar
1	NaCl	11,994 g
2	$NaHCO_3$	0,525 g
3	KCl	0,336 g
4	$K_2HPO_4.3H_2O$	0,342 g
5	$MgCl_2.6H_2O$	0,458 g
6	1M-HCl	60 ml
7	$CaCl_2$	0,417 g
8	Na_2SO_4	0,107 g
9	$NH_2C(CH_2OH)_3$	9,086 g

SBF hazırlanması için kullanılacak kaplar sırasıyla aseton, etil alkol ve distile su ile yıkanmış ve sonrasında kurutulmuşlardır. İlk önce 750 ml distile su cam behere koyularak 36,5°C sıcaklığa gelmesi sağlanmıştır. Daha sonra Tablo 3.2'de verilen kimyasallar sırasıyla eklenmiştir. Suya eklenen kimyasal tamamen çözünmeden sıradaki kimyasal eklenmemelidir.

Burada çözelti pH değeri en son TRIS ($NH_2C(CH_2OH)_3$) eklenerek ayarlanmıştır. Son aşama olarakta hazırlanan SBF 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Çözeltinin sıcaklığı 36,5°C ve pH'ı 7,4 olarak ayarlanmıştır. SBF'nin saydam olması ve içerisinde herhangi bir çökeltinin oluşmaması gerekmektedir. SBF hazırlandıktan hemen sonra taze olarak kullanılabileceği gibi soğutucu içerisinde 5ºC sıcaklıkta ağzı sıkıca kapatılmış bir kap içerisinde en fazla 1 ay muhafaza edilebilirler.



Şekil 3.7. Sabit sıcaklıkta tutulan numune düzeneği

In vitro biyoaktivite testi uygulanacak numuneler Şekil 3.7'de model olarak gösterilen 125 ml'lik plastik (HDPE) şişe içindeki 36,5 ºC sıcaklıkta sabit tutulan SBF içerisine dik olarak daldırılmıştır. Burada numuneler bekleme süresi boyunca 36,5 °C sıcaklıkta sabit tutulmuştur. Numunelerin biyoaktivite testi için bekleme süreleri sırasıyla 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta ve 4 hafta'dır. SBF sıvısı her iki günde bir taze hazırlanan sıvı ile değiştirilerek içerisinde iyon konsantrasyonu orjinal değerinde tutulmaya çalışılmıştır. Kaplama işlemi sonunda numuneler elektron mikroskopu (SEM) kullanılarak ve ince film FTIR (TF-FTIR) analizi ile incelenmiştir.

4. DENEYSEL SONUÇLAR

4.1. Mikroyapısal, Fiziksel ve Mekanik Analiz Sonuçları

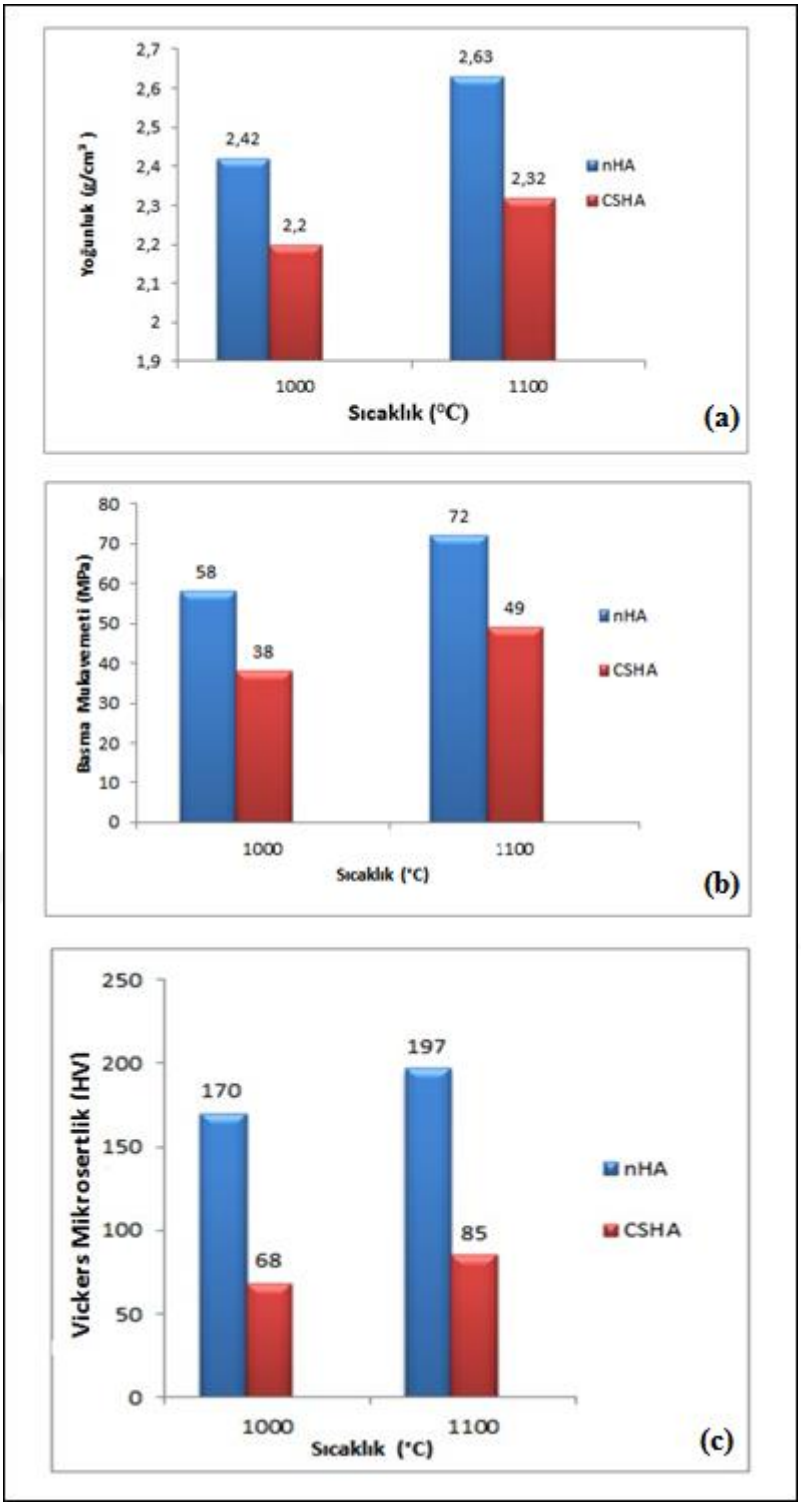
Bölüm 3'te anlatılan yöntemlere göre yapılan analizlerin sonuçları bu bölümde sunulmaktadır.

4.1.1. nHA numunelerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları

nHA numunelerinin farklı sinterleme sıcaklıklarında ölçülen yoğunluk, basma mukavemeti ve mikrosertlik değerleri Tablo 4.1'de görülmektedir. Şekil 4.1'de nano HA numunelerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik sinterleme sıcaklığına bağlı olarak elde edilen sonuçları literatürde Demirkol [72] tarafından yapılan çalışmadaki ortalama 6,5 µm tane boyutunda olan ticari sentetik hidroksiapatit CSHA ile karşılaştırılmıştır. Görüldüğü üzere nHA ve CSHA için yoğunluk, basma mukavemeti ve mikrosertlik değerleri artan sinterleme sıcaklığı ile artmaktadır. Her iki sıcaklıkta da, nHA ile daha yüksek yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri elde edilmiştir. Chen ve Sun [73] yaptıkları çalışmada poli (ε-kaprolakton)/hidroksiapatit kompozitlerin üretimi ve özelliklerini araştırdılar. Tane boyutunun azalmasının mekanik özelliklere olumlu etki ettiğini ortaya koydular. Chen ve Sun'ın çalışması ile kıyaslandığında, düşük tane boyutunun etkisi nedeni ile bu çalışmada da yoğunluk ve mekanik özelliklerde artış gözlemlenmiştir.

Tablo 4.1. 1000 ve 1100 °C'de sinterlenen nHA'nın yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri

Sıcaklık (°C)	**Yoğunluk (g/cm³)**	**Basma Mukavemeti (MPa)**	**Vickers Mikrosertlik (HV)**
1000	2,42±0,03	58±4,21	170±6,20
1100	2,63±0,06	72±5,10	197±7,81



Şekil 4.1. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nHA ve CSHA numunelerinin yoğunluk (a), basma mukavemeti (b) ve Vickers mikrosertlik (c) grafikleri

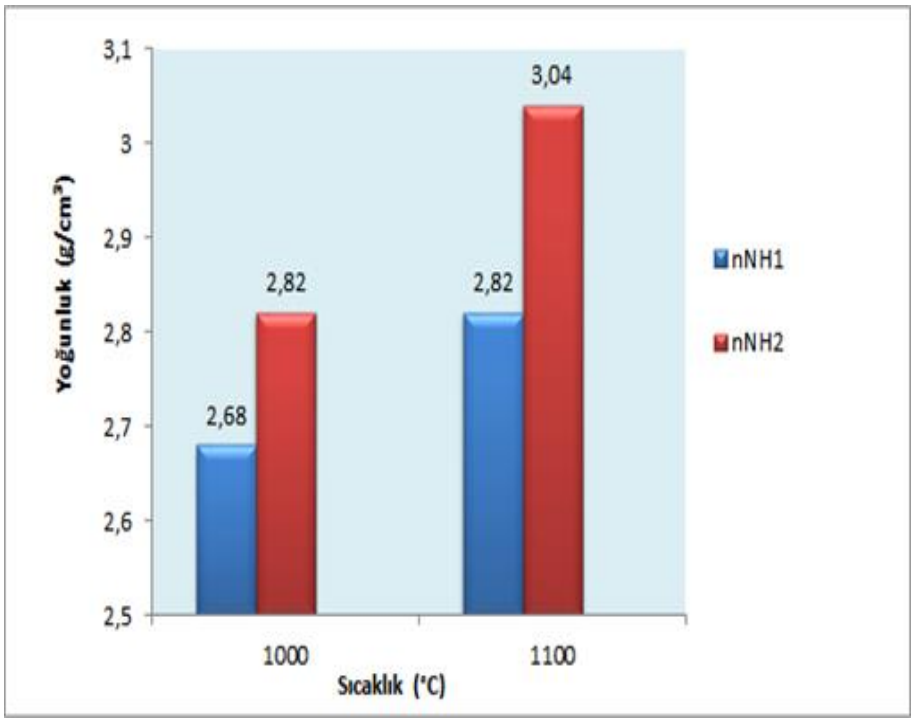
4.1.2. nNb_2O_5 içeren kompozitlerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları

Bu bölümde nNb_2O_5 içeren kompozitlerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları ve literatür karşılaştırması sunulmuştur. Farklı sıcaklık ve miktarlarda nHA içeren kompozitlerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik sonuçları Tablo 4.2. 'de verilmiştir.

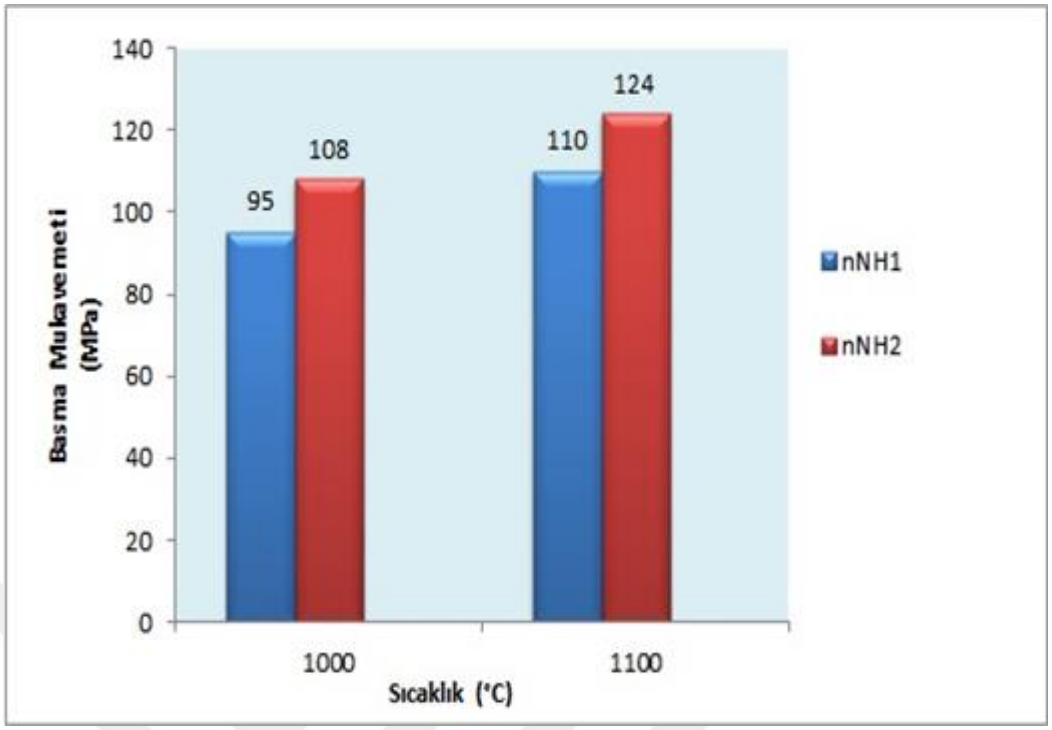
Tablo 4.2. 1000 ve 1100 °C'de sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri

Sıcaklık (°C)	**Yoğunluk (g/cm³)**		**Basma Mukavemeti (MPa)**		**Vickers Mikrosertlik (HV)**	
	nNH1	**nNH2**	**nNH1**	**nNH2**	**nNH1**	**nNH2**
1000	2,68±0,04	2,82±0,03	95±5,10	108±6,71	203±8,22	244±8,93
1100	2,82±0,05	3,04±0,05	110±8,70	124±8,11	338±9,94	401±10,12

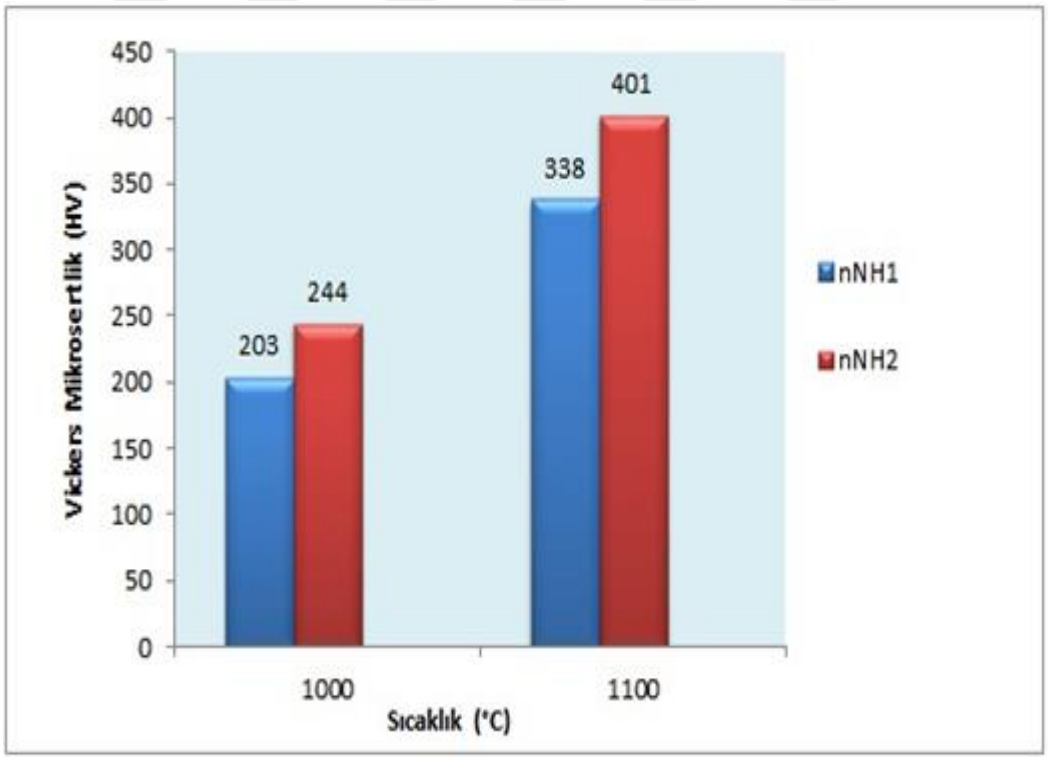
Şekil 4.2-4.4 kompozitlerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik özelliklerinin karşılaştırması verilmiştir. Kompozitlerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik özellikleri sinterleme sıcaklığı ve nNb_2O_5 oranı arttıkça artmaktadır.



Şekil 4.2. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin yoğunluk grafikleri



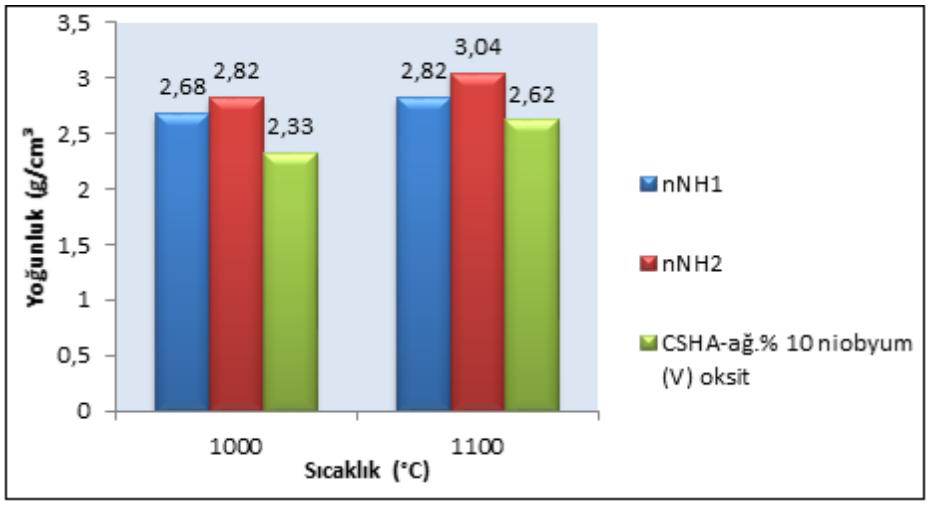
Şekil 4.3. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin basma mukavemeti grafikleri



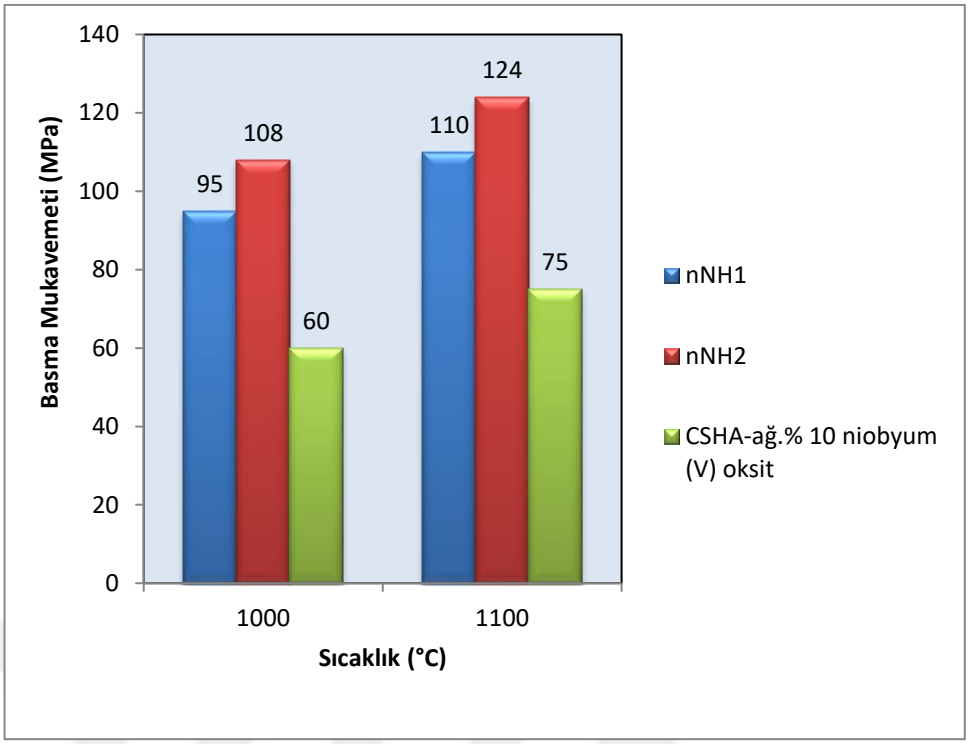
Şekil 4.4. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerinin Vickers mikrosertlik grafikleri

Şekil 4.5-4.7'de nano niyobyum penta oksit katkılı nano HA kompozitlerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik sinterleme sıcaklığına bağlı olarak elde edilen sonuçları literatürde Demirkol [72] tarafından yapılan CSHA-ağ.%10 Nb_2O_5 katkılı kompozitlerin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Şekil 4.5'e göre kompozitlerde artan sıcaklıkla doğru orantılı olarak yoğunluklar artmıştır. En yüksek yoğunluk (3,04 g/cm^3), en yüksek basma mukavemeti (124 MPa), en yüksek Vickers mikrosertlik değeri (401 HV) 1100 °C'de sinterlenen nHA- %30 nNb_2O_5 içeren kompozitte elde edilmiştir. Nano boyutlu hidroksiapatit ve nano niyobyum (V) oksit kullanımı, mikron boyutlu malzemelerden daha yüksek yoğunluğa ve mekanik özelliklere katkıda bulunur.

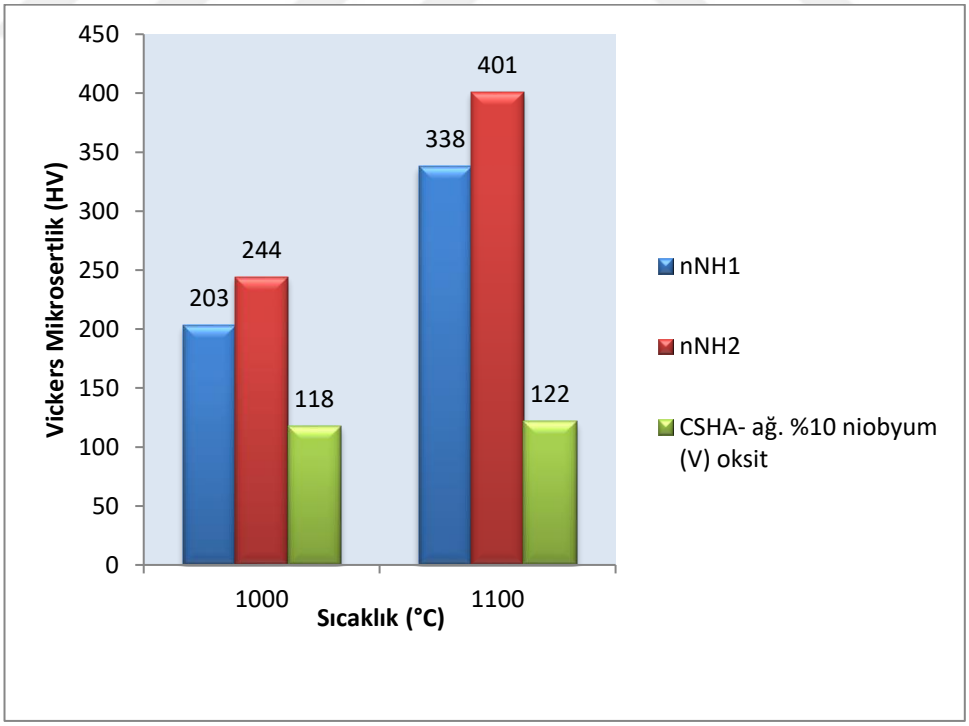
Nascimento ve çalışma arkadaşlarının [67] nano yapılı Nb_2O_5 ve balık kılçığı kullanarak yaptıkları çalışmada farklı presleme basınçları (350,450, 550, 650 MPa) kullanarak 1000 °C'de sinterleme sonucu biyokompozitler elde edilmiştir. Nb_2O_5 farklı hacimce % miktarlarda (50, 60, 70, 80 ve 90) ilave edilmiştir. Bu çalışma ile kıyaslandığında, Nascimento ve çalışma ekibi 350 MPa'da preslenen, hacimce %50 nano Nb_2O_5 içeren, 1000°C'de sinterlenen numuneler ile 3,35 g/cm^3 yoğunluk değeri elde etmiştir. Bu çalışmada ise ağırlıkça % 30 Nb_2O_5 ilavesi ve 1000 °C'de sinterleme sonucu 2,82 g/cm^3 yoğunluk elde edilmiştir. 1100 °C'de sinterleme sonucu 3,04 g/cm^3 yoğunluk elde edilmiştir. Bu sonuçlar, daha yüksek Nb_2O_5 ilavelerine yapıldığında yoğunluğun daha da artacağı anlamına gelmektedir.



Şekil 4.5. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerin yoğunluk değerlerinin CSHA-%10 Nb_2O_5 kompozit [72] ile karşılaştırılması



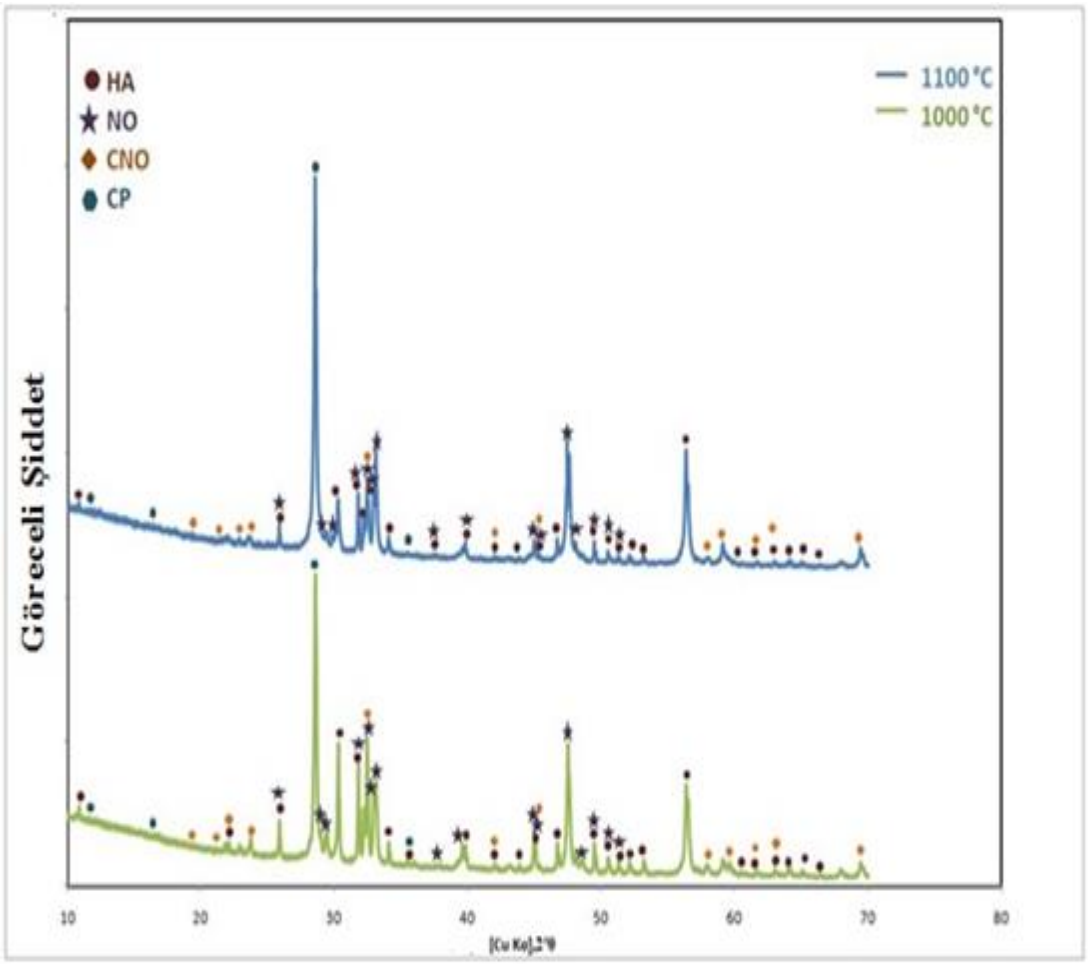
Şekil 4.6. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerin basma mukavemeti değerlerinin CSHA-%10 Nb_2O_5 kompoziti [72] ile karşılaştırılması



Şekil 4.7. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH1 ve nNH2 kompozitlerin vickers mikrosertlik değerlerinin CSHA %10 Nb_2O_5 kompoziti [72] ile karşılaştırılması

Şekil 4.8’ de sinterlenen nNb_2O_5 (ağ. %70 nHA- ağ. %30 Nb_2O_5) kompozitlerin XRD paternleri verilmiştir.

Grafik incelendiğinde hidroksiapatit (HA), kalsiyum fosfat (CP), niyobyum oksit (NO), kalsiyum niyobyum oksit (CNO) fazları gözlenmiştir.



Şekil 4.8. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nNH2 (ağ. %70 nHA- ağ. %30 nNb_2O_5) kompozitlerin X-ışını kırınım analiz sonuçları

4.1.3. nMgO içeren kompozitlerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları

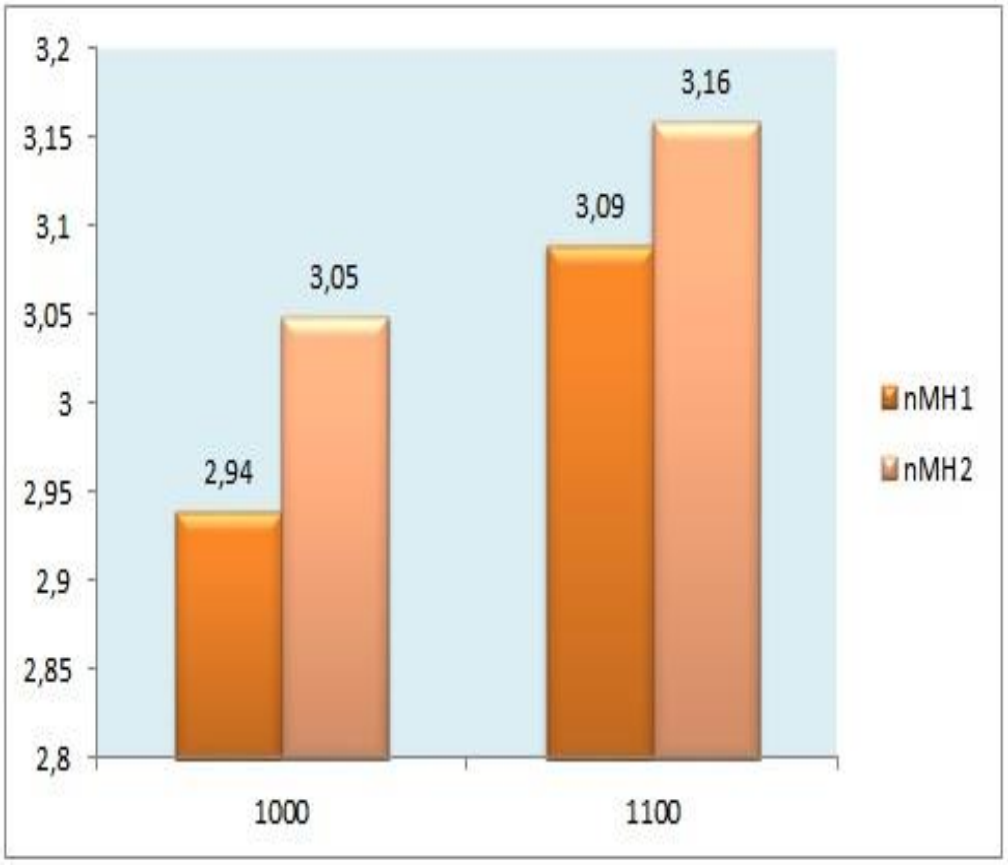
Bu bölümde nMgO içeren kompozitlerin mikroyapısal, fiziksel ve mekanik sonuçları ve literatür karşılaştırması sunulmuştur.

Farklı sıcaklık ve miktarlarda üretilen nMgO-nHA içeren kompozitlerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik sonuçları Tablo 4.3. ‘de verilmiştir.

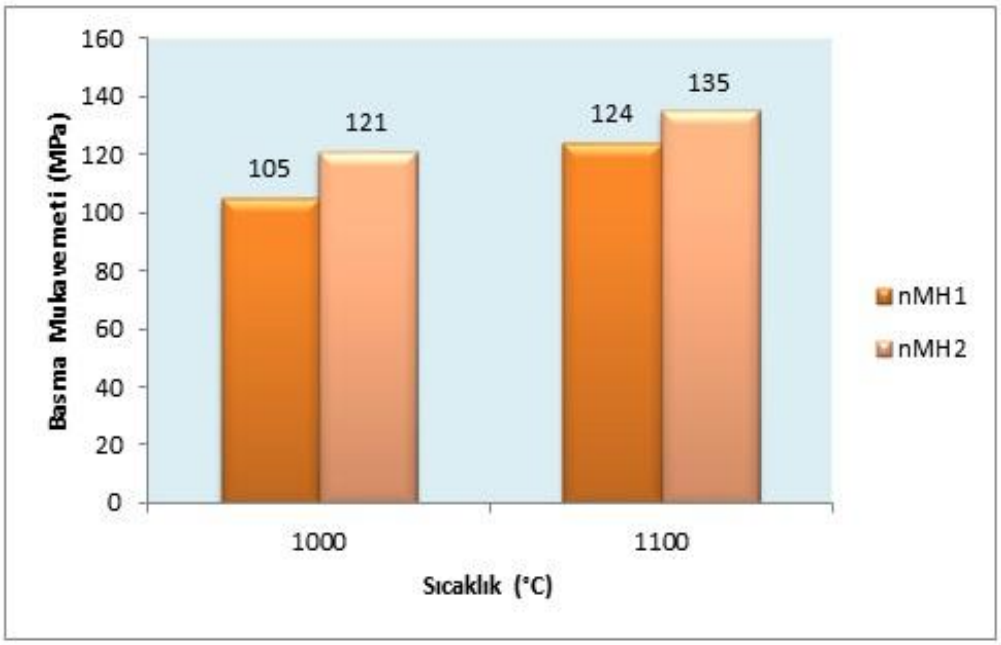
Tablo 4.3. 1000 ve 1100 °C'de sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikrosertlik değerleri

Sıcaklık (°C)	**Yoğunluk (g/cm³)**		**Basma Mukavemeti (MPa)**		**Vickers Mikrosertlik (HV)**	
	nMH1	**nMH2**	**nMH1**	**nMH2**	**nMH1**	**nMH2**
1000	2,94±0,04	3,05±0,04	105±6,47	121±7,05	210±8,91	287±9,24
1100	3,09±0,05	3,16±0,06	124±7,11	135±8,43	347±11,98	438±13,22

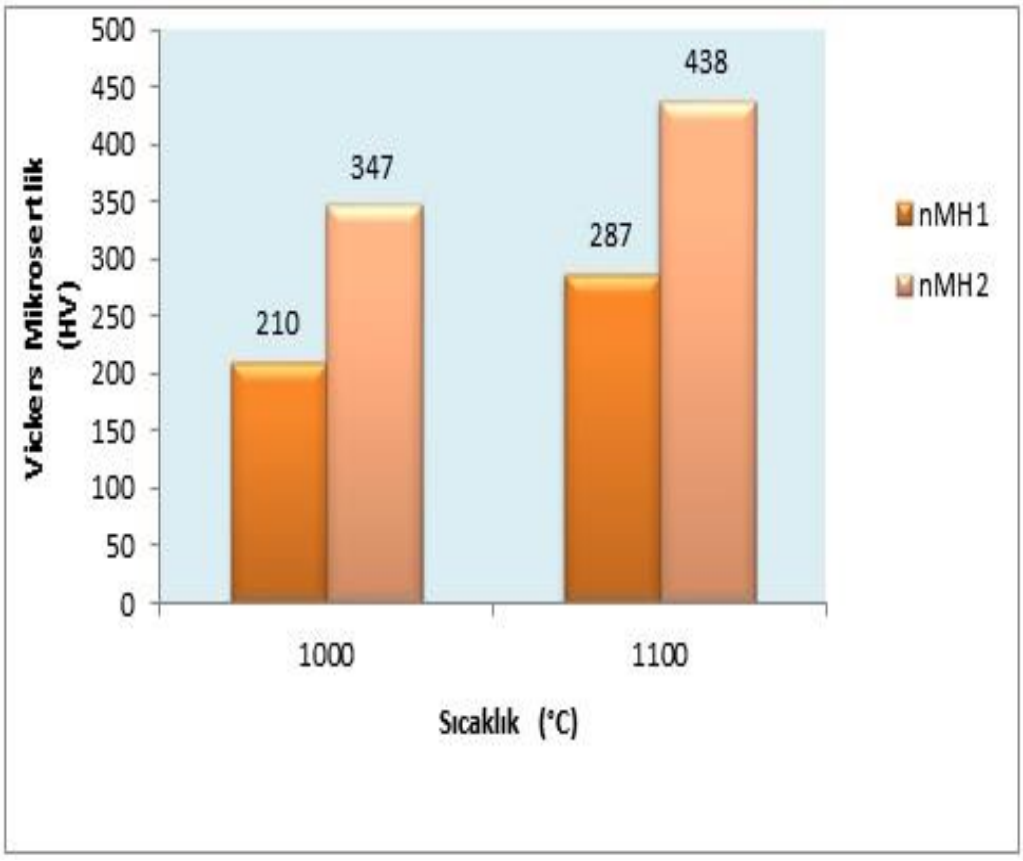
Şekil 4.9-4.11 kompozitlerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik özelliklerinin karşılaştırması verilmiştir. Kompozitlerin yoğunlukları, basma mukavemeti ve mikrosertlik özellikleri sinterleme sıcaklığı ve nMgO oranı arttıkça artmaktadır.



Şekil 4.9. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin yoğunluk değerleri



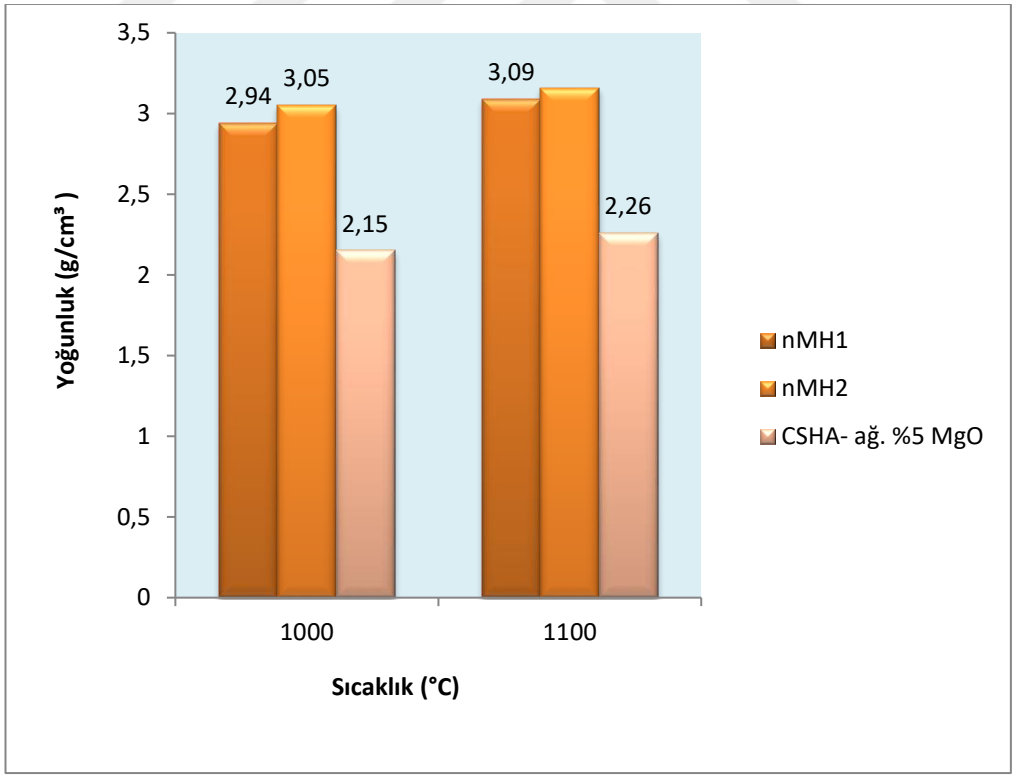
Şekil 4.10. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin basma mukavemeti grafikleri



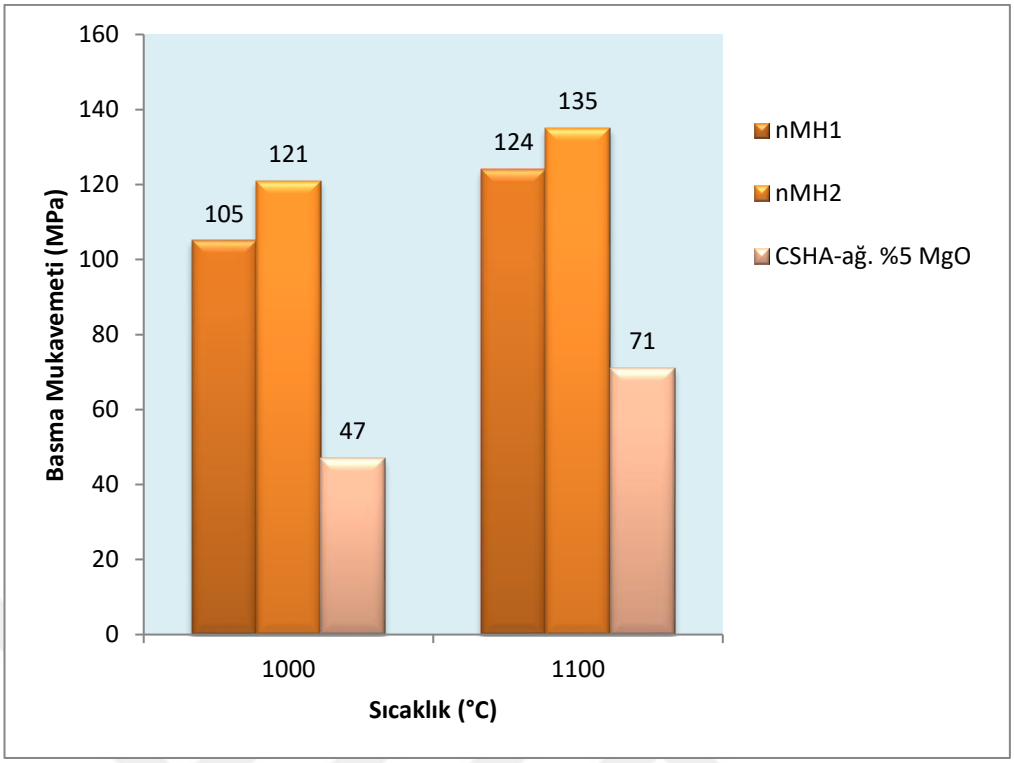
Şekil 4.11. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin Vickers mikrosertlik grafikleri

Her iki kompozit için artan sinterleme sıcaklığı ile tüm özellikler artmıştır. Nano MgO miktarı %20'den %30'a yükseldiğinde, yoğunluk ve mekanik özellikler artmıştır. Demirkol [72], ticari sentetik hidroksiapatit-MgO kompozitlerinin mekanik ve biyoaktivite özelliklerini çalışmıştır. Çalışmasında kullanılan partikül büyüklüğü MgO ve HA sırasıyla 65 µm ve 6,5 µm idi. Elde edilen sonuçlara göre, en iyi yoğunluk, sıkıştırma dayanımı ve Vickers mikrosertlik sonuçları, 1300 °C'de sırasıyla 2,90 g/cm^3, 85 MPa ve 370 HV olarak sinterlenmiş ticari sentetik hidroksiapatit (CSHA)–ağırlıkça %5 MgO bileşiği ile elde edilmiştir. Aynı çalışmada 1000 ve 1100 °C sinterleme sıcaklığında da yapılmıştır. Şekil 4.12-4.14'de bu çalışmanın karşılaştırması sunulmuştur. En yüksek yoğunluk (3,05 g/cm^3), en yüksek basma mukavemeti (135 MPa), en yüksek Vickers mikrosertlik değeri (438 HV) 1100 °C'de sinterlenen nHA- % 30 nMgO içeren kompozitte elde edilmiştir.

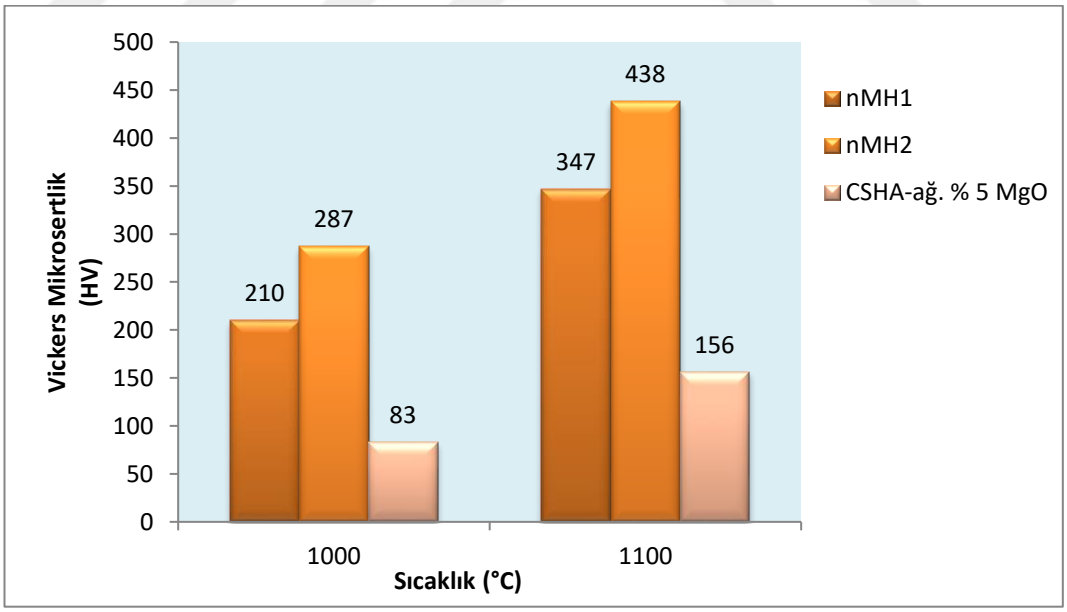
Bu çalışmada düşük sinterleme sıcaklığında (1100 °C) nano HA ve nano MgO kullanılarak daha yüksek yoğunluk ve mekanik özellikler elde edilmiştir.



Şekil 4.12. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin yoğunluk değerlerinin CSHA-%5 MgO kompoziti [72] ile karşılaştırılması



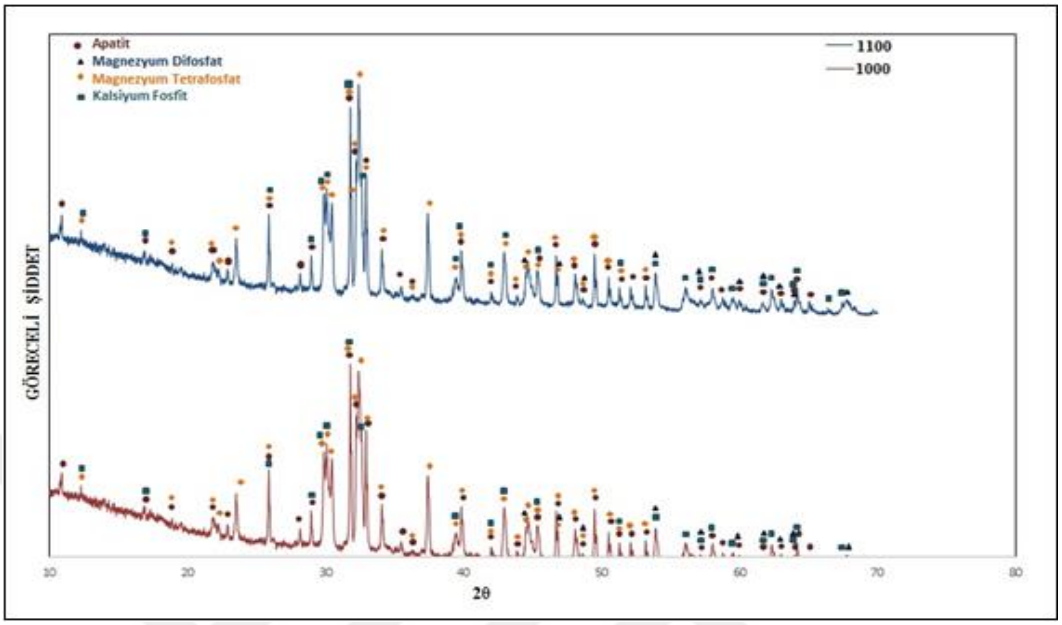
Şekil 4.13. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin basma mukavemeti değerlerinin CSHA-%5 MgO kompoziti [72] ile karşılaştırılması



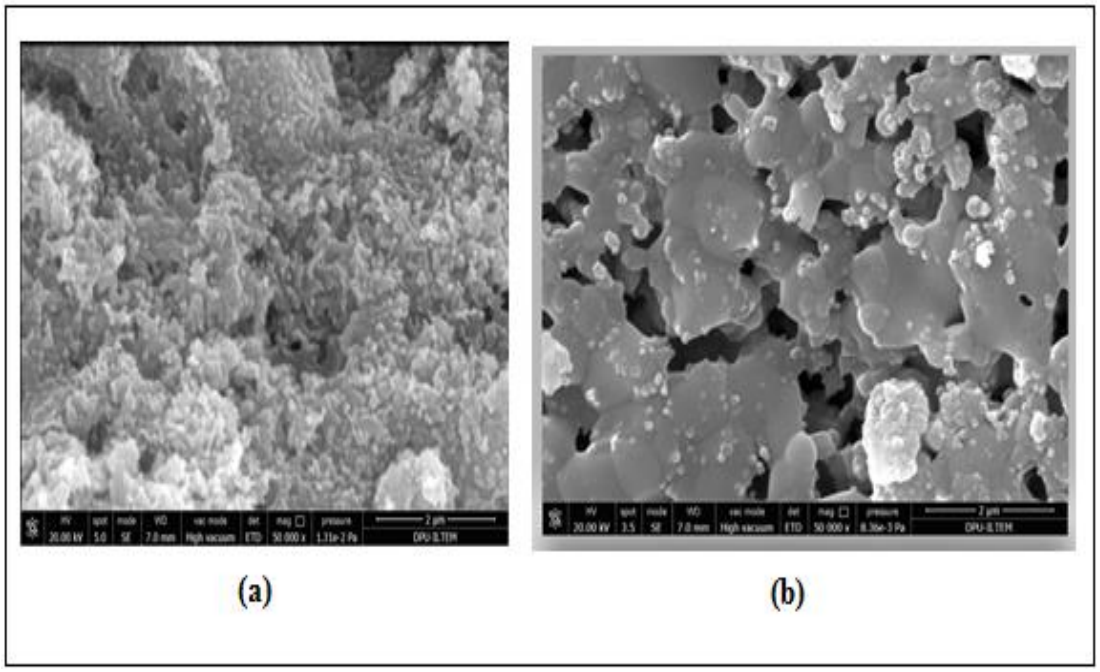
Şekil 4.14. Farklı sıcaklıklarda sinterlenen nMH1 ve nMH2 kompozitlerinin Vickers mikrosertlik değerlerinin CSHA-%5 MgO kompoziti [72] ile karşılaştırılması

Şekil 4.15 incelendiğinde 1000 ve 1100 °C'de nMH2 kompozit için apatit, magnezyum difosfat, magnezyum tetrafosfat kalsiyum fosfit fazları elde edilmiştir.

Sinterleme sıcaklığı arttıkça, fazların pik yoğunluğu arttı. Pik yoğunluğundaki artış, nHA'nın nano MgO ile etkileşmesinden kaynaklanmıştır [74].



Şekil 4.15. 1000 ve 1100 °C'de sinterlenen nMH2 (ağ. %70 nHA -%30 nMgO) kompozitlerin X-ışını kırınım grafikleri



Şekil 4.16. 1000 °C (a) ve 1100 °C'de (b) sinterlenen nMH2 (ağ. %70 nHA -%30 nMgO) nano kompozitlerin mikroyapıları, 50 000X.

Şekil 4.16'da nMgO içeren nano kompozitlerin mikroyapıları görülmektedir. Bu nano kompozit yapı, artan sinterleme sıcaklığına sahip etkileşim tozları nedeniyle

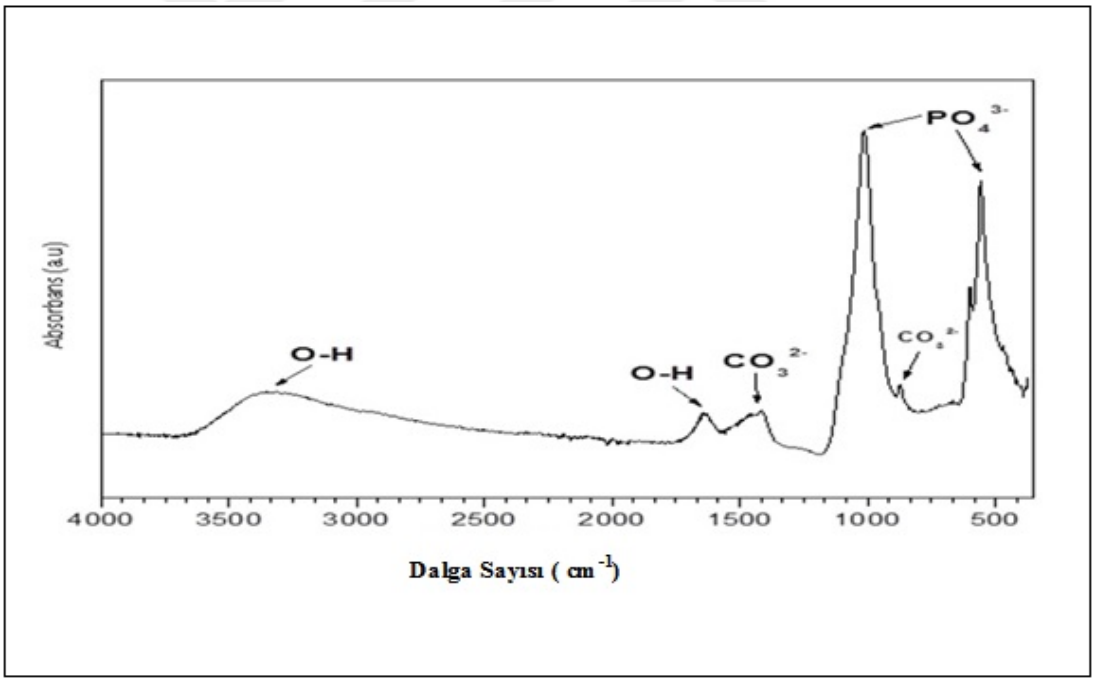
gözeneklilikte hafif bir azalmaya neden olmuştur. Ayrıca Abidi ve çalışma ekibi [75] ve Kumar ve çalışma ekibi [74] çalışmalarında da gösterilmiştir.

4.2 In vitro Biyoaktivite Sonuçları

Burada nNb_2O_5 ve nMgO ile hazırlanan kompozitlerden en iyi mekanik sonuçları veren numuneler için in vitro biyoaktivite testi verilmiştir. En iyi mekanik özelliklere sahip kompozitlerin SBF sıvısı içerisinde 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta ve 4 hafta bekletilerek SEM görüntüleri, TF-FTIR sonuçları yorumlanmıştır.

4.2.1. TF-FTIR sonuçları

SBF testleri esnasında numune yüzeylerinde oluşan tabakaların belirlenmesi amacıyla test yapılan kabın dibine çöken çözeltiye TF-FTIR analizi yapılmıştır. Şekil 4.17 'de oluşan tabakaya ait TF-FTIR sonucu verilmiştir.



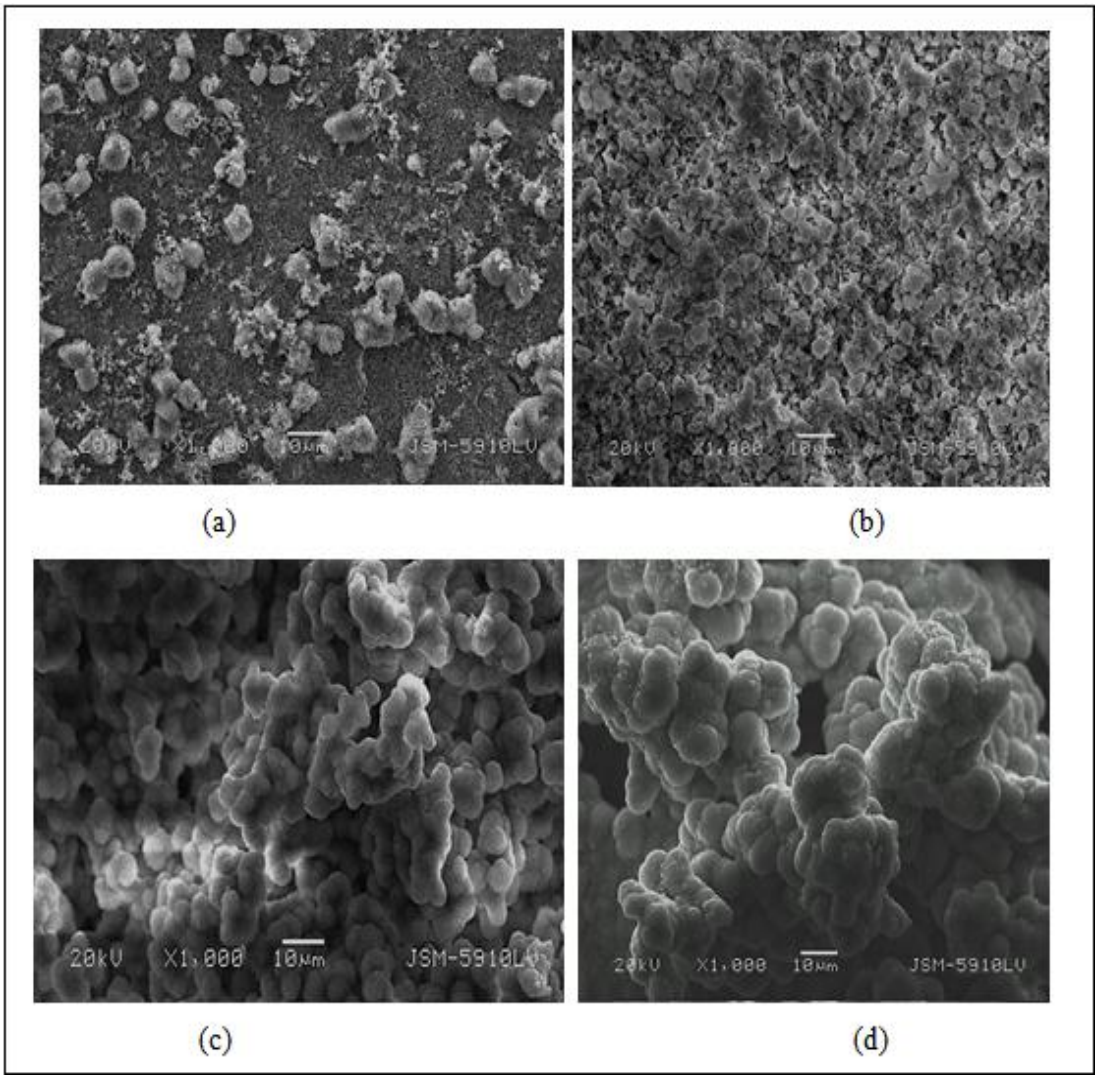
Şekil 4.17. Biyoaktivite deneyleri sonucunda oluşan apatit kaplamaya ait TF-FTIR spektrumu

OH^- gerilim moduna ait bir bant 3354 cm^{-1} ve titreşim moduna ait bir pik 1657 cm^{-1} değerlerinde elde edilmiştir. Sırasıyla 1041, 598 ve 557 cm^{-1} bantları PO_4^{-3}/HPO_4^{-2} gruplarının varlığını göstermektedir. Karbonat grupları sırasıyla 1415, 1452 ve 872 cm^{-1} bantlarında bulunmaktadır. Böylece, SBF içinde mineralleşerek meydana gelen

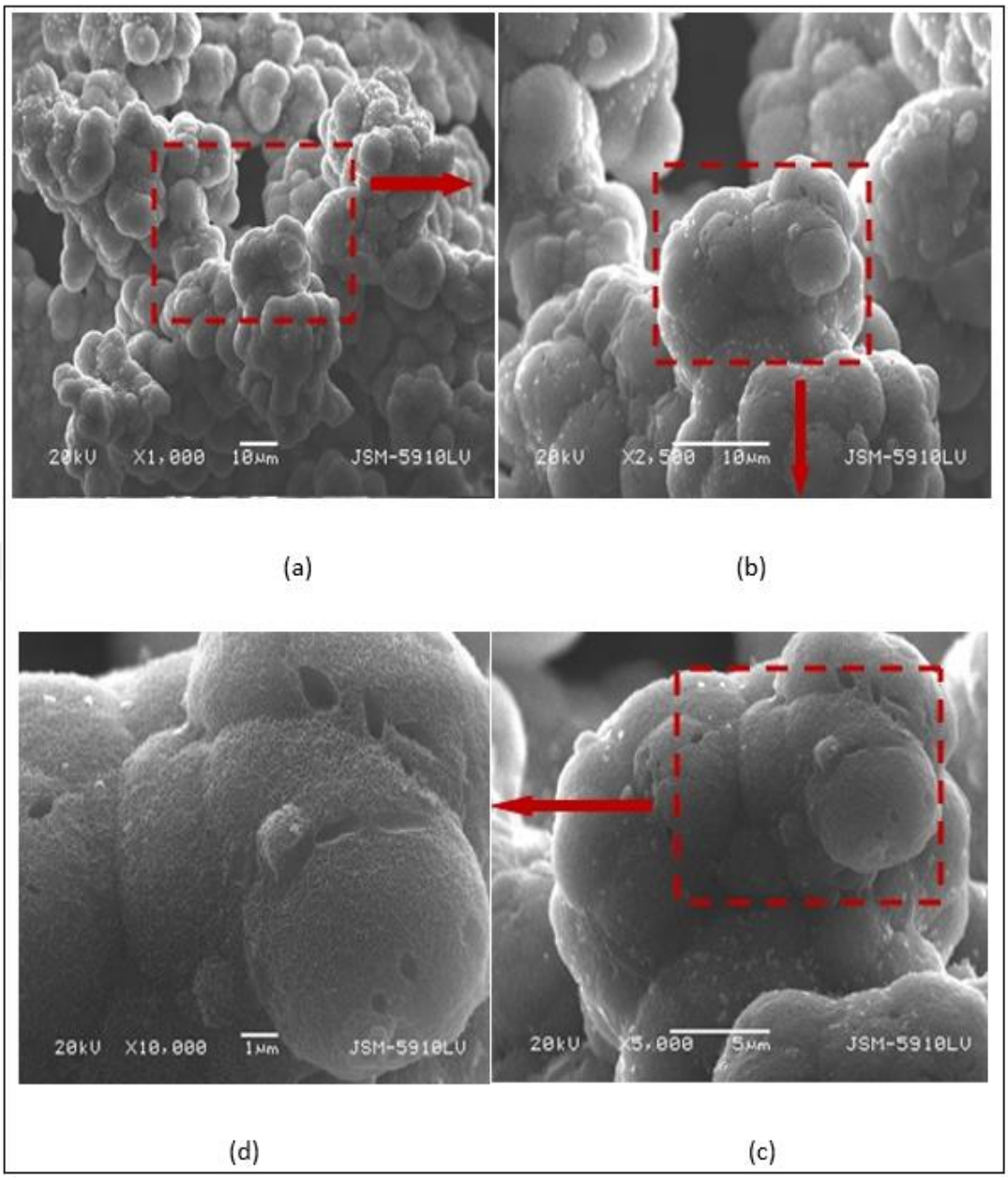
katının karbonatlı kalsiyum fosfat (hidroksikarbonaapatit) yani “kemiğe benzer” apatit olduğu anlaşılmıştır [72].

4.2.2. nNb_2O_5 içeren kompozitlerin in vitro biyoaktivite test sonuçları

Şekil 4.18’da nNH2 kompozitinin 1100 °C’de 1000X büyütmedeki SEM görüntüleri görülmektedir. Fotoğraflar incelendiğinde 1 haftadan itibaren apatit oluşumunun meydana geldiği 4. haftada daha yoğun apatit oluşumu ve öbeklenmesi gözlenmiştir.



Şekil 4.18. SBF'de apatit oluşumunu gösteren 1100 °C'de sinterlenmiş nNH2 numunesinin SEM görüntüleri. Bekletme süresi ve büyütmeleri: (a) 1 hafta, 1000X (b) 2 hafta, 1000X (c) 3 hafta, 1000X (d) 4 hafta, 1000X.

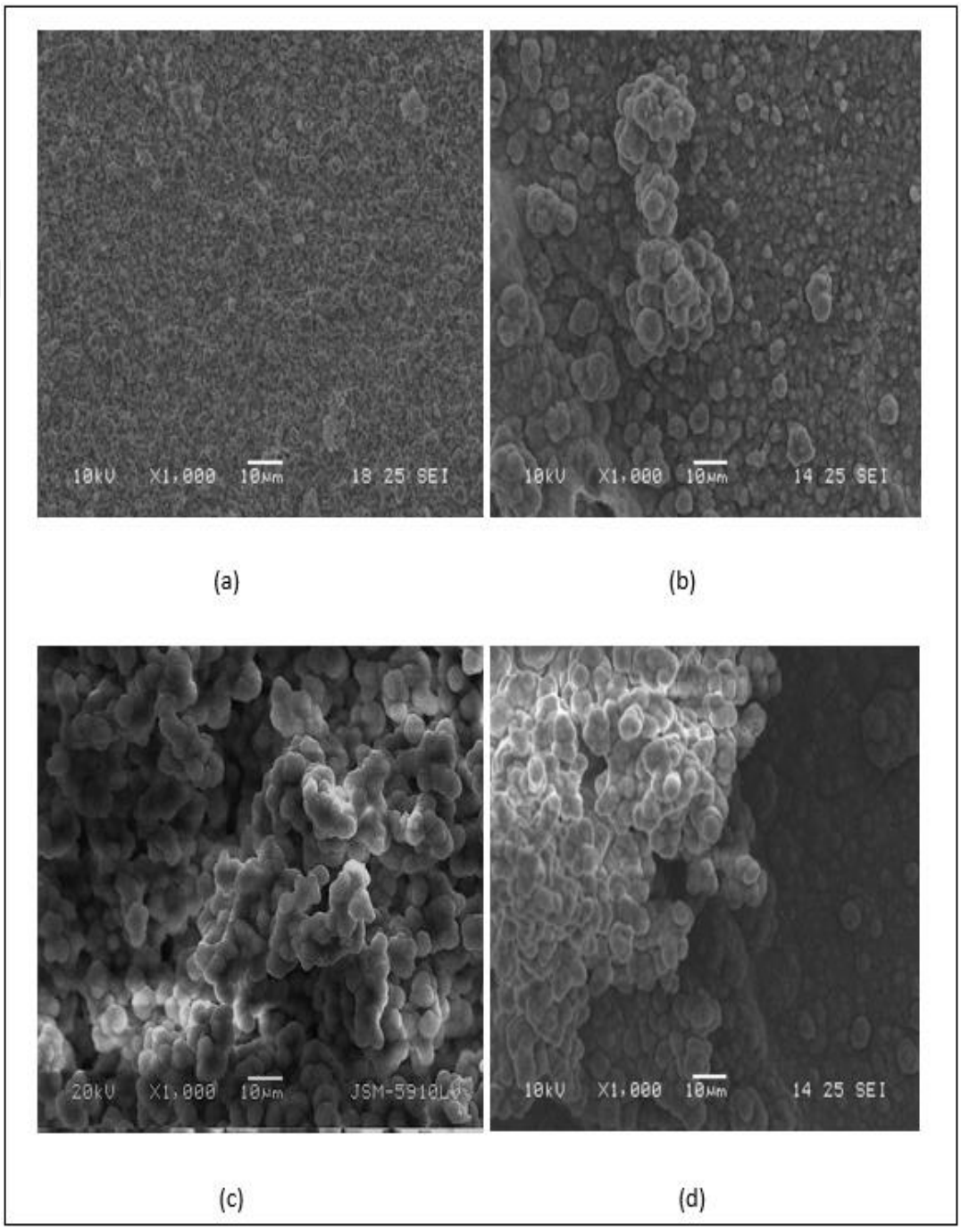


Şekil 4.19. En iyi sonuçların elde edildiği nNH2 kompozitin 4 hafta SBF içerisinde bekletildikten sonra (a) 1000X (b) 2500X (c) 5000X (d) 10000X büyütmedeki SEM görüntüleri

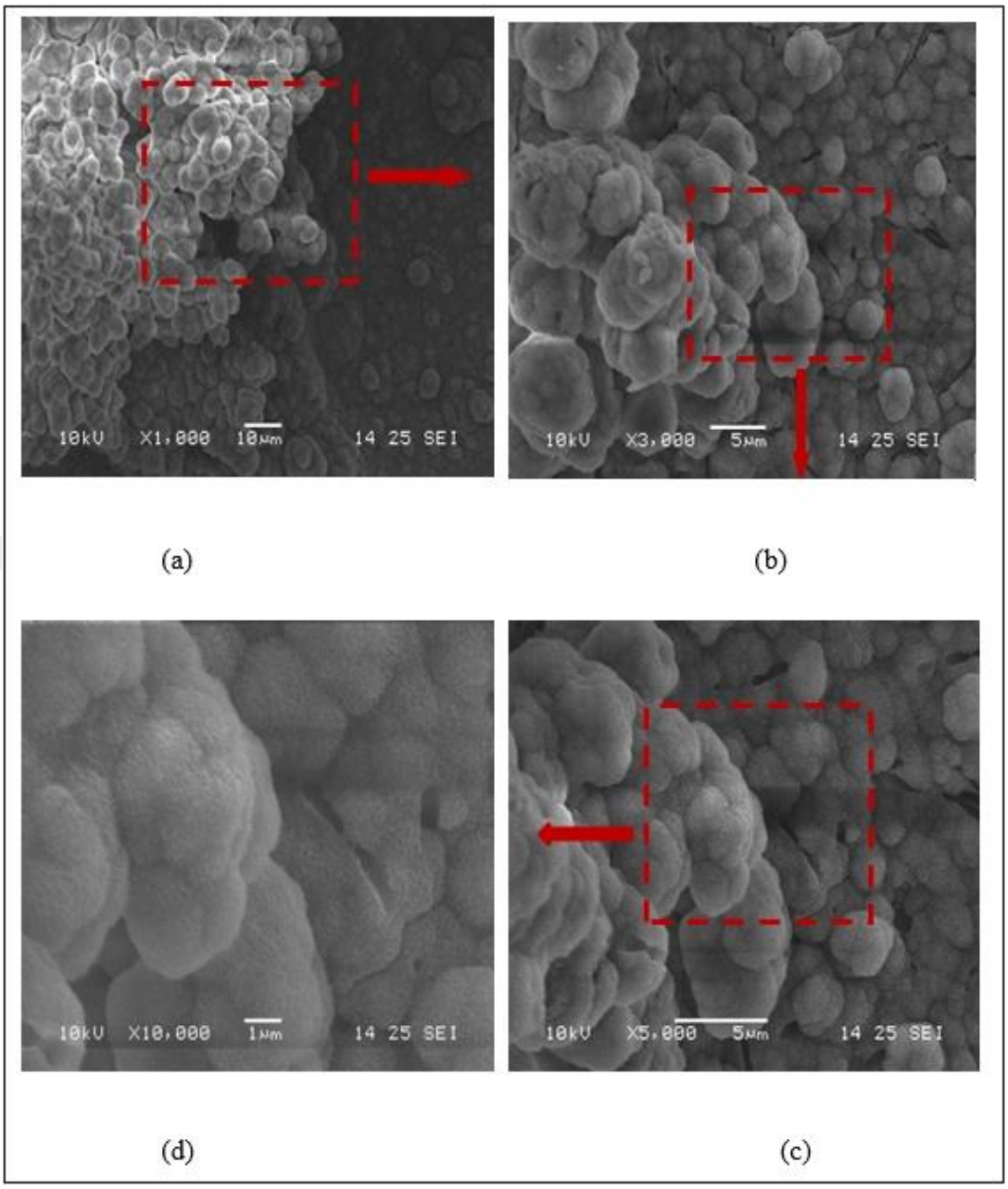
Kompozitlerde artan bekletme süresiyle artan apatit oluşumu gözlenmiştir. En iyi biyoaktivite sonuçlarının elde edildiği nNH2 kompozitin 4 hafta SBF içerisinde bekletildikten sonra farklı büyütmelerdeki mikroyapı fotoğrafları Şekil 4.19'de verilmiştir. Üzüm salkımına benzer apatit öbekleriyle birlikte düzgün bir şekilde kaplanmış apatit tabakasının olduğu görülmüştür. Bu kompozitte apatit birikimi diğer kompozitlere göre daha çoktur. Apatit tabakasının kalınlığı 80 µm olarak ölçülmüştür.

4.2.3. nMgO içeren kompozitlerin in vitro biyoaktivite test sonuçları

Şekil 4.20'da nMH2 kompozitinin 1100 °C'de 1000X büyütmedeki SEM görüntüleri görülmektedir. Fotoğraflar incelendiğinde 1 haftadan itibaren apatit oluşumunun meydana geldiği 4 hafta daha yoğun apatit oluşumu ve öbeklenmesi gözlenmiştir.



Şekil 4.20. SBF'de apatit oluşumunu gösteren 1100 °C'de sinterlenmiş nMH2 numunesinin SEM görüntüleri. Bekletme süresi ve büyütmeleri: (a) 1 hafta, 1000X (b) 2 hafta, 1000X (c) 3 hafta, 1000X (d) 4 hafta, 1000X



Şekil 4.21. En iyi sonuçların elde edildiği nMH2 kompozitin 4 hafta SBF içerisinde bekletildikten sonra (a) 1000X (b) 3000X (c) 5000X (d) 10000X büyütmedeki SEM görüntüleri

Kompozitlerde artan bekletme süresiyle artan apatit oluşumu gözlenmiştir. En iyi biyoaktivite sonuçlarının elde edildiği nMH2 kompozitin 4 hafta SBF içerisinde bekletildikten sonra farklı büyütmelerdeki mikroyapı fotoğrafları Şekil 4.21'de verilmiştir. Üzüm salkımına benzer apatit öbekleriyle birlikte düzgün bir şekilde kaplanmış apatit tabakasının olduğu görülmüştür. Apatit tabakasının kalınlığı 74 µm olarak ölçülmüştür.

Demirkol [72] tarafından yapılan çalışmada, 1300 °C'de %10 koyun hidroksiapatit (SHA) ve CSHA matrisli kompozitlerde 4. hafta sonunda meydana gelen apatit kristalleri ve öbekleri SHA matrisli kompozitte daha yoğundur. SHA matrisli numunede 4. hafta sonunda apatit kalınlığı yaklaşık 65 μm bulunmuştur.

4 hafta SBF içerisinde bekletildikten sonra nNH2 ve nMH2 ölçülen apatit kalıklıkları sırasıyla 80 ve 74 μm'dur. Her iki kompozit te biyoaktif özelliğe sahiptir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada nano hidroksiapatit esaslı ağırlıkça %20 ve %30 oranlarında nano niyobyum (V) oksit ve nano magnezyum oksit içeren kompozitler hazırlanmıştır. Hazırlanan bu kompozitlerin fiziksel, mekanik, mikroyapısal ve biyoaktivite özellikleri incelenmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Yoğunluk, basma dayanımı ve Vickers mikro sertlik değerleri, ağırlıkça % 80 nHA-%20 nMgO (nMH1) ve ağırlıkça %70 nHA- %30 nMgO (nMH2) nano biyokompozitler için sinterleme sıcaklığının artmasıyla artmıştır. Yoğunluk ve mekanik özellikler nano MgO ilavesi arttıkça artmıştır. 1100 °C'de sinterlenen nMH2 nano kompozit için en yüksek yoğunluk, basma mukavemeti ve Vickers mikro sertlik değerleri sırasıyla 3,16 g/cm^3, 135 MPa ve 438 HV olarak ile elde edildi.

Yoğunluk, basma dayanımı ve Vickers mikro sertlik değerleri, ağırlıkça %80 nHA-%20 nNb_2O_5 (nNH1) ve ağırlıkça %70 nHA-%30 nNb_2O_5 (nNH1) nano biyo-bileşikler için sinterleme sıcaklığının artmasıyla artmıştır. Yoğunluk ve mekanik özellikler nano Nb_2O_5 ilavesi arttıkça artmıştır. 1100 °C'de sinterlenen nNH2 nano kompozit için en yüksek yoğunluk, sıkıştırma mukavemeti ve Vickers mikro sertliği değerleri sırasıyla 3,04 g/cm^3, 124 MPa ve 401 HV olarak ile elde edildi. Her iki kompozit için, ağırlıkça %20 PVA ilavesi gereklidir.

Nano boyutlu hidroksiapatit, nano MgO ve nano Nb_2O_5 kullanımı yoğunluğa ve mekanik özelliklere mikron boyutlu malzemelerden daha fazla katkıda bulunur. Mikron büyüklüğünde tozlarla ve nano büyüklüğünde tozlarla hazırlanan kompozitlerin karşılaştırılmasında mikron büyüklüğündeki tozlar için daha yüksek sinterleme sıcaklıkları gerekir. Nano MgO ve nano Nb_2O_5 katkılı kompozitlerin in vitro biyoaktivite test sonuçları karşılaştırıldığında takviye elemanlarının apatit oluşumuna olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. 4 hafta sonunda oluşan apatit tabakanın kalınlıkları iyi biyoaktif özelliklerini ortaya koymaktadır. Ağ. %70 nHA-ağ. %30 nMgO ve ağ. %70 nHA- ağ. %30 nNb_2O_5 kompozitler için doku testleri yapılarak biyouyumluluk davranışları belirlenebilir.

Çalışmanın devamı olarak üretilen kompozitlerin hücre kültürü testleri yapılacaktır.

Daha sonraki çalışmalarda, spark plazma sinterleme metoduyla kompozitler üretilerek tamamen nano boyutlu kompozit üretimleri hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

[1] Grenho L., Monteiro FJ., Pia Ferraz M., In vitro Analysis of the Antibacterial Efect of Nanohydroxyapatite-ZnO Composites, *J Biomed Mater Res A.* DOI:10.1002/jbm.a.35042

[2] González Ocampo JI., Escobar Sierra DM., Ossa Orozco CP., Porous Bodies of Hydroxyapatite Produced by a Combination of the Gel-Casting and Polymer Sponge Methods, *Journal of Advanced Research,* DOI:10.1016/j.jare.2015.06.006.

[3] Mondal S., Hoang G., Manivasagan P., Moorthy M.S., Nguyen T.P., Phan T.T., Kim H.H., Kim M.H., Nam S.Y., and Oh J., Nano-Hydroxyapatite Bioactive Glass Composite Scaffold wityh Enhanced Mechanical and Biological Performance for Tissue Engineering Application, *Ceramics International,* 2018, **44**(13), 15735–15746.

[4] J.J., Zreiqat H., Tissue Response to Biomaterials, *Encyclopedia of Biomedical Engineering,* DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.99880-5.

[5] Buddy D. Ratner Ph.D., A History of Biomaterials, 3rd Ed. (2013). *Biomaterials Science,* USA, 2013.

[6] Tanzi M.C., Farè S., Candiani G., Biomaterials and Applications, Editors: Webber S., *Foundations of Biomaterials Engineering,* Akademic Press, India, 199–287, 2019.

[7] Bandopadhyay S., Bandyopadhyay N., Ahmed S., Yadav V., Tekade R. K., Current Research Perspectives of Orthopedic Implant Material, Editors: Tekade R.K., *Biomaterials and Bionanotechnology,* Akademic Press, India, 337–374, 2019.

[8] Kulinets I., Biomaterials and Their Applications in Medicine, Editors*: Stephen F. Amato and Robert M. Ezzell Jr., Regulatory Affairs for Biomaterials and Medical Devices,* Woodhead Publishing, Tokyo 1–10, 2015.

[9] Navarro M, Michiardi A, Castano O, Planell J.A., Biomaterial of Orthopedic, *Biomaterials in Orthopaedics. J. R. Soc. Interface*, 2008, **5** (27), 11371158.

[10] Morhardt D.R., Mauney J. R., EstradaJr C.R., Role of Biomaterials in Surgery, *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, DOI:10.1016/b978-0-12-801238-3.65845-2.

[11] Narushima T., 19-New Generation Metallic Biomaterials, Editors: Niinomi M., *Metals for Biomedical Devices*, 2nd ed., Woodhead Publishing, India, 495-521, 2019.

[12] Piconi C., Condo S. G., Kosmač T., Alumina- and Zirconia-based Ceramics for Load-bearing *Applications,* Editors: Shen J.Z., Kosmač, T., *Advanced Ceramics for Dentistry,* Butterworth-Heinemann, 219–253, İtaly, 2014.

[13] Zavaglia C. A. C., Silva P., Feature Article: Biomaterials. *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering.* DOI:10.1016/b978-0-12-803581-8.04109-6

[14] Hench L.L., Third-Generation Biomedical Materials, *Science,* 2002, **295**(5557), 1014–1017.

[15] Ivanova E.P., Bazaka K., Crawford R. J., Metallic biomaterials: Types and Advanced Applications, Editors: Dodds F., *New Functional Biomaterials for Medicine and Healthcare*, Woodhead Publishing, 121-147, USA, 2014.

[16] Misra S., Raghuwanshi S., Enhancing the Mechanical and Biological Performance of a Metallic Biomaterial for Orthopedic Applications, Editors: Balakrishnan P., Sreekala M S., Thomas S**.,** *Fundamental Biomaterials: Metals,* Woodhead Publishing, *355–370,* İndia, 2018.

[17] Kaur M., & Singh K., Review on Titanium and Titanium Based Alloys as Biomaterials For Orthopaedic Applications, *Materials Science and Engineering: C.*, DOI:10.1016/j.msec.2019.04.064

[18] Zindani D., Kumar K., & Paulo Davim, J., Metallic biomaterials—A review, Editors: *Davim* J.P., *Mechanical Behaviour of Biomaterials,* Woodhead Publishing, 83–99, 2019.

[19] Harun W. S. W., Kamariah M. S. I. N., Muhamad N., Ghani S. A. C., Ahmad F., Mohamed Z., A Review Of Powder Additive Manufacturing Processes for Metallic Biomaterials, *Powder Technology*, 2018, **327**, 128-151.

[20] Sezer N., Evis Z., Kayhan S. M., Tahmasebifar A., Koç M., Review of Magnesium-Based Biomaterials and Their Applications, *Journal of Magnesium and Alloys,* 2018, **6**(1), 23–43.

[21] Banoriya D., Purohit R., Dwivedi R. K., Advanced Application of Polymer based Biomaterials. *Materials Today: Proceedings*, 2017, **4**(2), 3534-3541.

[22] Kohli N., Sharma V., Brown S. J., García-Gareta E., Synthetic Polymers for Skin Biomaterials, Editors: García-Gareta E, *Biomaterials for Skin Repair and Regeneration*, Woodhead Publishing, United Kingdom, 125–149, 2019.

[23] Ivanova, E. P., Bazaka, K., & Crawford, R. J. Natural Polymer Biomaterials: Advanced Applications, Editors: Dods F., *New Functional Biomaterials for Medicine and Healthcare*, Woodhead Publishing, New Delhi**,** 32–70, 2014.

[24] Jones L.C., Timmie Topoleski, L.D., Tsao A. K. Biomaterials in Orthopaedic İmplants, Editors: Friis E., *Mechanical Testing of Orthopaedic Implants*, Woodhead Publishing, İndia, 17–32, 2017.

[25] Bellucci D., Sola A., Anesi A., Salvatori R., Chiarini L., Cannillo V., Bioactive Glass/Hydroxyapatite Composites: Mechanical Properties and Biological Evaluation. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, **51**, 196–205.

[26] Ayadi I., Ayed F. B., Mechanical Optimization of the Composite Biomaterial Based on the Tricalcium Phosphate, Titania and Magnesium Flüoride, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, **60**, 568–580.

[27] Bellucci D., Desogus L., Montinaro S., Orrù R., Cao G., Cannillo V., Innovative Hydroxyapatite/Bioactive Glass Composites Processed by Spark Plasma Sintering for Bone Tissue Repair, *Journal of the European Ceramic Society*, 2017, **37(**4), 1723–1733.

[28] Gunduz O., Gode C., Ahmad Z., Gökçe H., Yetmez M., Kalkandelen Şahin Y.M.,C., Oktar F.N., Preparation and Evaluation of Cerium Oxide-Bovine Hydroxyapatite Composites for Biomedical Engineering Applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2014, **35**, 70–76.

[29] Khalajabadi S. Z., Ahmad, N., Izman, S., Haji Abu, A. B., Haider, W., & Abdul Kadir, M. R. , In vitro Biodegradation, Electrochemical Corrosion Evaluations and Mechanical Properties of an Mg/HA/TiO_2 Nanocomposite for Biomedical Applications, *Journal of Alloys and Compounds*, 2017, **696**, 768–781.

[30] Tan C.Y., Yaghoubi A., Ramesh S., Adzila S., Purbolaksono J., Hassan M.A., Kutty M.G, Sintering and Mechanical Properties of MgO-doped Nanocrystalline Hydroxyapatite, *Ceramics International*, 2013, **39**(8), 8979–8983.

[31] Frajkorová F., Bodišová K., Boháč M., Bartoníčková E., Sedláček J. Preparation and Characterisation of Porous Composite Biomaterials Based on Silicon Nitride And Bioglass, *Ceramics International*, 2015, **41**(8), 9770–9778.

[32] Cui Z., Li W., Cheng L., Gong D., Cheng W., Wang W., Effect of Nano-HA Content On The Mechanical Properties, Degradation And Biocompatible Behavior of Mg-Zn/HA Composite Prepared By Spark Plasma Sintering, *Materials Characterization.* 2019, **151**, 620-631.

[33] Sopyan I., Fadli A., Mel M., Porous Alumina–Hydroxyapatite Composites Through Protein Foaming–Consolidation Method. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2012, **8**, 86–98.

[34] Naik K. S., Advanced bioceramics, Editors: Meena S.A., *Advances in Biological Science Research,* Akademic Press, İndia, 411–417, 2019,

[35] Shanmugam K., & Sahadevan R., Bioceramics—An İntroductory Overview, Editors: Thomas S., B*alakrishnan P., Sreekala M.S., Fundamental Biomaterials: Ceramics,* 2nd ed., Woodhead Publishing, İndia, 1–46, 2018.

[36] Farid S.B.H., Structure, Microstructure, and Properties of Bioceramics, Editors: Farid, S. B. H, *Bioceramics: For Materials Science and Engineering,* Woodhead Publishing, Iraq, 39–76, 2019.

[37] Mala R., Ruby Celsia, A. S., 8.Bioceramics İn Orthopaedics: A review. Editors: Thomas S., B*alakrishnan P., Sreekala M.S., Fundamental Biomaterials: Ceramics,* 2nd ed., Woodhead Publishing, İndia, 195–221, 2018.

[38] Gopal V., Manivasagam G., Zirconia-Alumina Composite for Orthopedic İmplant Application, Editors: *Inamuddin, Asiri A.M., Mohammad A, Applications of Nanocomposite Materials in Orthopedics,* Woodhead Publishing, İndia, 201–219, 2019.

[39] Lertcumfu N., Jaita P., Manotham S., Jarupoom P., Eitssayeam S., Pengpat K., Rujijanagul G., Properties of Calcium Phosphates Ceramic Composites Derived From Natural Materials. *Ceramics International*, 2016, **42**(9), 10638–10644.

[40] Tahriri M., Bader R., Yao W., Dehghani S., Khoshroo K., Rasoulianboroujeni M., & Tayebi L., Bioactive Glasses and Calcium Phosphates, Editors: Tayebi L., *Biomaterials for Oral and Dental Tissue Engineering*, Woodhead Publishing, Iran 7–24, 2017.

[41] Mesquita-Guimarães J., Henriques B., Silva F. S., Souza J.C.M., Novaes de Oliveira A.P., Hotza D., Fredel M.C., Nanostructured Biocompatible Ceramics and Glass-Ceramics, Editors: Tiwari A., *Nanostructured Biomaterials for Cranio-Maxillofacial and Oral Applications,* Advanced Nanomaterials, Brazil, 97–118, 2018.

[42] Lu Y., Dong W., Ding J., Wang W., Wang A., Hydroxyapatite Nanomaterials: Synthesis, Properties, and Functional Applications, Editors: Wang W.,Wang A., *Nanomaterials from Clay Minerals,* A New Approach to Green Functional Materials, China, 485–536, 2019.

[43] Ayoub G., Veljovic D., Zebic M. L., Miletic V., Palcevskis E., Petrovic R., Janackovic D., Composite Nanostructured Hydroxyapatite/Yttrium Stabilized Zirconia Dental İnserts–The Processing and Application as Dentin Substitutes, *Ceramics International*, 2018, **44**(15), 18200–18208.

[44] Chen P.-Y., Wang S.-F., Chien R. R., Tu C.-S., Feng K.-C., Chen C.-S., Schmidt V.H. (2019). Evolution of the Microstructural and Mechanical Properties of Hydroxyapatite Bioceramics with Varying Sintering Temperature, *Ceramics International*, 2019, **45**(13) , 16226-16233.

[45] Krishna Samanta S., & Chanda A. Study on the Structure and Properties of Crystalline Pure and Doped β-Tri Calcium Phosphate Ceramics, *Materials Today: Proceedings*, 2018, **5**(1), 2330–2338.

[46] Taktak R., Elghazel,A., Bouaziz J., Charfi S., & Keskes H., Tricalcium phosphate-Fluorapatite as Bone Tissue Engineering: Evaluation of Bioactivity and Biocompatibility, *Materials Science and Engineering: C,* 2018, **86**, 121–128.

[47] Elghazel A., Taktak R., & Bouaziz J., Combined numerical and experimental mechanical characterization of a calcium phosphate ceramic using modified Brazilian disc and SCB specimen, *Materials Science and Engineering: A,* 2016, **670**, 240–251.

[48] Samanta S.K., Devi K.B., Das P., Mukherjee P., Chanda A., Roy M., & Nandi S.K., Metallic ion doped tri-calcium phosphate ceramics: Effect of dynamic loading on in vivo bone regeneration, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials,* 2019, 96, 227-235.

[49] Zambanini T., Borges R., Kai K.C., & Marchi J., Bioactive Glasses for Treatment of Bone Infections, Editors: Kaur G., *Biomedical, Therapeutic and Clinical Applications of Bioactive Glasses,* Woodhead Publishing**,** India, 383–415, 2019.

[50] Farooq I., Ali S., Husain S., Khan E., & Hill R. G. (2019). Bioactive Glasses-Structure and Applications, Editors: *Khurshid Z, Najeeb S, Zafar M.S, Sefat F., Advanced Dental Biomaterials***,** Woodhead Publishing, United Kingdom, 453–476, 2019.

[51] Kumar S., Nehra M., Kedia D., Dilbaghi N., Tankeshwar K., Kim K.H., Nanotechnology-based Biomaterials for Orthopaedic Applications: Recent Advances and Future Prospects, *Materials Science and Engineering: C,* 2020, 106, 110154, DOI:10.1016/j.msec.2019.110154.

[52] Webster T. J., Nanophase ceramics: The future orthopedic and dental implant material, *Advances in Chemical Engineering,* 2001, **27**, 125–166.

[53] Luck M., Paulke B.-R., Schroder W., Blunk T., Muller R.H., Analysis of Plasma Protein Adsorption on Polymeric Nanoparticles with Different Surface Characteristics, *J. Biomed. Mat. Res*., 1998, **39**, 478 –485.

[54] Yang L, Orthopedic Nanoceramics, Editors: Yang L, *Nanotechnology-Enhanced Orthopedic Materials*, Woodhead Publishing, 49–75, 2015.

[55] Yang L, Ning X, Bai Y, Jia W., A Scalable Synthesis of Non-Agglomerated and Lowaspect Ratio Hydroxyapatite Nanocrystals Using Gelatinized Starch Matrix., *Mater Lett*, 2013, **113**,142–145.

[56] Veljovic D, Jokic B, Petrovic R, Palcevskis E, Dindune A, Mihailescu IN, et al. Processing of Dense Nanostructured HAP Ceramics by Sintering and Hot Pressing, *Ceram Int*., 2009, **35**, 1407–1413.

[57] Kalita S. J., Bhardwaj A., & Bhatt H.A., Nanocrystalline Calcium Phosphate Ceramics in Biomedical Engineering, *Materials Science and Engineering: C*, 2007, **27**(3), 441–449.

[58] Dubey A.K., Kakimoto K., Impedance Spectroscopy and Mechanical Response of Porous Nanophase Hydroxyapatite–Barium Titanate Composite, *Materials Science and Engineering: C*, 2016, **63**, 211–221.

[59] Evis Z., Doremus R.H., Effect of AlF3, CaF2 and MgF2 on Hot-Pressed Hydroxyapatite–Nanophase Alpha-Alumina Composites, *Materials Research Bulletin*, 2008, **43**(10), 2643–2651.

[60] Taha S., Begum S., Narwade V.N., Halge D., Dadge J.W., Mahabole M. P., Bogle K.A., Development of Alcohol Sensor Using TiO2-Hydroxyapatite Nano- composites, *Materials Chemistry and Physics*, 2020, **240**, 122228.

[61] Zhang C., Zhang X., Liu C., Sun K., Yuan J., Nano-Alumina/Hydroxyapatite Composite Powders Prepared by İn-situ Chemical Precipitation. *Ceramics International*, 2016, **42**(1), 279–285.

[62] Sahmania S, Samandarib S.S., Khandanb A., Aghdamc M.M., Influence of MgO Nanoparticles on the Mechanical Properties of Coated Hydroxyapatite Nanocomposite Scaffolds Produced Via Space Holder Technique: Fabrication, Characterization And Simulation, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2019, 76-88.

[63] Ali M., Hussein M. A., Al-Aqeeli, N., Magnesium-based Composites and Alloys for Medical Applications: A review of Mechanical and Corrosion Properties, *Journal of Alloys and Compounds*, DOI:10.1016/j.jallcom.2019.04.080.

[64] Khalajabadi S.Z., Abdul Kadir M.R., Izman S., Marvibaigi M. The Effect of MgO on the Biodegradation, Physical Properties and Biocompatibility of a Mg/HA/MgO Nanocomposite Manufactured by Powder Metallurgy Method, *Journal of Alloys and Compounds*, 2016, **655**, 266–280.

[65] Khalajabadi S.Z., Abdul Kadir M.R., Izman S., Bakhsheshi-Rad H.R., & Farahany S., Effect of Mechanical Alloying on the Phase Evolution, Microstructure and Bio-corrosion Properties of a Mg/HA/TiO2/MgO Nanocomposite, *Ceramics International*, 2014, **40**(10), 16743–16759.

[66] Marins N. H., Lee B. E. J., Silva R.M., Raghavan A., Villarreal Carreño, N.L., Grandfield K., Niobium Pentoxide and Hydroxyapatite Particle Loaded Electrospun Polycaprolactone/Gelatin Membranes for Bone Tissue Engineering, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, **182**, 110386.

[67] Nascimento W. J., Bonadio T. G. M., Freitas V. F., Weinand W. R., Baesso M. L., Lima W. M., Nanostructured Nb_2O_5–Natural Hydroxyapatite Formed by the Mechanical Alloying Method: A Bulk Composite, *Materials Chemistry and Physics*, 2011, **130**(1-2), 84–89.

[68] Ni P., Bi H., Zhao G., Han Y., Wickramaratne M.N. Dai, H. and Wang, X., Electrospun Preperation and Biological Properties in Vitro of Polyvinyl Alcohol/Sodium Alginate/Nano-Hydroxyapatite Composite Fiber Menbrane. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, **173**, 171-177.

[69] BS 7253-2, Non-Metallic Materials for Surgical Implants, Part 2 Specification for Ceramic Materials Based on Alumina, *British Standard*, 1990 ISO 6474-1981

[70] Kokubo T., Yamaguchi S., Novel Bioactive Materials Developed by Simulated Body Fluid Evaluation: Surface-Modified Ti Metal and Its Alloys, *Acta Biomaterialia*, 2016, **44**, 16–30.

[71] Kokubo T. and Takadama H., How Useful is SBF in Predicting in Vivo Bone Bioactivity?, *Biomaterials*, 2006, **27**, 2907-2915.

[72] Demirkol N., Koyun Hidroksiapatit Esaslı Kompozitlerin Üretimi ve Karakterizasyonu, Doktora tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2013, 335822.

[73] Chen B., Sun K., Poly (ε-caprolactone)/Hydroxyapatite Composites: Effects of Particle Size, Molecular Weight Distribution and Irradiation on Interfacial Interaction and Properties, *Polymer Testing*, 2005, **24** (1), 64-70

[74] Kumar P.T.S., Srinivasan S., Lakshmanan V.-K., Tamura H., Nair S.V., Jayakumar R., Synthesis, Characterization and Cytocompatibility Studies of α-chitin Hydrogel/Nano Hydroxyapatite Composite Scaffolds, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2011, **49**(1), 20–31.

[75] Abidi S.S.A., Murtaza Q., Synthesis and Characterization of Nano-Hydroxyapatite Powder Using Wet Chemical Precipitation Reaction, *Journal of Materials Science & Technology*, 2014, **30**(4), 307–310.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] **Turan M.**, Demirkol N., Microstructural and Mechanical Properties of Nano Hydroxyapatite- Magnesium Oxide Biocomposites, 2019, *AKU J. Sci. Eng.,* **19** (Special Issue),483-487.

[2] **Turan M.**, Demirkol N., Mechanical and Bioactive Behaviour of Hydroxyapatite-Niobium (V) Oxide Nano Composites, *24th International Biomedical Science and Technology Symposium,* Abstract Book P.149, poster presentation, İzmir, Turkey, 17-20 October 2019.

[3] **Turan M.**, Demirkol N., Comparison Of Mechanical And Bioactivity Properties Of Nano Hydroxyapatite-Magnesium Oxide And Nano Hydroxyapatite-Niobium (V) Oxide Biocomposites, 2019, *Advanced Nano-Bio-Materials and Devices – AdvNanoBioM&D*, **3**(4):521-527.

ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Giresun'un Tirebolu ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Giresun'da tamamladı. 2012 yılında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi'nde Biyomedikal Mühendisliği Bölümüne başladı. 2017 yılının şubat ayında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2018 yılından itibaren özel sektörde tıbbi malzeme tasarlayan ve üreten firmada çalışıyor ve 2020 Ocak ayında Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı.