

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAGNEZYUM FLORÜR KATKILI SIĞIR HİDROKSİAPATİT ESASLI
KOMPOZİT BİYOMALZEME ÜRETİM VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nigar DEMİR

İleri Teknolojiler Anabilim Dalı

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Programı

MAYIS 2014

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MAGNEZYUM FLORÜR KATKILI SIĞIR HİDROKSİAPATİT ESASLI
KOMPOZİT BİYOMALZEME ÜRETİM VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Nigar DEMİR
(521121026)**

İleri Teknolojiler Anabilim Dalı

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Eyüp Sabri KAYALI

MAYIS 2014

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 521121026 numaralı Yüksek LisansÖğrencisi **Nigar DEMİR**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**MAGNEZYUM FLORÜR KATKILI SIĞIR HİDROKSİAPATİT ESASLI KOMPOZİT BİYOMALZEME ÜRETİM VE KARAKTERİZASYONU**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Eyüp Sabri KAYALI**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Hüseyin ÇİMENÖĞLU**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Ziya Engin ERKMEN
Marmara Üniversitesi

Teslim Tarihi : **5 Mayıs 2014**
Savunma Tarihi : **26 Mayıs 2014**

Canım Babama,

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca tez danışmanlığımı üstlenen, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Eyüp Sabri KAYALI'ya,

Deneyler sırasında yardımlarını eksik etmeyen, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan sevgili arkadaşım Berrak BULUT ve Nano-Bilim&Nano-Mühendislik Bölümü doktora öğrencisi Dilek TEKER'e, yüksek lisans eğitimin boyunca maddi manevi destekleriyle yanımda olan sevgili arkadaşım Ezgi AKYILDIZ'a,

Tez çalışmama 2210-C burs kapsamında destek veren TÜBİTAK'a,

Hayatım boyunca yanımda olan, beni yetiştiren, maddi manevi desteklerini esirgemeyen canım annem Ayşe DEMİR'e , sevgili ablalarım Aysun DEMİR ve Aynur ARSLAN'a ve bütün yaşamım boyunca olduğu gibi eğitim hayatımda da elde ettiğim başarılarda en büyük pay sahibi, varlığında ve yokluğunda desteğini en çok hissettiğim canım babam Abdülkerim DEMİR'een içten teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2014

Nigar DEMİR
(Metalürji 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. TEORİK BİLGİLER.....	3
2.1 Biyomalzemeler	3
2.1.1 Metalik biyomalzemeler	5
2.1.2 Polimerik biyomalzemeler.....	8
2.1.3 Kompozit biyomalzemeler	10
2.1.4 Biyoseramikler	12
2.1.4.1 Hidroksiapatit	13
2.1.5 Doğal kaynaklı biyomalzemeler.....	18
2.2.Biyomalzemelerden Beklenen Özellikler.....	19
2.2.1.Biyouyumluluk	21
2.2.2. Biyoaktivite	22
2.2.3. Korozyon direnci.....	23
2.2.4. Mekanik özellikler.....	24
2.2.5. Uygun tasarım.....	25
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	27
3.1 Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri	27
3.1.1 Bovine Hidroksiapatit (BHA).....	27
3.1.2 Magnezyum Florür (MgF ₂)	28
3.2 Kompozitlerin Hazırlanması	29
3.3 Tane Boyutu Analizi	30
3.4 Peletlerin Hazırlanması ve Sinterlenmesi.....	30
3.5 Basma Testi	31
3.6 Mikrosertlik Testi	32
3.7 Yoğunluk, Porozite (%) ve Su Emme(%) Ölçümü	32
3.8 Mikroyapı İncelemeleri	33
3.9 XRD	34
3.10 Biyoaktivite	34
4. DENEY SONUÇLARI.....	37
4.1 Tane Boyutu Dağılımı Analizi Sonuçları.....	37
4.2 Basma Mukavemeti ve Sertlik Sonuçları	38
4.3 Yoğunluk, % Porozite ve % Su Emme Sonuçları	39
4.4 Mikroyapı İncelemeleri Sonuçları.....	42
4.5 XRD Sonuçları	43

4.6 Biyoaktivite Sonuçları	44
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR.....	49
ÖZGEÇMİŞ	53

KISALTMALAR

Ağ.	: Ağırlıkça
BHA	: Sığır Hidroksiapatit
Ca/P	: Kalsiyum/Fosfor Oranı
CaP	: Kalsiyum Fosfat
CIG	: Ticari İnert Cam
CSHA	: Ticari Sentetik Hidroksiapatit
dk.	: Dakika
HA	: Hidroksiapatit
hac.	: Hacimce
HDPE	: High Density Poly Etilen (Yüksek Yoğunluklu Polietilen)
HV	: Vickers Sertliği
MPa	: Mega Paskal
PMMA	: Poli Metil Meta Akrilat
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SHA	: Koyun Hidroksiapatit
TCP	: Tri Kalsiyum Fosfat

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 :Biyomalzemelerin uygulamalarına örnekler	4
Çizelge 2.2 : Biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları.	6
Çizelge 2.3 : Sentetik polimerler ve kullanım alanları.	9
Çizelge 2.4: Biyoseramiklerin doku cevabına göre sınıflandırılması.....	13
Çizelge 2.5 :Diş minesini, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal, kristalografik ve mekanik özellikleri	15
Çizelge 2.5 (devam) :Diş minesini, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal, kristalografik ve mekanik özellikleri.....	16
Çizelge 2.6 : Kemik, diş ve biyomalzemelerin mekanik özellikleri.....	24
Çizelge 2.6 (devam) : Kemik, diş ve biyomalzemelerin mekanik özellikleri.....	25
Çizelge 3.1 : Yapay Vücut Sıvısı (SBF) Bileşimi	35
Çizelge 4.1 :Hazırlanan kompozitlerin ortalama tane boyutları.....	38
Çizelge 4.2 :Basma mukavemeti ve mikrosertlik değerleri.....	38
Çizelge 4.3 :Kompozitlerin yoğunluk, % porozite ve % su emme sonuçları.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : İnsan vücudunda bazı biyomazemelerin kullanıldığı bölgeler.....	6
Şekil 2.2: Paslanmaz çelik implantlar.....	7
Şekil 2.3 : Co-Cr diz protezi.....	8
Şekil 2.4: İmplantlarda polimer kullanımına bazı örnekler	10
Şekil 2.5: Hidroksiapatitin kristal yapısı.	14
Şekil 2.6 : Kemik ve hidroksiapatitin yapıları.....	16
Şekil 2.7 : Doku ile malzeme arasındaki biyotoksik tepki durumları.....	20
Şekil 2.8 : Biyoinert ve biyoaktif malzemelerin doku ile ilişkisi.	23
Şekil 3.1 : BHA tane boyutu dağılımı grafiği.....	28
Şekil 3.2 : MgF_2 tane boyutu dağılımı grafiği.	29
Şekil 3.3 : Lazer partikül boyutu ölçüm cihazı.....	30
Şekil 3.4 : Elektrik dirençli fırın.	31
Şekil 3.5 : Universal casma test cihazı	31
Şekil 3.6 : Vickers mikrosertlik test cihazı.....	32
Şekil 3.7:Hassas terazi ve Arşimet düzeneği.....	32
Şekil 3.8:Taramalı elektron mikroskobu (SEM)	33
Şekil 3.9 : İnce film kaplama cihazı.	34
Şekil 3.10:X-ışını difraktometresi	34
Şekil 4.1 : %1 MgF_2 içeren kompozitin tane boyutu dağılım grafiği.....	37
Şekil 4.2:%2 MgF_2 içeren kompozitin tane boyutu dağılım grafiği.....	37
Şekil 4.3 :Mikrosertlik ve basma mukavemeti sinterleme sıcaklığıyla değişimi	39
Şekil 4.4 :Yoğunluk, % porozite ve % su emmenin sinterleme sıcaklığıyla değişiminin grafiği	40
Şekil 4.4 (devam): Yoğunluk, % porozite ve % su emmenin sinterleme sıcaklığıyla değişiminin grafiği	41
Şekil 4.5 : 1000 ve 1300 °C’de sinterlenmiş numunelerin SEM görüntüleri.	42
Şekil 4.6 : 1000 ve 1300 °C’de sinterlenmiş numunelerin XRD grafikleri.	43
Şekil 4.7 : 1200 °C’de sinterlenmiş numunelerin biyoaktivite sonrası SEM görüntüleri.	44
Şekil 4.7 (devam) : 1200 °C’de sinterlenmiş numunelerin biyoaktivite sonrası SEM görüntüleri.	45
Şekil 4.8 : 1300 °C’de sinterlenmiş numunelerin biyoaktivite sonrası SEM görüntüleri.	45
Şekil 4.9 : 1200 °C’de sinterlenmiş numunelerin biyoaktivite sonrası XRD görüntüleri.	46
Şekil 4.10 : 1300 °C’de sinterlenmiş numunelerin biyoaktivite sonrası XRD görüntüleri.	46

MAGNEZYUM FLORÜR KATKILI SIĞIR HİDROKSİAPATİT ESASLI KOMPOZİT ÜRETİM VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Bu çalışmada toz haldeki hidroksiapatit içerisine farklı oranlarda MgF_2 takviyesinin ve farklı sinterleme sıcaklıklarının kompozit biyomalzeme üzerindeki fiziksel, mekanik ve biyolojik etkileri incelenmiştir.

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacı ile kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla temas ederler. Biyomalzeme olarak kullanılan seramiklerden en popüler olanı $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklinde gösterilen hidroksiapatittir.

Hidroksiapatitinkompozit olarak kullanılmasının amacı sahip olduğu biyouyumluluk ve biyoaktivite özelliklerini kaybetmeden, implant malzemesi olarak kullanımını kısıtlayan zayıf mekanik özelliklerden kurtulmaktır. Hidroksiapatitin içerisine takviye olarak çeşitli malzemeler katılarak mukavemet ve tokluğu yüksek HA bazlıkompozitler elde edilmektedir. Günümüzde HA bazlıbiyokompozitler HA-Alümina, HA-zirkonya, HA-biyocam ve HA_w (visker) kompozitler vb. oluşmaktadır.

Yapılan bu çalışmada öncelikle hidroksiapatit toz içerisine MgF_2 ilave edilerek kompozit toz karışımı hazırlanmıştır. Hazırlanan karışım hidrolik pres yardımıyla silindirik numuneler haline getirilmiştir. Silindirik numuneler 1000, 1100, 1200 ve 1300°C sıcaklıklarda 4 saat bekleme süresi ile sinterlenmiştir. Bu numuneler üzerinden testler gerçekleştirilmiştir.

Mekanik özelliklerden mukavemet ölçümü basma testi ile, sertlik ölçümü Vickers Mikrosertlik yöntemi ile yapılmıştır. Mikroyapı özellikleri Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir. Yapıdaki fazların belirlenmesi için X-ışını kırınımı (XRD) analizleri yapılmıştır. Biyoaktivitenin belirlenmesi için ise numuneler yapay vücut sıvısı SBF içerisinde bekletilerek yüzeyinde oluşan apatit tabakası incelenmiştir.

%1 ve %2 MgF_2 katılmış numunelerin hepsinde sinterleme sıcaklığının artmasıyla basma mukavemeti ve mikrosertlik değerlerinin arttığı görülmüştür. Aynı şekilde numunelerin yoğunlukları da sinterleme sıcaklığının artmasıyla artmıştır. Fakat bütün sıcaklıklarda %2 MgF_2 içeren kompozitlerin basma mukavemeti, mikrosertlik ve yoğunluk değerleri %1 MgF_2 içeren kompozitlerden düşük elde edilmittir.

En iyi mekanik özellikler %1 MgF_2 içeren 1200 ve 1300°C sıcaklıklarda sinterlenmiş kompozitlerle elde edilmiştir. Bu kompozitlere biyoaktivite testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda numunelerin biyoaktif olduğu da görülmüştür.

Sonuç olarak en iyi mekanik ve fiziksel özelliklere sahip ve biyoaktif olan %1 MgF_2 içeren 1200°C sıcaklıklarda sinterlenmiş kompozit malzeme biyomalzeme olarak kullanılmak üzere önerilebilir.

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF MAGNESIUM FLUORIDE DOPED BOVINE HYDROXYAPETITE COMPOSITES

SUMMARY

In this thesis study it was investigated that how are physical, mechanical and biological properties of bovine hydroxyapatite affected by reinforcement of MgF_2 powder and by changing the sintering temperature.

Ceramic, metallic, polymeric and composite materials are generally used as biomaterials in order to improve human health. In addition to desired mechanical properties of biomaterials, biocompatibility is important in the treatment or replacement of body parts.

Prior to the introduction of new biomaterials to the market, detailed biological tests are carried out to prevent any undesired side effects in the body. Both in vitro and in vivo tests are applied initially which is followed by the evaluation with clinical trials of the biological safety and performance.

One of the calcium phosphate compounds with an empiric formula as $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, hydroxyapatite (HA) is the most widely used bioceramics. It is the most common calcium phosphate ceramics used in the production of implant materials. HA materials have commonly used in bone repairing due to its ability to accelerate the bone growth around the implant.

HA is a biocompatible material and used in production of various kinds of prosthesis, repairing the cracked or broken bones and coating of metallic biomaterials.

Hydroxyapatite can be obtained by two ways; synthetic and natural methods. The first synthetic HA biomaterials were synthesized by a chemical precipitation method in 1960s.

Afterward, synthetic HA was produced by two different chemical methods. One of them is chemical precipitation from water based solutions containing calcium and phosphate salts, and the other one is the acid-base titration. The synthetic HA is the most commonly used type of HA and it is highly reliable, however production of synthetic HA is complex and expensive.

The production of natural apatite is easier and cheap. Natural HA contains various trace elements that are very important in osseointegration process. The most significant advantage of natural HA used as an implant material is its excellent biocompatibility in the human body. By contrast with synthetic HA, natural HA does not exhibit any toxic effects.

Even though being a biocompatible and bioactive material, hydroxyapatite has a limited usage as an implant material because of its weak mechanical properties. HA material is not suitable for the applications requiring strength such as

orthopedics and dentistry. For load bearing applications, metals such as stainless steel, titanium, and cobalt-chromium alloy have been widely used.

There are, however, various problems related to metallic materials in the human body due to corrosion, wear, and/or negative tissue reaction.

HA based composites are required to supply improvement of strength and toughness of the implant materials without compromising of biocompatibility. To this end, HA could be used in combination with another metal/ceramic phase, which can improve the physical properties of HA without deteriorating its biocompatibility.

The development of improved biocompatible materials with ultimately bone-like mechanical properties is a continuous task in the bioceramics research field.

Magnesium fluoride which is also used in this work has excellent bioactive and biocompatible properties. Main purpose of adding magnesium fluoride is to take advantage of magnesium fluoride's mechanical properties. Also, magnesium fluoride has antibiofilm property. Biofilm is a structure which is formed on alive or not alive surfaces by microorganisms. Biofilm formation on the implants which is used in human body cause infections.

Addition of magnesium fluoride in composites helps to avoid these infections.

In this work firstly, freshly cut femurs were deproteinized with 4 N NaOH solution (48 h). After re-irrigation, the samples were subjected to heat treatment at 850 °C for 4 h in open air to securely eliminate any risk of fatal disease transmission. The calcinated BHA bulk pieces were properly ball-milled until fine (<10 µm) BHA powder was obtained.

Afterwards, composite powder mixture prepared by adding 1 % and 2 % MgF₂ powder in bovine hydroxyapatite powder. The mixture formed to cylindrical pellets by uni-axially pressing at 350 MPa according to British Standard BS 7253.

Cylindrical samples sintered at the temperatures of 1000, 1100, 1200 and 1300 °C and all samples kept 4 hours at these temperatures. Experimental test applied on these samples.

One of the mechanical tests which was applied to the samples is measuring the strength. Strength was measured by compression test. And also hardness was measured by the Vickers Microhardness method.

Density was measured by Archimedes method.

Microstructures of samples investigated by Scanning Electron Microscopy (SEM). X-ray diffraction analyses done to determine the phases in the structure.

To determine the bioactivity, samples kept in simulated body fluid (SBF) for one, two, three and four weeks. After that samples examined in XRD and SEM.

After applying physical, mechanical and biological test on samples it was understood that compression strength, microhardness and density are increased by the increasing sintering temperature in all samples.

The highest values and best properties achieved in the samples which is reinforced by 1% MgF₂ and sintered at the temperatures 1200 and 1300 °C.

The sample which sintered at the temperature 1200 °C has 94,8 MPa compression strength, 245,335 HV microhardness and 2,661 g/cm³ density. The sample which

sintered at the temperature 1300 °C has 95,5 MPa compression strength, 295,5 HV microhardness and 2,7874 g/cm³ density. In vitro tests applied to these samples.

The composites which have the highest physical and mechanical properties also showed good bioactive properties. The apatite formation was started after two weeks in a simulated body fluid (SBF) for both composites.

As a result, physical, mechanical and bioactivity tests show that adding 1% MgF₂ to bovine hydroxyapatite and sintering at 1200 °C improves the properties of bovine hydroxyapatite. These materials can be suggested to use as implant material. The biocompatibility tests should be done on these composites to give final decision.

1. GİRİŞ

İnsan vücudundaki organ ve dokuların herhangi bir kaza, hastalık vb. gibi nedenlerden ötürü zarar görmesi ya da kullanılamaz hale gelmesi durumunda söz konusu organın veya dokunun onarımı ya da yerini alma görevini üstlenen ‘biyomalzemelerin’ üretimine yönelik çalışmalar, günümüzün önemli bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Hangi işlev için kullanılacak olursa olsun bir biyomalzemenin üretimi, ayrıntılı basamaklar takip edilerek gerçekleştirilmektedir. Bu süreç;

- malzemede kullanılacak hammaddeler ve özelliklerinin incelenmesi,
- malzemenin en fonksiyonel şekilde tasarlanması ve yerleştirileceği vücut dokularıyla uyumluluğunun araştırılması,
- malzemenin üretimi için uygun yöntemin belirlenmesi ve üretimin yapılması,
- vücut sıvılarına çok benzeyen bir iyon bileşimine sahip olan çözeltiler kullanılarak ürüne gerekli vücut dışı (in-vitro) karakterizasyon analizlerinin (stimulated body fluid-SBF/yapay vücut sıvısı testi) uygulanması,
- etik kurul kararı ile vücut içi (in-vivo) testlerin tatbik edilmesi amacıyla öncelikle bir denek hayvanında ve alınan sonuçlara bağlı olarak daha sonra gönüllü hastalar üzerinde malzemenin denenmesi şeklinde özetlenebilecek uzun süreli ve yüksek maliyetli adımları içermektedir [1].

Zahmetli uğraşlar sonucunda gerekli olan koşulları sağlayan bir biyomalzeme, vücuda yerleştirilmeden evvel malzemenin türüne (metal, seramik vb. gibi) uygun bir yöntem kullanılarak sterilize edilmelidir. Basınçlı buhar metodu, etilen oksit (EtO) yöntemi ve radyasyona (gama ısınlara) maruz bırakma uygulanan sterilizasyon teknikleridir. Sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilmediği takdirde biyomalzemenin elde edilmesi için harcanan tüm emeğin boşa gitmesine neden olabileceğinden sterilizasyon işlemi de tüm üretim basamaklarında olduğu gibi titizlik gerektirmektedir [1, 2].

Biyomalzemenin üretiminde tercih edilecek olan malzeme türü metal, seramik, polimer veya kompozit olabilmektedir. Bahsedilen her malzeme türünün de kendine has avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Ancak seramik biyomalzemeler, kısaca ‘biyoseramikler’, vücut ile uyumluluklarının çok iyi olması sebebiyle metal, kompozit ve polimer malzemelere nazaran daha fazla ilgi çekmektedir. Hidroksiapatitler (HA , $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) klinik çalışmalardaki başarılarıyla umut veren biyoseramik malzemeler olup diş ve ortopedi implantları basta olmak üzere pek çok uygulama alanında karşımıza çıkmaktadır. Ancak magnezyum ve hidroksiapatit tek başlarına her durumda yeterli olamamaktadır. Örneğin hidroksiapatitten yük taşıma kapasitesi zayıf ve kırılgan bir malzeme olduğu için daha çok kaplama veya dolgu malzemesi olarak faydalanılmaktadır. Magnezyumflorür ise vücut dokularıyla bağlanma yeteneğinin zayıf olması nedeniyle her ne kadar mukavemetli bir malzeme olsa da dokulara sıkıca bağlanabilen bir implant malzemesi görevini istenilen düzeyde yürütememektedir. Bu sebeplerdendir ki iki veya daha fazla malzemenin olumlu yönlerinin birleştiği ve eksik kaldıkları taraflarını birbirlerinin tolare ettiği ‘kompozit malzeme’ fikrinden biyomalzemelerin geliştirilmesinde de yararlanılmaktadır ve kısaca ‘biyokompozitler’ olarak anılan kompozit biyomalzemeleri üretme yoluna gidilmektedir [1, 2]. Aynı mantık doğrultusunda magnezyumflorür ve hidroksiapatit biyoseramik bileşenlerinin oluşturduğu bir biyokompozit malzemesinin hem mukavemet hem de biyolojik aktivite açısından verimli olacağı düşünülmektedir.

2. TEORİK BİLGİLER

2.1 Biyomalzemeler

Biyomalzemeler, insan vücudunun çok değişken koşullara sahip olan ortamında kullanılırlar. Örneğin vücut sıvılarının pH değeri farklı dokulara göre 1-9 arasında değişir. Günlük aktivitelerimiz sırasında kemiklerimiz yaklaşık 4 MPa, tendonlar ise 40-80 MPa değerinde gerilmeye maruz kalır. Bir kalça eklemine ortalama yük, vücut ağırlığının 3 katına kadar çıkabilir, sıçrama gibi faaliyetler sırasında ise bu değer 10 katı kadar olabilir. Vücudumuzda bu gerilimler ayakta durma, oturma ve koşma gibi faaliyetler sırasında sürekli tekrarlanır. Biyomalzemelerin tüm bu zor koşullara dayanıklı olması gerekir[3].

Tarihine baktığımızda bilimsel alandaki öneminin yeni farkedilişinin yanında biyomalzemelerin uzun yıllar önce kullanıldığı görülmektedir. Kesikleri dikmek için saç teli, pamuk, hayvan sinirleri ve derileri gibi doğal malzemeler yaklaşık 4000 yıldır kullanılmaktadır. Milattan önce 1000 yıllarında altından yapılmış plakaların ve altın tellerin kafatası kırıklarının tedavisinde kullanıldığı görülmüştür[4].

Günümüzde vücudunda biyomalzeme bulunmayan insan neredeyse bulunmamaktadır. Diş dolguları, kalça protezleri ve lensler gibi bir çok kullanım alanı mevcuttur. Sıkça kullanılan bazı biyomalzemeler Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Biyouyumluluk, biyoaktivite, korozyon direnci, kemiğe yakın elastik modülü ve mekanik özellikler, uygun tasarım, biyolojik ortamda kullanılacak malzemenin aşınma direnci ve yüklere karşı yorulma dayanımı biyomalzemelerden beklenen özelliklerdir [5].

Çizelge 2.1: Biyomalzemelerin uygulamalarına örnekler [6].

Kardiyovasküler implantlar	Kalp ve kalp kapakçıkları Vasküler greftler Kalp pilleri Stentler	Poliüretan, paslanmaz çelik Polietilen teraftalat, teflon
Plastik ve rekonstrüktif implantlar	Göğüs büyütme Çene implatları	
Ortopedik protezler	Diz ve kalça eklemleri Kırık tedavileri	Titanyum alaşımları
Optik sistemler	Kontakt lensler Göz içi lensler	Silikon akrilat, hidrojeller PMMA
Diş implantları		Titanyum, alümina, kalsiyum fosfat
Sinirsel implantlar	Hidrocefali şantlar Koklear implantlar	
Vücut dışı	Oksijeneratörler Diyalizatörler Plazmaferezler	PVC, PMMA
Kataterler		Silikon kauçuk, teflon, poliüretan
Kontrollü ilaç salınımı için malzemeler	Tablet ya da kapsüller için kaplama Mikrokapsüller Deri geçişli sistemler	
Genel cerrahi	Dikişler Zımbalar Yapıştırıcılar	Polipropilen PET
Teşhis	Endoskopi için fiber optikler	

2.1.1 Metalik biyomalzemeler

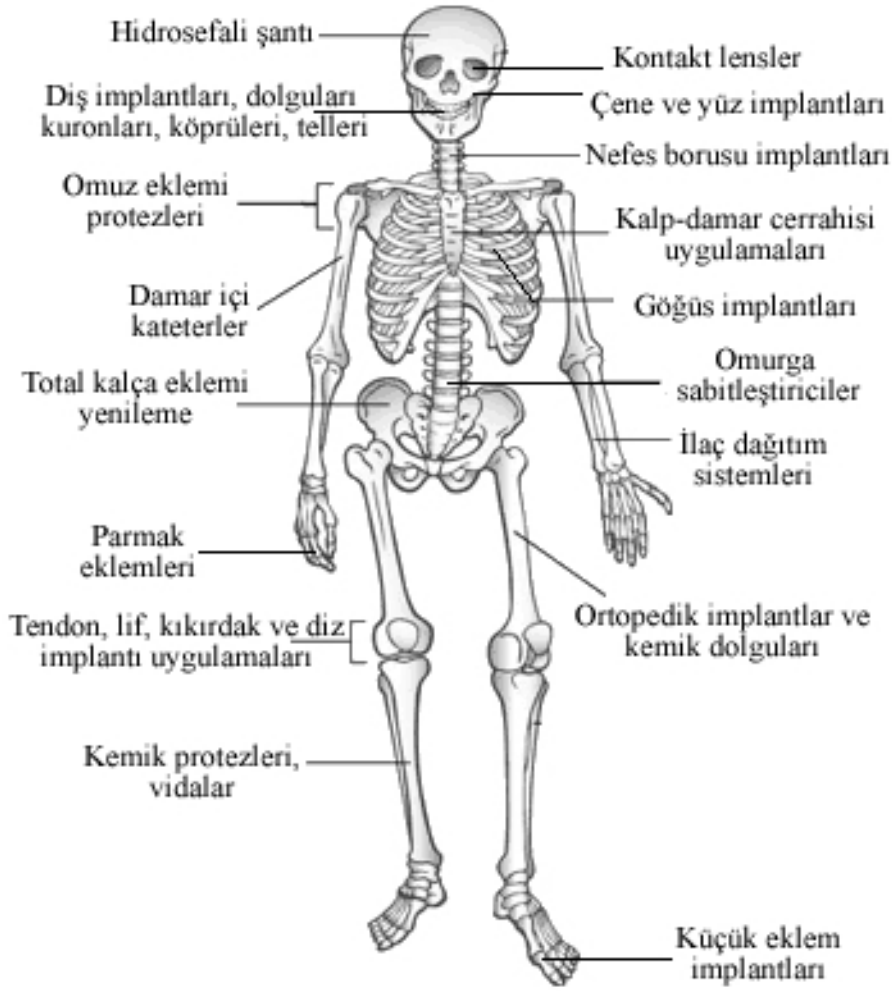
Mikroyapıları ve sahip oldukları metalik bağdan dolayı yüksek mekanik özelliklere sahip olan metaller biyomalzeme alanında da büyük öneme sahiptir. Ortopedik uygulamalarda eklem protezi ve kemik yenileme malzemesi olarak kullanılırken yüz-çene cerrahisi, diş implantları ya da kalp damar cerrahisinde yapay kalp parçaları, katater ve kalp kapakçığı olarak da kullanılmaktadır. Şekil 2.1’de bazı metalik biyomalzemelerin insan vücudunda kullanım bölgeleri gösterilmektedir [8].

Biyomalzeme olarak geliştirilen ilk metal olan vanadyum çeliği kemik kırıklarında plaka ve vida olarak kullanılmıştır. İmplant üretiminde kullanılan demir krom, kobalt, nikel, titanyum, tantal, molibden, niyobyum ve tungsten gibi çok sayıda metal az miktarda kullanılmak koşuluyla canlı vücuduna uygunluk göstermektedir [3].

Metallerin biyolojik ortama uygunluğu vücut içerisinde korozyona uğramalarıyla ilgilidir. Korozyon, metallerin çevreleriyle istenmeyen bir kimyasal reaksiyona girerek oksijen, hidroksit ve diğer başka bileşikler oluşturarak bozunmasıdır. İnsan vücudundaki akışkan, su, çözülmüş oksijen, klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar içerir. Bu nedenle, insan vücudu biyomalzeme olarak kullanılan metaller için oldukça koroziv bir ortamdır. Malzeme, korozyon sonucunda zayıflar, daha da önemlisi korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar verirler. Soy metallerin korozyona karşı direnciyse mükemmeldir [3].

Biyomalzeme olarak kullanılan metaller; titanyum ve alaşımları, karbon çeliği, paslanmaz çelik, kobalt alaşımları, titanyum-nikel alaşımları, altın, tantal ve platindir. Çizelge 2.2 ‘de biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları görülmektedir.

Titanyum ve titanyum alaşımları: Titanyumun biyomalzeme üretiminde kullanımı 1930’lu yılların sonlarına doğru görülmeye başlamıştır. Titanyum, 316 paslanmaz çelik ve kobalt alaşımlarına göre daha hafif bir malzemedir. Titanyum, yüksek sıcaklıklarda çok reaktif ve oksijen varlığında patlamaya hazır bir elementtir. Bundan dolayı, yüksek sıcaklık uygulamalarında inert bir atmosfere gerek duyulur ya da vakumda eritilir. Oksijenin bulunduğu ortamda, oksijen metal içerisine geçer ve metali kırılganlaştırır [3].

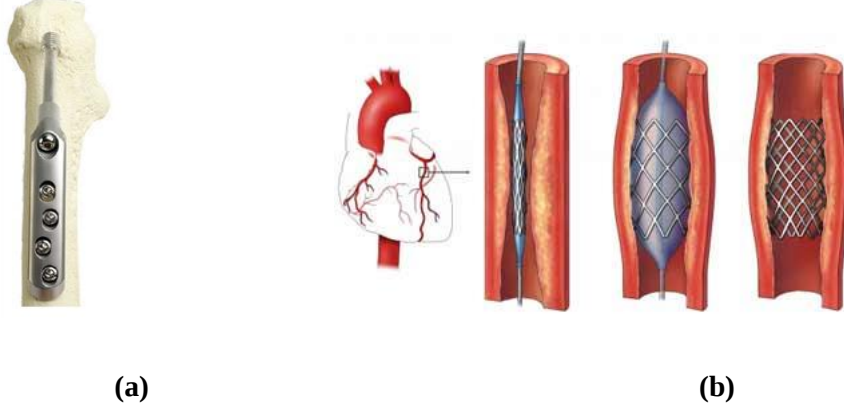


Şekil 2.1: İnsan vücudunda bazı biyomalzemelerin kullanıldığı bölgeler [7].

Çizelge2.2: Biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları [8].

Metal	Kullanım alanı
Paslanmaz çelik	Kırık klişeleri, vidalar, kalça çivileri (geçici)
Co-Cr alaşımları	Kalça eklem protez gövdeleri
Titanyum ve alaşımları	Kalça implantları, klişeler, Vidalar
Dental metaller (Cu, Ag, Sb, Hg,Au vs.)	Dolgu ve kaplamalar
Tantal	Dikiş teli, radyo-izotop (mesane tümörleri için)
Platin grubu (Pt, Pd, Rh, Ir, Ru ve Os)	Kalp pili elektrotları
Silisyum	BioMEM, biyoçip

Çelikler: Karbon çeliği ve paslanmaz çelik olarak iki tür kullanımı mevcuttur. Paslanmaz çelikler içerisine %10.5 krom katılarak paslanmaz özellik kazandırılmış implant yapımında uzun yıllardır kullanılan bir çelik alaşımıdır.



Şekil 2.2: Paslanmaz çelik implantlar (a) Kalça kırıklarının tedavisinde kullanılan implant (b) Kardiyak stent.

Paslanmaz çelik (18Cr-8Ni) ilk defa ortopedik cerrahide 1926 yılında kullanılmıştır. 1950’lerde 302 paslanmaz çelikler, üstün korozyon dirençlerinden dolayı vanadyum çeliğinin yerini almıştır. 302 paslanmaz çeliklere molibden ilavesi ile paslanmaz çeliklerin korozyon dirençleri geliştirilmiştir. Daha sonra 316 ve 316L (18Cr-14Ni-2.5Mo) östenitik paslanmaz çelikler kullanılmaya başlanmıştır. 316 ve 316L paslanmaz çelik arasındaki fark “L” serisinin karbon miktarının %0.08’den %0.03 seviyesine indirilmiş olmasıdır. Böylece korozyon direnci artırılmıştır. Paslanmaz çeliklerin biyolojik uyumluluğu zayıf olduğundan kemik veya yumuşak doku ile tamamen birleşmesi mümkün değildir. Örneğin; paslanmaz çelik vücutta kemiğe yakın bir yere yerleştirildiğinde kemik ile metal arasında mikroskobik seviyede ince lifsi doku oluşmaktadır. Bu olay, implantın başarısının doku ile bütünleşmesine bağlı olduğu uygulamalarda paslanmaz çeliğin kullanımını engellemektedir. Biyomalzeme olarak yaygın kullanılan paslanmaz çelik 316L kalite östenitik paslanmaz çeliktir.

Karbon çeliği ise demir, karbon, silisyum ve manganez çok az miktarda fosfor ve kükürtten oluşan çeliktir. Bu gruptaki çelikler alaşım çeliğine göre daha ucuzdur ve işlenmeleri daha kolaydır. Ancak, korozyon ve ısı dirençleri çok daha düşüktür [3].

Kobalt-krom alaşımları : Kobalt-krom-molibden ve kobalt-nikel-krom-molibden olarak iki tür alaşım biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. Co-Cr-Mo alaşımı, uzun yıllardan beri, dişçilikte ve son zamanlarda yapay eklemlerin üretiminde kullanılan

biyouyumluluğu kanıtlanmış alaşımdır. Co-Ni-Cr-Mo alaşımı ise, daha yeni bir malzemedir. Fazla yük altındaki eklemlerde (diz ve kalça gibi) ve protezlerde kullanılmaktadır. Şekil 2.3'te diz protezi görülmektedir. Bu tür alaşımların bileşimleri, temel olarak ağırlıkça %65 kobalttan ve kromdan oluşmaktadır. Kobalt içeren alaşımların elastiklik modülü paslanmaz çeliğinkinden yüksektir. Paslanmaz çelikten daha iyi biyouyumluluk özellikleri sağlarken, sertliğin getirdiği aşındırma sorunları gündeme gelmektedir. Kemikten daha sert olan yapılar, mekanik hareketler sonucu kemiğin aşınmasına neden olurlar [5].



Şekil 2.3: Co-Cr Diz protezi.

2.1.2 Polimerik biyomalzemeler

Mekanik ve fiziksel yapısı geniş bir aralıkta değişen polimer malzemelere, ince iplik, şeffaf film, kalın levha, blok veya profil gibi çok değişik şekil istenilen kolaylıkla verilebilir ve maliyetleri de çok düşüktür. Polimerik malzemeler biyomedikal alanında yaygın olarak uygulanmaktadır. Çizelge 2.3 sentetik polimerleri ve kullanım alanlarını göstermektedir. Sentetik polimerlerin biyomedikal alanında kullanımlarının daha kolay olmasına rağmen, doğal polimerler de biyouyumlulukları ve biyoçözünürlüklerinden dolayı gereklidir. Biyomedikal uygulamalar için polimerik malzemelerin hazırlanmasında bir başka metot sentetik polimerler ile doğal polimerlerin karıştırılmasıdır. İki veya daha fazla polimerin karıştırılması temeline dayanan yeni malzemelere ilgi son 30 yılda artmıştır. Sentetik ve doğal polimer malzemelerin karışımıyla, tek bileşenli polimer malzemelere göre daha gelişmiş mekanik özellikler ve biyouyumluluğa sahip yeni bir malzeme sınıfı ortaya çıkmıştır. Bu malzeme sınıfı biyoyapay veya biyosentetik polimerik malzemeler olarak adlandırılmaktadır. Sentetik polimerler, hücre büyümesine izin vermeyen başlangıç artıkları veya empüriteler içerirken, doğal polimerler genellikle biyouyumludur. Sentetik polimerler, doğal olarak meydana gelen polimerlere göre

daha iyi mekanik özellikler ve termal kararlılığa sahiptir. Doğal polimerlerin performanslarında sentetik polimerlerle karşılaştırıldığında kısıtlamalar vardır. Sentetik polimerlere geniş bir aralıkta şekil verilebilirken, doğal polimerlere belirli şekillerin verilmesi oldukça zordur. Örneğin; yüksek sıcaklıklarda çalışılırken doğal yapıları bozulmaktadır.

Doğal ve sentetik polimerik malzemelerin karıştırılmasıyla yeni geliştirilen polimerik malzemeler, biyomedikal uygulamalarda kullanım için iyi termal ve mekanik özelliklere sahipken aynı zamanda biyouyumludurlar.

Biyomedikal uygulamalar için malzeme hazırlanmasında kullanılan temel biyopolimerler; kollajen, kitin, kitosan, keratin, ipek ve elastin, hayvan bünyelerinden elde edilen bütün doğal polimerlerdir[9].

Çizelge2.3: Sentetik polimerler ve kullanım alanları.

Sentetik Polimer	Kullanım Alanı
Polivinilklorür (PVC)	Kan ve solüsyon taşıyıcısı, cerrahi ambalaj, diyaliz gereçleri, kateter şişesi
Polietilen (PE)	Kateter, ecza şişesi, esnek kap, torba, ortopedik implantlar
Polipropilen (PP)	Tek kullanımlık enjektör, yapay damar, dikiş ipi
Polimetilmetakrilat (PMMA)	Kan pompası ve haznesi, kemik çimentosu, kan diyaliz cihazı için membran
Polistiren (PS)	Doku kültürü kabı, filtreler
Polietilenteraflat (PET)	Dikiş ipi, ağ, yapay damar ve kalp kapakçığı
Politetrafloretillen (PTFE)	Kateter ve yapay damar
Poliüretan (PU)	Film, hortum ve bileşenleri
Poliamid (Naylon)	Dikiş ipliği, ambalaj filmi, kateter ve kalıp Parçaları

Pielichowska ve Blazewicz, polimerik Biyomalzemeler metalik ve seramik biyomalzemeler ile karşılaştırıldığında, polimerik biyomalzemelerin, çeşitli ve değişik şekilde bileşenlerinin üretiminde kolaylık sağlaması, uygun maliyet ve geniş bir aralıkta mekanik ve fiziksel özelliklere sahip olmalarını avantaj olarak belirtip, hidroksiapatitin kompozisyonları ve doğal dokulara olan biyolojik benzerliklerinden dolayı kemik implantlar için çekici bir malzeme olduğunu vurgulamışlardır. Kemik doku yeniden büyümesi ve yeniden yapılanması amacıyla biyoaktif polimer/hidroksiapatitnanokompozitler üretmişlerdir [10].



Şekil 2.4: İmplantlarda polimer kullanımına bazı örnekler a) UHMW-PE diz implantı b) PTFE kateter.

2.1.3 Kompozit biyomalzemeler

Tek başına bir malzemenin sergileyemediği bazı özellikleri ve fonksiyonları karşılayabilmek adına ‘kompozit malzemeler’den yararlanılmaktadır. Kompozit malzemeler, en az iki farklı malzemenin kombinasyonundan oluşmaktadır ve söz konusu bu iki malzemenin ancak bir araya gelince sunabileceği nitelikleri taşıdığı için malzeme dünyasında ayrı bir değere sahiptir. Bu şekilde her iki malzeme de birbirinin eksik kalan yönlerini tolare edici yönde bir rol oynamakta ve ortaya çıkardıkları kompozit yapının en iyi performansı göstermesini sağlamaktadır. Kompozit malzemeyi meydana getiren bileşenlerden biri matris fazı olup diğeri de matris fazını mekanik açıdan destekleyen takviye elemanı fazıdır. Matris fazı ile takviye bileşeni, bir ara yüzey ile birbirinden ayrılmaktadır.

Kompozit yapıların özellikleri, bünyelerinde birbirinden farklı malzemeler bulundurdıkları için sadece metaller, polimerler veya seramikler düşünüldüğünde daha karmaşık kalmaktadır. Öyle ki kompozit yapıyı üretmek için faydalanılan malzeme çeşitleri değiştiği gibi katılan malzemelerin bileşimi, miktarı, tane morfolojileri vb. gibi diğer karakteristikleri de farklı olabilmektedir. Kompozit yapı özelliklerinin etkilendiği faktörler aşağıda sıralanmıştır [1, 2].

Kompozit yapıyı oluşturan bileşenlerin türü (seramik, metal veya polimer), miktarı, dağılımı, fiziksel ve mekanik özellikleri.

Kompozit yapıyı oluşturan bileşenler arasındaki etkileşimler.

Takviye bileşeninin morfolojisi-geometrisi (sürekli-sürekli fiber, partikül, yaprak, whisker vb.).

Kompozit malzemelere en güzel örnekler insan vücudundan verilebilmektedir. Zira dokular, kemikler, tendonlar, damarlar, kıkırdak, dis minesini gibi uzuvlarımız bünyelerinde farklı molekülleri bir arada bulunduran ve günlük yaşamda ihtiyaç duyulan mekanik dayanımı en aktif şekilde karşılamakta olan doğal birer anizotropik kompozit yapıdır. Söz konusu bu heterojen yapıları oluşturan inorganik ve organik bileşenler, hem fiziksel hem de mekanik özellikler bakımından çeşitlilik meydana getirerek anizotropi sağlamaktadır [2, 11]. Vücudumuzun fark edemediğimiz bir şekilde büyüme, gelişme, dış etkenlere karşı kendini koruyabilme, yenilenebilme, iyileşebilme gibi aktiviteleri yerine getirebilmesi; değişik çalışma mekanizmalarına sahip moleküllerin birlikte uyumlu bir şekilde fonksiyon göstermesine dayanmaktadır. Böylesine kompleks yapılara çok benzeyen malzemelerin elde edilebilmesi ancak biyokompozit malzemelerin tasarımı ve üretimi ile mümkün olabilmektedir. Bu fikirden yola çıkıldığında kompozit malzemelerden ulaşım, savunma, beyaz eşya gibi alanların yanı sıra biyomedikal sektörde de yararlanmak giderek daha cazip hale gelmektedir. Biyokompozit malzemelerde kullanılan takviye bileşenleri tamamen emilebilir, kısmen emilebilir veya inert karakterde olabilmektedir. Emilebilirlik kavramı, malzemenin vücut tarafından absorbe edilebilmesi anlamına gelmekte olup dokular ile malzeme arasındaki biyolojik aktivitenin efektif olduğuna işaret etmektedir. Bahsi geçen takviye bileşenleri arasında karbon fiberler, polimer fiberler, cam fiberler ve seramik partiküller yer almaktadır. Polimerler, biyokompozitlerde matris bileşeni olarak en sık karşılaşılan

malzeme türü olmakla birlikte emilebilirlik (biyobozunabilirlik) dereceleri uygulama sahasına bağlı olarak belirlenmektedir [1, 2]. Biyokompozit malzemelere ait özellikler aşağıda irdelenmektedir:

- Biyokompozitlere duyulan ihtiyacın temelinde doku ile biyomalzeme arasındaki mekanik özellik uyumsuzluğu bulunmaktadır. İmplant malzemesinin dokuya göre çok daha sert olması, uygulanan yükün doku ile malzeme arasında eşit oranda dağılmamasına bağlı olarak sorunlara neden olmaktadır. Biyoseramik malzemelerde de benzer bir problemle karşılaşıldığından her ne kadar polimerik biyomalzemeler dikkate alınsa da bu seçenek elenmektedir. Söyle ki polimerik biyomalzemeler, biyoseramiklere ve metalik biyomalzemelere nazaran daha düşük bir elastisite modülü ve sürtünme katsayısı değerine sahip oldukları halde çok hızlı bir şekilde aşınma gösterdikleri için tercih edilememektedir. Aşınma sonucu ortaya çıkan artıklar, vücutta zararlı doku-malzeme reaksiyonlarına sebebiyet verebileceğinden tehlikeli bir durum oluşturmaktadır. Tüm bu unsurlar göz önüne alındığında biyokompozit malzemeler, çok yönlü birer alternatif olarak vücut kullanımına sunulmaktadır [1, 3].

- Biyokompozit malzemelerin tercih edilebilirliklerini kısıtlayan en önemli faktör maliyet olarak belirtilebilmektedir. Söz konusu bu malzemelerin üretimi için kullanılan teknikler, daha farklı yöntemlerin geliştirilmesi için yapılmakta olan araştırmalar, faydalanılan teçhizat ve sistemler ürünün ekonomik sınırlar dışına çıkmasında etkili olan unsurlar olarak sayılabilmektedir. Ancak zamanla daha pratik üretim metodlarının devreye sokulmasıyla pek çok biyokompozit malzeme daha fazla uygulama alanında kendini göstermektedir [2].

- Biyokompozit malzemeler metal ve seramiklerin aşırı sertliğini, polimer malzemelerin kolay aşınabilirliğini tolare edebilme, korozyona uğramama, estetik görünme, biyouyumluluk sergileme, yüksek kırılma tokluğu ve yorulma direnci gibi avantajlar sunabilme, üretildikleri bileşenlerine (örneğin plastik) bağlı olarak hafif olabilme, manyetik alanlarının insan dokusuna yakınlığı sayesinde ileri teşhis sistemleri ile uyumlu olabilme gibi olumlu nitelikler taşımaktadır [1].

2.1.4 Biyoseramikler

Seramikler insanlık tarihinde sıkça kullanılan bir malzeme türü olmuştur. Çanak çömlek olarak kullanımının yanında son 50 yıldır vücutta işlevini kaybeden

parçaların tamiri ve onarılması gibi önemli alanlarda da kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla kullanılan seramiklere biyoseramikler denmektedir.

Biyoseramikler, polikristalin yapılı seramik (alümina ve hidroksiapatit), biyoaktif cam, biyoaktif cam seramikler veya biyoaktif kompozitler (polietilen–hidroksiapatit) şeklinde hazırlanabilmektedir. İnorganik malzemelerin önemli bir grubunu oluşturan bu malzemeler, sağlık sektöründe çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Örneğin, gözlük camları, teşhis cihazları, termometreler, doku kültür kapları, endoskopide kullanılan fiber optikler, bunlar arasında sayılabilir. Çözünmez gözenekli camlar, enzim, antikor ve antijen taşıyıcı olarak da kullanılmaktadır. Mikroorganizmalara, sıcaklığa, çözücülere, pH değişimlerine ve yüksek basınçlara olan dirençlilikleri bu uygulamalar açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Çizelge 2.4 ‘te biyoseramiklerin doku cevabına göre sınıflandırılması görülmektedir.

Çizelge 2.4: Biyoseramiklerin doku cevabına göre sınıflandırılması.

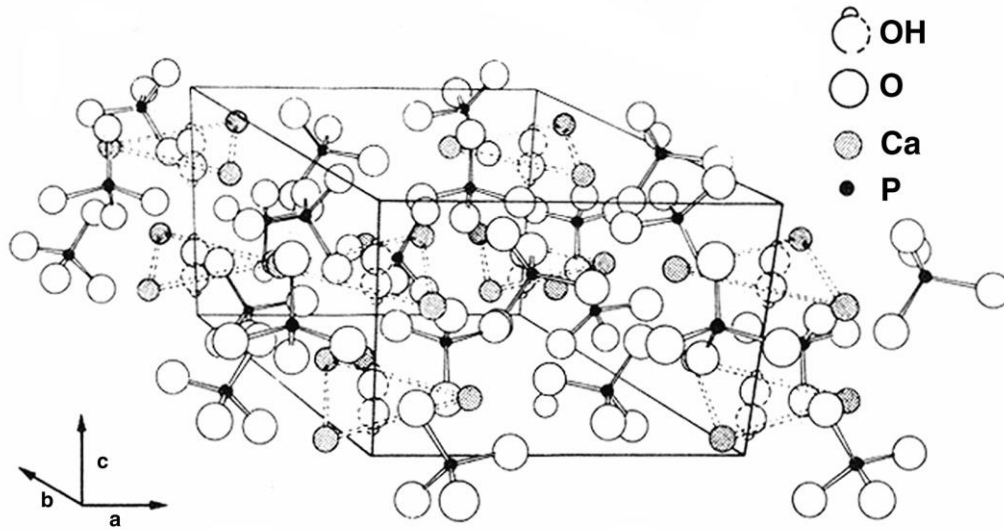
İmplant türü	Doku cevabı	Örnek
Gözeneksiz, yoğun ve inert seramikler	Çok ince fibroz doku oluşumu (morfolojik sabitleme)	Alümina, Zirkonya
Gözenekli, inert seramikler	Gözenek içerisinde doku büyümesi (biyolojik sabitleme)	Hidroksiapatit, HA
HA ile kaplanmış metaller Gözeneksiz, biyoaktif seramikler	Doku-implant arayüzey bağlanması (biyoaktif sabitleme)	Biyoaktif camlar, Cam-seramikler, HA
Rezorbe olan seramikler	Emilme	Trikalsiyum fosfat Biyoaktif camlar

2.1.4.1 Hidroksiapatit

Biyoaktif seramik malzemeler ve kalsiyum fosfatlar arasında en tanınan mineral olan hidroksiapatit (HA), ‘apatit’ bileşik ailesinin bir üyesidir ve $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kimyasal formülüne sahiptir. İlk kez 1789 yılında Alman jeolog Abraham Gottlob Werner tarafından kullanılan apatit terimi, Latince ‘apatê’den türemiş olup ‘yanılma/alданma’ manasını taşımaktadır. Zira apatitler, birçok formda ve renkte bulunabilmekte; dolayısıyla beril veya turmalin gibi başka mineraller ile

kariştirilabilmektedir. Mohs sertlik derecesi 5 olan apatit mineralleri ailesini, benzer kristal yapısı taşıyan ve farklı bileşimlerdeki kalsiyum fosfat esaslı bileşikler oluşturmaktadır. Apatit grubunun genel kimyasal formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH},\text{F})_2$ şeklinde ifade edilmektedir. ‘Osteokondüktif’ yani hücre ve doku büyümesini destekleyen bir malzeme olan hidroksiapatitin gözenekli formları kemiğin gelişip yenilenmesine yoğun formlarına göre daha fazla destek olmaktadır. Hücrelerin büyüüp dokuyu geliştirebilecekleri boşluklar sayesinde doku ile malzemenin kaynaşma aktivitesi daha hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Ayrıca vücut sıvılarının malzemeye kolayca erişebilmesi bakımından gözenekli bir yapıdan faydalanılması daha avantajlıdır. Her ne kadar poröz malzemeler, yoğun malzemelere göre mekanik açıdan genellikle daha zayıf bir performans sergilese de kompozit yapıların kullanımı bu durumun giderilmesine alternatif oluşturabilmektedir [12, 13,14].

Hidroksiapatitin kristal yapısı Şekil 2.5’te gösterilmiştir. Bileşimi bakımından ele alındığında hidroksiapatitteki ağırlıkça kalsiyum ve fosfor yüzdeleri sırasıyla 39,84 ve 18,52’dir. Yetişkin bir bireyin kemik bileşiminde ölçüm yapıldığında kalsiyum ve fosfor yüzdelerinin sırasıyla 34,8 ve 15,2 olduğu belirlenmektedir ki bu durum, kemiğe yoğunluğunu ve mukavemetini sağlayan kalsiyum ile fosfor kaynağının hidroksiapatit olduğuna işaret etmektedir [15, 16].



Şekil 2.5: Hidroksiapatitin kristal yapısı [14].

Kemik dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı HA, tıp ve dişçilikte kullanılan bir biyoseramik malzeme olup, biyouyumluluğu nedeniyle yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve

metalik biyomalzemelerin kaplanmasında kullanılmaktadır. HA hekzagonalrombik kafes yapısında olup, birim hücre boyutları; $a=b=9.432^{\circ}\text{Å}$ ve $c=6.881^{\circ}\text{Å}$ 'dur. İdeal Ca/P oranı 10/6 ve hesaplananyoğunluğu 3.219 gr/cm^3 'tur (Park, 1992). HA'nın mekanik özelliklerine ait değerler, Çizelge2.5.'te verilmiştir.

İnsan kemiklerinin kortikal ve trabeküler kısımlarının matrisleri iki fazdan oluşmaktadır; Kalsiyum HA ve Trikalsiyum fosfat ($\text{TCP:Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Asıl faz olan doğal kalsiyum HA, kortikal kemiklerde %50'den az olmamak üzere gözenekli bir yapı oluşturur. Diğer yandan, trabeküler kemikler ise %75'in üzerinde gözeneklilikte bir kafese sahiptirler. İnsan kemiklerindeki gözeneklerin boyutları, 100 ile 500 μm aralığında değişmekte ve doğal kemik iliği ile doldurulmuşlardır.

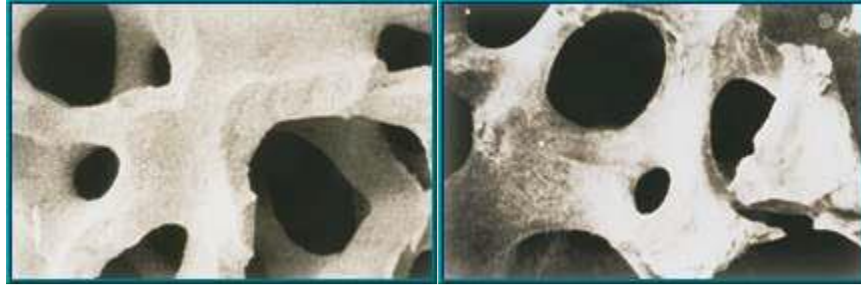
Çizelge 2.5:Diş minesi, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal, kristalografik ve mekanik özellikleri [17].

	Diş Minesi	Kortikal Kemik	Hidroksiapatit
Bileşenler(%ağ)			
Kalsiyum, Ca^{+2}	36.0	24.5	39.6
Fosfor, P	17.7	11.5	18.5
Ca/P (molar)	1.62	1.65	1.67
Sodyum, Na^+	0.5	0.7	Eser miktarda
Potasyum, K^+	0.08	0.03	Eser miktarda
Magnezyum, Mg^{+2}	0.44	0.55	Eser miktarda
Karbonat, CO_3^{+2}	3.2	5.8	-
Flor, F^-	0.01	0.02	-
Klor, Cl^-	0.3	0.1	-
Toplam organik	1	25	-
Su Emme	1.5	9.7	-
Kafes Parametreleri			
a eksen	9.441	9.419	9.422
c eksen	6.882	6.880	6.880
Kristallik endeksi	70-75	33-37	100
Kristalit boyutu, Å	1300x300	250X25-50	HA
Sinterleme sonrası ürünler (950 °C)	HA+TCP	HA+CaO	

Çizelge 2.5 (devam):Diş minesi, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal, kristalografik ve mekanik özellikleri [17].

Mekanik Özellikler			
Elastik Modülüs	0.014	0.020	0.010
(10⁶ MPa)	70	150	100
Çekme Mukavemeti(MPa)			

Kemikler, dentin, diş minesi, HA, protein, diğer organik maddeler ve su içeren doğal kompozitlerdir. Diş minesi, bu dokular arasında en çok mineral içeren ve en sert dokudur. Kemik dokusunun mukavemeti, bütün bileşenlerinin ayrı ayrı mukavemetlerinden daha büyüktür. Kemik yapısındaki kallojen, esnek yapısıyla, HA'nın gevrek kırılmasını önlerken, HA, sertliğiyle kallojenin plastik deformasyon bölgesine girmesini engeller. Doğal kemik dokusu ile HA'nın yapısı arasındaki benzerlik Şekil 2.1.'de verilen SEM görüntülerinden de anlaşılmaktadır [18].



(a)

(b)

Şekil 2.6: (a)Kemik ve (b) hidroksiapatitin yapıları.

Hidroksiapatit biyoaktif seramik malzemesinin özellikleri aşağıda maddeler halinde sıralanmaktadır [2, 14, 16,].

- İyonik bir karakter sergileyen hidroksiapatitin kimyasal formülünde yer alan iyonlar, yerlerini farklı iyonlara kolayca bırakabilmektedir. Örneğin (OH)⁻ iyon grubu ile F⁻ iyonunun yer değiştirmesi sonucu florapatit fazı ortaya çıkmaktadır. Benzer yer değişimleri, Mg⁺² ile Ca⁺² iyonları veya (CO₃)⁻² ile (PO₄)⁻³ iyon grupları arasında gerçekleşebilmektedir. Böylelikle kristal yapısı, kararlılık, çözünabilirlik, termal stabilite gibi özelliklerde değişim meydana gelmektedir.
- Yüksek derecede biyoaktiflik hidroksiapatitin göze çarpan en önemli niteliği olarak ifade edilebilmektedir. Vücuda yerleştirilen malzemenin etrafında ipliksi kapsül

oluşumu yerine yalnızca malzeme-doku ara yüzeyi meydana gelmektedir ve bu ara yüzeyde malzeme ile doku (kemik) arasında kurulan biyokimyasal bağlar dikkat çekmektedir.

- Gevrek yapısından ötürü hidroksiapatitin kırılğan bir karakter taşıması, yüke dayanım gerektiren uygulamalarda tek başına kullanımını kısıtlamaktadır. Dolayısıyla genellikle yüke maruz kalmayan küçük implantlar veya az miktarda yük uygulanan poröz implantlar halinde, dolgu malzemesi olarak, kaplama şeklinde ya da toz formda fonksiyon göstermesi mümkün olmaktadır.

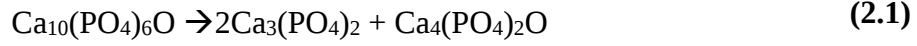
Hidroksiapatit, kendisine mukavemet sağlayacak bir bileşenin desteği ile kompozit malzemelerde de yer alabilmektedir.

- Hidroksiapatitin gözenekli yapılar halinde kullanılması yaygın bir uygulamadır. Gözeneklilik makro (por çapı > 100 µm) ve mikro (por çapı < 10 µm) ölçeklerde olabilmektedir. Porozite, yüzey alanını arttırarak kemik hücresi gelişimi için daha fazla alan sağlamaktadır. Böylece yeni hücrelerin malzemeye adhezyonu ve vücut sıvılarının dolasıını kolaylaşmaktadır ancak gözenekli yapıların mekanik etkilere karşı mukavemeti yoğun yapılara göre daha zayıftır.

- Hidroksiapatitin belirli bir yoğunluk ve mukavemet kazanabilmesi için sinterlenmesi, 950-1300 °C sıcaklık aralığında olmaktadır. ~ 1300 °C'den itibaren hidroksiapatit kararlılığını yitirerek dekompoze olmaya eğilim göstermektedir. Sinterleme sıcaklığının 1300 °C'nin üzerinde olduğu durumlarda hidroksiapatit parçalanmaktadır. Sinterleme sıcaklığının gereken değerden daha yüksek olması, tane büyümesine dolayısıyla da mukavemet düşüşüne sebebiyet vermektedir. Sinterleme sıcaklığı düştükçe hidroksiapatitin termal kararlılığı iyileşmekte, tane boyutu küçüldüğü için de mikroporozite miktarı, yüzey alanı, yoğunluğu ve mekanik mukavemeti daha yüksek olan yapılar elde edilmektedir.

Hidroksiapatitin stokiyometrik olmaması da daha düşük sinterleme sıcaklıklarında kararlılığını kaybetmesine ve dekompoze olmasına yol açabilmektedir. (Ca/P) molar oranı 1,67 olan hidroksiapatit fazının 1300 °C gibi yüksek sinterleme sıcaklıklarında dahi termal kararlılığını koruyarak yoğunlaşma prosesine devam etmesi mümkündür. Ayrıca sistemdehidroksiapatit ile birlikte yer alan yabancı bileşenler de hidroksiapatitin dekompoze olma sıcaklığını düşürerek parçalanmayı hızlandırıcı bir etkide bulunabilmektedir [14]. Hidroksiapatit, dekompoze olmaya başladığında öncelikle bünyesindeki su uzaklaşmakta ve 'oksiapatit' ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$) halini

almaktadır. Oksiapatitin parçalanması sonucunda gerçekleşen trikalsiyum fosfat ve tetrakalsiyum fosfat fazlarının oluşum reaksiyonu ise eşitlik 2.1’de verildiği gibidir:



Parçalanma aşamalarının devamında tetra ve trikalsiyum fosfat fazlarının her ikisi de kalsiyum oksit (CaO) ve fosfor pentaoksit (P₂O₅) bileşiklerine ayrılmaktadır [19].

- Pek çok seramik malzemesine göre daha büyük bir termal genleşme katsayısına ($\alpha = 16,9 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$) sahiptir. Bu bakımdan kompozit yapılarda hidroksiapatit ile diğer bileşenin termal genleşme katsayısı değerleri arasında fark olması, malzemede gerilimler yaratarak çatlaklara sebebiyet verebileceğinden söz konusu bileşenlerin miktarı, ısıtılma süresi, sıcaklığı gibi parametreler önem kazanmaktadır.
- Hidroksiapatitin elektriksel özellikleri hakkında yüzeyi negatif yüklenmiş olanların kemik ve doku büyümesini hızlandırdığı; yüzeyi pozitif yüklenmiş olanların ise yavaşlattığı belirtilmektedir.
- Hidroksiapatit, asidik çözeltilerde çözünürken bazik çözeltilerde çözünmemektedir. Suda ise kısmen çözünme göstermektedir. Vücut sıvısı da içerdiği proteinler, enzimler, yağlar, polisakkaritler, çözünmüş iyonlar vb. diğer organik ile inorganik bileşenlerinden ve pH etkeninden ötürü hidroksiapatit için çözücü bir ortam sunmaktadır. Ancak sinterlenmiş hidroksiapatitin mukavemeti arttığından çözünmeye karşı direnci daha iyidir ve vücut içerisinde çözünmesi, dokular ve vücut sıvıları ile etkileşimine, yüzey düzgünlüğüne, partikül boyutlarına dolayısıyla yüzey alanına bağlı olarak daha kontrollü bir hızla gerçekleşmektedir.
- Estetik görünümü, hidroksiapatitin ağız ve çene cerrahisinde yoğun olarak tercih edilmesindeki etkenlerden biridir.

2.1.5 Doğal kaynaklı biyomalzemeler

Kimyasal yöntemlerin dışında hidroksiapatit, insan ve hayvan kemikleri, , insan ve hayvan dişleri, geyik boynuzu, mercanlar, deniz yosunları gibi doğal kaynaklar kullanılarak da üretilmektedir. Doğal malzemelerin implant malzeme olarak kullanılmalarının en büyük avantajı, vücut ortamında mükemmel biyouyumluluk göstermeleridir. Sentetik malzemelerle karşılaştırıldıklarında, doğal malzemeler genellikle toksik etki göstermezler. Doğal malzemelere örnek olarak

kollajenverilebilir. Genellikle lifsi yapıda bulunan kollajen memeli canlılarda bulunan en yaygın proteindir [20].

Doğal kemik, diş kemiği ve diş minesi gibi uzuvların yapısında bulunan bir mineral olması hidroksiapatite biyolojik bir değer kazandırmaktadır. Bu nedendir ki hidroksiapatitin üretimi için doğal kaynaklardan (sığır kemikleri, mercan kayalıkları, fildişi, midye kabuğu, yumurta kabuğu vb.) yola çıkma fikri üzerinde uğraş verilmekte ve çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Ancak ‘biyolojik apatit’ olarak adlandırılan bu malzemelerden elde edilen hidroksiapatit, stokiyometrik değildir ve yapısında kalsiyum eksikliği mevcuttur. Kalsiyumun yerine karbonat grubu (CO_3^{2-}) yer almaktadır. Bu tip apatitlere ‘karbohidroksiapatit veya karbonat apatitleri’ adı verilmektedir. Mineral ismi ‘dahlit’ olarak bilinen karbohidroksiapatitin kimyasal formülü $(\text{Ca,Mg,Na})_{10}(\text{PO}_4,\text{CO}_3)_6(\text{OH})_2$ şeklinde belirtilmektedir ve kristal yapısında iyon yer değiştirmelerinin (özellikle de CO_3^{2-}) yol açtığı latis hataları bulunmaktadır. Bahsedilen latis hataları, kristalliği azaltmakta ve malzemenin kararlılığını zayıflatarak emilimi/çözünme eğilimini arttırmaktadır. Ayrıca farklı yöntemler kullanılarak sentetik hidroksiapatit eldesi de günümüzde ticari olarak yoğun bir şekilde sürmektedir [15, 16].

2.2 Biyomalzemelerden Beklenen Özellikler

Biyoaktif malzeme, doku ile arasında bağ oluşumuna izin veren ve malzeme arayüzeyinde biyolojik bir tepkime sağlayan malzemedir. Bu nedenle biyomalzeme olarak kullanılacak malzemelerden beklenen bazı özellikler vardır. Bu özellikler; biyoyumluluk, biyoaktivite, korozyon direnci, kemiğin mekanik özelliklerine yakın mekanik özellikler ve uygun tasarımıdır.

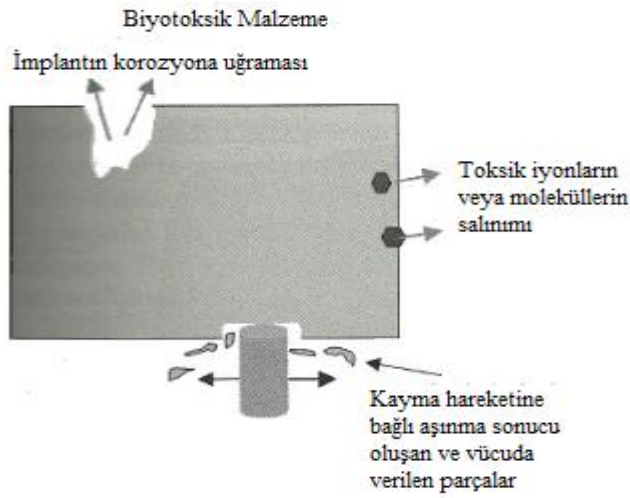
Bütün biyomalzemeler, vücut içerisindeyken temas halinde olduğu dokulara karşı bir tepki göstermekte ve biyomalzemenin özelliğine göre söz konusu bu malzeme-doku tepkileri dört tipte olabilmektedir.

Biyotoksik: Biyoyumlu olmayan malzemelerin verdiği tepki olarak da ifade edilebilmektedir.

- Vücuda yerleştirildiğinde kimyasal kararlılık gösteremediği için sürekli temas halinde olduğu kan, tükürük gibi vücut sıvılarının korozyon etkisine maruz kalan,

- devamlı kayma hareketi nedeniyle oluşan sürtünme sonucu aşınmaya uğrayarak yapısından parçalar kopan,
- zamanla vücuda toksik iyonlar veya moleküller salabilen malzemeler doku ile biyotoksik bir tepki vermektedir.

İnsan sağlığı açısından tehlike taşıdığı için bu tür malzemeler kullanılmamaktadır. Biyotoksik özellikteki malzemelere örnek olarak kadmiyum, vanadyum, kurşun, nikel gibi toksik elementleri içeren alarınlar verilebilir [1, 2]. Doku ile biyotoksik tepki veren bir implant malzemesinde karşılaşılabilecek durumlar Şekil 2.7’de verilmiştir.



Şekil 2.7: Doku ile malzeme arasında biyotoksik tepki durumları [1].

Biyoinert: Temel olarak; doku ile sıkı bağlar kuramayan malzemelerin verdiği tepki şeklinde ifade edilebilmektedir. Bu tip malzemelerin kullanımında doku, malzeme ile temas haline geçtiği zaman malzemenin etrafına ipliksi/lifsi/fibersi bir kapsül oluşturma eğilimindedir. İpliksi kapsülün kalınlık değeri, malzemenin biyoinertliğinin derecesine göre değişmektedir. Söz konusu ipliksi kapsül, malzeme ile dokunun iletişim halinde olmasını engelleyerek arada bir anlamda bağlantısı sıklık kazanamamaktadır ve malzeme, ancak hareket olmadığı takdirde ‘morfolojik sabitleme’ sunabilmektedir. Söz konusu malzemelere yük uygulandığı zaman, ipliksi kapsüle hapsolmuş olan biyoinert malzeme iyice gevşeyerek olumsuz durumlara yol açabilmektedir. Böyle bir riski bulunduğu için biyoinert malzemelere doku ile aktif bağlar kurabilen bir malzeme ile yüzey kaplama yapıldığı takdirde daha başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Biyoinert özellikteki malzemelere örnek olarak alümina (Al₂O₃), zirkonya (ZrO₂), titanyum, titan (TiO₂) ve polietilen (PE) verilebilir [1, 2, 3, 12, 19, 21].

Biyoaktif: Temel olarak; doku ile aktif bağlar kuran malzemelerin verdiği tepki şeklinde ifade edilebilmektedir. Biyoaktif malzemelerin biyolojik aktiviteleri yüksek olduğu için çevrelerini saran doku ile tamamen birleşme göstermektedir. Bu tür malzemeler, doku ile biyokimyasal bağlar oluşturup dokunun malzeme yüzeyine bir anlamda yapışmasını sağlamaktadır. Böylece zamanla iki yapı arasında bütünleşme meydana gelmekte ve ‘biyoaktif sabitleme’ gerçekleşmektedir. Biyoaktif malzemeler, kemik ve dişler gibi sert dokuların yanı sıra deri, kan damarları, kıkırdak gibi yumuşak dokularla da bağ kurabilmektedir.

Biyoemilebilir: Doku ile yer değiştirebilen malzemelerin verdiği tepki şeklinde ifade edilebilmektedir. Bu tip malzemeler, vücut ortamında zamanla çözünerek kendisini çevreleyen dokunun yerini almaktadır; ancak çözünme sonrasında herhangi bir toksik kalıntı olmaması gerekmektedir. Biyoemilebilir bir malzeme ile doku arasındaki etkileşim en yüksek seviyededir dolayısıyla vücuda yerleştirilen malzeme, zaman geçtikçe dokudan ayırt edilemez hale gelmektedir. Biyoemilebilir malzemelere örnek olarak trikalsiyum fosfat (TCP), polilaktik asit (PLA), kalsiyum fosfat tuzları ve bazı biyocamlar verilebilir [1, 2, 3, 12, 21].

2.2.1 Biyouyumluluk

Biyomalzeme ve biyouyumluluk terimleri bir malzemenin biyolojik olarak performansını tanımlamak için kullanılırlar. Biyouyumluluk bir biyomalzemenin en önemli özelliğidir.

Biyomalzemelerin vücutta başarılı olabilmesi, tasarım, malzeme özellikleri ve malzemenin biyouyumluluğunun yanı sıra, cerrah tarafından uygulanan teknikler, hastanın sağlığı ve durumu, hastanın aktiviteleri gibi mühendisin kontrolünde olmayan etkenlere de bağlıdır. Eğer bir implantın başarısız olma olasılığına nümerik bir değer (f) verilirse, güvenilirlik (r) şu şekilde ifade edilebilir:

$$r = 1 - f$$

Eğer, çoğu zaman olduğu gibi birden fazla hata olasılığı (mod) mevcutsa, toplam güvenilirlik (rt) münferit güvenilirlik cevaplarının çarpımına eşittir.

$$rt = r_1 \times r_2 \times \dots \times r_n$$

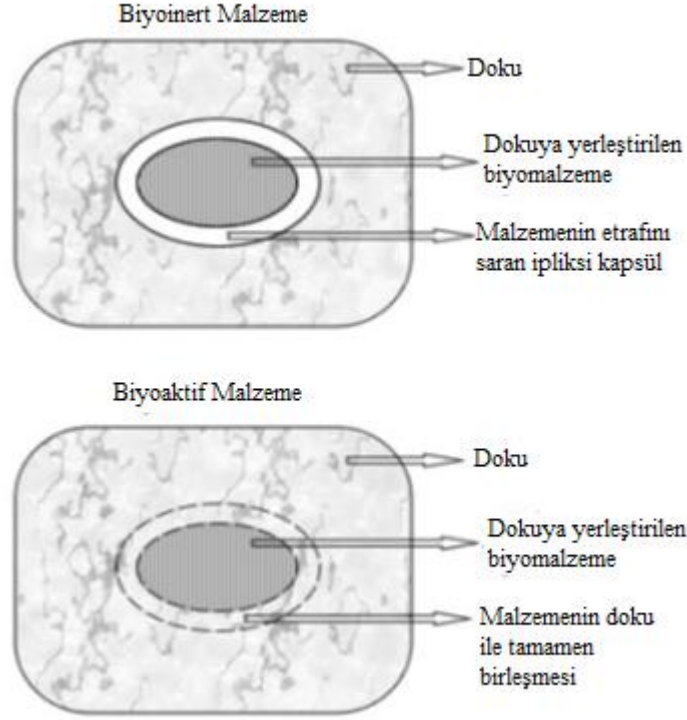
Hata modlarından birisi (ör. İmplantın kırılması) mükemmel olarak kontrol edilebilse bile (münferit güvenilirlik değeri bire eşit), enfeksiyon gibi, diğer pek çok hata modu malzemenin toplam güvenilirliğini ciddi biçimde etkileyebilir [22].

Biyouyumlu malzemeler, çevrelerindeki yapılara zarar vermez, anormal iltihap oluşturan tepkilerine neden olmaz, alerjik veya bağışıklık sistemini etkileyecek reaksiyonları tetiklemez ve kansere yol açmazlar. Biyomalzeme kullanılarak üretilmiş bir implantın işlevselliğinde öneme sahip diğer biyouyumluluk parametreleri ise mukavemet, tokluk ve yorulma özellikleri gibi mekanik özellikler; eğer malzeme göz, cilt veya dişlerde kullanılacaksa uygun optik özellikler ve uygun yoğunluktur. Söz konusu implantın sterilize edilebilir olması, üretilebilirliği, uzun süre muhafaza edilebilme koşulları ve uygun mühendislik tasarımı da göz önünde bulundurulmalıdır [23].

2.2.2 Biyoaktivite

Kemik yapısı, kalsiyum fosfat ve karbonatların değişik formülasyonunun kombinasyonu şeklindedir. Kemik tüm diğer canlı organizma gibi hem yapım, hem de yıkım halindedir. Yapım ve yıkım olaylarının aynı anda bulunması nedeniyle, kemik bileşimini tek kimyasal formülle açıklamak olanaksızdır. Biyoaktifimplant üzerinde oluşan HCA katmanı, kemiğin yapısına fiziksel ve kimyasal olarak eşdeğerdir. Eşdeğerlik, ara yüzeyde bağlanmanın sebebidir [20].

Biyoaktif malzemeler, malzemenin dokuya kabulü bakımından üstün özellikler sunmaktadır. Pek çok uygulamada da bu avantajlarından ötürü biyoinert malzemelerin yüzeylerine kaplama yapılarak kullanılmaktadır. Bu şekilde; biyoinert malzemelerde eksik olan, dokulara biyolojik bağlanma yönü tolare edilmektedir. Gözenekli yapıdaki biyoaktif malzemelerde ise dokunun malzeme derinliklerine doğru ilerlemesi çok daha kolay olmaktadır; zira malzeme yapısındaki gözenekler, yeni hücrelerin yerleşip büyüyerek dokuyu geliştirmesi için elverişli boşluklardır. Biyoaktif malzemelere örnek olarak hidroksiapatit (HA), biyoaktif cam ve biyoaktif cam-seramikler verilebilir [1, 2, 13, 20, 21]. Şekil 2.7'de biyoinert ile biyoaktif malzemelerin dokularla verdiği tepkiler gösterilmiştir.



Şekil 2.8:Biyoinert ile biyoaktif malzemelerin canlı dokuları ile ilişkisi [1].

2.2.3 Korozyon direnci

Korozyon, metallerin çevreleriyle istenmeyen bir kimyasal reaksiyona girerek oksijen, hidroksit ve diğer başka bileşikler oluşturarak bozunmasıdır. İnsan vücudundaki akışkan, su, çözülmüş oksijen klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar içerir. Bu nedenle, insan vücudu biyomalzeme olarak kullanılan metaller için oldukça korozyon bir ortamdır. Malzeme, korozyon sonucunda zayıflar, daha da önemlisi korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar verirler.

Seramikler, biyouyumlulukları son derece yüksek olan ve korozyona dayanıklı malzemelerdir. Fakat bu avantajlarının yanı sıra, kırılma, işlenmesi zor, düşük mekanik dayanıma sahip, esnek olmayan ve yüksek yoğunluğa sahip malzemelerdir. Homojen özellik gösteren ve kullanım açısından dezavantajlara sahip olan tüm bu malzeme gruplarına alternatif olarak da kompozit malzemeler geliştirilmiştir [1].

2.2.4 Mekanik özellikler

Biyomalzemelerin biyouyumluluktan sonra sahip olması gereken en önemli özelliklerden birisi, kemiğine yakın mekanik özelliklerdir. Elastiklik modülü kemiğinkinden sadece bir kat büyük malzemelerde bile gerilme ile karşılaşıldığında, verilecek elastik tepkinin uyuşmamasına neden olur. Bu tip malzemelerin enerji emme kapasitesi de kemiğe oranla düşük olacaktır. Malzeme ile protez doğal uyum içinde olmalıdır. Uyumun sağlanması aynı mekanik değerlere sahip olmakla sağlanır. Mekanik özelliklerinin mutlaka protezde kullanılan malzeme ile aynı olma kuralı tüm fiziksel değerler için geçerlidir [24].

Kemik, inorganik bileşen olan hidroksiapatit minerali $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ ile karşılaştırıldığında kolojen organik matrisi ile kombine olmuş karmaşık bir yapıdır. Mineraller kemiğin ağırlığının üçte ikisi kadardır ve hacmin %40'ını kapsar [25].

Çizelge 2.6:Kemik, dişler ve biyomalzemelerin özellikleri [26].

Malzeme	Young Modülü, E (GPa)	Yoğunluk, d (g/cm ³)	Mukavemet, (MPa)
Sert organ, diş, kemik, insan sert	17	18	130 (Çekme)
Kemiği			
Diş Dentini	17	2,1	
Diş Minesi	50	2,9	138 (Basma)
Polimerler			
Polietilen (PHMW)	1	0,94	30 (Çekme)
Polimetilmetakrilat (PMMA)	3	1,10	65 (Çekme)
PMMA kemik çimentosu	2	1,18	30 (Çekme)

Çizelge 2.6 (devam) : Kemik, dişler ve biyomalzemelerin özellikleri [26].

Metaller			
316L Paslanmaz	200	7,9	1000 (Çekme)
Çelik(Dövme)	230	8,3	660 (Çekme)
Co-Cr-Mo (Döküm)	130	9,2	1800 (Çekme)
Co-Ni-Cr-Mo (Dövme)	110	4,5	900 (Çekme)
Ti6Al4V			
Kompozitler			
Grafit-epoksi (tek yönlü elyaf, yüksek katsayılı)	215	1,63	1240 (Çekme)
Grafit-epoksi (çok yönlü elyaf)	46	1,55	579 (Çekme)
Dental kompozit reçineler (dolgulu)	10-16		170-260 (Basma)
Köpükler			
Polimer köpükler	10 ⁻⁴ -1	0,002-0,8	0,01-1 (Çekme)

2.2.5 Uygun tasarım

Biyolojik ortamda kullanılacak malzemenin aşınma direnci ve yüklere karşı yorulma dayanımı da biyomalzemeden beklenen özellikler arasındadır. Aşınma ve yorulma dayanımı biyolojik uyum için önemli iki parametredir. Örneğin; aşınan metal alaşımları vücut için zararlı metal iyonları (ör: nikel) salarken, eksenel yüklere dayanmayan bir implantta yorulmaya bağlı olarak çatlaklar hatta kırılmalar olur [26].

İmplantın kullanılacak malzeme ve kullanılacak bölgeye göre uygun tasarlanmaması durumunda ciddi problemler ortaya çıkabilmektedir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 Kullanılan Malzemeler ve Özellikleri

Deneysel çalışmalar sırasında Bovine Hidroksiapatit (BHA) ve Magnezyum Florür (MgF_2) tozları kullanılmıştır.

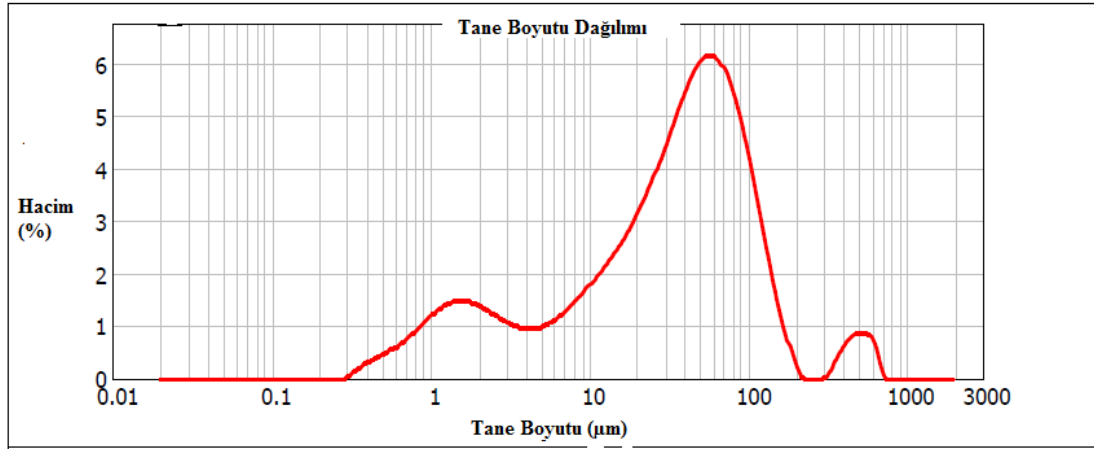
3.1.1 Bovine Hidroksiapatit (BHA)

Oktar ve ekibi [27], sığır kemiklerinden hidroksiapatit elde etmiş ve bu ürünü ‘Bovine Hidroksiapatit (BHA)’ şeklinde isimlendirmişlerdir. Sığırlardan aldıkları taze femurların (kalça kemiği) baş kısımlarını kesip ayırmışlardır. Geriye kalan uzun gövdeleri NaOH ile deproteinize etmişlerdir. Deproteinizasyondan çıkan kemik gövdelerini yıkama işleminden geçirdikten sonra 850 °C’de 4 saat boyunca hava atmosferinde kalsine etmişlerdir. Bu şekilde kemik gövdelerindeki organik yapıların uzaklaşmasını sağlamışlardır. Kalsinasyondan çıkan kemik gövdelerini küçük parçalara bölmenin ardından ortalama partikül boyutları 5-10 µm arasında olana dek top değirmeninde öğütmüşlerdir. Böylelikle üniform BHA tozlarını üretmişlerdir.

Ooi ve ekibi [28], sığır kemiğine 400-1200 °C sıcaklıkları arasında ısıtma işlemi uygulayarak gözenekli hidroksiapatit elde etmişlerdir. Yetişkin bir sığıra ait femuru, yüzeyini temizledikten sonra belirli boyutlarda kesmişlerdir. Söz konusu bu kemik parçalarını 400-1200 °C arasındaki 9 farklı sıcaklık değerinde 2 saat boyunca ısıtma işlemine tabi tutmuşlardır. Karakterizasyon analizlerine göre; ısıtma işlem sıcaklığı 400 °C, 500 °C ve 600 °C olduğunda kemikte siyah, koyu gri ve açık gri şeklinde renk değişimlerinin meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. Isıtma işlem sıcaklığı ≥ 700 °C olduğu zaman kemik beyaz renk almaktadır ve bu durum, kemikteki organik yapının (proteinler, kollajen, yağlar vb.) yanmak suretiyle tamamen uzaklaştığının göstergesidir. Hidroksiapatitin 1000 °C’ye kadar kararlılığını koruduğunu ancak ısıtma işlem süresince dehidroksilasyonun (hidroksil gruplarının yapıdan ayrılması) devam ettiğini belirlemişlerdir. 1000 °C’nin üzerindeki ısıtma işlem sıcaklıklarında, hidroksiapatitin bir kısmının β -trikalsiyum fosfat (β -TCP) fazına dekompoze olduğunu ve 1200 °C’de ise β -TCP fazının kristalliğinin arttığını ifade etmişlerdir.

Genel olarak düşünıldığında (1100 °C ve 1200 °C ısıtma sıcaklıkları dışında) sıcaklık arttıkça sığır kemiğinden türetilen hidroksiapatitin kristalliğinin de arttığını belirtmişlerdir.

Bovine hidroksiapatit tozlarının elde edilmesinde literatürde kullanılan method uygulanmıştır [29]. Kısaca, taze kesilmiş sığır femur kemiği 4 N NaOH solüsyonuyla 48 saat deproteinize edilmiştir. Antiseptik suyla yıkandıktan sonra tehlikeli hastalık geçişi riskini elimine etmek için 850 °C 'de ısıtma işlemine tabi tutulmuştur [30]. Kalsine edilmiş BHA kütleleri bilyalı değirmende öğütülmüştür. Kullanılan tozdan alınarak yapılan tane boyutu dağılımı analizine göre ortalama tane boyutu 57.973 µm olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.1: BHA tane boyutu dağılım grafiği.

3.1.2 Magnezyum Florür (MgF₂)

Magnezyum ve alaşımları biyouyumluluk ve canlı bünyelerde kendi kendini parçalayabilme özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalarda ilgi çeken malzemelerdir. Biyouyumluluğunun yanında düşük yoğunluk, yüksek mukavemet, döküm yöntemiyle üretilme ve uygun sertlik gibi özelliklere de sahiptir [31]. Witte ve çalışma ekibi [32], magnezyum alaşımlarından AZ91D içerisine hidroksiapatit ilavesiyle metalik kompozit çalışması yapmışlardır. Bu kompozitlerin mekanik ve korozyon özelliklerinin yeterli olduğu görülmüştür.

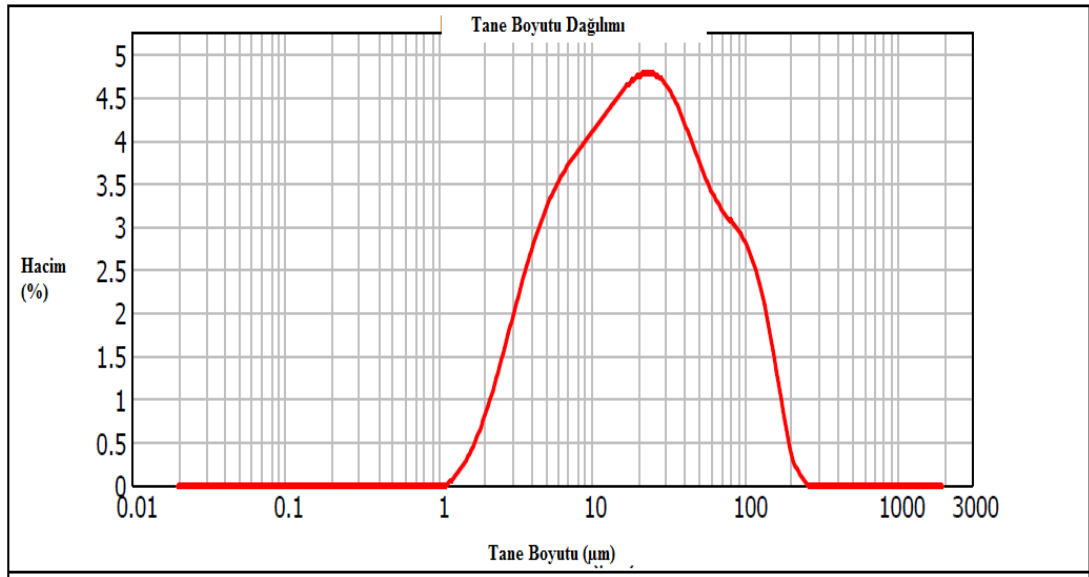
Kim ve çalışma ekibi,[33] florür ilavesinin hidroksiapatit/alümina kompozitlerin mekanik özellikleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Hidroksiapatit/alümina kompozitlere hacimce %5 MgF₂ ilave edildiğinde, kristal yapıda F⁻ OH⁻ yerini almasından dolayı hidroksiapatitin bozunması önlenmiştir. MgF₂ ilave edildiğinde,

MgF₂ ilavesiz kompozitlere göre görece olarak daha yüksek mekanik özellikler (eğme mukavemeti=170 Mpa, vickers sertliği=7 GPa) elde edilmiştir.

Magnezyum insan vücudunda kalsine dokuların mineralleşmesi, apatit kristalizasyonu ve hidroksiapatitin β -TCP 'ye termal dönüşümü için önemli bir elementtir. Magnezyum kalp ve damar hastalıkları riskini azaltmaktadır. Katalitik reaksiyonları geliştirip biyolojik fonksiyonları kontrol etmektedir. Ağ. % 1 MgO kullanımının hücre kültürü çalışmalarında olumlu sonuç verdiği ortaya konmuştur [34].

Mikrodalga temelli magnezyum florür nanopartikül sentezinin, medikal parçalar üzerinde biyofilm oluşumunu kısıtladığı görülmüştür. Biyofilm; canlı veya cansız yüzey üzerinde toplanan mikroorganizmaların oluşturduğu bir yapıdır. Vücutta kullanılan implantlar üzerinde biyofilm oluşumu enfeksiyonlara sebep olur [35].

Şekil 3.2'de deneyler sırasında kullanılan magnezyum florür tozunun tane boyutu dağılımı grafiği görülmektedir. Ortalama tane boyutu 34,720 μm olarak ölçülmüştür.



Şekil 3.2: Magnezyum Florür tane boyutu dağılım grafiği.

3.2 Kompozitlerin Hazırlanması

Bovinehidroksiapatit içerisine ağırlıkça %1 ve %2 MgF₂ ilave edilerek etanol ortamında aluminabilya kullanılarak 150 rpm karıştırma hızıyla Retsch marka jet değirmende 4 saat karıştırılmıştır. Hazırlanan karışım 105 °C sıcaklıktaki etüvde kurutulup 250 µm elek açıklığına sahip eleklerle elenmiştir.

3.3 Tane Boyutu Analizi

Hazırlanan kompozitler ve BHA,MgF₂ tozlarının tane boyutu dağılımı analizleri yapılmıştır. Deney sırasında Şekil 3.3 'te görülen Malvern Instruments Mastersizer 2000 cihazı kullanılmıştır. Tozlar homojen dağılım için saf su içerisinde hazırlanmıştır. Karışımın içerebileceği olası topaklanmaları gidermek için ultrasonik titreşimli banyoda 15 dk. süreyle karıştırılmıştır. Daha sonra ölçüm için bu karışımdan pipet yardımıyla cihaza gerekli miktar kadar alınarak, ölçüm cihazının sulu ölçüm besleme ünitesine ilave edilmiştir.

Cihaz sulu karışımın içerisine lazer ışınları yollayarak ışınların tozları kestiği yerlere göre tane boyutlarını ölçmektedir. Bilgisayar kontrollü olan cihazda üçer ölçüm alınıp ortalaması hesaplanır ve grafik olarak dağılımı da vermektedir.



Şekil 3.3:Lazer Partikül Boyutu Ölçüm Cihazı.

3.4 Peletlerin Hazırlanması ve Sinterlenmesi

Hazırlanan %1 ve %2 MgF₂ içeren toz kompozitler nemlendirilerek granül haline getirilmiştir. Granül haline getirilen kompozitler BS 7253 İngiliz Standardına uygun şekilde 350 MPa presleme basıncıyla tek eksenli olarak preslenmiştir. 10 mm çapa sahip peletler hazırlanmıştır. Ham peletler Şekil 3.4 'de görülen Nabertherm

markaelektrik dirençli fırında 5 oC/dk sinterleme hızıyla ısıtılarak 4 saat bekletilerek 1000, 1100, 1200 ve 1300 oC’de sinterlenmiştir.



Şekil 3.4: Elektrik Dirençli Fırın.

3.5 Basma Testi

Basma testi için Şekil 3.5 ‘te görülen 10 kN kapasiteli Elektromekanik kontrollü Universal Test Cihazı kullanılmıştır.

Basma testi için hazırlanmış numunelerin boyut ölçümleri yapılarak cihaza girilmiştir. 3 mm/dk çene hızı ve 2 kN maksimum yük kullanılarak farklı sıcaklıklarda sinterlenmiş 5’er numune üzerinden ölçümler yapılmıştır.



Şekil 3.5: Universal Test Cihazı.

3.6 Mikrosertlik Testi

Ağırlıkça %1 ve %2 MgF₂ içeren farklı sinterleme sıcaklığında sinterlenmiş kompozit numunelerden her birinden 3'er numune alınarak 5'er ölçüm yapılmıştır. Yapılan ölçümlerin ortalamaları alınarak mikrosertlik değerleri elde edilmiştir.



Şekil 3.6: Vickers Mikrosertlik Test Cihazı.

Ölçümler Şekil 3.6'da görülen HMV Shimadzu marka mikrosertlik test cihazı ile 200 gram yük uygulanarak yapılmıştır.

3.7 Yoğunluk, Porozite(%) ve Su Emme(%) Ölçümü

Yoğunluk ölçümü için Arşimet yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem için öncelikle numunelerin kuru ağırlıkları (m₁) ölçülmüştür. Sonrasında numunelerin açık gözeneklerinin suyla dolması için bir gün boyunca su içerisinde bekletilmiştir.



Şekil 3.7: Hassas Terazi ve Arşimet Düzeneği.

Gözenekleri suyla dolan numunelerin Şekil 3.7’te görülen Arşimet düzeneğinde su içerisinde askıdaki ağırlığı (m_2) ve havadaki ağırlığı (m_3) ölçülmüştür.

Bu veriler 3.1, 3.2 ve 3.3 eşitlikleri içerisinde yerine yazılarak yoğunluk, % porozite ve % su emme miktarları hesaplanmıştır.

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

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

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

3.8 Mikroyapı İncelemeleri

Mikroyapı incelemelerinde taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır. Yapıdaki değişimin daha rahat görülebilmesi için 1000 ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş numuneler incelenmiştir.

Taramalı elektron mikroskobu görüntülerini almak için Şekil 3.8 ‘da görülen Hitachi TM-1000 marka masa üstü taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır. Numunler incelenmeden önce Şekil 3.9’deki HEF TSD 350 PCVD marka DC manyetik alanda sıçratma/plazma destekli kimyasal buhar biriktirme ince film kaplama cihazı kullanılarak altın ile kaplanmıştır. Bu kaplamanın yapılma amacı SEM sırasında numunenin iletkenliğini sağlamaktır.



Şekil 3.8: Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).

Biyoaktivite testi uygulanmış numunelerin de aynı yöntemler kullanılarak SEM görüntüleri alınmıştır.



Şekil 3.9: DC Manyetik Alanda Sıçratma/Plazma Destekli Kimyasal Buhar Biriktirme İnce Film Kaplama Cihazı.

3.9 XRD

Şekil 3.11’de görülen PhilipsPANalytical PW 3060/40 marka X ışını difraktometresi kullanılarak 1000 ve 1300 °C sıcaklıklarda sinterlenmiş numunelerin X ışını kırınımı ölçümleri yapılmıştır. Çekimler $2\theta=10^\circ-90^\circ$ açışal aralıkta Cu $K\alpha$ radyasyon kullanılarak $2^\circ/\text{dk.}$ hızla yapılmıştır.



Şekil 3.10: X Işını Difraktometresi.

3.10 Biyoaktivite

Biyoaktif malzemeler, vücut içerisinde hücrelerin tercih ettiği ve dokularla etkileşim içinde olabilen malzemelerdir. Biyoaktif malzeme doku ve implant arasında

kimyasal bağ oluşumuna izin veren malzemelerdir [36]. Numuneler üzerinde bu bağın oluşup oluşmayacağını gözlemlemek için biyoaktivite deneyi uygulanmıştır.

Yapay vücut sıvısı numuneler üzerinde apatit oluşumuna izin verirler. Bu çalışmada Kokubo tarafından geliştirilen formülle yapay vücut sıvısı (SBF) hazırlanmıştır.

Çizelge 3.1: Yapay Vücut Sıvısı(SBF) bileşimi.

	Bileşik	Miktar
1	NaCl	11.994 g
2	NaHCO ₃	0.525 g
3	KCl	0.336 g
4	K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0.342 g
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	0.458 g
6	1 N-HCl	60 cm ³
7	CaCl ₂	0.417 g
8	Na ₂ SO ₄	0.107 g
9	NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃	9.086 g

SBF hazırlamaya başlamadan önce kullanılacak malzemeler etil alkol ve saf su ile yıkanmıştır. Sonrasında 750 ml saf su 36.5 °C sıcaklığa ısıtılarak Kokubo'nun reçetesine göre Çizelge 3.1 'deki bileşikler sırasına göre eklenmiştir. Bir bileşik sıvı içerisinde tamamen çözündükten sonra diğeri eklenmiştir.

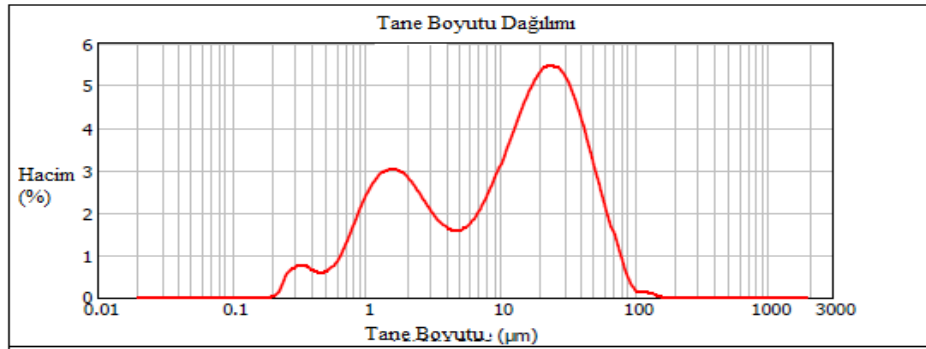
Tüm bileşikler eklendikten sonra çözelti saf su ilavesiyle 1000 ml 'ye tamamlanmıştır. Çözeltinin sıcaklığı 36.5°C ve pH'ı 7.4 olarak ayarlanmıştır.

4. DENEY SONUÇLARI

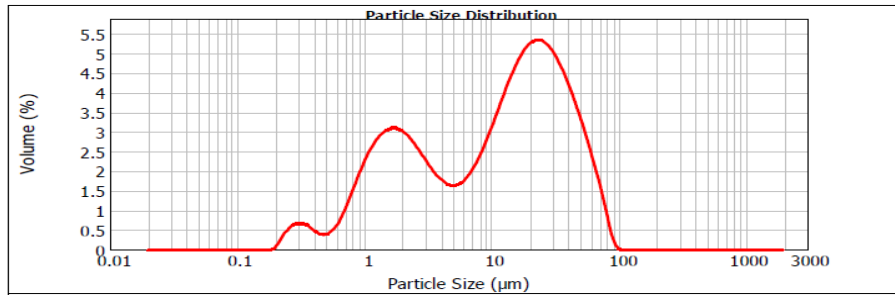
Bölüm 3’te anlatılan yöntemlere göre yapılan deneylerin sonuçları bu bölümde açıklanmıştır.

4.1 Tane Boyutu Dağılımı Analizi Sonuçları

Kullanılan BHA ve MgF_2 tozunun tane boyutu dağılımı Bölüm 3’te verilmiştir. Çizelge 4.1 ‘de hazırlanmış olan %1 ve %2 MgF_2 takviyeli BHA kompozitlerinin ortalama tane boyutları, Şekil 4.1 ‘de %1 MgF_2 takviyeli BHA kompozitlerinin tane boyutu dağılımı grafiği ve Şekil 4.2 ‘de ise de %2 MgF_2 takviyeli BHA kompozitlerinin tane boyutu dağılımı grafikleri verilmiştir.



Şekil 4.1: %1 MgF_2 takviyeli BHA toz kompozitinin tane boyutu dağılımı.



Şekil 4.2: %2 MgF_2 takviyeli BHA toz kompozitinin tane boyutu dağılımı.

Çizelge 4.1: Hazırlanan kompozitlerin ortalama tane boyutları.

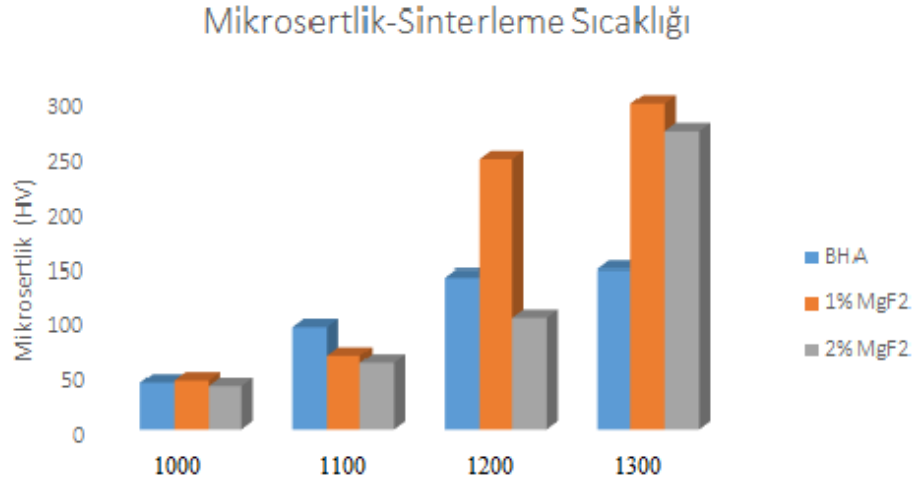
Kompozitin Kodu	Ortalama Tane Boyutu
BHA+ağ %1 MgF ₂	18.196 µm
BHA+ağ %2 MgF ₂	17.931 µm

4.2 Basma Mukavemeti ve Sertlik Sonuçları

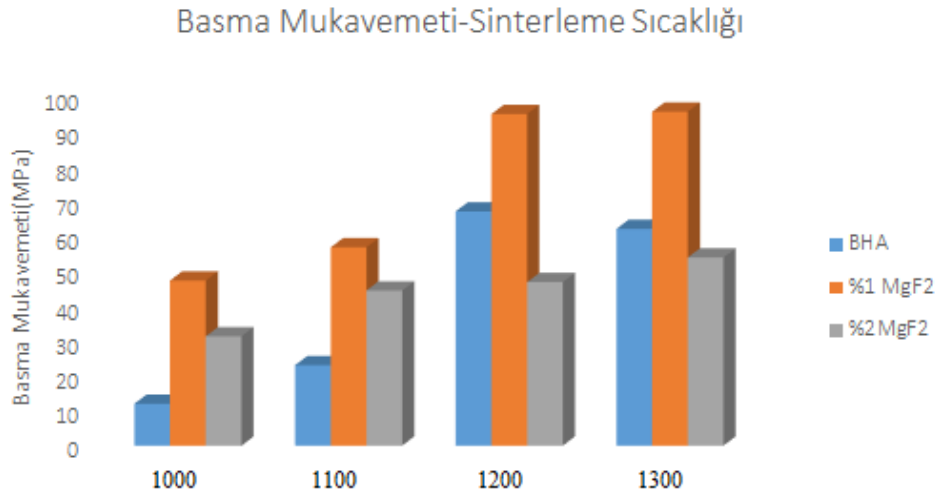
Çizelge4.2 ‘de %1 ve %2 MgF₂ takviyeli BHA ve literatürdeki saf BHA’nın [37]basma mukavemeti ve mikrosertlik sonuçları görülmektedir. Sonuçlardan açıkça görüldüğü üzere magnezyum florür ilavesi numunelerin basma mukavemeti ve mikrosertliklerine olumlu yönde etki etmektedir. Şekil 4.3 ‘de ise basma mukavemetleri ve mikrosertlik değerlerinin sinterleme sıcaklığıyla değişimi görülmektedir.

Çizelge4.2:Basma mukavemeti ve mikrosertlik değerleri.

Sıcaklık (°C)	Basma Mukavemeti (Mpa)			Mikrosertlik (HV)		
	BHA[37]	%1	%2	BHA[37]	%1	%2
1000	12	47,2	34	42	43,91	38,757
1100	23	56,74	44,32	92	67,026	60,56
1200	67	94,8	46,8	138	245,335	100,71
1300	62	95,5	53,8	145	295,5	269,67



(a)



(b)

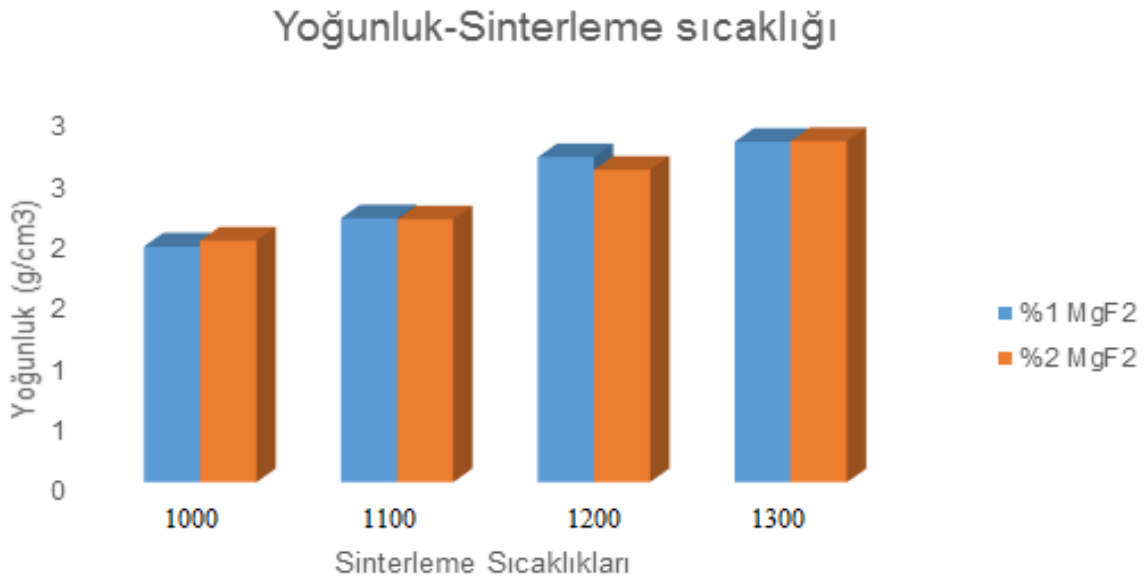
Şekil 4.3: %1 ve %2 MgF₂ katkılı BHA kompozitlerin mikrosertliklerinin (a) ve basma mukavemetlerinin (b) sinterleme sıcaklığıyla değişimi.

4.3 Yoğunluk, % Porozite ve % Su Emme Sonuçları

Çizelge 4.3 ve Şekil 4.4 kompozitlerin yoğunluk, porozite ve su emme değerlerinin sinterleme sıcaklığının artışıyla değişimi görülmektedir. Sinterleme sıcaklığının artmasıyla numunelerin gözeneklerinin kapandığı yani % porozite miktarının azaldığı yoğunluğunun arttığı görülmektedir. Porozitenin azalmasından dolayı numunelerin su emme miktarları da azalmaktadır.

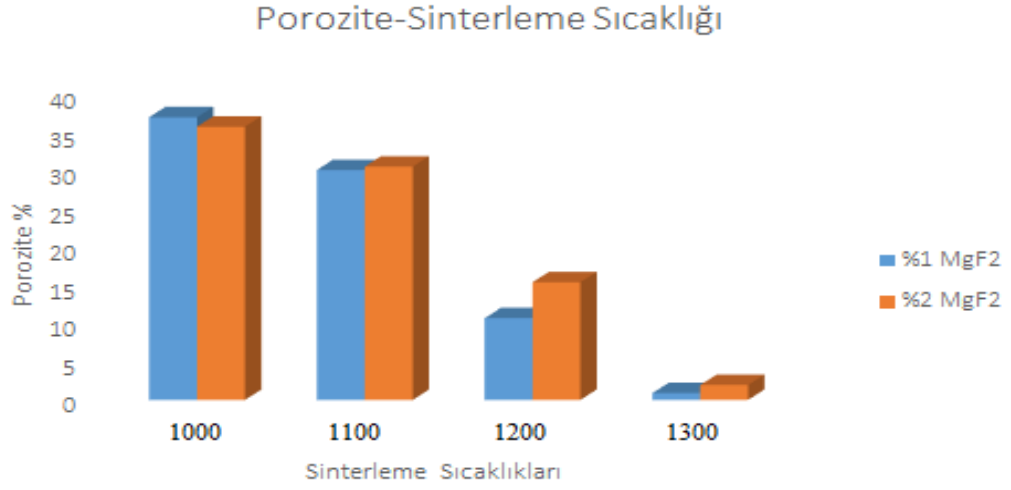
Çizelge 4.3:Kompozitlerin yoğunluk, % porozite ve % su emme sonuçları.

Sıcaklık (°C)		Yoğunluk (g/cm ³)		Porozite (%)		Su Emme (%)	
	BHA	%1	%2	%1	%2	%1	%2
1000	1,98	1,9293	1,9778	36,89	35,65	19,21	18,02
1100	2,59	2,1609	2,1513	30	30,44	13,89	14,15
1200	2,62	2,661	2,5574	10,66	15,36	3,68	6
1300	2,72	2,7874	2,793	0,8785	1,95	0,31	0,69



(a)

Şekil 4.4:%1 ve %2 MgF₂ katkılı BHA kompozitlerin (a) yoğunluk (b) % porozite ve (c) % su emmelerinin sinterleme sıcaklığıyla değişimi.



(b)

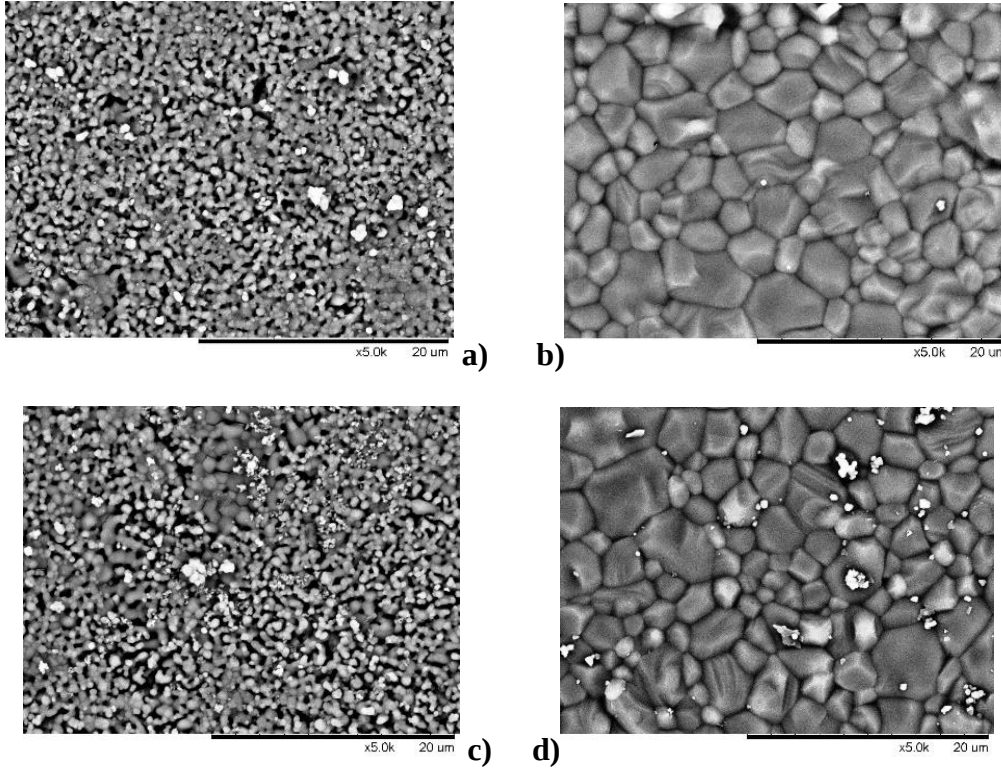


(c)

Şekil 4.4 (devam): %1 ve %2 MgF₂ katkılı BHA kompozitlerin (a) yoğunluk (b) % porozite ve (c) % su emmelerinin sinterleme sıcaklığıyla değişimi.

4.4 Mikroyapı İncelemeleri Sonuçları

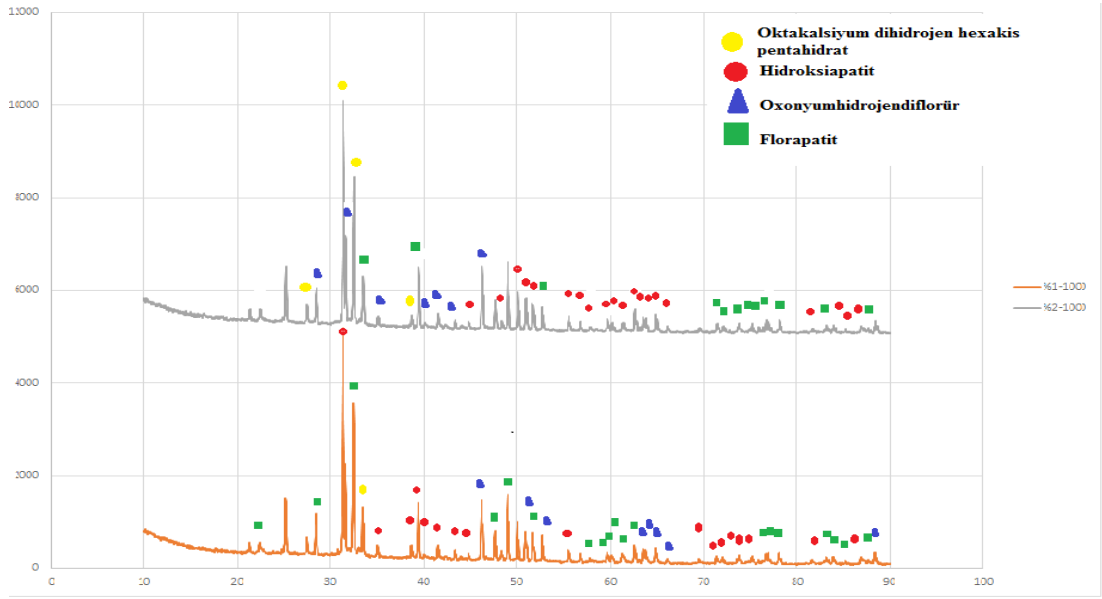
1000 ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş olan %1 ve %2 MgF₂ içeren kompozitlerin Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) 'nda incelenmesi sonucu elde edilen görüntüler Şekil 4.5 'te görülmektedir.



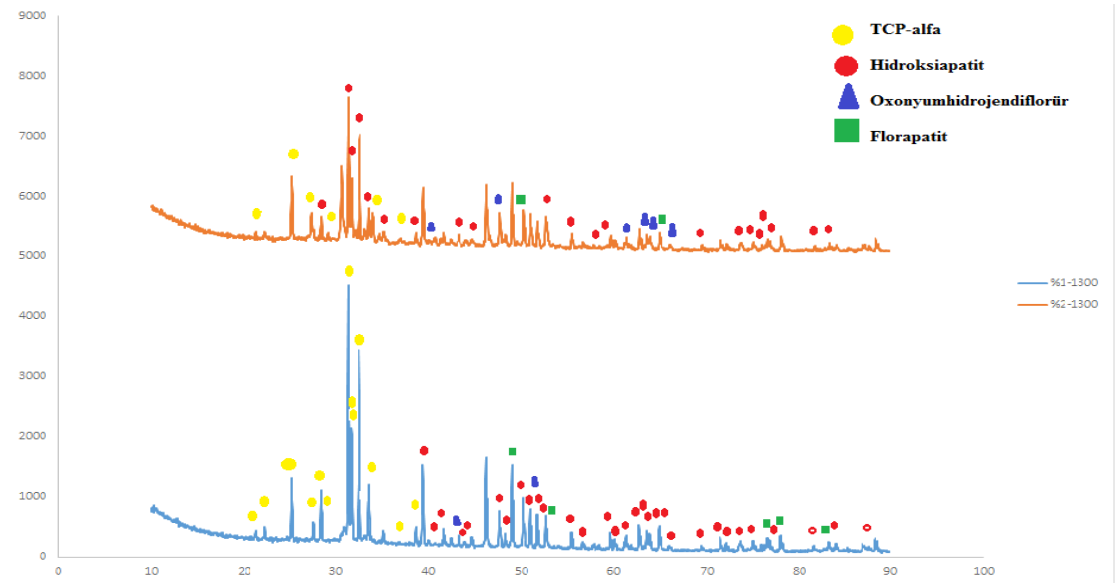
Şekil 4.5: %1 MgF₂ içeren 1000 °C (a) ve 1300 °C (b) sıcaklıkta sinterlenmiş, %2MgF₂ içeren 1000 °C (c) ve 1300 °C (d) sıcaklıkta sinterlenmiş kompozitlerin SEM görüntüleri.

Mikroyapı incelemeleri sonucundan da görüldüğü üzere sinterleme sıcaklığının artmasıyla partiküller büyümüş, gözenekler azalmış bunun sonucunda yoğunluk artmış ve daha kompakt bir yapı oluşmuştur. Göller ve ekibi [38] sığır hidroksiapatit (BHA) kullanarak sinterleme sıcaklığının mekanik özellikler üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Sinterleme sıcaklığı arttıkça yoğunluk ve Vickers mikrosertlik değerleri artmıştır.

4.5 XRD Sonuçları



(a)

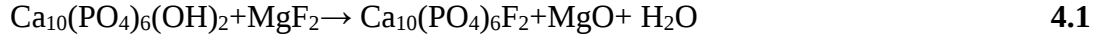


(b)

Şekil 4.6: 1000 (a) ve 1300 °C’de (b) sinterlenmiş numunelerin XRD grafikleri.

Şekil 4.6 ‘da %1 ve 2 MgF_2 içeren 1000 ve 1300°C sıcaklıkta sinterlenmiş numunelerin XRD grafikleri görülmektedir. Her iki sıcaklıkta da numunelerde oktakalsiyumbisfosfat, oxonyumhidrojendiflorür, florapatit ve hidroksiapatit pikleri elde edilmiştir.

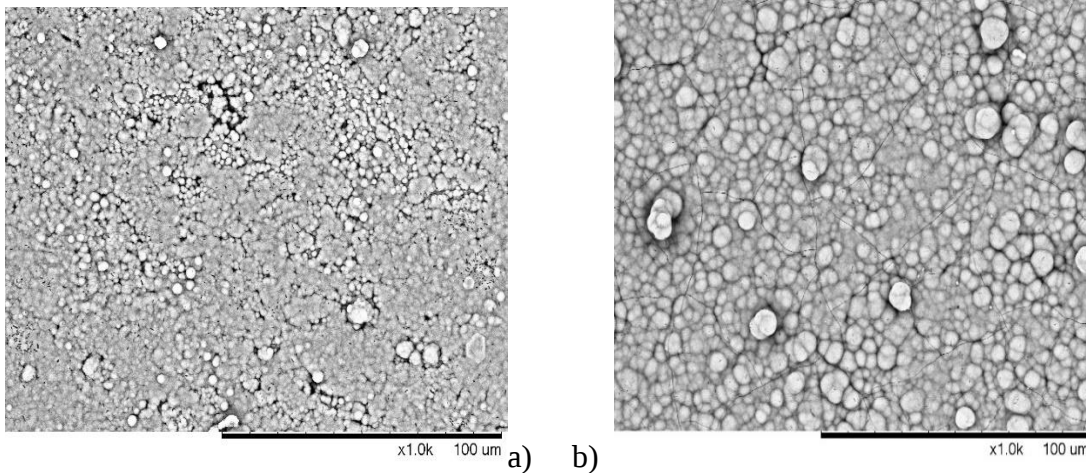
MgF₂ ilavesiyle hidroksiapatitinsinterleme sırasında dekompoze olma eğilimi azaltmaktadır. Bu eğilimin sebebi MgF₂'den gelen F⁻ iyonunun hidroksiapatit içerisindeki OH⁻ iyonu ile yer değiştirmesidir. Bu yer değiştirme eşitlik 4.1'deki gibi yazılabilir.



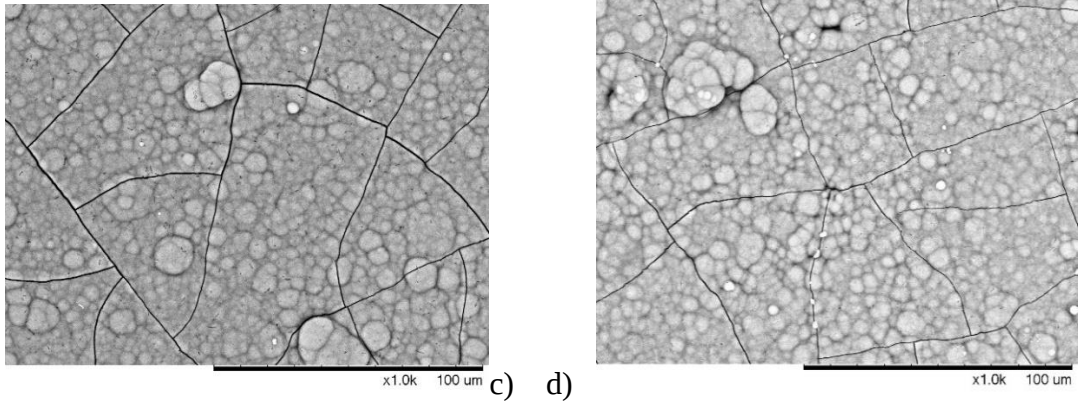
Bu yer değiştirme reaksiyonu 1000, 1100, 1200 ve 1300 °C sıcaklıklarda gerçekleşmektedir. Reaksiyon sırasında oluşan su, toz karışımından uzaklaşarak florapatit oluşumuyla sonuçlanır [39].

4.6 Biyoaktivite Sonuçları

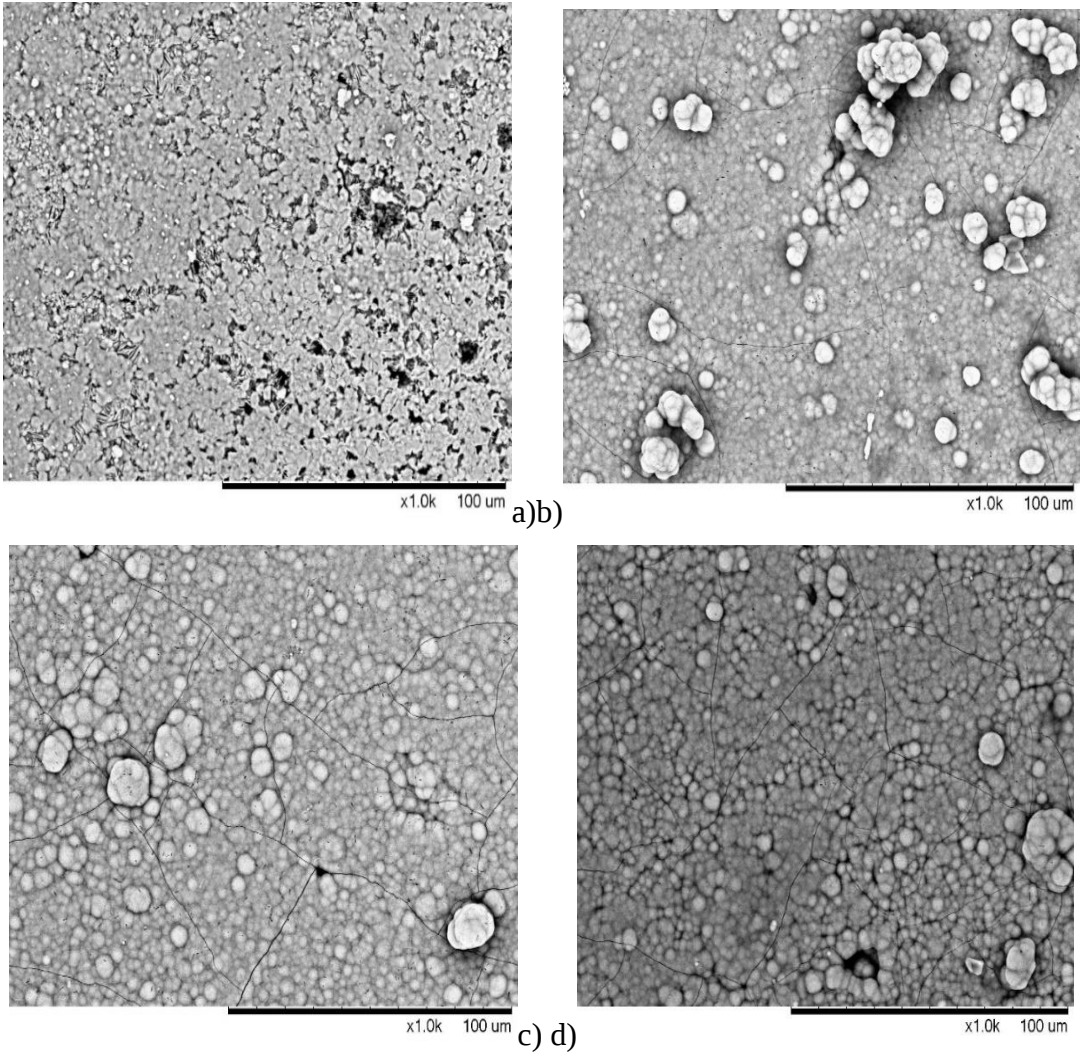
%1 ve %2 MgF₂ katkı BHA kompozitlerin 1000, 1100, 1200 ve 1300 oC sıcaklıkta sinterlenmiş olan numunelerinden en iyi mekanik sonuçları verenlerin biyoaktivite testi sonrasındaki sonuçları bu bölümde incelenecektir.



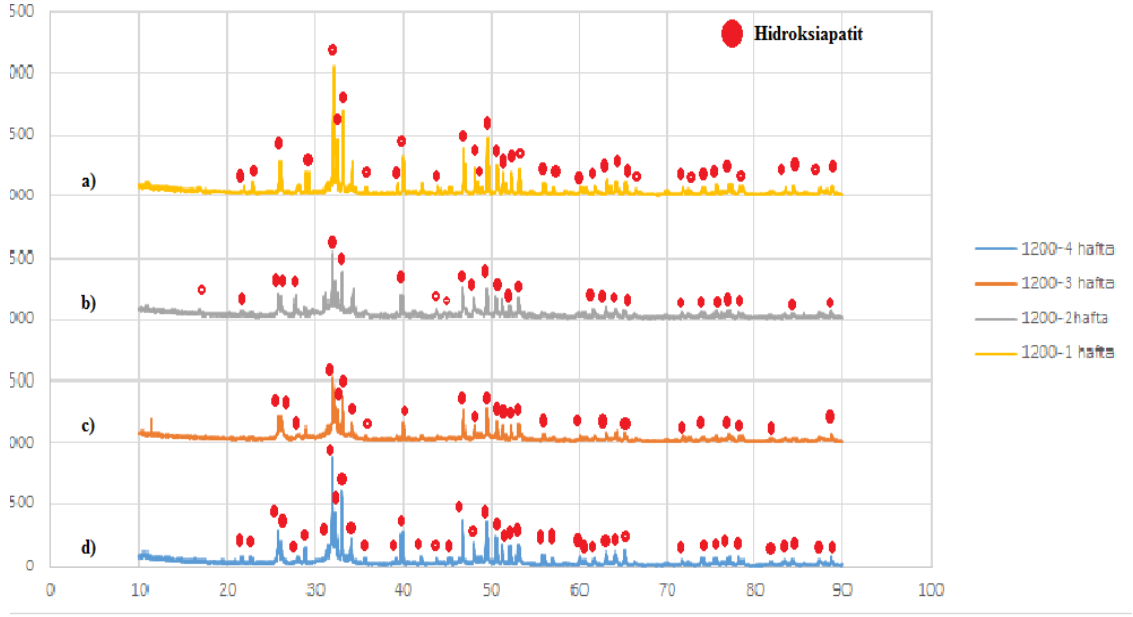
Şekil 4.7: Biyoaktivite deneyi sonrası 1200oC sıcaklıkta sinterlenmiş numunelerin SEM görüntüsü a) 1 hafta b) 2 hafta c) 3 hafta d) 4 hafta SBF içerisinde beklemiş numune.



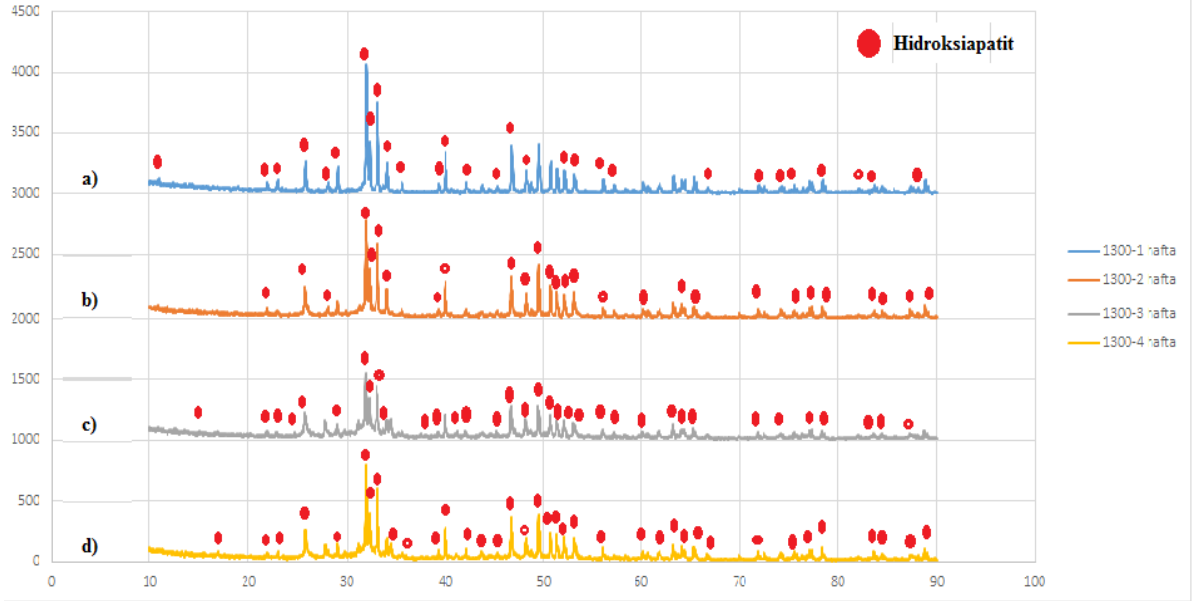
Şekil 4.7(devam): Biyoaktivite deneyi sonrası 1200°C sıcaklıkta sinterlenmiş numunelerin SEM görüntüsü a) 1 hafta b) 2 hafta c) 3 hafta d) 4 hafta SBF içerisinde beklemiş numune.



Şekil 4.8: Biyoaktivite deneyi sonrası 1300°C sıcaklıkta sinterlenmiş numunelerin SEM görüntüsü a) 1 hafta b) 2 hafta c) 3 hafta d) 4 hafta SBF içerisinde beklemiş numune.



Şekil 4.9: 1200°C sıcaklıkta sinterlenmiş numunelerin biyoaktivite deneyi sonrası XRD eğrileri a) 1 hafta b) 2 hafta c) 3 hafta d) 4 hafta SBF içerisinde beklemiş numune.



Şekil 4.10: 1300°C sıcaklıkta sinterlenmiş numunelerin biyoaktivite deneyi sonrası XRD eğrileri a) 1 hafta b) 2 hafta c) 3 hafta d) 4 hafta SBF içerisinde beklemiş numune.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sığır Hidroksiapatit içerisine %1 ve %2 oranlarında MgF_2 ilave edilerek kompozit numuneler üretilmiştir. Hazırlanan kompozitlere mekanik, fiziksel, mikroyapı ve biyoaktivite testleri uygulanarak sonuçları aşağıda irdelenmiştir.

Kullanılan BHA ve MgF_2 tozlarının ortalama tane boyutları sırasıyla 57,973 μm ve 34,720 μm olarak ölçülmüştür. Hazırlanan %1 ve %2 MgF_2 içeren kompozit tozlarının ortalama tane boyutları ise sırasıyla 18,196 μm ve 17,931 μm olarak ölçülmüştür.

Bütün kompozitlerin basma mukavemeti ve mikrosertlik değerlerinin sinterleme sıcaklığının artmasıyla arttığı görülmüştür. %1 ve %2 MgF_2 içeren 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş kompozitlerin mikrosertlikleri sırasıyla 295,5 HV ve 259,853 HV olarak birbirlerine yakın ölçülmesine karşın basma mukavemetleri sırasıyla 95,5 MPa ve 53,8 MPa ölçülmüştür. MgF_2 ilave edilmemiş BHA ya göre mukavemette %54 ve mikrosertlikte %103 artış görülmüştür. %1 MgF_2 içeren kompozitlerden en iyi mekanik özellikler 1200 ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş numunelerden elde edilmiştir.

Kompozitlerin yoğunlukları sinterleme sıcaklığının artmasıyla artmış, % porozite ve % su emme miktarları azalmıştır. %1 MgF_2 içeren 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş kompozitler ortalama 2,7874 g/cm³ yoğunluk, % 0,88 porozite ve % 0,69 su emme değerlerine sahiptir. %1 MgF_2 içeren 1200 °C sıcaklıkta sinterlenmiş kompozitlerin ise ortalama 2,661 g/cm³ yoğunluk, % 10,66 porozite ve % 3,68 su emme değerlerine sahip olduğu görülmüştür.

Mekanik olarak en iyi özelliklere sahip olan %1 MgF_2 içeren 1200 ve 1300 °C sıcaklıkta sinterlenmiş kompozitlere in vitro testleri uygulanarak biyolojik olarak uygunlukları gözlenmiştir.

In vitro sonrası numunelere uygulanan XRD ve SEM incelemeleri sonucunda her iki numunenin de ilk haftadan itibaren yüzeyimde apatit oluşumu başlamıştır.

Fiziksel, mekanik ve biyoaktivite özellikleri göz önüne alındığında 1200 °C sıcaklıkta sinterlenmiş %1 MgF₂ katkılı sığır hidroksiapatiti esaslı numunenin biyomalzeme olarak kullanıma en uygun malzeme olduğu düşünülmüştür.

Bu numunenin biyouyumluluk testleri yapıldıktan sonra daha kesin bir karar verilebileceği öngörülmüştür.

KAYNAKLAR

- [1] **Ramakrishna, S., Huang, Z. M., Kumar, G. V., Batchelor, A. W., Mayer, J.**, 2004, An Introduction To Biocomposites-Series On Biomaterials And Bioengineering Vol.1, Imperial College Press, London, 1-15, 18-32.
- [2] **Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., Lemons, J. E.**, 2004, Biomaterials Science an Introduction to Materials in Medicine 2nd Edition, Elsevier Academic Press, New York-London, 1-10, 67, 68, 70, 73, 74, 77-79, 137-141, 143, 144, 148, 151-166, 181-186, 195, 355, 526-530, 533-536, 591, 602, 709-711.
- [3] **Gümüşderelioğlu, M.**, 2002. Biyomalzemeler, Bilim ve Teknik Dergisi, TÜBİTAK, Temmuz özel sayısı, 2002
- [4] **G.S.Barady, H.R. Clauser, J.A. Vaccari**, “Biomaterials”, in Materials Handbook, 14th edition (McGraw Hill, New York, 1997), s.99
- [5] **Demirkol N.** (2013) Koyun Hidroksiapatit Esaslı Kompozitlerin Üretimi Ve Karakterizasyonu Doktora Tezi, İTÜ FBE Metalurji ve Malzeme Mühendisliği ABD,İstanbul,TÜRKİYE
- [6] **Peppas N.A., Langer R.**, (1994), “New challenges in biomaterial” Science 263, 1715
- [7] **Park, J., Lakes, R. S.**, 2007, *Biomaterials An Introduction Third Edition*, Springer Science+Business Media, LLC, New York, 1-6.
- [8] **Park, J.B., and Kon Kim, Y.**(2000). *Metallic Biomaterials*, in: Joseph D. Bronzino (Ed.), The Biomedical Engineering Handbook, 2nd ed. , Boca Raton, FL, CRC Press LLC.
- [9] **Sionkowska, A.**(2011). Current Research on the Blends of Natural and Synthetic Polymers as New Biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*, 36, 1254-1276.
- [10] **Pielichowska, K., and Blazewicz, S.**(2010). Bioactive Polymer/ Hydroxyapatite (Nano) Composites for Bone Tissue Regeneration. *Advances in Polymer Science*, Springer Berlin Heideberg, 232, 97- 207.
- [11] **Yıldırım, O.**, 2004, Preparation and Characterization of Chitosan/Calcium Phosphate Based Composite Biomaterials, Yüksek Lisans Tezi, İzmir İleri teknoloji Üniversitesi
- [12] **Park, J. B.**, 1980, *Biomaterials An Introduction*, Plenum Press, New York, 41, 42, 73, 74, 79, 80, 84-90, 97, 98, 202, 203.
- [13]. **Dubok, V. A.**, 2000, Bioceramics-Yesterday, Today, Tomorrow,Powder Metallurgy and Metal Ceramics, Vol.39, 381-394.

- [14].**Park, J.**, 2008, *Bioceramics: Properties, Characterizations and Applications*, Springer Science+Business Media, LLC, New York, 118-124, 128-132, 184-195, 197.
- [15] **Kumta, P. N., SFEIR, C., LEE, D. H., OLTON, D., CHOI, D.**, 2005, Nanostructured Calcium Phosphates for Biomedical Applications: Novel Synthesis and Characterization, *Acta Biomaterialia*, Vol.1, 65-83.
- [16] **De Aza, P. N., De Aza A. H., De Aza, S.**, 2005, Crystalline Bioceramic Materials, *Bol. Soc. Esp. Ceram. V.*, Vol.44(3), 135-145.
- [17] **Carter, B.C., and Norton, G.M.**(2007). *Ceramic Materials Science and Engineering*, Part VII, New York: Springer Science-Business Media,LLC.
- [18] **Tirrell, M., Kokkoli, E.**, 2001. The role of surface science in bioengineer materials, California, 2001.
- [19]**Heimann, R. B.**, 2002, Materials Science of Crystalline Bioceramics: A Review of Basic Properties and Applications, *Chiang Mai University Journal*, Vol.1(1),23-46.
- [20]**Demirkıran, H.**(2003). Biyocam Takviyeli Hidroksiapatit Kompozitlerin Geliştirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [21] **Hench, L. L.**, 1997, Sol-Gel Materials for Bioceramic Applications, *Current Opinion in Solid State & Materials Science*, Vol.2(5), 604-610.
- [22] **Park, J.B.**(2000). *Biomaterials* in: Joseph D. Bronzino (Ed.), The Biomedical Engineering Handbook, 2nd ed., Boca Raton, FL: CRC Press LLC.
- [23] **Köseoğlu, N.C.**(2009). Hidroksiapatit/ Biyoaktif Cam İnce Filmlerinin Üretilmesi ve *in vitro* Davranışlarının İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, GYTE Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze,Türkiye.
- [24] **Erkan, M.E.**(2005). Biyoaktif Seramik Katkılı Kemik Çimentosunun Mekanik Özelliklerinin Araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi*, YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- [25] **Irene G. Turner**, “Ceramics and Glasses”, Biomedical Materials, Springer Science Business Media, LLC 2009, editor Roger Narayan, p: 23–24.
- [26] **Wong, J. Y., Bronzino, J. D.**(2007). *Biomaterials*, CRC Press, Taylor&Francis Group, LLC.
- [27] **Oktar F. N., Agathopoulos S., Ozyegin L. S., Gunduz, O., Demirkol, N., Bozkurt, Y., Salman, S.**, 2007, Mechanical Properties Of Bovine Hydroxyapatite (Bha) Composites Doped With Sio₂, Mgo, Al₂O₃ And Zro₂, *J Mater Sci: Mater Med*, Vol.18, 2137-2143.
- [28] **Ooi, C. Y., Hamdi, M., Ramesh, S.**, 2007, Properties of Hydroxyapatite Produced by Annealing of Bovine Bone, *Ceramics International*, Vol.33, 1171- 1177.
- [29] **Gunduz O, Erkan EM, Daglilar S, Salman S, Agathopoulos S, Oktar FN, J** Mater Sci 2008;43:2536-40

- [30] **Ozyegin LS, Oktar FN, Goller G, Kayali ES, Yazici T**, Mater Let 2004;58:2605-9
- [31] **Mensah-Darkwa, R.K. Gupta, D. Kumar**, “Mechanical And Corrosion Properties Of Magnesium–Hydroxyapatite (Mg–Ha) Composite Thin Films”, Sciverse Sciencedirect, J. Mater. Sci. Technol.2013, 29(9), 788e794.
- [32] **Frank Feyerabend, Petra Maier, Jens Fischer, Michael Störmer**, Carsten Blawert, Wolfgang Dietzel, Norbert Hort, “Biodegradable Magnesium–Hydroxyapatite Metal Matrix Composites”, Biomaterials, Volume 28, Issue 13, May 2007, Pages 2163–2174
- [33] **Kim S.J., Bang H.G., Song J.H., And Park S.Y.**, “Effect Of Fluoride Additive On The Mechanical Properties Of Hydroxyapatite/Alumina Composites”, Ceramics International, 2009, 35, 1647-1650
- [34] **Bertoni, E., Bigi, A., Cojazzi, G., Gandolfi, M., Panzavolta, S., and Roveri, N.** Nanocrystals of Magnesium and Fluoride Substituted Hydroxyapatite (1998). J. Inorg. Biochem., 72, 29-35.
- [35] **Wang Z., Ya Shen, Haapasalo M.**, Dental Materials with Antibiofilm Properties, Dental Materials 30 (2014) e1–e16
- [36] **Joyce Y. Wong, Joseph D. Bornzino**, Biomaterials, 2007
- [37] **Gören, Ş., Gökbayrak, H., and Altıntaş, S.** (2004). Production of Hydroxylapatite From Animal Bone. *Key Engineering Materials*, 264-268, 1949-1952.]
- [38] **Göller, G., Oktar, F.N., Agathopoulos, S., Tulyaganov, D.U., Ferreira, J.M.F., Kayali, E.S., and Peker, I.** (2005). The Influence of Sintering Temperature on Mechanical and Microstructural Properties of Bovine Hydroxyapatite. *Key Engineering Materials*, 284-286, 325-328.
- [39] **Zafer Evis, Metin Usta, Isil Kutbay** Hydroxyapatite and zirconia composites: Effect of MgO and MgF₂ on the stability of phases and sinterability Materials Chemistry and Physics 110 (2008) 68–75

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Nigar DEMİR

Doğum Yeri ve Tarihi: Şişli - 17.01.1989

Adres: Sanayi Mah. Gümüşhane Cad. No:88 Kağıthane/
İSTANBUL

E-Posta: nigar-demir@hotmail.com

Lisans: Yıldız Teknik Üniversitesi - Metalürji ve Malzeme
Mühendisliği(2007-2012)