

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİCARİ HİDROKSİAPATİT ESASLI ÜÇ BİLEŞENLİ KOMPOZİT
BİYOMALZEMELERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ezgi AKYILDIZ

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Programı

AĞUSTOS 2014

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TİCARİ HİDROKSİAPATİT ESASLI ÜÇ BİLEŞENLİ KOMPOZİT
BİYOMALZEMELERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Ezgi AKYILDIZ
(521121011)**

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Eyüp Sabri KAYALI

AĞUSTOS 2014

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 521121011 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **Ezgi AKYILDIZ**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**TİCARİ HİDROKSİAPATİT ESASLI ÜÇ BİLEŞENLİ KOMPOZİT BİYOMALZEMELERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Eyüp Sabri KAYALI**

İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Hüseyin ÇİMENÖĞLU**

İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Ziya Engin ERKMEN**

Marmara Üniversitesi

Teslim Tarihi : **4 Mayıs 2014**
Savunma Tarihi : **28 Ağustos 2014**

AILEME,

ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans eğitim hayatım boyunca her konuda bana destek olan, bilgisini, tecrübesini ve manevi desteğini esirgemeyen danışman hocam Sn. Prof.Dr. Eyüp Sabri KAYALI' ya göstermiş olduğu sabır ve emeklerinden dolayı,

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Yard.Doç.Dr. Nermin DEMİRKOL' a, Dr. Hasan GÖKÇE' ye, Yük.Müh. Faiz Muhaffel' e, Arş.Gör. S. Serdar PAZARLIOĞLU' na, Yük.Müh. Onur TAZEGÜL' e, Yük.Müh. Berrak BULUT' a, Yük.Müh. Nigar DEMİR' e desteklerinden dolayı,

Büğüne kadar büyük özveri ile maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen annem Arife AKYILDIZ, babam Cengiz AKYILDIZ, kardeşim Özge AKYILDIZ ve değerli arkadaşım Gamze TANÇ' a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Ağustos 2014

Ezgi AKYILDIZ
Metalurji ve Malzeme Mühendisi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xv
ÖZET	xvii
SUMMARY.....	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2 Biyomalzemelerden Beklenen Özellikler	7
2.2.1 Biyouyumluluk.....	7
2.2.2 Korozyon direnci.....	8
2.2.3 Biyoaktivite	9
2.2.4 Uygun mekanik özellikler	10
2.2.5 Uygun tasarım	11
2.3 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması.....	12
2.3.1 Metalik biyomalzemeler.....	12
2.3.2 Polimerik biyomalzemeler	18
2.3.3 Kompozit biyomalzemeler	19
2.3.4 Seramik biyomalzemeler	20
2.3.4.1 Alümina	20
2.3.4.2 Zirkonya	21
2.3.4.3 Hidroksiapatit	22
2.3.4.4 Trikalsiyum fosfat	25
2.3.4.5 Cam ve cam-seramikler.....	26
2.3.4.6 Magnezyum oksit	27
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	29
3.1 Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri	29
3.1.1 Ticari sentetik hidroksiapatit.....	29
3.1.2 Zirkonya	30
3.1.3 Magnezyum oksit	30
3.2 Kompozitlerin Hazırlanması	31
3.3 Partikül Boyutu Analizi	31
3.4 Peletlerin Hazırlanması ve Sinterlenmesi.....	31
3.5 Mikrosertlik Ölçümü	32
3.6 Basma Mukavemeti Ölçümü	32
3.7 X-Işını Kırınım ile Faz Analizi.....	33
3.8 Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ile Mikroyapı Analizi.....	34
3.9 Yoğunluk Ölçümü	34
3.10 Yapay Vücut Sıvısı (SBF) Hazırlanması ve In vitro Biyoaktivite Deneyi.....	35

4. DENEYSEL SONUÇLAR.....	39
4.1 Partikül Boyut Dağılım Sonuçları.	39
4.2 Yoğunluk, Porozite Miktarı ve Su Emme Ölçüm Sonuçları.....	40
4.3 Basma Mukavemeti ve Mikro Sertlik Ölçüm Sonuçları	42
4.4 SEM ile Mikroyapı İnceleme Sonuçları.....	44
4.5 X-Işını Kırınım Analizi Sonuçları.....	44
4.6 Biyoaktivite Testi Sonuçları.....	46
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	53

KISALTMALAR

Ağ.	: Ağırlıkça
A-W	: Apatit-wolastonit
Ca/P	: Kalsiyum/Fosfor Oranı
CaP	: Kalsiyum Fosfat
CSHA	: Ticari Sentetik Hidroksiapatit
dk.	: Dakika
EHA	: Mine Hidroksiapatit
HA	: Hidroksiapatit
HV	: Vickers Sertliği
GPa	: Giga Paskal
MPa	: Mega Paskal
PMMA	: Poli Metil Meta Akrilat
PVC	: Polivinilklorür
PE	: Polietilen
PP	: Polipropilen
PS	: Polistiren
PET	: Polietilen-tereftalat
PTFE	: Politetrafloroetilen
PU	: Poliüretan
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
SBF	: Simulated Body Fluid
TCP	: Tri Kalsiyum Fosfat
YYP	: Yüksek Yoğunluklu Polietilen
XRD	: X-Işını Kırınımı

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Biyomalzeme çeşitleri ve mevcut uygulamaları.....	6
Çizelge 2.2 : İnsan kemiğinin mekanik özellikleri ve yaşa göre değişimi	11
Çizelge 2.3 : Hidroksiapatitin mekanik özellikleri [11].	11
Çizelge 2.4 : Kemik, diş ve bazı biyomalzemelerin mekanik özellikleri	11
Çizelge 2.5 : İmplant uygulamalarında kullanılan 316L paslanmaz çeliğin mekanik özellikleri	13
Çizelge 2.6 : Kobalt-krom alaşımları mekanik özellikleri.....	14
Çizelge 2.7 : Kobalt-krom alaşımları kimyasal bileşimleri	14
Çizelge 2.8 : Bazı implant malzemelerinin özgül ağırlıkları	15
Çizelge 2.9 : Titanyum ve Ti6Al4V Alaşımının kimyasal bileşimleri (% ağırlık)...	16
Çizelge 2.10: Titanyum ve alaşımlarının mekanik özellikleri	17
Çizelge 2.11: Polimer biyomalzemeler ve uygulama alanları	19
Çizelge 2.12: % 99.7 saflığa sahip alüminanın mekanik özellikleri.....	21
Çizelge 2.13: Zirkonyanın mekanik özellikleri	22
Çizelge 2.14: Alümina ve zirkonya biyomalzemelerin sahip olması gereken.....	22
Çizelge 2.15: HA 'in karakteristik özellikleri	23
Çizelge 2.16: Yaygın olarak kullanılan biyoaktif cam ve cam-seramikerin % ağırlık olarak bileşimleri	27
Çizelge 2.17: Magnezyum oksitin genel özellikleri	28
Çizelge 3.1 : Hazırlanan kompozitlerin kodları ve içerikleri	29
Çizelge 3.2 : Çalışmada kullanılan Kokubo 'nun reçetesine bağlı olarak hazırlanmış SBF bileşimi	36
Çizelge 4.1 : Hazırlanan kompozitlerin ortalama partikül boyutları.	39
Çizelge 4.2 : Sinterlenen numunelerin yoğunlukları	40
Çizelge 4.3 : Sinterlenen numunelerin % poroziteleri.....	40
Çizelge 4.4 : Sinterlenen numunelerin % su emme değerleri.....	40
Çizelge 4.5 : Farklı sıcaklıkta sinterlenen numunelerin rölatif yoğunlukları	41
Çizelge 4.6 : Sinterlenen numunelerin basma mukavemetleri	42
Çizelge 4.7 : Sinterlenen numunelerin sertlik değerleri	42

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Yaygın olarak kullanılan metalik biyomalzemeler	5
Şekil 2.2 : Doğal kemik dokusu ve hidroksiapatitin SEM görüntüleri.....	10
Şekil 2.3 : Paslanmaz çelik implant uygulamalarına ait örnekler.....	13
Şekil 2.4 : Kobalt-krom alaşımından imal edilmiş kalça protezi	15
Şekil 2.5 : Titanyum stent	17
Şekil 2.6 : Titanyum diş protezi	17
Şekil 2.7 : Zirkonyadan imal edilmiş biyomalzemelere örnekler	22
Şekil 2.8 : HA 'in kristal yapısı	24
Şekil 2.9 : HA orta kulak implantına ait örnekler.....	25
Şekil 2.10: HA kaplanmış titanyum protez	25
Şekil 2.11: Biyoaktif cam ve cam-seramiklerin insan vücudundaki uygulamaları ..	26
Şekil 2.12: MgO ' in kristal yapısı.....	28
Şekil 3.1 : CSHA ' nm partikül boyutu dağılım grafiği.....	29
Şekil 3.2 : Zirkonyanın partikül boyutu dağılım grafiği.	30
Şekil 3.3 : MgO ' nun partikül boyut dağılım grafiği.	30
Şekil 3.4 : Malvern Instruments Mastersizer 2000 cihazı	31
Şekil 3.5 : Nabertherm marka sinter fırını	32
Şekil 3.6 : HMV Shimadzu marka mikro sertlik test cihazı	32
Şekil 3.7 : 10 kN kapasiteli elektromekanik kontrollü universal test cihazı.....	33
Şekil 3.8 : Bruker D8 advance marka X- ışını difraktometresi	33
Şekil 3.9 : Hitachi TM-1000 marka masa üstü taramalı elektron mikroskobu.....	34
Şekil 3.10: DC Manyetik Alanda Sıçratma/Plazma Destekli Kimyasal Buhar Biriktirme İnce Film Kaplama Cihazı	34
Şekil 3.11: Hassas Terazi ve Arşimet düzeneği.....	35
Şekil 3.12: Biyoaktivite Düzeneği	37
Şekil 4.1 : CSHA-5 kodlu numunenin partikül boyut dağılım grafiği	38
Şekil 4.2 : CSHA-5 kodlu numunenin partikül boyut dağılım grafiği	40
Şekil 4.3 : Sinterlenen numunelerin % su emme değerleri.....	41
Şekil 4.4 : Sinterlenen numunelerin yoğunlukları	41
Şekil 4.5 : Sinterlenen numunelerin % su poroziteleri	42
Şekil 4.6 : Sinterlenen numunelerin basma mukavemeti değerleri	43
Şekil 4.7 : Sinterlenen numunelerin mikro sertlik değerleri.....	43
Şekil 4.8 : 1000 °C ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş olan CSHA-5 ve CSHA-10 numunelerin mikroyapı görüntüleri.....	44
Şekil 4.9 : 1000 °C ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş olan CSHA-5 ve CSHA-10 numunelerine ait XRD grafikleri.....	45
Şekil 4.10: 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta ve 4 hafta SBF içerisinde bekletilen numunelerin XRD analiz sonuçları.	46
Şekil 4.11: CSHA-5 numunelerinin SBF 'de bir hafta (a), 2 hafta (b), üç hafta (c), dört hafta (d) bekledikten sonra çekilmiş SEM görüntüleri.....	47

Şekil 4.12: CSHA-5 numunelerinin SBF’de bir hafta (a), 2 hafta (b), üç hafta (c), dört hafta (d) bekledikten sonra çekilmiş SEM görüntüleri. 47

TİCARİ HİDROKSİAPATİT ESASLI ÜÇ BİLEŞENLİ KOMPOZİT BİYOMALZEMELERİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

İnsan vücudunda bulunan doku, organ ve eklemlerdeki kayıp ya da eksikliklerin giderilmesi ve tedavi amacıyla metalik, polimerik, seramik veya kompozit malzemelerden üretilebilen biyomalzemelerin kullanımı üstün üretim teknikleri ve malzemelerin geliştirilmesi ile gün geçtikçe artmaktadır. Biyomalzemeler vücut içerisinde yerleştirildikten sonra uygulandıkları bölgeye göre sürekli veya periyodik olarak yüklerle maruz kalarak vücut sıvısı ile temas etmektedir. Dolayısıyla bir biyomalzemedan beklenen en önemli özellik biyouyumlu olması; malzemenin çevrelendiği doku, organ ve eklemlerde istenmeyen bir reaksiyona sebep olmamasıdır. Bunun dışında üstün korozyon direnci, uygulama alanına uygun elastik modül, yoğunluk, çekme ve basma mukavemeti, ısı dayanım, yorulma direnci ve kimi uygulamalar için ise uygun optik özellikler aranmaktadır. Ayrıca vücut içerisine yerleştirildiğinde, malzeme-doku arayüzeyinde kendine özgü biyolojik bağ oluşturabilme olarak tanımlanan biyoaktivite özelliği de son teknoloji biyomalzemelerden beklenmektedir.

Metalik, polimerik, seramik ve kompozit biyomalzemeler arasında ortopedik uygulamalarda en çok tercih edilen malzeme doğal ve yapay yollarla elde edilebilen hidroksiapatittir. Hidroksiapatit (HA) bir kalsiyum fosfat bileşiği olup kemik dokusunun inorganik yapısını oluşturmaktadır ve kimyasal formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklindedir. Mekanik özellikleri zayıf olmasına karşın üstün biyolojik özellikleri HA'nın kullanımını teşvik etmektedir.

Bu çalışmada sentetik olarak elde edilmiş hidroksiapatite ağırlıkça % 10 ZrO_2 eklenen malzemeye % 5 ve % 10 oranlarında MgO katılmış, 1000, 1100, 1200 ve 1300 °C 'ta sinterlenerek mekanik, fiziksel, mikroyapısal ve biyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar, X-ışınları difraktometresi (XRD) ile faz analizi, mikrosertlik ölçümü, basma mukavemeti tayini, partikül boyutu analizi, taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile mikroyapı analizi, yoğunluk ölçümü ve *in vitro* biyoaktivite deneyleridir.

Yapılan çalışmada hazırlanan kompozitlerin mekanik özellikleri basma testi ve sertlik ölçümleri ile, yoğunluk ölçümleri Arşimet metodu ile, mikroyapısal özellikleri taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile, fazların belirlenmesi XRD analizi ile, biyolojik özellikleri ise *in vitro* biyoaktivite testi ile değerlendirilmiştir.

Hazırlanan kompozitlerin ortalama partikül boyutları 9,2 (CSHA-5) ve 7,4 (CSHA-10) μm 'dir.

Arşimet düzeneğinden faydalanılarak yapılan yoğunluk ölçümlerinde artan sinterleme sıcaklığı ile numunelerin yoğunlukları artarken % su emme ve % porozite değerleri düşmektedir. 1000°C'ta sinterlenen CSHA-5 numunesinin yoğunluğu 1,81

g/cm^3 iken porozite miktarı % 40'tır. Su emme miktarı ise % 22'dir. 1000°C 'ta sinterlenen CSHA-10 numunesinin yoğunluğu $1,79 \text{ g/cm}^3$ iken porozite miktarı % 41'dir. Su emme miktarı ise % 23'tür.

Sinterleme sonrası yapılan XRD analizleri sonucunda CSHA-5 ve CSHA-10 kompozitlerinin 1000°C sıcaklıkta içerdiği fazlar; monetit (CaHPO_4), dimagnezyum difosfat hegzahidrat, whitlockite ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) ve β -trikalsiyum fosfattır. 1300°C sıcaklıkta sinterlenen CSHA-5 ve CSHA-10 kompozitlerinin içerdikleri fazlar ise; dimagnezyum difosfat hegzahidrat, whitlockite ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), β -trikalsiyum fosfat ve α -trikalsiyum fosfattır.

Sinterleme sonrası yapılan mikroyapı incelemeleri sonucunda ise, artan sinterleme sıcaklığı ile kompozit yapısı içerisindeki tane boyutlarında artış gözlemlenmiştir.

Kompozitlerin mikrosertlik değerleri artan sinterleme sıcaklığı ile artış gösterirken, yapıda meydana gelen dekompozisyonun dolayısıyla basma mukavemetlerinde düşüş görülmüştür. Basma mukavemeti değerleri incelendiğinde en düşük basma mukavemeti 1300°C 'de sinterlenen CSHA-10 kompozitine aittir. En yüksek basma mukavemeti ise aynı kompozitin 1000°C 'de sinterlenen numunesine aittir. Mikro sertlik değerleri incelendiğinde ise, en düşük sertlik değerine sahip numune $55,80 \text{ HV}$ ile CSHA-5 kompozitine aittir. En yüksek mikro sertlik değeri ise yine aynı numunenin 1300°C 'de sinterlenen numunesine aittir.

Yapılan XRD analizleri sonucunda kompozitlerin yapısında bulunan fazlar basma mukavemeti ve mikro sertlikteki değişimi açıklamaktadır. HA artan sıcaklık ile dekompoze olarak α -TCP ve β -TCP olmak üzere çift fazlı yapıya dönüşür. β -TCP mekanik ve biyolojik özellikleri itibarıyla istenen bir faz iken, α -TCP zayıf mekanik özellikleri dolayısıyla biyomalzeme bünyesinde istenmeyen bir fazdır. HA'nın zayıf mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla yapıya eklenen ZrO_2 bu dönüşümü hızlandırmaktadır. Aynı amaçla yapıya eklenen MgO ise HA'nın bifazik yapıya dönüşüm sıcaklığını yükselterek istenmeyen faz olan α -TCP'nin oluşumunu geciktirmektedir.

Biyomalzeme olarak kullanılacak kompozitin basma mukavemeti değeri kullanım sırasında daha büyük önem arz ettiğinden 1000°C 'de sinterlenmiş kompozitlerin biyoaktivite deneyine tabi tutulmasına karar verilmiştir. CSHA-5 kodlu kompozitin 1000°C 'de sinterlendikten sonraki basma mukavemeti $88,56 \text{ MPa}$, CSHA-10 kompozitinin 1000°C 'de sinterlendikten sonraki basma mukavemeti ise $103,36 \text{ MPa}$ 'dır. Sertlik değerleri ise sırasıyla $55,80 \text{ HV}$ ve $59,20 \text{ HV}$ 'dir.

28 gün boyunca 7 günlük periyodlar halinde *in vitro* biyoaktivite deneyine tabi tutulan CSHA-5 ve CSHA-10 kompozitlerinin her ikisinin yüzeyinde de ilk 7 günün sonunda hidroksiapatit yapısının oluşmaya başladığı görülmektedir.

Mekanik ve biyolojik testler sonucunda elde edilen veriler ışığında en ideal biyomalzeme olarak 1000°C 'de sinterlenen CSHA-10 kodlu kompozit seçilmiştir.

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF COMMERCIAL SYNTHETIC HYDROXYAPATITE COMPOSITES

SUMMARY

In medical applications, utilization of biomaterials which can be manufactured from metals, ceramics, polymers or composite materials increases day by day with the advent of advanced materials and manufacturing methods. After the implantation of a biomaterial, it is exposed to mechanical loads and body fluids continuously or periodically according to the implantation area. Hence, the most important expectancy of biomaterials is to be biocompatible; not to cause a reaction or impede natural growth of the tissue, bone and organ. Corrosion resistance, appropriate Young's modulus, density, tensile and compression strength, thermal endurance, fatigue resistance and optical features for some specific applications are the other expected properties from biomaterials. Apart from these, bioactivity is also an expected feature from the state of the art technology biomaterials. Bioactivity can be defined as the ability to make a biological connection at the interface of the material which results in the generation of a bond between material and tissue.

There are generally two ways to examine bioactivity of biomaterials; *in vivo* and *in vitro*. Animals are used as experiment subjects in some *in vivo* experiments. Bioactive materials do not only impede natural growth of tissue, organ and bones but also guides them to grow. The bond between material-tissue interface is related to the tissue type, age, healthiness, circulation of blood inside the tissue, composition and surface morphology of the implant and mechanical loads to the application area. The most bioactive materials are ceramics and glass-ceramics.

To determine the bioactivity properties of a material as *in vitro*, simulated body fluid (SBF) is prepared and material is submerged into the fluid for certain periods. If the material was bioactive, hydroxyapatite layer would started to form on the material surface after a particular time period.

The most preferred material for orthopedic applications is hydroxyapatite (HA) among bioceramics. HA is a calcium phosphate compound with an empirical formula of $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ and it is the main constituent of bone. Hydroxyapatite can be obtained both natural and synthetic methods. Although its poor mechanical properties, HA has great biocompatibility and bioactivity properties.

In this study, commercial synthetic hydroxyapatite (CSHA) is reinforced by zirconium oxide (ZrO_2) at the rate of % 10 and magnesium oxide (MgO) at the rate of % 5 and % 10 by weight and sintered at the temperatures of 1000, 1100, 1200 and 1300 °C. To investigate the mechanical, physical, micro structural and biological properties is the aim of the study. In this direction, micro hardness determination, phase analysis with XRD and determination of compression strength have been done. Characterization of microstructures by using scanning electron microscopy (SEM) technique and determination of density and *in vitro* bioactivity tests are also done within this framework.

Composite powders were prepared by adding % 10 ZrO₂ and % 5-10 MgO to CSHA. Powders pelletized by uniaxially pressing at 350 MPa in accordance with British Standard BS 7253.

Pellets were sintered for 4 hours the temperatures of 1000, 1100, 1200, 1300 °C (+5 °C min⁻¹).

Microstructural characterization was carried out by scanning electron microscopy (SEM-Hitachi TM-1000), Phase analysis of samples were conducted by X-Ray diffraction (Bruker D8 Advance) with CuK_α radiation, in the 10°- 90° range at a scan speed of 2°/min.

Densities of the samples were determined by Archimedes method. Vickers microhardness testing system (HMV Shimadzu) was used for hardness measurements, 200 g. load for 15 s. Universal Testing machine (Shimadzu) was used to determine compression strengths of the samples at a crosshead speed of 3 mm/min. *In vitro* bioactivity tests were done for 28 days with simulated body fluid (SBF). Phase (XRD) analysis and mikrostructural examination were done after *in vitro* bioactivity test.

Average particle size of the CSHA-5 and CSHA-10 composites are 9,2 and 7,4 μm respectively.

Density of the samples increased with the sintering temperature while % water absorption and % porosity decreased expectedly. Density of CSHA-5 and CSHA-10 samples increased from 1,817 to 2,05 g/cm³ and 1,79 to 2,03 g/cm³ respectively.

Porosity of the samples were decreased while grain sizes increased with increasing sintering temperature. The highest porosity value (% 41,83) was obtained in CSHA-10 composite sintered at 1000 °C, the lowest porosity value (% 32,90) was obtained in CSHA- 5 sintered at 1300 °C.

The highest relative density value was obtained in CSHA-5 composite sintered at 1300 °C. The lowest porosity value was obtained in CSHA-5 composite sintered at 1300 °C.

With increasing sintering temperature, hydroxyapatite decomposed to biphasic structure which contains alpha and beta tri calcium phosphate. The amount of the alpha phase was increased with increasing sintering temperatures. Beta phase of tri calcium phosphate is a biomaterial that is used often as raw material of orthopedic implants with its ideal mechanical properties. On the other hand, alpha phase of tri calcium phosphate is a porous material with poor mechanical properties what makes it an undesired phase. Zirconia accelerate this decomposition process while magnesium oxide increases the decomposition temperature which means decelerates the decomposition process.

Ideal compression strenght is the major property which a biomaterial should have. Which is why, CHSA-5 and CSHA-10 composites sintered at 1000 °C were chosen for bioactivity tests.

Compression strenghts of the CSHA-5 and CSHA-10 composites sintered at 1000 °C is 88,56 MPa and 103,36 MPa respectively. Vickers micro hardness value of the composites are 55,80 HV (CSHA-5) and 59,20 HV (CSHA-10). The highest compressive strenght value (103,36 MPa) was obtained in CSHA-10 composite sintered at 1000 °C and the lowest compressive strength value (73,32 MPa) obtained in CSHA-5 composite sintered at 1200 °C.

In vitro bioactivity tests were applied to the CSHA-5 and CSHA-10 samples sintered at 1000 °C for 28 days. Simulated body fluid (SBF) was prepared according to Kokubo's recipe, samples were plugged into the SBF and held for 7 days period at 36,5 °C.

After 28 days, phase analysis and microstructural examination was done to the samples to determine bioactivity properties. According to SEM images and phase analysis by XRD, apatite formation started on the samples from the first week (7 days) of the test.

In the light of these information, the most appropriate biomaterial candidate is CSHA-10 composite sintered at 1000 °C.

1. GİRİŞ

Prostetik, teşhis ya da tedavi amaçlı kullanılan, vücut içerisinde doku, kan ve diğer vücut sıvıları ile temas halinde olan doğal veya sentetik olarak elde edilebilen ve canlıyı olumsuz olarak etkilemeyen biyomalzemeler metalik, polimerik, kompozit ve seramik olabilmektedirler. Biyomalzemelerden beklenen özellikler biyouyumluluk, biyoaktivite, uygun yoğunluk, mukavemet, tokluk, sertlik, yorulma ve korozyon direnci, göz, deri, veya diş uygulamalarında kullanılacak olanlar için uygun optik özellikler ile steril edilebilme ve uygun tasarımıdır [1].

Biyolojik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan seramikler ise alümina, zirkonya, HA, cam ve cam-seramiklerdir. Bu malzemelerin vücut sıvılarına karşı kimyasal olarak kararlılık, yüksek basma direnci, biyouyumluluk ve estetik açıdan uygun görünüme sahip olmaları metallere alternatif olmalarını sağlamıştır. Kemik dolgu maddesi, diş implantları, kalp kapakçıkları, ortopedik implantlar olarak geniş uygulama alanları bulunmaktadır [3].

Biyoseramiklerden biri olan ve biyoaktivitesinden dolayı kimyasal olarak canlı kemiğe bağlanabilen, mükemmel biyouyumluluğu ile bilinen ortopedik ve dental uygulamalarda kullanılabilen en popüler biyoseramik olan HA kemik, diş ve diş minesini dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı bir seramik olup, biyouyumluluğu nedeniyle yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında kullanılmaktadır [1].

Bu çalışmada amaçlanan, ticari sentetik hidroksiapatite ağırlıkça % 10 ZrO₂ katılarak hazırlanan kompozite ayrı ayrı % 5 ve % 10 oranlarında MgO katarak iki ayrı kompozit üretmek, üretilen kompozitlerin mekanik, fiziksel ve mikroyapısal özelliklerini incelemektir. Bu doğrultuda basma mukavemeti ölçümü, mikrosertlik, taneboyutu ile faz analizleri yapılmış olup, SEM ile mikroyapı incelemeleri ve yoğunluk ölçümü yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi

Biyomalzemeler prostetik, teşhis ya da tedavi amaçlı kullanılan, vücut içerisinde doku, kan ve diğer vücut sıvıları ile temas halinde olan doğal veya sentetik olarak elde edilebilen ve canlıyı olumsuz olarak etkilemeyen malzemelerdir [1]. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün kabul ettiği tanım ise; bireylerin hayat kalitesini yükseltmek amacıyla vücuttaki herhangi bir organ, doku ya da fonksiyonun görevlerini belli bir zaman aralığı için veya kalıcı olarak sağlayan doğal veya yapay yoldan elde edilmiş ilaç haricindeki tüm malzeme ve malzeme kombinasyonlarıdır [2]. Metalik, seramik, kompozit ve polimerik olarak üretilebilirler. Kullanımları 19. Yüzyılda yaygınlaşmaya başlamış olsa da ilk kez Mısır ve Romalılar tarafından altın ve fildişinden üretilerek kafatasındaki hasarları gidermede kullanılmıştır. 1860'ların başına kadar gerçekleştirilmiş olan çoğu ameliyat aseptik cerrahi tekniğinin henüz geliştirilememesinden dolayı enfeksiyon sebebiyle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak doktor J. Lister aseptik cerrahi tekniğini geliştirerek biyomalzemelerin pratik olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır. Başarılı olan ilk biyomalzeme uygulaması günümüz uygulamalarının da büyük bir kısmını oluşturan iskelet sistemi uygulamasıdır. Kemik protezleri ilk olarak 1900'lü yılların başında uzun kemik kırıklarının tedavisinde uygulamaya konmuştur. Ancak yanlış tasarımdan kaynaklanan sebeplerden ötürü çoğu implant hasara uğramıştır. Ayrıca üstün mekanik özellikleri sebebiyle tercih edilen vanadyum çeliği gibi malzemeler vücutta çok hızlı korozyona uğrayarak iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemiştir. 1930'larda tanıtılan paslanmaz çelik ve kobalt-krom alaşımları kırıkların tedavisinde büyük başarı sağlanmasına ve ilk eklem değişimi ameliyatının gerçekleştirilmesine olanak sağlamıştır. Polimerlerin biyomalzeme olarak kullanılmasına ise 2. Dünya Savaşı sonrasında başlanmıştır. Savaş sırasında pilotların uçağın bünyesinde bulunan polimetil metakrilat (PMMA) malzemesi ile yaralanması ancak vücutlarında herhangi bir kronik reaksiyona yol açmaması bu malzemelerin biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliğinin fark edilmesini sağlamıştır. Daha sonra PMMA

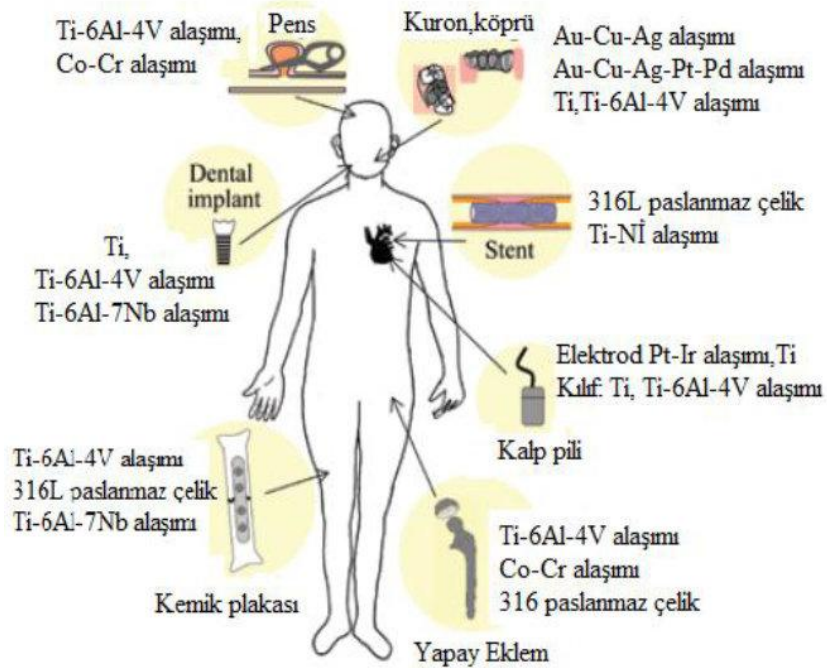
kornea ve kafatası hasarlarının giderilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Kalp kapakçığı ve damar protezleri 1950'li, eklem protezleri ise 1960' li yıllarda geliştirilmiştir. Kronolojik olarak biraz daha ayrıntılı incelendiğinde; 1870'lerin sonlarına doğru doktor J. Lister aseptik cerrahi tekniğini, 1910' ların başında W.D. Sherman vanadyum çeliğinden kendi ismi ile anılan Sherman plakasını, 1920'lerin başında A.A. Zierold kobalt-krom-molibden alaşımlarını, 1930' ların başlarında M.N. Smith-Petersen paslanmaz çelikten ilk boyun sabitleme cihazını, 1930'ların sonlarında P. Wiles ilk eksiksiz kalça protezini tasarlamıştır. Tantalyumun biyomalzeme olarak kullanılması 1939' da J.C. Burch, H.M. Carney ile, polimerlerin ise 1946 yılında J. Judet ve R. Judet'in polimetil metakrilattan eklem protezi üretmesiyle başlamıştır. 1960 yılında A. Starr ve M.L. Edwards' ın katkılarıyla ilk ticari kalp kapaçıklarının ve 1970' lerde Willem J. Kolff sayesinde ise bütüncül kalp protezleri kullanılmaya başlanmıştır [1]. Dr. Kolff diyaliz ve yapay böbrek çalışmalarına da büyük katkılar sağlamıştır [3].

Biyomalzemelerin tarihini dört döneme bölmek yanlış olmayacaktır; tarihöncesi devir, cerrahi kahramanlık devri, mühendislik devri ve modern devir. Arkeologlar, Washington, ABD' de medeniyet öncesi biyomalzemeye örnek olabilecek 9000 yıllık kalıntılar bulmuşlardır. Bulunan birey uzun boylu, sağlıklı, hareketli ve kalçasında bir mızrak parçası olan bir erkektir. Vücudundaki mızrak yarası bireyin hareketlerini engellememiştir ve günümüzdeki modern biyomalzeme örneklerini andırmaktadır. İlk diş implantları ise milattan sonra 200 yıllarında Avrupa'da demirden ve 600 yılında Maya medeniyeti tarafından kullanılmış deniz kabuklarından elde edilen sedef dişlerdir [3]. Günümüz dental implantlarının temelleri ise 1809 yılında Maggiolo tarafından atılmış ancak 1937 yılında kobalt-krom-molibden alaşımları ile Strock ve Venable tarafından başarı ile uygulanabilmiştir. Ortopedik bir cerrah olan Per Ingvar Branemark Lund Üniversitesi'nde tavşanların kemiklerine titanyum vidalar yerleştirerek iyileşme reaksiyonlarını gözlemlemek istemiştir. Ancak aylar süren gözlem sonucu yerleştirdiği implantları tavşanların kemiklerinden çıkarmak istediğinde, titanyum implantların kemik ile bütünleştiğini farketmiştir. Dr. Branemark bu olayı *osseointegrasyon* olarak adlandırmış ve günümüzde kullanılan titanyum dental ve ortopedik implantların geliştirilmesine vesile olmuştur [3].

Tarihte ilk yapay kalp uygulamasına ise Fransız fizyolojist Le Gallois'nin vücudu canlı tutmanın organlar boyunca pompalanacak kan ile mümkün olduğu düşüncesi

ilham olmuştur. 1828-1868 yılları arasında organlar üzerinde pompalarla yapılan deneyler sonucunda 1881 yılında bilim adamı Etienne-Jules Marey yapay kalp tasarlanmış ancak hayata geçirememiştir. 1938 yılında Alexis Carrel ve Charles Lindberg tarafından yazılan 'The Culture of Organs' kitabı bu araştırmalara ışık tutmuştur ve yapay kalp patenti 1950'lerin ortalarında Dr. Paul Winchell tarafından alınmıştır [3]. Kanadalı elektrik mühendisi John Hopps' un hipotermi üzerinde çalışmalar yaptığı sırada soğutulan kalbin durduğunu ancak elektrik verilerek tekrar atmaya başladığını farketmesi ilk kalp pilin icat edilmesini sağlamıştır. Ancak ilk uygulamanın hastalarda ağrı ve yanmalara sebebiyet vermesi nedeniyle 1959 yılında mühendis Wilson Gratbatch ve kardiolog W. M. Chardack tarafından tekrar geliştirilmiştir [1].

Biyomalzemelerin optik uygulamaları, 2. Dünya Savaşı sonrası kokpit içinde kullanılan plastik malzemeler ile gözlerinden yaralanmış askerlerin muayenesinde herhangi bir enfeksiyon tespit edilmemesi ile başlamıştır. Harold Ridley 1940'larda ilk plastik göz içi lensi icat etmiş ve yılda yedi milyondan fazla hastaya nakletmiştir. İlk kalça implantı ameliyatı ise 1891 yılında alman cerrah Theodoro Gluck tarafından kaynaştırılmış fildişi kullanılarak uygulanmıştır. 1930 ile 1950 yılları arasında kalça protezi geliştirmek için birçok girişim olmuştur [3].



Şekil 2.1: Yaygın olarak kullanılan metalik biyomalzemeler [4].

Cerrah M. N. Smith-Petersen 1925 yılında kalça yuvarlağı yerine cam implant kullanmış ancak düşük mukavemeti nedeniyle başarıya ulaşamamıştır. 1931 yılında ise metalik malzemedan kalça protezi tasarlamıştır. 1938 yılında ilk başarılı kalça protezi ameliyatı gerçekleştirilmiştir [3]. Şekil 2.1' de yaygın olarak kullanılan metalik biyomalzemeler gösterilmiştir [4]. Çizelge 2.1' de ise biyomalzeme çeşitleri ve mevcut uygulamaları özetlenmiştir [5].

Çizelge 2.1: Biyomalzeme çeşitleri ve mevcut uygulamaları [5].

Malzeme Çeşidi	Mevcut Kullanım Alanı
Paslanmaz Çelik	Eklem protezleri, kalp kapakçıkları, elektrodlar
Titanyum ve alaşımları	Eklem protezleri, stentler, dental protezler
Kobalt-Krom alaşımları	Eklem protezleri, kemik onarım aparatları
Altın	Dental dolgu ve kuronlar, elektrodlar
Gümüş	Dental dolgular
Platin	Elektrodlar, sinirsel uyarım cihazları
Alüminyum oksit	Kalça protezleri, dental protezler, koklear protezler
Zirkonya	Kalça protezleri
Kalsiyum fosfat	Kemik aşıkları, eklem protezi kaplamaları, hücre iskeletleri
Kalsiyum sülfat	Kemik aşıkları
Karbon	Kalp kapakçığı kaplamaları, ortopedik protezler
Cam	Kemik aşıkları, dental dolgular
Naylon	Trekeal tüpler, sindirim sistemi segmentleri
Silikon	Parmak eklemleri, yapay deri, göğüs protezleri, göziçi lensler, kataterler
Polyester	Emilebilir dikiş , hücre iskeletleri, ilaç taşıyıcılar
Polietilen	Kalça ve diz protezleri, yapay tendonlar, vasküler graflar, yüz implantları
Polimetil metakrilat	Kemik dolguları, göziçi lensler
Polivinil klorid	Yüz protezleri
Kolajen	Hücre iskeletleri

2.2 Biyomalzemelerden Beklenen Özellikler

Bir önceki bölümde yapılan ‘Biyomalzemeler prostetik, teşhis ya da tedavi amaçlı kullanılan, vücut içerisinde doku, kan ve diğer vücut sıvıları ile temas halinde olan doğal veya sentetik olarak elde edilebilen ve canlıyı olumsuz olarak etkilemeyen malzemelerdir’ tanımından yola çıkılarak bu malzemelerden beklenen özellikler sıralanabilir. Biyomalzemeler sürekli veya aralıklı olarak vücut sıvılarıyla temas eder ve mekanik yüklemelere maruz kalırlar [6]. Bu nedenle, tasarlandığı fonksiyon için uygun kayma ve elastik modülü, çekme ve basma mukavemetinin yanında kimyasal ve ısı dayanıma sahip olmalıdır. Ayrıca biyoyumlu yani, temasta olduğu doku ve vücut sıvılarına zarar vermemelidir. Bazı uygulamalar için aranan bir diğer özellik ise dokularla etkileşim oluşturabilmesi ve implantı bulunduğu konumda sabit tutabilmesidir [7]. Biyomalzemelerin sahip olması gereken bir diğer kritik unsur ise biyoaktivite ve yorulma dayanımıdır. Bunun yanı sıra dental, göziçi veya deri uygulamaları için uygun optik özellikler gerekir. Makul yoğunluk ve tasarım, steril edilebilme, işlenebilme ve uzun süre depolanabilme diğer önemli özelliklerdir [1]. Bu bölümde biyomalzemelerden beklenen başlıca özellikler incelenmiştir.

2.2.1 Biyoyumluluk

İnsan vücudunda bulunan sıvıların pH değeri yaşamın devamlılığı için asidik ve bazik bir dengede seyretmelidir. Bunu sağlayan ise vücut sıvılarımızdaki hidrojen iyon konsantrasyonudur. Hidrojen iyon konsantrasyonu arttığı takdirde ortam asidik, azaldığında ise bazik olacaktır. Sağlıklı bir bireyin hücre dışı pH seviyesi 7.35 ile 7.45 arasındadır. İnsan vücudunda bulunan diğer sıvıların pH seviyeleri ise, hücre içinde 6.9-7.2, idrarda 6.0, mide sıvısında 1.0-2.0, bağırsak sıvısında 6.6-7.6, safrada ise 5.0-6.0 arasında değişmektedir [8]. Anlaşıldığı üzere vücuda implante edilecek herhangi bir malzeme hedef dokunun içerdiği veya çevrelendiği sıvının pH seviyesine uygun tasarlanmalı ve sıvı tarafından olumsuz etkilenmemelidir. İnsan vücudundaki kemikler günlük hayatta yaklaşık olarak 4 MPa, tendonlar 40 ila 80 MPa değerinde gerilmelere maruz kalırlar. Örneğin bir kalça eklemindeki ortalama yük bireyin vücut ağırlığının 10 katına kadar çıkabilir ve hareketlere bağlı olarak sürekli tekrarlanır [6]. Vücut-biyomalzeme etkileşimleri çift yönlüdür; her ikisi de kullanım sırasında birbirlerini etkilemektedirler. Dolayısıyla biyomalzemeler bireylere implante edilmeden önce her iki açıdan oldukça dikkatli olarak

incelenmelidir [5]. En genel olarak, biyouyumluluk, malzemenin çevrelendiği doku, organ ve eklemlerde istenmeyen bir reaksiyona sebep olmaması ve bu yapıların normal gelişimlerini engellememesidir [9]. Çevrelendiği doku ve organlar tarafından kabul edilebilme olarak da tanımlanabilir. Biyouyumlu bir malzeme çevrelendiği dokuda enfeksiyona, inflamasyona, alerjik reaksiyona, ve kanser oluşumuna sebebiyet vermez [1]. Bir malzemenin biyouyumlu olup olmadığının anlaşılması yaşayan organizmada yapılan testler sonucunda hassaslaşma, enfeksiyon, deri reaksiyonu, genotoksisite, hemokompatibilite, karsinojenite ve biyolojik bozunma parametreleri ile anlaşılır [9].

1950'li yıllara kadar uygulanan implantların çoğu biyouyumluluk ve sterilizasyonun tam olarak anlaşılmaması nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Yaşayan organizma (in vivo) üzerinde ilk kez H. S. Levert 1829 yılında çalışmalar yapmıştır. Altın, gümüş, kurşun ve platinden ürettiği biyomalzemeleri köpekler üzerinde deneyen H. S. Levert, bu malzemeler içinde en uygun olanının platin olduğuna karar vermiştir. 1886 yılında nikel kaplamalı çelikten ortopedik plaka ve vidalar tedavi amaçlı kullanılmıştır. 1924 yılında ise A. Zierold köpekler üzerinde yaptığı çalışma sonucunda demir ve çeliğin çok hızlı korozyona uğrayıp komşu kemikte emildiğini, bakır, magnezyum ve nikelin dokularda renk değişimlerine sebep olduğunu, altın, gümüş, ve alüminyumun uygun olduğunu ancak mekanik olarak yeterli olmadığını görmüştür [3].

2.2.2 Korozyon direnci

İnsan vücudu korozyon açısından oldukça agresif bir ortamdır. Sulu bir ortam olmasının yanı sıra anyon, kation (Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^{2-} , Na^{2+} , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) ve proteinlerce zengindir. Biyoaktiviteden önce aranması gereken özellik malzemenin korozyona dirençli olmasıdır [10]. Bu durum metalik biyomalzemelerde korozyon riskini artırmaktadır. Metalik biyomalzemenin korozyona uğraması, implantın mekanik özelliklerinin zayıflaması, konumunun değişmesi ve çevrelendiği organ veya dokular için zararlar ile sonuçlanabilir [1]. Vücut içinde korozyonu engellemenin en etkili yolu metalik malzeme üzerinde oksit tabakası oluşturmaktır [11].

Bir malzemenin biyomalzeme olarak kullanılması için öncelikle korozyon direnci araştırılmalıdır. Örneğin, altın dental uygulamalarda kullanılabilmesine rağmen zayıf

mekanik özellikleri ve yüksek yoğunluğu sebebiyle ortopedik uygulamalarda kullanılamamaktadır. Korozyon direnci söz konusu olduğunda akla gelen ilk biyomalzeme titanyumdur. Yüzeyinde korozyona uğramasını engelleyen ve fizyolojik koşullarda bunu koruyabilen pasif bir tabaka oluşturur. Mükemmele yakın korozyon direncinin yanında titanyum, çelik ve kobalt-krom alaşımları kadar sert ve dayanıklı değildir. Kobalt-krom alaşımları da yüzeylerinde pasif bir tabaka bulundururken titanyum gibi fizyolojik koşullarda korozyona dayanıklıdır ve ortopedik uygulamalarda kullanılırlar. Paslanmaz çeliklerin yüzeyinde bulunan pasif tabaka ise titanyum ve kobalt-krom alaşımlarındaki kadar dayanıklı değildir [1].

Bir implantın korozyona uğraması durumunda hastada ağrı ve şişlik belirtileri ortaya çıkar. Cerrahi gözlemlerde ise implantı çevreleyen dokuda renk değişimi ve metal parçacıklarına rastlanabilir. Korozyon ortopedik implantlarda rastlanan mekanik hasarlarda da kritik rol oynamaktadır ve yorulma hasarları vücut sıvısı gibi tuzlu ortamlarda artış göstermektedir [1].

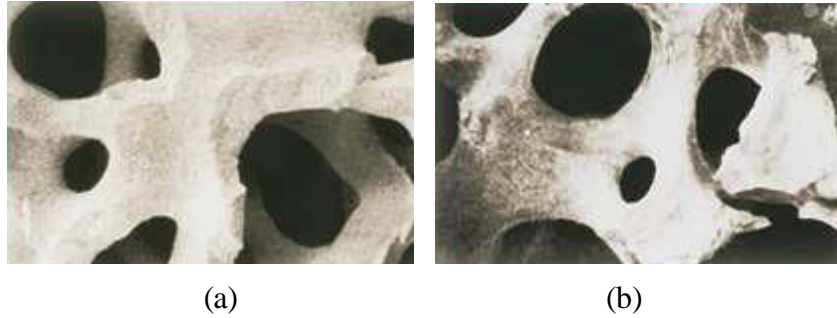
2.2.3 Biyoaktivite

Vücut içerisine yerleştirildiğinde, malzeme-doku arayüzeyinde kendine özgü biyolojik bağ oluşturabilen malzemelere biyoaktif malzemeler denir. Bağın oluşma süresi, kuvveti ve mekanizması biyomalzemelere göre farklılık gösterebilir [10]. Biyoaktif malzemeler doku veya kemiğin rejenerasyonunu engellemez hatta bunun için biyolojik olarak doku veya kemiğe rehberlik eder [5]. Malzeme-doku arayüzeyinde oluşan bağ, doku tipi, yaşı, sağlığı, doku içi kan sirkülasyonu, arayüzey hareketliliğine bağlıdır. Ayrıca implant bileşimi, implantın yüzey morfolojisi, gözeneliliği, faz sayısı ve mekanik yüklemeye göre de değişim gösterebilir. Biyoaktivitesi en yüksek malzemeler seramik ve cam-seramiklerdir [6].

Prostetik uygulamalardan kullanılacak malzemeler uygun mekanik özelliklerinin yanında biyoaktif de olmalıdırlar. Biyoaktivitenin tayini için yapay olarak laboratuvar ortamında (in vitro) hazırlanmış vücut sıvısı kullanılır. Malzeme eğer biyoaktif ise belli bir sürenin sonunda yüzeyinde apatit tabakası oluşmaya başlayacaktır [10].

2.2.4 Uygun mekanik özellikler

Biyomalzemeler uygun kimyasal ve biyolojik özelliklerinin yanısıra uygulandıkları bölgeye münasip mekanik özelliklere sahip olmalıdırlar. İmplant ile doku, kemik veya organların mekanik özelliklerinin uyuşmaması durumunda hasta vücudunda geçici veya kalıcı zararlar oluşacaktır. Bu nedenle, ortopedik implantların mekanik özelliklerinin kemiğe oldukça yakın olması istenmektedir. İnsan vücudunda bulunan kemikler kortikal ve trabeküler kısımlardan oluşmakta ve hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ile trikalsiyum fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) içermektedir. Bu kemikler gözenekli bir yapıda olup doğal kemik iliği ile doldurulmuş vaziyettedirler. Kemiklerde bulunan gözeneklerin boyutları 100 ile 500 μm arasında değişmektedir. Ayrıca yapısında bulunan kolajen esnekliği ile HA'nın gevrek kırılmasını engellerken, HA ise kolajenin plastik deformasyona uğramasını engeller. Şekil 2.2' de doğal kemik dokusu ve hidroksiapatitin SEM görüntüleri verilmiştir. Kullanılan biyomalzeme ile çevrelendiği veya temas halinde olduğu doku, organ ve kemiklerin mekanik özelliklerinin çok farklı olması durumunda hem dokularda hem de biyomalzemedede hasarlar oluşacaktır. Örneğin, vücuda implante edilen protezin mukavemetinin çevrelendiği kemiğin mukavemetinden çok fazla olması gerilme yığılmasına sebep olur [11].



Şekil 2.2 : Doğal kemik dokusu (a) ve hidroksiapatitin (b) SEM görüntüleri [11].

Çizelge 2.2' de insan kemiğinin mekanik özellikleri ve yaşa göre değişimi verilmiştir. Çizelge 2.3' de ise hidroksiapatitin mekanik özellikleri verilmiştir. Çizelge 2.4' de ise kemik, diş ve bazı biyomalzemelerin mekanik özellikleri karşılaştırılmıştır [13].

Çizelge 2.2 : İnsan kemiğinin mekanik özellikleri ve yaşa göre değişimi [12].

	Kırılma Yükü (kg)	Kopma Dayanımı (kg/mm²)	Kopma Uzaması (%)	Elastik Modül (kg/mm²)	Yoğunluk (g/cm³)
Genç	73.03	10.27	1.73	1766	1.93
Yaşlı	61.87	7.73	1.27	1500	1.80

Çizelge 2.3: Hidroksiapatitin mekanik özellikleri [11].

Elastisite modülü (GPa)	4.0–117
Basma mukavemeti (MPa)	294
Eğilme mukavemeti (MPa)	147
Sertlik (Vickers, GPa)	3.43
Yoğunluk (teorik, g/cm ³)	3.16

Çizelge 2.4 : Kemik, diş ve bazı biyomalzemelerin mekanik özellikleri [13].

Malzeme	Elastik Modül (GPa)	Yoğunluk (g/cm³)	Mukavemet(MPa)
Sert organ, diş, kemik	17	1,8	130 (çekme)
Diş Dentini	18	2,1	138 (basma)
Diş Minesi	50	2,9	-
Polimerler	1-3	0,94-1,18	30-65 (çekme)
Metaller	110-230	4,5-8,3	660-1800 (çekme)
Kompozitler	10-215	1,55-1,63	570-1240 (çekme) 170-260 (basma)

2.2.5 Uygun tasarım

Kimyasal, biyolojik ve mekanik özellikleri ile yeterli olan bir biyomalzeme uygun tasarlanmadığı takdirde uygulandığı bölgede beklenmedik hasarlara sebep olacaktır. Spesifik uygulama alanlarına özel tasarlanmayan malzemeler kullanım esnasında yorulma ve aşınma gibi önemli hasar mekanizmalarının devreye girmesiyle vücuda zarar verirler. Bu nedenle uygun tasarım biyomalzemelerin sahip olması gereken kritik özelliklerdendir [13].

2.3 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

2.3.1 Metalik biyomalzemeler

Metaller biyomalzemelerde en çok tercih edilen malzemelerdir [5]. İnsan vücudunda kullanılmak üzere üretilen ilk metalik biyomalzeme 1910' ların başında W.D. Sherman'ın vanadyum çeliğinden geliştirdiği ve kendi ismi ile anılan Sherman plakasıdır. Biyomalzeme üretiminde kullanılan diğer metaller; demir, bakır, krom, kobalt, titanyum, tantalum, niobyum, molibden, platin, altın, gümüş ve tungstendir. Ancak bu metaller vücut içerisinde sınırlı miktarda kullanıldığı takdirde insan sağlığı için bir tehlike arz etmez. Vücut sıvısı metaller için oldukça korozif bir ortam olduğundan biyomalzeme olarak kullanılması planlanan metal oldukça hassas seçilmelidir. Metaller üstün mekanik ve kimyasal dayanımları nedeniyle günümüzde ortopedik protezlerde en çok kullanılan malzemelerdir [1]. Medikal uygulamalarda malzeme seçimi oldukça kritik ve karmaşıktır. Kimyasal ve mekanik özelliklerin yanında biyolojik gereksinimler göz önünde bulundurulmalıdır. Metalik malzemelerin diz ve kalça protezleri, kemik plakaları, omurga füzyonu cihazları olarak kullanabilmelerinin sebebi mekanik ve biyolojik gereksinimlere cevap verebilmeleridir. Ayrıca metallerin seramik ve polimerlere kıyasla üstün dayanım, süneklik ve işlenebilirlik gibi birçok avantajı vardır. Metaller, alternatifleri olan çoğu doğal biyomalzemeye göre yüksek yoğunluk ve dayanıma sahiptir. Ayrıca biçim bellekli alaşımlar üretilebilir olup, göz ve kalp uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadırlar. Metalik biyomalzemeler döküm, bilgisayar destekli tasarım ile işleme ve toz metalurjisi yöntemleri ile üretilebilirler [14]. Günümüzde kullanılan önemli metalik biyomalzemeler paslanmaz çelik, titanyum/titanyum alaşımları ve kobalt-krom alaşımlarıdır [1].

Biyomalzeme yapımında kullanılan paslanmaz ilk çelik 302 kalite çeliktir ve vanadyum çeliğinden hem mekanik özellikler hem de korozyon direnci açısından daha üstündür. Vanadyum çeliğinin, yaşayan organizmalarda (in vivo) gerçekleştirilen testler sonrası korozyon direncinin uygun olmadığını saptanmış ve biyomalzemelerde kullanılmasına son verilmiştir. Daha sonra tuz içeren sulu ortamlarda korozyon direncini artırmak amacıyla molibden ilaveli paslanmaz çelik kullanılmıştır. Bu alaşım '316 paslanmaz çelik' olarak bilinmektedir. 1950' lerde 316 paslanmaz çeliğinin karbon oranı daha üstün korozyon direnci sağlamak amacıyla

%0.08' den %0.03' e düşürülmüştür. Bu yeni alaşıma ise '316L paslanmaz çelik' denmiştir. Östenitik paslanmaz çelikler biyomalzeme üretiminde en çok tercih edilen çelik grubudur [1]. % 16-30 krom, % 10-25 nikel, %7' ye kadar molibden, % 0.40' a kadar karbon ve düşük miktarda mangan titanyum, niobyum, bakır ve tantalyum gibi diğer alaşım elementlerini içermektedirler [13,15]. Östenitik çeliklerin içerdiği nikel östenit fazını sabitler ve korozyon direnci sağlar. Çizelge 2.5' de implant uygulamalarında kullanılan 316L paslanmaz çeliğin mekanik özellikleri verilmiştir. Korozyona oldukça dayanıklı olan bu çelikler yüksek gerilme altında ya da oksijence fakirleşmiş bölgelerde korozyona uğrayabilirler [1]. Şekil 2.3' de paslanmaz çelik implant uygulamalarına ait örnekler gösterilmiştir [5].

Çizelge 2.5 : İmplant uygulamalarında kullanılan 316L paslanmaz çeliğin mekanik özellikleri [1].

İşlem	Maksimum Çekme Gerilmesi (MPa)	Akma Mukavemeti (MPa)	Uzama (%)
Tavlanmış	485	172	40
Soğuk işlenmiş	860	690	12



Şekil 2.3 : Paslanmaz çelik implant uygulamalarına ait örnekler [5].

Paslanmaz çelik haricinde kullanılan metallere bir diğeri kobalt-krom alaşımlarıdır. Kobalt-krom alaşımları kobalt-krom-molibden ve kobalt-krom-molibden-nikel içeren alaşımlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bunlardan ilki dökülebilir iken ikincisi dövülerek üretilmektedir [1]. ASTM' ye göre biyomalzeme olarak kullanılacak dört tane kobalt-krom alaşımı vardır; F75, F90, F562, F563. Bu alaşımların mekanik özellikleri Çizelge 2.6' da gösterilmiştir. Kimyasal bileşimleri ise Çizelge 2.7' de verilmiştir.

Çizelge 2.6 : Kobalt-krom alaşımları mekanik özellikleri [1].

Özellik	F75(CoCrMo)	F90(CoCrWNi)	F562(CoNiCrMo)
Çekme Mukavemeti (MPa)	655	860	793-1000
Akma Mukavemeti (MPa)	450	310	240-655
Uzama (%)	8	10	50
Kesit Alanı Daralması (%)	8	-	65
Yorulma Dayanımı (MPa)	310	-	-

Çizelge 2.7 : Kobalt-krom alaşımları kimyasal bileşimleri [1].

Element	F75		F90		F562		F563	
	En az	En çok	En az	En çok	En az	En çok	En az	En çok
Cr	27.0	30.0	19.0	21.0	19.0	21.0	18.0	22.0
Mo	5.0	7.0	-	-	9.0	10.5	3.0	4.0
Ni	-	2.5	9.0	11.0	33.0	37.0	15.0	25.0
Fe	-	0.75	-	3.0	-	1.0	4.0	6.0
C	-	0.35	0.05	0.15	-	0.025	-	0.05
Si	-	1.0	-	1.0	-	0.15	-	0.50
Mn	-	1.0	-	2.0	-	0.15	3.0	4.0
W	-	-	14.0	16.0	-	-	3.0	4.0
P	-	-	-	-	-	0.015	-	-
S	-	-	-	-	-	0.010	-	0.10
Ti	-	-	-	-	-	1.0	0.50	3.50

Kobalt-krom alaşımlarında bulunan molibden elementi daha ince taneli bir yapı oluşturmaya yardımcı olarak malzemeye yüksek mukavemet sağlar. Krom, dayanımın yanı sıra korozyon direncine katkıda bulunur [1]. Nikel ilavesi ise malzemenin yorulma direncini artırarak kullanım ömrünü uzatmaktadır. Kobalt-krom alaşımları paslanmaz çelik biyomalzemeler ile kıyaslandığında daha üstün mekanik özellikler ve talaşlı işlenebilme özelliğine sahiptirler. Şekil 2.4' de kobalt-krom alaşımından imal edilmiş kalça protezi gösterilmiştir [16].



Şekil 2.4 : Kobalt-krom alaşımından imal edilmiş kalça protezi [16].

Aşınma veya korozyon sonucu implanttan serbest kalan metalik malzemeler organ ve dokulara zarar vermektedirler. Yapılan deneyler sonucu kobaltın insan kemik hücrelerine zarar verdiği saptanmıştır [1].

Titanyumun biyomalzeme olarak kullanılmaya başlanması 1930' lara rastlamaktadır. Kediler üzerinde yapılan deneylerde kalça kemiklerine yerleştirilen titanyum implantların vücuda zarar vermediği keşfedilmiştir. Ayrıca 4.5 g/cm^3 olan düşük yoğunluğu ve üstün mekanokimyasal özellikleri biyomalzeme olarak kullanılmasına olumlu katkılar sağlamıştır. Ticari olarak kullanılan alaşımlandırılmamış titanyum (ASTM F67) dört ayrı derecede üretilir. Bunları birbirinden ayıran oksijen, demir ve azot gibi elementlerin malzeme içerisindeki oranlarıdır. Özellikle oksijen süneklik ve mukavemet üzerinde büyük etki sahibidir. Çizelge 2.8' de bazı implantların özgül ağırlıkları gösterilmiştir [1].

Çizelge 2.8 : Bazı implant malzemelerinin özgül ağırlıkları [1].

Alaşım	Yoğunluk (g/cm^3)
Titanyum ve alaşımları	4,5
316 Paslanmaz Çelik	7,9
CoCrMo	8,3
CoNiCrMo	9,2
NiTi	6,7

Biyomalzeme olarak en yaygın kullanılan titanyum alaşımı Ti6Al4V (ASTM F136) alaşımıdır. Başlıca alaşım elementleri alüminyum(% 5,5-6,0) ve vanadyum(%3,5-

4,5)' dur. 550 MPa' lık yorulma direnci kobalt-krom alaşımından üretilmiş implantlara çok yakındır [1]. Çizelge 2.9' da ise titanyum ve Ti6Al4V alaşımının kimyasal bileşimleri verilmiştir [1].

Çizelge 2.9 : Titanyum ve Ti6Al4V Alaşımının kimyasal bileşimleri (% ağırlık) [1].

Element	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Ti6Al4V
N	0,03	0,03	0,05	0,05	0,05
C	0,10	0,10	0,10	0,10	0,08
H	0,015	0,015	0,015	0,015	0,0125
Fe	0,20	0,30	0,30	0,50	0,25
O	0,18	0,25	0,35	0,40	0,13
Diğer elemntler	< %4,0	< %4,0	< %4,0	< %4,0	< %4,0
Ti	Geriye kalan	Geriye kalan	Geriye kalan	Geriye kalan	Geriye kalan

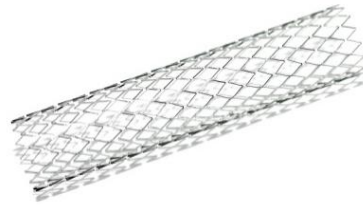
Titanyum allotropik dönüşüme sahip bir malzemedir. 882 °C' ye kadar hegzagonal sıkı paket (α -Ti) yapısını korurken bu sıcaklığın üzerinde hacim merkezli kübik (β -Ti) yapıya dönüşür. Titanyum alaşımlandırılarak ve termomekanik işlemler ile mukavemet kazandırılabilen bir malzemedir. Alüminyum titanyumun dönüşüm sıcaklığını yükselterek α fazını stabilize ederken, vanadyum β fazını stabilize edici yönde etki eder. Alüminyum katkısı ayrıca mekanik özelliklerini iyiden mükemmelere yakın seviyeye çıkarırken yüksek sıcaklıklarda (300-600 °C) oksidasyon direnci de kazandırır [1]. Bir diğer titanyum alaşımı olan Ti13Nb13Zr, %13 niobyum (Nb) ve %13 zirkonya (Zr) içerir. Su verilme sonrası martenzit yapıya sahip olan bu alaşım yüksek krozyon direnci ve düşük elastik modüle sahiptir. Titanyum ve alaşımlarının mekanik özellikleri Çizelge 2.10' da verilmiştir [1].

Çizelge 2.10 : Titanyum ve alaşımlarının mekanik özellikleri [1].

Özellik	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Ti6Al4V	Ti13Nb13Zr
Çekme Mukavemeti(MPa)	240	345	450	550	860	1030
Akma Mukavemeti(MPa)	170	275	380	485	795	900
Uzama(%)	24	20	18	15	10	15
Kesit Daralması	30	30	30	25	25	45

Ticari saf titanyum ve Ti13Nb13Zr dışındaki alaşımlarının elastik modülü yaklaşık olarak 110 GPa' dır. Üstün biyouyumluluk ve korozyon direncinin yanında titanyum, düşük kayma mukavemetine sahiptir. Bu nedenle kemik içi vidalar, plakalar ve benzer uygulamalar için tercih edilmezler [1].

Titanyum alaşımlarından titanyum-nikel alaşımlarının en önemli özelliği sıcaklık ile şekil değiştirebilmeleridir. Titanyum-nikel alaşımlarının bu özelliği ilk kez Buehler ve Wiley 1963 yılında gözlemlenmiştir [1]. Şekil hafızalı bu alaşımlar ortodontik teller, yapay kalplere kullanılmak üzere yapay kaslar, stentler ve ortopedik kelepçelerde kullanılmaktadırlar. Şekil 2.5' de titanyum stent ve Şekil 2.6' da titanyum diş protezi gösterilmiştir [17,18].



Şekil 2.5: Titanyum stent [17].



Şekil 2.6 : Titanyum diş protezi [18].

Çelik, kobalt-krom alaşımları ve titanyum dışında biyomalzeme olarak kullanılan metaller tantalyum, altın, platin grubu metaller (Pt, Pd, Rh, Ir, Ru ve Os), bakır, nikel, gümüş, civa ve alüminyumdur. Ancak mekanik veya kimyasal dezavantajlarından dolayı yeni nesil biyomalzemelerin keşfinden sonra kullanımları oldukça azalmıştır [1]. Tantalyumun mekanik dayanımı düşük, yoğunluğu yüksektir. Platin grubu metaller çok üstün korozyon direncinin yanında oldukça düşük mekanik özelliklere sahiptirler [14].

2.3.2 Polimerik biyomalzemeler

Polimerik biyomalzemeler prostetik, optik, dental ve ilaç salınımı gibi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadırlar. En büyük avantajları metal ve seramiklere göre karmaşık şekillerde üretilebilmeleridir. Polimerik biyomalzemelerden beklenen özellikler diğer biyomalzemeler gibi biyoyumluluk, uygun mekanik ve kimyasal özellikler, steril edilebilme ile işlenebilmedir [1]. Biyomalzemelerin önemli bir sınıfını teşkil eden polimerler yapı ve özellik olarak geniş bir dağılıma sahiptirler. Temel olarak kovalent bağlı moleküllerden oluşan bu yapılar ikincil bağları da bünyelerinde bulundurlar. Bu uzun zincirler kolayca bükülebilirler [7]. Polimerlerin fiziksel özellikleri kimyasal bileşimleri ve zincirlerin dizilimlerine oldukça bağlıdır. Bu da istenilen özellikte kolayca üretilebilmeleri demektir. Çizelge 2.11' de yaygın olarak kullanılan polimer biyomalzemeler ve uygulama alanları verilmiştir [1].

Doğal polimerler biyolojik olarak üretilirler. Proteinler, polisakkaritler ve polinükleotidler (DNA ve RNA) başlıca doğal polimerlerdir. Çözelti/jel, sünger, küre/mikroküre, tüp, membran ve toz formda üretilebilen doğal polimerler ilaç salınım sistemleri, ortopedik protezlerin kaplanması, kemik dolgu ve onarımı gibi alanlarda biyomalzeme olarak kullanılırlar.

Sentetik polimerler ise kimyasal stabilite, korozyon direnci, yüksek mukavemet, düşük alerjenite ve uygun ilaç salınımı profili ile dolgu malzemesi, damar protezleri, kalp kapakçıkları, eklem, çene, burun ve dış kulak protezleri ve kalp pili gibi birçok uygulamada kullanılmaktadırlar [1,7].

Çizelge 2.11 : Polimer biyomalzemeler ve uygulama alanları [1].

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

Polimerler sentetik veya doğal yollarla elde edilebilirken, sentetik polimerler mekanik açıdan daha elverişli olsa da doğal polimerler biyouyumlu ve biyoçözünürdür. Ancak üretim kısıtlamaları mevcuttur. Sentetik ve doğal biyomalzemelerin olumlu katkılarından birlikte faydalanılması için bu malzemeler karıştırılmasıyla yeni malzemeler geliştirilmiştir. Böylelikle hem termal ve mekanik özellikler açısından üstün hem de biyouyumluluk bir malzeme de toplanmıştır. Doğal olarak hayvanlardan elde edilen polimerler çitosan, kolajen, çitin, keratin, elastin ve ipektir [13]. Metal ve seramik biyomalzemelere göre daha kolay işlenmeleri, ekonomik olmaları, geniş yelpazede kimyasal ve fiziksel özelliklerde üretilebilmeleri gibi avantajlarının yanında zayıf mekanik özellikleri, zor steril edilmeleri ve kullanımları sırasında sağlığa zararlı bazı kimyasallar açığa çıkarmaları polimerlerin biyomalzeme olarak kullanılmasını kısıtlar. Sıklıkla kullanılan polimer biyomalzemeler; polivinilklor (PVC), polistiren (PS), polietilen (PE), poliamid ve polipropilen (PP)' dir [19,20].

2.3.3 Kompozit biyomalzemeler

Kompozit kavramı, iki veya daha fazla, birbirinden kimyasal ve fiziksel olarak ayrı malzemenin üstün özelliklerinden yararlanılmak üzere bir araya gelerek ihtiva ettiği malzemelerden daha üstün özelliklere sahip yeni malzemeyi tanımlamakta kullanılmaktadır [21]. Biyomalzeme olarak üretilen kompozitlerde de bileşenlerin üstün mekanik ve biyolojik özelliklerin faydalanılması esastır [20]. Kompozit biyomalzemeler polimer matrisli kompozitler, metal matrisli kompozitler ve seramik matrisli kompozitler olmak üzere üç grupta toplanabilir. Metal matrisli kompozitlere HA katkılı titanyum matrisli kompozitler, polimer matrisli kompozitlere polietilen matrisli HA katkılı kompozitler, seramiklere ise HA matrisli paslanmaz çelik katkılı kompozitler örnek olarak gösterilebilir. Kompozit biyomalzemeler, biyo-inert, biyo-aktif ve çözünebilir olabilirler [19]. Kemik dokusu, damar sistemi, kalp kapakçıkları ve sinirdoku sistemlerinde kompozit biyomalzemeler kullanılmakta ve kullanımları giderek artmaktadır [22].

2.3.4 Seramik biyomalzemeler

Seramikler yapılarında bulunan bağlar ve sahip oldukları az sayıda kayma sistemleri nedeniyle sert ve kırılğandır. Bu nedenle tarihte birçok uygulamaları bulunmasına rağmen biyomalzeme olarak kullanılmaları son yüzyıla kadar yaygınlaşmamıştır. Yeni geliştirilen üretim teknikleri ile birlikte seramikler biyomalzeme olarak kullanılmaya başlanmıştır [1]. Seramiklerin karakteristik özellikleri sert, kırılğan, gözenekli, korozyona ve vücut sıvılarına dirençli, yüksek basma mukavemetli ve biyouyumlu olmalarıdır. Bu özellikleri sayesinde ortopedik, dental ve kalp ile ilgili uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Seramik malzemenin biyomalzeme olarak kullanılması için,

- Toksik olmaması,
- Kanserojen olmaması,
- Alerjik olmaması,
- Biyouyumlu olması,
- Uygulandığı bölgede etkin bir foksiyona sahip olması gerekmektedir [1].

2.3.4.1 Alümina (Al₂O₃)

Oksit biyoseramikler sınıfında yer alan alümina yüksek yoğunluk, korozyon direnci, yüksek dayanım ve biyouyumluluk özellikleri ile ortopedik ve dental uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu uygulamalarda kullanılan alümina polikristalin α -Al₂O₃ 1600-1700°C'de sinterlenerek biyomalzeme halini alır. % 99.7 saflığa sahip alüminanın mekanik özellikleri Çizelge 2.12' de verilmiştir [23].

Çizelge 2.12 : % 99.7 saflığa sahip alüminanın mekanik özellikleri [23].

Özellik	Değer
Yoğunluk (g/cm ³)	3,96
Çekme Mukavemeti (MPa)	220
Eğme Mukavemeti (MPa)	410
Elastik Modül (GPa)	375
Kırılma Tokluğu (MPa.m ^{1/2})	4-5

2.3.4.2 Zirkonya(ZrO₂)

Zirkonya yüksek kırılma tokluğu, yüksek mukavemet, kimyasal kararlılık, üstün aşınma ve korozyon direnci, yüksek sertlik, düşük ısı iletkenlik ve biyouyumluluk gibi özellikleri ile biyomalzeme olarak kullanılmaya elverişli bir malzemedir. Zirkonya oda sıcaklığında monoklinik, 1180 ile 1205°C arasında tetragonal, bu sıcaklığın üzerinde ise kübik yapıdadır. Bu yapılar arası geçiş, malzemede hacimsel olarak değişime neden olmakta ve üretim esnasında malzemede hasar oluşumuna sebep olmaktadır. Bunun engellenmesi kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), alüminyum (Al) ve ytriyum (Y₂O₃) ile zirkonyanın stabilize edilmesi ile sağlanabilir. Bu stabilizatörlerden en çok kullanılan ytriyumdur. Ytriyum ile stabilize edilen zirkonya oda sıcaklığında boyutsal kararlılığa ve yüksek mekanik dayanıma sahip olur [24]. Şekil 2.7' de zirkonyadan imal edilmiş biyomalzemelere örnekler gösterilmiştir [25]. Çizelge 2.13' de zirkonyanın mekanik özellikleri sıralanmıştır [24]. Çizelge 2.14' de ise alümina ve zirkonya biyomalzemelerin sahip olması gereken özellikler gösterilmiştir. [1].



Şekil 2.7 : Zirkonyadan imal edilmiş biyomalzemelere örnekler [25].

Çizelge 2.13: Zirkonyanın mekanik özellikleri [24].

Özellik	Değer
Basma Dayanımı(MPa)	1700-2000
Elastik Modül(GPa)	195-210
Sertlik(HV)	1100-1200
Poisson Oranı	0.27
Yoğunluk(g/cm ³)	5.5-6.5

Çizelge 2.14: Alümina ve zirkonya biyomalzemelerin sahip olması gereken özellikler [1].

Özellik	Alümina	Zirkonya
Elastik modül(GPa)	380	190
Eğme direnci (GPa)	>0,4	1,0
Sertlik (mohs)	9	6,5
Yoğunluk(g/cm ³)	3,8-3,9	5,95
Tane boyutu (µm)	4,0	0,6

2.3.4.3 Hidroksiapatit (HA)

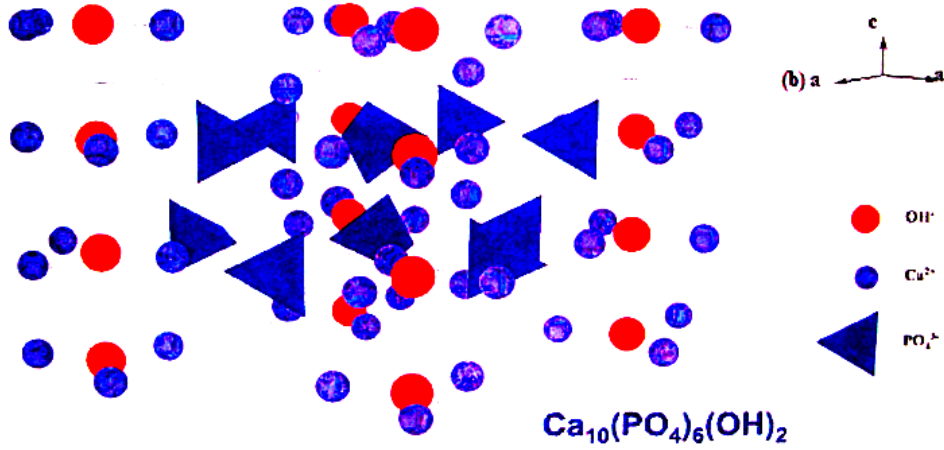
İnsan vücudunda bulunan kemikler kortikal ve trabeküler kısımlardan oluşmakta ve hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ile trikalsiyum fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) içermektedir. Biyoseramiklerden biri olan ve biyoaktivitesinden dolayı kimyasal olarak canlı kemiğe bağlanabilen, mükemmel biyouyumluluğu ile bilinen ortopedik ve dental uygulamalarda kullanılabilen en popüler biyoseramik olan HA kemik, diş ve diş

minesi dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı bir seramik olup, biyouyumluluğu nedeniyle yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında kullanılmaktadır [1].

HA hekzagonal rombik kafes yapısında olup, ideal Ca/P oranı 10/6 ve hesaplanan yoğunluğu 3.219 gr/cm³ tür. HA, sert dokularla direkt kimyasal bağ kurar. HA partiküllerinin yada gözenekli blokların kemiğe yerleştirilmesinde; yeni doku, 4–8 haftada şekillenir. Gözenekli yapısı; hücrelerin, gözeneklerin içine doğru büyümesinden dolayı, dokuların implanta nüfuz etmesini sağlar. Ayrıca hidroksiapatitin yapısındaki gözenekler, bir kanallar sistemi gibi davranıp, kemik yapıya kanın ve diğer önemli vücut sıvılarının ulaşmasını sağlar. HA' in emilimi yılda % 5-10 hızla gerçekleşir. Yapılan deneylerde HA implantların, öncelikle fibrovasküler doku ile kaplandığı ve zamanla bu dokudaki olgun lamellerin, kemiğe dönüştüğü tespit edilmiştir. Tüm bu üstün özelliklerine rağmen saf HA nin mekanik özellikleri zayıftır [1]. Çizelge 2.15' de HA' in karakteristik özellikleri verilmiştir [11]. HA' in kristal yapısı Şekil 2.8' de gösterilmiştir [16].

Çizelge 2.15 : HA' in karakteristik özellikleri özellikleri [1].

Özellik	Değer
Elastisite modülü (GPa)	4,0-117
Sertlik (vickers)	3,43
Basma mukavemeti (MPa)	294
Eğilme mukavemeti (MPa)	147
Yoğunluk (g/cm ³)	3,2
Kırılma dayanımı (MPa.m ^{1/2})	0,7-1,2
Ergime noktası (°C)	1614
Termal iletkenlik (W/cm.K)	0,013



Şekil 2.8 : HA' in kristal yapısı [16].

Hidroksiapatit insan dişi, kemiği, hayvan kemikleri ve mercanlardan doğal yollarla elde edilebilirken yapay olarak da sentezlenebilirler. HA yapay olarak ilk kez Hayek ve Newesly tarafından 1963 yılında kimyasal çöktürme yöntemi ile sentezlenmiştir. Doğal kaynaklardan elde edilmeyen HA yaş veya kuru olarak üretilir. Kuru yöntem, klasik seramik malzeme üretim yöntemidir. Ancak istenilen mekanik özelliklere ulaşamamaktadır. HA 1000°C' nin üzerinde TCP'a dönüşmektedir [13]. Kuru yöntemde, fosfat ve kalsiyum tuzları kullanılarak 1000°C' nin üzerinde reaksiyona girmeleri sonucu hidroksiapatit oluşturulmaktadır. Yaş üretim yönteminde ise pH değerleri 12 olan, kalsiyum ve fosfat içeren iki çözelti hazırlanır. Ardından fosfat içeren çözelti kalsiyum içeren çözeltiliye azar azar eklenerek santrifüj edilir. Elde edilen çökelti 90°C' ta kurutulur ve 1000-1200°C arasında sinterlenir. Sinterleme sonucunda HA elde edilir [16]. Hidrotermal yöntemde ise kalsiyum ve fosfat çökeltisine borosilikat cam tozu karıştırılır ve bu karışım nemlendirilir. Ardından 200-300°C' de presleme yapılır. Bu yöntemde dikkat edilmesi gereken husus, cam ile su oranının iyi ayarlanması gerektiğidir. Su oranı yüksek olduğu takdirde mekanik özellikler olumsuz yönde etkilenecektir [13]. HA' in üretim yöntemi biyoseramiğin uygulama alanına göre gerektirdiği mekanik özellikler açısından farklılık gösterir [11].

Hidroksiapatit mükemmel yakın biyoyumluluğu sayesinde ortopedik, optik ve duyuşal (yapay kulak, burun vb.) uygulamalarda ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında tercih edilir. Şekil 2.9' da HA orta kulak implantına ait örnekler

gösterilmiştir [11]. Şekil 2.10' da ise HA kaplanmış titanyum protez gösterilmiştir [26].



Şekil 2.9 : HA orta kulak implantına ait örnekler [11].



Şekil 2.10 : HA kaplanmış titanyum protez [26].

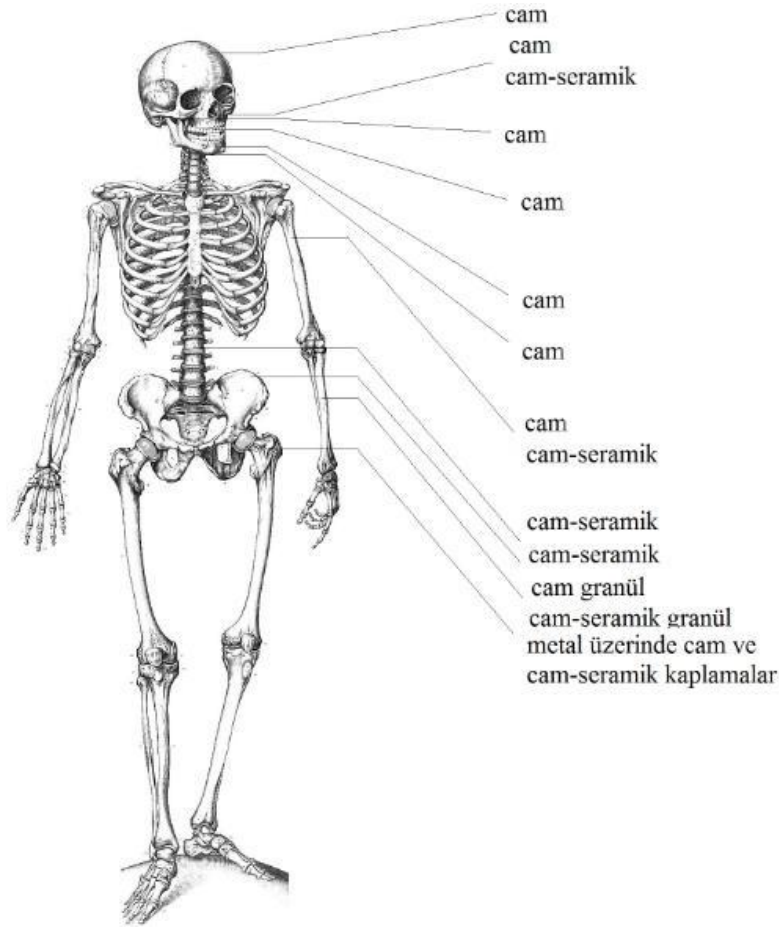
2.3.4.4 Trikalsiyum fosfat (TCP)

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ kimyasal formülüne sahip olan trikalsiyum fosfat α , β , γ ve α' fazları olmak üzere dört şekilde kristalleşebilmektedir. Biyomalzemelerde görülen ve kullanılan fazları α - ve β - TCP fazlarıdır. Yapılan çalışmalar β - TCP fazının 1120-1290 °C aralıklarında α - TCP fazına dönüştüğünü göstermiştir. TCP' nin Ca/P oranı 1.5' tir. Biyoyumlu bir seramik malzeme olan TCP en yaygın olarak kullanılan biyoseramiklerdendir. Ancak zayıf mekanik özellikleri geliştirilmelidir [13]. TCP

granül, çimento ve blok şeklinde ortopedik ve dental tedavilerde kullanılmaktadır [16]. Ayrıca ilaç salınımı uygulamalarında da tercih edilmektedir [1].

2.3.4.5 Cam ve cam-seramikler

Cam ve cam seramikler biyoaktif ve biyo inert (temasta olduğu doku ile etkileşime girmeyen) olarak iki sınıfta incelenebilirler. Biyoaktif camlar ilk kez Hench ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Biyoaktif camlar ile temasta bulunduğu doku arasında oluşan HA tabakasının mukavemeti dokunun kohezif mukavemetine eşit veya büyük olmaktadır. Yapılan son çalışmalara göre ortalama kristal boyutu 30 µm ve ana kristal fazları $\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Si}_6\text{O}_{16}$ ile $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_5$ olan cam seramikler insan kol ve bacakları ile karşılaştırılabilen mukavemet değerlerine sahiptir. Şekil 2.11’ de biyoaktif cam ve cam-seramiklerin insan vücudundaki uygulamaları gösterilmiştir [16].



Şekil 2.11 : Biyoaktif cam ve cam-seramiklerin insan vücudundaki uygulamaları [16].

Ortopedik uygulamalarda kullanılan cam seramiklerden biri apatit-wolastonit (A-W) cam-seramiklerdir. Biyoaktif olan bu malzemeler MgO-CaO-SiO₂ cam matris içerisinde kristal apatit-wolastonit içerirler. İnsan kemiğine yakın çekme mukavemetine sahiptirler. Kokubo ağırlıkça % 34 SiO₂, % 44.7 CaO, % 4.6 MgO, %16.2 P₂O₅ ve % 0.5 CaF₂ kompozisyonlu bir apatit-wollastonit cam-seramik geliştirmiştir. Biyoaktivite cam ve cam-seramiklerin bileşimlerine göre değişmektedir. Çizelge 2.16’ da yaygın olarak kullanılan biyoaktif cam ve cam-seramiklerin % ağırlık olarak bileşimleri sıralanmıştır [15].

Çizelge 2.16: Yaygın olarak kullanılan biyoaktif cam ve cam-seramiklerin % ağırlık olarak bileşimleri [15].

Malzeme	45S5 Biyocam	45S5-F Biyocam	45S5-B5 Biyocam	52S4.6 Biyocam	Ceravital	A-W Cam Seramik
SiO ₂	45,0	45,0	45,0	52,0	40-50	34,2
P ₂ O ₅	6,0	6,0	6,0	6,0	10-15	16,3
CaO	24,5	12,3	24,5	21,0	30-35	44,9
Na ₂ O	-	24,5	24,5	21,0	5-10	-
B ₂ O ₃	-	-	5,0	-	-	-
CaF ₂	-	12,3	-	-	-	0,5
K ₂ O	-	-	-	-	0,5-3,0	-
MgO	-	-	-	-	2,5-5,0	4,6
Al ₂ O ₃	-	-	-	-	-	-
TiO ₂	-	-	-	-	-	-
Ta ₂ O ₅	-	-	-	-	-	-

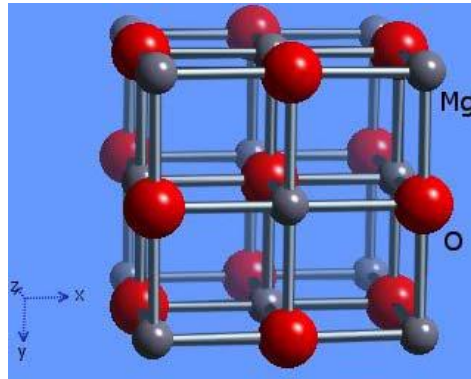
2.3.4.6 Magnezyum oksit (MgO)

Magnezyum insan vücudu için çok önemli bir elementtir. Kemik, protein, asit yapımında, B vitamini aktivasyonunda, kasların gevşeme hareketinde, kanın pıhtılaşmasında, adenzin trifosfat üretiminde aktif rol oynamaktadır. Ayrıca insülin salgılanması için magnezyuma gereksinim vardır. Magnezyum insan vücudunda en çok bulunan dördüncü elementtir. Bunun % 60’ ı kemiklerde bulunmaktadır. Geri kalanı ise doku ve organları oluşturan hücrelerin içinde bulunmaktadır. Kanda bulunan magnezyum oranı yalnızca % 1’ dir. Yapılan çalışmalarda kemiklerin

kırılabilirliğinin içerdikleri magnezyum oranıyla iniltili olduğu saptanmıştır. Magnezyum eksikliğinde iskelet sistemi olumsuz etkilenmekte ve kemik gelişimi ile osteoblastik aktivitede dūřuř meydana gelmektedir [27]. Çizelge 2.17’ de magnezyum oksitin genel özellikleri verilmiştir [27,28]. şekil 2.12’ de ise kristal yapısı gösterilmiştir [27].

Çizelge 2.17 : Magnezyum oksitin genel özellikleri [27,28].

Özellik	
Kristal yapısı	Yüzey merkezli kübik (a: 4.216 Å)
Yoğunluk (g/cm ³)	3.58
Kaynama noktası (°C)	3600
Erime noktası (°C)	2852
Basma direnci (MPa)	2200-2600
Sertlik (HV)	910
Elastik modülü (GPa)	250
Çözünürlük	0.00062 g/100 g su



şekil 2.12: MgO’ in kristal yapısı [27].

Karmaşık yapıda olan ortopedik dokuların yapay olarak üretilmesi, uygun mekanik, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip malzemelerin eksikliğinden dolayı oldukça zordur. Bir başka problem ise vücuda yerleştirilen implantın bakteriyel enfeksiyon sonucu ikincil ameliyatlara, implant hasarları veya enfeksiyonun vücuda yayılması gibi insan sağlığını tehdit edici yönde sonuçlar doğurmasıdır. Magnezyum oksit biyoyumlu, antibakteriyel ve uygun mekanik özellikleri ile ortopedik biyomalzeme olarak gelecek vadeden bir malzemedir. Taneboyutu kldkce antibakteriyel özelliği artmakta olan bu malzeme gelişen üretim teknikleri ile birlikte biyomalzeme olarak kullanılmaktadır [29].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölümde yapılan deneysel çalışmalar detaylı olarak anlatılmıştır.

3.1 Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri

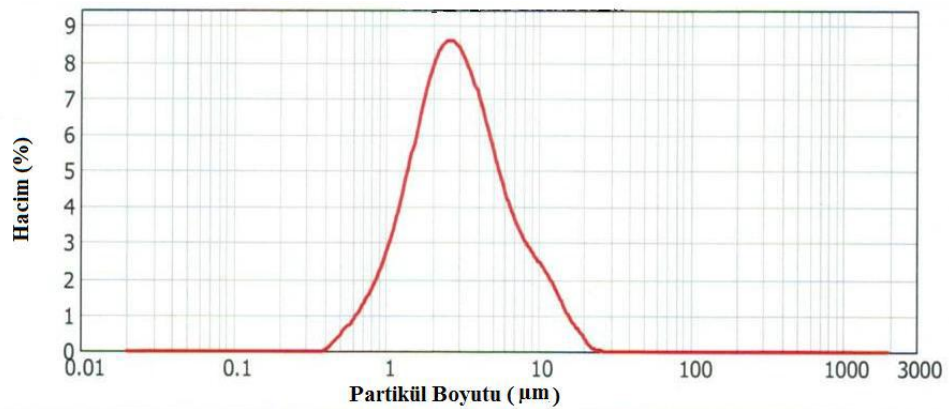
Bu çalışmada ticari sentetik HA (CSHA), yttrium stabilize zirkonya (3 mol Y_2O_3 - ZrO_2) ve magnezyum oksit (MgO) kullanılmıştır. Hazırlanan kompozitlerin kodları ve içerikleri Çizelge 3.1’ de verilmiştir.

Çizelge 3.1: Hazırlanan kompozitlerin kodları ve içerikleri.

Numune Kodu	İçerik
CSHA-5	CSHA-ağ. % 10 ZrO_2 -% 5 MgO
CSHA-10	CSHA-ağ. % 10 ZrO_2 -% 10 MgO

3.1.1 Ticari sentetik hidroksiapatit (CSHA)

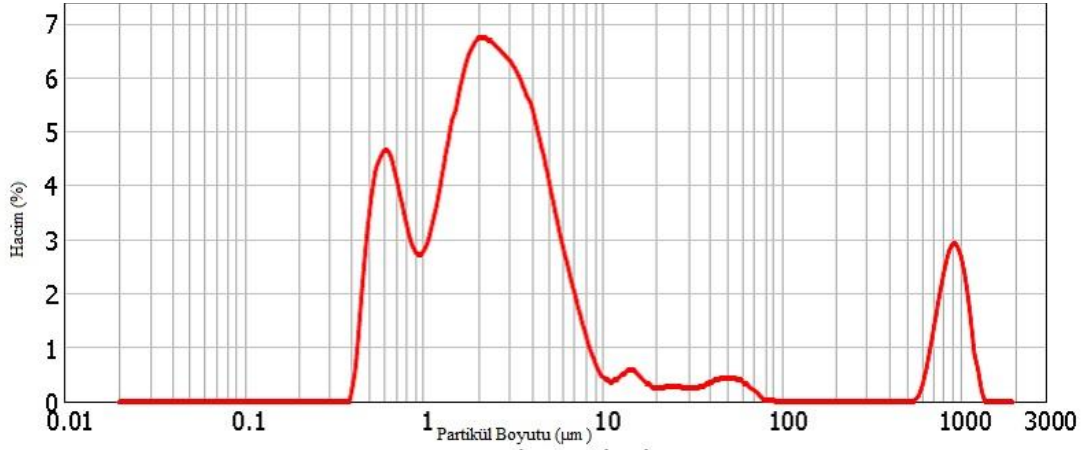
Bu çalışmada Across Company A.Ş.’den temin edilen CSHA kullanılmıştır. Ortalama partikül boyutu 6.5 μm olan CSHA’ in partikül boyutu dağılım grafiği Şekil 3.1’ de verilmiştir.



Şekil 3.1: CSHA' nın partikül boyutu dağılım grafiği.

3.1.2 Zirkonya (ZrO₂)

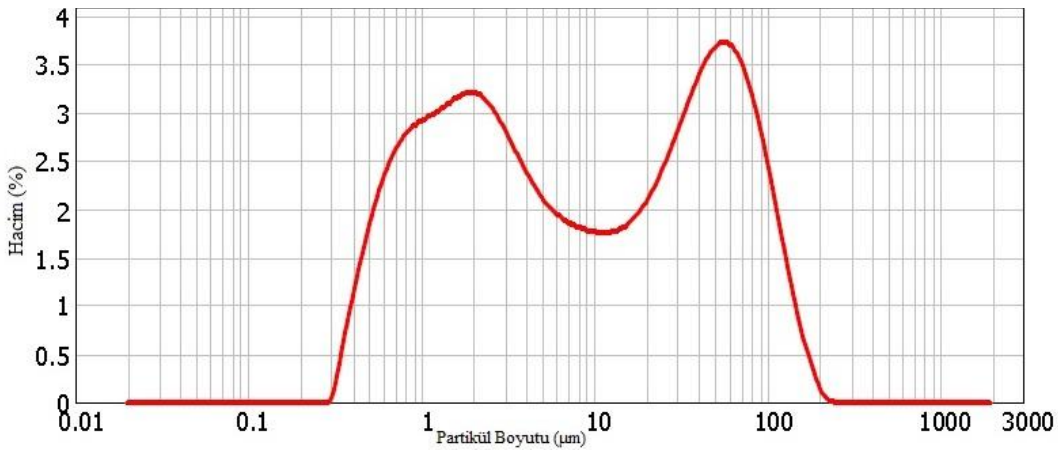
Katkı malzemesi olarak kullanılan zirkonya 3 mol Y₂O₃ içermekte olan kısmi stabilize zirkonyadır. Ortalama partikül boyutu 3.17 µm olan zirkonyanın partikül boyutu dağılımı Şekil 3.2’ de verilmiştir.



Şekil 3.2: Zirkonyanın partikül boyutu dağılım grafiği.

3.1.3 Magnezyum oksit (MgO)

Yapılan çalışmada Alfa Aesar firmasından temin edilen min. %95 saflıktaki magnezyum oksit kullanılmıştır. Şekil 3.3 ortalama 26,2 µm partikül boyutuna sahip MgO’nun partikül boyut dağılım grafiğini göstermektedir.



Şekil 3.3: MgO’ in partikül boyut dağılım grafiği.

3.2 Kompozitlerin Hazırlanması

Ticari sentetik hidroksiapatite ağırlıkça % 10 zirkonya ayrı ayrı ile % 5 ve % 10 MgO ilave edilerek etanol ortamında alumina bilya kullanılarak 150 rpm karıştırma hızıyla Retsch marka jet değirmende 4 saat karıştırıldıktan sonra hazırlanan karışım 105 °C sıcaklıktaki etüvde kurutulmuş ardından 250 µm elek açıklığına sahip elek ile eilenmiştir.

3.3 Partikül Boyutu Analizi

CSHA, zirkonya, magnezyum oksit ve kompozitlerin partikül boyutu ölçümleri Şekil 3.4'de görülen Malvern Instruments Mastersizer 2000 cihazı kullanılarak yapılmıştır. Cihaz partikül boyutunu bilgisayar kontrollü olarak, matematiksel modüller ve lazer ışını yardımı ile yapmaktadır.



Şekil 3.4: Malvern Instruments Mastersizer 2000 cihazı.

3.4 Peletlerin Hazırlanması ve Sinterlenmesi

Kompozitler BS 7253 [104] standartına uygun olarak 10 mm çaplı peletler halinde ve 350 MPa presleme basıncında preslenerek üretilmiştir. Ardından Şekil: 3.5' de görülen Nabertherm marka fırında 5 °C/dk sinterleme hızıyla ısıtılarak 4 saat süre ile 1000, 1100, 1200 ve 1300 °C'de sinterlenmiştir.



Şekil 3.5 : Nabertherm marka sinter fırını.

3.5 Mikrosertlik Ölçümü

CSHA-5 ve CSHA-10 kodlu biyomalzemelerin 4 ayrı sinterleme sıcaklığı için 3' er numunesinden Şekil 3.6'da görülen HMV Shimadzu marka mikrosertlik test cihazı ile 5' er ölçüm alınarak ortalama mikrosertlik değerleri elde edilmiştir.



Şekil 3.6: HMV Shimadzu marka mikrosertlik test cihazı.

3.6 Basma Mukavemeti Ölçümü

CSHA-5 ve CSHA-10 kodlu biyomalzemelerin 4 ayrı sinterleme sıcaklığı için 4 ayrı numunesine Şekil 3.7'de gösterilen 10 kN kapasiteli elektromekanik kontrollü universal test cihazı kullanılarak 3 mm/dk. kafa hızı ile basma testi uygulanmış ve ortalama basma mukavemeti değerleri belirlenmiştir.



Şekil 3.7: 10 kN kapasiteli elektromekanik kontrollü universal test cihazı.

3.7 X-Işım Kırınım ile Faz Analizi

Hazırlanan kompozitlerin kalitatif faz analizleri Şekil 3.8’de gösterilen Cu-K α tüplü, Bruker D8 Advance marka X-ışım difraktometresi ile yapılmıştır.



Şekil 3.8: Cu-K α tüplü, Bruker D8 Advance marka X-ışım difraktometresi.

3.8 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Mikroyapı Analizi

Mikroyapı analizi Şekil 3.9 'da görülen Hitachi TM-1000 marka masa üstü taramalı elektron mikroskobu kullanılarak yapılmıştır. Numuneler Şekil 3.10' da görülen cihaz ile mikroyapı analizine hazırlanmıştır.



Şekil 3.9 : Hitachi TM-1000 Marka Masa Üstü Taramalı Elektron Mikroskobu.



Şekil 3.10 : DC Manyetik Alanda Sıçratma/Plazma Destekli Kimyasal Buhar Biriktirme İnce Film Kaplama Cihazı

3.9 Yoğunluk Ölçümü

Yoğunluk ölçümleri 1000, 1100, 1200, 1300°C sıcaklıklarda sinterlenmiş tüm numuneler için Şekil 3.11' de görülen hassas terazi ve düzenek ile Arşimet Metodu kullanılarak yapılmıştır. Bu metod yoğunluğu ölçülecek olan numunenin porlarının bir sıvı yardımı ile doldurularak gerçekleştirilmektedir. Bu işlem için numuneler kuru ağırlıkları (m_1) alındıktan sonra 24 saat süre ile saf su içerisinde bekletilmiştir. 24 saatin sonunda numunelerin yaş (m_2) ve düzenek içersinde iken askıdaki ağırlıkları

(m_3) ölçülmüştür. Numunelerin yoğunluğu (ρ) 3.1, porozite miktarı (P) 3.2 ve su emme miktarları (a) 3.3 eşitliği ile hesaplanmıştır.



Şekil 3.11: Hassas Terazi ve Arşimet Düzeneği.

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

$$P = (m_3 - m_1) / (m_3 - m_2) \quad (3.2)$$

$$a = (m_3 - m_1) / m_1 \quad (3.3)$$

ρ = Numunenin yoğunluğu (g/cm^3)

P = Numunenin porozite miktarı (%)

a = Numunenin su emme miktarı (%)

m_1 = Numunenin kuru ağırlığı (g)

m_2 = Numunenin suda asılı ağırlığı (g)

m_3 = Numunenin 24 saat suda bekletildikten sonraki yaş ağırlığı (g)

3.10 Yapay Vücut Sıvısı Hazırlanması (SBF) ve *In Vitro* Biyoaktivite Deneyi

Yapay vücut sıvısı (SBF), içinde bulunan malzemelerin yüzeyinde *biyomimetik* olarak apatit mineralinin oluşmasını sağlar [30]. Canlı vücut içerisinde (*in vivo*) yapılan biyoaktivite deneyleri etik açıdan uygun olup olmadığı konusunda tartışmalar devam ettiği için SBF üreterek laboratuvar ortamında gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalara ağırlık verilmiştir [31]. Bu çalışmada da SBF kullanılarak malzemelerin biyoaktiviteleri tayin edilmiş ve Kokubo tarafından geliştirilen reçeteden faydalanılmıştır [32]. Çizelge 3.2' de hazırlanan SBF'nin bileşimi verilmiştir [32].

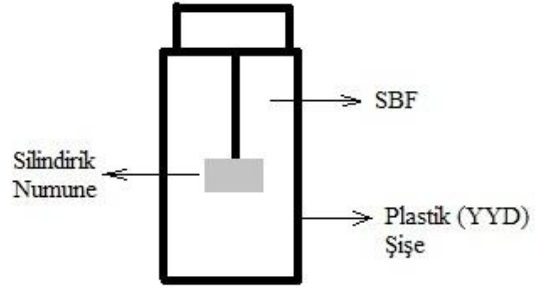
Çizelge 3.2: Çalışmada kullanılan Kokubo'nun reçetesine bağlı kalarak hazırlanmış SBF bileşimi [32].

Bileşik	SBF
NaCl	11,994 g.
NaHCO ₃	0,525 g.
KCl	0,336 g.
K ₂ HPO ₄ ·3H ₂ O	0,342 g.
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,458 g.
1N-HCl	60 ml.
CaCl ₂	0,417 g.
Na ₂ SO ₄	0,107 g.
NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃	9,086 g.

Biyoaktivite tayini için SBF içerisinde bekletilecek olan malzemeler sırasıyla aseton, etil alkol ve saf su ile yıkanarak kurutulmuşlardır. SBF hazırlamaya ilk olarak 750 ml saf su 36.5 °C sıcaklığa kadar ısıtılarak başlanmış, sonrasında Çizelge 3.4'te verilen kimyasallar manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılarak sırasıyla eklenmiştir. Tüm kimyasallar eklendikten sonra çözeltinin pH değeri 1M'lık HCL ve TRIS (hydroxymethyl aminomethane, NH₂C(CH₂OH)₃) kullanılarak ayarlanmıştır. Son olarak hazırlanan çözeltiliye 36.5 °C sıcaklığa ısıtılmış saf su eklenerek 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Bu işlemler sırasında SBF'nin pH ve sıcaklığı pH metre ile sürekli olarak takip edilmiştir. Hazırlanan SBF içerisinde herhangi bir çökelti olmaması ve muhafaza edildiği ortam büyük taşır. Yapay vücut sıvısı sabit 5 °C sıcaklıkta bir ay süre ile muhafaza edilebilir. Hazırlanan SBF'nin pH'ı vücuda en yakın pH olan 7.4 değerindedir.

Çalışmada biyoaktivite deneyleri en iyi mekanik özelliklere sahip numunelere uygulanmıştır. Numuneler SBF ile doldurulmuş Şekil 3.12 'te şematik olarak gösterilen 250 ml'lik plastik (YYP) içerisine daldırılmış ve 1 hafta, 2 hafta, 3 hafta ve 4 hafta süre ile bekletilerek biyoaktivite testine tabi tutulmuştur. Yapılan çalışmada statik biyoaktivite testi uygulanmıştır. Bekletilme süresi boyunca yapay vücut sıvısı içerisindeki iyon konsantrasyonunun değişmesi sebebiyle SBF 48 saatte bir taze olarak yenilenmiştir. Bu sayede ortamın iyon konsantrasyonunun sabit kalması sağlanmıştır. Bekletilme süresi tamamlanan numuneler saf su ile yıkanıp oda sıcaklığında kurumaları sağlanmıştır. In vitro deneyleri ve kurumaları tamamlanan numuneler yüzeylerindeki HA tabakasının incelenmesi amacıyla taramalı elektron

mikroskobu ve yüzeyde oluşan fazların belirlenmesi amacıyla X-Işını kırınım cihazı ile incelenmiştir.



Şekil 3.12: Biyoaktivite düzeneği.

4. DENEYSEL SONUÇLAR

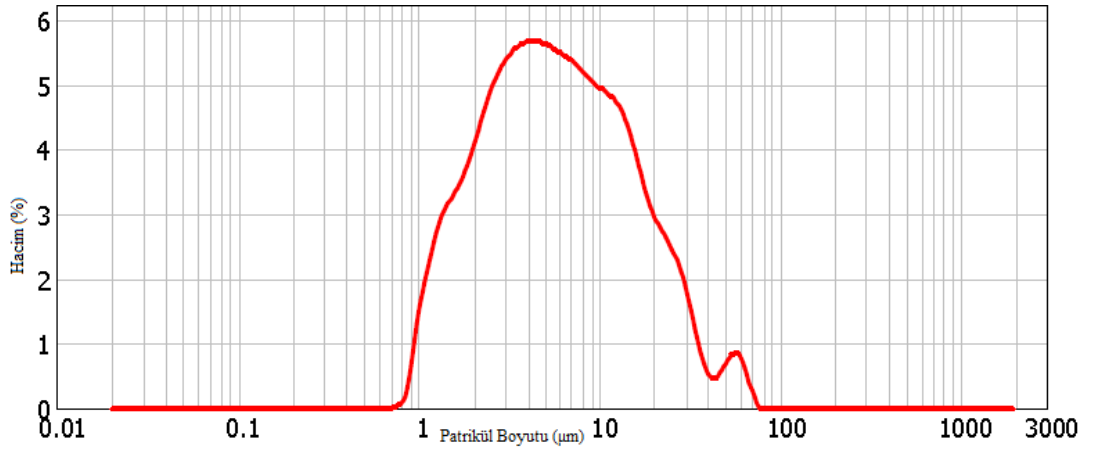
Bu bölümde yapay HA esaslı kompozitlerin üretiminde takip edilen sinterleme ve katkılandırma gibi proseslerin sonucunda elde edilen verilere yer verilmiştir.

4.1 Partikül Boyut Dağılımı Sonuçları

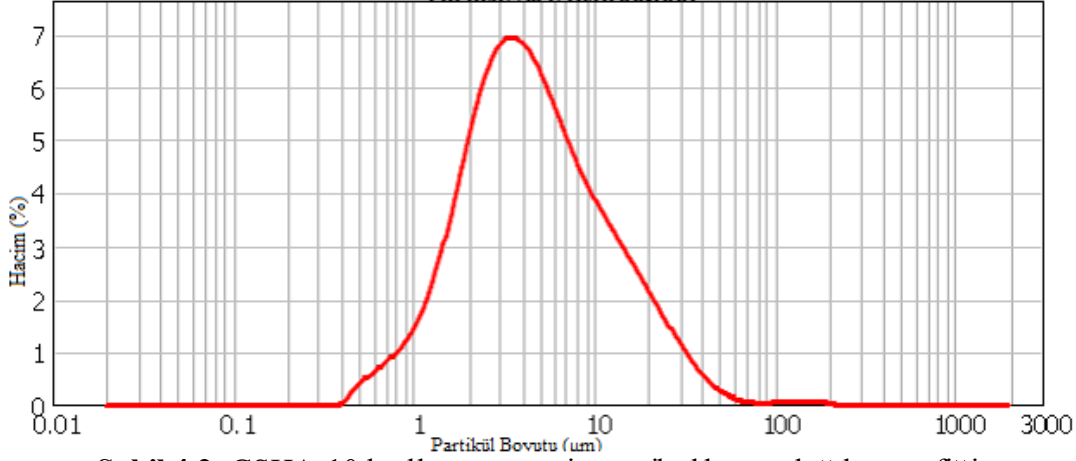
Kompozit malzemelerin oluşturulduğu HA, ZrO₂ ve MgO'in partikül boyutu değerleri ve dağılım grafikleri Bölüm 3'te verilmişti. Şekil 4.1' de CSHA-5 kodlu numunenin partikül boyut dağılım grafiği verilmiştir. Ortalama partikül boyutu 9,2 µm' dir. Şekil 4.2'de ise CSHA-10 kodlu numunenin partikül boyut dağılım grafiği verilmiştir. Ortalama partikül boyutu 7,4 µm' dir. Çizelge 4.1' de hazırlanan kompozitlerin ortalama partikül boyutları gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 : Hazırlanan kompozitlerin ortalama partikül boyutları.

Numune	Ortalama Partikül Boyutu(µm)
CSHA-5	9,2
CSHA-10	7,4



Şekil 4.1: CSHA-5 kodlu numunenin partikül boyut dağılım grafiği.



Şekil 4.2: CSHA-10 kodlu numunenin partikül boyut dağılım grafiği.

4.2 Yoğunluk, Porozite Miktarı ve Su Emme Ölçüm Sonuçları

Çizelge 4.2’ de sinterlenen numunelerin yoğunlukları, Çizelge 4.3’ de % porozite değerleri, Çizelge 4.4’ de ise % su emme değerleri ve Çizelge 4.5’te ise numunelerin rölatif yoğunlukları verilmiştir. Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’ te ise bu değerlerin sıcaklık ile değişimi görülmektedir. Sinterleme sıcaklığının artmasıyla numunelerin porozite ve su emme değerlerinde düşme, yoğunluklarında ise artış gözlenmiştir.

Çizelge 4.2: Sinterlenen numunelerin yoğunlukları(g/cm^3).

Numune	1000 °C	1100 °C	1200 °C	1300 °C
CSHA-5	1,817 ± 0,03	1,860 ± 0,13	1,968 ± 0,02	2,050 ± 0,06
CSHA-10	1,790 ± 0,08	1,890 ± 0,04	1,870 ± 0,03	2,030 ± 0,05

Çizelge 4.3: Sinterlenen numunelerin % poroziteleri.

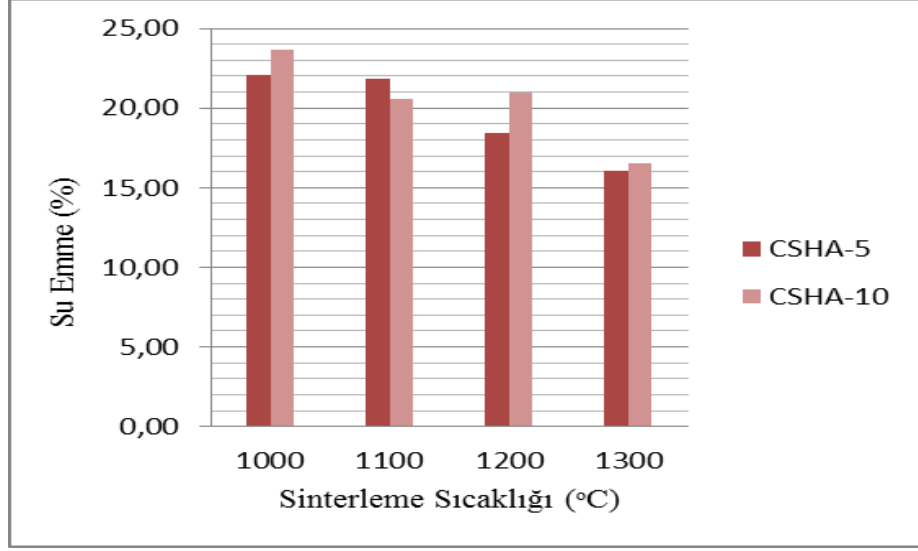
Numune	1000 °C	1100 °C	1200 °C	1300 °C
CSHA-5	40,00 ± 2,76	38,05 ± 3,85	36,30 ± 0,62	32,90 ± 2,31
CSHA-10	41,83 ± 3,19	39,20 ± 1,47	39,41 ± 0,82	33,61 ± 1,89

Çizelge 4.4: Sinterlenen numunelerin % su emme değerleri.

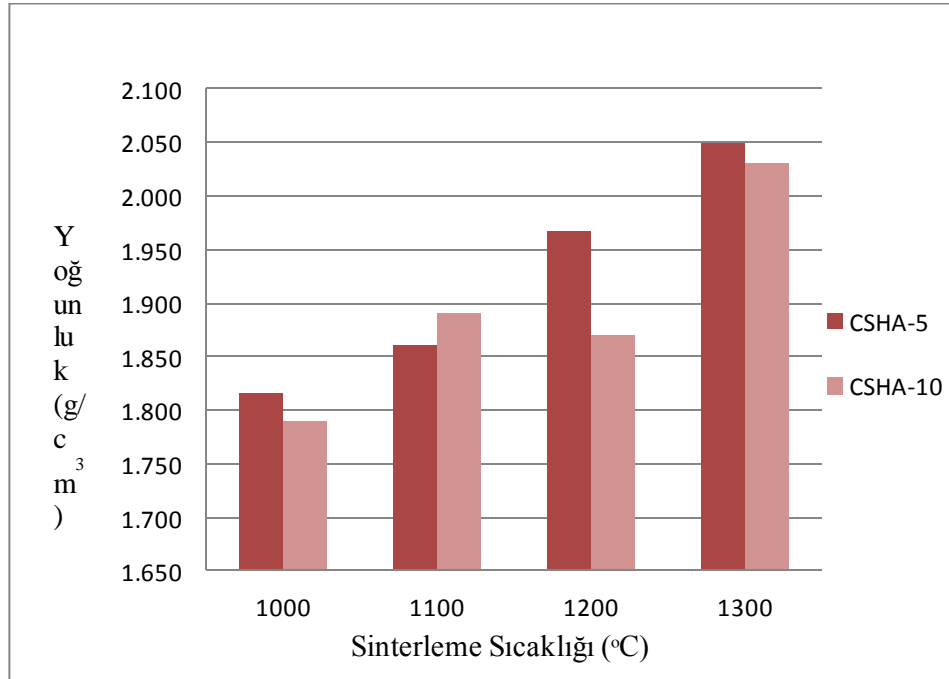
Numune	1000 °C	1100 °C	1200 °C	1300 °C
CSHA-5	22,07 ± 2,09	21,83 ± 3,74	18,42 ± 0,39	16,04 ± 1,62
CSHA-10	23,69 ± 2,52	20,60 ± 1,23	21,00 ± 0,82	16,54 ± 1,38

Çizelge 4.5: Farklı sıcaklıklarda sinterlenen numunelerin rölatif yoğunlukları (%).

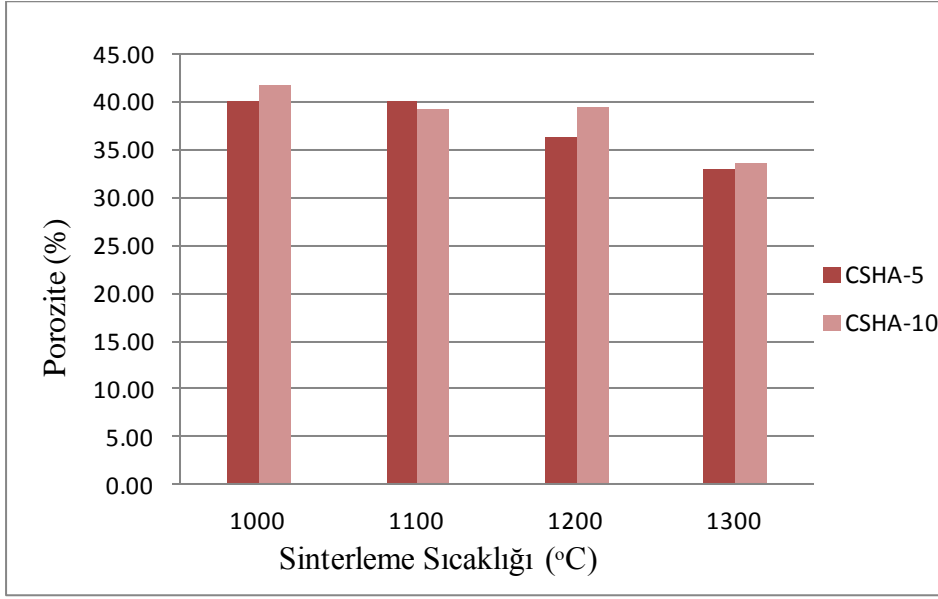
Numune	1000 °C	1100 °C	1200 °C	1300 °C
CSHA-5	53,86	55,35	58,33	61,01
CSHA-10	52,95	55,32	55,91	60,05



Şekil 4.3: Sinterlenen numunelerin % su emme değerleri.



Şekil 4.4: Sinterlenen numunelerin yoğunlukları.



Şekil 4.5: Sinterlenen numunelerin % poroziteleri.

4.3 Basma Mukavemeti ve Mikro Sertlik Ölçüm Sonuçları

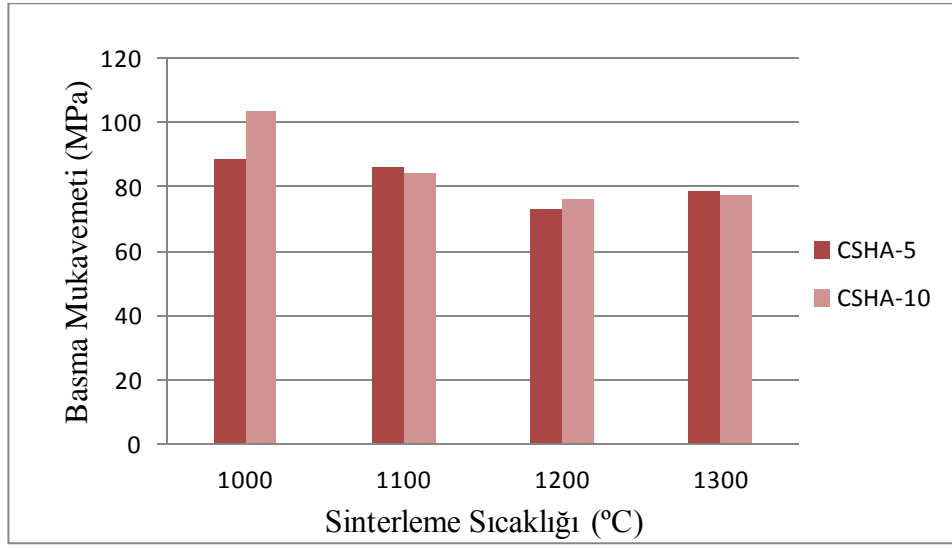
Çizelge 4.6’ da sinterlenen numunelerin basma mukavemeti, Çizelge 4.7’ de ise mikro sertlik değerleri verilmiştir. Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’ de bu değerlerdeki değişim şematik olarak görülmektedir. Sinterlenen numunelerin basma mukavemetleri artan sinterleme sıcaklığı ile düşmekte, MgO takviyesi ile artmaktadır. Mikro sertlik değerleri ise artan sinterleme sıcaklığı ile artmaktadır. Kompozitler içerisinde CSHA-10 en yüksek basma mukavemetine, CSHA- 5 ise en yüksek mikro sertlik değerine sahiptir.

Çizelge 4.6: Sinterlenen numunelerin basma mukavemetleri (MPa).

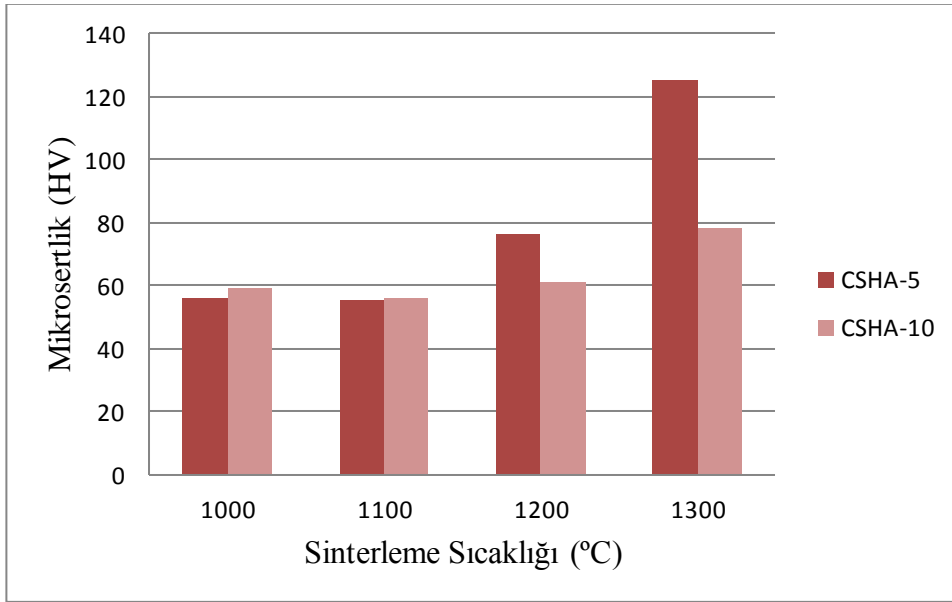
Numune	1000 (°C)	1100 (°C)	1200 (°C)	1300 (°C)
CSHA-5	88,56 ± 27,64	86,39 ± 16,13	73,32 ± 6,40	78,59 ± 11,90
CSHA-10	103,36 ± 21,71	84,52 ± 12,77	76,22 ± 23,10	77,21 ± 16,36

Çizelge 4.7: Sinterlenen numunelerin sertlik değerleri (HV).

Numune	1000 (°C)	1100 (°C)	1200 (°C)	1300 (°C)
CSHA-5	55,80 ± 10,52	55,50 ±	76,51	125,40
CSHA-10	59,2 ±	55,80	61,34	78,53



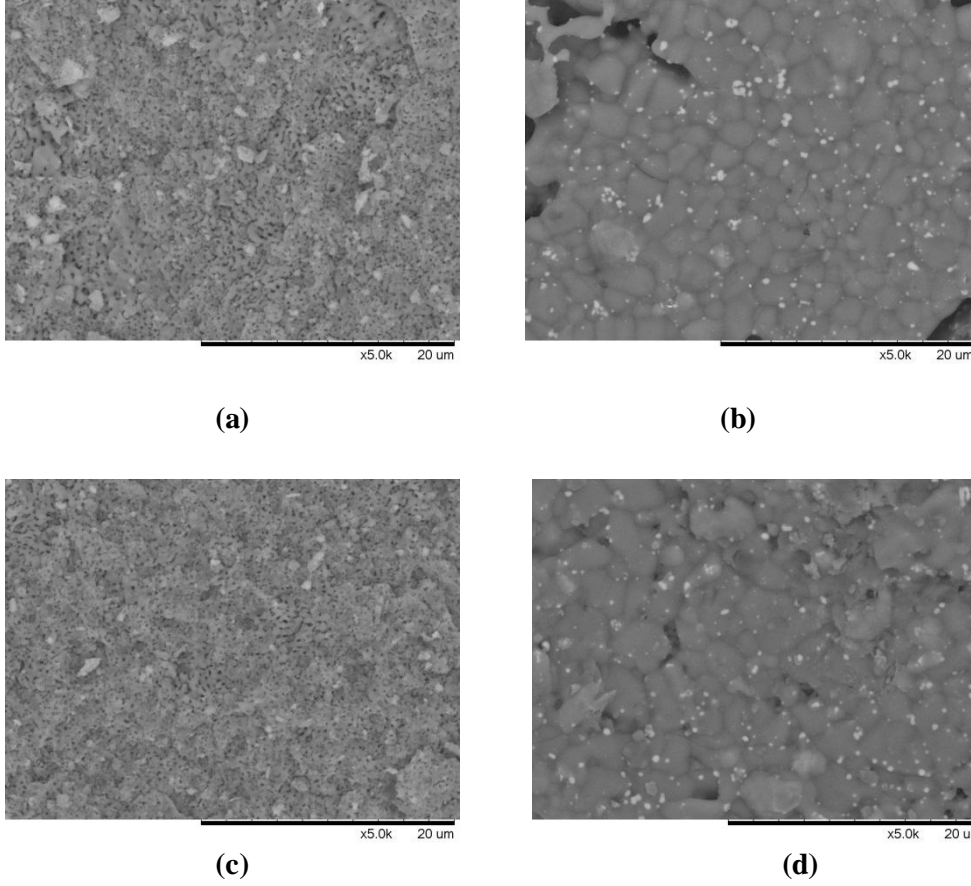
Şekil 4.6: Sinterlenen numunlerin basma mukavemeti değerleri.



Şekil 4.7: Sinterlenen numunlerin mikro sertlik değerleri.

4.4 SEM ile Mikroyapı İncelemeleri Sonuçları

1000 °C ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş olan CSHA-5 ve CSHA-10 numuneleri SEM ile incelenmiştir. Elde edilen görüntüler Şekil 4.8’ de gösterilmektedir.



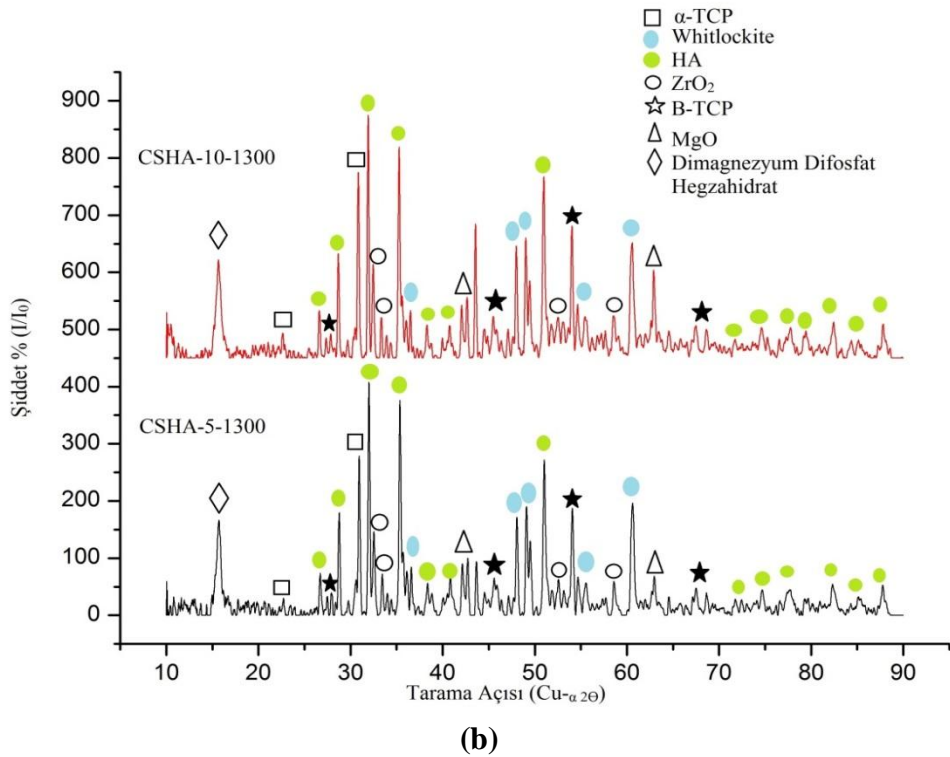
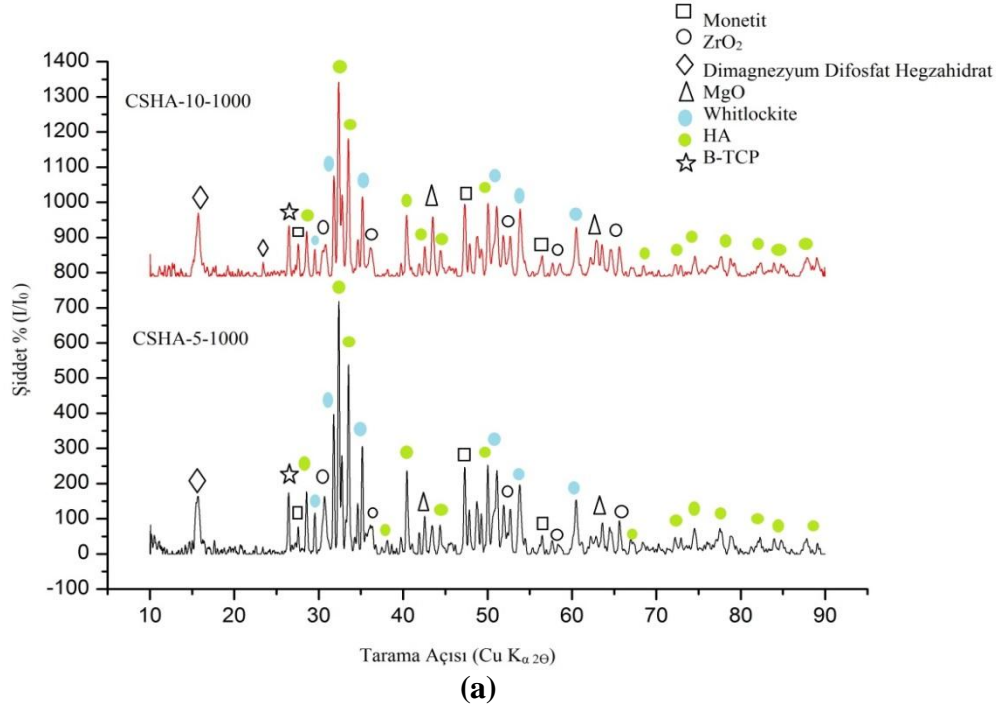
Şekil 4.8: 1000 °C ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş olan CSHA-5 ve CSHA-10 numunelerin mikroyapı görüntüleri.

Yapılan mikroyapı analizleri sonucunda SEM görüntülerinden de anlaşılacağı üzere, artan sinterleme sıcaklığı ile her iki kompozitin de yapısında bulunan porozite miktarı azalmış ve taneler büyümüştür.

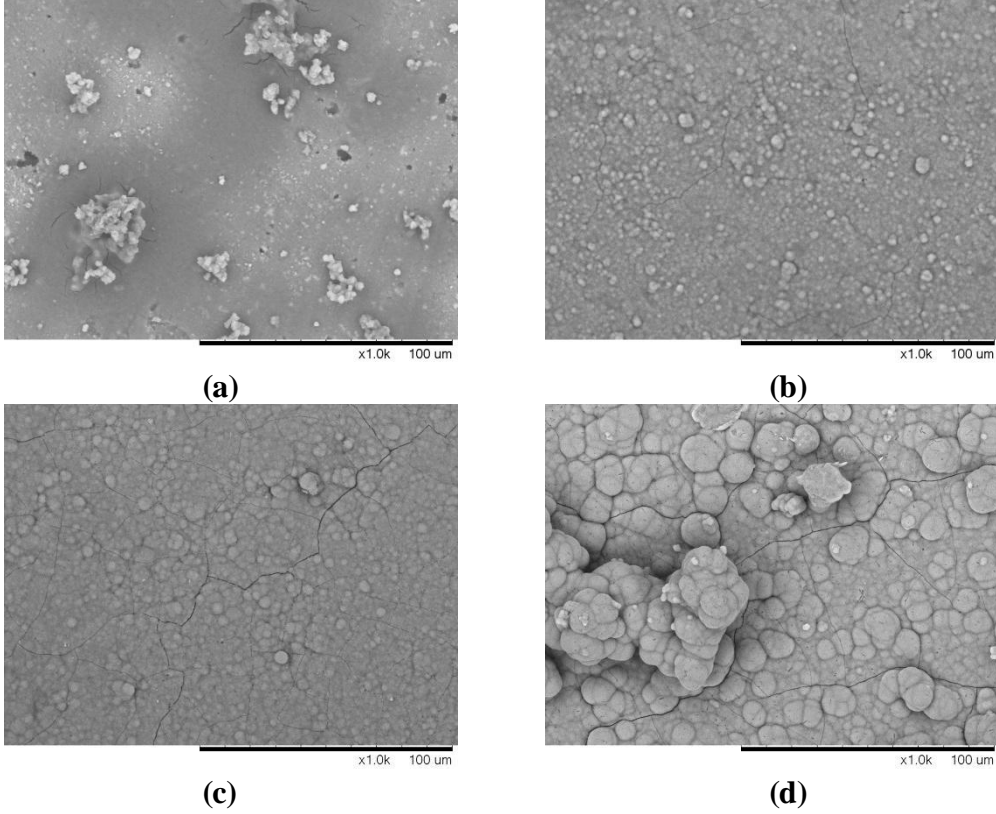
4.5 X-Işım Kırınım (XRD) Analizi Sonuçları

Şekil 4.9’ da 1000 °C ve 1300 °C’de sinterlenmiş CSHA-5 ve CSHA-10 numunelerine ait XRD grafikleri gösterilmiştir. Grafikler incelendiğinde her iki sıcaklıkta da numunelerde HA, zirkonya, magnezyum oksit, whitlockite, β -trikalsiyum fosfat ve dimagnezyum difosfat hegzahidrat piklerine rastlanmıştır. Bunlardan farklı olarak

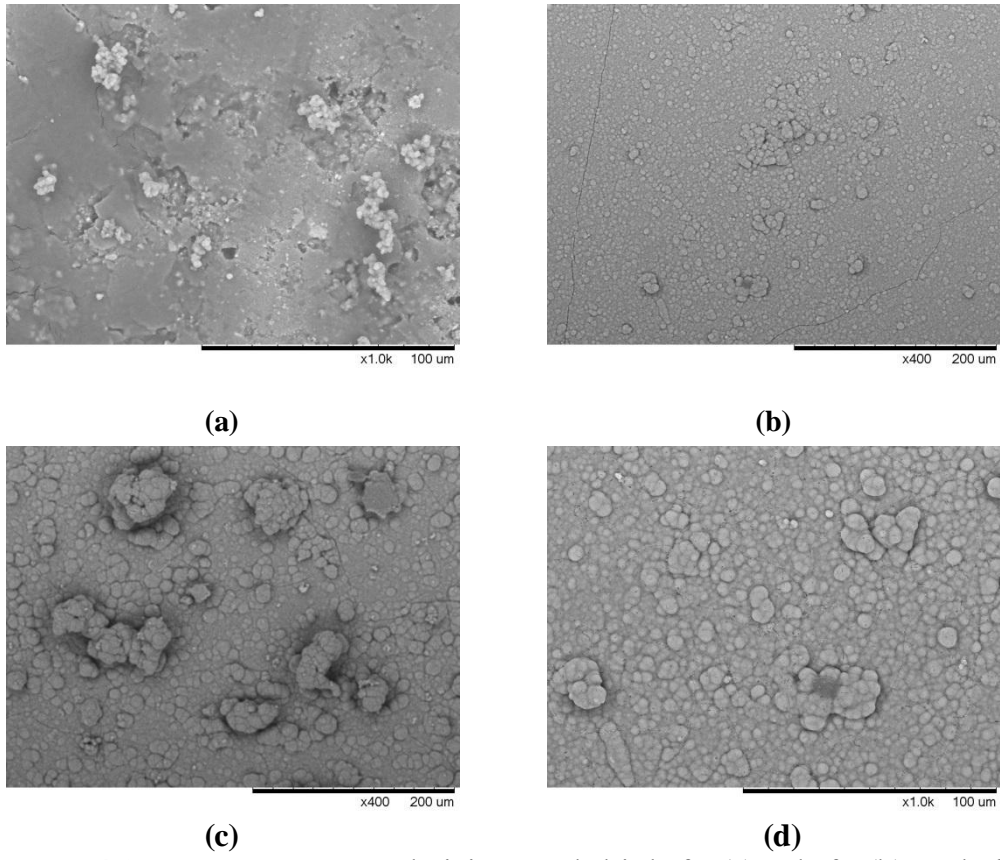
CSHA-5 numunesinde monetit (CaHPO_4) bileşiğine CSHA-10 numunesinde ise α -trikalsiyum fosfat fazına rastlanmıştır.



Şekil 4.9: 1000 °C ve 1300 °C’de sinterlenmiş CSHA-5 (a) ve CSHA-10 (b) numunlerine ait XRD grafikleri.



Şekil 4.11: CSHA-5 numunelerinin SBF’de bir hafta (a), 2 hafta (b), üç hafta (c), dört hafta (d) bekledikten sonra çekilmiş SEM görüntüleri.



Şekil 4.12: CSHA-10 numunelerinin SBF’de bir hafta (a), 2 hafta (b), üç hafta (c), dört hafta (d) bekledikten sonra çekilmiş SEM görüntüleri.

Her iki kompozit yüzeyinde de ilk haftadan itibaren hidroksiapatit oluşumu başlamıştır. Mekanik özelliklerindeki üstünlük sebebi ile *in vitro* biyoaktivite testine tabi tutulmak üzere seçilen kompozitler aynı zamanda üstün biyoaktivite özelliği de göstermektedirler.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada sentetik olarak elde edilmiş hidroksiapatite ağırlıkça % 10 ZrO₂ eklenen malzemeye % 5 ve % 10 oranlarında MgO katılarak CSHA-5 ve CSHA-10 kompozitleri üretilmiş, ardından 1000, 1100, 1200 ve 1300 °C'ta sinterlenerek mekanik, fiziksel ve mikroyapısal ve biyolojik özellikleri incelenmiştir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar, partikül boyutu analizi, X-ışınları difraktometresi (XRD) ile faz analizi, mikrosertlik ölçümü, basma mukavemeti tayini, mikroyapı incelemesi, yoğunluk ölçümü ve biyoaktivite testleridir. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Hazırlanan kompozitlerin ortalama partikül boyutları 9,2 (CSHA-5) ve 7,4 (CSHA-10) µm'dir.

Arşimet düzeneğinden faydalanılarak yapılan yoğunluk ölçümlerinde artan sinterleme sıcaklığı ile numunelerin yoğunlukları artarken % su emme ve % porozite değerleri düşmektedir. 1000 °C'ta sinterlenen CSHA-5 numunesinin yoğunluğu 1,817 g/cm³ iken porozite miktarı % 40'tır. Su emme miktarı ise % 22'dir. 1000 °C'ta sinterlenen CSHA-10 numunesinin yoğunluğu 1,790 g/cm³ iken porozite miktarı % 41'dir. Su emme miktarı ise % 23'tür.

Sinterleme sonrası yapılan XRD analizleri sonucunda CSHA-5 ve CSHA-10 kompozitlerinin 1000 °C sıcaklıkta içerdiği fazlar; monetit (CaHPO₄), dimagnezyum difosfat hegzahidrat, whitlockite (Ca₃(PO₄)₂) ve β-trikalsiyum fosfattır. 1300 °C sıcaklıkta sinterlenen CSHA-5 ve CSHA-10 kompozitlerinin içerdikleri fazlar ise; dimagnezyum difosfat hegzahidrat, whitlockite (Ca₃(PO₄)₂), β-trikalsiyum fosfat ve α-trikalsiyum fosfattır.

Sinterleme sonrası yapılan mikroyapı incelemeleri sonucunda ise, artan sinterleme sıcaklığı ile kompozit yapı içerisindeki tane boyutlarında artış gözlemlenmiştir.

Kompozitlerin mikrosertlik değerleri artan sinterleme sıcaklığı ile artış gösterirken, yapıda meydana gelen dekompozisyondan dolayı basma mukavemetlerinde düşüş görülmüştür. Basma mukavemeti değerleri incelendiğinde en düşük basma

mukavemeti 1300 °C’ de sinterlenen CSHA-10 kompozitine aittir. En yüksek basma mukavemeti ise aynı kompozitin 1000 °C’ de sinterlenen numunesine aittir. Mikro sertlik değerleri incelendiğinde ise, en düşük sertlik değerine sahip numune 55,80 HV ile CSHA-5 kompozitine aittir. En yüksek mikro sertlik değeri ise yine aynı numunenin 1300 °C’de sinterlenen numunesine aittir.

Yapılan XRD analizleri sonucunda kompozitlerin yapısında bulunan fazlar basma mukavemeti ve mikro sertlikteki değişimi açıklamaktadır. HA artan sıcak ile dekompoze olarak α -TCP ve β -TCP olmak üzere çift fazlı yapıya dönüşür. β -TCP mekanik ve biyolojik özellikleri dolayısıyla istenen bir faz iken, α -TCP zayıf mekanik özellikleri dolayısıyla biyomalzeme bünyesinde istenmeyen bir fazdır. HA’ nın zayıf mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla yapıya eklenen ZrO_2 bu dönüşümü hızlandırmaktadır. Aynı amaçla yapıya eklenen MgO ise HA’ nın bifazik yapıya dönüşüm sıcaklığını düşürerek istenmeyen faz olan α -TCP’ nin oluşumunu geciktirmektedir.

Biyomalzeme olarak kullanılacak kompozitin basma mukavemeti değeri kullanım sırasında daha büyük önem arz ettiğinden 1000 °C’de sinterlenmiş kompozitlerin biyoaktivite deneyine tabi tutulmasına karar verilmiştir. CSHA-5 kodlu kompozitin 1000 °C’de sinterlendikten sonraki basma mukavemeti 88,56 MPa, CSHA-10 kompozitinin 1000 °C’de sinterlendikten sonraki basma mukavemeti ise 103,36 MPa’dır. Sertlik değerleri ise sırası ile 55,80 HV ve 59,20 HV’dir.

28 gün boyunca 7 günlük periyodlar şeklinde in vitro biyoaktivite deneyine tabi tutulan CSHA-5 ve CSHA-10 kompozitlerinin her ikisinin yüzeyinde de ilk 7 günün sonunda hidroksiapatit yapısının oluşmaya başladığı görülmektedir.

Mekanik ve biyolojik testler sonucunda elde edilen veriler ışığında en ideal biyomalzeme olarak 1000 °C’ de sinterlenen CSHA-10 kodlu kompozit seçilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] **Wong, J. Y., Bronzino, J. D.** (2007). *Biomaterials*, CRC Press, Taylor&Francis Group, LLC.
- [2] **Williams, D.F.** (1999). *Williams dictionary of biomaterials*, Liverpool University Press.
- [3] **Ratner, B., D., Hoffman A., S., Schoen, F., J., Lemons, J.** (2013). *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, Elsevier Press.
- [4] **Kıyıcı, İ.A.** (2011). Plazma Püskürtme Yöntemiyle Üretilen Hidroksiapatit-Cam Kompozit Kaplamaların Karakterizasyonu, *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [5] **Kuhn, T.L.** (2012). *Biomaterials Introduction to Biomedical Engineering*, Third Edition, Elsevier Press, chapter 5.
- [6] **Gümüşde religölu, M.** (2002). Yeni Ufuklara: Biyomalzemeler, TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi Eki, Ankara.
- [7] **Szycher, M.** (1988). *Biomaterials*, Academic Press, Massachusetts, Chapter 18.
- [8] **Kee, J., Paulanka, B., Polek, C.** (2010). *Handbook of Fluids, Electrolytes and Acid Base Imbalances*, Third Edition.
- [9] **Anderson, JM.** (2012). *Biocompatibility*, Elsevier Press, ABD.
- [10] **Lutišanová, G., Kuzielová, E., Palou, M.T., Kozánková, J.** (2011). Static And Dynamic In Vitro Test Of Bioactivity Of Glass Ceramics, *Ceramics – Silikáty*, 55, 2, 106-113.
- [11] **Pasinli, A., Aksoy, R.S.** (2010). Yapay Kemik Uygulamaları İçin Hidroksiapatit, *Biyoteknoloji Elektronik Dergisi*, 1, 41-51.
- [12] **Evans, F.G.** (1976). *Mechanical Properties and Histology of Cortical Bone from Younger and Older Men*, *Anat. Rec.* 185, 1-12.
- [13] **Demirkol, N.** (2013). Koyun Hidroksiapatit Esaslı Kompozitlerin Üretimi Ve Karakterizasyonu, *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [14] **Joseph, E., Bronzino, D.** (2000). *The Biomedical Engineering HandBook*, Second Edition. Boca Raton: CRC Press LLC.
- [15] **Leffler, B., Iversen, A.** (2010). Aqueous Corrosion of Stainless Steel, *Corrosion and Degradation of Engineering Materials*, 3, 1802-1878.
- [16] **KIYICI, İ.A.** (2011). Plazma Püskürtme Yöntemiyle Üretilen Hidroksiapatit-Cam Kompozit Kaplamaların Karakterizasyonu. *Yüksek Lisans Tezi*, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [17] **URL-1** <<http://admet.com/blogposts/astm-f2516-tension-testing-of-nitinol-how-to-guide/>>, alındığı tarih 12.01.2014.

- [18] URL-2 <<http://www.drhowardweeks.com>>, alındığı tarih 12.01.2014.
- [19] Muhaffel, F. (2010). Mikro Ark Yöntemiyle Titanyum Esaslı İmplantların Yüzey Özelliklerinin Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [20] Gökçek, E. (2006). Ortopedik İmplant Ve Protez Tasarımı İçin Biyomalzemelerin Mekanik Özelliklerinin Araştırılması, *Yüksek Lisans Tezi*, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Zonguldak, Türkiye.
- [21] Kainer, K.U. (2006). *Metal Matrix Composites, Custom-made Materials for Automotive and Aerospace Engineering*, chapter 1.
- [22] Davis, H.E., Leach, J.K. (2008). *Hybrid and Composite Biomaterials in Tissue Engineering*, chapter 10.
- [23] Davis, K. (2010). Material Review: Alumina (Al_2O_3), *School of Doctoral Studies (European Union) Journal*.
- [24] Manicone, P.F., Iometti, P.R., Rafaelli, L. (2007). An overview of zirconia ceramics: Basic properties and clinical applications, *Journal Dentistry*, 35, 819-826.
- [25] URL-3 <<http://www.morgantechnicalceramics.com>>, alındığı tarih 25.02.2014
- [26] URL-4 <http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3257425_or-2011-2-e16-g002&req=4>, alındığı tarih 26.02.2014
- [27] Bernard, S.A. (2005). Influence Of Silicon Dioxide, Magnesium Oxide And Zinc Oxide On Resorbable Tricalcium Phosphate Based Bioceramics, *Yüksek Lisans Tezi*, Washington State University, ABD.
- [28] Baghchesara, M.A., Abdizadeh, H., Baharvandi, H.R. (2010). Microstructure and Mechanical Properties of Aluminum Alloy Matrix Composite Reinforced with Nano MgO Particles, *Asian Journal of Chemistry*, 22, 6769-6777.
- [29] Hickey, D.J. (2014). *MgO Nanocomposites as Antibacterial Biomaterials for Orthopedic Tissue Engineering*, Department of Chemical Engineering Northeastern University.
- [30] LUTIŠANOVÁ, G., KUZIELOVÁ, E., PALOU, M.T., KOZÁNKOVÁ, J., (2011). *Static And Dynamic In Vitro Test Of Bioactivity Of Glass Ceramics*, *Ceramics – Silikáty* 55 (2) 106-113.
- [31] Bulut, B., (2014). *Ticari İnert Cam Katkılı Hidroksiapatit-Alümina Ve Hidroksiapatit-Zirkonya Kompozitlerin Üretimi Ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.7
- [32] Kokubo, T., Takadama, H., (2006). *How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity*, *Biomaterials*, 22, 2907-2915.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Ezgi AKYILDIZ

Doğum Yeri/Tarihi: İstanbul/31.01.1989

E-Posta: ezakyildiz@gmail.com

Lisans: İstanbul Teknik Üniversitesi- Metalurji ve Malzeme Mühendisliği (2007-2012)