

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**ŞEKİL VERİLEBİLEN VE GÖZENEK BOYUTU AYARLANMIŞ
HİDROKSİAPATİT BULK MALZEME SENTEZİ**

Eylül ODABAŞ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TEMMUZ 2024

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**ŞEKİL VERİLEBİLEN VE GÖZENEK BOYUTU AYARLANMIŞ
HİDROKSİAPATİT BULK MALZEME SENTEZİ**

Eylül ODABAŞ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

TEMMUZ 2024

ANTALYA

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

**ŞEKİL VERİLEBİLEN VE GÖZENEK BOYUTU AYARLANMIŞ
HİDROKSİAPATİT BULK MALZEME SENTEZİ**

Eylül ODABAŞ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından FDK-2023-6175 nolu proje, YÖK 100/2000 “Akıllı ve Yenilikçi Malzemeler” Doktora Projesi ve TÜBİTAK-BİDEB 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı ile desteklenmiştir.

TEMMUZ 2024

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

**ŞEKİL VERİLEBİLEN VE GÖZENEK BOYUTU AYARLANMIŞ
HİDROKSİAPATİT BULK MALZEME SENTEZİ**

Eylül ODABAŞ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Bu tez 22/07/2024 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Esin AKARSU (Danışman)	[imza]
Doç. Dr. Naciye ERKAN	[imza]
Prof. Dr. Osman DUMAN	[imza]
Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN	[imza]
Doç. Dr. Göktürk AVŞAR	[imza]

ÖZET

ŞEKİL VERİLEBİLEN VE GÖZENEK BOYUTU AYARLANMIŞ HİDROKSİAPATİT BULK MALZEME SENTEZİ

Eylül ODABAŞ

Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Esin AKARSU

Temmuz 2024; 117 sayfa

Bu çalışmada, radikal katılma polimerizasyonu yöntemi kullanılarak, özel teflon kalıplar içerisinde, istenilen çap ve yüksekliğe sahip biyoaktif hidroksiapatit (HAP) partikülleri (dolgu maddesi) içeren kompozit malzemeler sentezlenmiştir. Elde edilen kompozit malzemeler, 70°C’de polimerleştirilmiştir. Farklı yüzey modifikasyon ajanlarının ve üç farklı metakrilik polimerin hazırlanan kompozit malzemelerin fizikokimyasal özellikleri üzerine etkisi detaylı bir şekilde incelenmiştir. Daha sonra, hazırlanan kompozit malzemeler yapısındaki organik fazların sinterlenerek yapıdan uzaklaştırılmasıyla gözenekli yapıya hidroksiapatit bulk malzemeler hazırlanmıştır. Hazırlanan HAP bulk malzemelerin porozitesi ve mekanik özellikleri kıyaslamalı olarak değerlendirilmiştir.

Yaş çöktürme yöntemiyle sentezlenen hidroksiapatit partiküllerinin morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile, kristal yapısı ise X-ışını difraksiyonu (XRD) ile incelenmiştir. Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen hidroksiapatit partiküllerinin kimyasal yapısı FT-IR analizi ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen kompozit malzemelerin sinterleme öncesi mikrosertlik değerleri, SBF çözeltisinde bekletilmeden önce ve bekletildikten sonra Vicker’s sertlik yöntemi ile belirlenmiştir. Seçilen sistemlerin termal özellikleri termogravimetrik analiz (TGA) ve diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizleri ile incelenmiştir. Kompozit sistemlerin, fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltisi içerisindeki (dietilen glikol) dimetakrilat (DEGDMA), (trietilen glikol) dimetakrilat (TEGDMA) ve (tetraetilen glikol) dimetakrilat TEeGDMA monomer türü salımı (%) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı ile, kalsiyum salım oranları (%) ise atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS) cihazı kullanılarak belirlenmiştir. HAP temelli kompozit malzemelerin sinterlenmesinin ardından elde edilen HAP bulk malzeme örneklerine ait toplam gözeneklilik (%) ve gözenek boyutu dağılımları, cıva porozimetresi testi ile gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak, polimer matriksin hazırlanması amacıyla tercih edilen artan zincir uzunluğuna sahip monomer türlerinin, mekaniksel dayanım ve toplam gözeneklilik (%), gözenek boyutu dağılımı üzerindeki etkisi detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Modifikasyon işlemleri ile elde edilen kompozitlerin termal dayanımı ve mekaniksel özellikleri geliştirilmiş, ayrıca SBF çözeltisinde bozunma dirençleri artırılmıştır. Gözeneklilik ve gözenek boyutu dağılımının kontrol edilmesiyle, bu malzemelerin biyoyumluluğu optimize edilmiştir. Literatürde yer alan mekaniksel dayanım ve gözeneklilik arasındaki ters korelasyon göz önünde bulundurulduğunda,

yüzey modifikasyonu ile bu durumun başarıyla tersine çevrilebilmiş olması doktora tez çalışmasının en önemli bulgularından biridir. Bahsi geçen sistemler; MH-50DM, MH-50TGDM ve PaH-50DM, PaH-50TGDM sistemlerinde gözlenmiş olup, yaklaşık %70 gözenekliliğe kadar, artan gözeneklilikle birlikte artan mekaniksel dayanım sergilemiştir. Özellikle, MPTS ile modifiye edilen sistemlerin en yüksek termal ve mekanik performansı sergilediği belirlenmiştir. En yüksek %gözeneklilikte, referans sisteme kıyasla maksimum mekaniksel dayanım davranışı sergilemesinden dolayı MH-50TEeDM sistemi optimum sistem olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, biyomalzeme olarak kullanım potansiyelini artırarak, hücre göçü ve doku infiltrasyonu gibi biyolojik süreçleri destekleyebilecek nitelikte kompozitlerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Bulk malzeme, Hidroksiapatit, Kompozit, Yüzey modifikasyonu.

JÜRİ: Doç. Dr. Esin AKARSU (Danışman)

Doç. Dr. Naciye ERKAN

Prof. Dr. Osman DUMAN

Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN

Doç. Dr. Göktürk AVŞAR

ABSTRACT

SYNTHESIS OF SHAPEABLE AND PORE SIZE-CONTROLLED HYDROXYAPATITE BULK MATERIAL

Eylül ODABAŞ

PhD Thesis in Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Esin AKARSU

July 2024; 117 pages

In this study, composite materials containing bioactive hydroxyapatite (HAP) particles (filler) with the desired diameter and height were synthesized in special Teflon molds using the radical addition polymerization method. The obtained composite materials were polymerized at 70°C. The effects of different surface modification agents and three different methacrylic polymers on the physicochemical properties of the prepared composite materials were examined in detail. Subsequently, hydroxyapatite bulk materials with a porous structure were prepared by removing the organic phases from the structure of the prepared composite materials through sintering. The porosity and mechanical properties of the prepared HAP bulk materials were evaluated comparatively.

The morphology of the HAP particles synthesized by the wet precipitation method was examined with scanning electron microscopy (SEM), and their crystal structure was analyzed with X-ray diffraction (XRD). The chemical structure of surface-modified hydroxyapatite particles was elucidated with FT-IR analysis. The microhardness values of the synthesized composite materials before sintering were determined using the Vicker's hardness method, both before and after being kept in SBF solution. The thermal properties of the selected systems were investigated using thermogravimetric analysis (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) analyses. The release of (diethylene glycol) dimethacrylate (DEGDMA), (triethylene glycol) dimethacrylate (TEGDMA), and (tetraethylene glycol) dimethacrylate (TEeGDMA) monomers in phosphate-buffered saline (PBS) solution was determined with high-performance liquid chromatography (HPLC), and the calcium release rates (%) were determined using atomic absorption spectroscopy (AAS). The total porosity (%) and pore size distributions of the HAP bulk material samples obtained after sintering the HAP-based composite materials were performed with mercury porosimetry tests. Additionally, the effects of the monomer types with increasing chain lengths preferred for preparing the polymer matrix on mechanical strength, total porosity (%), and pore size distribution were examined in detail.

The thermal stability and mechanical properties of the composites obtained with modification processes were improved, and their degradation resistance in SBF solution was increased. By controlling porosity and pore size distribution, the biocompatibility of these materials was optimized. Considering the inverse correlation between mechanical strength and porosity in the literature, the successful reversal of this situation with surface modification is one of the most significant findings of this doctoral thesis. These systems were observed in the MH-50DM, MH-50TGDM, PaH-50DM, and PaH-50TGDM

systems, exhibiting increased mechanical strength with increasing porosity up to approximately 70% porosity. Especially, the systems modified with MPTS were determined to exhibit the highest thermal and mechanical performance. The MH-50TEeDM system was identified as the optimal system due to exhibiting maximum mechanical strength behavior at the highest % porosity compared to the reference system. These findings contribute to the development of composites that can support biological processes such as cell migration and tissue infiltration, thereby increasing the potential for use as biomaterials.

KEYWORDS: Bulk Material, Composite, Hydroxyapatite, Monomer, Surface Modification

COMMITTEE: Assoc. Prof. Dr. Esin AKARSU (Supervisor)

Assoc. Prof. Dr. Naciye ERKAN

Prof. Dr. Osman DUMAN

Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN

Assoc. Prof. Dr. Göktürk AVŞAR

ÖNSÖZ

Popülasyonun yaşlanması ve iskelet yaralanmalarının daha sık görülmesi, kemik onarımını ve yenilenmesini kolaylaştırabilecek gelişmiş biyomalzemelere olan talebi her zamankinden daha önemli hale getirmektedir. Gözenekli malzemeler, besin ve oksijen alışverişini kolaylaştırmanın yanı sıra hücre göçü, doku infiltrasyonu ve vaskülarizasyona katkıda bulundukları için malzeme tasarımında büyük bir öneme sahiptir. Bu amaçla, biyoaktif hidroksiapatit dolgu maddesinin katkılanacağı kontrollü polimerizasyonun sağlandığı, termal ve mekaniksel özelliklerin iyileştirilmesini sağlayabilecek polimerler tercih sebebidir. Bu araştırma, farklı yüzey modifikatörleri ve metakrilatlar kullanılarak elde edilen gözenekli yapıya sahip üç boyutlu malzemelerin sert doku uygulamalarında alternatif bir biyomalzeme olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Kalsiyum fosfat (CaP) kemik ikameleri henüz optimum mekaniksel ve biyolojik performansa ulaşmış değildir. Dolayısıyla, gözeneklilik, bileşim gibi özellikler, malzemenin mekaniksel ve biyolojik performansı arasındaki dengeyi büyük ölçüde değiştirmektedir. Bu nedenle, farklı monomer türleri ve katkılama oranları belirlenerek değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmasından elde edilen bulgular, hem akademik araştırmaları hem de pratik uygulamaları ilerletebilecek yeni bakış açıları ve çözümler sunarak kemik doku mühendisliği alanını önemli ölçüde etkileme potansiyeline sahiptir.

Akademik eğitim hayatım boyunca, bilgi-birikim ve tecrübelerini benden esirgemeyen, özveriyle ve titizlikle çalışmalarımı planlayıp, ilerletmem konusunda bana her zaman yol gösteren, yüksek lisans eğitim hayatımın ilk gününden bu zamana kadar her konuda desteğini ve ilgisini hissettiğim değerli danışman hocam Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Esin AKARSU'ya,

Tez çalışmam boyunca bana rehberlik eden ve değerli katkılarıyla çalışmamı geliştirmeme yardımcı olan saygıdeğer jüri üyelerim; sizlerin katkıları ve rehberliği olmadan bu çalışmayı tamamlamam mümkün olmazdı. Öncelikle, bilgi ve tecrübeleriyle çalışmamı derinleştiren Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Osman DUMAN'a, titiz değerlendirmeleri ve yapıcı eleştirileriyle çalışmama değer katan Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Naciye ERKAN'a, görüşleri ve önerileriyle araştırmamı zenginleştiren, çalışmama değer katan Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN'e ve son olarak, destekleri ve yönlendirmeleriyle çalışmamın ilerlemesine ve değerli yorumlarıyla gelecekteki bakış açımı geliştirmeme yardımcı olan, Mersin Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Göktürk AVŞAR'a,

Doktora ve tüm akademik hayatım boyunca hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan, farklı bakış açıları kazanmam konusunda beni en doğru şekilde yönlendiren ve düşünmeye sevk eden değerli hocam Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Murat AKARSU'ya,

İhtiyacım olan her durumda, laboratuvar deneyimlerini ve akademik tecrübelerini içtenlikle aktaran değerli hocam Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ömer KESMEZ'e,

Bu süreçte, bana her zaman samimi ve içten şekilde desteklerini sunarak motivasyonumu artıran, daha güçlü hissetmemi sağlayan, tecrübelerini benimle paylaşarak yoluma ışık tutan ve doktora tez deneylerimin bir kısmını gerçekleştirmem konusunda, laboratuvar imkanlarını sunan değerli hocalarımdan başta, Ankara Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Yaşar Murat ELÇİN'e, Sayın Prof. Dr. Ayşe Eser ELÇİN'e ve son olarak Sayın Doç. Dr. Mahmut PARMAKSIZ'a,

Bu yolculuğun bir parçası olan, doktora tez çalışmalarım esnasında, doğrudan veya dolaylı destekleriyle katkıda bulunan laboratuvar ekip arkadaşlarıma ve aynı bölümde lisansüstü eğitim gördüğüm, kalbimdeki yerleri her zaman ayrı olacak olan Dostlarıma,

Eğitim hayatım dahil olmak üzere tüm hayatım boyunca, sahip olduğum değerleri inşa etmemi sağlayan, doğruluğun ve dürüstlüğün çizgisinden onlarla birlikte yürümeyi öğrendiğim, her durumda beni başarabileceğime inandıran, maddi ve manevi desteklerini bir an bile esirgemeyen, bana güç veren çok değerli Annem ve Babam'a,

Süreçteki desteğiyle her şeyin daha keyifli bir hâl almasını sağlayan, akademisyen olma yolundaki net duruş ve bakış açısını hayatının her alanına yansıtan, birlikte büyüme şansına sahip olduğum kız kardeşim, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Öğretim Elemanı Öğr. Gör. Neşe ODABAŞ'a

Doktora tez sürecim boyunca, en keyifli ve stresli anlarımda yanımda olan, "Birlikte Gelişim"e inanarak ilerlediğimiz bu yolda, tüm nezaketiyle sonsuz desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetlim, Ankara Üniversitesi Öğretim Elemanı Arş. Gör. Seyithan KANSIZ'a,

Akademik yönü ve pozitif bakış açısıyla, başarının sadece somut kavramlar olmadığını, hayata her durumda farklı bir pencereden bakılabileceğini bana her zaman hatırlatan, alanındaki başarı, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşarak gelişime katkı sunan, laboratuvar imkanlarını sağlayan ve kendimi donatma fırsatı tanıyan değerli hocam Akdeniz Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ'a

Bu tez çalışmasını, FDK-2023-6175 nolu proje ile destekleyen Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

YÖK 100/2000 Öncelikli Alanlar Doktora "Akıllı ve Yenilikçi Malzemeler" Doktora Burs Programı ile tez çalışmamı destekleyen Yükseköğretim Kurumu'na,

Bilime katkı sunan ve bunun için çabalayan, Ülkemizdeki bilim insanı sayısını artırmak için "2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı" ile desteklerini sunan TÜBİTAK-BİDEB yönetimine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ.....	v
AKADEMİK BEYAN.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kemik Doku Mühendisliğinde Malzeme Tasarımı	1
1.2. Kemik Doku Mühendisliğinin Hedefleri.....	3
1.2.1. Klinik faktörler	3
1.2.2. Tasarım ve malzeme ile ilgili hususlar	4
1.3. Biyomalzeme Türleri.....	5
1.3.1. Polimerler	6
1.3.2. Polimer matriksler	7
1.3.3. Termoplastik matriksler.....	8
1.3.4. Elastomerler	8
1.3.5. Termoset matriksler	8
1.3.6. Radikal polimerizasyonu	8
1.3.7. Başlama evresi	8
1.3.8. İlerleme evresi	9
1.3.9. Sonlanma evresi.....	10
1.3.10. Metaller.....	10
1.3.11. Biyoseramikler.....	11
1.3.12. Hidroksiapatit ve genel özellikleri.....	11
1.3.13. Gözenekli hidroksiapatit.....	11
1.3.14. Seramik partikülü yüzey modifikasyonu	13
1.3.15. Kompozitler ve hibritler	16
1.4. Bir Biyomalzemenin İşlevsel Nitelikleri.....	16
1.4.1. Biyoyumluluk	16
1.4.2. Gözeneklilik ve gözenek mimarisi	18

1.5. İskele Gereksinimleri	19
1.5.1. Geçirgenlikte gözenekliliğin rolü	20
1.5.2. Vaskülarizasyonda gözenekliliğin rolü.....	20
1.5.3. Mekaniksel özelliklerde gözenekliliğin rolü	20
1.5.4. Bozunma hızında gözenekliliğin rolü	21
1.6. Çalışmanın amacı	22
2. KAYNAK TARAMASI	23
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. Materyal.....	27
3.1.1. Kullanılan kimyasallar.....	27
3.1.2. Kullanılan cihazlar.....	28
3.2. Metot	29
3.2.1. Hidroksiapatit partiküllerinin yaş çöktürme yöntemiyle sentezi	30
3.2.2. Hidroksiapatit partiküllerinin yüzey modifikasyonu	30
3.2.3. 3-Metakriloksipropiltrimetoksisilan bileşiği ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyon işlemi.....	30
3.2.4. Fosforik asit 2-hidroksietil metakrilat ester bileşiği ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyon işlemi	31
3.2.5. 2-Hidroksietil metakrilat ester bileşiği ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyon işlemi.....	31
3.2.6. Bulk malzemelerin hazırlanması	31
3.2.7. Hidroksiapatit partiküllerinin metakrilat matrikslerine katkılanması	33
3.2.8. RHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması	34
3.2.9. RHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matriksine katkılanması	35
3.2.10. RHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matriksine katkılanması	36
3.2.11. MHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması	37
3.2.12. MHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matriksine katkılanması	38

3.2.13. MHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matriksine katkılanması	38
3.2.14. PaHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması	39
3.2.15. PaHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matriksine katkılanması	40
3.2.16. PaHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matriksine katkılanması	40
3.2.17. HeHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması	41
3.2.18. HeHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matriksine katkılanması	42
3.2.19. HeHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matriksine katkılanması	42
3.3. Kullanılan Analiz Yöntemleri	43
3.3.1. Fourier dönüşümlü-kızılötesi (Infrared) spektroskopisi analizleri	43
3.3.2. X-ışını difraktometresi analizleri	43
3.3.3. Termogravimetrik ve diferansiyel termal analizleri	43
3.3.4. Diferansiyel taramalı kalorimetre analizleri	44
3.3.5. Yapay vücut sıvısı içerisinde ağırlık kaybı testleri	44
3.3.6. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi analizleri	44
3.3.7. Atomik absorpsiyon spektroskopisi analizleri	45
3.3.8. Mikrosertlik testi	46
3.3.9. Mekaniksel basma testi	47
3.3.10. Cıva porozimetresi testi	48
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	49
4.1. Hidroksiapatit Partiküllerinin Sentezi	49
4.1.1. Hidroksiapatit partiküllerinin FT-IR yöntemiyle karakterizasyonu	49
4.1.2. Hidroksiapatit partiküllerinin XRD yöntemiyle karakterizasyonu	50
4.1.3. Hidroksiapatit partiküllerinin SEM yöntemiyle karakterizasyonu	50
4.2. Hidroksiapatit Partiküllerinin Yüzey Modifikasyonu	51
4.2.1. 3-Metakriloksipropiltrimetoksisilan ile yüzey modifikasyonu	51

4.2.2. MHAP partiküllerinin FT-IR ile karakterizasyonu.....	52
4.2.3. MHAP partiküllerinin TG ile karakterizasyonu	52
4.2.4. Fosforik asit 2-hidroksietil metakrilat ester ile yüzey modifikasyonu	53
4.2.5. PaHAP partiküllerinin FT-IR ile karakterizasyonu	53
4.2.6. 2-Hidroksietil metakrilat ile yüzey modifikasyonu	54
4.2.7. HeHAP partiküllerinin FT-IR ile karakterizasyonu	54
4.3. Termogravimetrik ve Diferansiyel Termal Analizler.....	55
4.3.1. RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP içeren kompozit sistemler	55
4.3.2. RHAP/DEGDMA, RHAP/TEGDMA ve RHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler	55
4.3.3. MHAP/DEGDMA, MHAP/TEGDMA ve MHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler.....	57
4.3.4. PaHAP/DEGDMA, PaHAP/TEGDMA ve PaHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler.....	59
4.3.5. HeHAP/DEGDMA, HeHAP/TEGDMA ve HeHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler.....	61
4.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizleri	63
4.4.1. RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP içeren kompozit sistemler	63
4.4.2. RHAP/DEGDMA, RHAP/TEGDMA ve RHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler	63
4.4.3. MHAP/DEGDMA, MHAP/TEGDMA ve MHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler.....	65
4.4.4. PaHAP/DEGDMA, PaHAP/TEGDMA ve PaHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler.....	67
4.4.5. HeHAP/DEGDMA, HeHAP/TEGDMA ve HeHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler.....	69
4.5. Yapay Vücut Sıvısı İçerisinde Ağırlık Kaybı Testi.....	71
4.6. Monomer Salım Analizi	73
4.6.1. DEGDMA içeren sistemlere ait monomer salım analizleri.....	73
4.6.2. TEGDMA içeren sistemlere ait monomer salım analizleri	74
4.6.3. TEeGDMA içeren sistemlere ait monomer salım analizleri.....	76
4.6.4. 50/50 oranda hazırlanan sistemlere ait monomer salım grafikleri.....	77

4.6.5. 60/40 oranda hazırlanan sistemlere ait monomer salım grafikleri.....	78
4.6.6. 70/30 oranda hazırlanan sistemlere ait monomer salım grafikleri.....	78
4.7. Kalsiyum İyonu Salım Analizi	79
4.7.1. 50/50 oranda hazırlanan sistemlere ait kalsiyum salım analizleri	79
4.7.2. 60/40 oranda hazırlanan sistemlere ait kalsiyum salım analizleri	80
4.7.3. 70/30 oranda hazırlanan sistemlere ait kalsiyum salım analizleri	81
4.8. Mekaniksel Testler	81
4.8.1. Vicker's mikrosertlik testleri	81
4.8.2. DEGDMA içeren sistemlere ait Vicker's sertlik testleri	82
4.8.3. TEGDMA içeren sistemlere ait Vicker's sertlik testleri.....	83
4.8.4. TEeGDMA içeren sistemlere ait Vicker's sertlik testleri.....	84
4.8.5. Mekaniksel Basma Testleri.....	85
4.8.6. Sinterlenen RH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri	87
4.8.7. Sinterlenen MH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri	89
4.8.8. Sinterlenen PaH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri.....	91
4.8.9. Sinterlenen HeH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri	92
4.8.10. Cıva porozimetresi ile gözeneklilik testi	95
5. SONUÇLAR	103
6. KAYNAKLAR	106
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Doktora Tezi olarak sunduğum “Şekil Verilebilen ve Gözenek Boyutu Ayarlanmış Hidroksiapatit Bulk Malzeme Sentezi” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

22/07/2024

Eylül ODABAŞ



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	: Santigrat derece
µm	: Mikrometre
cm	: Santimetre
cm ⁻¹	: Dalga sayısı birimi
dak	: Dakika
g	: Gram
g/cm ³	: Yoğunluk birimi
GPa	: Giga Pascal
HV	: Vicker's Hardness
L	: Litre
mg	: Miligram
mg/L	: Konsantrasyon birimi (ppm)
mm	: Milimetre
MPa	: Mega Pascal
N	: Newton
nm	: Nanometre
sa	: Saat
T _g	: Camısı geçiş sıcaklığı
α	: Alfa
β	: Beta
σ	: Sigma
φ	: Gözenek boyutu
Φ	: Gözeneklilik

Kısaltmalar

3DP	: Üç boyutlu yazıcı
BAG	: Bagdadit
BHA	: Bor katkılı hidroksiapatit
BPO	: Benzoyl peroksit
CaP	: Kalsiyum fosfat
DEGDMA	: (Dietilen glikol) dimetakrilat
DLP	: Dijital ışık işleme
DSC	: Diferansiyel taramalı kalorimetre
DTG	: Türevi alınmış termogravimetrik
ECM	: Hücre dışı matriks
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FDM	: Eriyik yığılma modellemesi
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi
HAP	: Hidroksiapatit
HEMA	: 2-Hidroksietil metakrilat
ISO	: Uluslararası Standartlar Organizasyonu
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
LDM	: Sıvı biriktirme modellemesi
MPTS	: 3-(Metakriloksipropiltrimetoksisilan)
MSC	: Mezenkimal kök hücre
PA-HEMA	: Fosforik asit 2-hidroksietil metakrilat ester
PCL	: Poli(ϵ -kaprolakton)
PEEK	: Polietereterketon
PEG	: Poli(etilen glikol)
pHEMA	: Poli(2-hidroksietilmetakrilat)

PLGA	: Poli(D,L-laktik-ko-glikolik asit)
PLLA	: Poli(l-laktik asit)
RGD	: Arjinin-glisin-aspartik asit amino asit dizisi
SBF	: Simüle/yapay vücut sıvısı
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
SLS	: Seçici lazer sinterleme
TBA	: Tert-butil alkol
TEeGDMA	: (Tetraetilen glikol) dimetakrilat
TEGDMA	: (Trietilen glikol) dimetakrilat
TES	: Trietoksisilan
TGA	: Termogravimetrik analiz
TMS	: Trimetoksisilan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kemik-doku mühendisliği için biyomalzeme tasarımındaki gelişmelere ait zaman çizelgesi	1
Şekil 1.2. Kemik-doku mühendisliğine yönelik aday biyomalzemelerin tasarımı için kemik fizyolojisi	2
Şekil 1.3. Radikallerin oluşumu.....	9
Şekil 1.4. Aktifleştirilmiş monomer oluşumu.....	9
Şekil 1.5. Radikal polimerin sentezi	9
Şekil 1.6. Aktifleştirilmiş monomerin ilerlemesi.....	9
Şekil 1.7. Son ürün polimerin sentezi	10
Şekil 1.8. HAP'lerin kalsifikasyon mekanizmasında kalsiyum, fosfat ve suyun mekanistik davranışı.....	12
Şekil 1.9. HAP'nin kristal yapısının şematik gösterimi.....	12
Şekil 1.10. Seramik yüzeylerin silanizasyonuna ait reaksiyon şeması	14
Şekil 1.11. Seramik yüzeylerin modifikasyonunda kullanılan bazı kimyasallar	14
Şekil 1.12. HEMA'nın pHEMA'ya polimerizasyonunun ve oluşan zincir içi ve arası zincirler hidrojen bağlarının şematik gösterimi	15
Şekil 1.13. HAP varlığında HEMA'nın pHEMA'ya polimerizasyonunun şematik gösterimi.....	15
Şekil 1.14. Ortopedide kullanılan biyomalzemelerin temel özellikleri	16
Şekil 1.15. Biyomalzemelerde gözenek yapısı değerlendirmesi	18
Şekil 2.1. Bilimsel yayınlarda yer alan kemik-doku mühendisliği için kullanılan 3D yazıcı teknolojileri.....	23
Şekil 2.2. Kemik dokularının geliştirilmesi ve düzenleyici sinyallerin restorasyonu için kullanılabilecek kemik-doku mühendisliği yaklaşımının şematik gösterimi.....	24
Şekil 3.1. 12x6 mm çap ve yüksekliğe sahip teflon kalıp örneği için a) Yan kesit; b) Üstten; 12x12 mm çap ve yüksekliğe sahip teflon kalıp örneği için c) Yan kesit; d) Üstten görünümüne ait fotoğraflar.....	32
Şekil 3.2. Kompozitlerin hazırlandığı a) 12x12 mm; c) 12x6 mm çap ve yüksekliğe sahip teflon kalıplar, polimerleşme sonrası b) 12x12 mm; e) 12x6 mm boyuta sahip kompozitler, sinterleme sonrası c) 12x12 mm; f) 12x6 mm boyuta sahip gözenekli bulk HAP malzemelere ait şematik gösterim.....	33

Şekil 3.3. Kompozit sistemlerin kodlamasına ait örnek gösterim	33
Şekil 3.4. Kneader cihazının a) dıştan; b) içten görüntüsüne ait fotoğraflar	34
Şekil 3.5. RH-DM a) RH-50DM; b) RH-60DM ve c) RH-70DM kompozit ait sistemlerine fotoğraflar	35
Şekil 3.6. RH-TGDM a) RH-50TGDM; b) RH-60TGDM ve c) RH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	36
Şekil 3.7. RH-TEeDM a) RH-50TEeDM; b) RH-60TEeDM ve c) RH-70TEeDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	37
Şekil 3.8. MH-DM a) MH-50DM; b) MH-60DM ve c) MH-70DM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	37
Şekil 3.9. MH-TGDM a) MH-50TGDM; b) MH-60TGDM ve c) MH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	38
Şekil 3.10. MH-TEeDM a) MH-50TEeDM; b) MH-60TEeDM ve c) MH-70TEeDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	39
Şekil 3.11. PaH-DM a) PaH-50DM; b) PaH-60DM ve c) PaH-70DM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	39
Şekil 3.12. PaH-TGDM a) PaH-50TGDM; b) PaH-60TGDM ve c) PaH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	40
Şekil 3.13. PaH-TEeDM a) PaH-50TEeDM; b) PaH-60TEeDM ve c) PaH-70TEeDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	41
Şekil 3.14. HeH-DM a) HeH-50DM; b) HeH-60DM ve c) HeH-70DM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	41
Şekil 3.15. HeH-TGDM a) HeH-50TGDM; b) HeH-60TGDM ve c) HeH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar	42
Şekil 3.16. HeH-TEeDM a) HeH-50TEeDM; b) HeH-60TEeDM ve kompozit c) HeH-70TEeDM sistemlerine ait fotoğraflar	43
Şekil 3.17. TEGDMA'ya ait kalibrasyon eğrisi grafiği	45
Şekil 3.18. SRM Ca ²⁺ standart çözeltisi kullanılarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi	45
Şekil 3.19. Vicker's sertlik testi çalışma prensibi	46
Şekil 3.20. Sinterlenen örneklerin mekaniksel basma testi uygulanmadan (a) önceki; (b) uygulandıktan sonraki fotoğrafları	47
Şekil 3.21. Gözeneklerin şematik gösterimi	48

Şekil 4.1. HAP'ye ait FT-IR spektrumu	49
Şekil 4.2. HAP'ye ait XRD toz deseni.....	50
Şekil 4.3. HAP'ye ait A) SEM görüntüsü; B) partikül boyut dağılımı histogramı.....	51
Şekil 4.4. HAP'nin MPTS ile yüzey modifikasyonuna ait reaksiyonun şematik gösterimi.....	51
Şekil 4.5. HAP, MPTS ve MHAP'ye ait FT-IR spektrumu	52
Şekil 4.6. HAP ve MHAP partiküllerine ait TG termogramı	52
Şekil 4.7. HAP'nin PA-HEMA ile yüzey modifikasyonuna ait reaksiyonun şematik gösterimi.....	53
Şekil 4.8. HAP, PA-HEMA ve PaHAP'ye ait FT-IR spektrumu	53
Şekil 4.9. HAP'nin HEMA ile yüzey modifikasyonuna ait reaksiyonun şematik gösterimi.....	54
Şekil 4.10. HAP, HEMA ve HeHAP'ye ait FT-IR spektrumu	54
Şekil 4.11. RH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri.....	55
Şekil 4.12. RH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri	55
Şekil 4.13. RH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri	56
Şekil 4.14. MH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri.....	57
Şekil 4.15. MH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri	57
Şekil 4.16. MH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri	58
Şekil 4.17. PaH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri	59
Şekil 4.18. PaH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri	59
Şekil 4.19. PaH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri.....	60
Şekil 4.20. HeH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri.....	61
Şekil 4.21. HeH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri	61
Şekil 4.22. HeH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri	62
Şekil 4.23. RH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri	63
Şekil 4.24. RH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri	64

Şekil 4.25. RH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri.....	64
Şekil 4.26. MH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri	66
Şekil 4.27. MH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri	66
Şekil 4.28. MH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri.....	66
Şekil 4.29. PaH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri.....	68
Şekil 4.30. PaH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri.....	68
Şekil 4.31. PaH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri	68
Şekil 4.32. HeH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri	70
Şekil 4.33. HeH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri	70
Şekil 4.34. HeH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri.....	70
Şekil 4.35. SBF çözeltisinde bekletilen örneklerle ait a) Üstten; b) Etüv içerisinde görsellerine ait fotoğraflar.....	73
Şekil 4.36. 50/50 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait monomer salım grafiği	77
Şekil 4.37. 60/40 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait monomer salım grafiği	78
Şekil 4.38. 70/30 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait monomer salım grafiği	78
Şekil 4.39. 50/50 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait Ca^{2+} salım grafiği	79
Şekil 4.40. 60/40 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait Ca^{2+} salım grafiği	80
Şekil 4.41. 70/30 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait Ca^{2+} salım grafiği	81
Şekil 4.42. Kompozit örneklerle ait 10x büyütmedeki mikroskop görüntüleri	86
Şekil 4.43. RH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	88
Şekil 4.44. RH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği.....	88
Şekil 4.45. RH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	89
Şekil 4.46. MH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	89

Şekil 4.47. MH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği.....	90
Şekil 4.48. MH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği.....	90
Şekil 4.49. PaH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği.....	91
Şekil 4.50. PaH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	91
Şekil 4.51. PaH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	92
Şekil 4.52. HeH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	92
Şekil 4.53. HeH-60DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	93
Şekil 4.54. HeH-70DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	93
Şekil 4.55. HeH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği.....	94
Şekil 4.56. HeH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği	94
Şekil 4.57. RH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	96
Şekil 4.58. RH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	96
Şekil 4.59. RH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	96
Şekil 4.60. MH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	97
Şekil 4.61. MH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	97
Şekil 4.62. MH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	98
Şekil 4.63. PaH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	98
Şekil 4.64. PaH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	99
Şekil 4.65. PaH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	99
Şekil 4.66. HeH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı	100

Şekil 4.67. HeH-60DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı.....	100
Şekil 4.68. HeH-70DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı.....	100
Şekil 4.69. HeH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı.....	101
Şekil 4.70. HeH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim’e karşılık gözenek çapı histogramı.....	101



ÇİZELGELER DİZİNİ

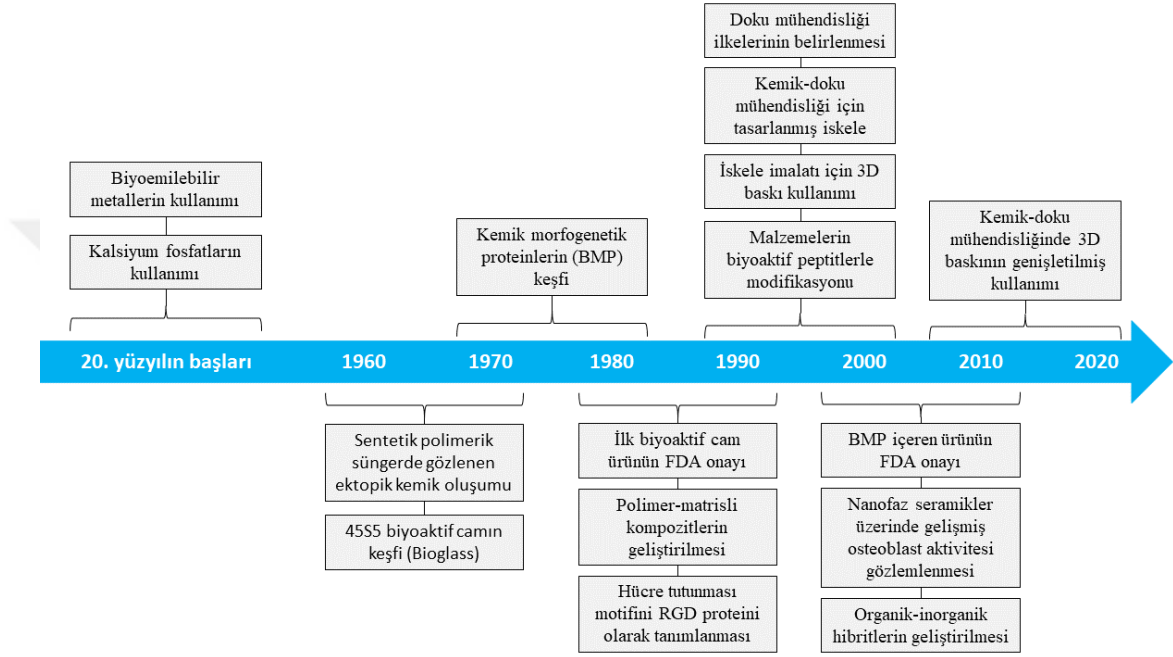
Çizelge 1.1. En yaygın kullanılan biyomalzeme türleri.....	6
Çizelge 1.2. Biyouyumluluk değerlendirmesi için biyomalzemelerin sınıflandırılması	17
Çizelge 1.3. Biyouyumluluk değerlendirmesi için kategoriler	17
Çizelge 1.4. Bazı biyomalzemelerin gözenek boyutu (ϕ), gözenekliliği (Φ), üretimi ve uygulama alanları	19
Çizelge 3.1. Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar	27
Çizelge 3.2. Tez çalışmasında kullanılan cihazlara ait marka/model ve kullanım amaçları	28
Çizelge 3.3. Polimerizasyon için termal program optimizasyon çalışmaları	31
Çizelge 3.4. DEGDMA ve RH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	35
Çizelge 3.5. TEGDMA ve RH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	35
Çizelge 3.6. TEeGDMA ve RH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	36
Çizelge 3.7. DEGDMA ve MH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	37
Çizelge 3.8. TEGDMA ve MH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	38
Çizelge 3.9. TEeGDMA ve MH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	38
Çizelge 3.10. DEGDMA ve PaH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	39
Çizelge 3.11. TEGDMA ve PaH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	40
Çizelge 3.12. TEeGDMA ve PaH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	40
Çizelge 3.13. DEGDMA ve HeH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	41
Çizelge 3.14. TEGDMA ve HeH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	42

Çizelge 3.15. TEeGDMA ve HeH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar	42
Çizelge 3.16. Ca^{2+} tayini için metot bilgileri	46
Çizelge 4.1. Referans ve HAP partiküllerine ait düzlem ve 2θ açısı değerleri	50
Çizelge 4.2. RH-50DM, RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri	56
Çizelge 4.3. MH-50DM, MH-50TGDM ve MH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri	58
Çizelge 4.4. PaH-50DM, PaH-50TGDM ve PaH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri	60
Çizelge 4.5. HeH-50DM, HeH-50TGDM ve HeH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri	62
Çizelge 4.6. RH-50DM, RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} ($^{\circ}C$) değerleri	64
Çizelge 4.7. MH-50DM, MH-50TGDM ve MH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} ($^{\circ}C$) değerleri	67
Çizelge 4.8. PaH-50DM, PaH-50TGDM ve PaH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} ($^{\circ}C$) değerleri	69
Çizelge 4.9. HeH-50DM, HeH-50TGDM ve HeH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} ($^{\circ}C$) değerleri	71
Çizelge 4.10. Kompozit sistemlere ait SBF testi sonrası ağırlık kaybı değişimleri.....	72
Çizelge 4.11. DEGDMA monomerine ait tüm sistemlerdeki salım miktarları	73
Çizelge 4.12. TEGDMA monomerine ait tüm sistemlerdeki salım miktarları	75
Çizelge 4.13. TEeGDMA monomerine ait tüm sistemlerdeki salım miktarları	76
Çizelge 4.14. DEGDMA sistemlerine ait SBF testi önce ve sonrası Vicker's sertlik değerleri	82
Çizelge 4.15. TEGDMA sistemlerine ait SBF testi önce ve sonrası Vicker's sertlik değerleri	83
Çizelge 4.16. TEeGDMA sistemlerine ait SBF testi önce ve sonrası Vicker's sertlik değerleri.....	84
Çizelge 4.17. Kompozitlere ait homojenite ve makro çatlak değerlendirmeleri	86
Çizelge 4.18. $1200^{\circ}C$ 'de sinterlenen sistemlere ait % gözeneklilik değerleri.....	95

1. GİRİŞ

1.1. Kemik Doku Mühendisliğinde Malzeme Tasarımı

Günümüzde, malzeme sentezi ve işleme alanındaki ilerleme ile kemik biyolojisi ve yapısı konusundaki gelişen anlayış, kemik-doku mühendisliği için giderek daha karmaşık malzemelerin tasarımı için yeni fırsatlar sunmaktadır. Bu amaçla, biyomalzeme tasarımındaki ilerlemelere yönelik önemli kilometre taşlarının zaman çizelgesi Şekil 1.1’de gösterilmektedir.

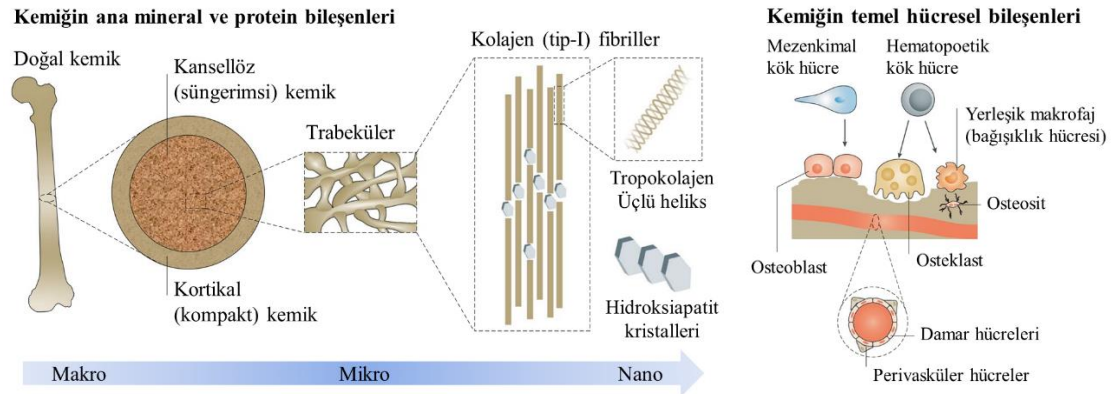


Şekil 1.1. Kemik-doku mühendisliği için biyomalzeme tasarımındaki gelişmelere ait zaman çizelgesi (Dorozhkin 2013)

Kemiğin hiyerarşik yapısı ve embriyonik gelişim ve kırık iyileşmesi sırasındaki doğal oluşum süreçleri, kemik-doku mühendisliğine yönelik yeni yaklaşımlar konusunda yol gösterici olmaktadır. Her biyolojik doku gibi kemik de hücre dışı matriks (ECM)’e entegre edilmiş veya hücreler tarafından üretilen biyolojik olarak aktif moleküller ile hücre dışı bir matriks ile çevrelenmiş karakteristik hücre tiplerinden oluşmaktadır (Woodruff vd. 2012). Kemik dokusu, organik proteinler (esas olarak kolajen tip-I), inorganik mineraller (CaP) ve çoklu hücre tipleri içeren doğal bir nanokompozittir. Kemik hücre dışı matriksi, kemik-doku mühendisliği iskelesiyle benzerlik gösteren, çapraz bağlı kolajen fibrillerden oluşan bir çerçeveden meydana gelmektedir. Bu fibriller, kendiliğinden liflere ve oradan da lif tabakalarına veya demetlerine dönüşmektedirler. Kalsiyum fosfat kristallerinden oluşan hidroksiapatit (kemik minerali olarak da adlandırılır), kolajen fibrillerinin hem içinde hem de arasında konumlandırılmıştır. Bu yapısal bileşenlerin bir araya gelmesi ve hiyerarşik düzenlenmeleri, kemiğe mekaniksel özellikler kazandırmaktadır. Daha geniş bir ölçekte, ayrı ayrı incelendiğinde kemikler, değişken yoğunluk sergilemektedir; dış bölgeler yoğun kortikal veya kompakt kemikten oluşurken, iç bölgeler ise trabekül adı verilen kemik kılcal ağının gözenekli yapısını oluşturan süngerimsi ve trabeküler kemikten oluşmaktadır (Liu vd. 2016).

Biyolojik ve fizyolojik perspektiflerden, doku replasmanı için kullanılan biyomalzemeler, kendisini çevreleyen in vivo ortamla kimyasal, mekaniksel ve morfolojik olarak etkileşime girmektedir. Gözenekli HAP, trabeküler kemiğin gözenekli yapısını taklit etmek için geliştirilmiştir ve bir kemik ikame malzemesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Gözenekli yapının avantajları, hafif olması ve gözenekli ağın kemik dokusunun büyümesi için uygun alan sağlamak ve malzemenin kemik dokusu ile yer değiştirmesini hızlandırmaktır (Fu vd. 2021). HAP'nin dezavantajları arasında, yük taşıma uygulamalarında kullanımını sınırlayan zayıf mekaniksel özellikleri yer almaktadır (Naga vd. 2020). HAP'nin mekaniksel olarak en büyük eksikliği mekaniksel özelliklerinin kemik dokusuyla, özellikle de elastik davranışla çok karşılaştırılabilir olmamasıdır. Bir yandan HAP, kemikten çok daha yüksek bir elastik modüle (120 GPa) sahiptir (trabeküler kemik için <30 GPa); öte yandan, HAP tipik bir kırılğan malzemeyken, kemik önemli ölçüde esnek olmayan davranış sergilemektedir. HAP ve kemiğin elastik modülündeki büyük fark ve HAP'nin elastik olmayan yeteneğinin olmaması, kemik-malzeme arayüzünde daha fazla stres konsantrasyonuna ve kırılmaya yol açmaktadır. Ayrıca, malzeme bilimi bakış açısı ile durum değerlendirildiğinde; gözeneklerin, malzemenin mekaniksel davranışını hangi ölçekte, hangi biçimde etkilediği ve biyomekaniksel performansını da nasıl etkilediği dahil olmak üzere, bu tip malzemelerin özellikleri üzerinde gözenekliliğin rolü hakkında hala pek çok şey bilinmemektedir. Gözenekli medikal malzemelerin mikro-yapısının optimize edilerek geliştirilebileceği öngörülmektedir (He vd. 2008).

Kemik-doku mühendisliği malzemelerinin tasarlanmasında, yeni kemik dokusunun büyümesini kolaylaştırmak, desteklemek ve işlevselliğini geri kazandırmak amacıyla kemikte bulunan protein, mineral ve hücreler bileşenlerin fiziksel yapılarını ve işlevlerini yeniden oluşturmak hedeflenmektedir. Buna ek olarak, Şekil 1.2'de gösterildiği gibi insan dışı organizmalardaki dokuların yapısal ve bileşimsel özellikleri de gelişmiş özelliklere sahip kemik-doku mühendisliği malzemelerin tasarımına ilham vermektedir.



Şekil 1.2. Kemik-doku mühendisliğine yönelik aday biyomalzemelerin tasarımı için kemik fizyolojisi

Kemik-doku mühendisliği stratejilerinin çoğunda temel bir bileşen olarak, seramikler, polimerler veya bunların kombinasyonu şeklinde hazırlanan malzemeler, membran ve üç boyutlu (3D) iskeleler gibi çeşitli şekillerde uygulanabilmektedir. Bu malzemeler genellikle, doku rejenerasyonu sürecinde ECM'yi taklit ederek, hücrelerin

tutunması, çoğalması ve farklılaşması için mekaniksel destek ve uygun bir ortam sağlayarak işlevini yerine getirmektedir. Hücreler, ya implantasyondan önce malzeme üzerine ekilmekte ya da in vivo implantasyon sonrasında çevredeki doğal dokulardan alınabilmektedir (Yu vd. 2019).

Kemik-doku mühendisliği stratejilerinde, biyolojik bileşenlerin (Hücreler ve büyüme faktörleri gibi) kullanılması potansiyel olarak değerlidir; ancak pratikte, biyolojik bileşenler içeren biyomalzeme sistemleri yüksek maliyet ve karmaşık düzenleyici gereksinimlerle sınırlı kalmaktadır (Hunter and Sherman 2017).

1.2. Kemik Doku Mühendisliğinin Hedefleri

Kemik-doku mühendisliği araştırma alanı, kemik otogreftleri ve allogreftlerinden daha iyi performans sergileyen malzemeler tasarlamayı amaçlamaktadır. Genel hedef, bir kemik defektine yerleştirilebilecek ve sonrasında alıcı hastanın kendi hücreleri tarafından yeniden şekillendirilebilecek malzemeler hazırlamaktır. Bu malzemeler genellikle, hücresel tutunma ve mineralize matriks birikimi için destekliyi bir yapı görevi gören ve oluşan dokuda ECM'nin rolünü geçici olarak yerine getirmesi amaçlanan bir iskele şeklinde bir araya getirilmektedir (Reichert vd. 2012).

Hasta durumu ve defektin konumu göz önüne alındığında, seçilen stratejinin kullanılabilirliğini sağlamak için farklı yapısal ve fonksiyonel malzeme özellikleri gerekmektedir. Kemik-doku mühendisliği için malzemelerin tasarımı aynı zamanda, sağlıklı kemik dokusunun işlevi için kritik olan özellikler tarafından da yönlendirilir. Bu özellikler arasında, hücresel ve vasküler infiltrasyona elverişli gözenekli bir mimari ile kemik matriksinin çok ölçekli organizasyonu ve hiyerarşisi gibi unsurlar bulunmaktadır (Stuckensen vd. 2018).

1.2.1. Klinik faktörler

Kemik-doku mühendisliği için malzeme tasarım süreci, hedeflenen kemik dokusunun potansiyel durumunun dikkate alınmasıyla başlamaktadır. Müdahale gerektiren kritik boyuttaki kemik defektleri genellikle ortopedik ya da kraniofasial olarak kategorize edilmektedir. Ortopedik kusurlar genellikle, uzuvların uzun kemiklerinde veya omurga omurlarında meydana gelmektedir ve tipik olarak yürüme sırasında döndürme ve basınç yükleri gibi döngüsel kuvvetlerden kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, kraniofasial kemik defektleri genellikle yük taşımayan durumda olup, üst-alt çeneleri ve temporomandibular eklemi içeren durumlar hariç tutulmaktadır. Ortopedik ve kraniofasial kemik defektleri, travmalar, enfeksiyonlar, doğuştan gelen durumlar, farmasötik tedavinin yan etkileri veya tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının olumsuz etkileri gibi nedenlerle oluşabilmektedir (Li vd. 2017).

Kemik-doku mühendisliği stratejilerinin, yaşlı bireylerde kullanılması halinde, kemik mikro yapısının doğal yaşlanma sürecindeki etkileri ve rejeneratif potansiyelinin yaşla ilişkili azalmasını da dikkate alması gerekmektedir. Buna karşılık, pediatrik hastalarda kullanılan kemik-doku mühendisliği malzemelerinin, hastanın iskeletinin devam eden büyümesini karşılamak için dinamik yapısal özelliklere veya yeniden şekillenmelerini teşvik eden özelliklere sahip olmasını gerektirmektedir. Bu amaçla, farklı hastaların ihtiyaçlarına göre farklı kemik-doku mühendisliği malzemelerinin ayarlanması gerekmektedir (Feins vd. 2017; Hollister 2017)

1.2.2. Tasarım ve malzeme ile ilgili hususlar

Klinik faktörler göz önünde bulundurulduktan sonra, malzemenin in vivo olarak defekt bölgesinde yeni kemik oluşumunu kolaylaştırmak için mi yoksa vücuda implantasyondan önce in vitro olarak kemik benzeri doku oluşturmak için mi kullanılacağı durumuna göre kemik-doku mühendisliği stratejisinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu faktörler, biyomalzemenin gerekli özelliklerini ve mimarisini belirlemektedir. Sonrasında ise malzemenin morfolojik, fizikokimyasal ve mekaniksel değerlendirmeleri gerekmektedir.

Kemik-doku mühendisliği biyomalzemelerinin temel gereksinimi biyolojik uyumluluktur, ki bu da “Bir malzemenin belirli bir uygulamada uygun bir konak yanıtıyla performans gösterme yeteneği” olarak tanımlanmaktadır. Sistemin işlevselliğine (malzemenin zamansız bozunması vb.) veya hastanın sağlığına zarar veren (tümöre neden olması gibi) sonuçlardan kaçınılması gerekmektedir. Bir malzemenin vücutla olumlu etkileşimi, istenilen protein adsorpsiyonunu teşvik eden yüzey özellikleri ile desteklenebilmektedir. Hücreler, daha sonra bu adsorbe edilmiş proteinlere membranlarındaki reseptörler aracılığıyla bağlanabilmektedir. Ayrıca, bazı malzemeler biyoaktif peptitlerin dahil edilmesinden kaynaklanan doğal hücre tutunma yeteğine sahiptir. Hücre reseptörleri ile proteinler veya peptitler arasındaki bu etkileşimler, hücrelerin malzemeye tutunmasını ve iskele içerisine ECM proteinleri ve mineralleri depolamasını sağlamaktadır (Lu vd. 2016).

Biyoaktif malzemeler, ortotopik kemik oluşumunu (yani kemik için doğal bir bölgede) veya ektopik kemik oluşumunu (yeni kemik dokusunun başka türlü bulunmayacağı bir bölgede) kolaylaştırabilmektedir. Ektopik kemik oluşumunu sağlayabilmesi için bir malzemenin osteoindüktif olması gerekmektedir; bu, osteogenezi (mezenkimal kök hücrelerin (MSC’ler) osteoblastlara farklılaşmasını) uyaracak kapasiteye sahip olduğu anlamına gelmektedir. Osteoindüktif kapasite ise, kemik-doku mühendisliği malzeme sisteminin çözünebilir iyonları (Ca^{2+}) veya büyüme faktörlerini içermesini gerektirmektedir. Osteokondüktif malzeme ise aksine, mineralize dokunun yüzeyinde birikmesini ve dolayısıyla kemiğe doğrudan bağlanmasını sağlayan bir bileşime ve yapıya sahip olan malzemedir (Gaharwar vd. 2013). Yük taşıyan bölgelerde, malzeme stabilitesi için özellikle kritik olan osteointegrasyon, malzeme yüzeyi ile çevredeki doğal kemik arasında mekaniksel olarak stabil bir bağ oluştuğunda meydana gelmektedir. Bu, arayüzdeki temas alanı veya mekaniksel testlerdeki sabitleme derecesi ile ölçülebilmektedir (Tatara vd. 2019).

Biyolojik aktivitenin yanı sıra, kemik-doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan malzemeler, kemik dokusunun yeniden oluşumunu kolaylaştıran belirli mekaniksel ve bozunma (degradasyon) özelliklerine sahip olmalıdır. Örneğin; kemik, vücudun temel sert dokusu olduğu için, kemik-doku mühendisliği malzemelerinin genellikle büyüyen dokunun çökmesini önlemek için yaygın olarak karşılaşılan basınç yüklerine dayanması beklenmektedir. Geleneksel metalik kemik sabitleme sistemlerinde yaygın olarak gözlemlenen stres koruma durumunu önlemek için malzemenin mekaniksel özelliklerinin doğal kemiğin mekaniksel özellikleriyle uyumlu olması gerekmektedir. İmplantın elastik modülü çevre dokudan daha yüksekse, yükleme kuvvetlerinin çoğunluğu çevre kemikten ziyade metal tarafından karşılanacaktır. Bunun sonucunda, lokal kemik hücrelerinin mekaniksel uyarımındaki azalma, kemik yoğunluğunun

azalmasına (osteopeni) ve implantı çevreleyen, önceden sağlıklı olan dokunun zayıflamasına neden olmaktadır (Takizawa vd. 2018).

Kemik doku rejenerasyonu stratejilerinde kullanılan iskeleler, implante edilen malzemeye sadece büyüyen kemik dokusuna mekaniksel destek sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda biyolojik bozunmayı da amaçlamaktadır. Bu tür iskeleler, genellikle mekaniksel olarak doğal kemikten daha zayıf olmasına rağmen, hücre büyümesi ve farklılaşması için biyolojik ve mekaniksel bir çerçeve sağlarlar ve sonuçta doğal kemiğin mekaniksel özelliklerine uygun yenilenmiş doku ile değiştirilmek üzere tasarlanmışlardır. İdeal olarak, iskele bozunma hızı, mineralize doku birikim hızı ile senkronize edilmektedir, böylece bozunan iskele tarafından sağlanan mekaniksel destekteki kademeli azalma, yeni doku tarafından sağlanan mekaniksel destekteki kademeli artışla telafi edilmektedir (Feng vd. 2018). Sistemin genel fonksiyonu yeterince korunduğu sürece, iskelenin mekaniksel özelliklerindeki azalmanın tolere edilebilir olması gerekmektedir. Bozunma süreci ürünlerinin, aynı zamanda biyolojik olarak uyumlu olması ve kemik-doku mühendisliği sisteminin işlevine müdahale etmemesi gerekmektedir. Örneğin, bozunmanın, iskele mineralizasyonunu bozabilecek yerel pH'ı önemli ölçüde değiştirmemesi gerekmektedir.

Malzemenin bulk özelliklerine ek olarak, iç ve dış mimari de oldukça önem taşımaktadır. Biyomalzeme olarak kullanılan yapıların dış yüzeyinin şekli, klinik kullanımları açısından kritik öneme sahiptir; çünkü bu tür yapıların, defekt bölgesinin çoğunlukla karmaşık geometrisine uyması gerekmektedir. Tüm doku mühendisliği yapılarında olduğu gibi, malzeme üzerinde ve içindeki doku ve hücrelerin büyümesi, oksijen ve diğer besinlerin sağlanmasıyla ve dolayısıyla yapının merkezindeki vaskülarizasyonun (damarlanmanın) boyutuyla sınırlıdır (Luo vd. 2018).

Sonuç olarak, birçok kemik-doku mühendisliği iskelesi, kan damarlarının iç doğru büyümesini kolaylaştıran birbirine bağlı gözenek ağlarından oluşan karmaşık bir iç mimariye sahiptir. Malzemenin sahip olduğu gözenekler, iskelenin mekaniksel özelliklerini azaltsa da, defektli bölgenin fonksiyonel kemik dokusuyla yeniden oluşturulması için hücrelerin, sinirlerin ve kan damarlarının iskeleye girişi ve burada kalmaya devam etmesi gerekmektedir. Dokunun yeniden şekillenme kabiliyetini, kemiğin inervasyonu etkilemektedir (Sayilekshmy vd. 2019).

Kemik-doku mühendisliğine yönelik malzemelerin çok sayıda ve birbiriyle çelişen gereksinimleri göz önüne alındığında, tüm kemik-doku mühendisliği uygulamaları için ideal sayılabilecek tek-tip bir tasarım söz konusu değildir. Her ne kadar tüm malzeme tasarımları biyolojik uyumluluk gibi temel gereksinimleri karşılamak zorunda olsa da, diğer özelliklerin belirli uygulamalara bağlı olarak daha az veya daha fazla kritik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu özellikler, belirli klinik ihtiyaçları karşılamak için özelleştirilebilmektedir. Örneğin; büyük, yük taşıyan defektlerde kullanılmak amacıyla tasarlanan malzemelerde mekaniksel özellikler, kemik rejenerasyonu için kritik olarak değerlendirilmektedir ve optimize edilmiş mekaniksel performansa sahip kompozit iskeleler tercih edilebilmektedir (Tan vd. 2019).

1.3. Biyomalzeme Türleri

Kemik-doku mühendisliği uygulamaları için çeşitli malzeme türleri ve kombinasyonları gösterilmektedir. Doğal kemik dokusunun organik ve inorganik bileşimi

göz önüne alındığında, bu amaçla en yaygın kullanılan biyomalzemeler genellikle polimerler, biyoseramikler ve kompozit malzemelerdir. Çizelge 1.1’de, farklı malzeme türleri ve seçimi ile ilgili genel değerlendirmeler yer almaktadır.

Çizelge 1.1. En yaygın kullanılan biyomalzeme türleri

Malzeme türü	Avantajlar	Dezavantajlar	Örnekler
Doğal polimerler	Biyomimetik; bazıları hücre tutunma bölgeleri içerir, düşük maliyetli	Düşük mekaniksel özellikler (örn. sertlik)	Kolajen veya jelatin, ipek, aljinat
Sentetik polimerler	Çok çeşitli bileşimler ve özellikler, modifikasyon kolaylığı	Bazıları istenmeyen ve asidik bozunma ürünleri üretir	Poli(laktik-ko-glikolik asit), Poli(propilen fumarat), Poli(ϵ -kaprolakton)
Biyoseramikler	Yüksek basınç modülü, biyoaktif iyonların iletimi	Kırılganlık	Hidroksiapatit β -Trikalsiyum fosfat Biyoaktif camlar (45S5 bileşimi gibi)
Biyobozunur metaller	Yüksek basınç dayanımı	Yüksek korozyon oranı	Magnezyum (Mg) ve alaşımları
Karbon-temelli nanomalzemeler	Yüksek çekme mukavemeti, yüzey gruplarını kullanarak fonksiyonelleştirme kolaylığı	Sınırlı biyolojik bozunma, potansiyel sitotoksikite	Karbon nanotüpler Grafen veya grafen oksit

1.3.1. Polimerler

Polimerler, kovalent bağlarla birbirine bağlanmış uzun atom zincirlerinden oluşan organik malzemelerdir (Guo vd. 2021). Hem doğal hem de sentetik olarak elde edilebilmektedirler. Ticari olarak da kullanılan doğal kaynaklı biyopolimerler, implantasyon öncesi mineralizasyona uygundur ve bu da onları potansiyel olarak osteoindüktif hale getirmektedir. Doğal biyopolimerlerin sahip olduğu dezavantaj ise düşük mekaniksel dayanımdır. Doğal polimerlerden olan kolajen ve jelatin, kemik-doku mühendisliğinin istediği birkaç özelliği sergilemektedir. Bu biyopolimerler, doğal kemiklerin ana protein bileşeni olan ve hücrelerin kolayca bağlandığı bir bağlanma ligandı olan arjinin-glisin-aspartik asit (RGD) amino asit dizilerini içermektedir (Neffe vd. 2015).

Aljinat, alglerden elde edilen doğal bir polimerdir ve hücre tutunmasını teşvik eden bağlanma ligandları (RGD gibi) ve çeşitli büyüme faktörlerini bağlayıp immobilize edebilen, heparin gibi fonksiyonel gruplar eklenerek modifiye edilebilmektedir. Bu modifikasyonlar, büyüme faktörlerinin yapılar içerisinde üç boyutlu mikro-desen oluşturmalarını sağlamaktadır (Lueckgen vd. 2019).

İpek ise kemik-doku mühendisliğinde giderek artan ilgiye sahip, bir başka doğal polimer türüdür. İşleme kolaylığı, yüksek mekaniksel özellikler ve hidroksiapatit oluşumunu yönlendirme yeteneğine sahiptir (Shi vd. 2017).

Doğal polimerlere kıyasla sentetik polimerler, sistemin özelliklerini belirli uygulama gereksinimlerine uygun hale getirmeyi kolaylaştıran kimyasal modifikasyonlar ve moleküler değişiklikler için daha fazla imkan sunmaktadır. Örneğin, farklı sentetik polimerler, hidrofobik veya hidrofilik özelliklerin baskınlığını içerebilmektedir, bu da onların sulu fizyolojik ortamla etkileşimlerini etkilemektedir. Hidrofobik sentetik polimerler, hücre davranışını yönlendirebilecek konjuge motiflerden yoksun oldukları için, genelde osteoindüktif değil, osteokondüktif olma eğilimindedir.

Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), kemik-doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılan bir polimer türüdür. Yüksek mekaniksel dayanım sunmaktadır ve FDA tarafından onaylı polimer listesinde yer almaktadır. Ancak, PCL hücre tutunmasını destekleyen özelliklere sahip değildir, in vivo olarak çok yavaş hidrolitik bozunmaya uğramaktadır ve termoplastik davranış sergilemektedir. Hidrofobikliği ve yüzey özellikleri, hücre tutunmasını artıran peptit hidrojel veya polidopamin kaplamalarla değiştirilebilmektedir (Hasani-Sadrabadi vd. 2019).

Poli(l-laktik asit) (PLLA), vücutta doğal olarak bulunan, çözünür laktik asit oluşturmak için hidrolitik bozunmaya uğrayan başka bir doğal polimer türüdür. Ayrıca PLLA, nanometre (nm) düzeyinde özelliklere dönüştürülebilmektedir. Bu hızlı bozunan polimer, bozunmaya dirençli diğer polimerler ile kombine edilebilmektedir. Laktik asit ve glikolik asidin kopolimeri olan poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), kopolimerdeki laktik asit ile glikolik asit oranına bağlı olarak ayarlanabilir bir bozunma hızına sahiptir; bu, iki monomerin farklı hidrofilik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Poli(etilen glikol) (PEG), yaygın olarak kullanılan hidrofilik bir polimerdir. Genellikle, parçalanamaz olarak kabul edilse de, PEG'nin özellikleri çeşitli kimyasal modifikasyonlar veya çapraz bağlarla değiştirilebilmektedir (Papageorgiou vd. 2019).

Kullanılan polimerik biyomalzemenin türüne ve amaçlanan uygulamasına bağlı olarak, fizyolojik koşullar altında malzeme stabilitesini sağlamak için çapraz bağlanma gerekebilmektedir. Kovalent ve kovalent-olmayan çapraz bağlanma farklı avantajlar sunmaktadır: Kovalent-çapraz bağlanma, artan dayanım ve stabilite sağlarken, kovalent-olmayan çapraz bağlanma malzemenin enjeksiyon aracılığıyla iletilmesi durumunda uygunluğunu ve uyumluluğunu desteklemektedir. Çapraz bağlanma stratejisinin seçimi ayrıca, malzemenin degradasyon davranışı üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir; çünkü bazı çapraz bağlar enzimatik veya hidrolitik mekanizmalar tarafından parçalanır, bu da yapının bozunmasını kolaylaştırır ve potansiyel olarak olumlu yapısal düzenlemeyi yeniden sağlamaktadır. Polimerik malzemelere eklenen çapraz bağlayıcı ajanlar veya kimyasal başlatıcıların, özellikle belirli dozlarda biyouyumlu olması beklenmektedir (Rodell vd. 2015).

1.3.2. Polimer matriksler

Matriks; termoplastik, elastomer veya termoset türünde olabilmektedir. Matriksin rolü, dolgu malzemelerini (seramik, fiber gibi) bağlamak, yapıya kimyasal direnç sağlamak ve son ürüne istenen şekli vermektir ve matriks seçimi, kompozit malzemenin kullanım amacına bağlı olarak belirlenmektedir (Arabpour vd. 2020).

1.3.3. Termoplastik matriksler

Termoplastik matriksler, eriyik halde dönüşebilen lineer zincirler şeklinde bulunmaktadır. Çoğu üretim şeklinde, termoplastik matriksler ısıtılır, ardından kalıplama, enjeksiyon, ekstrüzyon veya termoform ile şekillendirilir ve son ürünün şeklini koruması için soğutulur. Bu işlem, tersinirdir. Günümüzde, çeşitli özelliklere sahip termoplastik türleri bulunmaktadır. Birçok üründe kullanılmak üzere kauçuk kadar esnek, metal ve beton kadar sert veya cam kadar şeffaf hale getirilebilirler. Termoplastikler oksitlenmeyen, yüksek korozyon direncine sahip malzemelerdir. Hafiflikleri, yüksek mekaniksel dayanıma sahip olmaları ve çevresel etkilere karşı dirençleri nedeniyle, termoplastikler birçok uygulama alanı için ideal malzeme özelliği taşımaktadır. Termoplastik grubunu oluşturan en önemli polimerler; akrilikler, fluoroplastikler, naylon (Poliamid), polikarbonatlar, polietereeterketon (PEEK), polietirimid, poliimid, poliolefinler (Polietilen, polipropilen), polistiren ve polivinilklorür örnek olarak gösterilebilmektedir (Gupta vd. 2020).

1.3.4. Elastomerler

Elastomer polimerler, kauçuk ile aynı elastik niteliklere sahiptir. Gerilme veya uzama durumunda olmayan bir elastomer, kendi üzerine katlanmış uzun moleküler zincirlerden oluşmaktadır. Bir kısıtlamanın etkisi altında, moleküller birbirine göre kayabilir ve deforme olabilir. Temel malzemenin iyi bir elastikiyete sahip olması için vulkanizasyona tabii tutulmaktadır. Bu, moleküler zincirlerin esnekliğini ortadan kaldırmadan sert üç boyutlu ağ oluşturan bir sertleştirme işlemidir. Vulkanizasyon sırasında elastomere sülfür, karbon ve çeşitli kimyasal maddeler eklenir (Thuong vd. 2020).

1.3.5. Termoset matriksler

Termosetler iki veya daha fazla bileşenin ortam koşulları altında veya ısı ile indüklendiğinde birbirleriyle kimyasal olarak reaksiyona girerek yüksek oranda çapraz bağlı bir ağ oluşturmalarıyla meydana gelmektedir. Termosetlerin oluşumu, tersinir bir süreç değildir, tipik olarak sert ve rijitlerdir. Isıya maruz kaldıklarında daha yüksek sıcaklık direncine sahip olma eğilimindedirler ve termoplastiklere kıyasla daha yüksek sıcaklıklarda deforme olmaz veya bükülmezler. En sık kullanılan termoset matriksler arasında, polyesterler, fenoplastlar, epoksi reçineler, poliüretanlar ve poliimidler yer almaktadır (Sastri 2022).

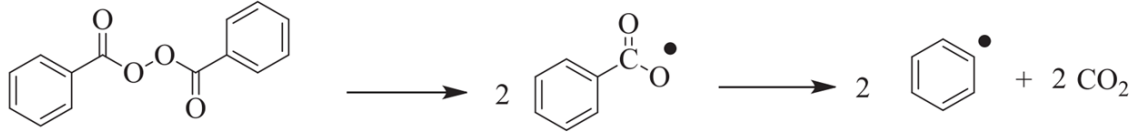
1.3.6. Radikal polimerizasyonu

Polimerler, bir radikal başlatıcı varlığında üç adımda (Başlama, ilerleme ve sonlanma) radikal polimerizasyonu ile elde edilmektedir.

1.3.7. Başlama evresi

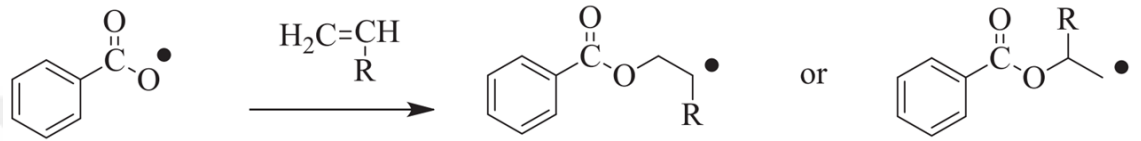
Bir polimerizasyon başlatıcısı, homolitik bağ kırılması yoluyla serbest radikaller üretebilen en az bir kararsız kimyasal bağa sahip maddedir. İki ana polimerizasyon başlatıcı ailesi vardır, bunlar; peroksitler ve azo türevleridir. Peroksitler söz konusu olduğunda, radikallerin oluşumu O-O bağlarının kırılması sonucunda gerçekleşmektedir.

Isı etkisi altında benzoil peroksit, Şekil 1.3'te gösterilen mekanizmaya göre serbest radikallere ayrılmaktadır.



Şekil 1.3. Radikallerin oluşumu

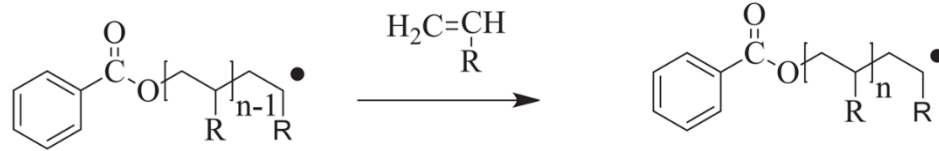
İki tür radikal vardır; β -eliminasyonu ile fenil radikalleri ve CO_2 'i oluşturan benzoiloksi radikalleri. Bu iki tür radikal, polimerizasyonu başlatabilmektedir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Aktifleştirilmiş monomer oluşumu

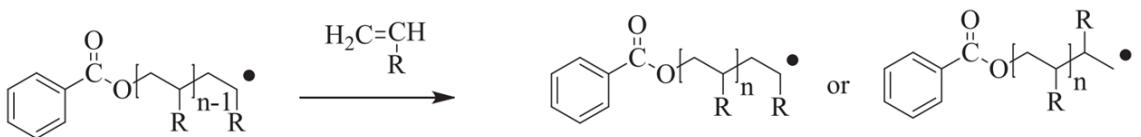
1.3.8. İlerleme evresi

Makromolekülün oluşturulduğu radikal polimerizasyonunun ana aşaması olan ilerleme aşaması, başlama veya sonlandırma evresinden 103-104 kat daha sık gerçekleşir. Şekil 1.5'te gösterildiği gibi bu durum, aktif merkezin diğer monomere yayılmasına karşılık gelmektedir.



Şekil 1.5. Radikal polimerin sentezi

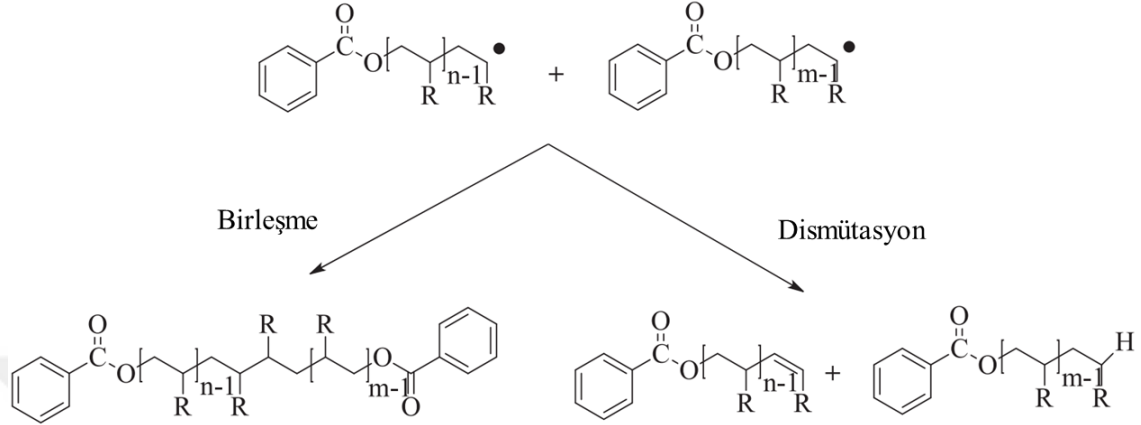
İlerleme seviyesinde, Şekil 1.6'da gösterildiği gibi, birinci monomer molekülüne başlatıcı radikallerin eklenmesi adımıyla gözlemlenen durumla benzer bir izomerizm olasılığı ortaya çıkmaktadır. Baş-kuyruk veya baş-baş katılmaları gerçekleşebilir. Baş-kuyruk katılması genellikle tercih edilmektedir. Katılmanın bölgesel (Regio) seçiciliğini etkileyen çeşitli faktör vardır, genellikle üç faktör dikkate alınır. Bunlar; oluşan radikallerin rezonansı ile stabilizasyon, sterik etki ve polaritedir.



Şekil 1.6. Aktifleştirilmiş monomerin ilerlemesi

1.3.9. Sonlanma evresi

Radikal polimerizasyonu, ilerleyen radikallerin ikili olarak biraraya gelmesi ve devre dışı bırakılması ile sona erer. Şekil 1.7’de görüldüğü gibi, bu sonlanma, ya birleşme ya da orantisız sonlanma yoluyla gerçekleşir.



Şekil 1.7. Son ürün polimerin sentezi

Birleşme reaksiyonu sırasında, iki radikal arasındaki karşılaşma ile bir σ -bağı oluşur. Böylece, ortada bir baş-baş yerleşimi ile tek bir zincir oluşur. Dismütasyon reaksiyonunda ise, büyüyen bir polimer radikalının, başka bir büyüyen radikal polimerin sondan bir önceki karbonuna bağlı bir hidrojen atomunu yakalaması meydana gelir. Böylelikle, biri doymamış terminal (uç) birime sahip olan iki makromolekül oluşur.

1.3.10. Metaller

Metaller, özellikle sahip oldukları yüksek mekaniksel performans sebebiyle kemik-doku mühendisliğinde tercih edilmektedir. Titanyum (Ti), magnezyum (Mg) ve alaşımları, bu alanda en yaygın kullanılan metallerdir. Titanyum yüzeyler, kimyasal olarak modifiye edilebilmekte ve yüzey topografisi değiştirilebilmektedir. Böylece CaP’ların çekirdeklenmesini sağlayarak biyoaktif hale getirilebilir, bu da osteointegrasyonu teşvik eder ve uygun (yani, prorejeneratif) bir konak bağışıklık tepkisini desteklemektedir. Bununla birlikte, Ti, tek başına biyolojik olarak parçalanabilir olmadığı için, kemik doku mühendisliği uygulamalarında ideal bir biyomalzeme türü olarak kabul görmemektedir. Saf Ti malzemeler, genellikle implantasyon yerinde kemik rejenerasyonunu destekledikten sonra cerrahi olarak ikinci bir müdahale ile çıkarılması gerekmektedir. Ayrıca, kemikle temas halindeki titanyum malzemelerden salınan, aşınma kaynaklı parçacık artıklarının neden olabileceği olumsuz inflamatuvar reaksiyonlar sebebiyle endişeler bulunmaktadır (Jo vd. 2017).

Magnezyumdan üretilen biyomalzemeler, korozyon nedeniyle biyodegradasyona uğramaya uygundur ve bu özelliği sayesinde Ti malzemelere kıyasla, kemik-doku mühendisliği uygulamalarında daha fazla tercih edilmektedir. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik bir çalışma, Mg alaşımlarının (Mg-Ca, Mg-Zn gibi) implantasyondan sonraki bir yıllık süreç içerisinde tamamen bozunduğunu ve yeni oluşan kemik dokusu ile yer değiştirdiğini göstermiştir (He vd. 2023). Mg bazlı yapıların hızlı bozunmaya uğramasına bağlı olarak olumsuz etkiler gözlenebilmekte ve bu durumdan

kaçınılması gerekmektedir; ancak bozunma süreci sırasında meydana gelen pH'daki lokal artış, implantasyon bölgesinde kalsiyum fosfatın çökmesini kolaylaştırmaktadır. Mg^{2+} iyonları ve demir (Fe) nanopartikülleri, MSC'lerde üretilen osteojenik büyüme faktörlerinin yukarı regülasyonunu teşvik etmektedir (Lee vd. 2016).

1.3.11. Biyoseramikler

Biyoseramikler, inorganik biyomalzeme sınıfına ait bir seramik türüdür. Doku-malzeme arayüz reaksiyonu temelinde, biyoseramikler genellikle Biyoaktif (hidroksiapatit, biyoaktif camlar), Biyolojik olarak emilebilir (kalsiyum fosfat) ve Biyoinert (alumina, zirkonya) olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır. Geleneksel olarak, bir biyoseramik, çevredeki kemik dokusuyla doğrudan bir bağ oluşturabiliyorsa biyoaktif, eğer oluşturamıyorsa inert olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bu malzemelerin biyolojik olarak aktif iyonları serbest bırakarak istenen biyolojik etkileri (osteogenez ve anjiyogenez gibi) ortaya çıkarma kapasitesine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Bu kapasite, Ca^{2+} , Mg^{2+} , Si^{4+} , Cu^{2+} , Sr^{2+} , Li^{+} ve Ag^{+} dahil olmak üzere çok çeşitli biyoaktif iyonları içeren, kemik-doku mühendisliği uygulamalarına yönelik çeşitli biyoseramik malzemelerin tasarımına ilham kaynağı olmaktadır. Bu iyonlar, büyüme faktörleri gibi biyomoleküllerin dahil edilmesine kıyasla daha ucuz ve potansiyel olarak daha iyi bir alternatif sağlamaktadır (Chen vd. 2019).

Kalsiyum fosfat biyomalzemelerinin osteoindüksiyonunun mekanizması, malzeme yüzeyindeki osteojenik proteinleri adsorbe edebilen kemik benzeri bir apatit tabakasının oluşumuna yol açan Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonlarının salınımına atfedilmektedir (Tang vd. 2017).

Seramik kategorisinde dikkate alınabilecek biyoyumluluk sorunları ise ABMA (Adsorpsiyon, biriktirme, metabolizma ve atılım) profili, biyoaktivite, lipid alımı ve tromborezistans ile ilgili olmaktadır (Chen vd. 2019).

1.3.12. Hidroksiapatit ve genel özellikleri

Tüm kalsiyum fosfat türleri arasında HAP biyoseramik, memelilerde kemiklerin ve sert dokuların kimyasal bileşenlerine sahiptir. HAP, ortopedik, dental veya maksillofasiyal alanda implant olarak kullanıldığında gelişimi ve osteointegrasyona katkıda bulunan, biyolojik olarak parçalanabilen biyoseramik olarak kabul edilen az sayıdaki biyomalzemeden biri olarak kabul görmektedir.

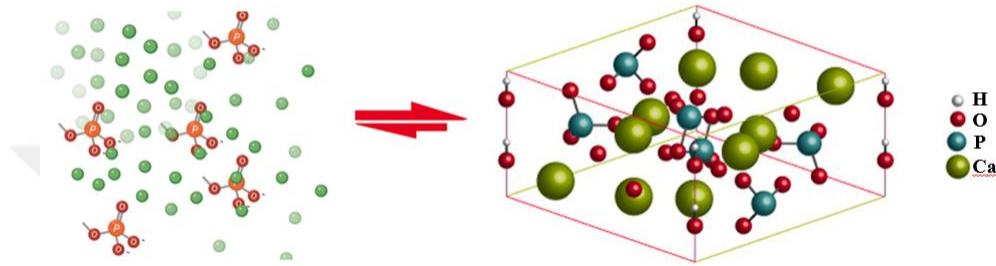
HAP, implantın çevredeki ortama maruz kalan yüzeyinin vücuttaki doğal apatite bağlanması yoluyla ortopedik implantlarda kemik oluşumunu desteklemektedir. Sinterleme sıcaklıkları, pH, çözelti konsantrasyonları ve süre gibi sentez sürecindeki çeşitli parametreler değiştirilerek HAP biyoseramiklerinin mekaniksel özellikleri kontrol edilebilmektedir (Singh 2017).

1.3.13. Gözenekli hidroksiapatit

Kemik ikameleri, konakçı hücrelerin infiltrasyonunu, besinlerin ve oksijenin difüzyonunu ve atık maddelerin uzaklaştırılmasını sağlamak için birbirine bağlı gözeneklerden oluşan bir ağa sahip olmalıdır. Kemik iskelesinin gözenek yapısı, osetoblastların infiltrasyonunda, tutunmasında, çoğalmasında ve iskelede

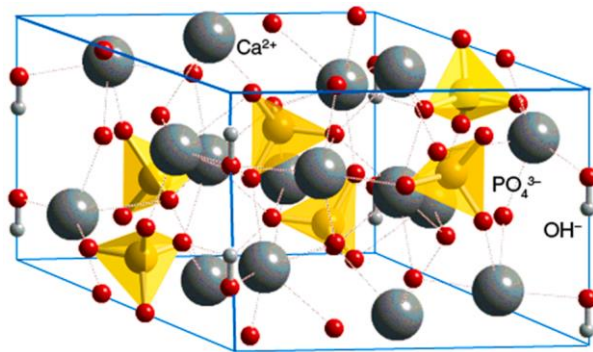
farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır, bu da başarılı osteointegrasyon ve kemik rejenerasyonunu sağlamaktadır (Wu vd. 2017).

HAP implantları, mekaniksel özelliklerini iyileştirmek amacıyla tamamen sinterlenmiştir. 800°C'nin altındaki sinterleme sıcaklığı, iskeletin düşük mekaniksel dayanıma sahip olmasına ancak in vivo biyolojik bozunabilirliğin artmasına neden olmaktadır; bu, seramik yapıdaki diğer kalsiyum fosfat formlarının varlığına bağlı olabilmektedir. HAP, düşük seviyede biyolojik olarak parçalanabilmektedir. HAP'nin kalsifikasyonunda kalsiyum, fosfat ve suyun etkisini gösteren mekanizma Şekil 1.8'de gösterilmektedir.



Şekil 1.8. HAP'lerin kalsifikasyon mekanizmasında kalsiyum, fosfat ve suyun mekanistik davranışı (Rezwan vd. 2006)

HAP, oda sıcaklığında ve 4.2'nin üzerindeki pH'da en kararlı halde bulunan kalsiyum fosfat minerallerinden biridir. HAP $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, 1.67'lik bir Ca/P molar oranına ve çoğunlukla altıgen kristal yapıya sahiptir. HAP'nin diğer kristal yapısı monoklinik formdur. Monoklinik HAP'de tüm hidroksil (-OH) grupları aynı kolonda aynı yöne ve kolonlar arasında zıt yöne sahipken, hegzagonal kristal yapıda komşu hidroksil grupları zıt yönü göstermektedir (Rezwan vd. 2006). HAP kristalinin kristal yapısına ait şematik gösterim Şekil 1.9'da verilmektedir. HAP'nin farklı kristal yapısı, üç alt kafesinde birçok farklı iyonu kabul etme yeteneği ile kemik gibi biyolojik bir sistemde geniş bileşimsel varyasyonlar sunmasına imkan sağlamaktadır.



Şekil 1.9. HAP'nin kristal yapısının şematik gösterimi (Liu vd. 2013)

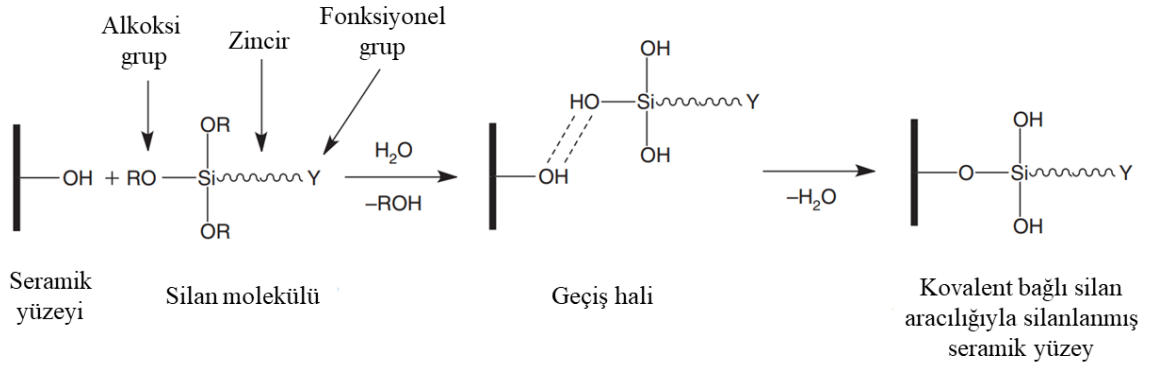
Uygun gözenekliliğe ve yüzey alanına sahip iskeleler, tohum veya konak hücre tutunması ve çoğalması, besin ve oksijen difüzyonu, atıkların uzaklaştırılması ve ardından ECM birikimi, damar dokusunun büyümesi ve sinir ağı için geçici şablon görevi

görmektedir. Yüksek gözeneklilik hücre infiltrasyonunu artırmasına rağmen, iskelenin mekaniksel mukavemeti artan gözeneklilik ile katlanarak azalmaktadır. Bu nedenle, gözenekliliği $>80\%$ olan bir iskele, kemik ikamesi olarak kullanıma uygun değildir. Literatür, 200 ila 800 μm arasında gözenek boyutlarına sahip iskelelerin kemik ikamesi olarak işlev görmeye uygun olduğunu göstermektedir (Abbasi vd. 2020).

1.3.14. Seramik partikülü yüzey modifikasyonu

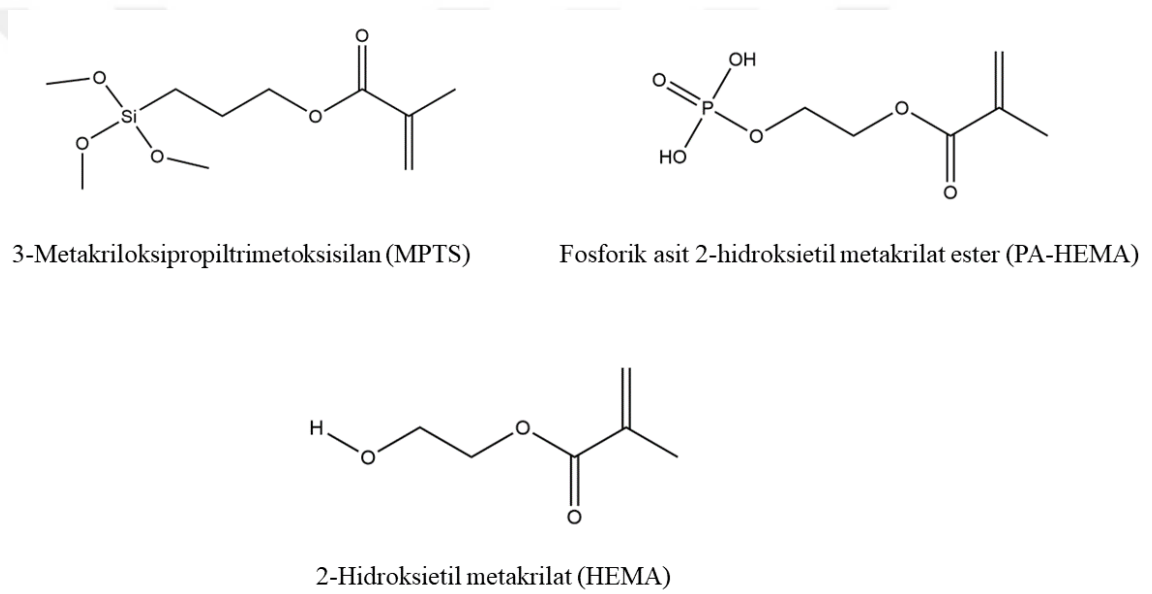
Seramik oksit yüzeylerin fonksiyonelleştirilmesi, bulk malzemelere yeni işlevler kazandırmak ve uygulama alanlarını genişletmek amacıyla en sık tercih edilen yöntemdir (Zucca and Sanjust 2014). Bu fonksiyonelleştirmenin temelinde, seramik substratın yüzeyindeki (-OH) grupları ile modifikatör arasındaki reaksiyon yatmaktadır. Fonksiyonelleştirme yoluyla, geniş bir fonksiyonel (amino (-NH₂), karboksil (-COOH), sülfonat (-SO₃H), fosfat (-PO₃H₂), tiyol (-SH), aldehit (-CHO), epoksi (-O-CH₂-CH-) ve fonksiyonel olmayan (alkil ve aril grupları gibi) gruplar yüzeye bağlanabilmektedir. Sadece belirli bir fonksiyonel grup değil, aynı zamanda kullanılan modifikatör tarafından sağlanan yüzey fizikokimyasal özellikler (hidrofilik/hidrofobik özellikler, yüzey yükü gibi) de büyük öneme sahiptir (Weetall 1996).

Organofonksiyonel silanlar, seramikler dahil olmak üzere çeşitli organik ve inorganik malzemelerle reaksiyona girebilen ve içerisinde iki farklı reaktif fonksiyonel grubu barındıran kimyasallardır. Hidrolize edilebilir fonksiyonel gruplar, seramik substratın yüzey hidroksil gruplarıyla reaksiyona girerken, silan molekülünün organik fonksiyonel grubu, biyomoleküller gibi diğer moleküller için bir reaksiyon kısmı olarak görev almakta ya da istenen yüzey özelliklerini (yüzey yükünün bir fonksiyonu olarak hidrofiliklik/hidrofobiklik ve zeta potansiyeli) sağlamaktadır. Çoğunlukla, kullanılan fonksiyonel silan bağlayıcı ajanları için genel bir formül $\text{Y}-(\text{CH}_2)_m-\text{Si}-\text{O}(\text{R})_3$ olup, burada Y, bir hedef molekülle reaksiyona giren organofonksiyonel grubu, $-(\text{CH}_2)_m-$ bağlayıcı grubu, ve -OR bir alkoksi grubunu temsil etmektedir. Hem trimetoksisilanlar (TMS) hem de trietoksisilanlar (TES), silanizasyon amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Alkoksil gruplu silanlara ek olarak, mono-, di- ve trifonksiyonel kloro silanlar da yüksek reaktiviteleri sebebiyle tercih edilmektedir. Fonksiyonel silan-bağlayıcı ajanları, substrat yüzeyindeki -OH grupları aracılığıyla kondenzasyon reaksiyonu ile bağlanmadan önce hidroliz ($-\text{Si}-\text{OR}$ veya $-\text{Si}-\text{Cl} \rightarrow -\text{Si}-\text{OH}$) ile aktive edilmektedir. Bu, yüzeyle (-O-Si-C-) kararlı bir kovalent bağ oluşmasına ve sırasıyla serbest alkoller (alkoksisilan) ve hidroklorik asit (klorosilan) gibi yan ürünlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Şekil 1.10'da seramik yüzeylerin silanizasyonu için genel reaksiyon şeması gösterilmektedir (Lung and Matinlinna 2012).



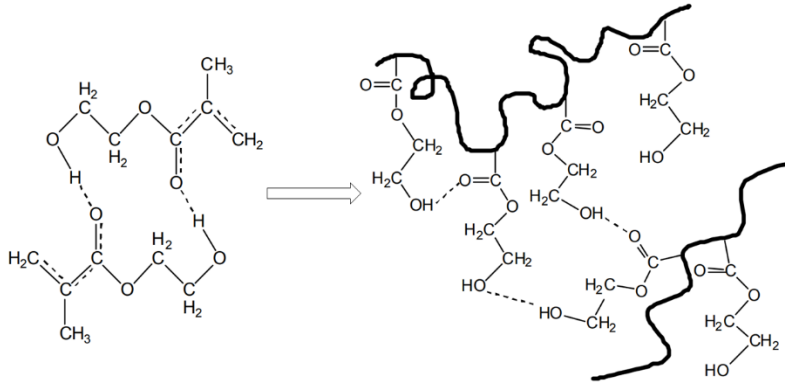
Şekil 1.10. Seramik yüzeylerin silanizasyonuna ait reaksiyon şeması

Yüzey modifikasyonunda kullanılan bazı metakrilat fonksiyonel gruba sahip yapılar Şekil 1.11’de yer almaktadır.



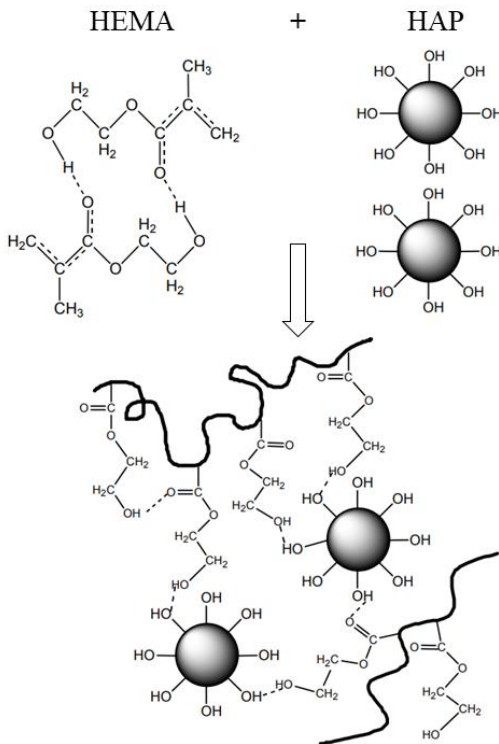
Şekil 1.11. Seramik yüzeylerin modifikasyonunda kullanılan bazı kimyasallar

Monomer olan HEMA, yapısında bir hidroksil (-OH) ve bir karbonil (C=O) grubu içermektedir. (C=O) grubu sadece proton alıcısı olarak hareket ederken, -OH grubu hem proton vericisi hem de alıcısı olarak hareket etmektedir (Morita 2014). Monomer hidroksil grubu ile karbonil oksijen atomu arasındaki hidrojen bağı, Şekil 1.11’de şematik olarak gösterildiği gibi karbonil C atomundaki ve çift bağdaki pozitif kısmi yükleri güçlendirerek yayılma geçiş durumunda önemli bir yük transferine yol açmaktadır. pHEMA polimerinde, hem OH---HO hem de C=O---HO tipi hidrojen bağları oluşabilmektedir (Liang and Hutchinson 2010).



Şekil 1.12. HEMA'nın pHEMA'ya polimerizasyonunun ve oluşan zincir içi ve zincirler arası hidrojen bağlarının şematik gösterimi

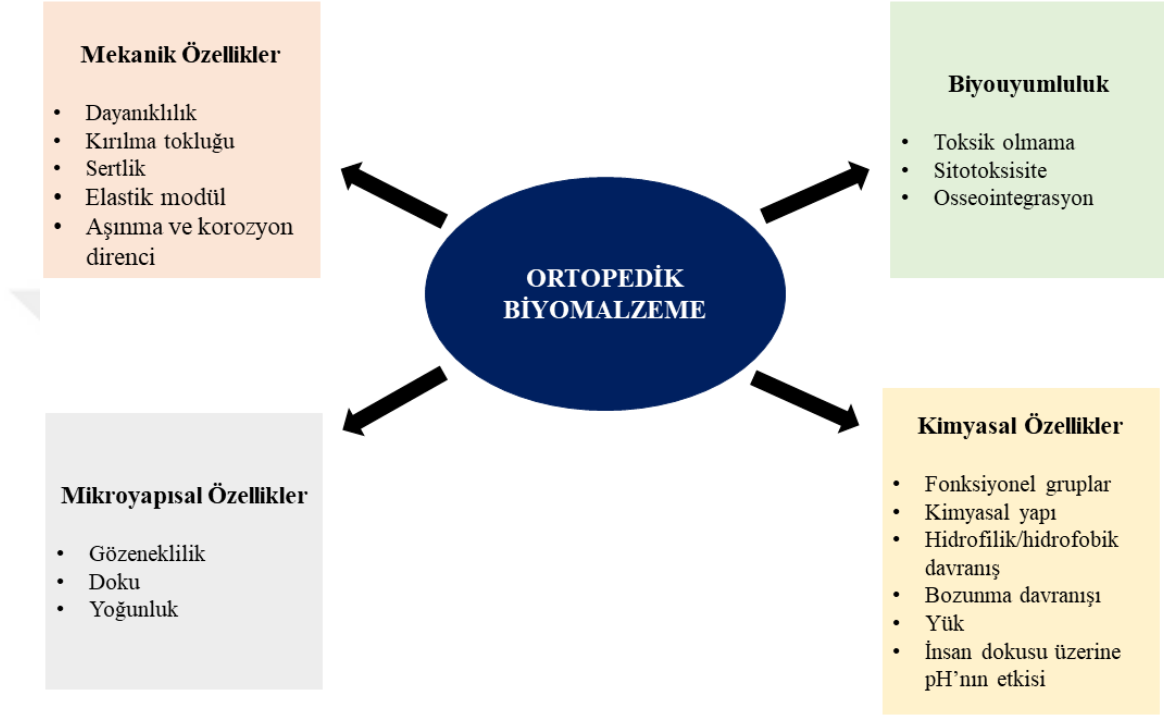
HAP yüzeyindeki hidroksil gruplarının varlığı, polimer ve dolgu maddesi arasında hidrojen bağlarının oluşmasına yol açarak monomerin reaktivitesini azaltır. Molekül içi HEMA-HEMA hidrojen bağı etkileşimleri bozulur ve yerini Şekil 1.13'te şematik olarak gösterildiği gibi HAP yüzeyindeki hidroksiller ile pHEMA makromoleküler zincirinde bulunan karboniller ve/veya hidroksiller arasındaki moleküller arası hidrojen bağları alır. Bu durum, dolgu maddesi miktarı arttıkça daha belirgin olmak üzere, saf HEMA'ya kıyasla polimerizasyon hızında bir azalmaya yol açmaktadır (Achilias and Siafaka 2017).



Şekil 1.13. HAP varlığında HEMA'nın pHEMA'ya polimerizasyonunun şematik gösterimi

1.3.15. Kompozitler ve hibritler

Kompozitler, matriks malzemesi ve dolgu (takviye) maddesi olmak üzere en az iki bileşenden oluşmaktadır. Dolgu maddesinin eklenmesi, matriksin yapısal özelliklerini, biyouyumluluğunu ve biyoaktivitesini geliştirmektedir. Kemik dokusunun sahip olduğu kompozit yapı sebebiyle, kompozit biyomalzemeler, kemik-doku mühendisliği alanındaki zorluklara biyomimetik çözümler sunmaktadır.



Şekil 1.14. Ortopedide kullanılan biyomalzemelerin temel özellikleri (Shekhawat vd. 2021)

Biyoaktif seramik partikülleri, kompozit sistemlerde en fazla tercih edilen dolgu maddeleridir. Bu sert partiküllerin polimer matriksi içerisinde homojen şekilde disperse olması, kompozitlerin mekaniksel olarak güçlendirilmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda, biyoaktiviteleri, kompozitin kemik yenileme özelliklerini artırabilmektedir.

1.4. Bir Biyomalzemenin İşlevsel Nitelikleri

1.4.1. Biyouyumluluk

Biyomalzemelerin en önemli özelliklerinden biri olan biyouyumluluk, “bir biyomalzemenin, tıbbi tedaviyle ilgili olarak istenen işlevi, o tedavinin alıcısı üzerinde herhangi istenmeyen yerel veya sistemik bir etki yaratmadan yerine getirme yeteneği” olarak tanımlanmaktadır (Assad and Jackson 2019). Bu nedenle, biyouyumluluk testi, düzenleyici kurumlar tarafından klinik kullanım için ortopedik malzemelerin geliştirilmesi ve onaylanmasında birincil gerekliliktir. Biyomalzemelerin, Uluslararası Standartlar Organizasyonu (ISO 10993) tarafından belirlenen temel biyouyumluluk kriterlerini karşılaması gerekmektedir. Uygun bir biyolojik tepki gösterebilmeleri için toksik, trombojenik, kanserojen, antijenik ve mutajenik olmamalıdır. Bu bağlamda,

biyoyumluluk testi, biyomalzemelerin son kullanım uygulamasına bağlı olarak in vitro ve in vivo spesifik testleri içeren bir süreçtir (Helmus vd. 2008).

Biyomalzemelerin biyoyumluluk gereksinimlerinin, türlerine ve kullanımlarına bağlı olarak bir malzemeden diğerine farklılık gösterdiğine dikkat etmek gerekmektedir. Genel olarak metal veya seramik bazlı biyomalzemelerin özellikleri polimerlerden ve kompozitlerden farklılık göstermektedir. Genel olarak bir biyomalzemenin gerekli biyoyumluluğu, klinik kullanımına göre belirlenir. Bu nedenle, biyomalzemelerin biyoyumluluğu genellikle Çizelge 1.2'de listelendiği gibi ilişkili sınıflarına göre karakterize edilmektedir.

Çizelge 1.2. Biyoyumluluk değerlendirmesi için biyomalzemelerin sınıflandırılması

Biyomalzeme Kategorisi	Aparat Sınıflandırması	Tanım	Biyoyumluluk Gerekliliği
Sınıf I	Yüzey aparatları	Bunlar doku ile yüzey teması halinde olan malzemelerdir. Örnekler arasında bandajlar, yanık sargısı, kateter vb.	Düşük
Sınıf II	Harici olarak bağlantı kuran aparatlar	Bunlar, diyaliz üniteleri, ventilatörler vb. gibi doku ile zaman zaman doğrudan temas halinde olan malzemelerdir (implante edilmeyen tıbbi cihazların çoğu bu kategoriye girmektedir)	Orta
Sınıf III	İmplant edilmiş aparatlar	Bunlar kemik iskeleleri ve kalça implantları gibi doku ile sürekli temas halinde olan malzemelerdir	Yüksek

Bununla birlikte, herhangi bir malzemenin biyoyumlu sayılabilmesi için, Çizelge 1.3'te gösterilen tüm kategoriler altında kabul edilebilir performans gereksinimlerini karşılaması gerekmektedir. Bu değerlendirmelere dayanarak, kabul edilebilir biyoyumluluk, biyomalzemenin ölçülebilir herhangi bir zarara neden olmadığı etki olarak tanımlanabilmektedir.

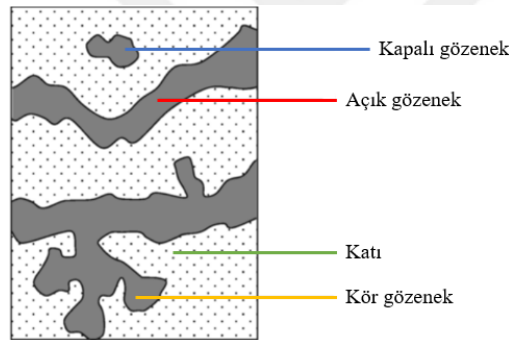
Çizelge 1.3. Biyoyumluluk değerlendirmesi için kategoriler (Arjunan vd. 2022)

Biyoyumluluk Değerlendirmeleri	Kısa Tanımları
Sitotoksosite	Hücre veya doku ölümünü indüklenme kapasitesi
Kanserojenlik	Kanser oluşumunu indüklenme kapasitesi
Mutajenite	Genlere zarar verme kapasitesi
Pirojenite	Ateş gibi olumsuz bağışıklık tepkisini indüklenme kapasitesi
Alerjenite	Hassasiyet ve alerjik reaksiyonlara neden olma kapasitesi
Trombojenite	Kanın pıhtılaşmasını indüklenme kapasitesi

1.4.2. Gözeneklilik ve gözenek mimarisi

Yakın zamana kadar, hedeflenen yapısal davranışa sahip biyomalzemeler, yeni alaşımlar, seramikler veya polimerler oluşturmak için kimya düzeyinde malzeme müdahalesi gerektirmekteydi. Bununla birlikte, eklemeli teknikler (3D yazıcı) gibi üretim tekniklerindeki gelişmeler, özelliklerin yapısal mekanikler yerine malzeme kimyası tarafından belirlendiği yeni biyomalzemelerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Vance vd. 2019). Bu yaklaşımda, özenle tasarlanmış gözenek mimarisinin mikromekanığı, yeni özelliklere sahip biyomalzemeleri tasarlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca, gözenekli biyomalzemelerin, tasarlanan gözenek mimarisinin, malzemenin genel performansını etkileyen ikinci malzeme fazı haline gelen kompozitler gibi ele alınabileceği öne çıkmaktadır (Bari and Arjunan 2019).

Gözenekli biyomalzemelerin en önemli özelliği, bu nedenle, katı malzemeler aracılığıyla karşılanması zor olan çoklu biyomekaniksel özellikleri gerçekleştirmenin yolunu sunmalarındaki avantajlarıdır. Bu, gözenek mimarisinin işlevsel karakterizasyon için dikkate alınması gereken önemli bir nokta olmasını sağlamaktadır (Arjunan vd. 2022). Bu bağlamda, gözenekli bir malzemede yer alan boşluk, Şekil 1.15'te gösterildiği gibi kapalı, açık ve kör gözenekler olarak üç tipe ayrılabilir.



Şekil 1.15. Biyomalzemelerde gözenek yapısı değerlendirmesi (Mour vd. 2010)

Genel olarak, kapalı gözeneklere sıvılar tarafından erişilememekte ve bu da onları 'geçirgenlik' adı verilen biyomalzeme özelliği söz konusu olduğunda elverişsiz hale getirmektedir. Kör gözenekler, belirli durumlarda enfeksiyon olasılığını artıran sıvı birikmesine izin vererek malzemenin içinde sonlanmaktadır (Bari and Arjunan 2019). Buna göre, sıvıların tam geçişini kolaylaştırdıkları için açık gözenekler en uygundur. Gözenekli bir biyomalzeme genellikle, gözenekliliğin büyük ölçüde açık ve kör gözenekler nedeniyle olduğu bir sınıfa atıfta bulunmaktadır.

Açık gözenekler tek başına uyumlu dokulara maruz kaldıklarında hem geçirgenlik hem de hücre göçü için uygun bulunmuştur. Ayrıca, gözenekli mimariye sahip bir yüzeyin, daha yüksek arayüz stabilitesi, daha iyi vaskülarizasyon ve yük transferi ile sonuçlanan doku-biyomalzeme birleşimi için uygun olabileceği görülmüştür. Doku seviyesindeki altta yatan yapılar genellikle hiyerarşiktir ve biyomalzeme tasarımında gözenekli bir yaklaşım, bu mimarilerin, dayanıklılık, sertlik, geçirgenlik ve difüzyon özellikleri gibi hedeflenen işlevsellikleri kolaylaştırmak için yeniden oluşturulmasını sağlamaktadır (Baino and Vitale-Brovarone 2014). Bu yapılar, malzeme kimyası yoluyla taklit edilmesi de zor olan oldukça karmaşık üç boyutlu anatomik şekillerdir. Geçirgenlik,

difüzyon ve vaskülarizasyon gibi yönler, hücrelere besin sağlamak ve sıvı birikmesini önlemek için kritik öneme sahiptir. Çizelge 1.4'te, yaygın olarak kullanılan bazı gözenekli biyomalzemelere ait özellikler özetlenmektedir.

Çizelge 1.4. Bazı biyomalzemelerin gözenek boyutu (ϕ), gözenekliliği (Φ), üretimi ve uygulama alanları

Malzeme	Üretim Yöntemi	ϕ (μm)	Φ (%)	Uygulama
Hidroksiapatit	Sinterleme	90-350	38-80	Mandibula kusurları, ektopik kemik oluşumu, kemik iliği
Trikalsiyum fosfat	Salt-leaching	0.2-8.7	31-62	Kemik defektlerinin onarımı
Biyocam	Foaming/Sol-gel	100-200	5-40	Primer insan osteoblastı
Cam-seramik	Sinterleme	100-200	40	Tavşanlarda femoral defektler
Kolajen	Freeze-drying	11-134	80-90	Sıçanlarda tibia kusurları
Poli(laktik asit)	Salt-leaching	600	58-80	Dental implantlar
Silika-seramik	Sinterleme	10-300	43-51	Femoral defektler

1.5. İskele Gereksinimleri

Tıp alanında, vücuttaki çok sayıda doku ve organı yenilemek amacıyla çok farklı uygulamalar için çeşitli teknikler kullanılarak, biyomalzemelerden yapı iskeleleri üretilmektedir. İskele malzemesi özellikleri aşağıda listelenmektedir:

- Hücrelerin eklenmesine, yayılmasına ve varyasyonuna izin vermek için örnek yüzey kimyasına sahip olmalıdır (Mandal and Kundu 2009)
- Vaskülarizasyonu ve hücrelerin istenen bölgede çoğalmasını teşvik etmek için şekle uygun benzer gözeneklere sahip olmalıdır (Karageorgiou and Kaplan 2005)
- Farklı bir dokunun kompozisyonunu geliştirmek için düzenli, kontrollü biyobozunurluğa sahip olmalıdır,
- Sistemi aktif olarak geliştirmek, implantasyonu anında ve eksiksiz bir şekilde yenilemek için yeterli mekaniksel niteliklere sahip olmalıdır (Chen and McKittrick 2011)
- Çevreleyen hücrelerin gelişmesine katkıda bulunmak için gerekli mekaniksel faktörleri teşvik etmeli, hazırlayıcı moleküllerin uygulama yerine taşınmasını sağlamalı ve gelişmiş dokunun sistem ve aktivitesini kısıtlamak için önerilerde bulunmalıdır (Anita Lett vd. 2021)
- Hücresel davranışı uyararak ECM'nin gelişimini artırmalı ve hücrelerde moleküler sinyallere katkıda bulunma yeteneğine sahip olmalıdır (Balagangadharan vd. 2017)

1.5.1. Geçirgenlikte gözenekliliğin rolü

Geçirgenlik, gözeneklerin gözenekliliğine, yönüne, boyutuna, dağılımına ve birbirine bağlanabilirliğine bağlıdır. Hücre büyümesi ve çoğalması için daha büyük bir gözenek boyutu tercih edilmektedir; çünkü gözenekler ilerleyici büyüme sırasında daha küçük gözeneklerden sonra kapanacak ve bu nedenle yeni oluşan kemik dokularında besin ve oksijen temini ve daha fazla vaskülarizasyon için açık alan sağlayacaktır (Abbasi vd. 2020).

Gözenekli yapı iskelelerinin birbirine bağlanma durumunun, hücre sızması için yeterince büyük olması gerekmektedir. Son derece açık gözenek mimarisi, hücrelerin iskele uzunluğundan geçmesine ve hücreler ile yüzey tarafından adsorbe edilen proteinler arasında bağlanma olmaksızın iskelenin dibine yerleşmesine izin vermektedir (Wang vd. 2017).

Öte yandan, kısıtlı gözenek boyutu ve infiltrasyon için alan eksikliği, hücreleri çoğalma yerine farklılaşmaya zorlamaktadır (Vitale-Brovarone vd. 2009). Bu nedenle, daha küçük boyutlu gözenekler, kemik oluşumunu teşvik etmek için uygun olmayabilmektedir, hipoksik bir durum oluşturabilmekte ve osteogenez yerine kondrojenez uyurabilmektedir (Lin vd. 2019).

1.5.2. Vaskülarizasyonda gözenekliliğin rolü

Kemik gibi karmaşık veya kalın dokulardaki yetersiz vaskülarite, bu kısımların kendiliğinden oluşan rejenerasyonunu sınırlamaktadır (Dang vd. 2018). Doğal kemikte bir kırık, hipoksik bir ortam üretir, bu da anjiyogenezin artırılması ve uyarılmasına yol açar ve vasküler bir ağ oluşturur. Bu süreci medüller boşlukta yer alan MSC'lerin kırıkda farklılaşması takip etmektedir. Yeni oluşan kırıkda, daha sonra kalsine olarak kemiğe sertleşir. Geçirimsiz iç kırıkdağın besinleri taşıyamaması nedeniyle kırıkdağ hücreleri ölmeye başlamaktadır, bu da boşluklar oluşturmakta ve damarların boşlukları işgal etmesine ve damar ağının gelişmesine izin vermektedir. Osteoklastlar, osteoblastlar, lenfositler ve sinir hücreleri de kaviteye (boşluğa) girerek süngerimsi kemiği oluşturan osteoblastlar ve osteoklastlar tarafından osteoid salgılandıktan sonra kalan kırıkdağ çökmeye başlamaktadır. Hipoksik bölgeler (dokuların veya organların normal oksijen seviyelerinin altında kalan alanlar), oksijen sensörleri gibi davranan ve oksijen eksikliği olan bölgeye doğru göç etmekte, endotel hücrelerinin uçlarını harekete geçirmektedir. Sap hücreleri filizlenmeye ve damar kanalları oluşturmak için dallanmaya başlamaktadır (Hu and Olsen 2017).

1.5.3. Mekaniksel özelliklerde gözenekliliğin rolü

Mekaniksel yüklemeye direnç ile kemik yoğunluğu veya tokluğu arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Kemik dokusunun karmaşık heterojen ve hiyerarşik yapısı, kemiğin farklı bölgelerinde basınç dayanımı ve çekme değerlerinde farklılıklar yaratmaktadır. Kemik kütlesindeki azalma kırılmaya yatkınlığı artırmaktadır. Kortikal kemik, enine eksen boyunca %20 porozite içermekte ve osteon yönüne paralel olarak 8-20 GPa yük taşıma kapasitesine sahiptir. Süngerimsi kemik (>%90 gözeneklilik), genç bir modülün kortikal kemikten daha düşük olan 100 MPa'lık modülü ile oldukça vasküler olan eklemelerin yanında bulunmaktadır. Bu nedenle kortikal kemik, süngerimsi kemikten daha yoğun olan kompakt kemik üretmektedir (Setiawati vd. 2017).

İskelenin mekaniksel özellikleri, artan gözeneklilik ile katlanarak azalma eğilimi göstermektedir. Gözenekliliğin, kemik kusurlarının polimerik yapı iskelesi implantasyonu için %80'den fazla olması önerilmemektedir. Polimer moleküler ağırlığı ayrıca bir yapı iskelesinin gözenekliliğini, birbirine bağlanabilirliğini, gözenek boyutunu ve mekaniksel özelliklerini de etkileyebilmektedir (Babaie and Bhaduri 2018).

In vitro ve in vivo çalışmalardan elde edilen mekaniksel özellik sonuçlarındaki çelişkiler, implantasyondan sonra iskelede lokalizasyon için farklı gözenek boyutları isteyen farklı hücre tiplerinden etkilenmiş olabileceğini göstermektedir. Daha büyük gözenekleri tercih eden kemik hücrelerine kıyasla, daha küçük gözeneklerde birikmeyi tercih eden fibroblastlar bu duruma örnek olarak verilebilmektedir. Roosa vd.'nin çalışmasına göre, implantasyondan 4 hafta sonra 550 ve 800 μm 'ye kıyasla 350 μm gözenek boyutuna sahip iskelelerde mekaniksel özelliklerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu artış, kemik hücrelerinin daha büyük gözenekleri (550 ve 800 μm) tercih ederken, daha küçük gözenek boyutlarını tercih eden fibroblast hücreleri ile başlangıçtaki birikmeden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, iskelenin mekaniksel stabilitesi, daha büyük gözeneklere kemik hücrelerinin eklenmesini takiben zamanla azalmaktadır (Roosa vd. 2010).

Young modülü ve mekaniksel özellikler, biyomalzemelerin modifikasyonundan etkilenmektedir. Örneğin, kalsiyum fosfat yapı iskeleleri, kemik doku mühendisliğinde kullanılan ve biyomalzeme sertliğini etkileyen osteokondüktif bir malzemedir. Osteoblast proliferasyonunu artıran parametrelerden biri de biyomalzemenin sertliğidir. Gözenek duvarının mikron altı ve nano ölçekli yüzey pürüzlülüğü, ankraj bağımlı kemik oluşturan hücrelerin farklılaşmasını ve büyümesini desteklemektedir (Chen vd. 2018). Engler vd., mezenkimal kök hücrelerin daha sert substratlar üzerinde iskelet kası ve kemik soylarına; daha yumuşak substratlar üzerinde ise nöral hücrelere farklılaştığını doğrulamıştır (Engler vd. 2006).

Serra vd., ortogonal yapıya sahip kompozit CaP glass (PLA/PEG/G5) yapı iskelelerinin poli (L-laktid)-b-poli (etilen glikol) ile yer değiştirmiş çift katmanlı desenlere sahip olanlardan daha fazla sıkıştırma mukavemeti sergilediğini göstermiştir. PLA/PEG/G5'te CaP glass bulunması sıkıştırma modülünü artırmasına rağmen, büyük gözenek boyutları nedeniyle mekaniksel strese karşı direncin azaldığı gözlenmiştir (Serra vd. 2013).

1.5.4. Bozunma hızında gözenekliliğin rolü

Gözenek boyutu, bozunma modelinde önemli bir rol oynamaktadır. Daha fazla gözeneklilik, daha fazla geçirgenliğe yol açsa da, sonuç olarak daha hızlı bozunma ile sonuçlanmaktadır. Gözeneklerin homojenliği, morfolojisi ve gözenek boyutu gibi diğer parametreler gözenekli biyomalzemelerin dejenerasyonunu etkilemektedir (Qin vd. 2017). Wu vd., %80-95 gözeneklilik ve 50-450 μm gözenek boyutuna sahip PLGA85/15'ten (poli (D,L-laktid-ko-glikolid)) oluşan 3D gözenekli yapı iskelelerinin in vitro bozunma oranını incelemiştir. Daha büyük gözenek boyutuna ve daha düşük gözenekliliğe sahip yapı iskeleleri, daha küçük gözenek boyutuna ve daha yüksek gözenekliliğe sahip olanlardan daha hızlı bozunmaktadır. Bu bulgunun, inkübasyon periyodu sırasında asidik bozunma ürünlerinin difüzyonunu artıran ve daha güçlü asit katalizli hidrolize yol açan daha büyük gözenek boyutuna sahip iskelelerdeki daha yüksek

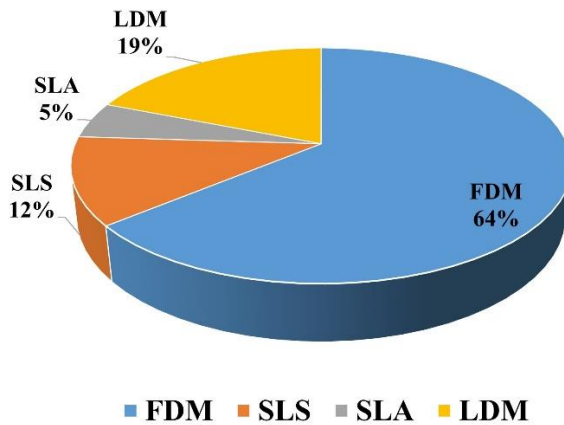
yüzey alanının etkisi ile ilgili olduğu düşünülmüştür (Wu and Ding 2005). Xu vd., tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, farklı gözenek morfolojileri arasında kare gözeneklerin daha hızlı parçalanabilirlik ve malzeme ağırlığı kaybına neden olduğunu gözlemlemişlerdir (Xu vd. 2014).

1.6. Çalışmanın amacı

Bu doktora tez çalışmasında geleneksel HAP bulk malzeme üretim yöntemlerine alternatif bir yaklaşım olarak kompozit HAP temelli kompozit malzemeleri kullanarak HAP bulk malzemelerin üretilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla HAP'in polimer matrisi içerisinde homojen dağılmasını sağlamak amacıyla, üç farklı modifikatör ajanı (3-metakriloksipropiltrimetoksisilan (MPTS), fosforik asit 2-hidroksietil metakrilat ester (PA-HEMA) ve 2-hidroksietil metakrilat (HEMA)) ile modifikasyonu gerçekleştirilmiş ve yüzey modifiye HAP partiküllerinin, benzoil peroksit (BPO) radikalik başlatıcı varlığında (dietilen glikol) dimetakrilat, (trietilen glikol) dimetakrilat ve (tetraetilen glikol) dimetakrilat monomerlerine 50/50, 60/40 ve 70/30 (Metakrilat:HAP) oranlarda katkılanmasıyla şekil verilebilen öncül kompozit karışımı hazırlanmıştır. Öncül kompozit karışımlarının belirlenen sıcaklık programında kürlenmesiyle, hazırlanan kompozitler 1200°C'de sinterlenerek HAP bulk malzemeler elde edilmiştir. Kullanılan yüzey ajanlarının ve metakrilat türlerinin, sinterleme öncesi kompozit malzemelerin temel fizikokimyasal özellikleri üzerindeki etkisiyle birlikte sinterleme sonrası hazırlanan HAP bulk malzemenin porozitesine ve mekaniksel özelliklerine etkisi kıyaslamalı bir şekilde incelenmiştir. Böylelikle, elde edilen malzemelerden yola çıkılarak hazırlanan HAP bulk malzemelerin, ortopedide sık olarak karşılaşılan sorunların önüne geçmesi ve ihtiyaç duyulan bölgeye özel olarak tasarlanabilecek, biyouyumluluğu yüksek malzemelerin üretimine imkan sağlayabilme potansiyeli olan bulk malzemelerin sentezi hedeflenmiştir.

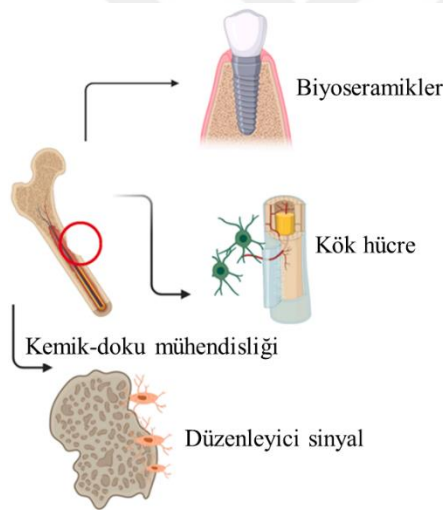
2. KAYNAK TARAMASI

Literatürde gözenekli HAP bulk malzemeleri geliştirmek amacıyla farklı yaklaşımlar yer almaktadır (de Lima vd. 2019). Genel olarak HAP temelli bulk malzeme üretim teknikleri, “Geleneksel Teknikler” ve “Katı Serbest Form İmalat Teknikleri” olarak sınıflandırılabilir. Geleneksel teknikler ucuz olmaları ve kolay bir şekilde uygulanabilmeleri nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Genel anlamda prensip, bir projen görevi görece organik içeriğin yüksek sıcaklıklarda sinterlenmesiyle organik içeriğin yakılması ve geride porlu yapıya sahip HAP bulk malzemenin kalması esasında dayanmaktadır. Örneğin kitin ve HAP’dan oluşan öncü çamur karışımı hazırlanıp kalıplanmış ve ardından sinterlenerek HAP bulk malzemeler hazırlanmıştır. Burada kitin organik içerik olarak yüksek sıcaklıkta yanarak sinterleme sonrasında arda kalan HAP bulk malzemenin gözenekli olmasını sağlamıştır (Liu vd. 2023). Farklı bir yaklaşım ise poliüretan temelli süngerlerin şablon olarak kullanılan farklı poroziteye sahip HAP bulk malzemelerinin üretilmesi tekniğine dayanmaktadır. Hazırlanan HAP bulk malzemeler, poliüretan süngerlerin bağlantılı yapısı sayesinde sinterleme ardından bağlantılı gözenek yapısına sahip olmaktadır. Ancak, geleneksel yöntemlerle hazırlanan HAP bulk malzemelerin temel dezavantajı, HAP çamur karışımlarının hazırlanması esnasında, HAP ve kullanılan polimerler arasındaki istenmeyen zayıf etkileşimler nedeniyle gözenek mimarisinin ve gözenek ara bağlantılarının kontrol etmede oldukça yetersiz kalmasıdır. Bununla birlikte, son yıllarda ortaya çıkan Katı Serbest Form İmalat Teknikleri karmaşık gözeneklilik geometrilerinin özelleştirilmesine ve üretilmesine imkan tanımaktadır. Bu sebeple, stereolitografi (SLA), 3D yazıcı (3DP), robocasting, eriyik yığılma modellemesi (FDM, Fused deposition modelling), sıvı biriktirme modellemesi (LDM, Liquid deposition modeling) ve seçici lazer sinterleme (SLS, Selective laser sintering) özelleştirilmiş kemik rejenerasyonu alanında umut vaadeden seçenekler olarak görülmektedir (Montero vd. 2021). Ancak, yüksek maliyet ve 3 boyutlu modellerin hazırlanması için uzmanlık gerekmesi, çalışmaları oldukça sınırlı kılmaktadır. Bu sebeple halihazırda, istenilen optimum gözeneklilik şartlarını sağlayabilen, maliyet açısından uygun ve ileri uzmanlık gerektirmeyen yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 2.1. Bilimsel yayınlarda yer alan kemik-doku mühendisliği için kullanılan 3D yazıcı teknolojileri (Babilotte vd. 2019)

Cho ve arkadaşları tarafından, gözenekli hidroksiapatit malzeme hazırlanması ile ilgili gerçekleştirilen bir çalışmada, gözenekli hidroksiapatit iskeleler, dijital ışık işleme (DLP) sistemi ve biyomimetik mineralizasyon kullanılarak hazırlanmıştır. Çalışmada, %43 hacim oranında HAP içeriğine sahip fotokürlenebilir bir HAP karışımı geliştirilmiş ve bu karışım DLP baskı sistemi ile işlenmiştir. Biyomimetik mineralizasyonun, DLP baskılı gözenekli HAP iskelelerin yüzeyine kaplanarak hücre tutunması ve çoğalması gibi hücre yanıtlarını iyileştirebileceği öngörülmüştür. Bu doğrultuda, biyomimetik mineralizasyon ile kaplanmış HA iskelelerin (S-HA iskele) yapısal özellikleri ve hücre yanıtları, HAP bulk ve HAP iskelelerle karşılaştırılmıştır. Yapılan testler sonucunda, biyomimetik mineralizasyonun HAP iskelelerin gözenek boyutu, porozite ve basma dayanımı gibi yapısal özellikleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Ancak, biyomimetik mineralizasyon, HAP iskelelerin hücre tutunması, çoğalması, ALP aktivitesi ve gen ekspresyonlarını (runx2 ve osteopontin) önemli ölçüde artırmıştır. Bu sonuçlar, biyomimetik mineralizasyon ile kaplanmış DLP baskılı HA iskelelerin, kemik doku mühendisliğinde etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir (Lloreda-Jurado vd. 2022).



Şekil 2.2. Kemik dokularının geliştirilmesi ve düzenleyici sinyallerin restorasyonu için kullanılabilecek kemik-doku mühendisliği yaklaşımının şematik gösterimi (Anita Lett vd. 2021)

Kim ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise, ileri tert-butil alkol (TBA)-tabanlı dondurma-jel döküm tekniği kullanılarak gözenekli yapay kemik iskelelerinin yapısal ve mekanik özellikleri değerlendirilmiştir. Gözenek oluşturuca olarak çeşitli hacimlerde poli (metil metakrilat) (PMMA) tozları eklenmiş ve bu şekilde yüksek porozite elde edilmiştir. PMMA, sinterleme işlemi sırasında yapıdan uzaklaştırılmış ve malzeme içinde gözenekler oluşturmuştur. Üretilen gözenekli HAP iskelelerin mekanik özellikleri ve porozite oranları incelenmiştir. HA60 sistemi, %80'in üzerinde poroziteye sahip olup, uygun mekaniksel basma dayanımı ve modül sergileyerek, trabeküler kemik özelliklerini karşılamıştır. Çalışmada, farklı PMMA hacim

oranlarına sahip dondurma-jel döküm karışımları hazırlanmış ve sinterleme işlemi sonrası porozite ve mekaniksel özellikler incelenmiştir. HA60, %81.9 porozite ve 3.23 MPa basma dayanımına sahipken, HA30 %62.9 porozite ve 1.73 MPa basma dayanımına sahip bulunmuştur. Sonuçlar, yüksek poroziteye sahip malzeme mekaniksel özelliklerinin korunduğunu göstermiştir. Bu doğrultuda, iskelelerin gözenekli ve mekanik özelliklerini etkileyen çeşitli parametreler analiz edilmiştir (Kim vd. 2019). İskele gözenekliliğinin ve gözenek boyutunun önemi, kendisi gözenekli bir doku olan kemiğin doğal yapısına atfedilmektedir; örneğin kortikal kemik, büyük ölçüde yoğun bir yapı olmasına rağmen yapısında %10'luk genel bir gözeneklilik veren gözenekler bulundurmaktadır. Trabeküler kemik ise, tipik gözeneklilik değeri %50 ila %90 arasında olan oldukça gözenekli bir yapıya sahiptir. Kortikal kemiğin gözenekli bölgeleri, yapının vaskülarizasyonuna ve hücrel infiltrasyonuna izin vermektedir. Gözeneklilik ve gözenek boyutu, kemik-doku mühendisliği iskelelerinin çeşitli nedenlerle kemik rejenerasyonunu destekleme yeteneği üzerinde önemli sonuçlara sahiptir (Klenke vd. 2008).

Vicky ve Yusril tarafından biyoseramik hidroksiapatit (HAP) temelli iskelelerin gözenekli yapılarının, polimerik porojenler kullanılarak mühendislik süreçlerinin incelendiği çalışmada, HAP, altın elma salyangozu (*Pomacea canaliculata*) kabuğundan sentezlenmiş ve poli(vinil alkol) (PVA), poli(etilen oksit) (PEO) veya poli(vinilpirolidon) (PVP) gibi porojen ajanları kullanılarak gözenekli iskeleler oluşturulmuştur. Porojenler, HAP sinterleme süreci sırasında yapıdan uzaklaştırılmıştır. SEM sonuçları, iskelelerin üretim sürecinde kullanılan polimerik porojen konsantrasyonunun artmasıyla HAP partiküllerinin aglomerasyonunun arttığını göstermiştir. XRD sonuçları, iskelelerin HAP/ β -TCP kompozitleri olduğunu ortaya koymuştur. Termal analiz, porojenlerin sinterleme sıcaklığına ulaşmadan önce yapıdan tamamen uzaklaştırıldığını göstermiştir. FTIR spektrumları, sinterleme sonrası iskele içinde porojen fonksiyonel gruplarının bulunmadığını doğrulamıştır. Porojen ağırlık konsantrasyonunun, gözeneklerin homojenliği ve bağlantılılığı ile iskelenin mekanik dayanımı üzerinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan porojenlerin farklı konsantrasyonlarına bağlı olarak üretilen gözenekli HAP iskelelerin gözenek boyutları ve porozite oranları detaylı bir şekilde incelenmiştir. Ortalama gözenek boyutları ve porozite oranları, PEO > PVP > PVA sırasına göre artış göstermiştir. En yüksek poroziteye sahip iskelelerde %81.9 porozite ve 3.23 MPa basma dayanımı elde edilmiştir (Priyadarshini vd. 2019).

Jodati ve arkadaşları, bor katkılı hidroksiapatit (BHA) ve bagdadit (BAG) içeren 3 boyutlu gözenekli biyoseramik kompozit iskelelerin kemik doku mühendisliği için hazırlanmasını ele almıştır. Bor katkılı hidroksiapatit, temel bileşen olarak kullanılırken, bagdadit ikincil bileşen olarak eklenmiştir. BAG'nin dahil edilmesi, gözeneklilik oranı %40'ın üzerinde olan, daha büyük yüzey alanı ve mikro gözenek hacimlerine sahip iskelelerin oluşturulmasına katkıda bulunmuştur. Üretilen kompozit iskeleler, bor katkılı hidroksiapatitin düşük bozunma problemini çözerek, implantlardan yeni kemik dokularına yüklerin kademeli olarak aktarılmasına uygun bozunma oranları sergilemiştir. Ayrıca, kompozit iskelelerde daha yüksek biyouyumluluk, hücre proliferasyonu ve

osteojenik farklılaşma gözlenmiştir. BAG'nin %10'dan fazla olduğu iskelelerde, fiziksel ve kimyasal modifikasyonlar nedeniyle bu etkiler daha belirgin olmuştur. Bor katkılı hidroksiapatit iskelelerine kıyasla kompozit iskeleler biraz daha düşük mekaniksel dayanım göstermiştir, ancak sıkıştırma mukavemetleri BAG içeren diğer kompozit iskelelerden daha yüksektir. Bor katkılı hidroksiapatit, BAG'nin mekaniksel dayanımı korumasına olanak tanıyarak iplikli kemik defektlerinin tedavisine uygun bir temel oluşturmuştur. Sonuç olarak, hazırlanan hidroksiapatit içerikli malzemeler, kemik doku mühendisliği uygulamaları için gerekli olan çeşitli gereksinimleri karşılamıştır (Jodati vd. 2023).

Litertür verilerinden elde edilen bulgular doğrultusunda, yıllar içerisinde kemik rejeneratif tıp alanında hızlı ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, mevcut kemik aşılama tedavilerinde hâlâ birçok sınırlama bulunmaktadır. Bahsi geçen sorunları çözmek için alternatif bir strateji olarak yapay kemik onarım malzemeleri geliştirilmektedir (Abazari vd. 2019). İnorganik dolgu takviyeli polimerik kompozitler, matriksin esnekliğini ve emilebilirliğini geliştirerek ihtiyaç duyulan mukavemet ve sertliği sağlayan yeni nesil implant malzemeleri olarak yaygın şekilde kabul görmektedir (Jerald Maria Antony vd. 2018). Kemik, kendini yenileme yeteneği ile bilinmektedir; ancak geniş kemik kusurları vücut tarafından tamamen iyileştirilemez ve bu vakaların çoğunda kemiğin iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla dış müdahalelere ihtiyaç duyulmaktadır (Cooper vd. 2010).

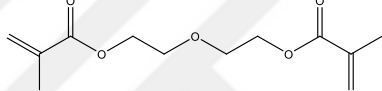
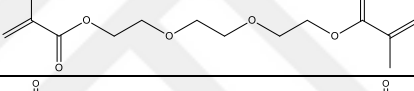
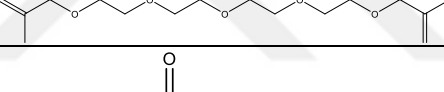
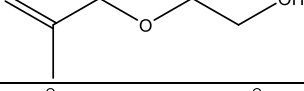
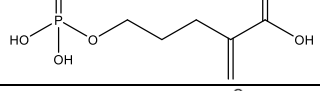
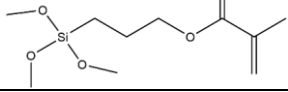
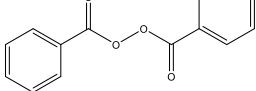
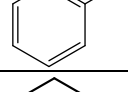
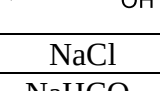
3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasallara ait kimyasal formül ve marka bilgileri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar

Kimyasal Adı	Kimyasal Formül/Moleküler Yapı	Üretici Firma
Kalsiyum nitrat tetra hidrat	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Merck
Di amonyum hidrojen fosfat	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Merck
Amonyum Hidroksit Çözeltisi	NH_4OH	Sigma-Aldrich
(Dietilen glikol) dimetakrilat (DEGDMA, %95)		Sigma-Aldrich
(Trietilen glikol) dimetakrilat (TEGDMA, %95)		Röhm
(Tetraetilen glikol) dimetakrilat (TEGDMA, ≥90%)		ABCR
2-Hidroksietil metakrilat (HEMA, %97)		Sigma-Aldrich
Fosforik asit 2-hidroksietil metakrilat ester (PA-HEMA, %90)		Sigma-Aldrich
3-Metakriloksipropiltrimetoksisilan (MPTS, %96.3)		Sigma-Aldrich
Benzoil peroksit (BPO, %75)		Merck
Aseton		Sigma-Aldrich
Toluen		Sigma-Aldrich
Etil alkol		Sigma-Aldrich
Sodyum klorür	NaCl	Merck
Sodyum bikarbonat	NaHCO_3	Merck

Çizelge 3.1'in devamı

Potasyum klorür	KCl	Merck
Di potasyum hidrojen fosfat Trihidrat	$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$	Merck
Magnezyum klorür hegzahidrat	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	Merck
Kalsiyum klorür	$CaCl_2$	Merck
Sodyum sülfat	Na_2SO_4	Merck
Tris(hidroksimetil)aminometan	$NH_2C(CH_2OH)_3$	Merck
Hidroklorik asit	HCl	Sigma-Aldrich

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Çalışmalar sırasında kullanılan cihazların marka/modelleri ve kullanım amaçları Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Tez çalışmasında kullanılan cihazlara ait marka/model ve kullanım amaçları

Cihazın Adı	Cihaza Ait Marka/Model	Çalışmalardaki Kullanım Amacı
Hassas terazi	Precisa/XS 220A	Tartım işlemlerinde kullanıldı
Manyetik karıştırıcı	IKA-RCT Basic	Karıştırma adımlarında kullanıldı
Mekaniksel karıştırıcı (Kneader)	Hauschild AM-501	Bulk malzemelerin karıştırılmasında kullanıldı
Etüv	Thermo Heraeus	Polimerizasyon işleminde kullanıldı
Kül fırını	Nabertherm	HAP ve kompozit malzemelerin sinterlenmesinde kullanıldı
Santrifüj	Hitachi CF 16RN	HAP partiküllerinin sentez ve modifiyasyon adımlarında kullanıldı
Yüksek basınçlı cıva porozimetresi	Quantachrome Corporation, Poremaster 60	Kompozit malzemelere ait gözenekliliğin belirlenmesinde kullanıldı
Vicker's Mikrosertlik cihazı	Buehler	Kompozit malzemelerin mikrosertlik değerlerinin incelenmesinde kullanıldı
Atomik absorpsiyon Spektroskopi (AAS) Cihazı	Shimadzu/AA-7000	Kompozit malzemelerin Ca^{2+} salımı analizinde kullanıldı
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı	Shimadzu/LC-20A	Kompozit malzemelerde monomer salımı analizinde kullanıldı

Çizelge 3.2'nin devamı

FT-IR Spektroskopisi	Bruker Tensor 27	Modifiye partiküllerin ve kompozitlerin karakterizasyonunda kullanıldı
X-ışını difraksiyonu (XRD) Analizi	Bruker AXS d8 advance model	HAP partiküllerinin kristal yapısının aydınlatılmasında kullanıldı
Termal gravimetrik analiz (TGA) cihazı	Seiko SII TG/DTA 7200	Kompozit malzemelerin termal davranışının karakterizasyonunda kullanıldı
Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) cihazı	Perkin Elmer DSC 400	Kompozit malzemelerin termal davranışının karakterizasyonunda kullanıldı
Taramalı elektron mikroskobu (SEM) cihazı	QUANTA 400F Field Emission SEM	Kompozit malzemelerin morfolojilerinin incelenmesi amacıyla kullanıldı
Mekaniksel basma testi cihazı	Shimadzu/Autograph AGS-X Series	Kompozit malzemelerin mekaniksel basma değerlerinin belirlenmesinde kullanıldı

3.2. Metot

Bulk malzemelerin hazırlanması amacıyla, çalışmanın ilk aşamasında, yaş çöktürme yöntemiyle, 7.3 ± 3.0 μm partikül boyutuna sahip HAP partikülleri sentezlendi. Sentezlenen HAP partiküllerinin yüzey modifikasyonu 100:1 (HAP:Modifikatör) modifikatör oranı sabit tutulacak şekilde, MPTS, PA-HEMA ve HEMA bileşikleri kullanılarak gerçekleştirildi. Daha sonra, modifiye HAP (m-HAP) partikülleri, sırasıyla DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDM akrilat türlerine 50/50, 60/40 ve 70/30 (Akrilat:m-HAP) oranlarında katkılanarak, belirlenen optimum sıcaklık programı ve BPO başlatıcı varlığında, iki farklı boyuta sahip (12 mm çap ($\varnothing$) x 6 mm yükseklik (h) ve 12 mm çap ($\varnothing$) x 12 mm yükseklik (h)) teflon kalıplar içerisinde polimerleştirildi. Çapraz bağ monomerlerinin değişen moleküler ağırlıkları nedeniyle zincir uzunlukları da farklılık göstermektedir. Uzun zincirli çapraz bağ ajanlarının, kısa ve düz zincirli çapraz bağ ajanlarına kıyasla hacim olarak daha az bağ üreteceği (Ceylan vd. 2023) göz önüne alındığında, sadece moleküler ağırlık üzerindeki etkisini değerlendirmek için hem referans hem de modifiye partiküller ayrı ayrı oranlarda (50/50, 60/40 ve 70/30) çapraz bağ ajanı içerecek şekilde deney grupları oluşturuldu. Elde edilen kompozit örnekler arasından belirlenen sistemler, daha sonra uygun termal programda, 1200°C sıcaklıkta kül fırını içerisinde sinterlendi ve gözenekli malzemeler sentezlendi. Deneysel çalışmanın ilerleyen adımlarında kompozit örneklerin, karakterizasyon incelemelerine ek olarak

mekaniksel (Sinterleme öncesi ve sonrası), termal, *in vitro* bozunma davranışları ve gözeneklilik değerleri araştırıldı.

3.2.1. Hidroksiapatit partiküllerinin yaş çöktürme yöntemiyle sentezi

Hidroksiapatit (HAP, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), kemik ve dişlerin ana inorganik mineral bileşeni olup, bir kalsiyum fosfat formudur. Sitokiyometrik olarak, 1.67 Ca/P molar oranına sahiptir (Pastero vd. 2017). Bu yöntemde de, 1.67 molar oranı sabit tutularak gerekli hesaplamalar gerçekleştirildi. Bu amaçla, kalsiyum kaynağı olarak 177,12 g kalsiyum nitrat tetrahidrat ($(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, $\geq 99.0\%$) 1000 mL'lik temiz bir cam beher içerisine tartıldı ve 500 g'a ultra saf su ile tamamlandı (A Çözeltisi). Fosfor kaynağı olarak, 59,40 g Di-amonyum hidrojen fosfat ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\geq 98.0\%$) ayrı bir 1000 mL'lik temiz cam beher içerisine tartıldı ve 500 g'a ultra saf su ile tamamlandı (B Çözeltisi). Daha sonra, çözeltiler 500 rpm'de yarım saat ayrı ayrı karışmaya bırakıldı. Yarım saat sonra, her iki çözeltinin de pH'ı amonyum hidroksit çözeltisi (NH_4OH , 28.0-30.0% NH_3) kullanılarak 11.0'a ayarlandı. Ardından, A çözeltisinin, B çözeltisi üzerine damla damla eklenmesi ile beyaz, homojen bir süspansiyon elde edildi ve 1 saat 500 rpm'de karışmaya bırakıldı.

Daha sonra süspansiyon, 7000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edilerek dekante edildi. Elde edilen beyaz renkli çökelti, porselen bir kapsül içerisine alınarak kül fırınında 500°C'de 10 saat kalsinasyon işlemine tabii tutuldu. Kalsinasyon işlemi sonrası, beyaz iri boyutlu tozlar öğütülerek modifikasyon işleminde kullanılmak üzere muhafaza edildi.

3.2.2. Hidroksiapatit partiküllerinin yüzey modifikasyonu

Literatürdeki araştırmalar, modifiye HAP partiküllerinin yüzeyinin, dolgu maddesi olarak kullanıldığı matriksteki polimer ağının polimer bileşenine yapısal ve kimyasal olarak benzer hale geldiğinde, çapraz bağlanma sürecinin, dolgu maddesi içermeyen bir polimerin çapraz bağlanma sürecine kıyasla daha çok benzediğini göstermektedir (Tang vd. 2024). Bu amaçla, metakrilat matriksi içerisinde HAP partiküllerinin dispersiyonunu iyileştirmek amacıyla HAP partiküllerinin yüzeyine metakrilat içeren grupların bağlanması avantajlı bir yol sunmaktadır.

3.2.3. 3-Metakriloksipropiltrimetoksisilan bileşiği ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonu işlemi

MPTS ile yüzey modifikasyonu için, ağırlıkça 90:10 etil alkol:su ($\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (a/a)) çözeltisi kullanılarak %1'lik (a/a) 3-Metakriloksipropiltrimetoksisilan (MPTS (saflik, %96.3)) çözeltisi hazırlandı. Daha sonra pH 3.0 olan 17.48 M asetik asit (AcOH) kullanılarak pH 4.0'a ayarlandı ve 1 saat karışmaya bırakıldı. pH'sı ayarlanan çözeltiye 116.5 g HAP tozları ilave edildi ve 24 saat boyunca karıştırma işlemine devam edildi. Elde edilen MPTS modifiye HAP partikülleri santrifüj edildi ve üç kez kloroform (CHCl_3), bir kez de mutlak EtOH ile yıkandı, 24 saat boyunca 50°C'de vakum etüvünde kurutuldu. Kompozit sistemlerin hazırlanması adımlarında kullanılmak üzere MHAP olarak isimlendirilerek muhafaza edildi.

3.2.4. Fosforik asit 2-hidroksietil metakrilat ester bileşiği ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonu işlemi

PA-HEMA ile yüzey modifikasyonu için, ağırlıkça 50:50 EtOH:H₂O (a/a) çözeltisi hazırlandı. Bu çözelti kullanılarak %1'lik (a/a) PA-HEMA (saflık, %90) modifikasyonu için 104 g HAP'a 1.156 g PA-HEMA modifikatörü ilave edildi. Elde edilen karışım, 24 saat karıştırıldıktan sonra santrifüj edildi. Daha sonra, PA-HEMA modifiye HAP (PaHAP) partikülleri öğütme işleminden sonra akrilat bileşiklerine katkılanması adımlarında kullanılmak üzere muhafaza edildi.

3.2.5. 2-Hidroksietil metakrilat bileşiği ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonu işlemi

HEMA ile yüzey modifikasyonu için, ağırlıkça 50:50 EtOH:H₂O (a/a) çözeltisi hazırlandı. Bu çözelti kullanılarak, %1'lik (a/a) HEMA (saflık, %97) modifikasyonu için 104 g HAP'a 1.072 g HEMA modifikatörü ilave edildi. Elde edilen karışım 24 saat karıştırıldıktan sonra santrifüj edildi. Daha sonra, HEMA modifiye HAP (HeHAP) partikülleri öğütme işleminden sonra akrilat bileşiklerine katkılanması adımıyla kullanılmak üzere muhafaza edildi.

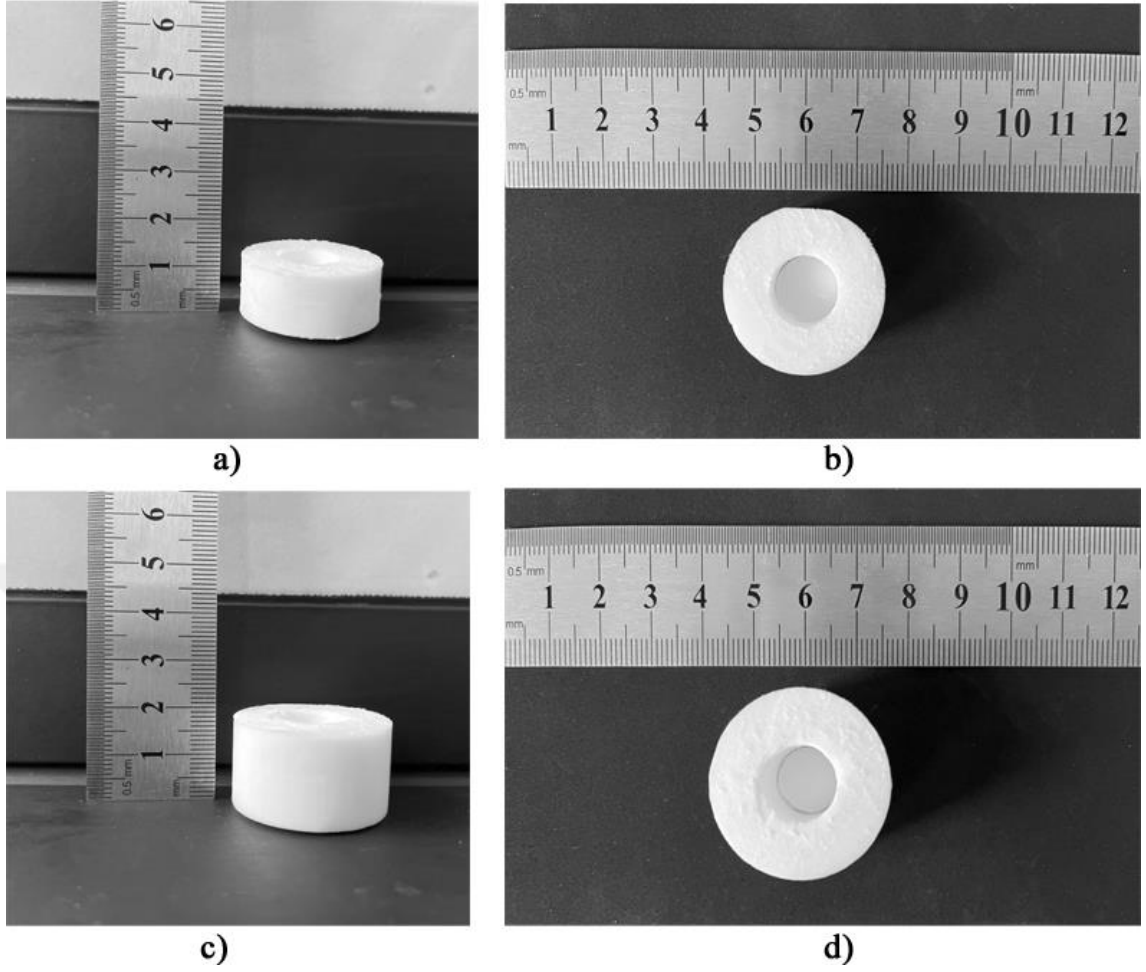
3.2.6. Bulk malzemelerin hazırlanması

MPTS, PA-HEMA ve HEMA bileşikleriyle yüzey modifikasyonu gerçekleştirilen (MHAP, PaHAP ve HeHAP) ve modifikasyon işlemi uygulanmayan HAP partikülleri (Referans, RHAP), belirlenen üç farklı metakrilat (DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA) matriksine 50/50, 60/40 ve 70/30 (Akrilat/HAP) oranlarında katkılıdır. Kompozitler, üç akrilat türü için de kontrollü bir şekilde polimerizasyonun gerçekleştirilmesi amacıyla uygun sıcaklık ve başlatıcı (Benzoil peroksit (BPO)) oranı denemelerinden sonra belirlenen sıcaklık programı ve metakrilata göre molce %1 BPO kullanılarak hazırlandı. Bu amaçla, gerçekleştirilen sıcaklık programı denemeleri Çizelge 3.3'te yer almaktadır.

Çizelge 3.3. Polimerizasyon için termal program optimizasyon çalışmaları

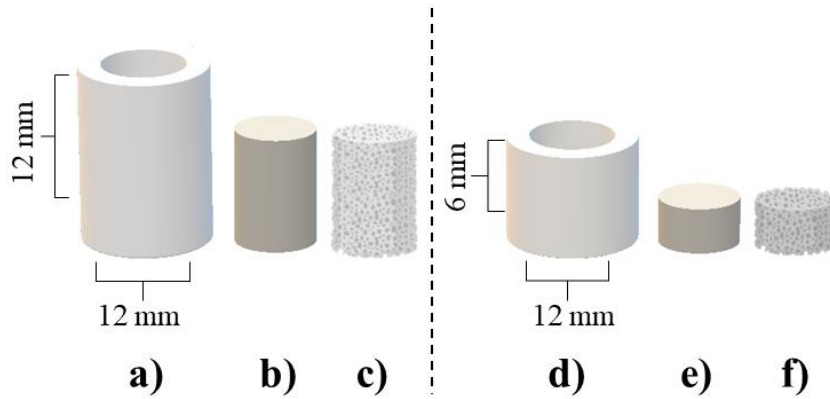
Metakrilat Türü	Sıcaklık (°C)			
	50°C		70°C	
	4 sa	24 sa	4 sa	24 sa
DEGDMA	X	X	✓	✓
TEGDMA	X	X	X	✓
TEeGDMA	X	X	X	✓

Elde edilen veriler ve ön çalışmalar doğrultusunda, sadece değişen matriks ve modifikatör türünün etkisini gözlemleyebilmek amacıyla, tüm metakrilat türleri için uygulanan sıcaklık programı aynıdır. Teflon kalıp içerisindeki örnekler oda sıcaklığındaki etüve alınarak, 70°C'ye 4 saatte çıkarılmış, aynı sıcaklıkta 24 saat süreyle bekletilmiştir. Şekil 3.1'de, polimerleşmenin gerçekleştirildiği, belirtilen çap ve yüksekliğe sahip teflon kalıplar gösterilmektedir.



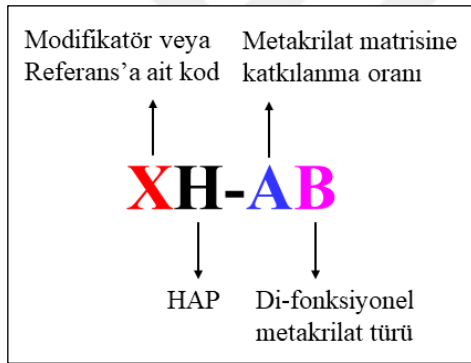
Şekil 3.1. 12x6 mm çap ve yüksekliğe sahip teflon kalıp örneği için a) Yan kesit; b) Üstten; 12x12 mm çap ve yüksekliğe sahip teflon kalıp örneği için c) Yan kesit; d) Üstten görünümüne ait fotoğraflar

Kompozitler, iki farklı boyuta sahip teflon kalıplarda polimerleştirildikten sonra, son adımda, seçilen sistemler 1200°C’de ayarlanan termal program süresi boyunca sinterlenerek, organik fazların yapıdan uzaklaştırılması ile gözenekli malzemeler elde edildi. Kompozit yapıların teflon kalıplardan çıkarıldıktan sonraki formları ve sinterleme sonrası sahip oldukları görünüme ait temsili görsel Şekil 3.2’de sunulmuştur.



Şekil 3.2. Kompozitlerin hazırlandığı a) 12x12 mm; c) 12x6 mm çap ve yüksekliğe sahip teflon kalıplar, polimerleşme sonrası b) 12x12 mm; e) 12x6 mm boyuta sahip kompozitler, sinterleme sonrası c) 12x12 mm; f) 12x6 mm boyuta sahip gözenekli HAP bulk malzemelere ait şematik gösterim

Çizelgelerde bulunan tüm sistem kodlamaları, Şekil 3.3'te açıklamaları ile birlikte gösterilmiştir.



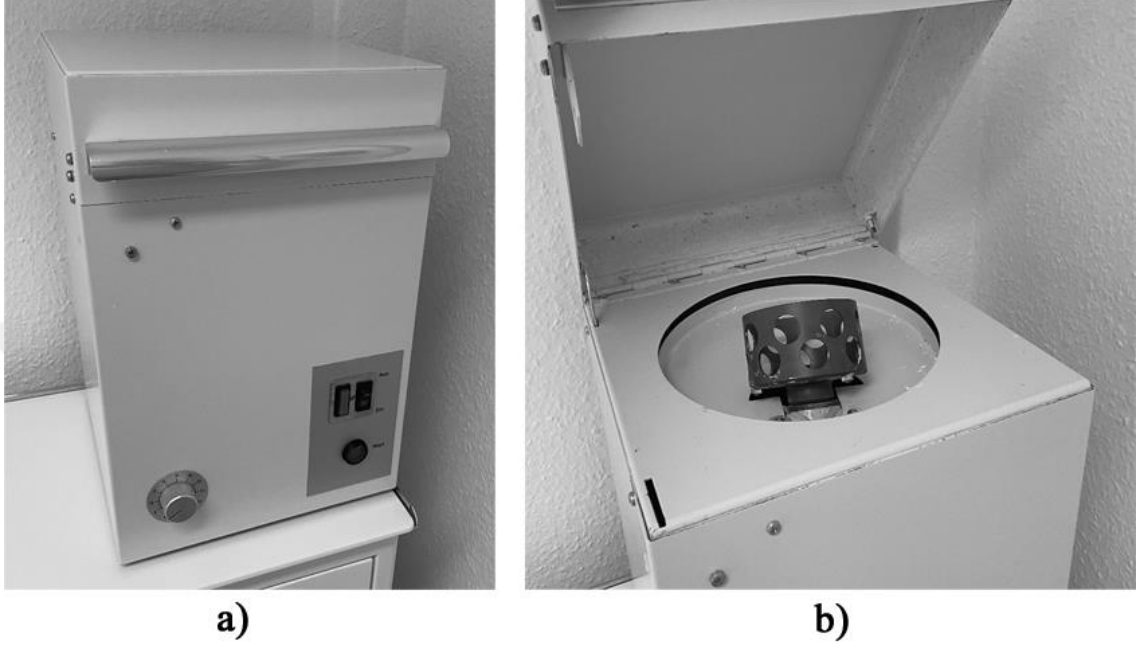
Şekil 3.3. Kompozit sistemlerin kodlamasına ait örnek gösterim

Burada, **XH**; Referans HAP için (RH), MPTS, PA-HEMA ve HEMA modifiye HAP için sırasıyla, MH, PaH ve HeH şeklinde ifade edilecektir. **A**; 50/50 (Metakrilat:HAP) katkılama oranı için 50, 60/40 katkılama oranı için 60 ve 70/30 katkılama oranı için 70 olarak ifade edilecektir. **B**; DEGDMA metakrilat türü için DM, TEGDMA için TGDM ve TEeGDM için ise TEeDM şeklinde ifade edilecektir.

3.2.7. Hidroksiapatit partiküllerinin metakrilat matrikslerine katkılanması

Bulk malzeme karışımının hazırlanması amacıyla, başlatıcı olarak kullanılan BPO miktarının, metakrilat grubuna molce oranı baz alınarak ön denemeler (%0.1, %0.2, %0.5, %0.75, %1.0 ve %1.25) gerçekleştirilmiştir. Deneysel veriler doğrultusunda, optimum BPO oranı %1 olarak belirlenip, tüm sistemler için bu oran sabit tutulmuştur. Uygun miktarda belirlenen metakrilat bileşiği kneader kabı içerisinde tartıldı. BPO ilave edildikten sonra 1 dk boyunca ultrasonik su banyosunda disperse olması sağlandı. Daha sonra, referans ve modifiye HAP partikülleri sırasıyla her bir sistem için ayrı ayrı

belirlenen miktarda ilave edilerek 2 dk ultrasonik su banyosunda homojen şekilde disperse edildi. Her bir sistem için elde edilen viskoz karışım, kneader karıştırma cihazında 16 saniyelik periyotta 2 devir olacak şekilde karıştırıldı, Teflon kalıplara aktarılan ve hava ile teması tamamen engellenen örnekler, 70°C'deki uygun sıcaklık programında etüv içerisinde polimerleştirildi. Şekil 3.4'te, örneklerin homojen şekilde karışmasının sağlandığı kneader cihazına ait görseller yer almaktadır.



Şekil 3.4. Kneader cihazının a) dıştan; b) içten görüntüsüne ait fotoğraflar

3.2.8. RHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması

- BPO (%75)'nin DEGDMA (DM) (Mw: 242.27 g/mol)'ya molce %1 oranında katkılanmasına ait hesaplama:

$$13.0 \text{ g DM} / 242.27 \text{ g/mol DM} = 0.05365914 \text{ mol } (\%1'i, 0.00053659 \text{ mol})$$

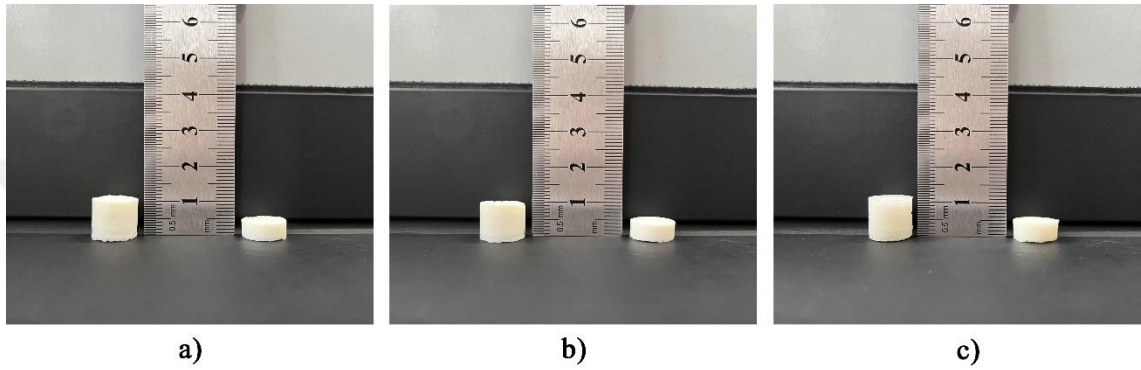
$$0.00053659 \text{ mol} = m / 242.23 \text{ g/mol} \rightarrow m = 0.173 \text{ g BPO } (\%75 \text{ dikkate alındığında})$$

Yukarıdaki hesaplama, 50/50 (DM/RH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.4'te verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.4. DEGDMA ve RH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

RH/DM	HAP (g)	BPO (g)	DEGDMA (g)
RH-50DM	13.0	0.173	13.0
RH-60DM	10.4	0.208	15.6
RH-70DM	7.8	0.243	18.2

Hazırlanan, RH-50DM, RH-60DM ve RH-70DM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.5'te yer almaktadır.



Şekil 3.5. RH-DM a) RH-50DM; b) RH-60DM ve c) RH-70DM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

3.2.9. RHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matriksine katkılanması

- BPO (%75)'nin TEGDMA (TGDM, Mw: 286.32 g/mol)'ya molce %1 oranında katkılanmasına ait hesaplama:

$$5.0 \text{ g TGDM} / 286.32 \text{ g/mol TGDM} = 0.01746298 \text{ mol } (\%1'i, 0.00017463 \text{ mol})$$

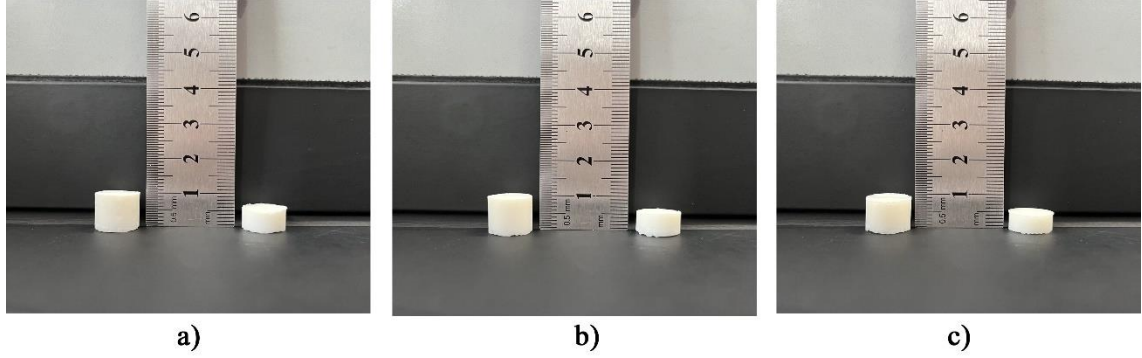
$$0.00017463 \text{ mol} = m / 242.23 \text{ g/mol} \rightarrow m = 0.0564 \text{ g BPO } (\%75 \text{ dikkate alındığında})$$

Yukarıdaki hesaplama, 50/50 (TGDM/RH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.5'te verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.5. TEGDMA ve RH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

RH/TGDM	HAP (g)	BPO (g)	TEGDMA (g)
RH-50TGDM	5.0	0.056	5.0
RH-60TGDM	4.0	0.068	6.0
RH-70TGDM	3.0	0.079	7.0

Hazırlanan, RH-50TGDM, RH-60TGDM ve RH-70TGDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.6'da yer almaktadır.



Şekil 3.6. RH-TGDM a) RH-50TGDM; b) RH-60TGDM ve c) RH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

3.2.10. RHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matriksine katkılanması

- BPO (%75)'nin TEeGDMA (TEeDM, Mw: 330.37 g/mol)'ya molce %1 oranında katkılanmasına ait hesaplama:

$$11.0 \text{ g TEeDM} / 330.37 \text{ g/mol TEeDM} = 0.033296 \text{ mol } (\%1'i, 0.00033296 \text{ mol})$$

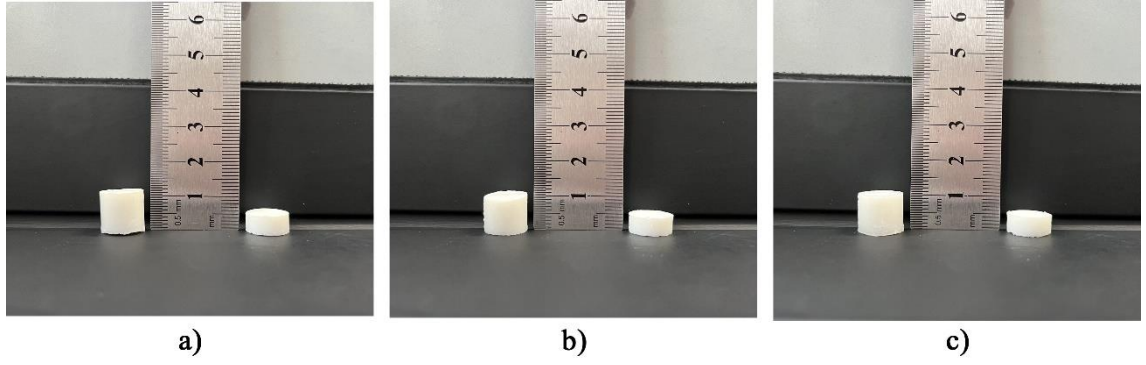
$$0.00033296 \text{ mol} = m / 242.23 \text{ g/mol} \rightarrow m = 0.1075 \text{ g BPO } (\%75 \text{ dikkate alındığında})$$

Yukarıdaki hesaplama, 50/50 (TEeDM/RH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.6'da verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.6. TEeGDMA ve RH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

RH/TEeDM	HAP (g)	BPO (g)	TEeDM (g)
RH-50TEeDM	11.0	0.107	11.0
RH-60TEeDM	8.0	0.117	12.0
RH-70TEeDM	6.0	0.137	14.0

Hazırlanan, RH-50TEeDM, RH-60TEeDM ve RH-70TEeDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.7'de yer almaktadır.



Şekil 3.7. RH-TEeDM a) RH-50TEeDM; b) RH-60TEeDM; ve c) RH-70TEeDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

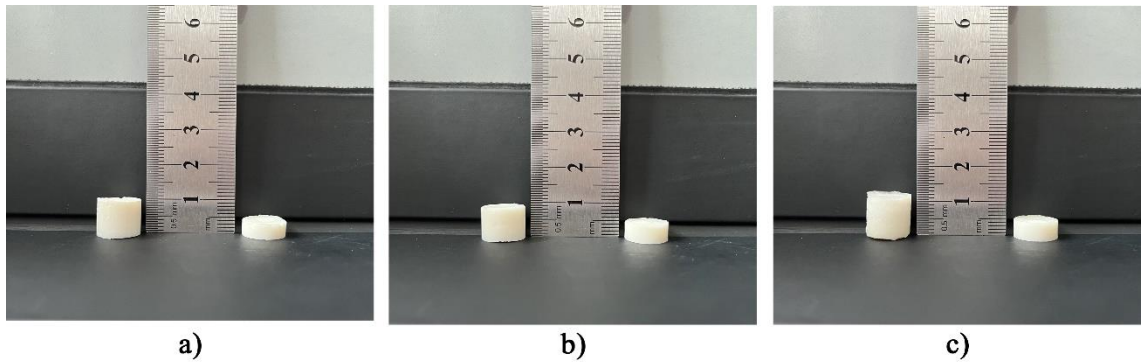
3.2.11. MHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.8’de DM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (DM/MH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.7’de verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.7. DEGDMA ve MH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

MH/DM	HAP (g)	BPO (g)	DEGDMA (g)
MH-50DM	13.0	0.173	13.0
MH-60DM	10.4	0.208	15.6
MH-70DM	7.8	0.243	18.2

Hazırlanan, MH-50DM, MH-60DM ve MH-70DM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.8’de yer almaktadır.



Şekil 3.8. MH-DM a) MH-50DM; b) MH-60DM; ve c) MH-70DM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

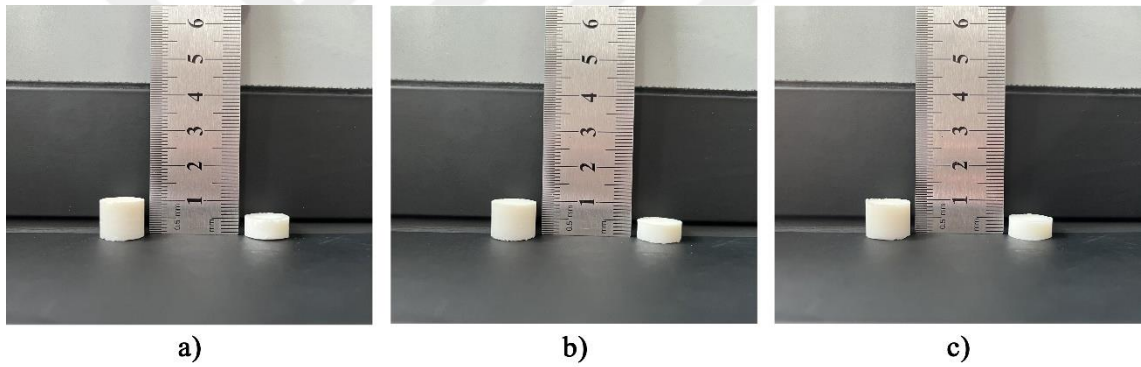
3.2.12. MHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matrisine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.9’da TGDM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (TGDM/MH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.8’de verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.8. TEGDMA ve MH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

MH/TGDM	HAP (g)	BPO (g)	TEGDMA (g)
MH-50TGDM	5.0	0.056	5.0
MH-60TGDM	4.0	0.068	6.0
MH-70TGDM	3.0	0.079	7.0

Hazırlanan, MH-50TGDM, MH-60TGDM ve MH-70TGDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.9’da yer almaktadır.



Şekil 3.9. MH-TGDM a) MH-50TGDM; b) MH-60TGDM; ve c) MH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

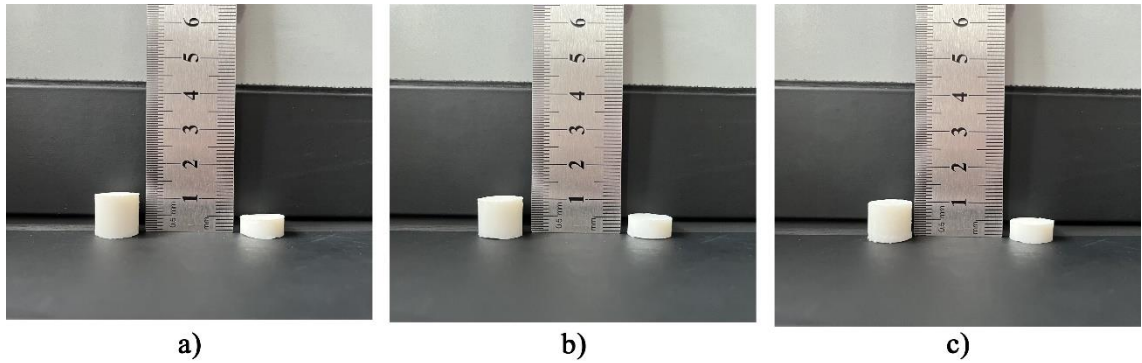
3.2.13. MHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matrisine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.10’da TEeDM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (TEeDM/MH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.9’da verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.9. TEeGDMA ve MH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

MH/TEeDM	HAP (g)	BPO (g)	TEeDM (g)
MH-50TEeDM	11.0	0.107	11.0
MH-60TEeDM	8.0	0.117	12.0
MH-70TEeDM	6.0	0.137	14.0

Hazırlanan, MH-50TEeDM, MH-60TEeDM ve MH-70TEeDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.10'da yer almaktadır.



Şekil 3.10. MH-TEeDM a) MH-50TEeDM; b) MH-60TEeDM; ve c) MH-70TEeDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

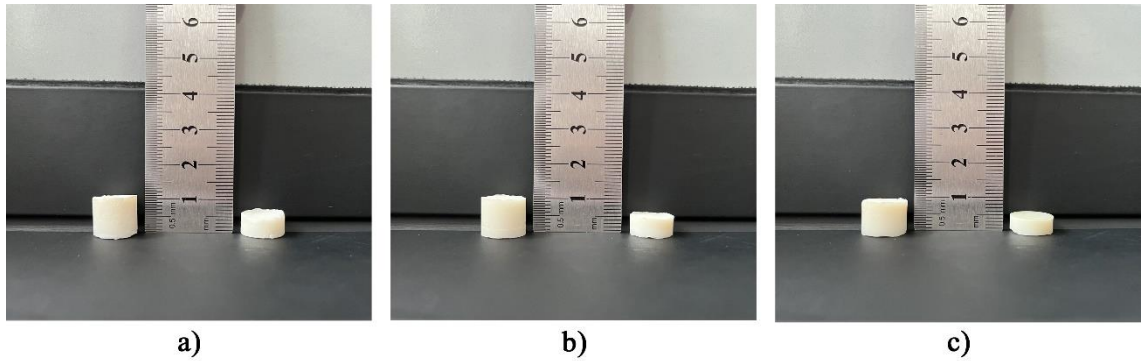
3.2.14. PaHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.8'de DM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (DM/PaH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.10'da verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.10. DEGDMA ve PaH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

PaH/DM	HAP (g)	BPO (g)	DEGDMA (g)
PaH-50DM	13.0	0.173	13.0
PaH-60DM	10.4	0.208	15.6
PaH-70DM	7.8	0.243	18.2

Hazırlanan PaH-50DM, PaH-60DM ve PaH-70DM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.11'de yer almaktadır.



Şekil 3.11. PaH-DM a) PaH-50DM; b) PaH-60DM; ve c) PaH-70DM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

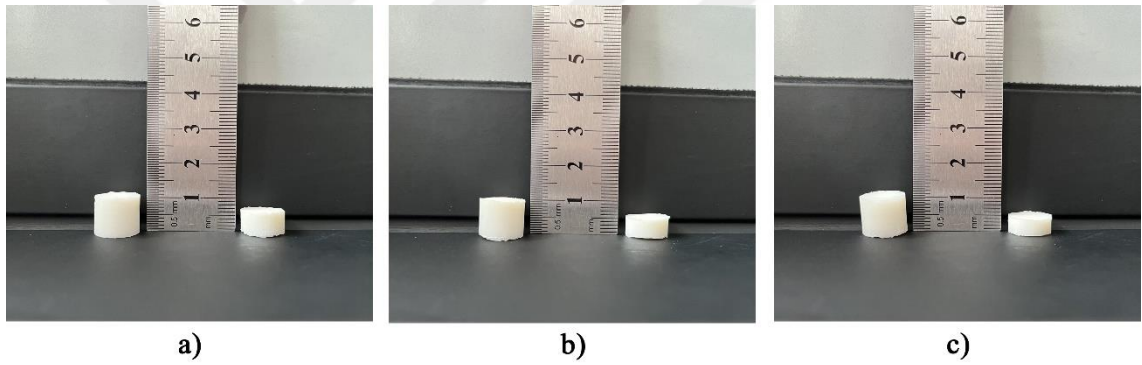
3.2.15. PaHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matrisine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.9’da TGDM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (TGDM/PaH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.11’de verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.11. TEGDMA ve PaH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

TGDM/PaH	HAP (g)	BPO (g)	TEGDMA (g)
PaH-50TGDM	5.0	0.056	5.0
PaH-60TGDM	4.0	0.068	6.0
PaH-70TGDM	3.0	0.079	7.0

Hazırlanan, PaH-50TGDM, PaH-60TGDM ve PaH-70TGDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.12’de yer almaktadır.



Şekil 3.12. PaH-TGDM a) PaH-50TGDM; b) PaH-60TGDM; ve c) PaH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

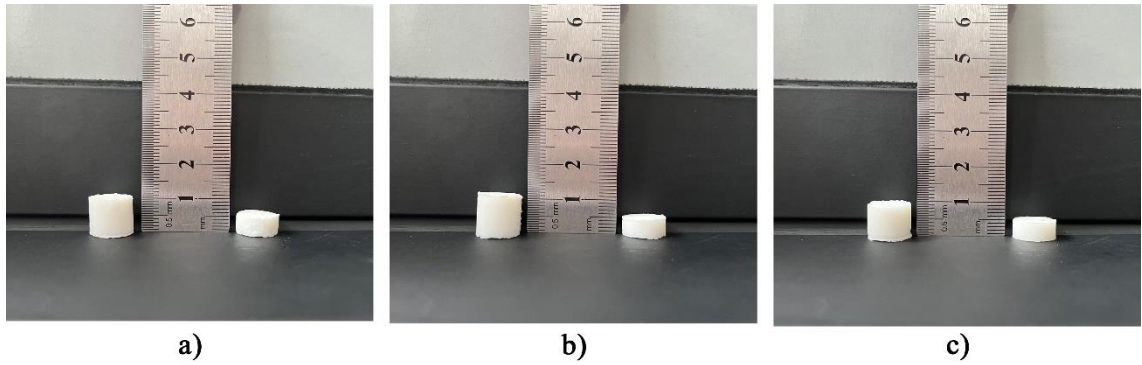
3.2.16. PaHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matrisine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.10’da TEeDM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (TEeDM/PaH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.12’de verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.12. TEeGDM ve PaH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

PaH/TEeDM	HAP (g)	BPO (g)	TEeDM (g)
PaH-50TEeDM	11.0	0.107	11.0
PaH-60TEeDM	8.0	0.117	12.0
PaH-70TEeDM	6.0	0.137	14.0

Hazırlanan, PaH-50TEeDM, PaH-60TEeDM ve PaH-70TEeDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.13'ta yer almaktadır.



Şekil 3.13. PaH-TEeDM a) PaH-50TEeDM; b) PaH-60TEeDM; ve c) PaH-70TEeDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

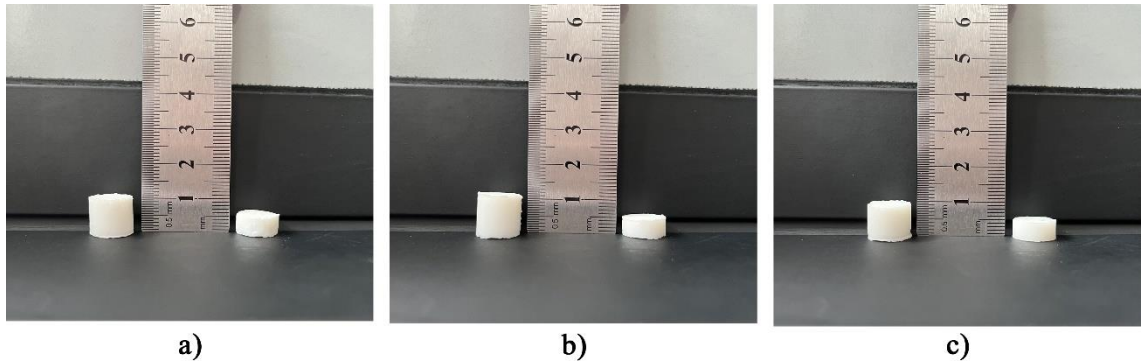
3.2.17. HeHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda DEGDMA matriksine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.8'de DM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (DM/HeH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.13'te verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.13. DEGDMA ve HeH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

HeH/DM	HAP (g)	BPO (g)	DEGDMA (g)
HeH-50DM	13.0	0.173	13.0
HeH-60DM	10.4	0.208	15.6
HeH-70DM	7.8	0.243	18.2

Hazırlanan, HeH-50DM, HeH-60DM ve HeH-70DM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.14'te yer almaktadır.



Şekil 3.14. HeH-DM a) HeH-50DM; b) HeH-60DM; ve c) HeH-70DM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

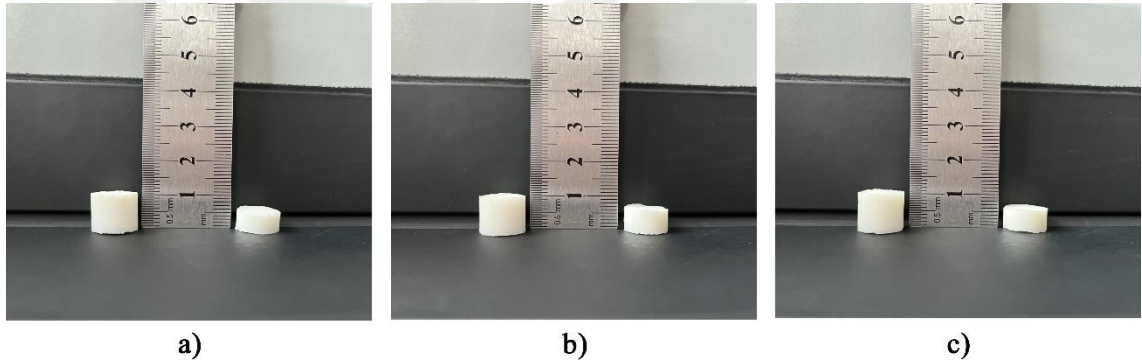
3.2.18. HeHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEGDMA matrisine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.9’da TGDM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (TGDM/HeH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.14’te verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.14. TEGDMA ve HeH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

HeH/TGDM	HAP (g)	BPO (g)	TEGDMA (g)
HeH-50TGDM	5.0	0.056	5.0
HeH-60TGDM	4.0	0.068	6.0
HeH-70TGDM	3.0	0.079	7.0

Hazırlanan, HeH-50TGDM, HeH-60TGDM ve HeH-70TGDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.15’te yer almaktadır.



Şekil 3.15. HeH-TGDM a) HeH-50TGDM; b) HeH-60TGDM; ve c) HeH-70TGDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

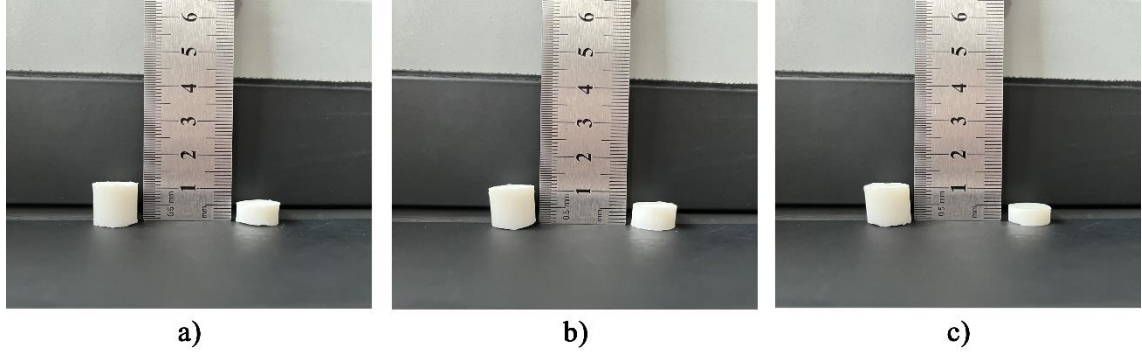
3.2.19. HeHAP partiküllerinin belirlenen oranlarda TEeGDMA matrisine katkılanması

Gerekli hesaplamalar, 3.2.10’da TEeDM/RH sistemindeki gibi, 50/50 (TEeDM/HeH) katkılama oranı dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. 60/40 ve 70/30 oranlarına ait hesaplamalarda da yukarıdaki hesaplama referans alınarak %1 oranındaki BPO değerleri, Çizelge 3.15’te verildiği gibi hesaplanmıştır.

Çizelge 3.15. TEeGDM ve HeH içeren kompozit sistemlerin hazırlanmasında kullanılan miktarlar

HeH/TEeDM	HAP (g)	BPO (g)	TEeDM (g)
HeH-50TEeDM	11.0	0.107	11.0
HeH-60TEeDM	8.0	0.117	12.0
HeH-70TEeDM	6.0	0.137	14.0

Hazırlanan, HeH-50TEeDM, HeH-60TEeDM ve HeH-70TEeDM kompozit türlerine ait görseller Şekil 3.16’da yer almaktadır.



Şekil 3.16. HeH-TEeDM a) HeH-50TEeDM; b) HeH-60TEeDM; ve c) HeH-70TEeDM kompozit sistemlerine ait fotoğraflar

3.3. Kullanılan Analiz Yöntemleri

3.3.1. Fourier dönüşümlü-kızılötesi (infrared) spektroskopisi analizleri

Fourier dönüşümlü-infrared spektroskopisi (FT-IR) analizleri, Bruker marka Tensor 27 model FT-IR spektroskopi cihazının ZnSe yatay ATR aparatı ile gerçekleştirildi. Bu amaçla, HAP partiküllerinin sahip olduğu karakteristik piklerin belirlenmesi ve yüzey modifikasyonu ile HAP yüzeyindeki fonksiyonel grupların aydınlatılması adımlarında FT-IR analizi uygulandı. Ayrıca, elde edilen kompozit yapıların polimer matriks yapısının incelenmesi amacıyla da FT-IR analizleri gerçekleştirildi.

3.3.2. X-ışını difraktometresi analizleri

X-ışını difraktometresi (XRD) analizi, kristal yapıların ve atomlar arasındaki mesafelerin incelenmesi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Temel prensip olarak, x-ışını kırınımı, monokromatik x-ışınlarının kristal bir numune ile yapıcı girişimi üzerine dayanır. Bu x-ışınları, bir katot ışın tüpü tarafından üretilir, monokromatik radyasyon üretmek için filtrelenir, yoğunlaştırılır ve numuneye yönlendirilir.

Bu amaçla, sentezlenen HAP partiküllerinin kristal yapıları, $10^\circ < 2\theta < 90^\circ$ aralığında, $1^\circ/\text{dakika}$ tarama hızı ile Cu $K\alpha$ radyasyonu kullanılarak, Axs D8 Advance model X-ışını toz difraktometresi (Bruker, Billerica) ile karakterize edilmiştir.

3.3.3. Termogravimetrik ve diferansiyel termal analizleri

Kompozit örneklerinin, artan sıcaklığa ve zamana bağlı olarak kütle değişimi (TG) ve referans ve örnek arasındaki sıcaklık farkı (DTA), TG/DTA analizi ile gerçekleştirildi. İncelenecek olan organik ve kompozit örnekler tamamen toz haline getirilerek hazırlandı. TG analizleri, Seiko SII TG/DTA 7200 cihazı ile 525°C ’den 600°C ’ye dakikada 10°C tarama hızıyla atmosfer koşullarında yapıldı. Örneklerin termal kararlılıklarının belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Kompozit malzemelerde, sıcaklık

artışına bağlı olarak kütlelerinde meydana gelen kayıplar, incelenen örneklerin termal dayanımları ile ilişkilidir.

3.3.4. Diferansiyel taramalı kalorimetre analizleri

Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizi, Perkin Elmer DSC 400 cihazı ile 25°C'den 400°C'ye dakikada 10°C tarama hızıyla inert azot atmosferi koşullarında gerçekleştirildi. İncelenecek olan kompozit örnekler tamamen toz haline getirilerek hazırlandı. Örneklerin camsı geçiş sıcaklıklarının belirlenmesinde kullanıldı. T_g sıcaklıkları; kompozit örneklerde S biçimli termogramların orta noktası dikkate alınarak belirlendi.

3.3.5. Yapay vücut sıvı içerisinde ağırlık kaybı testleri

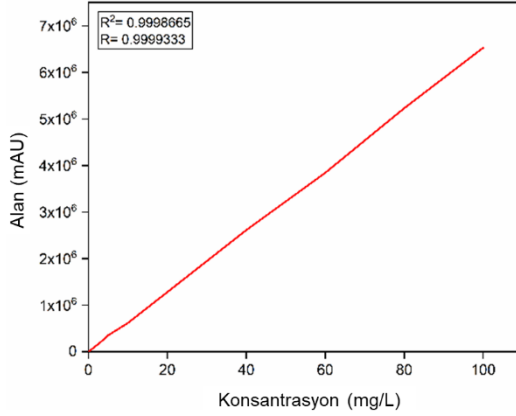
Kompozit sistemlere ait ağırlık kaybı değerleri, modifikatör ve monomer türlerinin etkisinin belirlenmesi amacıyla RH, MH, PaH ve HeH partiküllerini içeren, 50/50, 60/40 ve 70/30 oranlarında DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA içeren tüm kompozit sistemlere uygulandı. Bu amaçla, % ağırlık kaybı değerleri, yapay vücut sıvısı içerisinde 37°C'de 30 gün bekletildikten sonra kurutulup tartılarak belirlendi.

3.3.6. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi analizleri

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) analizleri, kompozit örneklerin simüle vücut sıvısı (SBF) içerisinde 37°C'de 30 gün boyunca bekletildikten sonra salınan DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA monomerlerinin salım miktarının (%) belirlenmesi amacıyla kullanıldı. Bu amaçla analizler, LC-20AT pompalı, programlanabilir değişken dalga boylu Shimadzu SPD-20A dedektörüne sahip, izokratik bir HPLC (LC-20AT Prominence, Shimadzu) cihazında gerçekleştirildi. Rezolüsyon işlemi için, Inertsil ODS C-18 (150x4.6 mm, 5 µm) ters fazlı kolon kullanıldı. HPLC analizlerinde kullanılan ODS kolon, silika jel taşıyıcıya kimyasal olarak bağlanmış oktadesilsilil grupları ile doldurulmuştur. Yüksek teorik plaka sayıları ve hızlı dengelenmeleri sebebiyle geniş bir uygulama alanına sahiptir.

Analiz sırasında kullanılan hareketli (mobil) faz, 90:10 Asetonitril (Merck, $\geq 99.9\%$ saflıkta):Su (Milli-Q) (h/h) olarak belirlendi. Analiz metodunda, mobil faz akış hızı 1.00 mL/dk, dalga boyu 205 nm ve analiz süresi 10 dk olarak ayarlandı. Kromatogramlar LC-Solution (Shimadzu, Kyoto) yazılımı kullanılarak analiz edildi.

Yukarıdaki metot kullanılarak, dış standart yöntemi ile 0.2, 0.4, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0, 60.0, 80.0 ve 100.0 mg/L konsantrasyon değerlerinde, 11 noktadan oluşan kalibrasyon eğrisi (R^2 : 0.9998) hazırlandı. Kompozit örneklerden salınan monomerlerin miktarı, belirlenen metot ve kalibrasyon eğrisi kullanılarak gerçekleştirildi. Şekil 3.17'de, TEGDMA için oluşturulan alana karşılık konsantrasyon (mg/L) grafiği verilmiştir.

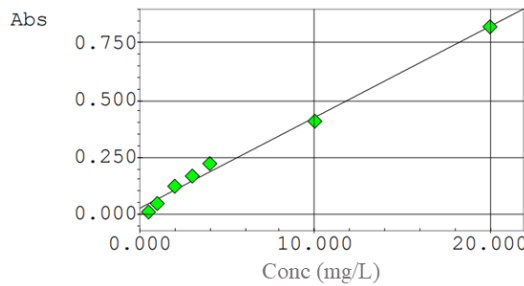


Şekil 3.17. TEGDMA'ya ait kalibrasyon eğrisi grafiği

3.3.7. Atomik absorpsiyon spektroskopisi analizleri

Atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS), eser düzeydeki metallerin mg/L ve µg/L seviyesinde kantitatif analizleri için kullanılan bir yöntemdir. Prensibi, gaz halde ve temel enerji düzeyinde bulunan atomların, ultraviyole (UV) ve görünür (VIS) bölgedeki ışığı absorplaması ilkesine dayanır. Analizi gerçekleştirilecek örneğin, çözeltisi hazırlandıktan sonra, yükseltgen gaz karışımı ile bir alev içerisinde (grafit fırınına) gönderilir. Burada gaz haline getirilen atomlar, katot lambasından gelen ışın demetine maruz kalır ve ışınları absorblar. Katot lambada, aranan elementin dalga boyu, elementin kendisinin uyarılması ile elde edildiğinden, örnekteki miktarlar için keskin sonuçlara ulaşılabilmektedir.

Kompozit örneklerin, fosfat tamponu salin (PBS) çözeltisinde, 37°C'de 30 gün boyunca bekletilmesinden sonra salınan Ca^{2+} iyonu miktarının (%) belirlenmesi amacıyla sertifikalı referans malzeme (SRM) olarak temin edilen kalsiyum standart çözeltisi (HNO_3 içerisinde $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 0.5 mol/L 1000 mg/L Ca, (SRM, Sigma-Aldrich)) kullanıldı. SRM kalsiyum standart çözeltisi kullanılarak, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 10.0 ve 20.0 mg/L olmak üzere 7 farklı konsantrasyondan oluşan çözeltiler ultra saf su (Milli-Q) kullanılarak hazırlandı. Şekil 3.18'de kalibrasyon grafiğine ait veriler yer almaktadır.



Şekil 3.18. SRM Ca^{2+} standart çözeltisi kullanılarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi (R: 0.996)

Ek olarak, Çizelge 3.16'da, AAS cihazında Ca^{2+} analizi için oluşturulmuş metot bilgileri verilmiştir.

Çizelge 3.16. Ca^{2+} tayini için metot bilgileri

Optik Parametreler	
Element	Ca
Dalga boyu (nm)	422.7
Lamba modu	BGC-D2
Atomizer/Gaz Akış Hızı Ayarı	
Yakıt gazı akış hızı (L/dk)	2.0
Destek gazı akış hızı (L/dk)	15.0
Alev türü	Hava-Asetilen (C_2H_2)
Burner yüksekliği (mm)	7.0

3.3.8. Mikrosertlik analizleri

Malzemelerin sertliğinin ölçülmesi amacıyla farklı uç malzeme ve şekillerin kullanıldığı çeşitli test yöntemleri geliştirilmiştir. Mikrosertlik testinde, Şekil 3.19’da da görüldüğü gibi, bir F yükü uygulanarak numune üzerinde elmas bir uç ile çentik oluşturulmaktadır. Oluşan girintinin boyutu (d) kalibre edilmiş bir optik mikroskop yardımıyla ölçülür ve sertlik, çentiğin altına uygulanan ortalama gerilim olarak değerlendirilir.

**Şekil 3.19.** Vicker’s sertlik testi çalışma prensibi

En yaygın kullanılan sertlik testleri; Brinell, Rockwell, Knoop ve Vicker’s test yöntemidir. Kompozit malzemelerin sertlik değerlerinin belirlenmesinde, Vicker’s sertlik testi sıklıkla tercih edilmektedir. Piramidal Vicker’s tipi sertlik testinde kullanılan piramitin elmasları arasındaki açı 136° ’dir. Sertlik ölçümü sırasında, numunenin yüzeyi gerinimsiz (örn. polisajlı), düzlemsel ve yük uygulayan uç (indenter) eksenine dik olmalıdır. Yük uygulayan uç, titreşimsiz koşullar altında, 1mmdk^{-1} hızında yavaşça indirilir ve test yüzeyini deforme eder. Bu işlem, 15 saniye içerisinde gerçekleştirilir. Vicker’s (H_V) ve Knoop sertliği (H_K) için eşitlikler, aşağıdaki gibidir:

$$H_V = 1854.4 (F/d^2) \text{ kgf mm}^{-2} \quad (1)$$

$$H_K = 14228 (F/d^2) \text{ kgf mm}^{-2} \quad (2)$$

Gerilme boyutlarına sahip olan bu denklemlerde, F yükü ve d diyagonal uzunluğu sırasıyla gram kuvvet ve mikrometre cinsinden ölçülmektedir. İlk denklem baskının

yüzey alanına dayanırken; ikinci denklem izdüşüm alanına ve uzun köşegenin uzunluğuna dayanmaktadır. Potansiyel zorluk, mikrosertlik değerlerinin (H_m) test yüküne olası bağımlılığı ile ilgilidir. Test yükü belirli bir eşiğin altına düşürüldüğünde, ölçülen mikrosertlik değeri malzemeye bağlı olarak azalma veya artma eğilimi gösterebilir. Bu durumda, bağıl sertlik yerine mutlak sertliği ölçerken, malzemenin davranışını, F girinti kuvvetini, üretilen Vicker's tipi baskının diyagonal uzunluğu d ile ilişkilendiren Meyer denklemi açısından aşağıdaki gibi düşünmek yararlıdır:

$$P = kd^n$$

Meyer üssü n , test sırasında deforme olan malzemenin gerinim sertleşmesi özelliklerini ifade eder ve gerinim sertleşmesinin derecesi ile değeri artmaktadır. Vicker's denkleminin Meyer denklemi ile birleştirilmesi ile aşağıdaki ifade elde edilmektedir:

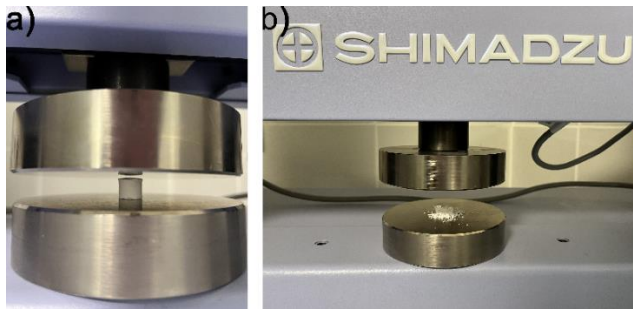
$$H_v = \text{sabit} \times d^{n-2} \quad (3)$$

Buna göre, geleneksel Vicker's makrosertlik testi için doğru olan $n=2$ ise, H_m çizgisinin gradyanı sıfır olur, bu durumda sertlik değerleri uygun bir şekilde yükten bağımsız hale gelir.

Tez deneyleri kapsamında hazırlanan kompozit örneklerin Vicker's sertlik değerlerinin belirlenebilmesi amacıyla; kalıptan çıkarılan örneklerin bütünü polisajlandıktan sonra yüzeyleri parlatılarak sertlik testleri gerçekleştirildi. Bu amaçla, her bir örneğin yüzeyindeki farklı bölgelerden toplam 10 ölçüm alındı. Mikrosertlik testleri, Buehler marka Micromet 5114 model, piramit çentici uca sahip Vicker's mikrosertlik cihazı kullanılarak, 1000 g kuvvet ve 10 saniyelik indentasyon süresi koşulları altında gerçekleştirildi.

3.3.9. Mekaniksel basma testi

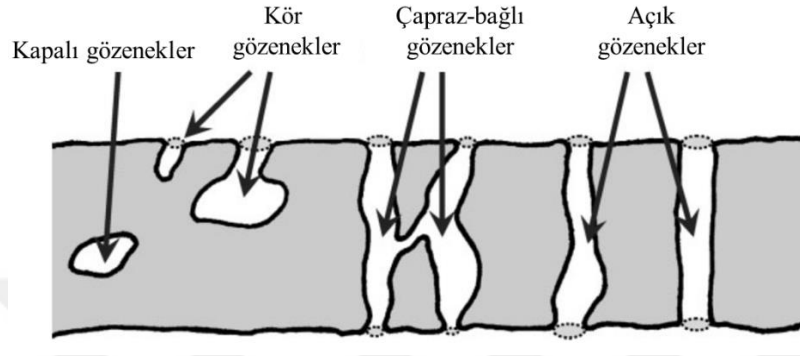
Kompozit örneklerle ait mekaniksel testler, sinterleme işleminden önce ve sonra olmak üzere, 3 tekrar halinde, Autograph AGS-X model cihaz (Shimadzu, Kyoto, Japonya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, yüksekliği, uzunluğu ve genişliği ~12 mm olan örnekler hazırlandı ve mekaniksel test plakasına yerleştirildi. Testler 1 mm/dak sıkıştırma hızında ve %40 gerinimde gerçekleştirilmiştir. Kompozitlerin maksimum kuvvet dayanımları ölçülmüş ve Gerilim (stress)-Gerinim (strain) eğrileri elde edilmiştir. Şekil 3.20'de örnek olarak verilen RH-50DM sistemine ait basma testi sırasındaki görseller yer almaktadır.



Şekil 3.20. Sinterlenen örneklerin mekaniksel basma testi uygulanmadan (a) önceki; (b) uygulandıktan sonraki fotoğrafları

3.3.10. Cıva porozimetresi testi

Cıva porozimetresi, gözenekli malzemelerdeki gözenekliliğin belirlenmesi amacıyla kullanılan bir karakterizasyon tekniğidir. Bu teknikle, yaklaşık 500 µm ila 3.5 nm arasındaki gözenekler incelenebilmektedir. Cıva porozimetresi, gözenek boyutu dağılımı, toplam gözenek hacmi veya gözeneklilik gibi çok çeşitli bilgiler sağlamaktadır. Şekil 3.21’de gözenek tiplerine ait gösterim yer almaktadır.



Şekil 3.21. Gözeneklerin şematik gösterimi

Cıva porozimetresinde anahtar varsayım gözenek şeklidir. Esasen tüm cihazlar, çoğu zaman Wash-burn denklemi olarak adlandırılan modifiye bir Young-Laplace denklemi kullanarak silindirik bir gözenek geometrisi varsaymaktadır.

$$\Delta P = \gamma \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) = \frac{2 \gamma \cos \theta}{r_{\text{Gözenek}}}$$

Cıvanın yüzey gerilimini (γ) ve katı ile cıva arasındaki temas açısını (θ) kullanarak eğri cıva ara yüzeyindeki basınç farkını (r_1 ve r_2 bu ara yüzeyin eğriliğini tanımlar) karşılık gelen gözenek boyutuyla (r , gözenek) ilişkilendirir. Basınçlandırma sırasında cıva her bir gözeneğe boyutuna (çap, d) göre bir basınçla itilir.

$$Pd = -4\gamma \cos \theta$$

Burada γ sıvının yüzey gerilimi ve θ cıva ile numune arasındaki temas açısıdır. θ tipik olarak 120° ila 150° aralığındadır ve en yaygın olarak 140° değeri kullanılmaktadır.

Hazırlanan kompozit sistemlerden 12x6 mm (çap x yükseklik) boyuta sahip olanlar örneklerin, sinterlendikten sonra yüksek basınç gözenek boyut dağılımı ve toplam porozite ölçümü için cıva porozimetre testleri gerçekleştirilmiştir.

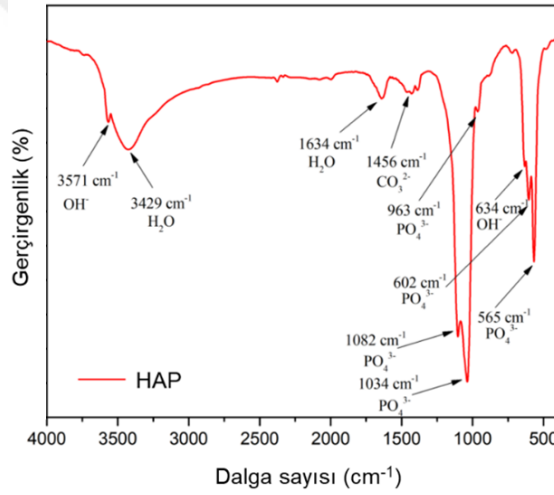
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Elde edilen bulguların daha iyi anlaşılabilmesi ve yorumlanabilmesi amacıyla sonuçlar; biyoaktif bir seramik türü olan hidroksiapatit sentezi, yüzey modifikasyonu ve kompozit malzemeler olmak üzere üç başlık altında verilmiştir.

4.1. Hidroksiapatit Partiküllerinin Sentezi

Yaş çöktürme metodu ile düzensiz morfolojiye sahip ve hekzagonal kristal yapıda sentezlenen HAP ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) partiküllerinin karakterizasyonu, fonksiyonel grupların varlığının tayininde FT-IR, kristal yapının aydınlatılmasında XRD ve partiküllerin boyut ve morfolojilerinin incelenmesinde de SEM tekniği kullanılarak gerçekleştirildi.

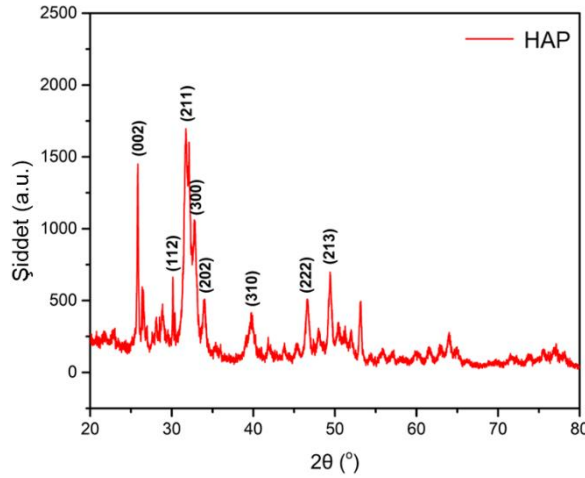
4.1.1. Hidroksiapatit partiküllerinin FT-IR yöntemiyle karakterizasyonu



Şekil 4.1. HAP'ye ait FT-IR spektrumu

Yaş çöktürme yöntemi ile sentezlenen HAP partiküllerine ait FT-IR spektrumu, Şekil.4.1'de sunulmuştur. 3571 cm^{-1} 'deki OH^- piki sentezlenen HAP'nin yapısında serbest OH^- grubu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, 1456 cm^{-1} 'de CO_3^{2-} piki ve 1082, 1034, 565 ve 602 cm^{-1} dalga sayısındaki pikler PO_4^{3-} 'a ait karakteristik absorpsiyon pikleri gözlenmiştir. Standart HAP'de CO_3^{2-} grubu bulunmamaktadır. Sentez işlemi sırasında havadaki CO_2 ile bazik reaksiyon çözeltisi arasındaki reaksiyon sonucu CO_3^{2-} anyonunun HAP yapısına katıldığı düşünülmektedir.

4.1.2. Hidroksiapatit partiküllerinin XRD yöntemiyle karakterizasyonu



Şekil 4.2. HAP'ye ait XRD toz deseni

Hap partiküllerinin kristal yapısı, deneysel olarak elde edilen difraktogramların Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) ile karşılaştırılmasıyla doğrulanmıştır.

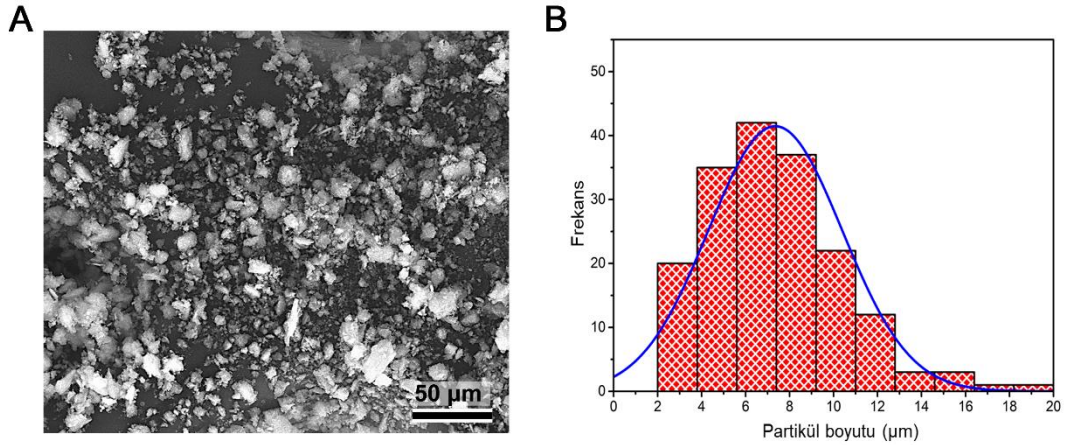
Sentezlenen HAP partiküllerinin XRD desenleri (Şekil 4.2) JCPDS referansı (PDF 01-076-0694) eşleşmiştir. 25.86°, 31.72°, 31.12°, 32.85°, 34.04°, 39.77°, 46.67° ve 49.40°deki 2θ kırınım pikleri sırasıyla (002), (211), (112), (300), (202), (310), (222) ve (213) Miller indekslerine (Çizelge 4.1) karşılık gelmektedir.

Çizelge 4.1. Referans ve HAP partiküllerine ait düzlem ve 2θ açı değerleri

Düzlem	2θ [Referans]	2θ [HAP]
(002)	25.86°	25.94°
(211)	31.65°	31.55°
(112)	32.08°	32.09°
(300)	32.96°	32.98°
(202)	34.08°	34.08°
(310)	39.68°	39.89°
(222)	46.77°	46.69°
(213)	49.57°	49.55°

4.1.3. Hidroksiapatit partiküllerinin SEM yöntemiyle karakterizasyonu

Hidroksiapatit partiküllerinin morfolojisi SEM analizi ile aydınlatılmıştır. Şekil 4.3'te HAP partiküllerine ait görüntü yer almaktadır.



Şekil 4.3. HAP'ye ait A) SEM görüntüsü; B) partikül boyut dağılımı histogramı

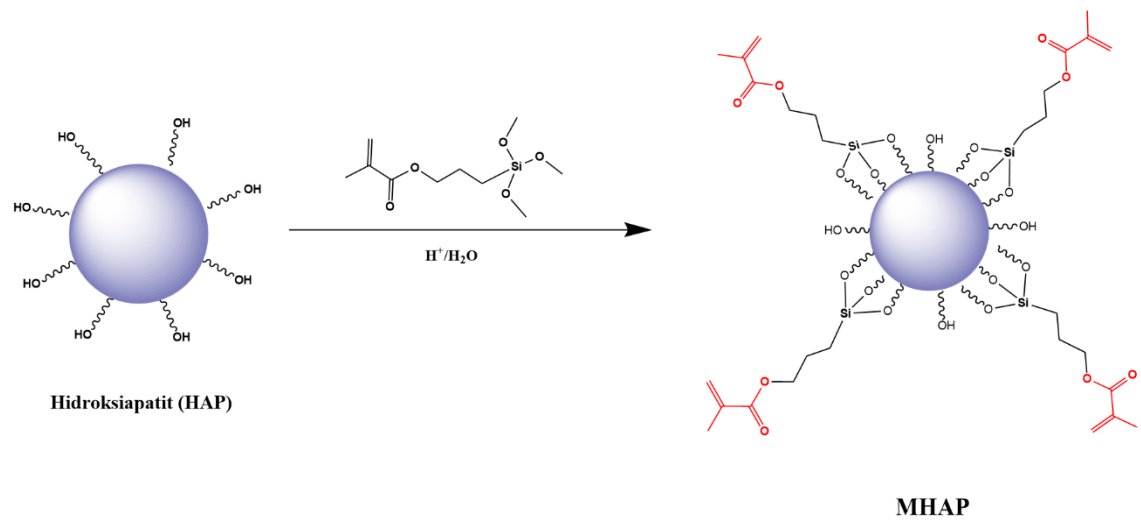
HAP partiküllerinin düzensiz bir morfolojide ve ortalama 7.3 ± 3.0 µm partikül çapına sahip oldukları belirlenmiştir. Elde edilen HAP partikülleri, MPTS, PA-HEMA ve HEMA ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonu adımlarında kullanılmıştır.

4.2. Hidroksiapatit Partiküllerinin Yüzey Modifikasyonu

Yüzey modifikasyonu gerçekleştirilirken kullanılan metakrilat türlerinin malzeme üzerindeki etkisini incelemek amacıyla %1 modifikatör oranı (a/a) MPTS, PA-HEMA ve HEMA modifikatör türleri için sabit tutuldu.

4.2.1. 3-Metakriloksipropiltrimetoksisilan ile yüzey modifikasyonu

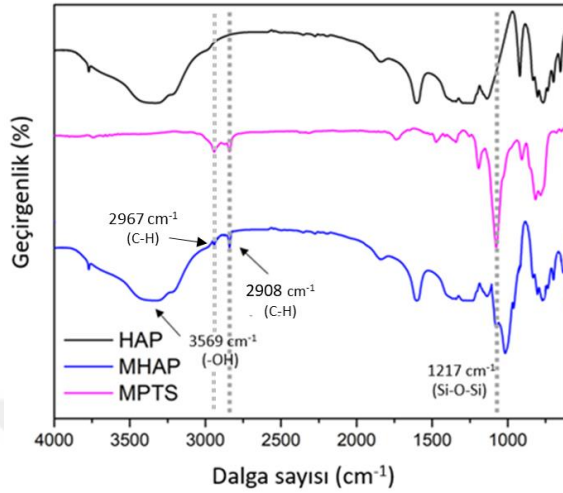
HAP partiküllerinin MPTS ile yüzey modifikasyonu ağırlıkça 100:1 oranında (HAP:MPTS, a/a) gerçekleştirildi. Şekil 4.4'te HAP ile MPTS arasında gerçekleşen reaksiyonun temsili görseli yer almaktadır. MPTS modifiye partiküllerin (MHAP) karakterizasyonu FT-IR ve TG analizleri ile gerçekleştirildi.



Şekil 4.4. HAP'nin MPTS ile yüzey modifikasyonuna ait reaksiyonun şematik gösterimi

4.2.2. MHAP partiküllerinin FT-IR ile karakterizasyonu

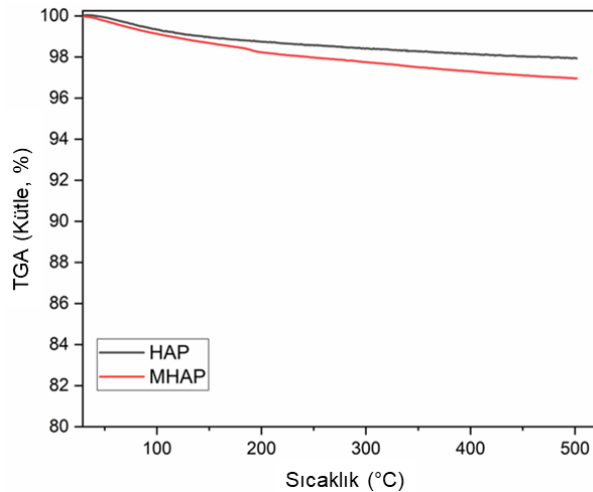
Şekil 4.5, HAP ve MPTS modifiye (MHAP) partiküllerine ait FT-IR spektrumlarını göstermektedir.



Şekil 4.5. HAP, MPTS ve MHAP'ye ait FT-IR spektrumu

HAP ve MHAP, 3569 cm^{-1} 'de -OH, $500\text{ cm}^{-1} - 650\text{ cm}^{-1}$ ve $950\text{ cm}^{-1} - 1100\text{ cm}^{-1}$ arasında sırasıyla simetrik ve asimetrik fosfat gerilmelerine sahiptir. MPTS modifikasyonundan sonra, 2908 cm^{-1} ve 2967 cm^{-1} 'de oluşan yeni pik, HAP yüzeyindeki C-H bağının asimetrik gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1217 cm^{-1} 'deki zayıf omuz Si-O-Si bağının titreşiminden kaynaklanmaktadır (Shiroud Heidari vd. 2023). Ayrıca, 1456 cm^{-1} 'de CO_3^{2-} piki ve 1082 , 1034 , 565 ve 602 cm^{-1} dalga sayısındaki pikler PO_4^{3-} 'a ait karakteristik absorpsiyon pikleri gözlenmiştir.

4.2.3. MHAP partiküllerinin TG ile karakterizasyonu



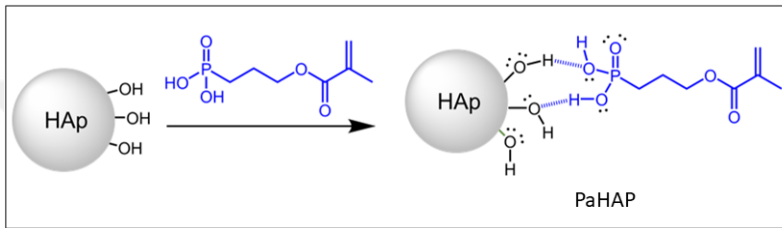
Şekil 4.6. HAP ve MHAP partiküllerine ait TG termogramı

TG grafiğinden elde edilen HAP'a ait termogram (Şekil 4.6) incelendiğinde, %2.083 oranında bir kütle kaybı gerçekleşmiştir. HAP inorganik bir malzeme olmasına

rağmen belirtilen bu değer, yapıdan uzaklaşan sudan kaynaklanmaktadır. MHAP'a ait termogram incelendiğinde ise, %3.079 oranında bir azalma gözlenmiştir. Elde edilen bu orandan HAP yapısındaki su yüzdesi çıkarıldığında, belirlenen %0.996 değerinin, %1 MPTS modifikasyonundan kaynaklandığı ve yüzey modifikasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiği görülmektedir. Literatürde, modifikasyon işleminin TG analizi ile takip edildiği çalışmalar yer almaktadır (Borum-Nicholas and Wilson 2003).

4.2.4. Fosforik asit 2-hidroksietil metakrilat ester ile yüzey modifikasyonu

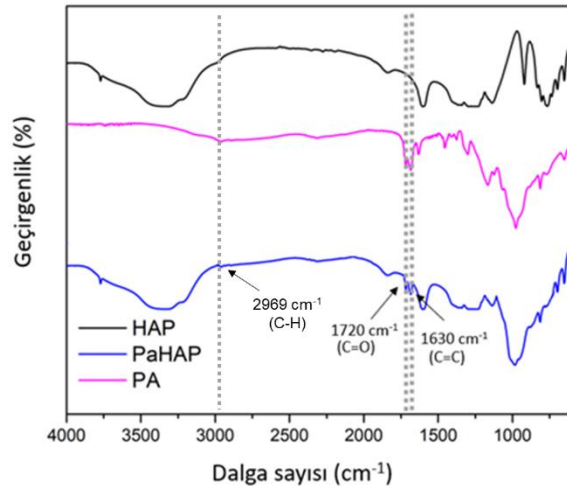
HAP partiküllerinin PA-HEMA ile yüzey modifikasyonu ağırlıkça 100:1 oranında (HAP:PA-HEMA, a/a) gerçekleştirildi. Şekil 4.7'de HAP ile PA-HEMA arasında gerçekleşen reaksiyonun temsili görseli yer almaktadır. PA-HEMA modifiye partiküllerin (PaHAP) karakterizasyonu FT-IR analizi ile gerçekleştirildi.



Şekil 4.7. HAP'nin PA-HEMA ile yüzey modifikasyonuna ait reaksiyonun şematik gösterimi

4.2.5. PaHAP partiküllerinin FT-IR ile karakterizasyonu

Şekil 4.8'de HAP ve PA-HEMA modifiye (PaHAP) partiküllerine ait FT-IR spektrumları yer almaktadır.



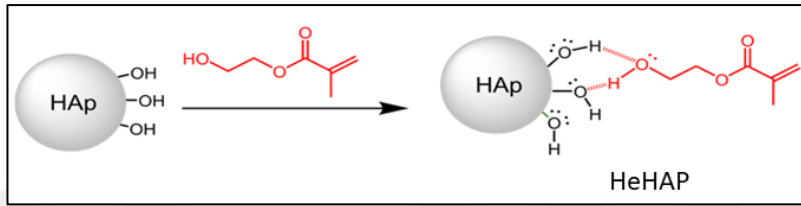
Şekil 4.8. HAP, PA-HEMA ve PaHAP'ye ait FT-IR spektrumu

HAP ve PaHAP, 3569 cm^{-1} 'de -OH, 500 cm^{-1} – 650 cm^{-1} ve 950 cm^{-1} -1100 cm^{-1} arasında sırasıyla simetrik ve asimetrik fosfat gerilmelerine sahiptir. PA-HEMA modifikasyonundan sonra, 1630 cm^{-1} ve 1720 cm^{-1} oluşan yeni pik, sırasıyla HAP yüzeyindeki C=C ve C=O bağının gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Fu vd.

2005). Bununla birlikte 2669 cm^{-1} 'de zayıf da olsa alifatik C-H gerilmesine ait pik gözlenmiştir. HAP ve PA-HEMA ile ilişkili 1200 cm^{-1} ve 900 cm^{-1} aralığında karakteristik, simetrik ve asimetrik P-O gerilmeleri gözlenmiştir.

4.2.6. 2-Hidroksietil metakrilat ester ile yüzey modifikasyonu

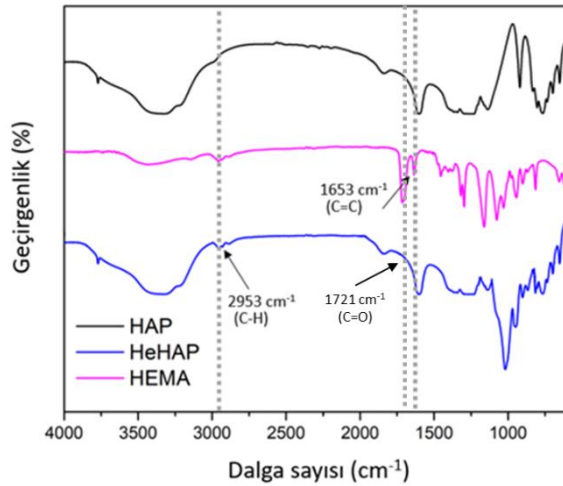
HAP partiküllerinin HEMA ile yüzey modifikasyonu ağırlıkça 100:1 oranında (HAP:HEMA, a/a) gerçekleştirildi. Şekil 4.9'da HAP ile HEMA arasında gerçekleşen reaksiyonun temsili görseli yer almaktadır. HEMA modifiye partiküllerin (HeHAP) karakterizasyonu FT-IR analizi ile gerçekleştirildi.



Şekil 4.9. HAP'nin HEMA ile yüzey modifikasyonuna ait reaksiyonun şematik gösterimi

4.2.7. HeHAP partiküllerinin FT-IR ile karakterizasyonu

Şekil 4.10'da HAP ve HEMA modifiye (HeHAP) partiküllerine ait FT-IR spektrumları yer almaktadır.



Şekil 4.10. HAP, HEMA ve HeHAP'ye ait FT-IR spektrumu

HAP ve HeHAP, 3569 cm^{-1} 'de OH^- , $500\text{ cm}^{-1} - 650\text{ cm}^{-1}$ ve $950\text{ cm}^{-1} - 1100\text{ cm}^{-1}$ arasında sırasıyla simetrik ve asimetrik fosfat gerilmelerine sahiptir. HEMA'nın yapısında 1653 cm^{-1} 'de güçlü C=C gerilmesine ait pik görülmektedir. HEMA modifikasyonundan sonra, 2953 cm^{-1} 'de oluşan yeni pik, HAP yüzeyindeki C-H bağının gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (García-Couce vd. 2021). Ayrıca 1721 cm^{-1} 'de HEMA'ya ait zayıf bir karbonil piki gözlenmiştir.

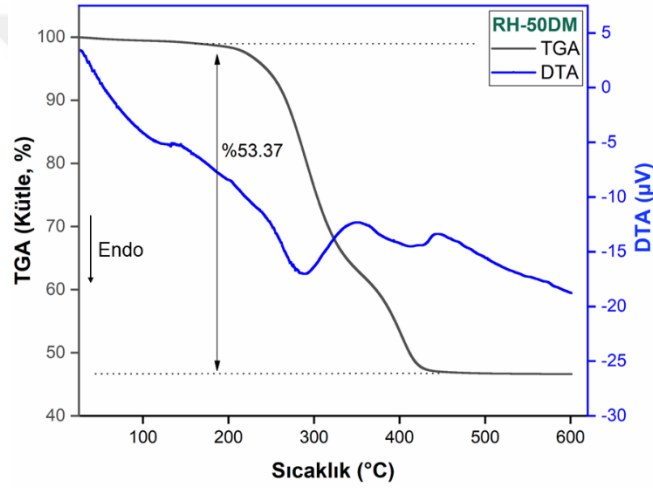
4.3. Termogravimetrik ve Diferansiyel Termal Analizler

Hazırlanan DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA içerikli, ağırlıkça 50/50 (HAP/Akrilat, (a/a)) sistemlerine ait TG/DTA analizleri eşzamanlı olarak gerçekleştirildi. Numunelerin ağırlık değişimi ve referans ile arasındaki sıcaklık farkı kontrollü bir sıcaklık programı kullanılarak ölçüldü. Elde edilen veriler doğrultusunda, kompozit sistemlere ait, kütle kaybı, camsı geçiş sıcaklıkları ve erime sıcaklıkları belirlendi.

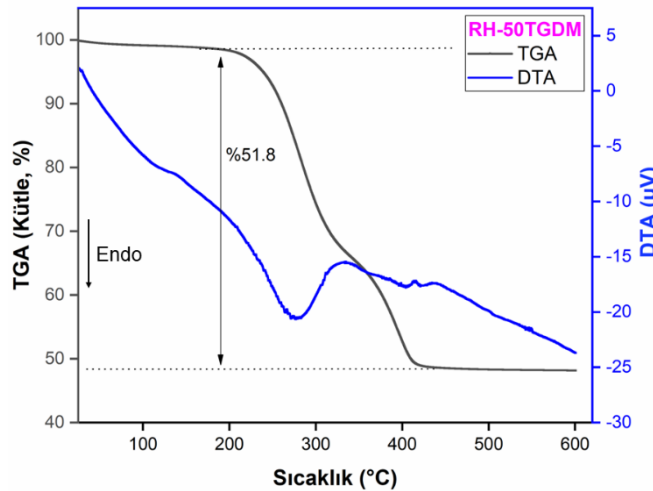
4.3.1. RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP içeren kompozit sistemler

4.3.2. RHAP/DEGDMA, RHAP/TEGDMA ve RHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

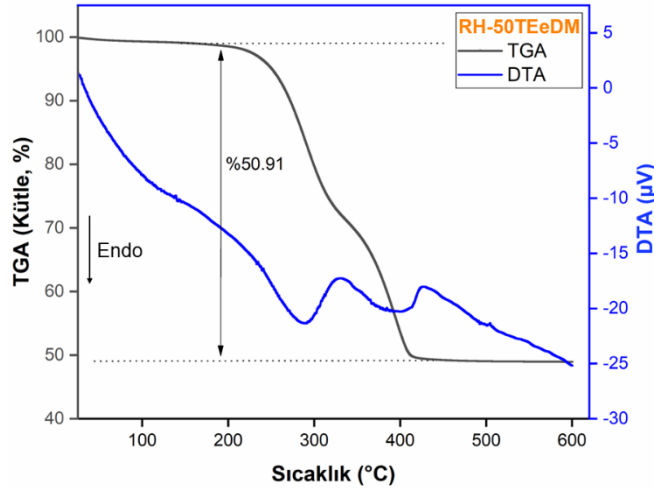
RH-50DM, RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemlerine ait sırasıyla Şekil 4.11, 4.12 ve 4.13'te termogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.11. RH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.12. RH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.13. RH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri

RH/DM, RH/TGDM ve RH/TEeDM sistemlerine ait TG/DTA eğrileri incelendiğinde, DM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 95.2-145°C sıcaklık aralığında minimum noktası 115°C olan, ikincisi, 243-351°C sıcaklık aralığında minimum noktası 288.5°C olan ve üçüncüsü 351-446°C sıcaklık aralığında minimum noktası 415.5°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TGDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 92.7-143°C sıcaklık aralığında minimum noktası 114.8°C olan, ikincisi, 240-333°C sıcaklık aralığında minimum noktası 278.2°C olan ve üçüncüsü 333-437°C sıcaklık aralığında minimum noktası 405.3°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TEeDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 98.3-140°C sıcaklık aralığında minimum noktası 104°C olan, ikincisi, 240.4-332°C sıcaklık aralığında minimum noktası 287.7°C olan ve üçüncüsü 332-428°C sıcaklık aralığında minimum noktası 396.5°C’de gözlenen pikler şeklindedir. Tüm sistemlerde gözlenen ilk endotermik pik, suyun buharlaşması sırasında absorbe edilen enerjiden kaynaklanırken (Loof vd. 2016), ikinci endotermik DTA piki polimerin sahip olduğu eterik grupların termal bozunmasına ve üçüncü endotermik DTA piki dimetakrilat gruplarının polimerleşmesi sonucu oluşan hidrokarbon temelli grupların bozunmasına karşılık gelmektedir (Moussout vd. 2016; Devangamath vd. 2020). 50/50 olarak hazırlanan sistemler için TGA termogramında görülen sırasıyla %53.4, %51.8 ve %50.9’luk önemli kütle kayıpları polimerlerin termal bozunmasını ve organik bileşenlerin ayrışmasını desteklemektedir.

Çizelge 4.2. RH-50DM, RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri

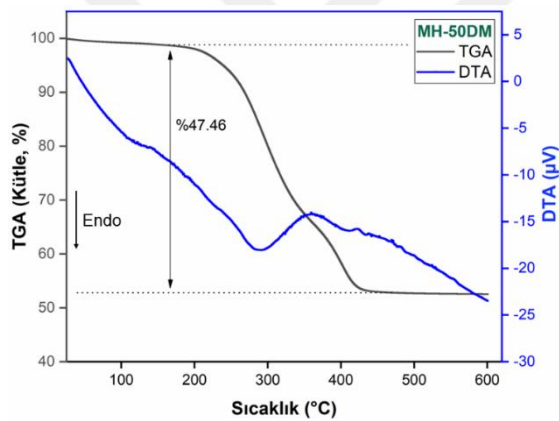
Kompozitler	TGA (%)	T _{5%} (°C)	T _{10%} (°C)	T _{50%} (°C)
RH-50DM	53.4	239.1	260.3	410.1
RH-50TGDM	51.8	244.0	267.3	411.7
RH-50TEeDM	50.9	250.7	272.1	412.2

Çizelge 4.2’de görüldüğü gibi, DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA içeren grupların termal dayanımlarının, T_{5%}, T_{10%} ve T_{50%} değerleri dikkate alındığında, sırasıyla artış gösterdiği görülmektedir. Bu durumun sebebinin, kullanılan dimetarkrilat

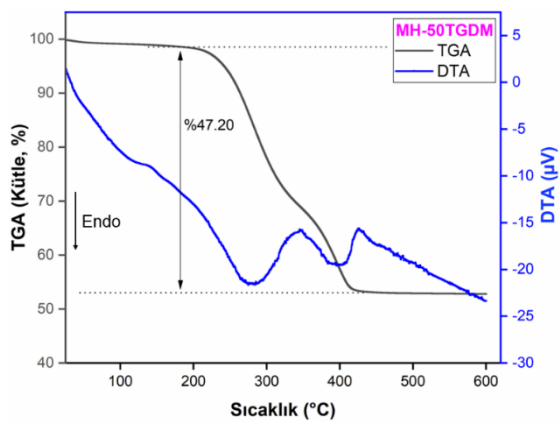
monomerlerinin artan moleköl ağırlıklarına bağılı olarak, polimer yapısının moleköl ağırlığındaki artıştan kaynaklı olduğı düşünölmektedir. Moleköl ağırlığındaki artış, polimer zincirindeki olası katlanma durumlarını artırmakta ve yapıya esneklik kazandırmaktadır. Bu durum metakril grupların daha yüksek verimle çapraz bağlanmasını tetikleyebilir. Buna ek olarak, polimer yapısında çapraz bağlanmalar ile birlikte siklizasyon reaksiyonları da meydana gelebilmektedir. Yapıdaki siklizasyon oranındaki artışın bozunmayı kolaylaştırdığı literatürde belirtilmiştir (Kannurpatti vd. 1998); fakat çapraz bağlanmalar ile birlikte gözlenen siklizasyon yapılarının, polimer yapısının moleköl ağırlığını artırabileceğı de literatürde yer almaktadır (Achilias vd. 2008). Bahsedilen durumlardan kaynaklı, DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA monomerleri içeren yapıların termal dayanımının arttığı düşünölmektedir.

4.3.3. MHAP/DEGDMA, MHAP/TEGDMA ve MHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

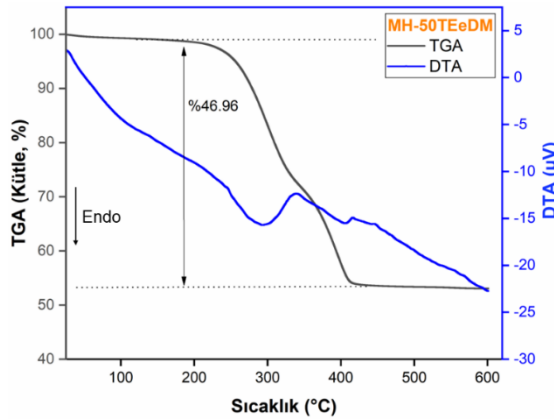
MH-50DM, MH-50TGDM ve MH-50TEeDM sistemlerine ait sırasıyla Şekil 4.14, 4.15 ve 4.16’da termogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.14. MH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.15. MH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.16. MH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri

MH/DM, MH/TGDM ve MH/TEeDM sistemlerine ait TG/DTA eğrileri incelendiğinde, DM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 91.1-142.5°C sıcaklık aralığında minimum noktası 118°C olan, ikincisi, 247.5-361.1°C sıcaklık aralığında minimum noktası 290.8°C olan ve üçüncüsü 361.1-436°C sıcaklık aralığında minimum noktası 410°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TGDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 95.9-142.5°C sıcaklık aralığında minimum noktası 117.9°C olan, ikincisi, 226.1-347.6°C sıcaklık aralığında minimum noktası 281.3°C olan ve üçüncüsü 347.6-427.4°C sıcaklık aralığında minimum noktası 399.0°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TEeDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 91.9-140.1°C sıcaklık aralığında minimum noktası 101.4°C olan, ikincisi, 246.6-340.6°C sıcaklık aralığında minimum noktası 292.5°C olan ve üçüncüsü 340.6-431.3°C sıcaklık aralığında minimum noktası 406.1°C’de gözlenen pikler şeklindedir. MH sistemlerine ait DTA eğrilerinde gözlenen ilk endotermik pik (TG analizinden de belirlenen %1.1’lik kütle kaybı), suyun buharlaşması sırasında absorbe edilen enerjiden kaynaklanırken (Loof vd. 2016; Devangamath vd. 2020), ikinci endotermik DTA piki polimerin sahip olduğu eterik grupların termal bozunmasına ve üçüncü endotermik DTA piki dimetakrilat gruplarının polimerleşmesi sonucu oluşan hidrokarbon temelli grupların bozunmasına karşılık gelmektedir (Moussout vd. 2016). 50/50 olarak hazırlanan sistemler için TG termogramında görülen sırasıyla %47.46, %47.20 ve %46.96’lık önemli kütle kayıpları polimerlerin termal bozunmasını ve organik bileşenlerin ayrışmasını ifade etmektedir. T_{5%} ve T_{10%} sıcaklık değerleri incelendiğinde, RH sistemlerinde olduğu gibi artan zincir uzunluğuna bağlı olarak termal dayanımın arttığı gözlenmektedir.

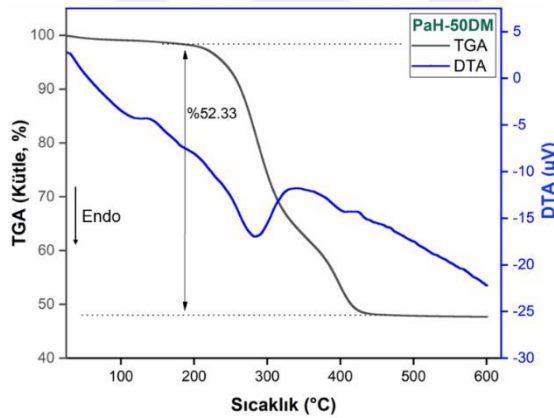
Çizelge 4.3. MH-50DM, MH-50TGDM ve MH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri

Kompozitler	TGA (%)	T _{5%} (°C)	T _{10%} (°C)	T _{50%} (°C)
MH-50DM	47.5	239.2	264.0	-
MH-50TGDM	47.2	241.9	268.5	-
MH-50TEeDM	47.0	256.2	278.9	-

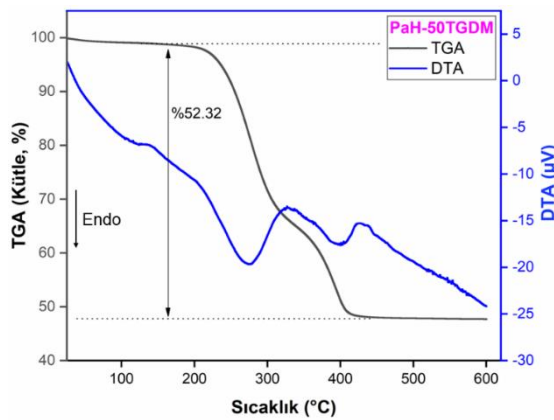
Çizelge 4.3'te görüldüğü gibi, MPTS modifikasyonunun, en uzun zincir uzunluğuna sahip TEeDM sisteminde, referans sisteme kıyasla termal dayanımının $T_{5\%}$ değeri için 250.7°C (RH-50TEeDM)'den 256.2°C (MH-50TEeDM)'ye ve $T_{10\%}$ değeri için ise 272.1°C (RH-50TEeDM)'den 278.9°C (MH-50TEeDM)'ye çıkardığı görülmektedir. MPTS ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonlarında oluşan siloksan (Si-O-Si) bağları, ve MPTS'nin polimer matriksi ile oluşturduğu çapraz bağ yapısı, termal bozunma sırasında enerjinin daha homojen şekilde dağılmasını da sağlayarak polimerin ayrışmasını geciktirir ve kompozit organik polimer bileşenlere kıyasla daha yüksek termal stabiliteye sahip olur (Tang vd. 2024). Dolayısıyla bu durum, polimer kompozitin genel termal dayanımının artırılmasında önemli bir etkidir. Artan termal dayanım, TG verilerinde daha yüksek bozunma sıcaklığı ve daha düşük ağırlık kaybı ile gözlenmektedir (Tang vd. 2024).

4.3.4. PaHAP/DEGDMA, PaHAP/TEGDMA ve PaHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

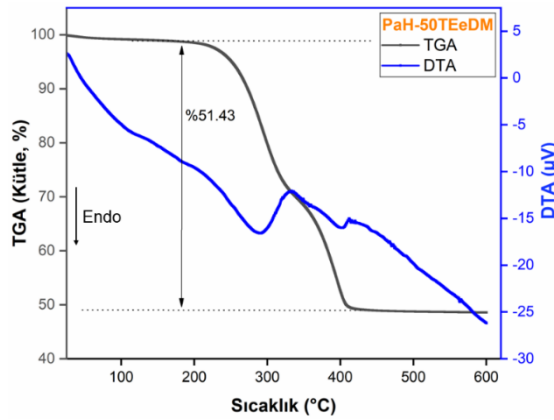
PaH-50DM, PaH-50TGDM ve PaH-50TEeDM sistemlerine ait sırasıyla Şekil 4.17, 4.18 ve 4.19'da termogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.17. PaH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.18. PaH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.19. PaH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri

PaH/DM, PaH/TGDM ve PaH/TEeDM sistemlerine ait TG/DTA eğrileri incelendiğinde, DM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 86.5-140.9°C sıcaklık aralığında minimum noktası 116.5°C olan, ikincisi, 230.9-335.8°C sıcaklık aralığında minimum noktası 284.6°C olan ve üçüncüsü 335.8-440.8°C sıcaklık aralığında minimum noktası 405.3°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TGDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 87.2-140.1°C sıcaklık aralığında minimum noktası 123.5°C olan, ikincisi, 230.9-327.9°C sıcaklık aralığında minimum noktası 276.6°C olan ve üçüncüsü 327.9-432.1°C sıcaklık aralığında minimum noktası 398.2°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TEeDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 85.7-141.7°C sıcaklık aralığında minimum noktası 109.3°C olan, ikincisi, 239.6-331.9°C sıcaklık aralığında minimum noktası 290.8°C olan ve üçüncüsü 331.9-420.3°C sıcaklık aralığında minimum noktası 402.9°C’de gözlenen pikler şeklindedir. PaH sistemlerine ait DTA eğrilerinde gözlenen ilk endotermik pik, suyun buharlaşması sırasında absorbe edilen enerjiden kaynaklanırken, ikinci endotermik DTA piki polimerin sahip olduğu eterik grupların termal bozunmasına ve üçüncü endotermik DTA piki dimetakrilat gruplarının polimerleşmesi sonucu oluşan hidrokarbon temelli grupların bozunmasına karşılık gelmektedir (Moussout vd. 2016; Devangamath vd. 2020). 50/50 olarak hazırlanan sistemler için TGA termogramında görülen sırasıyla %52.33, %52.32 ve %51.4’lük önemli kütle kayıpları polimerlerin termal bozunmasını ve organik bileşenlerin ayrışmasını ifade etmektedir.

Çizelge 4.4. PaH-50DM, PaH-50TGDM ve PaH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri

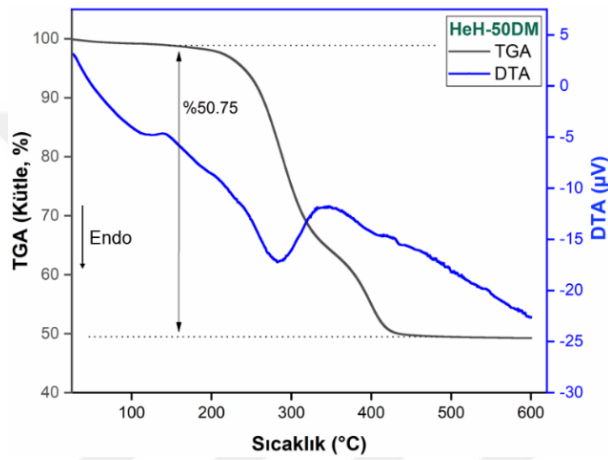
Kompozitler	TGA (%)	T _{5%} (°C)	T _{10%} (°C)	T _{50%} (°C)
PaH-50DM	52.3	235.9	255.1	404.3
PaH-50TGDM	52.3	239.9	263.9	408.3
PaH-50TEeDM	51.4	251.3	273.1	414.8

PA-HEMA modifikasyonu ile HAP yüzeyine eklenen fosfat grupları, hidrojen bağları ve iyonik etkileşimler yoluyla DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA kullanılarak

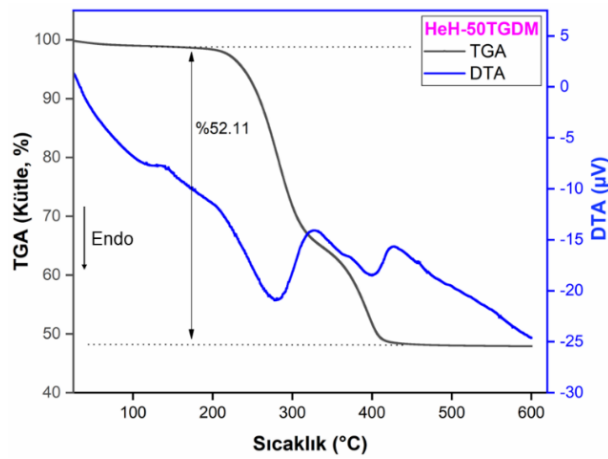
hazırlanan polimer matrisi ile güçlü bağlar kurmaktadır (Monge vd. 2014). Çizelge 4.4'te görüldüğü gibi, $T_{5\%}$, $T_{10\%}$ ve $T_{50\%}$ sıcaklık değerleri incelendiğinde, RH sistemlerinde olduğu gibi artan zincir uzunluğuna bağlı olarak termal dayanımın arttığı gözlenmektedir (Paul vd. 2016); ancak bu artış, MPTS modifiye sistemlerden daha yüksek değildir.

4.3.5. HeHAP/DEGDMA, HeHAP/TEGDMA ve HeHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

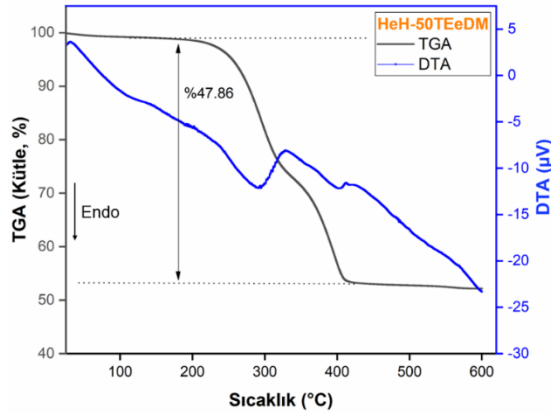
HeH-50DM, HeH-50TGDM ve HeH-50TEeDM sistemlerine ait sırasıyla Şekil 4.20, 4.21 ve 4.22'de termogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.20. HeH-50DM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.21. HeH-50TGDM sistemine ait TG/DTA eğrileri



Şekil 4.22. HeH-50TEeDM sistemine ait TG/DTA eğrileri

HeH/DM, HeH/TGDM ve HeH/TEeDM sistemlerine ait TG/DTA eğrileri incelendiğinde, DM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 84.1-140.9°C sıcaklık aralığında minimum noktası 117.9°C olan, ikincisi, 241.9-342.9°C sıcaklık aralığında minimum noktası 284.6°C olan ve üçüncüsü 342.9-432.9°C sıcaklık aralığında minimum noktası 409.2°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TGDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 88.0-141.7°C sıcaklık aralığında minimum noktası 118.0°C olan, ikincisi, 230.1-327.9°C sıcaklık aralığında minimum noktası 280.5°C olan ve üçüncüsü 327.9-428.2°C sıcaklık aralığında minimum noktası 400.5°C’de gözlenen pikler şeklindedir. TEeDM eğrilerinde gözlenen üç endotermik DTA pikinden birincisi, 88.8-142.5°C sıcaklık aralığında minimum noktası 110.9°C olan, ikincisi, 238.0-331.1°C sıcaklık aralığında minimum noktası 291.6°C olan ve üçüncüsü 331.1-421.1°C sıcaklık aralığında minimum noktası 402.1°C’de gözlenen pikler şeklindedir. HeH sistemlerine ait DTA eğrilerinde gözlenen ilk zayıf endotermik pik, suyun buharlaşması sırasında absorbe edilen enerjiden kaynaklanırken (Loof vd. 2016), ikinci endotermik DTA piki polimerin sahip olduğu eterik grupların termal bozunmasına ve üçüncü endotermik DTA piki dimetakrilat gruplarının polimerleşmesi sonucu oluşan hidrokarbon temelli grupların bozunmasına karşılık gelmektedir (Moussout vd. 2016; Devangamath vd. 2020). Eğriler incelendiğinde, 50/50 olarak hazırlanan sistemler için TGA termogramında görülen sırasıyla %50.75, %52.11 ve %47.86’lık önemli kütle kayıpları polimerlerin termal bozunmasını ve organik bileşenlerin ayrışmasını ifade etmektedir.

Çizelge 4.5. HeH-50DM, HeH-50TGDM ve HeH-50TEeDM sistemleri için çeşitli kütle kaybı sıcaklık değerleri

Kompozitler	TGA (%)	T _{5%} (°C)	T _{10%} (°C)	T _{50%} (°C)
HeH-50DM	50.7	238.8	258.5	406.6
HeH-50TGDM	52.1	240.1	263.9	434.1
HeH-50TEeDM	47.9	255.0	276.9	-

Çizelge 4.5’te görüldüğü gibi, $T_{5\%}$ ve $T_{10\%}$ sıcaklık değerleri incelendiğinde, RH sistemlerinde olduğu gibi artan zincir uzunluğuna bağlı olarak termal dayanımın arttığı gözlenmektedir, HEMA modifikasyonu ile sağlanan hidrojen bağlarının etkisiyle referans sistemle kıyasla artış gözlenirse de bu artış MPTS modifiye sistemlerin termal değerlerinden düşük olsa da PA-HEMA sistemindekilerden daha yüksek bulunmuştur.

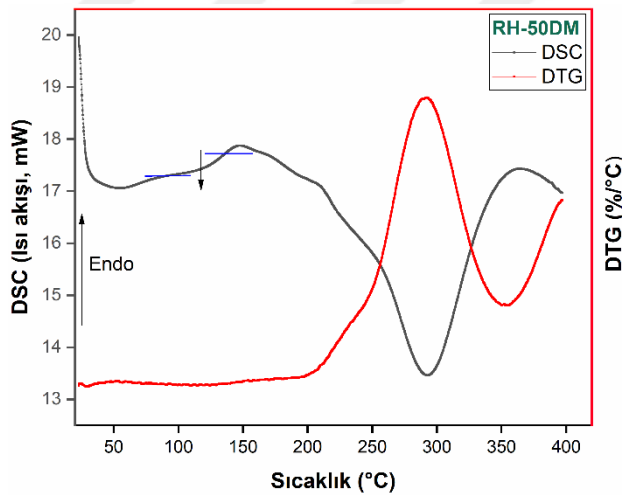
4.4. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizleri

Hazırlanan DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA içerikli, ağırlıkça 50/50 (HAP/Metakrilat, (a/a)) sistemlerine ait DSC/DTG analizleri eşzamanlı olarak gerçekleştirildi. Numunelerin ağırlık değişimi ve referans ile arasındaki sıcaklık farkı kontrollü bir sıcaklık programı kullanılarak ölçüldü. Elde edilen veriler doğrultusunda, kompozit sistemlere ait, camsı geçiş, kristalizasyon ve erime sıcaklıkları belirlendi. Kompozit, polimer içerikli örneklerin T_g sıcaklıkları, belirgin endotermik pik şeklinde değil, literatürde de yer alan bir yöntem olan, S biçimli termogramların orta noktası dikkate alınarak belirlenmiştir (Wang vd. 2013).

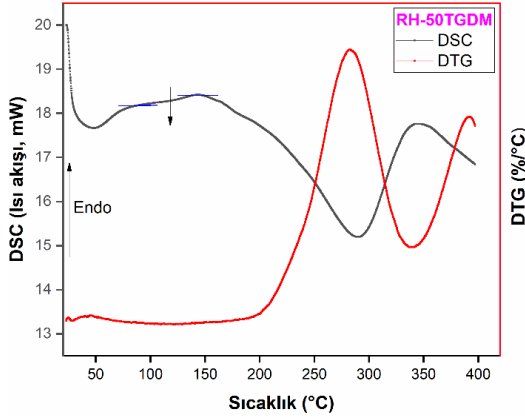
4.4.1. RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP içeren kompozit sistemler

4.4.2. RHAP/DEGDMA, RHAP/TEGDMA ve RHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

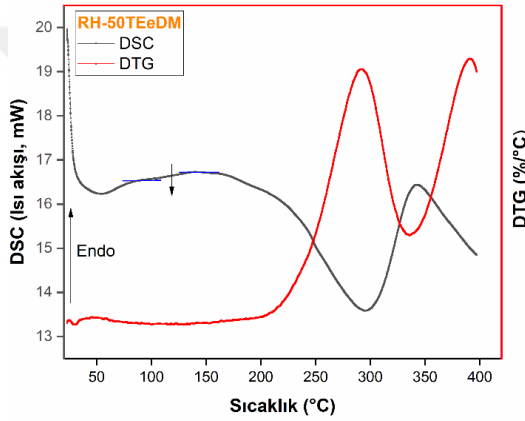
RH-50DM, RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemlerinde sırasıyla Şekil 4.23, 4.24 ve 4.25’te yer almaktadır.



Şekil 4.23. RH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.24. RH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.25. RH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri

Termogramlar incelendiğinde, 50/50 olarak hazırlanan sistemler için DSC termogramlarında görülen sırasıyla 117.1, 117.6, 119.1 sıcaklıkları camı geçiş sıcaklığı değerlerini ifade ederken, 364.2, 346.2, 343.0 değerleri bozunma sıcaklıklarını göstermektedir.

Çizelge 4.6. RH-50DM, RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} (°C) değerleri

Kompozitler	T_g (°C)	T_{deg} (°C)
RH-50DM	117.1	364.2
RH-50TGDM	117.6	346.2
RH-50TEeDM	119.1	343.0

50/50 oranda hazırlanan ve aynı miktarda, referans HAP içeren örneklerdeki değişken artan zincirliğine göre sıralanan polimer türleridir. Bölüm 4.4.1.2, 4.4.1.3 ve 4.4.1.4'te yer alan verilerde de sırasıyla MH, PaH ve HeH modifiye partikül içerikleri 50/50 oranda tutularak, aynı polimer türlerinin artan zincir uzunluğu sırasıyla T_g ve T_{deg} (°C) değerleri sunulmuştur.

Çizelge 4.6'daki veriler incelendiğinde, üç kompozit türünün de T_g ($^{\circ}\text{C}$) değerleri 117 ila 119 derece arasında değişmekte ve birbirine çok yakın bulunmuştur. HAP'nin polimer matriksinde zincir mobilitesini kısıtlayarak T_g değerinde artışa yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca, T_g değeri, polimer molekül ağırlığı ile pozitif bir korelasyona sahiptir. Polimer zincirleri uzadıkça, zincir uçlarının konsantrasyonu birim hacimde azalır ve bu da zincir uçları arasında daha az serbest hacim ile sonuçlanır, böylece T_g daha yüksek olabilmektedir (Liu and McEnnis 2022).

Bu durum, polimer-biyoseramik etkileşimlerinin güçlü olduğunun da bir göstergesidir. Öncelikle, DEGDMA sistemi ele alındığında, DSC eğrisi, yaklaşık 117.1°C 'de gözlemlenen cam geçiş sıcaklığı (T_g) ile, polimer matriksin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilecek termal özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.

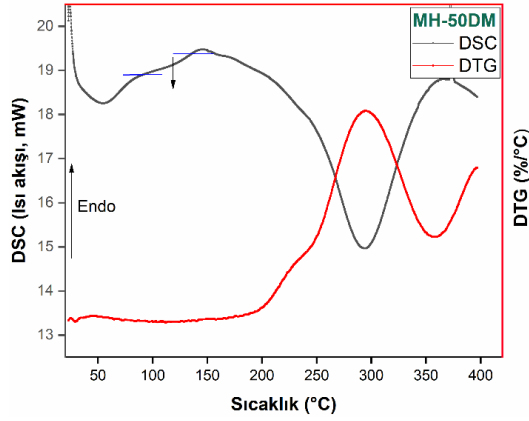
DSC grafiğinde görülen, 150°C civarında başlayan küçük endotermik omuz, malzemenin bu sıcaklıklarda termal olarak kararlı olduğunu ve yüksek sıcaklıklara dayanıklı yapısının bozulmaya başlamadan önce homojen ısı akışı sergilediğini ortaya koymaktadır. 364.2°C 'de gözlenen büyük endotermik pik ise, polimerin ana yapısının bozunma sıcaklığını işaret ederek, kompozit malzemenin sterilizasyon süreçlerinde güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

TEGDMA sistemi ise, benzer şekilde yaklaşık 117.6°C 'de cam geçiş sıcaklığı sergilerken, 150°C civarındaki küçük endotermik omuz ve 346.2°C 'deki büyük endotermik pik, DEGDMA sistemi ile paralellik göstermektedir. Ancak, TEGDMA sisteminde gözlenen daha belirgin ve keskin endotermik pikler, bu sistemin termal bozunma davranışlarının daha net olduğunu ve yüksek sıcaklıklarda daha belirgin faz geçişleri yaşayabileceğini göstermektedir. Bu özellikler, TEGDMA sisteminin biyomedikal uygulamalarda yüksek sıcaklıklara dayanımını ve termal stabilitesini desteklemektedir.

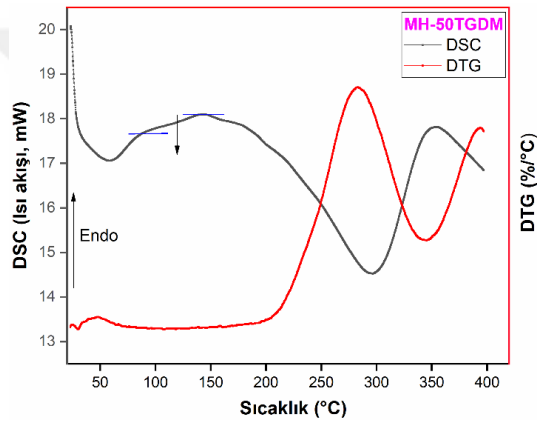
TEeGDMA (TEeDM) sistemi de yaklaşık 119.1°C 'de T_g sergileyerek, DEGDMA ve TEGDMA sistemleri ile benzer termal özellikler sunmaktadır. Bununla birlikte, 150°C civarı ve 343.0°C 'de gözlemlenen endotermik piklerin daha yayvan ve geniş olması, TEeDM sisteminin termal bozulma süreçlerinin daha kademeli ve homojen olduğunu göstermektedir. Bu durum, TEeDM sisteminin yüksek sıcaklıklarda daha kararlı bir termal davranış sergileyebileceğini ve uzun süreli ısı maruziyetine karşı daha dirençli olabileceğine işaret etmektedir.

4.4.3. MHAP/DEGDMA, MHAP/TEGDMA ve MHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

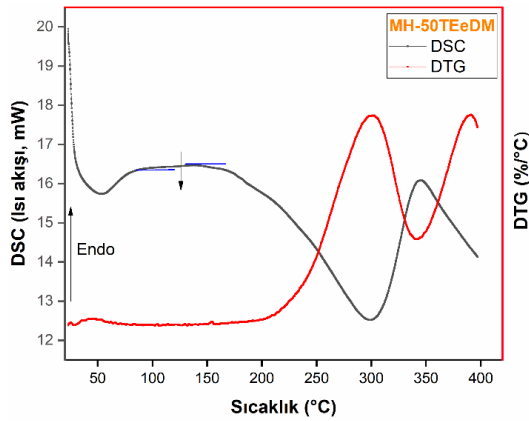
MH-50DM, MH-50TGDM ve MH-50TEeDM sistemlerinde sırasıyla Şekil 4.26, 4.27 ve 4.28'de yer almaktadır.



Şekil 4.26. MH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.27. MH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.28. MH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri

Çizelge 4.7. MH-50DM, MH-50TGDM ve MH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} (°C) değerleri

Kompozitler	T_g (°C)	T_{deg} (°C)
MH-50DM	120.2	368.5
MH-50TGDM	120.7	354.2
MH-50TEeDM	126.1	346.2

Çizelge 4.7'deki veriler incelendiğinde, MH partikülleri içeren kompozitlerin T_g değerlerinde, referans sisteme kıyasla belirgin bir artış gözlenmektedir. MH-50TEeDM kompoziti, en yüksek T_g değerine sahiptir. Bu durum, MPTS yüzey modifikasyonun, polimer matriksi ile güçlü bağlar oluşturması ve polimer zincirinin mobilitesini kısıtlamasından kaynaklanmaktadır, literatürde yüzey modifikasyonunun polimerlerin T_g değerini artırdığı bilgisi yer almaktadır (Shin vd. 2008).

T_g sıcaklık değerindeki artan bu eğilim, polimer ağ yapısının moleküler düzeydeki hareketlilik ve brownian hareketliliğin azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Meydana gelen çapraz bağlanmalar polimer yapısındaki hareketlilik için aktivasyon enerjisini artırmakta ve bunun sonucu olarak da T_g sıcaklığında artış gözlenmektedir (Fleischhaker vd. 2014). MH-50DM sisteminde gözlenen bozunma sıcaklığı 368.5°C'dir ve RH-50DM sistemine göre (364.2°C) daha yüksektir; bu da MPTS modifikasyonunun polimer matriksi üzerinde termal stabiliteyi artırdığını işaret etmektedir.

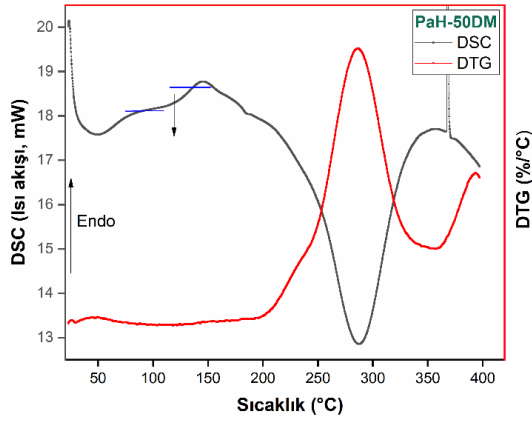
MH-50TGDM sistemi için ise bozunma sıcaklığı 354.2°C ile RH-50TGDM'ye (346.2°C) göre daha yüksektir, bu da modifikasyonun polimer zincirlerinin termal stabilitesini artırdığını göstermektedir.

MH-50TEeDM sistemi değerlendirildiğinde, bozunma sıcaklığı değeri 346.2°C olup RH-50TEeDM'ye (343.0°C) göre daha yüksektir. Elde edilen veriler, MPTS modifikasyonunun genel olarak termal stabiliteyi artırdığını ortaya koymaktadır. MPTS modifikasyonu, polimer zincirler arası etkileşimleri güçlendirerek, camsı geçiş sıcaklıklarında ve termal bozunma sıcaklıklarında belirgin bir artış sağlamıştır.

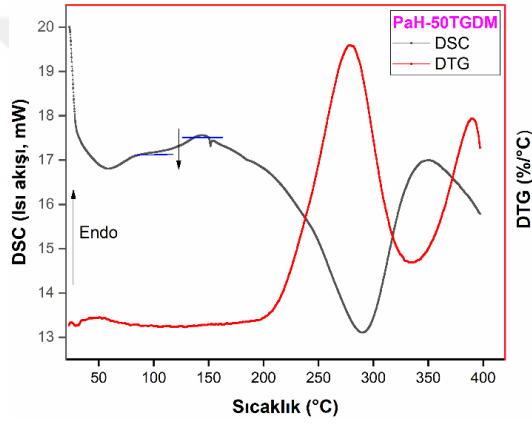
Bu değişiklikler, MH sistemlerinin biyomedikal uygulamalar için daha uygun termal özellikler sergilemesini sağlamakta ve modifikasyonun polimer yapı üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir (Bucholz vd. 1987; Szlachta vd. 2021).

4.4.4. PaHAP/DEGDMA, PaHAP/TEGDMA ve PaHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

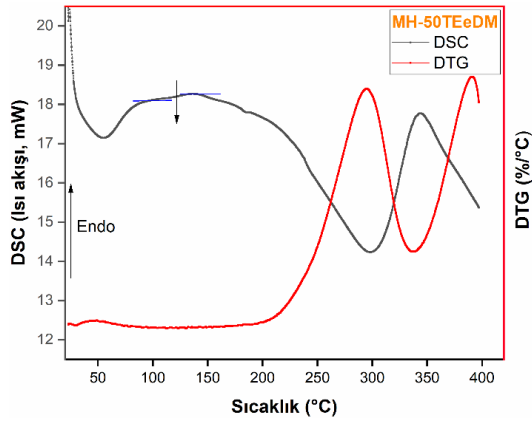
PaH-50DM, PaH-50TGDM ve PaH-50TEeDM sistemlerinde sırasıyla Şekil 4.29, 4.30 ve 4.31'de yer almaktadır.



Şekil 4.29. PaH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.30. PaH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.31. PaH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri

Çizelge 4.8. PaH-50DM, PaH-50TGDM ve PaH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} ($^{\circ}\text{C}$) değerleri

Kompozitler	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	T_{deg} ($^{\circ}\text{C}$)
PaH-50DM	119.2	356.8
PaH-50TGDM	122.3	353.6
PaH-50TEeDM	121.8	345.2

Çizelge 4.8'deki veriler incelendiğinde, modifikasyonun kompozit sistemler üzerindeki termal kararlılığını geliştirmedeki etkisi burada da gözlenmektedir. PaH partikülleri katkılanarak hazırlanan kompozitlerin T_g değerleri 119.2 ila 122.3 $^{\circ}\text{C}$ aralığında değişmektedir. PaH-50DM sisteminde, 356.8 $^{\circ}\text{C}$ 'de gözlenen bozunma sıcaklığı, RH-50DM (364.2 $^{\circ}\text{C}$) ve MH-50DM (368.5 $^{\circ}\text{C}$) sistemlerine göre daha düşüktür; bu da PA-HEMA modifikasyonunun polimer matriksi üzerinde termal stabiliteyi bir miktar azalttığını göstermektedir.

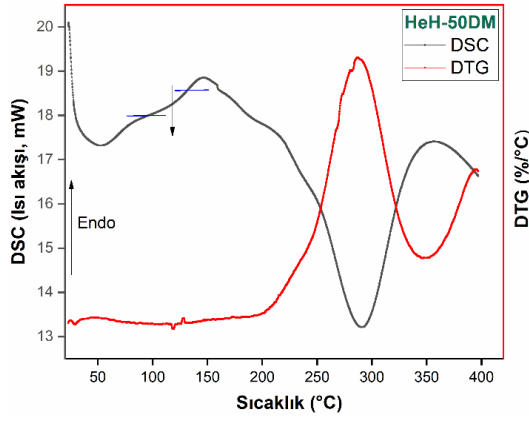
PaH-50TGDM sisteminin bozunma sıcaklığı, 353.6 $^{\circ}\text{C}$ ile RH-50TGDM'ye (346.2 $^{\circ}\text{C}$) göre daha yüksek, ancak MH-50TGDM'ye (354.2 $^{\circ}\text{C}$) göre biraz daha düşüktür, bu da PA-HEMA modifikasyonunun polimer zincirlerinin termal stabilitesini artırdığını, ancak MPTS kadar etkili olmadığını göstermektedir.

PaH-50TEeDM sisteminde ise, bozunma sıcaklığı 345.2 $^{\circ}\text{C}$ olup RH-50TEeDM'ye (343.0 $^{\circ}\text{C}$) göre daha yüksek, ancak MH-50TEeDM'ye (346.2 $^{\circ}\text{C}$) göre daha düşüktür, bu da PA-HEMA modifikasyonunun bu sistemde termal stabiliteyi hafif bir şekilde artırdığını ancak MPTS kadar etkili olmadığını gösterir.

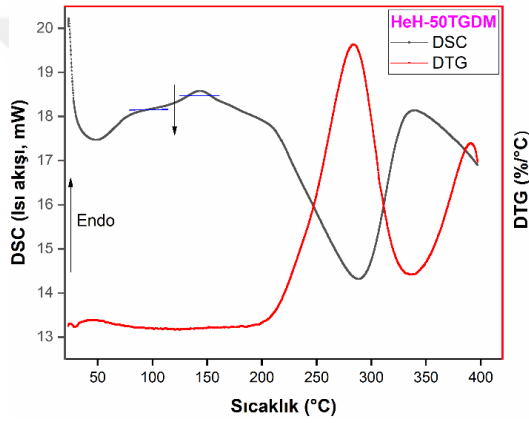
DSC verilerinden elde edilen değerler, PA-HEMA modifikasyonunun genel olarak termal stabiliteyi bir miktar artırdığını, ancak MPTS modifikasyonuna kıyasla daha az etkili olduğunu ortaya koymaktadır. PA-HEMA modifikasyonu, polimer zincirler arası etkileşimleri güçlendirerek termal stabiliteyi artırsa da, MPTS modifikasyonunun sağladığı kadar yüksek bir artış sağlamamaktadır. Ancak, bu değişiklikler, PaH sistemlerinin hala biyomedikal uygulamalar için uygun termal özellikler sergilediğini göstermekte ve modifikasyonların polimer yapı üzerindeki etkilerini değerlendirmede önemli sonuçlar sunmaktadır.

4.4.5. HeHAP/DEGDMA, HeHAP/TEGDMA ve HeHAP/TEeGDMA içeren kompozit sistemler

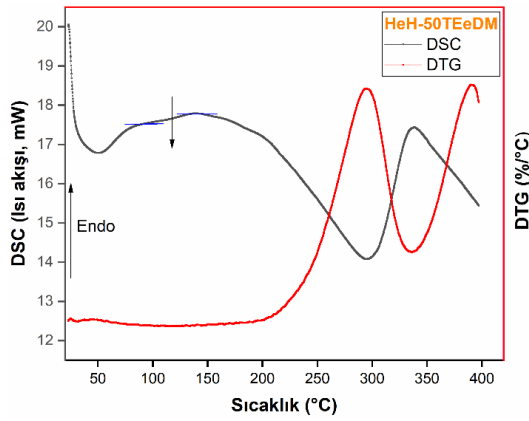
HeH-50DM, HeH-50TGDM ve HeH-50TEeDM sistemlerinde sırasıyla Şekil 4.32, 4.33 ve 4.34'te yer almaktadır.



Şekil 4.32. HeH-50DM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.33. HeH-50TGDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri



Şekil 4.34. HeH-50TEeDM sistemine ait DSC/DTG eğrileri

Çizelge 4.9. HeH-50DM, HeH-50TGDM ve HeH-50TEeDM sistemleri için T_g ve T_{deg} ($^{\circ}\text{C}$) değerleri

Kompozitler	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	T_{deg} ($^{\circ}\text{C}$)
HeH-50DM	118.6	357.4
HeH-50TGDM	120.7	342.0
HeH-50TEeDM	118.6	338.8

Çizelge 4.9'daki veriler incelendiğinde, modifikasyonun kompozit sistemler üzerindeki termal kararlılığını geliştirmedeki etkisi burada da gözlenmektedir. HeH partikülleri içeren kompozit sistemlere ait T_g değerleri 118.6°C ile 120.7°C arasında değişiklik göstermektedir, tüm polimer sistemleri, referans sisteme kıyasla daha yüksek T_g değerine sahiptir. Burada, en yüksek T_g değeri HeH-50TGDM sisteminde gözlenmektedir. HeH-50DM sistemi değerlendirildiğinde, bozunma sıcaklığı 357.4°C olup, RH-50DM'ye (364.2°C) kıyasla daha düşük, PaH-50DM'ye (356.8°C) kıyasla yakın ve MH-50DM'ye (368.5°C) göre daha düşüktür. Bu durum, HEMA modifikasyonunun, kompozitlerin termal stabilitesini artırmakla birlikte, MPTS kadar güçlü olmadığını ortaya koymaktadır. HeH-50TGDM sistemi, 342.0°C 'de bozulma sıcaklığına sahip olup, RH-50TGDM (346.2°C) ve PaH-50TGDM (353.6°C) ile karşılaştırıldığında daha düşük termal stabilite sergiler, bu da HEMA modifikasyonunun TEGDMA sistemi üzerinde en düşük etkiye sahip olduğunu göstermektedir. HeH-50TEeDM sisteminin bozunma sıcaklığı ise 338.8°C olup, RH-50TEeDM (343.0°C), PaH-50TEeDM (345.2°C) ve MH-50TEeDM (346.2°C) sistemlerine kıyasla en düşük stabiliteyi göstermektedir. Bu bulgular, HEMA modifikasyonunun polimer zincirleri arasında daha zayıf çapraz bağlanma ve etkileşimler sağladığını, dolayısıyla termal stabiliteyi sınırlı bir şekilde artırdığını kanıtlamaktadır. MPTS yüzey modifikasyonu, polimer zincirleri arasında güçlü etkileşimler ve çapraz bağlanma sağlayarak termal stabiliteyi belirgin şekilde artırırken, HEMA modifikasyonu bu etkide yetersiz kalmaktadır. Bu durum, MPTS modifikasyonunun biyomedikal uygulamalarda üstün termal stabilite ve güvenilir performans sağladığını vurgularken, HEMA'nın daha sınırlı bir katkı sağladığını göstermektedir. DSC verilerinden elde edilen sonuçlar, HAP bazlı kompozitlerin içerdiği monomer türlerinin ve HAP yüzey modifikasyonunun polimer matriks üzerindeki kritik rolünü ve uygulama potansiyelini açıkça ortaya koymaktadır.

4.5. Yapay Vücut Sıvısı İçerisinde Ağırlık Kaybı Testi

Hazırlanan, referans ve modifiye HAP partiküllerini içeren, DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA monomerlerini içeren kompozitlerin 50/50, 60/40 ve 70/30 oranlarındaki tüm sistemlerin yapay vücut sıvısındaki davranışı hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla SBF çözeltileri hazırlandı. 1 litre SBF çözeltisi hazırlamak için; 8 g NaCl, 0,4 g KCl, 0,14 g CaCl_2 , 0,06 g $\text{Mg}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,06 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,35 g NaHCO_3 , 1,00 g glukoz, 0,60g KH_2PO_4 ve 0,1 g $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bir behere tartılarak bir miktar saf suda çözünmesi sağlandı. Daha sonra 1L'lik balon jöjeye alındı ve üzeri saf su ile 1L olacak şekilde tamamlandı. Hazırlanan biyokompozit malzemeler, 3 paralel örnek ile test gerçekleştirilmek üzere, bu sıvı içerisinde 30 gün 37°C sıcaklıktaki etüv ortamında bekletildi. Kompozitlerin SBF çözeltisine bırakılmadan önce ve bu sıvıdan çıkarıldıktan sonra başlangıça göre ağırlıklarında değişim olup olmadığı araştırıldı.

Referans ve modifiye HAP partiküllerini içeren, DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA monomerleri kullanılarak 50/50, 60/40 ve 70/30 oranlarında hazırlanan sistemlere ait veriler Çizelge 4.10'da yer almaktadır.

Çizelge 4.10. Kompozit sistemlere ait SBF testi sonrası ağırlık kaybı değişimleri

Kompozit Türü	% Azalma	Kompozit Türü	% Azalma
RH-50DM	0,982±0,04	MH-50DM	0,802±0,35
RH-60DM	0,831±0,07	MH-60DM	0,788±0,24
RH-70DM	0,610±0,10	MH-70DM	0,825±0,10
RH-50TGDM	0,845±0,12	MH-50TGDM	1,104±0,34
RH-60TGDM	1,796±0,15	MH-60TGDM	0,831±0,10
RH-70TGDM	0,938±0,28	MH-70TGDM	1,117±0,24
RH-50TEeDM	1,958±0,45	MH-50TEeDM	2,703±0,49
RH-60TEeDM	1,700±0,29	MH-60TEeDM	2,505±0,41
RH-70TEeDM	1,837±0,71	MH-70TEeDM	1,850±0,51

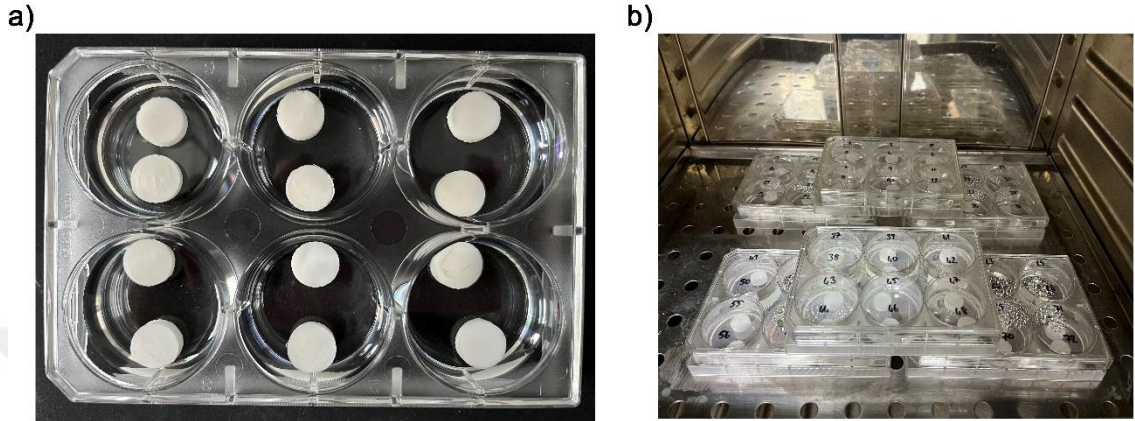
Kompozit Türü	% Azalma	Kompozit Türü	% Azalma
PaH-50DM	1,250±0,32	HeH-50DM	1,521±0,90
PaH-60DM	0,602±0,30	HeH-60DM	0,502±0,24
PaH-70DM	0,675±0,17	HeH-70DM	0,600±0,46
PaH-50TGDM	0,995±0,28	HeH-50TGDM	0,745±0,10
PaH-60TGDM	0,767±0,11	HeH-60TGDM	0,368±0,14
PaH-70TGDM	0,745±0,40	HeH-70TGDM	0,626±0,47
PaH-50TEeDM	2,346±0,56	HeH-50TEeDM	1,696±0,49
PaH-60TEeDM	1,867±0,27	HeH-60TEeDM	1,748±0,26
PaH-70TEeDM	1,994±0,77	HeH-70TEeDM	1,809±0,54

Çizelge 4.10'daki ağırlık kaybı değerleri incelendiğinde, elde edilen veriler, monomer seçiminin ve HAP modifikasyonunun kompozitlerin bozunma davranışını önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. TEeGDMA içeren kompozitlerde daha yüksek ağırlık kaybı yönündeki tutarlı eğilim görülmektedir. TEeGDMA'nın polimerleştirilmesi ile polimer ağırlığının artan hidrofilikliği ve esnekliğinin daha hızlı hidroliz ve bozunmaya önemli ölçüde katkıda bulunduğu söylenebilir. Dolayısıyla, daha yüksek bozunma oranı, hızlı emilim ve doğal kemik dokusuyla değiştirilmesini gerektiren uygulamalar için tercih edilebilir bir durumdur. Buna karşılık DEGDMA ve TEGDMA monomerleri içeren sistemler daha fazla stabilite sunmaktadır.

MPTS modifikasyonu arayüzey bağlanmasını ve termal stabiliteyi artırmıştır; ancak yine de hidrofilik matrikslerde önemli ölçüde bozunma davranışı sergilemiştir. Bununla birlikte, özellikle TEeGDMA gibi daha hidrofilik matrikslerde, SBF'ye uzun süreli maruz kalma durumunda silan bağlarının hidrolizi gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle en yüksek kütle kaybı MH-50TEeDM, MH-60TEeDM ve MH-70TEeDM sistemlerinde gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu modifikasyonlara sahip kompozitler, SBF ile artan etkileşim nedeniyle hidrolitik bozunmayı teşvik ederek daha yüksek ağırlık kaybına sahip olma eğilimindedir.

4.6. Monomer Salım Analizi

Hazırlanan kompozit örneklerin, Şekil 4.35'te görüldüğü gibi simüle vücut sıvısı (SBF) içerisinde 37°C'de 30 gün süreyle bekletilmesiyle salınan DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA monomerlerinin salım miktarı (%) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.



Şekil 4.35. SBF çözeltisinde bekletilen örneklere ait a) Üstten; b) Etüv içerisinden görsellerine ait fotoğraflar

4.6.1. DEGDMA içeren sistemlere ait monomer salım analizleri

DEGDMA'ya RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP partiküllerinin 50/50, 60/40 ve 70/30 (DEGDMA:Modifiye HAP) oranlarında katkılanmasıyla hazırlanan kompozit malzemelere ait % cinsinden DEGDMA monomerine ait 30 günün sonundaki salım değerleri Çizelge 4.11'de yer almaktadır.

Çizelge 4.11. DEGDMA monomerine ait tüm sistemlerdeki salım miktarları

Kompozit Türü	Geri kazanım (%)	Konsantrasyon (mg/L)/20 ml SBF	Alan	Salım miktarı (mg)	Salım oranı (%)
RH-50DM	99.96±1.03	26.925	1747267	0.538±0.012	0.0274
RH-60DM		22.661	1469404	0.453±0.014	0.0272
RH-70DM		10.823	697985	0.216±0.019	0.0119
MH-50DM		8.904	572867	0.178±0.011	8.626x10 ⁻³
MH-60DM		17.587	1138750	0.352±0.021	0.0197
MH-70DM		10.002	644446	0.200±0.018	0.0125
PaH-50DM		26.019	1688250	0.520±0.017	0.0252
PaH-60DM		13.702	885535	0.274±0.023	0.0154
PaH-70DM		15.039	972732	0.301±0.028	0.0188
HeH-50DM		25.097	1628141	0.501±0.016	0.0259
HeH-60DM		24.649	1598983	0.493±0.019	0.0283
HeH-70DM		10.564	681079	0.211±0.021	0.0134

Literatürde, HAP yüzey modifikasyon işleminin, HAP ile polimer matriks arasındaki etkileşimleri iyileştirerek monomer salımını azalttığı belirtilmektedir (Wang vd. 2011). RH-50DM sistemi, herhangi bir yüzey modifikasyonu işlemi olmaması nedeniyle diğer sistemlere kıyasla daha yüksek DEGDMA monomer salımı göstermiştir.

Referans sistemlerde, monomer oranındaki artışa bağlı olarak DEGDMA salımının azaldığı gözlenmektedir. Bu durum, daha düşük miktardaki HAP içeriğinin monomer matriksin bütünlüğünü artırarak salımı engellemesi ile açıklanabilmektedir (Pfeifer vd. 2011).

Literatürle uyumlu olarak, MPTS modifikasyonu, yüzeyde kovalent bağlar oluşturarak DEGDMA'nın salımını en fazla azaltan modifikasyon türüdür (Szczesio-Wlodarczyk vd. 2020). MH-50DM sistemi, tüm sistemler içerisinde en az monomer salım davranışı sergilemesine rağmen, MH-60DM sisteminde MH-50DM sistemine kıyasla DEGDMA salımında bir miktar artış görülmektedir. Bu durum, modifikasyonun optimum seviyede etkili olabileceğini ve daha düşük ya da daha yüksek HAP içeriğinde etkinliğin azalabileceğini göstermektedir. PA-HEMA modifikatör türü incelendiğinde, PA-HEMA'nın DEGDMA salımını azalttığı verilerden görülmektedir. En düşük salım miktarı ise 60/40 oranında gözlenmektedir.

50/50 ve 70/30 oranlarında daha yüksek salım miktarlarının gözlenmesi, PA-HEMA'nın etkinliğinin optimum bir HAP içeriğinde daha fazla olduğunu göstermektedir. HEMA modifikasyonu da MPTS ve PA-HEMA kadar etkili olmasa da DEGDMA salımını azaltmada etkili bulunmuştur. 60/40 oranında en yüksek salım oranı gözlenirken, 50/50 ve 70/30 oranlarında daha düşük salım miktarları gözlenmiştir. Sonuç olarak, tüm modifikatörler arasında DEGDMA salımını en fazla azaltan modifikatör türü MPTS'tir. MPTS'nin yüzeyde kovalent bağlar oluşturmamasının, salımı önemli ölçüde engellediği düşünülmektedir. PA-HEMA ve HEMA modifikatör türleri, DEGDMA salımını azaltmada etkili olsa da, MPTS kadar etkili değildir.

Bielecka-Kowalska ve arkadaşları tarafından, DEGDMA monomerinin genotoksik etkisinin, komet testinin alkali versiyonu ile değerlendirildiği bir çalışmadan elde edilen sonuçlar, DEGDMA'nın %0.121 seviyesinden itibaren kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık gösterdiğini belirtmiştir (Bielecka-Kowalska vd. 2018). Çizelge 4.11'de yer alan DEGDMA monomer salımına ait veriler, genotoksik etki düzeyinden çok düşük bulunmuştur.

4.6.2. TEGDMA içeren sistemlere ait monomer salım analizleri

TEGDMA'ya RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP partiküllerinin 50/50, 60/40 ve 70/30 (TEGDMA:Modifiye HAP) oranlarında katkılanmasıyla hazırlanan kompozit malzemelere ait % cinsinden TEGDMA monomerine ait 30 günün sonundaki salım değerleri Çizelge 4.12'de yer almaktadır.

Çizelge 4.12. TEGDMA monomerine ait tüm sistemlerdeki salım miktarları

Kompozit Türü	Geri kazanım (%)	Konsantrasyon (mg/L)/20 ml SBF	Alan	Salım miktarı (mg)	Salım oranı (%)
RH-50TM	97.93±3.14	2.9065	152097	0.058±0.013	2.848x10 ⁻³
RH-60TM		3.6124	198462	0.072±0.015	4.008x10 ⁻³
RH-70TM		1.4020	53284	0.028±0.018	1.625x10 ⁻³
MH-50TM		2.0535	96073	0.041±0.015	1.799x10 ⁻³
MH-60TM		3.2417	174118	0.064±0.019	2.991x10 ⁻³
MH-70TM		1.1363	35834	0.022±0.012	1.381x10 ⁻³
PaH-50TM		4.9448	285974	0.098±0.012	4.776x10 ⁻³
PaH-60TM		3.2429	174192	0.064±0.018	3.556x10 ⁻³
PaH-70TM		2.0157	93590	0.040±0.015	2.268x10 ⁻³
HeH-50TM		4.8942	282654	0.097±0.022	4.904x10 ⁻³
HeH-60TM		2.1086	99697	0.042±0.021	2.358x10 ⁻³
HeH-70TM		1.2218	41447	0.024±0.019	1.376x10 ⁻³

TEGDMA salım verileri doğrultusunda, referans sistemlerde, monomer oranındaki artışa bağlı olarak 70/30 oranda TEGDMA salım miktarında en fazla azalma gözlenmiştir. MPTS modifikasyonu ise tüm sistemler arasında, monomer salımını en fazla azaltan modifikatör türüdür. DEGDMA sisteminde olduğu gibi, TEGDMA sisteminde de 60/40 oranda hazırlanan MH-60TM sisteminde monomer salımında artış gözlenmiştir. Bu durum, modifikasyonun optimum seviyede etkili olabileceğini ve daha düşük veya daha yüksek HAP içeriğinde etkinliğin azalabileceğini göstermektedir. PA-HEMA modifikasyonu da TEGDMA monomer salımını azaltmıştır. En düşük salım miktarı DEGDMA sisteminde de gözlemlendiği gibi, 60/40 oranında gözlenmiştir. 50/50 ve 70/30 oranlarında daha yüksek salım miktarları görülmektedir, bu durum da PA-HEMA modifikatör türünün etkinliğinin, optimum bir HAP içeriğinde daha fazla olduğunu göstermektedir.

HEMA modifikasyonu da TEGDMA salımını azaltmada etkili bulunmuştur; ancak MPTS ve PA-HEMA kadar monomer salımında etkililik göstermemiştir. 60/40 (HeH-60TM) oranında en yüksek salım oranı sergilenirken, 50/50 (HeH-50TM) ve 70/30 (HeH-70TM) oranlarında daha düşük salım miktarları gözlenmektedir. Mavroganatu vd. tarafından, insan gingival fibroblastları (HGFs) üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, sitotoksikite testi sonucu TEGDMA'nın ~%1.43 oran ve üzerinde sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Mavroganatu vd. 2010). HDCs hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise, TEGDMA'nın %0.859 seviyesi ve üzerinde, kontrol grubuna kıyasla apoptozun arttığı belirlenmiştir (Öncel Torun vd. 2017). DNA hasar tespiti için alkali komet testi gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise TEGDMA'nın %0.286 konsantrasyonda insan lenfositlerinde ve RAW264.7 makrofajlarında, %2.863 konsantrasyonda ise CHO hücrelerinde DNA hasarını önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (Wisniewska-Jarosinska vd. 2011; Lottner vd. 2013). Çizelge 4.12'de de görüldüğü gibi, tez çalışması kapsamında elde edilen TEGDMA % salım oranları literatürde yer alan sitotoksik değerlere kıyasla oldukça düşüktür.

4.6.3. TEeGDMA içeren sistemlere ait monomer salım analizleri

TEeGDMA'ya RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP partiküllerinin 50/50, 60/40 ve 70/30 (TEeGDMA:Modifiye HAP) oranlarında katkılanmasıyla hazırlanan kompozit malzemelere ait % cinsinden TEeGDMA monomerine ait 30 günün sonundaki salım değerleri Çizelge 4.13'te yer almaktadır.

Çizelge 4.13. TEeGDMA monomerine ait tüm sistemlerdeki salım miktarları

Kompozit Türü	Geri kazanım (%)	Konsantrasyon (mg/L)/20 ml SBF	Alan	Salım miktarı (mg)	Salım oranı (%)
RH-50TEeM	99.93±1.04	1.3382	79858	0.027±0.016	1.411x10 ⁻³
RH-60TEeM		1.9471	119539	0.039±0.018	2.149x10 ⁻³
RH-70TEeM		0.6966	38044	0.014±0.011	8.798x10 ⁻⁴
MH-50TEeM		0.3014	12295	6.028x10 ⁻³ ±0.022	3.639x10 ⁻⁴
MH-60TEeM		0.6129	32592	0.012±0.015	6.863x10 ⁻⁴
MH-70TEeM		0.3785	17334	7.570x10 ⁻³ ±0.014	4.672x10 ⁻⁴
PaH-50TEeM		0.7834	43703	0.015±0.018	8.421x10 ⁻⁴
PaH-60TEeM		1.6615	100928	0.033±0.021	1.730x10 ⁻³
PaH-70TEeM		0.8182	45974	0.016±0.016	1.092x10 ⁻³
HeH-50TEeM		0.4932	24795	9.864x10 ⁻³ ±0.024	4.961x10 ⁻⁴
HeH-60TEeM		0.7400	40877	0.014±0.019	7.427x10 ⁻⁴
HeH-70TEeM		1.1100	64990	0.022±0.023	1.205x10 ⁻³

TEeGDMA sisteminde de, DEGDMA ve TEGDMA sistemlerinde olduğu gibi referans gruplarda monomer oranı arttıkça TEeGDMA salımında azalma gözlenmektedir. MPTS modifikatör türü, TEeGDMA sisteminde, 50/50 (MH-50TEeDM) oranda en yüksek etkinliği gösteren sistemdir. 60/40 (MH-60TEeDM) oranda ise monomer salımında artış gözlenmektedir. Bu durum, DEGDMA ve TEGDMA sistemlerinde olduğu gibi modifikasyonun optimum koşullarda etkili olabileceğini, daha düşük ya da yüksek HAP içeriğine bağlı olarak monomer salımının değişebileceğini göstermektedir. PA-HEMA modifikatör türünün TEeGDMA monomer salımını azalttığı, en düşük salımı 50/50 (PaH-50TEeDM) oranda sergilediği görülmektedir. 60/40 (PaH-60TEeDM) oranda ise monomer salımında artış olduğu verilerden anlaşılmaktadır. Bu durum yine, PA-HEMA modifikatör türü etkinliğinin, optimum seviyede HAP içeriğine bağlı olduğunu da ortaya koymaktadır.

HEMA modifikasyonu ise DEGDMA ve TEGDMA içeren sistemlerde olduğu gibi monomer salımını azaltmada etkin bulunmuştur fakat MPTS ve PA-HEMA sistemlerine kıyasla bu oran düşüktür. 70/30 (HeH-70TEeDM) oranda, 50/50 (HeH-50TEeDM) ve 60/40 (HeH-70TEeDM) oranlarına kıyasla daha fazla monomer salımını gözlenmiştir. TEeGDMA monomeri için literatürde, %0.05 oranda sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir (Oh vd. 2018). Çizelge 4.13'te yer alan TEeGDMA monomer % değerlerinin literatürde belirtilen sitotoksik değerlerin altında kaldığı görülmektedir.

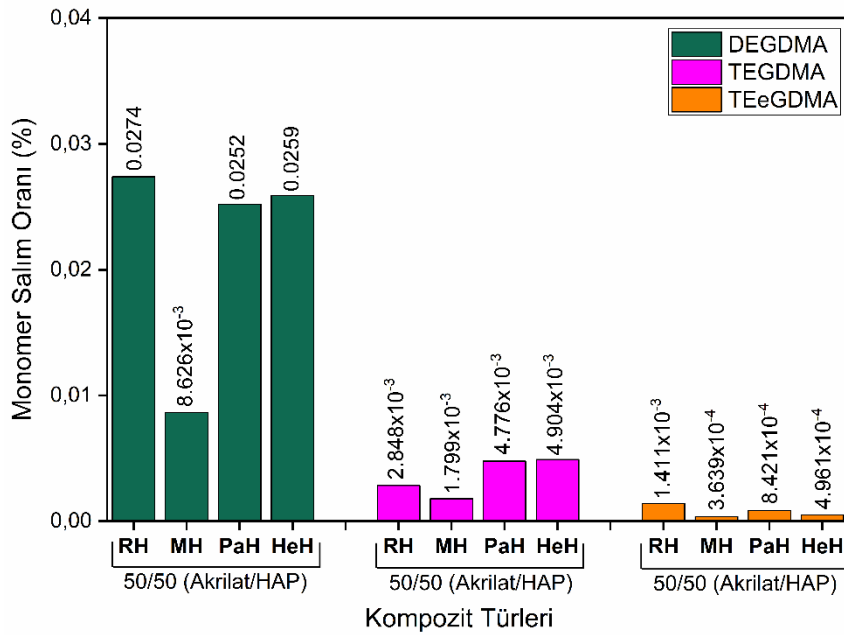
4.6.4. 50/50 oranda hazırlanan sistemlere ait monomer salım grafikleri

DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA içeren, sırasıyla 50/50, 60/40 ve 70/30 oranlarında hazırlanan tüm sistemlere ait Şekil 4.36, 4.37 ve 4.38’de grafikler yer almaktadır.

DEGDMA sistemlerinin referans ve modifiye sistemler içerisinde en yüksek monomer salım oranına sahip olduğu görülmektedir. Tüm oranlarda, monomer salımındaki en düşük seviye MPTS modifikatör türü ile sağlanmıştır.

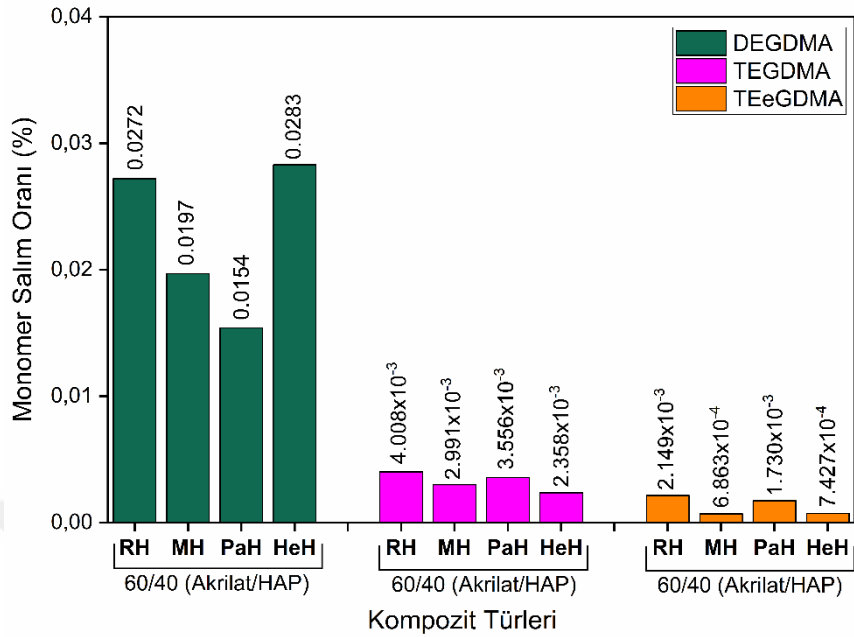
TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerinde ise DEGDMA sistemine kıyasla monomer salımında modifiye sistemlerle birlikte belirgin azalmalar görülmektedir. TEeGDMA’nın daha uzun zincir yapısına sahip olmasının, monomer salımındaki azalışa neden olduğu düşünülmektedir.

Literatürde, daha uzun zincir yapısına sahip polimer matrikslerin kimyasal kararlılığının daha yüksek olduğu ve yüksek difüzyon direncine sahip olmaları nedeniyle monomer salımını azalttığı belirtilmektedir (Polydorou vd. 2009).



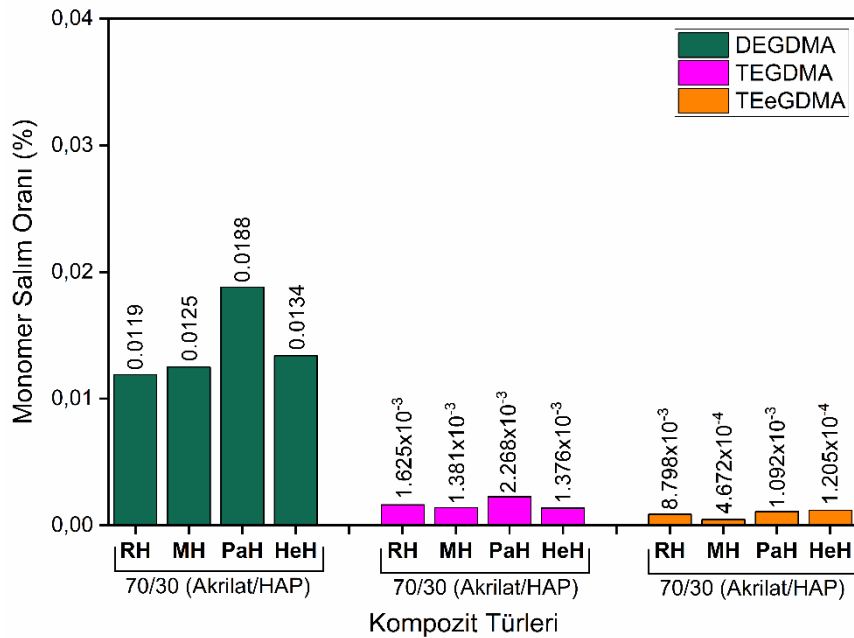
Şekil 4.36. 50/50 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait monomer salım grafiği

4.6.5. 60/40 oranda hazırlanan sistemlere ait monomer salım grafikleri



Şekil 4.37. 60/40 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDM ve TEeGDM sistemlerine ait monomer salım grafiği

4.6.6. 70/30 oranda hazırlanan sistemlere ait monomer salım grafikleri



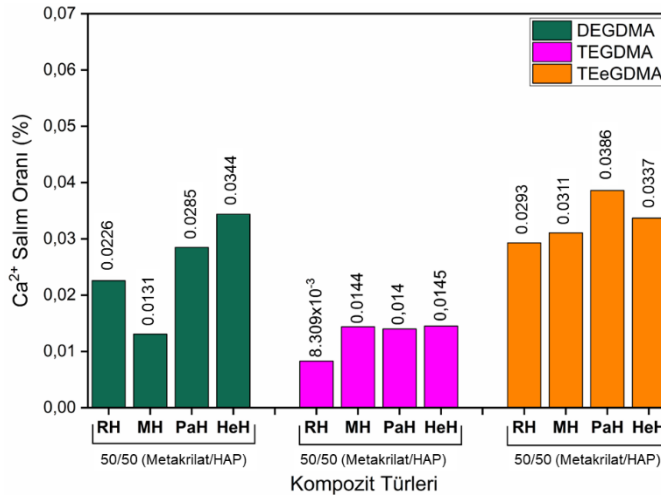
Şekil 4.38. 70/30 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait monomer salım grafiği

4.7. Kalsiyum İyonu Salım Analizi

Hazırlanan kompozit örneklerin Fosfat Tamponlu Salin (PBS) içerisinde 37°C’de 30 gün süreyle bekletilmesiyle salınan Ca^{2+} iyonu salım miktarı (%) AAS cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. SBF çözeltisinde yer alan iyonlardan gelebilecek hataların elimine edilmesi amacıyla bu test için PBS tamponu tercih edildi. Kalibrasyon eğrisinin oluşturulmasında, sertifikalı referans malzeme (SRM) olarak temin edilen kalsiyum standart çözeltisi (HNO_3 içerisinde $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 0.5 mol/L 1000 mg/L Ca, (SRM, Sigma-Aldrich)) kullanıldı.

4.7.1. 50/50 oranda hazırlanan sistemlere ait kalsiyum salım analizleri

DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA’ya RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP partiküllerinin 50/50 (Akrilat:HAP) oranında katkılanmasıyla hazırlanan kompozit malzemelere ait % cinsinden Ca^{2+} iyonuna ait, PBS içerisinde 30 günün sonundaki salım değerleri Şekil 4.39’da sunulmuştur. Kemik rejenerasyonunda, kalsiyum iyonları kalsifikasyon yoluyla kemik oluşmasını ve olgunlaşmasını sağlamakta ve hücresel sinyal yoluyla da kemik rejenerasyonunu etkilemektedir. Ek olarak, kalsiyum iyonları ERK1/2’yi aktive ederek osteoblastik kemik sentez yolunu uyarmakta ve PI3K/Akt yollarını aktive ederek osteoblastların ömrünü uzatmaktadır (Jeong vd. 2019). Önemli kemik defektlerinin olduğu durumlarda, yetersiz kalsiyum iyonu salınımı kemik dokusu rejenerasyonunda eksikliğe veya önemli ölçüde gecikmeye neden olabilmektedir. Aksi bir durumda, aşırı kalsiyum salınımı istenmeyen doku kireçlenmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, kemik hücrelerinde gen ekspresyonunu teşvik etmek için kalsiyum sinyalini artıran ve böylece kemik dokusu rejenerasyonunu hızlandıran optimum kalsiyum konsantrasyonunu belirlemek oldukça önemlidir (Szałaj vd. 2023).



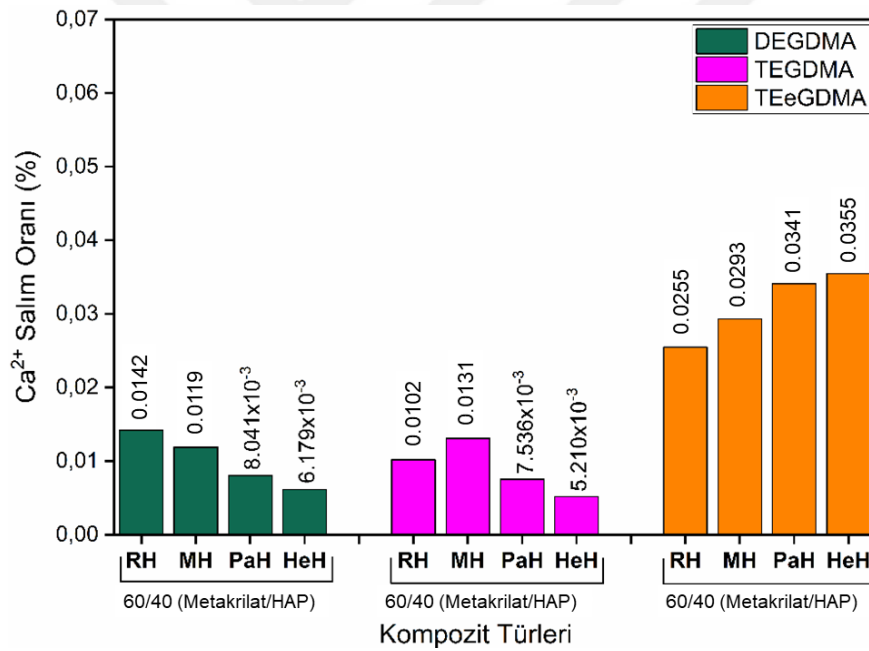
Şekil 4.39. 50/50 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait Ca^{2+} salım grafiği

Kalsiyum salım verileri 50/50 sistemler ele alınarak incelendiğinde, DEGDMA grubunda, en düşük Ca^{2+} salımının MH sistemindeyken, en yüksek Ca^{2+} salım değerinin PaH sisteminde olduğu dikkat çekmektedir. Burada, MPTS modifikasyonunun DEGDMA içeren polimer matriksinde güçlü kimyasal bağlar kurarak Ca^{2+} salımını

azalttığını düşündürmektedir (Rodrigues vd. 2017). Ca^{2+} salımı üzerine PA-HEMA ve HEMA modifikatör etkisi ele alındığında ise yapısındaki hidrofilik fosfat (PA-HEMA için) ve hidroksil (HEMA için) gruplarının HAP'nin çözünürlüğünü artırdığını göstermektedir (Cui vd. 2017). TEGDMA grubu değerlendirildiğinde, en düşük Ca^{2+} salım davranışını RH-50TM sistemi sergilemektedir. Modifiye sistemler, referans sistemlerden daha yüksek Ca^{2+} salımı göstermektedir. Artan zincir uzunluğuna bağlı olarak TEGDMA grubunda ise, özellikle TEGDMA sistemine kıyasla Ca^{2+} salımında belirgin bir artış gözlenmektedir. TEGDMA'nın diğer gruplara kıyasla daha uzun zincir yapısından kaynaklı, polimer matriks içerisinde daha fazla şişme ve su tutma eğilimi göstermesiyle ilişkilendirilmektedir (Natale vd. 2018). Bu durum, HAP çözünürlüğünü artırarak Ca^{2+} salımını artırabilmektedir.

4.7.2. 60/40 oranda hazırlanan sistemlere ait kalsiyum salım analizleri

DEGDMA, TEGDMA ve TEGDMA'ya RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP partiküllerinin 60/40 (Akrilat:HAP) oranında katkılanmasıyla hazırlanan kompozit malzemelere ait % cinsinden Ca^{2+} iyonuna ait, PBS içerisinde 30 günün sonundaki salım değerleri Şekil 4.40'ta sunulmuştur.

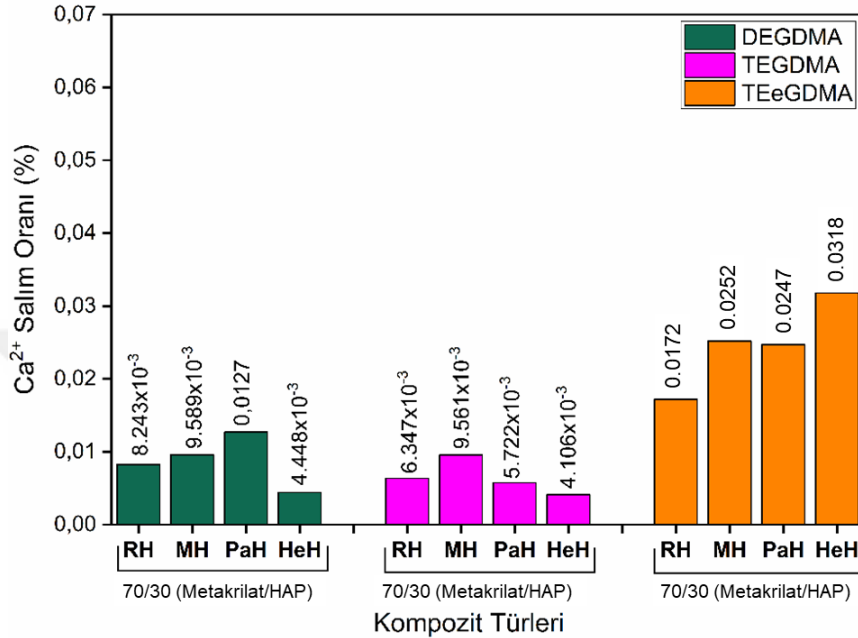


Şekil 4.40. 60/40 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEGDMA sistemlerine ait Ca^{2+} salım grafiği

Kalsiyum salım verileri 60/40 sistemler ele alınarak değerlendirildiğinde, tüm modifiye sistemler ve referans grubu ele alındığında en yüksek % Ca^{2+} salım değerleri TEGDMA sistemlerinde gözlenmektedir. DEGDMA ve TEGDMA gruplarına kıyasla, TEGDMA sistemlerinde RH sistemleri için yaklaşık 2.5, MH sistemleri için 2.5, PaH sistemleri için 4.5 ve HeH sistemleri için de yaklaşık 7 kat artış göstermiştir. Bu durum, artan zincir uzunluğunun, doğrudan Ca^{2+} salımı üzerindeki etkisini vurgulamaktadır.

4.7.3. 70/30 oranda hazırlanan sistemlere ait kalsiyum salım analizleri

DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA'ya RHAP, MHAP, PaHAP ve HeHAP partiküllerinin 70/30 (Akrilat:HAP) oranında katkılanmasıyla hazırlanan kompozit malzemelere ait % cinsinden Ca^{2+} iyonuna ait, PBS içerisinde 30 günün sonundaki salım değerleri Şekil 4.41'de sunulmuştur.



Şekil 4.41. 70/30 oranda hazırlanan referans ve modifiye HAP sistemlerini içeren DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerine ait Ca^{2+} salım grafiği

Kalsiyum salım verileri 70/30 sistemler ele alınarak değerlendirildiğinde, monomer:HAP katkılama oranlarının ve modifikatör türlerinin Ca^{2+} salımı üzerine etkilerindeki farklılıklar görülmektedir. MPTS modifikasyonu genellikle Ca^{2+} salımını azaltırken, PA-HEMA ve HEMA modifikasyonlarının etkisi Ca^{2+} salımını artırmıştır. Bu durum, TEeGDMA'nın polimer matriksi yoğunluğunu ve difüzyon direncini artırdığı şeklinde yorumlanabilmektedir (Parthasarathy vd. 2012). Kalsiyum salım verileri 70/30 sistemler ele alınarak değerlendirildiğinde, tüm modifiye sistemler ve referans grubu ele alındığında en yüksek % Ca^{2+} salım değerleri TEeGDMA sistemlerinde gözlenmektedir. DEGDMA ve TEGDMA gruplarına kıyasla, TEeGDMA sistemlerinde RH sistemleri için yaklaşık 2.1, MH sistemleri için 2.6, PaH sistemleri için 2.0 ve HeH sistemleri için de yaklaşık 7.1 kat artış göstermiştir. Bu durum, artan zincir uzunluğunun, doğrudan Ca^{2+} salımı üzerindeki etkisini vurgulamaktadır.

4.8. Mekaniksel Testler

4.8.1. Vicker's mikrosertlik testleri

Elde edilen kompozit sistemlerinden sinterleme öncesi tüm sistemler için Vicker's sertlik testi uygulandı. Bu test, SBF çözeltisinde 37°C'de 30 gün bekletilmeden önce ve sonra gerçekleştirildi. Her bir test örneğinin yüzeyindeki farklı noktalardan 10 ölçüm

alınacak şekilde Vicker's sertlik değerleri (HV) belirlendi. Elde edilen HV cinsinden sertlik değerleri MPa cinsine dönüştürüldü.

4.8.2. DEGDMA içeren sistemlere ait Vicker's sertlik testleri

Referans ve modifiye HAP partiküllerinin ağırlıkça 50/50, 60/40 ve 70/30 (Akrilat/HAP, (a/a)) oranlarında DEGDMA sistemine katılmasıyla hazırlanan sistemlerin Vicker's sertlik değerleri, Çizelge 4.14'te MPa cinsinden yer almaktadır.

Çizelge 4.14. DEGDMA sistemlerine ait SBF testi önce ve sonrası Vicker's sertlik değerleri

Kompozit Türü	SBF Testi Öncesi (MPa)	SBF Testi Sonrası (MPa)
RH-50DM	366.3±12.1	408.2±11.5
RH-60DM	375.5±16.0	387.2±12.7
RH-70DM	271.2±17.9	279.1±11.4
MH-50DM	596.3±15.2	532.8±11.9
MH-60DM	507.2±14.2	406.7±12.5
MH-70DM	336.8±15.0	298.4±3.4
PaH-50DM	218.6±13.4	269.9±12.6
PaH-60DM	397.7±14.8	348.9±10.2
PaH-70DM	349.6±15.8	362.2±13.8
HeH-50DM	342.6±11.6	405.0±14.3
HeH-60DM	365.9±13.5	389.5±15.1
HeH-70DM	346.2±14.3	342.8±13.0

DEGDMA içeren gruplara ait Vicker's sertlik değerlerinin incelemesi SBF testi öncesi ve sonrası olmak üzere değerlendirilmiştir. SBF testi öncesi kompozitlere ait Vicker's sertlik değerleri incelendiğinde, referans sistemler arasında RH-50DM ve RH-60DM arasında belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. RH-50DM ve RH-60DM sistemlerine kıyasla RH-70DM (271.2±17.9) kompoziti daha düşük bir sertlik davranışı göstermiştir. HAP gibi seramik malzemeler sert ve kırılğan yapıda olmalarıyla bilinmektedir. Bununla birlikte, polimer matriksler kompozit sistemlere esneklik katan ve bu sayede mekaniksel dayanımı artıran bileşenlerdir. Dolayısıyla, polimer matriksi miktarındaki azalmaya bağlı olarak RH-70DM sistemi için gözlenen Vicker's sertlik değerindeki azalma genel kanıya uygundur. MH grubu kendi içerisinde kıyaslandığında benzer bir durum dikkati çekmektedir. Referans grubundan farklı olarak, MH-50DM ve MH-60DM sistemleri arasında dahil Vicker's sertliğinde dikkate değer bir değişim gözlenmiştir. Bununla birlikte artan polimer matriksi miktarına paralel olarak Vicker's sertlik değerlerinde düşüş meydana gelmiştir. Sonuç olarak, MPTS modifikasyonunun, referans sisteme kıyasla malzeme dayanımında artış sağladığı söylenebilir. Bu durum HAP partiküllerinin MPTS modifikasyonu sayesinde polimer matriksi içerisinde homojen bir şekilde dağılmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu durum MH sistemlerinin bütün oranlarda, RH sistemlerinden daha yüksek Vicker's sertlik değerlerine sahip olmasıyla desteklenebilir. PA-HEMA sistemlerinde ise 60/40 ve 70/30 grupları aynı orandaki referans grupları ile kıyaslandığında sertlik değerinde belirgin bir artış sergilemiştir.

Bununla birlikte, HEMA modifiye gruplar değerlendirildiğinde, sertlik değerlerinde büyük bir değişiklik olmaması, HEMA ile HAP arasında meydana gelen zayıf hidrojen bağları ile ilişkilendirilebilir. Zayıf hidrojen bağları, tersinir doğaları nedeniyle polimer matriksi içerisinde HAP'ye nispeten düşük de olsa bir mobilite sağlayabilir. Dolayısıyla elde edilen Vicker's sertlik değerlerinin referans sistemden farklı olmaması, HAP ile HEMA arasında zayıf hidrojen bağları ile ilişkilendirilebilir.

SBF testi sonrası Vicker's sertlik değerlerindeki değişimler değerlendirildiğinde, referans sistemlerin sertlik değerlerinde artış gözlenmektedir. Bu durum, referans grubunun daha yüksek DEGDMA salım profiliyle açıklanabilir. Buna ek olarak, SBF kompozit içerisinde CaP bazlı yeni seramik fazların oluşumunu tetiklemiş olabilir ve bu durum Vicker's sertlik değerlerinde başlangıç durumuna kıyasla artan seramik faz içeriği nedeniyle artışa sebep olmuş olabilir (Miri vd. 2024). MPTS modifikasyonu, kompozitlerin sertlik değerlerinde artışa yol açmıştır ancak SBF testi sonrası bu değerlerde azalma meydana gelmiştir. Bu durum HAP ve MPTS arasındaki silan bağlarının hidrolize uğraması ile ilişkilendirilebilir. Hidroliz reaksiyonu sonucunda, seramik faz ile organik faz arasındaki kovalent etkileşim ortadan kalkar ve yapının sertliğinde azalmaya neden olur. Ancak, referans sisteme kıyasla bu değişim hala daha yüksektir. PA ve HEMA ve sistemleri için, SBF öncesi ve sonrası Vicker's sertlikleri değerlendirildiğinde genel olarak SBF sonrası sertlik değerlerinin arttığı söylenebilir.

4.8.3. TEGDMA içeren sistemlere ait Vicker's sertlik testleri

Referans ve modifiye HAP partiküllerinin ağırlıkça 50/50, 60/40 ve 70/30 (Akrilat/HAP, (a/a)) oranlarında TEGDMA sistemine katkılanmasıyla hazırlanan sistemlerin Vicker's sertlik değerleri, Çizelge 4.15'te MPa cinsinden yer almaktadır.

Çizelge 4.15. TEGDMA sistemlerine ait SBF testi önce ve sonrası Vicker's sertlik değerleri

Kompozit Türü	SBF Testi Öncesi (MPa)	SBF Testi Sonrası (MPa)
RH-50TM	357.9±18.1	329.7±13.5
RH-60TM	288.3±17.8	268.9±11.2
RH-70TM	255.9±25.7	226.5±14.9
MH-50TM	405.3±22.6	360.7±19.1
MH-60TM	367.1±29.1	337.8±13.6
MH-70TM	242.8±10.8	234.6±6.0
PaH-50TM	361.2±12.9	313.8±12.9
PaH-60TM	294.0±14.3	283.1±14.9
PaH-70TM	253.9±16.2	246.7±9.6
HeH-50TM	340.4±18.6	326.6±12.3
HeH-60TM	325.2±12.5	282.6±10.9
HeH-70TM	280.2±12.8	279.0±15.5

SBF testi öncesi TEGDMA içeren kompozitlere ait Vicker's sertlik değerleri incelendiğinde, 50/50, 60/40 ve 70/30 artan polimer oranına bağlı olarak tüm sistemlerin

sertlik değerlerinde azalma gözlenmiştir. 50/50 ve 60/40 oranlar için MPTS ve PA-HEMA modifiye sistemlerin etkisi, referans sisteme kıyasla sertlik değerlerinde belirgin bir artış sergilemiştir. Vicker's sertlik değerlerindeki değişimler yüzey modifikatörleri dikkate alınarak incelendiğinde özellikle MH-50TM sisteminin DEGDMA içeren sistemlerle benzer şekilde en yüksek değişime sahip olduğu açıkça görülmektedir. Bununla birlikte, MH-70TM, PaH-70TM ve HeH-70TM incelendiğinde, RH-70TM'ye (255.9 ± 25.7) kıyasla Vicker's sertlik değerlerinin kayda değer bir şekilde değişmediği gözlenmiştir. Bu durum, 70/30 oranında kompozit sisteminin mekaniksel özellikler açısından yüzey modifikatöründen ziyade TEGDMA'ya bağlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, 60/40'luk sistemler için, referans sistemle kıyaslandığında dramatik değişimler MH-60TM ve HeH-60TM için gözlenmiştir. Genel olarak SBF testi öncesi tüm TEGDMA sistemleri değerlendirildiğinde, modifikasyon türü ne olursa olsun, yüksek polimer içeriğinin, mekaniksel özellikleri olumsuz etkileyebileceği yorumu yapılabilmektedir.

SBF testi sonrası kompozit örneklerinin mekaniksel dayanımında meydana gelen değişimler, SBF testi öncesindeki değerleri ile birlikte ele alınmıştır. Bütün sistemler için, SBF testi sonrası sertlik değerlerinde azalma gözlenmiştir. MPTS modifikasyonu kompozit sistemin referansa kıyasla mekaniksel dayanımını artırsa da SBF testi sonra bu değerlerde azalma gözlenmektedir; ancak bu değerler, hala referans sistemin SBF sonrası değerlerinden yüksektir. MPTS sistemine kıyasla, PA-HEMA ve HEMA sistemlerinde ise SBF testi sonrası sertlik değerleri daha stabil sonuçlar vermiştir.

4.8.4. TEeGDMA içeren sistemlere ait Vicker's sertlik testleri

Referans ve modifiye HAP partiküllerinin ağırlıkça 50/50, 60/40 ve 70/30 (Akrilat/HAP, (a/a)) oranlarında TEeGDMA sistemine katılanmasıyla hazırlanan sistemlerin Vicker's sertlik değerleri, Çizelge 4.16'da MPa cinsinden yer almaktadır.

Çizelge 4.16. TEeGDMA sistemlerine ait SBF testi önce ve sonrası Vicker's sertlik değerleri

Kompozit Türü	SBF Testi Öncesi (MPa)	SBF Testi Sonrası (MPa)
RH-50TEeDM	257.9±16.7	242.5±10.3
RH-60TEeDM	171.8±13.6	189.1±8.7
RH-70TEeDM	196.2±14.6	198.5±13.9
MH-50TEeDM	260.4±14.8	224.6±9.7
MH-60TEeDM	242.7±16.7	250.3±14.5
MH-70TEeDM	206.7±16.3	191.0±4.3
PaH-50TEeDM	237.1±13.0	234.7±21.5
PaH-60TEeDM	243.0±10.1	222.6±6.1
PaH-70TEeDM	232.2±14.3	198.7±12.2
HeH-50TEeDM	245.2±14.8	240.9±11.7
HeH-60TEeDM	241.5±13.1	213.2±15.2
HeH-70TEeDM	207.6±12.6	193.0±12.0

SBF testi öncesi TEeGDMA içeren kompozitlere ait Vicker's sertlik değerleri incelendiğinde, referans sisteme ait en yüksek sertlik değeri, DEGDMA ve TEGDMA sistemlerinde de olduğu gibi 50/50 oranda gözlenmektedir. MPTS modifikasyonu, referans sisteme kıyasla malzemenin mekaniksel dayanımında artış göstermesine sebep olmuştur; fakat artan polimer içeriği (70/30), 50/50 orandaki MH gruplarına kıyasla burada da azalan bir sertlik trendi göstermiştir. Bu durum, PA-HEMA ve HEMA modifiye sistemler için de gözlenmektedir. Bununla birlikte, dikkate değer bir şekilde DEGDMA ile kıyaslandığında bütün gruplar için Vicker's sertlik değeri önemli ölçüde düşmüştür. Bu durum TEeGDMA ve DEGDMA'nın molekül ağırlıkları arasındaki farkla açıklanabilir. Polimer zincirinin uzaması, kompozite esneklik katmakta ve bu da daha düşük Vicker's sertlik değerleriyle sonuçlanmaktadır.

TEeGDMA içeren kompozitlerin SBF testi öncesi ve sonrası Vicker's sertlik değerleri birlikte değerlendirildiğinde ise, elde edilen sonuçlar, modifikasyon türlerinin ve polimer/HAP oranlarının mekaniksel dayanım üzerine etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. RH-50TEeDM, RH-60TEeDM ve RH-70TEeDM sistemlerinde, SBF testi sonrası sertlik değerlerinde genel olarak hafif artışlar gözlemlenmiştir. Özellikle RH-60TEeDM sisteminde, SBF sonrası sertlik değerindeki belirgin artış (171.8 ± 13.6 MPa'dan 189.1 ± 8.7 MPa'ya) polimer matriksi ve HAP arasındaki etkileşimlerin güçlendiğini düşündürmektedir. MH-50TEeDM ve MH-60TEeDM sistemlerinde ise, SBF testi sonrası sertlik değerlerinde bir miktar azalma gözlenmiştir. Bu durum, MPTS modifikatör türünün, SBF ortamında etkisinin azalması ve HAP yüzeyi ile polimer matriksi arasındaki etkileşimlerin zayıflamasıyla açıklanabilmektedir. MH-70TEeDM sisteminde ise daha belirgin bir azalma göze çarpmaktadır (206.7 ± 16.4 MPa'dan 191.0 ± 3.4 MPa'ya), bu da yüksek polimer içeriği ve SBF ortamında modifikasyon etkisinin azalmasıyla bağlantılı olabilmektedir. PaH-50TEeDM ve PaH-60TEeDM kompozitleri için, SBF testi sonrası sertlik değerlerinde hafif azalmalar gözlenmiştir. Bu durum, PA-HEMA modifikasyonunun SBF ortamında stabil kalması ve mekaniksel dayanımın büyük oranda korunmasıyla ilişkilendirilebilir; ancak PaH-70TEeDM sisteminde sertlik değerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir (232.2 ± 24.3 MPa'dan 198.7 ± 12.7 MPa'ya). HEMA'lı sistemler incelendiğinde ise, HeH-70TEeDM sisteminde sertlik değerinde azalma gözlenmiştir (207.6 ± 12.6 MPa'dan 193.0 ± 12.0 MPa'ya), bu da yüksek polimer içeriği ve SBF ortamında HEMA'nın etkisinin azalmasıyla açıklanabilmektedir. TEeGDMA içeren kompozitlerde, modifikasyon türü ve polimer:HAP oranının, SBF testi öncesi ve sonrası mekaniksel dayanım üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Genel olarak, modifikasyon yapılmamış HAP (RH) ve MPTS modifikasyonu (MH) içeren sistemler, SBF testi sonrası sertlik değerlerinde belirgin değişiklikler gösterirken, PA-HEMA (PaH) ve HEMA (HeH) modifikasyonları içeren sistemlerin daha stabil sonuçlar verdiği belirlenmiştir.

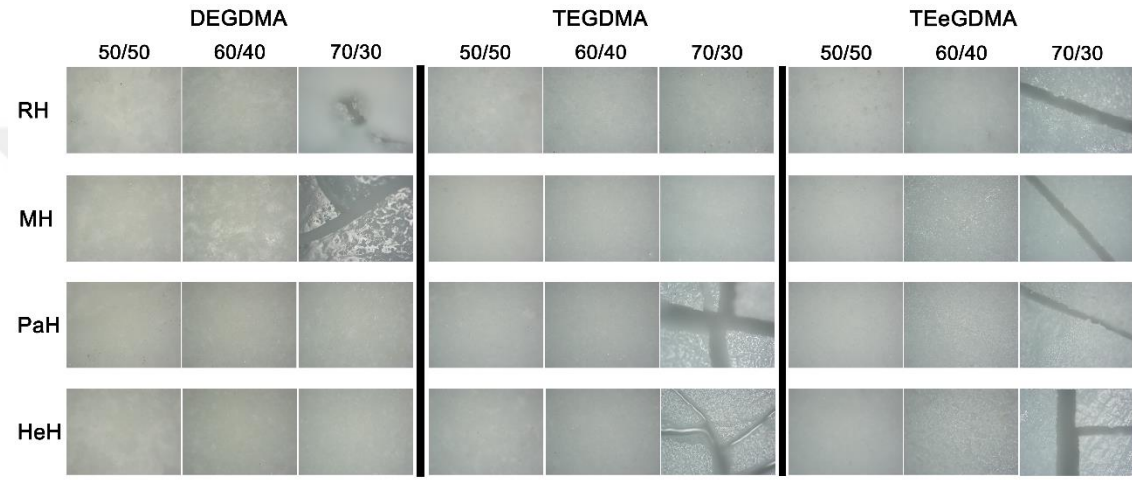
4.8.5. Mekaniksel Basma Testleri

Kompozit sistemlerde gözlenen makro çatlaklar ve görünümündeki homojenite Çizelge 4.17'de verildiği gibi derecelendirilmiştir. Bu amaçla mikroskop görüntüleri de Şekil 4.42'de verilmiştir. Mekaniksel basma testi dedektör sınırı, sinterleme öncesi kompozit örneklerin sahip olduğu mekaniksel dayanım seviyesini aştığından, basma testleri sinterlenen son ürünlere ait örnekler için uygulanmış olup, elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Son ürün olan sinterlenen örneklerle ait Gerilim-Gerinim grafikleri kullanılarak maksimum mekaniksel dayanım değerleri hesaplanmıştır.

Çizelge 4.17. Kompozitlere ait homojenite ve makro çatlak değerlendirmeleri

	DEGDMA			TEGDMA			TEeGDMA		
	50/50	60/40	70/30	50/50	60/40	70/30	50/50	60/40	70/30
RH	5	4	2-MÇ	5	4.5	4	5	5	4-MÇ
MH	5	5	2-MÇ	5	5	5	5	5	5-MÇ
PaH	5	5	4	5	5	4-MÇ	5	5	4-MÇ
HeH	5	5	5	5	5	4-MÇ	5	5	4-MÇ

Homojenite: 0-5 arası (0: Çok kötü, 5: Çok iyi), **MÇ:** Makro çatlak

**Şekil 4.42.** Kompozit örneklerle ait 10x büyütmedeki mikroskop görüntüleri

Kompozit sistemlere ait Şekil 4.42'deki mikroskop görüntüleri incelendiğinde, 50/50 ve 60/40 sistemlerine kıyasla 70/30 oranında makro çatlaklar ve faz ayrımları daha yoğun gözlenmiştir. DEGDMA ve TEGDMA sistemlerine kıyasla TEeGDMA monomer içeriğine sahip yapılarda ise bu durum daha fazla gözlenmiştir. Kompozitlerde gözlenen bu durumun sebepleri, monomer zincir uzunluğu, termal özellikler, arayüz etkileşimleri, polimerizasyon dinamiği ve mekaniksel özelliklerin yaratabileceği etkiler düşünülerek alt başlıklar altında değerlendirilmiştir:

- Monomer zincir uzunluğunun etkisi

TEeDM gibi daha uzun zincirli monomerler, DEGDMA ve TEGDMA gibi daha kısa zincirli monomerlere kıyasla daha yüksek moleküler ağırlığına ve daha karmaşık yapılara sahiptir. Artan zincir uzunluğu, polimerizasyon işlemi sırasında daha büyük sterik engellemeye ve hareketliliğin azalmasına neden olabilmekte ve ayrıca kalıplanan kompozitin polimerizasyon işlemi sonrasında genleşmesine ve yapıda çatlaklara sebep olabilmektedir.

- Termal özelliklerin etkisi

Polimerizasyon sıcaklığı ve süresi kompozitin nihai özelliklerini önemli ölçüde etkilemektedir. 24 saat boyunca 70 derecede gerçekleştirilen polimerizasyon süresinde,

daha uzun zincirli TEeDM monomerleri, daha kısa zincirli monomerlerle aynı derecede çapraz bağlanma gerçekleştirememiş olabilir, bu durum da, reaksiyona girmemiş monomer alanlarına ve faz ayrımına yol açabilmektedir (Fernández and Orozco 2021).

- Arayüz etkileşimlerin etkisi

Organik monomer (TEeDM) ile inorganik HAP parçacıkları arasındaki arayüz, kompozitin genel bütünlüğü açısından oldukça önemlidir. TEeDM ve HAP arasındaki yetersiz etkileşim, zayıf arayüz etkileşimine yol açarak termal stres altında faz ayrılmasına ve çatlamaya neden olabilmektedir.

- Polimerizasyon dinamiğinin etkisi

Daha uzun zincirli monomerlerin polimerizasyon kinetiği, daha kısa zincirli monomerlerden farklıdır.

Daha uzun zincirli monomerler daha yavaş reaksiyon hızlarına sahip olma eğilimindedir; bu da değişen yoğunluklara ve mekaniksel özelliklere sahip heterojen polimer yapılarına yol açabilmektedir.

Bu heterojenlik, malzeme içinde iç gerilimlere neden olabilmekte ve bu da polimerizasyon sırasında veya sonrasında çatlamaya yol açabilmektedir.

- Mekaniksel özelliklerin etkisi

Ortaya çıkan polimerin mekaniksel özellikleri çapraz bağ yoğunluğundan etkilenir. TEeDM gibi daha uzun zincirli monomerler, DEGDMA ve TEGDMA'ya kıyasla daha düşük çapraz bağ yoğunluğuna sahip polimerler oluşturabilir.

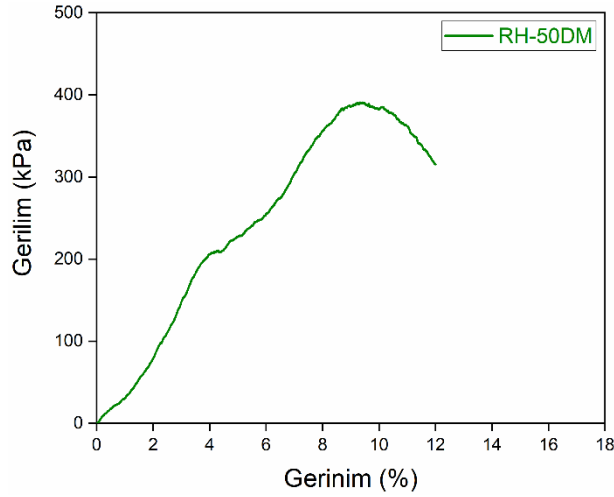
Daha düşük çapraz bağ yoğunluğu, mekaniksel veya termal stres altında çatlamaya yatkın olan daha kırılgan bir malzemeye sonuçlanabilmektedir.

Değerlendirmeler sonucunda, mekaniksel basma testi, akrilat türlerinin ve modifikatör türlerinin etkisinin belirlenmesi amacıyla DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA sistemlerinin 50/50 oranlarına sahip olan RH, MH, PaH ve HeH sistemlerin tümüne uygulanmıştır.

Çizelge 4.17'den elde edilen homojenite sonuçları dikkate alınarak artan polimer miktarının etkisini incelemek amacıyla HeH-60DM ve HeH-70DM sistemlerine de uygulanmıştır.

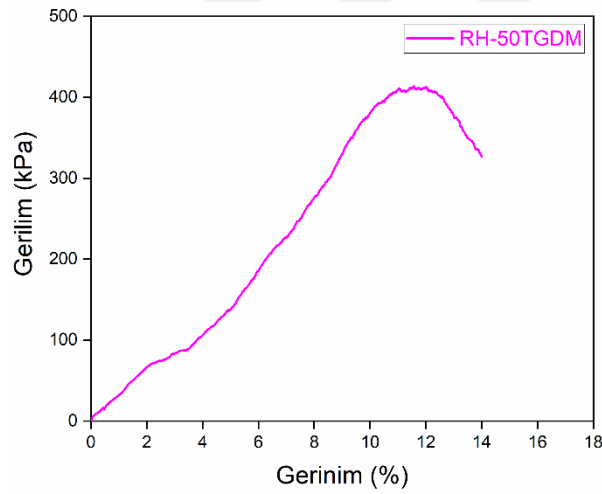
4.8.6. Sinterlenen RH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri

1200°C'de sinterlenen örneklere ait Gerilim-Gerinim grafikleri RH-50DM, RH-50TG ve RH-50TEeDM için sırasıyla Şekil 4.43, 4.44 ve 4.45'te verilmektedir.



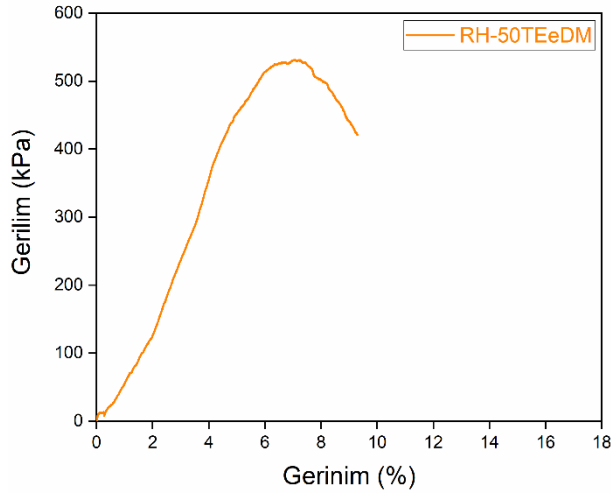
Şekil 4.43. RH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

RH-50DM sistemine ait Şekil 4.43'teki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%3 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %12 gerinim'de 392.19 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



Şekil 4.44. RH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

RH-50TGDM sistemine ait Şekil 4.44'teki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%5 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %7 gerinim'de 411.14 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.

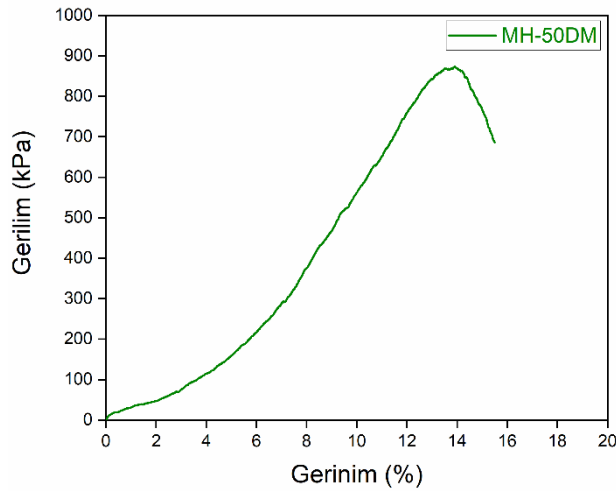


Şekil 4.45. RH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

RH-50TEeDM sistemine ait Şekil 4.45'teki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%6 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %7 gerinim'de 532.94 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.

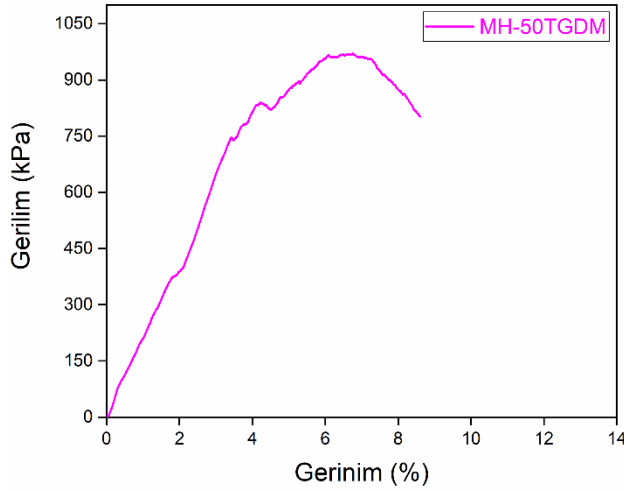
4.8.7. Sinterlenen MH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri

1200°C'de sinterlenen örnekler için Gerilim-Gerinim grafikleri MH-50DM, MH-50TG ve MH-50TEeDM için sırasıyla Şekil 4.46, 4.47 ve 4.48'de verilmektedir.



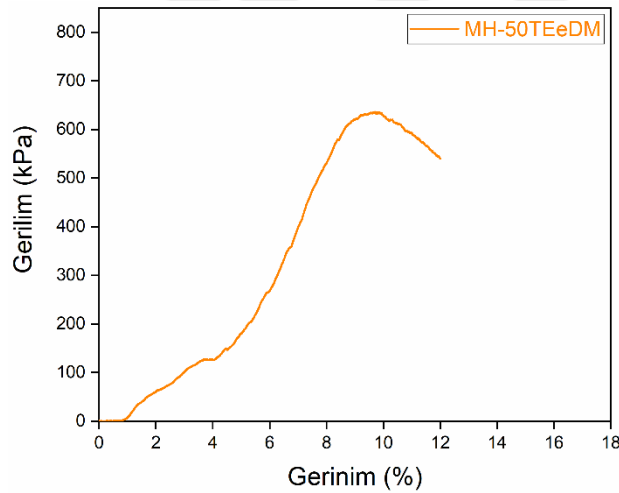
Şekil 4.46. MH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

MH-50DM sistemine ait Şekil 4.46'daki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%7 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %14 gerinim'de 874.93 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



Şekil 4.47. MH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

MH-50TGDM sistemine ait Şekil 4.47'deki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%4 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %7 gerinim'de 975.18 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



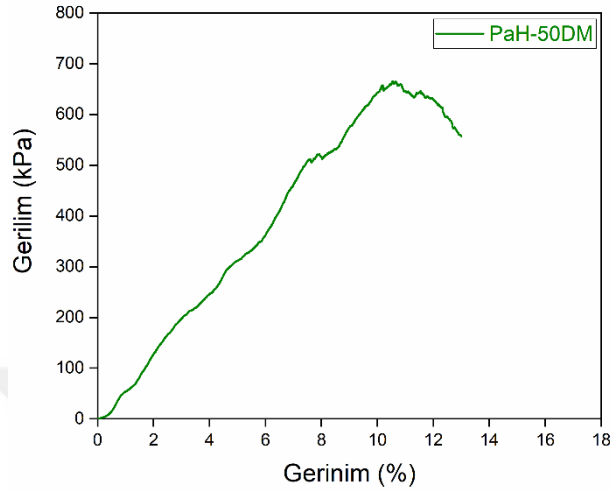
Şekil 4.48. MH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

MH-50TEeDM sistemine ait Şekil 4.48'deki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%4 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %10 gerinim'de 638.82 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.

Elde edilen veriler, sinterleme sonrası gözenekli seramik malzemelerin mekaniksel özelliklerinin modifikatör ve monomer türüne bağlı olarak değişiklik sergilediğini göstermektedir.

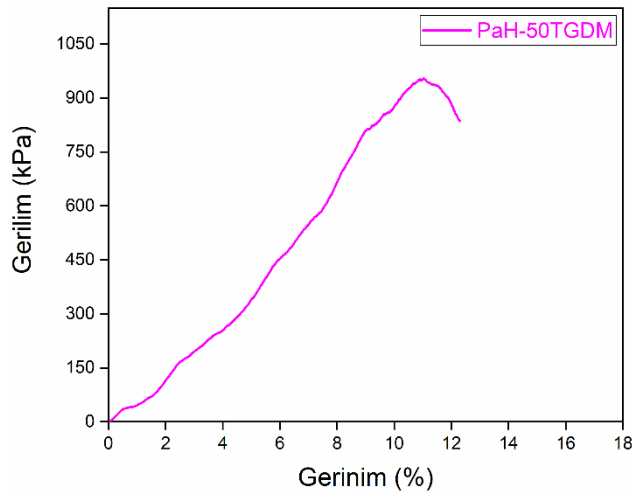
4.8.8. Sinterlenen PaH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri

1200°C’de sinterlenen örneklerle ait Gerilim-Gerinim grafikleri PaH-50DM, PaH-50TG ve PaH-50TEeDM için sırasıyla Şekil 4.49, 4.50 ve 4.51’de verilmektedir.



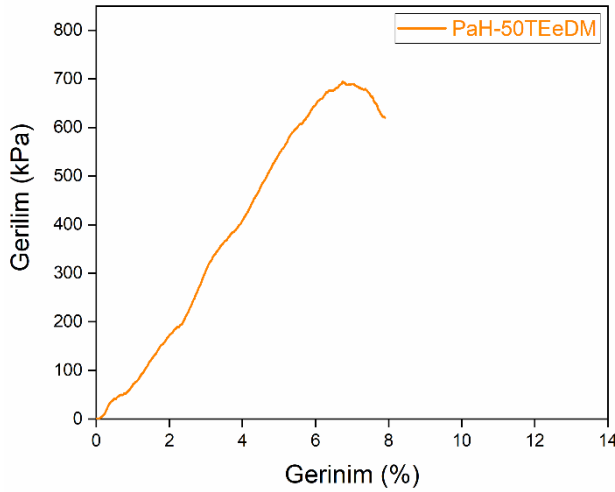
Şekil 4.49. PaH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

PaH-50DM sistemine ait Şekil 4.49’deki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %1-%4 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %10 gerinim’de 667.12 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



Şekil 4.50. PaH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

PaH-50TGDM sistemine ait Şekil 4.50’deki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %1-%3 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %11 gerinim’de 958.98 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.

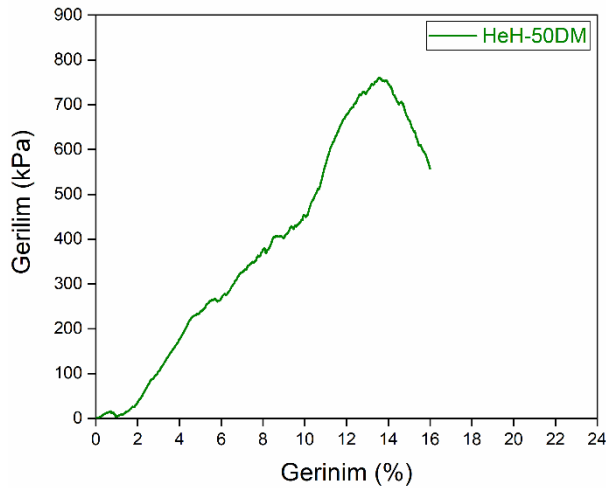


Şekil 4.51. PaH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

PaH-50TEeDM sistemine ait Şekil 4.51'deki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %1-%3 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %7 gerinim'de 697.51 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.

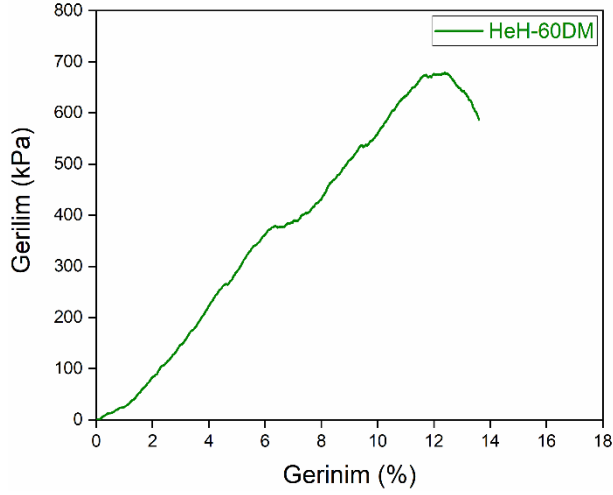
4.8.9. Sinterlenen HeH sistemlerine ait gerilim-gerinim grafikleri

1200°C'de sinterlenen örneklerle ait Gerilim-Gerinim grafikleri HeH-50DM, HeH-60DM, HeH-70DM, HeH-50TG ve HeH-50TEeDM için sırasıyla Şekil 4.52, 4.53, 4.54, 4.55, 4.56'da verilmektedir.



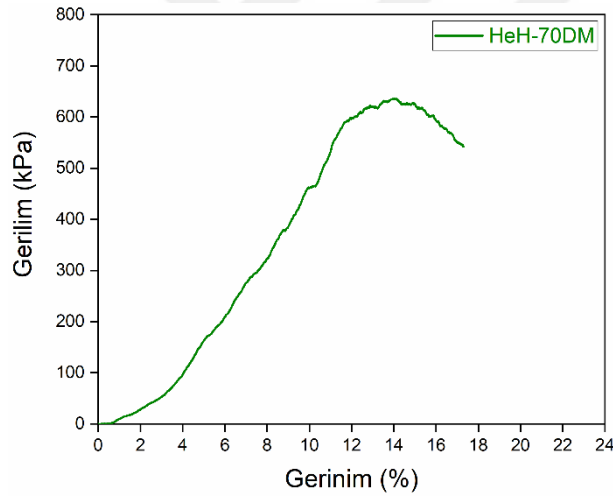
Şekil 4.52. HeH-50DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

HeH-50DM sistemine ait Şekil 4.52'teki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %1-%5 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %13 gerinim'de 765.28 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



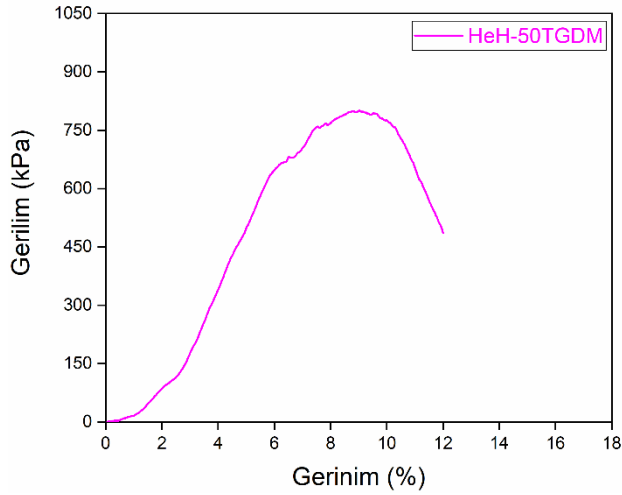
Şekil 4.53. HeH-60DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

HeH-60DM sistemine ait Şekil 4.53'teki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%5 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %12 gerinim'de 680.25 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



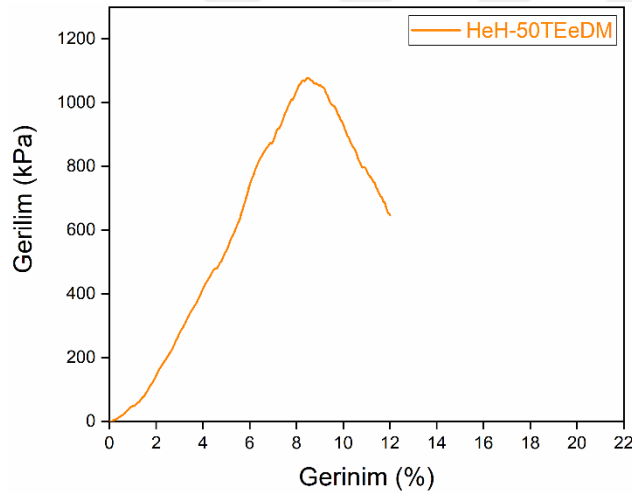
Şekil 4.54. HeH-70DM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

HeH-70DM sistemine ait Şekil 4.54'teki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %0-%5 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %14 gerinim'de 638.14 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



Şekil 4.55. HeH-50TGDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

HeH-50TGDM sistemine ait Şekil 4.55'teki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %1-%3 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %9 gerinim'de 803.10 kPa gerilme değerinde kırılma meydana gelmiştir.



Şekil 4.56. HeH-50TEeDM sistemine ait Gerilim-Gerinim grafiği

HeH-50TEeDM sistemine ait Şekil 4.56'daki Gerilim-Gerinim grafiği incelendiğinde, %1-%5 gerinim aralığında gerilim ile gerinim lineer bir ilişki sergilemektedir. Yaklaşık %9 gerinim'de 1084.07 kPa gerilme değerinde kırılma gözlenmiştir.

Genel olarak, referans ve modifiye sistemler birarada değerlendirildiğinde, sinter işlemi sonrası polimerlerin yapıdan uzaklaştırılmasıyla elde edilen gözenekli seramik malzemelere ait mekaniksel dayanım durumları, kPa cinsinden kırılma değerlerinin belirlenmesiyle ele alınmıştır. Bu veriler doğrultusunda, referans sistemlere kıyasla tüm modifiye sistemlerin mekaniksel dayanımlarında artış gözlenmiştir. Sırasıyla, DEGDMA sisteminde MH-50DM için bu iyileşme yaklaşık 2.2 kat iken TEGDMA sisteminde MH-

50TGDM için yaklaşık 2.4 kat ve TEeGDMA sistemide HeH-50TEe için ise yaklaşık olarak 2.0 kat artışa tekabül etmektedir.

4.8.10. Cıva porozimetresi ile gözeneklilik testi

Modifikasyon işlemi uygulanan ve uygulanmayan referans partiküllerin, üç farklı monomer türüne 50/50 (HAP/Monomer) oranda katkılanmasıyla hazırlanan malzemelerin, 1200°C’de sinterlenmesiyle gözenekli malzemeler hazırlanmıştır. Elde edilen malzemelerin, toplam gözeneklilik ve gözeneklilik hacmi değerleri belirlenmiştir. Cıva porozimetresi analizi uygulanan sistemler üç farklı polimer türünün gözeneklilik üzerindeki rolünü incelemek amacıyla 50/50 orandaki sistemler sabit tutularak, RH, MH, PaH ve HeH partikülleri içeren sistemler seçilmiştir. Ayrıca, HeH-60DM ve HeH-70DM sistemlerine ait cıva porozimetresi analizleri de gerçekleştirilmiştir. Çizelge 4.18’de, %Gözeneklilik değerleri belirtilmektedir.

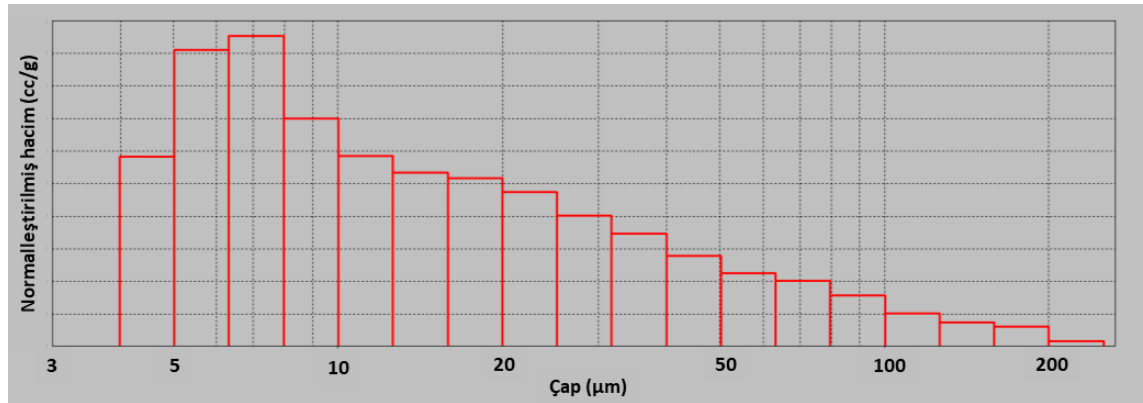
Çizelge 4.18. 1200°C’de sinterlenen sistemlere ait % gözeneklilik değerleri

Sistem Kodu	Yoğunluk (g/cm ³)	Gözeneklilik (%)
RH-50DM	2.5827	70.516
RH-50TGDM	2.6306	50.848
RH-50TEeDM	2.5288	39.139
MH-50DM	2.6078	49.091
MH-50TGDM	2.5395	69.984
MH-50TEeDM	2.7526	73.468
PaH-50DM	2.6011	38.268
PaH-50TGDM	2.7374	65.603
PaH-50TEeDM	2.5029	71.446
HeH-50DM	2.5693	71.245
HeH-50TGDM	2.5352	34.953
HeH-50TEeDM	2.9838	31.240
HeH-60DM	2.5010	41.041
HeH-70DM	2.5690	70.712

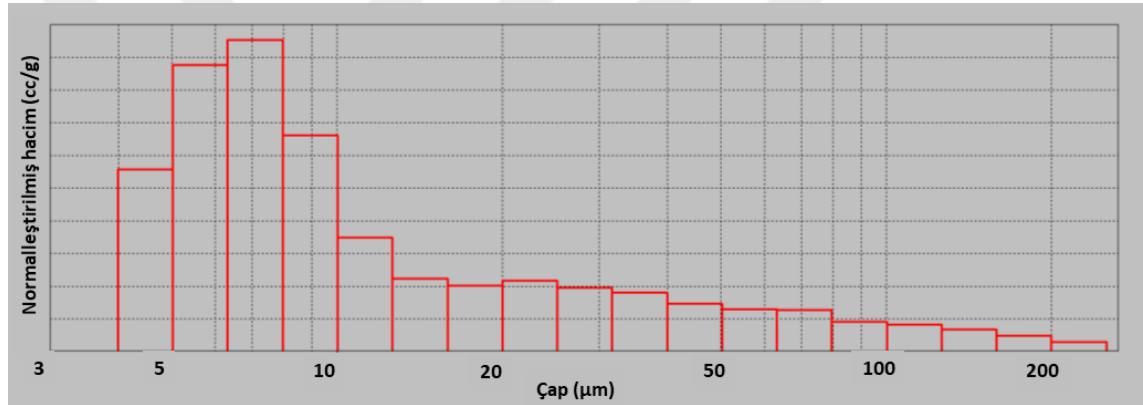
Referans sistemler kendi içerisinde değerlendirildiğinde, RH içeriği oranının sabit tutulduğu ve değişkenin monomer türleri olduğu görülmektedir. Referans sistemlerde en yüksek %gözeneklilik değerine, %70.516 ile RH-50DM sistemi sahipken bu oranı %50.848 ve %39.139 gözeneklilik oranlarıyla, sırasıyla RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemleri takip etmektedir. RH sistemleri için, artan zincir uzunluğuna bağlı olarak Bölüm 4.8.2’de sunulan mekaniksel basma dayanım değerleri ise artış göstermiştir. Bu durum, %gözenekliliğin en az olduğu sistemin (DEGDMA, RH-50DM) en yüksek mekaniksel dayanım davranışı sergilemesini desteklemektedir.

Gözeneklilikteki azalmanın, mekaniksel özelliklerde artışa neden olduğu çalışmalar literatürde de yer almaktadır (Martínez-García vd. 2022). Şekil 4.57, 4.58 ve

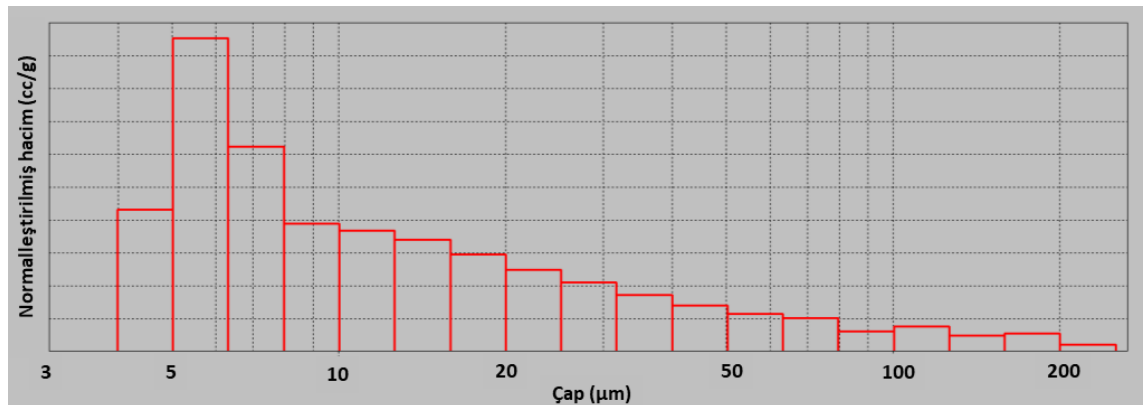
4.59'da, RH-50DM, RH-50TGDM ve RH-50TEeDM sistemlerine ait gözenek boyutu dağılımlarını gösteren histogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.57. RH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



Şekil 4.58. RH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı

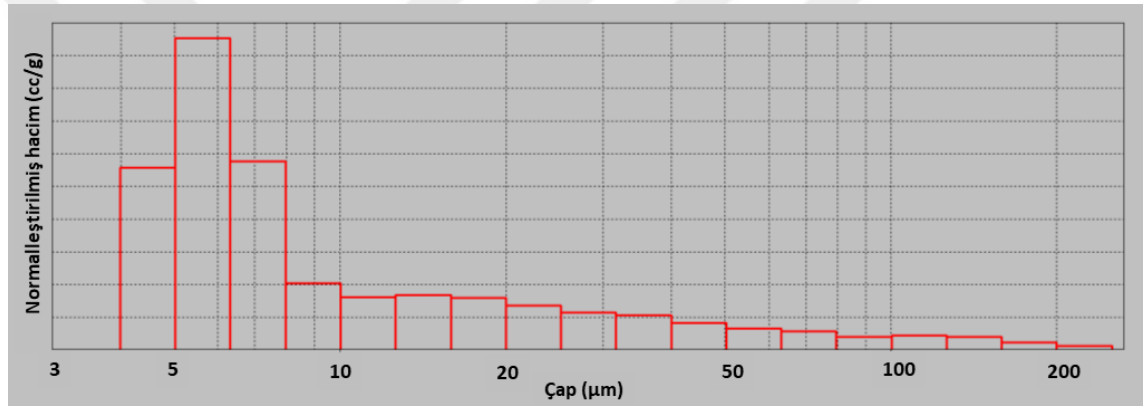


Şekil 4.59. RH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı

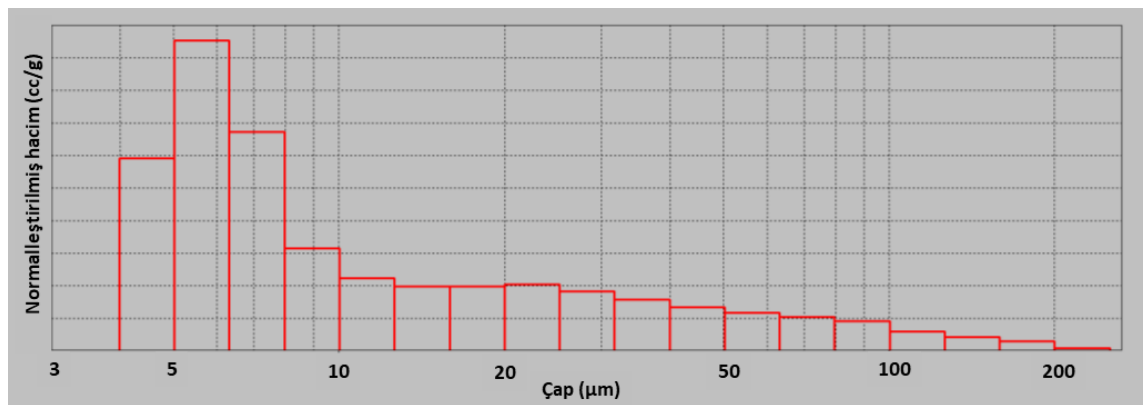
MH sistemleri kendi içerisinde değerlendirildiğinde, RH sistemlerine kıyasla artan zincir uzunluğuna bağlı olarak, %gözeneklilik oranlarında artan bir eğilim

gözlenmiştir. MH sistemleri arasında, %gözeneklilik açısından en düşük değer %49.091 ile MH-50DM sisteminde gözlenirken, en yüksek değer ise %73.468 ile MH-50TEeDM sisteminde gözlenmiştir. Bu durum, MPTS modifikasyonu sonrası HAP partiküllerinin polimer matrisi içerisinde homojen dağılımıyla ilişkilendirilebilir. Bunun sonucunda molekül ağırlığının artışına paralel olarak porozitede de artış gözlenmiştir.

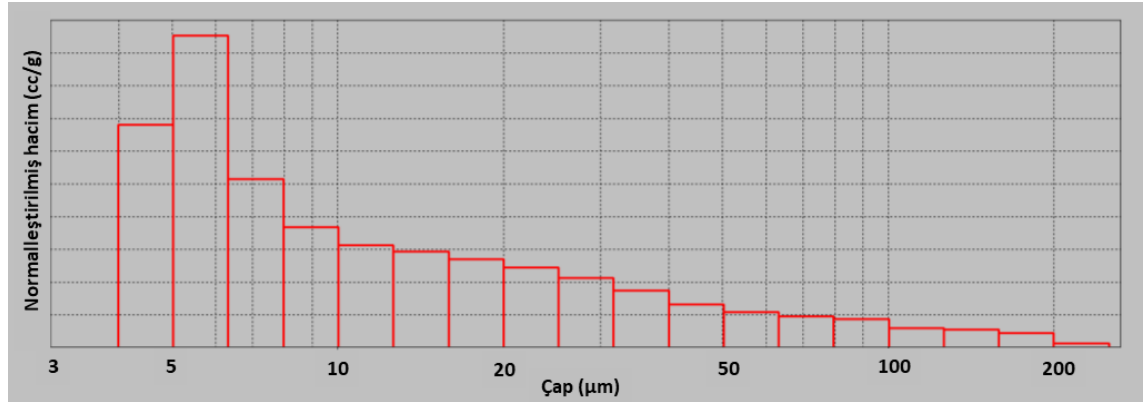
Sinterleme işlemi sonrası, en yüksek porozite yüzdesine sahip olan MH-50TEeDM sistemi, 638.82 kPa ile MH sistemleri arasında en düşük mekaniksel dayanım değerine sahiptir. Referans sisteme kıyasla, MH-50TEeDM, en yüksek %gözenekliliğe sahip olsa da, mekaniksel dayanım değeri (638.82 kPa) referans sistemden (532.94 kPa) daha yüksektir. Sırasıyla, MH-50DM ve MH-50TGDM sistemleri arasında %gözeneklilik değerindeki artışa paralel olarak mekaniksel dayanım değerleri de 874.93 kPa ve 975.18 kPa şeklinde artış göstermiştir. Şekil 4.60, 4.61 ve 4.62'de, MH-50DM, MH-50TGDM ve MH-50TEeDM sistemlerine ait gözenek boyutu dağılımlarını gösteren histogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.60. MH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



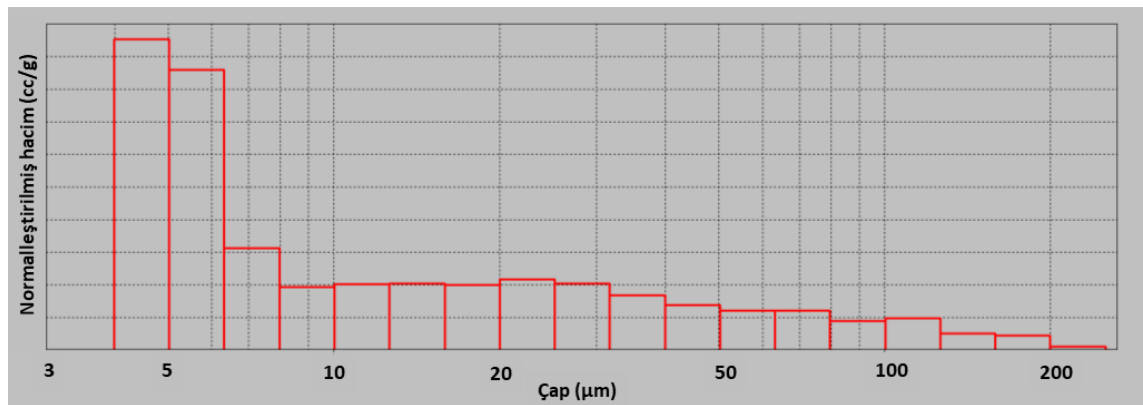
Şekil 4.61. MH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



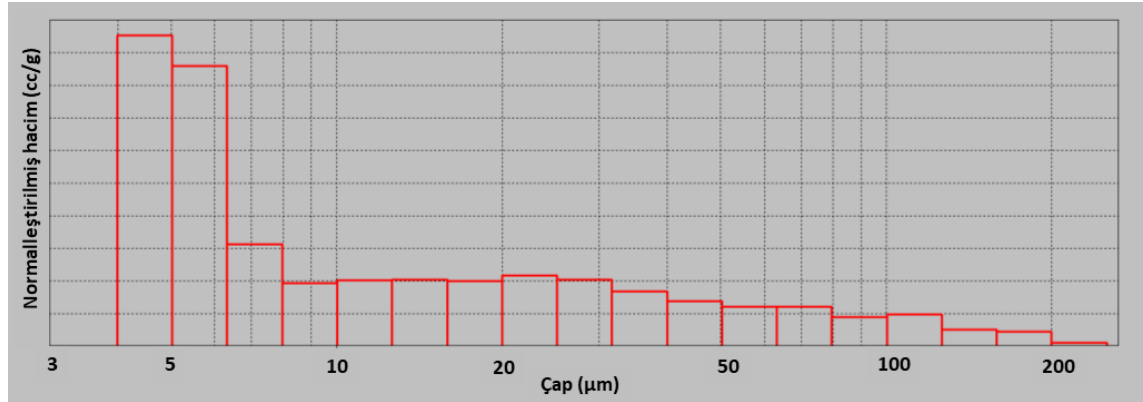
Şekil 4.62. MH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı

PaH partikülleri içeren sistemler değerlendirildiğinde, artan zincir uzunluğuna bağlı olarak %gözeneklilik oranlarında artan bir trend gözlenmektedir. %Gözeneklilik değerleri bakımından, en düşük değer %38.268 ile PaH-50DM sisteminde gözlenirken, en yüksek değer %71.446 ile PaH-50TEeDM sisteminde gözlenmiştir. MH sistemlerinde de olduğu gibi, gözeneklilik artışı DEGDMA ve TEGDMA sistemlerinde yaklaşık %70 orana kadar mekaniksel basma dayanımında bir iyileşme meydana getirirken, %70'in üzerindeki gözeneklilik değeri TEGDMA sistemi için mekaniksel dayanımın düşmesine neden olmaktadır. Bu durum, modifikasyon içeren sistemler olan MH ve PaH sistemlerinde, mekanik dayanımdaki iyileşme için kritik %gözeneklilik oranının yaklaşık %70 ve altında olması gerektiğini göstermektedir.

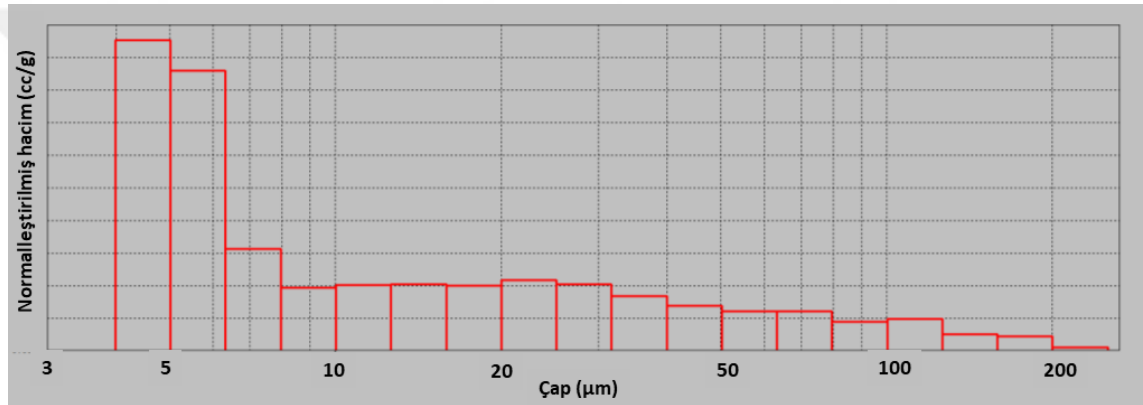
Kemik doku mühendisliği uygulamalarında mekaniksel dayanım açısından ele alınan malzemelerde, %80 ve üzeri gözenekliliğin tercih edilmemesi de bu durumu desteklemektedir (Abbasi vd. 2020). Şekil 4.63, 4.64 ve 4.65'te, PaH-50DM, PaH-50TGDM ve PaH-50TEeDM sistemlerine ait gözenek boyutu dağılımlarını gösteren histogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.63. PaH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



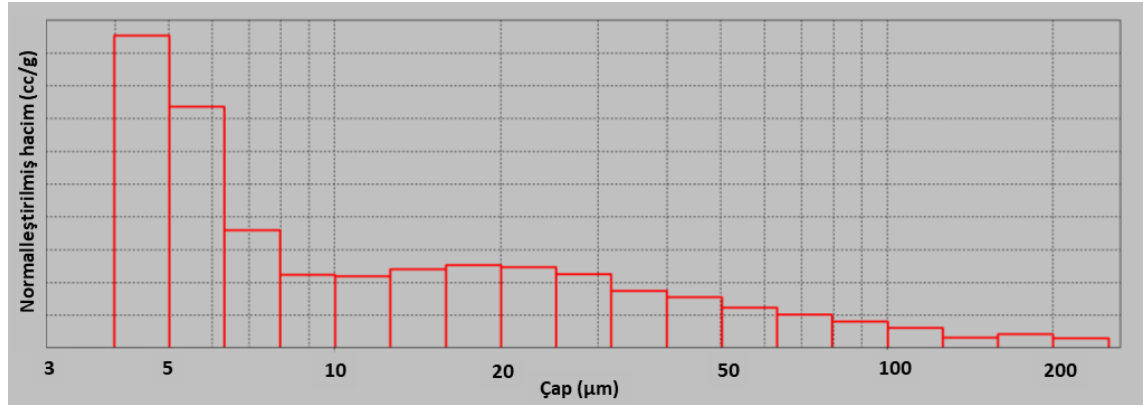
Şekil 4.64. PaH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



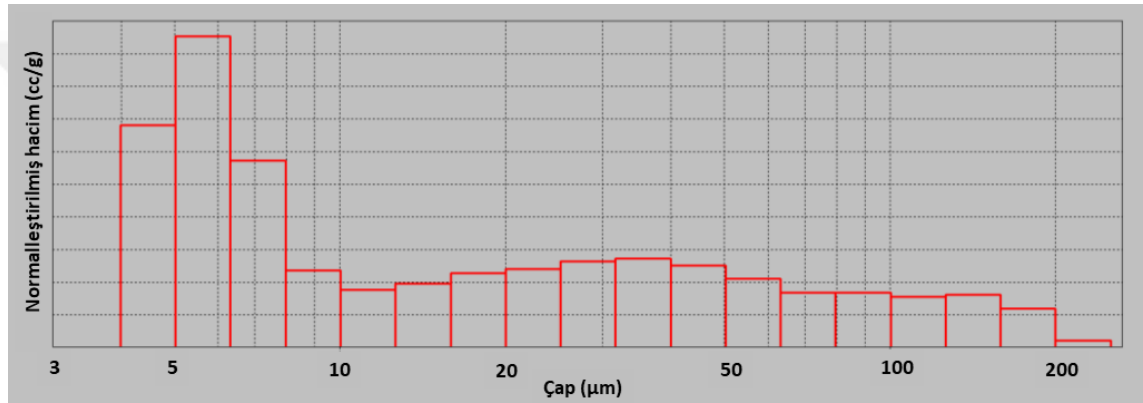
Şekil 4.65. PaH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı

HeH partikülleri içeren DEGDMA sistemleri artan DEGDMA içeriğine bağlı olarak (HeH-50DM, HeH60DM ve HeH70DM) değerlendirildiğinde, sırasıyla, %71.245, %41.041 ve %70.712 gözenekliliğe sahip oldukları Hg porozimetresi testi ile belirlenmiştir. DEGDMA, çapraz-bağlanma yoğunluğu yüksek bir monomerdur. Polimer miktarı artması, polimer matriksin yoğunluğu artırmakta ve bu da gözeneklilik üzerinde belirgin bir etki yaratmaktadır. HeH-50DM ve HeH-60DM sistemleri kıyaslandığında, artan DEGDMA miktarı, polimer matriksi içerisinde daha fazla çapraz bağ oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum, serbest hacmin azalmasına neden olduğu için gözenekliliği düşürebilmektedir. HeH-50DM (%71.245) ve HeH-70DM (70.712) sistemleri ele alındığında ise, yüksek gözeneklilik ve bu değerler arasında büyük fark olmaması göze çarpmaktadır. Bu ise, polimer içeriğindeki artış ve HEMA modifikasyonunun etkisiyle açıklanabilmektedir.

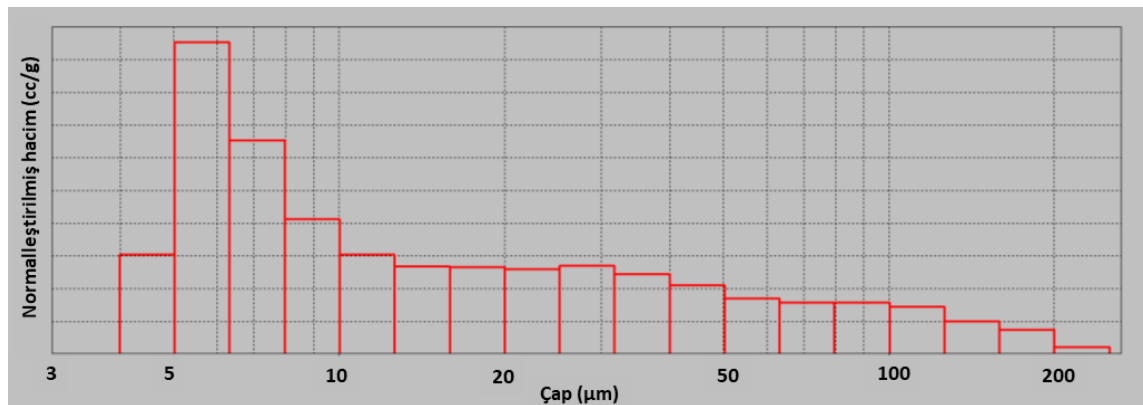
Her iki sistemde de HEMA modifikasyonu, HAP partiküllerinin homojen dağılımını ve polimer matriksi ile güçlü etkileşimini sağlamış ve bu da gözeneklilik oranlarının yüksek ve benzer olmasına katkıda bulunmuştur. Şekil 4.66, 4.67 ve 4.68'de, HeH-50DM, HeH-60DM ve HeH-70DM sistemlerine ait gözenek boyutu dağılımlarını gösteren histogramlar yer almaktadır.



Şekil 4.66. HeH-50DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



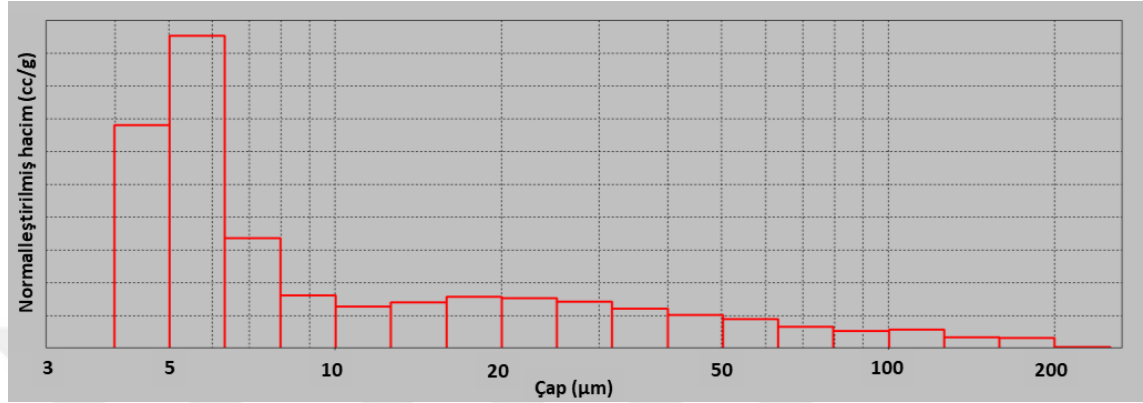
Şekil 4.67. HeH-60DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



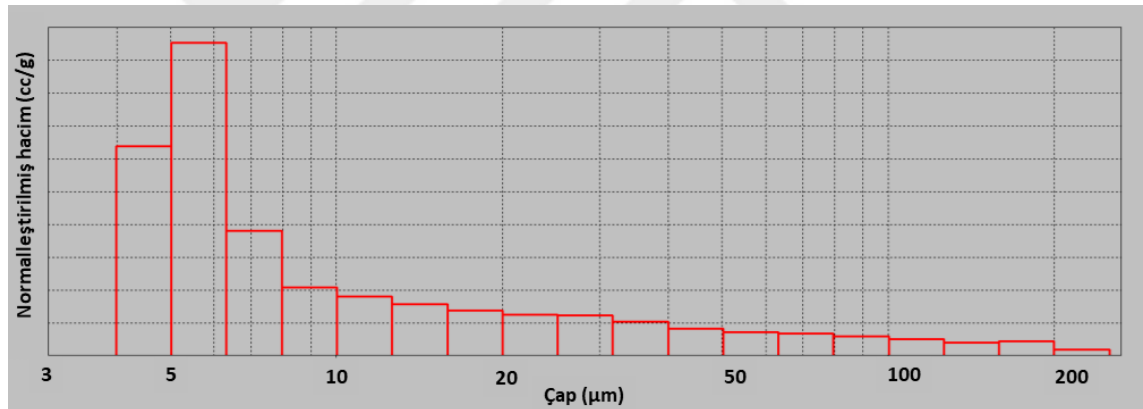
Şekil 4.68. HeH-70DM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı

HeH-50TEeDM sistemi en uzun zincir uzunluğuna sahip monomeri içermektedir ve %31.240 ile en düşük %gözeneklilik değerine sahiptir. Yapısındaki düşük gözenekliliğin etkisi olarak tüm HeH sistemleri arasında, sinterleme sonrası en yüksek mekaniksel dayanım değerine (1084.07 kPa) değerine sahiptir. HeH-50DM ve HeH-70DM sistemleri mekanik dayanım açısından değerlendirildiğinde ise, artan çapraz

bağlanma yoğunluğuna bağlı olarak, daha kompakt ve homojen bir yapı gözlenirse de, artan monomer yüzdesine bağlı olarak faz ayrımı ve büyük agregat yapıların oluşmasından kaynaklı mekaniksel dayanımlarında sırasıyla 765.28 kPa'dan 638.14 kPa'ya azalma gözlemlendiği düşünülmektedir. Şekil 4.69, ve 4.70'te sırasıyla HeH-50TGDM ve HeH-50TEeDM sistemlerine ait gözenek çapı histogramları da yer almaktadır.



Şekil 4.69. HeH-50TGDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı



Şekil 4.70. HeH-50TEeDM sistemine ait normalleştirilmiş hacim'e karşılık gözenek çapı histogramı

Elde edilen gözenekli malzemelere ait gözeneklilik yüzdesi değerleri ve gözenek çapları ve dağılımları değerlendirildiğinde, yapılarında hem mikro hem de makro gözeneklerin yer aldığı görülmektedir. Makro gözenekler hücre penetrasyonu ve doku entegrasyonu için gerekliken, mikro gözenekler malzeme reaktivitesini ve protein adsorpsiyonunu artırmaktadır. Gözenekli yüzeyler, çevre kemik dokusu arasındaki mekaniksel kenetlenmeyi iyileştirerek kemik-implant arayüzünde daha iyi biyomekanik stabilite sağlar. Artan gözeneklilik, biyolojik işlevlere yardımcı olurken, mekanik dayanımdan ödün verebilmektedir. Bu nedenle gözeneklilik ve mekaniksel bütünlük arasındaki denge büyük önem taşımaktadır. Dolayısıyla, %gözenekliliğin, gözenek boyutunun ve ara bağlantıların anlaşılması ve optimize edilmesi, kemik doku mühendisliği için etkili malzemelerin geliştirilmesi açısından büyük önem arz etmektedir (Mohammadi vd. 2021). Literatürde yer alan çalışmalar, gözenek boyutu, gözeneklilik ve

ara bağlantıların, hücre çoğalması ve göçü için alan sağlamak açısından önemini vurgulamaktadır. Bu doğrultuda yer alan bulgular, birkaç yüz mikrometrelik makrogözeneklerin hücre göçü ve bir malzemenin in vivo neo-vaskülarizasyonu için uygun olduğunu belirtmektedir (Wang vd. 2016).



5. SONUÇLAR

Nüfusun yaşlanması, dejeneratif kas-iskelet sistemi hastalıklarında önemli bir artışa yol açmaktadır. CaP kemik ikameleri henüz optimum mekaniksel ve biyolojik performansa ulaşmış değildir. Dolayısıyla, gözeneklilik, bileşim gibi özellikler, malzemenin mekaniksel ve biyolojik performansı arasındaki dengeyi büyük ölçüde değiştirmektedir. Bu nedenle, optimal kemik ikame malzemelerinin seçimi her zaman kolay olmayıp, büyük ölçüde klinik uygulamaya ve bununla ilişkili biyolojik ve mekaniksel gereksinimlere de bağlıdır (Hannink and Arts 2011).

Bu amaçla doktora tez çalışması kapsamında, doğal kemiğin inorganik kısmını oluşturan, $\sim 7.3 \pm 3.0$ μm partikül boyutuna sahip HAP partikülleri yaş çöktürme yöntemiyle sentezlenmiştir. Partiküllerin sahip olduğu morfoloji SEM ile, kristal yapısı ise XRD analizi ile aydınlatılmıştır. Elde edilen partiküllerin yüzey modifikasyonları MPTS, PA-HEMA ve HEMA kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Modifiye HAP partiküllerine ait fonksiyonel grupların varlığı FT-IR analizi ile aydınlatılmıştır.

Bulk malzeme sistemlerinin hazırlanması amacıyla, artan zincir uzunluğunda, sırasıyla, DEGDMA, TEGDMA ve TEEGDMA monomerleri kullanılarak, BPO varlığında polimerleştirme reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, öncelikle uygun BPO miktarı, polimerizasyon sıcaklık programı üzerine çok sayıda ön denemeler gerçekleştirilmiştir. Belirlenen optimum BPO miktarı ve sıcaklık programı doğrultusunda polimerizasyon işlemleri referans, MH, PaH ve HeH partiküllerinin sırasıyla DEGDMA, TEGDMA ve TEEGDMA monomerlerine 50/50, 60/40 ve 70/30 oranlarında katkılanarak hazırlanmıştır.

Sinterleme işlemi uygulanmadan önce, kompozit sistemlerin termal davranışlarının aydınlatılması amacıyla TG ve DSC analizleri, belirlenen sistemlere uygulanmıştır. Referans sistemler için artan zincir uzunluğuna bağlı olarak termal dayanımın arttığı gözlenmiştir. MPTS modifikasyonunun, en uzun zincir uzunluğuna sahip TEEGDMA sisteminde, referans sisteme kıyasla termal dayanımın $T_{5\%}$ değeri için 250.7°C (RH-50TEEDM)'den 256.2°C (MH-50TEEDM)'ye ve $T_{10\%}$ değeri için ise 272.1°C (RH-50TEEDM)'den 278.9°C (MH-50TEEDM)'ye çıkardığı belirlenmiştir. MPTS ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonlarında oluşan siloksan (Si-O-Si) bağları, ve MPTS'nin polimer matriksi ile oluşturduğu çapraz bağ yapısı, termal bozunma sırasında enerjinin daha homojen şekilde dağılmasını da sağlayarak polimerin ayrışmasını geciktirerek, organik polimer bileşenlere kıyasla daha yüksek termal stabiliteye sahip sistemler hazırlanmıştır. PA-HEMA modifikasyonu ile HAP yüzeyine eklenen fosfat grupları, hidrojen bağları ve iyonik etkileşimler yoluyla DEGDMA, TEGDMA ve TEEGDMA kullanılarak hazırlanan polimer matriksi ile güçlü bağlar kurduğu ve böylelikle $T_{5\%}$, $T_{10\%}$ ve $T_{50\%}$ sıcaklık değerleri incelendiğinde, RH sistemlerinde olduğu gibi artan zincir uzunluğuna bağlı olarak termal dayanımın arttığı gözlenmiştir. HEMA modifiye sistemler için ise, $T_{5\%}$ ve $T_{10\%}$ sıcaklık değerleri incelendiğinde, RH sistemlerinde olduğu gibi artan zincir uzunluğuna bağlı olarak termal dayanımın arttığı gözlenmiştir. HEMA modifikasyonu ile sağlanan hidrojen bağlarının etkisiyle referans sistemle kıyasla artış gözlenmiştir; ancak bu artış, MPTS modifiye sistemlerin termal değerlerinden düşük olsa da PA-HEMA sistemindekilerden daha yüksek bulunmuştur. Kompozit sistemlere uygulanan DSC/DTG analizinden elde edilen veriler ışığında,

polimer matriks ve biyoseramik HAP partikülleri arasında referans ve modifiye sistemler için güçlü etkileşimlerin meydana geldiği elde edilen verilerden anlaşılmıştır.

Kompozitlerin, SBF çözeltisinde 37°C’de 30 gün boyunca bekletildikten sonra %ağırlık kaybı değerleri belirlenmiştir. Yüzey modifiye partikül katkılı sistemlerde modifikasyonun, polimer matriks ile arayüzey bağlanmasını geliştirerek daha stabil kompozitlerin elde edilmesi sağlanmıştır.

DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA monomer türlerini içeren tüm sistemlerin monomer salım miktarları (%) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular, artan zincir uzunluğuna ve modifikatör türüne bağlı olarak referans sisteme kıyasla monomer salımının büyük oranda azaldığını göstermiştir. MH sistemi üzerinden, monomer zincir uzunluğunun etkisi değerlendirildiğinde DEGDMA, TEGDMA ve TEeGDMA içeren 50/50 kompozitlerde, DEGDMA sistemine kıyasla TEGDMA sisteminde ~4.8 kat, TEeGDMA sisteminde ise ~24 kat azalma gözlenirken, 60/40 sistemleri için, DEGDMA sistemine kıyasla TEGDMA sisteminde ~6.6 kat, TEeGDMA sisteminde ise ~28.7 kat azalma ve 70/30 sistemleri için, DEGDMA sistemine kıyasla TEGDMA sisteminde ~9 kat, TEeGDMA sisteminde ise ~26.7 kat azalma gözlenmiştir. Ayrıca, kompozitlerin her bir monomer türü için salım değerleri, literatürde çalışılan hücre hatları üzerinde belirlenen sitotoksik etkinin gözlemlendiği seviyeden oldukça düşük bulunmuştur.

PBS çözeltisi içerisinde gerçekleştirilen Ca^{2+} salım değerlerinde, artan zincir uzunluğunun etkisi 60/40 ve 70/30 sistemlerinde daha belirgindir. Kalsiyum salım verileri 60/40 sistemler ele alınarak değerlendirildiğinde, tüm modifiye sistemler ve referans grubu ele alındığında en yüksek % Ca^{2+} salım değerleri TEeGDMA sistemlerinde gözlenmiştir. DEGDMA ve TEGDMA gruplarına kıyasla, TEeGDMA sistemlerinde RH sistemleri için yaklaşık 2.5, MH sistemleri için 2.5, PaH sistemleri için 4.5 ve HeH sistemleri için de yaklaşık 7 kat artış gösterirken, 70/30 sistemler ele alınarak değerlendirildiğinde, tüm modifiye sistemler ve referans grubu ele alındığında en yüksek % Ca^{2+} salım değerleri TEeGDMA sistemlerinde gözlenmiştir. DEGDMA ve TEGDMA gruplarına kıyasla, TEeGDMA sistemlerinde RH sistemleri için yaklaşık 2.1, MH sistemleri için 2.6, PaH sistemleri için 2.0 ve HeH sistemleri için de yaklaşık 7.1 kat artış göstermiştir. Bu durum, artan zincir uzunluğunun, doğrudan Ca^{2+} salımı üzerindeki etkisini ortaya koymuştur.

Kompozit sistemlere uygulanan mekaniksel testler, Vicker’s sertlik testi ve mekaniksel basma testi olarak ikiye ayrılmıştır. Vicker’s sertlik testi, SBF öncesi ve sonrası olmak üzere kompozit örnekleri üzerinde uygulanmıştır. Referans sistemlere kıyasla modifiye sistemlerin, kompozitlerin arayüz etkileşimlerini geliştirmesinden kaynaklı daha yüksek değerler sergilemiştir. En yüksek değerlere sahip sistemler ise, DEGDMA sistemi olarak belirlenmiştir. Mekaniksel basma testi, kompozitlere sinterleme işlemi öncesi ve sonrası uygulanmıştır.

Mikroskop görüntüleri ile de desteklenen kompozit bütünlüğü açısından seçilen sistemlerin, cıva porozimetresi ile toplam gözeneklilik (%) ve gözenek dağılımları belirlenmiştir. Sinterleme sonrası oluşan gözeneklilik (%) miktarları, mekaniksel basma testine ait sonuçlar ile desteklenmiştir. Modifikatörün etkisi, artan gözeneklilik oranında

dahi referans sisteme kıyasla, geliştirilen arayüz etkileşimlerine bağlı olarak mekaniksel dayanım testinde, daha yüksek sonuçlar göstermiştir. Elde edilen gözenekli malzemelerin, hem mikro hem de makro gözenek dağılımına sahip olduğu da cıva porozimetresi ile belirlenmiştir.

Sonuç olarak, tez kapsamında, farklı modifikatör türü ve monomer türleri kullanılarak optimize edilmiş, gözenekli ve teflon kalıplarda istenilen şeklin verilebildiği malzemeler geliştirilmiştir. Biyomalzeme olarak kullanım açısından monomer ve Ca^{2+} salım miktarları sistemler arası değerlendirilerek belirlenmiştir. Artan gözeneklilik miktarına bağlı olarak, literatürde de belirtilen düşük mekaniksel dayanım davranışı, modifikasyon işlemleri uygulanarak geliştirilmiştir. Literatürde yer alan çalışmalar değerlendirildiğinde artan sinterleme sıcaklığının 1000°C 'nin üzerinde artan mekaniksel dayanımı desteklediği bulgulardan anlaşılmıştır (Iatsenko Artem 2015). Bu amaçla, sinterleme sıcaklığı olarak 1200°C optimum sıcaklık değeri olarak belirlenmiştir. 1200°C 'nin üzerinde artan sıcaklıkla birlikte %porozite değerinin azaldığı belirlenmiştir (Wang vd. 2016). Veljovic vd. tarafından gerçekleştirilen çalışmada (Veljović vd. 2011), 1200°C 'de sinterlenerek elde edilen gözenekli HAP biyoseramik malzemedeki minimum gözenek çapı boyutu $0.22\ \mu\text{m}$ iken, ortalama gözenek çapı boyutu ise $0.74\ \mu\text{m}$ olarak belirtilmiştir. Bu tez çalışması ile aynı sıcaklıkta sinterlenerek hazırlanan HAP seramik malzemelerin gözenek boyutu minimum $\sim 4\ \mu\text{m}$ iken histogramlardan elde edilen veriler ışığında $250\ \mu\text{m}$ gözenek çapı değerine ulaşılmıştır. Mekaniksel dayanım açısından belirtilen çalışmadaki $\sim 10\text{MPa}$ değeri tez çalışmasındaki değerlerden yüksektir, bu durum da gözenek boyutu çapındaki büyüklükten kaynaklanmaktadır. Gözeneklilik yalnızca besin ve oksijen alışverişini kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda hücre göçü, doku infiltrasyonu ve vaskülarizasyonda da önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde, gözeneklilik oranı yüksek olan HAP seramik malzemelerde mekaniksel dayanımın düşmesi yaygın olarak gözlemlenmiştir. Yüzey modifikasyonu ile HAP'nin gözeneklilik ve gözenek boyutu üzerinde kontrol edilebilir bir yapı kazandırılarak, malzemenin mekanik dayanımı artırılmıştır. Bu yaklaşım, hem yüksek gözeneklilik oranını koruyarak biyouyumluluğu artırmış olup, hem de mekaniksel dayanımı optimize ederek biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliği artırmıştır. Literatürde mekaniksel dayanım ve gözeneklilik arasındaki ters korelasyon göz önünde bulundurulduğunda, yüzey modifikasyonu ile bu durumun başarıyla tersine çevrilebilmiş olması doktora tez çalışmasının en önemli bulgularından biridir. Bahsi geçen sistemler; MH-50DM, MH-50TGDM ve PaH-50DM, PaH-50TGDM sistemlerinde gözlenmiş olup, yaklaşık %70 gözenekliliğe kadar, artan gözeneklilikle birlikte artan mekaniksel dayanım sergilemiştir. Tüm referans ve modifiye sistemler kendi içerisinde değerlendirildiğinde en yüksek %gözeneklilikte, referans sisteme kıyasla maksimum mekaniksel dayanım davranışı sergilemesinden dolayı MH-50TEeDM sistemi optimum sistem olarak belirlenmiştir. Malzeme bilimi bakış açısı ile durum değerlendirildiğinde ise; gözeneklerin, malzemenin mekaniksel davranışını hangi ölçekte, hangi biçimde ve biyomekaniksel performansını da nasıl etkilediği dahil olmak üzere, bu tip malzemelerin özellikleri üzerinde gözenekliliğin rolü hakkında hala pek çok şey bilinmemektedir ve optimizasyon çalışmaları bu anlamda büyük önem taşımaktadır. Dolayısıyla, bu araştırma, farklı yüzey modifikatörleri ve metakrilatlar kullanılarak elde edilen gözenekli yapıya sahip üç boyutlu iskelelerin sert doku uygulamalarında, alternatif bir biyomalzeme olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abazari, M.F., Nejati, F., Nasiri, N., Khazeni, Z.A.S., Nazari, B., Enderami, S.E. ve Mohajerani, H. 2019. "Platelet-rich plasma incorporated electrospun PVA-chitosan-HA nanofibers accelerates osteogenic differentiation and bone reconstruction", *Gene*, 720, 144096.
- Abbasi, N., Hamlet, S., Love, R.M. ve Nguyen, N.-T. 2020. "Porous scaffolds for bone regeneration", *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 5(1), 1-9.
- Achillas, D.S., Karabela, M.M. ve Sideridou, I.D. 2008. "Thermal degradation of light-cured dimethacrylate resins: Part I. Isoconversional kinetic analysis", *Thermochimica Acta*, 472(1), 74-83.
- Achillas, D.S. ve Siafaka, P.I. 2017. "Polymerization Kinetics of Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate) Hydrogels and Nanocomposite Materials", *Processes*, 5(2), 21.
- Anita Lett, J., Sagadevan, S., Fatimah, I., Hoque, M.E., Lokanathan, Y., Léonard, E., Alshahateet, S.F., Schirhagl, R. ve Oh, W.C. 2021. "Recent advances in natural polymer-based hydroxyapatite scaffolds: Properties and applications", *European Polymer Journal*, 148, 110360.
- Annamalai, R.T., Hong, X., Schott, N.G., Tiruchinapally, G., Levi, B. ve Stegemann, J.P. 2019. "Injectable osteogenic microtissues containing mesenchymal stromal cells conformally fill and repair critical-size defects", *Biomaterials*, 208, 32-44.
- Arabpour, A., Shockravi, A., Rezaia, H. ve Farahati, R. 2020. "Investigation of anticorrosive properties of novel silane-functionalized polyamide/GO nanocomposite as steel coatings", *Surfaces and Interfaces*, 18, 100453.
- Arjunan, A., Baroutaji, A., Praveen, A.S., Robinson, J. ve Wang, C. (2022). Classification of Biomaterial Functionality. *Encyclopedia of Smart Materials*. A.-G. Olabi. Oxford, Elsevier: 86-102.
- Assad, M. ve Jackson, N. (2019). Biocompatibility Evaluation of Orthopedic Biomaterials and Medical Devices: A Review of Safety and Efficacy Models. *Encyclopedia of Biomedical Engineering*. R. Narayan. Oxford, Elsevier: 281-309.
- Atala, A., Kasper, F.K. ve Mikos, A.G. 2012. "Engineering Complex Tissues", *Science Translational Medicine*, 4(160), 160rv112-160rv112.
- Babaie, E. ve Bhaduri, S.B. 2018. "Fabrication Aspects of Porous Biomaterials in Orthopedic Applications: A Review", *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 4(1), 1-39.
- Babilotte, J., Guduric, V., Le Nihouannen, D., Naveau, A., Fricain, J.-C. ve Catros, S. 2019. "3D printed polymer-mineral composite biomaterials for bone tissue engineering: Fabrication and characterization", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 107(8), 2579-2595.
- Baino, F. ve Vitale-Brovarone, C. (2014). 8 - Bioactive glass and glass-ceramic foam scaffolds for bone tissue restoration. *Biomedical Foams for Tissue Engineering Applications*. P. A. Netti, Woodhead Publishing: 213-248.
- Balagangadharan, K., Dhivya, S. ve Selvamurugan, N. 2017. "Chitosan based nanofibers in bone tissue engineering", *International Journal of Biological Macromolecules*,

104, 1372-1382.

- Bari, K. ve Arjunan, A. 2019. "Extra low interstitial titanium based fully porous morphological bone scaffolds manufactured using selective laser melting", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 95, 1-12.
- Betz, M.W., Yeatts, A.B., Richbourg, W.J., Caccamese, J.F., Coletti, D.P., Falco, E.E. ve Fisher, J.P. 2010. "Macroporous Hydrogels Upregulate Osteogenic Signal Expression and Promote Bone Regeneration", *Biomacromolecules*, 11(5), 1160-1168.
- Bielecka-Kowalska, A., Czarny, P., Wigner, P., Synowiec, E., Kowalski, B., Szwed, M., Krupa, R., Toma, M., Drzewiecka, M., Majsterek, I., Szemraj, J., Sliwinski, T. ve Kowalski, M. 2018. "Ethylene glycol dimethacrylate and diethylene glycol dimethacrylate exhibits cytotoxic and genotoxic effect on human gingival fibroblasts via induction of reactive oxygen species", *Toxicology in Vitro*, 47, 8-17.
- Borum-Nicholas, L. ve Wilson, O.C. 2003. "Surface modification of hydroxyapatite. Part I. Dodecyl alcohol", *Biomaterials*, 24(21), 3671-3679.
- Bucholz, R.W., Carlton, A. ve Holmes, R.E. 1987. "Hydroxyapatite and Tricalcium Phosphate Bone Graft Substitutes", *Orthopedic Clinics of North America*, 18(2), 323-334.
- Butscher, A., Bohner, M., Hofmann, S., Gauckler, L. ve Müller, R. 2011. "Structural and material approaches to bone tissue engineering in powder-based three-dimensional printing", *Acta Biomaterialia*, 7(3), 907-920.
- Ceylan, G., Emik, S., Yalcinyuva, T., Sunbuloglu, E., Bozdog, E. ve Unalan, F. 2023. "The Effects of Cross-Linking Agents on the Mechanical Properties of Poly (Methyl Methacrylate) Resin", *Polymers*, 15(10), 2387.
- Chen, L., Deng, C., Li, J., Yao, Q., Chang, J., Wang, L. ve Wu, C. 2019. "3D printing of a lithium-calcium-silicate crystal bioscaffold with dual bioactivities for osteochondral interface reconstruction", *Biomaterials*, 196, 138-150.
- Chen, P.-Y. ve McKittrick, J. 2011. "Compressive mechanical properties of demineralized and deproteinized cancellous bone", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4(7), 961-973.
- Chen, X., Fan, H., Deng, X., Wu, L., Yi, T., Gu, L., Zhou, C., Fan, Y. ve Zhang, X. 2018. "Scaffold Structural Microenvironmental Cues to Guide Tissue Regeneration in Bone Tissue Applications", *Nanomaterials*, 8(11), 960.
- Cooper, G.M., Mooney, M.P., Gosain, A.K., Campbell, P.G., Losee, J.E. ve Huard, J. 2010. "Testing the Critical Size in Calvarial Bone Defects: Revisiting the Concept of a Critical-Size Defect", *Plastic and Reconstructive Surgery*, 125(6).
- Cui, X., Murakami, T., Hoshino, Y. ve Miura, Y. 2017. "Anti-biofouling phosphorylated HEMA and PEGMA block copolymers show high affinity to hydroxyapatite", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 160, 289-296.
- Dang, M., Saunders, L., Niu, X., Fan, Y. ve Ma, P.X. 2018. "Biomimetic delivery of signals for bone tissue engineering", *Bone Research*, 6(1), 25.

- de Lima, G.G., Elter, J.K., Chee, B.S., Magalhães, W.L.E., Devine, D.M., Nugent, M.J.D. ve de Sá, M.J.C. 2019. "A tough and novel dual-response PAA/P(NiPAAM-co-PEGDMA) IPN hydrogels with ceramics by photopolymerization for consolidation of bone fragments following fracture", *Biomedical Materials*, 14(5), 054101.
- Devangamath, S.S., Lobo, B., Masti, S.P. ve Narasagoudr, S. 2020. "Thermal, mechanical, and AC electrical studies of PVA-PEG-Ag2S polymer hybrid material", *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 31(4), 2904-2917.
- Dorozhkin, S.V. 2013. "A detailed history of calcium orthophosphates from 1770s till 1950", *Materials Science and Engineering: C*, 33(6), 3085-3110.
- Engler, A.J., Sen, S., Sweeney, H.L. ve Discher, D.E. 2006. "Matrix elasticity directs stem cell lineage specification", *Cell*, 126(4), 677-689.
- Feins, E.N., Lee, Y., O'Cearbhaill, E.D., Vasilyev, N.V., Shimada, S., Friehs, I., Perrin, D., Hammer, P.E., Yamauchi, H., Marx, G., Gosline, A., Arabagi, V., Karp, J.M. ve del Nido, P.J. 2017. "A growth-accommodating implant for paediatric applications", *Nature Biomedical Engineering*, 1(10), 818-825.
- Feng, P., Wu, P., Gao, C., Yang, Y., Guo, W., Yang, W. ve Shuai, C. 2018. "A Multimaterial Scaffold With Tunable Properties: Toward Bone Tissue Repair", *Advanced Science*, 5(6), 1700817.
- Fernández, M. ve Orozco, J. 2021. "Advances in Functionalized Photosensitive Polymeric Nanocarriers", *Polymers (Basel)*, 13(15).
- Fleischhaker, F., Haehnel, A.P., Misske, A.M., Blanchot, M., Haremza, S. ve Barner-Kowollik, C. 2014. "Glass-Transition-, Melting-, and Decomposition Temperatures of Tailored Polyacrylates and Polymethacrylates: General Trends and Structure-Property Relationships", *Macromolecular Chemistry and Physics*, 215(12), 1192-1200.
- Fu, B., Sun, X., Qian, W., Shen, Y., Chen, R. ve Hannig, M. 2005. "Evidence of chemical bonding to hydroxyapatite by phosphoric acid esters", *Biomaterials*, 26(25), 5104-5110.
- Fu, Z., Cui, J., Zhao, B., Shen, S.G.F. ve Lin, K. 2021. "An overview of polyester/hydroxyapatite composites for bone tissue repairing", *Journal of Orthopaedic Translation*, 28, 118-130.
- Gaharwar, A.K., Mihaila, S.M., Swami, A., Patel, A., Sant, S., Reis, R.L., Marques, A.P., Gomes, M.E. ve Khademhosseini, A. 2013. "Bioactive Silicate Nanoplatelets for Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells", *Advanced Materials*, 25(24), 3329-3336.
- García-Couce, J., Vernhes, M., Bada, N., Agüero, L., Valdés, O., Alvarez-Barreto, J., Fuentes, G., Almirall, A. ve Cruz, L.J. 2021. "Synthesis and Evaluation of AlgNa-g-Poly(QCL-co-HEMA) Hydrogels as Platform for Chondrocyte Proliferation and Controlled Release of Betamethasone", *Int J Mol Sci*, 22(11).
- Gonçalves, E.M., Oliveira, F.J., Silva, R.F., Neto, M.A., Fernandes, M.H., Amaral, M., Vallet-Regí, M. ve Vila, M. 2016. "Three-dimensional printed PCL-

- hydroxyapatite scaffolds filled with CNTs for bone cell growth stimulation", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 104(6), 1210-1219.
- Guo, J.L., Diaz-Gomez, L., Xie, V.Y., Bittner, S.M., Jiang, E.Y., Wang, B. ve Mikos, A.G. 2021. "Three-dimensional printing of click functionalized, peptide patterned scaffolds for osteochondral tissue engineering", *Bioprinting*, 22, e00136.
- Gupta, R., Shinde, S., Yella, A., Subramaniam, C. ve Saha, S.K. 2020. "Thermomechanical characterisations of PTFE, PEEK, PEKK as encapsulation materials for medium temperature solar applications", *Energy*, 194, 116921.
- Hannink, G. ve Arts, J.J.C. 2011. "Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: What is optimal for bone regeneration?", *Injury*, 42, S22-S25.
- Hasani-Sadrabadi, M.M., Sarrion, P., Nakatsuka, N., Young, T.D., Taghdiri, N., Ansari, S., Aghaloo, T., Li, S., Khademhosseini, A., Weiss, P.S. ve Moshaverinia, A. 2019. "Hierarchically Patterned Polydopamine-Containing Membranes for Periodontal Tissue Engineering", *ACS Nano*, 13(4), 3830-3838.
- He, L.-H., Standard, O.C., Huang, T.T.Y., Latella, B.A. ve Swain, M.V. 2008. "Mechanical behaviour of porous hydroxyapatite", *Acta Biomaterialia*, 4(3), 577-586.
- He, M., Chen, L., Yin, M., Xu, S. ve Liang, Z. 2023. "Review on magnesium and magnesium-based alloys as biomaterials for bone immobilization", *Journal of Materials Research and Technology*, 23, 4396-4419.
- Helmus, M.N., Gibbons, D.F. ve Cebon, D. 2008. "Biocompatibility: Meeting a Key Functional Requirement of Next-Generation Medical Devices", *Toxicologic Pathology*, 36(1), 70-80.
- Hollister, S.J. 2017. "Paediatric devices that grow up", *Nature Biomedical Engineering*, 1(10), 777-778.
- Hu, K. ve Olsen, B.R. 2017. "Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair", *Developmental Dynamics*, 246(4), 227-234.
- Hunter, N.L. ve Sherman, R.E. 2017. "Combination products: modernizing the regulatory paradigm", *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(8), 513-514.
- Iatsenko Artem, S.O., Tomila Tamara 2015. "Effect of sintering temperature on structure and properties of highly porous glass-ceramics", *Processing and Application of Ceramics*, 9(2), 99-105.
- Jeong, J., Kim, J.H., Shim, J.H., Hwang, N.S. ve Heo, C.Y. 2019. "Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration", *Biomaterials Research*, 23(1), 4.
- Jerald Maria Antony, G., Aruna, S.T. ve Raja, S. 2018. "Enhanced mechanical properties of acrylate based shape memory polymer using grafted hydroxyapatite", *Journal of Polymer Research*, 25(5), 120.
- Jodati, H., Evis, Z., Tezcaner, A., Alshemary, A., Motameni, A. 2023. "3D porous bioceramic based boron-doped hydroxyapatite/baghdadite composite scaffolds for bone tissue engineering", *J Mech Behav Biomed Mater*, 140(2023), 105722.

- Jo, Y.K., Choi, B.-H., Kim, C.S. ve Cha, H.J. 2017. "Diatom-Inspired Silica Nanostructure Coatings with Controllable Microroughness Using an Engineered Mussel Protein Glue to Accelerate Bone Growth on Titanium-Based Implants", *Advanced Materials*, 29(46), 1704906.
- Kainer, M.A., Linden, J.V., Whaley, D.N., Holmes, H.T., Jarvis, W.R., Jernigan, D.B. ve Archibald, L.K. 2004. "Clostridium infections associated with musculoskeletal-tissue allografts", *N Engl J Med*, 350(25), 2564-2571.
- Kannurpatti, A.R., Anseth, J.W. ve Bowman, C.N. 1998. "A study of the evolution of mechanical properties and structural heterogeneity of polymer networks formed by photopolymerizations of multifunctional (meth)acrylates", *Polymer*, 39(12), 2507-2513.
- Karageorgiou, V. ve Kaplan, D. 2005. "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis", *Biomaterials*, 26(27), 5474-5491.
- Kasten, P., Beyen, I., Niemeyer, P., Luginbühl, R., Böhner, M. ve Richter, W. 2008. "Porosity and pore size of β -tricalcium phosphate scaffold can influence protein production and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells: An in vitro and in vivo study", *Acta Biomaterialia*, 4(6), 1904-1915.
- Kim, T., Kim, M., Goh, T., Lee, J., Kim, Y., Yoon, S., Lee, C. 2019. "Evaluation of Structural and Mechanical Properties of Porous Artificial Bone Scaffolds Fabricated via Advanced TBA-Based Freeze-Gel Casting Technique", *Appl. Sci.*, 9-1965.
- Klenke, F.M., Liu, Y., Yuan, H., Hunziker, E.B., Siebenrock, K.A. ve Hofstetter, W. 2008. "Impact of pore size on the vascularization and osseointegration of ceramic bone substitutes in vivo", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 85A(3), 777-786.
- Lee, J.-W., Han, H.-S., Han, K.-J., Park, J., Jeon, H., Ok, M.-R., Seok, H.-K., Ahn, J.-P., Lee, K.E., Lee, D.-H., Yang, S.-J., Cho, S.-Y., Cha, P.-R., Kwon, H., Nam, T.-H., Han, J.H.L., Rho, H.-J., Lee, K.-S., Kim, Y.-C. ve Mantovani, D. 2016. "Long-term clinical study and multiscale analysis of in vivo biodegradation mechanism of Mg alloy", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(3), 716-721.
- Li, C., Zhang, Y., Chen, G., Hu, F., Zhao, K. ve Wang, Q. 2017. "Engineered Multifunctional Nanomedicine for Simultaneous Stereotactic Chemotherapy and Inhibited Osteolysis in an Orthotopic Model of Bone Metastasis", *Advanced Materials*, 29(13), 1605754.
- Liang, K. ve Hutchinson, R.A. 2010. "Solvent Effects on Free-Radical Copolymerization Propagation Kinetics of Styrene and Methacrylates", *Macromolecules*, 43(15), 6311-6320.
- Lin, T.-H., Wang, H.-C., Cheng, W.-H., Hsu, H.-C. ve Yeh, M.-L. 2019. "Osteochondral Tissue Regeneration Using a Tyramine-Modified Bilayered PLGA Scaffold Combined with Articular Chondrocytes in a Porcine Model", *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 326.
- Liu, G. ve McEnnis, K. 2022. "Glass Transition Temperature of PLGA Particles and the Influence on Drug Delivery Applications", *Polymers*, 14(5), 993.

- Liu, H., Chen, H., Han, Q., Sun, B., Liu, Y., Zhang, A., Fan, D., Xia, P., Wang, J. 2023. "Recent advancement in vascularized tissue-engineered bone based on materials design and modification", *Materials Today Bio*, 2023, 100858.
- Liu, Q., Huang, S., Matinlinna, J.P., Chen, Z. ve Pan, H. 2013. "Insight into biological apatite: physiochemical properties and preparation approaches", *Biomed Res Int*, 2013, 929748.
- Liu, Y., Luo, D. ve Wang, T. 2016. "Hierarchical Structures of Bone and Bioinspired Bone Tissue Engineering", *Small*, 12(34), 4611-4632.
- Lloreda-Jurado, P.J., Perez-Puyana, V., Romero, A., Sepulveda, R. 2022. "Influences of the solid load on the microstructure and compressive behavior of Fe₂O₃ scaffolds manufactured by freeze-casting using stearic acid as dispersant agent", *J. Eur. Ceram*, 42-193-201.
- Loof, D., Hiller, M., Oschkinat, H. ve Koschek, K. 2016. "Quantitative and Qualitative Analysis of Surface Modified Cellulose Utilizing TGA-MS", *Materials*, 9(6), 415.
- Lottner, S., Shehata, M., Hickel, R., Reichl, F.X. ve Durner, J. 2013. "Effects of antioxidants on DNA-double strand breaks in human gingival fibroblasts exposed to methacrylate based monomers", *Dent Mater*, 29(9), 991-998.
- Lu, J., Cheng, C., He, Y.-S., Lyu, C., Wang, Y., Yu, J., Qiu, L., Zou, D. ve Li, D. 2016. "Multilayered Graphene Hydrogel Membranes for Guided Bone Regeneration", *Advanced Materials*, 28(21), 4025-4031.
- Lueckgen, A., Garske, D.S., Ellinghaus, A., Mooney, D.J., Duda, G.N. ve Cipitria, A. 2019. "Enzymatically-degradable alginate hydrogels promote cell spreading and in vivo tissue infiltration", *Biomaterials*, 217, 119294.
- Lung, C.Y.K. ve Matinlinna, J.P. 2012. "Aspects of silane coupling agents and surface conditioning in dentistry: An overview", *Dental Materials*, 28(5), 467-477.
- Luo, Z., Pan, J., Sun, Y., Zhang, S., Yang, Y., Liu, H., Li, Y., Xu, X., Sui, Y. ve Wei, S. 2018. "Injectable 3D Porous Micro-Scaffolds with a Bio-Engine for Cell Transplantation and Tissue Regeneration", *Advanced Functional Materials*, 28(41), 1804335.
- Mandal, B.B. ve Kundu, S.C. 2009. "Cell proliferation and migration in silk fibroin 3D scaffolds", *Biomaterials*, 30(15), 2956-2965.
- Martínez-García, R., Sánchez de Rojas, M.I., Jagadesh, P., López-Gayarre, F., Morán-del-Pozo, J.M. ve Juan-Valdes, A. 2022. "Effect of pores on the mechanical and durability properties on high strength recycled fine aggregate mortar", *Case Studies in Construction Materials*, 16, e01050.
- Maté Sánchez de Val, J.E., Calvo-Guirado, J.L., Gómez-Moreno, G., Pérez-Albacete Martínez, C., Mazón, P. ve De Aza, P.N. 2016. "Influence of hydroxyapatite granule size, porosity, and crystallinity on tissue reaction in vivo. Part A: synthesis, characterization of the materials, and SEM analysis", *Clinical Oral Implants Research*, 27(11), 1331-1338.
- Mavrogonatou, E., Eliades, T., Eliades, G. ve Kletsas, D. 2010. "The effect of triethylene glycol dimethacrylate on p53-dependent G2 arrest in human gingival fibroblasts", *Biomaterials*, 31(33), 8530-8538.

- Miri, Z., Haugen, H.J., Loca, D., Rossi, F., Perale, G., Moghanian, A. ve Ma, Q. 2024. "Review on the strategies to improve the mechanical strength of highly porous bone bioceramic scaffolds", *Journal of the European Ceramic Society*, 44(1), 23-42.
- Mohammadi, H., Sepantafar, M., Muhamad, N. ve Bakar Sulong, A. 2021. "How Does Scaffold Porosity Conduct Bone Tissue Regeneration?", *Advanced Engineering Materials*, 23(10), 2100463.
- Monge, S., Canniccionni, B., David, G., Robin, J.-J. ve Chemistry, R.S.o. (2014). Polymerization of Phosphorus-Containing (Meth)acrylate Monomers. Phosphorus-Based Polymers: From Synthesis to Applications. S. Monge and G. David, The Royal Society of Chemistry: 0.
- Montero, J., Becerro, A., Pardal-Peláez, B., Quispe-López, N., Blanco, J.-F. ve Gómez-Polo, C. (2021) Main 3D Manufacturing Techniques for Customized Bone Substitutes. A Systematic Review. *Materials* 14, DOI: 10.3390/ma14102524
- Morita, S. 2014. "Hydrogen-bonds structure in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) studied by temperature-dependent infrared spectroscopy", *Frontiers in Chemistry*, 2.
- Mour, M., Das, D., Winkler, T., Hoenig, E., Mielke, G., Morlock, M.M. ve Schilling, A.F. 2010. "Advances in Porous Biomaterials for Dental and Orthopaedic Applications", *Materials*, 3(5), 2947-2974.
- Moussout, H., Ahlafi, H., Aazza, M. ve Bourakhouadar, M. 2016. "Kinetics and mechanism of the thermal degradation of biopolymers chitin and chitosan using thermogravimetric analysis", *Polymer Degradation and Stability*, 130, 1-9.
- Murphy, C.M., Haugh, M.G. ve O'Brien, F.J. 2010. "The effect of mean pore size on cell attachment, proliferation and migration in collagen–glycosaminoglycan scaffolds for bone tissue engineering", *Biomaterials*, 31(3), 461-466.
- Naga, S.M., Hassan, A.M., Awaad, M., Killinger, A., Gadow, R., Bernstein, A. ve Sayed, M. 2020. "Forsterite/nano-biogenic hydroxyapatite composites for biomedical applications", *Journal of Asian Ceramic Societies*, 8(2), 373-386.
- Natale, L.C., Rodrigues, M.C., Alania, Y., Chiari, M.D.S., Boaro, L.C.C., Cotrim, M., Vega, O. ve Braga, R.R. 2018. "Mechanical characterization and ion release of bioactive dental composites containing calcium phosphate particles", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 84, 161-167.
- Neffe, A.T., Pierce, B.F., Tronci, G., Ma, N., Pittermann, E., Gebauer, T., Frank, O., Schossig, M., Xu, X., Willie, B.M., Forner, M., Ellinghaus, A., Lienau, J., Duda, G.N. ve Lendlein, A. 2015. "One Step Creation of Multifunctional 3D Architected Hydrogels Inducing Bone Regeneration", *Advanced Materials*, 27(10), 1738-1744.
- Norris, C.J., Meadway, G.J., O'Sullivan, M.J., Bond, I.P. ve Trask, R.S. 2011. "Self-Healing Fibre Reinforced Composites via a Bioinspired Vasculature", *Advanced Functional Materials*, 21(19), 3624-3633.
- Oh, E., Garg, S., Liu, Y., Afzal, S., Gao, R., Yun, C.O., Kaul, S.C. ve Wadhwa, R. 2018. "Identification and Functional Characterization of Anti-metastasis and Anti-

- angiogenic Activities of Triethylene Glycol Derivatives", *Front Oncol*, 8, 552.
- Öncel Torun, Z., Torun, D., Baykal, B., Öztuna, A., Yeşildal, F. ve Avcu, F. 2017. "Effects of triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA) on the odontoclastic differentiation ability of human dental pulp cells", *J Appl Oral Sci*, 25(6), 631-640.
- Papageorgiou, P., Vallmajo-Martin, Q., Kisielow, M., Sancho-Puchades, A., Kleiner, E. ve Ehrbar, M. 2019. "Expanded skeletal stem and progenitor cells promote and participate in induced bone regeneration at subcritical BMP-2 dose", *Biomaterials*, 217, 119278.
- Parthasarathy, R., Misra, A., Park, J., Ye, Q. ve Spencer, P. 2012. "Diffusion coefficients of water and leachables in methacrylate-based crosslinked polymers using absorption experiments", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(5), 1157-1172.
- Pastero, L., Bruno, M. ve Aquilano, D. 2017. "About the Genetic Mechanisms of Apatites: A Survey on the Methodological Approaches", *Minerals*, 7(8), 139.
- Paul, S., Pandey, A.K., Shah, R.V., Bhushan, K.S. ve Aggarwal, S.K. 2016. "Polymer based sorbent materials for thermal ionization mass spectrometric determination of uranium(vi) and plutonium(iv) ions", *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 31(4), 985-993.
- Petrie Aronin, C.E., Sadik, K.W., Lay, A.L., Rion, D.B., Tholpady, S.S., Ogle, R.C. ve Botchwey, E.A. 2009. "Comparative effects of scaffold pore size, pore volume, and total void volume on cranial bone healing patterns using microsphere-based scaffolds", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 89A(3), 632-641.
- Pfeifer, C.S., Shelton, Z.R., Braga, R.R., Windmoller, D., Machado, J.C. ve Stansbury, J.W. 2011. "Characterization of dimethacrylate polymeric networks: A study of the crosslinked structure formed by monomers used in dental composites", *European Polymer Journal*, 47(2), 162-170.
- Polydorou, O., König, A., Hellwig, E. ve Kümmerer, K. 2009. "Long-term release of monomers from modern dental-composite materials", *European Journal of Oral Sciences*, 117(1), 68-75.
- Priyadarshini, B., Rama, M., Vijayalakshimi, C. and U. 2019. "Bioactive coating as a surface modification technique for biocompatible metallic implants: a review", *J. Asian Ceram. Soc.*, 7(4), 397-406.
- Qin, L., Zhai, C., Liu, S. ve Xu, J. 2017. "Factors controlling the mechanical properties degradation and permeability of coal subjected to liquid nitrogen freeze-thaw", *Scientific Reports*, 7(1), 3675.
- Reichert, J.C., Cipitria, A., Epari, D.R., Saifzadeh, S., Krishnakanth, P., Berner, A., Woodruff, M.A., Schell, H., Mehta, M., Schuetz, M.A., Duda, G.N. ve Hutmacher, D.W. 2012. "A Tissue Engineering Solution for Segmental Defect Regeneration in Load-Bearing Long Bones", *Science Translational Medicine*, 4(141), 141ra193-141ra193.
- Rezwan, K., Chen, Q.Z., Blaker, J.J. ve Boccaccini, A.R. 2006. "Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue

- engineering", *Biomaterials*, 27(18), 3413-3431.
- Rodell, C.B., MacArthur Jr., J.W., Dorsey, S.M., Wade, R.J., Wang, L.L., Woo, Y.J. ve Burdick, J.A. 2015. "Shear-Thinning Supramolecular Hydrogels with Secondary Autonomous Covalent Crosslinking to Modulate Viscoelastic Properties In Vivo", *Advanced Functional Materials*, 25(4), 636-644.
- Rodrigues, M.C., Xavier, T.A., Arana-Chavez, V.E. ve Braga, R.R. 2017. "Polymer-based material containing calcium phosphate particles functionalized with a dimethacrylate monomer for use in restorative dentistry", *Journal of Biomaterials Applications*, 31(6), 871-877.
- Roosa, S.M.M., Kemppainen, J.M., Moffitt, E.N., Krebsbach, P.H. ve Hollister, S.J. 2010. "The pore size of polycaprolactone scaffolds has limited influence on bone regeneration in an in vivo model", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 92A(1), 359-368.
- Sastri, V.R. (2022). 3 - Materials Used in Medical Devices. *Plastics in Medical Devices* (Third Edition). V. R. Sastri, William Andrew Publishing: 41-64.
- Sayilekshmy, M., Hansen, R.B., Delaissé, J.-M., Rolighed, L., Andersen, T.L. ve Heegaard, A.-M. 2019. "Innervation is higher above Bone Remodeling Surfaces and in Cortical Pores in Human Bone: Lessons from patients with primary hyperparathyroidism", *Scientific Reports*, 9(1), 5361.
- Serra, T., Planell, J.A. ve Navarro, M. 2013. "High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology", *Acta Biomaterialia*, 9(3), 5521-5530.
- Setiawati, R., Utomo, D.N., Rantam, F.A., Ifran, N.N. ve Budhiparama, N.C. 2017. "Early Graft Tunnel Healing After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Intratunnel Injection of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Vascular Endothelial Growth Factor", *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5(6), 2325967117708548.
- Shekhawat, D., Singh, A., Banerjee, M.K., Singh, T. ve Patnaik, A. 2021. "Bioceramic composites for orthopaedic applications: A comprehensive review of mechanical, biological, and microstructural properties", *Ceramics International*, 47(3), 3013-3030.
- Shi, L., Wang, F., Zhu, W., Xu, Z., Fuchs, S., Hilborn, J., Zhu, L., Ma, Q., Wang, Y., Weng, X. ve Ossipov, D.A. 2017. "Self-Healing Silk Fibroin-Based Hydrogel for Bone Regeneration: Dynamic Metal-Ligand Self-Assembly Approach", *Advanced Functional Materials*, 27(37), 1700591.
- Shin, Y., Lee, D., Lee, K., Ahn, K.H. ve Kim, B. 2008. "Surface properties of silica nanoparticles modified with polymers for polymer nanocomposite applications", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 14(4), 515-519.
- Shiroud Heidari, B., Lopez, E.M., Chen, P., Ruan, R., Vahabli, E., Davachi, S.M., Granero-Moltó, F., De-Juan-Pardo, E.M., Zheng, M. ve Doyle, B. 2023. "Silane-modified hydroxyapatite nanoparticles incorporated into polydioxanone/poly(lactide-co-caprolactone) creates a novel toughened nanocomposite with improved material properties and in vivo inflammatory responses", *Materials Today Bio*, 22, 100778.

- Singh, V. 2017. "Medicinal plants and bone healing", *Natl J Maxillofac Surg*, 8(1), 4-11.
- Stuckensen, K., Schwab, A., Knauer, M., Muiños-López, E., Ehlicke, F., Reboredo, J., Granero-Moltó, F., Gbureck, U., Prósper, F., Walles, H. ve Groll, J. 2018. "Tissue Mimicry in Morphology and Composition Promotes Hierarchical Matrix Remodeling of Invading Stem Cells in Osteochondral and Meniscus Scaffolds", *Advanced Materials*, 30(28), 1706754.
- Szałaj, U., Chodara, A., Gierlotka, S., Wojnarowicz, J. ve Łojkowski, W. 2023. "Enhanced Release of Calcium Ions from Hydroxyapatite Nanoparticles with an Increase in Their Specific Surface Area", *Materials*, 16(19), 6397.
- Szczesio-Włodarczyk, A., Sokolowski, J., Kleczewska, J. ve Bociong, K. 2020. "Ageing of Dental Composites Based on Methacrylate Resins—A Critical Review of the Causes and Method of Assessment", *Polymers*, 12(4), 882.
- Szlachta, M., Ordon, K., Nowicka, K. ve Pielichowska, K. 2021. "Thermal properties of polyurethane-based composites modified with chitosan for biomedical applications", *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 143(5), 3471-3478.
- Takizawa, T., Nakayama, N., Haniu, H., Aoki, K., Okamoto, M., Nomura, H., Tanaka, M., Sobajima, A., Yoshida, K., Kamanaka, T., Ajima, K., Oishi, A., Kuroda, C., Ishida, H., Okano, S., Kobayashi, S., Kato, H. ve Saito, N. 2018. "Titanium Fiber Plates for Bone Tissue Repair", *Advanced Materials*, 30(4), 1703608.
- Tan, J., Zhang, M., Hai, Z., Wu, C., Lin, J., Kuang, W., Tang, H., Huang, Y., Chen, X. ve Liang, G. 2019. "Sustained Release of Two Bioactive Factors from Supramolecular Hydrogel Promotes Periodontal Bone Regeneration", *ACS Nano*, 13(5), 5616-5622.
- Tang, S., Shen, Y., Jiang, L. ve Zhang, Y. 2024. "Surface Modification of Nano-Hydroxyapatite/Polymer Composite for Bone Tissue Repair Applications: A Review", *Polymers*, 16(9), 1263.
- Tang, Z., Li, X., Tan, Y., Fan, H. ve Zhang, X. 2017. "The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics", *Regenerative Biomaterials*, 5(1), 43-59.
- Tatara, A.M., Koons, G.L., Watson, E., Piepergerdes, T.C., Shah, S.R., Smith, B.T., Shum, J., Melville, J.C., Hanna, I.A., Demian, N., Ho, T., Ratcliffe, A., van den Beucken, J.J.J.P., Jansen, J.A., Wong, M.E. ve Mikos, A.G. 2019. "Biomaterials-aided mandibular reconstruction using in vivo bioreactors", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(14), 6954-6963.
- Thuong, N.T., Dung, T.A., Yusof, N.H. ve Kawahara, S. 2020. "Controlling the size of silica nanoparticles in filler nanomatrix structure of natural rubber", *Polymer*, 195, 122444.
- Vance, A., Bari, K. ve Arjunan, A. 2019. "Investigation of Ti64 sheathed cellular anatomical structure as a tibia implant", *Biomedical Physics & Engineering Express*, 5(3), 035008.
- Veljović, D., Jančić-Hajneman, R., Balać, I., Jokić, B., Putić, S., Petrović, R. ve Janačković, D. 2011. "The effect of the shape and size of the pores on the mechanical properties of porous HAP-based bioceramics", *Ceramics*

- International, 37(2), 471-479.
- Vitale-Brovarone, C., Baine, F., Miola, M., Mortera, R., Onida, B. ve Verné, E. 2009. "Glass–ceramic scaffolds containing silica mesophases for bone grafting and drug delivery", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(3), 809-820.
- Wang, J.-H., Cheng, C.-C., Altukhov, O., Chang, F.-C. ve Kuo, S.-W. 2013. "Supramolecular Functionalities Influence the Thermal Properties, Interactions and Conductivity Behavior of Poly(ethylene glycol)/LiAsF₆ Blends", *Polymers*, 5(3), 937-953.
- Wang, X., Li, J.-h., Xie, Y.-m. ve Zhang, H.-y. 2016. "Three-dimensional fully interconnected highly porous hydroxyapatite scaffolds derived from particle-stabilized emulsions", *Ceramics International*, 42(4), 5455-5460.
- Wang, X., Lou, T., Zhao, W., Song, G., Li, C. ve Cui, G. 2016. "The effect of fiber size and pore size on cell proliferation and infiltration in PLLA scaffolds on bone tissue engineering", *Journal of Biomaterials Applications*, 30(10), 1545-1551.
- Wang, Y., Zhang, X., Yan, J., Xiao, Y. ve Lang, M. 2011. "Surface modification of hydroxyapatite with poly(methyl methacrylate) via surface-initiated ATRP", *Applied Surface Science*, 257(14), 6233-6238.
- Wang, Z., Wang, Z., Lu, W.W., Zhen, W., Yang, D. ve Peng, S. 2017. "Novel biomaterial strategies for controlled growth factor delivery for biomedical applications", *NPG Asia Materials*, 9(10), e435-e435.
- Weetall, H.H. (1996). Preparation Of Immobilized Proteins Covalently Coupled Through Silane Coupling Agents To Inorganic Supports. *Advances in Molecular and Cell Biology*. E. E. Bittar, B. Danielsson and L. Bülow, Elsevier. 15: 161-192.
- Wisniewska-Jarosinska, M., Poplawski, T., Chojnacki, C.J., Pawlowska, E., Krupa, R., Szczepanska, J. ve Blasiak, J. 2011. "Independent and combined cytotoxicity and genotoxicity of triethylene glycol dimethacrylate and urethane dimethacrylate", *Molecular Biology Reports*, 38(7), 4603-4611.
- Woodruff, M.A., Lange, C., Reichert, J., Berner, A., Chen, F., Fratzl, P., Schantz, J.-T. ve Hutmacher, D.W. 2012. "Bone tissue engineering: from bench to bedside", *Materials Today*, 15(10), 430-435.
- Wu, L. ve Ding, J. 2005. "Effects of porosity and pore size on in vitro degradation of three-dimensional porous poly(D,L-lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 75A(4), 767-777.
- Wu, T., Yu, S., Chen, D. ve Wang, Y. 2017. "Bionic Design, Materials and Performance of Bone Tissue Scaffolds", *Materials*, 10(10), 1187.
- Xu, M., Zhai, D., Chang, J. ve Wu, C. 2014. "In vitro assessment of three-dimensionally plotted nagelschmidtite bioceramic scaffolds with varied macropore morphologies", *Acta Biomaterialia*, 10(1), 463-476.
- Yu, L., Dawson, L.A., Yan, M., Zimmel, K., Lin, Y.-L., Dolan, C.P., Han, M. ve Muneoka, K. 2019. "BMP9 stimulates joint regeneration at digit amputation wounds in mice", *Nature Communications*, 10(1), 424.
- Zucca, P. ve Sanjust, E. 2014. "Inorganic Materials as Supports for Covalent Enzyme

Immobilization: Methods and Mechanisms", *Molecules*, 19(9), 14139-14194.



ÖZGEÇMİŞ

Eylül ODABAŞ

ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Doktora	Akdeniz Üniversitesi
2018-2024	Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Antalya
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2014-2018	Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Antalya
Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2009-2013	Fen Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Antalya

ESERLER

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

- 1- Odabaş E., Akarsu E. (2023). Improving interface interactions in PLA/HAP composites with hydroxyapatite surface modification, *Composite Interfaces*, 30(11), 1305-1319. Doi: 10.1080/09276440.2023.2210884.
- 2- Cetin H., Yanikoglu A., Akarsu E., Civril M., Odabas E., Koc S., Oz E., Polat B. (2024). Monitoring of Thiamethoxam Resistance in Turkish House Fly Strains, *Musca domestica* (Diptera: Muscidae), *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 17(3), 206-213. Doi: 10.18502/jad.v17i3.14982.

İnceleme aşamasındaki makaleler

- 1- Modulation of mechanical and thermal properties of PLA/HAp composites by interface crosslinking (*Polymer Composites*, Wiley)
- 2- Preparation and chracterization of NiO nano particle via hydrothermally synthesis (*Nanotechnology*, IOPscience)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1- Monitoring of Thiamethoxam Resistance in Turkish House Fly *Musca domestica* L. (Diptera: Muscidae) Populations, *IX. International Symposium on Ecology and Environmental Problems*, Antalya, Türkiye, 1 - 03 Kasım 2019, ss.53-54.

2- The effect of GF-20 modified-HAp on the physicochemical properties of PLA/HAp composites, *13th International Colloids Conference*, Elsevier, Barcelona, Sitges, Spain.

