

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**HİDROKSİAPATİT ESASLI/PERLİT HİBRİT BİYOSERAMİK
KOMPOZİT KAPLAMALARIN HİDROTERMAL
YÖNTEM İLE UYGULANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

Tuğçe ÖZCAN

Yüksek Lisans Tezi

METALURJİ VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

TEMMUZ, 2020

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**HİDROKSİAPATİT ESASLI/PERLİT HİBRİT BİYOSERAMİK
KOMPOZİT KAPLAMALARIN HİDROTERMAL
YÖNTEM İLE UYGULANMASI VE KARAKTERİZASYONU**

Tez Yazarı

Tuğçe ÖZCAN

Danışman

Prof. Dr. Mehtap MURATOĞLU

TEMMUZ, 2020
ELAZIĞ

BEYAN

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım “Hidroksiapatit Esaslı/Perlit Hibrit Biyoseramik Kompozit Kaplamaların Hidrotermal Yöntem ile Uygulanması ve Karakterizasyonu” yüksek lisans tezimin içindeki bütün bilgilerin doğru olduğunu, bilgilerin üretilmesi ve sunulmasında bilimsel etik kurallarına uygun davrandığımı, kullandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi, maddi ve manevi desteği olan tüm kurum/kuruluş ve kişileri belirttiğimi, burada sunduğum veri ve bilgileri unvan almak amacıyla daha önce hiçbir şekilde kullanmadığımı beyan ederim.

ELAZIĞ, 2020

Tuğçe ÖZCAN



ÖNSÖZ

İnsan popülasyonunun sürekli artması doğrudan bilim ve teknolojide gelişmelere sebep olmuştur. İnsanoğlunun geçirdiği kazalar ve yaralanmalar sonucu oluşan doku hasarlarının onarımında kullanılan, vücudun işleyişine yardımcı olmak üzere üretilen ve geliştirilen malzemeler biyomalzemeler olarak adlandırılmaktadır. Bir biyomalzemedan beklenen en önemli özellik biyoyumlu olmasıdır. Yani biyomalzemedan kendisini çevreleyen dokularla uyum içinde olması beklenir ve ayrıca dokuda istenmeyen yan etkileri oluşturmaması istenir. Bu yüzden vücutta kullanılan her malzemenin biyoyumlu olması istenir. Biyomalzeme olarak kullanılan implantlar metalik, seramik, polimer ve kompozitler olmak üzere sınıflandırılır.

Titanyum ve alaşımları, kobalt ve alaşımları, paslanmaz çelik ve altın vb. metaller dayanımları yüksek olduğu ve aşınmaya karşı dirençli olduğundan metalik biyomalzeme olarak kullanılırlar. Titanyum ve alaşımlarının, havadaki oksijenle tepkime vermeyip oksit oluşturmaması ve dayanıklı olması sebebiyle birçok biyomedikal uygulamada tercih edilmektedir. Ayrıca titanyum ve alaşımlarından yapılan biyomalzemeler kemiğe uyumlu yapısı nedeniyle kullanımı sıkça tercih edilmektedir. Diğer bir malzeme grubu ise sert doku implantlarında kullanılan hidroksiapatittir. Hidroksiapatit kemik, diş ve implantların kaplanmasıyla genellikle sıkça kullanılan biyoyumlu bir biyomalzemedir. Hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kemik yapısının %70'ini oluşturmaktadır. Ayrıca yüksek biyoaktivite, biyoçözünürlüğe sahip olduğu için ve hiçbir toksik etkisi bulunmaması nedeniyle tercih edilmektedir. Son zamanlarda ortopedide, diş implantlarında, kullanılan metal implantların (Ti, Ti6Al4V, 316L paslanmaz çelik) hidroksiapatit ile kaplanması üzerine birçok çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada, akademik bilgilerin yanında, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen danışman hocam Prof. Dr. Mehtap MURATOĞLU'na, katkılarından dolayı Y. Müh. Erdoğan KARİP'e, laboratuvar olanaklarıyla ve desteğini hiç esirgemeyen hocam Doç. Dr. Mehmet Deniz TURAN, Dr. Öğr. Üyesi Akın ODABAŞI ve Dr. Öğr. Üyesi Mustafa BOYRAZLI'ya, analizler esnasında yardımını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Fahrettin YAKUPHANOĞLU'na, çalışmalar esnasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Selin BAYDEMİR, Büşra ÖNCE, Harun AYDIN'a, maddi ve manevi desteği hiçbir zaman eksik etmeyen annem Meral ÖZCAN ve babam İsmet ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün MF.18.51 numaralı FÜBAP projesi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı FÜBAP birimi çalışanlarına teşekkür ederim.

Tuğçe ÖZCAN

ELAZIĞ, 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. BİYOMALZEMELER.....	6
2.1. Biyomalzemelerin Tarihsel Gelişimi ve Genel Bakış	6
2.2. Biyomalzemeden Beklenen Özellikler.....	8
2.2.1. Biyouyumluluk	8
2.2.2. Biyoaktivite	9
2.2.3. Korozyon Direnci	9
2.2.4. Kemiğe yakın elastiklik modülü ve mekanik özellikler.....	10
2.3. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması	10
2.3.1. Metalik Biyomalzemeler	11
2.3.2. Polimerik Biyomalzemeler	15
2.3.3. Kompozit Biyomalzemeler	16
2.3.4. Biyoseramik Biyomalzemeler	18
3. HİDROKSİAPATİT.....	21
3.1. Hidroksiapatit Kaplama Teknikleri	24
3.1.1. Plazma Sprey Kaplama.....	25
3.1.2. Sol-Jel Yöntemi	27
3.1.3. Elektroforetik Kaplama Yöntemi.....	27
3.1.4. Biyomimetik Kaplama.....	28
3.1.5. Hidrotermal Yöntemle Kaplama.....	29
4. MATERYAL VE METOD.....	30
4.1. Deneyde Kullanılan Materyaller	30
4.1.1. Ti6Al4V Plakalarının Hazırlanması	31
4.2. Deneyde Kullanılan Yöntem.....	32
4.3. Kaplamaların Yüzey Pürüzlülüğü	33

4.4. <i>In Vitro</i> Test	35
4.5. SEM ve EDX Analizleri	37
4.6. XRD Analizi	38
4.7. FTIR Analizi	38
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	39
5.1. Kaplamalara ait SEM, EDX Analizi Sonuçları	40
5.2. XRD Analizi Sonuçları	56
5.3. <i>In Vitro</i> Test	57
6. SONUÇLAR.....	66
ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Hidroksiapatit Esaslı/Perlit Hibrit Biyoseramik Kompozit Kaplamaların Hidrotermal Yöntem ile Uygulanması ve Karakterizasyonu

Tuğçe ÖZCAN

Yüksek Lisans Tezi

FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

Metallurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı
Temmuz 2020, Sayfa xii+77

Bu çalışmada, titanyum alaşımı üzerine hidrotermal yöntem kullanılarak hidroksiapatit-perlit ve hidroksiapatit-perlit-kitosan kaplanması hedeflenmektedir. Yüzeyi temizlenmiş Ti6Al4V alaşımları A ve B grubu olarak sınıflandırılmıştır. Kalsiyum kaynağı olarak CaNO_3 ve fosfor kaynağı olarak P_2O_5 kullanılarak, hidrotermal yöntem ile hidroksiapatit(HAP) sentezlenmiştir. Genleştirilmiş perlit(GP) ağırlıkça %5-10-15 oranlarında artırılıp, %5 kitosan takviye edilerek 15 ml lik solüsyon hazırlanmıştır. Daha sonra iki solüsyon birbiriyle karıştırılmıştır. Titanyum alaşımı, solüsyon ile termo kaba konulup, hidrotermal cihaza 12 saat 180°C 'de kaplanmak üzere yerleştirilmiştir. Kaplanmış numuneler kaplama sonrası sıcaklık ve süre açısından kademeli olarak sinterleme ısı işlemine tabi tutulmuştur. Elde edilen kaplamalar ringer çözeltide 1, 10 ve 15 gün bekletilerek *in vitro* davranışları gözlenmiştir. Titanyum alaşımı üzerinde biriktirilen HAP/GP kaplamaların, taramalı elektron mikroskobu (SEM), enerji yayımlı X-ışını analizi (EDX), X-ışını kırınım analizi (XRD), fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizleri ve kaplama kalınlığı değerleri ölçülüp karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak SEM analizinde gözenekli yapılar gözlemlenmiştir. Buda osteointegrasyonu arttırmaktadır. Ayrıca ön ısı işlemli numunelerin kaplama kalınlığında daha iyi sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir. EDX analizlerinde yüzeyde Ca, P, Al, Si, Ti ve O gözlemlenmiştir. XRD analizi kaplamaların hidroksiapatit olduğunu göstermiştir. FTIR analizinde ise bulunan pikler literatürle benzerlik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, Genleştirilmiş Perlit, Hidrotermal Kaplama

ABSTRACT

Application and Characterization of Hydroxyapatite Based / Perlite Hybrid Bioceramic Composite Coatings by Hydrothermal Method

Tuğçe ÖZCAN

Master's Thesis

FIRAT UNIVERSITY

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Metallurgical and Materials Engineering

July 2020, Page xii+77

In this study, it is aimed to cover hydroxyapatite-perlite and hydroxyapatite-perlite-chitosan on the titanium alloy by using hydrothermal method. Ti6Al4V alloys with surface cleaned are classified as A and B group. Hydroxyapatite (HAP) was synthesized by hydrothermal method using CaNO_3 as calcium source and P_2O_5 as phosphorus source. Expanded perlite (GP) was increased by 5-10-15% by weight, and a 15 ml solution was prepared by reinforcing 5% chitosan. The two solutions were then mixed together. The titanium alloy was placed in the thermo container with the solution and placed on the hydrothermal device to be coated at 180°C for 12 hours. Coated samples were subjected to gradually sintering heat treatment in terms of temperature and time after coating. The obtained coatings were kept in ringer's solution for 1, 10 and 15 days and their in vitro behavior was observed. HAP / GP coatings deposited on titanium alloy, scanning electron microscopy (SEM), energy diffuse X-ray analysis (EDX), X-ray diffraction analysis (XRD), fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) analysis and coating thickness values were measured and compared. As a result, porous structures were observed in SEM analysis. This increases osteointegration. In addition, it has been observed that pre-heat treated samples give better results in coating thickness. In EDX analysis, Ca, P, Al, Si, Ti and O were observed on the surface. XRD analysis showed that our coatings are hydroxyapatite. The peaks found in the FTIR analysis are similar to the literature.

Keywords: Hydroxyapatite, Expanded Perlite, Hydrothermal Coating

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Biyomalzemelerin insan vücudundaki bazı kullanım yerleri	7
Şekil 2.2.	Biyomalzemelerde beklenen temel özellikler	10
Şekil 2.3.	Kemiğe entegre olmuş ve fibroz dokulu kemiğe entegre olmamış resmi	12
Şekil 2.4.	Metalik aygıtların ve metalik biyomalzemelerin kullanımı.	12
Şekil 2.5.	CoCr Kalça İmplantı	14
Şekil 2.6.	Diş ve kalça protezlerinde kullanılan çeşitli titanyum implantlar	15
Şekil 2.7.	Kompozit Malzemelerin Sınıflandırılması.....	18
Şekil 2.8.	İnsan Vücudundaki Biyoseramikler	18
Şekil 3.1.	Hidroksiapatitin kristal yapısı	21
Şekil 3.2.	a)Doğal kemik yapısının ve b)hidroksiapatitin SEM görüntüsü	22
Şekil 3.3.	HA'ten yapılmış scafolt çene implantı kullanım örneği	23
Şekil 3.4.	Hidroksiapatit kaplamaların uyluk kemiği ve diş uygulamaları	23
Şekil 3.5.	Plasma sprej yönteminin şematik görüntüsü	26
Şekil 3.6.	Sol-jel prosesi şematik gösterimi	27
Şekil 3.7.	Elektroforetik kaplama yöntemi.....	28
Şekil 3.8.	Hidrotermal Kaplama Yöntemi.....	29
Şekil 4.1.	Takviye elemanımız olan genişletilmiş perlitin SEM görüntüleri	30
Şekil 4.2.	% 66.3 H ₂ SO ₄ ve %10.6 HCl çözeltisinde 1:1 ağırlık oranında 60 ° C de 1 saat bekletilen temizlenmiş numuneler	31
Şekil 4.3.	Ultrasonik ve Manyetik Karıştırıcı	32
Şekil 4.4.	Hidrotermal Sentez	33
Şekil 4.5.	Numunelerin sinterlenmesinde kullanılan ısıtma fırını	33
Şekil 4.6.	Yüzey pürüzlülüğü cihazı	34
Şekil 4.7.	Ringer Laktat Çözeltisi	36
Şekil 4.8.	In vitro numunelerinin bekletme süreleri için kullanılan etüv	36
Şekil 4.9.	SEM ve EDX analizleri için kullanılan Zeiss - EVO MA10 cihazı	37
Şekil 4.10.	Numunelerin XRD analizlerinin yapıldığı PANalytical Empyrean cihazı.....	38
Şekil 4.11.	FTIR analizleri için kullanılan Thermo scientific- Nicolet is50 cihazı	38
Şekil 5.1.	A1 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	41
Şekil 5.2.	A1 numunesine ait bölgesel EDX.....	41
Şekil 5.3.	A2 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	42
Şekil 5.4.	A2 numunesine ait bölgesel EDX.....	42
Şekil 5.5.	A3 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	43
Şekil 5.6.	A3 numunesine ait bölgesel EDX.....	43
Şekil 5.7.	A4 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	44
Şekil 5.8.	A4 numunesine ait bölgesel EDX.....	44

Şekil 5.9.	A5 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	45
Şekil 5.10.	A5 numunesine ait bölgesel EDX	45
Şekil 5.11.	Kesit analizi a)A1 b)A2	46
Şekil 5.12.	Kesit analizi a)A1 b)A2 c)A4	47
Şekil 5.13.	Kesit analizi a)A4 b)A5	48
Şekil 5.14.	B1 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	48
Şekil 5.15.	B1 numunesine ait bölgesel EDX	49
Şekil 5.16.	B2 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	49
Şekil 5.17.	B2 numunesine ait bölgesel EDX	50
Şekil 5.18.	B3 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	50
Şekil 5.19.	B3 numunesine ait bölgesel EDX	51
Şekil 5.20.	B4 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	51
Şekil 5.21.	B4 numunesine ait bölgesel EDX	52
Şekil 5.22.	B5 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X büyütmedeki SEM görüntüleri	52
Şekil 5.23.	B5 numunesine ait bölgesel EDX	53
Şekil 5.24.	Kesit analizi a)B1 b)B2.....	54
Şekil 5.25.	Kesit analizi a)B1 b)B3 c)B4.....	54
Şekil 5.26.	Kesit analizi a)B4 b)B5.....	55
Şekil 5.27.	XRD analizi	56
Şekil 5.28.	<i>In vitro</i> öncesi numunelere ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)	58
Şekil 5.29.	B1 numunesine ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)	58
Şekil 5.30.	B2 numunesine ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)	58
Şekil 5.31.	B4 numunesine ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)	59
Şekil 5.32.	B1 numunesine ait SEM-EDX analizleri	59
Şekil 5.33.	B2 numunesine ait SEM-EDX analizleri.....	60
Şekil 5.34.	B4 numunesine ait SEM-EDX analizleri	60
Şekil 5.35.	B4 numunesine ait kesit görüntüsü a) <i>in vitro</i> öncesi b) <i>in vitro</i> sonrası	61
Şekil 5.36.	10 günlük <i>in vitro</i> deneyleri sırasında oluşan B1 numunesine ait kaplamanın FTIR spektrumu.....	63
Şekil 5.37.	10 günlük <i>in vitro</i> deneyleri sırasında oluşan B2 numunesine ait kaplamanın FTIR spektrumu.....	63
Şekil 5.38.	10 günlük <i>in vitro</i> deneyleri sırasında oluşan B4 numunesine ait kaplamanın FTIR spektrumu.....	63
Şekil 5.39.	10 günlük numunelerin pik şiddetleri	64
Şekil 5.40.	XRD analizi a) <i>In vitrosuz</i> B) 10 gün <i>in vitrolu</i>	64

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Biyomalzemelerin Tarihi	6
Tablo 2.2. Dokuların biyomalzemelere verdikleri tepkiler.	8
Tablo 2.3. Biyoaktif malzemeler ve kullanım alanları	9
Tablo 2.4. Biyomalzemelerin kullanımı açısından avantaj ve dezavantajları	11
Tablo 2.5. Co-Cr alaşımları, Ti ve alaşımları Mekanik Özellikleri.....	13
Tablo 2.6. Paslanmaz Çelik İçeriği	13
Tablo 2.7. Polimer biyomalzemeler ve uygulama alanları	16
Tablo 2.8. Seramik biyomalzemelerin doku ile etkileşimlerine göre ayrılması	20
Tablo 3.1. Hidroksiapatit, kemik ve diş minesi kimyasal bileşenleri.....	22
Tablo 3.2. HAp'nın fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri	24
Tablo 3.3. Kalsiyum fosfat tabanlı malzemelerin kaplanmasıda kullanılan teknikler.....	25
Tablo 4.1. Genleştirilmiş Perlitin(G.P) Kimyasal Bileşeni	30
Tablo 4.2. Ti6Al4V alt malzememizin bileşimi.....	31
Tablo 4.3. Numune Tablosu.....	31
Tablo 4.4. Numunelerin Yüzey Pürüzlülüğü Değerleri	34
Tablo 4.5. İnsan Kan Plazması ve YBS'nin İyon Konstrasyonu.....	35
Tablo 4.6. İnsan Kanının ve Ringer Çözeltilisinin Kimyasal Bileşimi	35
Tablo 4.7. Her 100 ml de bulunan Ringer Laktat Çözeltilisinin İçeriği	36
Tablo 4.8. <i>In vitro</i> numunelerin yüzey pürüzlülüğü değerleri.....	37
Tablo 5.1. Biyoaktif camların ve cam seramiklerin kompozisyonu (% Ağırlık)	40

KISALTMALAR

Kısaltmalar

HAp	: Hidroksiapatit
DBM	: Demirize Kemik Harcı
Ti6Al4V	: Titanyum-Alüminyum-Vanadyum
TCP	: Tri Kalsiyum Fosfat
PVC	: Polivinilklorür
PE	: Polietilen
PP	: Polipropilen
PMMA	: Polimetil-metakrilat
PS	: Polistiren
PET	: Polietilen-tereftalat
PTFE	: Polietrafloraetilen
PU	: Poliüretan
Ca/P	: Kalsiyumun fosfata oranı
HVOF	: Yüksek Hızlı Oksijen Yakıtlı Püskürtme
MOCVD	: Metal-Organik Kimyasal Buhar Biriktirme
MAO	: Mikro Ark Oksidasyonu
LENS	: Lazer ile Net Şekillendirme
MAPLE	: Matris Destekli Lazer Darbeli Buharlaştırma
PMEDM	: Toz Katkılı Elektro Erozyon
GP	: Genleştirilmiş Perlit
MPa	: Mega Pascal
GPa	: Giga Paskal
Ti	: Titanyum
Al	: Alüminyum
Zr	: Zirkonyum
Mg	: Magnezyum
Na	: Sodyum
Fe	: Demir
Cl	: Klor
F	: Flor
SBF	: Yapay Vücut Sıvısı
HCA	: Hidroksikarbona apatit
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
XRD	: X Işını Kırınımı
EDX	: Enerji Dağıtılmış X-Işını
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre

1. GİRİŞ

İnsan popülasyonunun sürekli artması doğrudan bilim ve teknolojiye gelişmelere sebep olmuştur. Öyle ki insanoğlunun maruz kaldığı kazalar sonucu oluşan doku hasarlarının onarımında kullanılan, vücudun işleyişine yardımcı olmak üzere üretilen ve geliştirilen malzemeler biyomalzemeler olarak adlandırılmaktadır. İnsanoğlunun yaşam standartlarının etkilenmemesi için bir biyomalzemedan beklenen en önemli özellik biyouyumlu olmasıdır. Yani biyomalzemedan kendisini çevreleyen dokularla uyum içinde olması beklenir ve ayrıca dokuda istenmeyen yan etkileri oluşturmaması istenir. Vücuda konulan yabancı maddeler pıhtı, iltihap vb. istenmeyen yan etkiler oluşturabilir. Bu yüzden vücutta kullanılan her malzemenin biyouyumlu olması istenir[1]. Biyomalzeme olarak kullanılan implantasyonlar metalik, seramik, polimer ve kompozitler olmak üzere sınıflandırılır[2]. Titanyum ve alaşımları, kobalt ve alaşımları, paslanmaz çelik ve altın vb. metaller dayanımları yüksek olduğu ve aşınmaya dirençli olduğundan metalik biyomalzeme olarak kullanılırlar[3,4]

Titanyum ve alaşımlarının, havadaki oksijenle tepkime vermeyip oksit oluşturmaması ve dayanıklı olması sebebiyle birçok biyomedikal uygulamada tercih edilmektedir. Ayrıca titanyum ve alaşımlarından yapılan biyomalzemeler kemiğe uyumlu yapısı nedeniyle kullanımı sıkça tercih edilmektedir[5-7]. Diğer bir malzeme grubu ise sert doku implantlarında kullanılan hidroksiapatittir[8]. Hidroksiapatit kemik, diş ve implantların kaplanmasıyla genellikle sıkça kullanılan biyouyumlu bir biyomalzemedir. Hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ iskelet sisteminde doğal olarak var olan apatit ile benzer kimyasal ve kristal yapıya sahip olması [9,10] ve hiçbir toksik etkisi bulunmaması ve çok iyi bir uyum sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir. Ortopedide, diş implantlarında, çene ve yüz cerrahisi[11] gibi yüksek dayanım gerektiren uygulamalarda metal implantlar (Ti, Ti6Al4V, 316L paslanmaz çelik) kullanılmaktadır. Bu metal implantların mekanik avantajları ile hidroksiapatitin biyouyumluluğunu birleştirmek amacıyla, metal implantların HAp ile kaplanması üzerine son zamanlarda bayağı çalışmalar yapılmaktadır[12].

Titanyum ve alaşımları yüzeylerine hidroksiapatit(HAp) kaplamaları için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Titanyum ve yüzeyine hidroksiapatit kaplama; Plazma spray, sputter kaplama, elektrokimyasal biriktirme, hidrotermal proses [13] , plazma daldırma, iyon implantasyonu, fiziksel buhar çöktürme [14], sol-jel işlemi [15], katodik biriktirme, biomimetic mineralizasyon işlemi, in Situ sentez metodu, Elektrosinning tekniği, radyo frekans kimyasal buhar biriktirme [16,17], elektroforetik biriktirme gibi çeşitli kaplama teknikleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin birçoğu, kaplama ve yüzey arasındaki kötü bağdan dolayı, titanyum ve hidroksiapatit tabakanın ayrışma dezavantajına sahiptir.[18]

Örneğin Plazma sprey kaplama çimentosuz kalça protezi ameliyatlarında en çok kullanılan yöntemdir. Fakat plazma sprey hidroksiapatit kaplamaların kompozisyon kontrolü, yapı denetimi ve zayıf yapışma mukavemeti gibi bazı istenmeyen özellikleri vardır [19]. Son zamanlar kullanılan kaplama yöntemi olan hidrotermal yöntem; reaksiyon sıcaklığının 200⁰ C altında olması, proses süresinin kısa olması ve kaplamanın daha homojen olması nedeniyle çalışmamızda tercih edilmiştir[20,21]. Hidrotermal metod, yüksek sıcaklık sulu çözeltilerinden yüksek basınçta kristalizasyona dayanan bir yöntemdir. Otoklav'da gerçekleştirilen hidrotermal sentezde su hem katalizör hem de bazı durumlarda katı fazların bir bileşeni olarak yer almaktadır [22].

Düşük maliyet, düşük sıcaklık, şekil ve boyut açısında potansiyel kontrol edilebilirlik gibi avantajları ile öne çıkan hidrotermal yöntem sayesinde beklenmedik reaksiyonlar ve bunlara bağlı geleneksel yöntemlerle elde edilemeyen nano morfolojilerin oluşumu sağlanabilmektedir[23,23].

Literatür Özeti

Günümüzde artan kazalar nedeniyle biyomalzeme kullanımında artışlar olmuştur. Öyle ki biyomalzemelerin sıvıyla temasından dolayı oluşan korozyonu önlemek için bir çok önlem alınmıştır. Bu önemli dezavantajını ortadan kaldırmak için son zamanda yapılan araştırmaların tamamı metalik malzemeyi biyoseramikle kaplamaya yoğunlaşmıştır durumdadır.

Bu çalışmada Evcin[25] hidroksiapatiti plazma sprey yöntemiyle paslanmaz çelik üzerine kaplanmış ve kaplama karakterize edilmiştir. Deneysel çalışmada hidroksiapatit tozları kimyasal yöntemle üretilip, 1200°C'de 1 saat süreyle kalsine edilmiştir. Paslanmaz çelik üzerine plazma sprey metoduyla hidroksiapatit tozlarının kaplanması gerçekleştirilmiş ve numunelere fiziksel ve mekanik testler yapılmıştır. Üretilen bu tozlar plazma sprey yöntemiyle 316L paslanmaz çelik üzerine başarıyla kaplanmıştır. Kaplama tabakasının yüzey pürüzlülük değerleri ise kumlama şartlarına göre 4,203 ile 5,607 µm arasında çıkmıştır. Kaplama tabakasının mikrosertlik değeri ise 580 HV çıkmıştır. Kortikal kemik ve süngerimsi kemikle kıyaslandığında oldukça yüksek bir değere sahip olduğu görülmektedir. Metalin üstün mekanik özelliklerine ilaveten kaplanan hidroksiapatitin biyouyumluluğunun da katkısıyla fonksiyonel biyomalzemelerin üretilebileceği görülmüştür[25].

Bu çalışma kapsamında ise Zeynep, kemik yapısının inorganik yapısında olması, insan vücuduna yerleştirilen implantın çevresindeki kemik ile bütünleşmesini ve güçlü bir bağ oluşturmamasını hızlandırması sebebiyle saf titanyum altlık malzeme üzerine hidroksiapatit (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) ve TiO₂ tozları kullanılarak plazma sprey kaplama yapılmıştır. Bağlanma katmanı, hidroksiapatite ilave edilen TiO₂ %'si ve sprey mesafesi parametreleri üç seviyeli olarak seçilmiş ve kaplamalar tam faktöriyel deney tasarımı tekniği kullanılarak plazma spreyleme teknolojisi ile gerçekleştirilmiştir. Deneyler sonucunda elde edilen hidroksiapatit (HAP) kaplamaların metalografik ve mekanik özellikleri incelenmiş ve kaplamaların yapışma

mukavemetleri üzerine seçilen parametrelerin etkileri değişimlerin analizi (Analysis of Variance, ANOVA) ve regresyon analizleri yapılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda; titanyum implant üzerine yapılan hidroksiapatit kaplamanın içeriğindeki TiO_2 tozunun kaplama mukavemeti üzerinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Yapılan analizler sonucunda en etkili parametre TiO_2 %'si olarak belirlenmiş ve spreysel mesafesi de ikinci sırada yer almıştır[1].

Bu çalışmada Çayır ve arkadaşları, implant 316L paslanmaz çelik altlık üzerine SILAR(Successive Ionic Layer Adsorption and Reaction) yöntemi ile hidroksiapatit kaplanmıştır. Kalsiyum kaynağı olarak, kalsiyum klorid dihidrat ($CaCl_2 \cdot H_2O$), fosfat kaynağı olarak tri sodyum fosfat ($Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$) kullanılmıştır. Kaplama öncesi 316L paslanmaz çelik yüzeyine aşındırıcı zımpara uygulanmış ve nitrik asit ve distile su ile pasivizasyon işlemi yapılmıştır. Paslanmaz çelik altlık üzerine daldırma yöntemi ile üniform kalınlıkta tabaka kaplanmıştır. Kaplanan metalik malzemenin yapısal ve yüzeysel özellikleri taramalı elektron mikroskobu(SEM), x-ışını kırınımı(XRD) kullanılarak incelenmiştir. SEM görüntülerinden de belli olduğu gibi kaplamada açık porlar, porlar arası bağlantılar görülmektedir. HAp'ın yapısının morfolojik olarak çok pürüzlü ve gözenekli olması kemik üreten hücrelerin tercihli olarak buraları kullanması açısından oldukça önemlidir. XRD analizleri; 316L paslanmaz çelik üzerinde oluşan kaplamanın hidroksiapatit yapısında olduğunu göstermiştir[26].

Aysel [27] bu çalışmada $Ti6Al4V$ alaşımını ve 316 paslanmaz çeliği sol jel metodu ile hidroksiapatit kaplamıştır. Fosfat kaynağı olarak $(NH_4)H_2PO_4$ kalsiyum kaynağı için ise $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ kullanmıştır. Ayrıca her iki altlığada HNO_3 ön yüzey işlemi uygulamıştır. Kaplamanın SEM görüntülerinde açık porlar ve porlar arasındaki bağlantılar görülmektedir. EDX sonuçlarında ise Ca, P ve O gözlenmiştir. Elde edilen Ca/P oranı kaplamaların hidroksiapatit yapısında olduğunu göstermiştir.

Katarzyna ve arkadaşları [28] titanyum altlık üzerine hidrotermal yöntem ile hidroksiapatit kaplamışlardır. Hidroksiapatit kaynağı olarak $Ca(EDTA)^{2-}$ ve $(NH_4)_2HPO_4$ kullanılmıştır. Elde edilen kaplamanın SEM, XRD, Raman, FTIR analizleri yapılmıştır. Sonuç olarak hidrotermal koşullar altında apatit çekirdeklenmesini etkili bir şekilde indükleyebildiğini gözlemlemişlerdir.

Başka bir çalışmada ise Yakup ve arkadaşları [29] REX-734 üzerine sol jel metodu ile hidroksiapatit ve hidroksiapatit/ silisyum dioksit kaplamışlardır. Elde edilen kaplamanın korozyon davranışı ve karakterizasyonu incelemek için XRD, EDS, SEM analizleri yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre kaplamaya silisyum dioksit takviyesi azda olsa kaplamanın yapışma mukavemetini arttırmıştır. Ayrıca silisyum dioksit takviyesi korozyon hızını azaltmış ve polarizasyon direncini arttırmıştır.

Aydın yapmış olduğu yüksek lisans çalışmasında hidroksiapatiti kimyasal yöntemle sentezleyip, sinterlenme davranışını incelemiştir. Bu çalışmada; biyomedikal uygulamalarda kullanılan 316L paslanmaz çelik ve titanyum esaslı alaşımların yüzeylerine HVOF teknolojisi ile

hidroksiapatit kaplanmasını amaçlamaktadır. Yapılan kaplamalara SEM, XRD gibi analizler yapıp sonuçlar irdelenmiştir. Büyük boyutlu tozların HVOF yöntemiyle ergitilemeden kaplama yapıldığı için yapıların tamamen hidroksiapatit çıktığı gözlemlendi[30].

Büyüksağış ve arkadaşları, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ kaynaklarını kullanarak Ti, Ti6Al4V alaşımı, 316L paslanmaz çelik altlıklar üzerini hidroksiapatit kaplamıştır. Üç farklı ön ısıtma işlemi (HNO_3 , anodik polarizasyon, baz asit (BA)) uygulanarak altlıkların korozyon davranışı incelenmiştir. Yapılan EDX analizinde Ca, P ve O yapıları bulunmuştur. FTIR analizinde hidroksiapatit bantlarına rastlanmıştır[31].

Ergün ve arkadaşları, [32] kalsiyum nitrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) ve amonyum di hidrojen orta fosfatı ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$) hidroksiapatit kaynağı olarak kullanarak sol jel hazırlamıştır. Daha sonra daldırma metodu ile titanyum altlığa üniform kalınlıkta kaplamıştır. Elde ettiği kaplamaları atmosfer ortamında, 750, 800, 850 ve 900°C de sinterlemiştir. Sinterlenen numunelerin SEM ve XRD analizini yapmıştır. Sonuç olarak sinterleme sıcaklığının artmasıyla hidroksiapatitin tane boyutu ve kompakt görünümü artmıştır.

Bu çalışmada Aysel ve arkadaşı [33] elektroforez yöntemiyle Ti6Al4V üzerine hidroksiapatit kaplamıştır. Hidroksiapatiti elde etmek için fosfat kaynağı olarak $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, kalsiyum kaynağı olarak $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kullanmıştır. Elde ettiği kaplamaları simüle vücut sıvısı içinde 7, 14, 21 ve 35 gün bekletmiştir. Kaplamaların SEM, EDX ve XRD analizlerini alıp oluşan yapıların hidroksiapatit olduğunu saptamıştır.

W.S.W. Harun ve arkadaşlarının ise son olarak [34] yapmış olduğu biyomedikal uygulamalar için metalik malzemelerin üzerine hidroksiapatit esaslı kaplamaların yapışma özelliklerindeki mevcut ilerlemeyi gözden geçiren bir derleme makalesi olmuştur.

Göller ve arkadaşları hidroksiapatit ile kitosanın bir arada kullanılması ile ilgili bir çalışma yapmıştır[35]. Çünkü kitosan; biyoyumlu, biyobozunur, toksit olmayan, antitümör, antimikrobiyal ve yara iyileştiricidir. Ayrıca Demirtaş çalışmasında[36] kitosanın hücre yapışmasını ve çoğalmasını desteklediğini belirtmiştir.

Tezin Amacı ve Kapsamı

Bu tez çalışmasında, medikal uygulamalarda sıkça kullanılan sert doku implantı olan Ti6Al4V alaşımının yüzeyi hidrotermal metot kullanılarak hidroksiapatit /perlit ve kitosan kaplanması hedeflenmiştir. İlk olarak altlık malzemelerimiz 600-2000 mesh arası zımparaya tutulup daha sonra yüzey kaplaması için ultrasonik banyoda aseton, etil alkol ve distile suyla temizlenmiştir. Temizlenen yüzeyler asitle muamele edilip 5 altlık malzeme kaplamadan önce 600°C 1 saat ısıtma işlemine tabi tutulmuştur. 5 altlık ise temizleme işleminden sonra ısıtma işlemine tabi takviye elamanlarımıza göre kaplanmıştır. Elde edilen kaplamalar daha sonra ısıtma işlemine tabi

tutulmuştur. Ön ısıt işlemin ve takviye miktarının kaplamada ne gibi değışiklikler yapacağı bu tezde tartışılması hedeflenmektedir.



2. BIYOMALZEMELER

Günümüzde büyük gelişmelerin olduğu bir bilim dalı olan biyomalzeme biliminin tarihsel süreci milattan önceki yıllara dayanmaktadır. Temel olarak tıbbi uygulamalarda kullanılmakla birlikte biyoteknoloji alanında da kullanılırlar.

2.1. Biyomalzemelerin Tarihsel Gelişimi ve Genel Bakış

Biyomalzemeler kaza ve yaralanmalar sonucu kaybedilen fonksiyonların onarılması için kullanılan doğal veya sentetik malzemelerdir. Genellikle vücut sıvısıyla etkileşim halinde olan malzemelerdir. İlk biyomalzeme örneği Romalılar ve Mısırlıların kafatası yaralanmalarında kullandığı altın ve fildiştir[2, 37, 38]. Malzeme bilimi içerisinde diğer konulara göre daha yeni çalışılmaya başlanmış bir konu olsa da tarihsel gelişiminin çok eskiye dayandığı Tablo 2.1’den de görülmektedir[39]

Tablo 2.1. Biyomalzemelerin Tarihi[39]

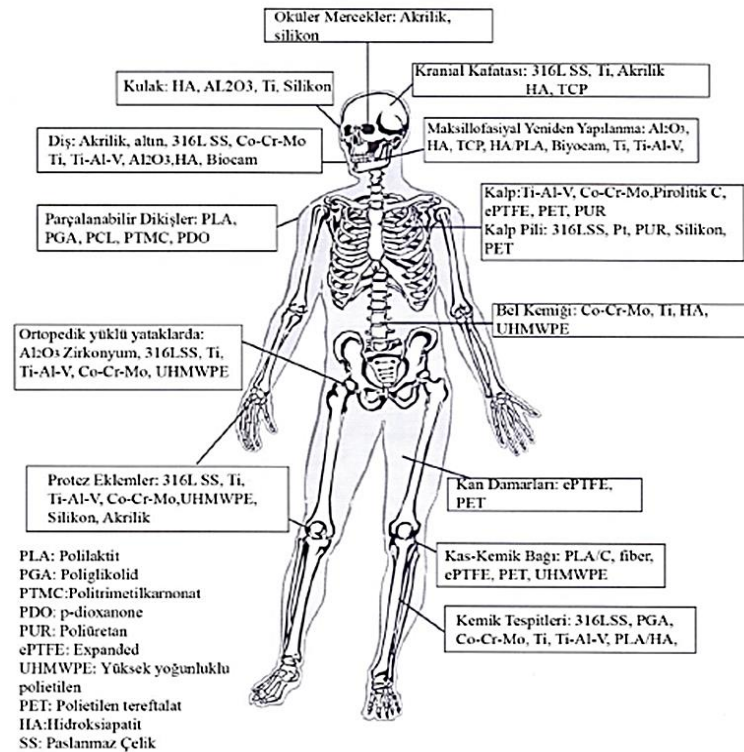
Kullandığı Yıl	Kullanılan Kişi	Kullanılan Biyomalzeme
~500 M.Ö.	Etruscan	Diş uygulamaları için altın plaka
~100 M.S.	Romalı Askerler	Demirden diş implantı
1565	Petronius	Doğuştan olan Palatum Fissumun kaplanmasında kullanılan altın plaka
17.yy	Hieronymus Fabricius	Yaralar için suturelerde kullanılan demir, altın ve bronz teller
1829	Levert	Vücuttaki metallerin vücuda uyumluluğu araştırıldı. En az tahriş gösteren: Pt En zehirli olan : Pb
1869-1883	J.Lister	Kırılan dizkapağının yerleştirilmesi için gümüş tel kullanımı ve antisepsis geliştirme
1886	H.Hansmann	İlk kemik plakası (çelik üzerine nikel kaplama)
1893-1912	W. A. Lane	Kemik kusurlarının tedavi için çelik vida ve plakaların geliştirilmesi
1909	A.Lamotte	Al, Ag ve Cu plakaların geliştirilmesi
1912	W.O’Neil Sherman	Yüksek mukavemetli V alaşımı çelikten ilk kemik plaka
>1920	Krupp	Cr-Ni ve Cr-Ni-Mo çeliklerinin geliştirilmesi
1930	Erdle	CoCr (Vitalyum) alaşımının geliştirilmesi ve alçı protezde ilk kez kullanımı
1938	P. Wiles	İlk bütün kalça protezi
1940-1950	Leventhal	Ta, Ti, soğuk şekillendirilmiş W ve Ni içeren Co alaşımlarının implant malzemesi olarak incelenmesi
>1946	J. Cotton	Ti ve Ti alaşımlarının ticari üretimi
1956	McKee and Farrar	Uzun ömürlü bütün kalça protezi

İlk başarılı sentetik ameliyatlar, iskelet sistemindeki kırıkların onarımı için kullanılan kemik plakalardır. 1930’ ların başlarında kırık tedavisinde kullanılan kobalt-kobalt ve paslanmaz çelikler ilk eklem protezleridir. İkinci dünya savaşında kokpiti çevreleyen kubbelerin kırılmasıyla yaralanan pilotta enfeksiyon görülmemesi polimerlerin yani PMMA nın kullanımı gündeme

gelmiştir. PMMA'nın kullanımı zamanla kornea ve kafatası implantlarına kadar ilerlemiştir[40-42].

1950'li yıllarda kan damarlarının ilk kez değişimi ve 1960 yıllarda ilk kalp kapakçığı değişimi yapıldı. 1960 yılından sonra özellikle biyomalzemeler büyük bir gelişme gösterdi. 19.yüzyılda biyomalzeme olarak genellikle bronz ve bakır kullanılıyordu. İlerleyen süreçte bakırın zehirleyici özelliğinin anlaşılması yeni biyomalzeme arama sürecinin başlamasına neden oldu. 1960 lı yıllarda üretilen ilk metal protezin korozyona uğraması sonucu yerine 1972 de zirkonya ve alümina kullanılmıştır. İlk saf alüminanın kullanımı 1970 lerde elektronik malzemelerde başlamıştır. 1971 yılında Fransada yapay kalça eklemlerinde kullanılmıştır. Daha sonra alüminanın aşınmaya karşı dirençli olmasının yanı sıra mekanik mukavemetinde iyi olduğunun bilinmesi üzerine Japonya'da dişçilikte ve ortopedik cerrahi işlemlerde kullanılmaya başlandı[42]. Daha sonra zirkonya ve alüminanın doku ile iyi bağ kuramaması sonucu, Hench tarafından bulunan biyocam sonucu bu sorun ortadan kalkmıştır. Ve böylece biyomalzemelerin gelişim süreci günümüze kadar gelmiştir[2, 37, 38]. Yani kısacası gelişen teknoloji ile biyomalzemeler gelişmiş ve zaman ilerledikçe malzemelerin kullanım yeri, vücut içinde uğradığı reaksiyonlar ve istenilen mekanik özellikleri gibi faktörlerde hesaplanarak çalışmalar ilerletilmiştir[43].

Şekil 2.1'de [44]bazı biyomalzemelerin vücutta kullanım yeri gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Biyomalzemelerin insan vücudundaki bazı kullanım yerleri[44]

2.2. Biyomalzemededen Beklenen Özellikler

Teşhis ya da tedavi amaçlı kullanılan biyomalzemeler günlük aktiviteler boyunca birçok değişken gerilmelere maruz kalır. Bu sebeplerden dolayı kullanılan biyomalzemenin yorulma mukavemeti, kullanım yeri ve mekanik özellikleri çok önemlidir. Ayrıca biyomalzemeler insan vücudundaki doku, kan ve diğer vücut sıvılarıyla sürekli temas halindedir. Bundan dolayı deforme olmaması, korozyona uğramaması ve istenmeyen pıhtı vb. olayların oluşmaması istenir[45]. Bu yüzden iyi bir doku uyumu için biyomalzemededen istenen özellikler vardır. Biyouyumluluğu, korozyona uğramaması, mekanik özellikleri, toksit olmaması bunlardan bazılarıdır. Bu şartlar altında biyomalzeme vücuda yerleştirildiğinde dokular ile tepkimeye girer. Bu şartlar altında bazı biyomalzemeler, vücut tarafından kabul edilmekte bazıları da reddedilmektedir. Verilen tepki toksit değilse vücutun malzemeyi kabul ettiğini yani biyoaktif ve biyoinert olduğunu anlarız[46]. Malzemenin biyoaktif olabilmesi için çevresindeki doku ile kimyasal bir arayüz oluşturması gerektirmektedir. Malzeme dokuyu değiştirmeden bir arada kalabiliyorsa biyoinerttir[47,48] Eğer tepkime toksit ise vücutun malzemeyi kabul etmeyip oradaki dokuların ölümüne sebep olduğunu anlarız. Dokuların malzemeye verdiği tepkiler Tablo 2.2’de gösterilmiştir[46, 49].

Tablo 2.2. Dokuların biyomalzemelere verdikleri tepkiler[49].

Verilen Tepki	Doku Yanıtı
Toksit	Çevre dokular ölür
Toksik olmayan/Biyolojik olarak aktif olmayan	Değişken kalınlıkta fiberimsi doku oluşturur
Toksik olmayan/Biyolojik olarak aktif	Değişken kalınlıkta fiberimsi doku oluşturur
Toksit olmayan/Emilebilir	Çevreleyen dokunun malzemenin yerini alması

2.2.1. Biyouyumluluk

Biyouyumluluk kısaca, malzeme ve vücut sıvılarının arasında kimyasal etkileşim içinde olması ve bu etkileşimin fizyolojik sonuçlarının vücuda ne kadar zarar verip vermediğidir. Bir malzemenin biyouyumlu olması canlının ortamı tarafından kabul edilmesidir. Bu yüzden biyouyumluluğun çok kesin bir tanımı yoktur. Çünkü malzemenin vücutta kullanım yeri ve ne amaçla kullanılacağı bu tanımla ilgilidir. Direkt kanla ve kemikle temas eden malzemelerin biyouyumluluk tanımları birbirinden çok farklıdır[50]. Biyomalzemeler insan vücudunun birçok alanında kullanıldığı için değişken ortamlara sahiptir. İnsan vücudundaki sıvılar dokulara göre 1-9 arası PH değeri gösterir. Yaptığımız aktivitelerde iskelet sistemimiz yaklaşık 4 MPa gerilmelere maruz kalırken, tendonlarda bu değer yaklaşık 40-80 MPa dır. Yaptığımız eylemlerde kalça eklemlerine yaklaşık ağırlığımızın 3 katı kadar yük binerken bu durum atlama sıçrama gibi durumlarda 10 kata kadar çıkabilir. Bu yüzden bütün bu şartlar düşünüldüğünde biyomalzemeler

dayanıklı olmalıdır[46]. Araştırmacılar malzemelerin biyolojik davranışlarını nitelendirmek için biyomalzeme ve biyoyumluluk sözcüklerini kullanmışlardır. Yani eğer bir malzeme biyoyumlu ise o malzeme biyomalzemedir. Biyoyumlu bir malzeme kendini çevreleyen dokuyla uyum sağlayabilen, istenmeyen etkiler (pıhtılaşma, iltihap ...) oluşturmeyen malzemelerdir[51]. Eğer biyomalzeme uyumunu genişletecek olursak iki farklı tanım kullanabiliriz. 1-Yüzeysel uyum: Biyomalzemenin bireyin dokuları ile biyolojik ve fiziksel olarak uyum sağlamasıdır. 2- Yapısal uyum: Malzemenin bireyin dokusunda mekanik davranışlarını sağlayabildiği optimum şartlardaki uyumdur[51].

2.2.2. Biyoaktivite

Bir biyomalzemenin yerleştirildiği yerdeki doku ile kimyasal bir arayüz oluşturması biyoaktivite olarak tanımlanır[52]. Kısacası biyoaktif malzeme, hücrenin karar kıldığı doku ile etkileşime girip orada hücre yayılımı, doku iyileşmesi gibi biyoaktif moleküllerin salınımını sağlar. Tablo 2.3’de [53]çeşitli biyoaktif malzemeler ve kullanım alanları gösterilmiştir. Biyoaktivitesi en yüksek biyomalzemler cam-seramikler ve seramik malzemelerdir[54]. Protez uygulamalarında, mekanik özelliklerin yanı sıra biyoaktif özellikte çok önemlidir. Biyoaktivitenin belirlenmesi için laboratuvar ortamında hazırlanan yapay vücut sıvısı(*in vitro*) kullanılır. Eğer kullanılan malzeme biyoaktif ise yüzeyinde apatit tabaka oluşumu başlayacaktır[55].

Tablo 2.3. Biyoaktif malzemeler ve kullanım alanları[53]

Biyoaktif Malzemeler	Uygulama Alanları	Medikal Uygulamaları
HAp(Hidroksiapatit) Biyocam TCP(Tri-Kalsiyum-Fosfat) HAp/TCP Metal/Polimer İçerikli Biyoaktif Moleküller	Sert Doku Tamiri(ortapedi)	Kemik Problemi Tamiri Kemik Nakli Eklem Değişimleri Kemik Değişimi Dental Uygulamalar
Kolajen Kitosan Jelatin HAp/Kolajen/Kitosan n-HAp/Kolajen	Yumuşak Doku	Estetik Büyütme Ameliyatları Yaralı Doku Tamiri Tendon ve Bağların Tamiri
DBM(Demirilize Kemik Harcı) Biyobozunur Polimerler+ HAp+ Hücreler Biyobozunur Polimerler+ Biyocam	Doku Mühendisliği	Kemik Bağlantılarının Tamiri

2.2.3. Korozyon Direnci

İnsan vücudunda çeşitli anyonlar, katyonlar, organik bileşikler ve oksijen bulunduğu için oldukça korozyona agresif bir ortamdır. Bu durumda vücudumuzda kullanılan metalik malzemeleri korozyon riskini artırır. Metalik biyomalzemelerin korozyona uğraması çevre

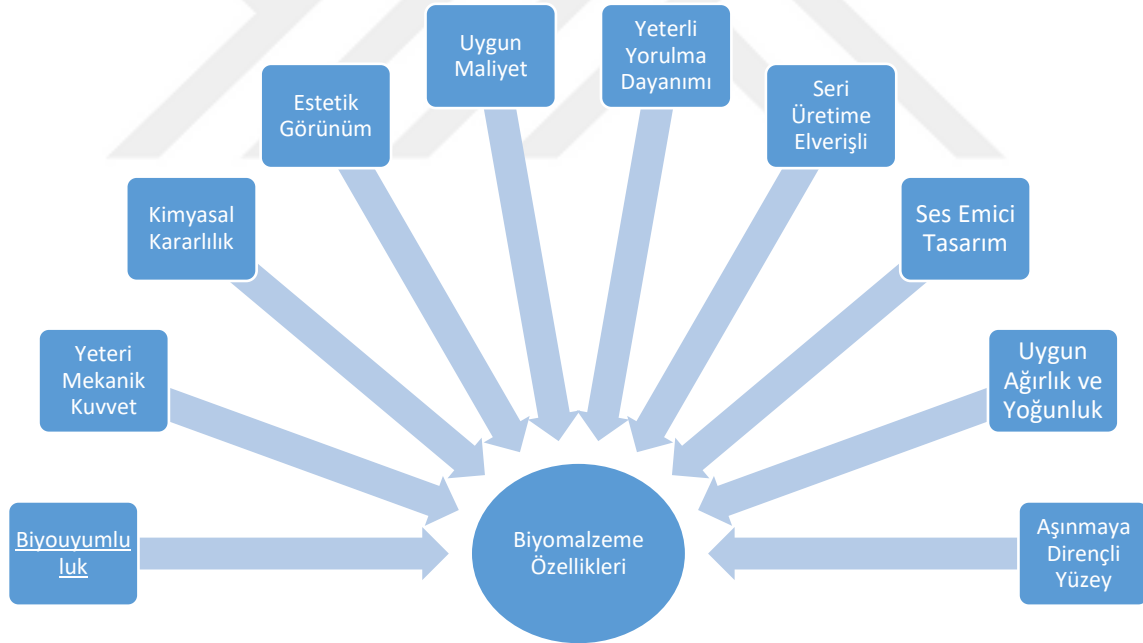
dokuların ölümüne sebep olduğu gibi, bireyde istenmeyen ölümcül sonuçlara sebep olabilir[55]. Çünkü korozyon sonucu istenmeyen artıklar toksit veya kanserojen etkide olabilir[56].

Vücut içerisinde istenmeyen korozyondan kaçınmak için metal malzeme üzerinde oksit tabakası oluşturmali ve kullanılacak malzemenin korozyon direncini iyi bilmeliyiz. Örneğin, Kobalt-krom, titanyum alaşımları korozyona karşı yüzeylerinde dayanıklı pasif bir tabaka oluştururken, paslanmaz çelik o kadar dayanıklı bir pasif tabaka oluşturamaz[57].

2.2.4. Kemiğe yakın elastiklik modülü ve mekanik özellikler

Biyomalzemede diğer önemli olan bir özellik ise kemiğe yakın elastiklik modülüdür. Eğer malzemenin elastik modülü kemiğinkinden bir kat büyük olsa bile verilecek elastik tepki uyuşmaz. Yani malzemenin enerji emme kabiliyeti kemiğe göre zayıf kalır. Kısacası malzeme ile protez uyum içinde ve aynı değerlere sahip olması şarttır[40].

Biyomalzemeden bu özelliklerin dışında; Şekil 2.2’de gösterilen özelliklerde istenmektedir[58].



Şekil 2.2. Biyomalzemelerde beklenen temel özellikler [58]

2.3. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

Günümüzde biyomalzemeler kullanım alanlarına göre metalik, seramik, polimer ve kompozit olmak üzere 4’e ayrılır. Genellikle sert dokularda (ortopedik implant vb) metalik ve seramik biyomalzemeler kullanılırken, kalp kapakçığı gibi yumuşak dokularda polimer

biyomalzemeler kullanılır[51].Biyomalzemelerin kullanımı açısından avantaj ve dezavantajlar Tablo 2.4’de gösterilmiştir. [59].

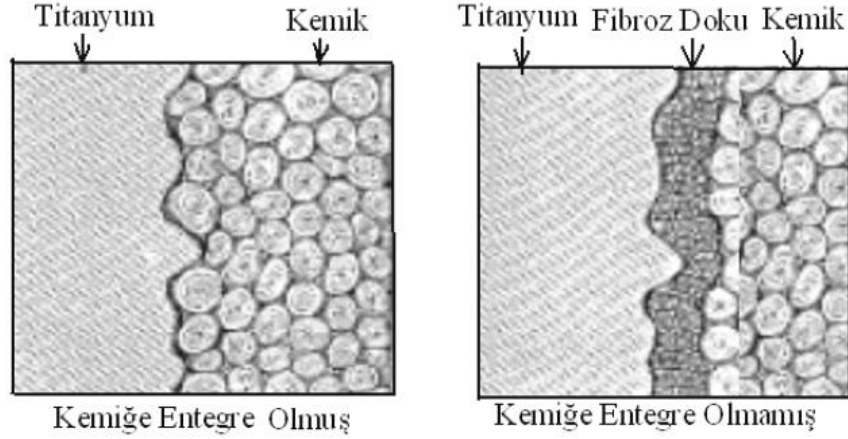
Tablo 2.4. Biyomalzemelerin kullanımı açısından avantaj ve dezavantajları [59]

Malzeme	Avantajları	Dezavantajları	Kullanım Alanları
Metaller (Paslanmaz ve Alaşımları, Co-Cr Alaşımları, Paslanmaz Çelik...)	Dayanıklı, Şekillendirilebilir, Sağlam	Korozyona uğrayabilir, Yoğunluğu yüksek	Eklem protezleri, Kemik plakları, vida, Diş implantları
Polimerler (Naylon, Silikon, Teflon...)	Elastik, üretimi kolay	Güçlü değil, zamanla deformasyona uğrar	Kan damarları, Göz içi ve kontak lensler, Kulak, burun diğer yumuşak dokular,
Seramikler(Alümina, Hidroksiapatit, Karbon)	Yüksek biyoyumluluk, inert, basma direnci yüksek	Kırılgan, elastik değil üretimi zor	Diş, kalça protezi kafası, implant kaplanması
Kompozitler	Dayanıklı, özel tasarım	Üretimi zor	Eklem implantı, Kalp kapakçıkları

2.3.1. Metalik Biyomalzemeler

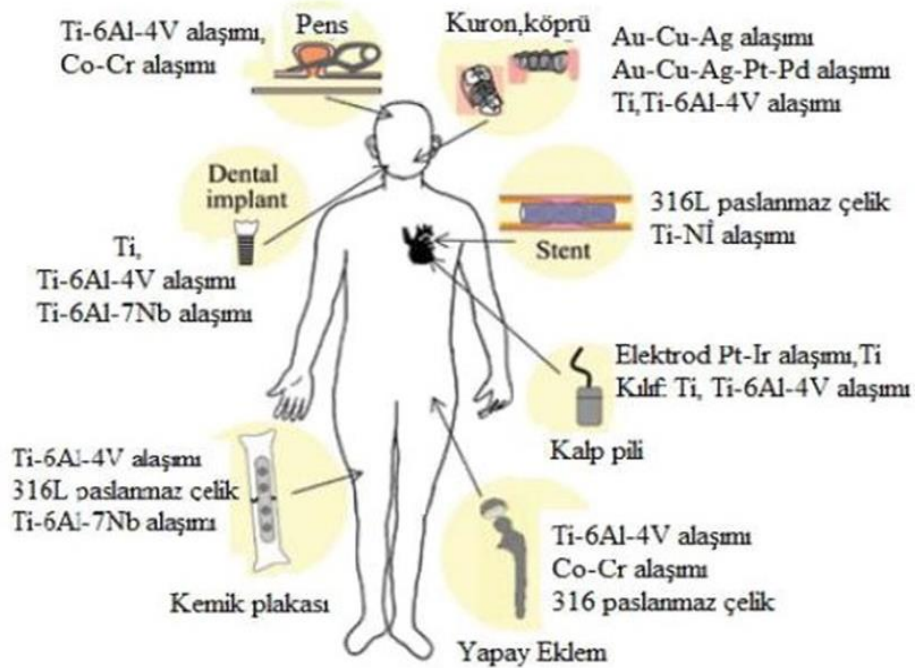
Biyomalzemeler arasında en çok tercih edilen çeşit metalik biyomalzemelerdir[60]. İnsan vücudunda kullanmak üzere yapılan ilk biyomalzeme W.D Sherman tarafından 1910 yılında kendi ismiyle adlandırdığı Sherman vanadyum plakasıdır[57]. Metalik biyomalzemeler sahip olduğu metalik bağ ve mikroyapıdan dolayı büyük öneme sahiptir[3]. Ayrıca sahip olduğu iyi elektriksel iletkenlik ve mekanik özellikler nedeniyle kalça ve diz eklemlerinde, sıkça kullanılır. Katater rehber telleri, ortodontik teller ve kulak salyangozu gibi kullanım alanları da mevcuttur[3]. Bu malzeme türünün diğer malzeme türü olan seramik ve polimerlere göre şekillendirilebilirliği, sünekliği gibi avantajları vardır[61]. Metalik biyomalzemeler belirli sürede ağır, değişken ve ani yüklemelere dayanması gibi avantajlara sahip olmasına rağmen biyoyumluluklarının düşük olması, korozyona uğraması ve alarjik tepkiler göstermesi gibi birçok dezavantajda sahiptir[46,62]. Korozyon metallerin yüzeyinde istenmeyen kimyasal reaksiyonların oluşmasıdır. Bu reaksiyonlar sonucu açığa hidroksit, oksijen ve istenmeyen bileşikler ortaya çıkar. İnsan vücudundaki akışkanlarda çözünmüş oksijen, klor ve hidroksit gibi birçok iyonlar bulunmaktadır[54]. Bu yüzden insan vücudu metalik biyomalzemeler için oldukça korozif bir ortamdır. Bu sebeplerden dolayı insan vücudunda kullanılacak metallerin *in vivo* (serum,tükürük ve sentetik tampon çözeltiler) testlerden geçmesi gerekir[2]. Metalik malzemelerin doku ile iyi bağlanamaması sonucu osteointegrasyon sınırlaması olur. Bu dokuların bağlanımını iyileştirmek için genellikle cerrahi işlemlerde hidroksiapatit kaplı titanyum alaşımları kullanılır. Bazı durumlarda bu biyomalzeme vücut içerisinde 37°C de akışkanlarla istenmeyen kimyasal

tepkimelere girerek istenmeyen yan etkiler oluşturabilir. Şekil 2.3’de kemiğe entegre olmuş ve olmamış implant gösterilmiştir[63].



Şekil 2.3. Kemiğe entegre olmuş ve fibroz dokulu kemiğe entegre olmamış resmi [63]

Günümüzde birçok metal ve alaşım olmasına rağmen bunlardan sadece bazıları vücudun korozyon ortamına uyumludur. Bu metaller paslanmaz çelikler, Co-Cr alaşımları, Ti ve alaşımları olup kullanım yerleri Şekil 2.4’de[64], bazı mekanik özellikleri ise Tablo 2.5’de gösterilmiştir[63].



Şekil 2.4. Metalik aygıtların ve metalik biyomalzemelerin kullanımı [64].

Tablo 2.5. Co-Cr alaşımları, Ti ve alaşımları Mekanik Özellikleri[63]

Biyomalzeme	Yoğunluk (gr/cm ³)	Young's Modülü (GPa)	Sertlik Vickers (kg/mm ²)	Kırılma Mukavemeti (MPa)	Basma Mukavemeti (MPa)	Yorulma Mukavemeti (MPa)
Ti	4.5	110	120-200	300-740	550	240
Ti6Al4V	4.8	120	310	860-1140	860	280-600
316 Paslanmaz Çelik	7.9	190	130-180	500-950	600	260-280
Co-Cr Alaşımları	8.3	210	300-400	665-1277	655	200-300

Paslanmaz Çelik: Karbon oranı %1 den az olan, minimum %10.5 krom içeren ve eser miktarda silisyum, mangan, fosfat içeren bir çelik türüdür. Çeliğe krom eklenmesi korozyon direncini ve ısı etkilere karşı direnci artırır. Medikal uygulamalarda kullanılan ilk paslanmaz çelik 18/8 Ni-Cr implantıdır. Bu implanta molibden eklenmesi korozyon direncini arttırmıştır. Bu çelik ASTM316 olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde kullanılan paslanmaz çelik 316L dir. İçeriği Tablo 2.6'de gösterilmiştir[41].

Tablo 2.6. Paslanmaz Çelik İçeriği[41]

Element	Kompozisyon (%)
Karbon	maks. 0,03
Magnezyum	maks. 2,00
Fosfor	maks. 0,025
Sülfür	maks. 0,01
Silikon	maks. 0,75
Krom	17,00 - 19,00
Nikel	13,00 15,00
Molibden	2,25 - 3,00
Azot	maks. 0,10
Bakır	maks.0,50
Demir	Geriye kalan

Kobalt-krom alaşımları: Günümüzde kobalt -krom alaşımları dört çeşittir. Bunlar CoCrMo, CoNiCrMo, CoCrWNi ve CoNiCrMoWFe alaşımlarıdır[65,66]. Genel olarak bunları sınıflandıracak olursak biyomalzeme olarak kullanılan kobalt-krom-molibden ve kobalt-krom-nikel-molibden olmak üzere iki türdür. CoCrMo alaşımı çok uzun süreler dişçilik ve yapay eklemlerin üretiminde kullanılır. Daha sonra geliştirilen CoNiCrMo alaşımı, CoCrMo alaşımına göre daha ağır yük taşıyan eklem ve kalça protezlerinde kullanılır. Şekil 2.5'da kalça protezine kullanılan Co-Cr alaşımı gösterilmektedir. Bu tür alaşımda ağırlıkça %65 kobalt ve kromdan oluşur. Bu alaşımların elastik modülü ve biyoyumluluğu paslanmaz çeliğinden yüksektir[64].

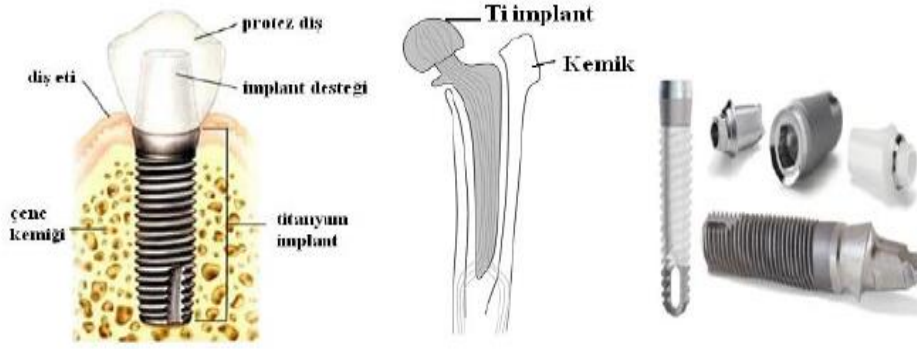


Şekil 2.5. CoCr Kalça İmplantı [67]

Titanyum ve Alaşımları: Titanyumun implant olarak kullanımı 1930 ların sonlarına doğru bulunmuştur. Saf titanyum plaka ilk kez hayvanlara Bothe ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Titanyumun yoğunluğundan (4.5g/cm^3) ve gösterdiği iyi mekanik özelliklerinden dolayı implant malzemesi olarak kullanılır. Ayrıca diğer alaşım çeşitlerine göre biyouyumluluğu ve korozyon direnci daha iyi olduğu olduğu için en çok kullanılan alaşım türüdür. Ticari olarak çoğunlukla saf titanyum (ASTM F67) ve Ti-6Al-4V (ASTM F136) implant olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Co-Cr alaşımlarına göre daha hafif oldukları için diş telleri, diş implantlarında ve diş breketlerinde çokça kullanılır[64,68,69,70]. Titanyum ve alaşımlarının en önemli özelliği paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımlarına göre manyetik özellik göstermemesidir. Buda bazı hastalıkların tanısı için kullanılan manyetik rezonans görüntüleme (NMR) ve tomografi (CT) gibi cihazların kullanılabilirliği olduğunu göstermektedir.

Titanyumun diğer biyomalzemelere göre daha ön plana çıkması osseointegrasyon özelliğinin olmasıdır. Osseointegrasyon, biyomalzemelerin çevrelerindeki dokulara kararlı bir şekilde yapısal ve kimyasal olarak bağlanabilmesidir. Çünkü metalik biyomalzemelerde en önemli sorunlardan biri çevrelerindeki dokuyla uyum içerisinde olmamalarıdır[5]. İmplant-kemik entegrasyonu olması için, implant yüzeyinin gözenekli ve pürüzlü olması gerekir. Titanyum ve alaşımları normal şartlarda yüzeyinde kısa sürede yaklaşık 10 nm kalınlığında bir oksit tabakası oluşturur. Bu tabaka elektron ve iyon geçişini engeller. Bu da titanyum tabakanın korozyon direnci kazanmasını sağlar. Mükemmel korozyon direncine sahip titanyum plaka uzun süre değişime uğramadan kalabilir. Ayrıca bu oksit tabakası osseointegrasyonu artırarak tedavinin iyileşme sürecini hızlandırabilir[71]. Genellikle titanyumun biyomalzeme olarak kullanımında yaygın iki türü vardır. Bunlardan birincisi titanyuma minimum yüzde 3,5 vanadyum ve minimum yüzde 5,5 alüminyum eklendiğinde Ti6Al4V elde edilir. Vanadyum, alüminyum gibi bazı elementler titanyumun beta fazının kararlı olmasını sağlar. Titanyumun beta fazının toksitliği az

olması nedeniyle biyouyumluluğu fazladır. Diğer bir alaşım şekil hafızalı TiNi alaşımıdır. Yani şekil yükü değiştirildiğinde ısı ile birlikte eski haline dönebilir. Bu da biyomalzeme olarak kullanımını gösterir[72]. Günümüzde yaygın kullanılan titanyum ve alaşımlarının bazı kullanımları Şekil 2.6’de gösterilmektedir.



Şekil 2.6. Diş ve kalça protezlerinde kullanılan çeşitli titanyum implantlar[73]

Metalik malzemelerin doku ile iyi bağlanamaması sonucu osteointegrasyon sınırlaması olur.

2.3.2. Polimerik Biyomalzemeler

Polimerler, tekrarlanabilen küçük birimlerin oluşturduğu uzun zincirlerin bir araya gelmesi ile oluşan moleküllerdir. Tekrarlanan birimler “mer” olarak adlandırılır. Yunanca asıllı bir kelime olan polimer çok parçalı anlamına gelmektedir[74]. Polimerlerin biyomalzeme olarak kullanım alanı çok geniştir. Çünkü diğer biyomalzeme çeşitlerine göre karmaşık şekilde üretilebilirler. Polimerler doğal veya sentetik oldukları için jel, boncuk, film, nanopartikül ve lif gibi farklı biçimde kullanılabilirler[71]. Polimerlerin çoğu kristal yapıda değildir. Kristal yapıda olanlar, kristal yapıda olmayanlara göre özgül ağırlıkları daha fazla ve mukavemetleri yüksektir. Polimerlerin biyomalzeme olarak kullanımında istenilen özelliği biyouyumluluk, uygun mekanik ve kimyasal özellikler, steril edilebilme ile işlenebilmedir[57]. Ancak polimerler istenilen bu özellikler dışında birçok dezavantaja sahiptir. Bunlardan bazıları ortopedik uygulamalarda yetersiz mukavemette kalmaları, sıvı ile temaslarda şişme eğilimi göstermeleri ve zehirli ürün salgılama gibi kullanımlarını sınırlayan bazı dezavantajlara sahiptirler[51].

Doğal polimerler biyolojik olarak üretilirler. Bunlardan bazıları kollajen, elastin, jelatin, aktin gibi proteinler; kitin, selüloz ve nişasta gibi polisakkaritler ve DNA, RNA gibi polinükleotidlerdir. Bu polimer çeşiti karmaşık ve üretim maliyeti yüksek olduğu için çok üretilmemektedir. Biyolojik olarak üretildikleri için toksit özellik göstermez ama biyobozunur

olması en büyük dezavantajdır[2]. Diğer bir polimer türü olan sentetik polimerler ikinci dünya savaşından sonra üretilmeye başlanmıştır[75]. Sentetik polimerlerin kullanımı biyomedikal alanda daha kolaydır. Sentetik polimerler, doğal polimerlere göre daha kararlı özellik gösterirler ve daha iyi mekanik özelliklere sahiptirler. Sentetik polimerlere daha geniş aralıkta şekil verilir. Çünkü doğal polimerler yüksek sıcaklıklarda yapısını bozabilir. Son zamanlarda her iki polimerin karıştırılması ile yeni bir tür polimer elde edilmiştir. Elde edilen bu polimer türü doğal ve sentetik polimere göre daha biyouyumlu olup mekanik özellikleri daha iyidir[76]. Tablo 2.7’de yaygın olarak kullanılan polimer biyomalzemeler ve uygulama alanları verilmiştir[57].

Tablo 2.7. Polimer biyomalzemeler ve uygulama alanları[57]

Polimer Çeşidi	Uygulama
Polivinilklorür(PVC)	Kan ve solüsyon torbası, diyaliz gereçleri, cerrahi paketler, kanül, katater şişesi
Polietilen(PE)	Katater, ortapedik implanlat
Polipropilen(PP)	Yapay damarlar, dikiş malzemeleri
Polimetil-metakrilat(PMMA)	Kemik dolgu malzemesi, göziçi lensler
Polistiren(PS)	Filtreler, doku kültür kapları
Polietilen-tereftalat(PET)	Dikiş ipi, yapay damarlar, kalp kapakçığı
Polietrafloraetilen(PTFE)	Katater, yapay damarlar
Poliüretan(PU)	Film ve boru sistemleri
Poliamid(Naylon)	Katater ve dikiş ipliği

2.3.3. Kompozit Biyomalzemeler

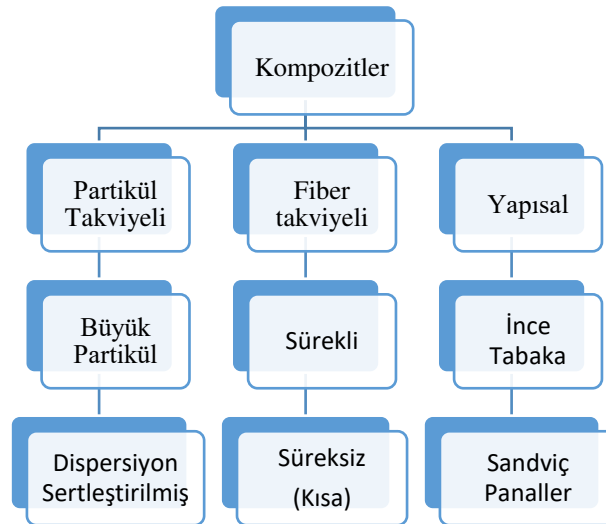
Tek başına malzemenin sağlayamadığı özellikleri karşılayabilmek için kompozit malzemelerden yararlanılır. En az iki ya da daha çok malzemenin bir araya gelerek üstün özellikler sergilemesine kompozit malzeme denir. Kompozit malzemeler, matris ve matris fazını mekanik açıdan destekleyen takviye fazından meydana gelirler. Bu her iki bileşen bir arayüz ile birbirinden ayrılır[42,77]. Kompozit malzemelerin üretilminde geliştirilmesinde hedeflenen birçok özellik vardır.

- Korozyon direnci
- Mukavemet
- Yüksek sıcaklık dayanımı
- Isıl iletkenlik

- Yorulma dayanımı, Aşınma direnci
- Rijitlik
- Ses tutuculuk/yutuculuk
- Ağırlık
- Görünüm(estetik)
- Fiyat[78]

Verilen bu özelliklerin hepsi aynı anda elde edilmez ve bir uygulama için buna gerek yoktur. Ancak istenilen özellikleri elde etmek için; üretim yöntemi, uygun matris ve takviye, diğer şartlar çok önemlidir[79].

Matrisin kompozit yapısına önemli katkıları bulunur. Örneğin matris, takviye edilmiş malzemeyi çevreler ve onun belirli pozisyonunda kalmasını sağlar. Malzeme üzerine bir yük uygulandığında matris bu yükü takviye elamanına iletir. Takviye elamanı ise kompozite eklendiğinde matrisin fiziksel ve mekanik özelliklerini iyileştirir[80]. Kompozit malzemeler birden fazla içerik bulundurduğu için diğer biyomalzeme çeşiti olan metaller, seramik ve polimerlere göre daha karmaşıktır. Bu yüzden kompozit malzemelerin üretiminde faydalanan malzeme türünün çeşitlilik göstermesinin yanı sıra, eklenen malzemelerin içeriği, miktarları ve morfolojileri farklılık gösterebilir. Kompozit yapıyı etkileyen faktörler arasında bileşen türü, miktarı, bileşenler arasındaki etkileşim ve takviye elemanın morfojik-geometrik yapısı vardır[42,77]. Eklenen takviye malzemesine göre 3'e ayrılırlar. Şekil 2.7'de verilen takviyeler; metal, seramik ve polimer matrisler ile birleşerek kompozitleri meydana getirirler[82].

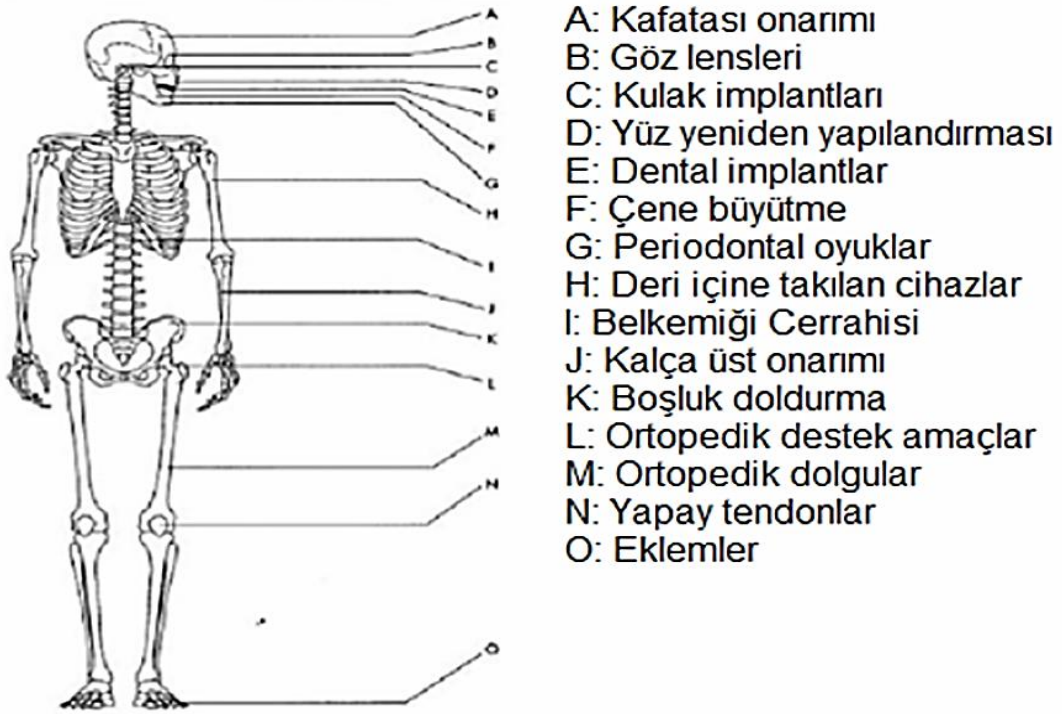


Şekil 2.7. Kompozit Malzemelerin Sınıflandırılması[81]

2.3.4. Biyoseramik Biyomalzemeler

Seramikler, asırlar önce ateşin bulunmasıyla kilin seramik çanağa dönüştürülmesiyle başlayan yolculuğu bugün yeni tekniklerle çok farklı boyutlara gelmiştir. Seramiklerin vücutta zarar almış ve hasar görmüş yerlerinde kullanılması için özel tasarımı seramikler geliştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda kullanılan seramikler biyoseramiklerdir. Biyoseramikler birkaç şekilde hazırlanabilir. Polikristalin yapılı (alümina ve hidroksiapatit), biyoaktif camlar, biyoaktif cam seramikler ve biyoaktif kompozitler (polietilen-hidroksiapatit). Biyoseramiklerin özellikle sağlık sektörünün birçok alanında kullanımı mevcuttur[2]. Doku kapları, gözlük camları, endoskopideki optik fiberler, teşhis cihazları ve hatta bazı tümör tedavilerinin için geliştirilen cam malzemelerde kullanılır[64,83].

Seramik malzemeler kırılğan olmaları, gözenekli olmaları, çekme kuvvetlerinin ve darbe dayanımlarının düşük olmasına rağmen biyomalzeme olarak kullanılmıştır. Bu özelliklerinin yanı sıra yüksek aşınma dayanımı, termal iletkenlik ve yüksek elastik modülü sayesinde yük taşıyan uygulamalarda (kalça protezi) ve diş endüstrisinde yaygın olarak kullanılır[84]. Bu özelliklerinin yanı sıra metalik malzemelerin üstüne seramiklerle kaplama yaparak çevre dokuların gelişimi ve implant-doku arasında bağlanmayı sağlar[85]. Biyoseramiklerin kullanım alanları Şekil 2.8’de gösterilmektedir[86].



Şekil 2.8. İnsan Vücudundaki Biyoseramikler[86]

Bir biyoseramik malzemeden istenen özellikler şunlardır;[87-89]

- Biyouyumlu olmalı
- Toksik etki göstermemeli
- Alerjik reaksiyonlar vermemeli
- Kanserojen etki ve iltihap oluşumuna neden olmamalıdır.

Biyoseramikler, temasda oldukları doku ile etkileşime girerler. Bu etkileşim 3 şekilde adlandırılır; biyobozunur, biyoinert ve biyoaktif. Biyoseramik malzemenin türü değişse de hedefleri hasarlı dokuyu onarmak ve bireylerin sağlığına yeniden kavuşmasını sağlamaktır[90].

Biyoinert Biyoseramikler

Çok uzun sürelerdir araştırma-uygulama alanına sahip biyoinert seramiklerin kullanımı kemik sabitleme vidaları ve kemik dolgu malzemesi olarak ilk kez Japonya’da kullanılmıştır. Biyoinert seramikler kimyasal açıdan kararlıdır ve bu tür malzemeler doku ile mekanik birleşme sergilerler[91]. Kararlı olmaları nedeniyle malzeme ve doku arasında hiçbir istenmeyen yapı oluşturmazlar. Bu durumda malzemeye yüksek oranlarda biyoinertlik kazandırır. Biyoinert seramikler dokuyla etkileşime geçer geçmez ipliksi bir kapsül oluşturur ve bu kapsül malzemenin etrafını sarar. Bu kapsülün kalınlığı, kullanılan biyoinert seramik malzemeye göre değişir. Bu kapsül dokudaki büyüme hücrelerini malzemeye doğru ilerlemesini önlediği için yeni dokuların oluşmasına izin vermez. Yani kapsül malzeme ve doku arasında sınırlayıcı bir görev görür. Bu özelliğine rağmen organizmalara karşı hiçbir toksik özellik sergilemez ve malzeme ile doku arasında morfolojik sabitlemeyi gerçekleştirir[92]. Metallerin ve polimerlerin çoğu bu tür arayüzey reaksiyonlar oluştururlar. Eğer bu tür implantların, implantasyon sabitleştirmesi düzgün bir şekilde yapılırsa doku-implant arasında hareketlenmeler olmaz ve işlem başarılı sayılır. Ama bu implantlar ani yüklemelere maruz kaldığında doku-implant arasındaki arayüzeyde hareketlenmeler olur ve lifsi kapsül tabakanın kalınlığı birkaç mikrona ulaşabilir. Bu durumlarda implant-doku arayüzeyi arasında gevşemeler olur ve bu durum klinik açıdan başarısızlıklara yol açar. Bu başarısızlıklar, implant malzemesinin kırılması veya implantın temas halinde olduğu kemiğin kırılmasıdır[64,70]. Yoğun ve gözenekli yapıları alüminyum oksitler, zirkonya ve tek fazlı kalsiyum-alüminatlar en çok kullanılan biyoinert seramiklerdir. Biyoinert seramiklerden en çok bilineni alüminadır (Al_2O_3). Yüksek saflıktaki(%99) alümina biyouyumludur ve yüksek aşınma direncine sahiptir. Ayrıca mükemmel korozyon dayanımı nedeniyle diş ve kalça ve diş implantlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Benzer şekilde zirkonya da (ZrO_2) çeşitli tıbbi uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır[93]. Alüminanın zirkonyadan farkı daha yüksek çatlama ve bükülme direncine sahip olmasıdır. Ayrıca zirkonyanın yapısında uranyum, toryum gibi yarılanma ömrü çok uzun radyoaktif elementler olduğu için bunların uzaklaştırılması pahalı ve zor bir işlemdir[40,54].

Biyobozunur Biyoseramikler

Vücut içerisindeki yerini, etrafını saran dokulara bırakan biyoseramiklere biyobozunur denir. Böylelikle biyoemilir olan malzeme dokuyla bir olur ve ayırt edilemeyecek hale gelir. Biyobozunur biyoseramiklerin bozunması ve kemik yapısının oluşması aynı zamanda olmalıdır. Gözenekliliğin artması ile biyobozunur malzemenin vücut içinde bozunması hız kazanır. Kısacası biyobozunur biyoseramikler biyolojik olarak çabuk yıkıma uğrarlar ve parçalandıktan sonra doğadaki döngüsüne katılan malzemelerdir. Bilinen en yaygın biyobozunur malzeme trikalsiyum fosfattır. (TCP) Trikalsiyum fosfatın Ca/P oranı 1.5'tir[94].

Biyoaktif Biyoseramikler

Biyoaktif seramik malzemeler ile ilk tanışmamız 1970'li yıllarda olmuştur. 1967 yılında Larry Hench yaptığı araştırmalarda cam ve seramik malzemenin bileşiminin biyomalzeme olarak kullanılacağını keşfetti ve diğer çalışmalarda bununla birlikte başladı. Biyoaktif seramiklerin bulunmasıyla, biyoinert malzemelerin doku ve sıkı bağlar gibi yetersiz kaldığı hususların elimine edileceğini göstermiş oldu[91].

Biyoaktif malzemelerin tasarlanma sebebi özel biyolojik fonksiyonları yerine getirmek içindir. Biyoaktif seramikler çevresindeki dokular ile doğrudan sıkı bağ kurdukları için, biyoinertler gibi lifsi kapsül tabaka oluşturmazlar. Yani malzemeler gevşeme göstermezler. Ayrıca biyoaktif seramiklerin biyolojik aktiviteleri yüksek olduğu için dokunun hücrelerine doğru büyümeye eğilimlidirler[91]. İmplant malzemeleri ile etkileştiklerinde seramiklerin yüzeyinde çözünme veya iyon değişimi olur. Buda malzeme yüzeyinde protein ve biyolojik moleküllerin absorpsiyonunu sağlayarak hücre büyümesine katkı sağlar[93]. Biyoaktif seramiklerin sunduğu en önemli avantaj 'osteointegrasyon' olarak adlandırılan kemikle bütünleşmedir. Kemikğin onarımı, yenilenmesi ve desteklenmesi gibi durumlarda malzeme kemik dokuları ile aktif bağ kurarak bir bütünlük oluşturur. Bunlar tedaviye daha hızlı ve ağrısız cevap verme, mükemmel biyoyumluğu nedeniyle uzun süreli rahatlık sağlamasıdır[91]. Biyoaktif malzemeler genellikle blok, granüllü ve gözenekli yapılara sahiptir. Biyoaktif malzemelere örnek olarak biyocamlar ve hidroksiapatit verilebilir. Biyoaktif seramiklerin kırılğan olmaları ortopedik açıdan zayıf kalan özelliğidir[46,75]. Tablo 2.8'de biyoseramik malzemelerin doku ile etkileşimi ve malzeme örnekleri verilmiştir.

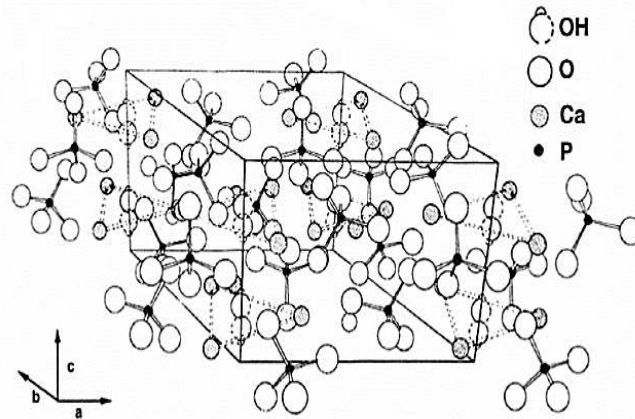
Tablo 2.8. Seramik biyomalzemelerin doku ile etkileşimlerine göre ayrılması[61]

Biyomalzeme Türü	Doku ile Etkileşimi	Biyomalzeme Örnekleri
Biyo inert	Mekanik bağ	Al, Zr, Ti oksitler
Biyo aktif	Kimyasal bağ	HAp, biyoaktif cam, cam seramikler
Biyobozunur	Yer değiştirir	TCP (Trikalsiyum fosfat)

3. HİDROKSİAPATİT

Biyoaktif seramiklerden olan ve kalsiyum fosfatların en bilinen mineral olan hidroksiapatit apatit ailesinin bir üyesidir. Apatit kelimesini ilk kez Alman jeolog Abraham Gottlob Werner tarafından kullanılmış olup, anlamı Latince ‘apate’ den gelmiş olup yanılma/aldanma anlamına gelir. Apatit benzer yapılara sahip bileşenler ailesidir. Bu ailedeki üyelerin kompozisyonu yanı olmak zorunda değildir. Bu aileyi ifade eden formül $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH},\text{F})_2$ şeklindedir. Hidroksiapatitin genel formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ olup, kemik ve doku büyümesini sağlayan bir malzemedir. Hidroksiapatit gözenekli bir yapıya sahiptir ve bu gözenekli formlar kemiğin gelişip yenilenmesini destekler. Ayrıca bu gözenekli yapı vücut sıvılarının malzeme ile direk temasını sağlar. Poroz yapılar, yoğun yapılara göre mekanik açıdan daha zayıf özellikler sergilese de kompozitlerin kullanımı bu soruna çözüm olmuştur[95-97]

Hekzagonal kristal yapıya sahip olan hidroksiapatitin latis parametreleri (a,b: 0,9432 nm) ile (c: 0,6101 nm) değerindedir. Sahip olduğu kristal yapısında arayer ve yeralan iyonları bulunur. Bu katyonik ve anyonik boşluklar sayesinde apatit yapılara çok sayıda farklı iyon takviye edilebilir. Apatit yapılarda bulunan bu özellik sayesinde çok çeşitli hidroksiapatit üretmeyi mümkün kılar[51,62]. Hidroksiapatitin bileşimi göz önünde alındığında ağırlıkça %39.84 kalsiyum ve ağırlıkça %18.52 fosfor içerir[91]. Ayrıca az miktarda olsa da karbonat başta olmak üzere Mg^{+2} , Na^+ , Fe^{+2} , HPO_4^{-2} , F^- ve Cl^- gibi farklı elementler de içerir[98]. Hidroksiapatite ait kristal yapı Şekil 3.1’de gösterilmiştir[97]. Yetişkin bir bireyin kemiğinde ise ağırlıkça %34.8 kalsiyum ve ağırlıkça %15.2 fosfor içerir. Buda kemiğin yoğunluğunu ve mukavemetini sağlayan yapıların kalsiyum, fosfat yani hidroksiapatit olduğunu gösterir. Hidroksiapatit, en iyi mukavemet ve çözünme direncinin Ca/P oranı 1.67 iken elde edildiği görülmüştür. Bu oranın düşmesi ile kalsiyum ve fosfatın çözünürlüğü azalır[99]



Şekil 3.1. Hidroksiapatitin kristal yapısı[97]

Dişin kemiğinde ve minesinde, doğal kemiğin yapısında hidroksiapatitin bulunması onu biyolojik açıdan önemli kılar. Bu nedenle hidroksiapatit sığır ve koyun kemiklerinden, kabuklu deniz hayvanları gibi doğal yollardan üretilebilir. Ancak üretilen bu hidroksiapatit stokiometrik değildir ve yapısında Ca eksikliği mevcuttur. Ca yerine karbonat grubu $(CO_3)^{2-}$ yer almaktadır. Bu tür apatitlere karbohidrokensiapatit denir[91]. Kemiğe, diş minesine ve hidroksiapatite ait bileşimler Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Hidroksiapatit, kemik ve diş minesi kimyasal bileşenleri[99]

Bileşenler (%)	Diş Minesi	Kemik	Hidroksiapatit
Kalsiyum, Ca	36,0	34,8	39,6
Fosfor, P	17,7	15,2	18,5
Ca/P (molar)	1,62	1,65	1,67
Sodyum, Na	0,5	0,7	eser miktarda
Potasyum, K	0,08	0,03	eser miktarda
Magnezyum, Mg	0,44	0,55	eser miktarda
Karbonat, CO_3	3,2	5,8	-
Flor, F	0,01	0,02	-

Hidroksiapatit; kemiklerin ana bileşeninin %70’ini oluşturduğu için kalsiyum ortofosfatlar arasında önemli bir fazdır. Hidroksiapatit biyoçözünürlük ve biyoaktivite özelliklerinin yanı sıra poroz bir yapıya sahip olduğu için kemik büyümesine olanak sağlar. Doğal kemik yapısının ve hidroksiapatitin benzerliği Şekil 3.2’de SEM görüntülerinde[100] verilmiştir. Genellikle scaffold malzemesi olarak ve tıp alanında farklı alanlarda kullanılır. Tümör cerrahisinde kemik boşluklarını doldurmak için, dişçilikte ve implantların kaplanması kullanılır[101,102]. Şekil 3.3’de hidroksiapatitin çene cerrahisinde scaffold kullanımı gösterilmiştir.

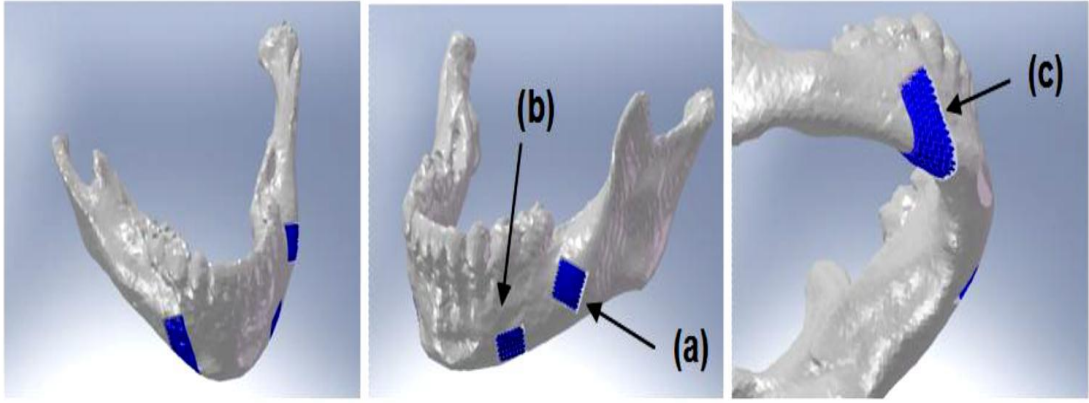


(a)



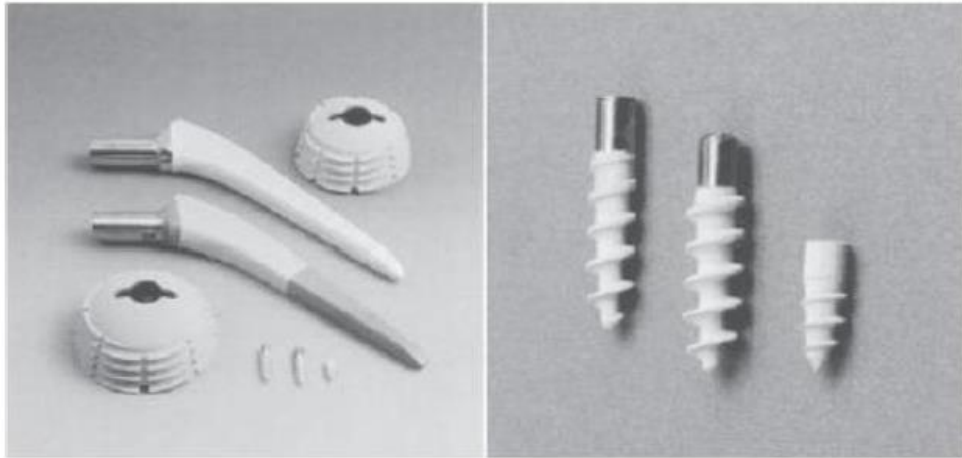
(b)

Şekil 3.2. a)Doğal kemik yapısının ve b)hidroksiapatitin SEM görüntüsü[100]



Şekil 3.3. HA'ten yapılmış scafold çene implantı kullanım örneği[69]

Hidroksiapatit biyoaktif özellik gösterdiği için vücuttaki yumuşak dokularla bağ yapar ve implantların kaymasını engeller. Bu durumda vücut implantı kabul eder ve tepki vermez[54]. Hidroksiapatit gevrek yapıda olduğu için kırılma özellik sergiler. Bu özelliğinden ötürü yüksek dayanım istenen yerlerde tek başına kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle yüke maruz kalmayan küçük implantlar ya da az miktarda yük uygulanan poröz implantlar halinde kullanılır. Diğer bir kullanım yeride dolgu malzemesi olarak, kaplama şeklinde ya da toz formda kullanımını mümkün kılmaktadır. Kaplamaların kullanımının ve çeşitlerinin artması günlük hayata entegre olmayıda etkilemiştir. Şekil 3.4'de hidroksiapatit kaplamaların uyluk kemiği ve diş uygulamaları görülmektedir[83]. İnsan ve hayvan vücutuna yerleştirilen hidroksiapatitler bağışıklık sistemlerine etki etmezler ve toksit etki göstermezler[91, 103, 104]. Hidroksiapatite ait mekanik, fiziksel ve bazı biyolojik özellikler Tablo 3.2'de verilmiştir[105].



Şekil 3.4. Hidroksiapatit kaplamaların uyluk kemiği ve diş uygulamaları[83]

Tablo 3.2. HAp nın fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri[105]

Özellik	Değer
Molekül Formülü	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$
Ca/p Oranı	1,67
Kristal Yapı	Hekzagonal
Young Modülü(GPa)	80-110
Elastik Modülü(GPa)	114
Baskı Dayanımı(MPa)	400-900
Gerilme Dayanımı(MPa)	115-200
Yoğunluk(g/mm ³)	3,16
Kırılma Dayanımı(MPa ml/2)	0,7-1,2
Sertlik(HV)	600
Bozulma Sıcaklığı(°C)	>1000
Erime Noktası	1614
Dielektirik Sabiti	7,40
Isıl İletkenlik(W/cmK)	0,013
Biyoaktiflik	Yüksek
Biyouygunluk	Yüksek
Biyobozunma	Yüksek
Hücrel Uygunluk	Yüksek
Kemik İletkenliği	Yüksek

3.1. Hidroksiapatit Kaplama Teknikleri

Günümüzde hasta sayısının ve beklentilerinin artması ile ortopedi alanında sürekli gelişmelere sebep olmuştur. Ortopedik alanında rastlanan sorunlar stabilite kaybı, enfeksiyon, aşınma, periprostetik kırılma, doku uyumsuzluğu gibi durumlardır[106].

Ortopedik cerrahinde implantasyon tedavilerinde yüksek dayanım ve mekanik özelliklerinden dolayı metal ve alaşımları kullanılır. Genelde titanyum ve alaşımları diğer metallere göre daha biyoyumlu olduğu için implantasyon tedavilerinde sıkça kullanılır. Fakat kaplamasız kullanıldığında her zaman garanti sonuç vermez. Kaplamasız titanyum alaşımları doku ara yüzeyinde enfeksiyon oluşturabilir[106]. Bu durum implantın kullanım ömrünü ve osseointegrasyonun oluşumunu azaltır. İstenmeyen diğer bir durum ise doku ile implant arasında zayıf bağın oluşmasıdır. Bu durumda lifsi tabaka meydana gelir ve tabaka içinde boşluklar oluşur. Oluşan boşluklar doku ve implantın birbirinden bağımsız hareket etmesine sebep olur. Bu durumda implant çabuk deforme olur ve operasyonun yeniden olması gerekebilir[107]. Böyle durumların engellenmesi için metal yüzeylerin ileri teknoloji seramiklerle kaplanması gündeme gelmiştir. Ortopedik uygulamalarda kimyasal bakımdan kemiğe benzerliği ile hidroksiapatit sıkça kullanılır. Biyoyumluluğu ve biyoaktifliği sayesinde metal alaşımların hidroksiapatitle kaplanması ve kaplama yöntemiyle ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Bu kaplama

yöntemlerini kalsiyum fosfat tabanlı olarak Sergey V. Dorozhkin termal püskürtme, buhar biriktirme, yaş ve diğer kaplama teknikleri olmak üzere 4 ana başlıkta toplamış Tablo 3.3'de ki gibi sıralamıştır[27,108].

Tablo 3.3. Kalsiyum fosfat tabanlı malzemelerin kaplanmasında kullanılan teknikler[108]

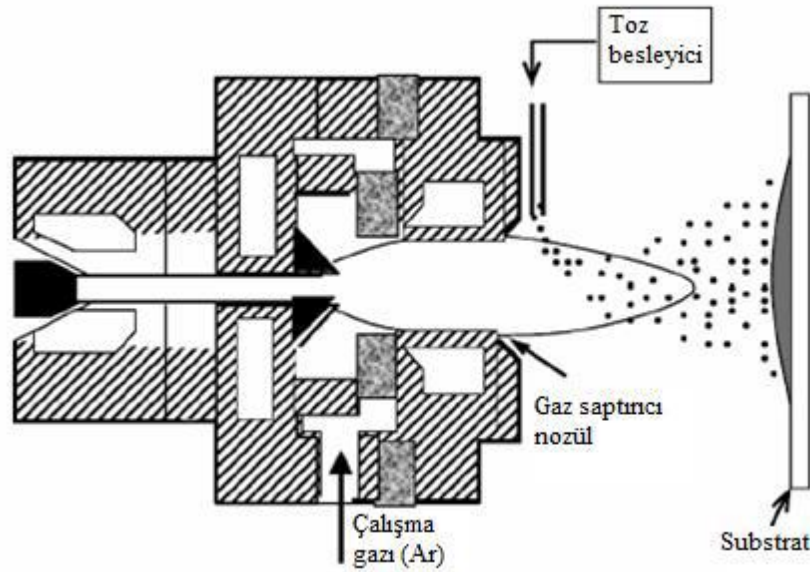
1-Termal Püskürtme Teknikleri	4-Diğer Kaplama Teknikleri
Plazma Sprey	Sıcak İzostatik Presleme
Yüksek Hızlı Oksijen Yakıtlı Püskürtme(HVOF)	Aerosol-jel Kaplama
2-Buhar Biriktirme Teknikleri	Aerosol Kaplama
İyon Demet Destekli Biriktirme	Soğuk Sprey
Darbeli Lazer Biriktirme	Lazer Eritme
RF Magnetron Biriktirme	Sıvı Faz Lazer Biriktirme
ECR Plazma Biriktirme	Elektrosprey Kaplama
Metal-Organik Kimyasal Buhar Biriktirme(MOCVD)	Oto-katalitik Kaplama
Moleküler Öncü ve Termal Ayrışma	Çift Katmanlı Kapsül Hidrotermal Presleme
3-Yaş Teknikler	Patlatma Tabancası Püskürtme
Elektroforetik Kaplama	Patlatarak Kaplama
Elektrokimyasal Kaplama	İletim Lazer Kaplama
Sol-jel Kaplama	Lazer Kaplama
Biyomimetrik Kaplama	Lazer ile Net Şekillendirme(LENS)
Daldırılabilir Kaplama	Matris Destekli Lazer Darbeli Buharlaştırma(MAPLE)
Savurılabilir Kaplama	Seçimli mikro-dağıtım
Hidrotermal Kaplama	Toz Katkılı Elektro Erozyon(PMEDM)
Termal Tabaka Biriktirme	Mekanokimyasal Sentez veya Bilyalı Çarpma Tekniği
Mikro Ark Oksidasyonu(MAO)	Döngüsel Elektrodezi
Alternatif Islatma	Döngüsel Spin Kaplama
	Bio-Aracılı Biriktirme
	Emülsiyon Yolu
	Çamur İşleme
	Kayma Kiplaması
	Çözücü Buharlaştırma ile Çökelme

Kalsiyum fosfat tabanlıların kaplaması ilk kez buhar biriktirme yöntemiyle yapılmıştır. Şuan da endüstriyel anlamda en çok kullanılan hidroksiapatit kaplaması plazma spreyi yöntemidir. Ek olarak sıçratma yöntemi, daldırma yöntemi, sol-jel yöntemi, elektroforetik çöktürme yöntemi, darbeli lazer çöktürme yöntemleri sık kullanılan diğer yöntemlerdir[86,106,107,1009-111] .Hidrotermal yöntem diğer yöntemlere göre son zamanlarda literatürde kullanılan bir yöntemdir.

3.1.1. Plazma Sprey Kaplama

Bu kaplama metodu, metallerin çeşitli tozlarla kaplanarak oksitlenmeye, aşınmaya, korozyona ve ısıya daha dayanıklı hale gelmesinde kullanılan en yaygın termal sprej kaplama yöntemidir. Bu yöntemle oluşturulan seramik kaplamalar birçok metalden daha iyi aşınma ve

erozyon direncine sahiptir. Bu yüzden aşınma direncinin istendiği dizel motor uygulamalarında sıkça kullanılır. Bu kaplama yöntemi hidroksiapatit kaplamalar için endüstride en çok kullanılan yöntemdir[86]. Şekil 3.5’de gaz tipi plazma sprej kaplamanın şematik hali verilmiştir. Kaplama ile altlık arasındaki yapışma mukavemeti kaplama proses şartlarına ve altlık malzemenin yüzey özelliklerine bağlıdır. Bu kaplama türünde kaplamanın yapılması için gereken enerji plazmadan sağlanır. Hidroksiapatit tozları plazma alevine (3000°K ’e kadar) püskürtülür ve argon gibi taşıyıcı bir gazla erimiş hidroksiapatit gazı altlık malzemenin yüzeyine beslenir. Tabaka hızlıca katılır ve işlem hızlı soğutma ile son bulur. Bu kaplama türüyle yapılmış hidroksiapatit kaplamaların kalitesi üç faktöre bağlıdır: beslenen tozun özelliğine, altlık malzeme ve sprej parametreleri. Beslenen tozun saflığı, mikroyapısı, morfolojisi, kristalinetesi ve porozitesi kaplamanın kalitesini etkileyen önemli faktörlerdir. Genelde kaplama için saf ve kristalini yüksek hidroksiapatitler seçilir. Buna rağmen hidroksiapatit tozu yüksek sıcaklıkla karşılaştığında bozulabilir ve tri-kalsiyum fosfat, tetrakalsiyum fosfat, kalsiyum oksit gibi farklı fazlar ortaya çıkarabilir. Bu durumda hidroksiapatit tabakası düşük kristaliniteye sahip olur ve fiziksel şartlarda hidroksiapatit çözünmesi büyük oranda artar[3, 106,112].



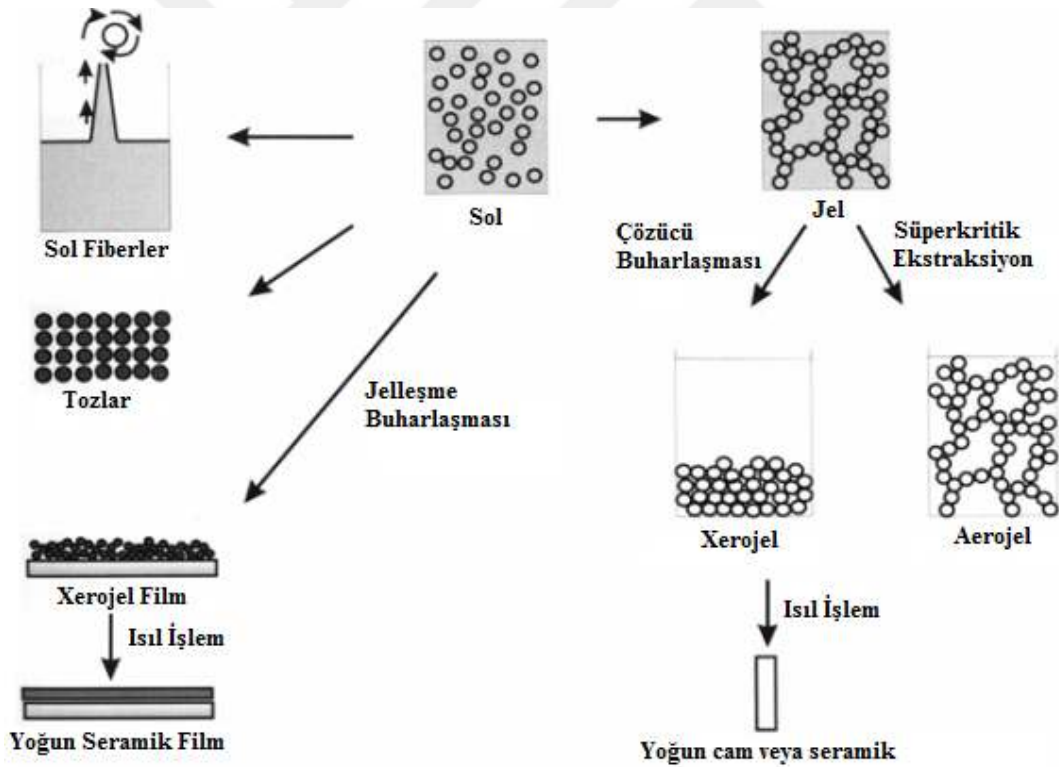
Şekil 3.5. Plazma sprej yönteminin şematik görüntüsü[112]

Bu kaplama türü endüstride çok kullanılmasına rağmen bazı dezavantajlara sahiptir. Plazma spreji yöntemini, yüksek işlem sıcaklığı, safsızlık, ani soğutma gibi faktörler kısıtlar[112].

3.1.2. Sol-Jel Yöntemi

Bu yöntem, farklı yapılardaki inorganik malzemelerin oda sıcaklığı gibi düşük bir sıcaklıkta hazırlanması sağlayan bir tekniktir. Bu teknik için solüsyonun hazırlanması, solüsyonun jelleştirilmesi ve sıvının giderilmesi gerekir. Sol, sıvı ya da çözeltideki katı partiküllerin kolloidal süspansiyon halde bulunmasıdır. Jel ise bu kolloidal partiküllerin çöktürülmesi ile oluşan ve çok miktarda su içeren çökeleklerdir. Jel katı ve sıvı arasındaki ara bir fazdır. Burada kolloidal olarak adlandırılan tanecikler gözle görülmeyecek kadar küçük taneciklerdir(500nm ve daha altı)[110]. Bu yöntemle yapılan kaplamaların birçok avantajı vardır. Moleküler ölçekte karıştırılarak stokiyometrik, homojen ve saf bir kaplamaya neden olur. Ayrıca yüksek yüzey alanlarına sahip küçük partikül boyutlarından dolayı düşük ateşleme sıcaklıklarına neden olur. Ve en önemli avantajı düşük sıcaklıkta yapıldığı için hidroksiapatit kaplamalarda plazma sprej yönteminde görüldüğü gibi faz dönüşümleri gözlenmez.[113].

Şekil 3.6’da sol-jel prosesi şematik olarak gösterilmiştir.

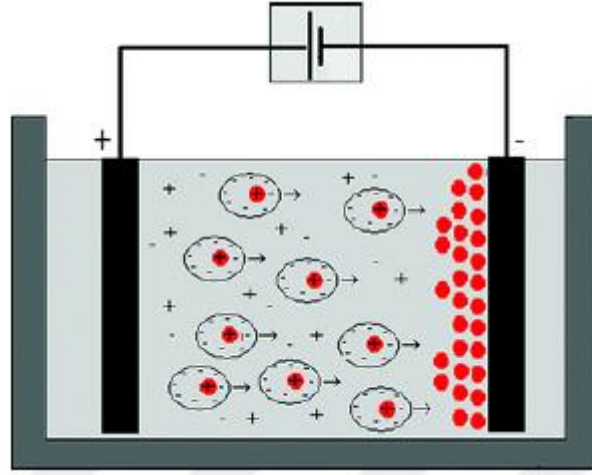


Şekil 3.6. Sol-jel prosesi şematik gösterimi[114]

3.1.3. Elektroforetik Kaplama Yöntemi

Düşük maliyetli bir kaplama yöntemi olan elektroforetik kaplama, sıvı ortamında dağılmış ya da askıda duran yüklü hidroksiapatit parçacıklarını zıt yüklü altlık üzerine DC elektrik alanının uygulanması ile biriktirir. Yani yüklü parçacıklara zıt yönde elektrik yük uygulandığında bu

parçacıklar implanta çarpar ve üzerinde birikir. Elde edilen kaplamanın kalınlığı 1 μm 'den 2 mm'ye kadar değişir. Kaplamanın oluştuğu elektrodun özelliğine bağlı olarak iki çeşit kaplama oluşur. Eğer partiküller pozitif yüklenmişse kaplama katotta oluşur ve buna katodik elektroforetik kaplama denir. Eğer parçacıklar negatif yüklü ise kaplama anotta oluşur ki buda anodik elektroforetik kaplamadır. Şekil 3.7'de elektroforetik kaplama gösterilmiştir[107,115].



Şekil 3.7. Elektroforetik kaplama yöntemi [116]

Hidroksiapatit kaplama sıvısı içerisine katot olacak şekilde daldırılır ve elektrik akım uygulanır. Kaplama tamamlandıktan sonra altlığımız 700-800° C' de tavllanır. Bu kaplama türünde diğer kaplama yöntemlerine göre daha küçük hidroksiapatit kristallerine sahip kaplamalar elde edilir[116]. Bu kaplama türünün verimliliğini uygulanan voltaj, altlığın iletkenliği, hidroksiapatitin toz boyutu gibi parametreler etkiler. Bu kaplamanın avantajı kısa sürede tekrarlanabilirliği olduğu için hızlı ve düşük maliyetlidir. Ancak kaplamanın zayıf yapışma mukavemeti bunları dezavantaja çevirir. Yapışmayı arttırmak için yüksek sıcaklıklarda sinterleme yapılması gerekmektedir ki buda çatlaksız kaplamanın yapılmasını zorlaştırır[117].

3.1.4. Biyomimetik Kaplama

Bu kaplama türü doğanın biyomineralizasyon basamaklarını taklit ederek ortaya çıkmıştır. Bu kaplama türü fizyolojik sıcaklıkta, fizyolojik sıvıya alt malzemenin daldırılarak apatit tabakasının oluşması temeline dayanır. Bu kaplama kontrollü kristal çekirdeklenmesi ve büyümesi sağladığından ötürü biriken mineral fazı kontrol altında tutulabilir. Bu kaplamayla sulu çözeltiyle teması olan her yüzey homojen olarak kaplanabilir. Gözenekli implant içerisindeki tüm yüzeyler, gözenekler tıkanmadan kolaylıkla kaplanabildiği için çoğu implanta kolayca uygulanabilir. Bu yöntem kademeli kaplama sağladığı için ve düşük sıcaklıklarda kaplama yaptığı

için sıklıkla tercih edilebilir. Ancak zaman alıcı ve fizyolojik sıvıların Ph ayarını ayarlamak zor olduğu için bu kaplama yönteminin kullanımını kısıtlar. Ayrıca kaplama işleminden amorf yapının kristallliğini arttırmak için sinterleme işlemi gerekmektedir ki buda faz dönüşümlerine sebep olabilir[107,112,118].

3.1.5. Hidrotermal Yöntemle Kaplama

Hidrotermal kaplama, suyun ya da sulu bir çözeltinin basınç altında kaynama noktasından daha yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirdiği kaplama yöntemidir. Hidrotermal yöntemde madde sentezi ve kaplama yapmak için otoklav veya bomb denilen yüksek sıcaklık ve basınç cihazları kullanılmaktadır[119]. Yapılan literatür çalışmalarında genel olarak madde sentezi yapılmışsada son dönemlerde kaplama çalışmaları artmıştır. Hidrotermal reaktör Şekil 3.8’de verilmiştir.



Şekil 3.8. Hidrotermal Kaplama Yöntemi

Bu kaplama türünün sol- jel yönteminden farkı jelleşmeye geçmeden hazırlanan solüsyon yüksek sıcaklık ve basınç altına sokulur. Bu yöntemin avantajları proses süresi çoğu yöntemle göre kısadır. Ancak reaktörün haznesinin küçük olması kaplanacak alt malzemenin boyutlarını kısıtlar. Diğer bir dezavantaj ise reaktörün maliyetinin yüksek olması ve yüksek basıncın tehlike oluşturmasıdır[120].

4. MATERYAL VE METOD

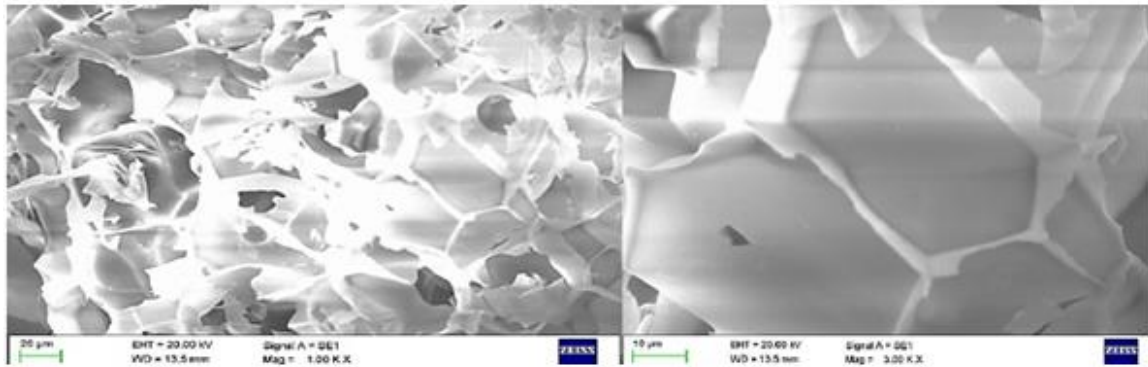
HAp esaslı/perlit hibrit biyoseramik kompozit kaplamaların hidrotermal yöntemle uygulanması ve karakterizasyonu başlıklı çalışmada, alt malzeme olarak Ti6Al4V alaşımı kullanılmıştır. Ti6Al4V alaşımının matrisi hidroksiapatit olmak üzere genişletilmiş perlit ve kitosan ile biyoseramik hibrit kompozit olarak kaplanmıştır. Deneysel çalışmada kullanılan malzemeler, altlık malzemelerin hazırlanması, hidrotermal sentez ve şartları, yüzey pürüzlülüğü ölçümleri, Taramalı elektron mikroskobu (SEM), Enerji yayımlı X-Işını Analizi (EDX), X-Işını Kırınım Analizi (XRD), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) analizleri ve *in vitro* çalışmalar detaylı olarak bu bölümde açıklanmıştır.

4.1. Deneyde Kullanılan Materyaller

Deneyde kullanılan, genişletilmiş perlit Nanografi Nano Teknoloji Bilişim İmalat ve Danışmanlık Ltd. Şirketinden (Ankara) elde edilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız genişletilmiş perlit 50 mikron boyutundadır ve genişletilmiş perlite ait kimyasal bileşimler Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Deneyde kullanılan genişletilmiş perlite ait SEM görüntüleri Şekil 4.1’ de gösterilmiştir. Hidroksiapatit kaynağı olarak kullanılan P_2O_5 ve $Ca(NO_3)_2$ FYTRONIX Elektronik Teknolojileri A.Ş’ den (Elazığ) temin edilmiştir. Deneyde kullanılan altlık malzememiz olan Ti6Al4V alaşımı kare şeklinde 3 mm kalınlığında ve 15 x 15 mm² büyüklüğünde FYTRONIX Elektronik Teknolojileri A.Ş’den temin edilmiştir.

Tablo 4.1. Genleştirilmiş Perlitin(G.P) Kimyasal Bileşeni

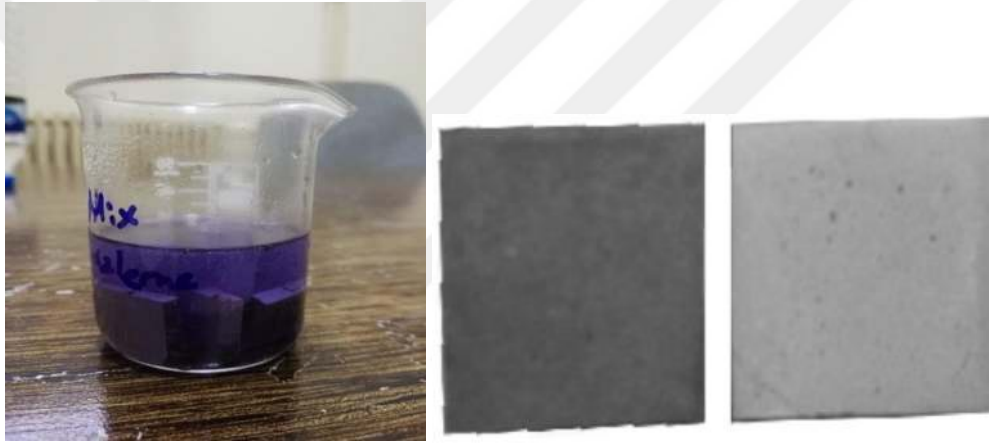
%SiO ₂	%Al ₂ O ₃	%K ₂ O	%MgO	%CaO	%Fe ₂ O ₃	%MnO ₂	%Na ₂ O	%TiO ₂
74.0	14.33	4.95	0.28	0.5	0.97	0.07	2.9	0.12



Şekil 4.1. Takviye elemanımız olan genişletilmiş perlitin SEM görüntüleri

4.1.1. Ti6Al4V Plakalarının Hazırlanması

FYTRONIX Elektronik Teknolojileri A.Ş tarafından ticari olarak temin edilen titanyum alaşım numuneleri (Ti6Al4V) kare şeklinde 3 mm kalınlığında ve 15 x 15 mm² büyüklüğünde kesildi. Numunelerin yüzeyi 400'den başlanıp 1200' e kadar zımpara işlemi uygulandı. Numunelerin daha sonra etil alkol, aseton ve saf suyla yüzeyleri temizlendi. Temizlenmiş numuneler Şekil 4.2'de gösterilen % 66.3 H₂SO₄ ve %10.6 HCl çözeltisinde 1:1 ağırlık oranında 60 ° C'de 1 saat bekletildi. Elde edilen numuneler oda sıcaklığında kurutulduktan sonra belli grup numuneler 600° C ön ısıtma işlemine tabi tutuldu. Böylece numuneler kaplama için hazır hale getirildi. Deneyde kullanılan Ti6Al4V alt malzememizin bileşimi Tablo 4.2'de verilmiştir. Numunelere ait takviye miktarı Tablo 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.2. % 66.3 H₂SO₄ ve %10.6 HCl çözeltisinde 1:1 ağırlık oranında 60 ° C de 1 saat bekletilen temizlenmiş numuneler

Tablo 4.2. Ti6Al4V alt malzememizin bileşimi

C	Fe	N	O	Al	V	H
< 0,08	< 0,25	< 0,05	< 0,2	5,5-6,76	3,5-4	< 0,015

Tablo 4.3. Numune Tablosu

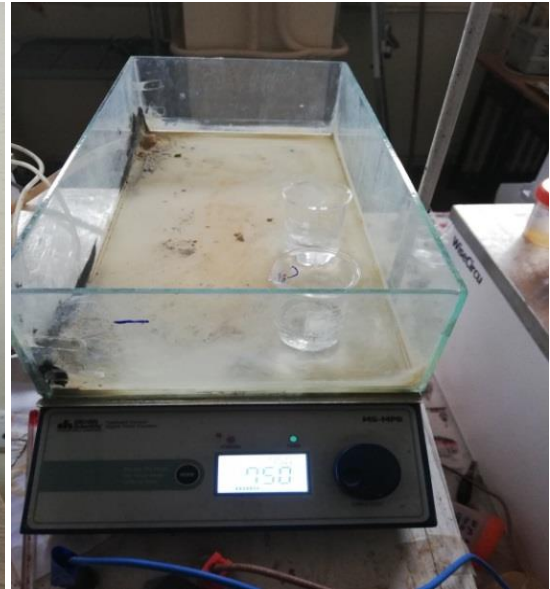
Ön Isıl İşlemsiz (A)	Ön Isıl İşlemli (B)
A1: HAp+%5 G.P	B1: HAp+%5 G.P
A2: HAp+%5 G.P + %5 KİTOSAN	B2: HAp+%5 G.P+%5 KİTOSAN
A3: HAp+%10 G.P	B3: HAp+%10 PERLİT
A4: HAp+%15 G.P	B4: HAp+%15 G.P
A5: HAp+%15 G.P+ %5 KİTOSAN	B5: HAp+%15 G.P %5 KİTOSAN

4.2. Deneyde Kullanılan Yöntem

Hidrotermal sentez için CaNO_3 (0.2M) ve P_2O_5 (0.12M) hazırlandı ve 15 ml damıtılmış su içinde karıştırıldı. Numunelerin karıştırılmasında kullanılan ultrasonik banyo Şekil 4.3a'da gösterilmiştir. Takviye elamanı olarak kullanılan genleştirilmiş perlitin(G.P) içeriği Tablo 4.1'de verilmiştir. Takviye elemanları Tablo 4.3'de verilen oranlara göre 15 ml damıtılmış su içerisinde Şekil 4.3 a'daki ultrasonik banyoda çözündürülmüştür. Daha sonra elde edilen iki solüsyon Şekil 4.3 b'de gösterilen DAIHAN Scientific MS-MP8 marka manyetik bir banyoda 30 dakika boyunca birbiri içinde çözündürüldü. Solüsyonun pH (10) ayarı için amonyak ilavesi yapıldı. Elde edilen solüsyon altlık malzememiz ile FYTRONIX Elektronik Teknolojileri A.Ş tarafından temin edilen hidrotermal cihazımız içerisine yerleştirildi. Cihazımız sıcaklık ve zaman olmak üzere iki kontrol panelinden ve bir hidrotermal reaktörden oluşmaktadır. Cihazımız 180°C 'de 12 saat ayarlandı ve kaplama işlemi yapıldı. Kaplama işlemi süresinde oluşan iç basınç kullandığımız çözelti miktarı ve sıcaklık ile otomatik ayarlanmış olup gaz giriş ve çıkışı cihaz üzerindeki vanalar ile ayarlandı. Hidrotermal akım şeması Şekil 4.4'de gösterilmektedir. Titanyum ve alaşımları $880-960^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında α - β dönüşüm sırasında hacim değişikliklerinden dolayı[121] çalışmamızda sinterleme sıcaklıkları 900°C 'nin altında yapılmıştır. Bu yüzden kaplanmış numuneler Şekil 4.5'de gösterilen MTİ Corporation KSL-110X marka ısıtıl işlem fırınında 400°C başlanıp 10 dakika arayla 100°C sıcaklık arttırılarak fırında bekletilmiştir. Son olarak 850°C ' de 30 dakika bekletildikten sonra sinterleme işlemi bitirilmiştir.

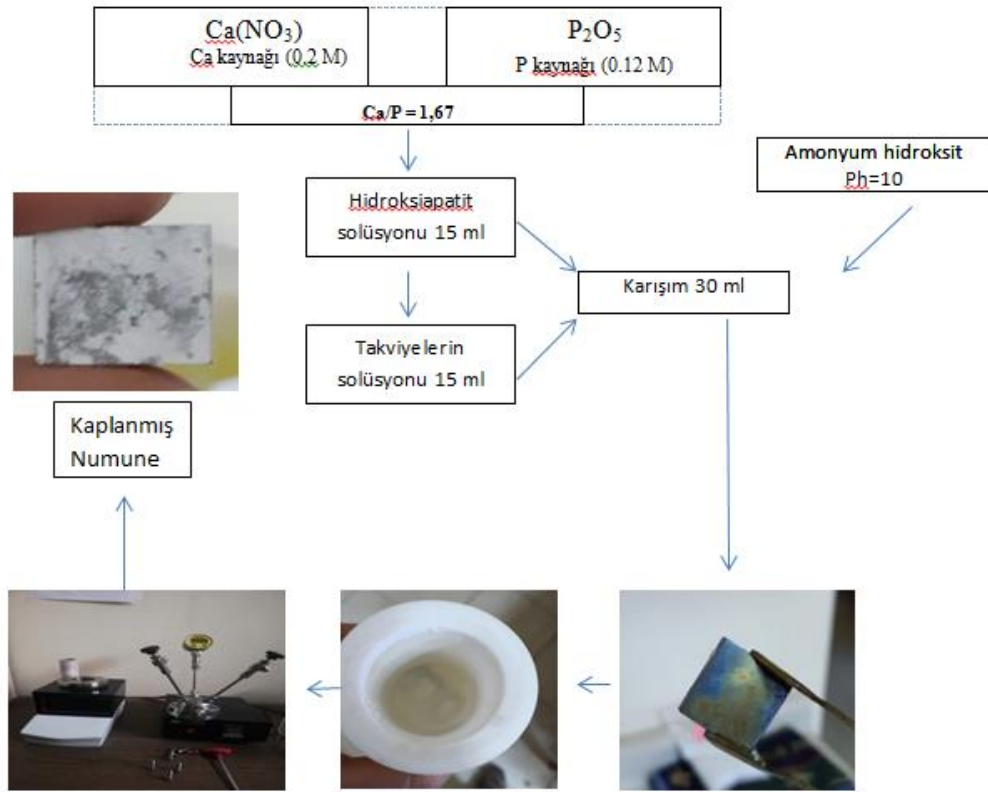


(a)



(b)

Şekil 4.3. Karıştırıcı a) ultrasonik b) manyetik



Şekil 4.4. Hidrotermal Sentez



Şekil 4.5. Numunelerin sinterlenmesinde kullanılan ısıtım fırını

4.3. Kaplamaların Yüzey Pürüzlülüğü

Ti6Al4V alt malzememizin kaplamadan önce ve kaplamadan sonra DTI-SRT-6210 marka portatif yüzey pürüzlülüğü test cihazı ile ölçümleri yapılmıştır. Yüzey pürüzlülüklerinin ölçümünde her numunenin farklı bölgelerinden 3'er adet ölçümü alınıp ortalamaları

hesaplanmıştır. Şekil 4.6’da portatif yüzey pürüzlülüğü cihazı görülmektedir. Tablo 4.4’de numunelere ait yüzey pürüzlülüğü değerleri verilmiştir.



Şekil 4.6. Yüzey pürüzlülüğü cihazı

Ölçümde izlenen işlem basamakları aşağıda sıralanmıştır.

- Cihaz kalibre edildikten sonra, numune düz bir şekilde zemine yerleştirilmiştir.
- Cihazın üzerindeki ölçüm ucu numunenin yüzeyine paralel olacak şekilde konumlandırılmıştır.
- Cihaza başla komutu verildikten sonra ölçüm ucu numune üzerinde yatay bir şekilde ilerlemiştir.
- Ölçüm ucundaki elmas numune üzerinde dikey olarak aşağı ve yukarı giderek pürüzlülük bilgisini ekrana vermiştir.

Tablo 4.4. Numunelerin Yüzey Pürüzlülüğü Değerleri

	Ti6Al4V	A1	A2	A3	A4	A5	B1	B2	B3	B4	B5
Ra	2.57	1.20	1.21	2.62	0.56	0.842	0.71	0.76	0.58	2.25	0.53
Rz	7.27	3.42	3.44	7.41	1.58	2.38	2.02	2.17	1.43	6.41	1.50
Rq	2.67	1.35	1.30	2.72	0.64	0.85	0.74	0.79	0.55	2.49	0.53
Rt	7.35	3.45	3.47	7.49	1.60	2.40	2.04	2.19	1.45	6.47	1.01

Ra: Aritmetik ortalama sapma

Rz (JIS): 5 tane en yüksek 5 tane en alçak noktanın ortalaması

Rt:Tüm ölçüm uzunluğu için maksimum yükseklik ile maksimum derinliğin toplamı

Rq:Aritmetik ortalalama sapmaların karakökü anlamında bir parametredir.

4.4. In Vitro Testler

Yarı kararlı tampon çözeltisi olarak bilinen ve iyon konstrasyonu bakımından insan kan plazmasına benzerlik gösteren yapay vücut sıvıları (Neuman at al ., 1958)[122], (Kokubo 1990-98)[123], (Ohtsuki at al, 1992)[124], (Li, at al., 1992-94)[123] ve (Taş at al., 1998-2000)[4,126] tarafından çalışılmıştır. Ancak yapay vücut sıvısı tuzlar kullanılarak ilk kez 1982 de Ringer tarafından oluşturulmuştur. Tablo 4.5’de insan kan plazmasının yapay vücut sıvıları ile karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4.5. İnsan Kan Plazması ve YBS nin İyon Konstrasyonu [123-126]

İyon	Kokubo at al (mM)	Taş (mM)	İnsan Plazması (mM)
Na	142.0	142.0	142.0
Cl ⁻	147.8	125.0	103.0
HCO ₃ ⁻	4.2	27.0	27.0
K ⁺	5.0	5.0	5.0
Mg ²⁺	1.5	1.5	1.5
Ca ²⁺	2.5	2.5	2.5
HPO ₄ ²⁻	1.0	1.0	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5	0.5

Ringer çözeltisi, organ ya da doku üzerinde yapılan *in vitro* testlerde sıklıkla kullanılır. Ayrıca titanyum kaplamaların değerlendirilmesinde de sıklıkla kullanılır[127-130]. Ringer çözeltisi ve insan kanının kimyasal bileşimi Tablo 4.6’ da verilmiştir. Bu tez kapsamında seçilen bazı numuneler(B1, B2 ve B4) Ringer Laktat çözeltisinde 1, 10 ve 25 gün bekletildi. Ringer çözeltisine ait bilgiler Şekil 4.7 ve Tablo 4.7’de verilmektedir.

Tablo 4.6. İnsan Kanının ve Ringer Çözeltisinin Kimyasal Bileşimi[131]

Ion	Concentration (mMol L)	
	Human Blood Plasma	Ringer's Solution
Na ⁺	142.0	147.2
K ⁺	5.0	4.0
Mg ²⁺	1.5	-
Ca ²⁺	2.5	2.2
Cl ⁻	103.0	155.7
HCO ₃ ⁻	27.0	-
HPO ₄ ⁻	1.0	-
SO ₄ ²⁻	0.5	-



Şekil 4.7. Ringer Laktat Çözeltisi

Tablo 4.7. Her 100 ml de bulunan Ringer Laktat Çözeltisinin İçeriği

Sodyum Klorür	0.60 g
Sodyum Laktat(%100)	0.31 g
Potasyum Klorür	0.03 g
Kalsiyum Klorür.2H ₂ O	0.02 g
Enjeksiyonluk su	k.m.

Her numune için 75 ml Ringer Laktat Çözeltisi alınarak Şekil 4.8 a’da gösterilen ağız kapaklı kaplarımıza aktarıldı. Daha sonra *in vitro* işleminin gerçekleşmesi için Şekil 4.8 b’ deki Elektro-Mag M5040P marka etüvde 37° C bekletilmeye başlandı.



(a)



(b)

Şekil 4.8. In vitro numunelerinin bekletme süreleri için kullanılan a)kapalı kaplar b) etüv

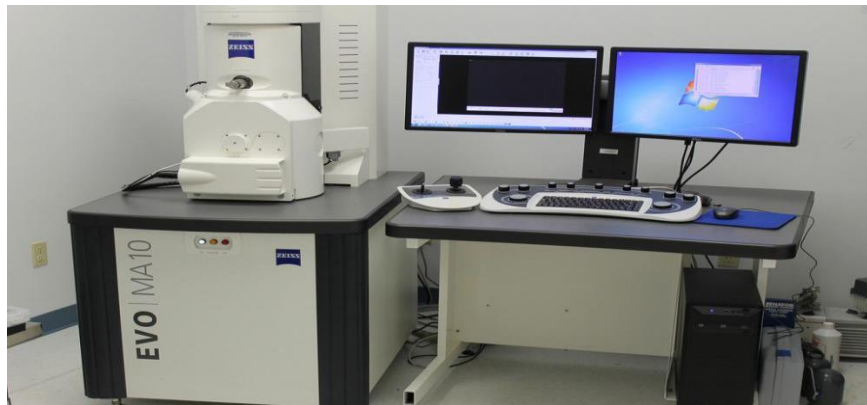
1,10 ve 25 gün bekletilen numunelerin yüzey pürüzlülük değerleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. *In vitro* numunelerin yüzey pürüzlülüğü değerleri

	B1	B2	B4
IN VİTROSUZ	Ra: 1.2373	Ra: 0.8643	Ra: 0.3153
	Rz: 5.327	Rz: 2.4456	Rz: 0.8923
	Rq: 1.4206	Rq: 0.79	Rq: 0.3603
	Rt: 5.39	Rt: 2.609	Rt: 0.9186
1.GÜN	Ra: 3.65	Ra: 0.82	Ra: 5.38
	Rz: 10.33	Rz: 2.33	Rz: 15.23
	Rq: 3.95	Rq: 0.88	Rq: 6.46
	Rt: 10.41	Rt: 2.36	Rt: 15.38
10.GÜN	Ra: 2.94	Ra: 1.25	Ra: 3.99
	Rz:8.33	Rz: 3.53	Rz: 11.29
	Rq:3.06	Rq: 1.27	Rq: 4.64
	Rt:8.41	Rt: 3.57	Rt: 11.4
25.GÜN	Ra: 4.88	Ra: 0.63	Ra: 5.76
	Rz: 13.8	Rz: 1.79	Rz: 16.30
	Rq: 5.128	Rq: 0.87	Rq: 36.86
	Rt: 13.93	Rt: 1.81	Rt: 16.46

4.5. SEM ve EDX Analizleri

Bu tez çalışması kapsamında, tüm numunelerimize SEM analizi Şekil 4.9’da gösterilen Fırat Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Araştırma Laboratuvarında bulunan Zeiss marka, EVO MA10 model taramalı elektron mikroskobu cihazı kullanılmıştır.



Şekil 4.9. SEM ve EDX analizleri için kullanılan Zeiss - EVO MA10 cihazı

4.6. XRD Analizi

In vitro öncesi seçili 2 numune ve *in vitro* sonrası 1 numune olmak üzere toplam 3 numunenin XRD analizi Şekil 4.10'da gösterilen Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DAYTAM) bulunan PANalytical Empyrean X-ışını kırınım cihazı ile yapılmıştır. XRD analizleri 5kV/40mA'de Cu-K α radyasyon ile her bir numune 4 °/dk tarama hızında 2 θ -0, 10-90° açı aralığında, yapılmıştır.



Şekil 4.10. Numunelerin XRD analizlerinin yapıldığı PANalytical Empyrean cihazı

4.7. FTIR Analizi

10 günlük *in vitro* numune sonrası tüm numunelerin Şekil 4.11'de gösterilen FTIR (Fourier transform -red) spektroskopi analizleri, Thermo scientific- Nicolet is50 marka cihaz(Fırat Üniversitesi Merkez Laboratuvar) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.11. FTIR analizleri için kullanılan Thermo scientific- Nicolet is50 cihazı

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tezin bu bölümünde, hidrotermal yöntemle kompozit kaplama yapılan numunelerin sonuçlarının yorumlanmasına yer verilmiştir. İlk olarak kompozit kaplamada kullanılan hidroksiapatitin, genleştirilmiş perlitin ve kitosanın kullanım gereksinimleri açıklanmıştır. A ve B numune gruplarının sonuçlarının karşılaştırılması için yapılan SEM, EDX, XRD, FTIR gibi ölçümlere yer verilmiş ve *in vitro* uygulaması açıklanmıştır.

Doku hasarlarının onarılmasında bir biyomalzemedan beklenen en büyük özellik biyoyumlu olmasıdır. Yani istenmeyen etkiler göstermemeli ve çevresindeki dokularla uyum içerisinde olması gerekir[1]. Ama bazı durumlarda biyomalzemeler doku ile etkileşime geçemez yani doğal doku ve organ özelliği sergileyemez. Bu gibi durumlarda kemik dokusunda içeriğinde yüksek oranda bulunan hidroksiapatit kullanılır[87, 101, 132]. Kemik dokusu incelendiğinde ortalama %25 su, % 30 organik madde ve % 45 inorganik maddeden oluşur[133, 134]. İnorganik matrisin içeriği incelendiğinde %90-95 hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristalleri şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfor iyonlarından oluştuğu gözlemlenir. Geriye kalan iyonlar ise; magnezyum, sodyum, potasyum ve florürdür[133,135-137]. Hidroksiapatit mükemmel biyoyumluluğu ile biyoaktivitesinden dolayı yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında sıkça kullanılan biyoseramiktir[138]. Yapılan çalışmalarda sert kemiklerin ve hasara uğramış dokuların yenilenmesi için dokuya bağlanma hızı olan biyoaktif camlar kullanılır. Biyoaktif camların içeriğindeki %60 SiO_2 , CaO , Na_2O ile P_2O_5 sayesinde biyoyumluluğu fazladır ve vücut sıvıları ile temasları halinde aktif hale geçerler. Biyoaktif camlardaki fosfat, camın biyoaktif olmasını sağlamaktır ve sadece yüzeyde bulunan kalsiyum fosfatın çekirdeklenmesine yardım eder. Bu yüzden kritik bileşen değildir. Kritik bileşen rolünü oynayan silikat camın erimesini ve homojenleşmesini sağlar[139,140]. Biyocamların içeriğindeki diğer bileşikler ise yumuşak dokular ile bağ oluşturabilen MgO ile Al_2O_3 ’dür[141,142-145]. Ayrıca hidroksiapatit bazlı biyokompozitler HA-alümina, HA-zirkonya, HA-biyocam ve HAw (visker) kompozitler vb. oluşmaktadır[146]. Alümina ve zirkonya vücutta korozyona uğramadığı için iskelet sisteminin onarımında sıkça kullanılır[46]. Tablo 4.1’de ki genleştirilmiş perlitin kimyasal içeriğine bakıldığında biyoaktif camların içeriğiyle benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca dünya rezervleri ile kıyaslandığında ülkemizde çok yüksek rezerve sahip olduğundan elde etmek kolaydır. Kolay temin edilebilir olması, biyocama göre daha ucuz olması ve kimyasal içeriği bakımından biyocama benzer olması nedeniyle bu çalışmada kullanılmıştır. Çoğunlukla kullanılan biyoaktif camlara ve cam seramiklere ait kompozisyonlar (yüzde ağırlık) Tablo 5.1’de görülmektedir.

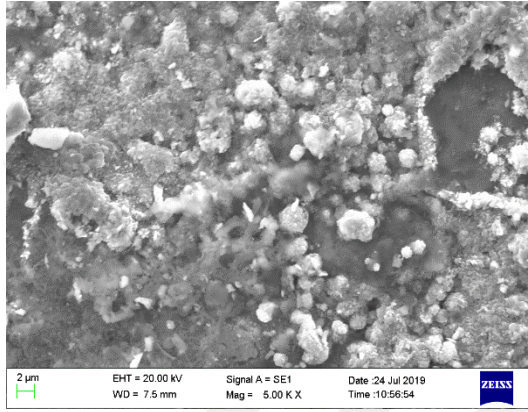
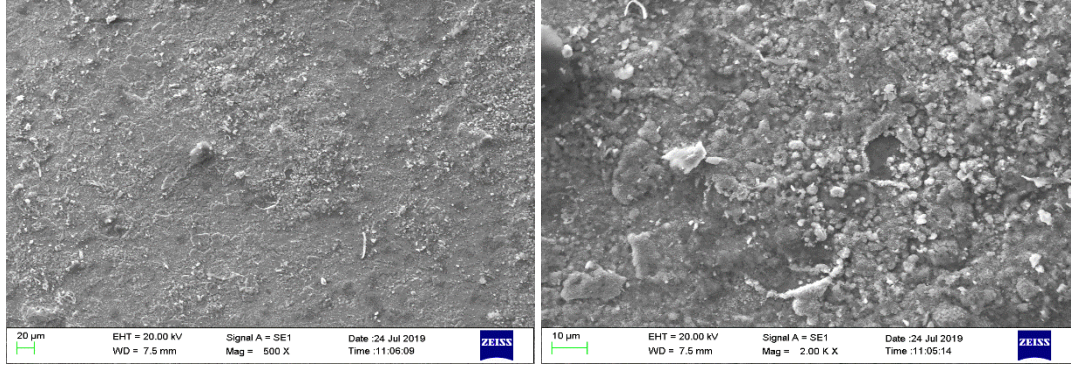
Tablo 5.1. Biyoaktif camların ve cam seramiklerin kompozisyonu (% Ağırlık)[147]

Malzeme	45S5 Biyocam	45S5-F Biyocam	45S5-B5 Biyocam	5224.6 Biyocam	Ceravital	Stabilize Ceravital	A-W Cam Seramik
SiO ₂	45.0	45.0	45.0	52.0	40-50	40-50	34.2
P ₂ O ₅	6.0	6.0	6.0	6.0	10-15	7.5-12.0	16.3
CaO	24.5	12.3	24.5	21.0	30-35	25-30	44.9
Na ₂ O	24.5	24.5	24.5	21.0	5-10	3.5-7.5	-
B ₂ O ₃	-	-	5.0	-	-	-	-
CaF ₂	-	12.3	-	-	-	-	0.5
K ₂ O	-	-	-	-	0.5-3.0	0.5-2.0	-
MgO	-	-	-	-	2.5-5.0	1.0-2.5	4.6
Al ₂ O ₃	-	-	-	-	-	5.0-15.0	-
TiO ₂	-	-	-	-	-	1.0-5.0	-
Ta ₂ O ₅	-	-	-	-	-	5.0-15.0	-

Diğer takviye elamanımız olan kitosan ise biyouyumlu, biyoaktif ve biyobozunur gibi özelliklerinden dolayı doku mühendisliğinde sıkça kullanılmaktadır[148,149]. Ayrıca kimyasal özelliği sayesinde hücre yapışmasını ve çoğalmasını destekler. Kitosan, *in vitro* ve *in vivo* kemik doku oluşumunu destekleyen gözenekli iskelet yapının oluşumuna izin verir. Bu özellikleri sayesinde hidroksiapatit ile yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılırlar[36]. Ayrıca Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kitosanın yerine, kitosan-silika hibrit membranların daha iyi kemik rejenerasyonu yaptığı görülmüştür[150]. Genleştirilmiş perlitin içeriğinde silikat oranı fazla olduğu için bu çalışmada kullanılmıştır.

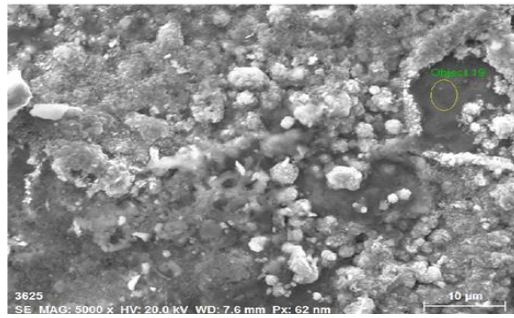
5.1. Kaplamalara ait SEM, EDX Analizi Sonuçları

A(ön ısıt işlemsiz) ve B(ön ısıt işlemlili) grubuna ait numunelerin 500-2000-5000X büyütme ölçeklerinde SEM analizi alınmıştır. Ayrıca her numuneye ait EDX analizi ve yan kesitinden alınan SEM görüntüleri verilmiştir. A grubuna ait numunelerin SEM ve EDX Şekil 5.1-5.13 arasında verilmiştir. B grubu numunelerine ait SEM ve EDX Şekil 5.14-5.26 arasında verilmiştir.

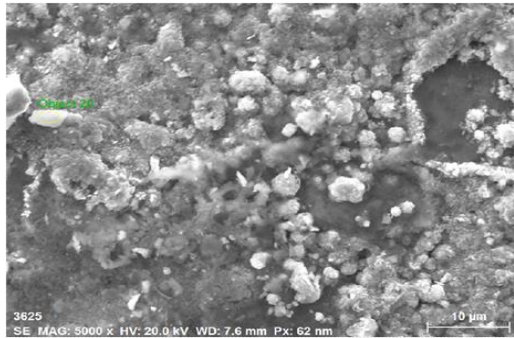


El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ti	22	K-series	14012	42.29	55.30	33.92
O	8	K-series	802	22.72	29.71	54.54
Ca	20	K-series	4487	8.59	11.23	8.23
P	15	K-series	1299	2.08	2.72	2.58
V	23	K-series	192	0.60	0.78	0.45
Al	13	K-series	65	0.14	0.18	0.20
Si	14	K-series	48	0.07	0.09	0.10
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Na	11	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			76.47	100.00	100.00	

Şekil 5.1. A1 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri

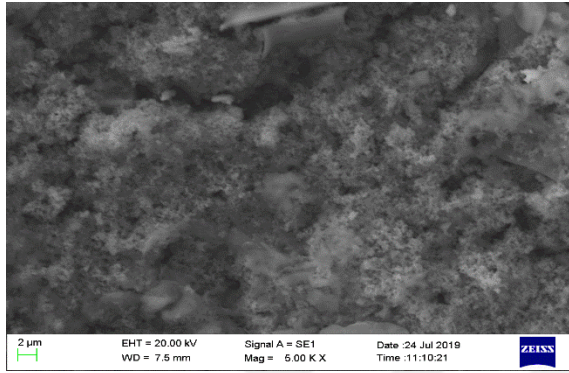
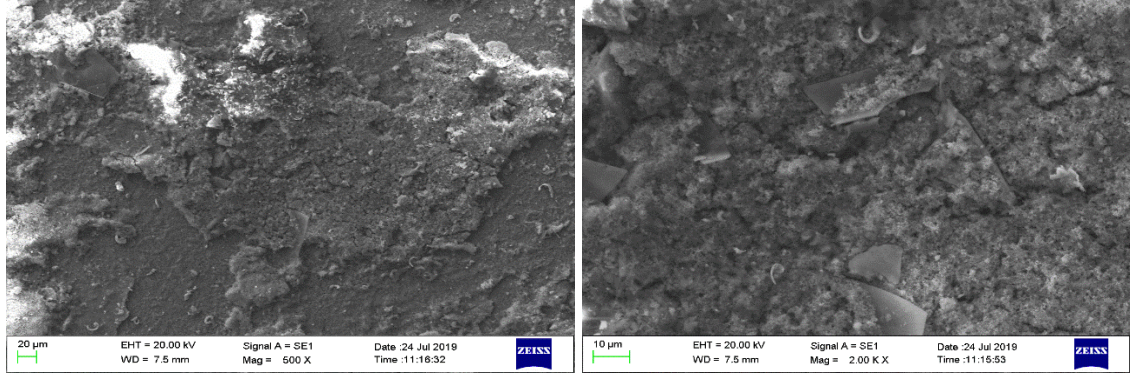


El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ti	22	K-series	3788	50.21	58.46	35.00
O	8	K-series	223	27.48	32.00	57.33
Ca	20	K-series	599	5.02	5.84	4.18
Si	14	K-series	328	2.15	2.50	2.56
V	23	K-series	33	0.45	0.52	0.29
P	15	K-series	47	0.35	0.41	0.38
Al	13	K-series	24	0.22	0.26	0.28
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Na	11	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			85.88	100.00	100.00	



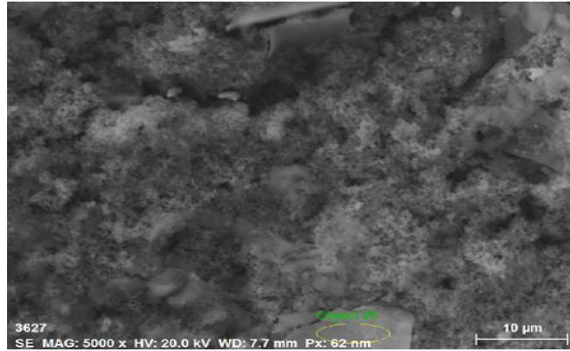
El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ti	22	K-series	3958	87.91	84.14	65.92
O	8	K-series	52	14.27	13.65	32.01
V	23	K-series	48	1.11	1.06	0.78
Ca	20	K-series	42	0.56	0.53	0.50
P	15	K-series	26	0.34	0.32	0.39
Si	14	K-series	15	0.18	0.18	0.24
Al	13	K-series	7	0.12	0.12	0.17
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Na	11	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			104.49	100.00	100.00	

Şekil 5.2. A1 numunesine ait bölgesel EDX

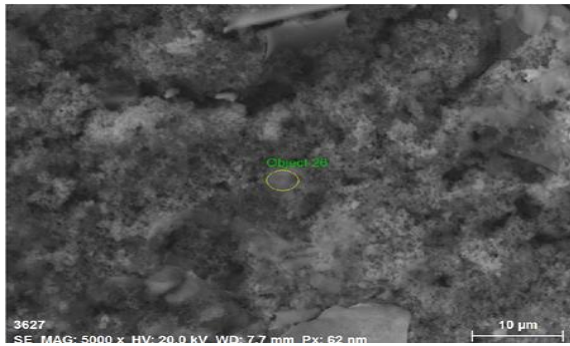


El	AN	Series	Net unnn.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ca	20	K-series	4520	25.58	39.88	23.25
O	8	K-series	361	20.23	31.54	46.05
P	15	K-series	1957	7.68	11.97	9.03
C	6	K-series	103	5.48	8.55	16.63
Ti	22	K-series	346	3.10	4.83	2.36
Si	14	K-series	448	1.51	2.35	1.95
Al	13	K-series	48	0.22	0.35	0.30
Na	11	K-series	21	0.20	0.32	0.32
V	23	K-series	15	0.14	0.21	0.10
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			64.13	100.00	100.00	

Şekil 5.3. A2 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri

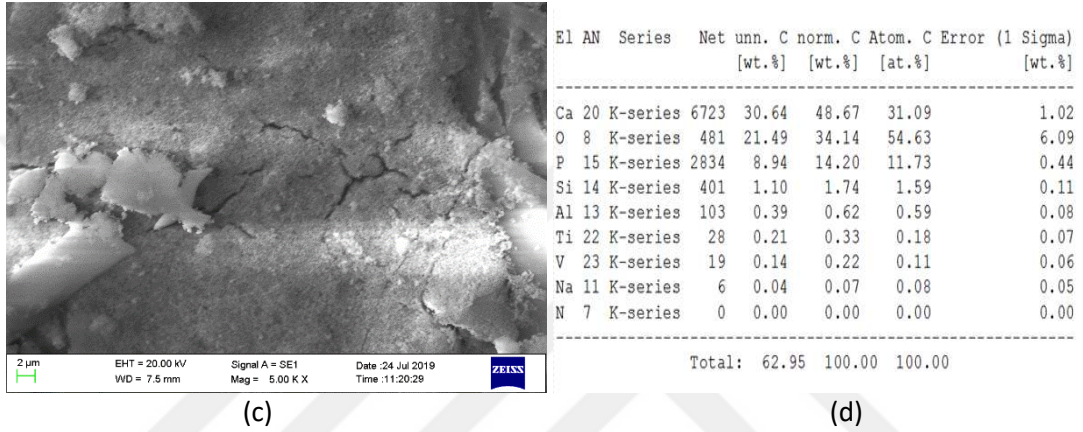
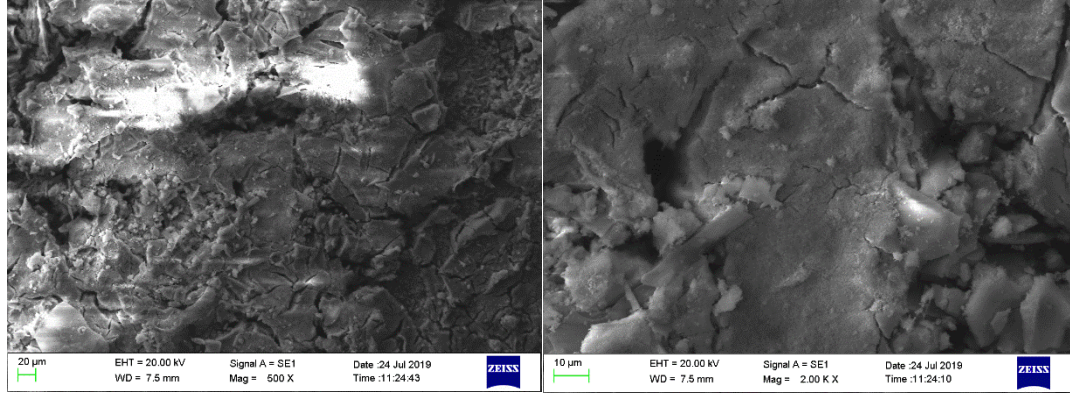


El	AN	Series	Net unnn.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ca	20	K-series	4486	21.38	33.86	20.27
O	8	K-series	452	21.28	33.72	50.55
Ti	22	K-series	1000	7.43	11.78	5.90
P	15	K-series	1871	6.41	10.16	7.87
C	6	K-series	76	3.50	5.54	11.07
Al	13	K-series	385	1.56	2.48	2.20
Si	14	K-series	478	1.42	2.25	1.93
Na	11	K-series	16	0.13	0.21	0.22
V	23	K-series	0	0.00	0.00	0.00
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			63.12	100.00	100.00	

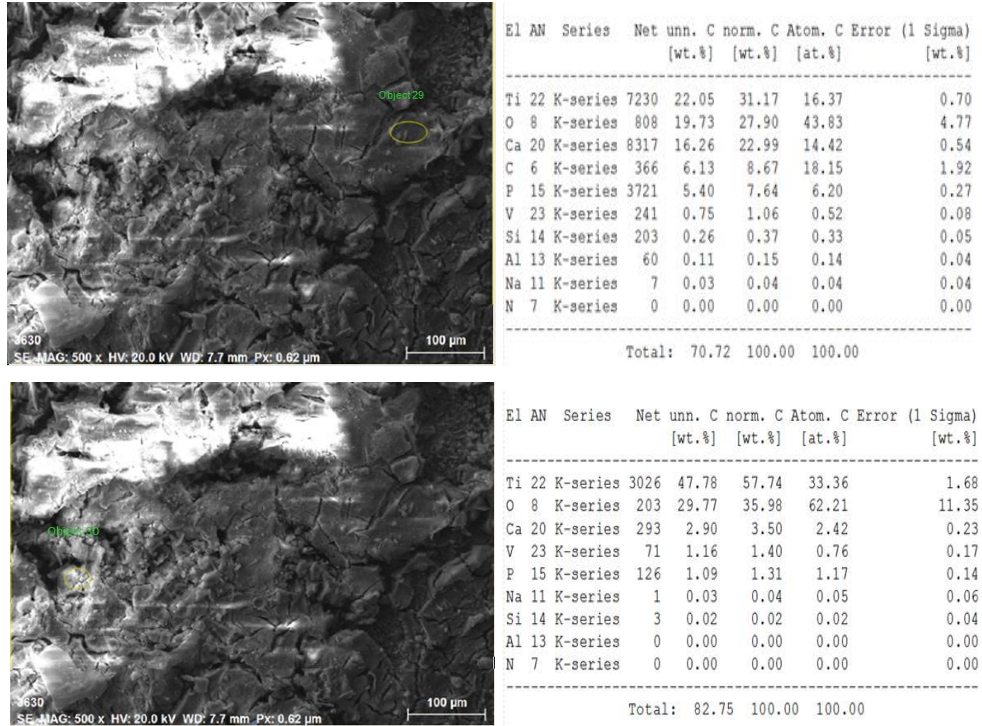


El	AN	Series	Net unnn.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ca	20	K-series	14653	25.78	33.78	16.33
C	6	K-series	1562	21.32	27.95	45.08
O	8	K-series	1078	19.63	25.73	31.16
P	15	K-series	6980	8.03	10.52	6.58
Ti	22	K-series	519	1.43	1.88	0.76
Si	14	K-series	82	0.08	0.11	0.07
V	23	K-series	11	0.03	0.04	0.02
Al	13	K-series	0	0.00	0.00	0.00
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Na	11	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			76.30	100.00	100.00	

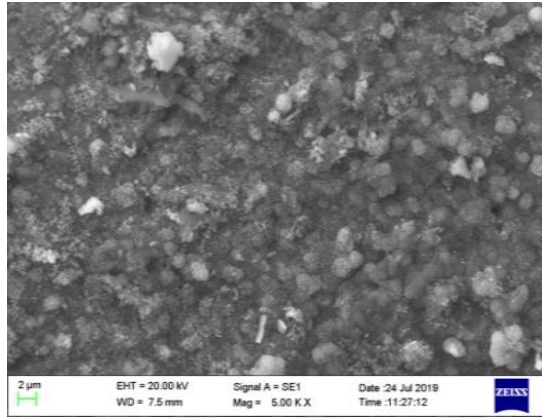
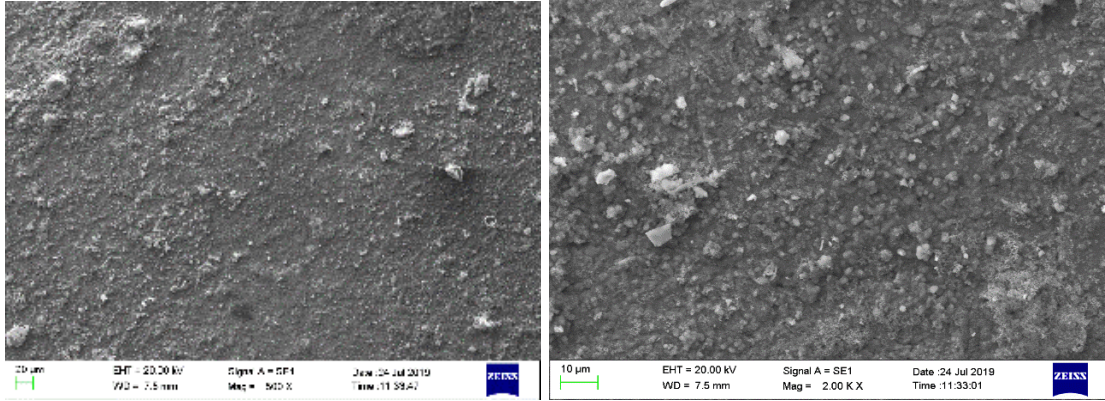
Şekil 5.4. A2 numunesine ait bölgesel EDX



Şekil 5.5. A3 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri

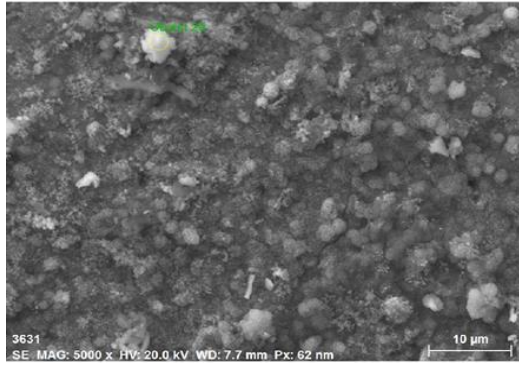


Şekil 5.6. A3 numunesine ait bölgesel EDX

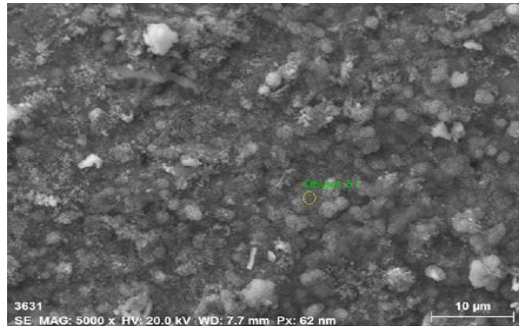


El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ti	22	K-series	6336	44.62	56.36	1.42
O	8	K-series	352	23.37	54.38	7.34
Ca	20	K-series	1541	6.90	6.41	0.31
P	15	K-series	764	2.87	3.45	0.20
V	23	K-series	187	1.35	0.99	0.14
Al	13	K-series	11	0.05	0.07	0.04
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Si	14	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Na	11	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			79.16	100.00	100.00	

Şekil 5.7. A4 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri

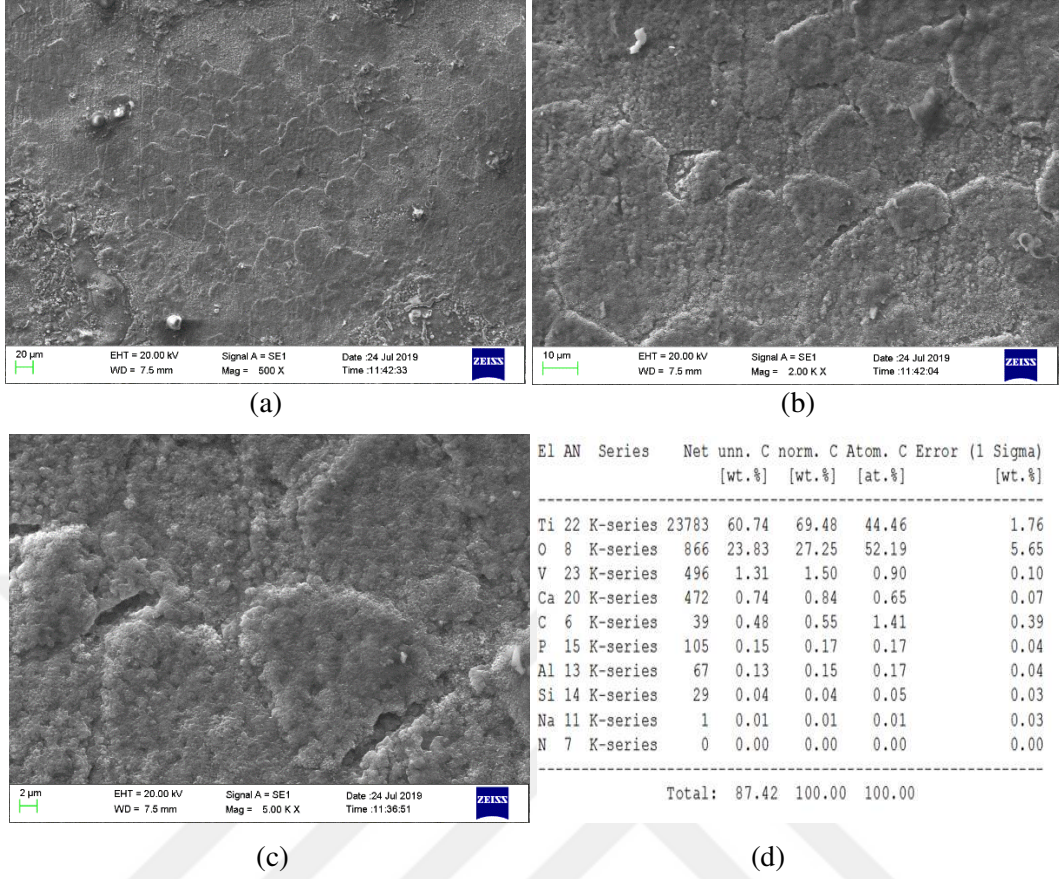


El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
O	8	K-series	506	28.63	39.74	7.98
Ca	20	K-series	4651	27.11	23.21	0.94
P	15	K-series	2202	8.96	9.92	0.45
Ti	22	K-series	743	6.81	4.88	0.36
V	23	K-series	21	0.20	0.13	0.07
Na	11	K-series	17	0.18	0.26	0.08
Al	13	K-series	30	0.15	0.20	0.06
Si	14	K-series	0	0.00	0.00	0.00
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			72.03	100.00	100.00	

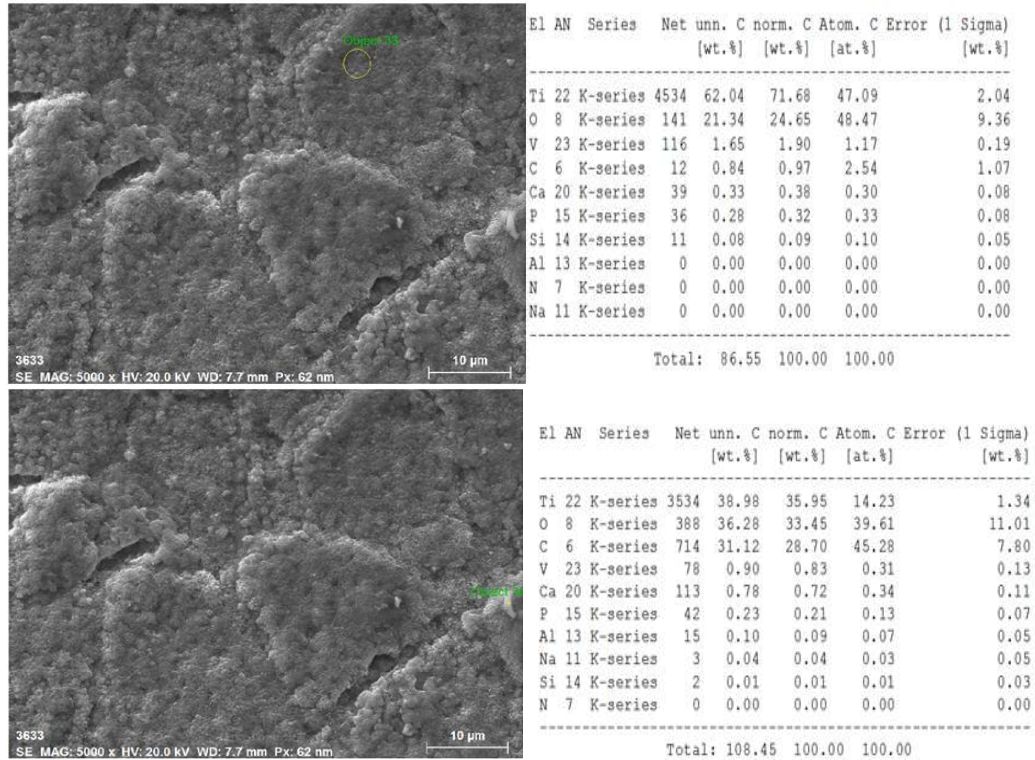


El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
Ti	22	K-series	9472	56.19	47.54	1.72
O	8	K-series	260	16.56	41.94	5.79
Ca	20	K-series	1654	6.16	6.23	0.28
P	15	K-series	751	2.45	3.21	0.17
V	23	K-series	159	0.97	0.77	0.11
Na	11	K-series	13	0.13	0.15	0.07
Si	14	K-series	20	0.06	0.09	0.04
Al	13	K-series	0	0.00	0.00	0.00
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			82.53	100.00	100.00	

Şekil 5.8. A4 numunesine ait bölgesel EDX

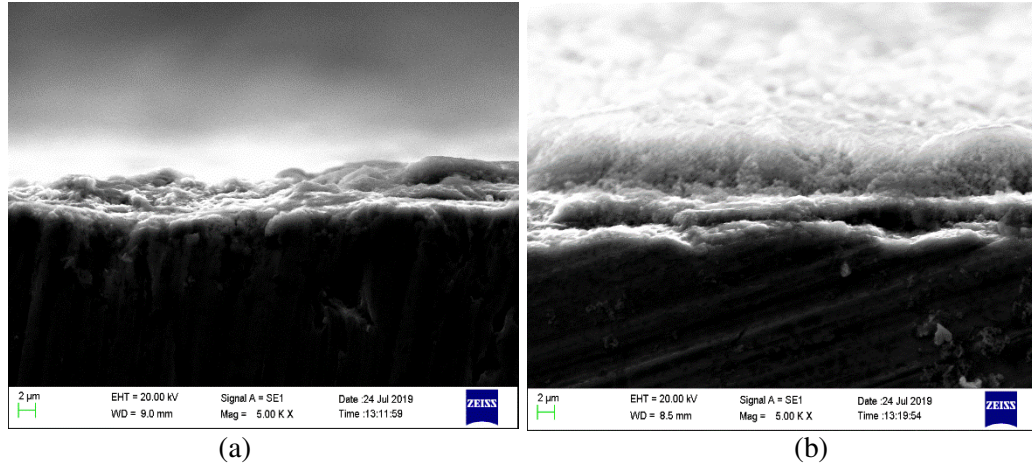


Şekil 5.9. A5 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri



Şekil 5.10. A5 numunesine ait bölgesel EDX

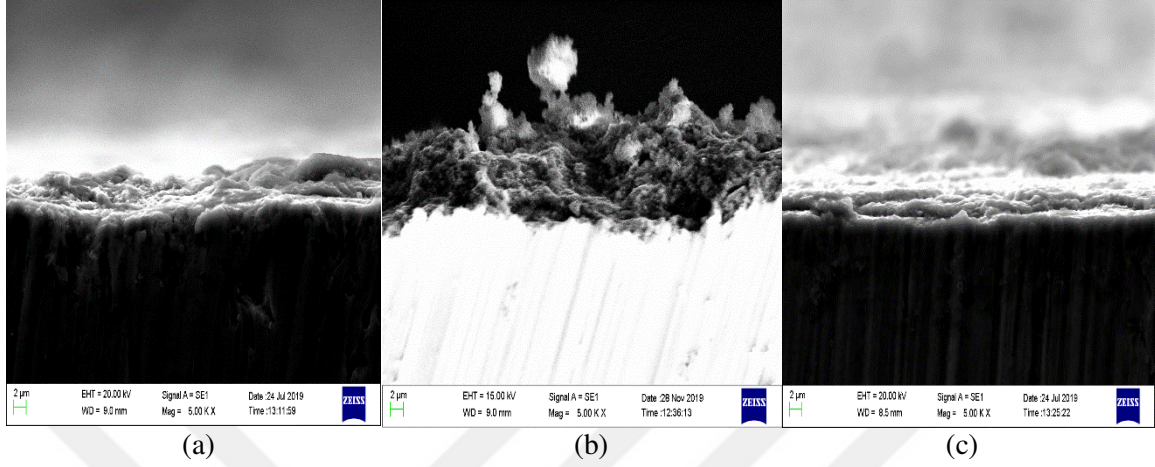
Şekil 5.1-5.10 arasında A serisi grubundaki tüm numunelerin yüzey kaplamalarında birbirine bağlı ve gözenekli bir yapı var olduğu görülmekte, ancak homojen bir dağılım görülmemektedir. Kaplama yüzeyi homojen dağılım göstermemesi osteonintegrasyonu daha kolay hale getirir[27]. Görülen gözenekli yapının genişleştirilmiş perlitin ve hidroksiapatitin yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir[151]. Çünkü hidroksiapatitin morfolojisi pürüzlü ve gözenekli olduğundan kemik üreten hücrelerde sıklıkla kullanılır. Gözeneklilik çapı 100µm' den büyük ise makro gözenek ve gözeneklilik çapı 10µm' den küçük ise mikro gözenek olabilir. Gözeneklilik yüzey alanını artırır ve kemik hücresi büyümesi için daha fazla alan sağlar[152]. Regina ve Ç. A. [153] tarafından bileşimleri % 44.97-58.47 SiO₂, % 17.79-24.49 CaO, % 17.76-24.55 Na₂O, % 5.98-5.99 P₂O₅ arasında bir biyoaktif cam üretilmiştir. Üretilen bu cam yapay vücut sıvısında bekletilmiş ve kalsiyum fosfat tabakasını oluşturmuştur. Diğer bir çalışma ise Bobkova ve arkadaşları SiO₂, AlO₂,CaO,P₂O₅ ve K₂O kullanarak gözenekli cam seramik üretmişlerdir. Elde ettikleri numunelere biyolojik ve toksikolojik testler yaparak, fosfat içerikleri yüksek olduğu için kemik uygulamalarında kullanılabileceğini desteklemişlerdir[154]. Regina'nın ve Bobkova'nın ekibinin kullandıkları camların içerikleri genişleştirilmiş perlitin içeriğiyle benzer olduğu için bizim çalışmamızda genişleştirilmiş perlit tercih edilmiştir. Genleştirilmiş perlit yapısında çok miktarda Al₂O₃ ve SiO₂ içermesinin yanı sıra MgO, CaO ve Fe₂O₃ de içerir. Ayrıca eser miktarda da olsa Na₂O, CaF₂, P₂O₅ içermektedir. EDX analizinde görülen bileşen yoğunluğunun genişleştirilmiş perlitin içeriğini destekler niteliktedir.



Şekil 5.11. Yan kesit SEM analizi a)A1 b)A2

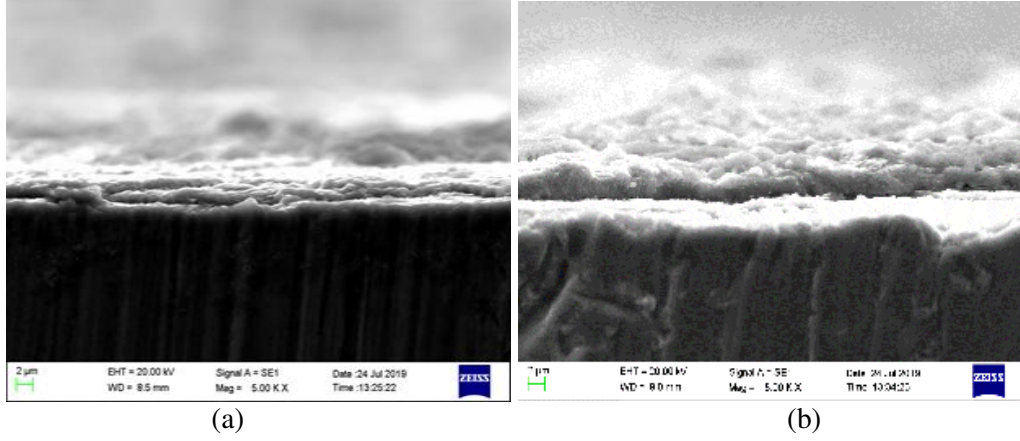
Şekil 5.11'de ki A1 ve A2 numuneleri %5 genişleştirilmiş perlit içermekte olup, A2 numunesi ayrıca %5 kitosan takviyesi içermektedir. A1 ve A2 numuneleri kitosan takviyesi bakımından kıyaslandığında, kaplama kalınlığının yaklaşık 4.863µm'den 9.902µm'ye arttığı gözlemlenmiştir. Çünkü kitosan sahip olduğu kimyasal yapısı sayesinde hücre yapışmasını,

çoğalmasını destekler ve *in vitro*, *in vivo* kemik doku oluşumunu sağlayan içsel bağlantılı gözeneklerin oluşumuna imkan sağlamaktadır[155].



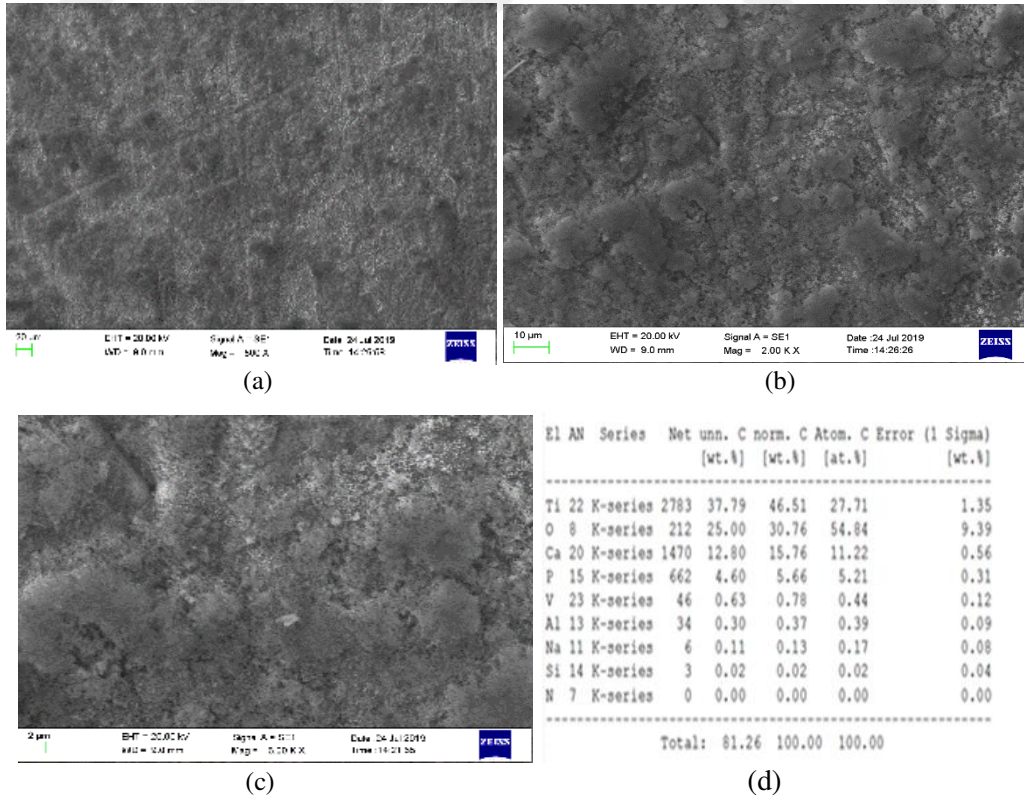
Şekil 5.12. Yan kesit SEM analizi a)A1 b)A3 c)A4

Şekil 5.12 ye bakıldığında genleştirilmiş perlitin ağırlıkça oranı arttıkça kaplama kalınlığında artmalar ve azalmalar saptanmıştır. Genleştirilmiş perlit oranı ağırlıkça %5 iken kaplama kalınlığımız yaklaşık 4.86µm iken bu oran %10 a çıkarıldığında kaplama kalınlığımız yaklaşık 2 kat(9.19 µm) arttığı gözlemlenmiştir. Ancak genleştirilmiş perlit takviyesi %15 olduğunda kaplama kalınlığımızın beklenmedik bir şekilde 2.87µm olduğunu gözlemledik. Bu elde ettiğimiz en düşük kaplama kalınlığıdır. Bunun nedeni tam olarak bilinmese de takviye elemanlarının bazı literatür örneklerinde de rastladığımız sınırlayıcı oranları olduğunu gözlemledik. Takviye elemanlarının sınırlı olması ile ilgili bir çalışma Demirkol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Demirkol ve arkadaşları sentetik hidroksiapatite ağırlıkça %5, 10 oranlarında ticari inert cam ilave ederek kompozitler oluşturmuşlardır. Sinterlemenin etkisini gözlemleyebilmek için 1000-1300°C aralığında seçilmiştir. Ticari inert camın ilavesinin artması ile mekanik özelliklerde azalmalar olduğunu gözlemlemişlerdir. Sinterleme sıcaklığı 1300 °C olan ve ağırlıkça %5 ticari inert cam kullanılan kompozitlerde, daha iyi sonuçlar gözlemlemişlerdir[156].

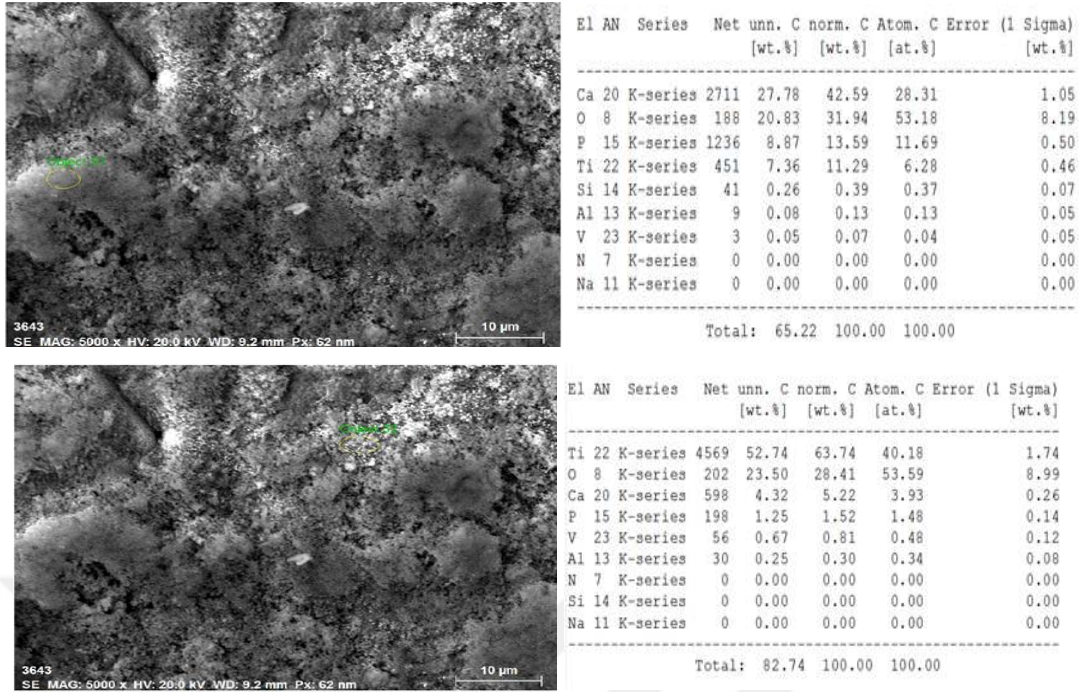


Şekil 5.13. Yan kesit SEM analizi a)A4 b)A5

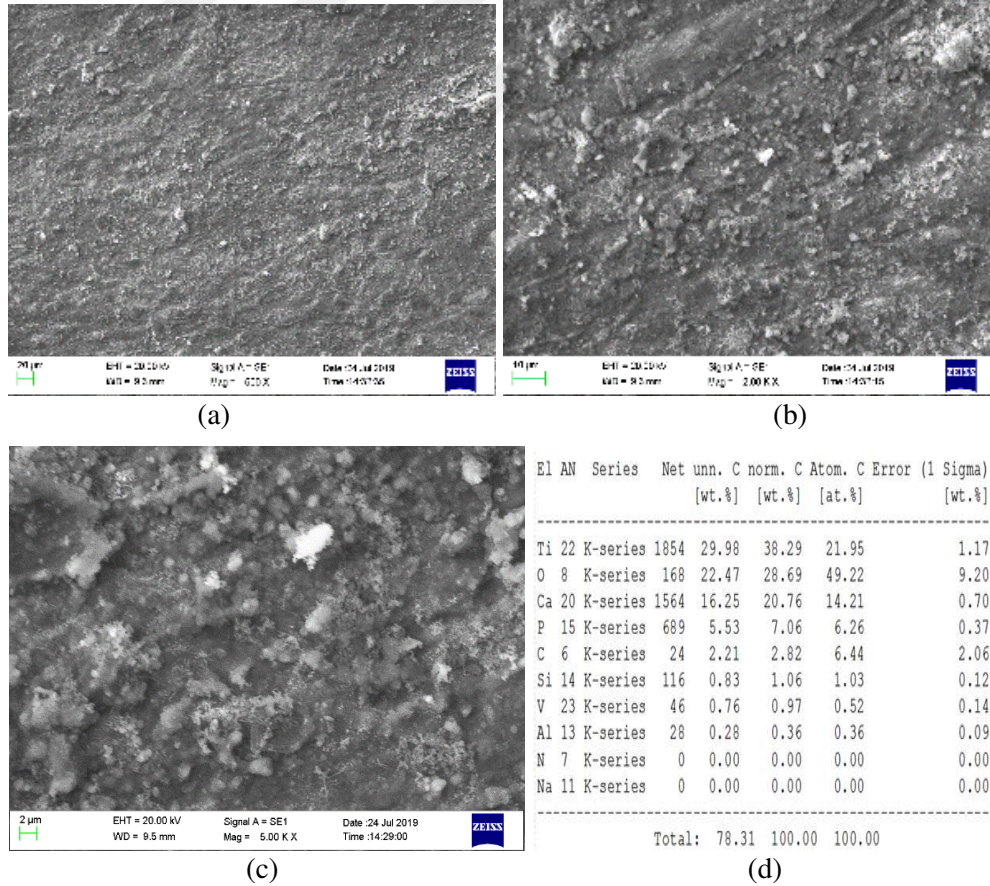
Şekil 5.13 numuneleri kıyaslandığında genişletilmiş perlit oranı ağırlıkça %5 iken yapılan kitosan takviyesinde kalınlığın daha çok arttığı gözlemlenmiştir. Buda bize kitosan takviyesinin daha düşük genişletilmiş perlit takviyelerinde kalınlığı arttığını gösterir. A4(2.87µm) ve A5(6.76 µm) numuneleri kıyaslandığında ise elde edilen en düşük kalınlığa kitosan takviyesi yapılmıca kalınlığın arttığı gözlemlenmiştir. Elde edilen bu veriler ise bize kitosanın hücre tutunması, çoğalmasını[157] desteklediği niteliktedir.



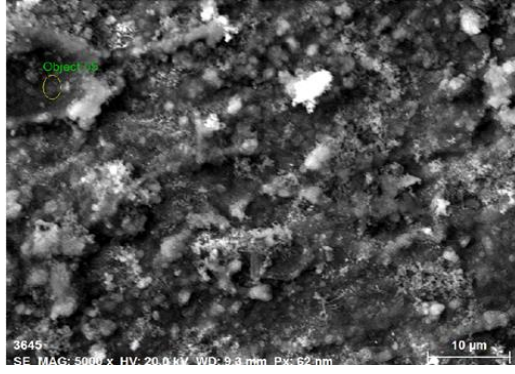
Şekil 5.14. B1 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri



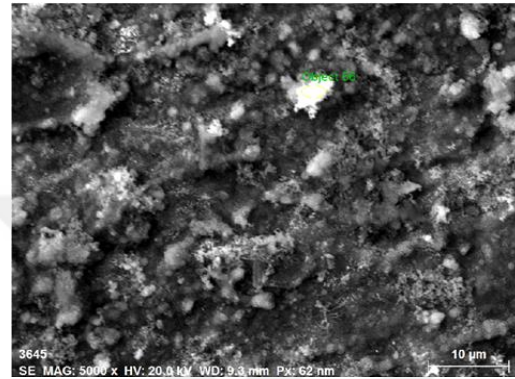
Şekil 5.15. B1 numunesine ait bölgesel EDX



Şekil 5.16. B2 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri

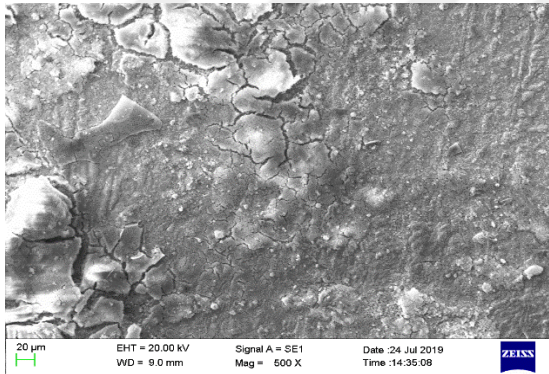


El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
O	8	K-series	270	24.12	36.74	55.35
Ti	22	K-series	886	14.15	21.55	10.85
Ca	20	K-series	1088	11.65	17.75	10.68
Si	14	K-series	1249	8.41	12.82	11.00
P	15	K-series	406	3.52	5.37	4.18
C	6	K-series	15	1.79	2.72	5.46
Al	13	K-series	178	1.62	2.47	2.20
V	23	K-series	23	0.37	0.56	0.27
Na	11	K-series	1	0.01	0.02	0.02
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			65.64	100.00	100.00	

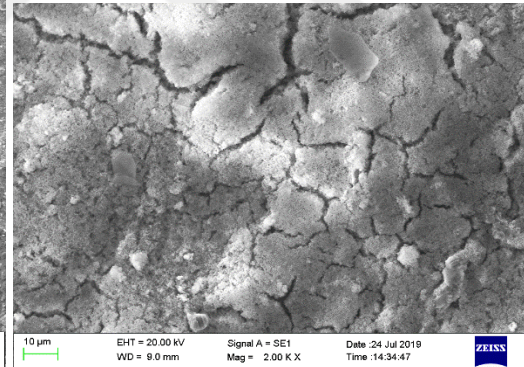


El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
O	8	K-series	406	31.40	41.88	60.61
Ca	20	K-series	3072	25.79	34.41	19.88
P	15	K-series	1564	9.07	12.09	9.04
Ti	22	K-series	467	6.12	8.16	3.95
C	6	K-series	32	2.50	3.33	6.42
Al	13	K-series	8	0.06	0.07	0.06
Si	14	K-series	8	0.04	0.05	0.04
V	23	K-series	0	0.00	0.00	0.00
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Na	11	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			74.97	100.00	100.00	

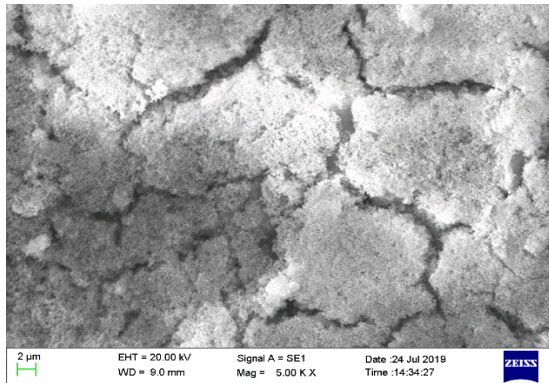
Şekil 5.17. B2 numunesine ait bölgesel EDX



(a)



(b)

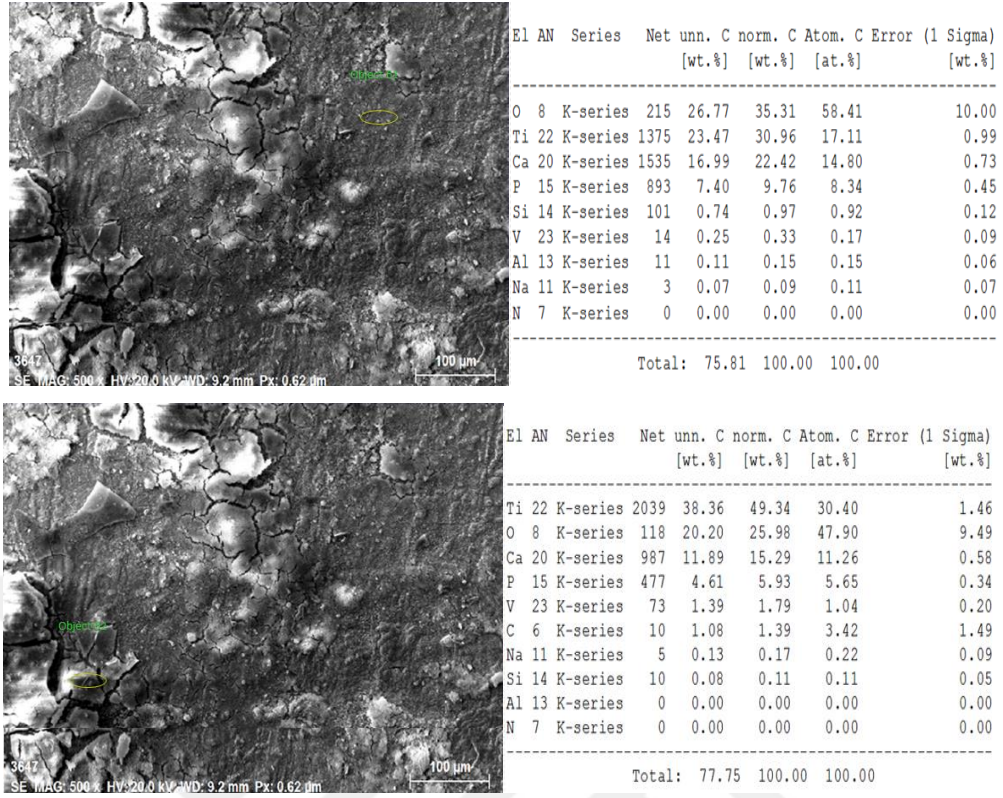


(c)

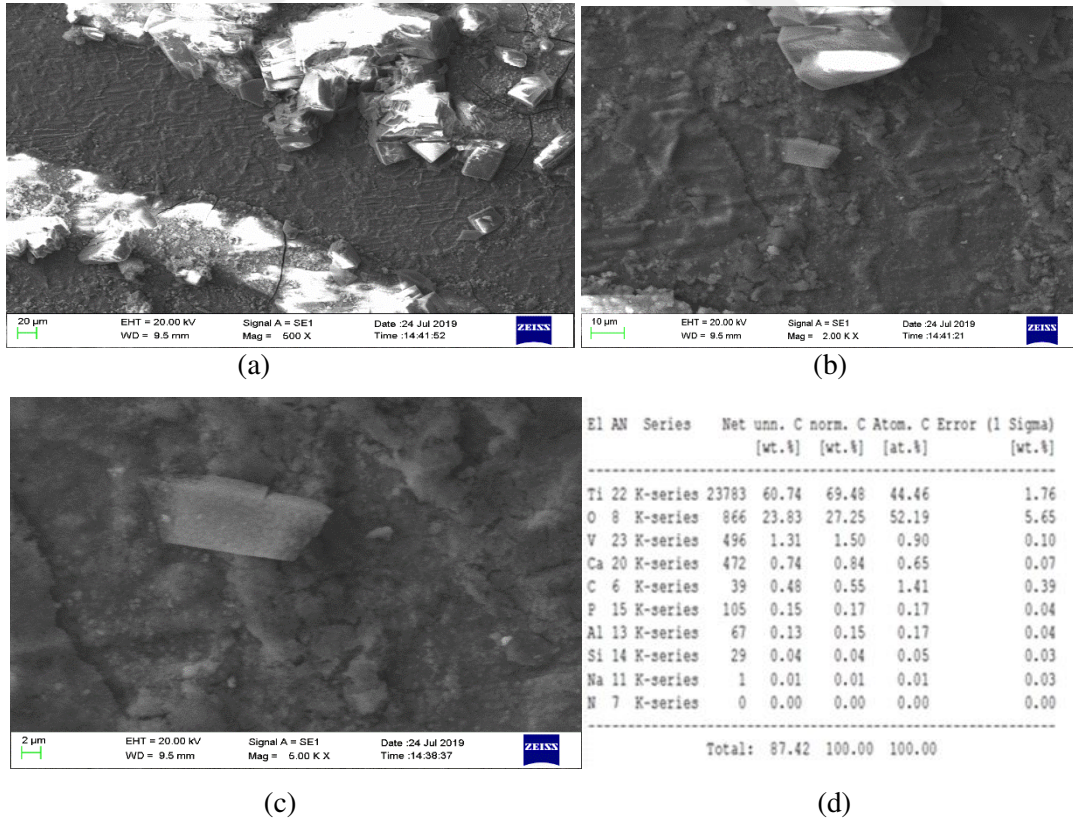
El	AN	Series	Net un.	C norm.	C Atom.	C Error (1 Sigma)
			[wt.%]	[wt.%]	[at.%]	[wt.%]
O	8	K-series	152	22.80	30.87	53.54
Ti	22	K-series	1130	21.90	29.67	17.19
Ca	20	K-series	1741	21.52	29.15	20.18
P	15	K-series	736	6.77	9.17	8.22
V	23	K-series	22	0.43	0.58	0.31
Si	14	K-series	33	0.27	0.37	0.36
Al	13	K-series	12	0.14	0.19	0.20
N	7	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Na	11	K-series	0	0.00	0.00	0.00
Total:			73.83	100.00	100.00	

(d)

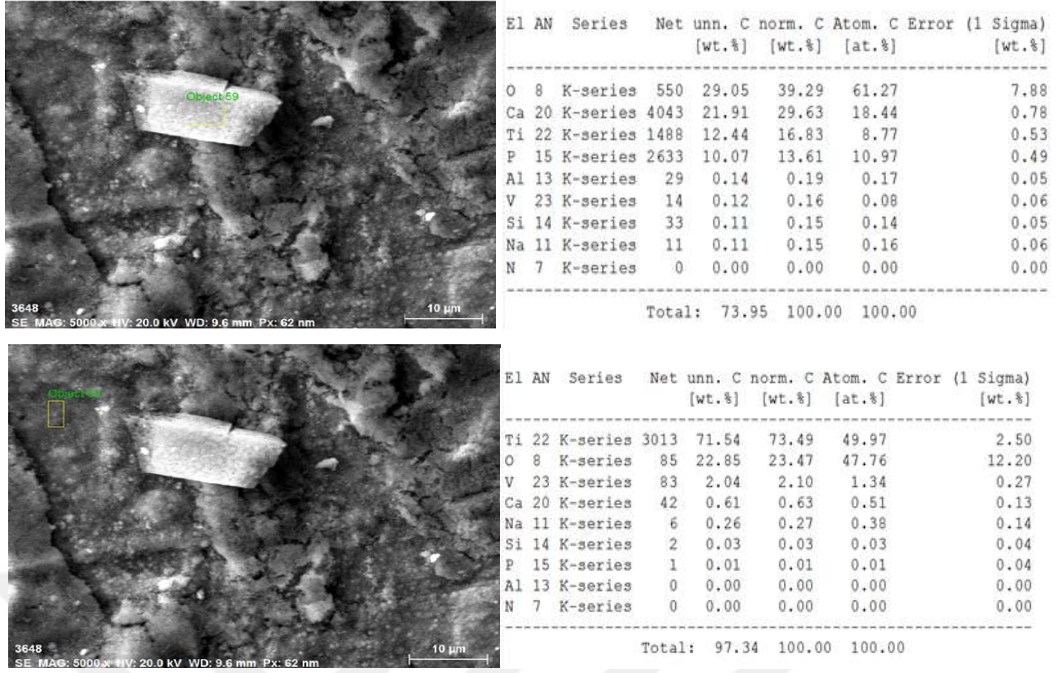
Şekil 5.18. B3 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri



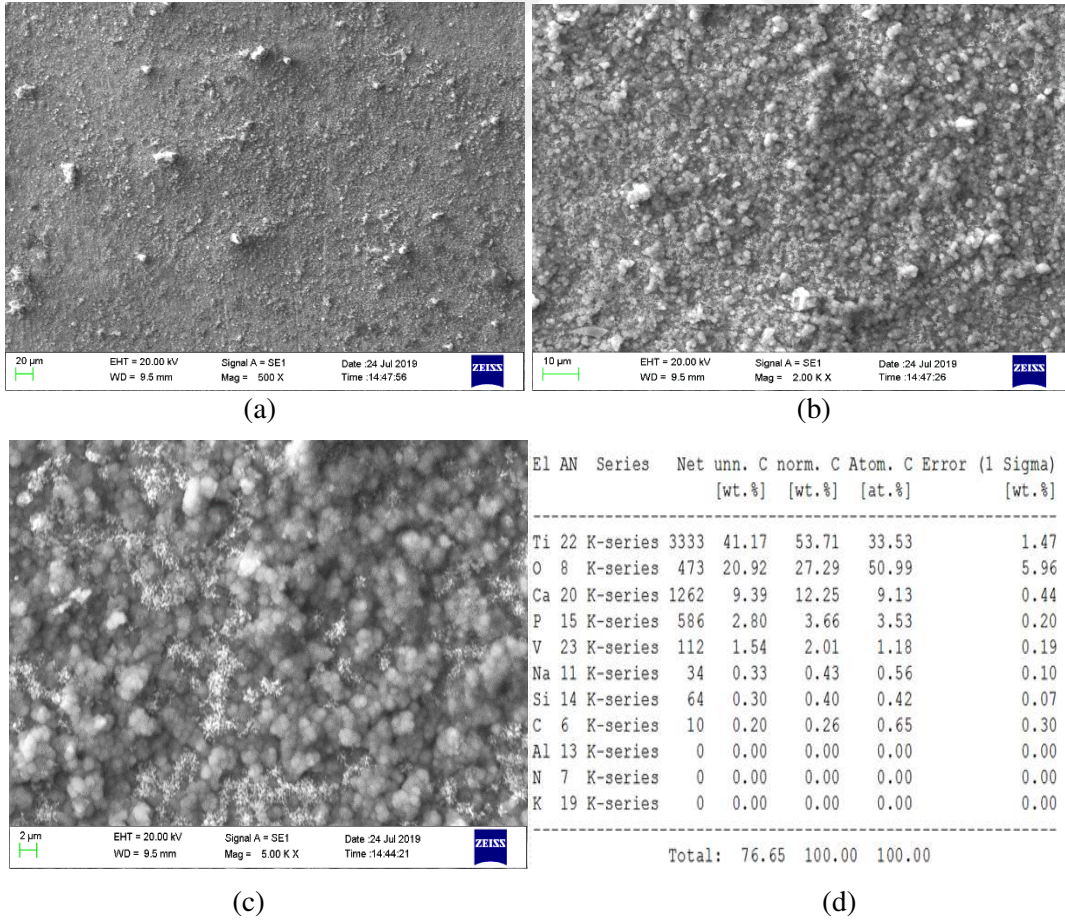
Şekil 5.19. B3 numunesine ait bölgesel EDX



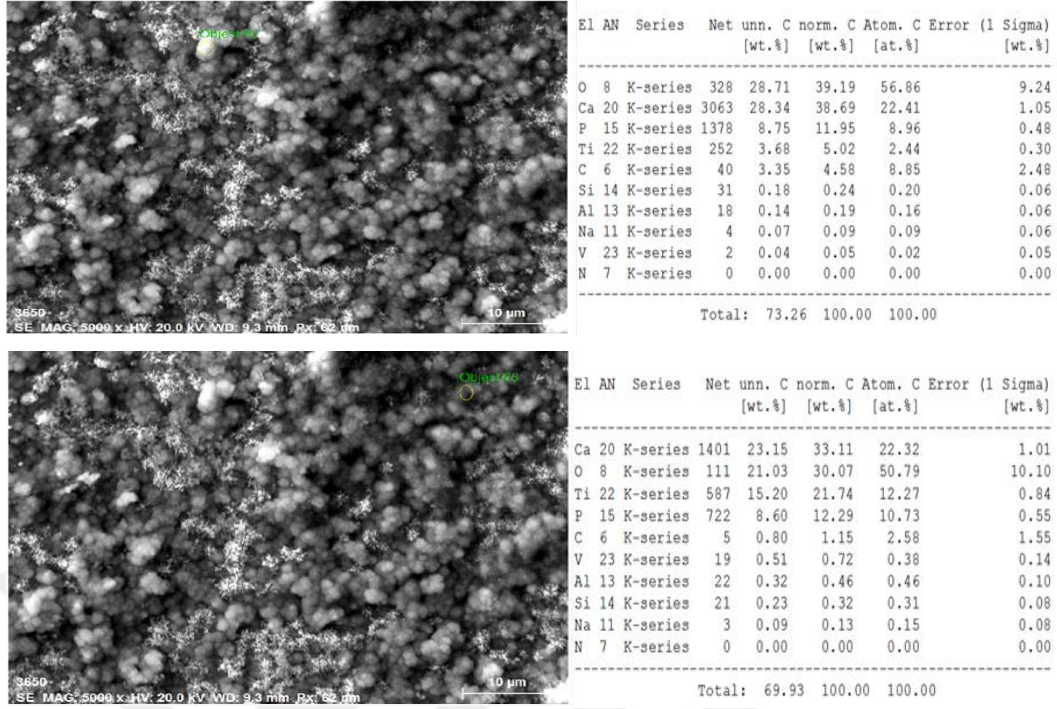
Şekil 5.20. B4 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri



Şekil 5.21. B4 numunesine ait bölgesel EDX

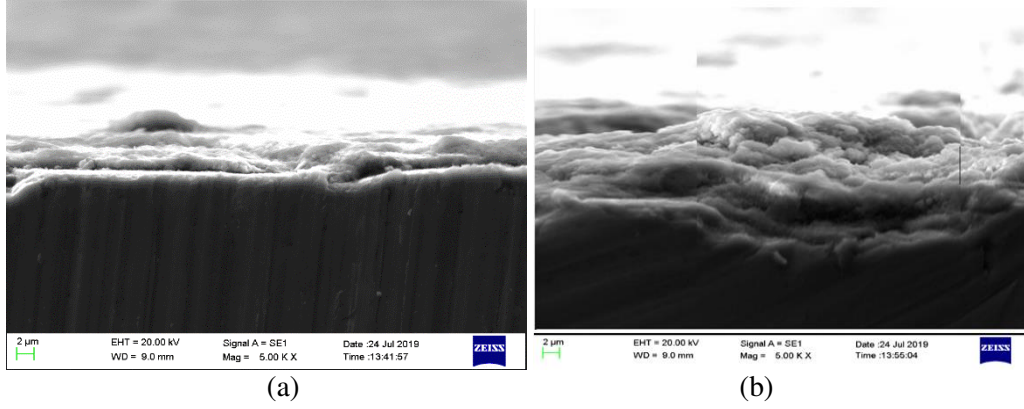


Şekil 5.22. B5 numunesine ait a)500X b)2000X c)5000X d) 500X genel EDX büyütmedeki SEM görüntüleri



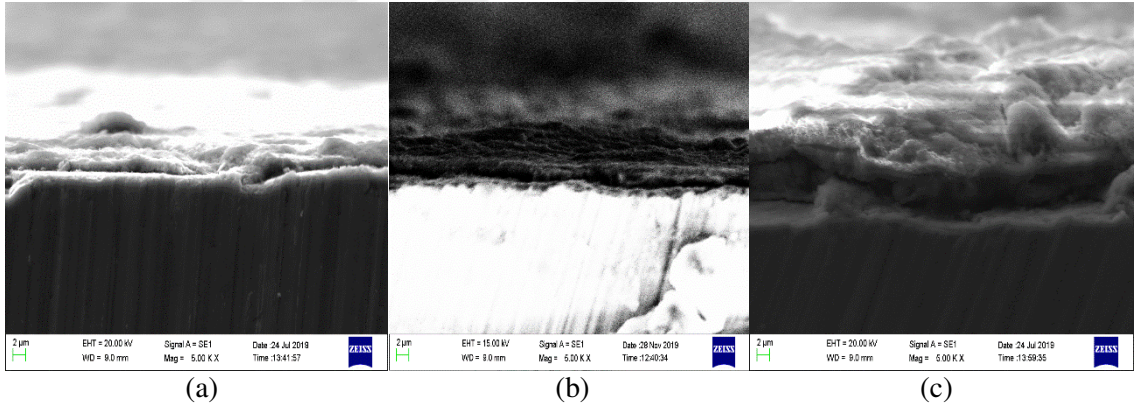
Şekil 5.23. B5 numunesine ait bölgesel EDX

Şekil 5.14-5.23 arasında ki B grubu numunelerine bakıldığında SEM görüntülerinin düşük çatlak yoğunluğunda gözenekli yüzey morfolojisi ve bölgesel farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu gözenekli yapı, biyoseramik kaplı implantlarda osteointegrasyonu kolaylaştırır[27]. Elde edilen kaplamanın gözenekli ve pürüzlü olması kemik üreten hücrelerin bu bölgelerde kullanılmasını sağlamakla birlikte biyoyumluluğun ve biyoaktifliğin artmasında önemli bir etkidir[27]. Oluşan gözenek boyutunun makro por çapı 100 μm 'den büyük olacağı gibi, makro por çapı 10 μm 'den küçük olabilir. 1 μm 'den küçük gözenekli yapılar proteinlerin etkileşimini sağladığı için biyoaktiflikte rol oynarlar[158]. Ayrıca kaplama ile metal arasında yapışmanın iyi olması için çatlaksız yapılar elde edilmelidir. Kaplama ile implant arasında yeterli yapışma sağlanırsa kaplama-doku etkileşimi sağlanır ve implant dokuya sabitlenir. Bu da implantın dokuya daha hızlı ve daha iyi entegre olması demektir[10,29,159]. Ayrıca EDX analizinde görülen yoğun yapılar hidroksiapatitin içeriğinden ve genişletilmiş perlitin zengin içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



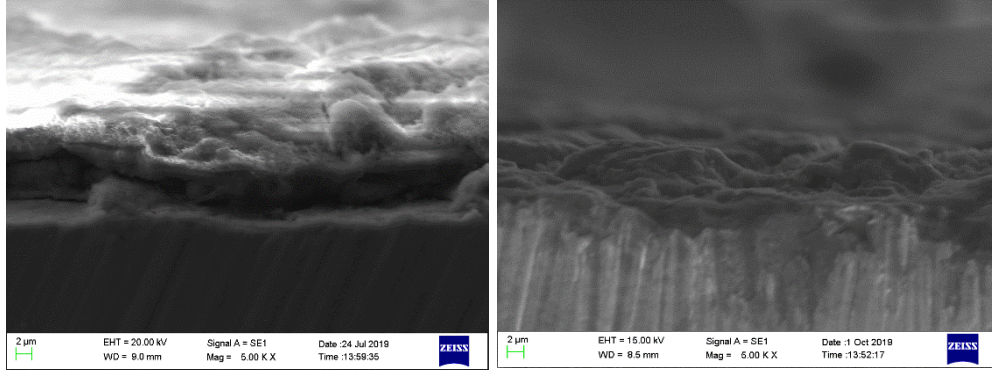
Şekil 5.24. Yan kesit SEM analizi a)B1 b)B2

Şekil 5.24’de ki B1 ve B2 numuneleri kıyaslandığında aynı şart ve takviyeler altında ki kaplamaya ağırlıkça %5 kitosan takviyesi kaplama kalınlığını 4.453µm’den 9.12µm’ye arttırmıştır.



Şekil 5.25. Yan kesit SEM analizi a)B1 b)B3 c)B4

Şekil 5.25’de ki B numunesi grubunda geliştirilmiş perlit takviyesi arttıkça kaplama kalınlığı doğrusal olarak artmıştır. Geliştirilmiş perlit takviyesi %5 iken kaplama kalınlığımız 4.453 µm’dur. Geliştirilmiş perlit takviye miktarı %10-15 olduğunda gözlenen kaplama kalınlığı sırasıyla 6.85 ve 9.12 µm’dir. Say ve arkadaşlarının[29] yaptığı bu çalışma bizim bulduğumuz sonucu destekler niteliktedir. Say ve arkadaşları, REX-734 alaşımı üzerine sol jel metodu ile hidroksiapatit ve hidroksiapatit/SiO₂ kaplaması yapmıştır. Yalnız HAp kaplamasının yapışma direncinin, HAp-SiO₂ ye göre daha düşük çıktığını görmüşlerdir. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda silikatın hidroksiapatit yapısına katılması termal kararlılığı, çözünürlüğü ve mekanik özelliği geliştirdiği gözlemlenmiştir[160-162].



Şekil 5.26. Yan kesit SEM analizi a)B4 b)B5

Şekil 5.26’ da ki %15 genişletilmiş perlit takviyeli numuneye %5kitosan eklendiğinde kaplama kalınlığı 13.89 μ m’den 9.43 μ m’ye düşmüştür. Yani B4 ve B5 kıyaslandığında ağırlıkça %15 genişletilmiş perlit takviyesine % 5kitosan eklenmesi kaplama kalınlığını azaltmıştır. Bu durum Şekil 5.13’de gösterilen A4 ve A5 numunelerindeki kaplama kalınlığının tam aksi bir durumdur.

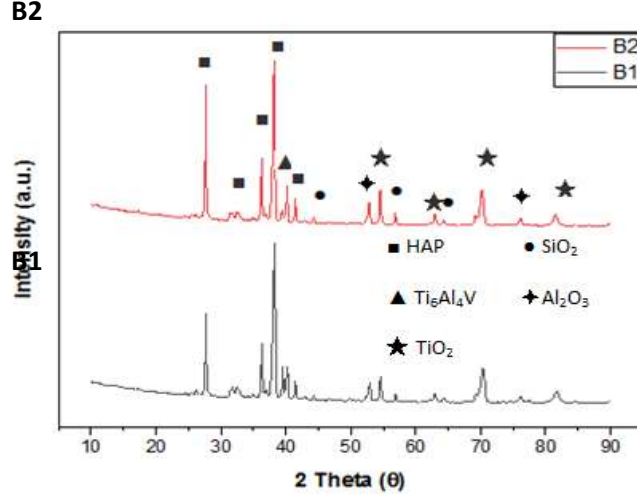
A3(9.19 μ m) ve B3(6.85 μ m) numuneleri ısıt işlem açısından karşılaştırıldığında ve B4-B5’de ki etki etkiye bakıldığında kaplama öncesi ön ısıt işlemin kaplama kalınlığını arttırsa da, kaplama kalitesi açısından uygun olmadığı gözlemlenmiştir

Genel olarak ön ısıt işlemsiz A grubunda genişletilmiş perlit takviyesi ağırlıkça %10 üzerine çıktığında kaplama kalınlığında azalmalara rastlanmıştır. Ayrıca kitosan takviyesi, A serisi numuneleri için kaplama kalınlığını artırıcı etki göstermiştir. Ön ısıt işlemli B grubu numunelerine bakıldığında kaplama kalınlığının genişletilmiş perlitin ağırlıkça takviyesine göre arttığı gözlemlenmiştir. %15 genişletilmiş perlit takviyeli B numunesine ağırlıkça %5 kitosan takviyesinin kaplama kalınlığında azaltıcı etki gösterdiği gözlemlenmiştir.

A ve B grubu numuneleri kıyaslandığında, ön ısıt işlemli B grubu numunelerinin kaplama kalınlığının genişletilmiş perlitin ağırlıkça takviyesine göre arttığı gözlemlenmiştir. A ve B grubu numunelerine %10 genişletilmiş perlit takviyesi yaklaşık aynı kaplama kalınlıklarını vermiştir. Genleştirilmiş perlitin takviye %15 olduğunda A grubunda kaplama kalınlığı minimum olurken, B grubunda maksimum olmuştur. Bu yüzden bu çalışmada optimum genişletilmiş perlit takviyesi %10 tutulmalıdır. Ayrıca B4-B5 numunelerinin görüntülerine bakıldığında kaplama öncesi ön ısıt işlemin kaplama kalitesi açısından uygun olmadığı gözlemlenmiştir. EDX analizlerine bakıldığında her iki grupta da Ca, Si A, P ve O elementlerine rastlanmıştır.

5.2. XRD Analizi Sonuçları

B1 ve B2 numunelerine ait XRD analizi Şekil 5.27’de gösterilmiştir.



Şekil 5.27. XRD analizi

B1 ve B2 numunelerine ait kaplamaların Şekil 5.27’de ki XRD analizlerinde, Ti6Al4V ve hidroksiapatit pikleri yoğun olarak gözlemlenmiştir. Fosfat kaynağı olarak kullanılan P_2O_5 ve kalsiyum kaynağı olarak kullanılan $Ca(NO_3)_2$ hidroksiapatit oluşmasını sağlamıştır. B2 numunesinde B1 numunesinden farklı olarak ağırlıkça %5 kitosan takviyesi olmasına rağmen aynı pik değerlerini vermiştir. Bunun sebebi kitosanın yapısının doğal yollarla elde edilen hidroksiapatite benzemesidir. Kitosan, kabuklu deniz canlılarında, böcek iskeletlerinde ve mantarların hücre duvarında bulunan kitinin alkalın deasetilasyonu ile elde edilen amino polisakkarittir[163]. Biyobozunur, toksit olmama, hücre yapışma ve yabancı maddelerle minimum reaksiyona girme gibi özelliklerinden dolayı sıkça tıp dünyasında tercih edilirler. Ayrıca osteokondüktif özelliğinden dolayı *in vitro* ve *in vivo* ortamlarında kemik oluşumunu desteklerler. Kitosanın polisakkarit iskelet yapısı kemiğin ekstrasellüler matris temel elemanı olan glikozaminoglikanlar ile benzerdir[157, 164, 165]. Bu yüzden doku mühendisliğinde sıkça tercih edilmektedir. Bu özelliklerinin yanı sıra tek başına biyoaktif özellik sergilemediğinden hidroksiapatit ile birlikte kullanılırlar[166, 167]. XRD analizinde görülen diğer pikler ise; TiO_2 , SiO_2 ve Al_2O_3 ’dür. Oluşan TiO_2 filmi, Ti6Al4V altlık ile hidroksiapatit kaplama tabakası arasında bir ara bağlantı oluşturur[168]. TiO_2 yapısının oluşmasının sinterleme işlemi sırasında titanyum atomlarının oksitlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Oluşan SiO_2 ve Al_2O_3 yapılarının ise genişletilmiş perlitin içeriğinden geldiği düşünülmektedir. Çünkü genişletilmiş perlitin içerisinde yüksek oranda SiO_2 ve Al_2O_3 bulunmaktadır[153]. Biyoinert olan Al_2O_3 genellikle hidroksiapatite takviye edilerek çalışmalarda sıklıkla kullanılır. Al_2O_3 katkısı

hidroksiapatite eklendiğinde poroz bir yapı elde edilir ve hidroksiapatitle birlikte kullanıldığında sertliği ve mukavemeti arttırdığı saptanmıştır.[169,170]. Ayrıca sahip olduğu iyi biyouyumluluğu, vücut sıvısı içinde korozyona karşı dayanımı ve mekanik özelliklerinden dolayı yük taşıyan kalça protezlerinde sıklıkla tercih edilir[171]. Kokubo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, SiO_2 'nin biyoaktif camın bir bileşeni olduğu ve SBF'de apatit oluşturma yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur[172]. Hench, vücut sıvısında SiO_2 'nin yüksek pH ve repolimerizasyon bileşenlerinde Si-OH gruplarının yüzeylerinde CaO ve P_2O_5 biriktirmesi için yeterli olduğu belirtti. Ayrıca bu yapıların apatit tabakasının büyümesine ve çekirdeklenmesine yardımcı olduğunu söylemiştir[87].

2007 itibarı ile kullanılan hidrofilik (suyu seven) implantların tedavi başarısını arttırdığı ve tedavi süresini hızlandırdığı görülmüştür[173]. Yapılan bir çalışmada ise Al_2O_3 yüzeyi hidrofilik yaparak yukarıda ki avantajları sağladığı gözlemlenmiştir[174].

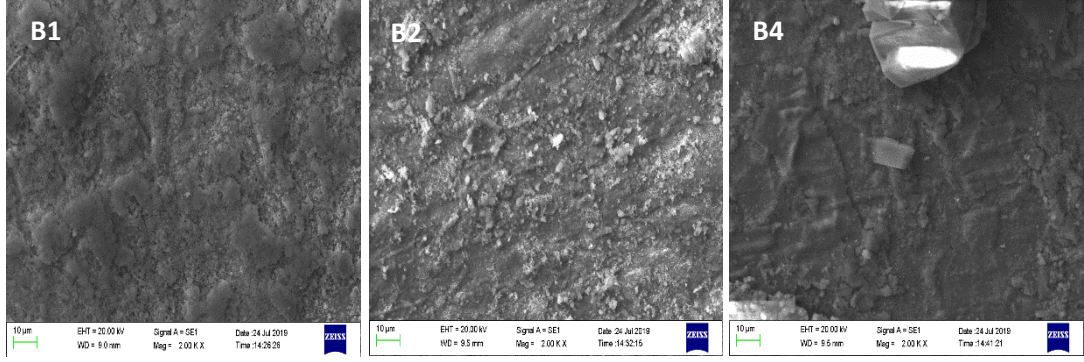
Çalışmamızda gözlenen Al_2O_3 , SiO_2 , hidroksiapatit ve TiO_2 piklerinin biyomalzeme içeriğinde sıkça kullanıldığı literatür bilgileriyle desteklenmiştir.

5.3. *In Vitro* Çalışmaları

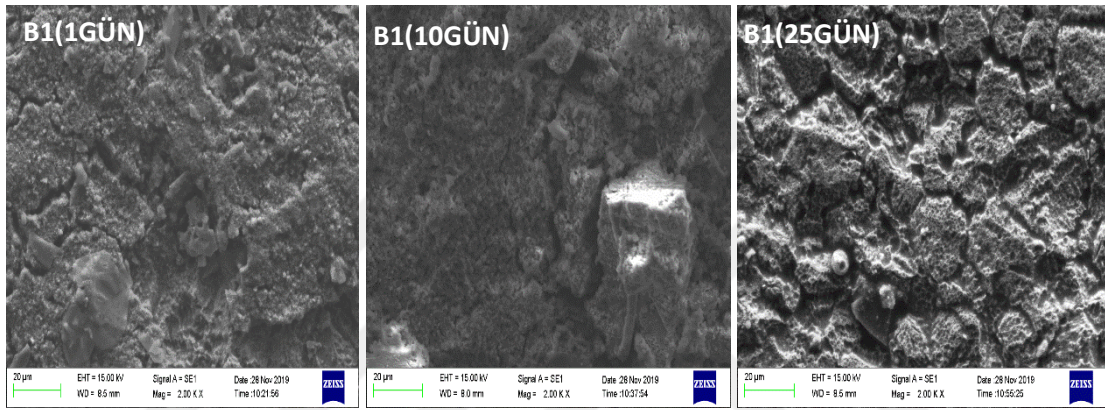
Kokubo tarafından geliştirilen yapay vücut sıvısı (SBF) literatür bilgisinden yararlanılarak çalışmalarda kullanılmıştır[175,176]. SBF deneylerinde vücut sıcaklığını yakalayabilmemiz için ortam sıcaklığının 36.5°C ye, PH'nın ise 7.4 e ayarlanması lazımdır. Ancak yapay vücut sıvıları aşırı doygun çözeltiler olduğu için pH'nın ayarlanması ve çökelti olmaması aşırı derece önemlidir. Yapılan SBF hazırlandıktan sonra hemen kullanıldığı gibi soğutucu ortamlarda kısa sürelik muhafaza edilebilirler. Ayrıca kaplama işlemi sırasında SBF içerisinde iyon konsantrasyonu değişimleri görüldüğü için kısa vadelerde solüsyonun değişmesi gerekir[138].

Biz bu çalışmada SBF'nin hazırlandıktan sonra ki ömrünün kısa olması ve iyon konsantrasyonunun sürekli değiştiğini göz önüne alarak ringer solüsyonunu *in vitro* deneylerinde kullandık. Ringer çözeltisi, soydum klorür, potasyum klorür, kalsiyum klorür ve sodyum bikarbonat gibi suda çözülmüş birkaç tuz çözeltisi içerirler. Ringer çözeltisi organ ya da doku üzerinde yapılan *in vitro* testlerde sıklıkla kullanılırlar. Ayrıca titanyum kaplamaların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır[127-130]. Çalışmamızda *in vitro* deneyi için B grubu(ön ısıtılmış)numuneleri kullanılmıştır.

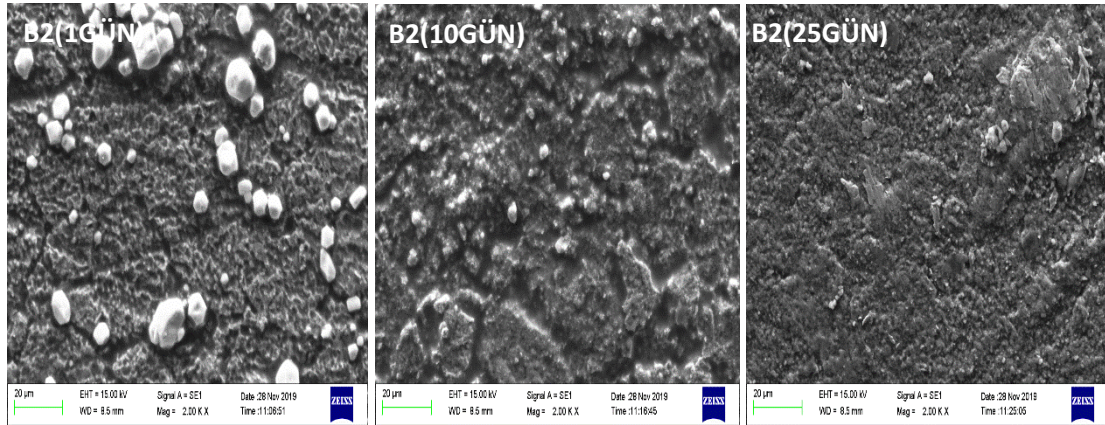
Numunelerin *in vitro* yapılmadan önceki ve sonraki SEM-EDX analizi Şekil 5.28-5.31'de gösterilmiştir.



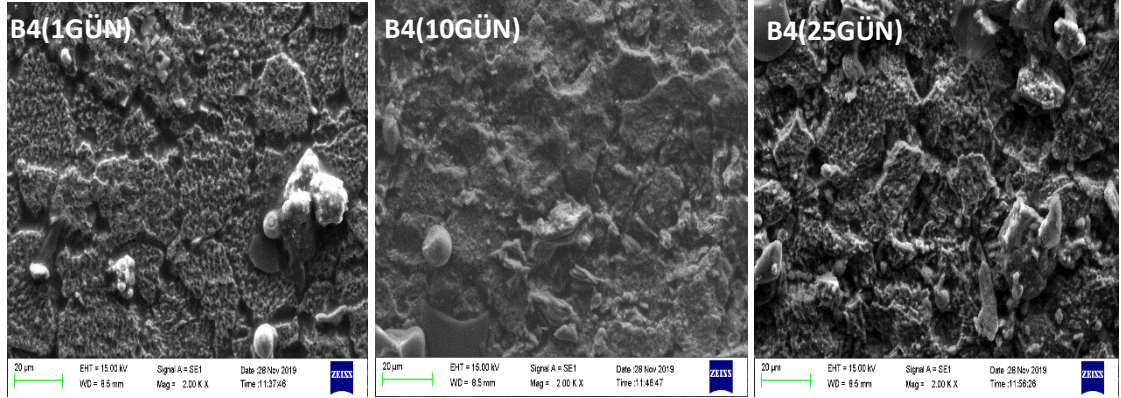
Şekil 5.28. *In vitro* öncesi numunelere ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)



Şekil 5.29. B1 numunesine ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)

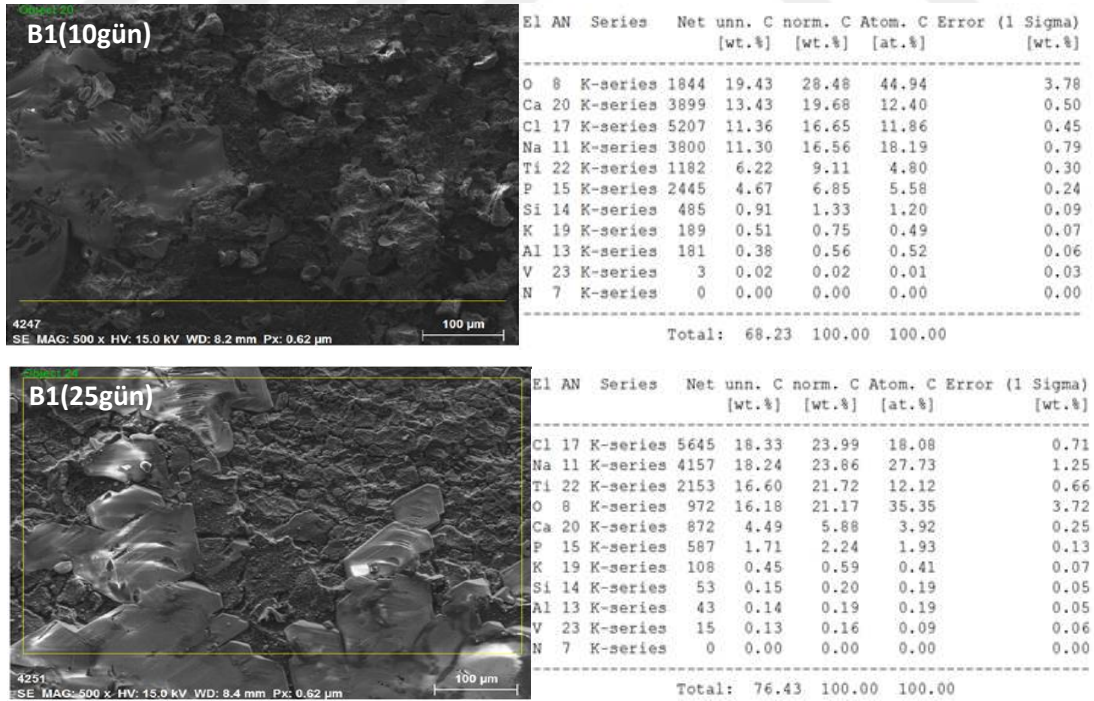


Şekil 5.30. B2 numunesine ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)

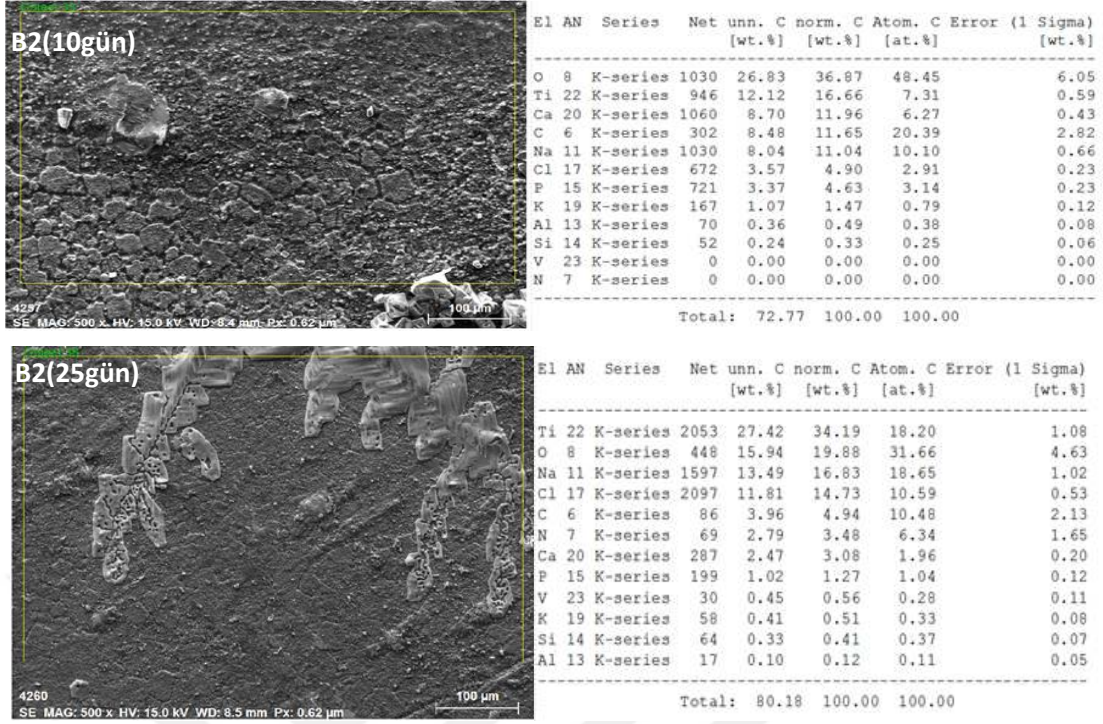


Şekil 5.31. B4 numunesine ait SEM görüntüleri(2000x büyütme)

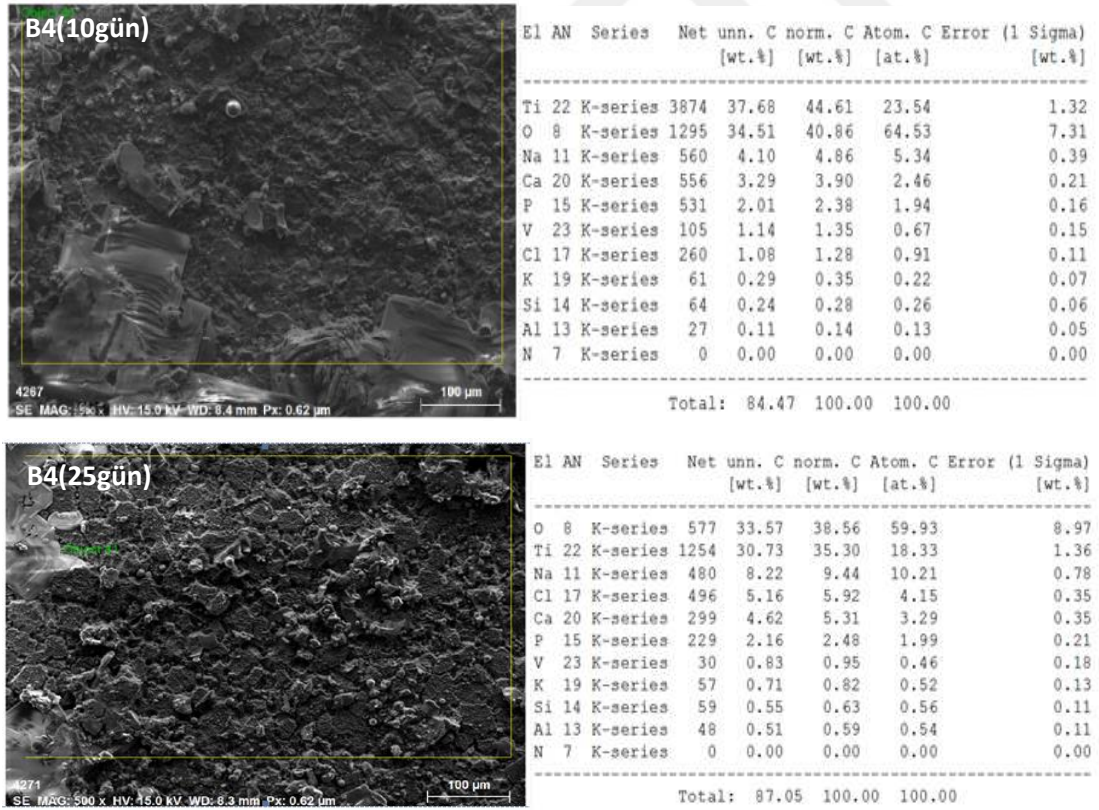
Yapay vücut sıvısında bekletilen numuneler, diğer numunelerin SEM görüntülerine göre daha porozlu olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bekleme süresi arttıkça yapıların yoğunlaştığı görülmüştür. B2 numunesinde apatit tabakların daha yoğun olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bu görüntü de kitosan-silika hibrit membranların daha iyi kemik rejenerasyonu yaptığını destekler niteliktedir[150]. Daha iyi bir sonuç alınabilmesi için 10 ve 25 günlük *in vitro* numunelerinin 500x büyütmede SEM-EDX analizleri alınmış olup Şekil 5.32-5.34’de gösterilmiştir. B4 numunesine ait *in vitro* öncesi ve sonrası kaplama kalınlığı Şekil 5.35’de verilmiştir.



Şekil 5.32. B1 numunesine ait SEM-EDX analizleri

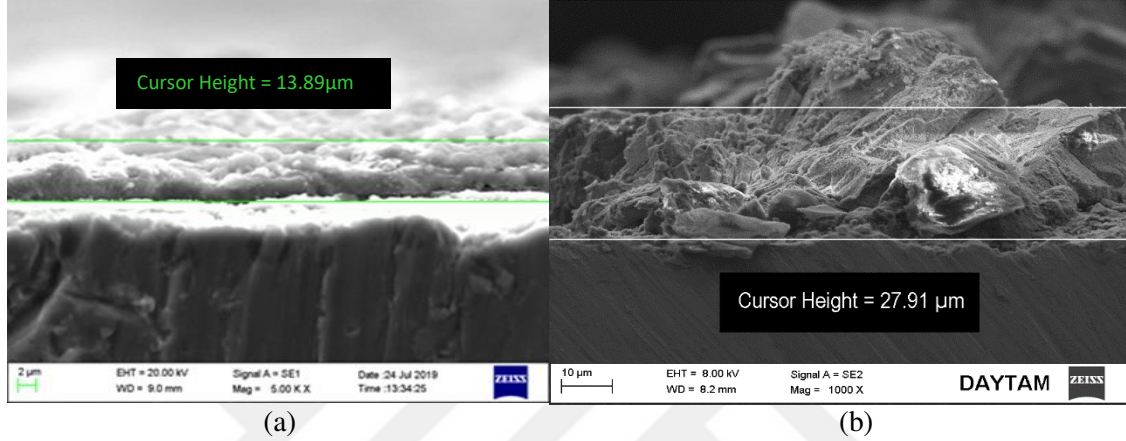


Şekil 5.33. B2 numunesine ait SEM-EDX analizleri



Şekil 5.34. B4 numunesine ait SEM-EDX analizleri

Biyoaktif silikat esaslı camlar, kalsiyum fosfata göre daha yüksek biyoaktiflik gösterir[177-179]. Örneğin silika esaslı camlardaki biyoaktif reaksiyonlar birkaç dakika içinde gerçekleşirken, hidroksiapatitde birkaç gün sürer[179, 180]. Bizim çalışmamızda ana takviye elamanı olarak kullandığımız genleştirilmiş perlitin kimyasal içeriği biyoaktif camların içeriğiyle benzerdir. Ayrıca genleştirilmiş perlitin %74 SiO₂ içermesi ana takviye elemanı olarak kullanılmasının nedenlerindendir.



Şekil 5.35. B4 numunesine ait kesit görüntüsü a) *in vitro* öncesi b) *in vitro* sonrası

B4 numunesinin *in vitro* öncesi ve sonrası kaplama kalınlığı karşılaştırıldığında 13.89μm'den 27.91μm'ye arttığı gözlemlenmiştir. Genleştirilmiş perlitin içeriğindeki silikat ve alümina gruplarının apatit yapıyı oluşturduğu literatürle desteklenmiştir[174, 181]. Ayrıca *in vitro* sonrası yapılan ölçümlerde yüzey pürüzlülüğünün kitosanlı numune haricinde arttığı gözlemlenmiştir. Bir biyomalzeme ne kadar pürüzlü olursa yüzey alanı artar ve implant malzemenin yüzeyine yerleştiği bölgeye daha iyi tutunur. Ayrıca yüzey alanının artması, kemik oluşumunu da iyi yönde etkiler[182].

Regina ve Ç. A. [152] tarafından bileşimleri % 44.97-58.47 SiO₂, % 17.79-24.49 CaO, % 17.76-24.55 Na₂O, % 5.98-5.99 P₂O₅ arasında bir biyoaktif cam üretilmiştir. Üretilen bu cam hazırlanan üç farklı 142 mM Na⁺, 5 mM K⁺, 0-1.5 mM Mg²⁺, 1.6-2.5 mM Ca²⁺, 144-148.8 mM Cl⁻ 4.2 mM (HCO₃)⁻ ve 1 mM (HPO₄)⁻² yapay vücut sıvısında bekletilmiştir. Yapılan biyoaktivite testlerinde vücut sıvısının içeriğinde ki kalsiyum- fosfat iyonlarının amorf kalsiyum-fosfat tabakasının oluşumunu hızlandığı görülmüştür. Regina'nın yaptığı bu çalışma ki biyoaktif camın yapısı bizim çalışmamızda ki genleştirilmiş perlite benzer olduğu için genleştirilmiş perlitin takviyesi arttıkça kaplamanın kalınlığı arttığı düşünülmektedir.

Ravarian ve arkadaşları sol jel metodunu kullanarak CaO-P₂O₅-SiO₂ türde biyocam üretmişlerdir. Daha sonra ürettikleri biyocamı hidroksiapatit ile sentezleyerek bu kompozitin karakterizasyonunu ve biyoaktivitesini araştırmışlardır. Elde edilen numunelerin *in vitro* öncesi

ve sonrası olmak üzere SEM-EDX ve XRD analizlerini almışlardır. Biyocamın kısmen kristalize olduğunu ve silikat gruplarının apatit yapı oluşturmaya yardımcı olduğu görmüştür[181].

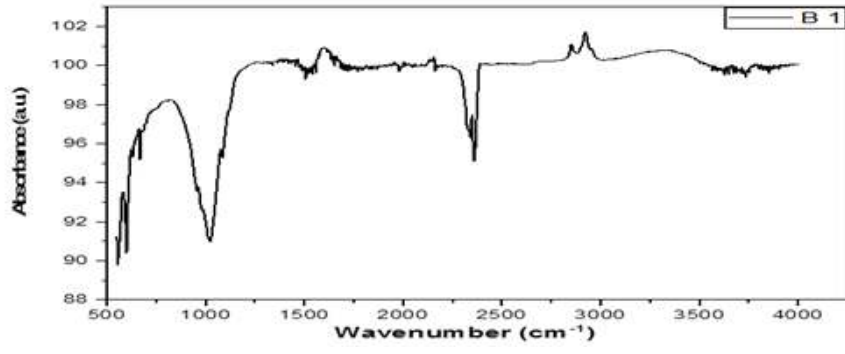
Yu ve ekibi polietilen içine ağırlıkça %10-40 arası hidroksiapatit takviyesi yaparak kompozitler üretmişlerdir. Daha sonra oluşan kompozitin *in vitro* davranışını incelemek için SBF ye 4 haftaya kadar daldırmışlardır. Elde edilen apatit tabakasını incelemek için SEM, FTIR ve TF-XRD analizi yapmışlardır. Elde ettikleri verilere göre ağırlıkça %40 hidroksiapatitin en kısa sürede apatit tabakasını oluşturduğunu gözlemlemişlerdir[183].

Göller ve arkadaşları[184], insan dişlerinden hidroksiapatit elde ederek bunu 45S5 olarak bilinen biyocam (% 45 SiO₂, %6 P₂O₅, %24,5 Na₂O ve %24,5 CaO'den) ile takviyelendirmişlerdir. Bu araştırmanın amacı, insan dişi esaslı hidroksiapatit-biyocam kompozitlerinin değişik oranlardaki biyocam takviyesi ve sinterleme sıcaklıklarındaki mekanik özelliklerinin incelenmesi ve normal kemik dokusuyla karşılaştırılmasıdır. Elde ettiği numunelere 1 saat,1 gün,5 gün,7 gün,14 gün, 21 gün, 26 gün ve 28 gün SBF içerisinde bekletip TF-XRD grafiklerini gözlemlemiştir. Sonuç olarak apatit tabakasının bekleme süresiyle arttığını ve apatit çekirdeklenmesi büyürken yapay vücut sıvısındaki Ca ve P iyonlarını kullandığını gözlemlemiştir. TF-XRD grafiklerinde alınan ölçümler ile veriler uyum sağlamıştır. 1 saatten sonra apatit tabakası oluşmaya başlamıştır ve uzun bekleme sürelerinde (2-4 hafta) apatit tabakasının yoğunluğunun ve kalınlığının arttığı gözlemlenmiştir[184].

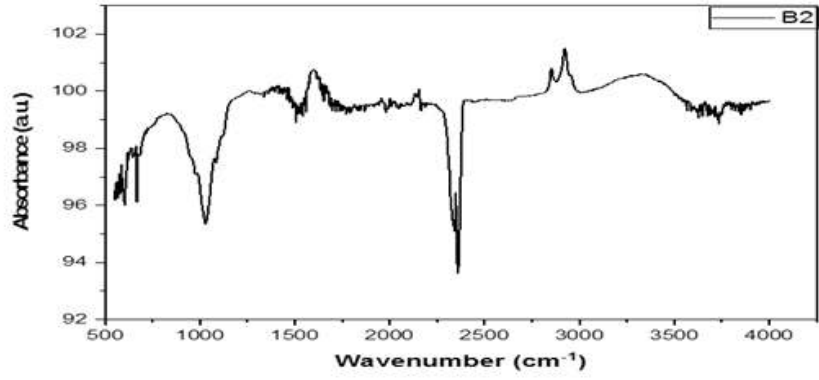
Baki yapmış olduğu çalışmada Ti6Al4V üzerine HVOF yöntemiyle hidroksiapatit+%1-2-3 Al₂O₃ kaplamıştır. Sonuç olarak Al₂O₃ takviyesi arttıkça kaplama kalınlığının arttığını gözlemlemiştir. Ve elde ettiği piklerin hidroksiapatit pikiyle benzerlik gösterdiğini yani istenmeyen fazların oluşmadığını gözlemlemiştir. Ayrıca *in vitro* sonrası yapılan ağırlık ölçümlerinde Al₂O₃ apatit biriktirdiği kanıtına varmıştır[174].

Bizim yaptığımız çalışmada geliştirilmiş perlitin içeriğinin biyocamın içeriği ile benzerliğinden yararlanarak apatit tabakasının oluşmasını amaçladık. *In vitro* öncesi ve sonrası SEM görüntülerine bakıldığında, kaplamaların osteonitegrasyonu oluşturduğunu ve gözenekler arası bağlantıların oluştuğunu gözlemledik. EDX analizinde yüzeyde Ca/P oranının 1.8-2.2 arasında olduğunu gözlemledik. Ca/P oranı arttıkça apatit çekirdeklenmesinin arttığını düşünmekteyiz. Ayrıca *in vitro* sonrası yapılan EDX analizlerinde Na ve Cl yapıları gözlemlenmiştir. Bunun nedeninin ringer solüsyonun içeriğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü Na⁺ iyonu Ringer solüsyonu ve insan kan plazması içerisinde en yoğun bulunan iyondur[131].

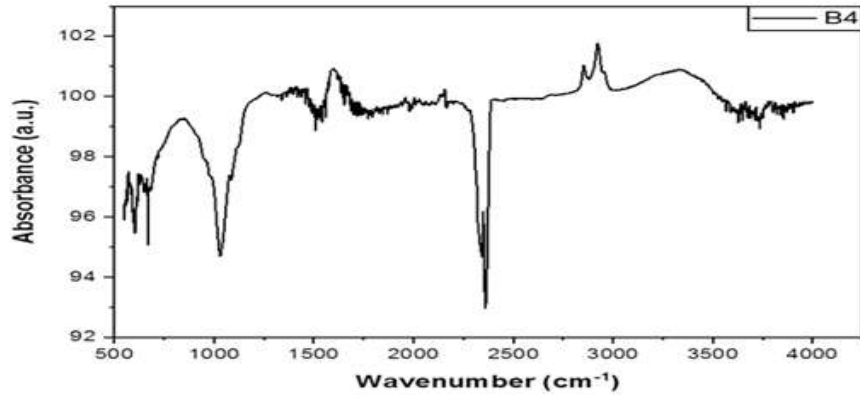
Ringer çözeltisinde 10 gün bekletilen B1, B2 ve B4 *in vitro* numunelerinin üzerinde biriken çökeltinin ince film FTIR analizi yapılmıştır. FTIR grafikleri Şekil 5.36-5.39 arasında verilmiştir.



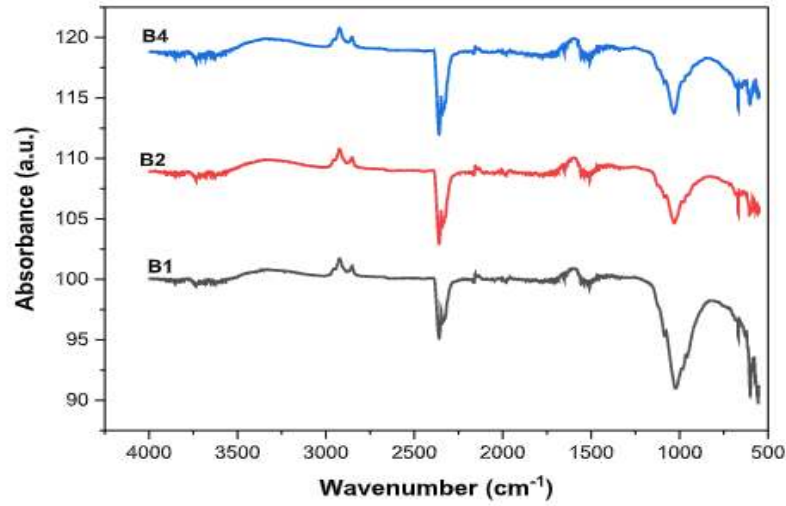
Şekil 5.36. 10 günlük *in vitro* deneyleri sırasında oluşan B1 numunesine ait kaplamanın FTIR spektrumu



Şekil 5.37. 10 günlük *in vitro* deneyleri sırasında oluşan B2 numunesine ait kaplamanın FTIR spektrumu



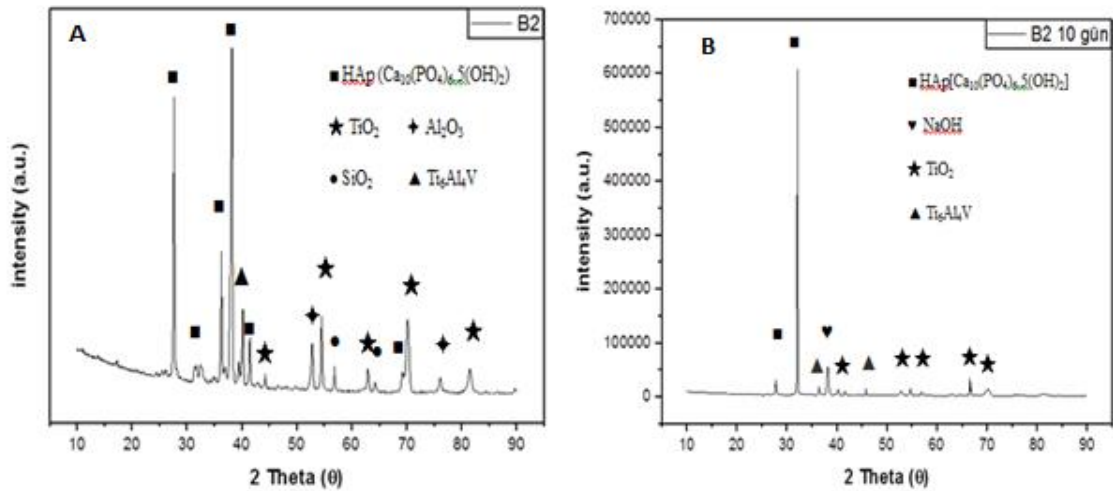
Şekil 5.38. 10 günlük *in vitro* deneyleri sırasında oluşan B4 numunesine ait kaplamanın FTIR spektrumu



Şekil 5.39. 10 günlük numunelerin pik şiddetleri

Bu grafikler incelendiğinde hidroksiapatitin karakteristik olan emilim bantlarını gözlemlemek kolaydır. Hidroksiapatit yapısında O-H bantları 3750, 630, 335 cm^{-1} görülür. Fosfat bileşiklerinin karakteristik bantları 900-1200, 543-601 cm^{-1} aralıklarında rastlanır. Ca-PO₄ bantı 275 ve 295 cm^{-1} ve Ca-OH bantı 335 cm^{-1} de rastlanır. Hidroksiapatitin karakteristik bandı olan PO₄³⁻ grupları 1090, 14-962, 18-601, 41-473, 82-569 cm^{-1} bant bölgelerinde rastlanır[9,185-187]. Karbonat gruplarının 1041 ve 598 cm^{-1} bant aralığında bulunduğu ve SBF içinde katılarak kemiğe benzer apatit yapıları oluşturduğu bilinmektedir[176]. Elde edilen bu verilerin literatürde ki [176] ile uyumlu olduğu görülmüştür.

In vitrosuz ve Ringer solüsyonunda 10 gün bekletilmiş B2 numunesine ait XRD analizi Şekil 5.40' da verilmiştir.



Şekil 5.40. XRD analizi a) *In vitrosuz* B) 10 gün *in vitrolu*

Yapılan çalışmalarda, SiO_2 , CaO , MgO , Na_2O , P_2O_5 gibi bileşene sahip cam takviyeli hidroksiapatit kompozitler çalışılmıştır. Cam ile takviyelendirilme sebebi kimyasal içeriğinin biyouyumlu olması ve toksit özellik sergilememesidir[187-190]. Biyoaktif camların içeriğinde yaklaşık %60 civarında SiO_2 olması ve $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$ oranının yüksek olması önemlilik arz eder. Çünkü bu oran arttıkça, vücut sıvısı ve kan gibi akışkan ortamlarda yüzey daha aktif hale gelir ve yüzeyde oluşan etkileşimler artarak HCA tabakasının oluşumu artar. Yani yüzey daha biyouyumlu hale gelir[189,190]. HCA tabakası oluşması sırasında oluşan kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksit gibi fazlar önemlidir. Bu yüzden XRD analizi sırasında oluşan bu fazların biyouyumluluğu arttırdığı düşünülmektedir.

In vitro öncesi ve sonrası yapıda TiO_2 piklerine birçok aralıkta rastlanmıştır. Oluşan bu TiO_2 filmi, Ti6Al4V altlık ile hidroksiapatit kaplama tabakası arasında bir ara bağlantı oluşturur[168]. *In vitro* öncesi elde edilen Al_2O_3 ve SiO_2 piklerin *in vitro* sonrası kaybolduğu gözlemlenmiştir. *In vitro* sonrası yapılan XRD analizinde hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6.5(\text{OH})_2$) pikine rastlanmıştır. Çözünürlüğün artması için dört çeşit kalsiyum fosfat çeşidi kullanılır: $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6.5(\text{H}_2\text{O})$, $\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_3.n(\text{H}_2\text{O})$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6.5(\text{OH})_2$, $\text{CaHPO}_4.2\text{H}_2\text{O}$ [191]. Hidroskiapatitten sonra gözlenen en yoğun pik NaOH 'dur. Na^+ iyonu Ringer solüsyonu ve insan kan plazması içerisinde en yoğun bulunan iyondur[131]. Ringer solüsyonunda bekletilen numunenin yüzeyinde Na^+ iyonları kaldığı için XRD analizinde pik verdiği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışması kapsamında, Ti6Al4V implant alaşımı üzerine hidrotermal metot kullanılarak biyoseramik hibrit (hidroksiapatit /perlit) kompozit kaplanması hedeflenmiştir. Bu çalışma sonucunda aşağıda belirtilen sonuçlar gözlemlenmiştir.

- Ön ısıtılmış işlemli ve ön ısıtılmış işlemsiz numunelerin, mikroyapı analizi incelendiğinde gözenekli ve pürüzlü yüzeylerin oluştuğu ortaya çıkmıştır.

- EDX analizlerinde yüzeylerde Ca, P ve O olduğu gözlemlenmiştir. Ca/P oranları 1.5-2.5 arasında değişmektedir.

- Ön ısıtılmış işlemsiz numunelerde genişleştirilmiş perlit takviyesi %10 üzerine çıktığında kaplamanın azaldığı saptanmıştır. Ön ısıtılmış işlemli numunelerde genişleştirilmiş perlit takviyesi arttıkça kaplama kalınlığının arttığı gözlemlenmiştir. Ön ısıtılmış işlemli numunelerde genişleştirilmiş perlit takviyesi %15 olduğunda en iyi kaplama kalınlığı elde edilmiştir. Bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar doğrultusunda ön ısıtılmış işlemsiz numuneler için optimum genişleştirilmiş perlit takviyesi %10 olmalıdır. Ön ısıtılmış işlemli numunelerde genişleştirilmiş takviye miktarı %15'in üzerine çıkarılabilir.

- XRD analizlerinden elde edilen sonuçlarda hidroksiapatit, Al_2O_3 ve SiO_2 gibi pikler oluşmuştur. XRD sonucunda, Ti6Al4V alaşımı üzerinde oluşan kaplamanın hidroksiapatit ve genişleştirilmiş perlit yapısında olduğunu göstermiştir. FTIR analizi sonuçlarına göre oluşan bant aralıklarının hidroksiapatit ve fosfat karakteristik bant aralıklarına ait olduğu saptanmıştır.

- *In vitro* sonrası yapılan XRD analizinde hidroksiapatit pikine rastlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda hidroksiapatit reaksiyonlarının günlere bağlı olarak yavaş geliştiği göz önüne alındığında tabaka oluşumunun devam ettiği düşünülmektedir.

- Bir malzeme ne kadar pürüzlü olursa yüzey alanı artar ve implant malzeme yüzeyine daha iyi tutunur. *In vitro* sonrası yapılan, yüzey pürüzlülük değerlerinin artması yapımızın apatitleştiğini göstermiştir.

- Kitosan kimyasal özelliği sayesinde hücre yapışmasını ve çoğalmasını sağlar. *In vitro* sonrası yapılan yüzey pürüzlülüğü ölçümlerinde kitosanlı numunenin yüzey pürüzlülüğünün azaldığı saptanmıştır. Ayrıca *in vitro* sonrası alınan yüzey pürüzlülüğü ölçümlerinde, genişleştirilmiş perlitin ağırlıkça takviyesi artması ile yüzey pürüzlülüğü değerlerinin arttığı gözlemlenmiştir.

- Çalışmamızda yöntem olarak kullanılan hidrotermal, önceleri üretim yöntemi iken son zamanlarda kaplama alanında kullanılmıştır. Bu çalışmada hidrotermal yöntem ile hidroksiapatit esaslı/perlit hibrit biyoseramik kaplamalar başarılı şekilde Ti6Al4V implant alaşımı üzerine uygulanmıştır. Ancak kaplanacak kompozit malzemeye göre yöntem ve uygulama

parametrelerinin geliştirilmesi gerektiği ve aynı zamanda bu çalışmanın ileri ki çalışmalara fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

- Elde edilen sonuçlar, biyo-seramik kaplamalı kompozit malzeme için süre gelen çalışmalarda takviye olarak geliştirilmiş perlitin, biyocamin kullanıldığı çalışmalarda kullanılabileceğini ve geliştirilmiş perlitin rezervinin ülkemizde bol bulunmasının sonucu olarak da bunun daha ekonomik olacağı konusunda alternatif bir yöntem oluşturabilir. Bu yüzden bu çalışmanın geliştirilmesi gerektiği ve *in vivo* testlerinin yapılması gerektiği düşünülmektedir.



ÖNERİLER

1. Bu çalışmada kullanılan hidrotermal yöntemin kaplanacak malzemeye göre yöntem ve uygulama parametrelerinin geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.
2. Çalışmamızda takviye olarak kullandığımız genişletilmiş perlitin biyomalzeme olarak kullanımının desteklenmesi için *in vivo* testlerinin yapılması gerektiği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- [1] Zümrüt Z. (2009). Tam Faktöriyel Deney Tasarımı Tekniği İle Hidroksiapatit Kaplı Titanyum İmplant Malzemelerden Mekanik Özellikleri Üzerinde Parametrelerin Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [2] Gümüşderelioglu, M., (2002). Biyomalzemeler Bilim ve Teknik Dergisi, TÜBİTAK, Temmuz özel sayısı.
- [3] Park, J.B., Kim, Y.K., (2000). Metallic Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition. CRC Press LLC.
- [4] Taş A.C., (2000). Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37° C in synhyetic bodu fluid, Biomaterials, 21, 1429-1438.
- [5] Brunette, D.M., TengwaU, B.,Textor, M. and Thomsen, P., (2001). "Titanium in Medicine", Springer Verlag, Heidelberg p.27-31,239-241.
- [6] Thien P Nguyenb, Paul Piletc, Guy Daculsia, (2005). "In vitro biological effects of titanium rough surface obtained by calcium phosphate grid blasting" Biomaterials 26 p.157–165.
- [7] Yaman K.(2018). Ti6Al4V Alaşımı Yüzeyinde Hidrotermal Yöntemi ile Hidroksiapatit (HAP) Oluşturulması Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,Elazığ.
- [8] A. B. H. Yoruç, A. Karakaş, H. Gökçe, C. Büyükpınar, A. Karabulut, (2012). Effect of different phosphorus precursors on biomimetic hydroxyapatite powder properties, 2nd International Advances In Applied Physics & Materials Science Congress, Antalya.
- [9] Bogdanoviciene, I., Beganskiene, A., Tonsuaadu, K., Glaser, J., Meyer, H.J., Kareiva, A., , (2006). "Calcium hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ceramics prepared by aqueous sol-jel processing", Materials Research Bulletin, 41, 1754-1762.
- [10] Murugan, R. and Ramakrishna, S.,(2005). "Development of nanocomposites for bone grafting", Composites Science and Technology, 65, 2385-2406.
- [11] Albayrak, O., Öncel, C., Tefek, M., and Altıntaş, S. (2007). Effects of Calcination on Electrophoretic Deposition of Naturally Derived and Chemically Synthesized Hydroxyapatite. Rev. Adv. Mater. Sci., 15, 10-15.
- [12] Yavaş U.D. (2017). Ti6Al4V İmplantların Elektroforetik Biriktirme Yöntemi ile Hidroksiapatit Kaplanması Yüksek Lisans Tezi,Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli
- [13] Feng, G., Cheng, X., Xie, D., Wang, K., & Zhang, B. (2016). Fabrication and characterization of nano prism-like hydroxyapatite coating on porous titanium substrate by combined biomimetic-hydrothermal method. Materials Letters,163, 134-137.
- [14] Jing, W., Zhang, M., Jin, L., Zhao, J., Gao, Q., Ren, M., & Fan, Q. (2015). Assessment of osteoinduction using a porous hydroxyapatite coating prepared by micro-arc oxidation on a new titanium alloy. International Journal of Surgery,24, 51-56.
- [15] Liu, S., Li, B., Liang, C., Wang, H., & Qiao, Z. (2015). Formation mechanism and adhesive strength of a Hydroxyapatite/TiO₂ composite coating on a titanium surface prepared by micro-arc oxidation. Applied Surface Science.
- [16] Kosma, V., Tsoufis, T., Koliou, T., Kazantzis, A., Beltsios, K., De Hosson, J. T. M., & Gournis, D. (2013). Fibrous hydroxyapatite–carbon nanotube composites by chemical vapor deposition: In situ fabrication, structural and morphological characterization. Materials Science and Engineering: B, 178(7), 457-464.
- [17] Li, M., Liu, Q., Jia, Z., Xu, X., Shi, Y., Cheng, Y., ... & Wei, S. (2013). Electrophoretic deposition and electrochemical behavior of novel graphene oxide-hyaluronic acid-hydroxyapatite nanocomposite coatings. Applied Surface Science, 284, 804-810.
- [18] Montazeri, M., Dehghanian, C., Shokouhfar, M., & Baradaran, A. (2011). Investigation of the voltage and time effects on the formation of hydroxyapatite-containing titania prepared by plasma

- electrolytic 48 oxidation on Ti–6Al–4V alloy and its corrosion behavior. *Applied Surface Science*, 257(16), 7268-7275.
- [19] Durdu, S., Deniz, Ö. F., Kutbay, I., & Usta, M. (2013). Characterization and formation of hydroxyapatite on Ti₆Al₄V coated by plasma electrolytic oxidation. *Journal of Alloys and Compounds*, 551, 422-429.
- [20] Janković, A., Eraković, S., Vukašinović-Sekulić, M., Mišković-Stanković, V., Park, S. J., & Rhee, K. Y. (2015). Graphene-based antibacterial composite coatings electrodeposited on titanium for biomedical applications. *Progress in Organic Coatings*, 83, 1-10.
- [21] Somiya, S., Roy, R. ve Komernani, S., (2005), *Chemical Processing of Ceramics*, Second Edition, Taylor & Francis.
- [22] Somiya, S. R. (2000). Hydrothermal synthesis of fine oxide powders. *Bulletin of Material Science*, 6, 453-460.
- [23] Jia, B., Gao, L. (2006). Synthesis and characterization of single crystalline PbO nanorods via a facile hydrothermal method. *Materials Chemistry and Physics*, 100, 351-354.
- [24] Ilshin Autoclave (t.y.). Supercritical Hydrothermal Synthesis.
<<http://www.suflux.com/EN/prod/hs.html>> Erişim: 31 Mayıs 2012.
- [25] Evcin Kepekçi ve Barut ‘ Hidroksiapatit Tozlarının Plazma Sprey Yöntemiyle Paslanmaz Çelik Üzerine Kaplanması’ 5. Uluslararası İleri Teknolojiler *Sempozyumu* (IATS’09), 13-15 Mayıs (2009). Karabük, Türkiye
- [26] Çayır, Akaltun ve Gündoğdu, (2014). ‘316L Yüzeyine SILAR Metoduyla Hidroksiapatit Kaplanması’ Tıp TEKNO14 Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi.
- [27] Büyüksağış, A.(2010). 316 Paslanmaz Çelik ve Ti6Al4V Alaşımı Üzerine Sol Jel Yöntemi ile Hidroksiapatit (HAP) Kaplanması, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi* Cilt:7, No:1, (1-11).
- [28] Suchanek, K.; Bartkowiak, A.; Gdowik, A.; Perzanowski, M.; Kac, S.; Szaraniec, B.; Suchanek, M.; Marszałek, M. (2014). Crystalline hydroxyapatite coatings synthesized under hydrothermal conditions on modified titanium substrates, *Materials Science and Engineering C* 51(2015)57-63.
- [29] Say, Y.; Aksakal, B.; Dikici, B. (2016). Effect of hydroxyapatite/SiO₂ hybride coaitngs on surface morphology and corrosion resistance of REX-734 alloy, *Ceramic International* 42(2016) 10151-10158.
- [30] Karabulut, A. (2014). Yüksek Hızlı Oksi-Yakıt Püskürtme Teknolojisi İle Hidroksiapatit Kaplama, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitü
- [31] Büyüksağış, A.; Çiftçi, N.; Yavuz, E.; Kayalı, Y. (2011). The Examination of Corrosion Behaviors of HAP Coated Ti Implant Materials and 316L SS by Sol–Gel Method, *ISSN 20702051, Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, 2011, Vol. 47, No. 5, pp. 670–679.
- [32] Ergün, Y.; Başpınar, M.S.; Taktak, Ş.; Evcin A.(Özel Sayı). Titanyum Yüzeyine Sol-Jel Yöntemiyle Hhidroksiapatit Kaplanması, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 15-21.
- [33] Büyüksağış, A.; Kayalı, Y. (2018) Investigation of Corrosion Behaviors Hydroxyapatite(HAP) coated Ti6Al4V Implants by Using Electrochemical Deposition Method, *AKU J. Sci.Eng.*18(2018)011203(807-819) DOI: 10.5578/fmbd.67761.
- [34] W.S.W. Harun, R.I.M. Asri, J. Alias, F.H. Zulkifli, K. Kadirgama, S.A.C. Ghani, J.H.M. Shariffuddin (2018) A Comprehensive Review of Hydroxyapatite-Based Coatings Adhesion on Metallic Biomaterials, *Ceramic International* 44 (2018) 1250-1268
- [35] Göller, Gültekin, Türkmen, Ayten Kübra (2014), Kitosan- Hidroksiapatit- Fibrojen Esaslı 3d Yapı İskeletlerinin Farklı Yöntemle Üretilmesi ve Karakterizasyonu Fen Bilimleri Enstitüsü(<https://polen.itu.edu.tr/handle/11527/15710>)
- [36] Demirtaş, T.T., Karakeçili A., Gümüşderelioğlu, M., 2008, Hydroxyapatite containing superporous hydrogel composites: synthesis and in-vitro characterization, *J Mater Sciences: Mater in Med*, 19 (2), 729-735.

- [37] Hench, L. L. ve Jones, J. R. (2005). Biomaterials, artificial organs and tissue engineering. Florida: CRC Press.
- [38] Bergmann, C. P. ve Stumpf, A. (2013). Dental Ceramics: Microstructure, Properties and Degradation, Berlin ; New York : Springer.
- [39] Scharnweber, D., 2005. *Molecular Bioengineering*, Metals as Biomaterials, Lecture 01.
- [40] Erkan, M.E. (2005). Biyoaktif Seramik Katkılı Kemik Çimentosunun Mekanik Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [41] Park, J.B. (2000). Biomaterials in: Joseph D. Bronzino (Ed.), The Biomedical Engineering Handbook, 2nd ed., Boca Raton, FL: CRC Press LLC.
- [42] Rather, B.D. and Hoffman A.S. (1996). *Biomaterials Science-An Introduction to Materials in Medicine* 2nd ed., San Diego, USA: Academic Press.
- [43] Ratner, B. D. (2012). A history of biomaterials. Ratner B.D, Hoffman A.S, Schoen, F. J. ve Lemons, J. E. (Ed.), Biomaterials Science: An introduction to materials in medicine (3. Baskı). Academic Press, San Diego, 41-53
- [44] Materials-for-biomedical applications -<http://ocw.mit.edu/courses/materials-science-and-engineering/3-051j-spring-2006/lecture-notes/lecture1.pdf> (2014) .
- [45] Williams, D. F. (2008). On the mechanisms of biocompatibility. Biomaterials, 29(20), 1941-2953.
- [46] Cengiz, B., (2007) Hidroksiapatit Nanoparçacıkların Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.
- [47] Gür, A.K. ve Taşkın, M., (2004) "Metalik Biyomalzemeler ve Biyoyum", Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları.
- [48] Özmen M., (2012) Hidroksiapatit Zirkonya Kompozitlerinin Üretim ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [49] Metin N., (2013). Organik Hidroksiapatit Tozlarının Sinterlenmesi ve Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [50] <http://www.baskent.edu.tr/~mustafak/BME-201/.../biyoyumlulukdoc.pdf>
- [51] Pasinli, A. (2004). Biyomedikal alanlarda kullanılan biyomalzemeler. Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi, 4: 25-34..
- [52] Hench L. L. ve West J. K. (1996). Biological applications of bioactive glasses. Life Chemistry Reports, 13, 187–241.
- [53] Kükürtcü, B. (2015). Biyoaktif cam ve cam-seramik malzemelerin üretimi ve yapay vücut sıvısı içerisindeki davranımlarının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [54] Gümüşderelioğlu, M. (2002). Yeni Ufuklara: Biyomalzemeler, TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi Eki, Ankara.
- [55] Lutišánová, G., Kuzielová, E., Palou, M.T., Kozánková, J. (2011). Static And Dynamic In Vitro Test Of Bioactivity Of Glass Ceramics, Ceramics – Silikáty, 55, 2, 106-113.
- [56] Toykan, D. (2003). Biyomedikal Uygulamalar için Titanyum Takviyeli Hidroksiapatit Kompozitlerinin Geliştirilmesi.
- [57] Wong, J. Y., Bronzino, J. D. (2007). Biomaterials, CRC Press, Taylor&Francis Group, LLC.
- [58] Başar, H.M., (2006) Organik Kökenli Doğal Absorbanlarla Kontrollü İlaç Salınımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [59] Park, J. ve Lakes, R. S. (2007). Biomaterials: An introduction. (3.baskı). NY: Springer.
- [60] Kuhn, T.L. (2012). Biomaterials Introduction to Biomedical Engineering, Third Edition, Elsevier Press, chapter 5.
- [61] parkh, E., Bronzino, D. (2000). The Biomedical Engineering HandBook, Second Edition. Boca Raton: CRC Press LLC.

- [62] Teknoloji Haber Sitesi, Biyomalzemeler, Biyouyumluluk ve Sınıflandırılması, <http://teknolojishow.com/forum/30-malzeme-bilgisi/167-biyomalzemeler-biyouyumluluk-ve-snflandrlmas.html>, 20 Eylül 2011.
- [63] Ergün, Y. (2010). Titanyum Yüzeyine Sol-Jel ve Biyomimetik Yöntemleriyle İnce Film Şeklinde Hidroksiapatitin Kaplanması ve Karakterizasyonu. Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- [64] Kıyıcı, İ.A., (2011). Plazma Püskürtme Yöntemiyle Üretilen Hidroksiapatit- Cam Kompozit Kaplamaların Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [65] <<http://www2.aku.edu.tr>>, alındığı tarih 14.04.2010.
- [66] Park J., and Kim Y., (2003), *Biomaterials: Principles and Applications*, CRC Press LLC, Florida, USA.
- [67] Wei D., and Zhou Y., (2009). Preparation, biomimetic apatite induction and steoblast proliferation test of TiO₂-based coatings containing P with a graded structure, *Ceramics International*, 35, 2343-2350.
- [68] Demirkıran, H. (2003). Biyocam Takviyeli Hidroksiapatit Kompozitlerin Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [69] Paital, S.R., and Dahotre, N.B. (2009). Calcium phosphate coatings for bioimplant applications: Materials, performance factors, and methodologies. *Materials Science and Engineering*, R66, 1-70.
- [70] Yazıcı, T. (2003). Plazma Sprey Yöntemiyle Üretilmiş Biyocam Kaplamaların Karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [71] Güven, Ş. Y. (2014). Biyouyumluluk ve Biyomalzemelerin Seçimi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 2(3), 303–311.
- [72] Niinomi, M. (1998). Mechanical properties of biomedical titanium alloys. *Materials Science and Engineering: A*, 243(1–2), 231–236.
- [73] Pilliar, R.M. (2009). *Metallic Biomaterials, Biomedical Materials*, Springer Science Business Media, LLC, chapter 2, 67-68.
- [74] Griffith, L. G. (2000). Polymeric biomaterials. *Acta Materialia*, 48(1), 263-277.
- [75] Akan, F. (2011). *Biyomimetik Yöntemle Hidroksiapatit Kaplama*. Yüksek Lisans Tezi. Afyon: Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon Kocatepe Üniversitesi.
- [76] Sionkowska, A. (2011). Current Research on the Blends of Natural and Synthetic Polymers as New Biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*, 36, 1254-1276.
- [77] Ramakrishna, S., Huang, Z. M., Kumar, G. V., Batchelor, A. W., Mayer, J., 2004, An Introduction To Biocomposites-Series On Biomaterials And Bioengineering Vol.1, Imperial College Press, London, 1-15, 18-32.
- [78] Kınayyigit, F., 2007. Cam Elyaf Takviyeli Plastik Kompozitler Ders Notları.
- [79] Şahin, Y., 2000. Kompozit malzemelere giriş, Gazi Kitabevi, Ankara, Türkiye.
- [80] Mazumdar, S., 2001. Composites manufacturing: materials, product and process engineering, CRS press: Boca Raton, Florida.
- [81] <<http://www.rocw.raifoundation.org>>, alındığı tarih 08.09.2010.
- [82] Ersoy, H.Y., 2001. Kompozit Malzeme, iç. *Kompozit Malzemeler*, Savaş Ciltevi, 11-13, Edi. Özkal, S., Literatür Kitabevi, İstanbul, Türkiye.
- [83] Köseoğlu, N.C. (2009). Hidroksiapatit/ Biyoaktif Cam İnce Filmlerinin Üretilmesi ve *in vitro* Davranışlarının İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, GYTE Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze, Türkiye.
- [84] <<http://timak.balikesir.edu.tr>>, alındığı tarih 15.04.2010.

- [85] Billotte, W. G. (2003). Ceramic biomaterials. Joseph, D. B. (Ed.), The biomedical engineering handbook, (. Baskı). CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 38-39.
- [86] Evcin, A., Seramik biyomalzemeler, Ders notu, Kocatepe Üniversitesi, Afyon.
- [87] Hench, L.L. (1991). Bioceramics: From Concept to Clinic. J. Am. Ceram. Soc., 74, 1487-1510.
- [88] Black, J. (1984). Systemic Effects of Biomaterials, *Biomaterials*, 5, 11-18.
- [89] Çiftçiöğlu, R. (2000). The Preparation and Characterization of Hydroxyapatite Bioceramic Implant Material Yüksek Lisans Tezi Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, İzmir.
- [90] Kaygılı, Ö. (2011). Sol-Jel Metodu ile Üretilen Hidroksiapatit Esaslı Biyoseramik Malzemelerin Mikroyapı ve Fiziksel Özelliklerinin İncelenmesi Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- [91] Yelten, A., (2010) Sol-Jel Yöntemi İle Üretilmiş Alümina-Bovine Hidroksiapatit (Bha) Kompozitlerinin Özellikleri Ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- [92] Regi, M. V. (2001). Ceramics for Medical Applications. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 97-108.
- [93] Toykan, D. (2015). Biyomedikal uygulamalar için titanyum takviyeli hidroksiapatit kompozitlerinin geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [94] Tredwin, C., J. (2009). Sol-gel derived hydroxyapatite, fluorhydroxyapatite and fluorapatite coatings for titanium implants. Doktora Tezi, Londra Kolej Üniversitesi, İngiltere.
- [95] Park, J. B., (1980), *Biomaterials An Introduction*, Plenum Press, New York, 41, 42, 73, 74, 79, 80, 84-90, 97, 98, 202, 203.
- [96] Dubok, V. A., 2000, Bioceramics-Yesterday, Today, Tomorrow, Powder Metallurgy and Metal Ceramics, Vol.39, 381-394. 50
- [97] Park, J., 2008, *Bioceramics: Properties, Characterizations and Applications*, Springer Science+Business Media, LLC, New York, 118-124, 128-132, 184-195, 197.
- [98] Muhaffel, F. (2010). Mikro Ark Yöntemiyle Titanyum Esaslı İmplantların Yüzey Özelliklerinin Geliştirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [99] Fang Y., Agrawal D. K., Roy D. M., Thermal Stability of Synthetic Hydroxyapatite, Editors: Brown P. W., Constantz B., Hydroxyapatite and Related Materials, 2nd ed., CRC Press, London, 269--282, 1994
- [100] Tirrell, M., Kokkoli, E., 2001. The role of surface science in bioengineer materials, California, 2001.
- [101] Anee, T. K., Ashok, M., Palanichamy, M., Narayana Kalkura, S., 2003: A novel technique to synthesize hydroxyapatite at low temperature, *Materials Chemistry and Physics*, 80, 725–730.
- [102] Bandyopadhyay, A., Balla V.K., Roy, M., and Bose, S. (2011). Laser Surface Modification of Metallic Biomaterials. *Surface Engineering, Research Summary*, www.tms.org/jom.html.
- [103] İpekoğlu, M., Gören, Ş., İpek, M., Gümüşpala, S., Altuntaş, S. (2003). Hidroksiapatit Üretiminde Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması, İTÜ Fen Bilimleri Yüksek Lisans <https://polen.itu.edu.tr/bitstream/11527/15702/1/10041613.pdf>
- [104] Oktar, F. N., Göller, G., Heybeli, N., Varol, R. (2002). İnsan Dişi Kullanılarak Gözenekli Biyoseramik Üretimi, *Deneyisel araştırma*, 13, 99-104.
- [105] Hench, L.L., (1999). Bioactive Glasses and Glass-Ceramics, *Materials Science Forum*, 293, 37-64. (Edinildiği Kaynak: 8)
- [106] Altuncu, E. ve Üstel, F. (2008). Medikal Kaplamalar ve Teknolojik Beklentiler. *Türk Mühendis Ve Mimar Odaları Birliği Metalurji Mühendisleri Odası Dergisi*, 65–69.
- [107] Campbell, A. A. (2003). Bioceramics for implant coatings. *Materials Today*, 6(11), 26–30.

- [108] S Dorozhkin, S. V. (2015). Calcium orthophosphate deposits: Preparation, properties and biomedical applications. *Materials Science and Engineering C*. 114 Elsevier B.V., 55, 272–326.
- [109] Azem, F. A. ve Çak, A. (2009). Sol-jel Yöntemiyle 316L Paslanmaz Çelik Altı Üzerine HAP Kaplama Üretimi, *14th National Biomedical Engineering Meeting'te* sunulan bildiri, Bornova, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi.
- [110] Bosco, R. vd. (2013). Instructive coatings for biological guidance of bone implants. *Surface and Coatings Technology*. Elsevier B.V., 233, 91–98.
- [111] Masahiro, T. (2003). Hydroxyapatite Film Formation by Aerosol Deposition. *Trans. JWRI*, Vol.32 No.1, 87-90.
- [112] ÜN N. S., Development of sol-gel derived hydroxyapatite-titania coatings, Nisan 2008.
- [113] <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=2635> (Erişim Tarihi: 15.06.2018).
- [114] Toygun, Ş. vd. (2013). General Principles Of Sol - Gel. *Journal of Engineering and Natural Sciences*, Sigma (31), 456-476.
- [115] Corni I., Ryan M. P. and Boccaccini A. R.,(2008). Electrophoretic deposition: from traditional ceramics to nanotechnology. *Journal Of The European Ceramic Society*, 28(7): P. 1353-1367.
- [116] Ammam, M. (2012). Electrophoretic deposition under modulated electric fields: A review. *RSC Advances*, 2(20), 7633–7646.119.
- [117] MA J., WANG C. And PENG K. W., Electrophoretic deposition of porous hydroxyapatite scaffold. *biomaterials*, , 24(20): P. 3505-3510. 2003.
- [118] Yan W., Nakamura T., Kobayashi M., Kim H., Miyaji F. and Kokubo T., Bonding of chemically treated titanium implants to bone, *Journal of biomedical Materials Research*, 37(2): P. 267-275. 1997.
- [119] Byrappa, K., (2001), *Handbook of Hydrothermal Technology*, Noyes Publications, U.S.A.
- [120] Avcıata O.(2009) Nano Tozların Sentezi ve Karakterizasyonu Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- [121] T.M. Sridhar, U. Kamachi Mudali, M. Subbaiyan,2003, “Preparation and characterisation of electrophoretically deposited hydroxyapatite coatings on type 316L stainless steel”, *Corrosion Science*, 45, 237–252
- [122] Neuman W., and Neuman M., (1958), *The chemical dynamics of bone mineral*. Chicago: University of Chicago Press, p. 34.
- [123] Kokubo, T., (1990), Surface chemistry of bioactive glass ceramics. *Jour. of Non-Cryst Solids*, (51): 120- 138
- [124] Kokubo, T., (1998), Apatite formation on surfaces of ceramics, metals and polymers in body environment, *Acta materials*, vol. 146 (7): 2519-2527.
- [125] Li, P., Kangasniemi, I., de Groot, and K., Kokubo, T., (1994), Bone-like HA induction by a Gel-Derived Titania on a Titanium substrate. *Jour. of American Cer. Soc.*, 77, (5):1307-1312.
- [126] Taş, A.C., (1998), “in situ Coating of Calcium Hydroxyapatite on Titanium or Stainless Steel Surfaces at 37°C in Synthetic Body Fluids,” 4. Seramik Kongresi Eskisehir., Tebliğler Kitabı, Cilt 2, ss: 661 - 667.
- [127] E.G. Gonzalez, J.C. Mirza-Rosca, Study of corrosion behavior of titanium and some of its alloys for biomedical and dental applications, *J. Electroanal. Chem.* 471 (1999) 109.
- [128] A. Kazek-Kesik, M. Krok-Borkowicz, G. Dercz, A. Donesz-Sikorska, E. Pamula, W. Simka, Multilayer coatings formed on titanium alloy surfaces by plasma electrolytic oxidation/electrophoretic deposition methods, *Electrochim. Acta* 204 (2016) 294-306.
- [129] B. Sivakumar, R. Singh, L.C. Pathak, Corrosion behavior of titanium boride composite coating fabricated on commercially pure titanium in Ringer's solution for bioimplant applications, *Mater. Sci. Eng. C* 48 (2015) 243-255.

- [130] A. Fattah-alhosseini, A.R. Ansari, Y. Mazaheri, M.K. Keshavarz, Effect of immersion time on the passive and electrochemical response of annealed and nano-grained commercial pure titanium in Ringer's physiological solution at 37 °C, *Mater. Sci. Eng. C* 71 (2017) 771-779.
- [131] Virtanen, S., Milosev, I., Gomez-Barrena, E., et al., *Acta Biomater.*, 2008, vol. 4, p. 468.
- [132] Wintermantel, E., Mayer, J., Blum, J., Eckert, K. L., Luscher, P. and Mathey, M., Tissue engineering scaffolds using superstructures, *Biomaterials*, 17, 83-91, 1996.
- [133] Kini U, Nandeesh BN, (2012). Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. Fogelman I. et al. eds. *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer Press. Berlin-Heidelberg p.30-55.
- [134] William OR. (2009). *Functional anatomy and physiology of domestic animals*. Fourth edition. p. 179-198.
- [135] Bayliss L, Mahoney DJ, Monk P, (2012). Normal bone physiology, remodeling and its hormonal regulation. *Surgery*. 30(2), 47-53.
- [136] Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R, (2010). Bone biology. *J Bone Joint Surg Am*. 77.1256-1275.
- [137] Clarke B, (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3. 131-139.
- [138] Nermin D., Koyun Hidroksiapatit Esaslı Kompozitlerin Üretimi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, 2013, 335822.
- [139] Gross, U. and Strunz, V., 1985. The Interface of Various Glasses and Glass- Ceramics with a Bony Implantation Bed, *J. Biomed. Mater. Res.*, 19, 251 (Edinildiği kaynak: 15).
- [140] Qiu, Q.Q., Ducheyne, P. and Ayyaswamy, P.S., 2000. New Bioactive, Degradable Composite Microspheres as Tissue Engineering Substrates, *J. Biomed. Mater. Res.*, 52-1, 66-76.
- [141] Liu, J., Miao, X., (2004), *Ceramics International*, 30, 1781-1785.
- [142] Regi, M. V., (2001), *Ceramics for Medical Applications*, J, Chem, Soc., Dalton Trans, 97-108.
- [143] Larry, L., Wilson, H. J., (1993), *An Introduction to Bioceramics*, World Scientific Publishing Co., 1-25, 139-189.
- [144] Sinha, A., Ingle, A., Munim, K. R., Vaidya, S. N., Sharma, B. O., Bhisey, A. N., (2001), Development of Calcium Phosphate Based Bioceramics, *Bull, Mater, Sci, Indian Academy of Sciences*, 24, 653- 657.
- [145] Jones, J. R., (2013), A Review of Bioactive Glass-from Hench to Hybrids, 9, 4457-4486.
- [146] Silva, V. V., Lamerias, F. S., Domingues, R. Z., Microstructural and mechanical study of zirconia–hydroxyapatite (ZH) composite ceramics for biomedical applications, *Composites Science and Technology*, 61, 301–310, 2001.
- [147] Kutz M.: “Biomedical Engineering and Design Handbook” MC Graw Hill Companies, Inc., (2009) 364-365.
- [148] S. Deepthi, J. Venkatesan, S.-K. Kim, J.D. Bumgardner, R. Jayakumar, An overview of chitin or chitosan/nano ceramic composite scaffolds for bone tissue engineering, *International journal of biological macromolecules* 93 (2016) 1338-1353.
- [149] Li Q, Dunn ET, Grandmaison EW. Applications and properties of chitosan. In: Goosen MFA, editor. *Applications of chitin and chitosan*. Lancaster: Technomic Publishing Co.,1997, 3-29.
- [150] E.J. Lee, D.-S. Shin, H.-E. Kim, H.-W. Kim, Y.-H. Koh, J.-H. Jang, Membrane of hybrid chitosan–silica xerogel for guided bone regeneration, *Biomaterials* 30(5) (2009) 743-750.
- [151] <https://sites.google.com/site/mantolamapro/mantolama/genlestirilmis-perlit>
- [152] Klawitter JJ, Hulbert SF. Application of Porous Ceramics for the Attachment of Load Bearing Orthopaedic Applications, *J.Biomed. Mater.Res. Symp.*2, pp. 161-229. 1971.

- [153] Regina, M., Filgueiras, T., LaTorre, G. and Hench, L.L., 1993. Solution Effects on the Surface Reactions of Three Bioactive Glass Compositions, *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, 1485-1493.
- [154] Bobkova, N.M., Zayats, N.I., Kolontaeva, T.V., Pun'ko, G.N. and Zakharevich, G.B., (2000), Porous Glass Ceramic Bioimplants, *Glass and Ceramics*, 57, 11-13.
- [155] Thein-Han W.W., Misra R.D.K., 2009, Biomimetic chitosan–nanohydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, 5, 1182-1197.
- [156] Demirkol, N., Oktar, F.N., Kayali, E. S., (2013), Influence of Commercial Inert Glass Addition on the Mechanical Properties of Commercial Synthetic Hydroxyapatite, *Acta Physica Polonica A*, 123, 427-429.
- [157] Li, Z., ve ark., *Chitosan-alginate hybrid scaffolds for bone tissue engineering*. *Biomaterials*, 2005. 26(18): p. 3919-28.
- [158] Başpınar, M. S., Özsoy, S., Çolak, F., Görhan, G., Kara, R., Farklı Mineral Yapıya Sahip Kalsiyum Fosfat Tozlarının Sinterlenme Özelliklerinin Karşılaştırılması, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 69-75.
- [159] K.A Gross, V. Gross, C.C. Berndt Thermal analysis of amorphous phases in hydroxyapatite coatings *J. Am. Ceram. Soc.*, 81 (1) (1998), pp. 106-121
- [160] J.H. Shepherd, D.V. Shepherd, S.M. Best *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 23 (2012), pp. 2335-2347
- [161] L.T. Bang, K. Ishikawa, R. Othman *Ceram. Int.*, 37 (2011), pp. 3637-3642
- [162] Y. Zheng, G. Dong, C. Deng *Ceram. Int.*, 40 (2014), pp. 14661-14667
- [163] Li, B., ve ark., *Biodegradation and compressive strength of phosphorylated chitosan/chitosan/hydroxyapatite bio-composites*. *Materials & Design*, 2011. 32(8-9): p. 4543-4547.
- [164] Gupta, D.M., N.J. Panetta, ve M.T. Longaker, *The use of polymer scaffolds in skeletal tissue engineering applications*. *J Craniofac Surg*, 2009. 20(3): p. 860-1.
- [165] Akman, A.C., *Periodontal doku mühendisliği uygulamaları için kitosan temelli doku iskelelerinin üretilmesi, kemik morfojenik protein-2 (bmp-2) , bazik fibroblast büyüme faktörü (bfgf), deksametazon (dex) salım kinetiklerinin ve in vitro etkinliklerinin tayini in Fen Bilimleri Enstitüsü* 2007, Hacettepe University: Ankara.
- [166] Chen, J., ve ark., *Effects of in situ and physical mixing on mechanical and bioactive behaviors of nano hydroxyapatite-chitosan scaffolds*. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2011. 22(15): p. 2097-106.
- [167] Han, J., ve ark., *Alginate-chitosan/hydroxyapatite polyelectrolyte complex porous scaffolds: preparation and characterization*. *Int J Biol Macromol*, 2010. 46(2): p. 199-205.
- [168] Nie, X., Leyland, A., Matthews, A., 2000. Deposition of layered bioceramic hydroxyapatite/TiO₂ coatings on titanium alloys using a hybrid technique of micro-arc oxidation and electrophoresis. *Surface and Coating Technology*, 125, 407-414.
- [169] Mobasherpour I, Solati Hashjin M, Razavi Toosi SS, Darvishi Kamachali R. Effect of the addition ZrO₂–Al₂O₃ on nanocrystalline hydroxyapatite bending strength and fracture toughness. *Ceramics International* 35, pp. 1569–1574. 2009.
- [170] Evcin, A., Küçük, A., Varoğlu, E. ve Kepekçi, D. B. (2010). Borosilikat Cam Tozu Katkılı Hidroksiapatit' in Fiziksel ve Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi. 9. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, Ankara, 22-25 Haziran.
- [171] Laurencin, T, C., Kumbar, G, S., Nukavarapu, P, S., (2009), Nanotechnology and Orthopedics: a personal perspective, *Nanomed, Nanobiotechnol*, 10-16.
- [172] Panjian L., Ohtsuki C., Kokubo T., Nakanishi, K., & Soga, N. (1992) Apatite formation induced by silica gel in a simulated body fluid *Journal of American Ceramic Society*, 75 (1992), pp. 2094-2107
- [173] <http://www.tosuntosun.com.tr/hizmetler/implant-cerrahisi/dis-implantlarinda-yuzey-ozellikleri/>

- [174] Büyükleblebici B. (2015) Ti6Al4V Alaşımının HVOF Tekniğiyle B₂O₃ Ve Al₂O₃ Katkılı Hidroksiapatit Kaplanması Ve Yüzey Karakterizasyonu Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitü, Afyon Kocatepe Üniversitesi
- [175] Takadama, H., and Kokubo, T. *In Vitro Evulation of Bone Bioactivity. Bioceramics and Their Clinical Applications, Japan Medical Materials*, Woodhead Publishing in Materials, edited by Tadashi Kokubo, Vol.1, p:165.
- [176] Kokubo, T. and Takadama, H. (2006). How Useful is SBF in Predicting in Vivo Bone Bioactivity? *Biomaterials*, 27, 2907-2915.
- [177] S.F. Hulbert, L.L. Hench, D. Forbers, L.S. Bowman **History of bioceramics** Ceram Int, 8 (1982), pp. 131-140
- [178] M. Vallet-Regí, C.V. Ragel, A.J. Salinas **Glasses with medical applications** Eur J Inorg Chem, 6 (2003), pp. 1029-1042
- [179] H. Oonishi, *et al.* Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of bioglass®, A-W glass-ceramic, and hydroxyapatite J Biomed Mater Res, 51 (2000), pp. 37-46
- [180] J. Zhong, D.C. Greenspan Processing and properties of sol-gel bioactive glasses J Biomed Mater Res (Appl Biomat), 53 (2000), pp. 694-701
- [181] Ravarian, R., Moztarzadeh, F., Hashjin, M.S., Rabiee, S.M., Khoshakhlagh, P., and Tahriri, M. (2010). Synthesis, characterization and bioactivity investigation of bioglass/hydroxyapatite composite. *Ceramics International*, 36, 291-297.
- [182] Yıldırım, H. (2011). İmplantın Yüzey Özellikleri. Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Çene ve Ağız Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir.
- [183] Yu, S., Hariram, K.P., Kumar, R., Cheang, P., and Aik, K.K. (2005). In vitro Apatite Formation and its Growth Kinetics on Hydroxyapatite/ Polyetheretherketone Biocomposites. *Biomaterials*, 26,2343-2352.
- [184] <https://polen.itu.edu.tr/handle/11527/9226>
- [185] Baker, K.C., Anderson, M.A., Oehlke, S.A., et al., *Materials Science and Engineering*, 2006, vol. 26, p. 1351
- [186] Eshtiagh Hosseini, H., Housaindokht, M.R., and Chahkandi, M., *Mater. Chem. and Phys.*, 2007, vol. 106, p. 310
- [187] Balamurugan, A., Balossier, G., Kannan, S., and Rajeswari, S., *Mater. Lett.*, 2006, vol. 60, p. 2288.
- [188] Genç, Y., Oktar, F. N., Erkmen, E. Z., Göller, G., Toykan, D., and Haybat, H., (2004), Sintering Effect on Mechanical Properties of Enamel Derived and Synthetic Hydroxyapatite-Zirconia Composites, *Key Engineering Materials*, 264-268, 1961-1964.
- [189] Shahni, M.A., Hesarakı, S., Ghader, A.A.B., and Ardakani, M.H. (2012). Mechanical Properties and in vitro Bioactivity of β - Tri Calcium Phosphate, Merwinite Nanocomposites. *Key Engineering Materials*, 493-494, 582-587.
- [190] Erkmen, Z.E., Genç, Y., and Oktar, F.N. (2007). Microstructural and Mechanical Properties of Hydroxyapatite-Zirconia Composites. *J. Am. Ceram. Soc.*, 90,9, 2885-2892.
- [191] Javidi, M., Javadpour, S., Bahrololoom, M.E., Ma, J., 2008. Electrophoretic deposition of natural hydroxyapatite on medical grade 316L stainless steel. *Materials Science and Engineering C*, 28, 1509-1515

ÖZGEÇMİŞ

Tuğçe ÖZCAN

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Yeri : Elazığ
Doğum Yılı : 1994
Uyruğu : T.C.
Adres : Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi
E-posta : tugceozcan00@gmail.com
Yabancı Diller : İngilizce
ORCID ID : 0000-0003-1681-4255

EĞİTİM BİLGİLERİ

Lisans : Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği
Lise : Hıdır Sever Lisesi

AKADEMİK FAALİYETLER

(2016) : M. Deniz Turan ,Mustafa Gürbüz, , Tuğçe Özcan, Selin Baydemir Ümit Demir, Veysi Yelken, Z. Abidin Sarı, ,2016,’’ Improving the efficiency of chalcopyrite leaching via milling in ring mill’’ presented at the International Black Sea Mining and Tunnelling Symposium.

(2017) :Hydroxyapatite-Perlite Composite Biometaterials Production

(2018): Investigation of Natural and Synthetic Hydroxyapatite Composites Obtained by Reinforced Perlite, P₂O₅, MgO and ZrO₂

(2018): Production of Hybrid Aluminum Foam Using Different Supplements by Powder Metallurgy Method

(2019): Hybrid Aluminum Foam Using Different Supplements with Powder Metallurgy Method Generation (Mardin Artuklu International Multidisciplinary Works Congress)

(2019): Expanded Perlite, P₂O₅, MgO and ZrO₂ Investigation of Synthetic Hydroxyapatite Composites (Mardin Artuklu International Multidisciplinary Works Congress)

(2019): Yumurta Kabuğu/TiO₂ Takviyeli Hidroksiapatit Kompozitlerin İncelenmesi (1st International Malatya Applied Science Congress)

(2019): Alüminyum Esaslı Hibrit Kompozit Malzemede Mermer Tozunun Köpürmeye Etkisi (1st International Malatya Applied Science Congress)

Tezden Çıkan Yayınlar

(2019): Hidrotermal Yöntemle Ti6Al4V üzerine HA/Perlit Kaplamasının İncelenmesi (1st International Malatya Applied Science Congress)

Projeler:

Fırat Üniversitesi BAP (FÜBAP) MF.18.51 numaralı Yüksek Lisans tezi projesi