

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DOĞAL İZOLE EDİLMİŞ BİYOSERAMİKLERDEN
ELEKTROSPİNNİNG YÖNTEMİ İLE POLİMERİK
BİYOKOMPOZİT MALZEME ELDESİ**

ERDİ BULUŞ

Yüksek Lisans Tezi
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Teknolojileri Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Gül TOSUN
İkinci Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yeşim Müge ŞAHİN

EKİM-2017

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOĞAL İZOLE EDİLMİŞ BİYOSERAMİKLERDEN ELEKTROSPİNNİNG
YÖNTEMİ İLE POLİMERİK BİYOKOMPOZİT MALZEME ELDESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Erdi BULUŞ
(141140110)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 10 Ekim 2017

Tezin Savunulduğu Tarih : 23 Ekim 2017

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Gül TOSUN (F.Ü.)

Diğer Jüri Üyeleri : Prof.Dr. Niyazi ÖZDEMİR (F.Ü.)

Yrd.Doç.Dr. Yeliz ÇAKIR SAHİLLİ (M.Ü.)

EKİM-2017

ÖNSÖZ

Kaza ve yaralanmalar sonucu vücut fonksiyonlarında çeşitli aksaklıklar, biyomalzemelere duyulan ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Biyomalzemeler çeşitli sınıflara ayrılmaktadır. Bunlardan biri de biyoseramiklerdir. Apatitik kalsiyum fosfatlar ise biyoseramikler sınıfında yer almaktadır. Apatitik yapılı bir biyoseramik olan hidroksiapatit ve diğer kalsiyum fosfat yapılı biyoseramikler; diş hekimliği, ortopedi, estetik alanlarında yeni kemik hücrelerinin oluşumuna yardımcı olmaktadır. Bu apatit kaynağı yüksek biyoyumluluk fakat zayıf mekanik özellikler gösterebilmektedir. Apatitik kalsiyum fosfat biyoseramiklerinin üretimi ileri teknolojiler ve yüksek maliyet gerektirirken yapılan tez çalışmada, doğal kaynaklar kullanılarak, kısa zamanda, düşük maliyette, yüksek biyoyumluluğa sahip olan biyoseramik tozları kimyasal çöktürme ile üretilmiştir. Polimerik matris biyoseramikler ile takviyelendirilerek elektrospinning yöntemi ile biyokompozitler elde edilmiştir. Üretilen biyoseramik ve biyokompozitlerin test ve analizleri yapılarak biyomalzeme olarak kullanılabilirliği belirlenmiştir.

Üniversite üçüncü sınıftan itibaren beni bugünlere cesaretlendiren, bilge kişiliği, üretkenliği, hep çözüme ve pratikliğe dönük yaklaşımları ile örnek olan çok değerli tez danışmanım ve hocam Elazığ Fırat Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Makine Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gül TOSUN'a, zaman ve mekan fark etmeksizinengin bilgisiyle beni aydınlatan, hayallerimi hedefe dönüştürmeme farkında olarak ya da olmayarak sağladıkları katkılarla çalışma azmimi besleyen değerli eş danışmanım İstanbul Arel Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi, Polimer Teknolojileri ve Kompozit Malzemeler Araştırma Geliştirme Merkezi (ArelPOTKAM) Proje Koordinatörü Yrd. Doç. Dr. Yeşim Müge ŞAHİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarımnda, bilgi ve birikimlerini eksik etmeyen Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Makine Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi Prof.Dr. Nihat TOSUN ve Teknoloji Fakültesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi Prof.Dr. Niyazi ÖZDEMİR'e, doğal kaynaklardan elde ettiğim tozların sinterleme işlemlerinde yardımcı olan İstanbul Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu Elektronik ve Otomasyon Bölümü Öğr.Gör.Dr. Cevriye KALKANDELEN'e, tozların XRD analizlerini yapan İstanbul Teknik Üniversitesi Prof.Dr. Adnan Tekin Malzeme Bilimleri ve Üretim Teknolojileri Uygulama Araştırma Merkezi Personeli Dr.Hasan GÖKÇE'ye, FTIR

analizlerini yapan TETRA Teknolojik Sistemler A.Ş. laboratuvar sorumlusu İrfan DOĞAN ve laboratuvar çalışanı Murat AYVAZ'a, çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Marmara Üniversitesi İleri Nanomalzemeler Laboratuvarı Öğretim Üyeleri Prof.Dr. Faik Nüzhet OKTAR, Doç.Dr.Oğuzhan GÜNDÜZ ve laboratuvar ekibine, mekanik testlerinin yapılmasında ve cihaz kullanımında yardımlarını esirgemeyen Marmara Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Tekstil Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi Doç.Dr.Metin YÜKSEK'e, Arş.Gör.Oğuz ERYILMAZ'a, Tekniker Petek YÖRÜKLÜ'ye, hücre kültürü testlerinin yapılmasında İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Hakan DARICI'ya, büyük yardımları ve destekleri için ArelPOTKAM çalışanları Prof.Dr. Onur OSMAN, Demet Sezgin MANSUROĞLU, Deniz ISMIK ve fikirlene her zaman değer verdiğim değerli büyüğüm Sedat TÜRK'e de ayrıca teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından desteklenen ve “Doğal İzole Edilmiş Biyoseramiklerden Elektrospinning Yöntemi İle Polimerik Biyokompozit Malzeme Eldesi” adını taşıyan TEKF.16.05 nolu proje kapsamında tamamlanmıştır. FÜBAP'a sağladığı finansal katkıdan ötürü teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca bana her türlü maddi manevi desteği sağlayan, her türlü zorluğa katlanmaktan çekinmeyen anneme, babama, kardeşlerime, dedeme ve ailemizin bir parçası olan Merve GEÇMEZ'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Erdi BULUŞ
ELAĞIĞ-2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
SEMBOLLER LİSTESİ.....	XIV
KISALTMALAR LİSTESİ.....	XV
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tez Çalışmasının Amacı	1
1.2. Tez Çalışmasının Kapsamı.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Biyomalzemeler	3
2.1.1. Türkiyede ve Dünyada Biyomalzeme Kullanımı.....	6
2.1.2. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler	7
2.1.2.1. Biyoyumluluk	7
2.1.2.2. Kemik Yapısına Benzer Özellikte Mekanik Özellikler	8
2.1.2.3. Korozyon Direnci.....	8
2.1.2.4. Biyoaktivite.....	8
2.1.2.5. Tasarım	9
2.1.3. Biyomalzemede Oluşabilecek Muhtemel Etkiler	9
2.1.3.1. Biyotolere Etki	9
2.1.3.2. Biyoinert Etki.....	9
2.1.3.3. Biyoaktif Etki.....	9
2.1.3.4. Toksik Etki.....	9
2.2. Kemik Dokusu	10
2.2.1. Kemik Dokusunun Yapısı ve Özellikleri	11
2.2.2. Kemik Dokusunun Mekanik Özellikleri	11
2.3. Biyokompozitler	13
2.4. Biyopolimerler	14
2.4.1. Doğal Polimerler	15
2.4.1.1. Kitosan	15
2.4.1.2. Kollajen.....	16

2.4.1.3.	Selüloz	16
2.4.2.	Sentetik Polimerler.....	17
2.4.2.1.	Poli(L-laktik asit) (PLA).....	17
2.4.2.2.	Polikaprolakton (PCL)	18
2.4.2.3.	Poliüretan (PU)	18
2.4.3.	Biyobozunur ve Biyobozunur Olmayan Polimerler.....	19
2.5.	Biyoseramikler	20
2.5.1.	Doğal Kaynaklı Seramikler.....	20
2.5.1.1.	Hidroksiapatit (HA)	21
2.5.1.2.	Trikalsiyum Fosfat (TCP)	22
2.5.1.3.	Bifazik (Hidroksiapatit+Trikalsiyum Fosfat).....	22
2.5.2.	Biyoseramiklerin Elde Edilme Yöntemleri.....	23
2.5.2.1.	Hidrotermal Yöntem	24
2.5.2.2.	Sol-Jel Yöntemi	24
2.5.2.3.	Kimyasal Çöktürme Yöntemi	25
2.6.	Nanomalzemeler	26
2.6.1.	Nanomalzeme Tanımı ve Genel Bilgiler	26
2.6.1.1.	Nanolif Tanımı.....	26
2.6.1.1.1.	Nanolif Üretim Yöntemleri.....	26
2.6.1.1.1.1.	Çizme Yöntemi	26
2.6.1.1.1.2.	Faz Ayrımı Yöntemi	27
2.6.1.1.1.3.	Kendiliğinden Tutunma Yöntemi	27
2.6.1.1.1.4.	Kimyasal Buhar Biriktirme (CVD) Yöntemi.....	27
2.6.1.1.1.5.	Nano-Kalıp Yöntemi.....	27
2.6.1.1.1.6.	Eriyik Püskürtme Yöntemi.....	27
2.6.1.1.1.7.	Lazer Buharlaştırma Yöntemi.....	28
2.6.1.1.1.8.	Elektrospinning (Elektroeğirme) Yöntemi.....	28
3.	LİTERATÜR ARAŞTIRMALARI	30
3.1.	Biyoseramikler İle İlgili Çalışmalar.....	30
3.2.	Biyokompozitler İle İlgili Çalışmalar	34
4.	MATERYAL VE METOT	43
4.1.	Kullanılan Materyaller	43
4.2.	Deneyisel Plan ve Teknikler	43
4.2.1.	Deney Örneklerinin Hazırlanması ve Analizi.....	43
4.2.2.	Biyoseramik Sentezi	44
4.3.	Biyokompozit Üretimi	45

4.3.1.	Biyokompozit Üretimi İçin Gerekli Solüsyonların Hazırlanması.....	45
4.4.	Karakterizasyon Metodu	49
4.4.1.	Termal Karakterizasyon.....	49
4.4.1.1.	TGA Analizi.....	49
4.4.2.	Yapısal Karakterizasyon	49
4.4.2.1.	XRD Analizi	49
4.4.2.2.	FTIR Analizi	50
4.4.3.	Morfolojik Karakterizasyon.....	50
4.4.3.1.	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi	50
4.4.4.	Biyolojik Karakterizasyon	51
4.4.4.1.	Hücre Kültürü Analizi.....	51
4.4.5.	Mekanik Karakterizasyon	51
4.4.5.1.	Mekanik Analiz.....	51
5.	BULGULAR.....	52
5.2.	Biyoseramik ve Biyokompozitlerin Karakterizasyonu	54
5.2.1.	Yapısal Karakterizasyon	54
5.2.1.1.	X-Ray Difraksiyon Analizi	54
5.2.1.1.1.	Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$).....	60
5.2.1.1.2.	Kalsit (CaCO_3)	60
5.2.1.1.3.	Trikalsiyum Bisfosfat V-Alfa ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$)	60
5.2.1.1.4.	Whitlockite (Trikalsiyum Bisfosfat V-Beta) ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$).....	61
5.2.1.1.5.	Hilgenstockite ($\text{Ca}_4\text{O}_9\text{P}_2$)	61
5.2.1.1.6.	Portlandite (H_2CaO_2).....	61
5.2.1.1.7.	Brushite ($\text{H}_5\text{CaO}_6\text{P}$)	62
5.2.1.1.8.	Defernite ($\text{C}_2\text{H}_8\text{Ca}_6\text{O}_{14}$).....	62
5.2.1.1.9.	Monotite (HCaO_4P).....	62
5.2.1.1.10.	Oktakalsiyum Dihidrojen Hekzakis V-Pentahidrat ($\text{H}_{12}\text{Ca}_8\text{O}_{29}\text{P}_6$)	63
5.2.1.2.	FTIR Analizi	63
5.2.2.	Morfolojik Karakterizasyon	67
5.2.2.1.	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi	67
5.2.2.1.1.	Biyoseramik Malzemelerin SEM Analizi	67
5.2.2.1.1.	Biyokompozit Malzemelerin SEM Analizi.....	71
5.2.3.	Biyolojik Karakterizasyon	77
5.2.3.1.	Hücre Kültürü Analizi.....	77
5.2.4.	Mekanik Karakterizasyon	81
5.2.4.1.	Mukavemet Analizi.....	81

6.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	84
7.	ÖNERİ	86
	KAYNAKLAR	87
	ÖZGEÇMİŞ.....	102



ÖZET

Kompozitin inorganik kısmını oluşturan Hidroksiapatit (HA), β -Trikalsiyum fosfat (β -TCP) gibi seramiklerin kemiğin kimyasal yapısını benzer oluşları, biyoaktif ve biyobozunur özelliklerinden dolayı biyomedikal implant uygulamalarında ve kemik yenilenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada doğal Ca kaynağı olarak *Lettered olive*, *Pinna nobilis* ve yumurta kabukları kullanılmıştır. Bu kabukların bileşimlerindeki CaCO_3 miktarını belirlemek için termogravimetrik analiz (TGA) yöntemi uygulanmıştır. Yüksek biyoyumluluğa sahip nanoseramik yapılar kolay ve ekonomik bir kimyasal çöktürme yöntemi ile üretilmiştir. Biyoseramik tozlarının kristal yapıları XRD analizi varlığı ile aydınlatılmıştır. Polikaprolakton (PCL), Polilaktik asit (PLA) ve Poliüretan (PU) gibi biyoyumlu polimer matrislerine elde ettiğimiz biyoseramik tozlarını takviyelendirerek elektrospinning (elektroeğirme) yöntemi ile nanobiyokompozitler elde edilmiştir. Üretilen biyoseramik takviyeli PCL, PLA ve PU polimer matrisli farklı biyokompozitlerin, yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelendiğinde lif boyutlarının yaklaşık 20-250 nm çapında oldukları görülmüştür. FTIR ile malzemelerin kimyasal yapısı aydınlatılmaya çalışılmış ve bileşimlerindeki fonksiyonel grupların varlığı incelenmiştir. Üretilen farklı tip dokusuz biyokompozit yüzeylerinde PCL, PLA, PU ve biyoseramik yapılarına ait piklerin varlığı gözlenmiştir. Elektrospinning yöntemi ile üretilen biyokompozitlere mekanik testler uygulanmış olup, yapılan çekme testi sonucunda 348,50 MPa değeri elde edilmiştir. Bu değer, literatürdeki benzer çalışmaların üzerinde ve mukavemet gerektiren uygulamalarda ihtiyaç duyulabilecek bir değerdedir. Ayrıca düzenli nano yapıları sebebi ile biyokompozitler antimikrobiyal özellik sergilemişlerdir. Çalışma sonuçları esas alındığında, üretilen malzemelerin doku ve biyomedikal mühendisliği başta olmak üzere çeşitli uygulama alanlarında kullanılabilecek potansiyel malzeme özelliği gösterdiği belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, Kimyasal çöktürme, Elektrospinning, Biyokompozit, Polikaprolakton, Polilaktik asit, Poliüretan, Doku mühendisliği

SUMMARY

Polymeric Biocomposite Material Production From Naturally Isolated Bioceramics Via Electrospinning Method

Ceramics such as Hydroxyapatite (HA) or β -Tricalcium phosphate (β -TCP), forming the inorganic part of the composites are widely used in biomedical implant applications and bone regeneration due to their chemical similarity to the chemical structure of bone, their bioactivity and biodegradability. In the present study, *Lettered olive*, *Pinna nobilis* and egg shells were used as Ca sources. A thermogravimetric analysis (TGA) method was applied to determine the amount of CaCO_3 in the compositions of these shells. Highly biocompatible nanobioceramic structures were produced by an easy and economic chemical precipitation method. The crystalline structures of bioceramic powder were elucidated by XRD analysis. Nanobiocomposites were produced via electrospinning method by reinforcing the obtained bioceramic powder with polycaprolactone (PCL), polylactic acid (PLA) and polyurethane (PU) biocompatible polymeric matrices. When the surface morphology of different type biocomposites, obtained by reinforcing bioceramic with PCL, PLA and PU polymeric matrices, were examined by scanning electron microscope (SEM). The fiber diameters were identified to be in the range of 20-250 nm. The chemical structure of materials have been elucidated by FTIR and the presence of functional groups in the composition have been investigated. Corresponding peaks for PCL, PLA, PU and bioceramic structures of different type biocomposite nonwoven surfaces were identified. Mechanical tests were performed on the biocomposites that are produced by electrospinning method and 348,50 MPa value was recorded as the result of tensile tests. It is revealed that this is the highest value ever obtained for the similar biomaterials in the literature. These materials can find applications where mechanical strength are required. Moreover biocomposites exhibited enhanced antimicrobial property owing to the regular nano structures. On the bases of study results, it can be stated that the obtained materials have potential properties that can be utilized in several applications particularly in tissue and biomedical engineering.

Key Words: Hydroxyapatite, Chemical precipitation, Electrospinning, Biocomposite, Polycaprolactone, Polylactic acid, Polyurethane, Tissue engineering

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Ortopedi alanında kullanılan kompozit malzemeler	5
Şekil 2.2. Türkiye medikal cihaz piyasasına ait ürün dağılımı	7
Şekil 2.3. Kortikal ve trabeküler kemik doku yapısı	11
Şekil 2.4. Kortikal ve trabeküler kemik için gerilme- % şekil değişimi eğrisi	12
Şekil 2.5. Kortikal kemik ve bazı diğer doku ve biyomalzemenin çekme mukavemeti ve elastiklik modül değerleri	13
Şekil 2.6. Biyopolimerlerin sınıflandırılması	15
Şekil 2.7. Kitosan kimyasal yapısı	16
Şekil 2.8. Kollajen kimyasal yapısı	16
Şekil 2.9. Selülöz kimyasal yapısı	17
Şekil 2.10. PLA kimyasal yapısı	18
Şekil 2.11. PCL kimyasal yapısı	18
Şekil 2.12. PU kimyasal yapısı	19
Şekil 2.13. HA kristal yapısı	21
Şekil 2.14. HA kimyasal yapısı	21
Şekil 2.15. TCP kimyasal yapısı	22
Şekil 2.16. Bifazik malzeme kimyasal yapısı	23
Şekil 4.1. Manyetik karıştırıcılı ısıtıcı metodu ile sentez işlemi	44
Şekil 4.2. Kimyasal çöktürme yöntemiyle doğal kaynaklardan biyoseramik üretimi aşamaları	45
Şekil 4.3. Biyokompozit üretiminde kullanılan elektrospinning cihazı (Inovenso NS 24XP, Türkiye)	48
Şekil 4.4. Elektrospinning yöntemiyle biyokompozit üretimi aşamaları	49
Şekil 5.1. <i>Lettered olive</i> kabuğuna ait TGA grafiği	52
Şekil 5.2. <i>Pinna nobilis</i> kabuğuna ait TGA grafiği	52
Şekil 5.3. Yumurta kabuğuna ait TGA grafiği	53
Şekil 5.4. <i>Lettered olive</i> kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin; (a): Sinterleme öncesi kristal yapısı, (b): Sinterleme sonrası 450 °C ve 850 °C sıcaklığındaki kristal yapısı	56

Şekil 5.5. <i>Pinna nobilis</i> kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin (a): 450 °C'deki Sinterlenmiş HA kristal yapısı, (b): 850 °C'deki Sinterlenmiş HA kristal yapısı.....	58
Şekil 5.6. Yumurta kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin sinterleme öncesi ve sonrası kristal yapısı.....	59
Şekil 5.7. 850 °C'de sinterlenmiş β -TCP ve %8-%5-%1 β -TCP içeren β -TCP-PCL nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları.....	63
Şekil 5.8. 450 °C'de sinterlenmiş HA ve %8-%5-%1 HA içeren HA-PCL nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları.....	64
Şekil 5.9. (a):450 °C'de ve 850 °C'de sinterlenmiş HA, (b):PU, PLA, PU-PLA ve %8-%5-%1 HA içeren HA-PLA-PU nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları.....	65
Şekil 5.10. 450°C ve 850°C'de sinterlenmiş HA FTIR spektrumları	67
Şekil 5.11. 450 °C <i>Lettered olive</i> deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	68
Şekil 5.12. 850 °C <i>Lettered olive</i> deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	68
Şekil 5.13. 450 °C <i>Pinna nobilis</i> deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	69
Şekil 5.14. 850 °C <i>Pinna nobilis</i> deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	69
Şekil 5.15. 450 °C Yumurta kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	70
Şekil 5.16. 850 °C Yumurta kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	70
Şekil 5.17. PCL nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X	72
Şekil 5.18. PCL/%1HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	72
Şekil 5.19. PCL/%5 HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	72
Şekil 5.20. PCL/%8 HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	73

Şekil 5.21. PCL/%1 β -TCP nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	73
Şekil 5.22. PCL/%5 β -TCP nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	74
Şekil 5.23. PCL/%8 β -TCP nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	74
Şekil 5.24. PU nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	75
Şekil 5.25. PLA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X	75
Şekil 5.26. PU/PLA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X	75
Şekil 5.27. PU/PLA/%1HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	76
Şekil 5.28. PU/PLA/%5HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	76
Şekil 5.29. PU/PLA/%8HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X.....	76
Şekil 5.30. <i>Lettered olive</i> deniz kabuklarından elde edilen HA biyoseramiği ve PCL/HA biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri.....	77
Şekil 5.31. <i>Lettered olive</i> deniz kabuklarından elde edilen β -TCP biyoseramiği ve PCL/ β -TCP biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri	78
Şekil 5.32. <i>Pinna nobilis</i> deniz kabuklarından elde edilen HA biyoseramiği ve PU/PLA/HA biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri	79
Şekil 5.33. Yumurta kabuklarından elde edilen biyoseramiklerin hücre canlılık değerleri	80
Şekil 5.34. PCL/ β -TCP biyokompozitlerin mukavemet değerleri	81
Şekil 5.35. PCL/HA biyokompozitlerin mukavemet değerleri	82
Şekil 5.36. PU/PLA/HA biyokompozitlerin mukavemet değerleri.....	82

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. İmplant cihazlarda kullanılan malzemeler	4
Tablo 2.2. Biyomalzemelerin avantaj ve dezavantajları	6
Tablo 2.3. Kemik dokusuna ait kimyasal bileşim	10
Tablo 2.4. Elektrospinning parametrelerinin lif morfolojisi üzerine etkisi	29
Tablo 4.1. Biyokompozit üretimi için gerekli solüsyonların hazırlanması	46
Tablo 4.2. Biyokompozit üretimi için kullanılan elektrospinning parametreleri	47
Tablo 5.1. TGA sonuçları ve ham malzemenin Ca içerikleri.....	53
Tablo 5.2. Biyoseramiklerin sentezinde kullanılan fosforik asit miktarı	54
Tablo 5.3. Sentezlenen biyoseramiklerin XRD analiz sonuçları.....	54
Tablo 5.4. Lif kalınlıklarının lif gerilim üzerine etkisi.....	83

SEMBOLLER LİSTESİ

β : Beta

$^{\circ}\text{C}$: Santigrad derece

% : Yüzde

MPa : Megapaskal

α : Alfa

mm : Milimetre

μm : Mikrometre

cm : Santimetre

nm : Nanometre

λ : Lambda

g : Gram

θ : Teta

Tg : Erime sıcaklığı

Tc : Camı geçiş sıcaklığı

KISALTMALAR LİSTESİ

Ag	: Gümüş
Ca	: Kalsiyum
Ca(OH)₂	: Kalsiyum hidroksit
Ca/P	: Kalsiyumun fosfat oranı
CaCO₃	: Kalsiyum Karbonat
CaO	: Kalsiyum oksit
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
H₃PO₄	: Orto Fosforik Asit
HA	: Hidroksiapatit
HCA	: Hidroksi karbonapatit
H-NMR	: Nükleer manyetik rezonans
HSA	: Hidroksistrik asit
HUVEC	: İnsan Umbilikal Damar Endotel Hücreleri
LDH	: Katmanlı çift hidroksit
MG63	: Osteoblast benzeri hücreleri
PBS	: Poli(bütlen süksinat)
PC	: Polimer
PCL	: Polikaprolakton
PE	: Polietilen
PGA	: Poli (glikolik) asit
PHB	: Poli(hidroksi bütirat)
PLA	: Polilaktik asit
PMMA	: Polimetilmetakrilat
PP	: Polipropilen
PS	: Polistiren
PTFE	: Politetrafloretilen
PU	: Poliüretan
PVC	: Polivinil klorür
SBF	: Yapay vücut sıvısı
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu

SMC	: Koroner arter düz kas hücreleri
TCP	: Trikalsiyum fosfat
TEAB	: Tetraetila-monyumbromid
TFE	: Trifluoroethanol
TGA	: Termogravimetrik Analiz
XRD	: X-Işını Difraksiyon Spektroskopisi
β-TCP	: Beta-Trikalsiyum fosfat



1. GİRİŞ

Kaza ve yaralanmalar sonucunda vücut fonksiyonlarında meydana gelen aksaklıklar, yaşam kalitesinde azalmalar meydana getirir. Yaşam kalitesini artırmak ancak biyomalzemeler sayesinde gerçekleştirilir. Geçmişten günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda, yapay kalp ve kalça protezleri gibi birçok biyomalzeme üretilmiştir. Biyomalzemeler, nakil edilen doku ile doğrudan temas halinde olduğundan, biyolojik açıdan dokuyla uyum içinde yani biyouyumlu olması gerekir. İşte bu amaçla doğal ve sentetik yapıda birçok biyomalzeme üretilmektedir. Doğal yöntemle elde edilen seramik yapıli biyomalzemeler yani biyoseramiklerde, implant ile doku ara yüzeyinde sıkı bir bağlanma mevcuttur. Biyoseramik olarak en fazla Hidroksiapatit (HA) ve Beta-Trikalsiyum fosfat (β -TCP) kullanılır. Seramiklerin dezavantajlarını minimize etmek için bu malzemeler genellikle biyokompozitlerde takviye elemanı olarak kullanılır. Üretilen biyokompozitler implant için alternatif aday bir malzemedir.

1.1. Tez Çalışmasının Amacı

Şimdiye kadar yapılan literatür çalışmalarında yapay formda HA/ β -TCP elde edilmiştir. Ancak allograft malzemelerin kullanımlarında görülen deli dana, kuş gribi gibi virolojik hastalıkların meydana gelmesi ve sentetik malzemelerin üretimlerinin zor ve maliyetli olması doğal kaynakların kullanım ihtiyacının gerekli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmamızda, doğal kaynaklardan biyouyumluluğu ve biyoaktifliği yüksek olan HA / β -TCP biyoseramiklerin kolay ve düşük maliyetli kimyasal çöktürme yöntemi ile sentezlenmesi amaçlanmaktadır. Polimer matris malzemesini sentezlediğimiz biyoseramikler ile takviyelendirerek elektrospinning (elektro eğirme) yöntemi ile biyokompozitler üretilecektir. Elde edilecek biyoseramik ve biyokompozitlerin karakterizasyon çalışmaları yapılarak biyomalzeme olarak kullanılabilirliği tespit edilecektir.

1.2. Tez Çalışmasının Kapsamı

Tezin ilk bölümünde tezin amacı ve kapsamından bahsedilmektedir. İkinci bölümde biyomalzemeler hakkında genel bilgiler verilmiştir. Üçüncü bölümde literatürdeki benzer çalışmaların genel bir özeti verilmiş, eksik ve geliştirilebilir kısımlar belirlenmeye çalışılmıştır. Dördüncü bölümde ise yapılan tez çalışmasında kullanılan malzemeler ve yöntemler anlatılmıştır. Beşinci bölümde analiz ve deney sonuçları belirlenmiştir. Altıncı bölümde tezin genel bir değerlendirilmesi yapılmıştır. Yedinci bölümde ise tez çalışmasının devamı niteliğinde geliştirilebilir öneriler bulunmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Biyomalzemeler

Biyolojik sistemde çalışmayan dokuların, hasarlı organların tedavisinde veya bu doku ve organlara destek olarak kullanılan malzemelere ‘biyomalzeme’ denir. Bu malzemeler vücut sıvılarıyla sürekli olarak veya belli aralıklarla temas halindedir (Skinner, 2003; Karol ve Suludere, 2008).

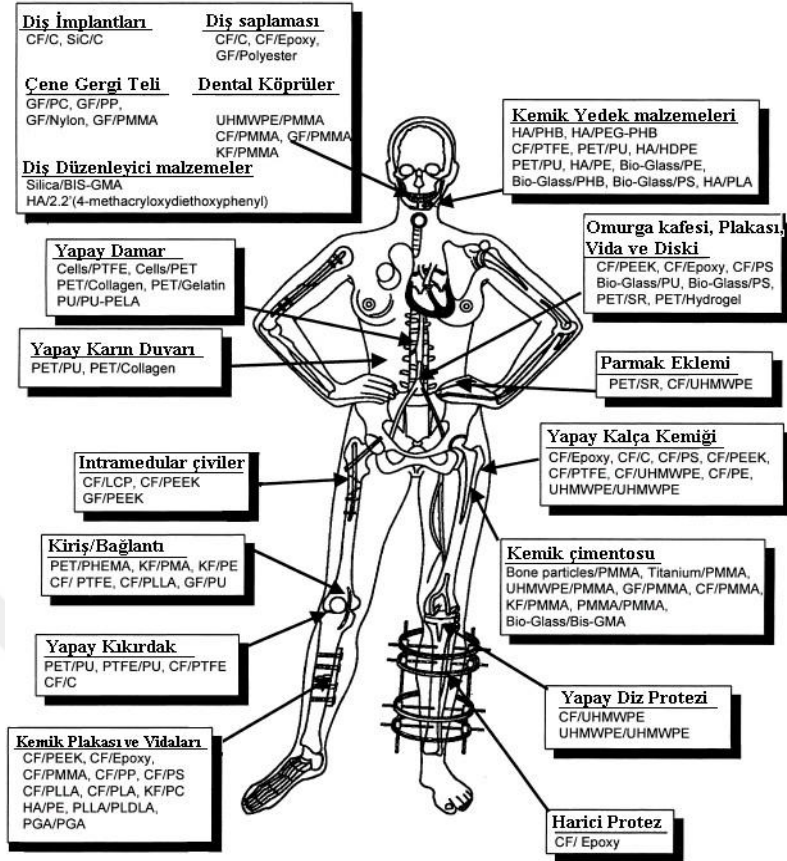
Bilimsel çerçevede yeni bir alan olmasının yanında, uygulama çalışmaları çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır. Biyomalzemelerin ilk kullanımı mısır mumyalarında yeralan yapay göz, burun ve dişlerdir. Bakır iyonlarının zehirli etkilerine karşın, 19. yüzyıl ortalarına kadar vücut ile uyum sağlayabilecek malzemeler bulunamadığından kullanımları devam etmiştir. Bu zaman diliminden sonra bilim dünyası kullanılan malzemelerin dışında vücut ile uyum sağlayabilecek malzemeler arayışına girmiştir. 1880 yılında, fil dişinden elde edilen protez malzemenin vücutta kullanımı, tarihte ilk farklı malzeme kullanımıdır. 1938 yılında ilk metal protez, vitalyum alaşımlı malzemedan üretildi, 1960’lı yıllara kadar bu protez malzemeler kullanılmıştır. Bu protezler kullanılırken, metal korozyona uğradığından toksik etki ortaya çıkmıştır. 1972 yılında üretilen alümina ve zirkonya adlı seramik malzemeler, toksik etkisi yaratmaksızın vücut ile uyum içindedir, yalnız üretilen malzemeler aktif yapıda olmadıklarından dokulara zayıf bir bağlanma reaksiyonu göstermişlerdir. Daha sonra sentezlenen biyolojik aktivitesi yüksek HA ve biyocamlar ile dokulara zayıf bağlanma riski ortadan kaldırılmıştır (Gümüşderelioğlu, 2002).

Sentetik implant malzemeler ilk olarak, kemik kırıklarının onarımında kullanılan kemik plakalarıdır. Bu biyomalzemelerin kullanımı sonrasında yapay kalp ve kalça protezleri üretilmiştir. 1937 yılında diş hekimliğinin kullandığı polimetilmetakrilat (PMMA) diş akriliği malzemesi olarak kullanılırken, molekül ağırlığı yüksek olan polietilen (PE) ise kalça protez malzemesi olarak kullanılmıştır. 1970 yılında ilk sentetik biyobozunur malzeme olarak poliglikolik asit (PGA) üretilmiştir. Biyomalzemeler implant malzemesi olarak kullanımlarının yanı sıra vücut dışına konumlanmış ancak vücut ile uyum sağlayabilecek cihazların üretimi ve eczacılık alanındaki kullanımları da sözkonusudur (Gümüşderelioğlu, 2002). Tablo 2.1.’de İmplant cihazlarda kullanılan malzemelere gösterilmiştir.

Tablo 2.1. İmplant cihazlarda kullanılan malzemeler (Gümüşderelioğlu, 2002)

Uygulama Alanı	Malzeme Türü
İskelet Sistemi	
Eklemler	Titanyum, Titanyum-Alüminyum-Vanadyum alaşımları
Kırık kemik uçlarını tespit için kullanılan ince metal levhalar	Paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımları
Kemik dolgu maddesi	Poli (metil metakrilat) (PMMA)
Kemikte oluşan şekil bozukluklarının tedavisinde	Hidroksiapatit
Yapay tendon ve bağlar	Teflon, poli (etilen tereftalat)
Dış implantları	Titanyum, alümina, kalsiyum fosfat
Kalp-damar Sistemi	
Kan damarı protezleri	Poli (etilen tereftalat), teflon, poliüretan
Kalp kapakçıkları	Paslanmaz çelik, karbon
Kataterler	Silikon kauçuk, teflon, poliüretan
Organlar	
Yapay kalp	Poliüretan
Duyu Organları	
İç kulak kanalında	Platin elektrotlar
Göz içi lensler	PMMA, silikon kauçuk, hidrojel
Kontakt lensler	Silikon-akrilat, hidrojel
Kornea bandajı	Kollajen, hidrojel

Biyomalzemeler; metal, seramik, polimer ve kompozit malzemeler olarak dört ana gruba ayrılmaktadır. Homojen dağılımları ile üstün özellikler ortaya çıkarmaları ve kullanım açısından risk oluşturan malzeme gruplarına karşı alternatif biyomalzeme olarak kompozit malzemeler geliştirilmiştir (Gümüşderelioğlu, 2002). Şekil 2.1.'de Ortopedi alanında kullanılan kompozit malzemeler bulunmaktadır.



CF :Karbon Fiberleri	LDPE :Düşük Yoğunluklu	PMA :Polimetaakrilat
PELA :Laktik Asidin blok ko-polimeri	PLA :Poli (Laktik asit)	PMMA :Polimetilmetaakrilat
GF :Cam Fiberleri	PLLA :Poli (L-Laktik-asit)	MMA :Metilmetaakrilat
PET :Polietilenteraftalat	PLDLA :Poli (L-DL-Laktik asit)	PE :Polietilen
HDPE :Yüksek Yoğunluklu Polietilen	PA :Poliaktal	PP :Polipropilen
PU :Poliüretan	PVC :Polivinilklorür	PEA :Polietakrilat
KF :Kevlar Fiberi	PBT :Polibutilenterepyalat	PS :Polisülfon
PHB :Polihidroksibutrat	PC :Polikarbonat	PEEK :Polietherektion
LCP :Sıvı Kristal Polimer	PCL :Polikaprolakton	PTFE :Politetraflorit
	UHMWPE :Ultra yoğunluklu PE	PEG :Polietilen glikon

Şekil 2.1. Ortopedi alanında kullanılan kompozit malzemeler (Ramakrishna ve Murugan, 2001)

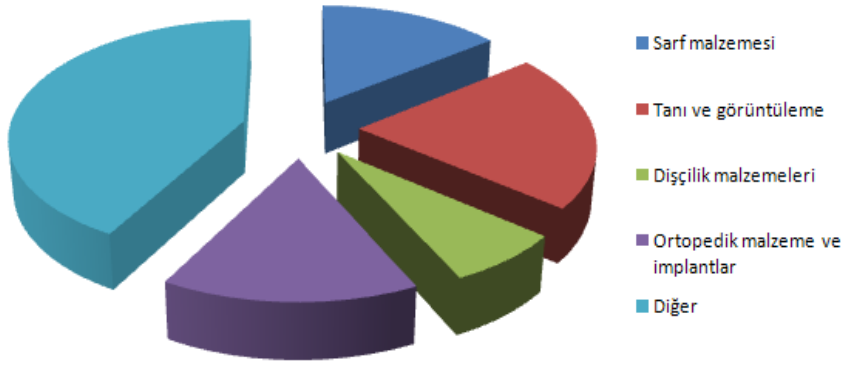
Biyomalzemelerin avantaj ve dezavantajları Tablo 2.2.'de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Biyomalzemelerin avantaj ve dezavantajları (Black ve Hastings, 1999)

Malzeme	Avantaj	Dezavantaj	Örnek
Polimerler (nylon, silikon, kauçuk, polyester v.s.)	Esnek olduğu için kolay şekillendirilebiliyor	Mekanik değerleri iyi değildir. Zamanla deformasyona uğrayabilir	Kan damarları, Kalça soketleri, Burun ve burun gibi yumuşak dokularda
Metaller (Ti ve alaşımları, Co-Cr alaşımları, Altın-Gümüş, Paslanmaz Çelik)	Mekanik değerleri çok iyi, sert ve dayanıklı	Birlikte çalışan metallerde zamanla aşınma görülebilir. Üretimi ve şekillendirilmesi çok zor	Eklem yenilenmeleri, Kemik plaka ve civataları, Diş kökleri
Seramikler (Alüminyum oksit, Potasyum Kalsiyum içerikli hidroksiapatite, Karbon)	Biyoyumluğu çok iyi, oldukça sert ve dayanıklı	Kırılgan, gevrek ve esnek değil. Üretimi ve şekillendirilmesi çok zor	Dişçilikte diş başlarında, eklem mafsallarında ve ortopedik implantlar
Kompozitler (Karbon-karbon ve kemik çimentosu kullanılmış teller)	Mekanik değerleri çok iyi, amaca uygun imal edilebilen karışım	Üretimi ve şekillendirilmesi çok zor	Eklem mafsalları ve kalp kapakçıkları

2.1.1. Türkiye'de ve Dünyada Biyomalzeme Kullanımı

Ülkemiz sağlık bilimleri alanındaki gelişimlere paralel olarak medikal cihaz pazarında da hızla gelişmektedir. Bu gelişim dünya medikal sektörü açısından en büyük pazarlar arasında yer almamızı sağlamıştır. Ülkemiz medikal sektöründe ortopedi ve implant ürünlerinde %17.7'lik kısmı oluşturmaktadır (URL-1, 2016). Şekil 2.2.'de Türkiye medikal cihaz piyasasına ait ürün dağılımı yer almaktadır.



Şekil 2.2. Türkiye medikal cihaz piyasasına ait ürün dağılımı (URL-1, 2016)

Ülkemiz medikal ürünler bazında %15’lik kısma sahip olup, geri kalan ürün bazında dış ülkelere alım yapmaktadır. Bu durumun sebebi medikal sektörde hizmet veren yerli üretici konumundaki firmaların zayıf teknolojik altyapıları, araştırma-geliştirme yapılarının yetersiz olması ve bunun yanı sıra medikal faaliyet onay belgesi yetersizlikleridir. 2008 yılı verilerine göre medikal ürün bazında ABD %30’lık kısmı oluştururken bu oran zaman ilerledikçe artış göstermektedir. Bu yüzdelik dilimin büyük bir kısmını ortopedik cihazlar oluşturmaktadır. Medikal ürün bazında ABD’den sonra Almanya, İtalya, Çin ve Japonya gibi ülkeler gelmektedir (URL-1, 2016).

2.1.2. Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler

Canlı vücut ile temas eden biyomalzemenin, çevresindeki diğer doku ve organları zarar vermemesi için birtakım özelliklere sahip olması gerekir. Toksik etkiye sahip malzeme, kullanıldığı bölgedeki doku ve organlar üzerinde zehir etkisi yaratır, malzemenin çevresindeki doku ve organlar bu zehirlenmeden etkilenirler (Wei vd., 1997).

2.1.2.1. Biyoyumluluk

Biyoyumluluk terimi basit olarak malzemeyi vücudun kabul edebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Biyoyumluluk, malzemenin uygulandığı bölgedeki doku ve organlara uygun cevap verebilme yeteneğidir. Örneğin; sentetik bir malzeme biyomalzeme olarak kullanıldığında, bu malzemenin canlı dokuyla teması sırasında doku canlılığını herhangi bir şekilde olumsuz etkilememesi gerekmektedir (Hench vd., 1982).

Biyomalzemeler de uyumluluk iki türdür. Yapısal ve yüzeysel biyouyumluluktur. Yapısal biyouyumluluk, vücudun sahip olduğu doku ve organlarına mekaniksel davranışına uyumu olarak tanımlanmaktadır. Yüzeysel biyouyumluluk; fiziksel, kimyasal ve biyolojik açıdan vücut dokularına uygunluk olarak tanımlanmaktadır. Yüksek yapısal ve yüzeysel biyouyumluluk, vücuda nakil edilebilecek cihazlarda kullanılmaktadır (Gümüşderelioğlu, 2002).

2.1.2.2. Kemik Yapısına Benzer Özellikte Mekanik Özellikler

İmplant yada protez olarak kullanılabilecek biyomalzemelerin insan dişi ve kemiği ile benzer özellikler göstermesi beklenmektedir. Vücudumuz oturma, durma ve koşma gibi günlük aktivitelerde, devamlı olarak tekrarlanabilir yüklere maruz kalır. Vücudumuzda kullanılabilecek biyomalzemelerin mukavemetli olmaları ve gerilmelere dayanabilecek özellikte olması istenmektedir (Gümüşderelioğlu, 2002).

2.1.2.3. Korozyon Direnci

Korozyon olayı cerrahi nakillerde istenmeyen bir durumdur. Metalik malzemelerin vücut fonksiyonlarındaki kullanımı açısından korozyon önem arz etmektedir. Bu malzemeler yüksek sıvı ortamından kolay etkilenirler, canlı vücudu metal malzemelerin korozyon aktivitesini arttırmaktadır. İmplant olarak kullanılan metal malzemeler vücutta toksik etki meydana getirmektedir. Bu yüzden biyomalzemelerin korozyon dirençlerinin yüksek olması istenmektedir.

2.1.2.4. Biyoaktivite

Biyolojik aktivasyon dediğimiz biyoaktiflik, malzeme arayüzeylerinde meydana gelen özel bir biyolojik reaksiyon ile bağ oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Aktivitesi yüksek biyoseramikler, insan vücudunda yeralan kollajen doku lifleri ile tepkimeye girerek arayüzeyde hidroksi karbona apatit (HCA) oluşumu sağlamaktadır. Bu tabaka, fiziksel ve kimyasal açıdan canlı kemiği ile benzer yapıdadır. Doku ve organlar ile implant malzemesinin arayüzeyinde meydana gelen bu tabaka, bağlanma mevcudiyetinin göstergesidir (Black vd., 1998).

2.1.2.5. Tasarım

Biyomalzemenin uygulanacağı bölge, biyomalzemenin sahip olduğu özellikler tasarımı etkileyen önemli faktörlerdir. Biyomalzemelerin kullanım bölgesinin şekil ve yerine göre fiziksel ve mekanik özelliklerinin uygun olması istenmektedir (Keskin, 2000).

2.1.3. Biyomalzemedede Oluşabilecek Muhtemel Etkiler

İmplant uygulamalarında kullanılan malzemeler, uygulandığı kemik dokusu ile arayüzeyinde meydana gelen reaksiyonlar biyoinert, biyoaktif, biyotolere ve toksik olmak üzere dört ayrı sınıfa ayrılmaktadır (Edgerton ve Levine, 1993). Bunlar;

2.1.3.1. Biyotolere Etki

Biyotolere etkiye sahip biyomalzemeler ile uygulandığı doku arasında fibröz bağ dokusu oluşur. İmplantı çevreleyen fibröz bağ dokusu bariyer görevini üstlenerek implanttan dokuya iyon geçişini engellemektedir (Silver ve Christiansen, 1999).

2.1.3.2. Biyoinert Etki

Biyomalzemeler, uygulandığı kemik dokusu ile arayüzeyde fibröz doku oluşumu olmadan bir birleşme sağlar.

2.1.3.3. Biyoaktif Etki

Biyomalzemelerin kullanıldığı doku ve organlar ile uyum sağlayabiliyor ise benzer hücrelerin oluşumunu destekliyorsa bu ortamda biyoaktif etki mevcuttur.

2.1.3.4. Toksik Etki

Ortopedi alanında kullanılmak üzere birçok malzeme çok farklı testlerden geçerek biyolojik olarak uyumluluğu onaylandıktan sonra kullanılmaktadır. Bu testlerin yanında alerjik, mutajenik ve kanserojenik etkiler oluşabilmektedir. Bu durumlar göz önüne

alındığında kullanılacak biyomalzemenin son derece önemli olduğu görülmüştür (Silver ve Christiansen, 1999).

2.2. Kemik Dokusu

Kemik dokusu; organik matris, organik matris içerisinde yeralan gözeneklerden ve matrise ilavelendirilmiş kalsiyum tuzlarından meydana gelmektedir. Organik matris yapısı kollajen fibril ve ara maddelerden meydana gelmektedir. Kemik dokusu içerisindeki gözenekler yapının sürekli olarak değişimini ve canlı olmasını sağlamaktadır. Gözeneklerin bazıları organik matris yapısını oluştururken, diğerleri sürekli yıkım faaliyetlerini sürdürmektedir. Kemik dokusu %65 anorganik ve %35 organik maddelerden oluşmaktadır. % 20'si su içermektedir. Kemikleşme denilen büyüme evresinde su oranı % 60 olabilirken, ilerleyen yaşlarda bu oran % 20 dir (Kaya, 2003).

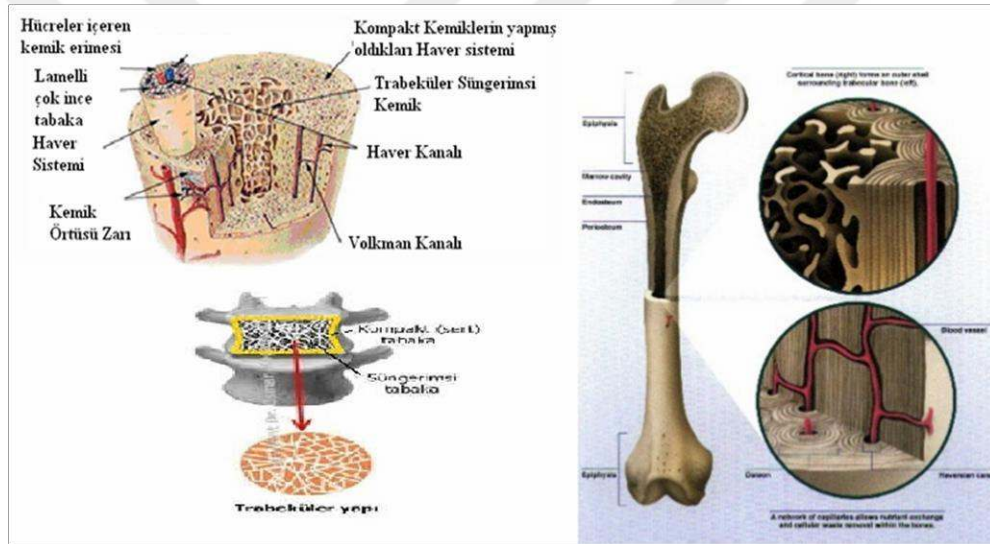
Canlıların temel yapı taşını oluşturan kemikler sahip oldukları karmaşık mikro yapıları ile seramik esaslı kompozitler olarak adlandırılabilirler. Kemik her ne kadar Na^+ , Mg^{2+} , K^+ , $(\text{CO}_3)^{2-}$, F^- , Cl^- ve H_2O içerse de ana yapısı Ca^{2+} ve P tarafından oluşmaktadır. Kemik dokusuna ait kimyasal bileşim Tablo 2.3.'de yer almaktadır (Muralithran ve Ramesh, 2000).

Tablo 2.3. Kemik dokusuna ait kimyasal bileşim (Muralithran ve Ramesh, 2000)

Kemiğin Bileşimi ve % (Ağırlıkça) Miktarı			
Kalsiyum (Ca^{2+})	34.8	Flor (F^-)	0.03
Fosfor (P)	15.2	Klor (Cl^-)	0.13
Ca/P	1.71	Pirofosfat (P_2O_7) ⁻⁴	0.07
Sodyum (Na^+)	0.9	Karbonat (CO_3) ⁻²	7.4
Magnezyum (Mg^{2+})	0.72	Toplam inorganik mineraller	65.0
Potasyum (K^+)	0.03	Toplam organikler	35.0
Su (H_2O)	10.0		

2.2.1. Kemik Dokusunun Yapısı ve Özellikleri

İnsan kemiklerinin matris yapıları iki fazdan meydana gelmektedir. Bu fazlar, HA ve TCP yapılarıdır. HA kortikal yapıları kemiklerde %50'den az gözenekli yapılar oluştururken, trabeküler kemiklerde %75'in üzerinde gözeneklilik oluşumu göstermektedir. İnsan kemiklerinin gözenek çapları 100 ile 500 µm aralığında değişirken, doğal kemik ilikleri ile doldurulmuşlardır. Kemik dokusu makroskobik yapı olarak, kortikal kemik ve kansellöz kemik olmak üzere iki farklı yapıdan oluşmaktadır. Kortikal ve trabeküler kemik doku yapısı olarak Şekil 2.3.'de gösterilmektedir. Kortikal mikro yapısı seri halde silindirik lamellerden meydana gelebilmekteyken, kansellöz kemik ise dallanmış haldedir (Gökçek, 2006).



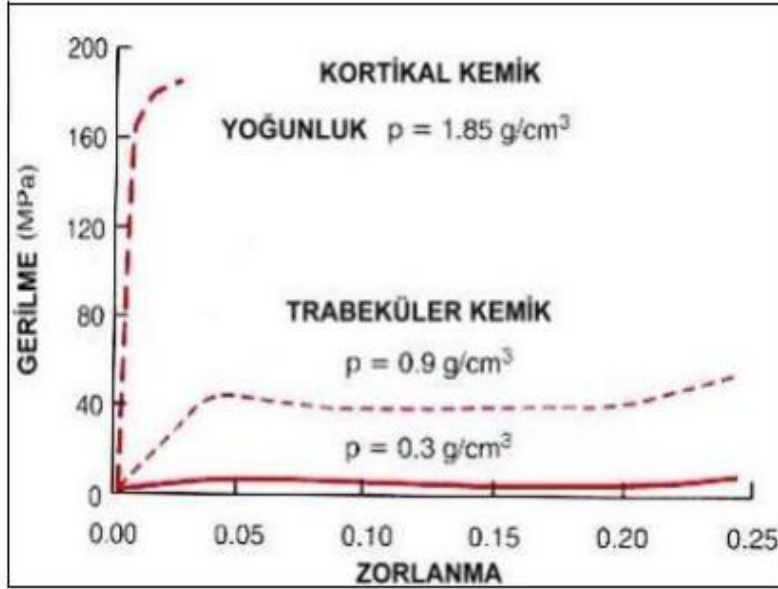
Şekil 2.3. Kortikal ve trabeküler kemik doku yapısı (Gökçek 2006)

Kemik yüzeylerinde epitelyum hücrelerine benzeyen ve yan yana dizilişli bir yapıdadır. Osteoklastlar, kemiğin yapısının kırılmasında veya yeniden kaynaması durumunda işlevsel olan hücreler olarak görülmektedirler. Osteoblastlar ve osteoklastların birlikte çalışmaları ile kemik dokusu meydana gelebilmektedir (Erdoğan, 1991).

2.2.2. Kemik Dokusunun Mekanik Özellikleri

Uyuluğa benzer kemiğin uç kısmı, yoğun kortikal kabuk ve gözenekli trabeküler içyapıya sahiptir. Bu iki yapı yoğunluk ve gözeneklerinden ayrılabilir. Yoğunlukta meydana gelen değişimler yaşlanma ve çeşitli hastalıklara sebep olmaktadır. Kemiğin sahip olduğu

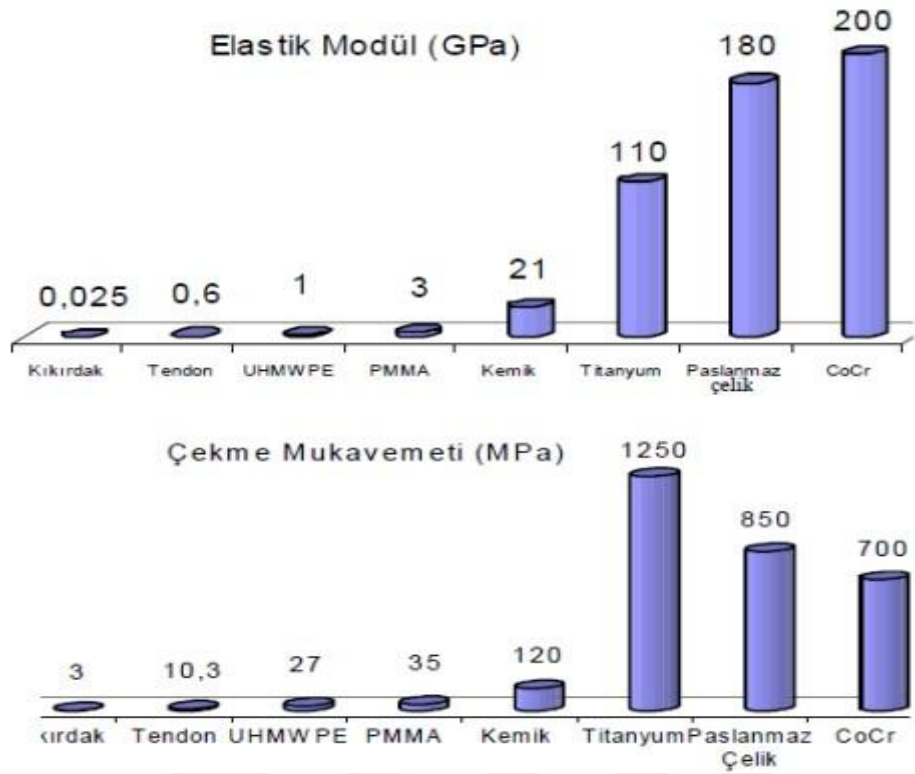
içyapı düzenli silindir şekilli lamellerden oluşmaktadır. Kortikal ve trabeküler kemik için gerilme-% şekil değişimi eğrisi Şekil 2.4.'de yer almaktadır.



Şekil 2.4. Kortikal ve trabeküler kemik için gerilme- % şekil değişimi eğrisi

Kemiğin sahip olduğu mukavemet değeri incelendiğinde, kortikal kemik referans alınmaktadır. Bunun nedeni trabeküler kemiğin mekanik değerleri, kortikal kemiğe göre oldukça düşük çıkmaktadır. Örnek verilecek olursa, kortikal kemiğin elastiklik modülü 17.000 MPa çıkarken, trabeküler kemiğin elastiklik modülü 75,5 MPa olmaktadır (Nilomi, 2002). Kortikal kemik, $1,8 \text{ g/cm}^3$ yoğunluğa sahiptir. Trabeküler kemiğin boyu kısa çubuk şeklinde kemik maddesidir ve sünger şeklindedir (Rho, 1998).

Kortikal kemiklerin kırılması için sahip olması gereken orijinal uzunluğunun %2 oranında aşılması yeterliyken, trabeküler kemiklerde bu oran %7 oranında olmaktadır. Kortikal kemik ve bazı diğer doku ve biyomalzemenin çekme mukavemeti ve elastiklik modül değerleri Şekil 2.5.'de yer almaktadır.



Şekil 2.5. Kortikal kemik ve bazı diğer doku ve biyomalzemenin çekme mukavemeti ve elastiklik modül değerleri (Yuehwei ve Draughn, 2000)

2.3. Biyokompozitler

Kompozit kavramı iki veya daha fazla malzemenin kendi sınırlarını koruyarak oluşturdukları karma malzemeler olarak tanımlanabilir. Kompozitler matris ve takviye bileşenlerinden oluşmaktadır (Gümüşderelioğlu, 2002).

Birçok mühendislik kompozit malzemesi dayanım, tokluk, kırılma direnci gibi tek tip mekanik özellik sağlamak için geliştirilmektedir. Biyomedikal kompozitlerden beklenen ise, mükemmel mekanik performanstır. Malzemenin biyouyumluluğu, en az mekanik uyumluluk kadar önemlidir.

Biyomedikal kompozitlerin sınıflandırılması, matris malzemelerine veya kompozitin biyoaktivitesine bağlı olarak yapılabilir. Matris malzemesine göre sınıflandırmada, üç tip biyomedikal kompozit mevcuttur:

- Polimer matrisli kompozitler
- Metal matrisli kompozitler (Hidroksiapatit/Ti, Hidroksiapatit/Ti6Al4V vb.)
- Seramik matrisli kompozitler (Paslanmaz çelik/Hidroksiapatit Cam/Hidroksiapatit vb.)

Sınıflandırma, biyokompozitlerin dokuya verdikleri tepkiye göre yapılırsa yine üç tip biyomedikal kompozit mevcuttur:

- Biyoinert kompozitler
- Biyoaktif kompozitler
- Biyoemilebilir kompozitler

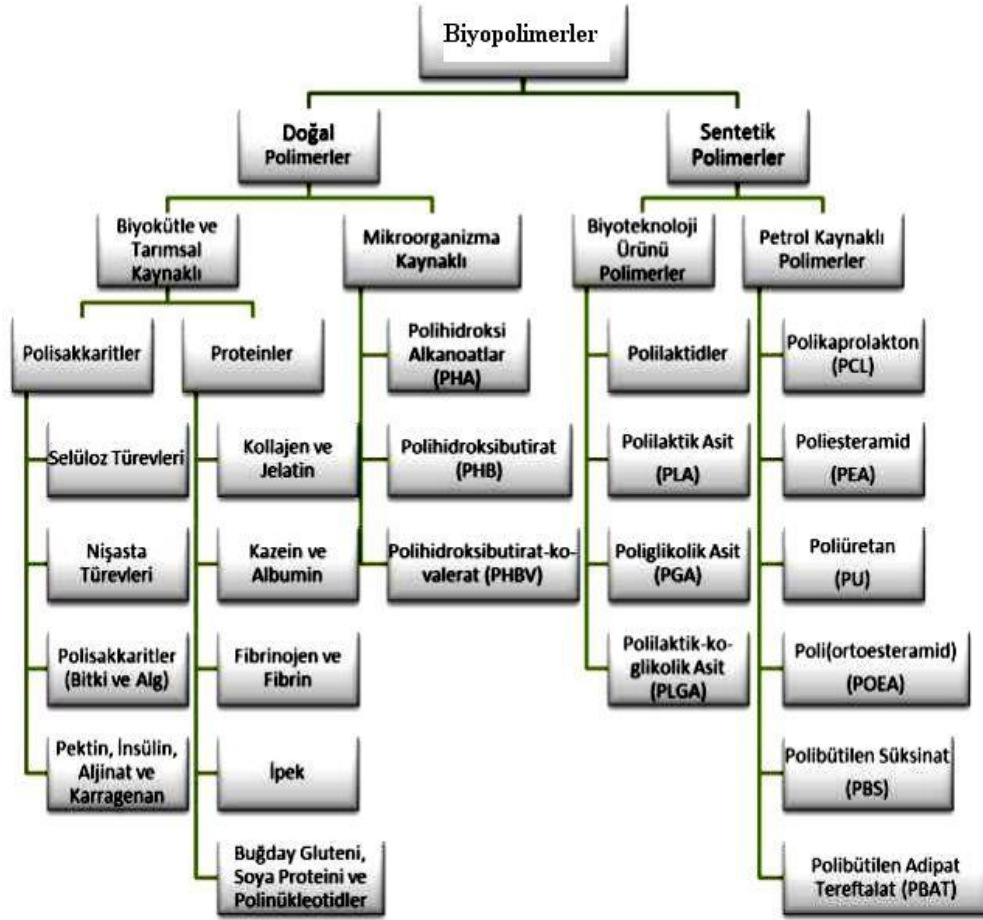
Biyomedikal kompozitler genel olarak lif veya partikül ile takviyelendirilmektedir. Birkaç uygulama dışında biyomedikal kompozitlerin içerisinde kullanılan lif veya partikül takviyeler, matristen daha sert ve kuvvetli olurlar; böylece kompoziti desteklerler.

Takviyenin şekli, boyutu ve boyut dağılımı, takviye özellikleri, hacim veya ağırlıkça yüzdesi, takviyenin veya matrisin biyoaktivitesi, matrisin özellikleri (moleküler ağırlığı, tane boyutu vb.) ve takviyenin matris içerisindeki homojenliği biyomedikal kompozitlerin özelliklerini etkilemektedir (Demirkıran, 2003).

Biyouyumluluğu yüksek polimer malzemeler, doku mühendisliği ve biyomedikal uygulamalarında kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, biyopolimerler biyomalzeme olarak kullanıldıklarında birtakım problemler ortaya çıkmaktadır. Bunlar; in vivo ortamdaki bozunabilme potansiyelleri ve doğal dokuyla eşleşmeyen zayıf mukavemet özellikleridir. Biyoseramik ve biyopolimerlerde gözlemlenen bu eksiklikleri aşmak için; kemik doku mühendisliği iskelelerinin hazırlanması amacıyla kullanılan seramik/polimer kompozit malzemeler ortaya çıkmıştır. Biyoseramikler ve biyopolimerler ile hazırlanan gözenekli kompozit biyomalzeme iskeleleri çeşitli uygulama alanlarında kullanılmaktadır.

2.4. Biyopolimerler

Klinik kullanımları her geçen gün artmakta olup doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Biyopolimerlerin sınıflandırılması Şekil 2.6.'da yer almaktadır.



Şekil 2.6. Biyopolimerlerin sınıflandırılması (Mohanty vd., 2015)

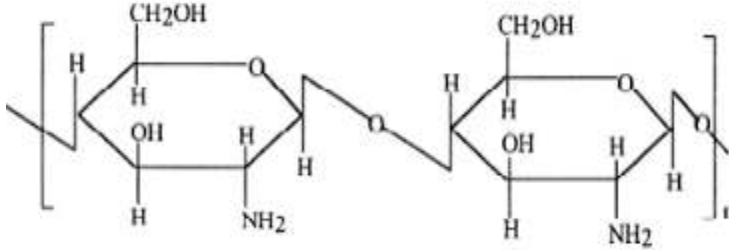
2.4.1. Doğal Polimerler

Çeşitli canlılardan elde edilen ve doğada fazla miktarda bulunan protein, polisakkarit ve polinükleotid (DNA) yapısına sahip biyomalzemelerdir. Doğal olduklarından dolayı biyolojik olarak uyumlu, çözünebilir ve hücresel aktivite özellikleri yüksektir. Doğal polimerler hücre adhezyonunu yani hücre çoğalmasını desteklemektedir. Ancak mekanik özellikleri zayıftır (Zhu ve Marchant, 2011). Bazı doğal polimerler olarak;

2.4.1.1. Kitosan

Kabuklu deniz hayvanlarının kabuklarındaki kitinin kimyasal işlemlerden geçirilmesiyle elde edilir. Klinik kullanımdaki başarısı bilimsel literatür tarafından da desteklenmektedir. Osteojenik hücrelerin yüzeyine tutunabilmesi ve kemik gelişimini

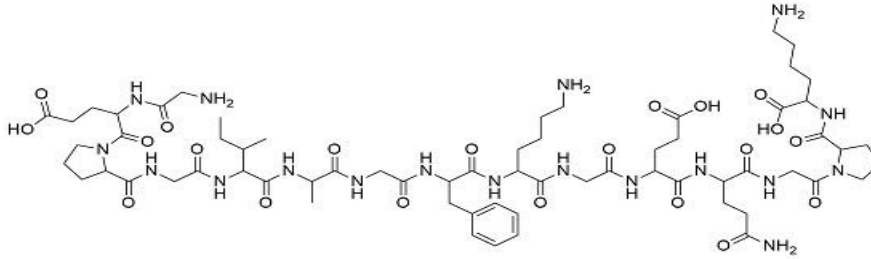
desteklemesinden dolayı kemik doku mühendisliğinde halen ilgiyle çalışılmaktadır (Uslu ve Arbak, 2010). Enjekte edilebilir formlarının olması klinik olarak kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Kitosan kimyasal yapısı Şekil 2.7.'de yer almaktadır.



Şekil 2.7. Kitosan kimyasal yapısı (Kumar, 2000)

2.4.1.2. Kollajen

Özellikle kemik, kıkırdak gibi sert dokularda ve bağ dokusunda bol miktarda bulunan proteinlerdir. Kemik ve kıkırdak doku mühendisliğinde de yapı iskelesi olarak kullanılmaktadır (Cen vd., 2008). Kollajen kimyasal yapısı Şekil 2.8.'de görülmektedir.

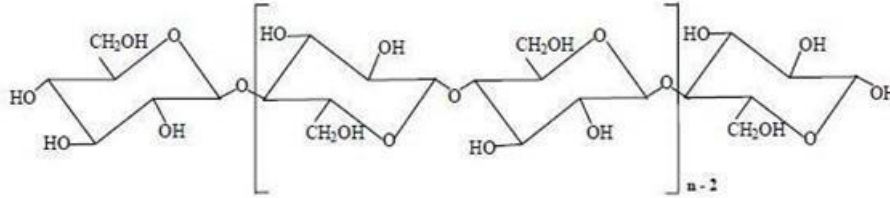


Şekil 2.8. Kollajen kimyasal yapısı (Shoulder ve Raines, 2009)

2.4.1.3. Selüloz

Selüloz, dünya üzerinde bol miktarda bulunan, bitkiler ve bakteriler gibi biyokütlelerden elde edilen biyopolimerlerdir (Zhou ve Qinglin, 2012). Selüloz, tekrarlanan β -D-glukopiranoz birimlerinin bir araya gelmesiyle meydana gelmektedir. Tekrarlanan birimlerde bulunan her bir anhidroglukoz molekülü 3 adet hidroksil grubu içermektedir. Selülozun bu yapısı; kiralite, biyobozunma, yüksek fonksiyonellik ve hidrofillik gibi özelliklere sahip olmasını sağlar (Peng vd., 2011). Selülozun yapısında bulunan polar OH grupları hidrojen bağları ile

D-glukoz birimlerinin birbirine yakın durmasını sağlar. Birbirine yakın ve düzenli şekilde dizilmiş olan bu birimler, sert ve stabil kristalin bölgeleri oluşturur (Bogati, 2011). Selülöz kimyasal yapısı Şekil 2.9.'da bulunmaktadır.



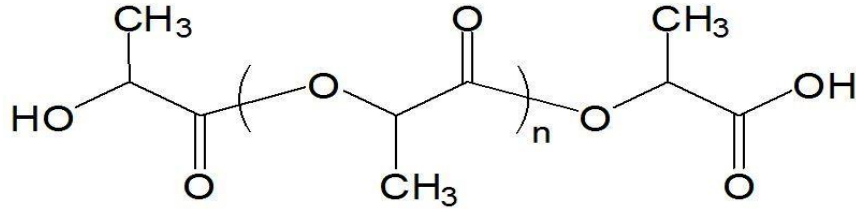
Şekil 2.9. Selülöz kimyasal yapısı (Tim, 2010)

2.4.2. Sentetik Polimerler

Laboratuvar ortamında kimyasal sentez yapılarak elde edilen malzemelerdir. Alloplastik malzemeler olarak da isimlendirilirler. Fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değiştirilebilir olması en büyük avantajlarıdır. Sentetik polimerlerin; çözünme zamanı, fiziksel yapısı ve geçirgenliği gibi özelliklerinin değiştirilebilir ve üretimi esnasında planlanabilir olması en önemli avantajlardır. Bazı sentetik polimerler olarak;

2.4.2.1. Poli(L-laktik asit) (PLA)

Diğer sentetik polimerlerle beraber tıbbi malzeme olarak kullanılmasının yanı sıra otomotiv, ambalaj, tekstil ve savunma sanayisinde de kullanılmaktadır. Laktik asitin vücudumuzda bulunmasının yanı sıra kolay bir şekilde çözünebilen bu yapı, aynı zamanda stent yapımında da kullanılmaktadır (Üner ve Koçak, 2012). L- ve D- izomerlerine sahip olan PLA; termoplastik özelliği, yüksek mekanik dayanımı ve biyobozunabilir olması nedeniyle endüstriyel uygulamalarda kullanılan polimerlere üstünlük sağlamaktadır (Garlotta, 2001). PLA kimyasal yapısı Şekil 2.10.'da bulunmaktadır.

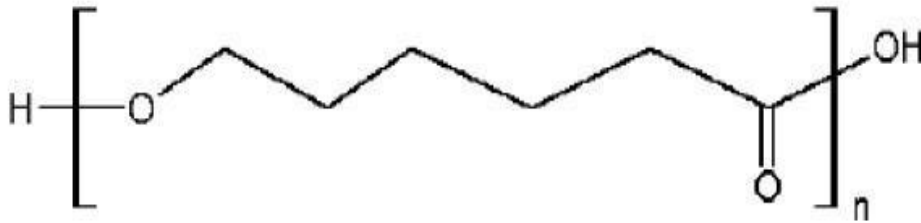


Şekil 2.10. PLA kimyasal yapısı (Petinakis vd., 2013)

2.4.2.2. Polikaprolakton (PCL)

PCL, ilk olarak 1930’lu yılların başında Wallace Carothers’ ın çalışma grubu tarafından sentezlenmiş, mikroorganizmalar tarafından parçalanabilen sentetik bir polimerdir. E-kaprolaktonun halka açılması yöntemi ile polimerizasyonu sonucu elde edilen PCL, hidrofobik, yarı-kristalin yapıda olup; ayarlanabilen por büyüklüğüne, bozunma hızına, iyi mekanik özelliklere sahip ve kolay işlenebilen bir polimerdir (Woodruff ve Dietmar, 2010).

PCL, özellikle biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Doku mühendisliği, ilaç salımı ve medikal araçlarda kullanılan PCL; kemik, kartilaj, tendon, kardiyovasküler doku, damar ve sinir gibi çeşitli dokular için oldukça uyumlu bir polimerdir. Bununla birlikte; dikiş, yara pansumanı, kontraseptif araçlar ve dişçilik alanlarında da PCL bazlı malzemeler kullanılmaktadır (Ghavimi vd., 2015). PCL kimyasal yapısı Şekil 2.11.’de yer almaktadır.

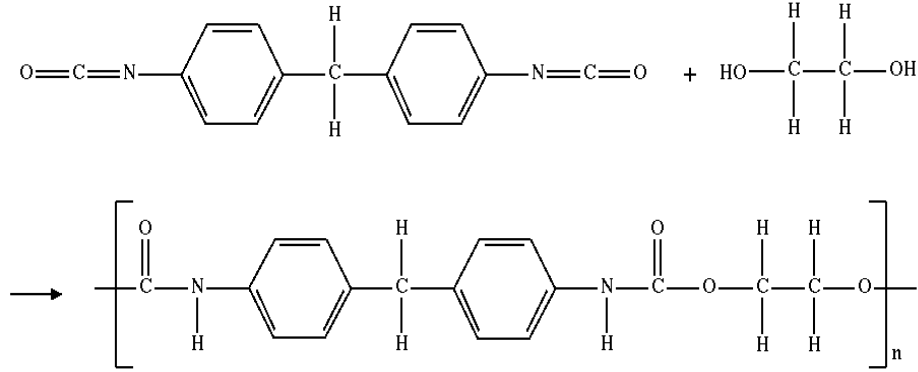


Şekil 2.11. PCL kimyasal yapısı (Azevedo vd., 2003)

2.4.2.3. Poliüretan (PU)

Yumuşak ve sert kısımlardan meydana gelen bloklaşmış iki veya daha fazla monomerden meydana gelmiş polimerdir. Kan hücreleri ile biyolojik olarak uyumlulukları yüksek olduğundan kalp-damar cerrahisi uygulamalarında tercih edilmektedir (Leininger ve

Bigg, 1986). PU kimyasal yapısı Şekil 2.12.'de görülmektedir.



Şekil 2.12. PU kimyasal yapısı (Mirabedini vd., 2013)

2.4.3. Biyobozunur ve Biyobozunur Olmayan Polimerler

Biyobozunur polimerler, doğada bulunan bakteri, mantar, alg, maya ve diğer mikroorganizmaların etkisi ile çözünebilen polimerlerdir (Narayan ve Schaaf, 1992). Biyobozunur polimerler, doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğal biyobozunur polimerler olarak canlı organizması (hayvan, bitki, bakteri gibi) tarafından üretilen selüloz, nişasta, kitosan vb. polimerlerdir. Sentetik biyobozunur polimerler, doğada bulunmayıp insanoğlu tarafından üretilen ama biyobozunurluğu kanıtlanmış poli (laktik asit) (PLA), poli (kaprolakton) (PCL), poli (glikolik asit) (PGA) ve poliüretan (PU) polimerlerdir. Biyobozunmanın gerçekleşmesi için temel olarak üç ana prensip vardır. Bunlar; organizma, substrat ve çevre etkisidir. Bu üç prensipten herhangi biri yerine getirilmezse bozunma reaksiyonu gerçekleşmez (Kaplan vd., 1993).

Çevreye daha az kirlilik oluşturmaları için bozunabilir özellikte malzemelerin kullanılması atık sorununu azaltmaktadır (Gupta, 2007). Araştırmacılar uzun yıllardır biyobozunur özellikteki malzemelerin üretimi için çok kapsamlı bir araştırma yapmışlardır. Yakın zamanda bozunur malzemelerden olan nişasta ve türevleri, poli(bütillen süksinat) (PBS), poli(hidroksi bütirat) (PHB), polikaprolakton (PCL) ve poli(laktik asit) (PLA) gibi polimerler ambalajlama çalışmalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Dursun vd., 2010).

Günümüzde biyobozunur özellikte olmayan petrol türevi sentetik polimerler insan sağlığına zararlı olup çevre kirliliğine sebep olmaktadır. Polistiren, sinir sistemine zarar

veren ve kansere neden olan biyobozunur olmayan bir polimerdir. Paket servis ambalajlarında polipropilenin kimyasal salınımı vardır. Kağıt, süt kapları ürünlerinde polietilenin östrojenik kimyasal salınımı riski söz konusudur. Mevcutta kullanılan petrol türevi maddeler kullanımları sonrası doğaya bırakıldıklarında (su kaynaklarına, ormana vb.) binlerce yıl çözünmeden kalırlar. Bu da doğanın dengesinin ciddi bir şekilde bozulmasına sebep olur (Akdoğan vd., 2009).

Cerrahi uygulamalarda yüksek yoğunluğa sahip Polietilen (PE) kullanılmaktadır. PE sterilizasyon sıcaklık direnci zayıf olduğundan dayanıklı değildir. Malzeme sertlik derecesi uygun, yağlara dayanıklı ve maliyeti düşük bir polimerdir. Polipropilen (PP), PE'ye benzer özelliklerinin yanı sıra daha sert bir yapıya sahiptir. Çekme mukavemet değerleri ve kimyasal direnç değeri yüksektir. PE uygulamalarında PP'de kullanılabilir. Politetrafloraetilen (PTFE) polimeri ticari ismi olan teflon adıyla anılır. Teflon PE'ye benzer yapı özellikleri gösterirken, PE yapısındaki hidrojenlerin flor atomlarının yer değişikliği ile sentez işlemi uygulanmıştır. Ayrıca teflon hem ısı hemde kimyasal karakter bakımından kararlılığı yüksek olup, işlenebilmesi zordur. Polivinil klorür (PVC) sert ve kırılgan bir polimer malzeme olmasının yanında plastik etkisi sağlayabilecek ilave katkıları ile yumuşatarak esnek bir yapı haline gelmesi sağlanır (Gümüşderelioğlu, 2002).

2.5. Biyoseramikler

Seramikler hafif, kırılgan ve iyi yalıtkan özellikteki malzemelerdir. İnsan vücudundaki hasar görmüş bölgelerin onarılması için kullanılan özel tasarımı seramiklere biyoseramikler denir. Biyoseramikler vücut içerisinde genellikle iskelet sisteminin onarımı için kullanılmaktadır. Biyoseramikler; tek kristalli, çok kristalli, cam, cam seramik veya kompozit şeklinde değişik fazlarda üretilmektedir. Değişik fazlardaki biyoseramiklerin farklı özelliklerde olmasından dolayı işlevleri de farklı olmaktadır (Silver ve Doillon, 1989).

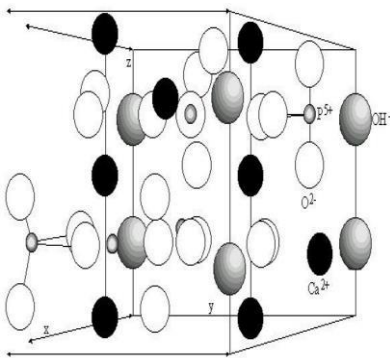
2.5.1. Doğal Kaynaklı Seramikler

Doğal olarak meydana gelip yüksek fosfor içeriğine sahip minerallerin başlıcaları fluorapatit, klorapatit, hidroksiapatit ve karbonatapatittir. β -TCP, kortikal ve trabeküler kemik içi hasarların tedavisinde kullanılan biyouyumluluğa ve biyoaktifliğe sahip bir biyoseramik malzemedir. β -TCP ve HA gibi biyoseramikler, iyi biyouyumluluk ve bazı

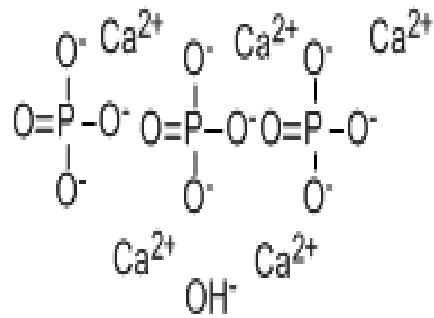
durumlarda biyobozunurlulukları nedeniyle kemik dokusu rejenerasyonu için umut verici biyomedikal malzemelerdir, ama bu biyoseramiklerin dezavantajı düşük mekaniksel kırılabilirliğe sahip olmalarıdır.

2.5.1.1. Hidroksiapatit (HA)

Kemiğin inorganik yapısındaki en önemli mineraller kalsiyum ve fosfor mineralleridir. Elektron mikroskobu ve X-ışını difraksiyonu ile yapılan analizler sonucu kalsiyum ve fosfor'un HA halinde olduğunu göstermiştir (Erdoğan, 1991). HA bileşiğinin formülü $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ olmaktadır. HA biyoseramiği fevkalade biyouyumluluğu ve biyoaktifliği sebebi ile kompozit üretiminde polimerin yapışmasını ve kemik oluşumunu arttırdığı için tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Gözenekli yapıya sahip HA ortopedik cerrahi uygulamalarında kemik grefti olarak kullanılmaktadır. Bunlar insan kemiğinin mineral fazına en yakın, kalsiyum fazı olarak kabul edilmektedir. HA insan ve hayvanların kemiklerine greftlendikleri zaman toksik olmayan koruyucu yapıdadır (Korkusuz vd., 1995). HA biyoseramiğinin kemik gelişimine olan etkisi, gözenek büyüklüğü, gözeneklerin birbiriyle olan bağlantıları ve kimyasal yapı gibi birçok önemli kritere bağlıdır (Suchanek ve Yoshimura, 1998). HA kristal yapısı Şekil 2.13.'de ve HA kimyasal yapısı Şekil 2.14.'de yer almaktadır.



Şekil 2.13. HA kristal yapısı (Jain, 2010)

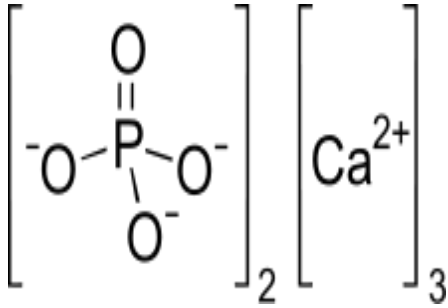


Şekil 2.14. HA kimyasal yapısı (URL-2, 2017)

2.5.1.2. Trikalsiyum Fosfat (TCP)

Doğada Morocco, İsrail, Filipin, Mısır ve Rusya’da ve küçük miktarlarda diğer ülkelerde de kaya olarak bulunmaktadır. Doğal formu tamamen saf olmamaktadır. İçerisinde kum, kireç gibi farklı bileşenler içermektedir. Doğal esaslı kalsiyum fosfatlar, birçok faydalı elementi (Na, Fe, Mg vb.) de içermektedir. Bu bileşenler genel yapıyı değiştirebilmektedir. Normalde bileşimi P_2O_5 ’dir ve fosfat kayası ağırlıkça % 30 - %40 oranında P_2O_5 içermektedir. TCP bileşiğinin formülü $Ca_3(PO_4)_2$ olmaktadır. Süt ve peynir üretiminde gıda katkı maddesi olarak, kaya ve kemiklerde tuz olarak bulunmaktadır. Kemik ana bileşenlerinden biri olan kalsiyum fosfatın alfa ve beta formları mevcuttur. β -TCP standart fazı ortalama ısı 1125 °C, α -TCP ise 1430 °C’dir.

Diş minesinin yapısında da bulunan ve vücutta HA’ya dönüştürülebilen bir bileşiktir. Osteokondüktif (kemik yapıyla temas halinde olması ve yapısal destek oluşturması) özellikleri tatmin ederken osteoindüktif (osteoblast oluşumunu hızlandıran faktörlere sahip olması) etkisi için aynı şey söylenemez. Gözeneklilik özelliklerinin hücre infiltrasyonunu kısıtlamasından dolayı partikül formu daha çok kullanılır. Biyouyumluluğu son derece iyi olup kemik rejenerasyon çalışmalarında en çok kullanılan malzemelerden biridir (Wu vd., 2006). TCP kimyasal yapısı Şekil 2.15.’de bulunmaktadır.

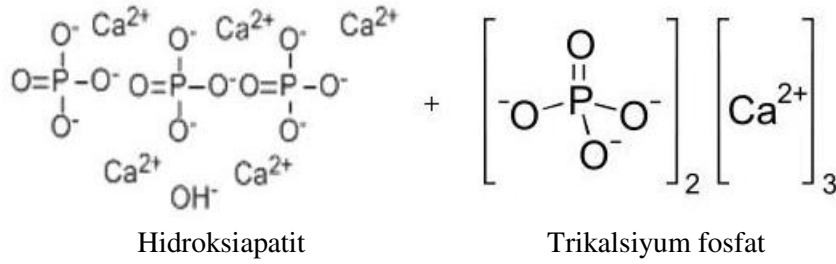


Şekil 2.15. TCP kimyasal yapısı (URL-3, 2017)

2.5.1.3. Bifazik (Hidroksiapatit+Trikalsiyum Fosfat)

Bifazik seramikler sayesinde HA’nın çözünmeme ve TCP’nin çok çabuk çözünme ve dağılma sorunlarının önüne geçilebilmektedir. Böylece hem çatı vazifesini istenilen şekilde yerine getirmesi hem de çözünmenin gereken zamanda gerektiği kadar olması sağlanarak hücre nüfuziyetine izin vermesi temin edilmiş olmaktadır (Sulaiman vd., 2013). Bifazik

malzeme kimyasal yapısı Şekil 2.16.'da yer almaktadır.



Şekil 2.16. Bifazik malzeme kimyasal yapısı (URL-2, 2017; URL-3, 2017)

2.5.2. Biyoseramiklerin Elde Edilme Yöntemleri

Biyoseramik üretiminde birçok yöntem kullanılmaktadır bunlar sırası ile katı hal reaksiyonları (Young ve Holcomb, 1982), mikroemülsiyon sentezi (Lim vd., 1997), hidrotermal reaksiyon (Liu vd., 1997), eş çöktürme (Bernard vd., 1999), kimyasal çöktürme sentezleme (Suchanek vd., 2002; Manuell vd., 2003) ve sol-jel (Shih vd., 2004) yöntemidir. Son yıllarda kalsiyum fosfat sentezi için üstün avantajları nedeni ile yaş kimyasal çöktürme yönteminin (özellikle sol-jel tekniği) kullanımı önem kazanmıştır. Sol-jel yöntemi geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında kalsiyum ve fosfat içerikli başlangıç malzemelerinin moleküler düzeyde karışmasını sağlayarak düşük sıcaklıklarda homojen bir şekilde sentez yapılmasına olanak sağlamaktadır.

Başlangıç malzemeleri veya hammaddeleri genellikle sentetik malzemelerdir. Son yıllarda bazı doğal malzemelerin kullanımları üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Biyoseramik sentezinde başlangıç malzemelerinin saflığının nihai ürün özelliklerine olan etkisi araştırılmıştır. Stokiyometrik biyoseramik eldesinin yüksek saflıkta başlangıç malzemelerinin kullanılmasına bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Bernard vd., 1999).

Kimyasal çöktürme yönteminin en önemli avantajı sentezleme süreci sonunda yan ürün olarak su oluşması ve kirlilik oluşturacak bileşenlerin ortaya çıkmamasıdır. Bazı reaksiyonlarda nitrat veya asetat içeren yan ürünler ortaya çıkabilmektedir, fakat bu yan ürünler suda çözülmüş durumdadırlar ve sentez sonrası yıkama ile yapıdan uzaklaştırılabilirler. Kimyasal çöktürme yönteminin en önemli dezavantajı reaksiyon şartlarındaki küçük bir değişiklik ile sentezlenen ürünün özellikleri değişmesidir. Bu nedenle reaksiyon koşullarının kontrolü elde edilecek tozların özellikleri üzerinde çok büyük öneme

sahiptir. Kuru yöntemlerle üretilen tozların yeniden üretilebilirliği yaş yönteme göre daha iyidir fakat uzun mekanik karıştırma süreci esnasında tozların kirlenme riski çok yüksektir. Sonuç olarak kimyasal çöktürme yöntemleri diğer tekniklere göre göreceli olarak ucuz ve kolay bir tekniktir.

2.5.2.1. Hidrotermal Yöntem

Hidrotermal yöntem, başlangıç maddelerinin ve çözücünün kapalı bir kap içerisine konarak istenilen sıcaklık değerine kadar ısıtılmasıdır. Çözücü cinsine göre su olduğu durumlarda hidrotermal, alkol veya diğer organik çözücü kullanımında solvotermal yöntem olarak adlandırılmaktadır.

Hidrotermal yöntemin avantajları;

- Yöntemin kimyasal tarafı kontrol edilebilmesi,
- Kullanılan hammaddelere göre yüksek homojenlik göstermesi,
- Sentez için düşük sıcaklık değerleri uygulanması,
- Farklı özelliklere sahip olan yeni tip malzemeler elde edilmesidir.

Bu yöntemin avantajlarının yanı sıra dezavantajları arasında sol-jel yöntemine göre sentez işlemi için maliyeti yüksek otoklav (kendi kendine) bir sisteme ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.2.2. Sol-Jel Yöntemi

Sol, katı malzemenin sıvı süspansiyonu içerisindeki hali olarak adlandırılmaktadır. Van Der Waals ve elektriksel itme kuvvetlerinin moleküller arasında oluşturduğu etki, yerçekimi kuvvetine göre daha fazla olmaktadır. Solü oluşturabilen malzemeler kabın dibine çökmez. Bu molekül çözelti kabında büyürse bu oluşan maddeye jel denir. Katılaşmış bu yapının sürekliliği, jele esneklik özelliği sağlamaktadır (Brinker ve Scherer, 1990; George, 1992).

Kaplama uygulamalarında sol-jel yöntemi önemli bir alanı temsil etmektedir. Diğer kaplama teknolojilerinden üstün özelliklere sahiptir. Sol-jel yönteminin avantajlarını şöyle sıralayabiliriz;

- Saf ve homojen filmlerin düşük sıcaklıklarda hazırlanabilmesi
- Enerji sarfıyatının düşürülmesi
- Değişik geometrilere sahip cisimlerin homojen olarak kaplanabilmesi
- Kirliliğin oluşmaması
- Kimyasallarla ilgili herhangi bir sorun yoksa sol-jel yöntemi tehlikesizdir

Bunun yanı sıra, bu yöntemin bazı dezavantajları vardır. Kaplama işlemlerinde çok miktarda malzeme kaybının yaşanması, yöntemde kullanılmakta olan kimyasalların zor bulunması ve maliyetlerinin yüksek olması, film oluşturma işlemlerinde karbon çözeltinin kalmasıdır. Ayrıca, bu sistemin hammadde maliyetleri yüksek olup, küçük gözeneklerin sentezlenen malzemede görülmesi bu yöntemin dezavantajları arasındadır (Klein, 1988; Brinker ve Scherer, 1990).

2.5.2.3. Kimyasal Çöktürme Yöntemi

Biyoseramik sentezinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu yöntemin avantajlı olmasının nedeni çok miktarda malzemenin uygun fiyatla organik çözücüler kullanılmaksızın biyoseramik tozlarının üretilmesidir (Santos vd., 2004). Bu yöntem ile biyoseramik tozları ilk kez 1978 yılında Tagai ve Aoki adlı Japon araştırmacılar kimyasal çöktürme yöntem ile ilk sentetik biyoseramik tozlarını üretilmişlerdir (Tagai ve Aoki, 1987). Araştırmacılar kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) ve fosforik asidi (H_3PO_4) başlangıç malzemesi olarak kullanılarak biyoseramik tozlarını üretmişlerdir. Kullanılan asit ve alkali çözelti arasında reaksiyon oluşur, aslında bu reaksiyon klasik asit baz reaksiyonuna benzer, reaksiyon sonucunda çökelti halinde biyoseramik tozları ve su oluşmaktadır.

Elde edilen biyoseramik tozlarının sahip oldukları şekiller ve yüzey alanı dağılımları H_3PO_4 ilavesinin katkı oranına ve uygulanan reaksiyon sıcaklığına bağlı olarak değişim göstermektedir. H_3PO_4 ilave oranı reaksiyon sonundaki pH ile ilgili olarak süspansiyonun kararlılığını değiştirmektedir. Hazırlanan karışımın pH değerinin amonyak çözeltisi ilavesi ile 10,5'in üzerinde olması gerektiğini belirtmişlerdir (Bouyer vd., 2000). Asit çözeltisi hızlı bir şekilde ilave edilir ise pH ayrışma sabitini düşürür, H_3PO_4 'ün ayrışması tamamlanamadığı için kalsiyum açısından eksik biyoseramikler sentezlenmiş olabilmektedir.

Çökeltme tekniği ile üretilen tozlar çubuk şeklindedir, biyoseramik kristalleri hegzagonal prizma şekline sahiptir, sentezlenen tozların şekilleri ise düzgün bir şekli olmayan nano kristallerdir (Ferraz vd., 2004).

2.6. Nanomalzemeler

2.6.1. Nanomalzeme Tanımı ve Genel Bilgiler

Nanomalzeme, tek bir birimin (en az bir boyutta) 1 ila 1000 nanometre arasında boyutlandırıldığı, ancak genellikle 1 ila 100 nm arasında olduğu materyalleri tanımlamaktadır (Buzea vd., 2007).

2.6.1.1. Nanolif Tanımı

Nanolif kavramı, ortalama olarak lif çapları nanometre seviyesine sahip olan yaklaşık bir insan saç telinin binde biri kadar inceliğe sahip lifler olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak lif kavramı ele alındığında “nano” terimi, lif çapının büyüklüğü ifade etmektedir. Lifleri oluşturmak için geliştirilmiş en önemli teknilerden biri elektrospinning (elektroeğirme) yöntemidir. Bu üretim yöntemiyle nano boyutta düşük ağırlıkta ve mekanik mukavemeti yüksek, biyouyumlu malzemeler elde etmek mümkündür (Roberto vd., 2004).

2.6.1.1.1. Nanolif Üretim Yöntemleri

Nanolif üretim yöntemleri sekize ayrılmaktadır (Murugan ve Ramakrishna, 2005). Bu yöntemler şöyledir;

2.6.1.1.1.1. Çizme Yöntemi

Çizme yöntemiyle nanolif üretimi mikropipet yardımı ile polimerik çözeltiye daldırılarak 10^{-4} m/s hızla çekim işlemi uygulanır. Bu sistem ile lifler yüzeyde biriktirilir (Süslü, 2009).

2.6.1.1.1.2. Faz Ayrımı Yöntemi

Faz ayırma yöntemi ile nanolif üretimi sırasında polimerin çözülmesi, solüsyonun jelleştirilmesi, çözücünün sistemden uzaklaştırımı ve dondurma işlem basamakları ile gerçekleşmektedir (Süslü, 2009).

2.6.1.1.1.3. Kendiliğinden Tutunma Yöntemi

Moleküllerin bloklar halindeki inşa edilişleri ile nanolif üretimi gerçekleşmektedir. Merkezlerinde küçük moleküller eş bir biçimde dizilerek yapısal bir bağ meydana getirirler, daha sonra küçük olan bu moleküller birleşerek nanolif oluşumunu sağlamaktadır (Süslü, 2009).

2.6.1.1.1.4. Kimyasal Buhar Biriktirme (CVD) Yöntemi

Karbon nanotüp malzemelerin üretilmesinde en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Enerji karbon atomlarına çarpar ve genellikle Ni, Fe, Co gibi bir geçiş elementi ısıtılmış olan altlık tabakaya doğru yayılım sağlamaktadır (Süslü, 2009).

2.6.1.1.1.5. Nano-Kalıp Yöntemi

Gözenek boyutları nanometre seviyesinde olan alümina ultra filtre kullanılmaktadır. Sol-jel yöntemiyle hazırlanmaktadır. Başlangıçtaki çözelti vakum vasıtasıyla alümina filtreden geçişi sağlanarak, argon gazı atmosferinde piroliz işlemi uygulanır. Uygulama sonrası alümina filtre asit içerisinde tutularak parçalanma reaksiyonu oluşturmaktadır. Nanolif yüzeyleri su, metanol ve aseton ile temizlenerek oda sıcaklığında kurutma işlemine tabi tutulmuştur (Süslü, 2009).

2.6.1.1.1.6. Eriyik Püskürtme Yöntemi

Eriyik halde püskürtme yöntemi ile nanolif oluşumu; polimerlerin kalıptan çıkış anında yüksek hızda üflenen sıcak hava etkisi ile erime reaksiyonu gösterip bunun yanı sıra dışardan yine üflenen soğuk hava etkisi ile incilmesi nanolif oluşumunu sağlamaktadır (Süslü, 2009).

2.6.1.1.1.7. Lazer Buharlaştırma Yöntemi

Çoğunlukla bu yöntem ile karbon nanotüplerin üretimleri rahatlıkla sağlanabilmektedir. Bu üretim yöntemi kontrollü atmosfer şartlarında soy bir gaz çıkışı ile yatay bir tüp içerisinde gerçekleştirilmektedir. Tüp içerisine lazer ışığı salınarak grafit, Co ve Ni gibi katalizör yardımı ile hedef bölgeye çarptırılması sağlanmaktadır. Bu ışığın sağladığı darbe sonrası geçiş metali içerikli karbon ayrılmış olmaktadır. Tüp içerisinde sürekli bulunan asal gaz nanotüplerin su ile soğutulmakta olan Cu toplayıcıda birikimi sağlanmaktadır. Sonuçta nanotüpler işlem sonrası kabin dışına alınarak soğutulması sağlanır (Rao vd., 2005; Süslü, 2009).

2.6.1.1.1.8. Elektrospinning (Elektroeğirme) Yöntemi

Temel olarak önemli üç ana parça birleşiminden oluşmaktadır. Güç kaynağı, besleyici kısım ve lif toplanmasını sağlayan bir tabakadan meydana gelir. Bu toplama merkezi düz veya silindirik şekillere, hareketli ve hareketsiz toplayıcı merkeze sahiptir. Bu fonksiyonel elektrospinning cihazı sayesinde çeşitli aralıkta polimerik esaslı nanolif malzeme üretilir. Elektrospinning yöntemiyle, yüksek voltajın çözeltilere sağlanan elektriksel alan kuvveti etkisi ile lifler meydana gelir (Zussman vd., 2003).

Elektrospinning uygulamasında, çeşitli polimer belirli bir viskoziteye sahip şekilde cam şırınga içine doldurulur, doldurulan cam şırınga ucuna polimer hortumu diğer ucuna çözelti çıkışını sağlayan hüzmeye takılır. Cam şırınga besleme ünitesi pompa kısmına yerleştirilir, toplayıcı tabakaya altlık malzeme bağlanır. Bunun sebebi hüzmeyi çıkaran polimerik çözelti elektriksel alan kuvveti etkisi ile toplayıcı tabaka yüzeyine bağlanmış altlık malzeme üzerine birikir. Bu biriken malzemenin kuruyup altlık malzeme yüzeyinden ayrıldıktan sonraki kısmı esas alınarak kullanılır. Bu çözelti polimerinin toplayıcı tabaka üzerindeki birikmesi, elektriksel alan içerisinde çözeltinin yüksek voltajı ve çözelti debisi sonucunda belirli bir zaman sıcaklık ve neme bağlı olarak oluşur. Elektrospinning yönteminde en önemli gereksinim, kullanılacak çözeltinin belirli bir yoğunluğa sahip olmasıdır. Elektrospinning çözeltisinde, polimer damlacığı form değiştirerek koni formunu alır. Alınan bu forma, Taylor Konisi adı verilir (Kozanoğlu, 2006). Elektrospinning parametrelerinin lif morfolojisi üzerine etkisi Tablo 2.4.'de yer almaktadır.

Tablo 2.4. Elektrosinning parametrelerinin lif morfolojisi üzerine etkisi (Bhardwaj ve Kundu, 2010)

Parametre	Lif morfolojisine etkisi
Çözelti parametreleri	
Viskozite	Az boncuk oluşumu, lif çapında artış, boncuk oluşmaması
Polimer konsantrasyonu	Konsantrasyon artışı ile lif çapı da artar
Polimerin moleküler ağırlığı	Moleküler ağırlık artışı ile boncuk sayısı azalır
Elektriksel iletkenlik	Elektriksel iletkenliğin azalması lif çapını da küçültür
Yüzey gerilimi	Lif morfolojisi ile doğrudan bir ilişkisi yoktur, yüksek yüzey gerilimi jet akışının düzenini bozar
İşletme parametreleri	
Uygulanan gerilim	Gerilim arttıkça lif çapı küçülür
İğne ile toplayıcı arasındaki mesafe	Çok uzak ya da çok yakın olması durumunda damla görülür, homojen lif oluşumu için optimum uzaklık gereklidir
Besleme hızı	Besleme hızı azaldıkça lif çapı da küçülür, çok yavaş hızlarda boncuk oluşumu görülür
Uygulanan gerilim	Gerilim arttıkça lif çapı küçülür
Çevresel parametreler	
Nem	Nemin yüksek olması lifler üzerinde dairesel gözenek oluşumuna neden olur
Sıcaklık	Sıcaklık artışı lif çapını küçültür

3. LİTERATÜR ARAŞTIRMALARI

3.1. Biyoseramikler İle İlgili Çalışmalar

Oktar ve ark (2002), insan dışından, HA ve TCP bileşenlerini içeren bifazik yapıları elde etmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında mercanlardan ve sentetik olarak da hidrotermal transformasyon tekniği ile HA ve TCP bileşenlerini içeren bifazik kompozit malzemelerin de elde edebileceğini de gözlemlemişlerdir.

Oktar ve ark (2004), sığırdan elde edilen kemik apatit seramik malzemeleri olan HA ve TCP seramiklerini üretmişlerdir. Bu çalışmada BSE riskine dikkat çekmişlerdir.

Arinze ve ark (2005), farklı oranlarda HA ve β -TCP içeren gözenekli seramik doku iskeleleri üretmişlerdir. Bununla birlikte, in vitro ve in vivo testlerle bu iskelelerin kök hücre temelli yeni kemik oluşumunda başarılı bir şekilde kullanılabileceklerini göstermişlerdir.

Zhang ve ark (2005), malzeme faktörlerinin osteojenez üzerine etkisini belirlemek amacıyla farklı HA-TCP oranına sahip (HA / TCP 2-8, 7-3) ve farklı gözenekli yapı olarak iki çeşit iki fazlı kalsiyum fosfatı tavşanlara kas içi iğne olarak implante etmişlerdir. Serolojik numuneler tavşanların dorsal kaslarına implante edildikten sonraki 3 ve 6 ay boyunca histolojik ve mikroradyografik olarak farklı doku tepkileri vermiştir. Belirgin kemik oluşumu hem 3 hem de 6 ayda aynı mikro / makro gözenekli yapıya sahip iki seramik dizisinde görülmüştür. Bazı kemik oluşumları, altı ayda sadece makro gözenekli yapıya sahip iki türde seramik malzeme de meydana gelmiştir. Çalışmalarında osteosit laküneleri görülmüş ve patolojik kalsifikasyon gözlenmemiştir. Çalışmalarının sonucunda, Ca-P seramik ile osteoindükte mikro ve makro gözenekli yapının önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Ayrıca, sonuçlar BCP seramiklerinin osteoindüktif kapasitesinin değişen HA / TCP oranı ile farklı erime hızından etkilendiğini göstermiştir.

Dağlılar ve ark (2006), yüksek saflıkta HA biyoseramik üretimini katı hal reaksiyonu, sol-jel, hidrotermal ve mikrodalga yöntemleri ile elde ederek karakteristik özelliklerini belirlemişlerdir.

Cengiz (2007), HA eldesinde topaklanma problemini ses ötesi dalga yöntemi ile engelleyerek istenilen kalitede HA eldesini sağlamıştır.

Lee ve ark (2007), mikrodalga yöntemi ile HA ve bifazik trikalsiyum fosfat (BCP) nanoparçalarını sentezlemişlerdir ve başlangıç çözünürlüğünün pH'ına bağlı olarak

mikroyapıları ve kristal yapılarını araştırmışlardır. Sentezlenen tozlar küre şekline sahip ve ortalama boyut çaplarının 50-90 nm aralığında olduğunu belirlemişlerdir. pH 6-12 aralığında, HA ve β -TCP fazları bir arada bulunmuştur. α -TCP ve β -TCP verimleri azalırken, çözeltinin pH değeri arttıkça HA verimi kayda değer bir şekilde artış sağladığını gözlemlemişlerdir. pH değeri 12 olan, monolitik HA tozu sentezlenmiştir. SBF denemesinden, pH değeri 6 olarak ölçülen sentezlenmiş tozlarda Ca^{+2} 'ın maksimum resorpsiyonu tespit edilirken, pH değerinin 12 olduğu durumda, monolitik HA tozu SBF'de yüksek kararlılık göstermiştir.

Evcin ve ark (2009), HA üretiminde kimyasal çöktürme yöntemini kullanarak, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 'ın 0,5 M'lık çözeltileri ayrı kaplarda hazırlamışlardır. Kalsiyum nitrat çözeltisi üzerine, diamonyumhidrojen fosfat çözeltisi yavaş yavaş eklemişlerdir. 1 saat karıştırdıktan sonra kurutup, 1200 °C de 1 saat sinterlemişlerdir. Elde ettikleri HA tozlarını 316L paslanmaz çelik üzerine plazma spreycaplama yöntemiyle ince bir tabaka şeklinde kaplamışlardır. Elde edilen malzemelerin XRD, tane boyutu, yüzey pürüzlülük, sertlik deneyi ve SEM analizlerini yaparak karakterize etmişlerdir. Sertlik deneyi sonuçlarına baktıklarında 316L paslanmaz çeliğin Vickers sertlik değeri 180 kgf/mm^2 iken, 316L paslanmaz çeliğin HA ile kaplanması ile Vickers sertik değeri 580 kgf/mm^2 olduğunu belirlemişlerdir. Çalışma sonuçlarını incelediklerinde metallerin üstün özelliklerinin yanında HA kaplı malzemelerin sağladığı biyouyumluluk ile fonksiyonel biyomalzeme olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Kel ve ark (2012), doğal kaynaklardan kimyasal çöktürme ile ultrasonik banyo yöntemleri kullanarak biyoseramik malzeme üretmişlerdir. Ürettikleri biyomalzemelerin fiziksel ve kimyasal testlerini yapmışlardır. Doğal malzemeler bulunduğu ortam, işlem koşulu, sıcaklık ve süreye bağlı olarak sergiledikleri davranışlara göre karakterizasyon çalışmaları ile farklı kristal yapıların sentezlendiği tespit edilmiştir.

Santhosh ve Prabu (2013), kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) haline dönüştürülen ve daha sonra fosforik asit (H_3PO_4) ile reaksiyona giren başlangıç maddesi olarak toz halinde deniz kabukları (CaO) kullanılarak kimyasal çöktürme yöntemi ile HA sentezlemişlerdir. Sitokiyometrik Ca/P oranı 1,67'dir. Sentezlenen numuneler, saf HA'ya karşılık gelen XRD modellerini göstermiştir. Hazırlanan HA tozu, HA ayrışmasını karşılaştırmak ve kristal yapıların sahip olduğu parçacık boyutlarını incelemek için fırın ve mikrodalga ile ısıtma işlemi uygulamışlardır. Sentezlenen nano HA morfolojisi çubuk şeklinde ve kristal yapısının

sahip olduğu çap değeri yaklaşık 101 nm olduğunu yaptıkları boyut analizi ile belirlemişlerdir. Mikrodalga ile ısıtılan HA, bozunma reaksiyonu göstermediği ve çeşitli ısıtma sıcaklıklarının da fırınla ısıtılmış HA'ya kıyasla daha küçük boyutlarda kristal yapısına sahip olduklarını gözlemlemişlerdir. Nano seviyedeki HA yapısı, genel olarak hidrotermal yöntem ile üretilirken bunun yerine, toz halinde deniz kabuğu (CaO) kullanılarak kimyasal çöktürme yöntemi ile sentezlemişlerdir.

Şahin ve ark (2014), *Cerithium vulgatum* deniz kabuklarını hidrotermal yöntemi kullanarak HA ve β -TCP biyoseramiklerini başarılı bir şekilde elde etmişlerdir. Ürettikleri biyoseramik tozlarına 400 °C ve 800 °C'ta 4 saat sinterleme işlemi uygulamışlardır. 80 °C sıcaklıkta atmosfer basıncı altında kalsiyum fosfat seramiklerinden aragonit ve kalsit dönüşümü gerçekleştirilmiş. alışmaları esnasında ürettikleri biyoseramiklerin XRD, FTIR, SEM kimyasal, kristal ve morfolojik özelliklerini incelemişlerdir. Sonuçta doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilecek biyoyumluluğu yüksek biyoseramikleri sentezlemişlerdir.

Şahin ve ark (2014), *Barnacle* deniz kabuklarından kimyasal çöktürme yöntemi ile elde edilen ökeleęe, 400 °C ve 800 °C sıcaklıklarında 4 saat sinterleme işlemi uygulamışlardır. HA, β -TCP ve diğer biyoseramikleri üretmişlerdir. Elde ettikleri tozların XRD, FTIR ve SEM kullanarak *Barnacle* kabuklarından elde edilen yapıların HA ve β -TCP'ye ait karakteristik özellikler gösterdiğini tespit etmişlerdir. Sentezlenen bu biyoseramik tozlar ile başlıca biyomedikal uygulamalara malzeme niteliği gösterebilecek özellikler sağlayabileceklerini ortaya çıkarmışlardır.

Şahin ve ark (2015), *Tiger cowrie* deniz kabuklarından kimyasal çöktürme yöntemi ile elde edilen ökeleęe, 400 °C ve 800 °C sıcaklıklarında 4 saat sinterleme işlemi uygulayarak HA, β -TCP ve diğer biyoseramikleri sentezlemişlerdir. Elde ettikleri tozların XRD, FTIR ve SEM kullanarak *Tiger cowrie* kabuklarından elde edilen yapıların HA ve β -TCP'ye ait karakteristik özellikler gösterdiğini belirlemişlerdir. Sentezlenen bu yapılar ile yara örtücü malzemelerin geliştirilmesinde kullanılabilecek, mukavemet gerektiren uygulamalara yön veren bir biyomalzeme sentezlemişlerdir.

Guo ve ark (2016), taşıyıcı, gümüş kaynak ve indirgeyici ajan olarak β -TCP, gümüş nitrat ve glikoz kullanarak, yeni bir sıvı kimyasal indirgeme yöntemi ile gümüş / β -TCP parçacığı üretmişlerdir. Elde edilen numunenin X- ışını kırınımı, parçacıkta metalik gümüş varlığını ispat etmiştir. Gümüş nanoparçacık ilavesi, β -TCP'nin termal kararlılığını etkilemiş ve β -TCP'den α -TCP'ye dönüşümü engellemiştir. İletim elektron mikroskobu görüntüleri ve

karşılık gelen hesaplama sonucu, gümüş / β -TCP parçacıklarındaki gümüş nanoparçacıkların ortalama boyut ve boyut dağılımı, β -TCP ve gümüş nitrat arasındaki molar oranının değiştirilmesiyle kontrol edilmiştir. Ayrıca, gümüş nanoparçacıkların ortalama boyut ve boyut dağılımı da farklı stabilizatörler kullanılarak değiştirilmiştir. Hazırlanan gümüş / β -TCP parçacık, saf β -TCP parçacıklarının yerini alacak ve kaplama malzemesi ve diğer uygulamalar için kullanılabilir potansiyel bir biyomalzeme olduğunu ortaya koymuşlardır.

Ebrahimi ve ark (2017), klinik uygulamalar ile ilgili BCP ve fizikokimyasal özellikleri hakkında incelemede bulunmuşlardır. Çalışmalarında ek olarak, hayvan modellerinde kullanımları ile ilgili mevcut literatürü özetlemişlerdir ve farklı bileşim oranlarının kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. BCP'nin ideal kompozisyon oranı ile ilgili literatürdeki tartışmalar da ayrıntılı olarak tartışmışlardır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda araştırmacılar arasındaki çalışma protokollerindeki tutarsızlıkları göstermiş ve genel olarak kabul görmüş standartlaştırılmış yönergeler dizisi geliştirip takip etmeleri gerektiğini vurgulamışlardır. Çalışma protokollerinin daha iyi standartlaştırılmasına imkân tanıyan klinik öncesi çalışmalara genel tavsiyeler vermişlerdir. Bu, biyomalzeme bilimi alanındaki ilerlemeye yardımcı olan yeni geliştirilen kemik yerine kullanılan biyomalzemelerin üstün özellikler sağlayabileceği sonucuna varmışlardır.

Herradi ve ark (2017), HA tozu üretimi için, başlangıç maddesi olarak suda diamonyum hidrojen fosfat ve başlangıçta NH_4OH 'den oluşan çözelti ile birlikte etanol içerisinde bir kalsiyum nitrat çözeltisi kullanılarak modifiye edilmiş sol- jel yöntemi ile başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir. Ca/P mol oranı 1.67'de tutmuşlardır. Toz, HA ayrışmasını karşılaştırmak ve kristal yapının sahip olduğu boyutları incelemek için fırın ve mikrodalga ısıtma işlemleri uygulanmıştır. Mikrodalga ısıtılmış tozların 230 °C'ye kadar saf HA olduğu ve ikincil fazların bulunmadığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, 750 °C ve 1000 °C'de sinterlendiğinde tamamen β -TCP'ye dönüştüğünü XRD analizleri ile göstermişlerdir. Bu sonucu, bu sıcaklıklar için FTIR spektrumundaki hidroksil bantlarının yokluğu ile desteklemişlerdir.

Kang ve ark (2017), Abalone kabuklarını β -TCP sentezi için kullanmışlardır. Kalsiyum karbonat (CaCO_3) sentezi için, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'ye pH değerinin 7.4 olmasını sağlamak için karbon dioksit kullanılmıştır. Dikalsiyum fosfat (CaHPO_4) elde etmek için CaCO_3 , pH 6.0'da fosforik asit ile reaksiyona sokulmuştur. Daha sonra β -TCP, CaHPO_4 ve CaO arasındaki kimyasal reaksiyon ile 950 °C-1100 °C sıcaklık aralıkların da 3 saat süreyle sentezlenmiştir. Abalone kabuğundan sentezlenen kompozitin fizyokimyasal özelliklerini

doğrulamak için FTIR ve XRD yapılmıştır. FTIR ve XRD sonuçları, β -TCP'nin Abalone kabuğundan başarıyla sentezlendiğini doğrulamıştır. Sentezlenen β -TCP, normal insan oral keratinositlerinin veya osteoblastik MG-63 hücrelerinin hücre yaşayabilirliğini etkilemediği belirlenmiştir. Bu veriler Abalone kabuğundan sentezlenen β -TCP'nin biyolojik olarak güvenli olduğunu göstermiştir. Abalone kabuğundan sentezledikleri β -TCP potansiyel bir kemik greft malzeme kaynağı olarak kullanılabilir olduğu belirlenmiştir.

Kömür ve ark (2017), Atlantik Somonunun (*Salmo salar*) kemikleri biyoseramik bir malzeme kaynağı olarak kullanılmıştır. Kemikler Atlantik Somon Beşiktaş balık pazarından toplanmıştır. Bunlar olası etten reaktifle temizlenmiştir. Temizlenen parçalar demineralize suyla çok düzgün bir şekilde yıkanmıştır. 850 °C'de kuru balık kemikleri kalsine edilmiştir. Üretilen HA malzemesini yapısal ve morfolojik olarak analiz etmişlerdir. Taramalı elektron mikroskopisi çalışmaları, nano yapılı biyoseramik parçacıkları ortaya çıkarmıştır. Atlantik Somon kemiklerinden nano yapılı biyoseramikleri ekonomik ve çevre dostu bir yöntemle elde etmişlerdir.

Monmaturapoj (2017), kurutulmuş HA miktarını arttırmak için başlangıç solüsyonlarının konsantrasyonunu (düşük, orta ve yüksek) değişen oranlarda HA tozları (~ 10 nm) hazırlamak için kimyasal çöktürme yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir. Farklı işlem koşullarına sahip tozlar, parçacık boyutları ve yoğunlukları analiz edildi ve diferansiyel termal analiz cam geçişini (Tg) ve başlangıç kristalleştirme (Tc) sıcaklıklarını belirlemek için kullanmışlardır. Fazları ve mikroyapıyı tanımlamak için XRD ve SEM uygulandı. Geri akış ortamında düşük konsantrasyonda başlatma çözeltisi kullanılan kimyasal çöktürme, yüksek konsantrasyona kıyasla daha az miktarda toz elde etmekle birlikte TCP yerine HA oluşumunu indüklemek için optimizasyon işlemide uygulanabilmektedir. Bu çalışmaya ek olarak, 4.05 g / cm³'lük yoğunluk ve 89.58 m² / g'de spesifik yüzey alanı ve aynı zamanda küçük bir boyut dağılımına sahip düzenli bir tane boyutu morfolojisi bu yol kullanılarak ortaya çıkarmaya çalışmışlardır.

3.2. Biyokompozitler İle İlgili Çalışmalar

Venugopal ve ark (2005), her türlü biyobozunmaya karşı elektrospinning yöntemi ile polimerik nanolifler üretmişlerdir. Nanolif yapılı polimerlerin biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir, bu nedenle yapısal veya fizyolojik olarak yetersiz doku ve organların insanlarda değiştirilmesi için uygun olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında, vasküler doku

mühendisliği için kollajen tip I ve III ile modifiye edilmiş biyouyumlu PCL nanolif iskeletleri kullanmışlardır. Koroner arter düz kas hücreleri (SMC) PCL nanolifler, geliştirilmiş PCL/kollajen biyokompozit nanolif ve kollajen nanolifler üzerinde gelişimlerini sağlamışlardır. Çalışmalarının sonuçlarında ise modifiye edilmiş PCL/kollajen biyokompozit nanolif iskeletlerinin, vasküler doku mühendisliğinde, normal hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde gerekli mekanik özellikleri sağladığını tespit etmişlerdir.

Kim ve ark (2006), biyoseramik HA ve biyopolimer PLA süspansiyon halinde tutulduğu yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Yöntem olarak, hidrofilik HA tozuyla hidrofobik kloroform-çözülmüş PLA arasında bir yüzey aktif madde hidroksistrik asit (HSA) kullanarak, HA nanopartiküllerini HSA'ya etkili şekilde dağıtıldı ve PLA ile homojen bir şekilde karıştırmışlardır. Sürekli ve düzgün lifler, ~ 1-2 µm çapında başarıyla üretilmiş ve iyi bir şekilde PLA matrisine HA nanopartikülleri dağılmıştır. Başlangıçtaki hücre analizler, yedi günlük kültürde mükemmel hücre bağlanması ve çoğalması ve ayrıca alkalın fosfatazın ekspresyonunu arttırdığını gözlemlemişlerdir. HA-PLA nanokompozit lifler doku mühendisliği uygulamalarında, özellikle kemik büyümesi için üç boyutlu substratlar olarak potansiyel malzeme niteliği taşıdığı sonucuna varmışlardır.

Wutticharoenmongkol ve ark (2006), yeni kemik iskelesi malzemeleri, kalsiyum karbonat (CaCO_3) veya HA nanopartikülleri içeren PCL solüsyonlarından elektrospinning yöntemi ile nanolif üretmişlerdir. Bükülerek kesilen liflerin çapları, nanopartiküllerin ilavesi ve artan miktarı ile arttığını gözlemlemişlerdir. Nanopartikül dolgu maddelerindeki miktar artışı liflerin gerilme mukavemetinin de artışa neden olmuştur. Bükülmüş liflerin çaplarında büyümenin olduğunu gözlemlenmiştir. PCL çözeltisinin konsantrasyonundaki bu artış, bükülmüş PCL / HA bileşik liflerinin ortalama çapının artmasına neden olmuştur. Uygulanan elektrik potansiyelinin artırılması, elde edilen PCL / HA kompozit elyafların çaplarının da artmasını sağlamıştır. Son olarak, insan osteoblastlarına (SaOS2) ve fare fibroblastlarına (L929) dayanan PCL, PCL / CaCO_3 ve PCL / HA liflerin elektrospinning yöntemiyle bükülerek elde edilmesinden dolayı sitotoksite değerlendirmesi, bu bükülmüş liflerin hücrelere tehdit oluşturmadığını ortaya koymuştur. Çalışma sonuçlarına bakıldığında kemik iskele malzemesi olarak kullanılabilecek malzemeler elde etmişlerdir.

Venugopal ve ark (2007), elektrospinning yöntemiyle PCL-nano HA-kollajen kompozit nanofibröz doku iskeleleri üretmişler ve yapıya nanoboyutta HA'nın katılmasıyla malzemenin mekanik dayanımının ve osteokondüktif özelliklerinin artışı sağlamıştır.

Xu ve ark (2007), Poli (l-laktit) graflanmış HA (PLA- g-HA) nanopartiküller ve PLA matrisinden oluşan kompozit elyafları elektrosinning yöntemiyle üretmişlerdir. Çevresel taramalı elektron mikroskopu (ESEM) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile kompozit elyafların morfolojisini ve PLA-g-HA nanopartiküllerinin elyaflardaki dağılımını araştırmışlardır. Düşük oranlı (~% 4) PLA- g-HA'da, nanopartiküller elyaflara eşit olarak dağılmıştır. Ancak, PLA-g-HA içeriği daha da arttığında, nanopartiküller agregat haline gelmeye başlamış ve bu da kompozitteki elyaf hasırların mekanik özelliklerinde azalmalar meydana gelmiştir. Kompozit elyaf hasırların bozunma davranışları PLA-g-HA içeriğiyle yakından ilişkilidir. Düşük bir PLA-g-HA içeriğinde, PLA'nın otokatalitik bozunmasının azalması nedeniyle bozunum gecikebilir. PLA-g-HA içeriği yüksek olduğunda, kompozit elyafların ıslanabilme özelliğinin artması ve inkübasyon sırasında elyaf yüzeylerinden nanoparçacıkların ayrılması sebebi ile bozunma hızında artış sağlanmıştır.

Kim ve ark (2009), elektrosinning yöntemiyle sentetik ve doğal polimer katkı, PU ve jelatin kullanan harmanlanmış bir nanolif iskelet ve yara pansuman malzemesi hazırlamışlardır. Jelatin / PU harmanlanmış nanolif iskeletinin özelliklerini belirlemek için SEM, AFM, ATR-FTIR, TGA, temas açısı, su alımı, mekanik özellik, bozunma testleri ve hücresel tepki karakterizasyon çalışmalarını yapmışlardır. Elde ettikleri nanoliflerin ortalama çapının elektron pürüzüne eşit olarak 0.4 ila 2.1 µm arasında değiştiğini göstermiştir. Sonuçlara göre, harmanlanmış çözeltideki jelatin miktarı azaldığında, temas açısının arttığını ve iskele su alım hızı aynı anda azaldığını belirlemişlerdir. Mekanik testlerde, harmanlanmış nanolif iskele PU miktarı arttıkça, elastiklik miktarı artmaktadır. Toplam jelatin miktarı arttıkça, hücre çoğalması aynı kültür süresi ile doğrusal olarak artmıştır. Bu nedenle, bu jelatin / PU harmanlanmış nanolif iskelesi, bir yara pansuman olarak kullanılabilecek potansiyel özelliğe sahiptir.

Yang ve ark (2009), çalışmalarında PCL, 2,2,2-trifloroetanol içerisinde çözülerek PCL çözeltisi hazırlanmış ve elde edilen çözeltiye H₃PO₄ ve Ca(OH)₂ arasındaki çökme reaksiyonu ile elde edilen nano-HA partikülleri ilave edilmiştir. Elde edilen çözeltiden; çözeltinin sisteme besleme hızı 2 mL/h, şırınga ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe 12 cm ve sisteme uygulanan voltaj 18-22 kV olacak şekilde elektrosinning yöntemi ile YDR/YKR uygulamalarında kullanmak üzere bariyer membran malzemeleri elde etmişlerdir.

Fang ve ark (2010), çalışmalarında farklı ağırlıklarda takviye HA ile PCL/PLA /HA nanolif paspasları elektrosinning yöntemini kullanarak üretmişlerdir. Nanoliflerin yapısı ve morfolojisi FTIR ve FESEM ile incelenmiştir. FTIR sonuçları, HA parçacıklarının başarıyla

PCL/PLA nanolif içine ilave edildiğini göstermiştir. FESEM görüntülerinde, HA nanoparçacıkların PCL / PLA sistemine sokulmasıyla lif yüzeyinin kaba bir form halini aldığı görülmüştür. Bununla birlikte, HA ilavesi lif çapının azalmasına neden olmuştur. PCL/PLA/HA nanoliflerin ortalama çapları 300-600 nm aralığındayken, PCL/PLA'nın ortalama çapları 776 ± 15.4 nm'dir. Nanolif kompozisyonunun osteoblast benzeri MC3T3-E1 hücre yapışması ve proliferasyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. MC3T3-E1 hücresi tüm iskele üzerine aktif olarak bağlanabilmiştir. MTT tahlili ile PCL/ PLA / HA iskeletinin, PCL / PLA iskelelerinden daha yüksek hücre artışının olduğu görülmüştür. Kültürden 15 gün sonra, PCL / PLA nanoliflerde normal hücre yayılımı bulunurken, hücrelerin yüzeyindeki mineral parçacıkları PCL/PLA/HA nanoliflerde görüntülenmiştir. Çalışma sonuçlarına bakılacak olursa, elektrospinning yöntemiyle PCL / PLA / HA iskeletlerinin kemik rejenerasyonunu artırdığı ve bu da kemik dokusu mühendisliği uygulamaları için iskele olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Raucci ve ark (2010), yapmış oldukları çalışmalarında HA/PCL malzemeleri kimyasal yöntem ile üretmişlerdir. Ürettikleri kompozitlerin XRD, FTIR, SEM ve hücre kültürü analizlerini gerçekleştirmişlerdir. Ürettikleri malzemelerin analiz sonuçları varlığında kemik doku mühendisliği alanı için ideal malzeme niteliğinde olduğu düşüncesini ortaya çıkarmışlardır. Gümüşderelioğlu ve ark (2011), hasarlı cilt rejenerasyonu amacıyla, elektrospinning yöntemiyle PCL ve PCL /kollajenin immobilize epidermal büyüme faktörü (EGF) ile nanolif matrislerini üretmişlerdir. Nanoliflerin çapları PCL için 284 ± 48 nm ve PCL / kollajen matrisleri için 330 ± 104 nm olduğunu belirlemişlerdir. Gözeneklilikler PCL için % 85 ve PCL/kollajen matrisleri için % 90 olarak hesaplanmıştır. Nanolif matrisler üzerine EGF'nin kovalent immobilizasyonu, PCL için % 1.0 ile % 2.4 ve PCL / kollajen için % 3.7 ile % 4.7 arasında yüzey atomik azot oranının artmasıyla doğrulanmıştır. PCL ve PCL/kollajen matrislerinin EGF immobilizasyon verimliliği sırasıyla % 98.5 ve % 99.2 olarak tespit edilmiştir. İnsan derisinde keratinositler (HS2) hem saf hem de EGF immobilize PCL ve PCL / kollajen matrislerinde yetiştirildi ve matris kimyasal bileşiminin ve EGF'nin varlığının hücre proliferasyonu ve diferansiyasyon üzerindeki etkileri araştırıldı. EGF immobilize PCL / kollajen matrisleri, erken hücre yayılımı ve hızlı proliferasyona yol açtı. EGF immobilize PCL / kollajen matrisleri üzerinde yetiştirilen HS2 hücrelerinde lorikrin istatistiksel açıdan yüksek ekspresyon seviyeleri, düzgün PCL ve PCL / kollajen matrisleri üzerinde kültürlen HS2 hücreleriyle karşılaştırıldığında bu hücrelerin üstün farklılaşma kabiliyeti açısından $p < 0.001$ az bir değerdedir. Yeni EGF immobilize PCL / kollajen nanolif

matris potansiyel olarak cilt dokusu mühendisliği uygulamaları için alternatif bir dermal substitut ve yara iyileştirici malzeme olarak kullanılabileceği düşüncesine varmışlardır.

Kim ve Yeo (2011), hızlı prototiplenmiş PCL / β -TCP kompozit iskeletlerini üretmişler ve kompozit iskelenin biyolojik özelliklerini iyileştirmek için iskeletleri kollajen / HA karışımı ile takviye etmişlerdir. Kollajen / HA verimliliğini arttırmak için, kompozit iskele içine PCL nanolif ilave etmişlerdir. Üretilmiş iskelenin sadece yüzey pürüzlülüğü, gerilme modülü ve su alım yeteneği gibi fiziksel özellikleri değil, aynı zamanda çeşitli HA bileşimleri için osteoblast benzeri hücreleri (MG63) kültürleyerek (1, 3, 5 wt%) biyolojik yetenekleri de değerlendirmişlerdir. Ağırlıkça % 2 kollajen çözeltisi oluşturmuşlardır. Bileşik iskeleler saf PCL / β -TCP kompozit ile karşılaştırıldığında yüksek su emme yeteneği (% 12 artış) ve iyi mekanik özelliklere (gerilme modülünün yaklaşık % 35 artışı) sahip olduklarını gözlemlemişlerdir. Hücre canlılığı, taramalı elektron mikroskopisi, alkalın fosfataz (ALP) aktivitesi ve mineralizasyon analizleri sonuçları, küçük bir kısmı (% 0.3 hacim) kaplama maddesi (kollajen / HA karışımı) kullanılmış olsa da, hücresel davranış eklenti yayılımı, proliferasyon ve mineralizasyon) dikkate değer şekilde artmıştır.

Nirmala ve ark (2012), elektrospinning yöntemi ile hazırlanan biyomimetik HA ve HA-gümüş (Ag) kompozit nanolifleri içeren PCL üretmişlerdir. PCL, PCL/HA ve PCL/HA-Ag kompozit nanoliflerin morfolojisi, yapısı ve termal özelliklerini incelemişlerdir. SEM görüntüleri, nanoliflerin iyi yönlendirilmiş olduğunu göstermiştir. Kompozit nanoliflerin yapışması, canlılığı ve proliferasyon özellikleri ile osteoblastın farklılaşması, PCL/HA/HA-Ag kompozit nanofiberlerin in-vitro hücre uyumluluğunu saptamışlardır. Çalışma sonuçlarına göre, bozulmamış PCL ve PCL/HA kompozit nanolif iskeletinin kemik rejenerasyonu uygulamaları için kullanılabileceğini göstermiş ancak PCL/HA-Ag kompozit nanolifler, insan hücrelerine hafif sitotoksik etki yarattığını ortaya çıkarmışlardır.

Okutan (2013), öncelikle doğal polimerlerden elektrospinnig yöntemi ile biyokompozit malzeme üretmişlerdir. Denemeler sonucunda kullanılan polimerler içerisinde tek jelatin ile nanolif malzeme üretebilmişlerdir. Jelatin ile üretilen nanolif malzemelerin SEM cihazı ile mikroyapı görüntüleri alınmıştır. Numuneler incelendiğinde ise nanoliflerin en düzgün olduğu numune ölçütleri voltaj değeri 28 kV, Polimer debisi 0,1 ml/s ve toplayıcı arası mesafe 10 cm olduğunu gözlemlemişlerdir. Daha sonra voltaj değeri 18 kV, Polimer debisi 1 ml/s ve toplayıcı arası mesafe 10 cm olarak tekrar elektrospinning yöntemiyle nanolif malzeme üretmişlerdir. Çözeltilerin incelenmesi sonucu jelatin çözeltisine Y/S emülsiyonları ilave edilmiş ve standart ölçütlere bağlı olarak değerlendirmeler yapılmıştır.

Sonuç olarak yapılan testler neticesinde Y/S emülsiyon ilaveli jelatin nanoliflerin yapısı jelatin nanoliflere göre daha düzgün ve daha ince olduğunu belirlemişlerdir.

Çallıoğlu ve Jirsak (2013), PU matris malzemesine takviye edilmiş tetraetilmonyumbromid (TEAB) tuz maddelerinin nano kompozit lifleri elektrospinning yöntemiyle başarılı bir şekilde üretmişlerdir. Üretilen nano lif yapısının lif çapı, şekli, yüzey alanı ve boncuksu yapıların miktarına ilişkin araştırmaları sürdürmüşlerdir. Yapılan araştırma sonucu ortaya çıkan PU miktarı konsantrasyon miktarı ile artış sağladığında nanolif oluşumu artış sağlamaktadır. Bunun yanı sıra PU matrisine takviye edilmiş TEAB maddeli nanoliflerin konsantrasyon miktarı arttıkça boncuk oluşumunun azaldığı liflerin düzgün ince bir hale geldiği görülmüştür.

Gautam ve ark (2013), PCL ve jelatinden oluşan kompozit nanofibröz doku mühendisliği iskelelerini elektrospinning yöntemi ile uygun maliyetli çözücü karışımı kullanarak üretmişlerdir. PCL için kloroform / metanol ve jelatin için asetik asit çözücülerinde karıştırarak homojen çözülmüşlerdir. Nanofibröz iskelesinin morfolojisi, FE-SEM kullanılarak incelendi. Düzgün lifler, yalnızca PCL / jelatin ağırlık oranı yeterince yüksek olduğunda (10: 1) üretilmiştir. Ayrıca bulk iskele, FTIR, TG analiz ve XRD ile karakterize etmişlerdir. FTIR ve TG analizi, iskele içindeki PCL ve jelatin molekülleri arasındaki bazı etkileşimleri göstermiştir. XRD sonuçları, PCL/jelatin kompozit iskeletin kristal yapısını ortaya çıkarmıştır. Bulk iskelenin L929 fare fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksite etkisi, MTT tahlili ile değerlendirildi ve iskeledeki hücre çoğalması, DNA kantifikasyonu ile teyit edilmiştir. MTT tahlilinin ve DNA kantifikasyonunun olumlu sonuçları, L929 fare fibroblast hücreleri, doğal polimer (jelatin) ve sentetik polimer (PCL) kombinasyonundan yapılan iskeletin doku mühendisliği uygulamaları için iyi bir aday olabileceği sonucuna varılmıştır.

Karakaş ve ark (2013), PU nanolifleri elektrospinning yöntemiyle üretmişlerdir. Nanolif üretim koşullarında farklı parametre değerleri ile ortaya çıkan lif morfolojisi ve çap dağılımlarını araştırmışlardır. Çalışmalarına öncelikle elektrospinning için gerekli solüsyonu hazırlamakla başlamışlardır. Solvent olarak dimetilformamit (DMF) ve tetrahifrofuran (THF) kimyasallarını kullanmışlardır. PU farklı ağırlıklarda tartılarak DMF ve DMF/THF solventlerinde çözündürülerek parametre değerlerinin ayarlanması ile nanolif üretmeye çalışmışlardır. En yüksek yoğunluklu ve akışkanlı numuneler zayıf etki göstermiştir. Ürettikleri %4 konsantrasyona sahip PU nanoliflerinin 15 cm çalışma mesafesi, 15 kV uyguladıkları voltaj ve 0,5 ml/hr çalışma debisi parametrelerinde en ince lifleri elde

etmişlerdir. Yine %10 konsantrasyona sahip PU ve solventi DMF nanoliflerin 15 cm çalışma mesafesi, 10 kV uyguladıkları voltaj ve 0,5 ml/hr çalışma debisi parametrelerinde en kalın lifleri elde etmişlerdir.

Valarezo ve ark (2013), amoksisilin (AMOX), katmanlı çift hidroksit (LDH) nanopartikülleri çöktürme yoluyla araya katmışlardır. AMOX (LDH / AMOX) ile interkale edilen LDH, elektrospinning tekniği ile farklı konsantrasyonlar da PCL içine başarılı bir şekilde kapsüllemişlerdir. LDH / AMOX ile yüklü dokunmamış PCL lif matları elde edilmiştir. Morfoloji ve in vitro salım açısından karakterize edilmiştir. Saf PCL numunesinin lifli yapısı, ortalama çapı 0.8 µm civarında olan bireysel, üniform ve rastgele yönlendirilmiş liflerden oluşmaktadır. Farklı konsantrasyonlarda LDH /AMOX eklenmesi, mikro liflerin yüzeyindeki nano-hibrid kümelerine bağlı olarak ortalama çap değerinin az miktarda artmasına ve bazı bölgelerde topaklanmalara (aglomerasyon) sebep olduğunu gözlemlemişlerdir.

Hasan ve ark (2014), PCL çözeltisinden elektrospinning ile doku mühendisliği iskeleleri üretmişlerdir. Tekniği ve nanolif (iskele) morfolojisini belirlemek için SEM analizi yapılmıştır. Etanolün yarattığı etki lif morfolojisi üzerinde de izlenmektedir, çünkü liflerin sahip olduğu morfoloji hücre yapışması için destekleyici olmaktadır. Çalışmalarında 200-300 nm çaplı maksimum lif sayısı üretilmiş olup üretilen iskelelerin önemli ölçüde etanolden etkilendiğini gözlemlemişlerdir. PCL, Trifluoroethanol (TFE) solventinde çözündürülerek elektrospinning yöntemiyle nanolif üretimini sağlamışlardır. Kullanılan etanol, iskele morfolojisi üzerinde önemli bir değişiklik meydana getirmiştir.

Küçük ve Evcin (2014), sol-jel tekniği ile borik asit takviyeli ve takviyesiz HA çözeltileri oluşturmuşlardır. Elektrospinning yönteminde altlık malzeme olarak alüminyum folyo ve saf titanyum üzerine biriktirme işlemi ile nanolif üretimini sağlamışlardır. Uzaklık, voltaj ve debi gibi parametre değerlerini belirlemişlerdir. Üretim sonrası elde edilen membran malzemeleri 500 °C'de kalsine edilmiştir. Kalsinasyon işlemi sonrası yapılan lif ölçümleri ile 300 nm altında lifler elde etmişlerdir. DTA, XRD, SEM, EDS, AFM analizleri ile karakterizasyon çalışmalarını tamamlamışlardır. Borik asit miktarının katkısız liflere göre daha ince ve homojen liflerin meydana gelmesini sağlamıştır. Yüzey alanı artışı ve aktivasyon enerjisinin sağlamış olduğu adhezyon özelliklerinin artışı sağlamıştır. Üretilen HA nanoliflerde katkı ve katkısız olmaları kalsinasyon işlemi ile lifler yok olmamış yalnız lif çaplarının giderek azaldığı görülmüştür.

Zeybek ve ark (2014), doku mühendisliği uygulamalarına yenilik katabilecek, yara iyileşmelerini sağlayabilecek mekanik mukavemeti yüksek PCL matrisine biyouyumluluğu yüksek olan kollajen ile takviyelendirerek DMF/DCM solventleri ile çözündürülerek elektrospinning yöntemiyle gözenekli nanolif üretimini sağlamışlardır. Üretmiş oldukları kompozit malzemelerin FTIR, UV, SEM ve hücre kültürü analizlerini yaparak yara iyileşmelerinde ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilir olduğunu belirlemişlerdir. Epidermis ve dermisi oluşturan farklı hücre türlerinin ortak kültürlenmesi ile cildin sahip olduğu katmanların yenilenmesini sağlayabilmektedirler. Her iki yüzeyde de 48 saate kadar erken evrede kollajen içerikli iskele ve iskeleler in vitro keratinosit bağlanma ve çoğalmayı desteklemiştir.

Siqueira ve ark (2015), β -TCP parçacıklarını, katı hal reaksiyonu ile sentezlemişlerdir. Doku mühendisliğinde kemik dokusu yerine kullanılması amaçlanan PLA / β -TCP kompozit yapıları lifleri üretmek için polimer matris içerisine β -TCP parçacıkları takviyelendirilerek elde ettikleri lifleri, SEM, FTIR, DSC, TGA ile karakterize etmişlerdir. Elde edilen liflerin ortalama çapları $260-519,6 \pm 50$ nm aralığında olduğu, β -TCP parçacıklarının varlığının liflerin termal özelliklerini değiştirdiğini, PLA / β -TCP kompozit malzemesinde en ideal yapının ağırlıkça % 8 konsantrasyondaki β -TCP olduğunu, kristallik derecesinin düşük olduğunu ve doku mühendisliği uygulamaları için de kullanılabilir olduğunu belirlemişlerdir. Hücre canlılığını, piruvat mitokondri (MTT testi) matrisinde metil tetrazolyum kimyasal tuzunun indirgenmesi ile analiz etmişlerdir. Elde ettikleri β -TCP biyoseramiğin farklı içeriği ile tüm polilaktik asit lif gruplarının, SBF analizi kullanılarak sitotoksite etkisi göstermediği ve biyoaktif özelliklere sahip olduğu hücrenin kontrolsüz salınma karşı özelliklere sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Erdem ve Erdem (2017), lüminesans özelliğe sahip binaftilamin ligand sentezliyerek, diklorometan/hekzan karışımında kristallendirmişlerdir. Bu yapıların elemental karakterizasyonunda FTIR ve nükleer manyetik rezonans (H-NMR) spektrumlarından yararlanmışlardır. Sentezlenen ligand, elektrik alan ile lif çekimi yöntemi ile PU nanoliflere katkılanılmıştır. Bu liflerden meydana gelen nano ağ yüzeylerin morfolojik analizleri SEM ile incelenmiştir. Çapları ortalama 730 ± 322 nm ile 858 ± 307 nm aralığında değişen hatasız liflerin elde edildiği gözlemlenmiştir. Yapılan florimetri analizleri sonucunda, ligand katkılı liflerin yaklaşık olarak 530 nm civarında emisyon verdiği ve lüminesans özelliği sergilediklerini belirlemişlerdir.

Rez ve ark (2017), PCL ve CS bir karışımı olan boru şekilli nanolif iskele üretimini, PCL / CS iskelesi elektrospinning tekniği ile elde etmişlerdir. Çekme Testi, AFM, SEM ve FTIR gibi PCL / CS iskeletlerinin fiziksel, mekanik ve morfolojik özelliklerini değerlendirmek için çeşitli testler yapmışlardır. Ayrıca, DSC ve TGA da yapmışlardır. Bu iskeletin hücre bağını ve çoğalmasını destekleyip destekleyemeyeceğini araştırdılar. Bu durum, mümkün olan koşullar altında iskele üzerine İnsan Umbilikal Damar Endotel Hücrelerinin (HUVEC) tohumlanması ve kültürlenmesi ile gerçekleştirildi. PCL/CS iskeletinin HUVEC hücre eklentisini, büyümeyi ve uzun vadeli çoğalmayı desteklediğini kanıtlamışlardır.



4. MATERYAL VE METOT

4.1. Kullanılan Materyaller

Tez çalışmamızda HA/ β -TCP biyoseramiklerinin sentezinde saf su sistemi (Primary Grade Water Purification System, Purelab Prima 30 Ultrapure Water System, P.Maxima Ls, (Usf Elga, U.K.), ortofosforik asit (% 85 saflıkta Merck/Almanya) kullanılmıştır. Biyokompozitlerin üretiminde, PU (Lubrizol advanced material inc. Cleveland Birleşik Devletler), molekül ağırlığı 80.000 g/mol PCL (% 97 saflıkta Sigma-Aldrich/Türkiye) ve molekül ağırlığı 60.000 g/mol PLA (% 98 saflıkta Sigma-Aldrich/Türkiye) kullanılmıştır. Polimerleri çözmek için molekül ağırlığı 73.29 g/mol Dimetilformamit (DMF-HCON(OH₃)₂) (Sigma-Aldrich/Türkiye), molekül ağırlığı 119.38 g/mol Kloroform (CHCl₃)(Sigma-Aldrich/Türkiye), molekül ağırlığı 32.04 g/mol Metanol (CH₃OH) (Sigma-Aldrich/Türkiye) ve molekül ağırlığı 88,105 g/mol Etil Asetat (C₄H₈O₂) (Sigma-Aldrich/Türkiye) gibi organik çözücüler kullanılmıştır. Kalsiyum fosfat biyoseramikleri elde etmek için yumurta kabukları İstanbul'daki yerel bir marketten toplanılmıştır. *Lettered olive* ve *Pinna nobilis* deniz kabukları İstanbul Eminöndeki deniz ürünleri satışı yapan bir marketten satın alınmıştır. Elektrospinning yönteminde altlık malzeme olarak yağlı kağıt kullanılmıştır. Elektrospinning basamağında, farklı boyutta cam şiringalar (Inyekta, İstanbul, Türkiye) kullanılmıştır. Referans olarak Lubrizol, Sigma Aldrich ve Merck Germany markaları seçilmiştir.

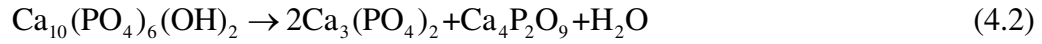
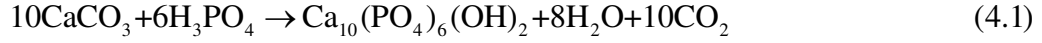
4.2. Deneysel Plan ve Teknikler

4.2.1. Deney Örneklerinin Hazırlanması ve Analizi

Çalışmada *Lettered olive*, *Pinna nobilis* ve yumurta kabukları kullanılmaktadır. Kabuklar 20 dakika 80 °C'de ultrasonik banyo da sterilizasyon işlemi gördükten sonra fırçayla çeşme suyunda yıkandı. İki kez saf suda yıkanan kabuklar etüvde 100 °C'de 3 saat kurutuldu ve kirliliklerinden uzaklaştırıldı. Seramik havanda öğütülmüş kabuklar, 100 μ m'lik paslanmaz çelik elek yardımıyla standart toz boyutuna getirildi. Tozların içeriğindeki kalsiyum karbonat miktarını tespit etmek amacıyla TGA analizi uygulandı. Kalsiyum

karbonat miktarına göre her bir toz için gerekli fosforik asit miktarı hacimce hesaplandı ve stokiometrik molar oran HA için $\text{Ca/P} = 10/6$, TCP için $\text{Ca/P} = 3/2$ olarak tespit edilmiştir.

Aşağıdaki kimyasal formüller kalsiyum karbonat ve fosforik asitten HA üretimini (4.1) ve TCP üretimini (4.2) göstermektedir.



4.2.2. Biyoseramik Sentezi

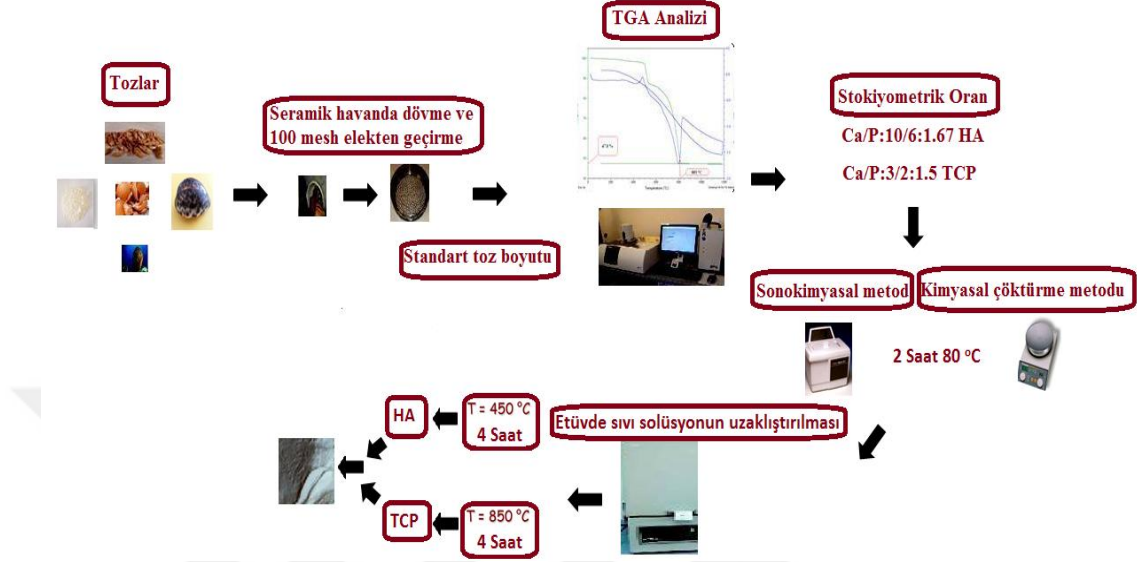
Toz örneklerden iki'şer gram tartılarak beher kaplarına alındı, yaklaşık 50 ml saf su eklendi. Oluşan karışım manyetik karıştırıcıda 80°C 'ye getirildi ve damla damla H_3PO_4 çözeltisi eklendi. Kabarcık çıkışı bittikten sonra her bir örnek iki'şer saat 80°C 'de 80 MHz güçte 120 dakika bekletildi. Reaksiyon oda sıcaklığına gelene kadar bekletildi. Meydana gelen çökelti, santrifüj edilerek, çökelti solüsyondan uzaklaştırıldı. Islak örneklerin kurutulması için etüve kondu, 24 saat süreyle 100°C 'de bekletildi. Daha sonra kurutulan çökelti toplandı, hava almayacak şekilde petri kutularında saklandı.

Elde edilen çökeltilere amacı doğrultusunda 450°C ve 850°C 'de sinterleme işlemi uygulandı. Her iki sıcaklık için fırının sıcaklığı dakikada bir 5°C arttırılarak 450°C ve 850°C 'ye getirildi. 4 saat sonra kendi halinde soğumaya bırakıldı. Manyetik karıştırıcılı ısıtıcı metodu ile sentez işlemi Şekil 4.1.'de yer almaktadır.



Şekil 4.1. Manyetik karıştırıcılı ısıtıcı metodu ile sentez işlemi

Kimyasal çöktürme yöntemiyle doğal kaynaklardan biyoseramik üretim aşamaları Şekil 4.2.'de yer almaktadır.



Şekil 4.2. Kimyasal çöktürme yöntemiyle doğal kaynaklardan biyoseramik üretimi aşamaları

4.3. Biyokompozit Üretimi

4.3.1. Biyokompozit Üretimi İçin Gerekli Solüsyonların Hazırlanması

Farklı konsantrasyonlarda (w/v) polimer/biyoseramik çözeltileri çözücü sisteminde biyokompozit üretimi için hazırlanmıştır. Ön denemeler sonucunda elde edilen sonuçlar doğrultusunda sırasıyla polimer ve polimer/biyoseramik solüsyonlarının hazırlanması işlemi;

-Ağırlıkça 3 gr PCL, 50 ml kloroform/metanol (3:1 karışım) stok çözeltisine katılarak 30 °C 30 dakika karıştırılarak elektrospinning solüsyonu hazırlanmıştır. Aynı PCL solüsyonuna farklı konsantrasyonlarda %1, %5, %8 HA biyoseramikleri takviyelendirilmiştir. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda biyokompozit üretiminde takviye miktarı %8'in üzerinde olduğu zaman nanolif oluşumunun güçleşmiştir. Bu sebeple takviye oranları %1, %5, %8 olarak belirlenmiştir (Siqueira vd., 2015).

-Ağırlıkça 1.5 gr PLA, 25 ml DMF (1:1) stok çözeltisine katılarak 30 °C 45 dakika da oluşturuldu.

-Ağırlıkça 14 gr PU, 100 ml DMF/Etil asetat (4:1 karışım) stok çözeltisine katılarak

30 °C 240 dakika karıştırılarak oluşturuldu. Aynı PU solüsyonuna %6 PLA ve farklı konsantrasyonlarda %1,%5,%8 HA biyoseramikleri takviyelendirilmiştir. Biyokompozit üretimi için gerekli solüsyonların hazırlanması Tablo 4.1.'de verilmektedir.

Tablo 4.1. Biyokompozit üretimi için gerekli solüsyonların hazırlanması

Polimer / Biyoseramik	Çözücü	Karışım oranı (w/v)	Karışım sıcaklığı (°C)	Karıştırma süresi (dakika)
PCL (% 6)	Kloroform-Metanol	3:1	30	30
PCL(%6)- %1 β -TCP	Kloroform-Metanol	3:1	30	30
PCL(%6)- %5 β -TCP	Kloroform-Metanol	3:1	30	30
PCL(%6)- %8 β -TCP	Kloroform-Metanol	3:1	30	30
PCL(%6)- %1 HA	Kloroform-Metanol	3:1	30	30
PCL(%6)- %5 HA	Kloroform-Metanol	3:1	30	30
PCL(%6)- %8 HA	Kloroform- Metanol	3:1	30	30
PLA(%6)	DMF	1:1	30	45
PU(%14)	DMF-Etil Asetat	4:1	30	240
PU(%14)- PLA(%6)	DMF-Etil Asetat	4:1	30	240
PU(%14)-PLA(%6)-%1 HA	DMF-Etil Asetat	4:1	30	240
PU(%14)- PLA(%6)-%5 HA	DMF-Etil Asetat	4:1	30	240
PU(%14)-PLA(%6)-%8 HA	DMF-Etil Asetat	4:1	30	240

4.3.2. Biyokompozit Üretimi İçin Elektrosinning Yönteminin Kullanımı

Inovenso marka (NS24XP, Türkiye) elektrosinning cihazları kullanılarak nanolif eldesi oda sıcaklığında toplayıcı yağlı kağıt üzerine biriktirilerek gerçekleştirildi. Biyokompozit üretimi için kullanılan elektrosinning parametreleri Tablo 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Biyokompozit üretimi için kullanılan elektrosinning parametreleri

Polimer / Biyoseramik	İğne Ucu ile Toplayıcı Arası Mesafe (cm)	Debi (ml/saat)	Voltaj (kV)
PCL (% 6)	15	1.5	30
PCL(%6)-%1 β -TCP	15	1.5	30
PCL(%6)-%5 β -TCP	15	1.5	30
PCL(%6)-%8 β -TCP	15	1.5	30
PCL(%6)-%1 HA	15	1.5	30
PCL(%6)-%5 HA	15	1.5	30
PCL(%6)-%8 HA	15	1.5	30
PLA(%6)	15	1.0	20
PU(%14)	20	1.5	20
PU(%14)-PLA(%6)	20	1.5	20
PU(%14)-PLA(%6)-%1 HA	20	1.5	20
PU(%14)-PLA(%6)-%5 HA	20	1.5	20
PU(%14)-PLA(%6)-%8 HA	20	1.5	20



Şekil 4.3. Biyokompozit üretiminde kullanılan elektrospinning cihazı (Inovenso NS 24XP, Türkiye)

Şekil 4.3.'de biyokompozit üretiminde kullanılan elektrospinning cihazı görülmektedir. Elektrospinning işlemi için uygun çözücü/çözücü sistemleri araştırıldı. PCL ve %1,%5,%8 HA/ β -TCP katkılı PCL solüsyonlarında kloroform ile metanol, nanolif oluşturma süreçlerinde düşük kaynama noktalarına (hızlı uçuculuk) sahip olma özellikleri nedeniyle tek başlarına kullanılamadı. Bu nedenle kloroform, metanol ile hacimce (3:1) oranlarında karıştırılarak en uygun çözücü sistemleri oluşturuldu. PLA solüsyonunda DMF kullanılmıştır. PU ve %1,%5,%8 HA katkılı PU-PLA solüsyonlarında DMF, Etil asetat ile hacimce (4:1) oranlarında karıştırılarak en uygun çözücü sistemleri oluşturuldu. Elektrospinning yöntemiyle biyokompozit üretimi aşamaları Şekil 4.4. 'de verilmektedir.



Şekil 4.4. Elektrospinning yöntemiyle biyokompozit üretimi aşamaları

4.4. Karakterizasyon Metodu

4.4.1. Termal Karakterizasyon

4.4.1.1. TGA Analizi

Tüm örnekler Setaram Labsys marka TGA analiz cihazı ile azot gazı atmosferinde 550 °C sıcaklığa kadar 40 ml/dk boyunca uygulanarak analiz işlemi gerçekleştirilmiştir.

4.4.2. Yapısal Karakterizasyon

4.4.2.1. XRD Analizi

Sentezlenen biyoseramiklerinin amorf-kristal yapıları, X-Pert Pro Philips PANalytical marka X-Ray difraksiyon cihazı kullanılarak, ortam şartları 25 °C olarak belirlenen CuK α anot tüpünden 2 mA ve 30 kV değerlerinde X-ışınlarının üretilmesiyle ve dağılım açısı oranı

(2 θ) 10 °C ve 90 °C arasında 2 θ adımlarla 0.02 °/s ilerleyerek işlem yapıldı.

Fazların identifikasyonu, XRD sonuçlarının toz dağılım standartları olan “Joint Commitee on Powder Diffraction Standarts (JCPDS)” ile karşılaştırılarak yapıldı. XRD analizi ile elde edilmiş herbir örneğin Orijin 8 yazılım programı ile kristal yapıları belirlenmiştir.

4.4.2.2. FTIR Analizi

Sentezlenen biyoseramik ve üretilen biyokompozitlerin FTIR analizleri Jasco marka 6600 model analiz cihazında 600 cm⁻¹ ile 4000 cm⁻¹ dalga boyu aralıklarında yapılarak gerçekleştirildi. 600-4000 cm⁻¹ dalga boyu aralığında belirlenen yüzde transmittans (%T) değerlerine bağlı olarak, numunelerin yapılarında bulunan bağlar tespit edilmiştir.

4.4.3. Morfolojik Karakterizasyon

4.4.3.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

İletken özelliği olmayan malzemeler, iletken özellikli malzemeler ile kaplanarak elektron mikroskobu ile görüntü alımı sağlanmıştır. Hazırlanan örnekler önce Polaron Range SC7620 Sputter Coater ile vakumlu ortamda altın paladyum (%20/80) alaşımı ile kaplanmıştır. Tutuculara yerleştirilen dokular Carl Zeiss EVO LS10 SEM mikroskobuyla incelenerek fotoğrafları çekilmiştir.

Sentezlenen biyoseramik ve üretilen kompozit nanoliflerin çap ve boyutlarının incelenmesi sırasında SEM analizleri için 1.000, 10.000, 20.000 ve 30.000 kat oranlarında büyütülmüş görüntüler 15 kV potansiyelde incelendi. Biyoseramik tozları ve biyokompozit nanoliflerin yüzey morfolojileri SEM (taramalı elektron mikroskobu) Carl Zeiss EVO LS10 marka cihazında yapılan ölçümlerde tespit edildi. Biyoseramik tozlarının ve polimer-polimer/biyoseramik karışımlardan elde edilen nanoliflerin ortalama çap kalınlıkları Image j (Ulusal Sağlık Örgütü) yazılımı ile yüksek çözünürlükteki SEM fotoğrafları üzerinden ölçüldü.

4.4.4. Biyolojik Karakterizasyon

4.4.4.1. Hücre Kültürü Analizi

Sentezlenen biyoseramik ve üretilen biyokompozitler ISO 10993-12'ye göre 72 saat elüsyon ile ön işleme alınmıştır. Örnekler MTT canlılık testi ISO 10993-5'e göre hücrelerle 24 saat etkileştirilmiştir. Analiz sırasında pozitif kontrol olarak fenol çözeltisi, negatif kontrol olarak sadece medium kullanılmıştır. Analiz sonuçları % canlılığa göre ortalama absorbands değerleri ile verilmiştir (Karaul, 2008).

4.4.5. Mekanik Karakterizasyon

4.4.5.1. Mekanik Analiz

Elektrospinning yöntemi sonrası elde edilen biyokompozitlerin mekanik karakterizasyon çalışmalarının yapılması amacıyla numuneler 1x5 boyutlarında hazırlandı (Keller vd., 2017). Uygun boyutta kesilen biyokompozitlerin kalınlık ölçümleri için dijital mikrometre (795.1 MEXFL-25, Starrett, USA) cihazı kullanıldı. Ortaya çıkan kalınlık değerleri mekanik analiz öncesi analiz programına girilerek, elastik modülünün belirlenmesinde kullanılmıştır.

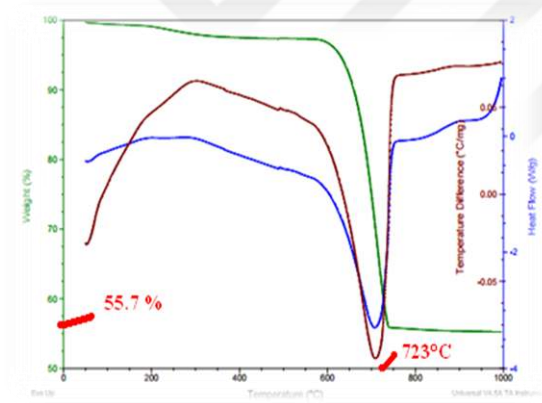
Oluşan nanoliflerin mekanik özellikleri bir Instron 4411 (Instron Ltd., UK) mekanik analiz cihazı ile belirlenirken, ise Bluehill 2 (Elancourt Fransa) yazılım programı ile belirlenmiştir. Çalışmalar oda koşullarında yapılmıştır. Numuneler altlık malzemesinden ayrılarak cihaz kelepçelerine tutturulmuştur. Cihaz 5 mm/dk. çekme hızına, 10 mm çene aralığına ayarlanıp cihazla mekanik özellikler belirlenmiştir (Erdem ve Sancak, 2014; Keler vd., 2017).

5. BULGULAR

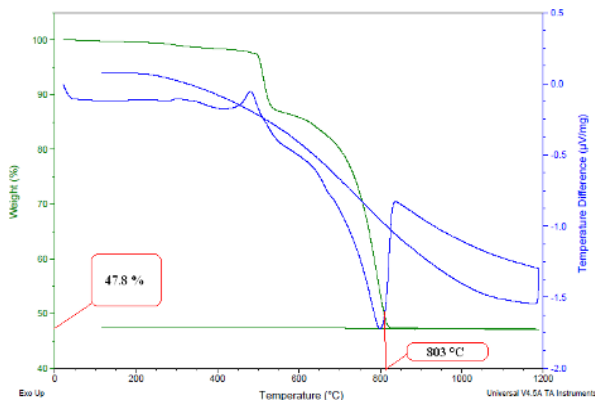
5.1. Ham Malzemelerin TGA Analizleri

Kalsiyum ve fosfat kaynağı olan *Lettered olive*, *Pinna nobilis* ve yumurta kabukları kullanılarak, kimyasal çöktürme yöntemi ile HA ve β -TCP üretimi için gerekli fosforik asit oranları belirlendi. Biyomalzemelerin hazırlanmasında kalsiyum kaynağı olarak CaCO_3 , fosfat kaynağı olarak da H_3PO_4 kullanıldı. HA için Ca/P: 10/6, β -TCP için Ca/P: 3/2 stokiometrik molar oranı ile kimyasal reaksiyon için gerekli H_3PO_4 miktarı hesaplandı.

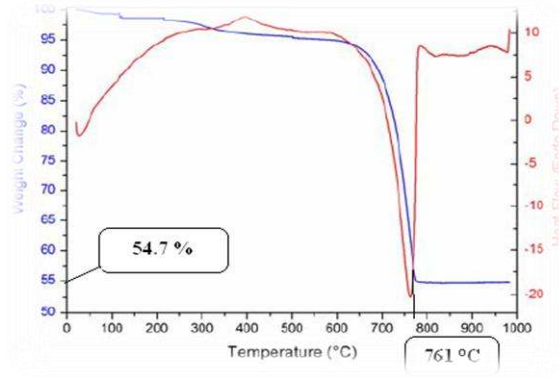
Herbir öğütülmüş kabuktan 2 gram alındı ve Ca mol miktarı hesaplandı. Şekil 5.1.'de *Lettered olive* kabuğuna, Şekil 5.2.'de *Pinna nobilis* kabuğuna ve Şekil 5.3.'de yumurta kabuklarına ait TGA grafikleri yer almaktadır.



Şekil 5.1. *Lettered olive* kabuğuna ait TGA grafiği



Şekil 5.2. *Pinna nobilis* kabuğuna ait TGA grafiği



Şekil 5.3. Yumurta kabuğuna ait TGA grafiği

Bu grafikler incelendiğinde Tablo 5.1.’de TGA sonuçları ve ham malzemenin Ca içerikleri bulunmaktadır.

Tablo 5.1. TGA sonuçları ve ham malzemenin Ca içerikleri

Hammadde	% Kütle azalması	% CaO miktarı	2g da CaO mol miktarı
<i>Lettere olive</i> deniz kabukları	44.3	55.7	0.02785
<i>Pinna nobilis</i> deniz kabukları	52.8	47.8	0.02385
Yumruta kabukları	45.3	54.7	0.02735

Çalışmada % 85’lik H_3PO_4 konsantre (yoğunluğu 1.71) kullanıldı. HA için Ca/P: 10/6, β -TCP için Ca/P: 3/2 stokiometrik molar oranı ile asit çözeltisinin reaksiyon için gerekli hacmi hesaplandı. Tablo 5.2.’de Biyoseramiklerin sentezinde kullanılan fosforik asit miktarı yer almaktadır.

Tablo 5.2. Biyoseramiklerin sentezinde kullanılan fosforik asit miktarı

	HA(Ca:P = 10:6)		β -TCP (Ca:P = 3:2)	
Örnek	P mol miktarı	H ₃ PO ₄ μl/2gr	P mol miktarı	H ₃ PO ₄ μl/2gr
<i>Lettere olive</i>	0.01172	0,795 μl	0.01222	0,829 μl
<i>Pinna nobilis</i>	0.01772	1188μl	0.011935	1293 μl
Yumurta kabukları	0.01641	1113 μl	0.01823	1236

5.2. Biyoseramik ve Biyokompozitlerin Karakterizasyonu

5.2.1. Yapısal Karakterizasyon

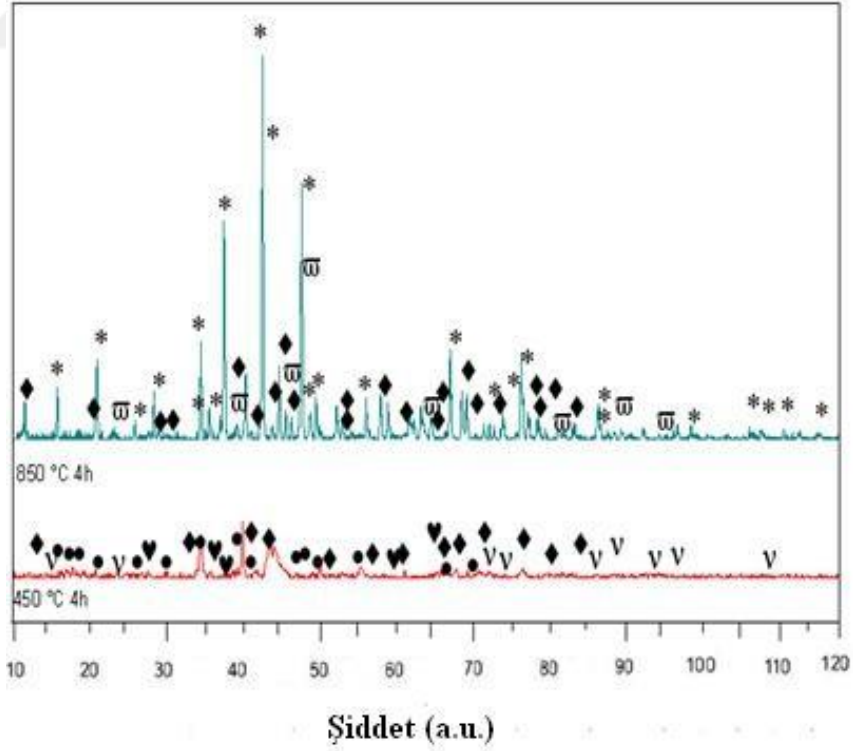
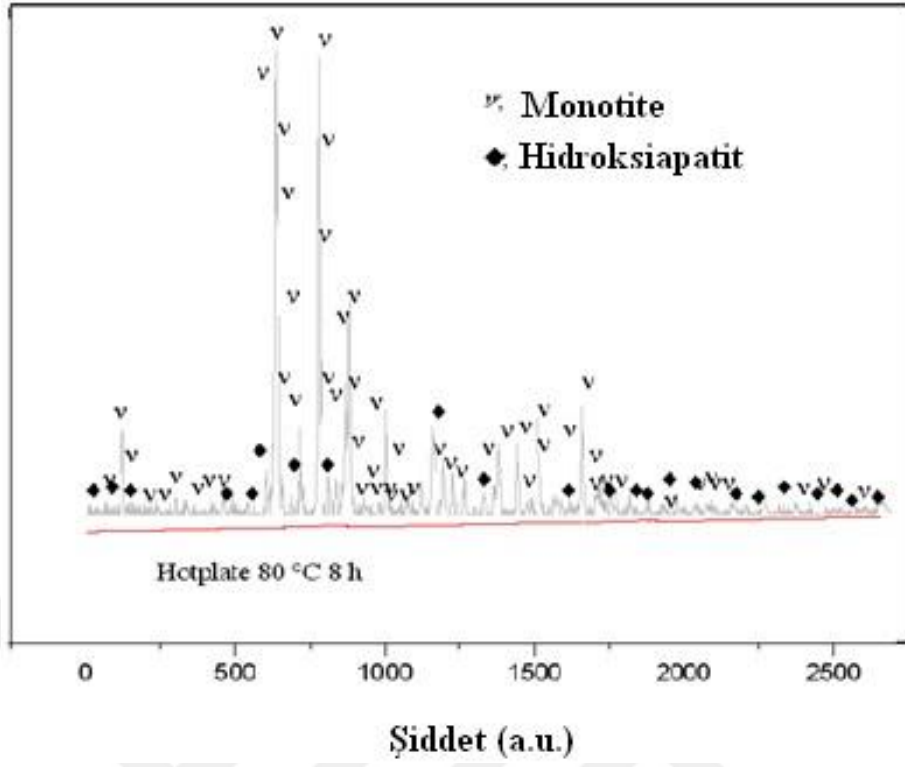
5.2.1.1. X-Ray Difraksiyon Analizi

Her bir örneğin X-ray dağılım sonuçları analiz edildi, faz identifikasyonları yapıldı. Farklı kristal yapı, formüller ve bileşimlerde, 10 adet farklı kalsiyum fosfat bileşikleri bulundu. Sentezlenen biyoseramiklerin XRD analiz sonuçları Tablo 5.3.'de yer almaktadır.

Tablo 5.3. Sentezlenen biyoseramiklerin XRD analiz sonuçlar

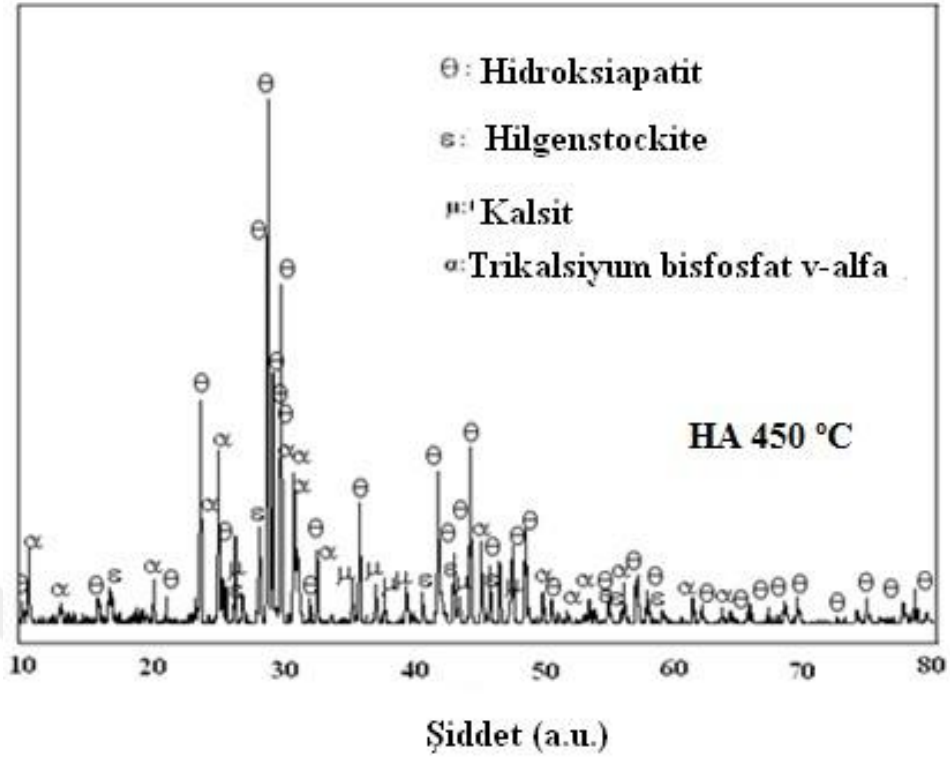
	<i>Lettered olive</i> deniz kabuklarından sentezlenen			<i>Pinna nobilis</i> deniz kabuklarından sentezlenen			Yumurta kabuklarından sentezlenen		
XRD	80°C	450°C	850°C	80°C	450°C	850°C	80°C	450°C	850°C
Kristal yapıları									
H _{Ca₅O₁₃P₃}	1,1,	42,8	0,6	56,3	77,1	64,0	89,87	80,7	46,1
CaCO ₃	-	-	-	-	10,8	1,6	-	-	-
Ca ₃ O ₈ P ₂	-	43,3	-	-	2,4	-	-	2,2	-
Ca ₃ O ₈ P ₂	-	-	98,3	-	-	22,5	-	-	21,9
Ca ₄ O ₉ P ₂	-	-	-	-	8,9	-	-	-	-
H ₂ CaO ₂	-	-	1,1	-	-	11,9	-	0,3	32,0
H ₅ CaO ₆ P	-	-	-	26,8	-	-	2,3	16,8	-
C ₂ H ₈ Ca ₆ O ₁₄	-	-	-	5,9	-	-	-	-	-
H _{CaO₄P}	98,9	0,3	-	-	-	-	8,0	-	-
H ₁₂ Ca ₈ O ₂₉ P ₆	-	13,5	-	-	-	-	-	-	-

Lettered olive 80 °C sıcaklığında; 98-004-0618 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$) ve 98-005-2266 JCPDS kart numaralı Monotite (HCaO_4P) kristal yapıları bulunmaktadır. *Lettered olive* 450 °C sıcaklığında; 98-004-0618 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$), 98-005-2266 JCPDS kart numaralı Monotite (HCaO_4P), 98-000-9958 JCPDS kart numaralı Oktakalsiyum dihidrojen heksakis v-pentahidrat ($\text{H}_{12}\text{Ca}_8\text{O}_{29}\text{P}_6$) ve 98-005-4854 JCPDS kart numaralı Trikalsiyum bisfosfat v-alfa ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$) kristal yapıları bulunmaktadır. *Lettered olive* 850 °C sıcaklığında; 98-000-2071 JCPDS kart numaralı Whitlockite (Trikalsiyum bisfosfat v-beta) ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$), 98-004-6335 JCPDS kart numaralı Portlandite (H_2CaO_2) ve 98-004-9808 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$) kristal yapıları bulunmaktadır. Şekil 5.4.'de *Lettered olive* kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin; (a): Sinterleme öncesi kristal yapısı, (b): Sinterleme sonrası 450 °C ve 850 °C sıcaklığındaki kristal yapısı görülmektedir.

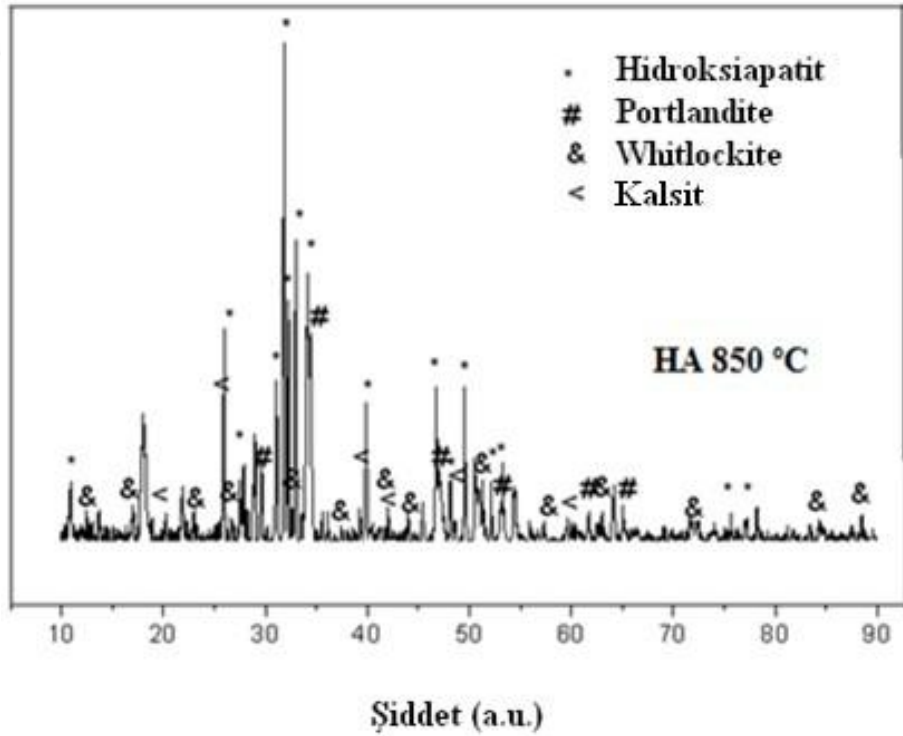


Şekil 5.4. *Lettered olive* kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin; (a): Sinterleme öncesi kristal yapısı, (b): Sinterleme sonrası 450 °C ve 850 °C sıcaklığındaki kristal yapısı

Pinna nobilis 80 °C sıcaklığında; 98-004-9808 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$), 98-000-4710 JCPDS kart numaralı Brushite ($\text{H}_5\text{CaO}_6\text{P}$) ve 98-002-1787 JCPDS kart numaralı Defernite ($\text{C}_2\text{H}_8\text{Ca}_6\text{O}_{14}$) kristal yapıları bulunmaktadır. *Pinna nobilis* 450 °C sıcaklığında; 98-008-0526 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$), 98-000-5344 JCPDS kart numaralı Kalsit (CaCO_3), 98-007-8499 JCPDS kart numaralı Trikalsiyum bisfosfat v-alfa ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$) ve 98-000-6146 JCPDS kart numaralı Hilgenstockite ($\text{Ca}_4\text{O}_9\text{P}_2$) kristal yapıları bulunmaktadır. *Pinna nobilis* 850 °C sıcaklığında; 98-005-2692 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$), 98-004-6336 JCPDS kart numaralı Portlandite (H_2CaO_2), 98-007-6896 JCPDS kart numaralı Trikalsiyum bisfosfat v-beta ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$) ve 98-002-3974 JCPDS kart numaralı Kalsit (CaCO_3) kristal yapıları bulunmaktadır. Şekil 5.5.'de *Pinna nobilis* kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin (a): 450 °C'deki Sinterlenmiş HA kristal yapısı, (b): 850 °C'deki Sinterlenmiş HA kristal yapısı yer almaktadır.



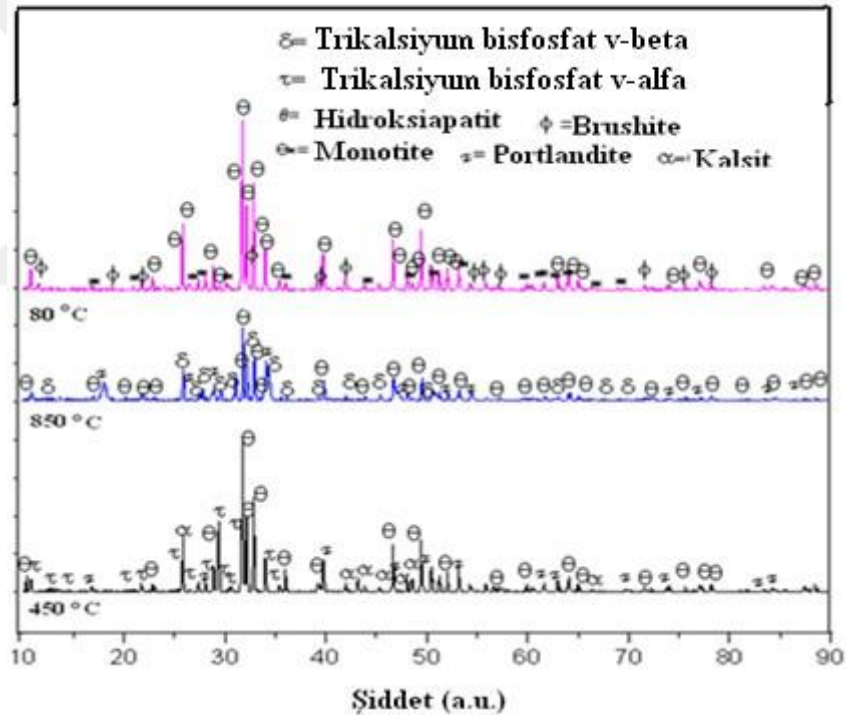
(a)



(b)

Şekil 5.5. *Pinna nobilis* kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin (a): 450 °C’deki Sinterlenmiş HA kristal yapısı, (b): 850 °C’deki Sinterlenmiş HA kristal yapısı

Yumurta kabukları 80 °C sıcaklığında; 98-008-0526 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$), 98-000-5561 JCPDS kart numaralı Monotite (HCaO_4P) ve 98-007-9882 JCPDS kart numaralı Brushite ($\text{H}_5\text{CaO}_6\text{P}$) kristal yapıları bulunmaktadır. Yumurta kabukları 450 °C sıcaklığında; 98-008-0526 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$), 98-007-9265 JCPDS kart numaralı Kalsit (CaCO_3), 98-007-8499 JCPDS kart numaralı Trikalsiyum bisfosfat v-alfa ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$) ve 98-004-6336 JCPDS kart numaralı Portlandite (H_2CaO_2) kristal yapıları bulunmaktadır. Yumurta kabukları 850 °C sıcaklığında; 98-007-7966 JCPDS kart numaralı Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$), 98-007-6896 JCPDS kart numaralı Trikalsiyum bisfosfat v-beta ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$) ve 98-004-6334 JCPDS kart numaralı Portlandite (H_2CaO_2) kristal yapıları bulunmaktadır. Şekil 5.6.'da yumurta kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin sinterleme öncesi ve sonrası kristal yapısı verilmiştir.



Şekil 5.6. Yumurta kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin sinterleme öncesi ve sonrası kristal yapısı

XRD analizi ile ortaya çıkan kristal yapılar;

5.2.1.1.1. Hidroksiapatit ($\text{HCa}_5\text{O}_{13}\text{P}_3$)

Lettered olive deniz kabuklarından elde edilen HA yapısının miktarı %1.1, %0.6 ve %42.8 oranlarında, *Pinna nobilis* deniz kabuklarından elde edilen HA yapısının miktarı %56.3, %64.0 ve %77.1 oranlarında ve yumurta kabuklarından elde edilen HA yapısının miktarı %46.1, %80.7 ve %89,87 oranlarında olduğu belirlenmiştir. HA miktarı en yüksek yumurta kabukları ve *Pinna nobilis* deniz kabuklarında bulunurken, *Lettered olive* deniz kabuklarında az miktarda bulunmuştur. Bu yapı yüksek miktarda biyouyumluluğu ve kemik yapımıza benzerliği sonucunda kemik ve diş yapısında sert dolgu malzemesi olarak kullanılmaktadır (Mostafa, 2005; Ahmed ve Ahsan, 2008).

5.2.1.1.2. Kalsit (CaCO_3)

Pinna nobilis deniz kabuklarından elde edilen kalsit yapısının miktarı %1.6 ve %10.6 oranındadır. Bu yapı *Lettered olive* ve yumurta kabuklarında gözlenmemiştir, düşük sıcaklıklarda meydana gelmiştir. Kalsiyum karbonat üç safhada gerçekleşir. Bunlar aragonit, kalsit ve vaterit yapılarıdır. Üç yapıda kimyasal olarak aynı olmalarına rağmen homojenlik, beyazlık, saflık ve kalınlık gibi diğer yönlerden farklılıklar göstermektedir. Bu kalsit yapısı maden olarak çıkartılabilirken, laboratuvar ortamında da sentezlenebilmektedir. Bu malzemeler yaygın bir şekilde ilaç salım sistemi ve kemik doku mühendisliği ve kemik greft malzemesi olarak kullanılabilecek biyomalzeme niteliğindedir. Kalsit en çok mide ilaç sektöründe kullanılmaktadır. Kolay kırılır, can pırlıtlı bir yapısı vardır (Şahin, 2008).

5.2.1.1.3. Trikalsiyum Bisfosfat V-Alfa ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$)

Lettered olive, *Pinna nobilis* ve yumurta kabuklarından elde edilen Trikalsiyum bisfosfat v-alfa yapısı sadece 450 °C sıcaklığında sırasıyla %48.3, %2.4 ve %2.2 oranlarında bulunmuştur. Bu yapı *Lettered olive* deniz kabuklarından elde edilen malzemede yüksek miktarda bulunurken, diğer maddelerden elde edilen malzemelerde düşük miktarlarda yer aldığı görülmüştür. Trikalsiyum fosfatın iki anafazından birisi olarak bilinen Trikalsiyum bisfosfat v-alfa dikey yüklenme gücü az olan ve daha hızlı emilime sahip olan bir biyomalzemedir (Kömürcü vd., 2011; Özgen, 2012).

5.2.1.1.4. Whitlockite (Trikalsiyum Bisfosfat V-Beta) ($\text{Ca}_3\text{O}_8\text{P}_2$)

Lettered olive, *Pinna nobilis* ve yumurta kabuklarından elde edilen Trikalsiyum bisfosfat v-beta yapısı sadece 850 °C sıcaklığında sırasıyla %98.3, %22.5 ve %21.9 oranlarında bulunmuştur. Trikalsiyum fosfatın iki tip yasından biri olan β -TCP daha kararlı haldedir. Aynı kimyasal bileşime sahip olmalarına karşın kristolografik yapılarındaki farklılıklardan dolayı fizyokimyasal özellikler taşımaktadır. En çok kullanılan kemik greft malzemesi olarak bilinmektedir. 1920 yılında Albee ve Morrison, Tavşanlarda cerrahi yaraların iyileşiminde greft malzemesi olarak β -TCP malzemesini kullanmışlardır. Sonuç olarak kırık bölgelerinde çok hızlı bir iyileşme gözlemlendiği ve bu kullanılan β -TCP malzemesinin etkin bir biyomalzeme olduğu düşüncesine varılmıştır (Albee, 1920; Özgen, 2012).

5.2.1.1.5. Hilgenstockite ($\text{Ca}_4\text{O}_9\text{P}_2$)

Pinna nobilis deniz kabuklarından elde edilen hilgenstockite yapısının miktarı sadece 450 °C sıcaklığında %8.9 oranında bulunurken, diğer kaynaklardan elde edilen malzemelerde bu yapıya rastlanmamıştır. Bu yapı diş hekimliğinde ve tıp alanında kullanılan simanların ana maddesidir. Sentetik olarak sentezlenebilmektedir (Taş vd., 2005).

5.2.1.1.6. Portlandite (H_2CaO_2)

Lettered olive deniz kabuklarından elde edilen Portlandite yapısının miktarı 850 °C sıcaklığında %1.1 oranında, *Pinna nobilis* deniz kabuklarından elde edilen Portlandite yapısının miktarı 850 °C sıcaklığında %11.9 oranında ve yumurta kabuklarından elde edilen portlandite yapısının miktarı 450 °C sıcaklığında %0.3 ve 850 °C sıcaklığında %32.0 oranlarında olduğu saptanmıştır. Portlandite maddesi, doğal olarak oluşan kalsiyum hidroksit bileşiği olarak nadir bulunan bir oksit mineralidir. Çimento dayanımına katkı sağlamayan fakat dayanıklılığı etkileyen hidratasyon maddesidir. Su etkisi ile çözünebilen zayıf yapısı ve direnç zayıflatıcı etkisi nedeniyle fazla kullanılmayan bir ürün özelliğindedir. Çimentolardaki boşluk oluşumunun kaynağı olarak bilinmektedir (Comin- Chiaramonti vd., 2009).

5.2.1.1.7. Brushite ($\text{H}_5\text{CaO}_6\text{P}$)

Pinna nobilis deniz kabuklarından elde edilen bir biyoseramik malzemedir. Yapısında sinterleme öncesinde %26.6 oranında, ayrıca yumurta kabuklarından elde edilen malzemelerde sinterleme öncesinde %2.3 ve 450 °C sıcaklığında ise %16.8 oranında brushite yapısı gözlemlenirken, diğer malzeme ve sıcaklık değerlerinde bu yapı rastlanmamıştır. Kalsiyum analogu olarak bilinen bu madde, kemik yapısı benzerliği nedeniyle biyomedikal uygulamalar için seçilmiş malzeme gruplarındandır, Ca/P oranı 1.00 değerindedir (Inan vd., 2016; Maghsoudlou vd., 2016).

5.2.1.1.8. Defernite ($\text{C}_2\text{H}_8\text{Ca}_6\text{O}_{14}$)

Pinna nobilis deniz kabuklarından elde edilen defernite yapısı sinterleme öncesi %5.9 oranında görülürken, diğer kaynaklardan elde edilen yapılarda ve farklı sıcaklık değerlerinde rastlanmamıştır. Ortorombik kafes yapısına sahip defernite maddesi, Namibya'daki kombat madeninde elde edilmiş fiziksel ve kimyasal veriler neticesinde platik kristallerde meydana gelen, çap değeri 1 cm olan şekillerde iyi kristallenmiş halde bulunmaktadır (Nnr-rN, 1988).

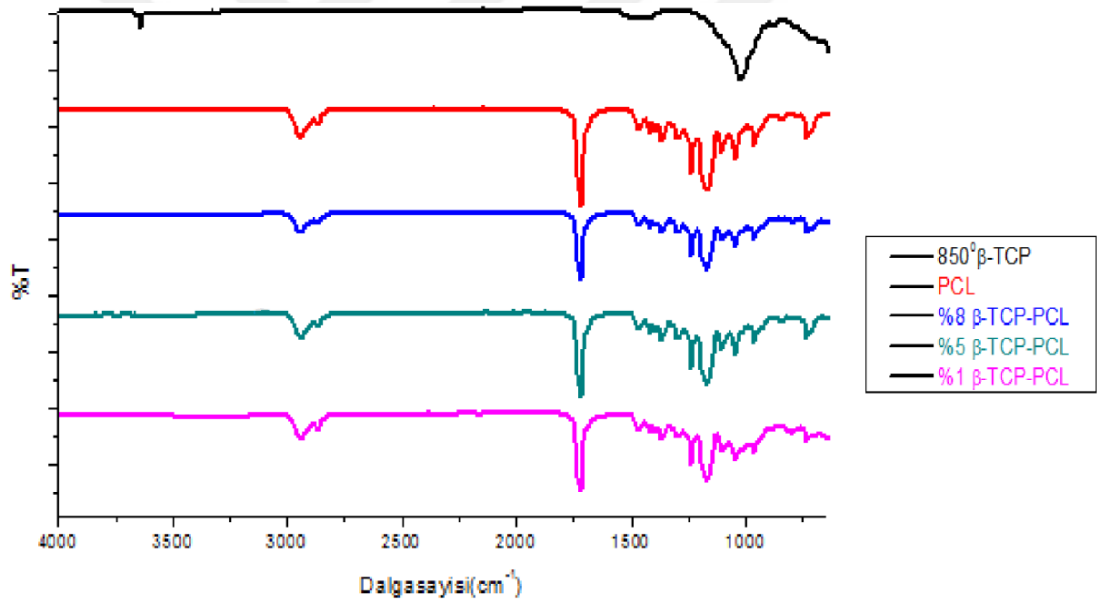
5.2.1.1.9. Monotite ($\text{H}\text{CaO}_4\text{P}$)

Lettered olive deniz kabuklarından elde edilen monotite yapısı sinterleme öncesi %98.9 oranında ve 450 °C sıcaklığında %0.3 oranlarında elde edilmiştir. Ayrıca yumurta kabuklarından elde edilen malzemelerin sinterleme öncesi yapılarında %8.0 oranında olduğu görülürken, *Pinna nobilis* deniz kabuklarından elde edilen malzemelerde bu yapıya rastlanılmamıştır. Monotite yapıların sentezlediğimiz iki farklı malzeme yapısında bulunması önemli bir durumdur. Monotite yapılar, apatit yapılar içerisinde en çok üzerine çalışılan haldedir. İnsan vücudunda kemik oluşumunda iyi derecede etkilidir (Kel, 2012). Bu yapılar birçok önemli biyoseramik fazlarının öncü maddesi olarak görülmektedir (Inan vd., 2016; Mirković vd., 2016).

5.2.1.1.10. Oktakalsiyum Dihidrojen Hekzakis V-Pentahidrat ($H_{12}Ca_8O_{29}P_6$)

Lettered olive deniz kabuklarından elde edilen oktakalsiyum dihidrojen hekzakis v-pentahidrat yapısı 450 °C sıcaklığında %13.5 oranında varolduğu gözlemlenirken, diğer kaynaklardan elde edilen malzemeler ve farklı sıcaklıklarda bu yapı oluşmamıştır. Bu kristal yapı biyoaktif özellikli biyoseramik malzemeler olup, kemiğe yüksek miktarda bağlanma reaksiyonu sağlayan biyoyumlu özelihtedir (Gümüşderelioğlu, 2007). Kemik greft ve boşluk doldurma hızı yüksek olan bu yapı biyomalzeme olarak implant uygulamalarında kullanımı sözkonusudur. Brushite fazı 72 saat gibi bir sürede sinterlendiği durumda oktakalsiyum dihidrojen hekzakis v-pentahidrat yapısına dönüşebilmektedir (Taş, 2016).

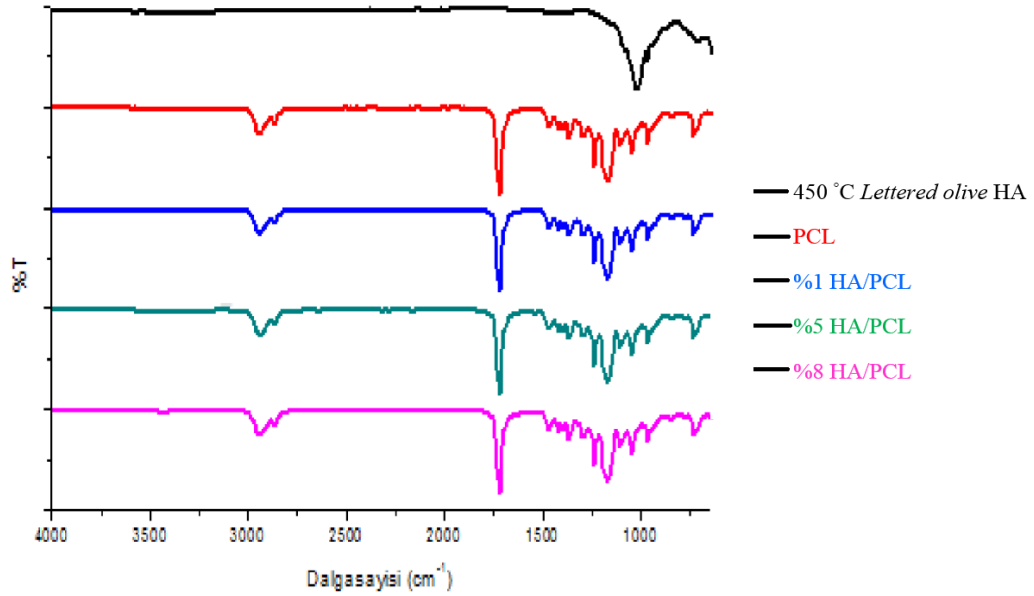
5.2.1.2. FTIR Analizi



Şekil 5.7. 850 °C’de sinterlenmiş β-TCP ve %8-%5-%1 β-TCP içeren β-TCP-PCL nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları

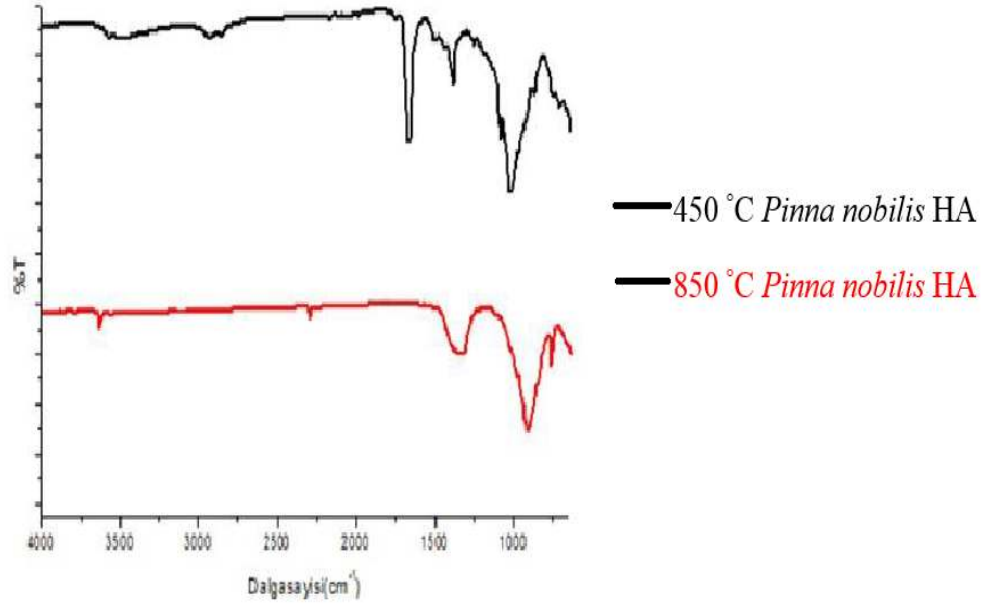
850 °C’de sinterlenmiş β-TCP ve %8-%5-%1 β-TCP içeren β-TCP-PCL nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları Şekil 5.7.’de gösterilmiştir. 3642 cm⁻¹ dalga sayısında gözlenen bant, O-H bağının titreşim özelliklerine bağlı olarak β-TCP tozundaki su varlığını ortaya çıkarmaktadır. 1086 cm⁻¹ ve 1022 cm⁻¹ frekansındaki bantlar HPO₄²⁻, 627 cm⁻¹ dalga boyundaki bantlar PO₄³⁻, 876 cm⁻¹ dalga boyundaki bantlar PO₇ grubuna ve 962 cm⁻¹ frekansındaki bantlar P₂O₇ gruplarına aittir. Bu spektrumların varlığı β-TCP fazının

oluşumunu doğrulamıştır (Mirjalili vd., 2017). 2945-2866 cm^{-1} frekans değerleri arasında gözlenen bantlar CH_2 gerilme bandı, 1164 cm^{-1} , 1239 cm^{-1} ve 1294 cm^{-1} dalga boylarındaki gözlenen bantlar, simetrik C-O-C gerilme bandıdır. 1721 cm^{-1} de görülen şiddetli pik, PCL bileşenine ait karakteristik karbonil (C=O) gerilme bandıdır (Davila vd., 2016).

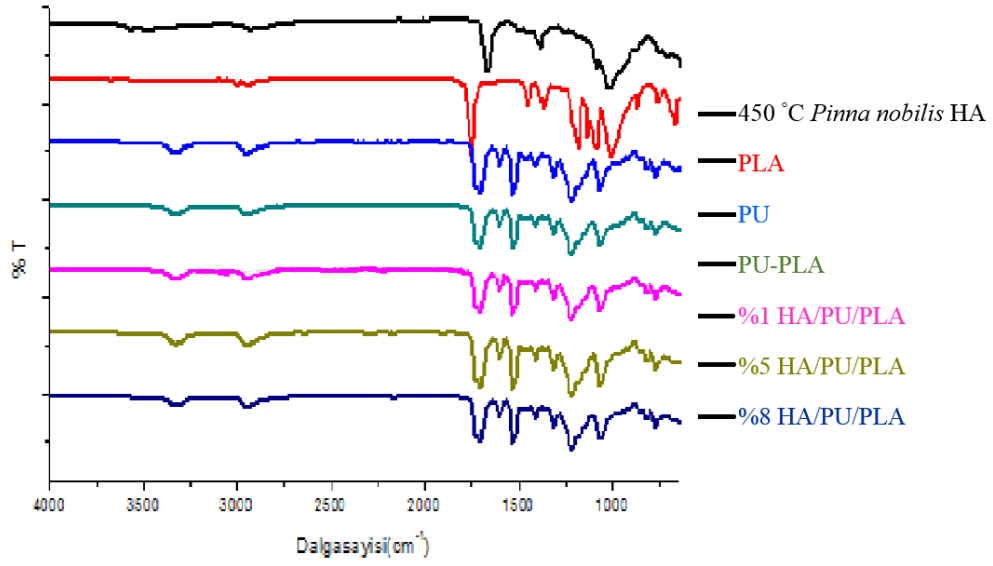


Şekil 5.8. 450 °C’de sinterlenmiş HA ve %8-%5-%1 HA içeren HA-PCL nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları

450 °C’de sinterlenmiş deniz kabuğundan elde edilen HA spektrumu, ayrıca PCL ve %8-%5-%1 HA içeren HA-PCL nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları Şekil 5.8.’de gösterilmiştir. 3573 cm^{-1} frekans değerinde gözlenen keskin bir piki de içeren, 2600 cm^{-1} - 3600 cm^{-1} dalga boyu aralığındaki geniş bant ve 1667 cm^{-1} dalga sayısındaki bant, HA tozundaki O-H bağının varlığını ortaya koymaktadır. Yapıdaki PO_4^{3-} grubu, 1000-1100 cm^{-1} aralığında yoğun IR absorpsiyon bantları oluşturmuştur. CO_3^{2-} grubu, 872 cm^{-1} frekansında zayıf bir pik ve 1430 cm^{-1} -1530 cm^{-1} dalga boyu arasında daha yoğun pikler gözlemlenmiştir (Berzina-Cimdina vd., 2012). 2945 cm^{-1} ve 2866 cm^{-1} dalga sayılarında gözlenen bantlar CH_2 gerilme bandı, 1164 cm^{-1} , 1239 cm^{-1} ve 1294 cm^{-1} frekansında gözlenen bantlar, simetrik C-O-C gerilme bandıdır. 1721 cm^{-1} dalga sayısında görülen şiddetli pik, PCL bileşenine ait karakteristik karbonil (C=O) gerilme bandıdır (Davila vd., 2016).



(a)



(b)

Şekil 5.9. (a):450 °C’de ve 850 °C’de sinterlenmiş HA, (b):PU, PLA, PU-PLA ve %8-%5-%1 HA içeren HA-PLA-PU nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları

450 °C’de ve 850 °C’de sinterlenmiş HA biyoseramiği ile PU, PLA, PU-PLA ve %8-%5-%1 HA içeren HA-PLA-PU nanokompozitlerine ait FTIR spektrumları Şekil 5.9.’da gösterilmiştir. PU yapısı spektrumu değerlendirildiğinde, N-H gerilme bandı 3325 cm⁻¹ dalga sayısında, CH₂ gerilme bandı 2956 cm⁻¹ dalga sayısında, C=O absorpsiyon bantlarının 1701 cm⁻¹ ve 1727 cm⁻¹ dalga boylarında olduğu belirlenmiştir. Benzen halkasındaki C-C gerilme bantları 1464 cm⁻¹ ve 1597 cm⁻¹ frekans değerlerinde, amid grubundaki N-H ve C-N bağlarına ait bantlar 1527 cm⁻¹ dalga boyunda ve C-O-C gerilme bantları ise 916 cm⁻¹ ve 1100 cm⁻¹ dalga sayılarındadır (Chiono vd., 2014).

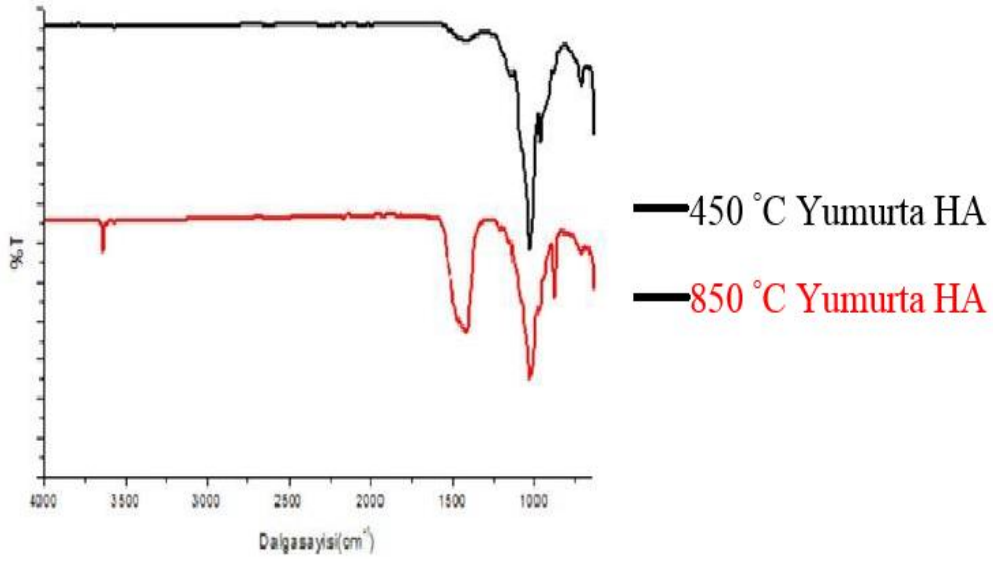
PLA yapısı FTIR spektrumu değerlendirildiğinde 2997 cm⁻¹ -2946 cm⁻¹ dalga sayıları arasında CH₂ gerilme bantları, 1754 cm⁻¹ frekansında C=O gerilme bandı, 1181 cm⁻¹ ve 1087 cm⁻¹ dalga boylarında C-O gerilme bandı, 870 cm⁻¹ ise C-C gerilme bantları ile PLA yapısı doğrulanmıştır (Jiang vd., 2016).

Bu verilere göre PLA ve PU kompozitlerine ait spektrumlarda hem PLA hem de PU karakteristik pikleri gözlenmiştir. PU yapısında bulunan ancak PLA yapısında bulunmayan amid grubuna ait 3330 cm⁻¹ dalga boyundaki N-H piki; benzen halkasındaki C-C gerilme bantlarına ait 1597 cm⁻¹ ve 1464 cm⁻¹ frekansındaki pikler, PLA-PU kompozitinin oluşturulduğunu doğrulamıştır.

HA yapısının FTIR spektrumu değerlendirildiğinde 3572 cm⁻¹, 2361 cm⁻¹ frekans değerindeki pikler HA molekül yapısındaki adsorplanmış suya ait piklerdir. 1087 cm⁻¹, 1020 cm⁻¹, 960 cm⁻¹ pikleri PO₄⁻³ ve 875 cm⁻¹ dalga boylarındaki pikler ise HPO₄⁻² grubuna ait karakteristik piklerdir (Berzina-Cimdina vd., 2012).

450° C de sinterlenmiş *Pinna nobilis* deniz kabuğundan elde edilen ve %8-%5-%1 HA içeren HA-PLA-PU nanokompozitlerine ait FTIR spektrumlarına göre kompozitin oluşumu aşağıdaki karakteristik piklerin varlıklarıyla desteklenmiştir. PU yapısında bulunan ancak PLA yapısında bulunmayan amid grubuna ait pikler üçlü kompozitin spektrumunda 3326 cm⁻¹ frekansında N-H gerilme bandı, 2956 cm⁻¹ dalga boyunda CH₂ gerilme bandı, 1727 cm⁻¹ ve 1702 cm⁻¹ dalga sayılarında ise C=O absorpsiyon bantlarının olduğu belirlenmiştir.

1597 cm⁻¹ ve 1464 cm⁻¹ frekansındaki pikler benzen halkasındaki C-C gerilme bantlarına; 1527 cm⁻¹ dalga boyunda amid grubundaki N-H ve C-N bağlarına ait bantlarına, 1100 cm⁻¹ ve 916 cm⁻¹ dalga sayıları arasındaki bantlar ise C-O-C gerilme bantlarına ait piklerdir.



Şekil 5.10. 450°C ve 850°C’de sinterlenmiş HA FTIR spektrumları

450 °C ve 850 °C’de sinterlenmiş yumurta kabuklarından elde edilen HA FTIR spektrumları Şekil 5.10.’da gösterilmiştir. HA yapısının PO_4^{3-} titreşimlerine karşılık gelen karakteristik piki $1027,78 \text{ cm}^{-1}$ frekansında açıkça görülmektedir. Bunun yanı sıra PO_4^{3-} dalga boyundan kaynaklanan daha az belirgin karakteristik pikleri $1087,31 \text{ cm}^{-1}$ ve $962,22 \text{ cm}^{-1}$ dalga sayılarında ortaya çıkmıştır. $3642,06 \text{ cm}^{-1}$ frekansında gözlemlenen keskin pik, HA yapısının O-H gerilme titreşiminin karakteristiğini göstermektedir. Buna ek olarak, sinterlenmiş HA yapısında $1405,81 \text{ cm}^{-1}$, 1458 cm^{-1} ve $875,81 \text{ cm}^{-1}$ dalga boylarındaki CO_3^{2-} titreşim bantları gözlenmiştir (Ramesh vd., 2016).

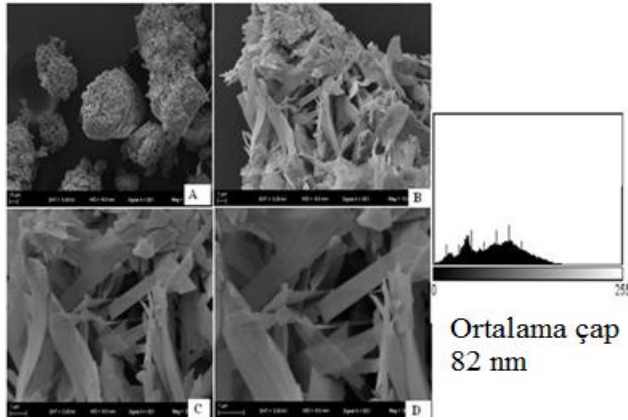
5.2.2. Morfolojik Karakterizasyon

5.2.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

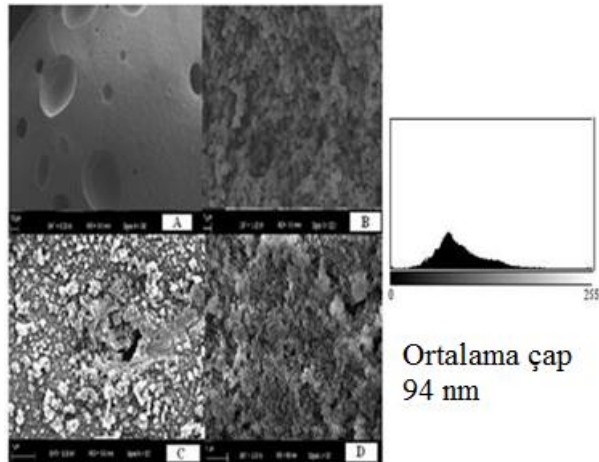
5.2.2.1.1. Biyoseramik Malzemelerin SEM Analizi

Lettered olive deniz kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin 450 °C ve 850 °C sıcaklıklarındaki sinterlenmiş farklı büyütmelerdeki (1000X, 10.000X, 20.000X, 30.000X) SEM görüntüleri Şekil 5.11. ve Şekil 5.12.’de görülmektedir. 450 °C’de sinterlenmiş biyoseramiğin plakalar şeklinde farklı yönlenmelere sahip katmanlar halinde olduğu görülmektedir ve bunun sonucunda da yüzey alanı genişlemiştir. Ayrıca oluşan bu

partiküllerin ortalama çapları 82 nm olduğu belirlenmiştir. Plaka tipi yapıların iyi kristallenmiş halde olduğu yapılan XRD analizleri ile doğrulanmıştır. 850 °C’de sinterlenmiş biyoseramik yapısı incelendiğinde farklı boyutlara sahip partiküllerin olduğu gözlemlenmiştir. Bu partiküllerin ortalama çapları 94 nm olduğu tespit edilmiştir. Sinterleme sıcaklığının artması ile plaka tipi yapıların değişerek küçük parçacıklar şeklinde küt bir hal aldığı gözlemlenmiştir. Literatürdeki yapılmış çalışmalarda sentetik veya sığır kemiğinden izole edilerek sentezlenen HA kompozit takviyesi olarak kullanılmıştır. Literatürdeki HA yapısı incelendiğinde topaklanma (aglomerasyon) miktarının fazla olması bunun yanı sıra keskin iğnemi yapıların görülmesi mukavemet değerini düşürdüğü görülmüştür (Khoo vd., 2015). Yapılan bu çalışmada, kullanılan doğal deniz kabuklarından elde edilen HA’ların ise ortalama çaplarının küçük olması kompozitte aglomerasyon olmaksızın polimer liflerin kaplanmasını sağlamıştır.

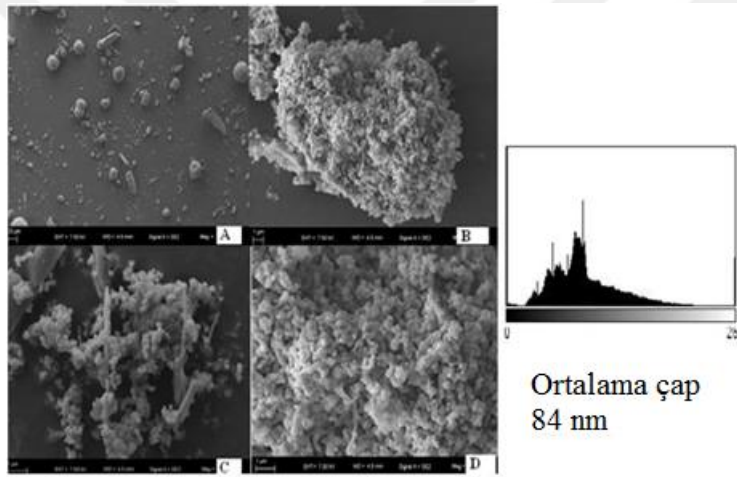


Şekil 5.11. 450 °C *Lettered olive* deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

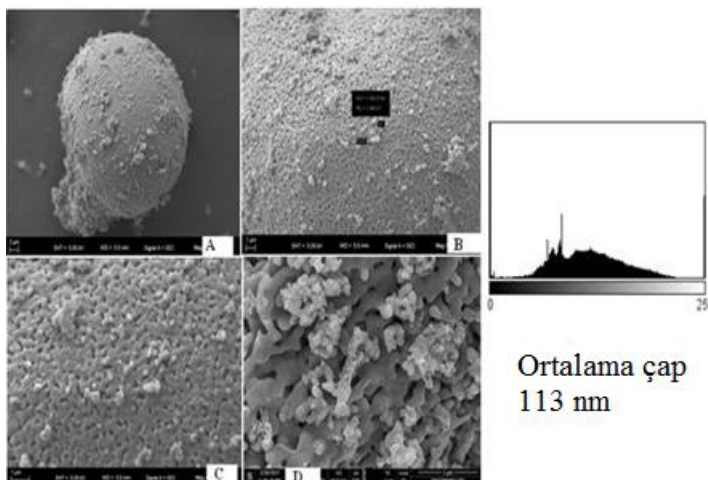


Şekil 5.12. 850 °C *Lettered olive* deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

Pinna nobilis deniz kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin 450 °C ve 850 °C sıcaklıklarındaki sinterlenmiş farklı büyütmelerdeki (1000X, 10.000X, 20.000X, 30.000X) SEM görüntüleri Şekil 5.13. ve Şekil 5.14.'de görülmektedir. 450 °C'de sinterlenmiş yapı farklı partikül boyutlarına sahip olduğu ve bu partiküllerin ortalama çaplarının 84 nm olduğu yapılan boyut analizi ile belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, 850 °C'de sinterlenmiş yapıda sıcaklık artışı ile partikül boyutunun ve yüzey alanının arttığı gözlemlenmiştir. Partiküllerin ortalama boyutları ise 113 nm'dir. Yüzey alanı artışı ile yüzey enerjisi artmakta, adhezyon özelliklerinin yanı sıra biyouyumluluk, mukavemet, arayüzey tutunabilirlik kabiliyetinin artması sağlanmaktadır.

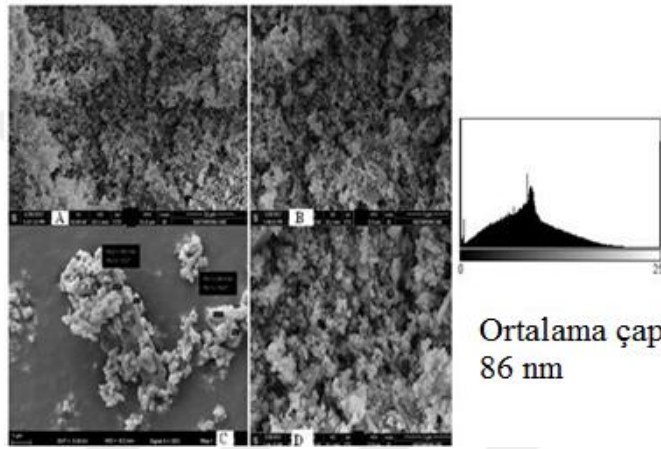


Şekil 5.13. 450 °C *Pinna nobilis* deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

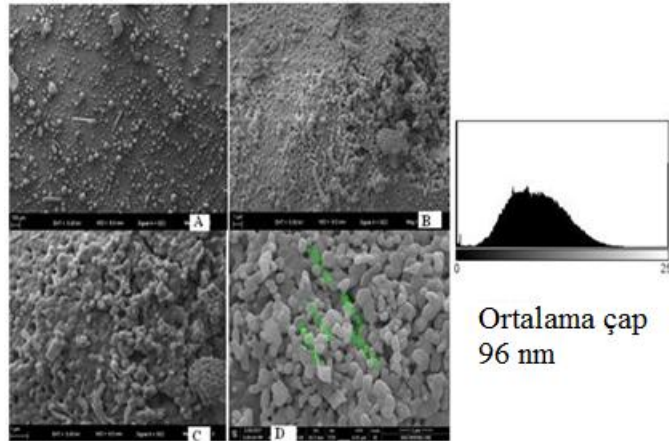


Şekil 5.14. 850 °C *Pinna nobilis* deniz kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

Yumurta kabuklarından sentezlenen biyoseramiklerin 450 °C ve 850 °C sıcaklıklarında sinterlenmiş farklı büyütmelerdeki (1000X, 10.000X, 20.000X, 30.000X) SEM görüntüleri Şekil 5.15. ve Şekil 5.16.'da görülmektedir. 450 °C'de sinterlenmiş biyoseramik de farklı boyutta kristal yapılar gözlemlenmiş ve bu partiküllerin ortalama boyutları 86 nm olduğu sonucuna varılmıştır. 850 °C'de sinterlenmiş biyoseramik yapısında ise uygulanan sıcaklık artışına bağlı olarak partiküller de bir miktar boyut artışı gözlemlendiği ve bunun yanı sıra yüzey alanın artmış olduğu gözlemlenmiştir. Yüzey alanı artışı ile yüzey enerjisi artırılarak adhezyon özellikleri geliştirilmiştir.



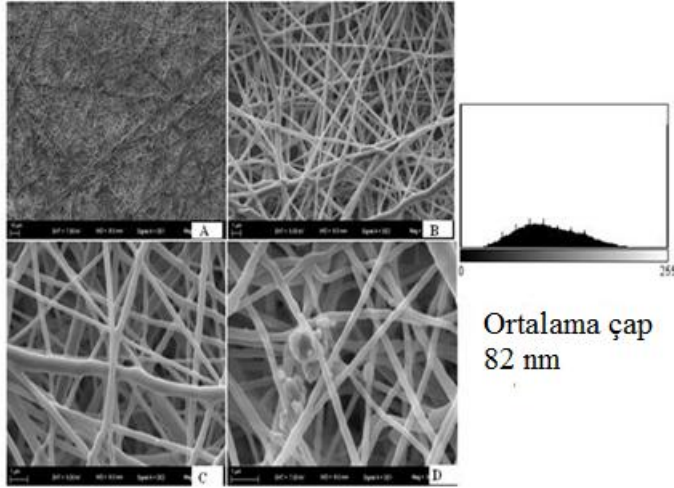
Şekil 5.15. 450 °C Yumurta kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X



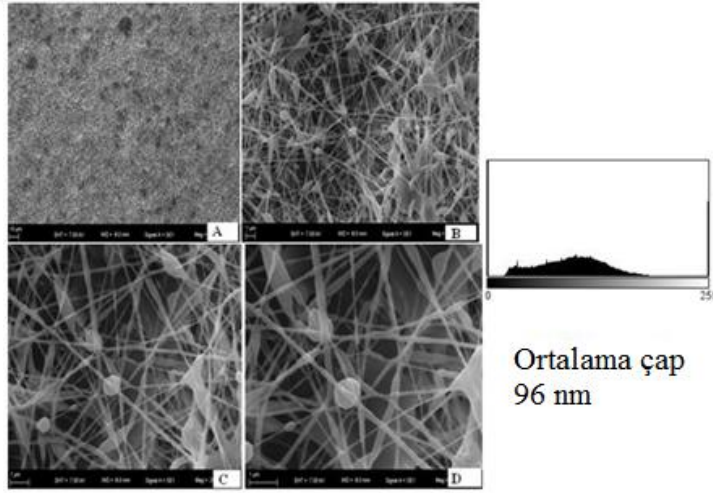
Şekil 5.16. 850 °C Yumurta kabuğu biyoseramik numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

5.2.2.1.1. Biyokompozit Malzemelerin SEM Analizi

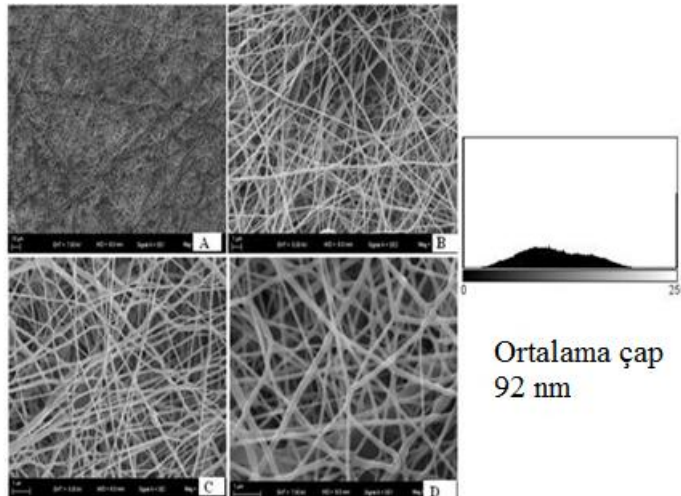
Yapılan literatür araştırmasında konsantrasyon miktarının artmasıyla lif çapında bir artış ve liflerde hata olarak kabul gören topaklanmaların da arttığı görülmüştür (Siqueira vd., 2015). Yapılan çalışmada ise PCL matrisine %1, %5 ve %8 farklı konsantrasyonlarda HA takviyelendirilerek kompozit nanolif oluşumu sağlanmıştır. Şekil 5.17., Şekil 5.18., Şekil 5.19. ve Şekil 5.20.'deki SEM görüntülerinden de anlaşılacağı üzere takviye edilen HA konsantrasyonun artması ile polimer üzerinde boncuk şeklinde biriken HA fazının, homojen ve tamamen yüzeyi kaplayan bir tabaka şeklinde tutunduğu gözlemlenmiştir. Nano boyutlu HA seramiklerince polimer liflerin homojen kaplanması sonucunda ortalama lif çapları azalmıştır. Bu sonucu, HA miktarı artışı ile esnek polimer liflerin daha mukavemetli seramik fazı ile iyi bir şekilde kaplanmasına bağlayabiliriz. Böylece, yapı morfolojisinin mekanik testler ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Sentezlenen daha biyoemilebilir, biyouyumlu ve yüzey alanı geniş bu seramik takviyesinin hem morfolojiye, biyolojik özelliklere hem de mekanik özelliklere diğer eşlenik HA'lara (Sentetik HA ve sığır HA) oranla çok daha iyi katkı sağladığı belirlenmiştir. Takviyelendirilmiş kompozit nanolif çapının en ince olduğu PCL/%8 HA numunesinde olduğu yapılan boyut analizi ile belirlenmiştir. Bu değerler ışığında amorf polimerik liflerin kristal yapılı HA biyoseramiklerince homojen olarak kaplanması sonucunda çok daha mukavemetli kompozit malzemelerin üretimi sağlanmıştır. Aynı zamanda, oluşan nanoliflerin incelikleri ve düzgün yönlenmeleriyle de mukavemet artışı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, elektrospinning parametre değerlerinin de lif morfoloji üzerindeki etkisi SEM görüntülerinden de anlaşılmıştır. Uygulanmakta olan gerilimin, toplayıcı plaka ile besleme ucu arasındaki mesafenin sabit tutulduğu anlarda lifler ince ve düzenli bir haldeyken, gerilim miktarındaki artış liflerin düzensizliğini attırmaktadır bunun yanı sıra toplayıcı plaka ile besleme ucu arasındaki mesafe kısa olduğu durumlar da lif oluşması için yeterli zaman bulamadığından damlama görülmüştür. Aradaki mesafenin arttığı durumlarda optimum ana kadar nanoliflerin incelererek oluştuğu, bu mesafenin optimum sınırı aştığında oluşan sıvının toplayıcı plakaya değil de kabın çeperine savrulduğu görülmüştür.



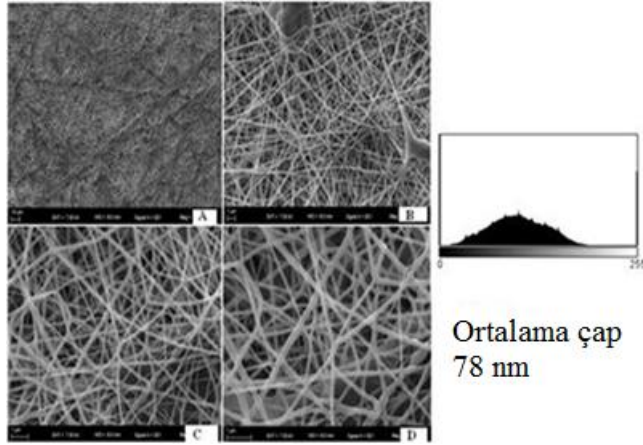
Şekil 5.17. PCL nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X



Şekil 5.18. PCL/%1HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

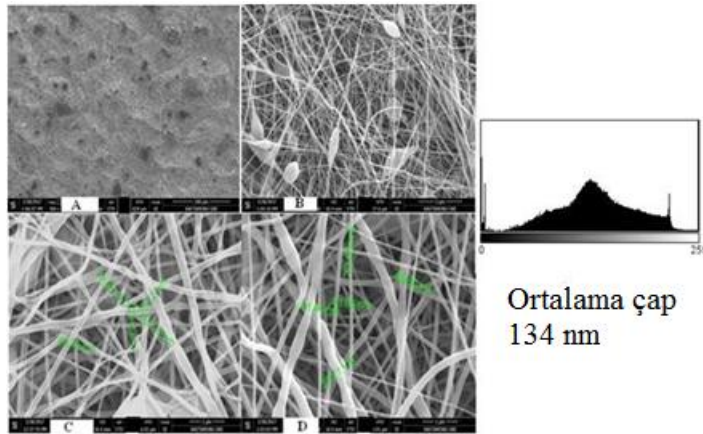


Şekil 5.19. PCL/%5 HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

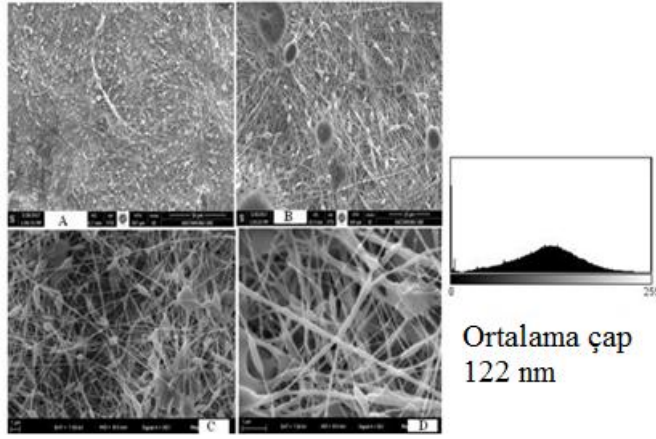


Şekil 5.20. PCL/%8 HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

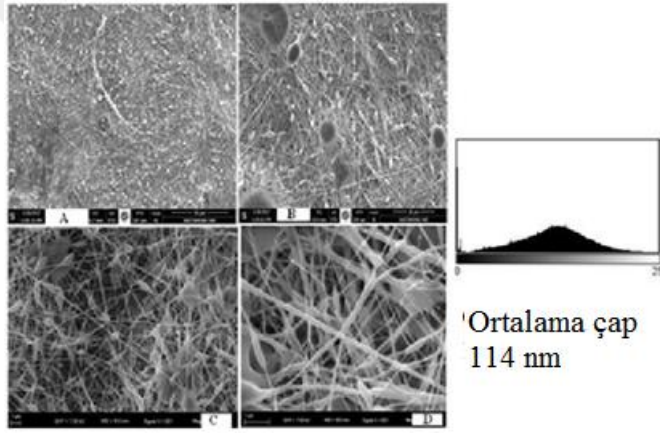
PCL matrisine %1, %5 ve %8 farklı konsantrasyonlarda *Lettered olive* deniz kabuklarından sentezlenen β -TCP katılarak nanolif oluşumu sağlanmıştır (Siquera vd., 2015). Şekil 5.17., Şekil 5.21., Şekil 5.22. ve Şekil 5.23.'de görüleceği üzere polimerik matrise takviye edilen β -TCP miktarındaki artış, toplayıcı plaka ile besleme ucu arasındaki mesafe ve uygulanan gerilim sonrası oluşan damlama, düzensiz lif dağılımının arttığı tespit edilmiştir Yapılan bu çalışmada en ince liflerin PCL/%8 β -TCP numunesinde olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 5.21. PCL/%1 β -TCP nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

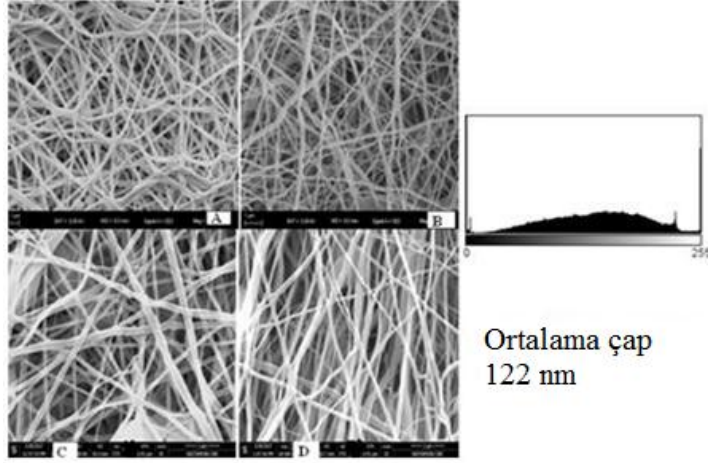


Şekil 5.22. PCL/%5 β -TCP nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

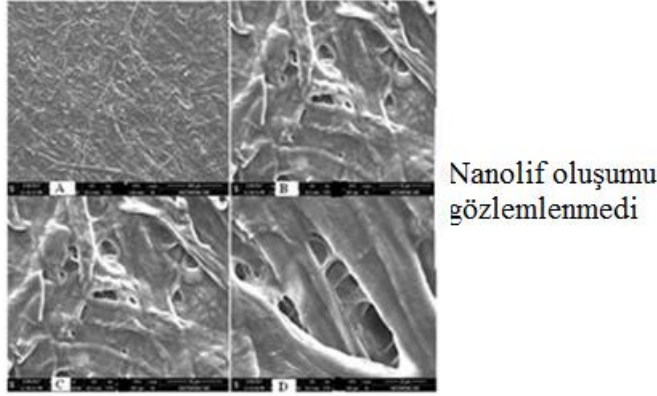


Şekil 5.23. PCL/%8 β -TCP nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

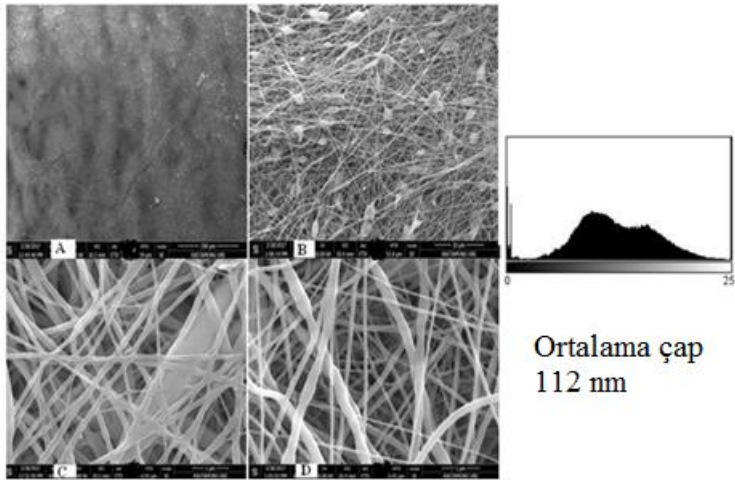
Pinna nobilis deniz kabuklarından sentezlenen HA, PU/PLA polimerik matrise %1,%5 ve %8 oranında takviyelendirilerek nanolif oluşumu gözlemlenmiştir. Şekil 5.24., Şekil 5.25., Şekil 5.26., Şekil 5.27., Şekil 5.28. ve Şekil 5.29.'da görüldüğü üzere polimerik matrisli nanoliflerin oluşumunda polimerin sahip olduğu molekül ağırlığının yüksek olduğu durumlarda nanoliflerin miktarında bir artış görüldüğü, yetersiz olduğu zaman lif yapısı görüntüsüne benzer ancak lif haline gelmemiş kaba yüzeylerin olduğu görülmüştür. Polimerik matrise takviye edilen HA biyoseramiklerin konsantrasyon miktarının artması ile topaklanma (aglomerasyon) oluşumunu azalttığı saptanmıştır. Takviye edilen biyoseramik malzemenin konsantrasyon oranının artmasıyla, biyoseramik partiküllerin lifler üzerinde daha homojen kaplandığı gözlemlenmiştir. Ayrıca elektrospinning aşamasında debi, gerilim, toplayıcı plaka-besleme ucu arasındaki mesafe ve toplayıcı plaka dönme hızına bağlı olarak nanolif dağılımının değiştiği, yapılan incelemeyle tespit edilmiştir.



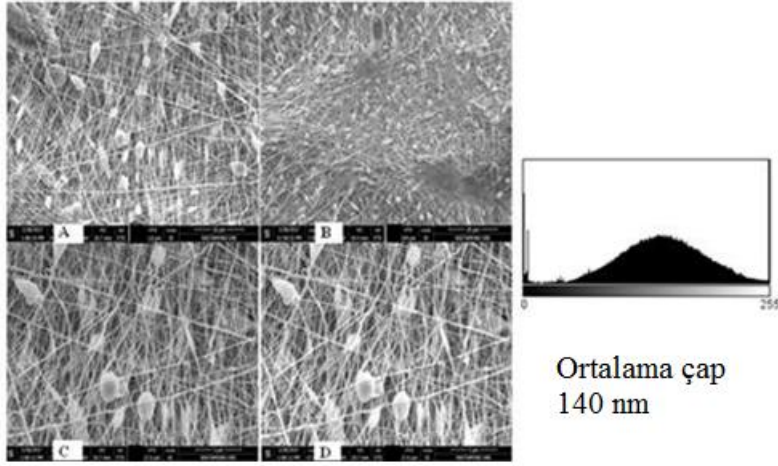
Şekil 5.24. PU nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X



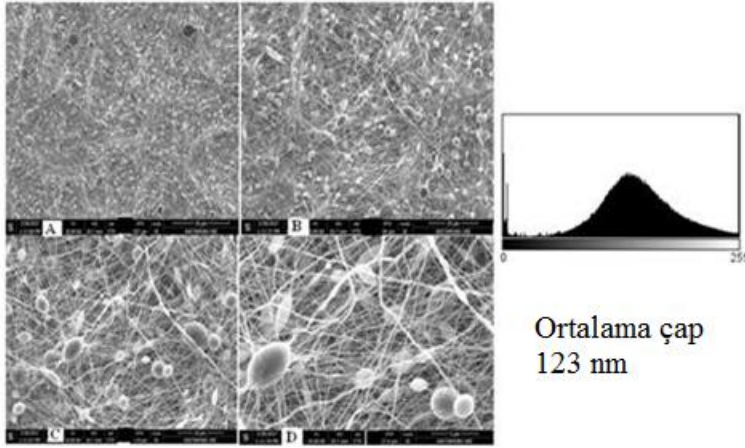
Şekil 5.25. PLA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X



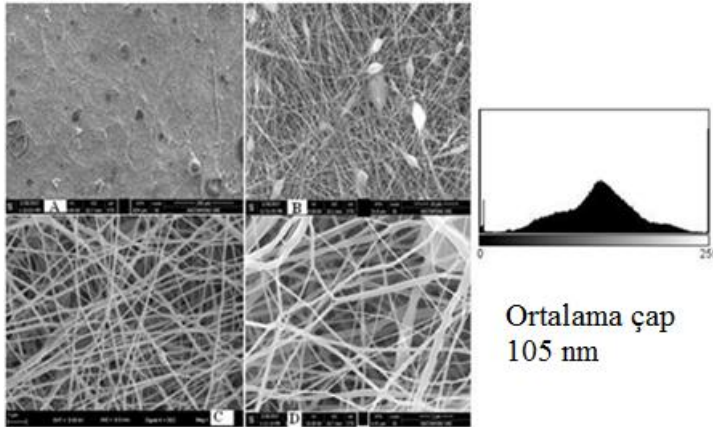
Şekil 5.26. PU/PLA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X



Şekil 5.27. PU/PLA/1%HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X



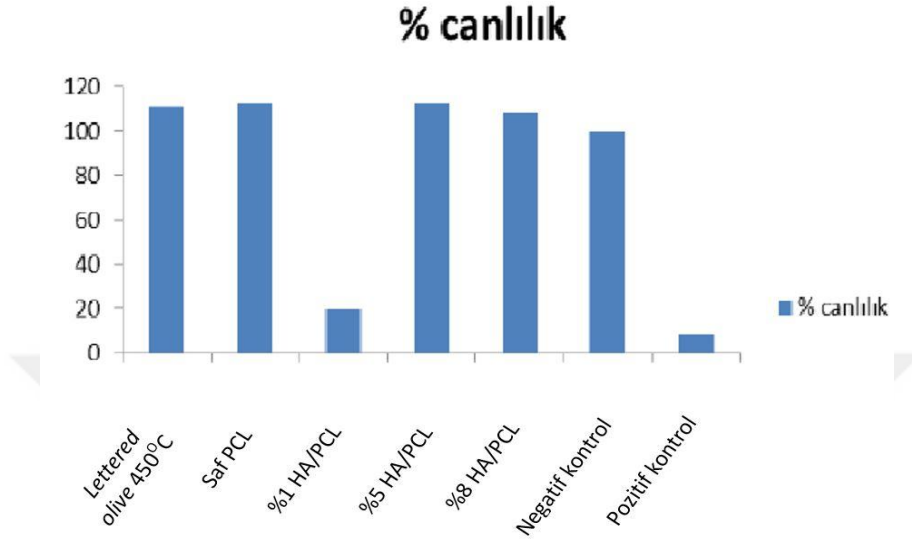
Şekil 5.28. PU/PLA/5%HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X



Şekil 5.29. PU/PLA/8%HA nanolif numunesinin SEM görüntüleri; (A):1000 X, (B): 10000X, (C):20000X, (D):30000X

5.2.3. Biyolojik Karakterizasyon

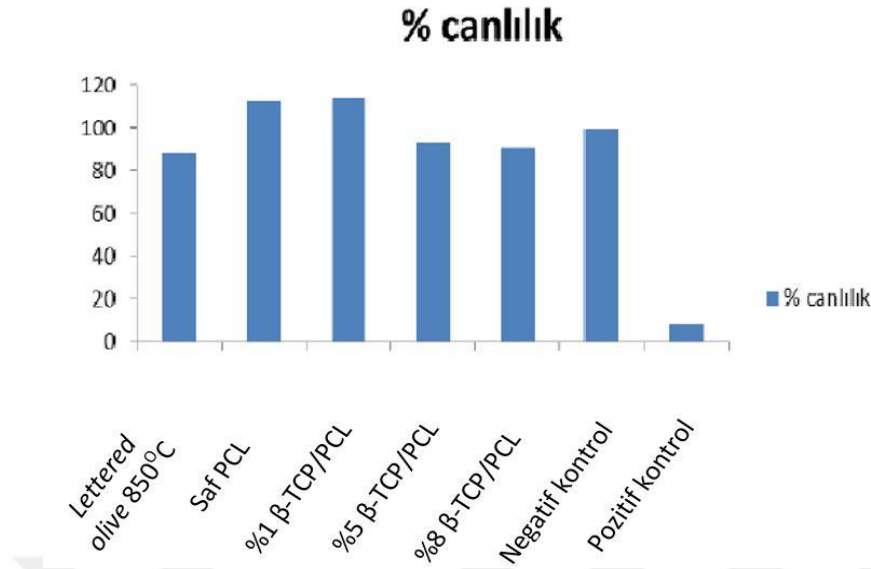
5.2.3.1. Hücre Kültürü Analizi



Şekil 5.30. *Lettered olive* deniz kabuklarından elde edilen HA biyoseramiği ve PCL/HA biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri

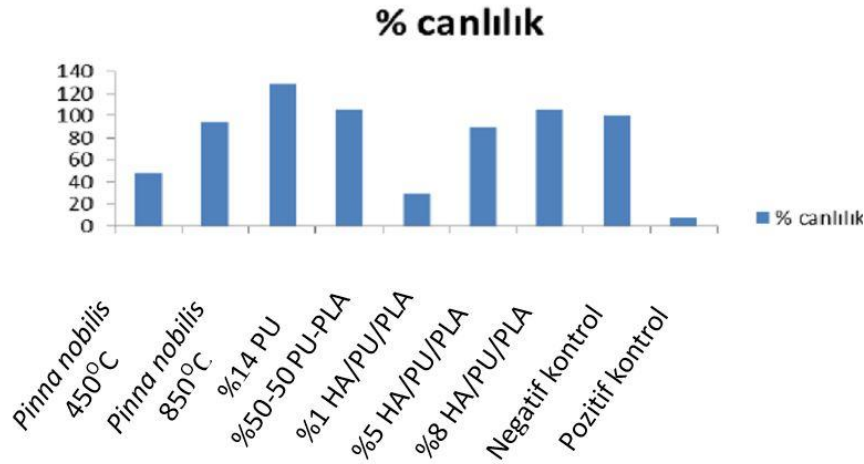
Yapılan MTT hücre kültürü test değerleri değerlendirildiğinde, numunelerin pozitif ve negatif kontrol'e göre davranışları grafiksel olarak belirtilmiştir.

Şekil 5.30.'da *Lettered olive* deniz kabuklarından elde edilen HA biyoseramiği ve PCL/HA biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri yer almaktadır. 450 °C'de sinterlenmiş HA yapısı ile PCL nanoliflerin tek başlarına hücre canlılıkları negatif ve pozitif kontrolden daha yüksek çıkarken, PCL matrisine takviye edilmiş %1 katkılı HA nanolif malzemenin hücre canlılık değeri düşük çıkmıştır. PCL matrisine %5 ve %8 oranında HA'nın takviye edilmesi ile elde edilen nanoliflerin hücre ortamında canlılık davranışları negatif ve pozitif kontrol'e göre daha yüksek çıkmıştır.



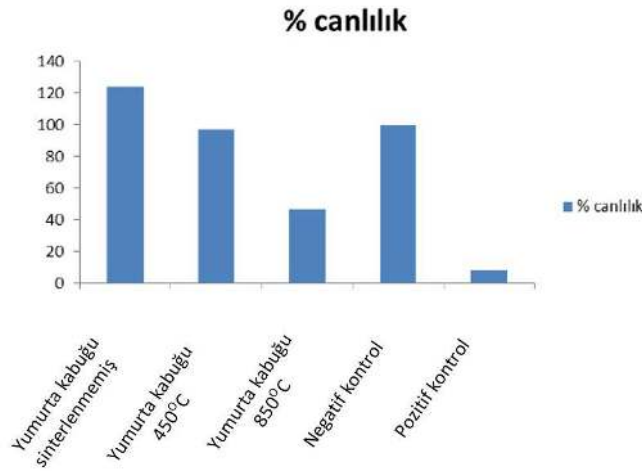
Şekil 5.31. *Lettered olive* deniz kabuklarından elde edilen β -TCP biyoseramiği ve PCL/ β -TCP biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri

Şekil 5.31.'de *Lettered olive* deniz kabuklarından elde edilen β -TCP biyoseramiği ve PCL/ β -TCP biyokompozitlerin hücre canlılıkları değerleri yer almaktadır. 850 °C'de sinterlenmiş β -TCP yapısı hücre canlılığı yüksek olmasına karşın negatif kontrol grubundan düşük hücre canlılığı bulunurken, PCL nanoliflerin tek başlarına hücre canlılıkları negatif ve pozitif kontrol gruplarından daha yüksek çıkmıştır. PCL matrise takviye edilmiş %1 oranında takviye edilmiş β -TCP/PCL nanolif malzemenin hücre canlılık değerleri diğer numunelerden ve negatif kontrol gruplarından daha yüksek çıkmıştır. PCL matrisine takviye edilmiş β -TCP miktarı %5 ve %8 oranındaki ilavesi ile üretilen nanoliflerin hücre ortamındaki canlılık kabiliyetleri %1 β -TCP takviyeli PCL nanoliflerden ve negatif kontrol grubundan düşük hücre canlılığı gözlemlenmiştir.



Şekil 5.32. *Pinna nobilis* deniz kabuklarından elde edilen HA biyoseramiği ve PU/PLA/HA biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri

Şekil 5.32.'de *Pinna nobilis* deniz kabuklarından elde edilen HA biyoseramiği ve PU/PLA/HA biyokompozitlerin hücre canlılık değerleri yer almaktadır. *Pinna nobilis* deniz kabuklarından elde edilen biyoseramik tozlarının 450 °C'de sinterlenmiş HA yapısının hücre canlılığı negatif kontrol grubuna ve 850 °C'de sinterlenmiş HA yapısına göre düşük çıkmıştır. Ağırlıkça %14 oranında hazırlanmış PU nanoliflerin diğer numuneler ve negatif kontrol grubundan daha yüksek çıktığı görülmüştür. PU yapısına %6 oranında PLA katılması ile nanoliflerin hücre canlılık değerleri saf PU nanoliflerden düşük çıkmasına karşın negatif kontrol grubundan yüksek çıkmıştır. PU-PLA matrisine %1 oranında katılandırılmış HA nanoliflerinin hücre canlılık değerleri çok düşük çıkarken, PU-PLA matrisine takviye edilmiş HA miktarının %5 ve %8 oranında takviye edilmesi ile üretilen nanoliflerin hücre canlılık değerlerinin artması ve aynı zamanda negatif kontrol grubundan yüksek çıktığı görülmüştür.



Şekil 5.33. Yumurta kabuklarından elde edilen biyoseramiklerin hücre canlılık değerleri

Şekil 5.33.'de yumurta kabuklarından elde edilen biyoseramiklerin hücre canlılık değerleri yer almaktadır. Yumurta kabukların sentezi ile elde edilmiş HA biyoseramik yapılarının sinterleme öncesi değerleri yüksektir. Bu oran sinterleme sonrası düşerek sıcaklık sebebiyle farklı yapılara dönüştüğü yapılan XRD sonuçları ile görülmüştür. Sinterleme öncesi elde edilen yüksek HA miktarının negatif ve pozitif kontrol ortamında hücre canlılık değeri diğer numunelerden daha yüksek çıkmıştır. Sıcaklık miktarındaki artış ile HA miktarının azaldığı ve farklı kristal yapılara dönüşen tozların topaklanma ve düzensiz dizilimleri hücre canlılık değerinin düşük çıktığını göstermiştir.

Polimerik matrisli yüzeylerde meydana gelen düzensizlikler, bakterilerin malzeme yüzeyine yapışmasını sağlamaktadırlar. Malzeme yapısındaki çöküntü ve düzensizlikler malzemenin antimikrobiyal özelliğini olumsuz etkilemektedir. Buna rağmen düz yüzeylerde bakteri tutunması ve üremesi için uygun ortam oluşmadığı ve malzeme yüzeyine yapışma işlemlerini engellediği saptanmıştır (An ve Friedmann, 1997; Sönmezer vd., 2016). SEM görüntülerinden de anlaşılabileceği üzere, biyoseramiklerin polimerik matris yüzeyine homojen bir şekilde kaplandığı görülmüştür. Ayrıca bu kaplanma ile hücre büyümesini arttırdığı MTT sonuçları ile doğrulanmıştır. Literatürde hücre canlılık değerleri düşük çıkan numunelerde partiküllerin homojen bir şekilde dağılmadığı ve biyoseramik yapıların polimerik matris üzerinde topaklandığı biyokompozit yapıların varlığı ile görülmüştür (Siqueira vd., 2015). Bu durumsa hücre tutunmalarını olumsuz etkilemiştir.

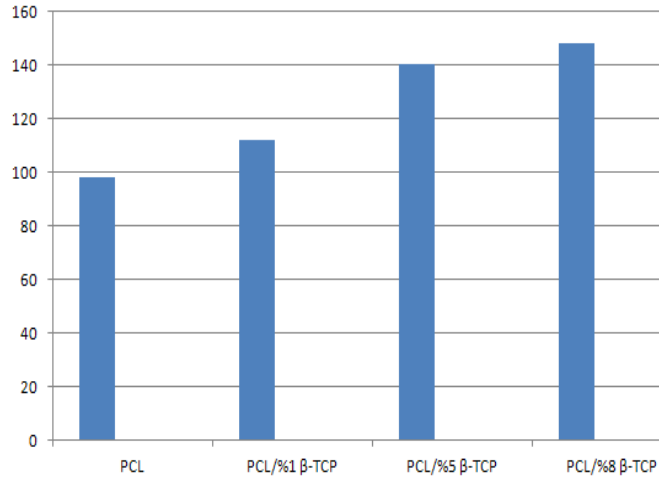
Konsantrasyon miktarı artan numunelerin lif yapıları homojen bir hal aldığı ve liflerin incelerken topaklanma (aglomerasyon) göstermediği SEM görüntülerinin varlığı ile belirlenmiştir.

5.2.4. Mekanik Karakterizasyon

5.2.4.1. Mukavemet Analizi

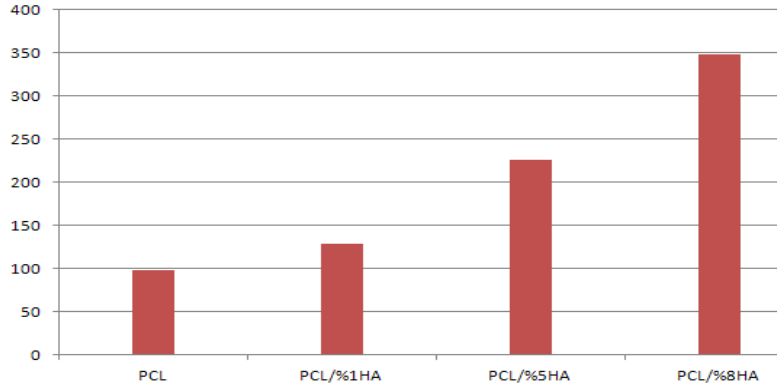
Mekanik test öncesi yapılan nanolif kalınlık ölçüm sonuçlarına göre 0.01-0.18 mm aralığında olduğu belirlenmiştir. 5 mm/dk sabit çekme hızında 10 cm çene aralığında test işlemi gerçekleştirilmiş olup, Tablo 5.4.'de lif kalınlıklarının lif gerilim üzerine etkisi gösterilmektedir.

PCL/ β -TCP, PCL/HA ve PU/PLA/HA biyokompozit nanoliflerin mekanik test değerleri hem makine hem de malzeme yönünde MPa cinsinden bulunmuş. Bu değerler, Şekil 5.34., Şekil 5.35. ve Şekil 5.36'da verilmiştir. Mekanik test sonuçları ışığında makine yönündeki mukavemet değerlerinin, malzeme yönündeki mukavemet değerlerinden yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu durum üç farklı tipteki biyokompozit'in elektrospinning aşamasında toplayıcı plakaya biriken liflerin paralel halde olmaları ve enine yönündeki liflerin savrulmadan dolayı düzensiz dağılımları bu mukavemet değerleri arasındaki değişikliği açıklamaktadır.



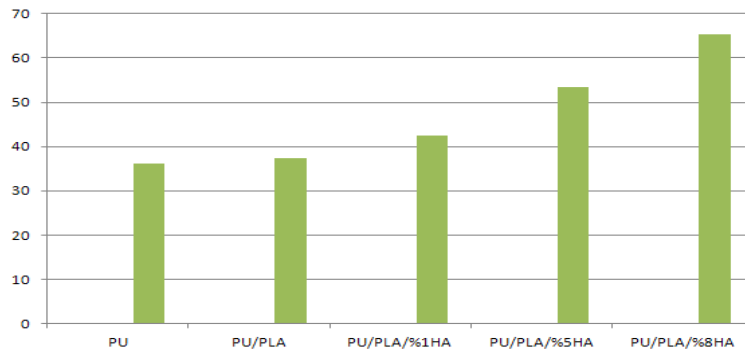
Şekil 5.34. PCL/ β -TCP biyokompozitlerin mukavemet değerleri

Şekil 5.34.'de yeralan PCL/ β -TCP biyokompozitlerin mukavemet değerlerinin matris malzemesine katılan katkı malzemesi oranının artması ile yükseldiği gözlemlenmiştir ve literatürde, bu kompozitler ile ilgili yapılan çalışmalara paralel sonuçlar kaydedilmiştir (Erisken vd., 2008; Lam vd., 2008).



Şekil 5.35. PCL/HA biyokompozitlerin mukavemet değerleri

Şekil 5.35.'de yeralan PCL/HA biyokompozitlerin mukavemet değerleri, PCL matris malzemesine takviye edilen HA partiküllerinin konsantrasyon yüzdelerindeki artışa bağlı olarak mukavemet değerinin doğrusal olarak yükseldiği görülmüştür. Test işlemi için kesilen numuneler, elektrospinning yönünde kesilmiş olduğundan malzeme enine göre daha yüksek değerlerde sonuçlar kaydedilmiştir (Sun vd., 2007; Venugopal vd., 2008; Shor vd., 2010; Jiang vd., 2012; Haq ve Haq, 2015). Morfolojik incelemeler sonucunda elde ettiğimiz SEM görüntülerinden de anlaşılabileceği gibi biyoseramiklerin polimer fiberler üzerine homojen kaplandığı, topaklanma oluşumunun gözlenmediği sonuçları ile uyumlu olarak mekanik özelliğimizde bu kompozitler için artmıştır. Literatürdeki eşlenik çalışmalarda bulunan mekanik sonuçların çok üzerinde mukavemete sahip biyokompozit malzemeler üretilmiştir. %8HA/PCL numunesinde elde edilen mukavemet değeri literatürdeki en yüksek değerdir. Bu mukavemet artışı hem yük taşıma kapasitesi yüksek polimerik (PC) matrisin, hem nanobiyoseramik katkının hem de kompozitdeki homojen dağılımın bir sonucudur. Şekil 5.36.'da PU/PLA/HA biyokompozitlerin mukavemet değerleri yer almaktadır.



Şekil 5.36. PU/PLA/HA biyokompozitlerin mukavemet değerleri

Şekil 5.36.'da yeralan PU/PLA/HA biyokompozitlerin mukavemet değerinin saf PU'ya ilavelendirilmiş PLA'nın, PU'ya göre çok değişmediği ancak HA biyoseramik malzemesinin konsantrasyona bağlı olarak arttırılması, mukavemet değerlerindeki artışı doğrulamıştır (Stylianopoulos vd., 2008; Tetteh vd., 2014; Bozkurt vd., 2017). Lif kalınlıklarının lif gerilim üzerine etkisi Tablo 5.4.'de görülmektedir.

Tablo 5.4. Lif kalınlıklarının lif gerilim üzerine etkisi

Lif Tipi	Lif Kalınlığı (mm)	Lif Gerilimi (MPa)
%6 PCL	0.01 ± 0.012	98,12 ± 4.71
%6 PCL+%1 β-TCP	0.05± 0.03	112,25 ± 3.66
%6 PCL+%5 β-TCP	0.07± 0.028	140,41 ± 4.41
%6 PCL+%8 β-TCP	0.10± 0.042	148,33± 6.34
%6 PCL	0.01 ± 0.012	98,12 ± 4.02
%6 PCL+%1 HA	0.03± 0.02	128,34± 1.66
%6 PCL+%5 HA	0.07± 0.025	225,46 ± 2,43
%6 PCL+%8 HA	0.18± 0.032	348,50 ± 3.15
%14 PU	0.01 ± 0.012	36,14 ± 3.20
%14 PU + %6 PLA	0.01± 0.02	37,29± 1.00
%14 PU +%6 PLA + %1 HA	0.04± 0.034	42,45 ±,2,25
%14 PU +%6 PLA + %5 HA	0.03± 0.010	53,43 ± 5,16
%14 PU +%6 PLA + %8 HA	0.04 ± 0.049	65,34± 1.11

6. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

- Doğal kaynaklar kullanıldığından biyoseramiklerin yapıları değişim gösterebilmektedir. Apatitik kalsiyum fosfat yapıların meydana gelme sistemleri; eser element oranlarına, tepkime şartlarına, sıcaklığa, ham maddenin allotropik formuna göre belirlenebilmektedir. Kimyasal çöktürme yöntem işlemi süresince ayrıca sinterleme işlemleri öncesi ve sonrası kesin yapı hakkında bilgi vermek mümkün olmamaktadır. Kimyasal çöktürme yoluyla HA ve β -TCP biyoseramik tozlarının üretimi gerçekleştirilmiştir.
- Doğal kaynaklar farklı allotropik yapılara sahip olduğundan sentetik üretim yöntemlerine nazaran daha farklı boyut ve şekillere sentezlenebilmektedirler
- Doğal kaynaklar oluşumları esnasında nano boyutta ürünler meydana getirdiğinden kolaylıkla nano partikül elde edilebilmektedir
- Doğal kaynaklar, reaksiyon şekillerine göre çubuk, rot, agregat ve whisker tipi değişik yapı şekillerinde oluşabilmektedirler
- Doğal kaynakların bileşimlerindeki eser elementler reaksiyon yöntemine göre farklı bileşiklerin oluşumunu sağlarlar
- XRD analizi ile üretilen tozların büyük bir miktarının HA ve β -TCP yapılarında olduğu, diğer yapıların sıcaklık ve işlem kaynaklı üretimle ortaya çıkan farklı biyoseramik yapılar olduğunu göstermektedir.
- FTIR analizi ile üretilen biyoseramik ve biyokompozitlerin fonksiyonel gruplarının verdiği pikler ile kimyasal yapılar doğrulanmıştır.
- SEM analizi ile üretilen biyoseramik ve biyokompozit nanoliflerin boyut aralıklarının 20-250 nm olduğu belirlenmiştir.
- Hücre kültürü testi ile üretilen biyoseramik ve biyokompozit nanoliflerin kemik dokusu ortamında hiçbir sitotoksik etki yaratmaksızın hücre uyumluluğunu arttırdığı saptanmıştır.
- Kolay bir üretim yöntemi ile elde edilen biyoseramikler sadece nanoboyutlarda üretilmekle kalmamış ayrıca daha biyoemilir ve polimerik matrise daha iyi tutundukları yapılan MTT hücre canlılığı performans değerlerinin yüksek çıkmasıyla örtüştüğü görülmüştür.

- Mekanik testler ile üretilen biyokompozit nanoliflerin çekme mukavemet değerleri belirlenmiş olup, en yüksek çekme değerinin 348.524 MPa olduğu belirlenmiştir. Bu değer literatürdeki benzer yayınların çok üzerindeki bir değere sahiptir.



7. ÖNERİ

Tez çalışmasının devamı olarak;

- Ürettiğimiz doğal biyoseramik tozları ile 3 boyutlu yazıcı teknolojisi sektöründe sarf malzeme olarak kullanılabilirliği ve dışardan malzeme alımını azaltılarak ülke ekonomisine katkı sağlanabilir
- Plazma sprey kaplama uygulamalarında kullanılabilecek ve üretilen malzemeye mukavemet sağlayarak başlıca medikal sektörü olmak üzere diğer uygulama alanlarında da kullanılabilir
- Antimikrobiyal özellikleri ile gıda ambalajlama sektöründe kullanılabilir
- Yara iyileşmesini sağlayarak yaraya dokunmadan yüzeyinden kontrol edebileceğimiz özellikli bir yara örtücü olarak kullanılabilir
- Elde edilen biyoseramik tozlarının sertlik, porozite, mekanik ve yoğunluk özelliklerinin belirlenmesi ile ortopedi alanında kullanımı söz konusu olabilir
- Elde ettiğimiz malzemeler gerek eser element içerikleri gerek de nano boyutlarda oluşları ile kemik hastalıklarının tedavisinde implant malzemesi, diş çimentosu ve kaplama malzemesi olarak kullanılabilir
- İlaç salınımı ile önüne geçilemeyen bazı hastalıklarının ve kemik kırıklarının iyileşmesinde kullanılabilir
- Çalışmada elde edilen numunelere antibakteriyel testlerin yapılması ile ileriki süreçte gerçekleştirilebilecek klinik çalışmalar için büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmed, S. and Ahsan, M.**, 2008. Synthesis of Ca-hydroxyapatite bioceramic from egg shell and its characterization. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, **43(4)**, 501-512.
- Akdoğan, G., Sarıtaş, S. ve Koç, T.**, 1999. Ortopedide kullanılan biyomalzemeler ve özellikleri, *Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı (Biyomut 99)*, İstanbul.
- Albee, F.H.**, 1920. Studies in bone growth: Triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Ann Surg.* s.71:32-39.
- An, Y.H. and Friedman, R.J.**, 1997. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J. Biomedical Materials Research*; **43(3)**: 338- 348.
- Arinzeh, T.L., Tran, T., McAlary, J. and Daculsi, G.**, 2005. A comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics for human mesenchymal stem-cell-induced bone formation, *Biomaterials*, **26**, 3631-8.
- Azevedo, M. C., Reis, R. L., Claase, M. B., Grijpma, D. W. and Feijen, J.**, 2003. Development and properties of polycaprolactone/hydroxyapatite composite biomaterials. *Journal of materials science: Materials in medicine*, **14(2)**, 103-107.
- Bernard, L., Freche, M., Lacout, J.L. and Biscans, B.**, 1999. Preparation of hydroxyapatite by neutralization at low temperature - influence of purity of the raw material, *Powder Technology*, **103**:19 – 25.
- Berzina-Cimdina, L. and Borodajenko, N.**, 2012. Research of calcium phosphates using Fourier transform infrared spectroscopy. In *Infrared Spectroscopy- Materials Science, Engineering and Technology*. InTech.
- Bhardwaj, N. and Kundu, S. C.**, 2010. Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnol Adv*, **28(3)**, 325-347 pp.doi: 10.1016/j.biotechadv.2010.01.004.
- Black, J. and Hastings, G.**, 1998. Handbook of biomaterial properties, chapman and hall publication, London.
- Bogati, D.R.**, 2011. Cellulose based biochemicals and their applications.

- Bouyer, E., Gitzhofer, F. and Boulos, M.I.,** 2000. Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension, *Journal of Materials Science - Materials in Medicine* **11(8)**:523-31.
- Bozkurt, Y., Sahin, A., Sunulu, A., Aydogdu, M. O., Altun, E., Oktar, F. N. and Gunduz, O.,** 2017. Electrospun nanocomposite materials, a novel synergy of polyurethane and bovine derived hydroxyapatite. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 829, No. 1, p. 012015). IOP Publishing.
- Brinker, C .J. and Scherer, G.W.,** 1990. Sol-Gel science: The physics and chemistry of sol-gel processing, *Academic Press*, San Diego, 2656.
- Buzea, C., Pacheco, I. and Robbie, K.,** 2007. Nanomalzemeler ve nanopartiküller: kaynaklar ve zehirlilik. *Biyointerfazlar*. **2(4)**: MR17-MR71. PMID 20419892. doi: 10.1116 / 1.2815690.
- Cao, L. Y., Zhang, C. B. and Huang, J. F.,** 2005. Synthesis of hydroxyapatite nanoparticles in ultrasonic precipitation. *Ceramics International*, **31(8)**, 1041- 1044.
- Cen, L., Liu, W., Cui, L., Zhang, W. and Cao, Y.,** 2008. Collagen tissue engineering: development of novel biomaterials and applications. *Pediatr Res*, May; **63(5)**, 492- 6.
- Cengiz, B.,** 2007. Hidroksiapatit nanoparçacıkların sentezi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Ankara, (Danışman: Doç.Dr. Nuray Yıldız).
- Cengiz-Çallıoğlu, F. and Jirsak, O.,** 2013. Elektro lif çekim yöntemi ile poliüretan nano lif üretiminde polimer ve tuz konsantrasyonunun lif özelliklerine etkisi. *Tekstil ve Mühendis*, **20(90)**, 1-16.
- Chiono, V., Mozetic, P., Boffito, M., Sartori, S., Gioffredi, E., Silvestri, A. and Di Meglio, F.,** 2014. Polyurethane-based scaffolds for myocardial tissue engineering. *Interface Focus*, **4(1)**, 20130045.
- Comin-Chiaramonti, L., Cavalleri, G., Sbaizero, O. and Comin-Chiaramonti, P.,** 2009. Crystallochemical comparison between Portland cements and mineral trioxide aggregate (MTA). *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*, **7(3)**.

- Daglılar, S., Erkan, M.E., Gunduz, O., Ozyegin, S., Salman, S., Agathopoulos, S. and Oktar, F.N.,** 2006. Mechanical properties of bioceramic reinforced bone cement. *J Aust. Ceram. Soc.*, **42(2)**: 6-9.
- Dávila, J. L., Freitas, M. S., Inforcatti Neto, P., Silveira, Z. C., Silva, J. V. L. And d'Ávila, M. A.,** 2016. Fabrication of PCL/ β -TCP scaffolds by 3D mini-screw extrusion printing. *Journal of Applied Polymer Science*, **133(15)**.
- Demirkıran, H.,** 2003. Biyocam takviyeli hidroksiapatit kompozitlerin geliştirilmesi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Gültekin Göller).
- Ebrahimi, M., Botelho, M. G. and Dorozhkin, S. V.,** 2017. Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research. *Materials Science and Engineering: C*, **71**, 1293-1312.
- Edgerton, M. and Levine, M.J.,** 1993. "Biocompatibility: Its future in prosthodontic research", *Journal of Prosthet. Dent.*, **69**:406-415, 1993
- Erdem, R. and Erdem, Ö.,** 2017. Elektrik alan ile lif çekimi yöntemi ile elde edilen ligand katkılı poliüretan nanoliflerin morfolojik ve lüminesans özelliklerinin incelenmesi.
- Erdem, R. ve Sancak, E.,** 2014. İkili besleme ünitesi sistemi ile elektroçekimi gerçekleştirilen PVA/Aloe barbadensis ve PEO/Kitosan bazlı nanolifli yapıların morfolojik ve mekanik özelliklerinin incelenmesi. *Afyon Kocatepe University Journal of Science & Engineering*, **14(1)**.
- Erdoğan, E.,** 2011. Fonksiyonel nano malzemelerin sentezi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, Sakarya.
- Erdoğan, F.,** 1991. İnsan ve hayvan kemiklerinden elde edilen biyolojik kaynaklı hidroksiapatitin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin sentetik hidroksiapatit ile karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul.
- Ergün, Y., Başpınar, M. S., Taktak, Ş. ve Evcin, A.,** 2009. Titanyum yüzeyine sol-jel yöntemiyle hidroksiapatit kaplanması. *Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, **9(3)**, 15-21.

- Erisken, C., Kalyon, D. M. and Wang, H.,** 2008. Functionally graded electrospun polycaprolactone and β -tricalcium phosphate nanocomposites for tissue engineering applications. *Biomaterials*, **29(30)**, 4065-4073.
- Fang, R., Zhang, E., Xu, L. and Wei, S.,** 2010. Electrospun PCL/PLA/HA based nanofibers as scaffold for osteoblast-like cells. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, **10(11)**, 7747-7751.
- Ferraz, M.P., Monteiro, F.J. and Manuel, C.M.,** 2004. Hydroxyapatite nanoparticles: A review of preparation methodologies, *Appl Biomater Biomech*, **2**: 74-80.
- Garlotta, D.,** 2001. A literature review of poly (lactic acid). *Journal of Polymers and the Environment*, **9**: 63-84.
- Gautam, S., Dinda, A. K. and Mishra, N. C.,** 2013. Fabrication and characterization of PCL/gelatin composite nanofibrous scaffold for tissue engineering applications by electrospinning method. *Materials Science and Engineering: C*, **33(3)**, 1228-1235.
- George, J.,** 1992. Preparation of thin films, Marcel Dekker Inc., New York.
- Ghavimi, A.A., Soheila, M.H.E., Mehran, S.H., Osman, A. and Azuan, N.,** 2015. Polycaprolactone/starch composite: Fabrication, structure, properties, and applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **103**: 2482-98.
- Gökçek, E.I.,** 2006. Ortopedik implant ve protez tasarımı için biyomalzemeler mekanik özelliklerinin araştırılması. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, *Yüksek Lisans Tezi*, Zonguldak, (Danışman: Prof. Durmuş Günay).
- Goller, G. and Oktar, F.N.,** 2002. Sintering effects on mechanical properties of biologically derived dentine hydroxyapatite. *Mater Lett*, **56**: 142-147.
- Goller, G., Oktar, F.N., Ozyegin, L.S., Kayalı, E.S. and Demirkese, E.,** 2004. Plasma-sprayed human bone-derived hydroxyapatite coatings: Effective and Reliable. *Mater Lett*, **58**: 2599-604.
- Gümüşderelioğlu, M.,** 2002. Yeni ufuklara biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi*, **7**, 2-5.
- Gümüşderelioğlu, M.,** 2007. Doku mühendisliğinde nanoteknoloji, *Bilim ve Teknik Özel Eki, Tübitak Yayınları*.

- Gümüşderelioğlu, M., Dalkıranoglu, S., Aydın, R. and Çakmak, S.,** 2011. A novel dermal substitute based on biofunctionalized electrospun PCL nanofibrous matrix. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **98(3)**, 461-472.
- Gunduz, O., Sahin, Y. M., Agathopoulos, S., Ben-Nissan, B. and Oktar, F. N.,** 2014. A new method for fabrication of nanohydroxyapatite and TCP from the sea snail *Cerithium vulgatum*. *Journal of Nanomaterials*, 2014, 1.
- Guo, C., Xue, J., Tan, Y. and Dong, Y.,** 2016. Fabrication of silver/beta-tricalcium phosphate particle by a simple liquid chemical reduction method. *Micro & Nano Letters*.
- Gupta, B.,** 2007. "Poly(Lactic Acid) fiber: An Overview" *Prog. Polym. Sci.* **32** pp 455– 482.
- Haq, A. and Haq, R.,** 2015. Characterization and development of polycaprolactone (PCL)/montmorillonite (MMT)/hydroxyapatite (HA) nanocomposites for fused deposition modelling (FDM) process (*Doctoral dissertation*, Universiti Tun Hussein Onn Malaysia).
- Hasan, M. M., Nayem, K. A., Hossain, M. B. and Nahar, S.,** 2014. Production of tissue engineering scaffolds from polycaprolactone (PCL) and its microscopic analysis. *International Journal of Textile Science*, **3(3)**, 39-43.
- Hench, L. L. and Ethridge, E. C.,** 1982. Biomaterials: An interfacial approach,, *Academic Press*, New York/USA.
- Herradi, S., El Bali, B., Khaldi, M. and Lachkar, M.,** 2017. Thermal stability of a modified sol-gel derived hydroxyapatite nanopowders. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 186, No. 1, p. 012023). IOP Publishing.
- Inan, A. T., Gunduz, O., Sahin, Y. M., Ekren, N., Salman, S., Chou, J. and Oktar, F. N.,** 2016. Novel bioceramic production via mechanochemical conversion from Plate Limpet (*Tectura scutum*)-shells. *Key Engineering Materials*, **696**, 45.
- Jain, S.,** 2010. *Processing of hydroxyapatite by biomimetic process* (Doctoral dissertation, National Institute of Technology Rourkela).

- Jiang, S., Lv, J., Ding, M., Li, Y., Wang, H. and Jiang, S.,** 2016. Release behavior of tetracycline hydrochloride loaded chitosan/poly (lactic acid) antimicrobial nanofibrous membranes. *Materials Science and Engineering: C*, **59**, 86-91.
- Jiang, W., Shi, J., Li, W. and Sun, K.,** 2012. Morphology, wettability, and mechanical properties of polycaprolactone/hydroxyapatite composite scaffolds with interconnected pore structures fabricated by a mini-deposition system. *Polymer Engineering & Science*, **52(11)**, 2396-2402.
- Kang, K. R., Piao, Z. G., Kim, J. S., Cho, I. A., Yim, M. J., Kim, B. H. and Lee, S. Y.,** 2017. Synthesis and characterization of β -Tricalcium phosphate derived from *Haliotis* sp. shells. *Implant Dentistry*, **26(3)**, 378-387.
- Karakaş, H., Saraç, A. S., Polat, T., Budak, E. G., Bayram, S., Dağ, N. and Jahangiri, S.,** 2013. Polyurethane nanofibers obtained by electrospinning process. *World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering*, **7(3)**, 177-180.
- Karaul, A.,** 2008. Dental restoratif malzemelerin sitotoksitesine ışık kaynağının ve hidroksiapatit ilavesinin etkilerinin incelenmesi (*Doctoral dissertation*, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Karol, S. and Suludere, Z.,** 2008. Biyoloji terimleri sözlüğü. Ankara: Cevat Ayvalı Türk Dil Kurumu Yayınları; s. 44.
- Kel, D.,** 2010. [https://en.wikipedia.org/wiki/Hot_plate_test (Erişim 13 Ekim 2015)].
- Kel, D.,** 2012. Doğal kaynaklardan (yerli deniz kestanesi, yumurta kabuğu, salyangoz kabuğu) nanoseraamik üretimi ve karakterizasyonu. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul.
- Keller, M. K., Daglilar, S. and Gunduz, O.,** 2017. Electrospun poly (ϵ -caprolactone)/bovine hydroxyapatite (BHA) composite nanofibers for bone tissue engineering. In *Key Engineering Materials* (Vol. 720, pp. 228-233). Trans Tech Publications.
- Keller, M. K., Daglilar, S., Gunduz, O., Yuksek, M., Sahin, Y. M., Ekren, N., Oktar, F. N. and Salman, S.,** 2016. Mechanical behavior of pcl nanofibers, *Key Engineering Materials*, Vol. 696, pp. 196-201.

- Keskin, A. O.**, 2000. Hidroksiapatit seramiklerin mekanik özelliklerinin zirkonya ilavesi ile geliştirilmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, İTÜ, İstanbul.
- Khoo, W., Nor, F. M., Ardhyanta, H. and Kurniawan, D.**, 2015. Preparation of Natural Hydroxyapatite from Bovine Femur Bones Using Calcination at Various Temperatures. *Procedia Manufacturing*, **2**, 196-201.
- Kim, H. W., Lee, H. H. and Knowles, J. C.**, 2006. Electrospinning biomedical nanocomposite fibers of hydroxyapatite/poly (lactic acid) for bone regeneration. *Journal of biomedical materials research Part A*, **79(3)**, 643-649.
- Kim, S. E., Heo, D. N., Lee, J. B., Kim, J. R., Park, S. H., Jeon, S. H. and Kwon, I. K.**, 2009. Electrospun gelatin/polyurethane blended nanofibers for wound healing. *Biomedical Materials*, **4(4)**, 044106.
- Klein, L. C.**, 1988. Sol-Gel Technology for Thin Films, Fibers, Preforms, Electronics, and Specialty Shapes, Noyes Publications, 55.
- Komur, B., Altun, E., Aydogdu, M. O., Bilgiç, D., Gökce, H., Ekren, N. and Gunduz, O.**, 2017. Hydroxyapatite synthesis from fish bones: Atlantic salmon (Salmon Salar). *Acta Physica Polonica A*, **131(3)**, 400-402.
- Kömürcü, E., İnanmaz, M. E., Işık, C., Akan, B. ve Köse, K. Ç.**, 2011. Kemik yerine geçen biyomateryaller 2. kısım: Hayvansal ve sentetik greftler. *Düzce Medical Journal*, **13(3)**.
- Korkusuz, F., Karamete, K., İrfanoğlu, B., Yetkin, H., Hastings, G.W. and Akkaş, N.**, 1995. Do porous calcium hydroxyapatite ceramics cause porosis in bone? A bone densitometry and biomechanical study on cortical bones of rabbits. *Biomaterials*, **16**: 537-43.
- Kozanoğlu, G.**, 2006. "Elektrospinning yöntemiyle nanolif üretim Teknolojisi", *Yüksek Lisans Tezi* 35-37.
- Küçük, A. ve Evcin, A.**, 2014. Elektroeğirme yöntemiyle bor katkılı hidroksiapatit nanoliflerin üretimi ve karakterizasyonu. *Afyon Kocatepe University Journal Of Science & Engineering*, **14**.
- Kumar, M. N. R.**, 2000. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and functional polymers*, **46(1)**, 1-27.

- Lam, C. X., Savalani, M. M., Teoh, S. H. and Hutmacher, D. W.,** 2008. Dynamics of in vitro polymer degradation of polycaprolactone-based scaffolds: accelerated versus simulated physiological conditions. *Biomedical materials*, **3**(3), 034108.
- Lee, B. T., Youn, M. H., Paul, R. K., Lee, K. H. and Song, H. Y.,** 2007. In situ synthesis of spherical BCP nanopowders by microwave assisted process. *Materials Chemistry and Physics*, **104**(2), 249-253.
- Leininger, R. I. and Bigg, D. M.,** 1986. Polymers, Handbook of Biomaterials Evaluation, von Recum, A. F., Ed., Mcmillan Publishing Company, s.25-37.
- Lim, G. K., Wang, J., Ng, S. C., Chew, C. H. and Gan, L. M.,** 1997. Processing of hydroxyapatite via microemulsion and emulsion routes. *Biomaterials*, **18**(21), 1433-1439.
- Liu, H.S., Chin, T.S., Lai, L.S., Chiu, Y.S., Chung, K.H., Chang, C.S. and Lui, M.T.,** 1997. Hydroxyapatite synthesized by a simplified hydrothermal method. *Ceramics International* **23**, 19-25
- Maghsoudlou, M. S. A., Ebadzadeh, T., Sharafi, Z., Arabi, M. and Zahabi, K. R.,** 2016. Synthesis and sintering of nano-sized forsterite prepared by short mechanochemical activation process. *Journal of Alloys and Compounds*, **678**, 290- 296.
- Manuell, C.M., Ferraz, M.P. and Monteiro, F.J.,** 2003. “Bioceramics” Engineering Materials 15, ISBN 0-87849- 911-3, 240–242.
- Mirabedini, A., Mohseni, M. and Ramezanzadeh, B.,** 2013. A comparative study between experimentally measured mechanical attributes and users’ perception of soft feel coatings: Correlating human sense with surface characteristics of polyurethane based coatings. *Progress in Organic Coatings*, **76**(10), 1369-1375.
- Mirjalili, F., Mohammadi, H., Azimi, M., Hafezi, M. and Osman, N. A. A.,** 2017. Synthesis and characterization of β -TCP/CNT nanocomposite: Morphology, microstructure and in vitro bioactivity. *Ceramics International*, **43**(10), 7573-7580.

- Mirković, M. M., Pašti, T. L., Došen, A. M., Čebela, M. Ž., Rosić, A. A., Matović, B.Z. and Babić, B. M.,** 2016. Adsorption of malathion on mesoporous monetite obtained by mechanochemical treatment of brushite. *RSC Advances*, **6(15)**, 12219- 12225.
- Monmaturapoj, N.,** 2017. Nano-size hydroxyapatite powders preparation by wet chemical precipitation route. *Journal of Metals, Materials and Minerals*, **18(1)**.
- Mostafa, N.Y.,** 2005. "Characterization, thermal stability and sintering of hydroxyapatite powders prepared by different routes", *Materials Chemistry and Physics*, **94**, 333- 341
- Muralithran, G. and Ramesh, S.,** 2000. The Effects of sintering temperature on the properties of hydroxyapatite. *Ceramics International*, **26**: 221–230.
- Murugan, R. and Ramakrishna, S.,** 2005. "Development of nanocomposites for bone grafting", *Composites Science and Technology*, **65**, 2385-2406.
- Murugan, R. and Ramakrishna, S.,** 2005. Crystallographic study of hydroxyapatite bioceramics derived from various sources. *Crystal growth and design* **5 (1)**, 111- 112.
- Muthuraj, R., Misra, M. and Mohanty, A.K.,** 2015. University of Guelph, Guelph, ON, Canada.
- Narayan, R. and Schaaf, K.,** 1992. Plastics subcommittee establishing new criteria for materials degradability. *ASTM Standardization News*, July, pp. 23-26.
- Nilomi, M.,** 2002. recent metallic materials for biomedical applications, *metallurgical and materials transactions A*, Springer-Verlag, 477- 485.
- Nirmala, R., Kang, H. S., Park, H. M., Navamathavan, R., Jeong, I. S. and Kim, H. Y.,** 2012. Silver-loaded biomimetic hydroxyapatite grafted poly (ϵ -caprolactone) composite nanofibers: A cytotoxicity study. *Journal of biomedical nanotechnology*, **8(1)**, 125-132.
- Nnr-rN, J. A.,** 1988. Defernite from the Kombat mine, Namibia: A second occurrence, structure refinement and crystal chemistry. *American Mineralogist*, **73**, 888-893.
- Oktar, F.N.,** 2007. Microstructure and mechanical properties of sintered enamel hydroxyapatite. *Ceramics International*, **33**: 1309–1314.

- Oktar, F.N., Gokce, H., Gunduz, O., Sahin, Y.M., Agaogullar, D., Turner, I.G., Ozyegin, L.S. and Ben-Nissan, B.,** 2015. "Bioceramic Production from Giant Purple Barnacle (*Megabalanus tintinnabulum*) ", *Key Engineering Materials*, Cilt.**631**, 137-142.
- Oktar, F.N., Göller, G., Heybeli, N. and Varol, R.,** 2002. İnsan dişi kullanılarak gözenekli biyoseramik üretimi. *Journal of Arthroplasty & Arthroscopic Surgery* **13(2)**: 99–104.
- Okutan, N.,** 2013. Elektrodöndürme yöntemiyle elde edilen jelatin nanoliflerinin emülsiyonlarda stabilize edici olarak kullanılması. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Filiz ALTAY).
- Ozgen, C.,** 2012. Synthesis characterization and modification of α -tricalcium phosphate based bone supporting systems (*Doctoral Dissertation*, Middle East Technical University).
- Pal, A., Maity, S., Chabri, S., Bera, S., Chowdhury, A. R., Das, M. and Sinha, A.,** 2017. Mechanochemical synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite from Mercenaria clam shells and phosphoric acid. *Biomedical Physics & Engineering Express*, **3(1)**, 015010.
- Peng, F., Yu, X. and Wei, M.,** 2011. In vitro cell performance on hydroxyapatite particles/poly (L-lactic acid) nanofibrous scaffolds with an excellent particle along nanofiber orientation. *Acta Biomaterialia*, **7(6)**, 2585-2592.
- Petinakis, E., Yu, L., Simon, G. and Dean, K.,** 2013. Natural fibre bio-composites incorporating poly (lactic acid). In Fiber Reinforced Polymers-The Technology Applied for Concrete Repair. InTech.
- Ramesh, S., Natasha, A. N., Tan, C. Y., Bang, L. T., Ching, C. Y. And Chandran, H.,** 2016. Direct conversion of eggshell to hydroxyapatite ceramic by a sintering method. *Ceramics international*, **42(6)**, 7824-7829.
- Rao, CNR. and Govindaraj, A.,** 2005. "Nanotubes and nanowires (2)", Cambridge: *The Royal Society of Chemistry*.
- Raucci, M.G., D'Antò, V., Guarino, V., Sardella, E., Zeppetelli, S., Favia, P. And Ambrosio, L.,** 2010. Biomineralized porous composite scaffolds prepared by chemical synthesis for bone tissue regeneration. *Acta Biomaterialia*, **6**, 4090–4099.

- Rez, M. F. A., Binobaid, A., Alghosen, A., Mirza, E. H., Alam, J., Fouad, H. and Moussa, I.,** 2017. Tubular Poly (ϵ -caprolactone)/Chitosan nanofibrous scaffold prepared by electrospinning for vascular tissue engineering Applications. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, **7(6)**, 427-436.
- Rho., J.Y.,** 1998. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone, *Elsevier Science Publisers*, 23.
- Sahil Jalota, A., Tas, C. and Bhaduri, S.B.,** 2005. Synthesis of HA-Seeded TTCP ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) powders at 1230 °C from $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ and $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. *J. Am. Ceram. Soc.*, **88(12)**: 3353–3360.
- Şahin, N.,** 2008. Kalsit hakkında bazı bilgiler. *Madencilik Bülteni*.
- Sahin, Y.M., Gunduz O., Bulut, B., Ozyegin, L.S. and Oktari, F. N.,** 2015. Nano-Bioceramic synthesis from tropical sea snail shells (*Tiger cowrie*-Cypraea Tigris) with simple chemical treatment methods, 23, 24.
- Santhosh, S. and Prabu, S. B.,** 2013. Thermal stability of nano hydroxyapatite synthesized from sea shells through wet chemical synthesis. *Materials Letters*, **97**, 121-124.
- Santos, M.H., de Oliveira, M., de Freitas Souza, P., Mansur, H.S. and Vasconcelos, W.L.,** 2004. Synthesis control and characterization of hydroxyapatite prepared by wet precipitation process. *Mater Res.* **7(4)**:625-630.
- Shih, W.J., Chen, Y.F., Wang, M.C. and Hon, M.H.,** 2004. “Crystal growth and morphology of the nano-sized hydroxyapatite”, *J. Cryst. Growth*, **270**:211-218.
- Shor, L., Yildirim, E. D., Güçeri, S. and Sun, W.,** 2010. Precision extruding deposition for freeform fabrication of PCL and PCL-HA tissue scaffolds. In *Printed Biomaterials*, Springer New York, pp. 91-110.
- Shoulders, M. D. and Raines, R. T.,** 2009. Collagen structure and stability. *Annuareview of biochemistry*, **78**, 929-958.
- Silver, F. and Doillon, C.,** 1989. “Biocompatibility: interactions”.
- Silver, F.H. and Christiansen, D.L.,** 1999. Biomaterial science and biocompatibility. springer, Lippendont Co. New Jersey, USA.

- Siqueira, L., Passador, F. R., Costa, M. M., Lobo, A. O. and Sousa, E., 2015.** Influence of the addition of β -TCP on the morphology, thermal properties and cell viability of poly (lactic acid) fibers obtained by electrospinning. *Materials Science and Engineering: C*, **52**, 135-143.
- Skinner, H.B., 2003.** Current diagnosis and treatment in orthopaedics. 3rd ed. New York: The McGraw-Hill.
- Sönmezer, D., Latifoğlu, F., İsoğlu, İ. A., Düzler, A., Toprak, G. ve Ceylan, D. K., 2016.** Hücre bileşeni ve biyomalzeme ile vasküler doku üretimi.
- Stylianopoulos, T., Bashur, C. A., Goldstein, A. S., Guelcher, S. A. and Barocas, V. H., 2008.** Computational predictions of the tensile properties of electrospun fibre meshes: effect of fibre diameter and fibre orientation. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **1(4)**, 326-335.
- Suchanek, W. and Yoshimura, M., 1998.** Processing and properties of ha based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J. Matter. Res*, **13(1)**: 94– 116.
- Suchanek, W.L., Shuk, P., Byrappa, K., Riman, R.E., TenHuisen, K.S. and Janas, V.F., 2002.** Mechanochemical hydrothermal synthesis of carbonated apatite powders at room temperature, *Biomaterials*, **23**:699.
- Sulaiman, S.B., Keong, T.K., Cheng, C.H., Siam, A.B. and Idrus, R.B., 2013.** Tricalcium phosphate/hydroxyapatite (TCP-HA) bone scaffold as potential candidate for the formation of tissue engineering bone. *Indian J Med Res*, **137(6)**, 1093-101.
- Sun, J. J., Bae, C. J., Koh, Y. H., Kim, H. E. and Kim, H. W., 2007.** Fabrication of hydroxyapatite-poly (ϵ -caprolactone) scaffolds by a combination of the extrusion and bi-axial lamination processes. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **18(6)**, 1017-1023.
- Süslü, A., 2009.** “Elektro-eğirme yöntemi ile nanofiber ve nanotüp üretimi”, *Yüksek Lisans Tezi*, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir (4-21).
- Tagai, H. and Aoki, H., 1987.** “Preparation of synthetic hydroxyapatite and sintering of apatite ceramics: Mechanical properties of biomaterials”, Chapter 39, Editörler; Hastings, G. W. ve Williams, D. F. (John Wiley & Sons Ltd.).
- Tas, A. C., 2016.** Transformation of Brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) to Whitlockite

- (Ca₉Mg (HPO₄)(PO₄)₆) or other CaPs in physiologically relevant solutions. *Journal of the American Ceramic Society*, **99(4)**, 1200-1206.
- Tetteh, G., Khan, A. S., Delaine-Smith, R. M., Reilly, G. C. and Rehman, I. U.**, 2014. Electrospun polyurethane/hydroxyapatite bioactive Scaffolds for bone tissue engineering: The role of solvent and hydroxyapatite particles. *journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, **39**, 95-110.
- Tim, L.**, 2010. Cellulose Solvents? Remarkable History, Bright Future, in: Cellulose Solvents: For Analysis, Shaping and Chemical Modification, *American Chemical Society*, pp. 3-54.
- Üner, İ. ve Koçak, E.D.**, 2012. Poli(Laktik Asit)’in kullanım alanları ve nano lif üretimdeki uygulamaları. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, Yıl: 11 Sayı: 22, 79-88.
- Uslu, B. ve Arbak, S.**, 2010. Doku mühendisliğinde kitosanın kullanım alanları. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Cilt: **1**, Sayı: 3 Temmuz.
- Valarezo, E., Tammaro, L., González, S., Malagón, O. and Vittoria, V.**, 2013. Fabrication and sustained release properties of poly (ε-caprolactone) electrospun fibers loaded with layered double hydroxide nanoparticles intercalated with amoxicillin. *Applied Clay Science*, **72**, 104-109.
- Venugopal, J. R., Low, S., Choon, A. T., Kumar, A. B. and Ramakrishna, S.**, 2008. Nanobioengineered electrospun composite nanofibers and osteoblasts for bone regeneration. *Artificial organs*, **32(5)**, 388-397.
- Venugopal, J., Vadgama, P., Kumar, T.S.S. and Ramakrishna, S.**, 2007. Biocomposite nanofibres and osteoblasts for bone tissue engineering, *Nanotechnology*, **18**, 055101.
- Wei, Z.G., Tang, C.Y., Lee, W.B., Cui, L.S. and Yang, D.Z.**, 1997. “Preparation of a smart composite material with TiNiCu shapememory particulates in an aluminium matrix”, *Materials Letters*, **32**, 313-317.
- Woodruff, M. A. and Dietmar, W. H.**, 2010. The return of a forgotten polymer—polycaprolactone in the 21st century. *Progress in polymer science*, **35**: 1217-56.

- Wutticharoenmongkol, P., Sanchavanakit, N., Pavasant, P. and Supaphol, P.,** 2006. Preparation and characterization of novel bone scaffolds based on electrospun polycaprolactone fibers filled with nanoparticles. *Macromolecular bioscience*, **6(1)**, 70-77.
- Xiao, F., Ye, J., Wang, Y. and Rao, P.,** 2005. Deagglomeration of HA during the precipitation synthesis. *Journal of materials science*, **40(20)**, 5439-5442.
- Xu, X., Chen, X., Liu, A., Hong, Z. and Jing, X.,** 2007. Electrospun poly (L-lactide)-grafted hydroxyapatite/poly (L-lactide) nanocomposite fibers. *European Polymer Journal*, **43(8)**, 3187-3196.
- Yang, F., Both, S.K., Yang, X., Walboomers, X. F. and Jansen, J.A.,** 2009. Development of an electrospun nano-apatite/PCL composite membrane for GTR/GBR application, *Acta Biomaterialia*, **5**, 3295–3304.
- Yeo, M. G. and Kim, G. H.,** 2011. Preparation and characterization of 3D composite scaffolds based on rapid-prototyped PCL/ β -TCP struts and electrospun PCL coated with collagen and HA for bone regeneration. *Chemistry of Materials*, **24(5)**, 903-913.
- Young, R.A. and Holcomb, D.W.,** 1982. Variability of hydroxyapatite preparations calif. Tissue Int. **34**:17-32.
- Yuehuei, A. and Draughn, R.A.,** 2000. Mechanical testing of bone and the bone implant interface, CRC Press, USA, 624.
- Zeybek, B., Duman, M. and Ürkmez, A. S.,** 2014. Electrospinning of nanofibrous polycaprolactone (PCL) and collagen-blended polycaprolactone for wound dressing and tissue engineering. *Usak University Journal of Material Sciences*, **3(1)**, 121.
- Zhou, C. and Qinglin, W.,** 2012. Recent development in applications of cellulose nanocrystals for advanced polymer-based nanocomposites by novel fabrication strategies (INTECH Open Access Publisher).
- Zhu, J. and Marchant, R.E.,** 2011. Design properties of hydrogel tissue-engineering scaffolds. *Expert Rev Med Devices*, Sep; **8(5)**, 607-26.
- Zussman, E., Theron, A. and Yarin, A.L.,** 2003. “Formation of Nanofiber Crossbars in Electrospinning”, *Applied Physics Letters*, **82(6)**, 973-975

İnternet Kaynakları:

URL-1,www.tobb.org.tr/Documents/yayinlar/medikal.pdf. 15.12.2016.

URL-2,www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB9131093.html.

06 Ocak 2017.

URL3,www.softschools.com/formulas/chemistry/tricalcium_phosphate_uses_properties_structure_formula/299.html. 12 Şubat 2017.



ÖZGEÇMİŞ

Erdi BULUŞ

Kişisel Bilgiler

Doğum Tarihi : 07.09.1992

Doğum Yeri : Elazığ

Uyruğu : T.C.

Medeni Hali : Bekar

Eğitim Bilgiler

Lise: Ümraniye Atakent Lisesi-İstanbul (2006-2010)

Lisans: Fırat Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü (2010-2014)

Bildiriler ve Kongreler

1. **Sahin, Y.M., Bulus, E. and Tosun, G.,** 2016. Mechanical Properties of Marine Sourced Hydroxyapatite/Polycaprolactone Electrospun Biocomposites, *46th IUPAC World Polymer Congress*, Istanbul,Turkey, 17-21 July, s. 289 (Sözel Bildiri).
2. **Bulus, E., Ismik, D., Mansuroglu, D. S., Sahin, Y. M. and Tosun, G.,** 2017. Synthesis and characterization of hydroxyapatite powders from eggshell for functional biomedical application, *In Electric Electronics, Computer Science, Biomedical Engineerings' Meeting (EBBT), Istanbul, Turkey*, pp. 1-3. IEEE.
3. **Şahin, Y.M., Buluş, E. ve Tosun, G.,** 2017. Elektro-eğirme yöntemi ile deniz kaynaklı β -trikalsiyum fosfat ve polikaprolakton kompozit nanolifler için yenilenebilir tekstil uygulamaları, *16. Tekstil Teknolojisi ve Kimyasındaki Son Gelişmeler Sempozyumu*, Bursa, Türkiye, 04-06 Mayıs, s. 25 (Sözel Bildiri).
4. **Sahin, Y.M., Bulus, E. and Tosun, G.,** 2017. Electrospinning of Hydroxyapatite/Poly(lactic acid)/Polyurethane Based Nanocomposites for Multi-purpose Biomedical Applications, *International Conference on Advances and Innovations in Engineering (ICAIE'17)*, Elazığ, Turkey, 10-12 May (Sözel Bildiri).