

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**FARKLI TÜRDE SİLANLARLA MODİFİYE EDİLEN HİDROKSİAPATİT
İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Eylül ODABAŞ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2018

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ



**FARKLI TÜRDE SİLANLARLA MODİFİYE EDİLEN HİDROKSİAPATİT
İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Eylül ODABAŞ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN 2018

ANTALYA

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

**FARKLI TÜRDE SİLANLARLA MODİFİYE EDİLEN HİDROKSİAPATİT
İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**Eylül ODABAŞ
KİMYA
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Bu tez T.C. Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından FYL-2017-2804 nolu proje ile desteklenmiştir.**

HAZİRAN 2018

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI TÜRDE SİLANLARLA MODİFİYE EDİLEN HİDROKSİAPATİT
İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Eylül ODABAŞ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez / / 201..... tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi Esin AKARSU (Danışman) [imza]

Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ [imza]

Dr. Öğr. Üyesi Ertan KÜÇÜKSAYAN [imza]

ÖZET

FARKLI TÜRDE SİLANLARLA MODİFİYE EDİLEN HİDROKSİAPATİT İÇERİKLİ BİYOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Eylül ODABAŞ

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Esin AKARSU

Haziran 2018; 81 sayfa

Son yıllarda, biyomalzeme/doku etkileşimi üzerine önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda, vücudun doğal dokularını yeniden yapılandırmaya yönelik biyoyumlu malzemelerin geliştirildiği görülmektedir.

Bu çalışmada, dental olarak kullanılan metal implant parçalarında, çok sık karşılaşılan; yara, kemik dokusunda çatlama, alerjik reaksiyonlar, ikinci bir cerrahi müdahaleye gerek kalınması gibi durumları ortadan kaldırmayı hedefleyen, gelecekte biyoyumlu ve biyobozunur membran sabitleyici vidaların üretilmesine olanak sağlayacak nitelikte biyokompozit malzemeler geliştirildi. Bu amaçla, ilk olarak yaş çöktürme yöntemi ile hidroksiapatit (HAP) partikülleri sentezlendi. Sentezlenen partiküllerin yüzeyi üç farklı fonksiyonel silan bileşiği (3-Aminopropil trimetoksisilan (AMMO), 3-Glisidiloksipropil trimetoksisilan (GLYMO) ve 3-Trietoksisilil propil süksinik anhidrit (GF-20)) kullanılarak modifiye edildi. Elde edilen silan modifiye HAP partikülleri polilaktik asit (PLA) matriksine katıldıktan sonra sonra pres yardımıyla şekillendirildi. Sentezlenen karışımların N₂ atmosferi altında, 200°C'de sertleştirilmesi sonucu biyokompozitler hazırlandı.

Sentezlenen biyokompozitlerin yapıları Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre (FT-IR) ile, yüzey morfolojileri Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile aydınlatıldı. Termal davranışları Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ve 600°C'de kül fırınında % ağırlık kaybı ölçümleri ile karakterize edildi. Biyokompozitlerin malzeme özelliklerini araştırmak amacıyla; 37°C 'de, 45 gün boyunca Yapay vücut sıvısı (SBF) ortamında bekletildikten sonra başlangıca göre Vickers cinsinden sertlik değerlerindeki değişim ve % ağırlık kayıpları belirlendi.

ANAHTAR KELİMELELER: Biyokompozit, Biyobozunur, Hidroksiapatit, Polilaktik asit, Yüzey modifikasyonu.

JÜRİ: Dr. Öğr. Üyesi Esin AKARSU

Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ

Dr. Öğr. Üyesi Ertan KÜÇÜKSAYAN

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF HYDROXYAPATITE-CONTAINED BIOCOMPOSITES MODIFIED BY DIFFERENT TYPE SILANES

Eylül ODABAŞ

MSc. Thesis in CHEMISTRY

Supervisor: Assist. Prof. Esin AKARSU

June 2018, 81 pages

In recent years, important studies have been carried out on biomaterial/tissue interaction. In the course of these studies, biocompatible materials have been developed for restructuring the body's natural tissues.

In this study, biocomposite materials for dental uses have been developed for the production of biodegradable screws in future studies to eliminate the need for a second surgical intervention related to very common wounds such as crack in the bone tissue, allergic reactions. For this purpose, hydroxyapatite (HAP) particles were synthesized by wet precipitation method. They were surface-modified with three different functional silane compounds (3-Aminopropyl trimethoxysilane (AMMO), 3-Glycidyloxypropyl trimethoxysilane (GLYMO) and 3-Triethoxysilyl propyl succinic anhydride (GF-20)). The resulting silane modified HAP particles were incorporated into the polylactic acid (PLA) matrix, pressed into circle-shaped coupon under high pressure and cured by treating at 200°C under N₂ atmosphere.

The structures of the synthesized biocomposites were characterized by Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (FT-IR) and surface morphology by Scanning Electron Microscope (SEM). Thermal behaviors were investigated by Differential Scanning Calorimetry (DSC) and % weight loss in an ash furnace at 600°C. In order to investigate the material properties of the biocomposites, changes in hardness values of Vickers and % weight loss were determined according to initial values after standing at 37° C for 45 days in Synthetic body fluid (SBF) medium.

KEYWORDS: Biocomposite, Biodegradability, Hydroxyapatite
Polylactic acid, Surface modification.

COMMITTEE: Assist. Prof. Esin AKARSU

Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ

Assist. Prof. Ertan KÜÇÜKSAYAN

ÖNSÖZ

Biyomalzeme bilimi, büyük gelişmelerin olduğu bir bilim dalıdır. Biyomalzemeler geniş kullanım alanlarına sahip olup, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini kaybetmesi sonucu onların yerini alan doğal ya da sentetik malzemelerdir.

Doğal kemiğin inorganik kısmını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı hidroksiapatit-biyoseramik, yüksek biyouyumluluk, düşük toksisite, kemikle hızlı bir şekilde bütünleşme (osseointegrasyon) ve osteokondüktif özelliklere sahiptir. Bu özellikleri göz önüne alındığında hidroksiapatit, biyobozunur polimer matriksine katkılanarak biyokompozit malzemelerin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında, yaş çöktürme yöntemiyle sentezlenen hidroksiapatit partiküllerinin yüzeyleri amino, epoksi ve anhidrit fonksiyonel silan bileşikleriyle modifiye edildikten sonra (m-HAP) polilaktik asit matriksine katkılanmıştır. Modifikasyonun etkisinin araştırılması amacıyla aynı işlem modifikasyonsuz HAP partiküllerinin polilaktik asit matriksine katkılanmasıyla da gerçekleştirilmiş ve bu sistem referans olarak kabul edilmiştir. Burada silanların türü, HAP'a göre modifikasyon oranları ve m-HAP partiküllerinin polimer matriksine katkılanma oranlarını kapsayan parametreler çalışılarak modifikasyon işleminin, modifikatör türünün, modifikatör oranının, polimer matriksindeki HAP miktarının elde edilen biyokompozitlerin malzeme özellikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Bilimsel açıdan önemli olan bu tez çalışmasında; yüksek lisansa başlayarak akademik anlamda attığım ilk somut adımında yanımda olan, desteğini, bilgisini ve tecrübelerini esirgemeyen, öğrencisi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim Sayın danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Esin AKARSU'ya, bana araştırma fırsatı tanıyan, ekibinde çalışmaktan büyük bir gurur ve mutluluk duyduğum Akdeniz Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi hocam Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ'a, çalışmalarım sırasında her soruma sabırla yanıt veren, beni doğru şekilde düşünmeye sevk eden hocam Doç. Dr. Murat AKARSU'ya, yardımına ve bilgisine ihtiyaç duyduğumda bana her zaman vakit ayıran hocam Öğr. Gör. Dr. Ömer KESMEZ'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, eğitim hayatımın en başından beri benden maddi, manevi desteğini esirgemeyen, her durumda bana destek olup başarabileceğime beni inandırarak bana güç veren aileme ve bu çalışmayı FYL-2017-2804 proje numarası ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ.....	iii
AKADEMİK BEYAN.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2.KAYNAK TARAMASI.....	4
2.1.Biyomalzemeler	4
2.2.Biyomalzemelerin Tarihçesi	5
2.3.Biyomalzemelerin Sahip Olması Gereken Özellikler.....	16
2.4.Biyomalzemelerin Sınıflandırılması	19
2.4.1.Metalik biyomalzemeler	19
2.4.1.1.Paslanmaz çelikler	19
2.4.1.2.Kobalt-krom alaşımlar.....	20
2.4.1.3.Titanyum ve titanyum alaşımları.....	21
2.4.1.4.Metalik implantların korozyonu	22
2.4.1.5.Dental metaller	24
2.4.1.5.1.Altın	24
2.4.1.5.2.Nikel-titanyum alaşımları	25
2.4.2.Seramik biyomalzemeler.....	25
2.4.2.1.Hidroksiapatit	25
2.4.2.1.1.Hidroksiapatit sentez yöntemleri	28
2.4.2.2.Aluminyum oksitler (Alumina, Al ₂ O ₃)	29
2.4.2.3.Zirkonyum oksitler (Zirkonya, (ZrO ₂)	29
2.4.3.Kompozit biyomalzemeler	30
2.4.3.1.Biyokompozitlerin yüzey modifikasyonu	31
2.4.4.Polimerik biyomalzemeler	34

2.5.Biyobozunur malzemeler.....	35
2.5.1.Polimerler.....	36
2.5.2.Metaller.....	40
2.5.2.Seramikler.....	41
3.MATERYAL VE METOD.....	42
3.1.Materyal.....	42
3.1.1.Kullanılan cihazlar ve kimyasallar.....	42
3.2.Metod.....	43
3.2.1. Hidroksiapatit Partiküllerinin Yaş Çöktürme Metodu ile Sentezi.....	44
3.2.2.HAP partiküllerinin modifikasyonu.....	44
3.2.2.1.AMMO ile gerçekleştirilen modifikasyon işlemi.....	44
3.2.3.Biyokompozitlerin hazırlanması.....	45
3.2.4.Biyokompozitlerden bulk malzeme hazırlanması ve sertleştirme.....	46
3.2.5.SBF çözeltisinin hazırlanması ve biyokompozitlerin SBF çözeltisinde bekletilmesi.....	49
4.BULGULAR.....	50
4.1.Yaş çöktürme metodu ile mikron boyutlu hidroksiapatit partiküllerinin sentezi.....	50
4.1.1.Sentezlenen HAP partiküllerinin FT-IR ile karakterizasyonu.....	50
4.1.2.Sentezlenen HAP partiküllerinin X-Işını Difraktometresi (XRD) ile karakterizasyonu.....	51
4.1.3.Sentezlenen HAP partiküllerinin SEM ile karakterizasyonu.....	52
4.2.HAP partiküllerinin silan bileşikleri ile yüzey modifikasyonu işlemi.....	53
4.2.1.Sentezlenen HAP partiküllerinin AMMO ile modifikasyon işlemi.....	54
4.2.2.Sentezlenen HAP partiküllerinin GF-20 ile modifikasyon işlemi.....	56
4.2.3.Sentezlenen HAP partiküllerinin GLYMO ile modifikasyon işlemi.....	57
4.3.Biyokompozit malzemelerin karakterizasyonu ve kompozit malzemelere uygulanan testler.....	59
4.3.1.Fourier dönüşümlü infrared spektrometresi (FT-IR) analizi.....	59
4.3.2.Taramalı elektron mikroskopu (SEM) analizi.....	61
4.3.3.Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizi.....	66
4.3.4.Ağırlık Kaybı analizi.....	72

4.3.5.Vickers sertlik testi.....	73
5.TARTIŞMA.....	75
6.SONUÇLAR.....	80
7.KAYNAKLAR.....	82
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Farklı Türde Silanlarla Modifiye Edilen Hidroksiapatit İçerikli Biyokompozitlerin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak bulunduğunu belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

25/06/2018

Öğrencinin Adı Soyadı
Eylül ODABAŞ

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

ΔE°	: Standart Elektrot Potansiyeli
Å	: Angstrom
dk	: Dakika
e^-	: Elektron
g	: Gram
g/cm^3	: Yoğunluk birimi
GPa	: Gigapascal
MPa	: Megapascal
$^\circ\text{C}$: Santigrat derece
Tg	: Camsı geçiş sıcaklığı

Kısaltmalar

AMMO	: Aminopropil Trimetoksisilan
CTAB	: Setiltrimetil Amonyum Bromür
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
ECM	: Hücre Dışı Matriks
FBR	: Yabancı Cisim Yanıtı
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektrometresi
GF-20	: 3-Trietoksisilil Propil Süksinik Anhidrit
GLYMO	: 3-Glisidiloksipropil Trimetoksisilan
HAP	: Hidroksiapatit
IOL	: Intraoküler Lens
NIH	: Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü
PA	: Poliasetal
PCL	: Poli (ϵ -Kapolakton)

PDLLA	: Poli-(DL-Laktik Asit)
PDMS	: Polidimetil Siloksan
PDS	: Poli (Para-Dioksanon)
PE	: Polietilen
PEEK	: Polieter Eter Keton
PEG	: Polietilen Glikol
PEO	: Polietilen Oksit
PET	: Polietilentereftalat
PGA	: Poliglikolik Asit
PHB	: Polihidroksi Bütirat
PHEMA	: Poli (2-Hidroksi Etil) Metakrilat
PLA	: Polilaktik Asit
PLGA	: Poli (Laktik Asit-ko-Glikolik Asit)
PMMA	: Polimetil Metakrilat
PS	: Polisülfon
PTCA	: Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
PTFE	: Politetra Floro Etilen
PU	: Poliüretan
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SR	: Silikon Kauçuk
TCP	: Trikalsiyum Fosfat
TEOS	: Tetraetoksi Silan
TGA	: Termogravimetrik Analiz
XRD	: X-ışını Difraktometresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan çeşitli implant ve cihazların gösterimi	5
Şekil 2.2. Biyouyumluluğun şematik gösterimi	17
Şekil 2.3. Titanyum alaşımlarının mikro yapılarına ait görseller	21
Şekil 2.4. Farklı sitokiyometrilere sahip titanyum oksit kristalinin faz yapıları	22
Şekil 2.5. Farklı Elektrokimyasal hücre	22
Şekil 2.6. HAP kristalinin birim hücresi	26
Şekil 2.7. HAP'ın biyomedikal uygulama alanlarının şematik gösterimi	27
Şekil 2.8. Fluorit yapısına ait zirkonyumun kübik yapısı	30
Şekil 2.9. Yabancı cisim tepkisi FBR gösterimi	33
Şekil 2.10. Hücre yapışmasına izin veren, normal doku büyümesi için baz oluşturan yüzeyler	34
Şekil 2.11. PLA'nın yapısal formülü	37
Şekil 2.12. PGA'nın yapısal formülü	37
Şekil 2.13. PCL'nin yapısal formülü	38
Şekil 2.14. PDS'nin yapısal formülü	38
Şekil 3.1. Sertleştirme işlemi sonrası biyokompozitlere ait fotoğraflar; a)F10- 50L, b)A20-50L, c)G20-50L, d)R-50L biyokompozitleri	47
Şekil 3.2. Isıl işlem sonrası kompozitlere uygulanan öğütme işlemi; a)F10-50L, b)A20-50L, c)G20-50L, d)R-50L biyokompozitleri	48
Şekil 4.1. HAP'e ait FT-IR spektrumu	50
Şekil 4.2. HAP partiküllerine ait XRD spektrumu	51
Şekil 4.3. HAP partiküllerine ait SEM görüntüsü (x1000)	53
Şekil 4.4. HAP partiküllerine ait SEM görüntüsü (x10.000)	53
Şekil 4.5. Kloroform içerisindeki HAP partiküllerinin dispersiyonu üzerine modifikasyon işleminin etkisi; a)HAP, b)m-HAP (100:10 AMMO	54
Şekil 4.6. HAP ve AMMO modifikasyon reaksiyonu	54
Şekil 4.7. HAP ve m-HAP (100:20 AMMO)'e ait FT-IR spektrumu	55

Şekil 4.8. HAP ve GF-20 modifikasyon reaksiyonu	56
Şekil 4.9. HAP ve m-HAP (100:20 GF-20)'e ait FT-IR spektrumu	56
Şekil 4.10. HAP ve GLYMO modifikasyon reaksiyonu	57
Şekil 4.11. HAP ve m-HAP (100:20 GLYMO) ve GLYMO'a ait FT-IR spektrumu	57
Şekil 4.12. HAP, m-HAP(100:20 AMMO) ve A20-50L sistemlerine ait kompozit oluşum reaksiyonu.....	58
Şekil 4.13. HAP, m-HAP (100:20 AMMO) ve A20-50L sistemlerine ait FT-IR spektrumu	59
Şekil 4.14. HAP, m-HAP(100:20 GLYMO) ve G20-50L sistemlerine ait kompozit oluşum reaksiyonu.....	60
Şekil 4.15. HAP, m-HAP (100:20 GLYMO) ve G20-50L sistemlerine ait FT-IR spektrumu	60
Şekil 4.16. HAP, m-HAP(100:20 GF-20) ve F20-50L sistemlerine ait kompozit oluşum reaksiyonu.....	61
Şekil 4.17. HAP, m-HAP (100:20 GF-20) ve F20-50L sistemlerine ait FT-IR spektrumu	61
Şekil 4.18. R-50L (x1000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	62
Şekil 4.19. R-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	62
Şekil 4.20. A10-50L (x1000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	63
Şekil 4.21. A10-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	63
Şekil 4.22. G10-50L (x1000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	64
Şekil 4.23. G10-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	64
Şekil 4.24. F10-50L (x1000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	65
Şekil 4.25. F10-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı	65
Şekil 4.26. PLA, R-50L, A5-50L, A10-50L ve A20-50L sistemlerine ait DSC grafikleri	67
Şekil 4.27. PLA, R-60L, A5-60L, A10-60L ve A20-60L sistemlerine ait DSC grafikleri	67
Şekil 4.28. PLA, R-70L, A5-70L, A10-70L ve A20-70L sistemlerine ait DSC grafikleri	68

Şekil 4.29. PLA, R-50L, A10-50L, G10-50L ve F10-50L sistemlerine ait DSC grafikleri	69
Şekil 4.30. PLA, R-60L, A10-60L, G10-60L ve F10-60L sistemlerine ait DSC grafikleri	69
Şekil 4.31. PLA, R-70L, A10-70L, G10-70L ve F10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri	70
Şekil 4.32. PLA, A10-50L, A10-60L ve A10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri	70
Şekil 4.33. PLA, F10-50L, F10-60L ve F10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri	71
Şekil 4.34. PLA, G10-50L, G10-60L ve G10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri	71
Şekil 4.35. HAP, R-50L, R-60L, R-70L, A5-50L, A5-60L ve A5-70L, A10-50L, A10-60L, A10-70L, A20-50L, A20-60L ve A20-70L sistemlerine ait ağırlık kaybı grafikleri	72
Şekil 4.36. HAP, R-50L, R-60L, R-70L, A10-50L, A10-60L ve A10-70L, G10-50L, G10-60L, G10-70L, F10-50L, F10-60L ve F10-70L sistemlerine ait ağırlık kaybı grafikleri	73

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Standart elektrokimyasal seri	24
Çizelge 2.2. Başlıca kalsiyum fosfat tuzları	27
Çizelge 2.3. Biyobozunur polimerlerin avantaj, dezavantaj ve mevcut klinik uygulamaları	36
Çizelge 2.4. Biyobozunur polimerlerin özellikleri	39
Çizelge 2.5. Kortikal kemik, metal ve metal alaşımlarının (AZ31 ve AZ91) ve polimerlerin mekanik özelliklerinin kıyaslanması	40
Çizelge 3.2. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar	42
Çizelge 3.3. Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar	43
Çizelge 3.4. Referans ve sentezlenen HAP partiküllerine ait düzlem ve 2θ değerleri....	45
Çizelge 3.5. HAP yüzey modifikasyonu ve PLA ile hazırlanan biyokompozitlere ait deneysel veriler.....	52
Çizelge 3.6. Biyokompozitlerin SBF öncesi ve sonrasına ait vickers sertlik değerleri ve SBF sonrası % ağırlık kayıpları.....	74

1. GİRİŞ

Biyomalzemeler, biyolojik sistemler ile geçici veya kalıcı etkileşime girebilecek doğal ya da sentetik kökenli maddelerdir. Bunlar, travma veya hastalıklardan kaynaklanan doku ve organ kaybını tedavi etmek ve onarmak için olası bir alternatif sunmaktadırlar. Ayrıca, ilaç iletim sistemlerinde, göğüs implantlarında doku mühendisliğinde hücre iskelesi ve dikişlerde, dental implantlarda ve geçici veya kalıcı destek için yapay organlar olarak kullanım açısından biyomedikal uygulamalarda önemli bir yere sahiptirler. Biyomalzemeler, biyolojik kaynaklardan çevre dostu bir şekilde üretilmektedir. Tıbbi bakım için metaller, seramikler ve polimerler dahil çeşitli malzemeler kullanılmıştır. Biyolojik olarak parçalanabilir ve biyolojik olarak emilebilir polimerler belirli uygulamalar için mükemmel özelliklere sahiptir. Yeniden emilebilir polimerler kademeli bir şekilde çözünmekte ve böbrekler veya diğer yollarla elimine edilmektedir (Lasprilla vd. 2011).

Vücutta herhangi bir anatomik bölgenin belirli tipteki dokuyla iyileşmesi için mekanik bariyer membran yapıları kullanılmaktadır. Membran olarak kullanılan rezorbe edilebilir malzemelerin hepsi doğal ya da sentetik polimer gruplarına aittir (Demirbaş 2014). Yönlendirilmiş kemik rejenarasyonunda, kullanılan bariyer membran yapıları fibroblastların içe doğru büyümesini önler ve altta yatan kan pıhtısı içerisinde kemik oluşumu için bir alan yaratır (Hollinger vd. 1999). Yönlendirilmiş kemik rejenarasyonu, kemik kusurunu çevreleyen yumuşak bağ dokusundan ayırmak için mekanik bariyer kullanımı sayesinde sadece çevresinde yer alan kemik hücrelerinin göç edebileceği gizlenmiş bir alan oluşturmaktır (Demirbaş 2014).

Tıpta kullanılan ana polimerler arasında poli (α -hidroksi asitler) vardır. Poli (laktik asit) veya polilaktid (PLA), olumlu özelliklerinden dolayı doku rejenerasyonu için destek malzemesi olarak geniş ölçüde araştırılan ve ilgi gören en önemli biyo-esaslı polyester durumuna gelmiştir. (Lasprilla vd. 2011).

Biyomalzemeler, insan vücudunda oldukça farklı yerlerde kullanılmaktadır. Gün içindeki aktiviteler esnasında kemikler farklı gerilmelere maruz kalmaktadır. Ortopedik malzemeler de milyonlarca yükleme çevrimine maruz kaldıkları için yorulma dayanımları ve mekanik dayanımları da oldukça önem arz etmektedir. İnsan vücudu oksijenli tuzlu çözeltiler ve protein içerdiği için biyomalzeme olarak kullanılacak olan malzemelerden beklenen özellikler; vücut sıvısını alıp şişmemeleri, korozyona uğramamaları ve deforme olmamalarıdır. Bu durumlar göz önüne alındığında bazı implant malzemeleri, vücut tarafından kabul edilirken bazıları da kabul edilmemektedir. Biyomalzemelerin, mekanik mukavemetlerinin yeterli olması, toksik-kanserojen özellikte olmaması, vücut içerisinde meydana gelen reaksiyonların dışında başka reaksiyonlara sebep olmamaları ve korozyona uğramamaları beklenmektedir. Biyomalzeme seçimi konusunda korozyon oldukça önemli bir yer tutar. Korozyon, bir metalin çevresiyle istenmedik bir kimyasal reaksiyona girmesi sonucu hidroksit, oksijen ve başka türde bileşikler oluşturarak bozunması ve hasara uğramasıdır. Açığa çıkan korozyon ürünleri doku içerisine nüfuz ederek hücrelere zarar vermektedir. İnsan vücudundaki akışkanlar; çözünmüş oksijen, su, hidroksit, protein ve klorür gibi çeşitli iyonlara sahiptir. Dolayısıyla insan vücudu, metaller için korozif bir ortam oluşturmaktadır. Korozif olan bu ortam, hem metal biyomalzemelerin dayanımını düşürmekte hem de metaller ile oluşturdukları bileşikler hücrelere zarar vermektedir

Metalik biyomalzemelerin korozyona karşı dayanıklı olmaları en önemli noktalardan biridir.

Metallerin biyomalzeme olarak tercih edilme nedenlerinden bazıları; dayanımlı olmaları, kolay şekil almaları ve aşınmaya dayanıklı olmalarıdır; fakat metallerin yoğunluklarının yüksek olması, dokulara kıyasla oldukça sert olması, vücut sıvısında korozyona uğramaları, biyouyumluluklarının düşük olması ve alerjik doku reaksiyonlarına sebep olmaları dezavantajları arasında yer almaktadır. Seramikler ise, biyouyumlulukları yüksek ve korozyona dayanıklı olmaları ile birlikte kırılğan, sert, mekanik özellikleri düşük ve yoğunluğu yüksek olan malzemelerdir. Dezavantaja sahip olan biyomalzemelere alternatif olarak geliştirilen kompozit malzemeler mevcuttur (Güven 2014).

Son zamanlarda, polimer faz olarak PLA içeren seramik/polimer kompozitleri oldukça ilgi görmektedir. Memelilerin kemik dokusunun %58'inin kalsiyum hidroksiapatit (HAP) içerdiği keşfedildiğinden beri, potansiyel implant malzemesi olarak fosfat seramikleri geliştirmek için büyük bir çaba gösterilmiştir. Yapay olarak sentezlenen HAP'ın, doğal HAP için başarılı bir şekilde yer tuttuğu kanıtlanmıştır. Biyolojik olarak uyumlu olması ve toksik olmamasının yanısıra, bu malzeme benzersiz osteoindüktif özellik sergilemektedir. Bununla birlikte, HAP'ın düşük sertliği, bu malzemenin implant olarak kullanımını sınırlı kılar. Sorunun çözümlerinden biri de kemik dokusunun onarımı için tıp ve stomatoloji'de yaygın olarak kullanılan seramik/seramik, seramik/metal ve seramik/polimer biyokompozit malzemelerin geliştirilmesidir. Kompozitlerin, saf seramikler ve polimerlere göre avantajları vardır. İstenilen süre boyunca devam eden, yüksek başlangıç mukavemetine sahip olan biyolojik olarak bozunabilir polimerler, kemik dokusu ile biyolojik olarak uyumludur ve bozunma sırasında toksik olmayan ürünler üretir (Ignjatovic vd. 1998).

Bugüne kadar incelenen gözenekli kompozitlerin birçoğu, biyolojik olarak bozunabilir polimerler ve biyoaktif seramiklerden oluşmaktadır. PLA/HAP kompozitler, HAP'ın kemik iletimi ve kemik bağlama kabiliyetini, PLA'nın emilimi ve işleme kolaylığı ile birleştirmektedir. HAP'ın bir polimer ağına dahil edilmesinin hücre kültürlerinin aktivitesini ve yaşayabilirliğini geliştirdiği kanıtlanmıştır (Wang vd. 2010).

Çeşitli literatür kaynakları, biyomedikal uygulamalar için HAP'ın polimerler veya metaller arasında ara bağlantı için silan çapraz bağlayıcı ajanların kullanıldığını belirtmektedir. Silan çapraz bağlayıcı ajanların fonksiyonel grupları, hem organik hem de inorganik malzemelerle bağlanabilir. Bu benzersiz özellik nedeniyle çok sayıda malzemenin yüzey modifikasyonu için kullanım alanına sahiptirler (Rehman vd. 2015).

Büyük spesifik yüzeyli nanopartiküller polimer matriksinde agrega (kümeleşme) olma eğilimi gösterir ve organik polimer ile inorganik partiküller arasındaki arayüz bağlantısı bu uyuşmazlık nedeniyle genellikle zayıftır. Bu agregasyon ve uyuşmazlıktan kaynaklanan faz ayrılma durumu, arayüzde erken soruna yol açar ve böylelikle hücrenin tutunmasını ve yayılmasını önler. Uyumluluğu geliştirmek için, inorganik nanopartiküllerin organik moleküllerle yüzey modifikasyonu gereklidir. Sonuç olarak yüzeyi modifiye edilmiş inorganik nanopartiküller polimerik matrikste homojen olarak dağılabilir.

Dahası, yüzey modifikasyon ajanı, kimyasal veya fiziksel etkileşim yoluyla matris ile etkileşime girer, böylece uyumluluk büyük ölçüde geliştirilebilir (Diao vd. 2012).

Bu tez çalışmasında,biyouyumluluğu yüksek, dental olarak kullanılan implantlarda çok sık karşılaşılan yara, kemik dokusunda çatlama, alerjik reaksiyonlar, ikinci bir müdahaleye gerek kalınması gibi durumları ortadan kaldıracak membran sabitleyici vidaların üretilmesi için biyokompozit malzemeler sentezlenmiştir.

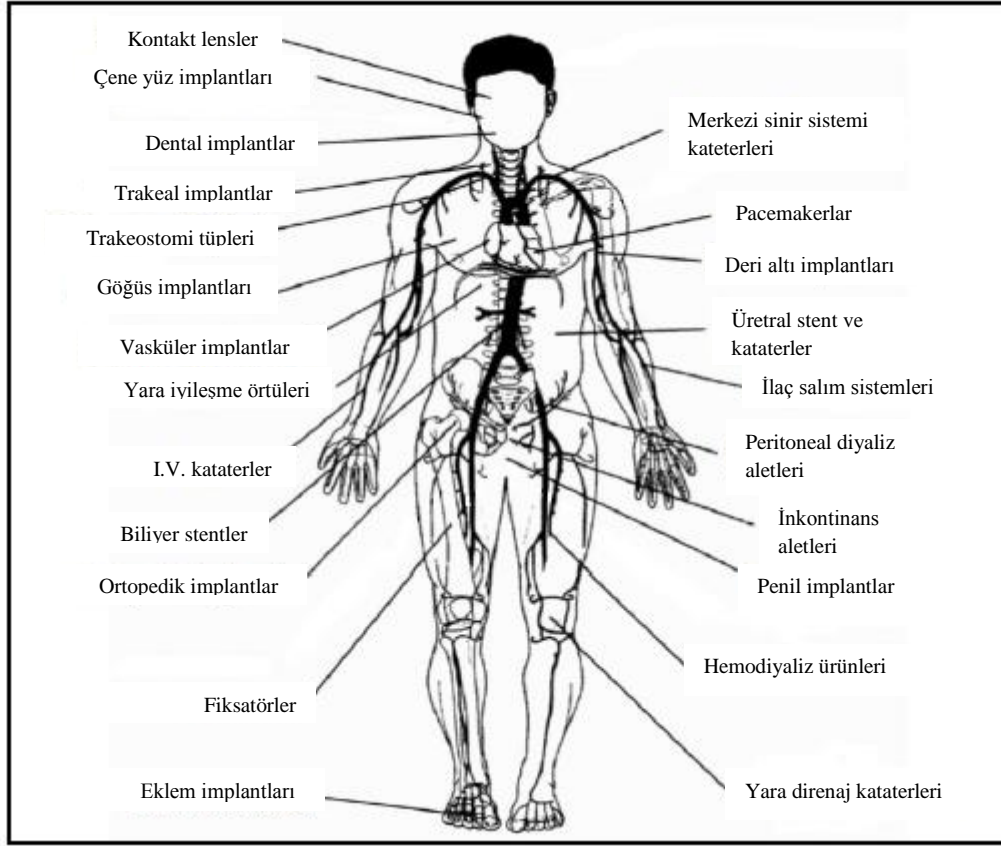
2. KAYNAK TARAMASI

2.1. Biyomalzemeler

Günümüzde uygulama alanı giderek artan güvenilir, etkin ve biyouyumlu olan biyomalzemeler, vücuttaki canlı doku veya organların fonksiyonlarını yerine getirmek ve desteklemek amacı ile kullanılan malzemelerdir ve belirli süre ile ya da sürekli olarak vücut sıvıları ile temas durumundadırlar (Pasinli ve Aksoy 2010).

Biouyumluluk kavramı ise biyomalzemelerin temasta oldukları vücut dokularına kimyasal, biyolojik, fiziksel olarak uyumu ve vücudun mekanik davranışına karşı gösterdiği ideal uyum olarak tanımlanabilmektedir. Biouyumluluğa sahip olan bir malzeme, kendisini çevreleyen dokular üzerinde pıhtı oluşumu, iltihaplanma gibi olumsuz etki yapmayan malzemedir (Güven 2014).

Metaller, seramikler, polimerler ve/veya bunların kompozitleri ve kaplamaları doku cevabı için değerlendirilmektedir. Hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat partiküllerinin, kemik rezorpsiyonunu arttıran sitokinler ve proteazların salgılanmasını uyarma kabiliyeti olduğu gösterilmiştir. Polimetilmetakrilat (PMMA), PLA ve/veya poliglikolit (PGA) biyomalzemeleri sert dokularda sıkça kullanılan polimerlerdir. Kullanılan bu polimerlerin biouyumluluklarını geliştirme konusundaki kapsamlı araştırmalar ve klinik uygulamalar devam etmektedir. Metal implantlar, aşınma sorununun üstesinden gelmek için geliştirilmelidir. Gelecekte kemik ve eklem replasmanı için metallerin daha az kullanılması beklenilmektedir (Yaszemski vd. 2004). Biyomalzemeler; seramikler, polimerler, metaller ve kompozit malzemeler olmak üzere 4 farklı gruba ayrılmaktadırlar (Pasinli ve Aksoy 2010).



Şekil 2.1. İnsan vücudunda kullanılan çeşitli implant ve cihazların gösterimi (Kalelioğlu 2015)

2.2. Biyomalzemelerin Tarihçesi

Bilinen ilk biyomalzeme, ketenin bir sütur materyali olarak kullanıldığı Mısır dönemine aittir (Quezon 2013). 21. yy.'a girdikten sonraki 10 yıl, biyomalzemeler; tıp, diş hekimliği ve biyoteknolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. 60 yıl öncesine kadar bugün düşündüğümüz gibi biyomalzemeler yoktu, “biyomalzeme” kelimesi kullanılmıyordu. Tıbbi cihaz üreticileri (Uzuvlar, kırık sabitleme aletleri, cam gözleri, diş dolguları ve cihazları), düzenlenmiş onaylama prosedürleri, biyoyuumluluk konusunda bir bilgi ve biyomalzeme üzerine akademik dersler yoktu. Biyomalzemelerin tarihini; tarih öncesi, kahraman cerrah dönemi, biyomalzeme/mühendislik cihazlarının tasarlanması ve modern çağ olmak üzere 4 döneme ayırmak mümkündür (Ratner vd. 2013). Biyomalzemelerin Pazar büyüklüğünün bugüne kadar yılda 9 milyar doları aştığı tahmin edilmektedir. En yaygın kullanılan tıbbi cihazlar arasında değiştirilebilir kalp kapaçıkları, sentetik vasküler greftler, kalça ve diz replasmanları ve kalp-akciğer makineleri yer almaktadır. Günümüzde, mühendisler ve bilimadamları biyomalzeme dünyasında, implant alanına biyolojik tepki vermeye yardımcı olmak için yapılan “akıllı” bir materyal ve herhangi bir ağrı olmaksızın lokal olarak uygulanabilen, enjekte edilebilir bir materyal geliştirmiştir. Biyomalzemelerin geleceğinin, gelecek nesil cihazların ve implantların vücuda tam olarak entegre olması ve hasar görmüş dokuların

çoğaltılmasına imkan tanıyabileceği “hücre ve moleküler biyoloji ve genetiğin detaylı bilgisine” dayandığı söylenmektedir (Quezon 2013).

II. DÜNYA SAVAŞI ÖNCESİ BİYOMALZEMELER

Uygarlık Öncesi

İnsan vücuduna biyolojik olmayan malzemelerin girişi tarih boyunca gerçekleşmiştir. Kennewick (Washington, USA) yakınlarında bulunan bir insan kalıntısının (bazı tartışmalarla birlikte) 9000 yıllık olduğu belirtilmiştir. Arkeologlar tarafından uzun boylu, sağlıklı ve aktif biri olarak tanımlanan bu kişi artık Güney Washington’a, kalçasına gömülmüş bir mızrak noktası ile bilinmiştir. Görünüşe göre iyileşmişti ve etkinliğini büyük oranda engellemiyordu. Bu bilinçli olarak yapılmayan implant, vücudun implante yabancı maddeleri ele alma kapasitesini göstermektedir. Mızraklar, modern biyomalzemelerle pek benzerlik göstermez ancak; aynı “tolere edilen” bir yabancı madde implantıdır. Deri içerisine yabancı bir maddenin girmesinin bir başka örneği de 5000 yıl öncesine dayanan dövme işlemidir. Karbon parçacıkları ve diğer maddeler muhtemelen klasik bir yabancı cisim reaksiyonu ortaya çıkarmıştır.

Eski Uygarlıklarda Dental İmplantlar

Yukarıda tarif edilen mızrak noktasının aksine diş implantları implant olarak tasarlanmış ve tarihin erken dönemlerinde kullanılmıştır. Maya halkı m.s. 600 yılında deniz kabuklarından inci şeklinde diş oluşturdu ve günümüzde temel olarak kemik içerisine düzgün entegrasyon yani osseointegrasyon olarak adlandırılan duruma ulaştılar. Benzer şekilde, Fransa’daki bir kadavrada yer alan işlenmiş demir diş implantı M.S. 200 tarihliydi. Bu implant da düzgün osseointegre olarak tanımlanmıştır. Bu prosedürlerin arkasında hiçbir malzeme bilimi, biyolojik anlayış ya da ilaç yoktu. Yine de başarıları (ve ömrü) etkileyicidir ve iki noktayı vurgulamaktadır; insan vücudunun bağışlayıcı doğası ve tarih öncesi dönemlerde bile, fizyolojik/anatomik fonksiyon kaybını implant ile gidermesidir.

Yapay Kalpler ve Organ Perfüzyonu

Milattan önce 4. yy.’da Aristo, kalbi vücudun en önemli organı olarak adlandırdı. Galen, dolaşım için damarların kalp ile bağlantılı olduğunu önermiştir. 1628 yılında, William Harvey yazısında kalp fonksiyonuna, nispeten modern bir bakış açısı benimsenmiştir. Kalbin bir pompa olarak değerlendirilmesi ile kalbi yapay bir pompa ile değiştirmenin düşünülmesi mantıklı bir fikir olarak görülmüştür. 1812 yılında Fransız fizyolog Le Gallois, organlara kan pompalayarak onların hayatta tutulabileceği fikrini ifade etmiştir. 1828’den 1868’e kadar pompalarla organ perfüzyonu üzerine birtakım deneyler yapılmıştır. 1881’de Etienne-Jules Marey öncelikle kalbin atışını incelemeye yönelik yapay bir kalp cihazı tanımlamıştır. 1950’lerin ortalarında Dr. Paul

Winchell, yapay bir kalbi patentlemiştir. 1957 yılında, William Kolff ve bilimadamlarından oluşan bir ekip, hayvanlarda yapay kalbi test ettiler.

Kontakt Lensler

1508 yılında Leonardo Da Vinci, kontakt lens kavramını geliştirdi. Rene Descartes, 1632 yılında kornea kontakt lens fikrini ve 1827 yılında Sir John F. W. Herschel bir cam merceğin gözü koruyabileceği fikrini öne sürmüştür. Adolf Gaston Eugen Fick bir optometristtir ve O'nun buluşlarından biri (yaklaşık 1860) muhtemelen başarılı olan ilk cam kontakt lensdir. Adolf Gaston, hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde kontakt lensleri denemiştir. 1936-1948 yılları arasındaki dönemde, öncelikle poli (metil metakrilat) (PMMA) plastik kontakt lensler geliştirilmiştir.

Biyouyumluluk ile İlgili Temel Kavramlar

1950 yılından önceki çoğu implant, biyouyumluluk ve sterilizasyon konusundaki zayıf anlayış nedeniyle düşük başarı olasılığına sahip olmuştur. Biyouyumluluğa katkıda bulunan faktörler; implantın kimyası, süzülebilirliği, mekanik özellikleri ve tasarımıdır. Özellikle metallerle yapılan önceki çalışmalar, gözlenen biyolojik reaksiyonu açıklamak için kimyadan gelen fikirlere odaklanmıştır.

İmplant malzemesinin in-vivo biyoreaktivitesini değerlendiren ilk çalışma H. S. Levert (1829) tarafından yapılmıştır. Köpeklerde, altın, gümüş, kurşun ve platin numuneleri incelenmiş ve özellikle de platinin yüksek tolere edilebilirliğe sahip olduğu bulunmuştur. 1886 yılında nikel kaplı çelik sacın nikel kaplı vidalı kemik sabitleme vidaları incelenmiştir. 1924 yılında, A. Zierold köpeklerde çeşitli materyallere doku reaksiyonu üzerine bir çalışma yapmıştır. Demir ve çeliğin hızla aşınması nedeniyle bitişik kemiğin rezorpsiyonuna yol açtığı bulunmuştur. Bakır, magnezyum, alüminyum alaşımı, çinko ve nikel, çevresindeki dokuların rengini bozmuştur. Altın, gümüş, kurşun ve alüminyum tolere edilmiş fakat mekanik olarak yetersiz görülmüştür. Bir Co-Cr-Mo alaşımı olan stellite, iyi tolere edilmiş ve mekanik yönden güçlü bulunmuştur. 1926 yılında. M. Large, molibden içerikli 18-8 paslanmaz çelik ile gösterilen inert'lüğü belirtmiştir. 1929 yılında, %65 Co-%30 Cr-%5 Mo içeren Vitallium alaşımı geliştirilerek diş hekimliğinde başarı ile kullanılmıştır. 1947'de, J. Cotton, titanyum ve alaşımların tıbbi implant uygulamaları için olası kullanımını tartışmıştır.

Plastiklerin implant malzemesi olarak kullanım geçmişi, 1940'lardan önce çok az plastiğin olması nedeniyle metal kadar geriye uzanmamaktadır. Modern bir sentetik polimer olan naylonun bir dikiş olarak kullanılması şeklinde implantasyonu üzerine ilk makale 1941 yılında çıkmıştır. 1940'lı yılların başında, implante PMMA ile naylon arasındaki reaksiyonu tartışan makaleler ortaya çıkmıştır. Sentetik implant malzemesi olarak polietilen üzerine ilk yayın 1947 yılında yayınlanmıştır. Yayın, yeni bir yüksek basınç polimerizasyon tekniği kullanarak polietilen üretiminin 1936 yılında başladığını dikkat çekmektedir. Bu işlem, başlatıcı kısımlardan ve diğer katkı maddelerinden

arındırılmış polietilen üretimini mümkün kılmıştır. Ingraham ve arkadaşları, implantasyon üzerine iyi sonuçlar almışlar ve bu sonuçları kullandıkları polimerin yüksek saflığına bağlamışlardır.

II. DÜNYA SAVAŞI'NDAN MODERN ÇAĞA

1. Dünya Savaşı sırasında ve özellikle savaşın sonunda, yeni geliştirilen yüksek performansa sahip seramik, metal ve özellikle polimerik malzemeler savaş zamanı kısıtlanmasından sonra barış zamanı kullanılabilir hale geçmiştir. Bu dayanıklı, inert malzemelerin kullanım olanakları, hastalıklı veya hasar görmüş vücut parçalarının değiştirilmesi ihtiyacı nedeniyle cerrahların oldukça ilgisini çekmiştir. İlk biyomalzemeler arasında, silikonlar, poliüretanlar, PMMA, titanyum ve paslanmaz çelik yer almaktadır. 2. Dünya Savaşı'ndan hemen sonra cerrahlar, bilim insanları ve mühendislerle iş birliği yapılması yönünden çok emsal oluşturmuştur. “Kahraman Cerrah” terimi, cerrahın hayatı tehlikede olan bireye destek olması ve bireyin hasarlı dokularını onarmak için büyük bir teknolojik ve profesyonel sıçrayış yapmaya istekli olması bakımından yerinde bir tabirdir.

İntraoküler Lensler

Plastik intraoküler lens (IOL) mucidi Sir Harold Ridley, biyouyumluluğun günümüzde kabul gören fikirleriyle uyumlu olan implantların biyolojik reaksiyonunu doğru ve hızlı bir şekilde gözlemlemiştir. 2. Dünya Savaşı'ndan sonra, Spitfire ve Hurricane savaş uçaklarındaki parçalanmış saçaklardan plastik parçacıkları ile istemeden gözlerine yerleştirilen havacıları inceleme fırsatı bulmuştur. Bu havacıların çoğunda savaştan yıllar sonra plastik parçaları bulunuyordu. O dönemdeki geleneksel bakış açısı, insan vücudunun yabancı cisimleri, özellikle de gözlerde tolere edemeyeceği şeklindedir. Göz, ilginç bir implant alanıdır; çünkü göz içerisindeki reaksiyonu gözlemek için şeffaf bir pencereden izleme imkanı tanımaktadır. Ridley bunu yaptığında, parçacıkların daha fazla olumsuz reaksiyon göstermek yerine iyileşme kaydettiğini gözlemledi. Günümüzde, önemli bir iltihap ve tahriş olmaksızın süregelen iyileşme “biyouyumluluk” olarak tanımlanmaktadır. Bu gözlem üzerine Ridley, plastik kapakların kaynağı, PMMA'nın izini sürmüştür. Bu malzemeyi insanlarda katarakt nedeniyle bulutlanmış lensleri gözden uzaklaştırarak yerine kullanılacak IOL'i bazı denemelerden sonra imal etmek için kullanmıştır. İnsan üzerinde ilk implantasyon 29 Kasım 1949 yılında gerçekleştirilmiştir. Uzun yıllar boyunca Ridley, büyük tartışmaların merkezi olmuştur çünkü gözlerdeki yabancı maddelerin implante edilmesine yönelik konuşan dogmaya itiraz etmiştir. Bu tartışmalardan dolayı, bu endüstrinin ortaya çıkışı hızlı olmamıştır ta ki 1980'lerin başlarında IOL'ler biyomedikal cihaz pazarında büyük bir güç haline gelene kadar. Ridley'in ayrıntılı gözlem, yaratıcı, sürekli ve cerrahi yeteneği 1940'ların sonunda, bu lenslerin insanlara yılda 7.000.000'dan fazlasının uygulandığı bir endüstriye dönüşmüştür.

Kalça ve Diz Protezleri

İlk kalça replasmanı muhtemelen 1891 yılında Alman bir cerrah olan Theodore Gluck tarafından gerçekleştirilmiştir; ancak başarılı olmamıştır. Kalça protezleri için 1920-1950 yılları arasında birçok girişimde bulunulmuştur. 1925 yılında, cerrah M. N. Smith Petersen kalça eklemının topunun yerine uygun olacak bir cam yarı-küre kullanımını keşfetmiştir. Bu da zayıf dayanıklılık nedeniyle başarısız olmuştur. Kobalt-krom alaşımları ve paslanmaz çelik, bunların çeşitleri mekanik özelliklerin geliştirilmesi bakımından sundukları imkan nedeniyle araştırma konusu olmuştur. 1938 yılında, Paris, Robert ve Jean'in Judet kardeşleri kalça protezi için akrilik bir yüzey araştırdı; ancak gevşeme eğilimi gösteriyordu. Hızlı fikse olabilme özelliği gösteren dental akriliklerin protezlere yapıştırılması fikri Dr. Edward J. Haboush tarafından 1953 yılında geliştirilmiştir. 1956 yılında ise McKee ve Watson Farrar, yerinde güçlendirilmiş asetabular metal çanak (cup) ile "total" bir kalça geliştirmişlerdir. Femoral kök, top başı ve plastik asetabular çanakların eklem replasmanında hasar görme problemine makul bir çözüm olduğu kanıtlanmıştır. 1958 yılında Dr. Charnley, aşınma nedeniyle kötü sonuçları olan teflon asetabular çanak kullanmıştır. 1961 yılına geldiğinde ise, yüksek molekül ağırlıklı bir polietilen çanak kullanılarak başarı oranı daha da yükseltilmiştir. Dennis Smith, Dr. Charnley'e diş topluluğunda geliştirilen PMMA çimentolarını sunarak ve kalça replasmanında kullanımı için bu çimentoları optimize ederek kalça protezinin geliştirilmesine önemli bir katkıda bulunmuştur. Total diz replasmanları, kalça protez teknolojisinin temellerini ödünç aldı, 1968-1972 yıllarında Frank Gunston ve John Insall'in öncülük ettiği başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Dental İmplantlar

1809 yılında, Maggiolo temiz ekstraksiyon oyuklarına altın bir implant yerleştirmiştir. Bunun iyileşmesine izin verdikten sonra, ona diş eklemiştir. Bu modern diş implant prosedürlerine oldukça büyük benzerlikler göstermektedir. 1887'de bu prosedür platin post ile kullanılmıştır. Altın ve platin uzun vadede zayıf sonuçlar vermiştir bu nedenle bu prosedür asla kabul görmemiştir. 1937 yılında Venable, bu implantlar için cerrahi Vitalyum ve Co-Cr-Mo alaşımı kullanmıştır. Ayrıca 1937 yılı civarında, Harvard'da Strock, başarılı ilk implant olan vida tipli vitalyum implantı kullanmıştır. Cerrahi prosedür ve implant tasarımında birçok gelişme yaşanmıştır. 1952 yılında, rastlantı sonucu bir keşif gerçekleşmiştir. İsveç'in Lund Üniversitesinde ortopedi cerrahı Per Ingvar Branemark, iyileşme reaksiyonlarını gözlemlemek için tavşan kemiğine deneysel bir kafes yerleştirmiştir. Kafes, kemiğe vidalanan bir titanyum silindirdi. Birkaç ay süren deneyi tamamladıktan sonra, titanyum aletini çıkarmaya çalıştı ve kemiğe sıkıca entgre olduğunu keşfetti. Dr. Branemark bu olguyu "osseointegrasyon" olarak adlandırmış ve titanyum implantların cerrahi ve diş prosedürlerine uygulanmasını araştırmıştır. Aynı zamanda, diş implantasyonu için düşük etkili cerrahi protokoller geliştirerek doku nekrozunu azaltıp, iyi sonuçların elde

edilme olasılığını arttırmıştır. Günümüzde, çoğu implant ve birçok diğer ortopedik implantlar titanyum ve alaşımlarından oluşmaktadır.

Yapay Böbrek

1910 yılında, Johns Hopkins Üniversitesi'nde kandan toksinleri atmaya yönelik ilk girişimler John Jacob Abel tarafından yapılmıştır. Deneyler insan kanıyla yapılmıştır ve insan üzerinde bu işlemi uygulamak mümkün olmamıştır. 1943 yılında, Hollanda'da Willem Kolff bir diyaliz sistemi kurmuştur. Böbrek yetmezliği ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Kolff, fikirlerini Amerika Birleşik Devletleri'ne taşıdı ve Cleveland Clinic'te yapay bir böbrek geliştirmiştir. Böbrek diyalizindeki önemli ilerlemeler Washington Üniversitesi'nde Dr. Belding Scribner tarafından yapılmıştır. Scribner, diyaliz tedavileri için kan dolaşımına rutin bir şekilde erişmek için yöntem geliştirmiştir. Birkaç tedaviden sonra kana erişim yerleri tükenmiştir ve daha ileri bir diyaliz mümkün olmamıştır. Scribner, yeni plastik Teflon®'u duyduğunda kanı, kan damarlarına nasıl atacağını öngörmüştür. Yapay böbrek için önemli katkılar, Kimya mühendisliği profesörü Les Babb tarafından yapılmıştır ve Scribner ile birlikte çalışarak diyaliz performansını geliştirmiş ve diyaliz sıvısı için orantılı bir karıştırıcı icat etmiştir.

Yapay Kalp

Willem Kolff, aynı zamanda yapay kalp öncülerindedir. İlk yapay kalbi 1957 yılında bir köpeğe implante etmiştir. 1953'te John Gibbon tarafından kalp-akciğer makinesi keşfedilmiş; ancak bu sadece açık kalp ameliyatı gibi akut tedavi için kullanışlı bulunmuştur. 1964 yılında, Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü (NIH), 1970 yılına kadar toplam yapay bir kalp hedefi belirlemiştir.

Göğüs İmplantları

Göğüs implantı, göğüs büyütme işlemi için memeye doğrudan madde enjeksiyonuyla elde edilen zayıf sonuçlara ulaşarak gelişmiştir. 1960'larda Kaliforniya ve Utah, silikon enjeksiyonlarını kriminal bir suç olarak sınıflandırmıştır. 1950'li yıllarda göğüs protezleri olarak poli (vinil alkol) süngerler yerleştirilmiştir ancak bu sonuçlar da zayıf bulunmuştur. Texas Üniversitesi plastik cerrahi bölümünden Thomas Cronin ve Frank Gerow 1960'li yılların başında, silikon jel ile dolu bir silikon kabuğa ilk silikon göğüs implantını icat etmiştir. Bu cihazın yıllar içerisinde birçok varyasyonu denenmiş ve cihaz poliüretan köpük ile kaplanmıştır. Göğüs implantının bu biçiminin bazı problemlere sahip olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, temel silikon kauçuk-silikon jel göğüs protezleri performans açısından kabul edilebilir nitelikte olmuşlardır.

Vasküler Greftler

Cerrahlar, hasarlı ve hastalıklı kan damarlarını onarmak için uzun süre yöntem ve malzemelere ihtiyaç duymuşlardır. Yüzyılın başlarında Dr. Alexis Carrel, 1912'de tıp dalında Nobel Ödülünü kazandığı bir kan damarı anastomoz (dikiş) yöntemleri

geliştirmiştir. 1942 yılında Blackmore, Savaş nedeniyle yaralanan askerlerdeki arteriyel kusurları kapatmak için Vitalyum metal boruları kullanmıştır. Columbia Üniversitesi cerrahi stajyeri Arthur Voorhees, 1947 yılında otopsi sırasında dokunun, bir laboratuvar hayvanının içinde bırakılan ipek dikiş etrafında büyüdüğünü farketmiştir. Bu gözlem, bir kumaş tüpün vücudun dokuları tarafından nüfuz edilerek iyileşebileceği fikrini uyandırmıştır. Protez vaskülerin ilk implantasyonu 1952 yılında yapılmıştır.

Stentler

Kısmen tıkanmış koroner arterler anjinaya, azalmış kalp işlevselliğine ve sonuç olarak arter tıkanığında kalp kasının bölgesel bir bölümünün ölmesine yol açmaktadır. Bypass operasyonları vücudun bir başka bölümünden damarın bir bölümünü alır ve tıkanmış koroner arteri temiz bir kanalla değiştirir, bu büyük bir ameliyattır, hasta için sert ve pahalıdır. İnsan koroner arter anatomisine uygun olan 3 mm çaplı sentetik vasküler greftler tromboz olur ve bu nedenle kullanılamaz. Başka bir seçenek ise perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA)'dir. Bu prosedürde, bir balon, kateterle koroner artere dağıtılır ve ardından tıkanmış damarın lümenini açmak için şişirilmektedir. Koroner arter stentinin icadı, PTCA sonrasında lümeni açık tutan genişletilebilir bir örgü yapısına sahip yapısı ile, koroner tıkaçıcı hastalığın tedavisinde devrim yaratmıştır.

Kalp Pilleri

1820-1880 döneminde elektrik şoklarının kalp atışını modüle ettiği bilinmekteydi. 1949 yılında Kanadalı elektrik mühendisi John Hopps, hipotermi üzerine araştırma yaparken ilk kalp pilini icat etmiştir. Hopps'un keşfi ile kalp atışı durduysa, elektrikle yeniden başlatılabilirdi. Bu, Hopps'un 1950 yılında bir vakum tüpü kalp pili keşfetmesine yol açtı. Paul M. Zoll 1952 yılında "Electrodyne Company" ile bir kalp pili geliştirmiştir. Cihaz küçük bir mikrodalga fırın boyutunda olup, harici akım ile güçlendirilmiştir, göğüse yerleştirilen elektrotlar kalbi harekete geçirmiştir. Bu terapi ağrı ve yanıklara sebep olmuş ancak kalp ritmine ayak uydurabilmiştir.

1957-1958 döneminde, Medtronics Inc.'in kurucusu Earl E. Bakken, kalp cerrahı Dr. C. Walton Lillehei'nin isteği üzerine ilk takılabilir transistörlü (dış) kalp pilini geliştirmiştir.

1959'da ilk tamamen yerleştirilebilir kalp pili, mühendis Wilson Greatbatch ve kardiyolog W.M Chardack tarafından geliştirilmiştir. Kalp pili, vücut sıvılarının inaktif edilmesini önlemek için epoksi ile kaplanmıştır.

Kalp Kapakçıkları

Protez kalp kapağının gelişimi, kalp cerrahisindeki gelişmelere paralel olarak ilerleme kaydetmiştir. Charles Hufnagel 1952'de, kalbe PMMA tüp ve naylon ball (bilye) içeren bir kapakçık implante etmiştir. Bu operasyon temelde başarısız olmuştur;

ancak kalp cerrahlarına kapakçık protezi ameliyatının mümkün olabilirliği konusunda ilham vermiştir. Gibbon tarafından 1953 yılında kalp-akciğer makinesinin geliştirilmesi, protez kalp kapakçığının evriminde bir sonraki aşamaya geçilmesine olanak tanımıştır. Silikon bilye ve PMMA kafesten (daha sonra paslanmaz çelik bir kafes ile değiştirilen) oluşan bir kapakçık tasarımı kullanarak, 1960 yılında cerrah Albert Starr tarafından insanda mitral kapakçık replasmanı yapılmıştır. Kapakçık, mühendis Lowell Edwards tarafından icat edilmiştir. Kalp kapakçığı, 1858 yılında icat edilen bir şişe kapağının tasarımına dayanıyordu. Starr-Edwards kapakçığından önce, 3 aydan uzun süre protez kalp kapakçığı ile yaşayan insan olmamıştır. Starr-Edwards kapakçığının insanlar üzerinde başarılı olduğu görülmüştür. O dönemde kalp kapakçığı konusundaki başlıca sorunlar tromboz olayı ve dayanıklılık konusu olmuştur. 1969 yılında, Warren Hancock, glutaraldehit ile muamele edilmiş domuz kapakçığı formuna dayalı ilk yaprak dokulu kalp kapakçığını geliştirmeye başlamıştır ve Warren Hancock'un şirketi ve ürettiği kapakçık 1979 yılında Johnson& Johnson tarafından satın alınmıştır.

İlaç İletimi ve Kontrollü Salınımı

Tarihin büyük bölümünde ilaçlar oral yoldan ya da hipodermik şırınga ile verilmiştir. Genellikle, ilacın vücuda alınma hızını ayarlama başarısı yoktu. 1949'da Dale Wurster, hap ve tabletlerin kapsüllenmesine izin veren ve şimdi serbest bırakma oranını yavaşlatan Wurster prosesi'ni keşfetmişlerdir.

Dr. Folkman, boyaların silikon kauçuğa derinlemesine nüfuz ettiğini belirtmiş ve bu durumu gözönüne alarak uyuşturucuların aynı şeyi yapabileceğini öngörmüştür. İzoproterenol (kalp bloğunu tedavi etmek için kullanılan bir ilaç)'ü silikon tüplere sokmuş ve köpeklerin kalplerine implante etmiştir. Salınımında gecikme olduğuna dikkat çekmiş ve aynı fikri doğum kontrol steroidi iletimi için uygulamıştır. Bu gelişmeyi patentsiz Dünya Popülasyon Kurulu'na bağışlamıştır. Bir girişimci ve kimyager olan Alejandro Zaffaroni, Folkman'ın çalışmasını duymuş ve bu fikri ilaç endüstrisinde geliştirmek için 1970 yılında Alza (orijinal ismi Pharmetrics) olan bir şirketi piyasaya sürmüştür. Şirket, kontrollü salınım için yeni polimer türleri ile aynı zamanda yeni iletim stratejileri geliştirmiştir. Alza, günümüzde oldukça önemli olan bu alanda lider bir konuma ulaşmıştı.

TASARLANAN BİYOMALZEMELER

Kahraman cerrah dönemi biyomalzemelerinden farklı olarak, medikal aletler üretmek için büyük ölçüde satışa hazır malzemeler kullanıldığında, biyomalzeme uygulamaları için özel olarak tasarlanmış malzemelerin gelişiminin 1960'larda olduğu görülmektedir.

Silikonlar

Silikonlar olarak bilinen polimer sınıfı yıllarca araştırılmış olmasına rağmen, 1940'ların başında, GE'nin Eugene Rochow'unun katalizörlerin varlığında metil kloridin silikon ile reaksiyona girmesiyle ticari silikonların büyütülmesi ve imal edilmesine öncülük etmesi başlamıştır. İlk silikon implantasyon işlemi Lahey tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu materyallerin tıbbi kullanım potansiyeli bundan kısa bir süre sonra gerçekleşmiştir. 1954 yılında silikonlar üzerine yazılan bir kitapta, toksikolojik çalışmalar McGregor'a insanların vücutlarına alabilecekleri silikon miktarlarının tamamen masum olduğu düşüncesini önermiştir. Silikon kaplı kauçuk gridler de bir diyaliz membranını desteklemek için kullanılmıştır.

Poliüretanlar

Poliüretan 1937 yılında Almanya'da Otto Bayer ve meslektaşları tarafından üretilmiştir. Poliüretanların kimyası esasen geniş bir skalada sert plastikler, esnek filmler veya elastomerler gibi sentetik seçenekler sunmaktadır. İlginçtir ki, bu, kovalent çapraz bağlanma olmaksızın kauçuk esnekliği sergileyen ilk polimer sınıfı olarak tanımlanmıştır. 1959'un başında kalp kapakçıkları gibi biyomedikal uygulamalar için poliüretanlar araştırılmıştır. 1960'ların ortalarında 37°C'de biyolojik çözeltide hem yüksek biyouyumluluk hem de olağanüstü esnek ömre sahip poliüretan sınıfları geliştirilmiştir.

Teflon®

1938 yılında, DuPont kimyageri Roy Plunkett oldukça inert bir polimer olan Teflon® (politetrafluoroetilen) (PTFE)'u keşfetti. William L. Gore ve eşi Vieve 1958'de tel yalıtımında Teflon® uygulaması için bir şirket kurmuştur. 1969 yılında oğulları Bob, eğer ısıtılmış ve gerilmişse Teflon®'un dikkat çekici fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip gözenekli bir zar oluşturduğunu bulmuşlardır.

Hidrojeller

Dünyadaki yaşamın başlangıcından beri hidrojeller doğada bulunmaktadır. Jelatin ve agar da bilinmekle beraber, eski insanlığın tarihinden beri çeşitli uygulamalar için kullanılmıştır. DuPont bilim adamları 1936 yılında son zamanlarda sentezlenen metakrilik polimerler üzerine bir makale yayınlamışlardır. Bu yayında, poli (2-hidroksietil metakrilat) (HEMA)'den bahsedilmiştir. Kısaca sert, kırılğan, camsı bir polimer olarak tanımlanmış ve önemi gözardı edilmiştir. Bu bildiriden sonra, 1960 yılına kadar, poli HEMA aslında unutulmuştur. Wichterle ve Lim, HEMA monomerinin ve çapraz bağlantı ajanının su ve diğer çözücülerin bulunduğu ortamlarda polimerizasyonunu bir "Doğa" dergisinde yayınlamışlardır. Kırılğan bir polimer yerine yumuşak, suda şişen, elastik, berrak bir jel elde edilmiştir. Bu yenilik, yumuşak kontakt lens endüstrisine ve günümüzde bildiğimiz modern biyomedikal hidrojel alanına yol

açmıştır. Hidrojellere olan ilgi ve hidrojel uygulamaları yıllar boyunca hızlı ve sürekli bir şekilde büyümeye devam etmiştir.

Hidrojellere ait eski uygulamalar arasında, elektroforez için akrilamid jel, implant olarak poli (vinil alkol) gözenekli süngerler, soft kontakt lensler için birçok hidrojel formülasyonu ve hücre enkapsilasyonu için aljinat jeller sayılabilmektedir.

Poli (Etilen Glikol)

Yüksek molekül ağırlıklı formunda poli (etilen oksit) (PEO) olarak da adlandırılan poli (etilen glikol) (PEG), özellikle zincirler çapraz bağlı olduğunda bir hidrojel olarak kategorize edilebilmektedir. Bununla birlikte, PEG'in birçok başka uygulaması ve implementasyonu mevcuttur ve günümüzde çok yaygın şekilde kullanılmaktadır.

PEG'in yaşayan canlı organizmalarla gösterdiği düşük reaktivite ve yağda çözünen hormonların intravenöz olarak uygulanması amacıyla olası bir araç olarak incelendiğinde 1944 yılından beri bilinmektedir. Frank Davis ve meslektaşları, 1970'lerin ortalarında, enzimlere ve proteinlere PEG zincirleri bağlandığında, PEG'li olmayan biyomoleküllerden çok daha uzun süreli fonksiyonel bulunma sürelerine sahip olduklarını keşfetmişlerdir. MIT profesörü Edward Merrill, literatürden "çeşitli kanıt bulguları"na dayanarak, yüzey immobilize PEG'in protein ve hücre alımına direnç göstereceği sonucuna varmıştır. PEG'lerin biyomedikal problemlerin geniş aralığına uygulanması Huntsville, Alabama Üniversitesi'nden Dr. Milton Harris'in sentetik kimya gelişmeleriyle önemli ölçüde hızlanmıştır.

Poli (Laktik-Glikolik Asit)

1833 yılında keşfedilmiş olmasına rağmen, 1960'ların başında siklik laktit monomerden gelen anyonik polimerizasyon ile, mümkün olan Dacron'a kıyasla mekanik özelliklere sahip malzemeler üretilmiştir. Tıpta poli (laktik asit) uygulaması üzerine ilk yayın Kulkarni ve arkadaşlarına aittir. Bu ekip, implantasyon sonrası kobay veya sıçanlara bulaştırılmış ve organizmalar tarafından iyi tolere edilmiş ve polimerin yavaş yavaş bozunduğunu göstermiştir. Cutright ve ark. Ortopedik fiksasyon için bu polimeri ilk uygulayan kişiler olmuşlardır. Polik (glikolik asit) ve laktik ve glikolik asit kopolimerleri daha sonra geliştirilmiştir. Bu aileye ait polimerlerin ilk klinik uygulamaları Joe Frazza and Ed Schmitt at David & Geck'nin çalışmalarına dayanmaktadır. Glikolik asit/laktik asit polimerleri aynı zamanda ilaçların ve proteinlerin kontrollü salımı için yaygın olarak uygulanmıştır. Profesör Robert Langer'in MIT'deki ekibi, doku mühendisliği için gözenekli yapı iskelesi şeklinde bu polimerlerin geliştirilmesinde öncü olmuşlardır.

Hidroksiapatit

Hidroksiapatit, kemikte iyileşme sağlamak için en çok çalışılan malzemelerden biri olmuştur. Doğal olarak oluşan bir mineraldir, kemiğin bir bileşenidir ve tıpta geniş uygulama alanı olan, sentezlenebilen bir malzemedir, kolayca toz haline getirilebilmektedir. Bu maddenin biyomedikal uygulamalarını tanımlayan ilk yayınlardan biri Levitt ve ark. (1969)'na aittir.

Titanyum

Amatör bir kimyager olan William Gregor, 1791'de, yerel bir nehirden ilmenit olarak bilinen cevherin çıkarılması için bir mıknaş kullanmıştır. Daha sonra, hidroklorik asit ile bu siyah tozdan demiri ekstrakte etmiş ve titanyumun saf olmayan oksit kalıntısını elde etmiştir. II. Dünya Savaşı'nın sonunda, titanyum metalurji yöntemleri ve titanyum materyalleri, askeri uygulamadan barış zamanında kullanıma geçmiştir. 1940 yılına kadar, titanyum implantlarla verimli sonuçlara ulaşılmıştır. Kemik doku implantları konusunda titanyum kullanımındaki en büyük gelişme Brånemark'ın osseointegrasyon fikri olmuştur.

Biyocam

Profesör Larry Hench ve arkadaşları tarafından geliştirilen biyocam, kemiğe sorunsuz bir şekilde bağlanabilen tamamen sentetik ilk malzemelerden biridir. 1969 yılında, sınır miktarda Ca ve P iyonları içeren silikat bazlı camların ve cam seramiklerinin kemik tarafından reddedilmeyeceği hipotezini test etmek için finanse edilmiştir. Kasım 1969'da Hench, küçük dikdörtgen şekilli yaptığı 45S5 cam (44.5 ağırlık% SiO₂) olarak adlandırdığı nesneyi, Ted Greenlee, Florida Üniversitesi'nde Ortopedik Cerrahi Yardımcı Doçent, Gainesville'de VA Hastanesi'ndeki sıçan femurlarına nakletmiştir. Böylelikle biyocam doğmuş ve ilk kompozisyonu incelenmiştir. Hench tarafından yüzey analiz cihazları kullanılarak yapılan daha sonraki çalışmalar, biyolojik sıvıların yüzeyinin, silikat bakımından zengin bir bileşimden, fosfat açısından zengin bir yapıya, muhtemelen hidroksiapatite dönüştüğünü göstermiştir.

MODERN ÇAĞ (MODERN BİYOLOJİ VE MODERN MALZEMELER)

Biyomalzeme tarihinde modern çağın, spesifik biyolojik reaksiyonları kontrol etmek üzere tasarlanan biyomalzemelerin, modern biyolojideki hızlı gelişmelerden kaynaklandığı bilinmektedir. 1960'lı yıllarda, biyomalzeme alanları temel ilkelerini ortaya koyarken hücre yüzeyi reseptörleri, büyüme faktörleri, protein ekspresyon ve fenotipi nükleer kontrolü, hücre bağlanma proteinleri, kök hücreler ve gen iletimi gibi fikirler, ya tartışmalı gözlemler olarak kalmış ya da henüz keşfedilmemiştir. Böylece, alanda ileri gelenlerin bu fikirler ışığında malzeme tasarlayamamış olmaları muhtemel olmuştur. Benzer şekilde, faz ayırma, anotlama, kendi kendine montaj, yüzey modifikasyonu ve yüzey analizi gibi malzeme bilimindeki yeni fikirler, biyomalzeme

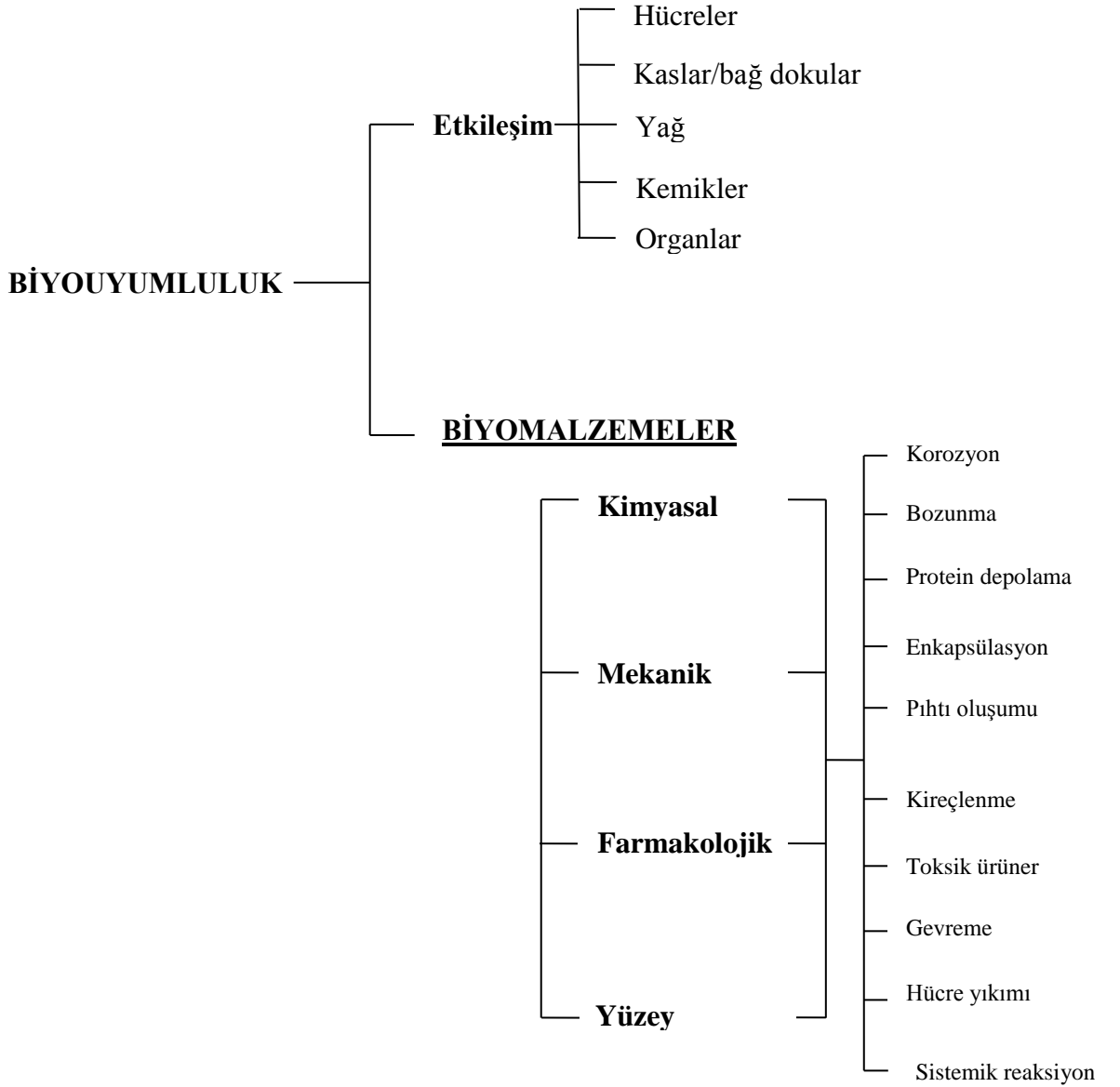
bilimcilerin kelime dağarcığına hızla asimile edilmiştir. Günümüzde gördüğümüz biyomalzeme biliminin aşamalarını oluşturmak için kullanılan biyomalzeme literatüründeki birkaç önemli fikirden bazıları şu şekilde listelenebilir (Ratner vd. 2013);

- Protein adsorpsiyonu
- Biyospesifik biyomalzemeler
- Leke tutmayan (Non-fouling) malzemeler
- İyileşme ve yabancı cisim reaksiyonu
- Kontrollü salınım
- Doku mühendisliği
- Rejeneratif tıp
- Nanoteknoloji

2.3. Biyomalzemelerin Sahip Olması Gereken Özellikler

Biyomalzeme, cihazların bir parçasını veya vücudun bir işlevini güvenli, güvenilir, ekonomik ve fizyolojik olarak kabul edilebilir bir şekilde değiştirmesi için kullanılan herhangi bir malzeme olarak tanımlanabilir. Bir hastalık veya yaralanmanın tedavisinde çeşitli cihazlar ve malzemeler kullanılır. Yaygın olarak kullanılan örnekler arasında dikişler, diş dolguları, iğneler, kateterler, kemik plakaları vb. yer alır. Bir biyomalzeme, yaşayan bir sistemin bir parçasını değiştirmek veya canlı doku ile yakın temas içinde işlev görmek için kullanılan sentetik bir malzemedir. Clemson Üniversitesi Biyomateryaller Danışma Kurulu, biyomalzeme kavramını “canlı sistemlerde implantasyon için veya sistemlere dahil edilmek üzere tasarlanmış sistemik ve farmakolojik olarak inert bir madde” olarak tanımlanmıştır. Biyomalzemeleri kullanmanın temel nedeni, vücuttaki doğal canlı dokuların ve organların işlevini yeniden sağlayarak insan sağlığını geliştirmek olduğu için, biyolojik materyallerin özellikleri, işlevleri ve yapıları arasındaki ilişkileri anlamak oldukça önemlidir. Dolayısıyla, biyomalzemeler konusundaki çalışmaların üç yönü düşünülebilir: biyolojik materyaller, implant materyalleri ve vücuttaki ikisi arasındaki etkileşim. Bir biyomateryal veya bir implantın başarısı, implantın özellikleri ve biyouyumluluğu, alıcının sağlık durumu ve cerrahın yetkinliği olmak üzere üç büyük faktöre bağlıdır. Bir kemik plakasının bir kazadan sonra kırık bir femurun stabilize edilmesi için karşılaması gereken özellikleri inceleyerek bir implant için gereklilikler göz önüne alındığından, bunlar;

- Plakanın doku yüzeyine yani biyouyumluluğa kabülü
- Farmakolojik yönden kabul edilebilirlik (toksik olmayan, alerjik olmayan, immünojenik olmayan, kanserojen olmayan vb.)
- Kimyasal olarak inert ve kararlı olma (zamana bağlı bozulma yok)
- Uygun mekanik dayanım
- Uygun yorulma ömrü
- Uygun ağırlık ve yoğunluk
- Büyük ölçekli üretim için nispeten ucuz, tekrarlanabilir ve kolay imal edilebilir olma (Park ve Lakes 2007).



Şekil 2.2. Biyouyumluluğun şematik gösterimi (Park ve Lakes 2007).

Biyouyumluluk, doku onarımı için klinik uygulamalarda biyomalzemelerin fizibilitesini değerlendirmek için yaygın şekilde kabul gören bir kavramdır. Ancak, immünoloji ve biyoloji biliminin gelişmesiyle birlikte biyouyumluluk kavramı, mükemmel biyomalzemelerin sahip olması gereken bazı önemli özellikleri tanımlamada sınırlamalar getirmektedir. Örneğin, biyomalzemelerin biyo-uyumluluğuna ilişkin çoğu araştırma sadece bir tür hücre kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hidroksiapatit

partikülleri iyi bir biyouyumluluğa sahiptir, çünkü osteoblastların proliferasyonunu ve osteojenik ilişkili protein/gen ekspresyonunu desteklemektedirler. Bununla birlikte, insan vücudundaki karmaşık ortam nedeniyle çok sayıda hücre, doku veya organ üzerinde bulunur. Örneğin kemikte, osteoblastlar, osteoklastlar, kök hücreler ve bazı immünolojik hücreler vardır. Bu nedenle, sadece osteoblastlar kullanarak biyoloji özelliklerini ölçerek, hidroksiapatitin kemik doku onarımı için fizibilitesini değerlendirmek bilimsel değildir (Wang 2016).

Genel olarak biyouyumluluk gereksinimleri şunları içerir (Park ve Lakes 2007):

- Akut sistemik toksisite
- Sitotoksisite
- Hemoliz
- İntravenöz toksisite
- Mutajenite
- Oral toksisite
- Pirojenisite
- Sensitizasyon

Biyomalzemelerin insan vücudunda etkin bir şekilde kullanılabilmesi için sahip olmaları gerek özelliklerden bazıları da şunlardır;

Korozyon ve Aşınma Dayanımı: Düşük korozyon ve aşınma dayanımı gösteren malzemeler, temas halinde oldukları vücut sıvıları içerisinde çevre dokulara metal iyonlarının salınımına neden olmaktadır. Bu durum, dokularda alerjik, toksik olan reaksiyonlara sebebiyet vermektedir (Mavrogenis vd. 2009).

Mekanik Özellikler: Vücutta hasar gören veya işlevini yitiren yerlerde kullanılmak üzere seçilen malzemelerin elastisite modülü, sertlik, uzama ve çekme dayanımı gibi mekanik özellikleri kullanılacak olan malzemenin tipini belirlemektedir. Biyomedikal uygulamalarda kullanılacak malzeme seçimi konusunda, malzemenin uygulanacağı dokuya en yakın mekanik özelliğe sahip olmasına dikkat edilmektedir (Mavrogenis vd. 2009).

Biyouyumluluk: İnsan vücudunda kullanılacak olan biyomalzemenin başarısı, vücudun implant malzemesine karşı gösterdiği reaksiyonlara doğrudan bağlıdır. Malzemenin, toksik olmaması, vücutta herhangi bir alerjik reaksiyon, tahriş ve yangıya sebebiyet vermemesi gerekmektedir. Vücut tarafından malzemeye gösterilen tepkiler, kullanılan malzemenin biyouyumluluk derecesini belirlemektedir (Mavrogenis vd. 2009).

Osseointegrasyon: Osseointegrasyon, canlı kemik dokusu ile yükleme yapılan implant malzeme arasındaki doğrudan yapısal ve işlevsel bağlantı olarak tanımlanmaktadır (Çayır 2011). İmplant yüzeyinin komşu kemik doku veya diğer dokular ile entegre olamaması implantın kaybına yol açmaktadır. Kullanılacak olan malzemenin yüzey pürüzlülüğü, topografisi ve kimyası osseointegrasyonda oldukça önemli rol oynamaktadır (Mavrogenis vd. 2009). Osseointegrasyon kavramı ortaya çıktığı dönemde saf Ti ile kemik arasındaki bir bağlantı da kastedilmiştir; fakat yapılan çalışmalar osseointegrasyonda sadece arada fibrotik dokular olmaksızın görülen kemik temasının olduğunu göstermiştir (Eriksson vd. 1986).

2.4. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

Biyomalzemelerin; metal, seramik, polimer ve kompozit malzemeler olmak üzere 4 gruba ayrılması mümkündür. Medikal alanda kullanılacak olan biyomalzemeleri sert dokunun yerini alan ve yumuşak dokunun yerini alan malzemeler şeklinde 2 başlığa ayırabiliriz. Ortopedide ve dişte kullanılan malzemeler birinci gruba dahil olan metal ve seramiklerden hazırlanmaktadır. Genel plastik cerrahisinde ve kalp-damar sistemlerinde kullanılan biyomalzemeler polimerlerden üretilmektedirler. Fakat böylesi bir gruplandırma daima geçerli değildir; çünkü bir kalp kapakçığı polimer, metal ve karbondan hazırlanabilirken bir kalça protezi de metal ve polimerlerin kompozitlerinden hazırlanabilmektedir (Anonim 1).

2.4.1. Metalik Biyomalzemeler

Metaller implant olarak çeşitli şekillerde kullanılmıştır. İnsan kullanımı için özel olarak geliştirilmiş olan ilk metal, kemik çatlak plakaları ve vidaları üretiminde kullanılan “Sherman Vanadyum Çeliği” olmuştur. İmplantların üretimi için kullanılan metallerin çoğu (örneğin; Fe, Co, Ni, Cr, Ti, Ta ve Mo) vücut tarafından çok az miktarda tolere edilebilmektedir. Bazen doğal olarak bulunan bu metalik elementler, hücre fonksiyonlarında (Fe), B12 vitamininin sentezinde (Co) ve aorttaki elastinin çapraz bağlanmasında (Cu) rol almaktadırlar; ancak vücutta büyük oranda tolere edilemezler. İmplant olarak kullanılacak metallerin biyolojik olarak uyumlu olmaları konusu ile ilgili tereddütler vardır çünkü korozyona uğrayabilirler.

Biyomedikal uygulamalar için metaller ve alaşımlarını seçerken dikkat edilecek ana noktalar; biyoyumluluk, uygun mekanik özellikler, korozyon/aşınma direnci ve uygun maliyettir. Saf metaller kullanılmasına rağmen, metal alaşımları ile mukavemet ve aşınma direnci gibi gelişmiş malzeme özellikleri sağlanabilmektedir. Metaller genellikle kalça eklem protezlerinin, diz eklem protezlerinin, diş implantlarının, kardiyovasküler cihazların ve implant cihazlarının üretiminde bulunmaktadır.

Günümüzde biyomedikal uygulamalarda kullanılan başlıca metaller arasında: paslanmaz çelikler (başlıca tip 316L), kobalt (Co) bazlı alaşımlar (başlıca döküm Co-Cr-Mo, işlenmiş Co-Ni-Cr-Mo ve işlenmiş Co-Cr-W-Ni), ticari olarak saf titanyum (α -Ti) ve titanyum alaşımları (büyük oranda $\alpha+\beta$ alaşımları, Ti-6Al-4V, Ti-Al-Nb ve β -Ti alaşımları), NiTi alaşımları, altın (Au) bazlı malzemeler ve dental amalgamlar (Ag-Sn alaşımları) (Wen 2015).

2.4.1.1. Paslanmaz Çelikler

Paslanmaz çelik, diğer metalik implant malzemelerine kıyasla, mekanik özelliklerinin, korozyon direncinin ve maliyetinin uygun kombinasyonu nedeniyle dahili sabitleme cihazları için en sık kullanılan biyolojik malzemedir. Molibden yüzdesi

az olan 18-8 SMO paslanmaz çelik, klorür çözeltisi (tuzlu su) içindeki çeliklerin korozyon direncinde büyük bir iyileşme göstermiştir. Bu alaşım, tip-316 paslanmaz çelik olarak bilinmektedir. 1950'li yıllarda, 316 paslanmaz çeliğin karbon içeriğinin 0.08'den ağırlıkça %0.03'e indirilmesiyle daha iyi bir korozyon direnci elde edilmiştir ve böylece bu alaşım 316L tipi paslanmaz çelik olarak bilinmeye başlanmıştır. Bununla birlikte, belirli koşullar altında vücut içinde 316L paslanmaz çelikten kaynaklı potansiyel korozyona sahip olması nedeniyle, anotlama, pasifleştirme ve ışıma deşarjı azot implantasyonu gibi yüzey modifikasyon yöntemleri aşınma direnci ve yorulma direncini arttırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Paslanmaz çeliğin biyouyumluluk yeteneği onlarca yıldır insan üzerinde gerçekleşen başarılı nakil ile kanıtlanmıştır. Ortopedik cerrahide paslanmaz çelik sertlik ana gereksinim olduğunda kullanılmaktadır. Paslanmaz çeliğin yumuşaklığı titanyumdan daha yüksektir. Bu, titanyum plakalara kıyasla paslanmaz çelik plakaların konturlanmasını dahada kolaylaştırmaktadır. Paslanmaz çelik implantların deforme olduktan sonra orijinal haline dönme eğiliminin düşük olması (düşük elastikiyet) kemik iyileşmesinin gecikmesine neden olabilmektedir. Ayrıca, paslanmaz çeliğin yüksek nikel oranının (10-14%) alerjik doku reaksiyonlarına ve dermatitlere sebep olduğu belirtilmiştir. Bu durum, mükemmel mekanik ve teknolojik özelliklere sahip nikel içermeyen paslanmaz çeliğin gelişmesini teşvik etmiştir. Dahası, 316L'nin sahip olduğu uygun mekanik özelliklere rağmen, kemik bağını engelleyen ve dolayısıyla implantın ömrünü sınırlayan biyo-aktivite özelliği yoktur.

2.4.1.2. Kobalt-Krom Alaşımlar

Kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları, biyotipte yaygın olarak kullanılan metallere biridir ve paslanmaz çelik ve titanyuma kıyasla üstün aşınma direncine sahiptir. Bu alaşım sınıfı, kısmi protez, diş implantları ve maksillofasiyel implantlar olmak üzere diş hekimliğinde ve maksillofasiyel cerrahide yoğun şekilde kullanılmaktadır. Bu alaşım sınıfı, kırık sabitleme plakaları ve vidaları ve kalça protezleri ve diz protezleri gibi ortopedik cerrahide de kullanılmaktadır. Co-Cr alaşımları, cp-Ti'den daha düşük biyouyumluluk göstermesine rağmen, daha düşük oranda aseptik gevşeme ile birlikte eklem artroplastisinde avantajlara sahiptir. Diz artroplastisinde Ti-6Al-4V, Co bazlı femoral bileşenlere kıyasla daha düşük bir mekanik direnç gösterdiği gösterilmiştir. İki çeşit Co-Cr alaşımı mevcuttur. Birincisi; Co-Cr-Mo alaşımı, ikincisi ise Co-Ni-Cr-Mo alaşımıdır. Co-Cr-Mo alaşımı diş hekimliğinde uzun yıllar boyunca kullanılmıştır.

Paslanmaz çelik veya Co-Cr alaşımları için, korozyon direnci ağırlıklı olarak Cr_2O_3 yüzey tabakası tarafından sağlandığında, krom varlığı bir endişe kaynağı oluşturmaktadır, çünkü Cr iyonlarının salınması, protein içeren ortam veya aşınma işlemlerinde arttırılan kimyasal çözünme ile tetiklenebilmektedir. Genelde Cr (III) iyonları toksik değildir; Bununla birlikte, insan vücudundaki yüksek konsantrasyonda Cr (VI) iyonlarının kanserojenik bir riski vardır. Yapılan in-vitro çalışmalar, parçacık halindeki Co'nın insan osteoblast benzeri hücre çizgileri için toksik olduğunu ve kültür

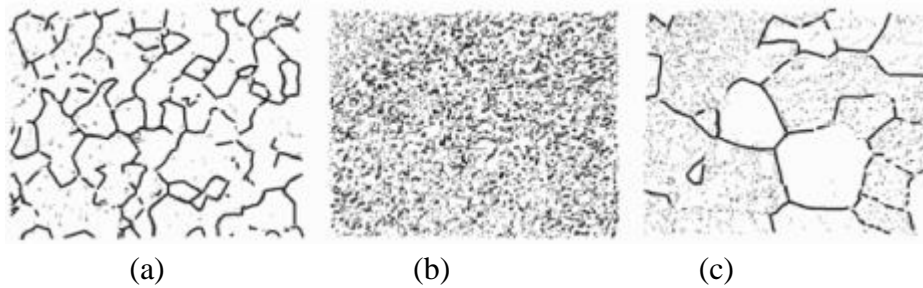
ortamında tip I kollajen, osteokalsin ve alkalın fosfataz sentezini engellediğini göstermiştir (Wen 2015).

2.4.1.3. Titanyum ve Titanyum Alaşımları

İmplant imalatı için titanyum kullanmaya yönelik girişimler 1930'lu yılların sonuna kadar uzanmaktadır. Titanyumun kendi femurlarında paslanmaz çelik ve vitalyumda (Co-Cr-Mo) olduğu gibi tolere edilebilirliği tespit edilmiştir (Park ve Lakes 2007).

Titanyum ve titanyum alaşımları biyouyumluluğu çok yüksek olan biyomalzemeler arasındadır. Bu malzemeler, üstün mekanik özelliklere, mükemmel korozyon direncine ve düşük yoğunluğa (4.5 g/cm^3) sahiptirler ve bu da onlara çok yüksek mukavemet/ağırlık oranı sağlamaktadır (Park ve Lakes 2007). Ayrıca Ti ve Ti alaşımlarının Young Modülü, paslanmaz çelik ve Co-Cr alaşımlarının yarısı kadardır. Bu özellikler gözönüne alındığında, Ti ve alaşımları, ortopedi ve dental uygulamalar için oldukça umut vadedicidirler (Park ve Lakes 2007).

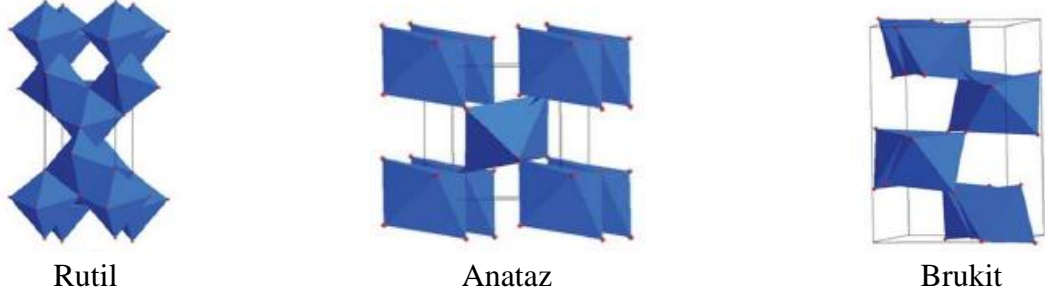
Titanyum hegzagonal kapalı yapıya sahip allotropik bir malzemeledir (hcp α -Ti), $882 \text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerinde, gövde merkezli kübik yapıya sahiptir. α -tip alaşım tek fazlı mikro yapıya sahiptir. Şekil.2.3'de Ti alaşımlarının mikro yapılarına ait görseller ($\times 500$ büyütmede) verilmiştir:



Şekil 2.3. a) Tavlanmış α -alaşımı; b) Ti-6Al-4V için tavlanmış α - β alaşımı; c) Tavlanmış β -alaşımı (Park ve Lakes 2007)

Ti-6Al-4V Tipik bir α - β -tipi alaşımdır ve sahip olduğu mekanik özellik ve yüksek korozyon direncinden dolayı ortopedik uygulamalarda en sık kullanılan Ti alaşımıdır. İmplantların in-vivo korozyonu sırasında alüminyum (Al) ve vanadyum (V)'dan salınan potansiyel toksik iyonlar hala büyük endişeler doğurmaktadır. Son yirmi yılda, Ti alaşımları üzerinde çalışan araştırmacılar ortopedik ve diş uygulamaları için yeni Ti alaşımları keşfetmiştir. Son yıllarda biyomedikal uygulamalar için geliştirilen Ti alaşımlardan bazıları şunlardır; Ti-Al-Nb, Ti-Al-Nb-Ta, Ti-Nb-Ta-Zr, Ti-Zr-Nb, Ti-Sn-Nb, Ti-Ni-Ta (Park ve Lakes 2007).

Titanyum ve alaşımları oldukça reaktif metallerdir ve oksijene maruz kalmaları durumunda yüzeylerinde kararlı bir oksit tabakası oluşur. Titanyum metali yüzeyinde farklı sitokiyometriye sahip oksit tabakası oluşmaktadır. Bunlar; TiO , Ti_2O_3 ve TiO_2 olup en kararlı formu TiO_2 'dir. TiO_2 , rutil, anataz ve brukit olmak üzere 3 farklı kristal yapıda ve amorf olarak bulunmaktadır (Damadoran vd. 2015).

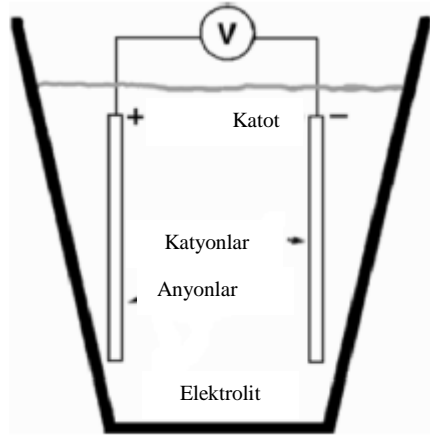


Şekil 2.4. Farklı sitokiyometrilere sahip titanyum oksit kristalinin faz yapıları (Damadoran vd. 2015)

TiO_2 'nin kimyasal etkilere karşı oldukça kararlı olması, kendisini çok hızlı yenileyebilme özelliği ve substrata oldukça güçlü bağlanabilmesi TiO_2 'i korozyona karşı en dayanıklı metallere biri yapmaktadır (Yeniyol 2006).

2.4.1.4. Metalik İmplantların Korozyonu

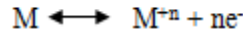
Korozyon, bir metalin çevreyle olan istenmeyen kimyasal reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır ve oksitlerin, hidroksitlerin veya diğer bileşiklerin parçalanmaya devam etmesine neden olmaktadır. İnsan vücudunda bulunan doku sıvısı; su, çözülmüş oksijen, proteinler ve klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonları içermektedir. Sonuç olarak, insan vücudu implantasyon için kullanılan metallere çok uygun bir ortam sunar. Metalik bir implant malzemesinin korozyon direnci, biyouyumluluk açısından önemli bir unsur teşkil etmektedir.



Şekil 2.5. Elektrokimyasal Hücre

Elektrokimyasal Yönlere

Oksijenleşmiş ve hidratlanmış ortamdaki birçok metalin en düşük serbest enerji durumu oksittir. Korozyon, metal atomları iyonlaştığında, çözeltilere girdiğinde, çözeltilerde oksijen veya diğer türlerle birleşerek parçalanmış veya çözünen bir bileşik oluşturduğu durumda meydana gelmektedir. Vücut ortamı korozyon açısından oldukça elverişli bir ortamdır; çünkü sadece su değil aynı zamanda klorür iyonları ve proteinleri de içermektedir. Anotta veya pozitif elektrotta, metal okside olmaktadır. Birbirini izleyen, metal (M) içeren reaksiyonlar şu şekildedir;

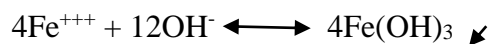
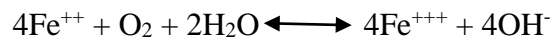


Katot veya negatif elektrotta gerçekleşen indirgenme reaksiyonları oldukça önem arz etmektedir.

Demir (Fe) metalinin korozyonunu ele alırsak, metalik demir çözeltilere aşağıdaki şekilde geçer;



Oksijen varlığında, aşağıdaki reaksiyonlarda pas oluşabilmektedir;



Daha az oksijen mevcutsa, demir (III) hidroksit yerine, Fe_3O_4 (manyetit) şeklinde çökebilir. Metallerin paslanma eğilimi, en basit şekilde, Çizelge.2.1'de gösterilen Nernst potansiyellerinin standart elektrokimyasal serisinde ifade edilmektedir.

Çizelge 2.1. Standart Elektrokimyasal Seri (Park ve Lakes 2007)

Reaksiyon	ΔE°
$\text{Li} \rightleftharpoons \text{Li}^+$	-3.045
$\text{Na} \rightleftharpoons \text{Na}^+$	-2.714
$\text{Al} \rightleftharpoons \text{Al}^{+++}$	-1.66
$\text{Ti} \rightleftharpoons \text{Ti}^{+++}$	-1.63
$\text{Fe} \rightleftharpoons \text{Fe}^{++}$	-0.44
$\text{H}_2 \rightleftharpoons 2\text{H}^+$	0.000
$\text{Ag} \rightleftharpoons \text{Ag}^+$	+0.799
$\text{Au} \rightleftharpoons \text{Au}^+$	+1.68

Altın, platin ve gümüş asil metallerdir. Korozyona ve diğer kimyasal reaksiyonlara karşı yüksek direnç göstermektedirler (Park ve Lakes 2007).

2.4.1.5. Dental Metaller

Dental metaller çoğunlukla doğrudan diş dolgularında diş amalgamları olarak kullanılırlar (Wen 2015). Amalgam, bileşenlerinden birinin cıva olduğu alaşımdır. Cıva oda sıcaklığında sıvıdır ve gümüş (Ag) ve Kalay (Sn) gibi diğer metallerle reaksiyona girebilir. Böylelikle dişte bulunan oyuklara yerleştirilerek zamanla sertleşen kümeler meydana getirmektedir bu da amalgamın diş dolgu malzemesi olarak kullanımını makul kılmaktadır. Katı alaşım, en az% 65 gümüş ve %29 kalay, %6 bakır, %2 çinko ve %3 cıvadan oluşmaktadır. Ag-Sn-Hg sisteminin faz diyagramı geniş bir kompozisyon aralığında üç fazın da mevcut olduğunu göstermektedir. Dental amalgamlar, tipik olarak %45-55 cıva, %35-45 gümüş ve yaklaşık %15 kalaydan oluşur. Dişin restorasyon dayanımı, ayarlama işlemi esnasında artar, böylece amalgam bir saat sonra nihai gücünün dörtte birine ve bir gün sonra nihai gücünün hemen hemen tamamına erişmektedir (Park ve Lakes 2007).

2.4.1.5.1. Altın

Altın ve altın alaşımları, dayanıklılıkları, kararlılıkları ve korozyon dirençleri ile diş hekimliği alanında kullanılan metallerdir. Dökme restorasyonlar için altın alaşımları kullanılmaktadır, çünkü altın alaşımları saf altınlardan daha yüksek mekanik özelliklere sahiptirler. Altın ile alaşımlanmış bakır, dayanımını önemli ölçüde arttırmaktadır. Platin, aynı zamanda dayanımı arttırmaktadır, ancak yaklaşık %4'ten daha fazla eklenemez, alaşımın erime noktası bu durumda daha da yükselmektedir.

2.4.1.5.2. Nikel-Titanyum Alaşımları

Nikel-titanyum alaşımları, metal deforme olduktan sonra ısıtmadan sonra önceki hallerine geri dönebilecekleri sıradışı bir özellik göstermektedir. Bu duruma *Shape Memory Effect (SME)* denilmektedir. Ni-Ti alaşımlarının mekanik özellikleri özellikle bileşimin stokiometrisine bağlıdır (Park ve Lakes 2007).

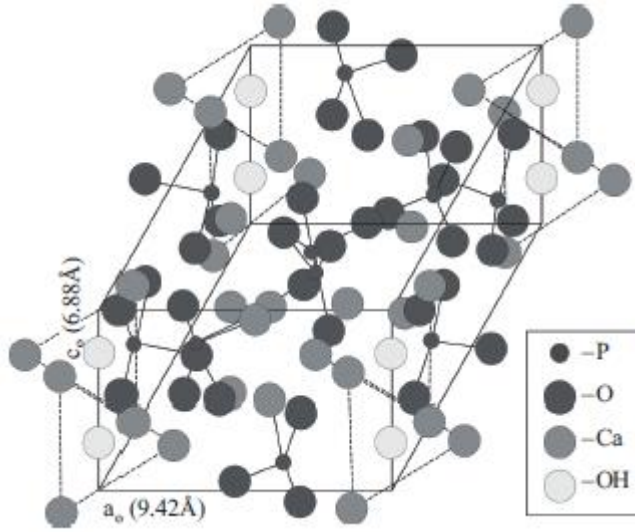
2.4.2. Seramik Biyomalzemeler

Seramikler, çoğunlukla ortopedide ve dişçilikte kullanılmakla beraber aynı zamanda ilaç iletim uygulamalarında da kullanılmaktadır. Geleneksel seramikler, yüksek basınç dayanımına, düşük gerilme mukavemetine sahiptir. Alümina (Al_2O_3) ve zirkonya (ZrO_2) gibi klasik seramikler fizyolojik ortamlarda yüksek dayanım, iyi biyouyumluluk ve stabilite açısından değerlendirilmiştir. Biyocamlar, klinik ortamlarda kemik boşluğu dolgu maddesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadırlar (Tiwari ve Nordin 2014). Bu malzeme sınıfı, kritik kırık/yara onarımına yönelik kemik iskelesi uygulamaları için oldukça idealdir. Yaygın olarak kullanılan seramikler; α formda kalsiyum fosfatlar (CaPs), β -trikalsiyum fosfat (β -TCP), hidroksiapatit, 45S5 biyocam gibi silikatlar, alumina, porselen ve zirkonyum dioksit (Bose vd. 2017).

İnsan vücudunda en bol bulunan 5. Element kalsiyumdur ve %99'u kemiklerde ve dişlerde yer alır. Kemik ve dişlerin her ikisi de büyük oranda seramik (kemik, kollajen liflerin ve hidroksil apatitin bir bileşimi) esaslı yapılardır, bu nedenle seramik malzemeler bu bileşimlere uygun kristal yapının yanısıra kimyasal bileşim sağlar. Sahip oldukları büyük benzerlik, yabancı maddelere karşı gösterilen tepkiden dolayı iltihaplanmayı ve reddedilme durumunu oldukça azaltır (Bose vd. 2017).

2.4.2.1 Hidroksiapatit

“Apatit” ismi, akuamarin, ametist gibi taşlar ya da daha değerli mineraller ile karıştırılarak çeşitli renklerde ortaya çıkan bir grup kristal minerali tanımlamak için 1788 yılında ilk kez Werner tarafından kullanılmıştır. Bu mineraller genel olarak $M_{10}(PO_4)_6X_2$ 'ye sahiptir. Burada M birkaç metalden (genellikle Ca metali) biridir, P en yaygın fosfor ve X ise çoğunlukla hidroksit (OH) ya da florür (F), klorür (Cl) gibi bir halojendir. 10 kalsiyum (Ca), 6 PO_4 ve 2 OH içeren kalsiyum hidroksiapatitin birim hücre Şekil.2.6'da gösterilmektedir:



Şekil 2.6. Hidroksiapatit (HAP) kristalinin birim hücresi (Oshida 2015)

Şekilden de görüldüğü gibi Ca iyonları, taban düzlemlerinde, orta katmanlarda ve üst düzlemlerde bulunabilmektedir. HA kristali $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ olarak tanımlanabilmektedir. HA, kompleks apatit grubunun hidroksil uç üyesidir. Ayrıca, proses koşulları, kristal yapı, çözünürlük ve kemik resorpsiyonu arasında karmaşık bir ilişki olduğu bulunmuştur (Wang 2014)

Kemikler, HA ve tip I kollajen fibrillerinden oluşan kompleks bir sistemdir. Kemiklerin %20'si kolajenden, % 10'u sudan oluşurken, %70'i hidroksiapatitten oluşmaktadır (Dorozhkin ve Epple 2002; Shojai vd. 2013). Memelilerde, ana mineral form hidroksil eksikliği olan ve karbonat bakımından zengin Ca/P oranı 1.67'den düşük olan biyolojik apatit olarak adlandırılmaktadır (Szczerz vd. 2017).

Her yıl 2.2 milyondan fazla insan, kaza, travma veya hastalıklardan kaynaklı kritik boyutta büyük kemik kusurlarını onarmak için kemik grefti ameliyatına ihtiyaç duymaktadır (Javaid ve Kaartinen 2013). Bu kusurların iyileşmesi ortopedi cerrahisinde önemli bir problem teşkil etmektedir. Bu kusurlar, otolog kemik greftleri, allogreftler ve biyoyumlu sentetik malzemeler kullanılarak yeniden oluşturulmaktadır (Neovius ve Engstrand 2010). Genç hastalara yerleştirilen implantlarda daha uzun ömürlü olması gerektiğinden dolayı, uzun ömürlü implantlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da yeni teknoloji ile geliştirilen implantlara duyulan ihtiyacı arttırmaktadır (Mohseni vd. 2014).



Şekil 2.7. HA'nin biyomedikal uygulama alanlarının şematik gösterimi (Szczes vd. 2017)

Sentetik hidroksiapatitin kimyasal yapı ve özelliklerinin, kemiklerin ve dişlerin ana inorganik bileşenlerinin kimyasal yapısına ve özelliklerine benzediği bilinmektedir. Bu nedenle, günümüze kadar bu mineral, sert dokuların tamir edilmesinde, yerini almasında, ortopedide ve diş uygulamalarında, ayrıca ilaç iletim sistemlerinde bir biyomalzeme olarak yaygın bir şekilde uygulanmıştır. HA'nin sahip olduğu biyoaktivite ve biyouyumluluk özelliği, insan vücuduna implante edildiğinde göstereceği mekanik güç ve gözenekli yapısı büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, malzemenin osteokondüktif, osteoindüktif ve osteointegratif özellikleri de uygun olmalıdır. Çizelge.2.2'de kalsiyum fosfat tuzlarına ait isim, sembol ve formülleri verilmiştir:

Çizelge 2.2. Başlıca kalsiyum fosfat tuzları (Szczes vd. 2017)

Ca/P	İsim	Sembol	Formül
0.5	Monokalsiyum fosfat monohidrat	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{O}$
0.5	Monokalsiyum fosfat susuz	MCPA	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$
1.0	Dikalsiyum fosfat dihidrat	DCPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
1.0	Dikalsiyum fosfat susuz (monetit)	DCPA	CaHPO_4
1.33	Oktakalsiyum fosfat	OCP	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
1.5	α -Trikalsiyum fosfat	(α -TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
1.5	β - α -Trikalsiyum fosfat	(β -TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
1.2-2.2	Amorf kalsiyum fosfat	ACP	$\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$
1.67	Hidroksiapatit	HA	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

2.4.2.1.1. Hidroksiapatit Sentez Yöntemleri

HA yapısının hassas kontrolü ile sentetik HA sentez yöntemleri üzerine Sadat-Shojai ve ark. yöntemleri şu şekilde sınıflara ayırmıştır:

- 1) Katı hal ve mekanik yöntemleri içeren kuru yöntemler
- 2) Kimyasal çöktürme, hidroliz, sol-jel, hidrotermal, emülsiyon ve sonokimyasal yöntemleri içeren ıslak yöntemler.
- 3) Yanma ve piroliz yöntemlerini içeren yüksek sıcaklık yöntemleri
- 4) Biyojenik kaynaklara dayalı sentez yöntemi
- 5) Kombinasyon yöntemleri

Katı hal ve mekanik yöntemleri içeren kuru yöntemler

Bu yöntem, bir çözücünün kullanılmasını gerektirmemektedir, katı hal sentezinde çıkış maddelerini içeren kalsiyum ve fosfat karıştırılıp, belirlenen süre boyunca yüksek sıcaklıkta (yaklaşık 1000°C) kalsine edilmektedir. Mekanik-kimyasal sentez sırasında çıkış maddeleri zemindir ve mekanik enerji, kimyasal reaksiyonları ve yapısal değişiklikleri yönlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

Kimyasal çöktürme, hidroliz, sol-jel, hidrotermal, emülsiyon ve sonokimyasal yöntemleri içeren ıslak yöntemler

Yaş yöntemler, farklı çözümler kullanılarak ve çeşitli kimyasallar ve malzemeler uygulanarak, farklı sıcaklıklardaki çözeltilerde gerçekleşen reaksiyonlara dayalı bir yöntemdir. Çökeltiyi kontrol etmek için çoğu zaman farklı katkı maddeleri kullanılmaktadır. Kimyasal çöktürme, çeşitli kalsiyum ve fosfor çıkış maddelerinin kullanıldığı basit bir HA sentez yöntemidir. Elde edilen hidroksiapatitin özellikleri, olgunlaşma süresinin yanısıra sentez yöntemine, Ca/P oranına, sıcaklık ve pH'ya bağlıdır. Sol-jel prosesi sırasında, katı partiküllerin koloidal bir süspansiyonu olan bir sol, katı fazın 3D ağına dönüştürülür. Bu yöntemde çıkış maddeleri (genellikle alkoksitler) karıştırılır daha sonra yaşlandırılır, jelleştirilir, kurutulur ve organik kalıntıları uzaklaştırmak için kalsine edilmektedir. Hidroliz yöntemi ile HA, esasen sulu bir solüsyonda farklı kalsiyum fosfat fazlarının dönüştürülmesi ile elde edilmektedir. Hidrotermal sentez, yüksek sıcaklıkta gerçekleşen bir kimyasal çökelti olarak tanımlanabilmektedir. Bu yöntemde organik modifikatörler, elde edilen kristallerin morfolojisini ve yapısını kontrol etmek için kullanılmaktadır. Sonokimyasal yöntemler, ultrason radyasyonunun varlığında oluşan kimyasal reaksiyon sonucunda nano boyutlu düzgün parçacıkların oluşumuna izin vermektedir. Emülsiyonda HA sentezi aglomeratların oluşumunu engeller ve elde edilen partiküllerin boyut ve morfolojisinin kontrol edilmesine imkan tanımaktadır. Emülsiyon sentezi, farklı yapıdaki sürfaktanlar kullanılarak, yağ içinde su emülsiyonu, su içinde yağ emülsiyonu ve su içinde yağ içinde su içeren çift emülsiyonda gerçekleştirilebilir.

Yanma ve piroliz methodlarını içeren yüksek sıcaklık yöntemleri

Yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilen işlemlerde yükseltilmiş sıcaklık, çıkış maddelerini tamamen veya kısmen yakmak için kullanılmaktadır. Yanma, yüksek saflıkta bir ürün üreten tek aşamalı bir işlemdir. Piroliz işleminde partiküller sıvı çıkış maddelerinin herhangi bir ilave yapılmaksızın fiziksel olarak buharlaştırılmasıyla üretilen gaz fazında reaktanlardan oluşturulmaktadır.

Biyojenik kaynaklara dayalı sentez yöntemi

Biyojenik kaynaklara dayanan HA sentezi, dört gruba ayrılabilir. Birincisinde, deniz canlısının yumurta kabukları ve dış iskeletindeki biyojenik reaktifler kullanılmaktadır. HA üretiminin diğer bir yolu, hidroksiapatitin kemiklerden çıkartılmasıdır. Üçüncü yöntem ise, doğal olarak türetilen biyomoleküllerin varlığında gerçekleşmektedir.

Kombinasyon yöntemleri

Daha iyi özelliklere sahip HA elde etmek için, yukarıda belirtilen yöntemlerin iki veya daha fazlasını birleştirmek de mümkündür. Örnek olarak hidrotermal-mekanokimyasal, hidrotermal-hidroliz, hidrotermal-mikroemülsiyon kombinasyonları gösterilebilmektedir.

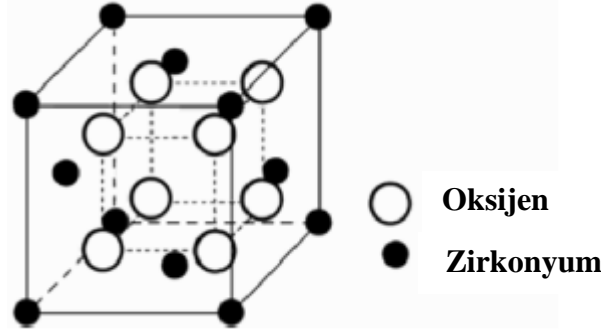
Çeşitli yapıda HA, aminoasit, sürfektant ya da doğal kaynaklı maddeler gibi farklı türde organik katkı maddeleri kullanılarak üretilmektedir. Setiltrimetil amonyum bromür (CTAB) en sık kullanılan yüzey aktif maddedir. Organik katkı maddelerinin varlığında sentez işlemi farklı morfolojilere, 20-90 m²/g arasında değişen farklı yüzey alanlarına ve farklı gözenek boyutlarına sahip HA oluşumuna sebep olmaktadır (Szczes vd. 2017).

2.4.2.2. Alüminyum Oksitler (Alumina, Al₂O₃)

Alfa-alumina (α -Al₂O₃) hekzagonal bir yapıya sahiptir. Alüminanın tekli kristal formu implant yapımında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Polikristal alüminanın dayanımı, gözeneklilik ile tane boyutuna bağlıdır. Genel olarak, tane boyutu ve gözeneklilik ne kadar küçük olursa, sonuçta oluşan mukavemet o kadar yüksek olur. Alumina, oldukça sert bir malzeme olup, sertlik skalası 2,000 kg/mm² (19.6 GPa) ile 3,000 kg/mm² (29.4 GPa) arasında değişmektedir (Park ve Lakes 2007).

2.4.2.3. Zirkonyum Oksitler (Zirkonya, ZrO₂)

Zirkonyum, (elmas gibi) yüksek kırılma indeksine sahip olduğu için "sahte elmas" veya "kübik zirkonya" şeklinde adlandırılmaktadır. Bazı mekanik özellikler, alümina seramiklerinden daha iyi özelliklere sahiptir (Park ve Lakes 2007).



Şekil 2.8. Fluorit yapısına ait zirkonyumun kübik yapısı (Park ve Lakes 2007)

Zirkonya allotropiktir ve 1000-1200°C’de monoklinik yapıdan tetragonal yapıya, 2370°C’de tetragonal yapıdan kübik yapıya geçiş yapmaktadır. Zirkonya'nın kübik yapısı, Şekil 6'da gösterildiği gibi fluorit (CaF_2) yapısına aittir. Zirkonya, kübik fazda 1700°C'nin üzerinde kısmen stabilize edilmektedir ve bu da büyük tane boyutlarına (50-70 μm) neden olmaktadır. Soğutulduğunda bir faz dönüşümü gerçekleşerek kübik matriste tetragonal çökelti oluşabilmektedir. Küp ve tetragonal faz birleşiminin gelişmiş mekanik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir.

Zirkonya'nın biyouyumluluk derecesi, alüminyum seramikleriyle neredeyse hemen hemen aynıdır, ancak aşınma özellikleri oldukça farklıdır. Bazı araştırmacılar, bir hemiarthroplasti uyluk başı implantında zirkonya kullanımını değerlendirmişlerdir ve eklem kırırdağıyla olan düşük sürtünmesi ve mükemmel biyouyumluluğu nedeniyle uygun bulmuşlardır (Park ve Lakes 2007).

2.4.3. Kompozit Biyomalzemeler

Kompozit malzemeler, iki veya daha fazla farklı parçadan oluşan malzemelerdir. "Kompozit" terimi genellikle, farklı fazların atomik olarak daha büyük bir ölçekte ayrıldığı ve elastik modül gibi özelliklerin homojen bir malzemeyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde değiştirildiği malzemeler için kullanılmaktadır. Buna göre, kemik ve fiberglas kompozit malzeme olarak görülmekle birlikte, çelik veya karbür partiküllü metaller ve pirinç gibi alaşımlar kompozit malzeme değildir. Biyomalzemeler dahil birçok mühendislik malzemesi kompozit olmamasına rağmen, neredeyse bütün doğal biyolojik malzemeler kompozittir. Bir kompozit malzemenin özellikleri, heterojenliklerin (ikinci faz malzemesi) şekline, bunların kapladığı hacim fraksiyonuna ve bileşenlerin arasındaki ara yüzün sertliği ve bütünlüğüne bağlıdır. Ayrıca kompozit malzemelerin özellikleri homojen materyallerde olduğu gibi yapıya çok bağlıdır (Park ve Lakes 2007). Geçtiğimiz on yıl içinde, kemik doku mühendisliğinin temel amacı, kemik defekti oluşan yer için, büyük kemik defektlerinin doldurulması için biyolojik olarak parçalanabilen materyallerin geliştirilmesi olmuştur. Bu malzemeler, yeterli mekanik mukavemeti muhafaza etmeli, osteokondüktif olmalı ve yeni kemiğin oluşması için alan sağlamak üzere kontrollü bir hızda bozunma sergilemelidirler.

Kemik rejenerasyon uygulamaları için HAP ve TCP gibi kalsiyum fosfat biyoseramiklerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Biyouyumluluklarının, doğal kemiğin mineral fazına kimyasal ve yapısal olarak benzerlik göstermelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Osteojenik hücrelerin biyoseramiklerle etkileşimleri kemik rejenerasyonu için önemlidir. Biyoaktif seramiklerin, osteoblast farklılaşmasının yanı sıra osteoblast gelişimini arttırdığı bilinmektedir. Biyoaktif seramikler, kemik defektlerini doldurmak ve implant kemiği ile implant bütünleşmesini (integrasyonunu) geliştirmek için metalik implant yüzeylerini kaplamak üzere dental ve ortopedik cerrahide kullanılmıştır. Bununla birlikte, bunların klinik uygulamaları, kırılabilirlikleri, şekillenme zorluğu ve HA durumunda çok yavaş bir bozunma oranı nedeniyle sınırlandırılmıştır. Biyobozunur polimer/biyoseramik kompozitlerin kullanımı bu probleme bir çözüm olarak düşünülmüştür (Kim vd. 2006). Bugüne kadar incelenen gözenekli kompozitlerin çoğu, biyolojik olarak bozunabilir polimerler ve biyoaktif seramiklerden oluşmaktadır (Wang vd. 2010). Poli glikolik asit (PGA), poli laktik asit (PLA) ve poli (D,L-laktik-ko-glikolik) asit (PLGA) gibi biyobozunur polimerlerin kalsiyum fosfat seramiklerine eklenmesi kompozitlerin kemik kusurlarına uyacak şekilde şekillendirilmesinde hem makro hem de mikro yapı üzerinde daha iyi manipülasyon ve kontrol sağlar (Kim vd. 2006).

Kompozitler bağlayıcı türüne göre sınıflandırıldığında 3'e ayrılır;

- 1) Metal matriks kompozitler
- 2) Seramik matriks kompozitler
- 3) Polimer matriks kompozitler

2.4.3.1. Biyokompozitlerin Yüzey Modifikasyonu

Yüzey modifikasyonu fiziksel ve kimyasal olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Fiziksel modifikasyon, yüzeyin topografyasında veya morfolojisinde bir değişikliğe yol açmaktadır. Kimyasal muamele ile yüzeyin fonksiyonelleşmesi sağlanabilmektedir. Bir biyomalzemenin yüzeyini modifiye etmenin amacı, sert ve yumuşak dokuda olumlu hücresel yanıt verebilen spesifik bir kimyasal ve fiziksel ortam yaratmaktır. Doku entegrasyonunun istendiği durumlarda fiziksel ortam, hücrelerin tutunmasına, çoğalmasına ve göç etmesine izin veren makro, mikro ve hatta nano ölçekli özellikler içerir. Bazı durumlarda ise dokulu yüzeyler, eklem üzeyleri veya kardiyovasküler cihazların cihaz fonksiyonları için zararlıdır. Vücut aynı zamanda bir implant yüzeyi etrafında hücre dışı matriks (ECM) oluşturabilmektedir. Sonuç, biyomalzemeyi yabancı cisim olarak gösteren proteinlerin gelişigüzel adsorpsiyonudur. İmplantasyon genellikle yabancı cisim yanıtı (FBR) olarak adlandırılan çok spesifik bir inflamatuvar yanıtı başlatır. FBR, bir implant yüzeyinin yabancı bir cisim olarak işaret eden proteinler tarafından nasıl etkilendiğini gösterir. FBR'nin son evrelerinde makrofajlar, yabancı cisim dev hücrelerine ve fibroblastlardan, makrofajlardan oluşan granülasyon dokusuna dönüşebilir ve yeni vasküler doku, implantın etrafını saran bir fibröz kapsülleme veya

skar dokusuna dönüşür. Şekil.1, mikroskobik topografinin ve gözenekliliğinin nasıl desteklediğini ve dokunun cihazla mekanik olarak kenetlenmesini nasıl sağladığını göstermektedir (Bose vd. 2017).

Literatür verileri incelendiğinde, su absorpsiyonunu azaltmak, koloidal stabiliteyi arttırmak ve elde edilen kompozitlerin mekanik özelliklerini iyileştirmek için çoğunlukla modifikasyon işleminin kullanıldığını göstermektedir. HAP'ın dodesil alkol ve silika gibi farklı ajanlarla yüzey modifikasyonu ve bu işlemlerin yüzey kimyası üzerine ve HAP'ın kolloid stabilitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. HAP'ın dodesil alkol ile yüzey modifikasyonu, etanol içinde kararlı HAP süspansiyonları ile sonuçlanmıştır. TEOS'un nano fazdaki HAP varlığında hidrolizi, silika kaplı HAP parçacıklarının oluşması ile sonuçlanmıştır. Bu kaplama sadece geliştirilmiş koloidal stabilite sağlamakla kalmayıp aynı zamanda asidik ortamlarda HAP'ın tamamen çözünmesini de önlemiştir (Bareiro ve Santos 2013). Silisyum içeren bileşiklere dayanan çeşitli hidrofobik maddeler kullanılarak HAP yüzey modifikasyonunun etkisi araştırılmıştır. Polisiloksan matrislerine HAP ilave edilmesinin çapraz bağlanma entalpisinin yanı sıra çapraz bağlama ve reaksiyon düzeninin aktivasyon enerjisini değiştirdiği görülmüştür. Nano yapıya sahip biyomalzemeler, mükemmel fiziksel ve biyolojik özellikler sergileme potansiyeline sahiptir, Polidimetil siloksan (PDMS) istenen yüksek mekanik özellikleri sağlar ve HAP, biyoaktiviteyi sağlamak için sinerjik olarak hareket eder. PDMS'nin HAP ile birleştirilmesi, biyo-emilebilir ve büyümede dokuya elverişli olan biyoaktif bölgeler sağlamaktadır (Zhou ve Yi 1999).

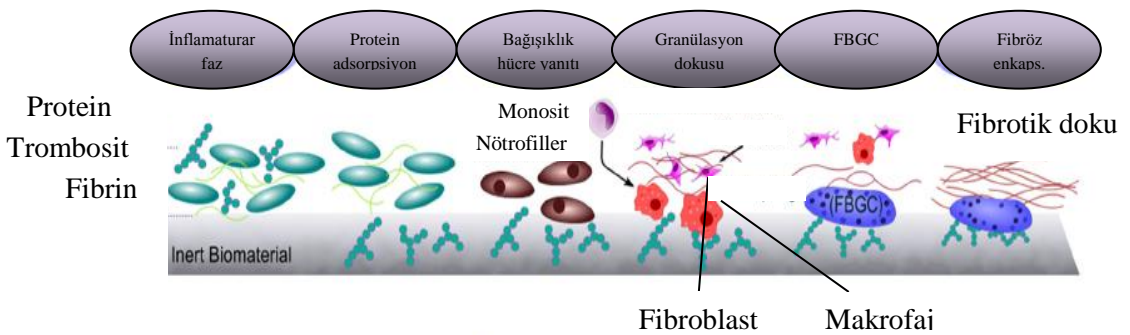
Yapılan çalışmalar, HAP'ın silan ile yüzey modifikasyonu yoluyla, HAP tozunun etkin bir şekilde aglomerasyon eğilimini, asit ortamlarında çözülmeye karşı direncin artmasını ve potansiyel olarak HAP ve polimer matrisi arasındaki ara yüzey bağını güçlendirdiğini göstermiştir (Wang vd. 2010). Ayrıca, HAP'ın kemik doku mühendisliği için oldukça gözenekli PLLA/HAP kompozit yapı iskelelerine kemik iletimi sağlayabildiği ve protein adsorpsiyon kapasitesini geliştirebileceği açıklanmıştır. (Zhang ve Ma 1999; Wei ve Ma 2004). Ayrıca, bazı polimer/HAP kompozitlerin fizyolojik ortamdaki dayanıklılıklarını hızla yitirdikleri ve temel olarak bu durumun HAP ve polimer matrisinin ara yüzeyinde meydana geldiği tespit edilmiştir (Zhang vd. 2005). Ana sebep olarak, seramik fazı ile polimer matrisi arasında etkili bir adhezyonun olmaması gösterilmektedir. Biyoaktiviteyi etkili bir şekilde geliştirmek ve bir sol-jel yöntemi ile biyoaktif organik-inorganik hibrit malzeme sentezlemek için γ -Metakriloksipropil-Trimetoksisilan (γ -MPS) kullanılmıştır (Yabuta vd. 2000).

Polieter eter keton (PEEK), sahip olduğu yüksek mekanik özellik ve biyoyumluluğundan dolayı oldukça ilgi görmüştür. Bone-greft malzemesi olarak PEEK biyolojik aktiviteye sahip değildir. Araştırmalar, HA dolgu maddesi ile PEEK substratı arasındaki arayüz bağının zayıf olduğunu ve zayıf mekanik özelliklere ve uzun süreli stabiliteye sahip kompozitlere neden olduğunu göstermiştir. Biyolojik olarak aktif maddenin PEEK substratındaki yüksek verimli dispersiyonu, inorganik partiküller ve

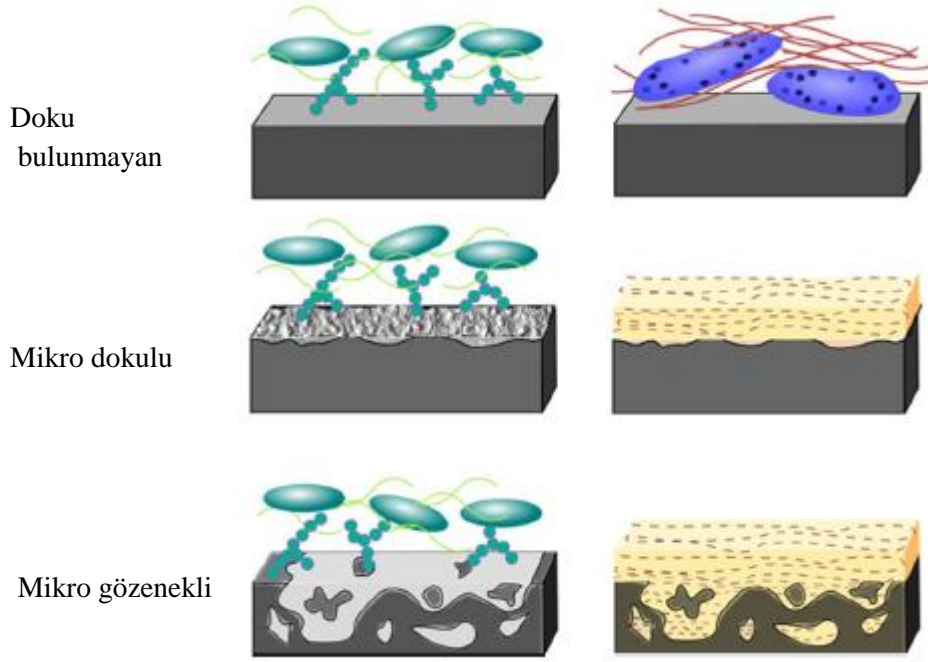
organik matriks arasındaki ara yüz bağlantısını iyileştirmek için oldukça önem taşımaktadır. İnorganik dolgu maddesi ve organik substrat arasındaki ara yüz bağlantısını arttırmak için inorganik dolgu maddesinin greft modifikasyonu yoluyla aglomerasyonunu azaltmaya çalışmışlardır. Silan çapraz bağlama ajanları tarafından modifiye edilen nanokompozitlerin hem mekanik hem de dinamik mekanik özelliklerinin arttığını gösterilmiştir (Ma vd. 2016). Silan bazlı bağlama ajanları kullanılarak nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu, çeşitli sıvılardaki nanopartiküllerin homojen dağılımını iyileştirmek için kullanılan etkin bir yöntemdir (Aydınoglu ve Yoruç 2017;Kango vd. 2013). Partiküller ile polimer yüzeyi arasındaki uyumu ve silan bazlı bağlayıcı ajanlarla partikülleri modifiye ederek kompozit maddelerin özelliklerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar oldukça artmıştır (Kango vd. 2013).

Başka bir çalışmada, β -CaSiO₃ partikülleri, partiküllerin yüzeyi üzerinde Si-OH grupları ile reaksiyona giren dodesil alkol (modifikasyon reaktifi) kullanılarak esterifikasyon reaksiyonu ile modifiye edilmiştir. Daha sonra, poli-(DL-laktik asit) (PDLLA)/modifiye edilmiş β -CaSiO₃ kompozit filmleri, PDLLA matrisinde β -CaSiO₃ partiküllerinin homojen dispersiyonuyla sentezlenmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, silika partiküllerinin geri dönüşümlü hidrolitik işlem ile birlikte dodesil alkol ile yüzey modifikasyonunun, geliştirilmiş özelliklere sahip polimer/silika kompozit malzemenin üretilmesi için etkili ve uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu ortaya koymuştur (Zhang vd. 2009).

Yapılan bir diğer çalışmada ise, modifiye-HAP/PEEK kompoziti hazırlanmasında, hidroksiapatitin KH-560 ile modifikasyonunun, hidroksiapatitin aglomerasyonunu azaltabildiğini ve PEEK substratı içerisinde belli bir seviyede hidroksiapatit dispersiyonunu artırabildiğini göstermiştir. Modifiye edilmiş HA/PEEK kompozitlerin gerilme mukavemeti, sertliği ve esneklik modülü, modifiye edilmemiş HA/PEEK kompozitlerinkine kıyasla daha iyi bulunmuştur. İnorganik/organik kompozitin mekanik özellikleri, organik substrat içerisinde inorganik dolgu maddesinin etkili bir şekilde dispersiyonu geliştirilmiştir (Ma vd. 2016).



Şekil 2.9. Yabancı cisim tepkisi (FBR) (Bose vd. 2017)



Şekil 2.10. Hücre yapışmasına izin veren, normal doku büyümesi için baz oluşturan yüzeyler (Bose vd. 2017)

2.4.4. Polimerik Biyomalzemeler

Polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilentereftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), polietereterketon (PEEK), poli laktik asit (PLA) ve poli glikolik asit (PGA) gibi çok sayıda polimer çeşitli biyomedikal alanda kullanılmaktadır (Banoriya vd. 2017). PGA, PLA ve bunların kopolimerleri poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA), doku mühendisliğinde çok sık kullanılan lineer alifatik polyester ailesine ait polimerlerdir. Ester bağlarının hidrolizinin bozulmasıyla, bu polimerler bozular. PGA en yaygın kullanılan iskele polimerlerinden biridir. PGA, nispeten hidrofilik yapısı nedeniyle sulu çözeltilerde veya in vivo ortamda hızla bozunur. İki ila dört hafta arasında mekanik bütünlüğü kaybeder. PLA, iskele üretimi için yaygın olarak kullanılan bir diğer polimerdir. PLA'nın tekrar eden birimindeki ekstra metil grubu (PGA ile kıyaslandığında) onu daha hidrofobik yapar ki bu da suya moleküler afiniteyi azaltır ve daha yavaş bir hidroliz hızına yol açar. PLA iskele veya implantın in vitro veya in vivo olarak mekanik bütünlüğünü kaybetmesi birkaç ay veya hatta yıllar alır (Sultana 2013). Polimerik malzemelerin tıbbi amaçlı uygulanması oldukça hız kazanmıştır. Polimerler, doku mühendisliği, tıbbi cihazların ve yapay organların implantasyonu, protezler, diş hekimliği, kemik onarımı ve diğer birçok tıbbi alan gibi çeşitli biyo-medikal alanlarda uygulama bulmuşlardır. Polimerik malzemeler; biyosensörler ve test cihazlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyomedikal uygulama için uygun olan polimerik malzeme, "biyo-uyumlu" olmalıdır. Tıbbi amaçlar için kullanılan biyo-uyumlu polimerler, herhangi bir spesifik olmayan etkileşim olmaksızın canlı hücrelerle uyumlu

olarak, onları tanıyabilmeli ve işbirliği yapabilmelidir. Polimerler tıbbi uygulamalarda önemli bir rol üstlenmiştir. Bu uygulamaların çoğunda, polimerler diğer malzeme türlerine karşı üstünlük göstermişlerdir. Polimerlerin önemli özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- Esneklik
- Biyokimyasal saldırıya direnç
- Yüksek biyouyumluluk
- Hafiflik
- İstenilen şekle sahip ürünlere kolayca üretilebilmeleri
- Uygun fiziksel ve mekanik özelliklere sahip çok çeşitli kompozisyonlarda mevcut olmaları (Banoriya vd. 2017).

2.5. Biyobozunur Malzemeler

Biyobozunur malzemeler, vücutta implantasyondan belirli bir süre sonra parçalanarak malzemelerdir. Ayrıca, vücuttaki herhangi bir doku, organ veya fonksiyonu tedavi etmek ya da desteklemek için biyolojik sistemlerle bağlantı kurmak amacıyla kullanılan bir malzeme türü olarak tanımlanabilir ve biyo-inert ve biyolojik olarak parçalanabilir olmak üzere ayrılabilirler. Bir biyomalzemenin temel şartı biyouyumluluk yani uygun konak cevabı ile spesifik uygulamalar sağlama yeteneğidir. Titanyum, paslanmaz çelik ve kobalt-krom alaşımları gibi biyo-inert malzemeler, biyolojik dokuya yerleştirildiğinde bir konakçı tepkisi başlatmaz ve sonuç olarak bugün ortopedik cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Temel avantajları mekanik dayanım olmakla birlikte, gerilme korumasının etkisi, metal işlemedeki başarısızlık, müteakip cerrahiye ihtiyaç duyulması, metal iyonlarının çevreleyen dokulara salınması ve görüntüleme şekillerinin bozulması gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajlar, biyo-bozunabilir alternatiflerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu malzemeler, sadece biyo-inert malzemelerin dezavantajlarının üstesinden gelmekle kalmayıp, aynı zamanda belirli bir zaman zarfında da konakçı doku ile yer değiştirebilir ve parçalanabilir. Biyo-bozunur malzemelerin başarılı olabilmesi için önemli özelliklere sahip olması gerekmektedir bunlar;

- İmplantasyonda inflamatuvar veya toksik bir cevaba neden olma potansiyellerini bulundurmama
- İyileşme/yenilenme sürecine uyan bir bozulma zamanı
- Amaçlanan uygulama için uygun mekanik özellikler
- Toksik olmayan ve ayrıca metabolize edilebilen ve vücuttan temizlenen bozunma ürünleri
- Kabul edilebilir bir raf ömrü
- İstenen uygulama için uygun bir işlenebilirlik ve geçirgenlik

Biyobozunur malzemelerin ana tipleri; polimerler, metaller ve seramiklerdir (Godavitarne vd. 2017).

2.5.1. Polimerler

Polimerler, kovalent olarak bağlanmış monomerlerden oluşan makromoleküllerdir (Godavitarne vd. 2017). Biyobozunur polimerler, doğal ve sentetik olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Yaygın olarak bilinen polisakkaritler (nişasta, aljinat, kitosan, hiyaluronik asit türevleri, vb.) ve proteinler (kollajen, fibrin jelleri, ipek, vb) doğal bazlı kısma aittir. Ancak uygulamaları, yüksek fizyolojik aktiviteleri, iticiliği, bilinmeyen bozunma oranı ve düşük mekanik özellikleri nedeniyle önemli ölçüde kısıtlanmıştır. Sentetik polimerlere gelince, dikkatli tasarım ve doğru kontrol ile, doğal esaslı malzemelere göre daha iyi özelliklere sahip olan polimerler çeşitli gereklilikleri yerine getirmek üzere hazırlanabilmektedir (Tan vd. 2013). Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), poli-ε-kaprolakton (PCL) ve poli-β-hidroksibütirat (PHB) gibi farklı türlerde sentetik biyobozunur polimerler klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. [55,56]

Avantaj ve Dezavantajları

Polimerlerin temel avantajları arasında, degradasyon kinetiğinin yanısıra modifiye edilebilir mekanik özellikler bulunmaktadır. Yüksek kristaliniteden dolayı, poli (α -hidroksi asitler), organik çözücüler içinde yüksek bir gerilme dayanımı ve yüksek bir modül (sertlik) sergiler. Ana dezavantaj ise, bozulma ürünleri ile bölgesel pH'da bir azalmaya neden olmaktadır. Bu durum, sadece bozunma sürecini hızlandırmakla kalmayıp, aynı zamanda lokal inflamatuvar bir reaksiyonu da tetikleyebilmektedir (Vert vd. 1994).

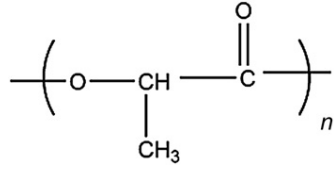
Çizelge 2.3. Biyobozunur polimerlerin avantaj, dezavantaj ve mevcut klinik uygulamaları (Godavitarne vd. 2017)

Avantajlar	Dezavantajlar	Klinik Uygulamalar
<ul style="list-style-type: none"> ○ Yüksek gerilme dayanımı ○ Mükemmel fiber oluşturabilme yeteneği 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hızlı Bozunma -Mekanik dayanımını kaybetme -İstenmeyen inflamatuvar reaksiyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sütür ankors ○ Menisküs onarımı ○ Kemik sabitleme vidaları

Polilaktik Asit (PLA)

PLA, neredeyse 50 yıldır en çok çalışılan biyobozunur polimer olmuştur. Günümüzde ise PLA, mısır gibi %100 yenilenebilir kaynaklardan üretilen bir tür yeni polimerdir (Tan vd. 2013). Klinikte yaygın olarak kullanılan PLA, iki gruba ayrılmaktadır: L-PLA (çoğunlukla kristal) ve DL-PLA (çoğu durumda amorf) (Maurus

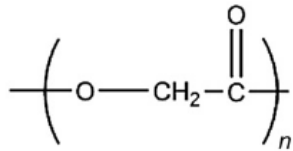
ve Kaeding 2004). L-PLA hidrolize karşı oldukça dirençli iken DL-PLA hidrolize karşı daha duyarlıdır (Daniels vd. 2004). Bu iki tür izomerik monomerin kopolimeri olarak PLA kullanılmaktadır (Tan vd. 2013). PLA'nın yapısal formülü, Şekil.2.11'de gösterilmektedir.



Şekil 2.11. PLA'nın yapısal formülü

Poliglikolik Asit (PGA)

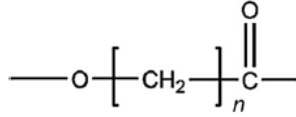
PGA, glikolik asitin siklik diesterlerinin halka açılmasıyla sentezlenen sentetik bir glikolik asit polimeridir. Yüksek kristalliğe ve erime noktasına, düşük çözünürlüğe sahiptir. Sahip olduğu hidrofilitikten dolayı yüksek bozunma hızına sahiptir. Genellikle mekanik dayanımı implantasyon işleminden 14 gün sonra %50 oranında, 28 gün sonra ise %90-95 oranında azalır. Bu nedenle, PGA ve PLA'nın kopolimeri olan PLGA, klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Hidroksiasetik asit, PGA'nın bozunma ürünüdür ve böbrekler yoluyla atılır, karaciğer tarafından son ürünler olan CO₂ ve H₂O'ya parçalanır. PGA'nın biyomalzeme olarak kullanılmasının başlıca avantajları, toksisiteye ve aglomerasyona sahip olmaması ve bozunabilir olmasıdır. PGA'nın yapısal formülü, Şekil.2.12'de gösterilmektedir (Tan vd. 2013).



Şekil 2.12. PGA'nın yapısal formülü

Poly- ε-caprolactone (PCL)

PCL, biyobozunur alifatik polyesterdir. Hidrofobik davranışından dolayı, sadece molekül ağırlığını ayarlayarak bozunma hızını kontrol etmek kolay değildir. PGA ve PLA ile karşılaştırıldığında PCL, yüksek kristallik oranı nedeniyle çok daha düşük bir bozunma oranına sahiptir. Aynı zamanda, yaklaşık %45 kristaliniteye sahip, hemihedral kristaldir. Bu durum PCL'nin uzun süreli implantasyonlarda kullanılmasını sağlamaktadır. İlaç geçirgenliği nedeniyle, PCL genellikle bir ilaç salma taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır. Yüksek biyo-uyumluluk ve biyo-bozunabilirlik ile PCL, diğer polimer biyomalzemeleri ile de kopolimer oluşturabilmektedir. PCL'nin yapısal formülü, Şekil.2.13'de gösterilmektedir (Messersmith ve Giannelis 1995;Jimenez vd. 1997).



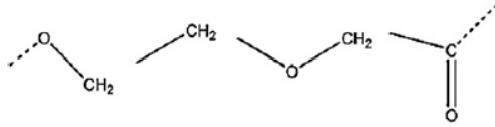
Şekil 2.13. PCL'nin yapısal formülü

Poli-β-hidroksibütirat (PHB)

PHB, birçok bakteri türü tarafından üretilen yüksek derecede stereoregular bir biyopolimer olup, oldukça kristal ve ortorombik yapıdadır (Yokouchi vd. 1973). Ayrıca, polimerlerin fiziksel özelliklerinin incelenmesi için bir model malzeme olarak kullanılmaktadır. Örneğin, PHB'nin polimer nükleasyon çalışması için en ideal bir model malzeme olduğu bulunmuştur çünkü katalizör kalıntısı içermemektedir (De Koning ve Lemstra 1993). Sonuç olarak, PHB geniş bir tıbbi uygulama yelpazesinde kullanılmak üzere bozunur bir reçine olarak oldukça ilgi görmüştür (Shin ve Mikos 2003).

Poli-para-dioksanon (PDS)

PDS, mükemmel biyo-bozunabilirlik, biyolojik olarak absorbe edilebilirlik, biyo-uyumluluk ve mekanik esneklik nedeniyle doku mühendisliğinde, kemik sabitlemede ve kontrollü ilaç uygulamalarında kullanılan biyobozunur polyesterdir. PDS'nin yapısal formülü, Şekil.2.14'de gösterilmektedir.



Şekil 2.14. PDS'in yapısal formülü

PDS, kemik dokularında tamamen biyolojik olarak emilebilir (Pezzin ve Duek 2002). PDS'nin bozulması ile, yeni kemik dokusu sabitleme implantları üzerine çıkabilir. PDS, molekül ağırlığı, kristallik ve erime sıcaklığı kontrol edilerek 180-200 gün içinde tamamen ortadan kaldırılabilir (Tan vd. 2013).

Çizelge 2.4. Biyobozunur polimerlerin özellikleri (Fortunati vd. 2010)

Polimer	Termal & Mekaniksel Özellikler			Bozunma Özellikleri	Üretim ve Uygulamalar	
	Erime sıcaklığı (°C)	Camsı geçiş sıcaklığı (°C)	Gerilme modülü (GPa)	Zaman (Ay)	Çözgen	Uygulamalar
PLA	173-178	60-65	1.5-2.7	12-18	Kloroform Dioksan Diklorometan Etilasetat Aseton Tetrahidrofur	Kemik sabitleme, sabitleme vidaları, menisküs onarımı, dikiş ankorları
PGA	225-230	35-40	5-7	3-4	Aseton Diklorometan Kloroform	menisküs onarımı, dikiş ankorları, medikal cihazlar, ilaç salınımı
PCL	58-63	-60	0.4-0.6	>24	Kloroform Diklorometan Toluen	Sütür kaplamaları, dental ve ortopedik implantlar
PLGA (50/50)	Amorf	50-55	1.4-2.8	3-6	Kloroform Diklorometan Etilasetat Aseton Tetrahidrofur	Sütür, ilaç salınımı
PLGA (85/15)	Amorf	50-55	1.4-2.8	3-6	Kloroform Diklorometan Etilasetat Aseton Tetrahidrofur	Sabitlenme vidaları, sütür ankors,
PLGA (90/10)	Amorf	50-55	-	<3	Kloroform Diklorometan Etilasetat Aseton Tetrahidrofur	Yapay deri, yara iyileşmesi, sütür

2.5.2. Metaller

Biyoinert metalik implantlar klinik uygulamalarda en çok kullanılan implantlar arasındadır. İyi mekanik dayanım, yüksek aşınma ve korozyon direnci sağlamalarına rağmen, bunların hepsi daha ileri süreçlerde kronik inflamatuvar reaksiyonlara ve fiziksel tahriğe karşı oldukça duyarlıdır. Bu durum, magnezyum (Mg), çinko (Zn) ve demir (Fe) bazlı alternatif biyolojik olarak parçalanabilir metalik implantların geliştirilmesinin önünü açmıştır (Pierson vd. 2011). Mg, saf haliyle nispeten zayıf iken bir alaşım olarak kullanıldığında önemli ölçüde güçlendirilebilen gümüş-beyaz renkte bir metaldir. Mg ve alaşımları, 1,74-2,0 g/cm³ arasında değişen bir yoğunluğa sahiptir ki bu çelikten 4.5 kat daha azdır; ancak insan kemiği ile kıyaslandığında, insan kemiği 1.8-2.1 g/cm³ arasında bir yoğunluğa sahiptir (Staiger vd. 2006). Bu özellikler çizelge 2.5’de gösterilmektedir.

Ayrıca Mg, sadece birçok enzim için bir kofaktör olarak değil, aynı zamanda DNA ve RNA yapılarının stabilizasyonunda da rol oynayan insan metabolizması için gerekli bir mineraldir. Çizelge 2.5’de kortikal kemik, metal ve metal alaşımlarının (AZ31 ve AZ91) ve polimerlerin mekanik özelliklerinin kıyaslanması gösterilmektedir:

Çizelge 2.5. Kortikal kemik, metal ve metal alaşımlarının (AZ31 ve AZ91) ve polimerlerin mekanik özelliklerinin kıyaslanması (Godavitarne vd. 2017)

	Yoğunluk (g/cm ³)	Elastik Modülü (MPa)	Basınç Dayanımı (Mpa)	Gerilme Dayanımı (Mpa)
<i>Kortikal Kemik</i>	1.8-2.1	5-23	160 trans/240 long	35 trans/283 long
<i>Saf Mg</i>	1.74-2.0	45	20-115	90-190
<i>AZ31</i>	1.78	45	83-97	241-260
<i>AZ91</i>	1.81	45	160	230
<i>Polimerler</i>	1.06-1.69	2-7	20	40

Avantaj ve Dezavantajları

Saf Mg, biyolojik olarak parçalanabilen bir malzeme için uygun korozyon özellikleri gösterirken, ortopedik bir implant olarak bağımsız kullanım için yeterli mekanik özelliklere sahip değildir. Bununla birlikte, Mg bazlı alaşımlar bu durumun üstesinden gelmek için kullanılmaktadırlar. Ana avantajları, mekanik ve biyo-uyumlu özelliklerine dayanmaktadır:

- İnsan kemiğine benzer yoğunluğa sahip olması
- Bozulmayı takiben insan metabolizmasında önemli bir elementtir.
- korozyon yoluyla kolayca bozunabilir

Yüksek korozyon potansiyeli biyo-bozunur malzeme olarak bir avantaj olsa da aynı zamanda büyük bir dezavantajdır. Ayrıca, yüksek bir bozunma oranı, bir implant olarak kullanımını sınırlandıran yeterli doku iyileşmesinden önce mekanik dayanımında bir azalmaya neden olabilmektedir. Yan ürünler ise Mg partikülleri, magnezyum hidroksit ($Mg(OH)_2$) ve hidrojen gazını (H_2 (g)) içermektedir. Bu durum da hidrojen gazının cerrahi bölgede birikmesine ve iyileşmenin gecikmesine neden olmaktadır (Li vd. 2008).

2.5.3. Seramikler

Seramikler, metalik olmayan elementlerle iyonik ve/veya kovalent olarak bağlanan metalik elementlerin bileşikleridir. Kemik defekti dolumu, kırık fiksasyonu ve prostetik kaplamalar da dahil olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Özellikleri arasında sertlik, yüksek mukavemet ve korozyona ve aşınmaya karşı direnç bulunmaktadır. Tipik olarak sıkıştırıcı kuvvetlerle iyi çalışırlar, ancak gerilim kuvvetleriyle zayıf davranış sergilemektedirler. Ayrıca, çatlaklara karşı da oldukça hassastırlar. Seramikleri 3 ana kategoriye ayırmak mümkündür:

- 1) Biyo inert (Zirkonya, Alumina)
- 2) Biyoaktif (Cam seramikler)
- 3) Biyo-emilebilir (Kalsiyum fosfatlar)

Kalsiyum fosfat biyomalzemeleri, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat gibi çeşitli fiziksel formlarda bulunmaktadır. Hidroksiapatit, osteokondüktif (yüzeyde kemik büyümesi) ve osteoindüktif (osteogenezin teşviki) özelliklere ve çok düşük bir biyo-bozunmaya sahip olmakla birlikte, biyo-bozunur madde olarak ideal bir aday değildir. Bununla birlikte, trikalsiyum fosfat (TCP), aynı özelliklere sahiptir ve daha yüksek bir bozunma oranı sergilemektedir. TCP α -TCP ve β -TCP olmak üzere iki kristal formda bulunmaktadır. Kristalliği ve kimyasal bileşimi, kemiğin mineral fazına çok benzemektedir. α -TCP'in kararsızlığı ve sitotoksitesi nedeniyle, cerrahide biyo-bozunabilir bir uygulama olarak β -TCP'a daha fazla önem verilmiştir (Godavitarne vd. 2017).

Avantaj ve Dezavantajları

Biyobozunur seramiklerin ana avantajı gözenekli yapısı ve biyolojik bozunma oranıdır. Gözenekli yapı sayesinde, seramik yüzeyinde, doku iç büyümesini kolaylaştıran gözeneklerin birbirine bağlanmasından dolayı besin ilerlemesi için bir yol sağlayarak kemik oluşumunu sağlamaktadır (Yunoki vd. 2007). Bu sebeple, gözeneklerin varlığı, osteokondüktif özellik açısından önemlidir. Biyolojik olarak bozunabilir seramiklerin temel dezavantajı ise, kırılabilirlikleri ve yük taşıma implantları olarak kullanımını olumsuz yönde etkileyen zayıf çekme dayanımıdır (Godavitarne vd. 2017).

3. MATERYAL VE METOT

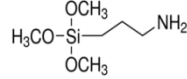
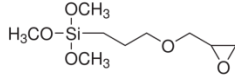
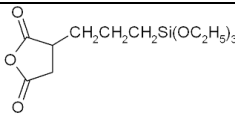
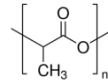
3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan cihazlar ve kimyasallar

Çizelge 3.2. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar

No	Cihazın Adı	Cihazın Markası	Çalışmalardaki Kullanım Alanı
1	Hassas Terazı	Precisa	Tartım işlemlerinde kullanıldı.
2	Magnetik Karıştırıcı	Variomag Multipoint	Karıştırma işlemlerinde kullanıldı.
3	Etüv	Thermo Heraeus	Biyokompozitlerin sertleştirilmesinde ve yapay vücut sıvısından (SBF) çıkarılan numunelerin kurutulması işlemlerinde kullanıldı.
4	Desikatör	Isolab	SBF'den çıkarılan numunelerdeki nemin giderilmesi amacıyla kullanıldı.
5	Kül Fırını	Nabertherm	Biyokompozitlerin % ağırlık kaybı miktarlarının belirlenmesinde kullanıldı.
6	FT-IR spektrofotometresi	Bruker Tensor 27	Hidroksiapatit partiküllerinin modifikasyonu ve biyokompozitlerin karakterizasyonu amacıyla kullanıldı.
7	Vickers Sertlik Cihazı	Buehler	Biyokompozitlerin sertliklerini tayin etmede kullanıldı.
8	Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Elektron Mikroskop Görüntü Analiz Ünitesi	Biyokompozitlerin karakterizasyonu için kullanıldı.
9	X-Işını Difraktometresi (XRD) Analizi	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Hidroksiapatit partiküllerinin karakterizasyonu için kullanıldı.
10	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizi	Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi	Biyokompozitlerin karakterizasyonu için kullanıldı.

Çizelge 3.3. Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar

No	Kimyasal Adı	Kimyasal Formülü	Üretici Firma
1	Kalsiyum Nitrat Tetra Hidrat	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Merck
2	Di Amonyum Hidrojen Fosfat	$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$	Merck
3	Amonyum Hidroksit Çözeltisi	NH_4OH	Merck
4	Dynaslan AMMO (3-Aminopropil trimetoksisilan)		Evonik
5	Dynaslan GLYMO (3-Glisidiloksipropil trimetoksisilan)		Evonik
6	GF-20 (3-Trietoksisililpropil süksinik anhidrit)		Wacker
7	PLA (Polilaktik asit) 6252D		NatureWork
8	Kloroform	CHCl_3	Merck
9	Aseton	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	Merck
10	Toluen	C_7H_8	Merck
11	Etil Alkol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Merck
12	Sodyum Klorür	NaCl	Merck
13	Sodyum Bikarbonat	NaHCO_3	Merck
14	Potasyum Klorür	KCl	Merck
15	Potasyum Hidrojen Fosfat Trihidrat	$\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	Merck
16	Magnezyum Klorür Hegzahidrat	$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Merck
17	Kalsiyum Klorür	CaCl_2	Merck
18	Sodyum Sülfat	Na_2SO_4	Merck
19	Tris(Hidroksimetil)aminometan	$\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	Merck
20	Hidroklorik Asit	HCl	Merck

3.2. Metot

Biyokompozitlerin hazırlanması amacıyla çalışmanın ilk aşamasında, yaş çöktürme yöntemi ile 4,5-5 µm boyutuna sahip HAP partikülleri sentezlendi. Sentezlenen partiküllerin yüzeyi fonksiyonel silan bileşiklerinin farklı oranları kullanılarak sırasıyla AMMO, GLYMO ve GF-20 ile ayrı ayrı modifiye edildi. Elde edilen silan modifiye HAP partikülleri (m-HAP), PLA 6252D matriksine farklı oranlarda katıldıktan sonra pres yardımıyla şekillendirildi. Modifikasyonun etkisinin araştırılması amacıyla aynı işlemler modifikasyonsuz HAP ile de gerçekleştirildi (Referans). Pres altında yuvarlak şekiller verilen bulk malzemeler N₂ atmosferi altında, 200°C'de sertleştirildi.

3.2.1. Hidroksiapatit Partiküllerinin Yaş Çöktürme Metodu ile Sentezi

Literatürde, HAP için en ideal Ca/P oranı 1.67 olarak belirtilmektedir. Bu nedenle tez çalışmasındaki deneylerde bu oran sabit tutulacak şekilde çözeltiler hazırlandı. Bu amaçla, kalsiyum kaynağı olarak 17,712 g kalsiyum nitrat tetrahidrat (Ca(NO₃)₂.4H₂O) temiz bir cam beher içerisine tartıldı ve 50 g'a saf su ile tamamlandı (A Çözeltisi). Fosfor kaynağı olarak, 5,940 g Di-amonyum hidrojen fosfat (NH₄)₂HPO₄) ayrı bir temiz cam beher içerisine tartıldı ve 50 g'a saf su ile tamamlandı (B Çözeltisi). Daha sonra, çözeltiler 500 rpm'de yarım saat boyunca karışmaya bırakıldı. Yarım saat sonra her iki çözeltinin de pH'ı NaOH çözeltisi kullanılarak 11'e ayarlandı. Ardından, A çözeltisinin, B çözeltisi üzerine damla damla eklenmesi ile beyaz, homojen bir çözelti elde edildi ve 1 saat boyunca 500 rpm'de karışmaya bırakıldı. Daha sonra çözelti, 7000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj edildi ve dekante edildi. Elde edilen beyaz çökelti, porselen bir kapsül içerisine alınarak kül fırınında 500°C'de 10 saat boyunca kalsinasyon işlemine tabi tutuldu. Kalsinasyon işlemi sonrası beyaz iri boyutlu tozlar öğütülerek modifikasyon işleminde kullanılmak üzere muhafaza edildi.

3.2.2 HAP Partiküllerinin Yüzey Modifikasyonu

HAP partiküllerinin yüzey modifikasyonu, amino fonksiyonel (AMMO), epoksi fonksiyonel (GLYMO) ve anhidrit fonksiyonel (GF-20) olmak üzere üç farklı silan bileşiği kullanarak HAP'a göre ağırlıkça her silan bileşiği için (Silan:HAP oranı) 5:100, 10:100, ve 20:100 oranlarında olacak şekilde gerçekleştirildi. Bölüm 3.2.2.1'de AMMO ile gerçekleştirilen modifikasyon işleminin 5:100 oranı için hazırlanışı temsili olarak verilmiş olup, diğer oranlar (10:100 ve 20:100) ve diğer silanlar ile (GLYMO ve GF-20) ile gerçekleştirilen yüzey modifikasyonu işlemi için gerekli HAP ve silan bileşiği miktarları Çizelge 3.4'de verildi. Bu denemeler de benzer şekilde hazırlandığı için burada sadece tek modifikasyon işleminden detaylı olarak bahsedildi. Modifikasyon işlemleri FT-IR cihazı ile takip edildi. Bu incelemenin sonuçları Bölüm 4.'de verilmiştir.

3.2.2.1 AMMO ile Gerçekleştirilen Yüzey Modifikasyonu İşlemi

AMMO:HAP (5:100 (a/a)) Modifikasyonu: 3,0 g HAP tozu (4,5-5 µm) ve 60 g toluen, 2 boyunlu balon içerisine tartılarak yarım saat boyunca azot (N₂) atmosferi altında refluks edildi. Daha sonra, 0,15 g AMMO cam balon içerisine alındı ve 12 saat boyunca 70°C'de refluks işlemine devam edildi. 12 saatin sonunda karışım refluks düzeneğinden çıkarıldı ve oda sıcaklığına gelinceye kadar soğumaya bırakıldı. Ardından, reaksiyon karışımı santrifüj edildi. Çökelti, 7000 rpm'de 3 dakika süreyle kloroform ile 1 kez, etanol ile 3 kez yıkandı. Oda sıcaklığında 8 saat kurutuldu ve sonra 50°C'de 24 saat boyunca vakumda bekletildi.

3.2.3 Biyokompozitlerin hazırlanması

Amino, epoksi ve anhidrit fonksiyonel silan bileşikleriyle üç farklı oranda modifikasyonu gerçekleştirilen HAP partiküllerinin, biyobozunur matriks olarak seçilen PLA ile ağırlıkça (PLA/m-HAP) üç farklı oranda (50/50, 60/40, 70/30) olacak şekilde biyokompozitleri hazırlandı. Burada hazırlanış yöntemi olarak sadece mA5-HAP [AMMO:HAP (5:100)] modifikasyonuna ait partiküllerin ağırlıkça 50/50 oranında olacak şekilde PLA 6252D'ye eklenmesi ile elde edilen biyokompozitin hazırlanmasına ait detaylara yer verilmiş olup diğer sistemlerin hazırlanması da benzer şekilde olduğundan bunlar Çizelge.3.4'de verilmiştir.

mA5-HAP (100:5 AMMO) partiküllerinin ağırlıkça 50/50 oranda PLA matriksine eklenerek biyokompozit hazırlanması

PLA'nın kloroformdaki %10 'luk çözeltisinin 31,5g'nın üzerine 3,15 g mA5-HAP tozundan alındı. 16 saniyelik periyotlar ile mekanik karıştırma makinesinde 3 devir homojen bir görünüm elde edilene kadar PLA 6252D /mA-HAP çözeltisi karıştırıldı. Elde edilen viskoz karışım yapıdaki kloroformun uzaklaştırılması amacıyla 10 gün boyunca 50°C'de vakum etüvünde bekletildi.

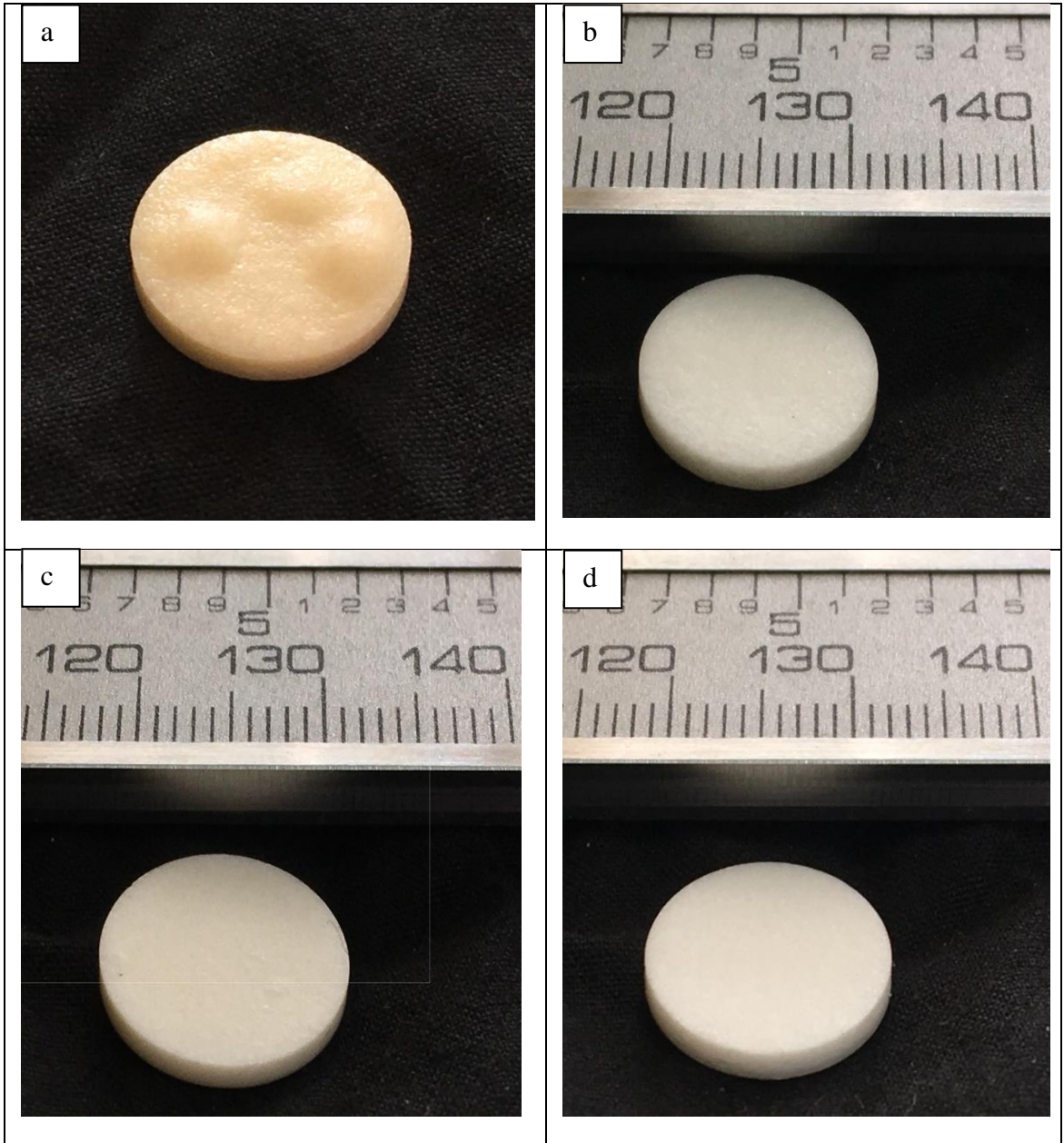
Çizelge 3.4'te, biyokompozit sistemlerine yapılan isimlendirme (tez içerisinde kolaylık oluşturması amacıyla) ve yapılan deneylere ait bilgiler yer almaktadır. İsimlendirme yapılırken "R"; modifikasyon işlemi içermeyen Referans sistemi, "A", "G" ve "F"; sırasıyla modifikasyonda kullanılan AMMO, GLYMO ve GF-20 silanlarını temsil etmektedir. Silanı temsil eden harften sonra gelen rakam; silanın HAP'a göre ağırlıkça oranını belirtmektedir. Devamında gelen rakam PLA 6252D'nin m-HAP'e göre ağırlıkça oranını, sonrasında gelen "L" harfi ise PLA 6252D'yi temsil etmektedir. Metin içinde sentez yöntemi verilen biyokompozit sistemi Çizelge 3.4'te yer alan A5-50L'ye aittir.

Çizelge 3.4. Biyokompozit sistemlerinin hazırlanmasına ait deneysel tablo

Sistemlere ait isimlendirme	Silan	Silan / HAP % (a/a)	HAP (g)	Silan (g)	PLA 6252D (g)			HAP (%)
					(PLA 6252D/m-HAP (a/a))			
					50/50	60/40	70/30	
R-50L	-	0	3,0	-	3,0	-	-	50,0
R-60L			3,0	-	-	4,5	-	40,0
R-70L			3,0	-	-	-	7,0	30,0
A5-50L		5	3,0	0,15	3,15	-	-	47,6
A5-60L			3,0	0,15	-	4,725	-	38,1
A5-70L			3,0	0,15	-	-	7,35	28,6
A10-50L	AMMO	10	3,0	0,3	3,3	-	-	45,5
A10-60L			3,0	0,3	-	4,95	-	36,4
A10-70L			3,0	0,3	-	-	7,7	27,3
A20-50L		20	3,0	0,6	3,6	-	-	41,7
A20-60L			3,0	0,6	-	5,4	-	33,3
A20-70L			3,0	0,6	-	-	8,4	25,0
G5-50L		5	3,0	0,15	3,15	-	-	47,6
G5-60L			3,0	0,15	-	4,725	-	38,1
G5-70L			3,0	0,15	-	-	7,35	28,6
G10-50L	GLYMO	10	3,0	0,3	3,3	-	-	45,5
G10-60L			3,0	0,3	-	4,95	-	36,4
G10-70L			3,0	0,3	-	-	7,7	27,3
G20-50L		20	3,0	0,6	3,6	-	-	41,7
G20-60L			3,0	0,6	-	5,4	-	33,3
G20-70L			3,0	0,6	-	-	8,4	25,0
F5-50L		5	3,0	0,15	3,15	-	-	47,6
F5-60L			3,0	0,15	-	4,725	-	38,1
F5-70L			3,0	0,15	-	-	7,35	28,6
F10-50L	GF-20	10	3,0	0,3	3,3	-	-	45,5
F10-60L			3,0	0,3	-	4,95	-	36,4
F10-70L			3,0	0,3	-	-	7,7	27,3
F20-50L		20	3,0	0,6	3,6	-	-	41,7
F20-60L			3,0	0,6	-	5,4	-	33,3
F20-70L			3,0	0,6	-	-	8,4	25,0

3.2.4 Biyokompozitlerin Şekillendirilmesi ve Sertleştirme

Çizelge 3.4'te belirtilen sistemlere ait karışımlar hazırlandıktan ve yapıdaki kloroform vakum etüvünde uzaklaştırılarak kurutulduktan sonra öğütme işlemine geçildi. Öğütücü yardımı ile 15 dakikalık periyotlarda öğütme işlemi yapıldıktan sonra elde edilen tozlardan belirli miktarlarda alınarak, yaklaşık 1 cm çapındaki yuvarlak kalıplar içerisine koyuldu ve 15 ton basınç altında şekil verme işlemi gerçekleştirildi. Şekil verilen biyokompozit örnekleri azot atmosferi altında 200°C'de 30 dakika boyunca sertleştirildi. Isıl işlem sonucu elde edilen biyokompozitlere ait fotoğraflar Şekil 3.1'de yer almaktadır.

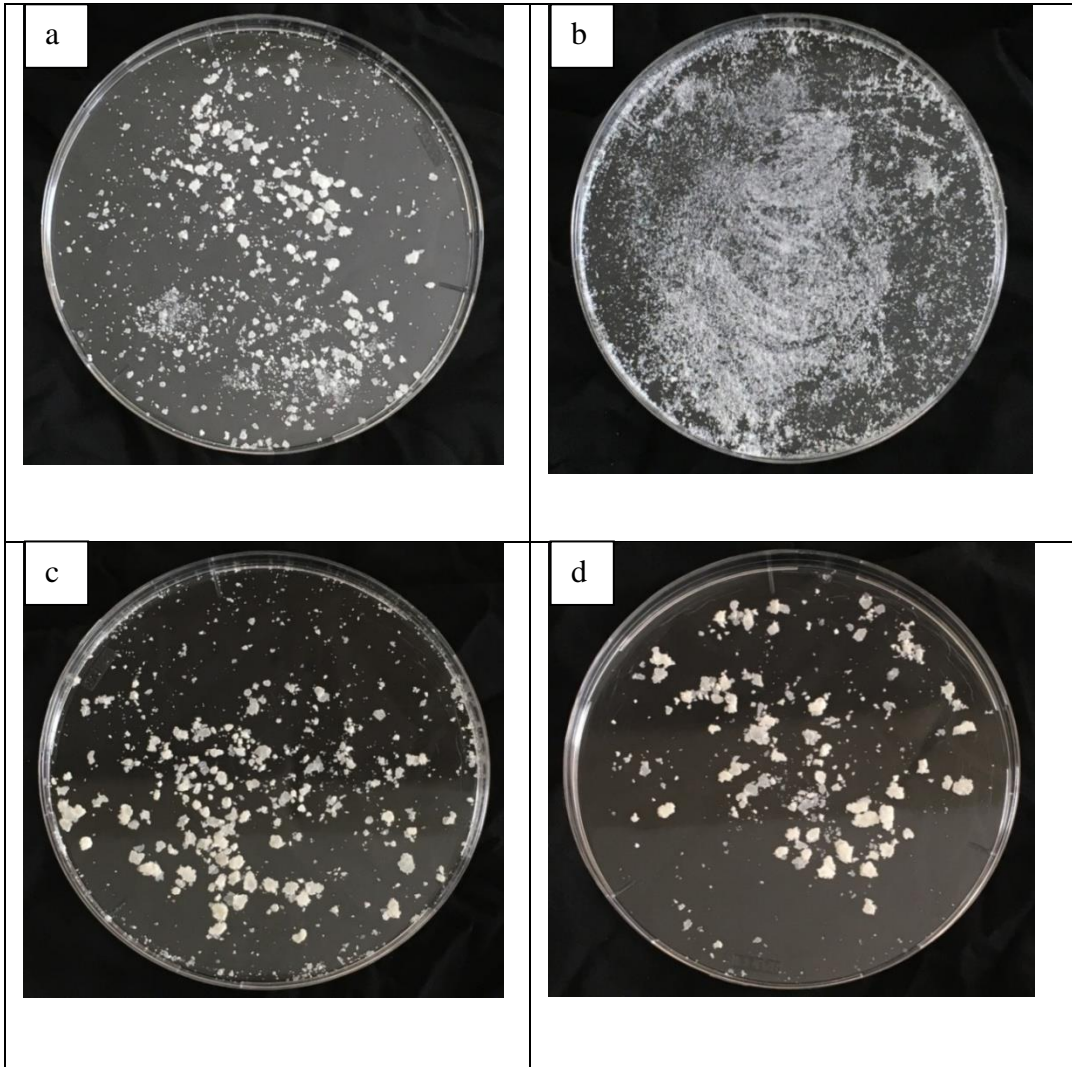


Şekil 3.1. Sertleştirme işlemi sonrası biyokompozitlere ait fotoğraflar; a) F20-70L; b) A20-70L; c) G20-70L; d) R-70L biyokompozitleri

Modifikasyon işleminde silan olarak GF-20 'nin kullanıldığı F10-70L ve F20-70L kompozitlerinde Şekil 3.1.'deki gibi hafif sarı renkte ve yüzeyi düz olmayan yapılar (a) elde edilirken, diğer kompozit sistemlerinde (b ve c) ve referans sistemlerde (d) daha beyaz ve düz yüzeyle kompozitler elde edildi.

Elde edilen biyokompozit malzemeler daha sonraki karakterizasyon ve test işlemlerinde kullanılmak üzere yapılacak karakterizasyon işleminin türüne bağlı olarak iki farklı şekilde (presle şekil verilmiş halde ve toz halinde öğütülerek) oda sıcaklığında muhafaza edildi.

Toz haline getirilen kompozitlerin yer aldığı fotoğraflara ait görüntüler Şekil 3.2'de yer almaktadır. Fotoğraflardan öğütme sonrası R-50L (a), G20-50L (c) ve F20-50L (d) sistemlerinde topaklanmalar gözlenirken, A20-50L (b) sistemi daha küçük partikül yapısında dağılım göstermiştir.



Şekil 3.2. Presle şekillendirilmiş ve ısı işleme görmüş kompozitlere uygulanan öğütme işlemi sonrası görüntüler a) R-50L; b) A20-50L; c) G20-50L; d) F20-50L kompoziti

3.2.5 Yapay Vücut Sıvısı (SBF) Çözeltisinin Hazırlanması ve Biyokompozitlerin bu ortamda bekletilmesi

Elde edilen biyokompozitlerin vücut sıvısındaki davranışı hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla SBF çözeltileri hazırlandı. 1 litre SBF çözeltisi hazırlamak için; 8 g NaCl, 0,4 g KCl, 0,14 g CaCl₂, 0,06 g Mg₂SO₄.7H₂O, 0,06 g NaH₂PO₄.2H₂O, 0,35 g NaHCO₃, 1,00 g glukoz, 0,60g KH₂PO₄ ve 0,1 g MgCl₂.6H₂O bir behere tartılarak burada çözünmesi sağlandı. Daha sonra 1L'lik balon jøjeye alındı ve üzeri saf su ile 1L olacak şekilde tamamlandı.

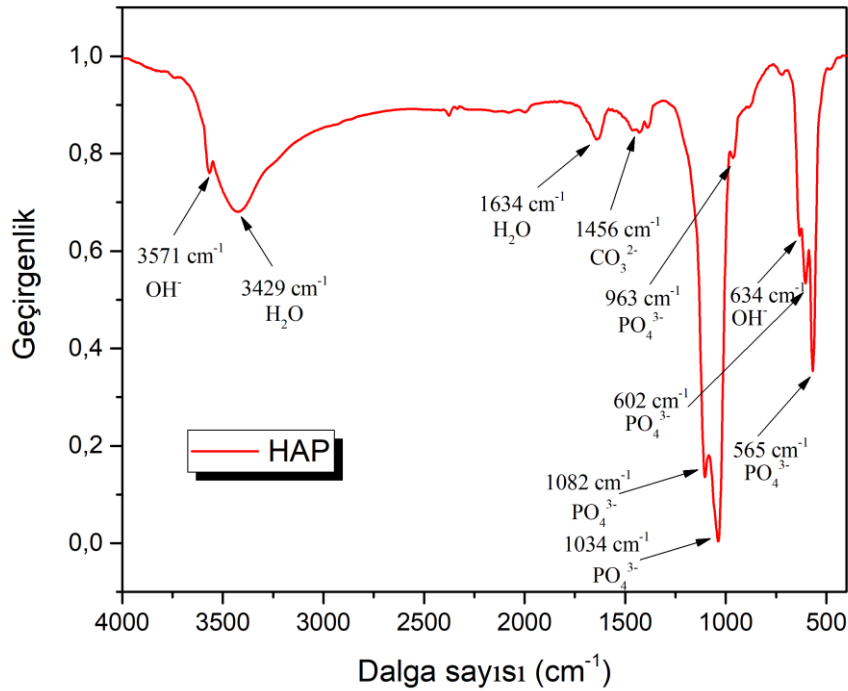
Hazırlanan biyokompozit malzemeler bu sıvı içerisinde 45 gün boyunca 37°C'de sıcaklıktaki etüv ortamında bekletildi. Kompozitlerin SBF çözeltisine bırakılmadan önce ve bu sıvıdan çıkarıldıktan sonra başlangıca göre vicker sertlik değerlerinde ve ağırlıklarında değişim olup olmadığı araştırıldı.

4. BULGULAR

4.1 Hidroksiapatit Partiküllerinin Sentezlenmesi

Yaş çöktürme metodu ile 4,5-5 μm boyuta ve küresel şekle sahip hekzagonal kristal yapıda sentezlenen HAP ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) partiküllerinin karakterizasyonu; FT-IR, XRD ve SEM teknikleri kullanılarak gerçekleştirildi.

4.1.1 HAP Partiküllerinin FT-IR ile Karakterizasyonu

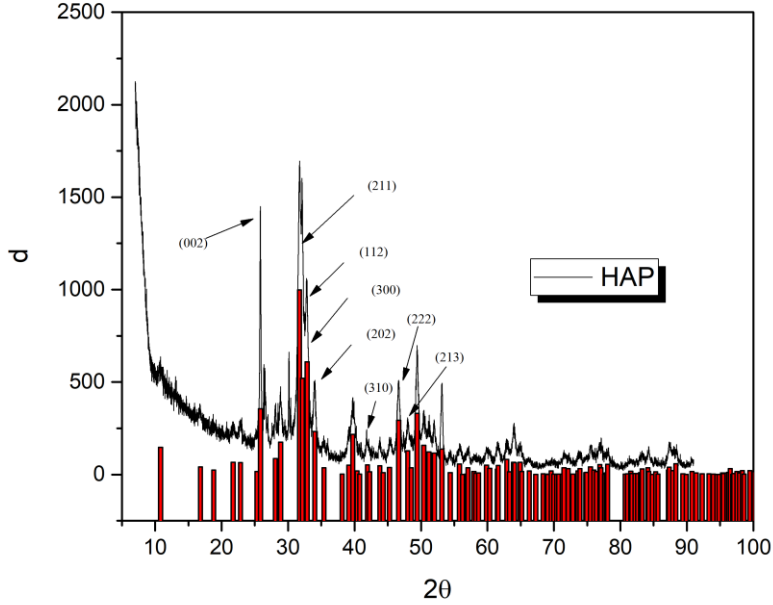


Şekil 4.1. HAP'e ait FT-IR spektrumu

Yaş çöktürme yöntemi ile sentezlenen HAP partiküllerine ait Şekil.4.1'de belirtilen FT-IR spektrumu incelendiğinde 3571 cm^{-1} 'deki OH⁻ piki sentezlenen HAP'ın yapısında serbest OH⁻ grubu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, 1456 cm^{-1} 'de CO₃²⁻ piki ve 1082,1034, 565 ve 602 cm^{-1} 'deki pikler PO₄³⁻'a ait karakteristik absorpsiyon pikleridir. Standart HAP'de CO₃²⁻ grubu bulunmamaktadır. Sentez işlemi sırasında havadaki CO₂ ile çözelti arasındaki reaksiyon sonucu CO₃²⁻ oluştuğu için bu pikin görüldüğü düşünülmektedir.

4.1.2 HAP Partiküllerinin XRD ile Karakterizasyonu

Şekil.4.2'deki grafikte, literatür çalışmalarında HAP partiküllerine ait XRD spektrumları (PDF 01-076-0694) referans alınarak incelendiğinde; HAP'a ait, XRD spektrumlarında düzlemlerden yansıyan 2θ açı değerlerinin, sentezlenen HAP partiküllerinin 2θ açı değerleriyle eşdeğer olduğu görülmektedir.



Şekil 4.2. HAP partiküllerine ait XRD spektrumu

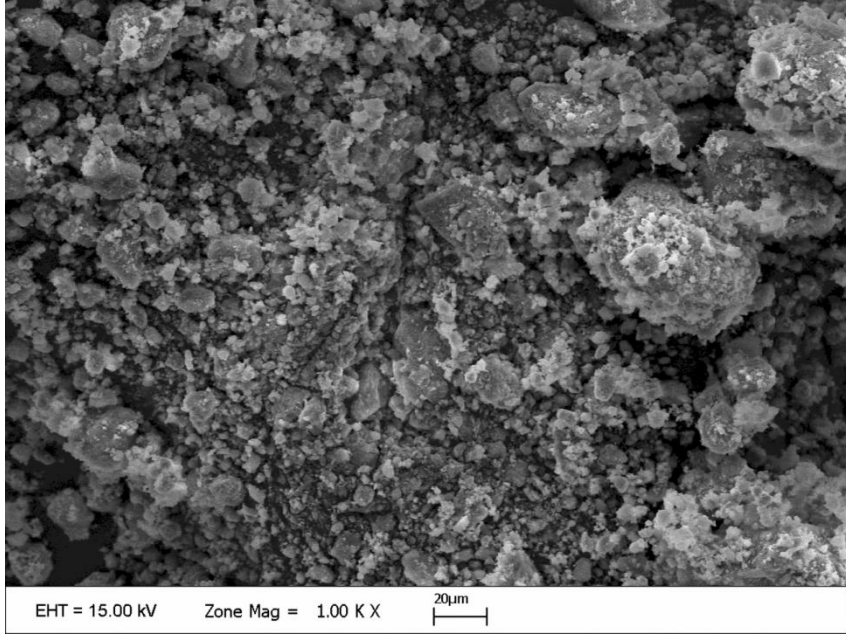
Bu değerler dikkate alındığında sentezlenen HAP partiküllerine ait pikler keskin ve yoğundur. Bu durum sentezlenen HAP partiküllerinin oldukça saf ve hegzagonal rombik kristal bir forma sahip olduğunu kanıtlamaktadır (Rehman vd. 2015). Bahsedilen düzlemler ve açı değerleri Çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Referans ve sentezlenen HAP partiküllerine ait düzlem ve 2θ değerleri

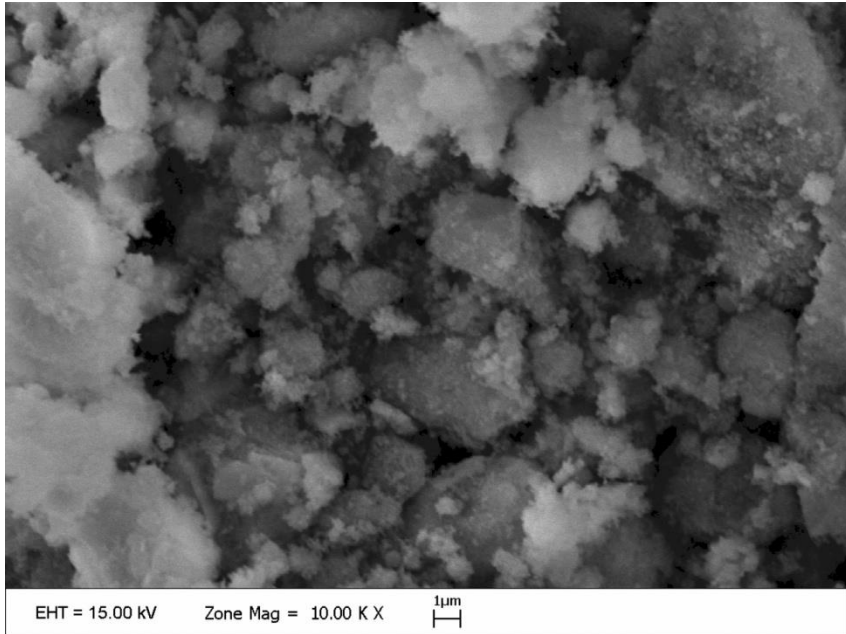
Düzlem	2θ [Referans]	2θ [HAP]
(002)	25,86°	25,94°
(211)	31,65°	31,55°
(112)	32,08°	32,09°
(300)	32,96°	32,98°
(202)	34,08°	34,08°
(310)	39,68°	39,89°
(222)	46,77°	46,69°
(213)	49,57°	49,55°

4.1.3 HAP Partiküllerinin SEM ile Karakterizasyonu

Şekil 4.3 ve 4.4'de HAP partiküllerine ait farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri yer almaktadır. Görüntüler 1.000 ve 10.000 büyütmede incelendiğinde yaklaşık olarak 4,5-5 μm boyuta sahip HAP partiküllerinin sentezlendiği, bazı bölümlerde ise HAP partiküllerinin aglomere olma eğilimi gösterdiği görülmektedir.



Şekil 4.3. HAP partiküllerine ait SEM görüntüsü (x1.000)



Şekil 4.4. HAP partiküllerine ait SEM görüntüsü (x10.000)

4.2 HAP Partiküllerinin Yüzey Modifikasyonu

Modifikasyon işlemi ile HAP partiküllerinin kararlı dispersiyonlar oluşturması ve polimerik matriks içerisinde homojen dağılım göstermesi amaçlandı. Şekil 4.5’de modifikasyon öncesi ve sonrası HAP partiküllerine ait dispersiyonlar ye almaktadır.

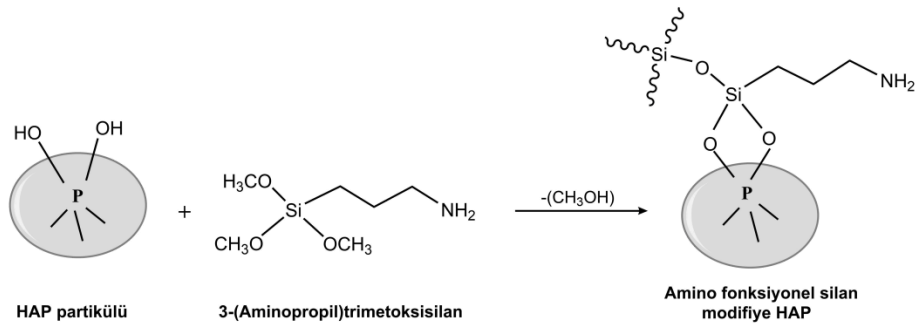


Şekil 4.5. Kloroform içerisindeki HAP partiküllerinin dispersiyonu üzerine modifikasyon işleminin etkisi; a) HAP; b) mA10-HAP

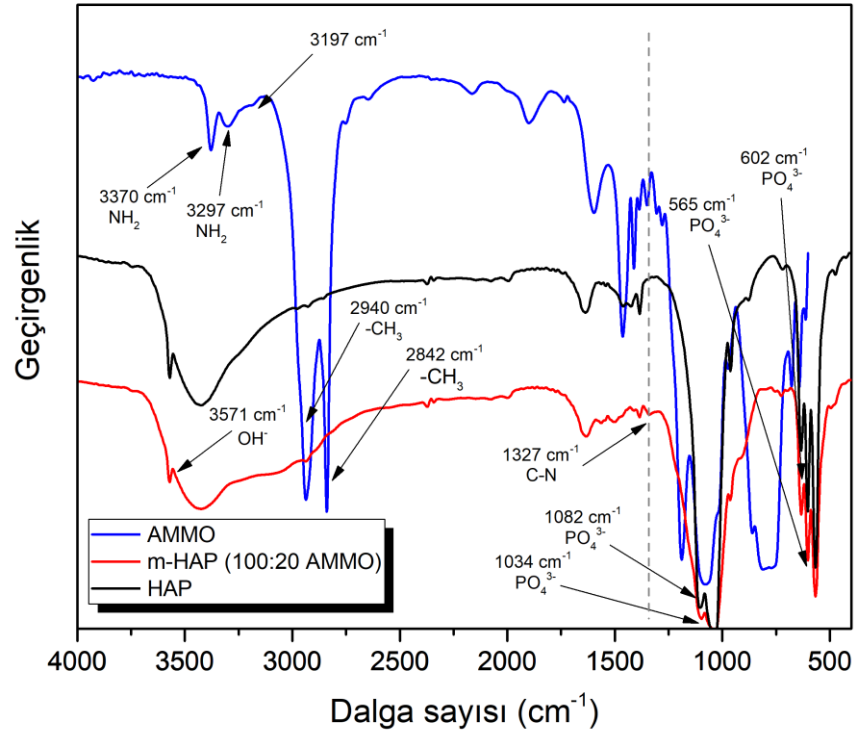
Burada modifiye edilmemiş HAP partiküllerinin dibe çöktüğü (a), yüzeyi AMMO ile modifiye edilen partiküllerin homojen dispersiyon (b) oluşturduğu görülmektedir. Modifikasyon reaksiyonları FT-IR tekniği kullanılarak incelendi.

4.2.1 HAP Partiküllerinin AMMO ile Modifikasyonu

HAP partikülleri ile AMMO arasında meydana gelen reaksiyon Şekil 4.6’da gösterilmiştir. Burada amino fonksiyonel silan üzerinde bulunan metoksi gruplarının bir kısmı, HAP’ın yapısında bulunan -OH grupları ile kondenze olarak metanol açığa çıkması sonucu Si-O-P bağı üzerinden yüzeye bağlanırken, bir kısmı da havanın nemi ile hidroliz olarak kendi aralarındaki kondenzasyon sonucu Si-O-Si bağı oluştururlar.



Şekil 4.6. Amino fonksiyonel silan modifiye HAP sentezine ait reaksiyon

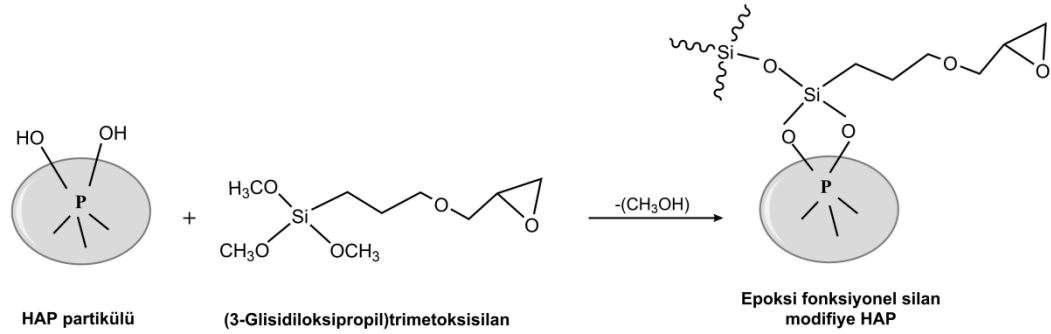


Şekil 4.7. AMMO, HAP ve m-A20-HAP'e ait FT-IR Spektrumları

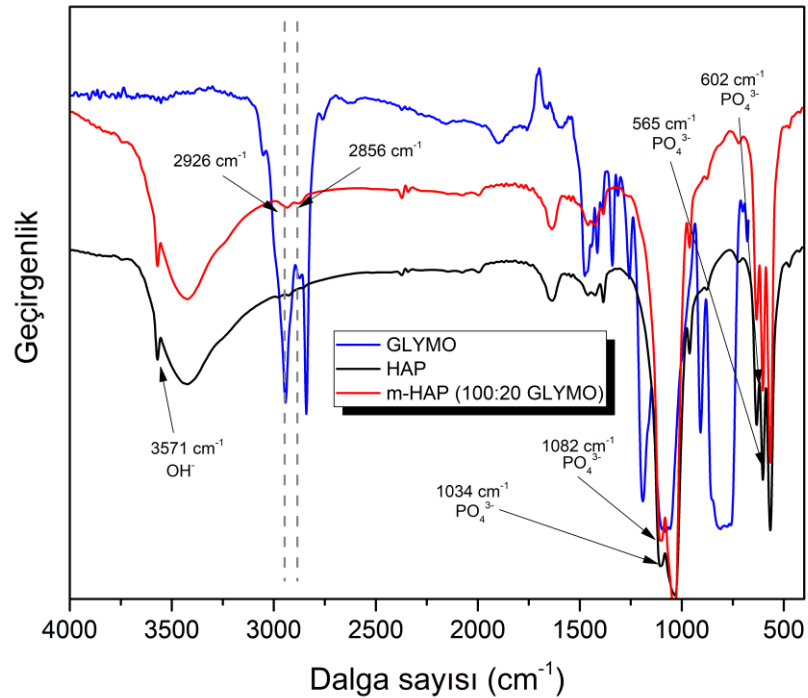
Şekil 4.7'de AMMO silan bileşiğine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, 3370 ve 3297 cm^{-1} 'de görülen iki pik $-\text{NH}_2$ bağından kaynaklı asimetrik ve simetrik gerilmelere tekabül etmektedir. 3179 cm^{-1} 'deki pik oldukça zayıftır. Bu durumun sebebinin, amin gruplarının hidrojen bağından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. 2940 ve 2842 cm^{-1} 'de ise $-\text{CH}_3$ 'e ait asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri görülmektedir (Luo vd. 2008). HAP partiküllerinin AMMO ile yüzey modifikasyonu sonrasındaki FT-IR spektrumu incelendiğinde sentezlenen HAP partikülüne ait 3571 cm^{-1} 'de görülen OH^- piki HAP yapısında serbest OH^- grubu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, 1456 cm^{-1} 'de CO_3^{2-} piki ve 1082, 1034, 565 ve 602 cm^{-1} 'de PO_4^{3-} 'a ait karakteristik absorpsiyon pikleri görülmektedir. HAP partiküllerinin AMMO bileşiği ile yüzey modifikasyonu sonrasında, HAP partiküllerine ait karakteristik pikler korunurken, bu piklerin yanısıra 1327 cm^{-1} 'de oluşan C-N gerilmesine ait pik görülmektedir. Bu pik, AMMO silan bileşiğinden kaynaklıdır. 998 cm^{-1} 'de görülen Si-O-P piki, 1034 cm^{-1} 'de oluşan PO_4^{3-} piki ile çakışmıştır bu durum da 1034 cm^{-1} 'deki pikin 1024 cm^{-1} 'e kaymasına neden olmuştur (Wang vd. 2010). Literatür ile uyumlu elde edilen bu sonuç AMMO silan bileşiğinin HAP yüzeyine başarılı bir şekilde bağlandığını kanıtlamaktadır.

4.2.2 HAP Partiküllerinin GLYMO ile Modifikasyonu

HAP partikülleri ile GLYMO arasında meydana gelen reaksiyon Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Burada epoksi fonksiyonel silan üzerinde bulunan metoksi gruplarının bir kısmı, HAP'ın yapısında bulunan -OH grupları ile kondenze olarak metanol açığa çıkması sonucu Si-O-P bağı üzerinden yüzeye bağlanırken, bir kısmı da havanın nemi ile hidroliz olarak kendi aralarındaki kondenzasyon sonucu Si-O-Si bağı oluştururlar.



Şekil 4.8. Epoksi fonksiyonel silan modifiye HAP sentezine ait reaksiyon

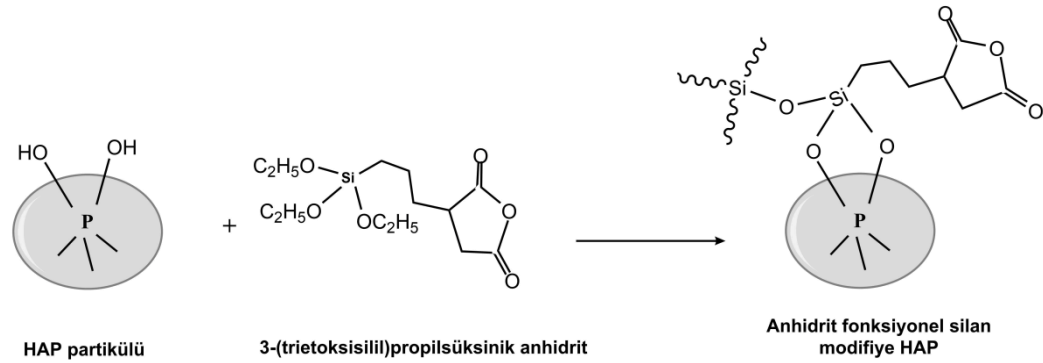


Şekil 4.9. GLYMO, HAP ve mG20-HAP'a ait FT-IR Spektrumları

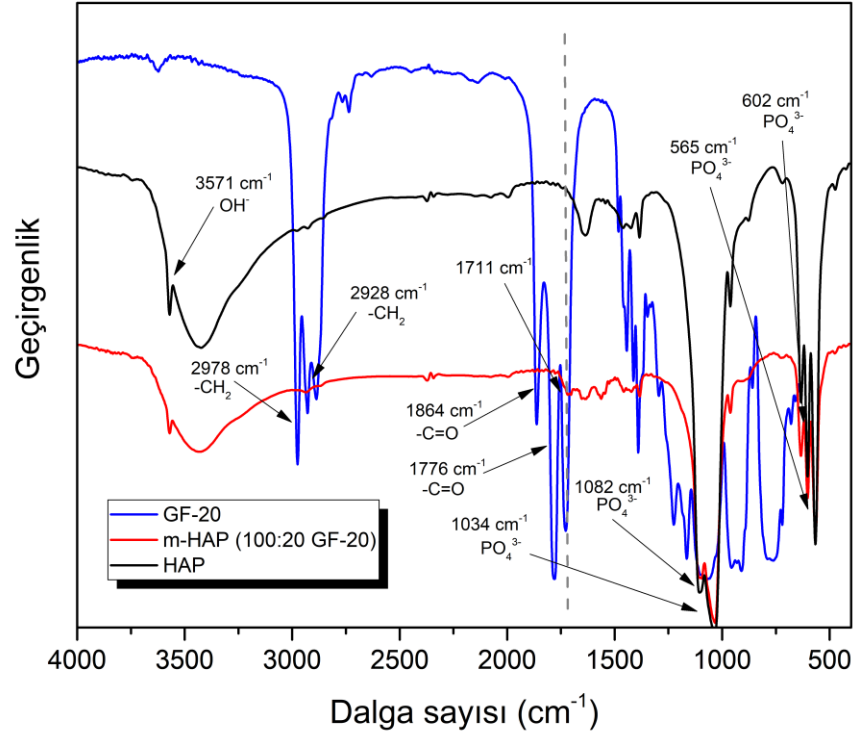
Şekil 4.9'daki GLYMO silan bileşiğine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, 1196 cm^{-1} ve 1100 cm^{-1} 'de propil zinciri ve glisidoksi grubunun $-\text{CH}_2$ titreşimlerinden kaynaklanan güçlü pikler görülmektedir. 692 cm^{-1} , 904 cm^{-1} ve 1400 cm^{-1} 'de görülen pikler ise, epoksi grubun halka titreşiminden kaynaklanmaktadır (Sapic vd. 2014;Farsani vd. 2015). Sentezlenen HAP partikülüne ait 3571 cm^{-1} 'de görülen OH^- piki HAP yapısında serbest OH^- grubu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, 1456 cm^{-1} 'de CO_3^{2-} piki ve $1082,1034, 565$ ve 602 cm^{-1} 'de PO_4^{3-} 'a ait karakteristik absorpsiyon pikleri görülmektedir. HAP partiküllerinin GLYMO bileşiği ile yüzey modifikasyonu sonrasında, HAP partiküllerine ait karakteristik pikler korunurken, bu piklerin yanısıra 2926 ve 2856 cm^{-1} 'de oluşan $[-(\text{CH}_2)_n-]$ gerilmesine ait pikler görülmektedir. Bu pikler, GLYMO silan bileşiğinden kaynaklıdır (Ma vd. 2016).

4.2.3 HAP Partiküllerinin GF-20 ile Modifikasyonu

HAP partikülleri ile GF-20 arasında meydana gelen reaksiyon Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Burada anhidrit modifiye silan üzerinde bulunan etoksi gruplarının bir kısmı, HAP'ın yapısında bulunan $-\text{OH}$ grupları ile kondenze olarak metanol açığa çıkması sonucu Si-O-P bağı üzerinden yüzeye bağlanırken, bir kısmı da havanın nemi ile hidroliz olarak kendi aralarındaki kondenzasyon sonucu Si-O-Si bağı oluştururlar.



Şekil 4.10. Anhidrit fonksiyonel silan modifiye HAP sentezine ait reaksiyon



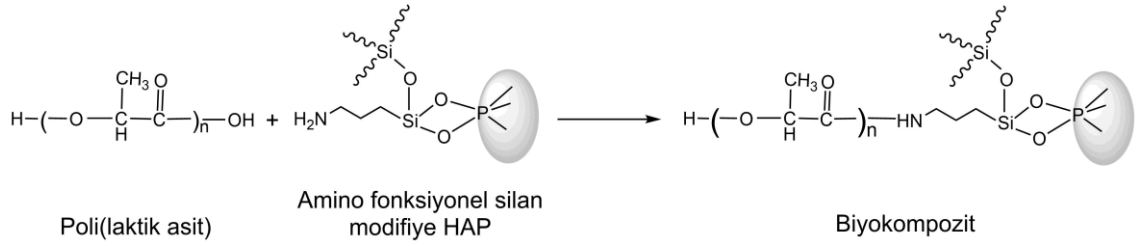
Şekil 4.11. GF-20, HAP ve mF20-HAP'a ait FT-IR spektrumları

Şekil 4.11'deki FT-IR spektrumunda, GF-20 bileşiği 2978 ve 2928 cm^{-1} 'de simetrik ve asimetric $-\text{CH}_2$ gerilmesi ile karakteristik anhidrit gruplarından kaynaklanan 1864 cm^{-1} ve 1776 cm^{-1} 'de sırasıyla asimetric ve simetric karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmelerine ait piklere sahiptir. 1864 ve 1776 cm^{-1} 'de belirgin bir anhidrit grubu piki tespit edilememiştir (Barabanova vd. 2011). 1711 cm^{-1} 'de görülen pik serbest karboksilik asitin karbonil grubundan kaynaklanmaktadır (Schramm ve Rinderer 2008).

4.3 Biyokompozit Malzemelerin Karakterizasyonu ve Uygulanan Testler

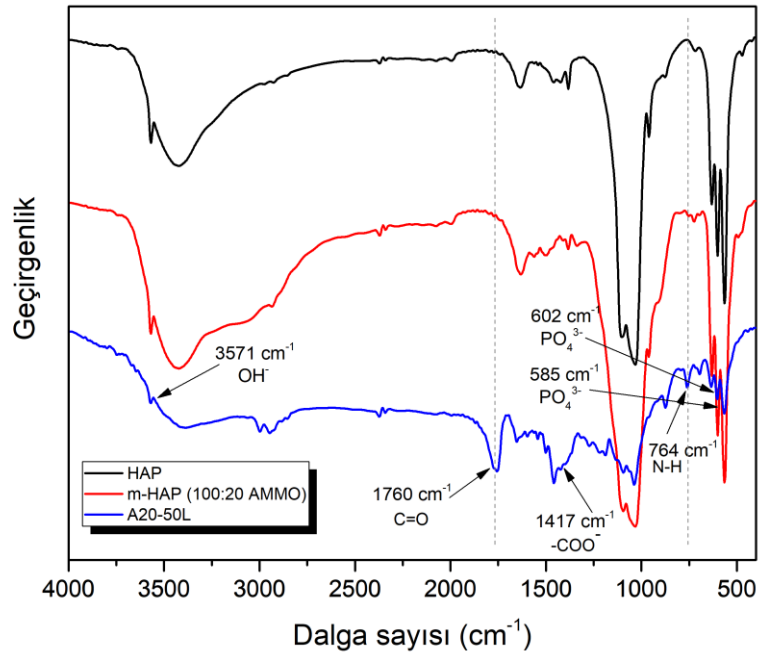
4.3.1 FT-IR Analizi

Şekil 4.12'de PLA ve Amino fonksiyonel silan modifiye HAP (mA-HAP) partikülü arasındaki reaksiyon sonucu biyokompozit oluşumuna dair tepkime yer almaktadır. Burada PLA'daki karbonile bağlı hidroksil grubu ile mA-HAP'taki amino grubu arasında su kondenzasyonu tepkimesi sonucu amid bağı oluşumu ile tepkime gerçekleşmektedir.



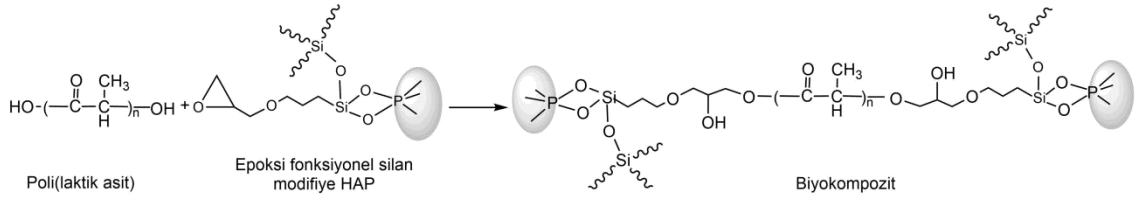
Şekil 4.12. mA-HAP ve PLA arasındaki biyokompozit sistemine ait reaksiyon

Şekil 4.13'te HAP'a, mA-HAP'a ve presle şekil verdikten sonra 200°C'de 30 dk sertleşme sonucu elde edilen biyokompozite (A20-50L sisteminin öğütülerek toz haline getirilmesinden) ait spektrumlar yer almaktadır.



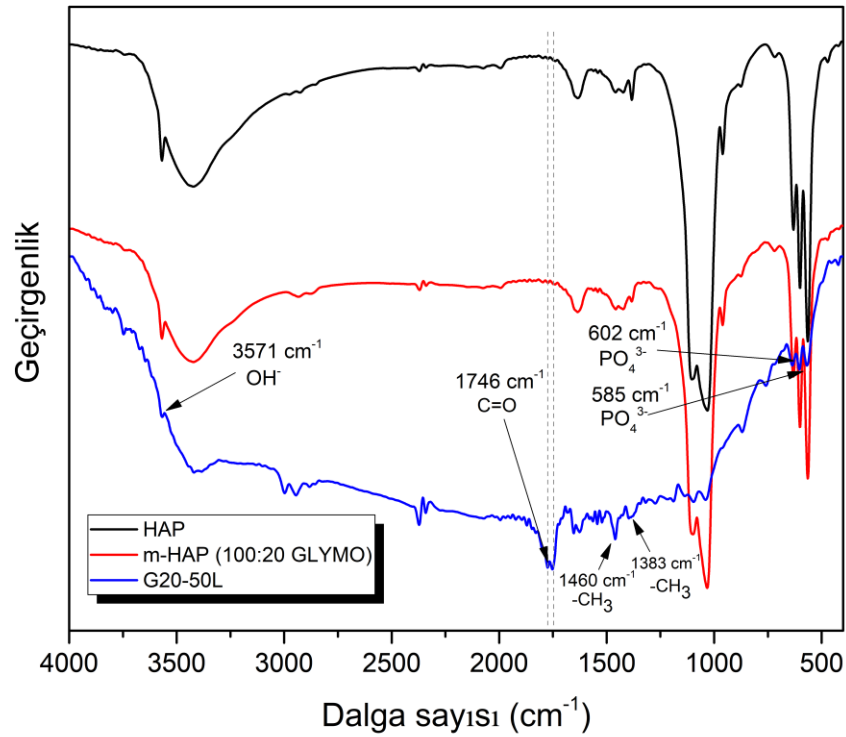
Şekil 4.13. HAP, mA-HAP ve A20-50L sistemlerine ait FT-IR spektrumu

Şekil 4.14'de PLA ve Epoksi fonksiyonel silan modifiye HAP (mG-HAP) partikülü arasındaki reaksiyon sonucu biyokompozit oluşumuna dair tepkime yer almaktadır. Burada PLA'daki her iki hidroksil grubu ile mG-HAP'taki epoksi grubu üzerinden halka açılması polimerleşmesi sonucu biyokompozit oluşumu gerçekleşmektedir.



Şekil 4.14. mG-HAP ve PLA arasındaki biyokompozit sistemine ait reaksiyon

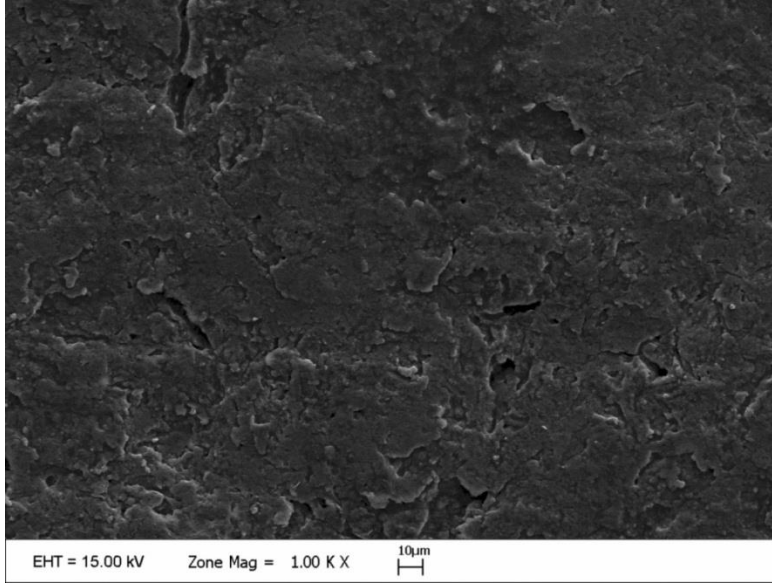
Şekil 4.15'te HAP'a, mG-HAP'a ve presle şekil verdikten sonra 200°C'de 30 dk sertleşme sonucu elde edilen biyokompozite (G20-50L sisteminin öğütülerek toz haline getirilmesinden) ait spektrumlar yer almaktadır.



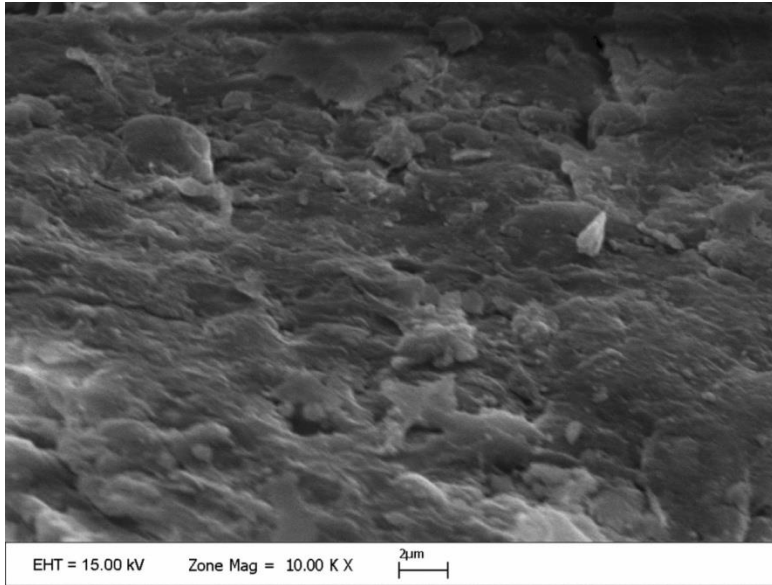
Şekil 4.15. HAP, mG-HAP ve G20-50L sistemine ait FT-IR spektrumları

4.3.2 SEM Analizi

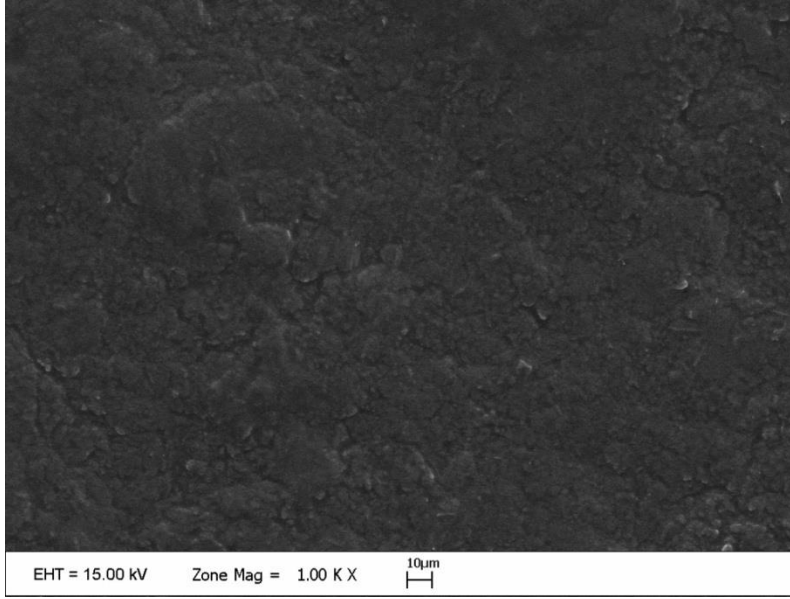
SEM analizi incelemeleri Referans dahil tüm sistemlere uygulanmıştır. Referans sistemde, PLA matrisine üç farklı oranda modifiyesiz HAP eklenerek elde edilen, diğer sistemlerde ise yüzeyi modifiye edilmiş HAP eklenerek elde edilen ve presle şekil verilen biyokompozit malzemelere ait partiküller kullanılmıştır. SEM incelemeleri sonucu PLA miktarına bağlı olarak yüzeylerde belirgin farklılık gözlenmediği için bu bölümde sadece R-50L, A10-50L, G10-50L, F10-50L biyokompozit malzemelerine ait yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu ile farklı büyütme oranlarında (x1.000 ve x10.000) incelenmiştir.



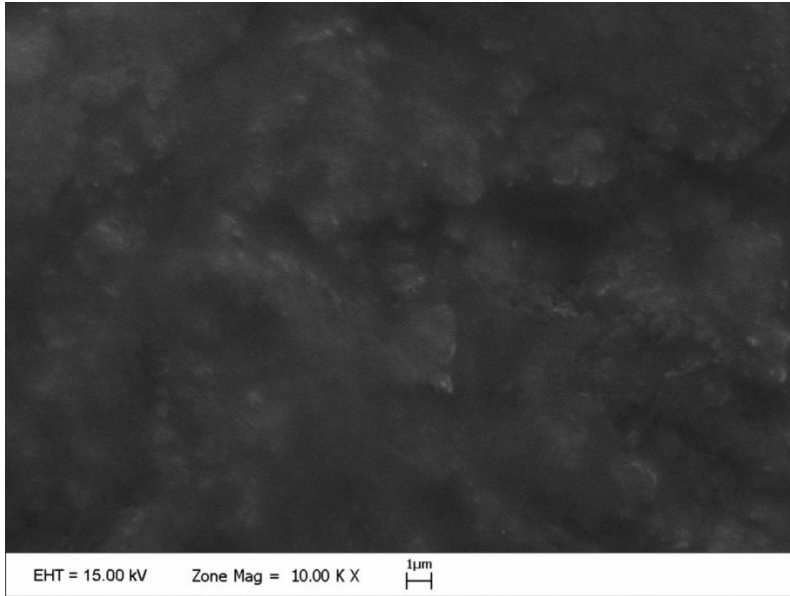
Şekil 4.18. R-50L (x1.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı



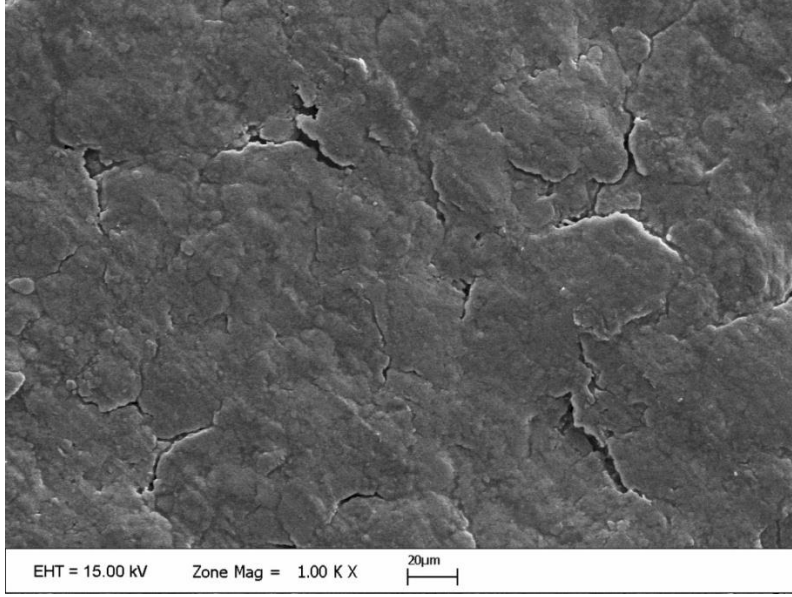
Şekil 4.19. R-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı



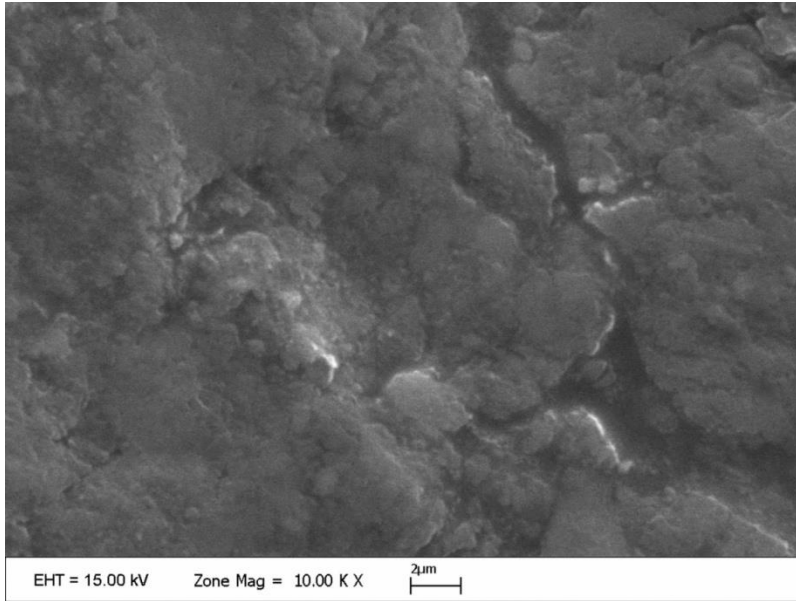
Şekil 4.20. A10-50L (x1.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı



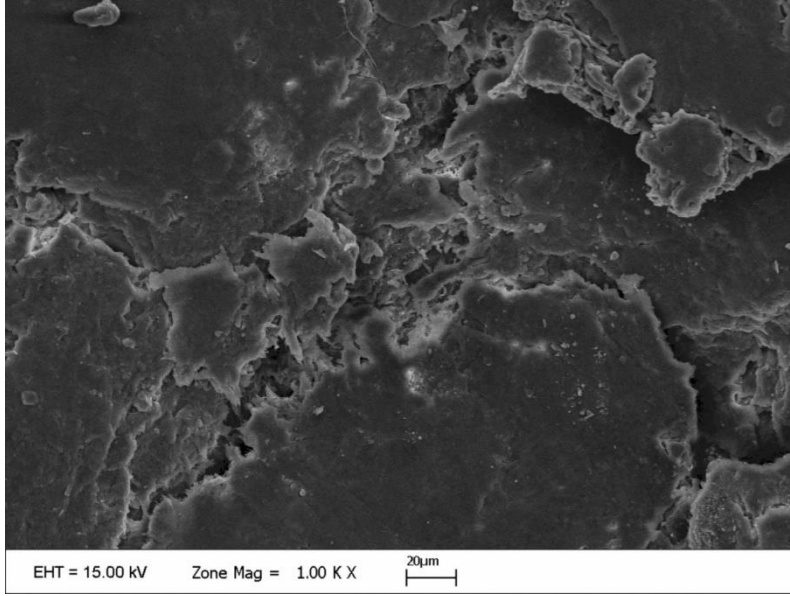
Şekil 4.21. A10-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı



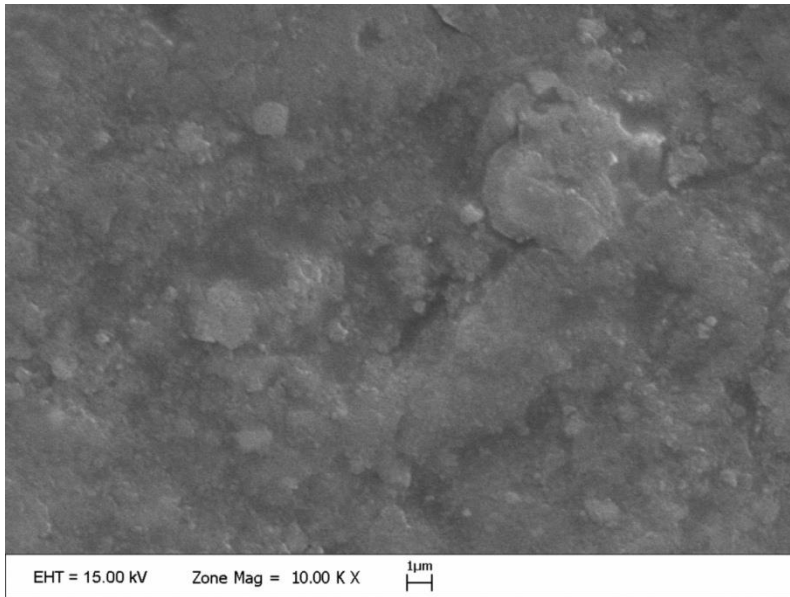
Şekil 4.22. G10-50L (x1.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı



Şekil 4.23. G10-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı



Şekil 4.24. F10-50L (x1.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı



Şekil 4.25. F10-50L (x10.000) biyokompozit örneğine ait SEM fotoğrafı

R-50L, A10-50L, G10-50L ve F10-50L sistemlerine ait SEM görüntüleri birlikte incelendiğinde, R-50L sisteminde (Bkz. Şekil 4.18 ve 4.19) HAP partiküllerinin PLA 6252D matriksinde homojen dağılım göstermediği, buna bağlı olarak da yapıda çatlaklar meydana geldiği görülmektedir. Bu durumun HAP partiküllerinin yüzey modifikasyonun yapılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yüzey modifikasyonu yapılan sistemlerden A10-50L biyokompozitine ait SEM görüntüleri referans sistemle kıyaslanarak incelendiğinde; (Bkz. Şekil 4.20 ve 4.21) her

iki büyütmede de yüzeyin referansa göre daha düzgün, pürüzsüz ve homojen gözüktüğü görülmektedir. Bu durum, mA-HAP partiküllerinin yüzey modifikasyonu sayesinde, sistemde oldukça homojen bir dağılım sergilemesiyle açıklanmaktadır.

G10-50L sistemi ise (Bkz. Şekil 4.22 ve 4.23) A10-50L ye göre daha az homojen dağılım sergilemesine, yüzeyde çatlamlar görülmesine rağmen, referans sisteminden daha düzgün morfolojiye sahip olduğu görülmektedir. A10-50L sistemi ile sergilediği farklılık GLYMO'daki eposi grubunun, AMMO'daki amino grubuna göre daha sert ve kırılğan yapılı malzemeler oluşturması ile açıklanabilir.

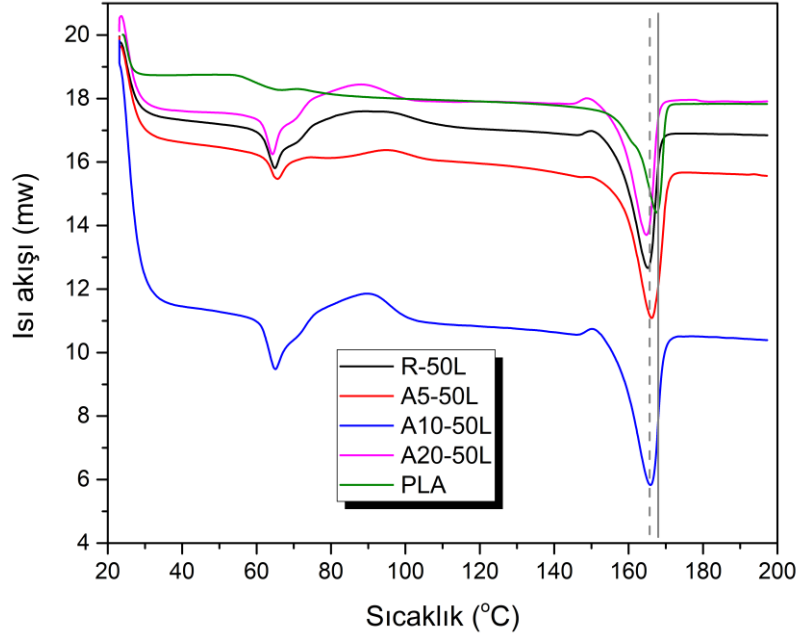
F10-50L sisteminine ait SEM görüntüleri incelendiğinde (Bkz. Şekil 4.24 ve 4.25) x1.000 büyütmedeki görüntüde gözlenen çatlakların, x10.000 büyütmede gözlenmediği görülmektedir. Bu şekilde değerlendirildiğinde, bu sistemin de A10-50L sistemine benzer morfolojiye sahip olduğu görülmektedir.

Biyokompozit örneklerine uygulanan termal sertleştirme programı tüm örnekler için aynıdır ancak morfolojilerindeki farklılıklar sistemlerin kimyasal kompozisyonlarından kaynaklanmaktadır. Sistemlerde kullanılan amino, epoksi ve anhidrit fonksiyonel silan bileşiklerindeki farklılıklar, biyokompozit örneklerin morfolojilerinin farklı olması ile sonuçlanmıştır.

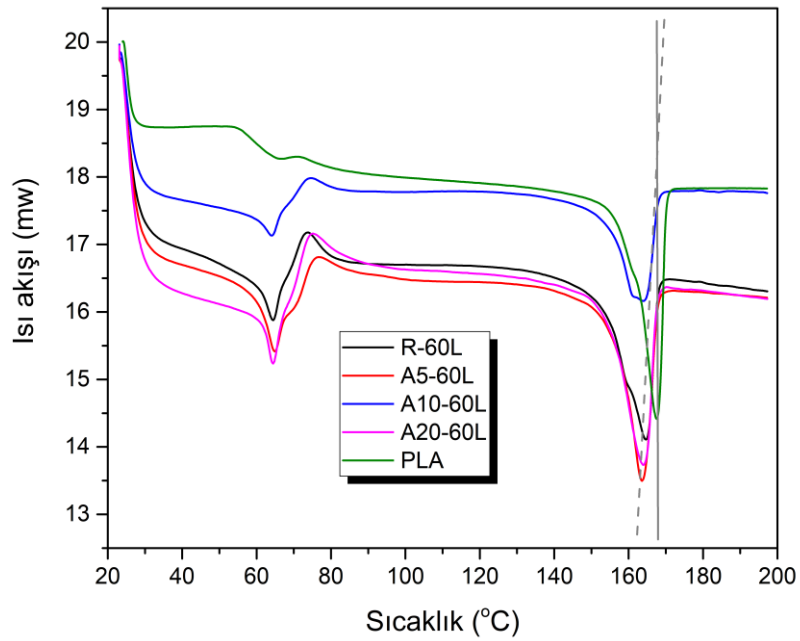
4.3.3 DSC Analizi

DSC analizi, ekzotermik ve endotermik prosesler esnasında meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişimlerle ilgili kalitatif ve kantitatif bilgi sağlayan termal analiz yöntemidir. Sentezlenen biyokompozit örneklerinin karakterizasyonu için kullanılan diğer bir teknik DSC analizidir.

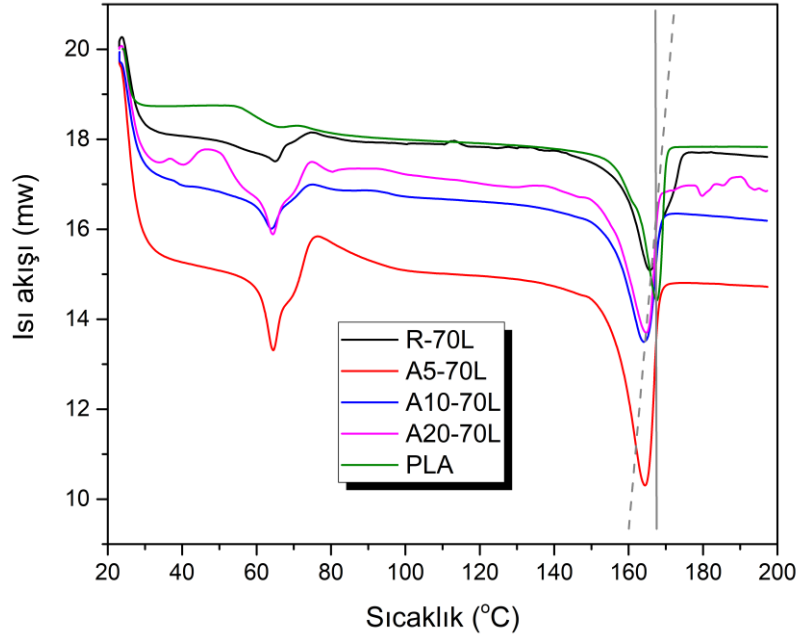
4.3.3.1. AMMO Sistemlerine Ait DSC Grafikleri



Şekil 4.26. PLA, R-50L, A5-50L, A10-50L ve A20-50L sistemlerine ait DSC grafikleri

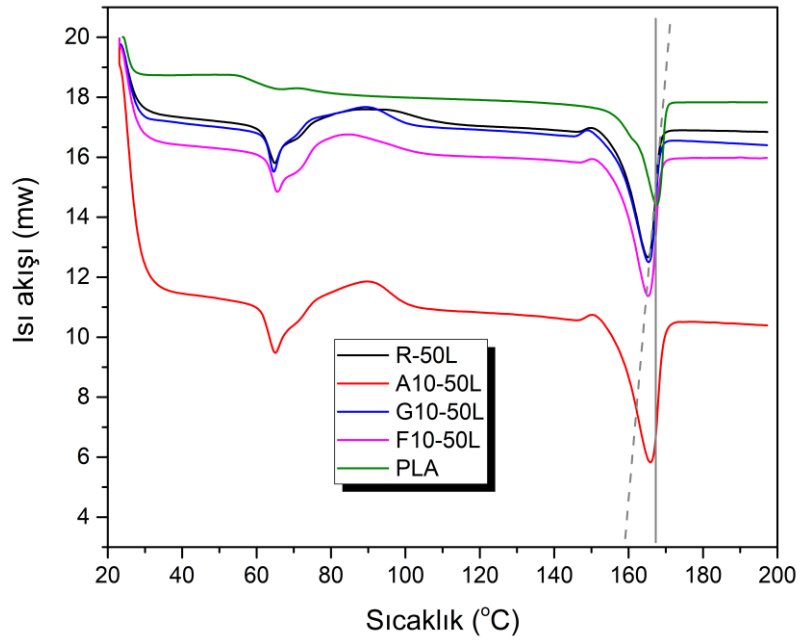


Şekil 4.27. PLA, R-60L, A5-60L, A10-60L ve A20-60L sistemlerine ait DSC grafikleri

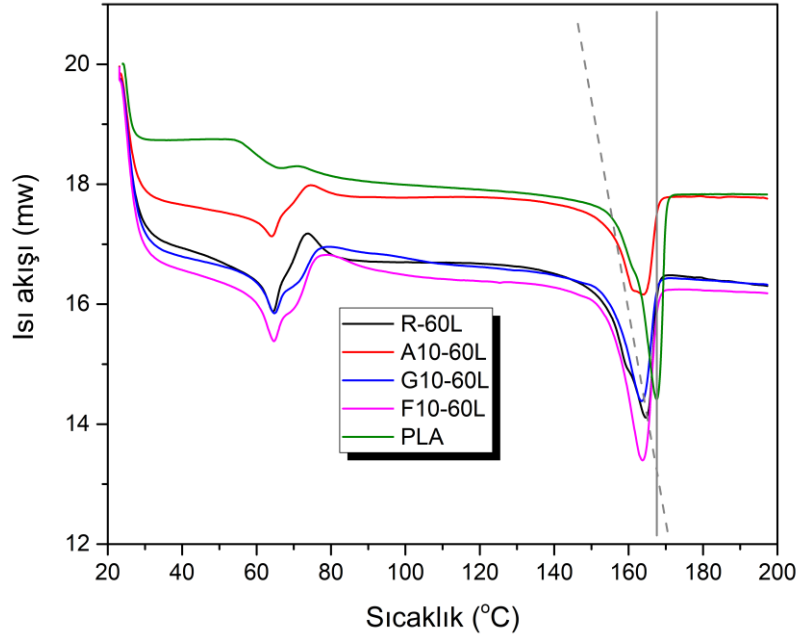


Şekil 4.28. PLA, R-70L, A5-70L, A10-70L ve A20-70L sistemlerine ait DSC grafikleri

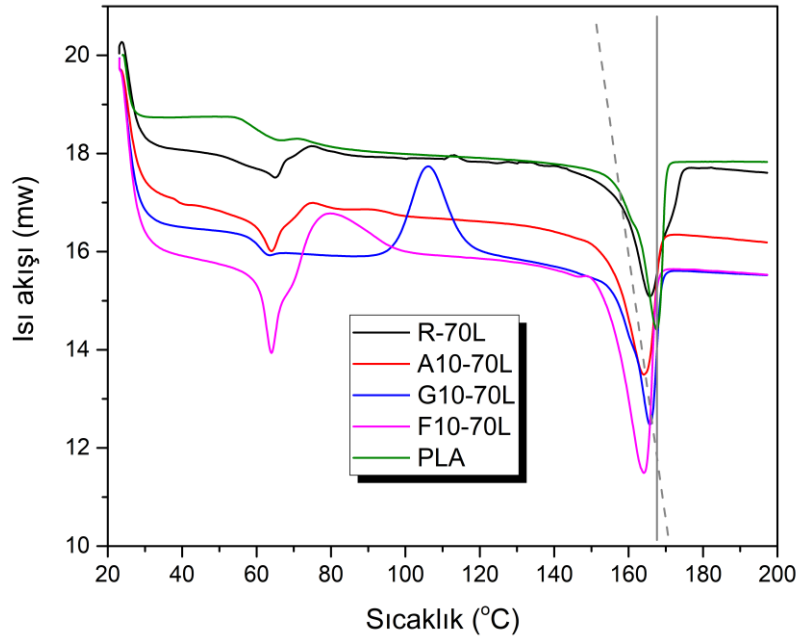
4.3.3.1. AMMO, GLYMO ve GF-20 Sistemlerine Ait DSC Grafikleri



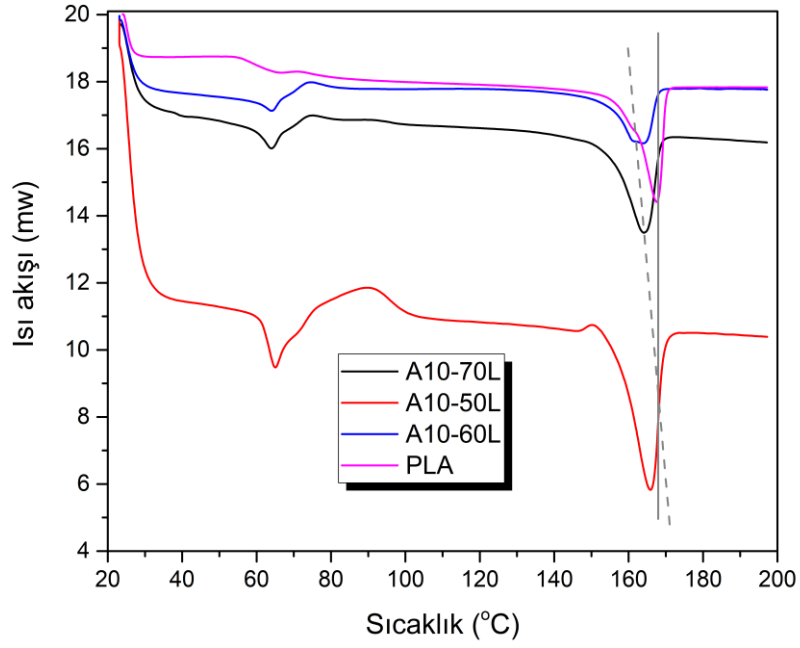
Şekil 4.29. PLA, R-50L, A10-50L, G10-50L ve F10-50L sistemlerine ait DSC grafikleri



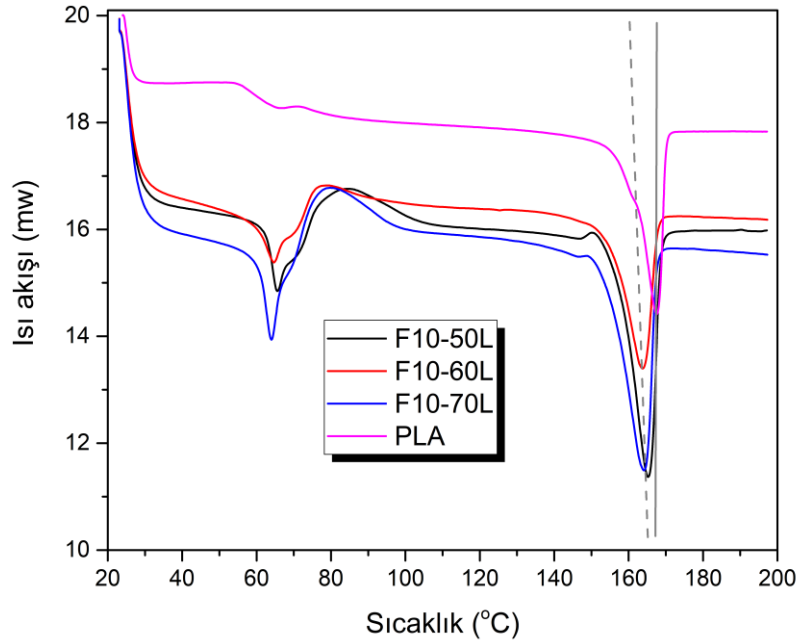
Şekil 4.30. PLA, R-60L, A10-60L, G10-60L ve F10-60L sistemlerine ait DSC grafikleri



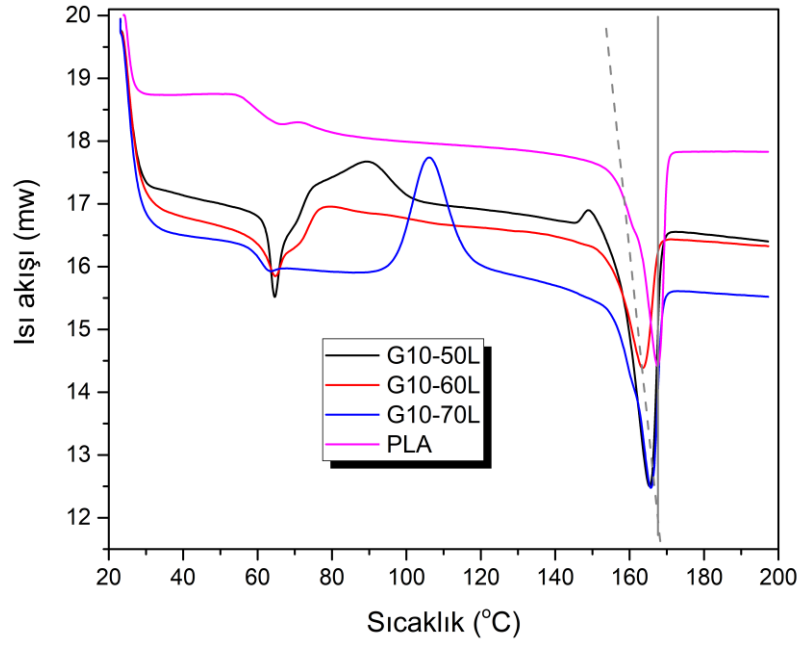
Şekil 4.31. PLA, R-70L, A10-70L, G10-70L ve F10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri



Şekil 4.32. PLA, A10-50L, A10-60L ve A10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri



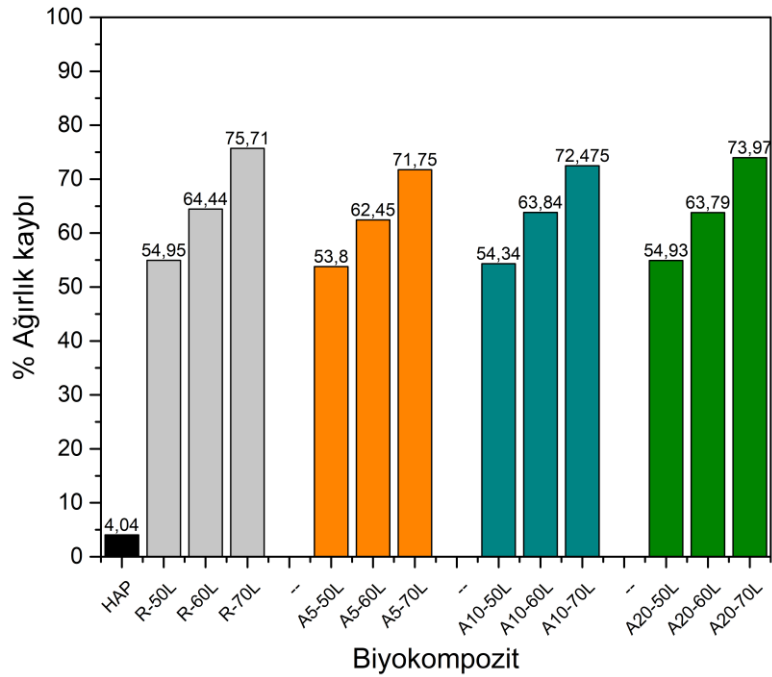
Şekil 4.33. PLA, F10-50L, F10-60L ve F10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri



Şekil 4.34. PLA, G10-50L, G10-60L ve G10-70L sistemlerine ait DSC grafikleri

4.3.4 Ağırlık Kaybı Analizi

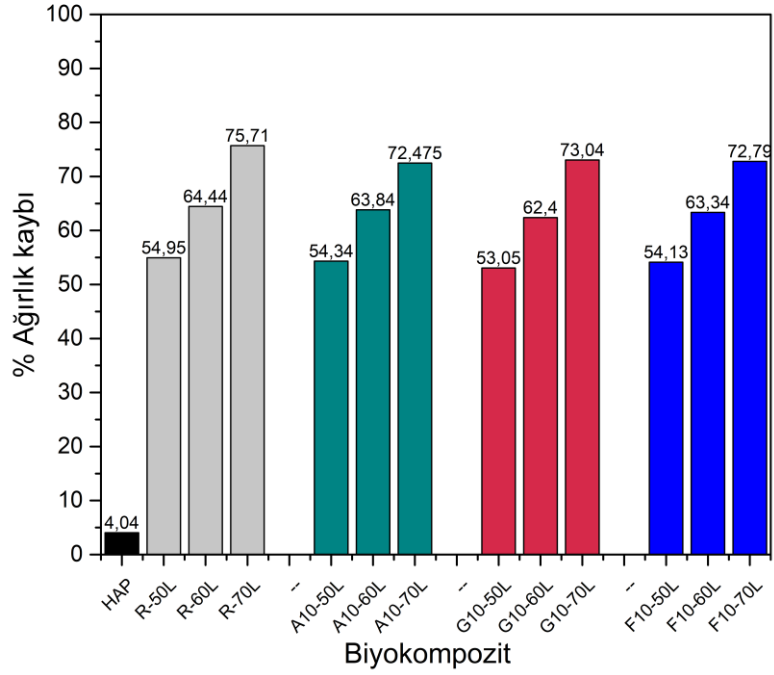
Biyokompozit sistemlerinin, HAP ve referans sistemleri ile birlikte dakikada 10°C artışla, 600°C'deki kül fırınında bekletilmesi sonucu başlangıca göre % ağırlık kayıpları hesaplanmıştır. Şekil 4.35'te amino silan modifiyeli biyokompozit sistemlerine ait deneysel oranlara bağlı değişkenler kendi aralarında incelenirken, Şekil 4.36'da modifikatör oranı sabit tutularak, silan sistemleri arasında farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.



Şekil 4.35. HAP, R-50L, R-60L, R-70L, A5-50L, A5-60L ve A5-70L, A10-50L, A10-60L, A10-70L, A20-50L, A20-60L ve A20-70L sistemlerine ait 600°C'deki % ağırlık kaybı grafikleri

Biyokompozit sistemleri, referans sistemlerle birarada değerlendirildiğinde kütle kaybı sonuçlarının birbirine yakın olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, teorik olarak hesaplanan değerlerin biraz üzerinde çıkmıştır. Bu durumun, HAP'in yapısında bulunan nemin uzaklaşmasından kaynaklığı düşünülmektedir. Nitekim HAP partikülleri de %4,04 oranında kütle kaybına uğramıştır. Ayrıca, amino modifiye silan kullanılan biyokompozit sistemlerinin kütle kayıplarının, referans sistemlerdeki kayıptan az da olsa daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, modifikasyonun yapıyı daha sağlamlaştırması ile açıklanabilir. En düşük kütle kayıpları, en düşük oranda modifikatör içeren A5-50L, A5-60L ve A5-70L sistemlerinde görülmüştür. Kullanılan silanlar organik modifiye olduğundan, silan oranı arttıkça kütle kaybının arttığı

görlmektedir. Örneğin; A5-70L sisteminde kütle kaybı % 71,75 olup, A20-70L sisteminde silan oranı artınca kütle kaybı %73,97'ye çıkmıştır. Buna rağmen bu değer, R-70L sistemindeki kayıptan (%75,71) daha düşüktür.



Şekil 4.36. HAP, R-50L, R-60L, R-70L, A10-50L, A10-60L ve A10-70L, G10-50L, G10-60L, G10-70L, F10-50L, F10-60L ve F10-70L sistemlerine ait 600°C'deki % ağırlık kaybı grafikleri

Modifikatör oranının sabit tutularak, modifikatörün yani silanın türünün etkisinin incelendiği Şekil 4.36'daki sonuçlara göre benzer sistemler arasındaki kütle kaybı değerleri birbirine yakın gözükse de modifikasyon içeren biyokompozitlerin kütle kaybı değerleri, referans sistemlerdeki kayıptan daha azdır. Amino, epoksi ve anhidrit fonksiyonel silanlı sistemler kendi aralarında değerlendirildiğinde; en az kütle kaybı sırasıyla epoksili sistemlerde G10-50L'de %53,05 ve G10-60L'de %62,4 olduğu görülmektedir. Amino ve anhidrit fonksiyonel silanların kullanıldığı sistemlerdeki kütle kayıpları birbirine oldukça yakındır. Bu sonuçlardan, modifikasyon işleminin ve silanın oranı ile türünün kütle kaybı sonuçları üzerinde (dolayısıyla biyokompozitlerin malzeme özellikleri üzerinde) etkili olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar SEM görüntülerinde yapılan yorumları da destekler niteliktedir.

4.3.5 SBF Test Sonuçları

Biyokompozitlerin vücut sıvısındaki davranışını gözlemek amacıyla, SBF çözeltisine daldırılarak 37°C sıcaklıktaki etüv ortamında 45 gün boyunca beklemeleri sağlandı. Pres altında şekil verilen yuvarlak formdaki malzemelerin, SBF çözeltisine bırakılmadan önce ve bu sıvıdan çıkarıldıktan sonra başlangıca göre vicker sertlik değerleri ve ağırlıkları ölçülerek değişim olup olmadığı araştırıldı. Biyokompozitlerin SBF ortamında bekletme öncesi ve sonrasındaki vickers sertlik değerleri ile SBF sonrası % cinsinden ağırlık kaybı değerlerine ait sonuçlar Çizelge 3.6’de verilmiştir.

Çizelge 3.6. Biyokompozitlerin SBF ortamında bekletme, öncesi ve sonrasına ait vickers sertlik değerleri ve SBF sonrası % ağırlık kayıpları

Sistemler	SBF Testi Öncesi Vickers Sertliği	SBF Testi Sonrası Vickers Sertliği	SBF Testi Sonrası %Ağırlık Kayıpları
R-50L	21,27	18,96	7,888
R-60L	16,77	13,54	5,267
R-70L	19,16	20,87	10,746
A5-50L	21,33	21,19	8,576
A5-60L	19,74	18,58	6,342
A5-70L	16,71	23,21	3,668
A10-50L	24,01	26,78	9,123
A10-60L	19,11	21,78	7,770
A10-70L	17,17	21,71	4,258
A20-50L	18,72	25,7	2,522
A20-60L	19,36	23,5	7,922
A20-70L	17,69	22,07	5,242
G5-50L	20,26	24,55	3,963
G5-60L	16,57	13,77	3,461
G5-70L	16,23	22,04	0,246
G10-50L	17,38	19,73	3,407
G10-60L	16,61	24,45	1,843
G10-70L	15,23	20,92	0,04
G20-50L	19,97	22,01	3,324
G20-60L	18,99	18,54	2,310
G20-70L	18,88	21,88	0,243
F5-50L	16,8	21,73	4,271
F5-60L	16,08	19,23	4,033
F5-70L	20,75	11,93	3,950
F10-50L	18,06	19,78	4,775
F10-60L	16,67	22,95	2,986
F10-70L	-	-	0,120
F20-50L	19,39	18,93	5,102
F20-60L	16,41	17,25	3,995
F20-70L	-	-	0,806

Biyomalzemelerin sahip olduğu mikro sertlik değerleri vickers cinsinden belirlendi. Bu yöntem; sertliği ölçülecek malzeme parçasının yüzeyine, tabanı kare olan piramit şeklindeki bir ucun belirli bir yük altında daldırılması ve yük kaldırıldıktan sonra meydana gelen izin köşegenlerinin ölçülmesinden ibarettir. Vickers sertlik değeri, piramit şeklindeki dalıcı ucun belirli bir yük altında ve belirli bir süre uygulanması ile malzeme yüzeyinde meydana getirdiği izin büyüklüğü ile ilgili bir değerdir.

Çizelge 3.6'da, F10-70L ve F20-70L biyokompozitlerine ait malzemelerin yüzeyleri bu test için yeterince uygun olmadığı için ölçüm alınamadı. Genel bir değerlendirme yapıldığında, SBF testi sonrası özellikle PLA oranının en yüksek olduğu R-70L, A5-70L, A10-70L, A20-70L, G5-70L, G10-70L ve G20-70L sistemlerine ait sertlik değerlerinin (F5-70L sistemi hariç) tamamında artış gözlenmektedir. Bu artış yine aynı çizelgede yer alan SBF sonrası kütle kaybı sonuçları ile birlikte değerlendirilerek açıklanabilmektedir. Sertlik sonuçları açısından sistemler kendi grupları içinde değerlendirildiğinde belirgin eğilim gösteren sonuçlar elde edilememiştir.

SBF ortamında bekletme sonrası kütle kaybı sonuçları incelendiğinde, referans sistemleri arasında PLA 6252D oranı artıka kütle kaybının arttığı gözlenmektedir. En yüksek kütle kaybı %10,746 değeri ile modifikasyon içermeyen R-70L sisteminde gözlenirken, modifikasyonlu sistemlerin tamamında kütle kaybı çok daha düşüktür. En düşük kütle kaybı %0,04 ile G10-70L sisteminde gözlenmiştir. Epoksi fonksiyonel silan sistemleri ile yapılan modifikasyon sonucu elde edilen biyokompozit sistemlerindeki kütle kaybı diğer silan sistemlerinden daha düşüktür. Buradaki kütle kaybının nedeni; biyokompozit yapısındaki PLA 6252D'nin SBF ortamında parçalanması (biyobozunur) ile açıklanmaktadır. Bu parçalanma modifikasyonsuz sistemlerde daha hızlı, modifiye edilen sistemlerde daha yavaş gerçekleşmektedir. Bu sonuçlardan, modifikasyon işleminin bozunma hızında etkili olduğu yorumu yapılabilir. Elde edilen sonuçlar SEM ve termal olarak elde edilen ağırlık kaybı sonuçlarında yapılan yorumlar ile uyum içerisinde olup birbirini destekler niteliktedir. SBF testi sonrası sertlik değerlerindeki artış ise kompozit yapısından PLA 6252D'nin uzaklaşması sonucu organik kısmın azalarak, inorganik kısmın artması ile açıklanabilir.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda, biyomalzeme/doku etkileşimi üzerine önemli çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar doğrultusunda, vücudun doğal dokularını yeniden yapılandırmaya yönelik biyoyumlu malzemelerin geliştirildiği görülmekte ve elde edilen biyomalzemelerin kullanımı gelişen teknoloji ile birlikte giderek yaygınlaşmaktadır.

Vücudun herhangi bir organ, doku veya fonksiyonuyla yer değiştiren, tedavi eden ya da güçlendiren bir sistemin herhangi bir parçası ya da tümü olarak belli bir periyod boyunca kullanılan biyomalzemeler, doğal veya sentetik kökenli malzemeler olup, kullanım süresi dikkate alındığında, sürekli veya belli bir süre boyunca vücut sıvıları ile temas halindedirler.

İnsan vücudu protein ve oksijenli tuzlu çözeltiler içermektedir. Dolayısıyla vücut içerisinde kullanılacak olan biyomalzemelerden beklenen özellikler; vücut sıvılarını bünyelerine alıp şişmeme, deforme olmama, korozyona uğramamalarıdır. Bu durumlar göz önüne alındığında bazı implant malzemeleri, vücut tarafından kabul edilmekte iken bazıları da reddedilmektedir. Biyomalzemelerin, mekanik dayanımlarının yeterli olması, toksik ve kanserojen özellikte olmaması, vücut içerisinde meydana gelen reaksiyonların dışında reaksiyonlara sebep olmamaları ve korozyona uğramamaları gerekmektedir.

Biyomalzeme olarak kullanılan malzemeleri metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olmak üzere 4 ana başlık altında incelemek mümkündür. Metalik biyomalzemelerin, kimyasal ve biyolojik özelliklerine bağlı olarak, insan vücudundaki organ ve dokular arasında korozyon sonucu oluşabilecek reaksiyonlar insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Vücuttaki metalik bir implantta korozyon oluşması durumunda, metaldeki elektronların akışı, iyonların oluşumu temasta oldukları doku ve hücrelerde harabiyete sebep olmaktadır. Dahası, inorganik korozyon reaksiyonları ile açığa çıkan metal iyonları, böbrek ve karaciğer gibi organlara taşınmakta ve orada toplanmaktadır. Seramik biyomalzemeler ise biyoyumluluklarının yüksek olması ve korozyona dayanıklı olmalarının yanında sert, kırılabilir olmaları, zor işlenmeleri, mekanik özelliklerinin düşük ve yoğunluklarının yüksek olması gibi bazı dezavantajlara sahiptirler. Dezavantaja sahip malzemelere alternatif olarak kompozit malzemeler geliştirilmiştir.

Tıpta kullanılan ana polimerler arasında poli (α -hidroksi asitler) vardır. Son zamanlarda, medikal alanda kullanıma uygun, polimer faz olarak PLA içeren polimer/seramik kompozitleri ile ilgili çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. PLA, sahip olduğu olumlu özelliklerinden dolayı doku rejenerasyonu için destek malzemesi olarak geniş ölçüde araştırılan en önemli biyo-esaslı polyester haline gelmiştir. Doğal kemik, polimerik kollajen tip-1 matriksinde iyi bir şekilde dağılmış çubuk şeklinde n-HAP partiküllerinden oluşan, doğal bir nanokompozit örneğidir. PLA/HAP kompozitler, HAP'ın kemik iletimi ve kemik bağlama kabiliyetini, PLA'nın emilimi ve işleme kolaylığı ile birleştirmektedir. HAP'ın bir polimer ağına dahil edilmesinin hücre kültürlerinin aktivitesini ve yaşayabilirliğini geliştirdiği kanıtlanmıştır.

Bu tez çalışmasında, dental amaçlı membran sabitleme vidası olarak kullanılmak amacıyla, yaş çöktürme yöntemi ile sentezlenen HAP partikülleri sentezlendi. Sentezlenen partiküllerin yüzeyi fonksiyonel silan bileşiklerinin farklı oranları kullanılarak sırasıyla AMMO, GLYMO ve GF-20 ile ayrı ayrı modifiye edildi. Elde edilen silan modifiye HAP partikülleri (m-HAP), PLA matrisine farklı oranlarda katıldıktan sonra pres yardımıyla şekillendirildi. Modifikasyonun etkisinin araştırılması amacıyla aynı işlemler modifikasyonsuz HAP ile de gerçekleştirildi (Referans). Pres altında yuvarlak şekiller verilen bulk malzemeler N₂ atmosferi altında, 200°C'de sertleştirildi.

Literatürde yapılan çalışmalar, HAP partiküllerinin yüzey modifikasyonu işleminin polimer matrisinde aglomere olma eğilimini azalttığını ve matris ile arayüzey bağlantısını önemli derecede arttırdığını göstermektedir (Wang vd. 2010). Bunun yanı sıra modifikasyon işlemi, su absorpsiyonunu azaltmak, kolloidal stabiliteyi arttırmak ve kompozit malzemelerin mekanik özelliklerini iyileştirmek için kullanılan etkili bir yöntemdir (Bareiro ve Santos 2013).

Kompozit malzeme sentezinin ilk adımı olarak sentezlenen HAP partiküllerinin yüzeyleri AMMO, GLYMO ve GF-20 olmak üzere 3 farklı silan bileşiği ile modifiye edilerek PLA matrisi ile arayüzey bağlantılarının geliştirilmesi ile mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi hedeflenmiştir. Şekil 4.5'de gösterilen görselde yüzey modifikasyon işlemi uygulanmayan (a) ve uygulanan (b) HAP partiküllerinin kloroform çözgeni içerisindeki davranışı incelendiğinde, literatür ile uyumlu olarak, (a) sisteminin aglomere olma eğilimi gösterdiği ve (b) sisteminin ise (a)'ya göre oldukça daha iyi bir dispersiyon davranışı sergilediği görülmektedir.

HAP partiküllerinin yüzey modifikasyon işlemleri aynı zamanda FT-IR cihazı ile takip edilmiştir. İlk olarak AMMO silan bileşiği kullanılarak gerçekleştirilen modifikasyon işlemi sonrasında, HAP partiküllerine ait 3571 cm⁻¹'de OH⁻, 1456 cm⁻¹'de CO₃²⁻ ve 1082,1034, 565 ve 602 cm⁻¹'de PO₄³⁻ a ait karakteristik absorpsiyon pikleri korunurken, bu piklerin yanı sıra 1327 cm⁻¹'de oluşan C-N gerilmesine ait pik görülmektedir. Bu pik, AMMO silan bileşiğinden kaynaklıdır. 998 cm⁻¹'de görülen Si-O-P piki, 1034 cm⁻¹'de oluşan PO₄³⁻ piki ile çakışmıştır bu durum da 1034 cm⁻¹'deki pikin 1024 cm⁻¹'e kaymasına neden olmuştur (Wang vd. 2010). Literatür ile uyumlu elde edilen bu sonuç AMMO silan bileşiğinin HAP yüzeyine başarılı bir şekilde bağlandığını kanıtlamaktadır (Bkz. Şekil 4.7). GLYMO silan bileşiği kullanılarak gerçekleştirilen modifikasyon işlemi sonrasında ise, HAP partiküllerine ait karakteristik pikler korunurken, bu piklerin yanı sıra 2926 ve 2856 cm⁻¹'de oluşan [-(CH₂)_n-] gerilmesine ait pikler görülmektedir. Bu pikler, GLYMO silan bileşiğinden kaynaklıdır. (Ma vd. 2016). Literatür ile uyumlu bu durum, HAP partiküllerinin yüzeylerinin GLYMO ile modifikasyonunun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini kanıtlamaktadır (Bkz. Şekil 4.9). GF-20 silan bileşiği kullanılarak gerçekleştirilen modifikasyon işlemi sonrasında elde edilen spektrumda (Bkz. Şekil 4.11), GF-20 bileşiği 2978 ve 2928 cm⁻¹'de simetrik ve asimetric -CH₂ gerilmesi ile karakteristik anhidrit gruplarından kaynaklanan 1864 cm⁻¹ ve 1776 cm⁻¹'de sırasıyla asimetric ve simetric karbonil (C=O) gerilmelerine ait pikler görülürken, 1864 ve 1776 cm⁻¹'de belirgin bir anhidrit grubu piki tespit edilememiştir (Barabanova vd. 2011). 1711 cm⁻¹'de görülen pik serbest karboksilik asitin karbonil grubundan kaynaklanmaktadır (Schramm ve Rinderer 2008).

Şekil 4.13, 4.15 ve 4.17'de, A20-50L, G20-50L ve F20-50L kompozitlerine ait FT-IR spektrumları yer almaktadır. PLA'nın literatürdeki FT-IR spektrumunda 869 cm^{-1} 'de (C-C gerilme titreşimi), 1079 ve 1181 cm^{-1} 'de (C-O-C asimetrik ve simetrik), 1360 cm^{-1} 'de (C-H simetrik eğilme), 1454 cm^{-1} 'de ($-\text{CH}_3$ asimetrik eğilme), 1748 cm^{-1} 'de (C=O) ve 2944 ve 3002 cm^{-1} 'de sırasıyla C-H simetrik ve asimetrik gerilme titreşimlerine yer almaktadır (Doganay vd. 2016). Kompozitlere ait spektrumlar incelendiğinde 3571 cm^{-1} 'de görülen $-\text{OH}$ piki açıkça bir azalma göstermektedir. 1760 cm^{-1} 'de, HAP ve m-HAP partiküllerine ait spektrumlarda görünmeyen yeni bir pik oluşmuştur. Bu pik HAP yüzeyindeki $-\text{OH}$ grupları ile PLA'nın $-\text{C}=\text{O}$ grubu arasında oluşan ester yapısından kaynaklanmaktadır (Nejati vd. 2008; Ignjatovic vd. 2001). Şekil 4.13'deki A20-50L biyokompozitine ait spektrumda 1417 cm^{-1} 'de $-\text{COO}^-$ 'nin gerilme titreşimine ait yeni bir pik oluşmuştur. Bu pikin PLA'nın karboksil gruplarının kompozit oluşumu sırasında $-\text{COO}^-$ formunda bulunduğunu göstermektedir. $-\text{COO}^-$ iyonları HAP'a ait Ca^{2+} iyonları ile bağlanarak yeni bir karboksil-kalsiyum-karboksil ($\text{COO}^-[\text{Ca}^{2+}]-\text{COO}^-$) bağı oluşturmuş olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca 764 cm^{-1} 'de görülen pik AMMO modifiye HAP ile PLA matriksi arasında oluşan kimyasal reaksiyon sonucu oluşan N-H bağına tekabül etmektedir. Bu kimyasal bağ, kompozitin arayüzey davranışını ve mekanik özelliklerini etkili bir biçimde geliştirmeye yardımcı olmaktadır (Nejati vd. 2008; Wang vd. 2010). Şekil 4.15'deki G20-50L biyokompozitine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, 1746 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait pik açıkça görülmektedir ayrıca 1460 cm^{-1} ve 1383 cm^{-1} 'de $-\text{CH}_3$ eğilmesine ait pikler görülmektedir (Ma vd. 2016). Şekil 4.17'deki F20-50L biyokompozitine ait FT-IR spektrumu incelendiğinde, 1730 cm^{-1} 'de görülen $-\text{O}-\text{C}=\text{O}$ bağına ait pik GF-20 modifiyeli HAP partikülleri ile PLA matriksi arasındaki reaksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir (Kiraz vd. 2010).

Elde edilen biyokompozit malzemelerin karakterizasyonunda kullanılan SEM analizi için R-50L, A10-50L, G10-50L ve F10-50L sistemleri seçilmiş olup, $\times 1000$ ve $\times 10.000$ büyütmede incelenmişlerdir. Elde edilen görüntülerde A10-50L sistemin diğer sistemlere kıyasla kompozit malzemede daha homojen bir yapı sergilediği görülmüştür. Modifikasyon işlemi uygulanmayan R-50L sistemine kıyasla modifikatörün etkisi açıkça görülmektedir. Şekil 3.2'de biyokompozit malzemelerin ısıtma işlemi sonrası öğütülmüş görüntüleri, AMMO sisteminin daha homojen ve küçük partiküllere sahip olduğunu göstermekte ve matriks içerisinde daha homojen bir şekilde HAP partiküllerin disperse olmasını sağladığını kanıtlamaktadır. Silan bazlı bağlama ajanlarının kullanılması ile partiküllerin yüzey modifikasyonu, çözgenlerdeki partiküllerin homojen dağılımını iyileştirmek için kullanılan etkin bir yöntemdir (Aydınoglu ve Yoruç 2017; Kango vd. 2013).

Silan modifiyeli HAP partikülleri ile modifiyesiz HAP partikülleri kullanılarak hazırlanan kompozitlere ait % ağırlık kayıpları kül fırını kullanılarak incelendi. % Ağırlık kaybı sonuçları, hem 600°C 'de hem de 900°C 'de bulk ve toz hale getirilmiş biyokompozit örnekleri kullanılarak incelendi ve benzer sonuçlar elde edildiği için tezde 600°C verileri üzerinden değerlendirmeler yapıldı. Sonuçlara göre PLA miktarındaki artışa bağlı olarak ağırlık kaybının arttığı gözlemlendi. Referans biyokompozit örnekleri ile kıyaslandığında yüzeyleri modifikasyon işlemi ile fonksiyonlaştırılmış HAP partikülleri kullanılarak hazırlanan sistemler, PLA miktarının artışı ile doğru orantılı olarak ağırlık kayıplarında artış gösterirken, kaybedilen ağırlık miktarları referans

biyokompozitlere kıyasla %1-4 oranında daha az olduğu görüldü. Amino, epoksi ve anhidrit fonksiyonel silanlı sistemler kendi aralarında değerlendirildiğinde; en az kütle kaybı %53,05 ile G10-50L sisteminde gözlenmiştir. Amino ve anhidrit fonksiyonel silanların kullanıldığı sistemlerdeki kütle kayıpları birbirine oldukça yakındır. Bu durum, HAP partikülünün GLYMO ile yüzey modifikasyonu işlemi sonrasında GLYMO silan bileşiğinde yer alan epoksi fonksiyonel yapısının, PLA matriksinde hem -OH grubu ile hem de karbonil karbonuna bağlı -OH grubu ile iki taraftan reaksiyona girerek polimer matriksi ile diğer AMMO ve GF-20 içeren sistemlere göre daha güçlü çapraz bağlanma gerçekleştirmesi ile açıklanmaktadır. Yüzey modifikasyonu, silan bileşiklerinin yapının mekanik davranışlarını geliştirmesinin yanında, termal stabiliteyi de arttırdıklarını göstermektedir (Kango vd. 2013;Rehman vd. 2015;Ma vd. 2017).

Biyokompozit sistemlerin DSC termogramları incelendiğinde ise, kullanılan PLA polimerinin camsı geçiş sıcaklığı, HAP partiküllerinin yapıya ilave edilme işleminden sonra çok büyük oranda etkilenmediği görülmektedir (Soufiani vd. 2014). Saf PLA'nın Tg (camsı geçiş sıcaklığı) değeri 65,3°C olarak ölçülmekte iken, referans sistemlerde ele alınan R-50L, R-60L ve R-70L sistemleri için bu değer sırasıyla 64,9°C, 65,4°C, 66°C olarak ölçülmüş olup, HAP içeriğindeki azalmaya bağlı olarak Tg değerlerindeki bu artış eğilimi literatür ile uyumludur. Bu durum literatüre bağlı olarak polimer zincirlerinin mobilitesinin kısıtlanması sonucu Tg değerinin artması olarak yorumlanmaktadır. AMMO sistemleri kendi aralarında kıyaslandığında sırasıyla A5-50L, A10-50L ve A20-50L biyokompozitleri için modifikatör miktarının etkisini incelendiğinde, AMMO modifikatör miktarı arttıkça Tg değerinde bir azalma gözlenmektedir. Aynı modifikatör oranına sahip biyokompozitler için PLA miktarı artırılarak A5-60L, A10-60L ve A20-60L sistemleri incelendiğinde sırasıyla 64,9°C, 64,2°C ve 63,9°C olarak ölçülmüş olup, Tg değerleri bir azalma eğilimi göstermektedir. Aynı sistem için A5-70L, A10-70L ve A20-70L sistemleri için bu değer sırasıyla, 64,6, 64,2 ve 63,9 olarak ölçülmüş olup yine Tg değerleri azalma eğilimi göstermektedir. Bu durum, modifiye HAP partiküllerinin polimer matriksi ile yoğun etkileşiminden ziyade kendi aralarında oluşturduğu yapılardan kaynaklı olabilirken, aynı zamanda polimer zincirinin mevcut serbest hacminin artması ile sonuçlanmaktadır (Soufiani vd. 2014). GLYMO kullanılarak hazırlanan kompozit sistemlerinde 100:10 oranında modifikatör oranı sabit tutulup, m-HAP miktarına bağlı olarak Tg değerleri incelendiğinde, G10-50L, G10-60L ve G10-70L sistemleri için Tg değerleri sırasıyla 64,2, 64,6 ve 62,8 olarak ölçülmüştür. m-HAP (GLYMO) oranı polimer matriksinde azaldıkça Tg değerinde azalmaya neden olmuştur. GF-20 kullanılarak hazırlanan kompozit sistemlerinde 100:10 oranında modifikatör oranı sabit tutulup, m-HAP miktarına bağlı olarak Tg değerleri incelendiğinde ise, F10-50L, F10-60L ve F10-70L sistemleri için Tg değerleri sırasıyla 66°C, 64,2°C ve 63,7°C olarak ölçülmüş olup, GLYMO sisteminde olduğu gibi HAP miktarındaki azalmaya bağlı olarak Tg değerlerinde azalma gözlenmiştir. AMMO, GLYMO ve GF-20 sistemleri birarada incelendiğinde, 100:10 modifikatör oranında ve 50/50 oranda hazırlanan biyokompozit örnekleri için saf PLA Tg sıcaklığına göre GLYMO sistemi en fazla Tg sıcaklık düşüşünün en fazla gözleendiği sistem olarak belirlendi. 100:10 modifikatör oranı sabit tutulup, 60/40 oranına sahip PLA artırılan sistemler incelendiğinde ise saf PLA'ya göre Tg sıcaklığındaki azalma eğiliminin gözlelenebilir düzeyde değişme göstermeyip, sistemlerin birbirlerine oldukça yakın değerlere sahip olduğu görüldü. Aynı durum 70/30 sistemlerinde de söz konusu olup, yalnızca GLYMO sisteminin AMMO ve GF-20

sistemine göre Tg azalma eğilimi bir miktar daha fazla bulundu.

SBF çözeltisinde 37°C'de 45 gün boyunca bekletilen biyokompozit numunelerinde, sürenin sonunda % cinsinden ağırlık kayıpları incelendiğinde ise, referans biyokompozit örneklerinin PLA miktarındaki artışa bağlı olarak ağırlık kayıpları %5'den %10'a yükseldi. AMMO, GLYMO ve GF-20 silan bileşikleri kullanılarak hazırlanan sistemlerde ise genel olarak PLA miktarındaki artışa bağlı olarak % ağırlık kayıplarında artış değil, azalma gözlemlendi. AMMO sistemi ele alındığında, maksimum silan modifikatör oranı ve maksimum PLA oranında hazırlanan A20-70L, R-70L sistemi ile kıyaslandığında ağırlık kaybı %10'dan %5'e düşerken, aynı şekilde G20-70L için bu oran %0,243'e ve F20-70L sistemi içinse %0,806'ya düştü. Referans sistemlerinden farklı olarak kompozitlerde kullanılan silan bileşikleri, biyokompozitlerin bozunma davranışını önemli ölçüde geliştirdi.

Biyokompozit sistemlerinin Vickers sertlik değerleri incelendiğinde, referans sistemlere kıyasla modifiye sistemlerin sertlik değerleri genel anlamda bir miktar artış göstermiştir. SBF çözeltisinden (37°C'de 45 gün) alındıktan sonra tekrar ölçülen Vickers sertlik değerleri; modifiye sistemlerde, referans sistemlere kıyasla belirgin bir artış gösterdi. Bu durumun sebebi, referans sisteme kıyasla farklı fonksiyonel gruplara sahip silan bileşikleri ile modifiye edilen HAP partiküllerinin kompozit yapıda PLA matriksi ile güçlü çapraz bağlanma etkileşimlerinden dolayı yapıya sertlik kazandırması, PLA matriksinde gösterdikleri daha homojen dispersiyon davranışları ile kompozitlerin daha rijit olması ve bozunma ile termal stabilite davranışlarını önemli ölçüde geliştirmesi olarak gösterilebilir (Wang vd. 2010).

6. SONUÇLAR

Gelişen teknoloji ile birlikte vücut içerisinde kullanılan metalik implantların olumsuz etkilerini ortadan kaldıracak, biyouyumluluğu yüksek malzemeler oldukça ilgi çekmektedir. Tez kapsamında, biyouyumluluğu yüksek, dental olarak kullanılan implantlarda çok sık karşılaşılan yara, kemik dokusunda çatlama, alerjik reaksiyonlar, ikinci cerrahi müdahaleye gerek kalınması gibi durumları ortadan kaldıracak membran sabitleyici vidaların üretilmesi amacıyla m-HAP/PLA içerikli biyokompozit malzemeler sentezlendi. Öncelikle, doğal kemiğin inorganik kısmını oluşturan HAP partikülleri; yaş çöktürme yöntemiyle 4,5-5 µm boyutta, küresel şekle sahip hekzagonal kristal yapıda sentezlendi. Sentezlenen HAP partiküllerinin yapısı FT-IR ve XRD analizi ile aydınlatıldı. Daha sonra, sentezlenen HAP partiküllerinin yüzey modifikasyon işlemi amino, epoksi ve anhidrit fonksiyonel silan bileşikleri kullanılarak üç farklı oranda modifiye edildi. Böylelikle homojen dispersiyonlar hazırlandı. Modifiye HAP partiküllerinin yapısı FT-IR spekturumları incelendi ve modifikasyon işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiği görüldü. Literatürde HAP/PLA kompozitlerinin hazırlanmasında, modifikasyon işlemi için AMMO kullanılırken, GLYMO ve GF-20 silan bileşikleri ilk kez bu tez çalışması kapsamında çalışıldı. Modifiye HAP partikülleri ve modifiyesiz HAP partikülleri referans amaçlı üç farklı oranda PLA polimer matriksine katıldı. Elde edilen malzemeler literatürden farklı olarak 15 ton basınç altında kalıp içerisinde şekillendirildikten sonra sertleştirildi. Biyokompozitlerin yapısı FT-IR analizi ile aydınlatılarak, m-HAP partiküllerinin polimer matriksine kimyasal olarak bağlandı kanıtlandı.

Biyokompozit sistemlerin DSC termogramlarından, saf PLA'in camsı geçiş sıcaklığı dikkate alınarak referans ve modifiye HAP partikülleri kullanılarak hazırlanan sistemlerin camsı geçiş sıcaklığının artma ve azalma eğilimi incelendi. Elde edilen bulgular doğrultusunda HAP ve m-HAP partiküllerinin polimer matriksine dahil edildiği görüldü. Bunun yanı sıra literatürle uyumlu olarak referans kompozit sisteminde HAP miktarındaki azalmaya bağlı olarak Tg değerleri artma eğilimi gösterdi. m-HAP partikülleri kullanılarak hazırlanan biyokompozit sistemleri için ise tam tersi bir durum olduğu görüldü. Bu durumun literatür ile uyumlu olarak polimer zincirinin mobilitesinin artması ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşıldı.

Termal olarak ağırlık kaybı sonuçlarına göre; Referans biyokompozit örnekleri ile kıyaslandığında yüzeyleri modifikasyon işlemi ile fonksiyonlaştırılmış HAP partikülleri kullanılarak hazırlanan biyokompozit sistemlerinin, PLA miktarının artışı ile doğru orantılı olarak ağırlık kayıplarında artış gösterirken, kaybedilen ağırlık miktarları referans biyokompozitlere kıyasla %1-4 oranında daha az olduğu görüldü. Modifikatör türünün değişimine bağlı olarak ağırlık kaybının değiştiği, ileri uygulamalarda biyobozunur malzemenin bozunma süresinin kontrol edilebilmesi açısından önemli bir bulgu oluşturdu. Yapılan literatür araştırmalarında, bu durumun silan bileşiklerinin, yapının mekanik davranışlarını geliştirmesinin yanında termal stabiliteyi de arttırmasına sebep oldukları şeklinde belirtilmiştir.

Biyokompozitlerin Vickers sertlikleri ile mikro sertlikleri belirlendi. Modifikasyon işlemi uygulanmayan HAP partikülleri kullanılarak hazırlanan biyokompozitlerin mikro sertlik değerleri modifiye HAP içeren biyokompozit örnekler ile kıyaslandığında, modifiye sistemlerin sertlik değerlerinin bir miktar arttığı görüldü.

SBF çözeltilisinden (37°C’de 45 gün) alındıktan sonra tekrar Vickers sertlik değerleri ölçülen modifiye sistemlerde, referans sistemlere kıyasla belirgin bir artış gösterdi. Fonksiyonel gruplara sahip silan bileşikleri ile modifiye HAP partiküllerinin kompozit yapıda PLA matriksi ile güçlü çapraz bağlanma etkileşimlerinden dolayı yapıya sertlik kazandırması, PLA matriksinde gösterdikleri daha homojen dispersiyon davranışları ile kompozitlerin daha rijit olması ve bozunma ile termal stabilite davranışlarını önemli ölçüde geliştirdi.

Sonuç olarak, dental amaçla kullanılan metalik implantların olumsuz yönlerini bertaraf edecek, mekanik dayanımı ve termal stabilitesi yüksek, biyobozunurluğu kontrol edilebilen, biyouyumlu biyokompozitler sentezlendi. Bu malzemelerin hücre kültürü ve hayvan deneylerin de yapılarak ileride membran sabitleme vidası geliştirilmesi amacıyla medikal alanda kullanım bulacağı arzu edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Anonim1:<https://www.google.com.tr/search?q=B%C4%B0YOMALZEMELER%C4%B0N+SINIFLANDIRILMASI&oq=B%C4%B0YOMALZEMELER%C4%B0N+SINIFLANDIRILMASI&aqs=chrome..69i57.4994j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
[Son erişimtarihi: [03.05.2018].
- Aydınoglu, A., Yoruç, A. B. H. 2017. Effects of silane-modified fillers on properties of dental composite resin. *Materials Science and Engineering*, 79: 382-389.
- Banoriya, D., Purohit, R., Dwivedi, R. K. 2017. Advanced application of polymer based biomaterials. *5th. Internaional Conference of Materials Processing and Characterization*. 4: 3534-3541
- Barabanova, A. I., Pryakhina, T. A., Afanas'ev, E. S., Zavin, B. G., Vygodskii, Ya. S., Askadskii, A. A., Philippova, O. E., Khoklov, A. R. 2012. *Applied Surface Science*, 258: 3168-3172.
- Bareiro, O., Santos, L. A. 2013. Tetraethylorthosilicate (TEOS) applied in the surface modification of hydroxyapatite to develop polydimethylsiloxane/hydroxyapatite composites. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 115: 400-405.
- Bose, S., Robertson, S. F., Bandyopadhyay, A. 2017. Surface modification of biomaterials and biomedical devices using additive manufacturing. *Acta Biomaterialia*, 66: 6-22.
- Çayır, F. 2011. Osseointegrasyon. Bitirme tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 48 s.
- Damodaran, V. B., Bhatnagar, D., Leszczak, V., Popat, K. C. 2015. Titania nanostructures: a biomedical perspective. *RSC Advances*, 5: 37149-37171.
- Daniels, A., Chang, M. K. O., Andriano, K. P., Heller, J. 2004. *J. Appl. Biomater* I. 57-58
- De Koning, G. J. M., Lemstra, P. J. 1993. Crystallization phenomena in bacterial poly[(R)-3-hydroxybutyrate]: 2. Embrittlement and rejuvenation *Polymer*, 34: 4089-4094.
- Demirbaş., H. G. 2014. Dental implantasyoda bariyer membranların yeri ve önemi. Bitirme tezi, Ege Üniversitesi, İzmir, 76 s.
- Diao, H., Si, Y., Zhu, A., Ji, L., Shi, H. 2012. Surface modified nano-hydroxyapatite/poly (lactide acid) composite and its osteocyte compatibility. *Materials Science and Engineering*. 32 (1): 1796-1801.
- Doganay, D., Coskun, S., Kaynak, C., Unalan, H. E. 2016. Electrical, mechanical and thermal properties of aligned silver nanowire/polylactide nanocomposite films. *Composites*, 99: 288-296.
- Dorozhkin, S. V. and Epple M. 2002. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem Int Ed*, 41:3130-46.
- Eriksson, R. A., Adell, R. 1986. Temperatures during drilling for the placements of implants using the osseointegrations technique. *J. Oral Maxillofacial Surgery*. 44: 4

- Fabrication and mechanical and tissue ingrowth properties of unidirectionally porous hydroxyapatite/collagen composite. *J Biomed Mater Res*, 80: 166-173.
- Farsani, R., Khosravi, H., Fayazzadeh, S. Using 3-Glycidoxypropyltrimethoxysilane functionalized SiO₂ nanoparticles to improve flexural properties of glass fibers/epoxy grid-stiffened composite panels. 2015. World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Chemical and Molecular Engineering. 9 (12): 1455-1458.
- Fortunati, E., Armentano, I., Lannoni, A., Kenny, J. M. 2010. Development and thermal behaviour of ternary PLA matrix composites. *Polymer Degradation and Stability*, 95:2200-2206.
- Godavitarne, C., Robertson, A., Peters, J., Rogers, B. 2017. Biodegradable materials. *Orthopedics and Trauma*, 31(5): 316-320.
- Güven, Ş. Y. 2014. Biyouyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarımı Dergisi*. 2 (3): 303-311
- Hollinger, J. O., Buck, D. C., Bruder, S. P. Biology of bone healing: its impact on clinical therapy. *Tissue Engineering. Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics*.17-53.
- Ignjatovic, N., Tomic, S., Dakic, M., Miljkovic, M., Plavsic, M., Uskokovic, D. 1998. synthesis and properties of hydroxyapatite/poly-L-lactide composite biomaterials. *Biomaterials*, 20 (1): 809-816.
- Javaid, M. A., Kaartinen, M. T. 2013. Mesenchymal stem cell-based bone tissue engineering. *Int Dent J Stud Res*, 1(3):24–35.
- Jimenez, G., Ogata, N., Kawai, H., Ogihara, T. 1997. *J. Appl. Polym. Sci*, 64: 2211-2220.
- Kalelioğlu, D. 2015. Kemik doku implant malzemeleri: Osseointegrasyon ve antibakteriyel etkinlik. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 112 s.
- Kango, S., Kalica, S., Celli, A., Njugwana, J., Habibi, Y., Kumar, R. 2013. Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic-inorganic nanocomposites. *A review, Progress Polymer Science*, 38: 1232-1261.
- Kim, S., Park, M. S., Jeon, O., Choi, C. Y., Kim, B. 2006. Poly (lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27; 1399-1409.
- Kiraz, N., Burunkaya, E., Kesmez, Ö., Asiltürk, M., Çamurlu, H. E., Arpaç, E. 2010. Sol-Gel synthesis of 3-(triethoxysilyl)propylsuccinicanhydride containing fluorinated silane for hydrophobic surface applications. *J Sol-Gel Sci Technol*, 56: 157-166. Yunoki S, Ikoma T, Tsuchiya A, Monkawa A, Ohta K, Sotmoe S. 2007.
- Lasprilla, A. J. R., Martinez, G. A. R., Lunelli, B. H., Figueroa, J. E. J., Jardini, A. L. and Filho, R. M. 2011. Synthesis and characterization of poly (Lactic Acid) for use in biomedical field. *Chemical Engineering Transactions*. 24, 985: 1-10.

- Li Z, Gu X, Lou S, Zheng Y. 2008. The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials*, 29(10): 1329-1344.
- Luo, W., Feng, Q., Ou, L., Liu, K. 2008. Surface modification of magnesium hydroxide by 3-aminopropyltriethoxysilane. *J. Cent. South Univ. Technol*, 15: 318-323.
- Ma, R., Li, Q., Wang, L., Zhang, X., Fang, L., Luo, Z., Xue, B., Ma, L. 2016. Mechanical properties and in vivo study of modified-hydroxyapatite/polyetheretherketone biocomposites. *Materials Science and Engineering*, 73; 429-439.
- Maurus, P. B., Kaeding, C. C. 2004. Bioabsorbable implant material review. *Operative Techniques in Sports Medicine* 12: 158-160.
- Mavrogenis, A., Dimitriou, R., Parvizi, J., Babil, G. 2009. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 9: 61-71.
- Messersmith, P. B., Giannelis, E. P. 1995. *J. Polym. Sci. Chem*, 33.
- Mohseni, E., Zalnezhad, E., Bushroa, A. R. 2014. Comparative investigation on the adhesion of hydroxyapatite coating on Ti-6Al-4V implant: a review paper. *Int J Adhes Adhes*, 48:238-57.
- Neovius, E., Engstrand, T. 2011. Craniofacial reconstruction with bone and biomaterials: review over the last 11 years. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 63(10):1615-23.
- Oshida, Y. 2015. Hydroxyapatite synthesis and applications. Momentum Press, New York, pp. 400.
- Park, J., Lakes, R. S. 2007. Biomaterials. Springer, USA, pp. 535.
- Pasinli, A., Aksoy, R. S. 2010. Yapay kemik uygulamaları için hidroksiapatit. *Biyoteknoloji Elektronik Dergisi*. 1 (1): 41-51.
- Pezzin, A. P. T., Duek, E. A. R. 2002. Hydrolytic degradation of poly(para-dioxanone) films prepared by casting or phase separation. *Polymer Degradation and Stability*, 78: 405-411.
- Pierson, D., Edick, J., Tauscher, A., Pokorney, E., Bowen, P., Gelbaugh, J., Stinson, J., Getty, H., Lee, C. H., Drelich, J., Goldman, J. 2011. A simplified in vivo approach for evaluating the bioabsorbable behavior of candidate stent materials. *Society for Biomaterials*, 58-67.
- Quezon, O. N. 2013. Preparation of a polylactic acid with hydroxyapatite reinforcement composite. A Senior Project, California Polytechnic State University, San Luis Obispo, pp 22.
- Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., Lemons, J. E. 2013. Biomaterials science. Elsevier, Amsterdam, pp. 1555.
- Rehman, S., Khan, K., Mujahid, M., Nosheen, S. 2015. Synthesis of nano-hydroxyapatite and its rapid mediated surface functionalization by silane coupling agent. *Materials Science and Engineering*. 58 (1): 675-681.

- Sapic, I. M., Bisticic, L., Volovsek, V., Dananic, V. 2014. Vibrational analysis of 3-Glycidoxypolytrimethoxysilane polymer. *Macromol. Symp.* 339: 122-129.
- Schramm, C., Rinderer, B. 2008. Investigation of the hydrolysis of (3-triethoxysilylpropyl)succinic acid anhydride by means of FT-IR. *J Mater Sci*, 43: 4215-4219.
- Shin, H., Jo, S., Mikos, A. G. 2003. *Biomaterials*. 24: 4353-4364.
- Shojai M. S., Khorasani, M. T., Dinpanah, K. E., Jamshidi, A. 2013. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomaterialia*, 9: 7591–621.
- Soufiani, A. M., Salehi, M., Skrifvars, M., Persson, M., Cho, S-W. 2014. Thermomechanical properties of poly(lactic acid) films reinforced with hydroxyapatite and regenerated cellulose microfibers. *Journal of Applied Polymer Science*.
- Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. 2006. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review. *Biomaterials*, 27: 1728-1734.
- Sultana, N. 2013. Biodegradable polymer-based scaffolds for bone tissue engineering. Springer, London, pp. 70.
- Szczes, A., Holysz, L., Chibowski, E. 2017. Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 249: 321-330.
- Tan, L., Yu, X., Wan, P., Yang, K. 2013. Biodegradable materials for bone repairs: A review. *J. Mater. Sci. Technol*, 29(6): 503-513.
- Tiwari, A. and Nordin, A. N. 2014. Advanced biomaterials and biodevices. Scrivener publishing, Wiley, pp. 554.
- Vert M, Mauduit J, Li S. 1994. Biodegradation of PLA/PGA polymers: increasing complexity. *Biomaterials*, 15(15): 1209-1213.
- Wang, M. 2014. Advances in calcium phosphate biomaterials. In: Ben, B. (Ed.), Springer, New York, pp. 547
- Wang, S., Wen, S., Shen, M., Guo, R., Cao, X., Wang, J., Shi, X. 2011. Aminopropyltriethoxysilane-mediated surface functionalization of hydroxyapatite nanoparticles: synthesis, characterization, and in vitro toxicity assay. *International Journal of Nanomedicine*, 6: 3449-3459.
- Wang, X., Song, G., Lou, T. 2010. Fabrication and characterization of nano-composite scaffold of PLLA/silane modified hydroxyapatite. *Medical Engineering & Physics*. 32 (1): 391-397.
- Wang, Y. 2016. Bioadaptability: An innovative concept for biomaterials. *Journal of Material Science & Technology*, 32: 801-809.
- Wei, G. B., Ma, P. X. 2004. Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 25: 47-49-57.

- Wen, C. 2015. Surface coating and modification of metallic biomaterials. Elsevier, Amsterdam, pp. 427.
- Yabuta, T., Tsuru, K., Hayakawa, S., Ohtsuki, C., Osaka, A. 2000. Synthesis of bioactive organic-inorganic hybrids with γ -methacryloxypropyltrimethoxysilane. *J Sol-Gel Sci Technol*, 19; 745-8.
- Yaszemski, M. J., Trantolo, D. J., Lewandrowski, K., Hasirci, V., Altobelli, D. E., Wise, D. L. 2004. Biomaterials in orthopedic. Madison Avenue, New York, pp. 457.
- Yeniyol, S. 2006. Saf titanyum implant yüzeylerinin değişik yöntemlerle modifikasyonu ve karakterizasyonu-in vitro çalışma. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Yokouchi, M., Chatani, Y., Tadokoro, H., Teranishi, K., Tani, H. 1973. Structural studies of polyesters: 5. Molecular and crystal structures of optically active and racemic poly(β -hydroxybutyrate). *Polymer*, 14:267-272.
- Zhang, M., Ye, L., Gao, Y., Lv, X., Chang, J. 2009. Effects of Hydrolysis on dodecyl alcohol modified β -CaSiO₃ particles and PDLLA/modified β -CaSiO₃ composite films. *Composites Science and Technology*, 69: 2547-2553.
- Zhang, R., Ma, P. X. 1999. Porous poly(L-lactide)/apatite composites created by biomimetic process. *J. Biomed Mater Res*, 45: 285-93.
- Zhang, S. M., Liu, J., Zhou, W., Cheng, L., Guo, X. D. 2005. Interfacial fabrication and property of hydroxyapatite/polylactide resorbable bone fixation composite. *Curr Appl Phys*, 5: 516-8.
- Zhou, C., Yi, Z. 1999. Blood-compatibility of polyurethane/liquid crystal composite membranes. *Biomaterials*, 20: 2093-2099.

ÖZGEÇMİŞ

EYLÜL ODABAŞ
eylodbs@gmail.com



ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2014-2018	Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Antalya
Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2009-2013	Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Antalya