

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİAPATİT/BİYOAKTİF CAM İNCE
FİLMLERİNİN ÜRETİLMESİ VE *İN VİTRO*
DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

NIHAT CAN KÖSEOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ
GEBZE
2009

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ
ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİAPATİT/BİYOAKTİF CAM İNCE
FİLMLERİNİN ÜRETİLMESİ VE *İN VİTRO*
DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

NIHAT CAN KÖSEOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
MALZEME BİLİMİ VE MÜHENDİSLİĞİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AHMET YAVUZ ORAL

GEBZE

2009



YÜKSEK LİSANS TEZİ JÜRİ ONAY SAYFASI

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15.06.2005 tarih ve 2005/13..... sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 14.07.2005... tarihinde tez savunma sınavı yapılan Nihat Can Köseoglu... 'ın tez çalışması Malzeme Bil. ve Müh. Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : Doç. Dr. A. Yavuz Oral

ÜYE

: Doç. Dr. M. Hasan Aslan

ÜYE

: Doç. Dr. Cihangir Duran

ONAY

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../20... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

TEZİN BAŞLIĞI : Hidroksiapatit/Biyoaktif Cam İnce Filmlerinin Üretilmesi ve *İn Vitro* Davranışlarının İncelenmesi

YAZAR ADI : Nihat Can Köseoğlu

Hidroksiapatit (HA) ve HA/biyoaktif cam (49S) kaplamaları silisyum (100) altlık üzerine sol – jel daldırmalı kaplama metodu ile kaplandı. Kaplamaların mikroyapısı ve in vitro biyoaktiflik davranışları Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Enerji Dağılımlı X – ışını Spektroskopisi (EDS) ve X – ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) ile incelendi. Kristalin HA ve amorf biyoaktif cam kaplamalar sırasıyla 600 ve 400 °C ‘lerdeki ısıtma işlemleri sonunda elde edildi. Hidroksiapatitin kristalleşme sıcaklığının 568 °C civarında olduğu saptandı. Yapay vücut sıvısı (SBF) içerisinde 10 gün bekletilen HA/biyoaktif cam numunelerinin yüzeyi büyük küresel apatit kristalleriyle kaplanmışken, aynı süre zarfında SBF içerisinde bekletilen HA kaplamaların yüzeyinde henüz yalnızca küresel olarak bir araya gelmiş nano – boyutlu iğnemi kristalitlerin bulunduğu gözlemlendi. Hem XPS hem de EDS sonuçları, HA/biyoaktif cam kaplamaları yüzeyinde, SBF ‘de bekletildikten sonra azalan silisyum ve artan fosfor miktarını işaret etmiştir. HA/biyoaktif cam numunelerinin yüzeyinde, SBF ‘de bekletildikten sonra, oluşan katmanın HA yüzeyinde oluşan katmandan daha yoğun olması, HA üzerine kaplanan biyoaktif camın biyoaktiviteyi artırdığını göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, geleneksel olarak kullanılan metal üzerine hidroksiapatit kaplamaların, biyoaktif cam ile kaplanarak, hali hazırda sahip oldukları uygun mukavemet ve biyouyumluluk gibi özelliklere yumuşak dokularla bağ yapabilme ve çok daha üstün biyoaktif davranış gibi yeni özelliklerin eklenmesinin mümkün olduğunu göstermektir.

SUMMARY

TITLE OF THESIS : Fabrication of Hydroxyapatite/Bioactive Glass Thin Films and Investigation of *In Vitro* Behavior

AUTHOR : Nihat Can Köseoğlu

Hydroxyapatite (HA) and HA/bioactive glass (49S) thin films were deposited on Si (100) substrates by sol-gel dip-coating method. The microstructure and *in vitro* bioactivity of the films were investigated by using scanning electron microscope (SEM), energy dispersive spectroscopy (EDS), and X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). Polycrystalline HA and amorphous bioactive glass films were obtained following annealing at 600 and 400 °C respectively. The crystallization temperature of HA was determined to be around 568 °C. The surfaces of the HA films were covered with an apatite layer consists of spherulites formed by nanosize needle-like aggregates after the soaking in simulated body fluid (SBF) for 10 days, while amorphous HA/bioactive glass surface was covered with larger spherical crystallites. Both XPS and EDS results obtained from HA/bioactive glass film, after soaking in SBF, showed increasing P amounts on the surface at the expense of Si. Higher density of the newly – formed layer on HA/bioactive glass surface compared to that of HA surface after 10 days of soaking was an evidence of increased reaction rate and bioactivity when bioactive glass layer is present at top of the HA films. Aim of this study is, to show that traditional hydroxyapatite-on-metal coatings, which have the optimum mechanical properties and biocompatibility, can be developed by an additional bioactive glass coating in order to achieve the ability to bond soft tissues and an increased bioactivity.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında bilgi ve birikimleriyle bana daima yol gösteren, her konuda yardımcı olan ve gerekli tüm imkânları sağlayan hocalarım Doç. Dr. A. Yavuz Oral ve Doç. Dr. M. Hasan Aslan ‘a, ve benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen ve çalışmalarımda emeği geçen arkadaşlarım Aligül Büyükaksoy, S. Mert Ölmezcan, Z. Banu Bahşi ve K. Özgür Gündüz ‘e teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ	1
2. BİYOMALZEMELER	3
2.1. Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Biyouyumluluk	6
2.3. Biyomalzeme Türleri	8
2.3.1. Metal	8
2.3.2. Polimer	10
2.3.3. Biyoseramik	11
2.3.3.1. Hidroksiapatit	25
2.3.3.2. Biyoaktif Camlar	29
3. BİYOSERAMİK KAPLAMALAR VE ÜRETİM METODLARI	35

3.1. Biyoseramik Kaplamalar	35
3.2. Üretim Metotları	35
3.2.1. Plazma Sprey	36
3.2.2. Elektroforetik Biriktirme	38
3.2.3. Tozutma	40
3.2.4. Sol – Jel	42
3.2.4.1. Sol – Jel Kimyası	47
3.2.4.2. Döndürmeli Kaplama	48
3.2.4.3. Daldırmalı Kaplama	49
4. DENEYSEL	52
4.1. Çözelti ve Toz Üretimi	52
4.2. Daldırmalı Kaplama İşlemi	53
4.3. Yapay Vücut Sıvısı (SBF) Hazırlanması ve <i>İn Vitro</i> Biyoaktiflik Deneyi	54
4.4. Karakterizasyon	57
5. BULGULAR	58
5.1. Toz ve Filmlerin Kristalleşme Davranışları	58
5.2. <i>İn Vitro</i> Biyoaktiflik Testi Öncesi Yüzey İncelemeleri	60
5.3. <i>İn Vitro</i> Biyoaktiflik Testi Sonrası Yüzey İncelemeleri	63

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	71
ÖZGEÇMİŞ	75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PMMA	Polymethyl metacrylate
f	İmplantın başarısız olma olasılığı katsayısı
r	İmplantın güvenilirlik katsayısı
r _t	İmplantın toplam güvenilirlik katsayısı
PVC	Polyvinylchloride
PE	Polyethylene
PP	Polypropylene
PS	Polystyrene
PET	Polyethylenterephthalate
PTFE	Polytetrafluoroethylene
PU	Polyurethane
A/W	Apatite-wollastonite
THP	Komple kalça implantı
MPa	Megapaskal
GPa	Gigapaskal
HA	Hidroksiapatit
TCP	Tri-kalsiyum fosfat
nm	Nanometre
<i>et. al.</i>	Ve arkadaşları

<i>ve ark.</i>	Ve arkadaşları
$^{\circ}\text{A}$	Angström
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
HCA	Hidroksikarbonat apatit
CVD	Kimyasal buhar biriktirme
PCD	Fiziksel buhar biriktirme
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (Amerika)
mm	Milimetre
q	Elektrik yükü
E	Elektrik alan
F	Kuvvet
v	Hız
m	Mobilite
η	Viskozite
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TEM	Geçirmeli Elektron Mikroskobu
RF	Radyo frekansı
MHz	Megahertz
TEOS	Tetraetil ortosilikat
f	Fonksiyonellik
ω	Açısal dönme hızı
cm	Santimetre

γ_{lv}	Sıvı – gaz arayüzey enerjisi
g	Yerçekimi ivmesi
t	Film kalınlığı
ρ	Çözeltinin yoğunluğu
DSC	Taramalı Diferansiyel Kalorimetri
mPa	Milipaskal
SBF	Yapay vücut sıvısı
ml	Mililitre
M	Molar
g	Gram
mg	Miligram
XRD	X – ray kırınımı
XPS	X – ray Fotoelektron Spektroskopisi
EDS	Enerji Dağılımlı X – ray Spektroskopisi
mW	Mili vat
CPS	Saniyedeki sayım
eV	Elektron volt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
2.1 Çeşitli biyoseramiklerin vücut içerisindeki göreceli biyoaktiviteleri	12
2.2 Uzun kemiğin uzunlamasına kesiti	14
2.3 Kullanılmakta olan çok sayıda implantın elastik modülüs değerlerinin doğal kemik ile karşılaştırılması	16
2.4 Farklı biyoseramik implantlar için biyoaktivite spektrumu (a) göreceli biyoreaktiflik hızları (b) kemik – implant arayüzeyindeki bağ oluşumunun zamana bağlılığı	18
2.5 Biyoseramiklerin vücut içerisindeki kullanım alanları	22
2.6 Hidroksiapatit yapısının c – yönünde taban düzlemine izdüşümü	26
2.7 Hidroksiapatit kaplamaların uyluk kemiği ve diş uygulamaları	28
2.8 Çeşitli biyoseramik türlerinin kemik dokusu tepkilerinin temsili gösterimleri	32
2.9 (a) Orta kulak boşluğu ve işitme kemikçikleri (b) kulak implantları	33
3.1 Çeşitli kaplama metodları	36
3.2 Plazma sprey düzeneği temsili gösterimi	37
3.3 Elektroforetik biriktirme düzeneği temsili gösterimi	38
3.4 Tozutma düzeneği temsili gösterimi	41
3.5 İki fonksiyonel ($f=2$) monomerle halka ve zincirlerin oluşumu;	45

(a) dimer, (b) zincir, (c) halka.

3.6	Çok fonksiyonel monomerin ($f > 2$) dallanmasıyla yapılan parça polimer	45
3.7	Jel yapısının temsili gösterimi. P oku bir gözenekte başlar ve bir katı fazın içinden geçerek farklı bir gözeneye girer. S oku ise bir katı fazdan diğer bir katı faza geçer. Jeller kolloid ölçüsünde üç boyutlu bir yapı oldukları için bu oklar $1\mu\text{m}$ ' den küçüktür.	46
3.8	Dödürmeli kaplama düzeneği temsili gösterimi	48
3.9	Daldırmalı kaplama düzeneği temsili gösterimi	50
3.10	Daldırmalı kaplama işleminin şematik gösterimi	50
4.1	Daldırmalı kaplama işlemi; hidroksiapatit kaplama (a), biyoaktif cam kaplama (b) ve hazırlanan numune kesitinin şematik gösterimi.	53
4.2	Numunelerin SBF tüplerine yerleştirilme şekli	56
5.1	Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamaların XRD analiz sonuçları	58
5.2	Hidroksiapatit (a) ve biyoaktif cam (b) tozlarının DSC analiz sonuçları	59
5.3	Biyoaktif cam yüzeyi elektron mikroskobu görüntüsü	60
5.4	Hidroksiapatit yüzeyi elektron mikroskobu görüntüsü	61
5.5	Filmlerin elektron mikroskobu ile elde edilen kesit görüntüleri	61
5.6	Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam yüzeylerinin XPS analiz sonuçları	62
5.7	Hidroksiapatit film yüzeyinin <i>in vitro</i> biyoaktivite testi öncesi (a) ve sonrasındaki (b,c) SEM görüntüleri	64

5.8	Hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinin <i>in vitro</i> biyoaktiflik testi öncesi (a) ve sonrasındaki (b,c) SEM görüntüleri, yüzeyin test öncesi (d) ve sonrasında (e) EDS ile elde edilmiş kimyasal kompozisyon analizi	65
5.9	Hidroksiapatit film yüzeyinin <i>in vitro</i> biyoaktiflik testi öncesi (a) ve sonrasında (b) yapılan XPS analiz sonuçları	66
5.10	Hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinin <i>in vitro</i> biyoaktiflik testi öncesi (a) ve sonrasında (b) yapılan XPS analiz sonuçları	67

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa No
2.1	Biyomalzemelerin kullanım alanına göre sınıflandırılması ve örnek uygulamaları	5
2.2	Biyomalzemelerin ilgili doku ve organlara göre sınıflandırılması	5
2.3	Biyomalzemelerin ilgili vücut sistemlerine göre sınıflandırılması	6
2.4	Biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları	9
2.5	Çeşitli polimer malzemeler ve kullanım alanları	11
2.6	Biyomalzemelerin kullanım formları ve ilgili uygulamalar	13
2.7	Süngerimsi kemik ve kortikal kemiğin mekanik özellikleri	15
2.8	Implant – doku arayüzey reaksiyonlarına etki eden faktörler	16
2.9	Doku – implant etkileşim türleri ve doğurdukları sonuçlar	17
2.10	Biyoseramiklerin dokuyla bağlanma türlerine göre sınıflandırılması	19
2.11	Farklı malzeme türlerinin uygulamalar esnasındaki avantaj ve dezavantajları	21
2.12	Biyoseramiklerin vücut içerisindeki kullanım alanları ve örnekler	23
2.13	Diş minesini, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal, kristalografik ve mekanik özellikleri	27
2.14	Çeşitli biyoaktif cam kompozisyonları	30
3.1	Yaygın olarak kullanılan ligandlar	42
4.1	Kan plazması ve SBF iyon konsantrasyonları	55

4.2	1000 ml SBF hazırlamak için kullanılan bileşenlerin miktar, formül ağırlığı ve çözeltiye eklenme sıralamaları	56
-----	---	----

1. GİRİŞ

Son elli yılda biyoseramik kaplamalar üzerine yapılan araştırmalar ve tıbbi uygulamaları büyük önem kazanmıştır ve her geçen gün daha çok bilim adamı tarafından çalışılmaya başlanmaktadır. Özellikle, mekanik özellikleri sebebiyle ortopedik amaçlarla kullanılan metal biyomalzemelerin vücutta neden olduğu olumsuz etkileri azaltmak ve/veya ortadan kaldırmak amacıyla yapılan çalışmalar, sıklıkla klinik vakalarda uygulanmakta ve dünya genelinde milyonlarca hasta/yaralı insana sağlıklarını geri kazandırmaktadır.

Son dönemde, metallerin vücuda olası olumsuz etkilerini ortadan kaldırmanın yanı sıra, söz konusu malzemelerin iyileşmeye yardımcı olacak şekilde tasarlanmaya çalışılması da önem kazanmaktadır. Örneğin, vücudun herhangi bir yerinde kemiğin parçalanmasına neden olan bir kaza sonrasında, mevcut bölgedeki kemikleri toksik bir reaksiyona veya korozyona neden olmadan bir arada tutmanın yanı sıra, yeni kemik oluşumuna öncü olacak, iyileşmeyi hızlandıracak, hatta söz konusu bölgede kontrollü ilaç salınımını sağlayıp olası enfeksiyonlara karşı önlem alınmasında kullanılacak malzemeler üretilmeye çalışılmaktadır. Bunu başarabilmek için ise öncelikle doğal kemik yapısını incelemek ve onun yerini alabilecek edebilecek malzemeler geliştirilmek gerekmektedir.

Hidroksiapatit, doğal kemik yapısına olan yapısal ve kimyasal benzerlikleri sayesinde bu alanda en çok kullanılan seramik malzemedir. Kemik kırılması, çatlaması gibi yaralanmaların söz konusu olduğu vakaların yanı sıra, hidroksiapatit kemik kanseri tedavisinde de kullanılmaktadır. Hidroksiapatitin vücut içerisinde yeterli süre kaldığında sert dokularla bağ yapıp yeni kemik oluşumuna olanak tanıdığı bilinmektedir.

Bu teze konu olan projede ise, vücut içinde son derece stabil olan hidroksiapatitin reaksiyon hızını (dolayısıyla hastanın iyileşme hızını) artırmak için,

vücut içerisindeki reaktifliği ondan çok daha yüksek olan biyoaktif cam ile bir arada kullanılmıştır. Biyoaktif cam kaplamanın bir diğer avantajı ise, implant malzemelerinin, sert dokuların yanında yumuşak dokularla da bağ yapmasını sağlamasıdır.

Metal malzemeler üzerine uygulanacak olan hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamalar, seramiklerin biyouyumluluğu ve biyoaktiflikleriyle metallerin mekanik özelliklerini birleştireceğinden klinik uygulamalar açısından gelecek vaat etmektedir.

2. BİYOMALZEMELER

2.1. Biyomalzemenin Tanımı ve Tarihçesi

Biyomalzemelerin kullanıma elverişli hale gelmesinin temelleri 1860'ların başında Dr. J. Lister 'ın aseptik (patojen mikroorganizma içermeyen) cerrahi tekniğin geliştirilmesiyle atılmıştır. Öncesindeki cerrahi prosedürler, biyomalzeme içersin veya içermesin, oluşan enfeksiyonlar nedeniyle çoğunlukla başarısızlıkla sonuçlanmaktaydılar. Biyomalzemelerin kullanılmaya başlanmasıyla, bu malzemelerin vücutta bağışıklığı sağlayan hücrelerin erişemeyeceği bölgeler meydana getirmesi nedeniyle, enfeksiyon problemleri daha da artmıştır. O dönemdeki başarılı implantlar, günümüzdekilerin de büyük bir bölümü, genellikle iskelet sistemindeydi. Uzun kemik kırıklarının tedavisinde kemik protezlerinin ilk kez kullanılması 1900'lerin başlarına dayanır. Bu protezler ya çok inceydi ve ya da yükün köşelerinde yoğunlaşmasına neden olacak hatalı mekanik tasarımlara sahiptiler. Bu nedenle, birçoğu kullanım sırasında kırılmıştı. Diğer yandan, elverişli mekanik özellikleri nedeniyle kullanılan vanadyum protezlerin de son derece hızlı bir şekilde oksitlenmesi son derece olumsuz sonuçlara yol açmaktaydı.

1930'larda paslanmaz çelik ve kobalt – krom alaşımlarının kullanılmaya başlanmasıyla kırık tedavilerinde çok daha başarılı sonuçlar alınmış ve ilk eklem protezleri uygulanmıştır. Polimerlerin kullanılmasına ise, İkinci Dünya Savaşı sırasında kokpiti çevreleyen kubbelerin parçalanmasıyla yaralanan pilotların vücutlarında bu plastik parçaları nedeniyle oluşan herhangi bir enfeksiyona rastlanmaması sonucu keşfedilen, PMMA (*polymethyl metacrylate*) ile başlanmıştır. Zamanla PMMA 'nın kornea ve kafatası implantları olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. 1950'lerde ilk kan damarı, 1960'larda ilk kalp kapakçığı ve kemik dolgulu eklem, 1970'lerde ise ilk kalp nakli yapılmıştır. Son otuz yılda ise, teşhis

edici, vücut içi sensörlerden ilaç salınımlı, tedavi edici, implantlara kadar sayısız gelişme meydana gelmiştir [Park, 2000].

Biyomalzemeler genel olarak vücudun bir parçasını oluşturan ya da bir görevini yerine getiren sağlam, güvenilir, ekonomik ve fizyolojik açıdan uygun aygıtlar üretmek için kullanılır [Hench and Erthridge, 1982]. Hastalık veya yaralanmaların tedavisinde dikiş ipi, iğne, kateter, protez, diş dolgusu gibi çok sayıda farklı aygıt ve malzeme kullanılmaktadır. Bir biyomalzeme canlı bir sistemin bir parçasının yerini almak ya da dokuyla direkt temas halindeki bölgelerdeki bir takım görevlerini yerini getirmek amacıyla kullanılabilir. Biyomalzemenin farklı kişi ve kurumlar tarafından yapılmış çok sayıda tanımlaması mevcuttur. Örneğin, Clemson Üniversitesi Biyomalzeme İstişare Kurulu ‘nun yayınladığı resmi tanıma göre, “biyomalzeme, yaşayan sistemlerin içine yerleştirilmek ve onlarla birlikte çalışmak üzere tasarlanmış olan, sistemik ve farmakolojik olarak tepkimeye girmeyen malzemedir”. Black ise biyomalzemeyi, “biyolojik sistemlerle etkileşimde bulunmak üzere tıbbi bir cihazda kullanılan cansız bir malzeme” olarak tanımlamıştır [Black, 1992]. Bununla birlikte, Bruck biyomalzemeyi, “canlı bir dokuya veya bir bileşenine zarar vermeden doku, kan veya biyolojik sıvılarla temas halinde prostetik, tanısal, tedavi edici veya depolama amaçlı uygulamalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş sentetik veya doğal kaynaklı malzeme” olarak tanımlamıştır [Bruck, 1980]. Williams ‘ın “herhangi bir doku, organ veya vücut fonksiyonunu tedavi etmek, büyütmek veya onun yerini almak üzere, bütün olarak ya da parçalar halinde, belirli bir süre zarfında, kullanılabilen, sentetik veya doğal, -ilaçlar hariç- madde veya maddelerin birleşimi” şeklindeki tanımı da aynı şeyin farklı bakış açıları nedeniyle ortaya çıkan farklı ifadelerine bir örnektir [Williams, 1987]. İditme cihazı ve yapay uzuv gibi yalnızca ciltle temas halinde olan aygıtlar biyomalzeme tanımına dahil değildirler. Biyomalzemelerin vücudun bir hastalık veya travma nedeniyle işlevini kaybeden bir parçasının değiştirilmesini, iyileşmesine yardım edilmesini, işlevinin geliştirilmesini, ve çeşitli anormalliklerin giderilmesini kapsayan oldukça geniş bir kullanım alanı vardır.

Vücutta kullanılan malzemeler çeşitli biçimlerde sınıflandırılabilir. Çözülmesi gereken soruna, malzemenin kullanılma amacına göre yapılan bir sınıflandırma ve bazı örnek uygulamalar Çizelge 2.1 'de gösterilmektedir.

Amaç	Örnek
Hasta ya da hasarlı bölümün ikame edilmesi	Yapay kalça eklemleri, diyaliz makineleri
İyileşmeye yardımcı olunması	Dikiş ipleri, kemik protezleri ve vidaları
İşlevin geliştirilmesi	Kalp pili, (göz içi) lens
İşlevsel anormalliğin giderilmesi	Kalp pili
Kozmetik sorunun giderilmesi	Estetik implantlar (göğüs, çene gibi bölgelerde)
Tanısal destek	Cerrahmili ve kateter
Tedaviye destek	Kateter, drene

Çizelge 2.1. Biyomalzemelerin kullanım alanına göre sınıflandırılması ve örnek uygulamaları

Organ	Örnek
Kalp	Kalp pili, kalp kapakçığı, yapay kalp
Akciğer	Yapay solunum cihazı
Göz	Kontakt lens, göz içi lens
Kulak	Yapay üzengi, salyangoz implant
Kemik	Kemik protezleri, kemik iliği çubuğu
Böbrek	Böbrek diyaliz cihazı
Mesane	Kateter ve stent

Çizelge 2.2. Biyomalzemelerin ilgili doku ve organlara göre sınıflandırılması

Vücutun doku ve organ düzeyinde ele alındığı bir sınıflandırma Çizelge 2.2 ‘de, sistem düzeyinde ele alındığı bir sınıflandırmayı ise Çizelge 2.3 ‘de gösterilmektedir [Park, 2000].

Sistem	Örnek
İskelet	Kemik protezleri, komple eklem implantları
Kas	Dikiş ipleri, kas uyarıcılar
Dolaşım	Yapay kalp kapakçığı, kan damarları
Solunum	Yapay solunum cihazı
Cilt	Dikiş ipleri, yapay deri
Üriner	Kateter, stent, böbrek diyaliz cihazı
Sinir	Hidrocefali drenesi, sinir uyarıcı
Endokrin	Pankreatik hücre adacıkları mikrokapsülü
Üreme	Göğüs büyütme ve diğer kozmetik uygulamalar

Çizelge 2.3. Biyomalzemelerin ilgili vücut sistemlerine göre sınıflandırılması

2.2. Biyouyumluluk

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

$$r = 1 - f \quad (2.1)$$

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

$$r_t = r_1 \times r_2 \times \dots \times r_n \quad (2.2)$$

Bu durumda, hata modlarından birisi (ör. implantın kırılması) mükemmel olarak kontrol edilebilse bile (münferit güvenilirlik değeri bire eşit), enfeksiyon gibi, diğer pek çok hata modu malzemenin toplam güvenilirliğini ciddi biçimde etkileyebilir. Vücudun bağışıklık sisteminin yerleştirilen implanta vereceği olası bir olumsuz tepki diğer mühendislik alanlarında söz konusu olmayan ancak, biyomalzeme alanında var olan en önemli hata modlarından birisidir. Bu alana özgü bir diğer hata modu ise implant malzemesinin vücut içerisinde yol açabileceği, zehirlenme, alerjik reaksiyonlar ve kanser gibi, istenmeyen etkilerdir. Sonuç olarak, biyoyumluluk, implantın fonksiyonelliğine ilişkin diğer gereksinimlere ek olarak var olan, bir biyomalzeme gereksinimidir.

Biyoyumluluk bir implantın hem onu çevreleyen dokular hem de vücudun bütünü tarafından benimsenmesi gerekliliğine dayanır. Biyoyumlu malzemeler çevrelerindeki yapılara zarar vermez, anormal iltihap oluşturan tepkilerine neden olmaz, alerjik veya bağışıklık sistemini etkileyecek reaksiyonları tetiklemez ve kansere yol açmazlar. Biyomalzeme kullanılarak üretilmiş bir implantın işlevselliğinde öneme sahip diğer uyumluluk parametreleri ise (1) mukavemet, tokluk ve yorulma özellikleri gibi mekanik özellikler; (2) eğer malzeme göz, cilt veya dişlerde kullanılacaksa uygun optik özellikler ve (3) uygun yoğunluktur. Söz konusu implantın sterilize edilebilir olması, üretilebilirliği, uzun süre muhafaza

edilebilme koşulları ve uygun mühendislik tasarımı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Farklı hata modlarının önem derecesi operasyondan sonra geçen zamanla değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, bir kalça eklem değişikliği söz konusu olduğunda, ameliyatın hemen sonrasında en büyük önem taşıyan hata modu enfeksiyon iken, zamanla bunun yerini gevşeme ve kırılma olasılıkları almaktadır. Hata modları aynı zamanda implantın vücut içerisindeki yerine ve işlevine göre de değişiklik gösterebilir. Örneğin, yapay bir kalp kapakçığı söz konusu olduğunda, endişelerin kaynağı kırılma veya mekanik aşınma olasılıklarından ziyade tıkanma ve pıhtı oluşturma olasılıklarıdır [Park, 2000].

2.3. Biyomalzeme Türleri

2.3.1. Metalik Biyomalzemeler

Metaller, mükemmele yakın elektriksel ve termal iletkenliği ve mekanik özellikleri nedeniyle biyomalzeme olarak kullanılırlar. Metallerde, bazı elektronlar bağımsız olduğundan, elektrik yükü ve termal enerji çok hızlı taşınabilir. Söz konusu serbest elektronlar pozitif metal iyonlarını bir arada tutan bir bağ gücü gibidirler. Metallerde, sıkı paketlenmiş atomik dizilimin yüksek özgül ağırlık ve yüksek ergime noktasına neden olması bu çekimin oldukça güçlü olduğunun ispatıdır. Metalik bağlar aslen yönden bağımsız olduğundan, metal iyonlarının yerleri kristal yapısını tahrip etmeden değiştirilebilir ve plastik deformasyona uğramış bir malzeme elde edilir.

Bir takım metaller, mekanik özellikleri nedeniyle, komple kalça ve diz eklemleri gibi, pasif sert doku ikame malzemeleri olarak kullanılabilirler (örneğin kırık tedavisinde kullanılan plakalar ve vidalar, bel kemiği düzeltme gereçleri ve diş implantları). Damar stentleri, kateter rehber telleri, ortodontik teller ve kulak salyangozu gibi daha aktif rolleri olan metal biyomalzemeler de mevcuttur [Park and Kon Kim, 2000]. Bazı metaller ve kullanım alanları Çizelge 2.4 'de gösterilmektedir.

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

Çizelge 2.4. Biyomalzeme olarak kullanılan bazı metaller ve uygulamaları

Özel olarak insan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk alaşım, kemik kırığı tedavisinde kullanılan plaka (Sherman plakaları) ve vidaların yapımında kullanılan, vanadyum çeliğidir. İmplant alaşımları üretmek üzere kullanılan demir, krom, kobalt, nikel, titanyum, tantal, niyobyum, molibden ve tungsten gibi birçok metal vücut içinde yalnızca birkaç dakika güvenle kullanılabilir. Bu metallerden bazıları kırmızı kan hücre fonksiyonları (demir) veya B12 vitamini sentezlenmesi (kobalt) açısından öneme sahiptir. Ancak, vücutta gereken miktarın üzerine çıkmamaları gerekmektedir [Black, 1992]. Metal biyomalzemelerin bir diğer

dezavantajı ise vücut içerisinde korozyona uğrama eğilimleridir [Williams, 1982]. Korozyonun en önemli zararları, çözünen metal iyonlarının çevresindeki doku ve organlara zarar vermesi ve implantın dağılmasıdır.

2.3.2. Polimerik Biyomalzemeler

Polimerler, belkemiği zinciri boyunca kovalent bağ yapmış, çok uzun zincir moleküllerinden meydana gelmektedir. Uzun zincirler, gerek birincil kovalent bağlarla gerekse van der Waals ve hidrojen bağları gibi ikincil kuvvetler sayesinde bir arada durur. Söz konusu zincirler son derece esnektir ve kolayca dolanırlar. Buna ek olarak, her bir polimer zincirinin aynı zamanda uzun – mesafe düzenini bozabilen, yan grupları, dalları ve ko-polimerik zincir ve blokları vardır. Örneğin, balmumu polietilen ile aynı formüle $[(CH_2CH_2)_n]$ sahip olmasına rağmen, zincirlerinin uzunluğu çok daha kısa olduğu için, neredeyse tamamen kristalleşir. Diğer yandan, zincirin uzunluğu çok fazla olduğunda (40 – 50 tekrardan $[-CH_2CH_2-]$ lineer polietilende binlerce tekrara kadar) en fazla %80 – 90 kristalleşme mümkün olabilir.

Moleküler zincir uzadıkça göreceli mobilitesi de düşer. Mobilite aynı zamanda fiziksel özelliklerle de ilgilidir. Genellikle, moleküler ağırlık ne kadar yüksekse mobilite o kadar düşüktür. Bu da daha yüksek mukavemet ve termal kararlılık anlamına gelmektedir [Lee *et. al.*, 2000].

Sentetik polimer malzemeler tek kullanımlık tıbbi gereçler, protezler, diş ile ilgili malzemeler, implantlar, kaplamalar, ilaç kapsülleri olarak kullanılmaktadır [Lee, 1989]. Polimerler üretim kolaylığı, ikincil işlem olanağı, makul maliyetler ve arzu edilen mekanik ve fiziksel özelliklerde temin edilebilme açısından metal ve seramiklere göre avantajlıdır. Bununla birlikte, birçok değişik şekillerde malzemeler üretilir (lateks, film, levha, fiber vs.). Polimer biyomalzemelerin sahip olması

gereken özellikler –diğer biyomalzemelerle ortak olarak– biyouyumluluk, sterillik, elverişli mekanik ve fiziksel özellikler ve üretilebilirliktir. Çeşitli polimer malzemeler ve kullanım alanları Çizelge 2.5 ‘de gösterilmektedir.

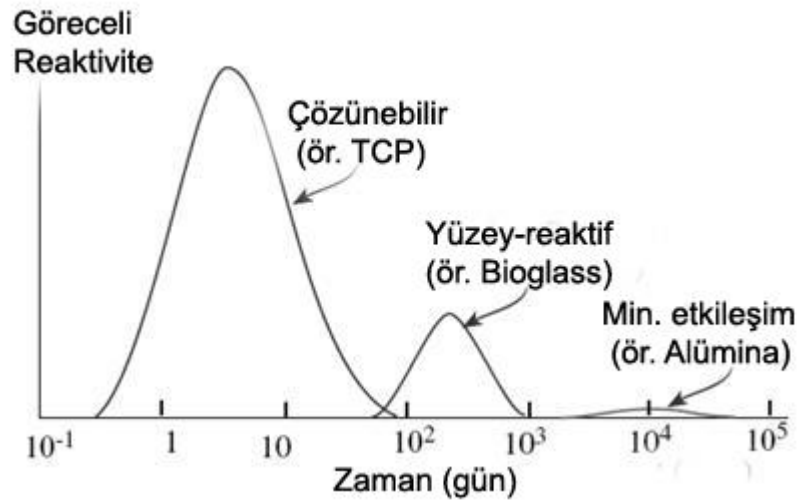
Sentetik Polimer	Uygulama
<i>Polyvinylchloride (PVC)</i>	Kan ve çözelti poşeti, cerrahi ambalaj, diyaliz gereçleri, katater şişesi, bağlantı, sonda
<i>Polyethylene (PE)</i>	Ecza şişesi, katater, torba, esnek kap, ortopedik implantlar
<i>Polypropylene (PP)</i>	Tek kullanımlık şırınga, yapay akciğer cihazı zarı, dikiş ipi, yapay damar
<i>Polymethylmetacrylate (PMMA)</i>	Kan pompası ve haznesi, kan diyaliz zarı, lens, kemik dolgusu
<i>Polystyrene (PS)</i>	Doku kültürü kabı, filtreler
<i>Polyethylenterephthalate (PET)</i>	Dikiş ipi, ağ, yapay damar ve kalp kapakçığı
<i>Polytetrafluoroethylene (PTFE)</i>	Kateter ve yapay damar
<i>Polyurethane (PU)</i>	Film, hortum ve bileşenleri
<i>Polyanmide (Nylon)</i>	Ambalaj filmi, katater, dikiş ipi ve kalıp parçaları

Çizelge 2.5. Çeşitli polimer malzemeler ve kullanım alanları

2.3.3. Biyoseramikler

Son elli yılda insanoğlunun hayat standartlarını yükselten çok önemli gelişmeler meydana geldi. Bunlardan biri de vücudun hasta, hasar görmüş veya

yıpranmış kısımlarını onarmak için özel olarak tasarlanmış seramik malzemelerin üretilmeye başlanmasıydı. Bu amaç için kullanılan seramikler biyoseramikler olarak adlandırıldı. Bu alan oldukça yenidir; 1970 'lere kadar var olmamıştır. Bununla birlikte, birçok biyoseramik yeni keşfedilmemiştir. Bunların en önemlilerinden birisi kuşkusuz, birçok geleneksel seramik ürünün ihtiva ettiği Al_2O_3 'dür. Şekil 2.1'de de gösterildiği üzere, çeşitli biyoseramiklerin vücut içerisindeki kimyasal aktiviteleri birbirilerinden çok farklı olabilir [Carter and Norton, 2007].



Şekil 2.1. Çeşitli biyoseramiklerin vücut içerisindeki göreceli biyoaktiviteleri [Hulbert et. al., 1982 – 1983]

Biyoseramiklerin klinik uygulamaları genellikle kemikler, eklemler ve dişlerden meydana gelen iskelet sisteminin onarılması ve sert ve yumuşak dokuların büyütülmesi ile ilgilidir. Biyoseramikler aynı zamanda, kalp kapakçığı başta olmak üzere, kardiyovasküler sistemde de kullanılmaktadır. Bazı tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere özel olarak geliştirilmiş cam malzemeler de mevcuttur.

Biyoseramikler çeşitli formlarda kullanılabilir (Çizelge 2.6). Bunları implant ve protez olarak kullanılan belirli boyut ve şekillerde üretilmiş parçalar, boşlukları doldurarak kemiğin onarılmasına yardımcı olan tozlar, ve bu seramiklerin zayıf mekanik özelliklerini telafi etmek amacıyla üretilen kompozitler veya kaplamalar olarak sınıflandırabiliriz.

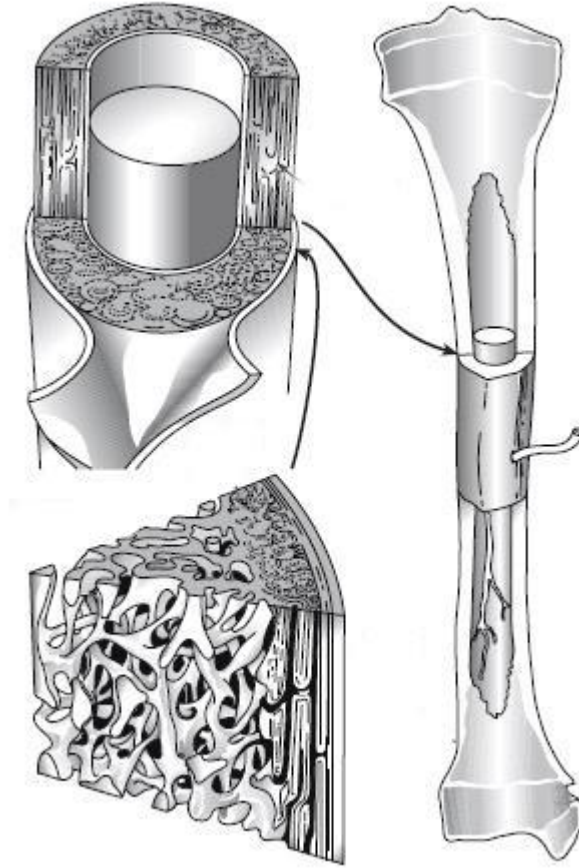
Form	Faz	Uygulama
Toz	Çok Kristal Cam	Boşluk doldurma, tedavi, doku yenilenmesi
Kaplama	Çok Kristal Cam Cam – seramik	Doku bağlanması, korozyon direnci sağlama
Parça	Tek Kristal Çok Kristal Cam Cam – seramik Kompozit	Doku değişikliği ve büyümesi, fonksiyonel kısımların yerini alma

Çizelge 2.6. Biyomalzemelerin kullanım formları ve ilgili uygulamalar

Biyoseramikler tek kristal (safir), çok kristalli (alümina veya hidroksiapatit), cam (Bioglass ®), cam – seramik (A/W cam – seramik), veya kompozit (polietilen – hidroksiapatit) gibi değişik fazlarda olabilirler. Kullanılacak faz veya fazlar uygulamanın gereksinimlerine göre belirlenir. Örneğin, tek kristal safir yüksek mukavemeti nedeniyle dişçilik uygulamalarında, A/W cam – seramik yüksek mukavemeti ve kemikle bağ yapabilmesi nedeniyle omurgada, biyoaktif camlar ise düşük mukavemetleri ve yüksek bağ yapma hızları nedeniyle kemik hasarlarının onarımında kullanılırlar [Hench and Wilson, 1993].

Bir seramik implant için gereksinimler vücutta üstleneceği role göre belirlenir. Örneğin, bir komple kalça implantı (THP) ile orta kulak implantı için gereksinimler bir hayli farklıdır. Bununla birlikte, iki temel kıstas mevcuttur.

1. Seramik fizyolojik çevreyle uyumlu olmalıdır.
2. Mekanik özellikleri yerini aldığı dokununkilerle örtüşmelidir.



Şekil 2.2. Uzun kemiğin uzunlamasına kesiti [Carter and Norton, 2007]

Biyoseramik implantların büyük kısmı kemik ile temas halindedir. Kemik, hücreler ve kan desteğinden oluşan canlı bir malzemedir. Bu güçlü kompozit yapı,

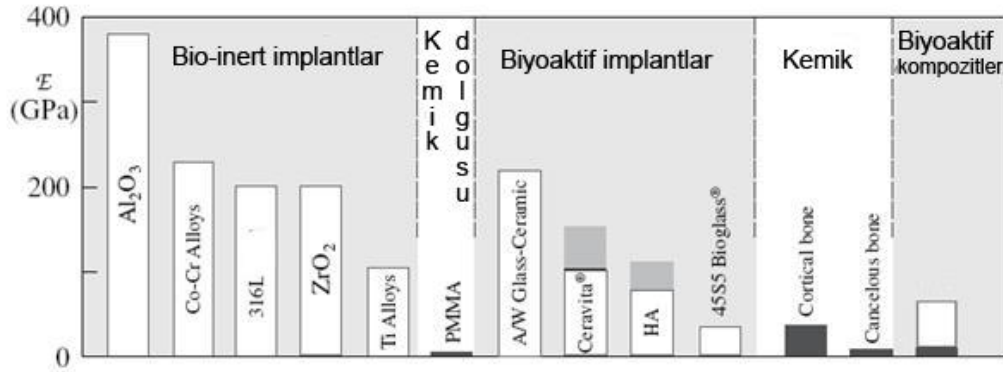
hidroksiapatiti meydana getiren kalsiyum ve fosfor kristallerinden oluşan, son derece tok ve esnek olan, kollajen içermektedir. Kemiğe sertliğini veren hidroksiapatit bileşenidir. Kollajen fiber matrisindeki iğnemsî hidroksiapatit kristalleri 20 – 40 nanometre boyunda ve 1.5 – 3 nanometre enindedir. Biyoseramiklerin medikal uygulamalarıyla ilişki iki temel kemik türü vardır. Bunlar, süngerimsi (*cancellous*) kemik ve kompakt (*cortical*) kemiktir. İskeleti oluşturan her kemik, küçük iğnemsî veya yassı parçacıkların (*trabeculae*) oluşturduğu bal peteği şeklindeki süngerimsî kemiği kaplayan yoğun dış katmandan meydana gelmektedir (Şekil 2.2). Düşük yoğunluğu nedeniyle süngerimsî kemik, kortikal kemiğe göre, daha düşük bir elastik modülü ve daha yüksek gerinim – hata oranına sahiptir (Çizelge 2.7). Her iki kemik türü de tendonlar veya lifler gibi yumuşak bağ dokularına kıyasla daha yüksek elastik modülüs değerlerine sahiptirler. Çeşitli bağ dokularının sahip olduğu farklı elastikiyetler kemikler ve kaslar arasında yumuşak bir mekanik stres geçişi olmasını sağlar.

Özellik	Kortikal Kemik	Süngerimsi Kemik
Basma mukavemeti (MPa)	100 – 230	2 – 12
Esnekleme mukavemeti (MPa)	50 – 150	10 – 20
Gerinme / hata	% 1 – 3	% 5 – 7
Elastik Modülüs (GPa)	7 – 30	0.5 – 0.05

Çizelge 2.7. Süngerimsî kemik ve kortikal kemiğin mekanik özellikleri

İmplantların mekanik özellikleri son derece önemlidir. Şekil 2.3 ‘de kullanılan çok sayıda implantın elastik modülüs değerleri doğal kemik ile karşılaştırılmaktadır. Eğer implantın elastik modülüsü kemiğinkinden çok fazla olursa (ör. Al_2O_3) stres gölgelenmesi (*stres shielding*) denilen sorun ortaya çıkar. Stres gölgelenmesi kemiği uygulanan yükün en az olduğu veya basma şeklinde olduğu bölgede zayıflatır. Ancak, kemiğin sağlıklı kalabilmesi için gerilmeye maruz kalması gerekmektedir. Herhangi bir yüke maruz kalmayan veya basma şeklinde

yüklenilen kemik emilimle sonuçlanan biyolojik bir değişim gösterir. Elastik modülüsü düşürerek bu sorundan kurtulmak biyoseramik kompozitlerin gelişimine yol açan en önemli motivasyon kaynaklarından biridir [Carter and Norton, 2007].



Şekil 2.3. Kullanılmakta olan çok sayıda implantın elastik modülüs değerlerinin doğal kemik ile karşılaştırılması [Carter and Norton, 2007]

Doku Tarafı	İmplant Tarafı
Dokunun yapısı	İmplant kompozisyonu
Dokunun sıhhati	İmplant fazları
Dokunun yaşı	Faz sınırları
Dokudaki kan dolaşımı	Yüzey morfolojisi
Arayüzeydeki kan dolaşımı	Yüzey gözenekliliği
Arayüzeydeki hareketlilik	Kimyasal reaksiyonlar
Uyumluluk	Uyumluluk
Mekanik yükleme	Mekanik yükleme

Çizelge 2.8. İmplant – doku arayüzey reaksiyonlarına etki eden faktörler

Canlı dokuların içine yerleştirilen her implant mevcut dokuyla bir etkileşime girer. Bu etkileşimi belirleyen çok sayıda faktör mevcuttur (Çizelge 2.8).

Doku ile implant arasındaki etkileşimleri dört ana başlık altında toplayabiliriz. Kullanılan implant malzemelerinin bileşenlerinin dokuya girip hastanın vücudunda hasara neden olabilecek kimyasalların salınımına veya hücrelerin ölümüne neden olabilecek toksik reaksiyonlara olanak tanımamasına çok dikkat edilmelidir [Black 1984]. Seramik implantları ilgi çekici kılan özelliklerin başında toksik olmamaları gelmektedir.

Doku – İmplant Etkileşimi	Sonuç
Toksik	Doku ölür
Minimum etkileşim	Doku implant etrafında yapışmayan ipliksi kabuk oluşturur
Biyoaktif	Doku – implant arayüzeyinde bağ oluşur
İmplant çözünmesi	Doku implantın yerini alır

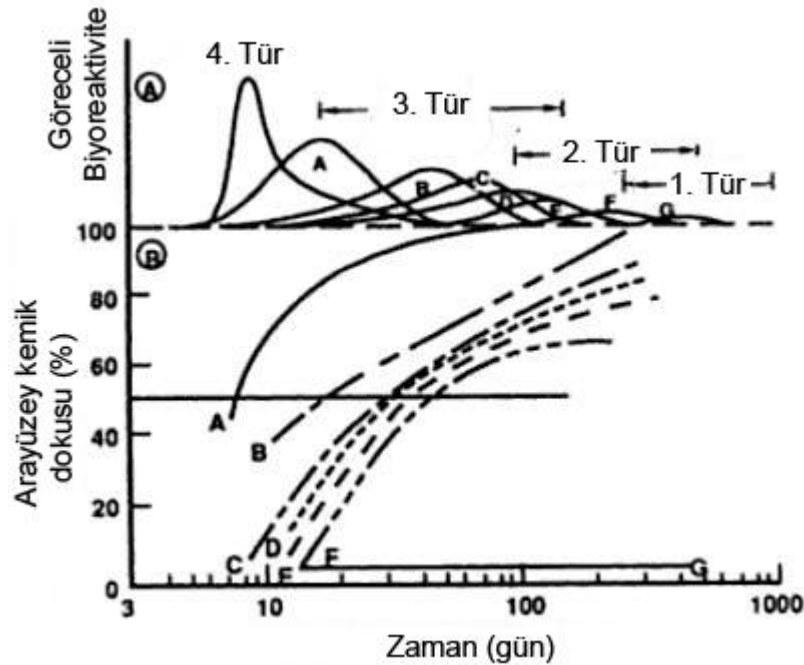
Çizelge 2.9. Doku – implant etkileşim türleri ve doğurdukları sonuçlar

Doku – implant etkileşim türleri ve doğurdukları sonuçlar Çizelge 2.9 ‘da gösterilmektedir. En sık karşılaşılan sonuç dokunun implant etrafında yapışmayan ipliksi bir kabuk oluşturmaktır. Bu kabuğun oluşma sebebi, vücudun savunma mekanizmasının bir parçası olan, implantı izole etmektir ve zamanla implantın tamamının kaplanmasıyla sonuçlanabilir. Metaller ve birçok polimer çeşidi bu tür reaksiyonlara neden olurlar.

Alümina ve zirkonya gibi, biyolojik olarak aktif olmayan, minimum etkileşim gösteren seramiklerin yüzeyinde de söz konusu kabuk oluşur. Bu kabuğun kalınlığı

Çizelge 2.8 'deki faktörlerle belirlenir. Kimyasal olarak daha reaktif olan metal malzemeler daha kalın kabuklarla kaplanırlar.

Üçüncü etkileşim doku – implant arayüzeyinde bağ, dolayısıyla biyoaktif arayüzey, oluşmasıdır. Bu bağlanma, canlı dokuların kendilerini onardıklarında olduğu gibi, iki kısım arasındaki harekete engel olur. Bu tür malzemelerin karakteristik özelliği dinamik bir denge durumunun söz konusu olması ve biyoaktif arayüzeyin, doğal dokularda olduğu gibi, zamanla değişkenlik göstermesidir. Arayüzeydeki değişim yeterince hızlı olduğunda malzeme çözünür veya absorblar ve bulunduğu yerde doku oluşur. Dolayısıyla, emilebilir bir malzeme vücut sıvısında çözünebilir veya makrofajlar tarafından kolayca sindirilebilir olmalıdır. Çözünebilir kısımlar toksik olmamalı ve hücrelere herhangi bir zarar vermeden vücuttan atılabilir nitelikte olmalıdırlar.



Şekil 2.4. Farklı biyoseramik implantlar için biyoaktivite spektrumu (a) göreceli biyoreaktivite hızları (b) kemik – implant arayüzeyindeki bağ oluşumunun zamana bağlılığı [Hench and Wilson, 1993]

Farklı biyoseramik türlerinin göreceli kimyasal aktiviteleri Şekil 2.4 'de gösterilmektedir. Şekil 2.4 (a) 'da simgelenen göreceli reaktiflik, Şekil 2.4. (b) 'deki implant – kemik arayüzeyindeki bağ oluşum hızlarıyla orantılıdır. Birinci tür, minimum etkileşimli, implant kemik ile herhangi bir bağ oluşturmaz. İkinci tür, gözenekli, implant kemiğin gözeneklere doğru büyümesi sonucu mekanik bir bağ meydana getirir. Üçüncü tür, biyoaktif, implant yüzeydeki kimyasal reaksiyonlar sonucunda kemikle bağ yapar. Dördüncü tür, çözünebilir, implantın yerini zamanla kemik dokusu alır.

Dokunun implantla bağ yapma mekanizması doğrudan arayüzeydeki doku tepkisiyle bağlantılıdır. Biyoseramikler doku bağlanmasına göre dörde ayrılırlar (Çizelge 2.10).

İmplant Türü	Bağlanma Türü	Örnek
(1) Minimum etkileşimli	Mekanik kenetlenme (Morfolojik tutunma)	Alümina, Zirkonya
(2) Gözenekli	Gözeneklerde doku büyümesi (Biyolojik tutunma)	Hidroksiapatit (HA), HA kapanmış gözenekli metaller
(3) Biyoaktif	Dokularla arayüzey bağı (Biyoaktif tutunma)	Biyoaktif camlar, biyoaktif cam – seramikler, HA
(4) Çözünebilir	Dokuyla yer değiştirme	Trikalsiyum fosfat (TCP), biyoaktif camlar

Çizelge 2.10. Biyoseramiklerin dokuyla bağlanma türlerine göre sınıflandırılması

İmplantın göreceli reaktiflik derecesi aynı zamanda malzeme ile doku arasında oluşan tabakanın kalınlığını da etkiler. Birinci tür, minimum etkileşimli, implant – doku arayüzeyinde yapışmayan ipliksi kabuk oluşur. İmplant, alümina gibi, kimyasal olarak kararlı bir malzemeden imal edilmişse yüzeyinde çok ince bir kabuk oluşur. Sonuç olarak, klinik uygulamalarda, alümina veya zirkonya gibi malzemelerden yapılmış implantlar sıkıca (arayüzeyde bir harekete izin vermeyecek şekilde) yerleştirildiğinde oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bununla birlikte, eğer söz konusu (birinci tür) implant arayüzeyde hareketliliğe neden olacak kadar büyük bir yük altında kalırsa, oluşacak kabuğun kalınlığı birkaç mikrometreye kadar yükselip implantın kolayca yerinden oynamasıyla sonuçlanabilir. Klinik uygulamalarda meydana gelecek bu yerinden oynama, implantın veya onunla temas halindeki kemiğin kırılmasının da aralarında bulunduğu, birçok olumsuzlukla sonuçlanabilir.

İkinci tür, gözenekli, seramikler ve hidroksiapatit (HA) kaplamalar bu gibi olumsuzluklara maruz kalınmaması amacıyla geliştirilmişlerdir. Kemik dokusunun malzeme yüzeyindeki gözeneklere doğru büyümesi implant ve temas halinde olduğu kemik arasında geniş bir yüzey alanı oluşmasını sağlar. Bu tarz bir eşleşme *biyolojik tutunma* olarak adlandırılır. Bunlar, yalnızca morfolojik tutunmaya olanak tanıyan birinci tür malzemelere oranla çok daha karmaşık stres durumlarında bile kararlı olabilmektedirler [Hench and Wilson, 1993].

Malzeme seçimi diğer birçok bileşen tasarım işleminde olduğu gibi implant ve diğer tıbbi cihazların tasarımında da çok önemlidir. Yük taşınması gereken durumlarda kullanabileceğimiz üç malzeme sınıfı vardır; bunlar metal, polimer ve

seramiktir. Çizelge 2.11 bu malzemelerin uygulamalar esnasındaki avantaj ve dezavantajlarını göstermektedir.

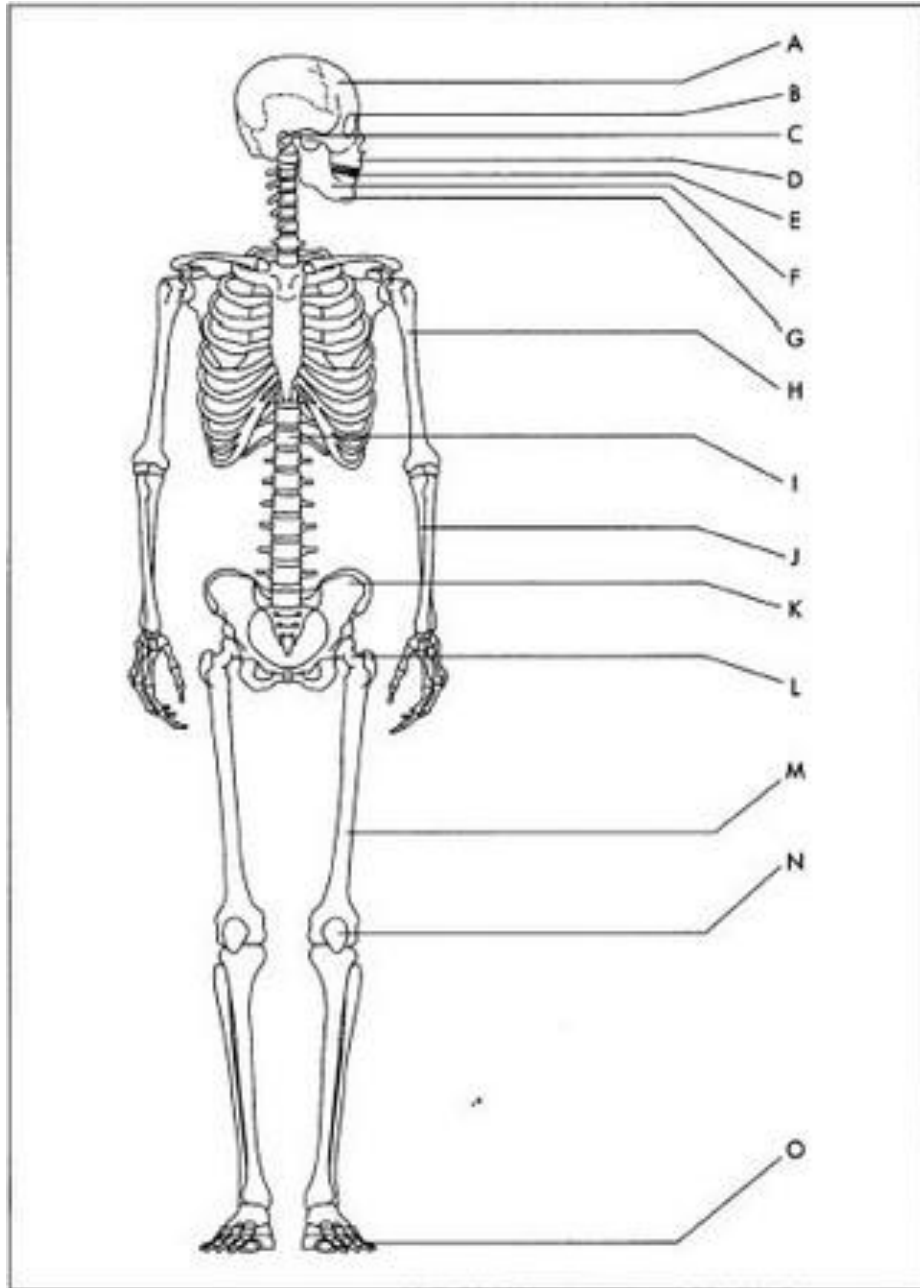
Biyolojik uygulamalar açısından seramiklerin en önemli avantajı şüphesiz biyouyumlu olmalarıdır. Bunun yanında, dayanıklılığı olumsuz etkileyen düşük tokluk ve yüksek elastik modülüs ise biyoseramiklerin en dikkat çeken dezavantajlarıdır.

Malzeme Sınıfı	Avantajları	Dezavantajları
Polimer	Elastiklik Tokluk Kolay üretim Düşük yoğunluk	Zayıflık Düşük elastik modülüs Genellikle biyoaktif değil Çözünebilir değil
Metal	Sağlamlık Aşınma direnci Tokluk Kolay üretim	Vücutta korozyon sorunu Yüksek elastik modülüs Yüksek yoğunluk Genellikle biyoaktif değil Çözünebilir değil
Seramik	Biyouyumluluk Aşınma direnci Belirli kompozisyonları oldukça hafif	Düşük çekme mukavemeti Zor üretim Düşük tokluk Elastik değil

Çizelge 2.11. Farklı malzeme türlerinin uygulamalar esnasındaki avantaj ve dezavantajları

Biyoseramiklerin düşük tokluk sorununu ortadan kaldırmak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Örneğin, hidroksiapatit parçacıklarıyla güçlendirilmiş polietilenin (PE) tokluğu hidroksiapatitinkinden çok daha yüksek, aynı zamanda elastik modülüsü de doğal kemiğinkine çok daha yakındır. Bir diğer örnek ise, biyoaktif cam ile kaplanmış paslanmaz çeliktir; bu uygulamada ise çeliğin

mukavemet ve tokluk gibi avantajları camın yüzey – aktif özellikleriyle birleştirilmiştir [Carter and Norton, 2007].



Şekil 2.5. Biyoseramiklerin vücut içerisindeki kullanım alanları (L. Sheppard, 2007)

Günümüzde biyoseramikler vücudun birçok bölgesinde başarıyla kullanılmakta ve devam eden araştırmalar neticesinde söz konusu kullanım alanları her geçen gün artmaktadır. Şekil 2.5 ‘de biyoseramiklerin mevcut kullanım alanları insan vücudunun şematik görüntüsü üzerinde işaret edilenmiş ve bu noktalarda hangi amaçla hangi biyoseramiklerin kullanılmakta olduğu Çizelge 2.12 ‘de ifade edilmiştir.

Biyoseramiklerin vücut içerisindeki kullanım alanları ve örnekler

A	Kafatası oranımı	Biyoaktif cam
B	Göz lensi	Alümina
C	Kulak implantları	Alümina Hidroksiapatit Biyoaktif cam-seramik Biyoaktif kompozitler
D	Yüz yapılandırmaları	Alümina Hidroksiapatit Hidroksiapatit – PLA kompozit Biyoaktif cam
E	Diş implantları	Alümina Hidroksiapatit Hidroksiapatit kaplama Biyoaktif cam
F	Çene büyütme	Alümina Hidroksiapatit TCP Biyoaktif cam

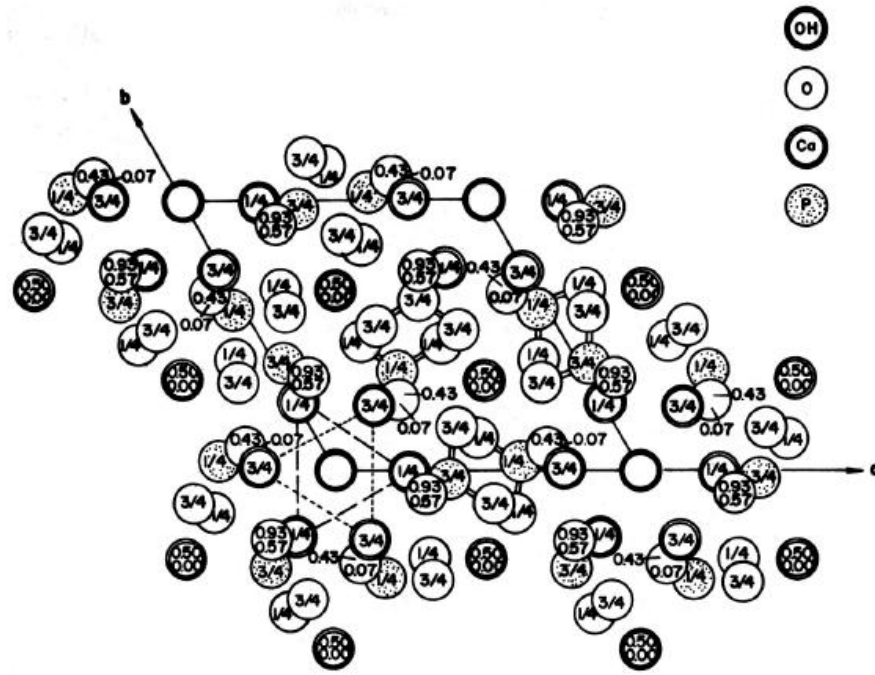
G	Dişeti cebi obliterasyonu	Hidroksiapatit
		TCP
		Kalsiyum ve fosfat tuzları
		Biyoaktif cam
H	Pertükan (cilt yoluyla geçen) gereçler	Biyoaktif cam-seramik
		Biyoaktif cam
		Hidroksiapatit
		Pirolitik karbon kaplama
		Biyoaktif kompozitler
I	Omurga cerrahisi	Biyoaktif cam-seramikler
		Hidroksiapatit
J	Boşluk doldurma	TCP
		Kalsiyum ve fosfat tuzları
		Biyoaktif cam granülleri
		Biyoaktif cam-seramik granülleri
K	Kalça onarımı	Biyoaktif cam-seramik
L	Ortopedik destek uygulamaları	Alümina
		Zirkonya
		Hidroksiapatit kaplama
		Biyoaktif cam-seramik kaplama
M	Ortopedik onarım gereçleri	PLA – Karbon fiber
		PLA – Kalsiyum fosfat cam fiber
N	Yapay tendon ve bağlar	Karbon fiber kompozitler
O	Eklemler	Hidroksiapatit

Çizelge 2.12. Biyoseramiklerin vücut içerisindeki kullanım alanları ve örnekler (Hench and Wilson, 1993)

2.3.3.1. Hidroksiapatit

Apatit terimi benzer yapılara sahip olan bir bileşenler ailesini tanımlar. Söz konusu aileye mensup bileşiklerin bire bir aynı kompozisyona sahip olmaları zorunluluğu yoktur. Çünkü apatit bir kompozisyon değil, tanımdır. Minerallerin apatit ailesini ifade etmekte kullanılan genel formül $A_{10}(BO_4)_6X_2$ şeklindedir. Hidroksiapatit, spesifik olarak, kalsiyum hidroksiapatit, belirli bir kompozisyon $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ ve kristal yapıya sahiptir. Hidroksiapatitin atomların tam olarak yerlerini gösteren kristal yapısı ilk olarak, bir mineralden, Beevers ve McIntyre tarafından belirlenmiş, daha sonra Kay tarafından, sentetik hidroksiapatit kullanılarak, düzeltilmiştir. Hegzagonal yapıdaki hidroksiapatitin uzay grubu $P6_3/m$, kafes parametreleri ise $a = 0.9432$ nm ve $c = 0.6881$ nm olarak belirtilmiştir. Bu uzay grubu, 3 eşit a eksenine 120 derecelerde dik olan 6 katlı c eksenine tanımlanır. En küçük yapı olan birim hücre, Ca , PO_4 ve OH gruplarının sıkı paketlenmesi, apatit kristal yapısının tümünü kapsar [Hench and Wilson, 1993; Carter and Norton, 2007].

Hidroksil iyonları taban düzleminin köşelerinde ve taban düzlemine dik sütunlar boyunca (c eksenine paralel) eşit aralıklarla (hücrenin yarısı = 0.344 nm) konumlanmışlardır. Birim hücredeki 10 Ca^{2+} iyonundan altısı bu sütunlarda hidroksiller ile etkileşim içerisinde [Park and Lakes, 1992]. Bu iyonlar biri $z = 0.25$ diğer ise $z = 0.75$ seviyesinde bulunan iki üçgen oluştururlar. 6 adet $(PO_4)^{3-}$ ise $z = 0.25$ ve $z = 0.75$ seviyeleri arasında sarmal şeklinde bulunurlar (Şekil 2.6). Bu fosfat ağı, apatit yapısının kararlı olmasını sağlayan, iskeleti oluşturur.



Şekil 2.6. Hidroksiapatit yapısının c – yönünde taban düzlemine izdüşümü [Hench and Wilson, 1993]

Hidroksiapatit kristali içerisinde çeşitli yer alan atomları bulunması mümkündür. Ca, PO₄ veya OH gruplarının yerini alacak olan bu atomların kristalin bir takım özelliklerini etkilediği yapılan çalışmalarla ortaya koyulmuştur [Kim *et. al.*, 2003, Kannan *et. al.*, 2008, Vallet-Regi *et. al.*, 2006, Medvecky *et. al.*, 2006]. Örneğin, OH⁻ ile F⁻ değişikliği olması durumunda anyonlar komşu Ca²⁺ iyonlarına daha yakın olacağından daha stabil bir yapı elde edilebilmektedir. Florun dişlerin yıpranması engellemesinin nedeni olarak da hidroksiapatit yapısına katılan F atomlarının çözünürlük üzerine olan etkisi gösterilmektedir.

Kireçlenmiş dokuların (diş minesi, dentin, kemik) ve bazı patolojik kireçlenmelerin (diş taşı, salya ve böbrek taşı) mineral fazlarını içeren biyolojik apatitler de genellikle kalsiyum hidroksiapatit olarak adlandırılırlar. Alsında, biyolojik apatitler ve saf hidroksiapatit stokiyometri, kompozisyon ve kristallik ve

diğer fiziksel ve mekanik özellikler bakımından farklılıklar göstermektedir (Çizelge 2.13). Biyolojik apatitler genellikle eksik kalsiyumludur ve her zaman karbonat içerirler. Bu nedenle, biyolojik apatitlerin hidroksiapatit yerine karbonat apatit olarak adlandırılmaları daha doğru olmaktadır.

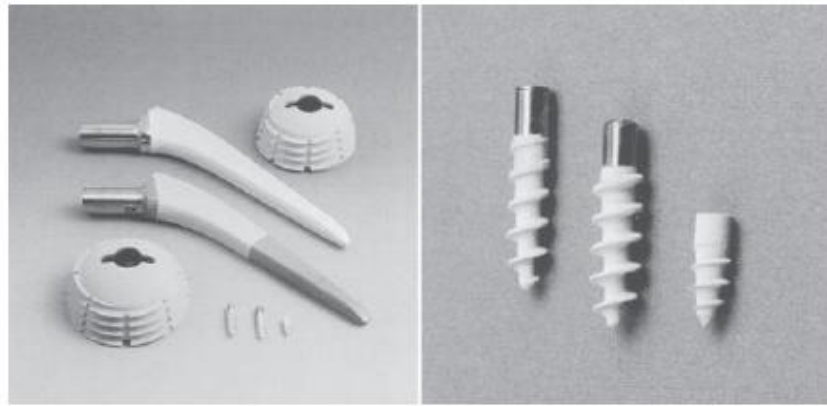
	Diş minesi	Kemik (kortikal)	Hidroksiapatit
Bileşenler (% ağırlık)			
Kalsiyum, Ca ²⁺	36.0	24.5	39.6
Fosfor, P	17.7	11.5	18.5
Ca/P (molar)	1.62	1.65	1.67
Sodyum, Na ⁺	0.5	0.7	Eser miktarda
Potasyum, K ⁺	0.08	0.03	Eser miktarda
Magnezyum, Mg ²⁺	0.44	0.55	Eser miktarda
Karbonat, CO ₃ ²⁺	3.2	5.8	-
Flor, F ⁻	0.01	0.02	-
Klor, Cl ⁻	0.3	0.1	-
Toplam organik	1	25	-
Su emme	1.5	9.7	-
Kristalografik Özellikler			
Kafes Parametreleri (+/- 0.003 °Å)			
a eksen	9.441	9.419	9.422
c eksen	6.882	6.880	6.880
Kristallik endeksi	70 – 75	33 – 37	100
Kristalit boyutu, °Å	1300 x 300	250 x 25 – 50	
Sinterleme Sonrası Ürünler (950 °C)	HA + TCP	HA + CaO	HA
Mekanik Özellikler			
Elastik Modülüs (10 ⁶ MPa)	0.014	0.020	0.010
Çekme Mukavemeti (MPa)	70	150	100

Çizelge 2.13. Diş minesi, kemik ve hidroksiapatitin kimyasal, kristalografik ve mekanik özellikleri [Carter and Norton, 2007]

Kemiğin mineral kısmı, hidroksiapatit kristallerine çok benzeyen, kalsiyum ve fosfor apatitlerinden oluşmaktadır. Doğal kemik ağırlıkça %70 hacimce %50 hidroksiapatit ihtiva etmektedir [Carter and Norton, 2007].

Hidroksiapatit, biyouyumluluğu ve kemikle olan kimyasal ve yapısal benzerlikleri nedeniyle, yirmi yılı aşkın süredir, en çok kullanılan seramik kaplamalardan biridir. Söz konusu benzerlikler implant ve sert kemik dokusu arasında doğal bağlanmayı sağlar [Piatelli and Trisi, 1994]. Hidroksiapatitin sert dokularla bağ yapma kabiliyeti, hastalıklı veya hasarlı bölgelerde, kemik oluşumunu hızlandırmakta ve implant yüzeyinde fiber doku oluşumu gibi, bağışıklık sisteminin neden olacağı bir takım ters etkileri önlemektedir [Liu *et. al.*, 2001; Bogdanoviciene *et. al.*, 2006; Lopatin *et. al.*, 1998; Myoui *et. al.*, 2004]. Bununla birlikte, hidroksiapatit sınırlı bir biyoaktivite ve göreceli olarak yavaş kemik dokusu oluşumu sağlayabilmektedir. Hidroksiapatitin yüzey kimyası kompozisyonuna ve bulunduğu bölgenin kompozisyonuna ve pH değerine bağlı olarak değişmektedir. Asidik bir ortam Ca^{2+} , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , H^+ , OH^- , $\text{CaH}_2\text{PO}_4^+$ ve CAOH^+ (sulu tabakada) kısmı çözünmelerine neden olmaktadır [Hench and Wilson, 1993].

Hidroksiapatit ortopedik uygulamalar, diş implantları ve kontrollü ilaç salınımı sistemleri gibi çok sayıda alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Hidroksiapatit kaplamaların uyluk kemiği ve diş uygulamaları [Tanaka and Yamashita, 2008]

2.3.3.2. Biyoaktif Camlar

Kemiğin bazı cam kompozisyonlarıyla kimyasal bağ oluşturabildiği 1969 yılında L. L. Hench tarafından keşfedildi. Bu cam kompozisyonları “biyoaktif malzeme, arayüzeyinde doku ve malzeme arasında bağ oluşmasıyla sonuçlanan, spesifik bir biyolojik tepki veren malzemelere denir” tanımından yola çıkılarak biyoaktif camlar olarak adlandırılmışlardır. Biyoaktif camların, sert dokular (kemik) başta olma üzere, hastalıklı ve hasarlı dokuların tedavi ve yeniden oluşumunda çok sayıda uygulaması mevcuttur. Biyoaktif camları diğer biyoaktif seramikler ve cam-seramiklerden ayıran özelliklerin başında kimyasal özelliklerin ve dokuya bağlanma hızlarının kontrol edilebilmesi gelmektedir [Liu and Miao, 2004]. Belirli klinik uygulamalara uygun özelliklere sahip spesifik camlar üretmek mümkündür. Bu özellik, bazı cam-seramikler için de mümkündür ancak, heterojen mikroyapıları kontrol edilebilirlikleri önünde engel oluşturur [Hench and Wilson, 1993].

Genellikle, biyoaktif camlar da diğer silika camları için geliştirilmiş olan metotlarla üretilmektedirler. Elde edilmek istenen cam kompozisyonunun oksit bileşenleri belirli oranlarda karıştırılıp yüksek sıcaklarda homojen bir eriyik oluşturulur. Bu eriyiğin soğutulmasıyla cam elde edilir. Vücut içinde kullanılacak olan tüm malzemelerde olduğu gibi biyoaktif camlarda da yüksek saflık vazgeçilmez bir unsurdur. Bu nedenle, üretim esnasında meydana gelecek olası kirlenmeleri engellemek amacıyla platin veya platin alaşımlarından imal edilmiş potalar kullanılır [Carter and Norton, 2007].

Hammaddelerin seçimi malzeme özellikleri açısından çok büyük bir öneme sahiptir, bu nedenle saflıklarından kesinlikle emin olunmalıdır. Üretim sırasında kristalize su içeren başlangıç malzemeleri kullanılmasının camların daha kolay

kristalleşmesine neden olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni cam yapısındaki OH iyonlarının çözünmesi ve onunla birlikte azalan viskozite değerleridir. Bunun yanı sıra tercihli buharlaşma da, oluşan cam kompozisyonunu etkileyebildiği gibi, camın viskozitesi ve kristalleşme eğilimini de değiştirebilmektedir.

Kod	SiO ₂	Na ₂ O	CaO	CaF ₂	P ₂ O ₅	B ₂ O ₃	Al ₂ O ₃
45S5.4F	46.1	24.4	16.2	10.8	2.6	-	-
45S5	46.1	24.4	26.9	-	2.6	-	-
#1 (S63.5P6)	65.7	15.0	15.5	-	2.6	0.4	0.6
#9 (S53P4)	53.9	22.6	21.8	-	1.7	-	-
#10 (S45P7)	46.6	24.1	24.4	-	3.0	1.8	-
52S4.6	52.1	21.5	23.8	-	2.6	-	-
55S4.3	55.1	20.1	22.2	-	2.6	-	-
60S3.8	60.1	17.7	19.6	-	2.6	-	-
42SF	42.1	26.3	17.4	11.6	2.6	-	-
49SF	46.1	24.4	16.14	10.76	2.6	-	-
46SF	49.1	23.0	15.18	10.12	2.6	-	-
52SF	52.1	21.5	14.28	9.52	2.6	-	-
55SF	55.1	20.1	13.32	8.88	2.6	-	-
60SF	60.1	17.7	11.76	7.84	2.6	-	-
49S	50	-	46	-	4	-	-
54S	55	-	41	-	4	-	-
58S	60	-	36	-	4	-	-
63S	65	-	31	-	4	-	-
68S	70	-	26	-	4	-	-
72S	75	-	21	-	4	-	-
77S	80	-	16	-	4	-	-
86S	90	-	6	-	4	-	-

Çizelge 2.14. Çeşitli biyoaktif cam kompozisyonları

Biyoaktif camların yüksek ısı genleşme katsayıları nedeniyle, tavlama hayatı (450 – 550 °C) bir öneme sahiptir. Biyoaktif camlar yumuşak camlardır, dolayısıyla üretim sonrasında kolayca şekillendirilebilirler.

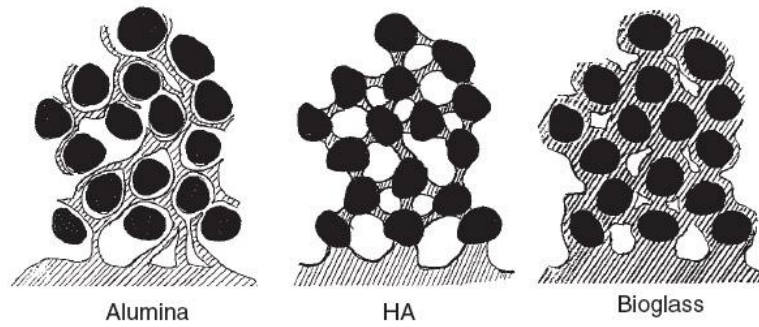
Birçok biyoaktif camın temel bileşenleri SiO_2 , Na_2O , CaO ve P_2O_5 'dir (Çizelge 2.14). İlk olarak üretilen ve üzerinde en çok çalışılan, ağırlıkça %45 SiO_2 , %24.5 Na_2O , %24.4 CaO ve %6 P_2O_5 içerikli 45S5 (Bioglass ®) 'dir.

Biyoaktif camların en büyük avantajı, çabuk doku bağlanmasına olanak tanıyan yüksek yüzey reaksiyon hızıdır. Biyoaktif camların bir diğer avantajı ise elastik modülüs değerlerinin (30 – 35 GPa) cortical kemiğine yakın olmasıdır. En önemli dezavantajı ise, iki boyutlu amorf cam yapısından kaynaklanan, mekanik zayıflık ve düşük kırılma tokluğudur. Çizelge 2.14 'de bulunan birçok biyoaktif cam kompozisyonunun gerilme mukavemeti 40 – 60 MPa aralığındadır. Dolayısıyla, söz konusu camlar yük taşımalarını gerektirecek uygulamalarda kullanılmaya uygun değildirler. Mekanik özelliklerinin zayıf olması nedeniyle biyoaktif camlar ya çok düşük yük altında kalacakları ya da basma şeklinde yüklendikleri bölgelerde kullanılırlar. Yük taşımaları gereken durumlarda ise metallerin üzerine kaplanmak suretiyle kullanılırlar. Bu durumda sınırlayıcı olan etken metal altlık ile kaplama arasındaki arayüzey gerilimidir. Biyoaktif camların gömülü implantlarda, düşük yüklü veya baskılı yüklü cihazlarda, toz halinde veya bir kompozitin içindeki biyoaktif faz olarak kullanıldığı durumlarda da düşük mukavemetin bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Biyoaktif camların kemikle bağ yapmasının temelinde vücut sıvısı içindeki kimyasal reaktiflikleri vardır. Bağlanma işlemi biyolojik bileşenlerin yüzeydeki SiO_2 – hidroksikarbonapatit tabaka tarafından emilmesiyle başlar. Yüzeydeki kimyasal reaksiyonlar sonucunda, kemiğin bağlanabildiği, hidroksikarbonat apatit (HCA) katmanı meydana gelir. Bağlanma bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşir. Bir biyoaktif cam sulu bir çözeltiye daldırıldığında süreç özütleme (*leaching*), çözünme ve çökeltme şeklinde seyreder. Özütleme alkali ve toprak alkali elementlerin,

genellikle H^+ veya H_3O^+ iyonlarıyla katyon değişimi, bırakılması olarak tanımlanır [Hench and Wilson, 1993; Carter and Norton, 2007].

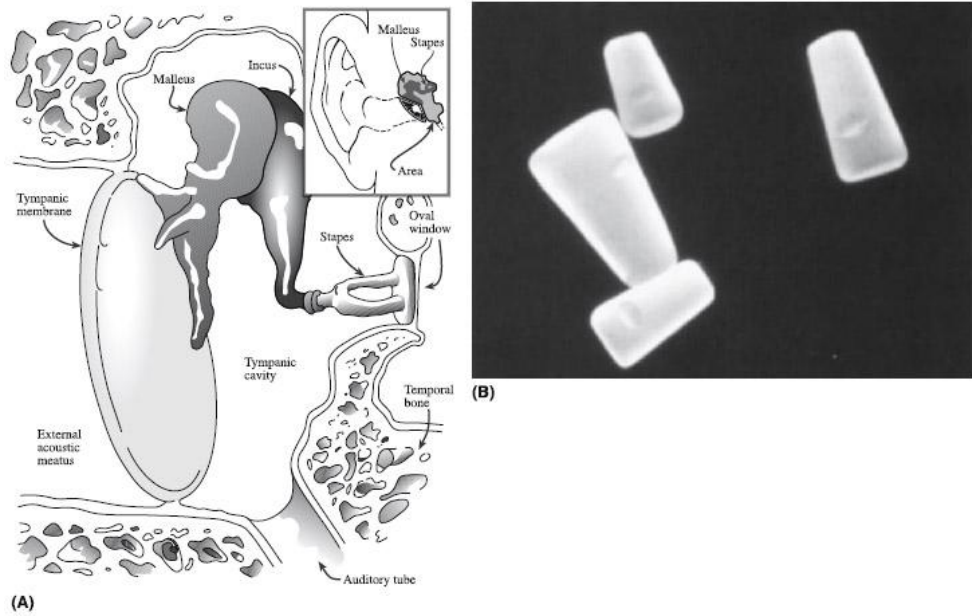
Biyoaktif camların reaktiflikleri göreceli olarak hidroksiapatitinkinden fazladır. Yüksek reaktiflik vücut içerisinde, implantı çevreleyen dokularla, daha çabuk bağ yapmalarını sağlar [Hench and Wilson, 1993; Liu and Miao, 2004]. Biyoaktif cam kaplanmış implantların klinik uygulamalarında lokal veya sistemik toksik etkilere, iltihaplanmaya, yabancı madde tepkisine rastlanmamıştır [Fathi and Mohammadi, 2008; Balamurugan *et. al.*, 2006; Li *et. al.*, 2005]. Biyoaktif cam/canlı doku arayüzeyinde, kemiksi apaptit yapıya sahip ve kalsiyum fosfat bakımından zengin, güçlü bir kimyasal bağ oluşturan bir katman meydana gelir [Lao *et. al.*, 2007]. Biyoaktif cam yüzeyindeki bağlanma hızının kontrol edilebilir olması spesifik uygulamalar için özel tasarımlar yapılabilmesine olanak tanımaktadır. [Liu and Miao, 2004; ElBatal *et. al.*, 2003].



Şekil 2.8. Çeşitli biyoseramik türlerinin kemik dokusu tepkilerinin temsili gösterimleri [OOnishi *et. al.*, 2008]

Çeşitli biyoseramikleri biyoaktiviteleri mukayese etmek amacıyla, yetişkin bir tavşanın kalça kemiğinin ucuna açılan bir deliğe alumina, hidroksiapatit ve Bioglass © granülleri yerleştirilmiştir (Şekil 2.8). Birkaç hafta sonra alümina

granülleri ile oluşan yeni kemik dokusu arasında direkt bir temas olmadığı, aralarında onlarca mikrometrelik boşluklar olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan, hidroksiapatit granülleri ile oluşan kemik dokusunun direkt olarak bağlandığı ancak granüller arasındaki mesafenin 100 mikrometrenin üzerinde olması durumunda aralarda boşluklar kaldığı gözlenmiştir. Bioglass © granülleri etrafında ise çok daha çabuk oluşan ve daha yoğun olan bir kemik dokusu meydana gelmiştir. Sonuç olarak, Bioglass © 'ın kemik iletimi ve biyouyumluluğunun hidroksiapatitinkinden çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir [OOnishi *et. al.*, 2008].



Şekil 2.9. (a) Orta kulak boşluğu ve işitme kemikçikleri (b) kulak implantları [Carter and Norton, 2007]

Orta kulaktaki *ossicle* adı verilen küçük kemiklerin yerine Bioglass© yerleştirilmesi bu tür camların ilk başarılı uygulaması olarak literatüre geçmiştir (Şekil 2.9). Biyoaktif camların tıbbi kullanımlarına dış çekimi sonrasında kalan boşluğa yerleştirilen koni şeklindeki malzemeleri ve göz çevresindeki kemikleri destekleyecek implantları da ekleyebiliriz.

Toz şeklindeki biyoaktif camlar ise genellikle diş ve diş eti hastalıklarının ve ses tellerinin tedavisinde kullanılır. Bu formdaki biyoaktif camlar, aynı zamanda, hastanın kendisinden alınan kemikle karıştırılarak çene ve yüz bölgesinde de kullanılabilir. Özellikle çenenin yeniden yapılmasını gerektiren durumlarda, biyoaktif cam tozu hastadan alınan kemikle karıştırılarak kullanılmaktadır [Carter and Norton, 2007].

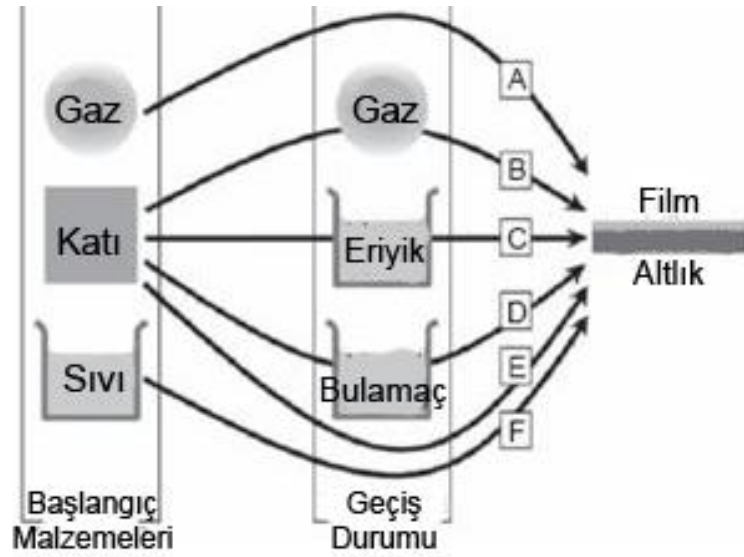
3. BİYOSERAMİK KAPLAMALAR VE ÜRETİM METODLARI

3.1. Biyoseramik Kaplamalar

Biyoseramik kaplamalar genellikle metaller üzerine seramik kaplanması şeklinde kullanılır. Böylece, üretilen malzeme gerek metalin kırılma tokluğuna gerekse seramiğin biyoaktif yüzey özelliklerine bir arada sahip olur. Biyoseramik kaplamaların kullanılmasının bir diğer faydası, metal implantların neden olduğu toksik reaksiyonları engelleyip vücut tarafından daha erken kabul edilmelerini ve söz konusu implantların vücut içerisinde kalabileceği zamanın belirgin biçimde artmasını sağlamalarıdır.

3.2. Üretim Metotları

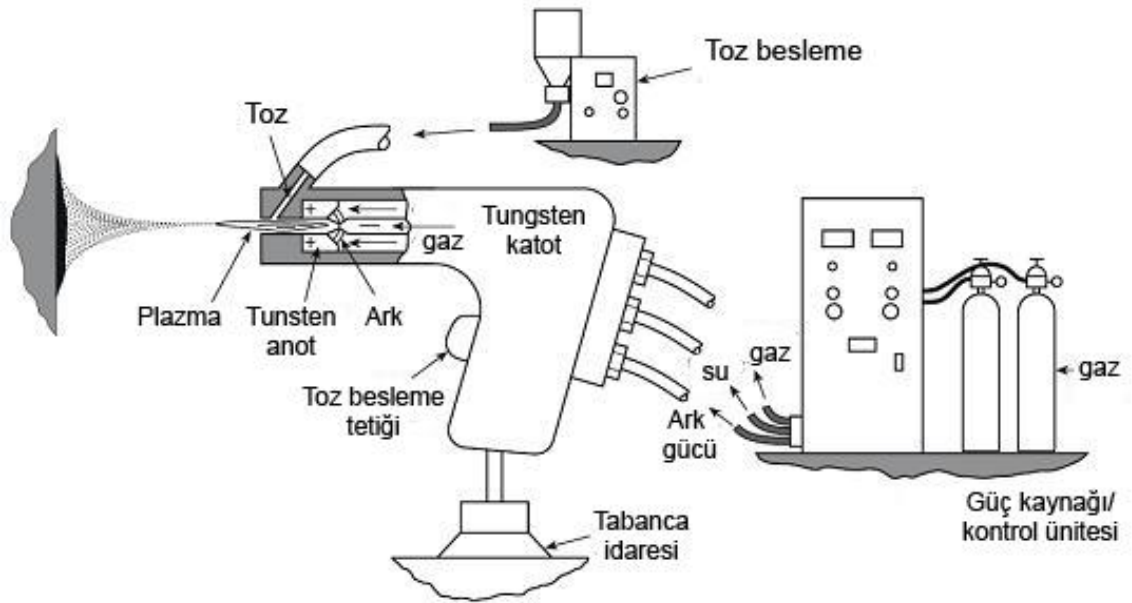
Günümüze kadar, biyoseramik kaplamalar üretmek için, farklı yollar izleyen çok sayıda metot geliştirilmiştir (Şekil 3.1). Bunlardan bazıları; plazma sprej [Gu *et. al.*, 2003], elektroforetik biriktirme [Kwok *et. al.*, 2009], toz tutma (*sputter*) [Yamaguchi *et. al.*, 2006], lazer ablasyon [Cleries *et. al.*, 2000], elektrostatik sprej biriktirme [Leeuwenburgh *et. al.*, 2005], darbeli lazer biriktirme [Nelea *et. al.*, 2003], lazer plakaj [Lusquinos *et. al.*, 2005], elektroforez [Stoch *et. al.*, 2001] ve sol – jeldir [Oral *ve ark.*, 2008; Duran *et. al.*, 2004].



Şekil 3.1. Çeşitli kaplama metotları; (a) CVD, (b) PVD, (c) Plazma Sprey, (d) Elektroforetik biriktirme, (e) Plaka şekillendirme, (f) Elektro-biriktirme ve daldırma [Tanaka and Yamashita, 2008]

3.2.1. Plazma Sprey

Plazma sprej, seramik kaplama endüstrisinin en önemli işlemlerinden birisi olmanın yanı sıra, FDA (Gıda ve İlaç İdaresi, Amerika Birleşik Devletleri) tarafından onaylanan tek metot olduğundan, biyoseramik kaplama denince akla gelen ilk metottur. Bu nedenle, metal altlıklar üzerine hidroksiapatit kaplamada genellikle bu metot kullanılır. Başlangıç malzemesi saf, %100 kristalin, tane boyutu 20 – 40 mikrometre aralığında olan hidroksiapatit tozudur. Toz halindeki seramik oksiasetilen alevince eritilir (veya yumuşatılır) (Şekil 3.2). Plazma sıcaklığı genellikle 10,000 – 30,000 °C aralığındadır. Plazmanın/damlacık akışının hızı genellikle ses hızının altındadır (200 – 300 m/s), ancak daraltılmış uçlar ile daha yüksek hızlara çıkmak mümkündür. Termal sprej işlemlerini eriyen, ısıtma döngüsü içinde plastikleşen ve yüksek sıcaklıklarda niteliğini kaybetmeyen her tür malzeme için uygulamak mümkündür.



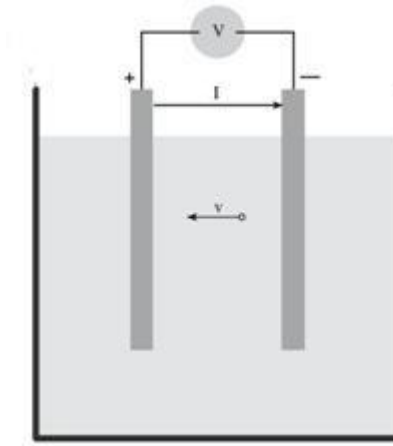
Şekil 3.2. Plazma sprej düzeneği temsili gösterimi [Carter and Norton, 2007]

Bu metotla üretilen hidroksiapatit kaplamalarında çoğu zaman kayda değer miktarda amorf kalsiyum fosfat fazı ve az miktarda farklı fazlar görülmektedir. Kristalleşme oranını artırmak ve kaplamanın altlığa daha iyi tutunmasını sağlamak için ısıtılabilir. Ancak, gerek artan maliyetler gerekse altlığın mekanik özellikleri üzerindeki olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu çözümün yeterince efektif olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Plazma sprej metoduna çok benzeyen bir metot olan alev sprej genellikle biyoaktif cam uygulamalarında kullanılır. Plazma sprej metodundan farklı olarak, taşıyıcı gazlar iyonize değildir ve sıcaklık daha düşüktür [Carter and Norton, 2007].

3.2.2. Elektroforetik Biriktirme

Elektroforez, harici bir elektrik alan etkisindeki yüklü parçacıkların sıvı içerisindeki hareketidir. Elektroforetik biriktirme metal altlık üzerine 0.6 mm kalınlığa kadar seramik kaplamada kullanılabilir. Altlık, bir elektrokimyasal hücredeki elektrotlardan birisi olur (Şekil 3.3). Bu yöntemin en önemli avantajı kaplamanın apolar nesneler üzerine de uygulanabilmesidir.



Şekil 3.3. Elektroforetik biriktirme düzeneği temsili gösterimi [Carter and Norton, 2007]

Kaplamayı oluşturacak olan parçacıklar sıvı içinde askıya alınmıştır. Bu durum, parçacıkların yüzey enerjisini artmıştır (ör. Yüzeye protonların tutunması). q yüküne sahip bir parçacık, E elektrik alanı altında F kuvvetine maruz kalır (Eşitlik 3.1).

$$F = qE \quad (3.1)$$

Bu kuvvet parçacığı zıt yüklü elektroda doğru hızlandırır. Parçacık aynı zamanda sıvı içindeki sürtünme nedeniyle engelleyici bir kuvvete de maruz kalır (Eşitlik 3.2).

$$F = 3\pi\eta d v \quad (3.2)$$

Bu eşitlikte, v son hızdır ve şu şekilde ifade edilir (Eşitlik 3.3).

$$v = \frac{qE}{3\pi\eta d} \quad (3.3)$$

Mobilite ise (Eşitlik 3.4);

$$\mu = \frac{v}{E} = \frac{q}{3\pi\eta d} \quad (3.4)$$

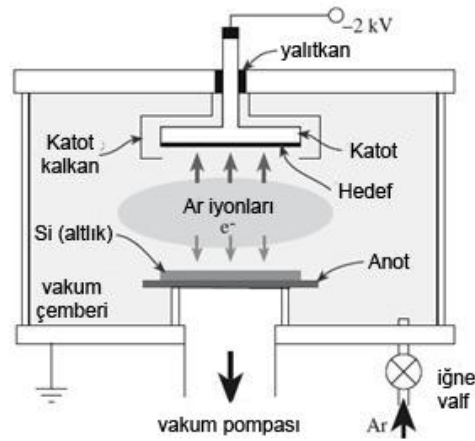
şeklinde ifade edilir.

Elektroforetik biriktirme, plazma sprey gibi, yalnızca gözle görünen bölgeleri kaplayan metotların ihtiyaçları karşılayamadığı durumlarda tercih edilir. Ancak, bu metotla üretilen kaplamalarda hidroksiapatit parçacıklarının yüzeye ve birbirilerine tutunmaları yeterince iyi değildir. Bununla birlikte, çoğu zaman, kaplama sonrası yüksek sıcaklıkta sinterleme yapılması gerekmektedir [Carter and Norton, 2007].

3.2.3. Tozutma

Tozutma işlemi, katı bir hedefteki atomların yüksek enerjili gaz iyonlarının çarpmasıyla yerlerinden kopartılmaları esasına dayanır (Şekil 3.4). Yaygın olarak kullanılan tozutma gazı, iyonlaşırken plazma oluşturan, argondur. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Geçirmeli Elektron Mikroskobu (TEM) numuneleri hazırlamanın bir parçası olan altın kaplama esnasında da görüldüğü gibi, argon plazması mor renklidir. Plazma gaz içerisindeki elektronlar ile argon atomlarının çarpışmasının sonucunda meydana gelir. Plazma içerisindeki pozitif yüklü Ar^+ iyonları katoda (hedef), elektronlar ise anoda (altlık) doğru çekilir. Ar^+ iyonlarının enerjisi uygulanan elektrik alanına bağlıdır, ancak hedeften atom kopartmak için yeterlidir. İyon yüzeye ulaştığında, anodun harici devresi tarafından sağlanan, bir elektron alır ve yüksüz bir atom olarak gaza geri döner. Katodun karşısına yerleştirilmiş olan altlığın yüzeyi hedeften tozutulan malzemeyle kaplanır. Tozutmanın karakteristik özellikleri şunlardır:

- Ergimeye gereksinim olmadığından ergime noktası yüksek olan malzemeler için uygundur.
- Göreceli olarak yavaş bir işlemdir.
- Bileşenlerin farklı tozutma hızlarından dolayı çok bileşenli sistemlerde stokiyometriyi sağlamak zordur.
- Altlık ve hedefin karşılıklı olduğu durumlarda oluşmakta olan film plazmadaki yüksek enerjili türler nedeniyle hasar görebilir.



Şekil 3.4. Tozutma düzeneği temsili gösterimi [Carter and Norton, 2007]

Seramikler kaplamalar için yaygın olarak kullanılan iki yaklaşım reaktif tozutma ve RF (radyo frekansı) tozutmadır. Reaktif kaplamada metal bir hedef reaktif bir gaz ortamında tozutulur. Örneğin, azot gazı ortamında alüminyum bir hedef kullanılırsa altlık yüzeyinde AlN ince filmi meydana getirilebilir. RF tozutmada ise elektrotlar arasında dalgalı bir RF sinyali kullanılır. Tipik frekans aralığı 5 ile 30 MHz arasındadır.

Tozutma metotlarının kullanım alanları oldukça geniştir. Yalıtkan, koruyucu oksit filmler, ince film kapasitörler, paraların üzerindeki özel fosforesan kaplamalar, aşınma direnci sağlayan uygulamalar, çok katmanlı optik kaplamalar ve hidroksiapatit kaplamalar bunlardan bazılarıdır.

Tozutma genellikle 1 mikrometre kalınlığında hidroksiapatit ince filmlerinin üretilmesinde kullanılır. Tozutulan bileşenler, kristal formunda yeniden dizilmeleri için gereken kinetik enerjiye sahip olmadıklarından amorf haldedirler. Bu amorf filmi kristalleştirmek için 500 °C civarında gerçekleştirilen bir ısıtma işlemi gereklidir. Bu metotla üretilen filmlerin vücut içindeki kalıcılığı henüz tam olarak bilinmemektedir [Carter and Norton, 2007].

3.2.4. Sol – Jel

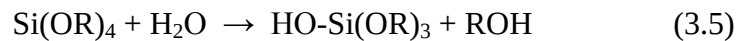
Kolloid, yerçekimi kuvvetlerinin ihmal edilebilmesine yol açacak kadar, küçük parçacıklardan (~1-1000 nm) oluşan bir süspansiyondur. Parçacık boyutları çok küçük olduğundan, parçalar arası etkileşim kuvvetleri Van-der Waals ya da yüzey yükleri gibi kısa menzilli kuvvetlerdir. Dağıtılmış fazların eylemsizliği öyle küçüktür ki askıda kalan moleküller çarpışmalarından meydana gelen momentumla rastgele sürüklenebilirler. ‘Sol’ bir sıvı içerisindeki katı partiküllerin kolloidal süspansiyonudur. ‘Ayrosol’ ise bir gaz içerisindeki partiküllerin kolloidal süspansiyonudur (Süspansiyon eğer partiküller sıvıysa ‘sis’ olarak eğer katı ise ‘duman’ olarak adlandırılabilir). ‘Emülsiyon’ diğer bir sıvıya dökülmüş sıvının süspansiyonudur. Kolloidlerin bu tüm tipleri, üretilen polimerler veya seramiklerden yapılabilen partiküllerde kullanılabilir.

Alkil		Alkoksi	
methyl	•CH ₃	methoxy	•OCH ₃
ethyl	•CH ₂ CH ₃	ethoxy	•OCH ₂ CH ₃
<i>n</i> -propyl	•CH ₂ CH ₂ CH ₃	<i>n</i> -propoxy	•O(CH ₂) ₂ CH ₃
<i>iso</i> -propyl	H ₃ C(•C)HCH ₃	<i>iso</i> -propoxy	H ₃ C(•O)CHCH ₃
<i>n</i> -butyl	•CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	<i>n</i> -butoxy	•O(CH ₂) ₃ CH ₃
<i>sec</i> -butyl	H ₃ C(•C)HCH ₂ CH ₃	<i>sec</i> -butoxy	H ₃ C(•O)CHCH ₂ CH ₃
<i>iso</i> -butyl	•CH ₂ CH(CH ₃) ₂	<i>iso</i> -butoxy	•OCH ₂ CH(CH ₃) ₂
<i>tert</i> -butyl	•C(CH ₃) ₃	<i>tert</i> -butoxy	•OC(CH ₃) ₃
Diğer			
acetylacetonate	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{COC}(\bullet\text{O})\text{CH}_2(\text{O}\bullet)\text{COCH}_3 \\ \begin{array}{ccccccc} & \text{H} & & \text{H} & & \text{H} & \\ & & & & & & \\ \text{H} & -\text{O}- & \text{C} & - & \text{C} & - & \text{O}-\text{C} & \text{H} \\ & & & & & & \\ & \text{O} & & \text{O} & & & \\ & \bullet & & \bullet & & & \end{array} \end{array} $		
acetate	$ \begin{array}{c} \bullet\text{OOCCH}_3 \\ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{O} \bullet \\ \\ \text{O} \end{array} \end{array} $		

Çizelge 3.1. Yaygın olarak kullanılan ligandlar [Brinker and Scherer, 1990]

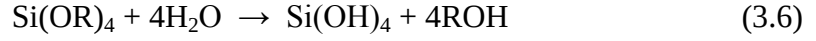
Sol-jel kaplama işleminde, metal veya metaloit elementlerden ibaret bir kolloidin hazırlanması için, başlangıç çözeltileri değişik ligandlar (diğer metal veya metaloit atomları içermeyen ekler) ile çevrenir. Örneğin, alüminyum oksit için başlangıç bileşikler $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ gibi inorganik tuzlar (karbon içermeyen) veya $\text{Al}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$ gibi organik bileşikler içerir. Son zamanlardaki sol-jel araştırmalarında çok genişçe kullanılan başlangıç bileşiğinin sınıfı alkoksitlerdir. ‘Alkanlar’, ‘metan’ (CH_4) ve ‘etan’ (C_2H_6)’ da ki gibi tekli bağla bağlanmış sadece karbon ve hidrojen içeren organik moleküllerdir. Genel formülleri $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})$ ’ dir. ‘Alkil’ alkan molekülünün üretilmesinden bir hidrojenin kaldırılmasıyla elde edilen ligand formudur. Örnek olarak ‘metil’ ($\cdot\text{CH}_3$) veya ‘etil’ ($\cdot\text{C}_2\text{H}_5$) verilebilir. ‘Alkol’ metanol (CH_3OH) veya etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)’ deki gibi alkil veya diğer moleküllere OH grubunun ilavesiyle elde edilen molekül formudur. ‘Alkoksit’, metoksi ($\cdot\text{OCH}_3$) veya etoksi ($\cdot\text{OC}_2\text{H}_5$)’ deki gibi alkoldeki hidroksilden bir protonun kaldırılmasıyla elde edilen ligand formudur. Çizelge 3.1’ de yaygın olarak kullanılan ligand örnekleri verilmektedir.

Metal alkoksitler, bir metal veya metaloit atomuna bağlı organik liganda sahip, metalorganik bileşikleridir. Bu doğrultudaki çalışmaya örnek silikon tetraoksittir (veya tetraetoksilen veya tetraetil ortosilikat, TEOS, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$). Organometalik bileşikler, metal alkoksitlerdeki gibi metal-oksijen-karbon bağlantısı olmayan, direk metal-karbon bağlarına sahip olarak tanımlanırlar. Bundan dolayı alkoksitler organometalik bileşikler değildirler. Metalalkoksitler, su ile kolay reaksiyona girdiği için başlangıç çözeltilerinde yaygın olarak kullanılırlar. Bu reaksiyon sırasında bir hidroksil iyonu metal atomuna bağlı hale geldiğinden, reaksiyonun adı hidrolizdir. Aşağıdaki reaksiyonda alkoksitlerin hidroliz reaksiyonuna örnek olarak verilebilir:



R, bir proton veya diğer ligandları gösterir (eğer R alkilse, sonra $\cdot\text{OR}$ alkoksit grubudur) ve ROH alkoldür. (-) işareti, kimyasal bağı göstermek için kullanılır. Hidroliz reaksiyonu mevcut katalizörün ve suyun miktarına bağlı olarak sonuna

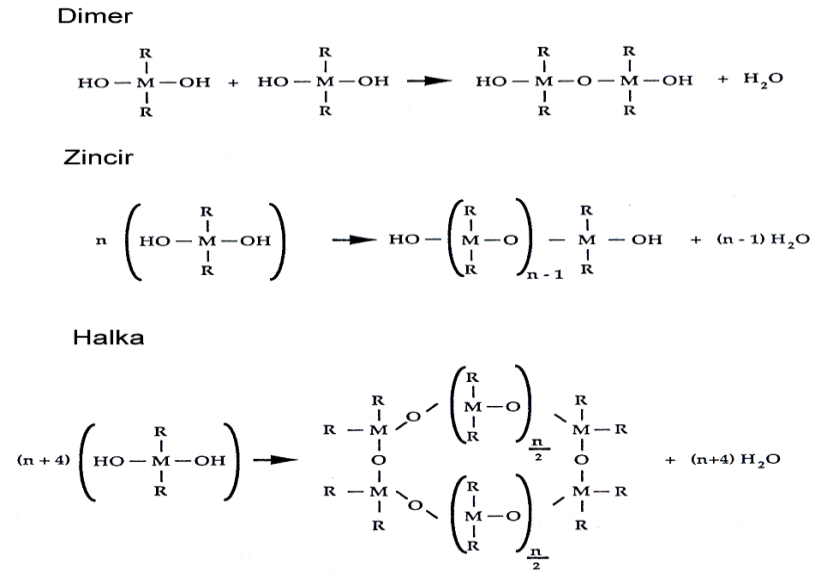
kadar gidebilir (bunun sonucu OR grubunun tümü OH tarafından yer değiştirir) veya metal kısmi hidrolize uğrar $[\text{Si}(\text{OR})_{4-n}(\text{OH})_n]$. İnorganik başlangıç çözeltileri de hidrolize olabilirler.



veya

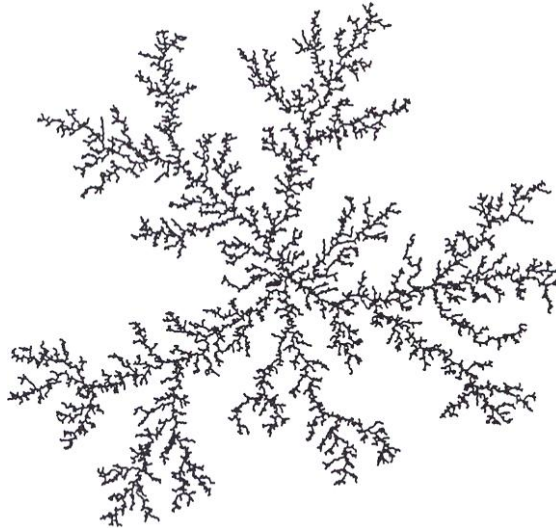


gibi iki kısmi hidrolize olmuş molekül yoğunlaştırma reaksiyonunda birlikte bağlanabilir (Eşitlik 3.7) (Eşitlik 3.8). Bu tanımlamaya göre, yoğunlaşma, su veya alkol gibi küçük moleküllerin serbest bırakılmasıdır. Reaksiyonun bu tipi, polimerizasyon işlemiyle silikon içerikli daha büyük moleküller yaparak devam edebilir. Polimer, monomer olarak adlandırılan hücrelerin yüzlerce veya binlercesinin bağlanmasıyla geniş bir molekül olarak şekillenir. Oligomer, molekülün ara boyutudur. *Monodan* çok daha büyük fakat *makrodan* çok daha küçüktür. Monomerlerin bağ yapabilme sayısına fonksiyonellik denir ve f ile gösterilir. Metal atomunu M ile gösterirsek, 4 ligand ile bağlanan $\text{MR}_2(\text{OH})_2$ bileşiğinde, ligandların ikisi reaktif olmayan R grubu, diğer ikisi reaktif olan hidroksil grubudur ($f=2$). Bu tür bileşikler Şekil 3.5’ de gösterildiği gibi lineer halkalar veya zincirler şeklinde polimerize olabilir. Eğer $f>2$ ise zincirler birbirinin içine geçen üç boyutlu yapı oluşturabilir. Silikon alkoksitin polimerizasyonu sırasında kompleks dallanma olabilir (Şekil 3.6). Çünkü tamamen hidrolize olmuş monomer $[\text{Si}(\text{OH})_4]$ tetrafonksiyoneldir. Diğer taraftan su konsantrasyonun düşük olduğu durumlarda (dört ligandtan daha az) yoğunlaşma olabilir ve genellikle bu durumda daha az sayıda dallanma meydana gelir.



Şekil 3.5. İki fonksiyonel ($f=2$) monomerle halka ve zincirlerin oluşumu; (a) dimer, (b) zincir, (c) halka [Brinker and Scherer, 1990]

Bir polimer üç boyutlu yapıda oluşabildiğinden katı maddelerle özdeşleştirebiliriz. Örneğin, elmas tetrafonksiyonel C monomerin bir polimeri olarak sayılabilir.

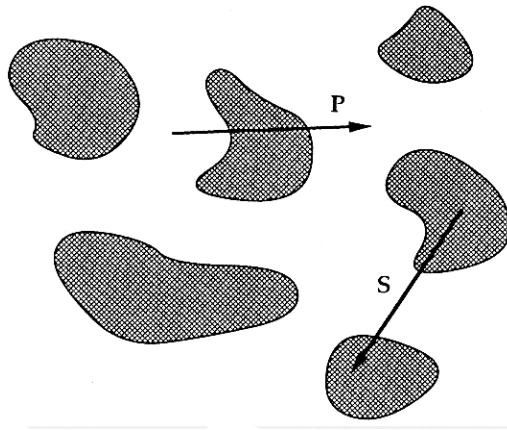


Şekil 3.6. Çok fonksiyonel monomerin ($f>2$) dallanmasıyla yapılan parça polimer [Brinker and Scherer, 1990]

Eğer monomer ikiden daha çok bağ yapabilirse, şekillenebilen molekülün boyutları üzerinde hiçbir limit olmaz. Eğer bir molekül makroskopik boyutlara yaklaşırsa ve çözelti boyunca genişlerse, bu malzemeyi jel olarak adlandırabiliriz. Başka bir deyişle jel, bir sıvı fazın içerisinde katı iskelet içeren maddedir.

Jelin elastisitesi katı yapının sürekliliği sonucu oluşur. Parçacıklar arası çekim kuvvetleri, parçacıkları birleştirerek bir ağ yapısının şekillenmesine sebep olduğunda jeller parçacıkların birleşmesiyle oluşan sollar den meydana gelebilir. Jellerde değişik bağ tipleri bulunur. Polimerik jeller, kovalent bağlıdır. Jelatin jeller zincirlerin birbirine dolaşmasıyla oluşur. Partikül jeller ise van der Waals kuvvetleri tarafından kurulur. Bağlar, partikül sistemlerindeki gibi tersinirdir ya da polimerik sistemlerdeki gibi kalıcıdır.

Henisch' e göre jel, sıvıya yaklaşan yarı katı özellikte iki elemanlı sistem olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda jel, kolloidal boyutlarda sürekli katı ve sıvı fazlardan meydana gelen malzeme olarak tanımlanabilir. Sürekli manası, numunenin bir tarafından diğer tarafa katı fazın içinden sıvı fazın içine geçmeden gidebilmesidir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Jel yapısının şematik gösterimi. P oku bir gözenekte başlar ve bir katı fazın içinden geçerek farklı bir gözeneğe girer. S oku ise bir katı fazdan diğer bir katı faza geçer. Jeller kolloid ölçüsünde üç boyutlu bir yapı oldukları için bu oklar 1µm' den küçüktür [Brinker and Scherer, 1990].

Jel oluşumu toprakların birbirine çarpacak kadar büyümesiyle başlar. Daha sonra bu topraklar kümeleşir ve kümeler birbirleriyle bağlanır. Jelleşme kalıp içerisine dökülen çözeltiden sonra meydana gelebilir. Bu şekilde arzu edilen şekillerde cisimler elde edilir. Eğer jelin en küçük boyutu birkaç milimetreden daha büyükse, nesne monolit olarak adlandırılır. Alternatif olarak, jelleşme çözeltinin hızlı buharlaştırılmasıyla da üretilir. Bu şekilde fiberler veya filmler hazırlanabilir.

3.2.4.1. Sol – Jel Kimyası

Sol – jel işlemleri organik ve metal – organik başlangıç malzemeleri kullanır. Sulu veya organik çözücülerde başlangıç malzemeleri, $M - O - M$ bağlarından oluşan inorganik polimerler meydana getirmek için, hidroliz ve yoğunlaşma süreçlerinden geçer. Hidroliz, anorganik başlangıç malzemelerinde (tuzlar), hidroksil ($-OH$) ya da okso ($=O$) ligand meydana getirmek için, bir *aquo* iyonundan (bir veya birden fazla su molekülü içeren iyon) proton çıkarılmasıyla gerçekleşir. Hidroksil ligand içeren yoğunlaşma reaksiyonları, köprü vazifesi gören hidroksil ($M - \mu(OH) - M$) veya okso ($M - O - M$) bağlarının meydana gelmesiyle son bulur.

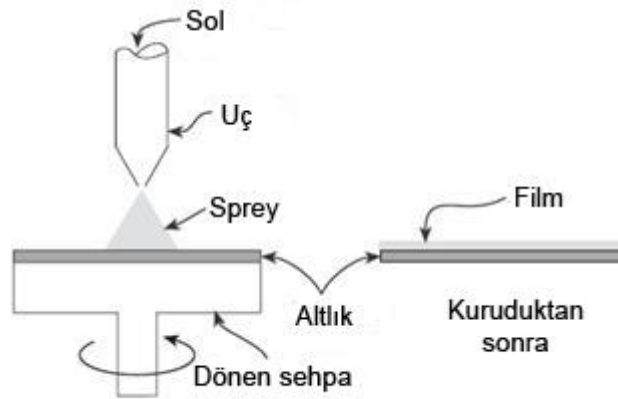
En yaygın olarak kullanılan metal – organik başlangıç malzemeleri metal – alkoksitlerdir [$M(OR)_n$, R: alkil grubu]. Normalde alkoksit soy alkolünde çözülür ve eklenen suyla hidroliz gerçekleşir. Daha elektronegatif olan metal veya *metaloitler* olması durumunda ise asit veya baz katalizörler eklenir. Hidroliz alkoksit ligandları hidroksil olanlarla değiştirir. Bunun devamındaki, hidroksil ligandları içeren, yoğunlaşma reaksiyonları $M - O - M$ veya $M - \mu(OH) - M$ bağlarından meydana gelen oligomer veya polimerler üretirler.

Hem anorganik hem de metal – organik başlangıç malzemeleri için, evrimleşen oligomer veya polimerlerin yapısı, hidroliz derecesine ve metalin tercih edilen koordinasyon sayısına ya da fonksiyonelliğine bağlıdır. Anorganik başlangıç malzemeleri söz konusu olduğunda, efektif fonksiyonellik mono- veya *multidentat* (merkezdeki atomla birden fazla bağ yapan) anyonik türlerin komplekslikleriyle

kontrol edilebilirken, hidrolizin derecesi genellikle pH tarından kontrol edilir. Metal – organik başlangıç malzemelerinin hidroliz derecesi H_2O/M hidroliz oranıyla ve katalizör konsantrasyonuyla kontrol edilir. Yoğunlaşma reaksiyonunun efektif fonksiyonelliğinin ve derecesinin düşürülmesi için genellikle alkoksit, şelat veya köprü multidentat ligandlarıyla, modifiye edilir [Brinker and Hurd, 1994].

3.2.4.2. Döndürmeli Kaplama

Döndürmeli kaplamada başlangıç malzemeleri genellikle metal alkoksit karışımlarıdır. Genel yapısı Şekil 3.8 ‘de gösterilmiş olan metodun, statik ve dinamik olmak üzere, iki türü vardır.



Şekil 3.8. Döndürmeli kaplama düzeneği temsili gösterimi [Carter and Norton, 2007]

Statik döndürmeli kaplamada hareketsiz durumda olan numuneye bir miktar çözelti damlatılır ve yüzeyin büyük bir bölümünü kaplaması beklenir. Daha sonra, numune önceden belirlenen bir hızda (2,000 – 20,000 tur/dakika) belirli bir süre döndürülür.

Dinamik döndürmeli kaplamada ise çözelti düşük hızla (~500 tur/dakika) dönmekte olan numunenin üzerine damlatılır ve çözeltinin tüm yüzeyi kaplaması sağlanır. Daha sonra, dönme hızı artırılarak işlem tamamlanır. Dinamik döndürmeli kaplama daha büyük numunelerin daha homojen olarak kaplanmasını sağlar. Her iki metot da döndürmeyi takip eden ısıl işlemle son bulur.

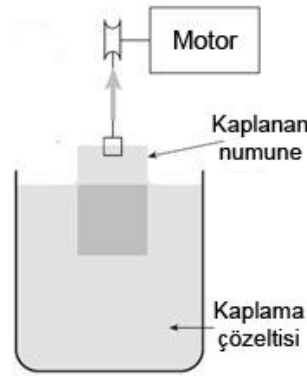
Döndürmeli kaplama numunenin tek tarafını kaplar ve yalnızca küçük, komplike olmayan, düzlemsel numunelerin kaplanmasında kullanılabilir. Kaplamanın kalınlığı açisal dönme hızıyla ($\omega^{-2/3}$) ters, çözeltinin viskozitesiyle ($\eta^{1/3}$) ise doğru orantılıdır [Carter and Norton, 2007].

3.2.4.3. Daldırmalı Kaplama

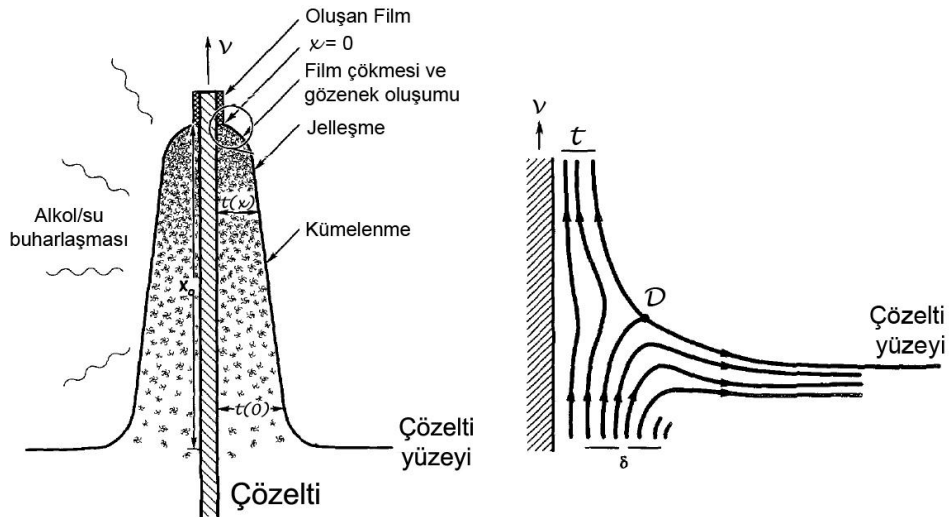
Sol – jel teknolojisinin ticari alandaki en eski kullanımı daldırmalı kaplama metodudur. Başlangıç malzemeleri genellikle metal – alkoksitlerdir ancak, nitritler gibi, metal çözeltileri de kullanılabilir. Kaplanacak olan malzeme cihaza bağlanarak çözeltiliye daldırılır ve bir motor vasıtasıyla, istenilen hızla yukarıya doğru çekilir (Şekil 3.9). Daldırmalı kaplada son derece önemli olan çekim hızı genellikle 1 – 30 cm/dakika aralığındadır. Numunenin kaplanabilmesi için çözelti numuneyi ıslatmalı ve yüzeyini kaplamalıdır. Bu nedenle temas açısı düşük olmalıdır. Nihai film daldırmayı takip eden ısıl işlem sonunda elde edilir.

Hareket halindeki numune sıvıyı, serbest yüzeyde ikiye ayrılacak olan (D noktası), viskoz bir tabaka halinde hapseder (Şekil 3.10). Çözücü buharlaşmakta ve çekilmekte olduğundan tutunan sıvı, belirli bir kuruma çizgisinde kaybolan, üçgen benzeri bir şekil alır ($x = 0$, Şekil 3.10). Durgunluk noktasının (D) üzerinde, yukarıya

doğru yapılmakta olan hareketin neden olduğu akış buharlaşma nedeniyle dengelendiğinde, film konumu ve şekli sabit kalır. İncelmekte olan filmde, buharlaşma nedeniyle, anorganik maddeler artan bir hızla yoğunlaşır. Bu yoğunlaşma kümelenme, jelleşme ve son olarak da kuruyarak bir çeşit kuru jel oluşumuna neden olur [Brinker and Hurd, 1994].



Şekil 3.9. Daldırmalı kaplama düzeneği temsili gösterimi [Carter and Norton, 2007]



Şekil 3.10. Daldırmalı kaplama işleminin şematik gösterimi [Brinker and Hurd, 1994]

Filmin kalınlığı, t , çözeltinin viskozitesine, η , malzemenin çözeltiden yukarıya doğru çekilme hızına, v , bağlıdır (Eşitlik 3.9). Bu eşitlikte, γ_{lv} sıvı – gaz arayüzey enerjisini, ρ çözeltinin yoğunluğunu ve g ise yerçekimi ivmesini temsil eder [Carter and Norton, 2007].

$$t = 0.944 \left(\frac{\eta V}{\gamma_{lv}} \right)^{1/6} \left(\frac{\eta V}{\rho g} \right)^{1/2} \quad (3.9)$$

Altlığın çıkış hızı ve çözeltinin viskozitesi düşük olduğunda (genel sol – jel kaplama prosedürlerinde olduğu gibi) viskoz çekme kuvvetini, yerçekimi kuvvetini ve sıvı – gaz yüzey gerilimini dengeleyen oluşan filmin kalınlığıdır.

Daldırmalı kaplama metodunun en önemli avantajları şunlardır:

- Basit uygulama
- Düşük maliyetli
- Komplike şekilleri kaplamaya uygun
- Düzlemsel numunelerin çift taraflı kaplanmasına elverişli

4. DENEYSEL

4.1. Çözelti ve Toz Üretimi

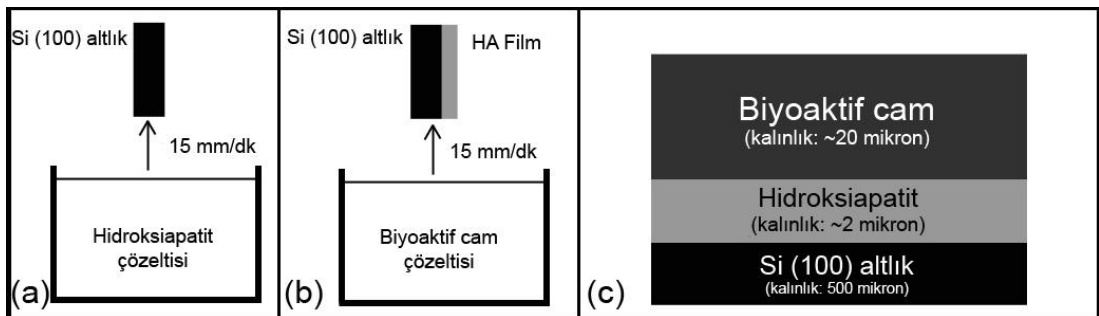
Hidroksiapatit çözeltisi kalsiyum nitrat tetrahidrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, Aldrich) ve dibütil fosfitin ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{H}$, Aldrich) etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Merck) içerisinde çözülmesi ile elde edildi. Kalsiyum/fosfor oranı 1.67 olarak belirlendi. Sonrasında, amonyak çözeltisi (NH_4OH , Carlo Erba) yardımıyla pH değeri 8 olarak ayarlanan çözelti hidroliz reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için 24 saat bekletildi. Kaplama işlemine başlanmadan önce ölçülen viskozite değeri 15 mPa.s idi (AND Vibro Viscometer SV – 10). Bir miktar çözeltinin 100 °C 'de 1 hafta bekletilerek kurutulması suretiyle Taramalı Diferansiyel Kalorimetri (DSC) analizi için gereken hidroksiapatit tozu elde edildi.

Seçilen biyoaktif cam (49S) %50 SiO_2 , 46% CaO ve %4 P_2O_5 kompozisyonuna sahipti. Kaplama için kullanılacak olan biyoaktif cam çözeltisi iki farklı başlangıç çözeltisinin bir araya getirilmesi ile elde edildi. Birinci çözeltiyi elde etmek için; tetraetil ortosilikat (TEOS, $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Si}$, Merck) etanol içerisinde çözüldü, ardından TEOS: H_2O oranı 1:3 olana kadar, yavaşça, saf su eklendi ve çözelti, hidroliz reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Elde edilen çözelti kalsiyum nitrat tetrahidrat ve dibütil fosfitin etanol içerisinde çözülmesi ile elde edilen ikinci çözeltiye eklendi. Daldırma kaplama için gereken biyoaktif cam çözeltisinin hazırlanması 24 saat süren karıştırma işlemiyle tamamlandı. Elde edilen biyoaktif cam çözeltisinin viskozite değeri, kaplama öncesinde, 25 mPa.s olarak ölçüldü. Çözeltinin bir kısmı kurutulması için ayrıldı. Kurutma işlemi çözeltinin 100 °C 'de 1 hafta bekletilmesiyle tamamlandı. Elde edilen toz DSC analizinde kullanılmak üzere saklandı.

4.2. Daldırmalı Kaplama İşlemi

Altlık olarak, 30 mm x 10 mm x 0.5 mm boyutlarında, silisyum (100) yongalar kullanıldı. Kaplama öncesinde altlıklar deterjan ve suyla yıkandı. Altlıklar, son olarak, 5 dakika boyunca ultrasonik banyoda saf suda bekletildi ve ısı tabancasıyla (Steinel, HG2000E) kurutuldu. Hidroksiapatit filmleri oluşturmak üzere, 15 mm/dk hızla, daldırma işlemi gerçekleştirildi (KSV Instruments) (Şekil 4.1a). Daldırma işlemini takiben, altlıklar sırasıyla oda sıcaklığında 10 dakika ve 400 °C 'de 15 dakika bekletilerek kurutuldu. Bu işlemler 8 kez tekrarlandı. Numunelerin 600 °C 'de 1 saat süren ısıl işleminin ardından yavaşça soğutulmalarıyla hidroksiapatit kaplamaların üretimi tamamlanmış oldu. Elde edilen hidroksiapatit kaplamalarından bazıları üzerlerine biyoaktif cam kaplanmak üzere ayrıldı, geriye kalanları ise mikroyapı analizleri ve *in vitro* biyoaktiflik deneyi için kullanıldı.

Daldırmalı kaplama, aynı çekme hızıyla, biyoaktif cam çözeltisi kullanılarak mevcut hidroksiapatit kaplamalar üzerine uygulandı (Şekil 4.1b). Her kaplamadan sonra 200 °C 'de 10 dakikalık bir kurutma işlemi yapıldı ve bu işlem 3 kez tekrarlandı. Son kat kaplandıktan sonra hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamaları 400 °C 'de 1 saat süreyle ısıl işleme tabi tutuldu ve ardından yavaşça oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve numunelerin hazırlanması tamamlandı (Şekil 4.1c).



Şekil 4.1. Daldırmalı kaplama işlemi; hidroksiapatit kaplama (a), biyoaktif cam kaplama (b) ve hazırlanan numune kesitin şematik gösterimi (c).

4.3. Yapay Vücut Sıvısı Hazırlanması (SBF) ve *İn Vitro* Biyoaktiflik Deneyi

İn vitro biyoaktiflik deneyinde kullanılacak olan yapay vücut sıvısının (SBF) hazırlanması için literatürden faydalanılmıştır [Kokubo and Takadama, 2006]. Kan plazması ve SBF 'in iyon konsantrasyonları Çizelge 4.1 'de gösterilmektedir. Hazırlık sırasında kullanılan bileşenler şunlardır:

1. Sodyum klorür (NaCl)
2. Sodyum hidrojen karbonat (NaHCO₃)
3. Potasyum klorür (KCl)
4. di – potasyum hidrojen fosfat trihidrat (K₂HPO₄.3H₂O)
5. Magnezyum klorür hegzahidrat (MgCl₂.6H₂O)
6. Kalsiyum klorür (CaCl₂)
7. Sodyum sülfat (Na₂SO₄)
8. Tris – hidroksimetil aminometan ((HOCH₂)₃CNH₂)(Tris)
9. 1 molar hidroklorik asit (1M – HCl)
10. pH standart çözeltisi (pH 4, 7 ve 9)

SBF apatite nazaran aşırı doymuş olduğundan, uygunsuz bir hazırlama metodu çözeltinin çökmesine neden olabilir. Dikkat edilmesi gereken en önemli hususlar hazırlanmakta olan çözeltinin renksiz ve saydam olması ve kabın yüzeyinde herhangi bir birikme olmamasıdır.

İyon Konsantrasyonları		
İyon	Kan Plazması	SBF
Na^+	142.0	142.0
K^+	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5
Cl^-	103.0	147.8
HCO_3^-	27.0	4.2
HPO_4^{2-}	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5
pH	7.2 – 7.4	7.4

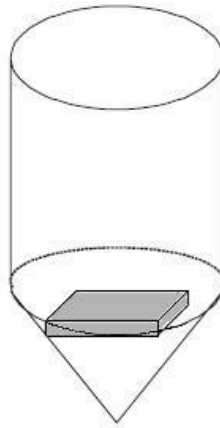
Çizelge 4.1. Kan plazması ve SBF iyon konsantrasyonları [Kokubo and Takadama, 2006]

Bir litre SBF hazırlamak için; öncelikle, içerisinde 700 ml saf suyu ve manyetik bir karıştırıcı bar olan, daha büyük bir kap içerisinde su banyosunda olan, plastik hazırlama kabı manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirildi. Hazırlama kabının üzeri bir cam ile örtüldü ve içerisinde bulunduğu su banyosunun sıcaklığı 36 ± 1.5 °C 'ye sabitlendi. Çözelti hazırlanırken başlangıç malzemeleri (1 'den 8 'e kadar) Çizelge 4.2 'deki sıralamaya göre eklendi. Daha sonra, su banyosunun sıcaklığı 36 ± 0.5 °C 'de tutulmak suretiyle çözeltinin pH değeri, yavaşça Tris damlatılarak, 7.45 'e yükseltildi. Bu işlem tamamlandıktan sonra, çözeltinin pH değerini 7.42 'ye düşürene kadar 1M – HCl damlatıldı.

Çözelti hazırlandıktan sonra, kabın dışına çözeltinin en yüksekliğini belirten bir işaret koyuldu ve çözelti 20 °C 'ye soğutuldu. Soğumanın neden olduğu hacim azalması işaretli noktaya kadar saf su ilave edilerek telafi edildi. SBF kullanılacağı güne kadar 6 °C 'de muhafaza edildi.

Sıra	Bileşen	Miktar	Molekül Ağırlığı (g)
1	NaCl	8.035 g	58.4430
2	NaHCO ₃	0.355 g	84.0068
3	KCl	0.255 g	74.5515
4	K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0.231 g	228.2220
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	0.311 g	203.3034
6	1M – HCl	39 ml	
7	CaCl ₂	0.292 g	110.9848
8	Na ₂ SO ₄	0.072 g	142.0428
9	Tris	6.118 g	121.1356
10	1M – HCl	0 – 5 ml	

Çizelge 4.2. 1000 ml SBF hazırlamak için kullanılan bileşenlerin miktar, formül ağırlığı ve çözeltiye eklenme sıralamaları



Şekil 4.2. Numunelerin SBF tüplerine yerleştirilme şekli

Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamaları, 37 °C ‘de 10 gün süreyle, SBF içerisinde bekletildi ve yüzeylerinde meydana gelen değişiklikler incelendi (Şekil 4.2).

4.4. Karakterizasyon

Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamaları için 25 – 45 dereceler arasında X – ray kırınım (XRD, Bruker D8 Advance) analizi yapıldı. Kaplama çözeltilerinin kurutulması sonucunda elde edilen tozlar 100 – 600 °C aralığında, 20 °C/dakika ısıtma hızıyla, DSC analizi yapmak için kullanıldı.

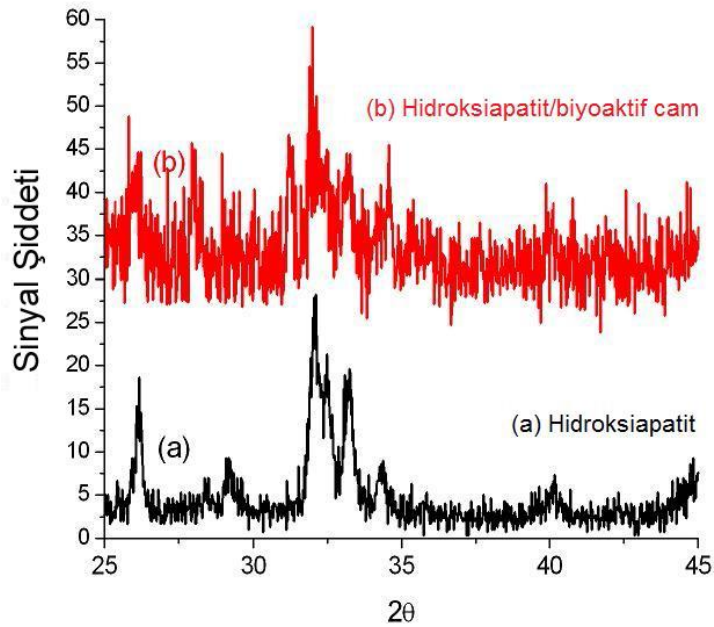
Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamaların yüzey mikroyapıları, *in vitro* biyoaktiflik deneyi öncesi ve sonrasında, Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM, Philips XL30 SFEG) ile incelendi. Aynı zamanda, numenelerin kesitleri de incelendi.

Kaplama yüzeylerinin, *in vitro* biyoaktiflik deneyi öncesi ve sonrasındaki, kimyasal kompozisyonları X – ray Fotoelektron Spektroskopisi (XPS, SPECS PHOIBOS 150) ve Enerji Dağılımlı X – ray Spektroskopisi (EDS) ile analiz edildi.

5. BULGULAR

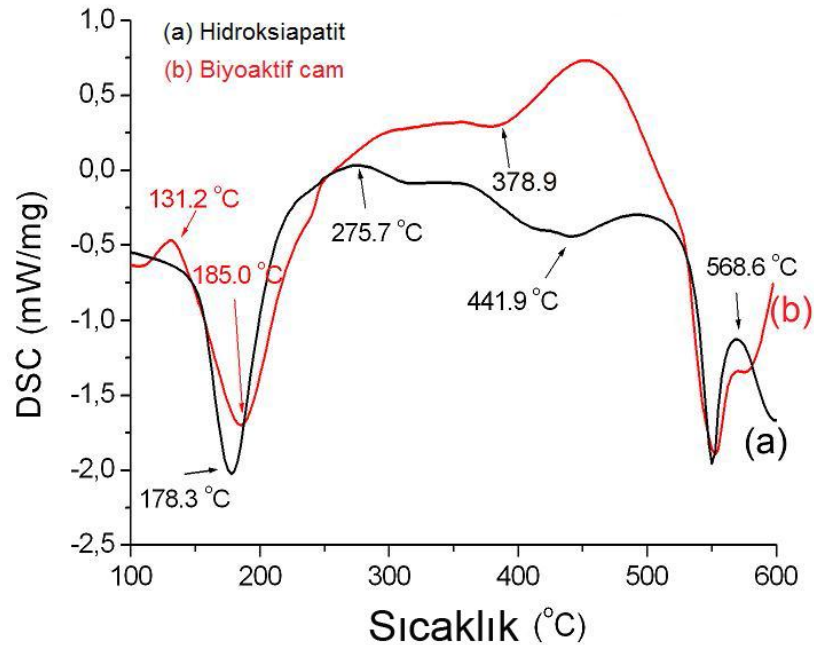
5.1.Toz ve Filmlerin Kristalleşme Davranışları

Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamalara son ısıt işlemlerinin ardından XRD analizi yapıldı. 600 °C 'de ısıt işleme tabi tutulan kaplamalarda, Si (100) altlık üzerinde, hidroksiapatit fazının başarıyla kristalleştiği gözlenmiştir (Şekil 5.1.a). Amorf haldeki biyoaktif cam kaplamanın kristal haldeki biyoaktif cam kaplamaya oranla vücut içerisinde daha yüksek hızda apatit oluşumuna yol açtığı bilindiğinden, ısıt işlem sıcaklığı 400 °C olarak belirlendi [Liu and Miao, 2004]. Söz konusu kaplamanın, bir saat süren ısıt işlem sonrasında, amorf bir film meydana getirdiği gözlemlendi (Şekil 5.1.b).



Şekil 5.1. Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam kaplamaların XRD analiz sonuçları

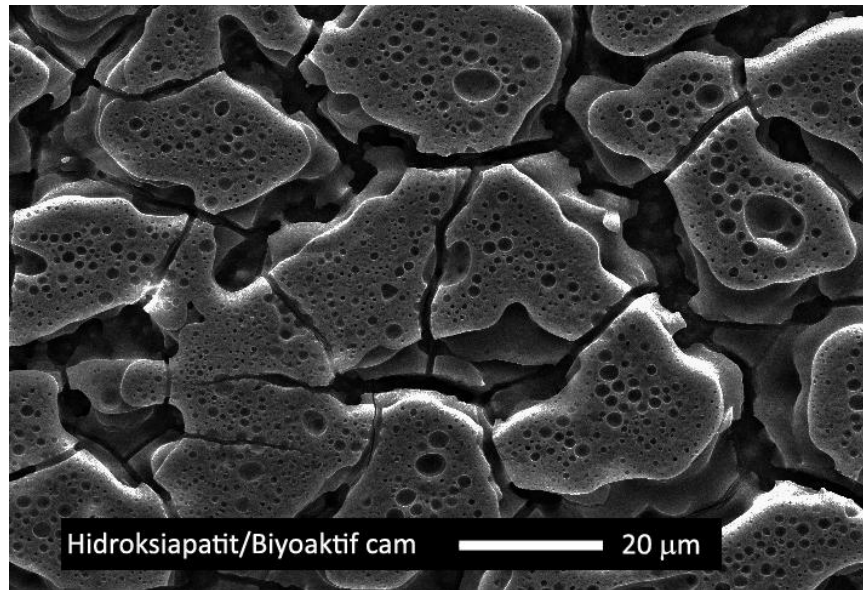
Şekil 2 'de hidroksiapatit ve biyoaktif cam çözeltilerinin kurutulmasıyla elde edilen toz numunelerinin DSC analizi sonuçlarını gösterilmektedir. DSC analizi, toz eldesi sırasında kullanılan kurutma sıcaklığı olan, 100 °C 'nin üzerinde gerçekleştirildi. Bu analizin sonuçlarının literatürdeki birçok yayınlı uyumlu olduğu tespit edilmiştir [Park, 2000; Park and Kon Kim, 2000, Tanaka and Yamashita, 2008; Liu and Miao, 2004; Fathi and Mohammadi, 2008]. Şöyle ki, 200 °C 'nin altında gözlenen derin endotermik pikler, kalsiyum kaynağı olarak kullanılan başlangıç malzemesinin ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) içerisinde bulunan, kristalin suyun buharlaşmasını temsil etmektedir. 131.2 °C ve 275.7 °C 'deki geniş ekzotermik pikler organik bileşenlerin bu sıcaklıklarda çözündüğüne işaret eder. 378.9 °C ve 441.9 °C 'deki sığ endotermik bölgeler $-\text{NO}_3^-$ gruplarının sistemden uzaklaşmasını temsil eder. Hidroksiapatit numunesinde 568.6 °C 'de görülen ekzotermik pik ise hidroksiapatitin bu sıcaklıkta kristalleştiğini göstermektedir. Biyoaktif cam numunesinin analizinde ise, 400 °C 'nin altında, kristalleşmeye işaret eden herhangi bir pik gözlenmemiştir. Bu sonuçlar yukarıda bahsedilen XRD analizi sonuçlarını doğrulamaktadır.



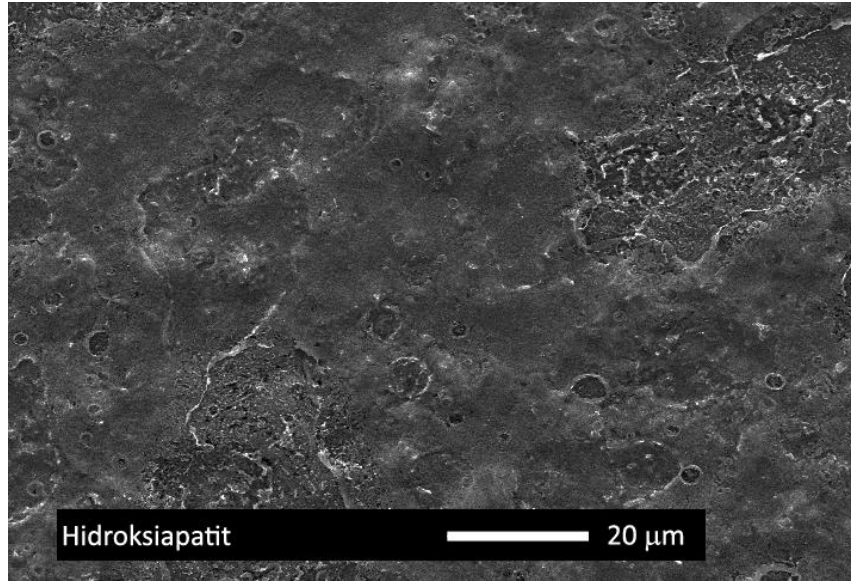
Şekil 5.2. Hidroksiapatit (a) ve biyoaktif cam (b) tozlarının DSC analiz sonuçları

5.2. *In Vitro* Biyoaktiflik Testi Öncesi Yüzey İncelemeleri

Elektron mikroskobu ile yapılan incelemeler sırasında biyoaktif cam film yüzeyinde çok sayıda mikro çatlak ve gözenekler tespit edildi (Şekil 5.3). Diğer yandan, hidroksiapatit yüzeyinin ise çok daha az sayıda çatlak ve nano-gözenekler içerdiği görüldü (Şekil 5.4). Biyoaktif cam yüzeyindeki gözeneklerin çatlaklar tarafından bölündüğü görülmektedir. Buradan hareketle, çatlakların gözeneklerden sonra – büyük ihtimalle soğuma sırasında – meydana geldiği düşünülebilir.

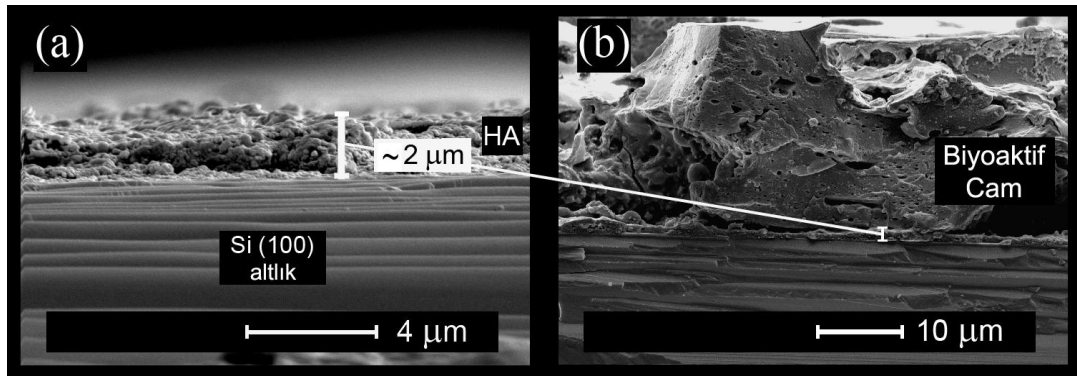


Şekil 5.3. Biyoaktif cam yüzeyi elektron mikroskobu görüntüsü.

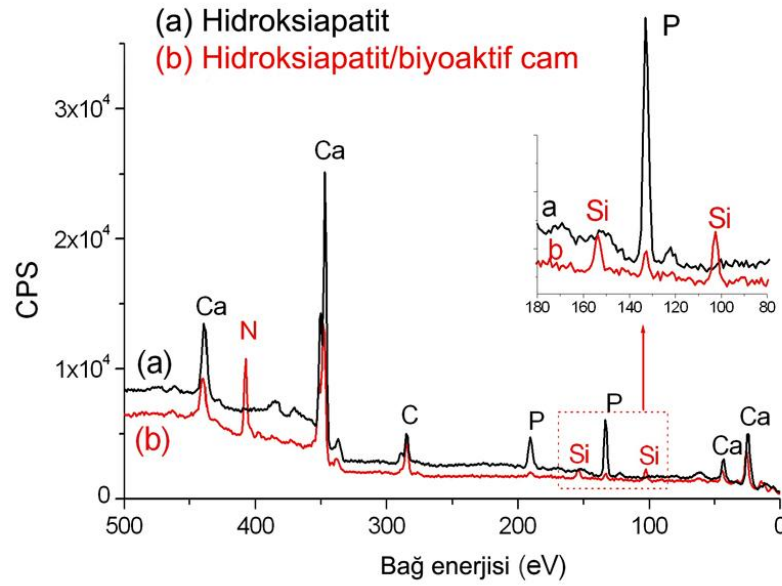


Şekil 5.4. Hidroksiapatit yüzeyi elektron mikroskobu görüntüsü.

Filmlerin elektron mikroskobu ile elde edilen kesit görüntülerinde, hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam filmlerinin kalınlıklarının, sırasıyla, 2 ve 20 mikrometre dolaylarında olduğu görülmektedir (Şekil 5.5). Her iki filmin de kapalı gözenekler içerdiği görülmektedir.



Şekil 5.5. Filmlerin elektron mikroskobu ile elde edilen kesit görüntüleri



Şekil 5.6. Hidroksiapatit ve hidroksiapatit/biyoaktif cam yüzeylerinin XPS analiz sonuçları

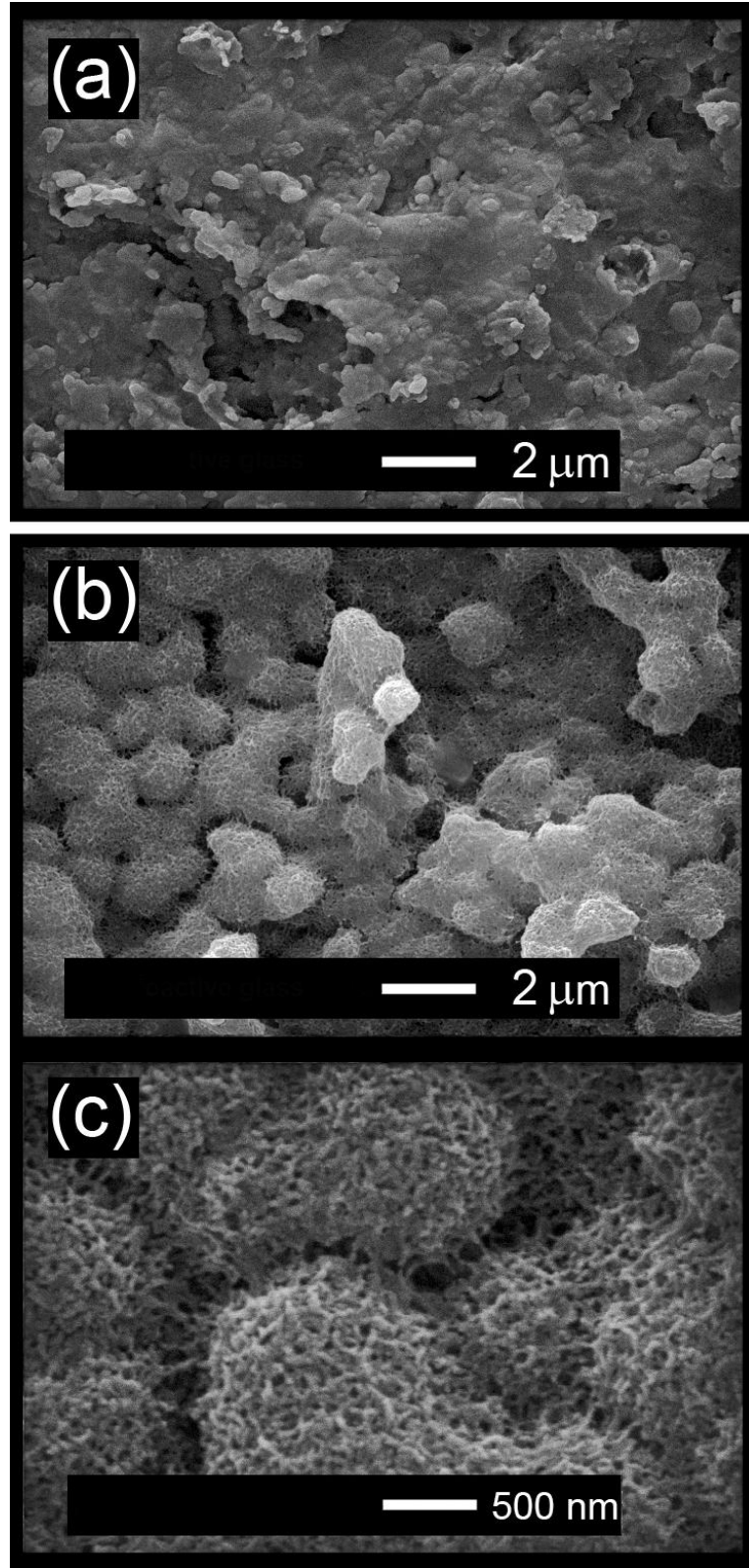
XPS analizleri sonucunda, beklendiği gibi, hidroksiapatit film yüzeyinde biyoaktif cam film yüzeyine oranla daha yüksek miktarlarda kalsiyum ve fosfor olduğu gözlenmiştir (Şekil 5.6). İki numunenin yüzeyleri arasındaki bir diğer belirgin fark ise, biyoaktif camla kaplanmış olan yüzeyin azot ve silisyum içermesidir. Normal şartlarda yüzeydeki azotun, atomik formda ise, XPS grafiğinde görülmesi beklenen bağ enerjisi 409.9 eV ‘dur. Şekil 5.6 ‘da azot pikinin, ufak bir kaymayla, 407.2 eV bağ enerjisinde görülmesi $-\text{NO}_3^-$ grubu oluşumu esnasında oksijen ile azot arasındaki etkileşimin bir sonucudur. DSC analizi sonuçlarında da bahsedildiği üzere, $-\text{NO}_3^-$ grupları 600 °C ‘deki ısıtılma sırasında uzaklaştırıldığından hidroksiapatit yüzeyinde azota rastlanmamıştır. DSC sonuçlarına göre, biyoaktif camda, azotun sistemden uzaklaşması 378.9 °C ‘de başlamaktadır. Biyoaktif cam filmlerinin yüzey XPS analizleri ise, 400 °C ‘de 1 saat süreyle uygulanan ısıtılmanın $-\text{NO}_3^-$ gruplarının yüzeyden tümüyle uzaklaşması için yeterli olmadığını göstermiştir. Biyoaktif cam yüzey XPS analizinde gözlenen silisyum pikinin, atomik formdayken bulunması beklenen 99.7 eV bağ enerjisi düzeyinde değil de, 102.5 eV

civarında görülmesi meydana gelen Si – O bağlarından kaynaklanmaktadır. Her iki numunenin XPS sonuçlarında da görülen karbon piklerinin (284.5 eV) kaynağı kullanılan başlangıç çözeltilerinin ihtiva ettiği alkoldür.

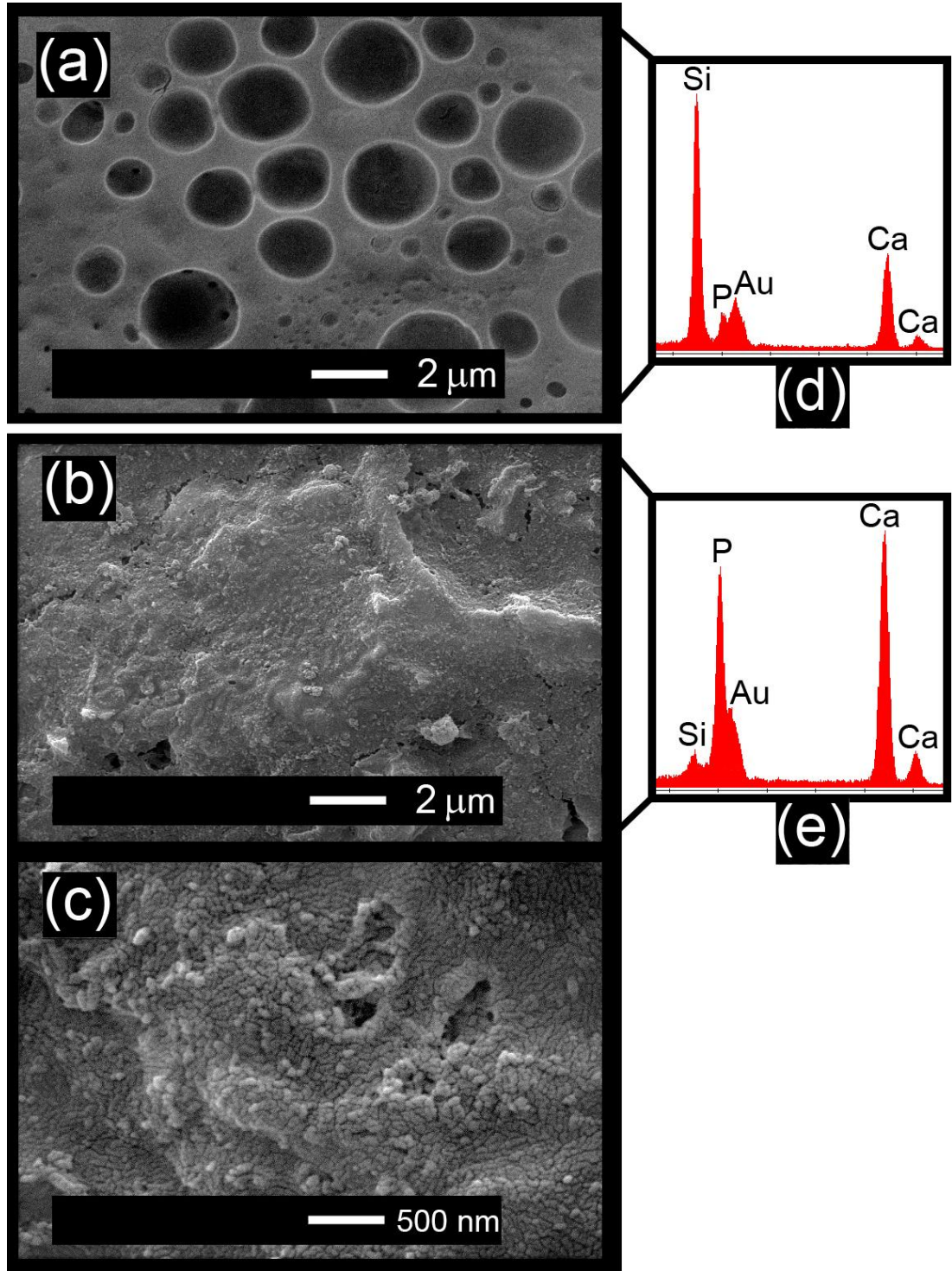
5.3. İn Vitro Biyoaktiflik Testi Sonrası Yüzeyi İncelemeleri

Üretilen filmlerin *in vitro* biyoaktiflik davranışları SEM, EDS ve XPS kullanılarak incelendi ve karşılaştırıldı. Hidroksiapatit film yüzeyinin yapay vücut sıvısı içerisine yerleştirilmeden önce son derece yoğun oldukları gözlemlendi (Şekil 5.7a). Yapay vücut sıvısı içerisinde 10 gün süreyle bekletildikten sonra elde edilen SEM görüntülerinde ise yüzeyde yeni oluşmakta olan bir tabaka gözlemlendi (Şekil 5.7b). Bu tabaka nano-boyutta iğnemsî kümelenmelerden oluşan bir ağ yapısı tarafından meydana getirilmiş daha büyük küre şekilli kristal yapılar halinde bulunmaktadır (Şekil 5.7c).

Hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinin yapay vücut sıvısı içerisinde bekletilmeden önce elde edilen görüntülerinde mevcut olan gözenekli ve çatlaklı yapının yerini, *in vitro* biyoaktiflik testi sonrasında, çok daha yoğun, kristalin bir yapı aldı (Şekil 5.8a, b, c). Söz konusu numunelerin yapay vücut sıvısı içerisinde bekledikleri 10 gün sonrasında yüzeydeki silisyum konsantrasyonunda ciddi bir azalma, buna karşılık kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarında ise kayda değer bir yükseliş görüldü (Şekil 5.8d,e).

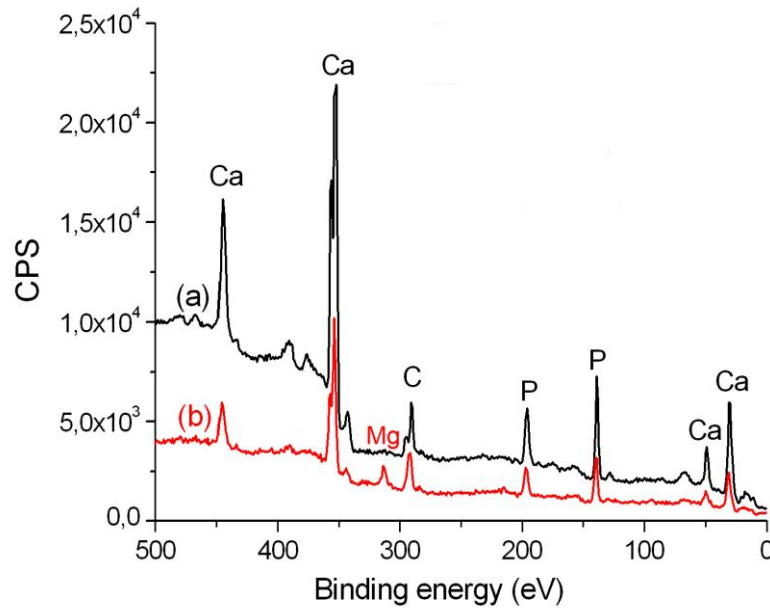


Şekil 5.7. Hidroksiapatit film yüzeyinin *in vitro* biyoaktivlik testi öncesi (a) ve sonrasındaki (b,c) SEM görüntüleri



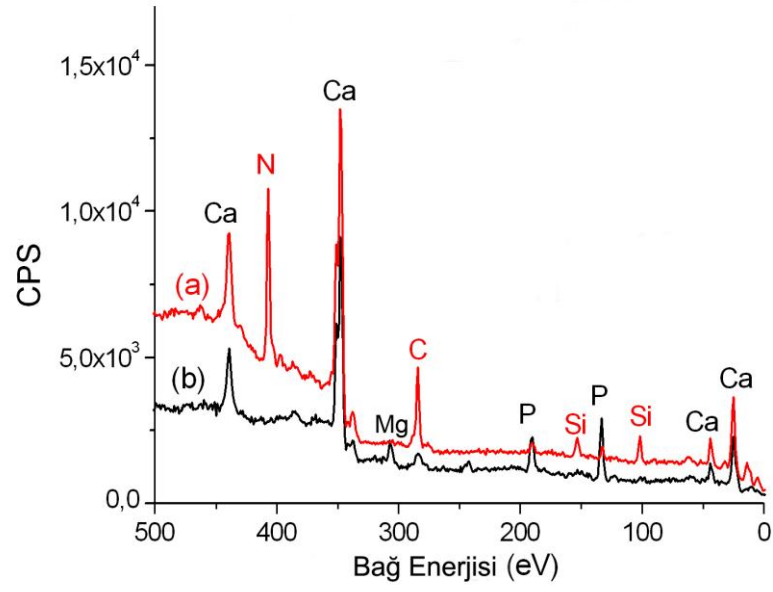
Şekil 5.8. Hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinin *in vitro* biyoaktiflik testi öncesi (a) ve sonrasındaki (b,c) SEM görüntüleri, yüzeyin test öncesi (d) ve sonrasında (e) EDS ile elde edilmiş kimyasal kompozisyon analizi

Hidroksiapatit film yüzeyinin *in vitro* biyoaktiflik testi öncesi ve sonrasında yapılan XPS analiz sonuçlarına bakıldığında, yüzeylerde bulunan kalsiyum ve fosfor miktarlarının birbirilerine oranında belirgin bir değişim görülmedi (Şekil 5.9a,b).



Şekil 5.9. Hidroksiapatit film yüzeyinin *in vitro* biyoaktiflik testi öncesi (a) ve sonrasında (b) yapılan XPS analiz sonuçları

Diğer yandan, hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinin söz konusu test öncesi ve sonrasında elde edilen XPS analiz sonuçlarına bakıldığında ise, kalsiyum/fosfor miktarları oranında belirgin bir düşüş görüldü (Şekil 5.10a, b). Test sonrasında yapılan XPS analizinde silisyuma rastlanmamış olması yüzeydeki tüm silisyumun test esnasında çözünmüş olduğunu, ortaya çıkan magnezyum piki ise (312 eV) yüzeyde oluşan yeni tabakanın yapay vücut sıvısı içerisinde mevcut olan magnezyum atomlarından bir kısmını bünyesinde barındırdığını gösterdi.



Şekil 5.10. Hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinin *in vitro* biyoaktiflik testi öncesi (a) ve sonrasında (b) yapılan XPS analiz sonuçları

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

In vitro biyoaktiflik testi sonrasında, hidroksiapatit film yüzeyinde, yüzeyinin ihtiva ettiği nano-boyuttaki gözenekler nedeniyle meydana gelen çok sayıdaki anizotropik çekirdek ve yüzey enerjilerini düşürmek için küresel bir ağ sistemi meydana getirmiştir (Şekil 5.7). Yapılan bir *in vitro* biyoaktiflik testi sonrası elde edilen benzer bir anizotropik ve rastgele yönlenmiş iğnemsî yapı daha önce de rapor edilmiştir (Santos *et. al.*, 1996). Yapılan XPS analizleri ışığında, hidroksiapatit film yüzeyinde yeni oluşan katmanın kimyasal kompozisyonunun hidroksiapatit kompozisyonuna çok yakın olduğu görülmüştür (Şekil 5.9). Dolayısıyla, söz konusu katmanın bir çeşit apatit olduğu kanısına varılmıştır.

Hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinin başlangıçta amorf halde olması Ca^{2+} ve PO_4^{3-} salınımını ve çözünürlüğü artırıcı bir faktör olarak görülmektedir. İki farklı numunenin *in vitro* biyoaktiflik testi sonrasında elde edilen SEM görüntüleri mukayese edildiğinde de hidroksiapatit/biyoaktif cam film yüzeyinde oluşan katmanın hidroksiapatit yüzeyinde oluşan katmana oranla daha yoğun olduğu dikkat çekmektedir (Şekil 5.7c ve Şekil 5.8c).

In vitro biyoaktiflik testi öncesinde de beklendiği gibi, test sonrasında yapılan XPS yüzey analizi ile elde edilen Ca/P oranları hidroksiapatit filmler için belirgin bir değişim göstermezken hidroksiapatit/biyoaktif cam filmlerde bu oranın kayda değer bir düşüş sergilediği görülmüştür (Şekil 5.9 ve Şekil 5.10). Bu oran, hidroksiapatit/biyoaktif cam filmler için, deneyler sırasında kullanılan biyoaktif cam kompozisyonu uyarınca, başlangıçta 5.75 ‘dir. Hidroksiapatit minerali (ve deneyler sırasında kullanılan hidroksiapatit çözeltisi) için ise bu oran 1.67 ‘dir. Dolayısıyla, test sırasında söz konusu oran biyoaktif cam kompozisyonu uyarınca olması gereken orandan uzaklaşıp, kimyasal kompozisyon açısından doğal kemik yapısıyla çok büyük benzerliğe sahip, hidroksiapatitin sahip olduğu orana yaklaşmıştır. Bu da, her

iki numune yüzeyinde oluşan yeni katmanın birbirine ve doğal apatit yapısına benzer kimyasal kompozisyonlara sahip olduklarını göstermektedir. Şekil 5.10 'da, kalsiyum ve fosfor piklerinde meydana gelen ufak kaymaların nedeni yüzeyde meydana gelen apatit oluşumu olarak ifade edilebilir (Landis and Martin, 1984). *In vitro* biyoaktiflik testi sırasında yüzeyde oluşan tabakanın eser miktarda magnezyum içeriyor olmasının muhtemel nedeni, apatit yapısındaki bazı kalsiyum atomlarının yerini yapay vücut sıvısında bulunan magnezyum atomlarının almış olmasıdır.

Biyoaktif camlar, canlı dokularla temas halinde olduklarında, kemik benzeri bir apatit yapıya sahip olan kalsiyum fosfat bakımından zengin bir tabaka meydana getirirler. Biyoaktiflik mekanizması ve tabakanın büyümesi camın kompozisyonuyla ilişkilidir. Biyoaktif camların biyolojik aktifliği, sulu çözeltilerde, yüzeylerinden iyon liç etme yetilerinden kaynaklanmaktadır. Bunun akabinde, kemik benzeri bir apatit yapının kristalleşmesinde rol oynayacak olan, gözenekli bir silika katman oluşur. Bu kalsiyum fosfat tabakanın oluşma mekanizması kalsiyum ve fosfor iyonlarının sulu ortamdan ve camdan difüzyonuna dayanır [E. Jallot, 2007]. *In vitro* biyoaktiflik testi sırasında, hidroksiapatit/biyoaktif cam yüzeyinde, kalsiyum ve fosfor miktarları belirgin şekilde artarken silisyumun neredeyse tamamen ortadan kalkmış olması EDS analizi sonuçlarında açıkça görülmektedir (Şekil 5.8d, e). Söz konusu bulgunun, bu çalışma sırasında yapılan XPS yüzey analiz sonuçları tarafından desteklendiği görülmüştür. Bu durum, silisyumun yeni apatit tabakanın oluşumu üzerinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Silisyumun *in vitro* biyoaktiflik üzerindeki olumlu etkisi daha önce de vurgulanmıştır (Vallet – Regi *et. al.*, 2006). Silisyumun bu etkisi malzemedeki Ca^{2+} iyonları ve yapay vücut sıvısı içerisindeki H_3O^+ yer değiştirmesine dayandırılmaktadır (Kasuga *et. al.*, 2005). Bu yer değişimi, film yüzeyinde, yeni apatit oluşumunu teşvik eden Si – OH bağları oluşumuna yol açar. Bu mekanizma uyarınca, çözünmeye başlayan silika önce çözelti içerisinde $Si(OH)_4$ halini alır ve biyoaktif cam arayüzeyinde Si – OH bağını oluşturur. Böylece, yüzeyde SiO_2 bakımından zengin bir tabaka oluşur. Daha sonra, Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonları, bu tabaka boyunca yüzeye geçer ve kalsiyum fosfat bakımından zengin bir tabaka meydana getirir. Amorf olan bu tabaka, çözeltilerden gelen OH^- ve CO_3^{2-} iyonlarının da katılımının ardından, kristalleşir ve kemiksi bir apatit yapı oluşturur.

Biyomalzeme üretiminde kullanılan seramiklerin kaplamaların başında gelen hidroksiapatit filmlerin kısıtlı olan biyoaktiflik özelliklerinin geliştirmesi planlanırken, akla ilk olarak gelen silisyumun apatit oluşumuna katkısı ve biyoaktif camın yüksek yüzey reaksiyon hızından faydalanmak, öngörüldüğü üzere olumlu sonuçlar vermiştir. Bu çalışma sırasında yapılan çok sayıda analiz geleneksel olarak kullanılan metal üzerine hidroksiapatit kaplamaların, biyoaktif cam ile kaplanarak, hali hazırda sahip oldukları uygun mukavemet ve biyoyumluluk gibi özelliklere yumuşak dokularla bağ yapabilme ve çok daha üstün biyoaktif davranış gibi yeni özelliklerin eklenmesinin mümkün olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. L.L. Hench, ve E.C. Erthridge, in: A.Noordergraaf (Ed.), Biomaterials: An Interfacial Approach Vol. 4, Academic Press, New York, 1982.
2. Black, J., Biological Performance of Materials, 2nd ed., M. Dekker, Inc., New York, 1992.
3. S. D. Bruck, , Properties of Biomaterials in the Physiological Environment, CRC Pres, Boca Raton FL, 1980.
4. D. F. Williams, Definitions in Biomaterials, in: Progress in Biomedical Engineering, Elsevier, Amsterdam, 1987, s.67.
5. J. B. Park, Biomaterials, in: Joseph D. Bronzino (Ed.), The Biomedical Enginnering Handbook, 2nd ed., CRC Press LLC, Boca Raton FL, 2000.
6. J. B. Park, Y. Kon Kim, Metallic Biomaterials, in: Joseph D. Bronzino (Ed.), The Biomedical Enginnering Handbook, 2nd ed., CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 2000.
7. D. F. Williams, Biocompatibility in Clinical Practice, CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 1982.
8. H. B. Lee, G. Khang, J. H. Lee, Polymeric Biomaterials, in: Joseph D. Bronzino (Ed.), The Biomedical Enginnering Handbook, 2nd ed. CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 2000.
9. H. B. Lee, Application of synthetic polymers in implants, in: T. Seagusa, T., Higashimura, and A. Abe (Eds.), Frontiers of Macromolecular Science, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989, s.579 – 584.
10. S. F. Hulbert, L. L. Hench, D. Forbers, L. S. Bowman, Ceramurgia Intl. 8 – 9 (1982 – 1983) 131.
11. L. L. Hench, J. Wilson, Introduction, in: Hench, L. L., Wilson, J. (Eds.), An Introduction to Bioceramics, vol.1., World Scientific Publishing, Singapore, 1993, s. 1 – 8.
12. B. C. Carter, G. M. Norton, Ceramic Materials Science and Engineering, Part VII, Springer Science+Business Media, LLC, New York, 2007.
13. J. Black, Systemic Effects of Biomaterials, Biomaterials, 5 (1984) 11.

14. J. B. Park, R. S. Lakes, *Biomaterials – An Introduction*, 2nd Ed., Plenum Pres, New York, 1992.
15. S. R. Kim, J. H. Lee, Y. T. Kim, D. H. Riu, S. J. Jung, Y. J. Lee, S. C. Chung, Y. H. Kim, *Biomaterials*, 23 (2003) 1389 – 1398.
16. S. Kannan, J. M. G. Ventura, A. F. Lemos, A. Barba, J. M. F. Ferreira, *Ceramics International*, 34 (2008) 7 – 13.
17. N. Hijon, V. M. Cabanas, J. Pena, M. Vallet – Regi, *Acta Biomateriala*, 2 (2006) 567 – 574.
18. L. Medvecky, R. Stulajterova, L. Parilak, J. Trpcevska, J. Durisin, S. M. Barinov, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 281 (2006) 221 – 229.
19. A. Piatelli, P. Trisi, *Journal of Biomedical Materials Research* 28 (1994) 529 – 536.
20. D. Liu, T. Troczynski, W.J. Tseng, *Biomaterials*. 22 (2001) 1721 – 1730.
21. I. Bogdanoviciene, A. Beganskiene, K. Tõnsuaadu, J. Glaser, H.J. Meyer, A. Kareiva, *Materials Research Bulletin*, 41 (2006) 1754 – 1762.
22. C.M. Lopatin, V. Pizziconi, T.L. Alford, T. Laursen, *Thin Solid Films*, 326 (1998) 227 – 232.
23. A. Myoui, in: M.J. Yaszemski (Ed.), *Biomaterials in Orthopedics*, Marcel Dekker Inc., New York, 2004, s. 288.
24. Y. Tanaka and K. Yamashita, *Fabrication Processes for Bioceramics*, in: T. Kokubo (Ed.), *Bioceramics and their clinical applications*, CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 2008, s. 47.
25. J. Liu, X. Miao, *Ceramics International*, 30 (2004) 1781 – 1785.
26. M.H. Fathi, A.D. Mohammadi, *Materials Science and Engineering A*, 474 (2008) 128 – 133.
27. A. Balamurugan, G. Sockalingum, J. Michel, J. Fauré, V. Banchet, L. Wortham, S. Bouthors, D. Laurent-Maquin, G. Balossier, *Materials Letters*, 60 (2006) 3752 – 3757.
28. N. Li, Q. Jie, S. Zhu, R. Wang, *Ceramics International*, 31 (2005) 641 – 646.

29. J. Lao, J.M. Nedelec, Ph. Moretto, E. Jallot, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 261 (2007) 488 – 493.
30. H.A. ElBatal, M.A. Azooz, E.M.A. Khalil, A. Soltan Monem, Y.M. Hamdy, Materials Chemistry and Physics, 80 (2003) 599 – 609.
31. OOnishi, H., Oonishi, H. Jr., Kim, S. C., Hench, L. L., Wilson, J., Tsuji, E., Fujita, H., Oohashi, H., Oomamiuda, K., Clinical Application of Hydroxyapatite, in: T. Kokubo (Ed.), Bioceramics and their clinical applications, CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 2008, s. 630.
32. Y. W. Gu, K. A. Khor and P. Cheang, Biomaterials, 24 (2003) 1603 – 1611.
33. C.T. Kwok, P.K. Wong, F.T. Cheng, H.C. Man , Applied Surface Science, Vol. 255, 13-14 (2009) 6736 – 6744.
34. T. Yamaguchi, Y. Tanaka, A. Ide-Ektessabi, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 249B (2006) 723–725.
35. L. Cleries, J. M. Fernandez-Pradas, J. L. Morenza, Biomaterials, 21 (2000) 1861–1865.
36. S. C. G. Leeuwenburgh, J. G. C. Wolke, J. Schoonman, J. A. Jansen, Thin Solid Films, 472 (2005) 105–113.
37. V. Nelea, V. Craciun, M. Iliescu, I. N. Mihailescu, H. Pelletier, P. Mille, J. Werckmann, Applied Surface Science, 208 (2003) 638–644.
38. F. Lusquinos, J. Pou, M. Boutinguiza, F. Quintero, R. Soto, B. Leon, M. Perez-Amor, Applied Surface Science, 247 (2005) 486 – 492.
39. A. Stoch, A. Brozek, G. Kmita, J. Stoch, W. Jastrezebski, A. Rakowska, Journal of Molecular Structure, 596 (2001) 191 – 200.
40. N. C. Köseoğlu, A. Büyükkaksoy, M. H. Aslan, A. Y. Oral, Materials Science and Technology, (2008) DOI 10.1179/174328408X353787
41. C. Garcia, S. Cere, A. Duran, Journal of Non-Crystalline Solids, 348 (2004) 218 – 224.
42. C. J. Brinker and G. W. Scherer, In: C. J. Brinker (Ed.), Sol – Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol – Gel Processing, Academic Press Inc., San Diego, 1990.

43. C. J. Brinker, A. J. Hurd, J. Phys. III France, 4 (1994) 1231 – 1242.
44. T. Kokubo and H. Takadama, Biomaterials, 27 (2006) 2907 – 2915.
45. J.D. Santos, L.J. Jha, F.J. Monteiro, J. Mater. Sci.: Mater. Med. 7 (1996) 181 – 185.
46. W.J. Landis, J. R. Martin, J. Vac. Sci. Technol.: A2, 2 (1984) 1108 – 1811.
47. J. Lao, J. M. Nedelec, Ph. Moretto, E. Jallot, Nucl. Inst. And Meth. In Physics B, 261 (2007) 488 – 493.
48. S. Padilla, J. Roman, S. Sanchez – Salcedo, M. Vallet – Regi, Acta Biomateriala, 2 (2006) 331 – 342.
49. Kasuga T., Acta Biomater. 1 (2005) 55 – 64.

ÖZGEÇMİŞ

Nihat Can Köseoğlu 1983 yılında Çanakkale 'de dünyaya gelmiştir. İlköğretim ve lise eğitimini, Çanakkale 'de, İstiklal İlkokulu ve Milli Piyango Anadolu Lisesi 'nde tamamlamıştır. Lisans derecesini 2002 – 2007 yılları arasında Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Malzeme Bilimi ve Mühendisliği bölümünde aldığı eğitim sonunda elde etmiştir. 2007 yılında aynı okul ve bölümde yüksek lisans eğitimine başlamış, bu eğitim süresince optik tabanlı DNA biyosensörü tasarımı ile ilgili bir TÜBİTAK projesinde proje asistanı olarak görev yapmıştır. Bugüne kadar tamamı uluslararası ve hakemli bilim dergilerinde olmak üzere 4 adet makalesi yayınlamış ve uluslararası bir bilim konferansında konuşma yapmıştır.