

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METALURJİ VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KALSİYUM FOSFAT ESASLI BİYOSERAMİK NANO
TOZLARIN GLİSİN-NİTRAT YÖNTEMİYLE ÜRETİMİ VE
KARAKTERİZASYONU**

ORÇUN ZİĞİNDERE

KOCAELİ 2018

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

METALURJİ VE MALZEME MÜHENDİSLİĞİ
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

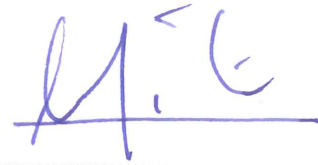
KALSİYUM FOSFAT ESASLI BİYOSERAMİK NANO
TOZLARIN GLİSİN-NİTRAT YÖNTEMİYLE ÜRETİMİ VE
KARAKTERİZASYONU

ORÇUN ZİĞİNDERE

Doç. Dr. Enbiya TÜREDİ,
Danışman, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Ş. Hakan ATAPEK
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Kerem Altuğ GÜLER
Jüri Üyesi, Yıldız Teknik Üniversitesi



Tezin Savunulduğu Tarih: 06.07.2018

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Gelişen teknolojiyle birlikte, özellikle sağlık sektöründe ihtiyaçlar da her geçen gün değişmektedir. Biyouyumlu malzemeler, özellikle insan yaşamını kolaylaştıran implant yapımında son 50 yılda önemli bir atak yapmıştır. Bu malzemeler içinde kalsiyum fosfat seramikleri doğal kemik yapısıyla benzerliği sebebiyle en fazla araştırılan malzemelerden biri olmuştur. Bu araştırmalar sonucunda pek çok üretim yöntemiyle kalsiyum fosfat seramiği üretimi denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada glisin-nitrat yöntemi kullanılarak saf, kristalin kalsiyum fosfat seramiklerinden olan hidroksiapatit üretilmiş ve çeşitli karakterizasyon yöntemleriyle özellikleri incelenmiştir. Hidroksiapatit üretim yöntemlerinin ve toz özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın, gelecekteki çalışmalara ışık tutmasını temenni ederim.

Çalışmalarında bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan, yol gösteren danışman hocam Doç. Dr. Enbiya TÜREDİ'ye en içten dileklerle teşekkür ederim. Yaşadığım sorunlarda yardımlarını esirgemeyen, çalışmalarımı destekleyen bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Muzaffer ZEREN'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimimin büyük çoğunluğunda danışman hocalığı yapan, deneysel çalışmalarında desteklerini esirgemeyen sayın hocam Ömer YILDIZ'a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca Kocaeli Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği'nde görevli tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu yüksek lisans eğitimim süresince yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Nimet Duygu ZİĞİNDERE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Karakterizasyon incelemelerinde laboratuvarlarını açan Gebze Teknik Üniversitesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü ve Nanoteknoloji Merkezi personeline yardım ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatımda her koşulda, maddi ve manevi olarak en büyük destekçim olan babam, annem ve kardeşim başta olmak üzere tüm aileme ve arkadaşlarıma en içten dileklerimizde teşekkürü bir borç bilirim.

Temmuz – 2018

Orçun ZİĞİNDERE

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ixx
ABSTRACT.....	x
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1.Seramik Biyomalzemeler	8
1.2. Metalik Biyomalzemeler	9
1.3. Polimerik Biyomalzemeler.....	12
1.4. Kompozit Biyomalzemeler	14
1.5. Biyomalzeme-Doku Etkileşimi, Biyoyumluluk ve Biyoişlevsellik	15
2. SERAMİK ESASLI BİYOMALZEMELER	16
2.1. Oksit Biyoseramik Malzemeler	16
2.2. Ca-Fosfat Esaslı Biyoseramik Malzemeler	17
2.2.1. Monokalsiyum fosfat (MCP)	18
2.2.2. Dikalsiyum fosfat (DCP)	19
2.2.3. Alfa-trikalsiyum fosfat (α -TCP)	19
2.2.4. Beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP)	20
2.2.5. Tetrakalsiyum fosfat (TTCP).....	20
2.2.6. Amorf kalsiyum fosfat (ACP).....	20
2.2.7. Hidroksiapatit (HA)	21
3. Ca-PO ₄ ESASLI BİYOSERAMİK TOZLARIN ÜRETİMİ.....	22
3.1. Çöktürme Yöntemiyle Üretim.....	22
3.2. Mikroemülsiyon Çöktürme Yöntemiyle Üretim.....	23
3.3. Sol-Jel Yöntemiyle Üretim	24
3.4. Plazma Sprey Yöntemiyle Üretim	25
3.5. Sprey Proliz Yöntemiyle Üretim.....	25
3.6. Glisin-Nitrat Yanma (Combustion) Yöntemiyle Üretim	26
4. MALZEME VE YÖNTEM.....	28
4.1. Kullanılan Hammaddeler, Kimyasallar.....	29
4.2. Ca-PO ₄ Esaslı Nano Seramik Tozların Glisin-Nitrat Yöntemiyle Üretimi	29
4.3. Malzeme Karakterizasyonu.....	32
4.3.1. Tarama elektron mikroskopunda (SEM) mikroyapı analizi	32
4.3.2. X-Işınları difraksiyonu (XRD) ile kristal yapı ve bileşim tayini	32
5. BULGULAR VE TARTIŞMA	33
5.1. Tozların Kristal Yapısının ve Kimyasal Bileşiminin Tayin Edilmesi	33
5.2. Tozların Partikül Boyutu, Boyut Dağılımı ve Morfolojik Özelliklerinin Belirlenmesi	39
5.3. Yapıda Bulunan Safsızlıkların ve Oluşum Kaynağının Belirlenmesi.....	47

5.4. Glisin-Nitrat Oranlarının Üretilen Tozların Özellikleri Üzerine Etkisi	48
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	52
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER	57
ÖZGEÇMİŞ	58



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Mısır mumyasına ait ayak parmağı implantı	3
Şekil 1.2.	Günümüzde kullanılan eklem protezi örneği	4
Şekil 1.3.	Étienne-Jules Marey tarafından yayınlanan insan kalbinin şematik çizimi.....	6
Şekil 1.4.	Günümüzde kullanılan eklem protezi örneği.....	7
Şekil 1.5.	İnsan iskeletinde kullanılan biyoseramik malzemeler ve kullanım yerleri	10
Şekil 2.1.	Kalsiyum fosfat seramikleri pH- Ca çözünürlüğü diyagramı	18
Şekil 3.1.	Alev sprey proliz yöntemi üretim şeması	26
Şekil 4.1.	Yanma (patlatma) prosesinin gerçekleştirildiği patlatma kabı	30
Şekil 4.2.	Glisin-nitrat yöntemiyle kalsiyum fosfat seramiği üretim şeması	31
Şekil 4.3.	Rigaku Dmax 2200 Difraktometre.....	32
Şekil 5.1.	1 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	33
Şekil 5.2.	2 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	34
Şekil 5.3.	3 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	34
Şekil 5.4.	4 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	35
Şekil 5.5.	5 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	35
Şekil 5.6.	6 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	36
Şekil 5.7.	7 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	37
Şekil 5.8.	8 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	37
Şekil 5.9.	9 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu	38
Şekil 5.10.	10 adet numuneye ait XRD analiz sonuçları karşılaştırmalı grafiği	39
Şekil 5.11.	Üretilen tozların SEM fotoğrafları.....	39
Şekil 5.12.	2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge SEM fotoğrafları.....	41
Şekil 5.13.	2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.....	42
Şekil 5.14.	2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge SEM fotoğrafları.....	42
Şekil 5.15.	2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.....	43
Şekil 5.16.	5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge SEM fotoğrafları.....	43
Şekil 5.17.	5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.....	44
Şekil 5.18.	5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge SEM fotoğrafları.....	44
Şekil 5.19.	5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.....	45
Şekil 5.20.	6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge SEM fotoğrafları.....	45
Şekil 5.21.	6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.....	46

Şekil 5.22. 6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge SEM fotoğrafları.....	46
Şekil 5.23. 6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.....	47



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Biyomalzemelerin kullanım alanları.....	8
Tablo 1.2. Metalik biyomalzemelerin, kemik dokusu ile karşılaştırmalı olarak mekanik özellikleri	12
Tablo 1.3. Sentetik polimerlerin avantaj ve dezavantajları.....	13
Tablo 2.1. Kalsiyum fosfat seramikleri kimyasal özellikleri tablosu.....	17
Tablo 4.1. Glisin-Nitrat yanma yöntemiyle üretilen toz numuneleri deney koşulları	28



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Al_2O_3	: Alümina
C	: Karbon
Ca	: Kalsiyum
$CaCO_3$: Kalsit
$Ca(OH)_2$: Portlantit
$Ca(OH)_2$: Kalsiyum hidroksit
$Ca(H_2PO_4).H_2O$: Monokalsiyum fosfat
$CaHPO_4.H_2O$: Dikalsiyum Fosfat
$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$: Hidroksiapatit
$Ca_4(PO_4)_2O$: Tetrakalsiyum Fosfat
$Ca(NO_3)_2.4H_2O$: Kalsiyum nitrat tetra hidrat
Cr	: Krom
HNO_3	: Nitrik asit
$LaCrO_3$: Lantan kromat
Mg	: Magnezyum
Mn	: Mangan
Mo	: Molibden
N	: Azot
Na	: Sodyum
$NaCaPO_4$: Sodyum kalsiyum fosfat
$NaNO_3$: Sodyum nitrat
NaOH	: Sodyum hidroksit
NH_2CH_2COOH	: Glisin
N_2H_4CO	: Üre
$(NH_4)_2HPO_4$: Diamonyum fosfat
Ni	: Nikel
NaO_2	:Sodyum dioksit
O	: Oksijen
P	: Fosfor
PO_4	: Fosfat
S	: Kükürt
Si	: Silisyum
SiC	:Silisyum karbür
Ti	: Titanyum
ZrO_2	: Zirkonya
$\alpha-Ca_3PO_4$: α -Trikalsiyum Fosfat
$\beta-Ca_3PO_4$: β -Trikalsiyum Fosfat

Kısaltmalar

ACP	: Amorf Kalsiyum Fosfat
AMCP	: Anhidroz Monokalsiyum Fosfat

DCDH	: Dikalsiyum Fosfat Dihidrat
DCDP	: Dikalsiyum Fosfat
EDS	: Enerji Dağılım Spektroskopisi
GPa	: Giga Pascal
HA	: Hidroksiapatit
MCPM	: Monokalsiyum Fosfat Monohidrat
MPa	: Mega Pascal
MPCP	: Monokalsiyum Fosfat
nm	: Nanometre
PMMA	: Polimetil Metaakrilat
PVDF	: Polivinilidenediflorit
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
SSA	: Spesifik Yüzey Alanı
TTCP	: Tetrakalsiyum Fosfat
XRD	: X-ışınları Difraksiyonu
YSZ	: İtriyum Oksit İle Stabilize Edilmiş Zirkonyum Oksit
α -TCP	: α -Trikalsiyum Fosfat
β -TCP	: β -Trikalsiyum Fosfat
μ m	: Mikrometre

KALSİYUM FOSFAT ESASLI BİYOSERAMİK NANO TOZLARIN GLİSİN-NİTRAT YÖNTEMİYLE ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

Bu çalışmada hidroksiapatit (HA), $\{Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2\}$ nano toz sentezi için öncelikle detaylı bir literatür çalışması yapılmıştır. HA insan kemiği sert dokusundaki mineral yapıya yapısal ve kompozisyonel benzerliğinden dolayı, medikal alanda kemik yerine ve kaplama olarak kullanılmaktadır. Biyouyumluluğu ve kemiğe tutunma özelliğinden dolayı en önemli biyomalzemelerden biridir. Bu çalışmada HA nano tozlar glisin-nitrat yöntemiyle sentezlenmiştir. Sentezlenen tozlar SEM, EDS ve XRD ile analiz edilmiştir. Üretilen nano HA tozlar beyaz renkli, plate ve silindirik yapıda, nano ve mikro boyutta aglomera olmuş yapıdadır. Ca/P oranının 1,65 olarak ayarlandığı denemede XRD analiz piklerinde, ikincil faz olmaksızın saf, kristalin HA tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glisin-Nitrat Yöntemi, Hidroksiapatit, Nano Toz.

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF CALCIUM PHOSPHATE BASED BIOCERAMIC NANO POWDERS BY GLYCINE-NITRATE METHOD

ABSTRACT

In this study, we have executed a very detailed literature research on the synthesis of hydroxyapatite (HA), $\{Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2\}$ nano powders. HA is a very important bioceramic material with excellent biocompatibility and bone bonding ability used in medical field as bone substitute materials, because of its structural and compositional similarity to that of the mineral phase of hard tissue in human beings. HA nano powders (n-HAPs) in soft agglomerate form were synthesized by “Rapid Gel Combustion” process. Synthesized n-HAPs characterized by SEM, EDS and XRD . The n-HAPs have white color, spherical morphology consisting of micro and nano pores. Ca/P molar ratio of 1.65 and crystalline structure with characteristic HA peaks (JCPDF 9-432) without any secondary phases.

Keywords: Glycine-Nitrate Method, Hydroxyapatite, Nano Powder.

GİRİŞ

İnsanlık tarihi boyunca insanlar vücutlarında eksik olan, işlevini yerine getiremeyen ya da estetik açıdan daha hoş görünmek için farklı malzemeleri vücutlarına monte etmişlerdir. Zaman içerisinde bu malzemeler insan sağlığına zararlı ve yararlı olarak ayrılmıştır. Yapılan her denemede elde edilen tecrübeler sonucu malzemeler sınıflandırılmıştır. Bunun yanında her uygulama ile insan vücudunun çalışma prensibi daha iyi kavranmıştır.

Teknolojinin insan hayatını yönetmeye başlaması sonrasında, insan vücudunda kullanılan malzemeler de biyomalzeme adını alarak farklı bir evrim yaşamıştır. Özellikle kullanım süresi, her malzemedeki daha eski olan metal malzemeler daha başarılı şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Ancak uzun süreli insan vücudunda kalan metallerin tepkimeye girerek zararlı etkiler ortaya çıkardığı görülmüştür. Bunun yanında, metaller her implantasyon için uygun değildir. Bu sebeple başlatılan incelemelerde yumuşak dokular için polimer biyomalzemeler kullanılmaya başlanmıştır. Seramik malzemeler ise biyomalzeme dünyasına son yüzyıl içerisinde dahil olmuştur [1,2].

Özellikle insan vücudunda tepkimeye girmemeleri, zehirleyici etki göstermemeleri, yüksek mukavemet değerleri ile hızlı şekilde kullanım alanlarını arttırmışlardır. Seramik biyomalzemeler yalnız olarak, kompozit olarak, kaplama olarak kullanılabilmiştir.

Son yıllarda biyoaktif seramik olan hidroksiapatit dikkat çekmektedir. Kimyasal yapısının gerçek kemiğin inorganik kısmı ile aynı olması, üretim yönteminin kolay ve pek çok alternatif üretim yönteminin olması tercih sebebini arttırmıştır [3-5].

Yapılan çalışmada farklı Ca/P oranları kullanılarak kristalin, yüksek spesifik yüzey alanına sahip, nano boyutlu toz üretimi hedeflenmiştir. Yapılan analizler ile üretilen tozların morfolojisi, partikül boyutları, saflıkları incelenmiştir.

Yanma prosesini hızlandıran üre, giriş malzemelerine eklenerek üretilen toz da diğer numuneler ile karşılaştırılmış ve farklar incelenmiştir.



1. GENEL BİLGİLER

İnsanlık tarihinde binlerce yıllık geçmişi olduğu araştırmacılar tarafından ortaya konan biyomalzemeler, son yüzyılda özellikle bilgisayar teknolojilerinin çok hızlı ilerlemesine paralel olarak gelişmiştir. 1950'lerden itibaren seramik, polimer ve biyomalzemeler, kullanım alanı açısından son derece gelişse de, metalik biyomalzemeler eski çağlardan bu yana kullanıldığı bilinmektedir. Şekil 1.1-2'de eski çağlara ait ve günümüz teknolojisine ait biyomalzeme örnekleri paylaşılmıştır.

Arkeologların yaptığı çalışmalar ışığında günümüzden dokuzyüz yıl öncesine ait biyomalzeme kullanımı kanıtlarına ulaşılmıştır. Dünyanın farklı bölgelerinde benzer kullanım alanları için farklı uygulamalar görülmüştür. Dikiş ipliği olarak antik mısırdaki keten, antik Yunanda metalik iplikler kullanılmıştır. Orta çağ Avrupası'nda hayvanlardan alınan bağırsak gibi organik malzemeler dikiş için kullanılmıştır. Ancak tüm bu uygulamalar gelişen teknolojiyle uygulamadan kalkmıştır. Tarih boyunca bilim insanlarının yaptığı araştırmalarda, bu malzemelerin toksik yapısı, temizliği ve kullanıldığı (canlı vücudu) yerdeki biyoyumluluk olgularının olumlu ve olumsuz yönleri ortaya konarak geliştirilmiştir [1,2].



Şekil 1.1. Mısır mumyasına ait ayak parmağı implantı [3]



Şekil 1.2. İleri teknoloji ürünü kol protezi [3]

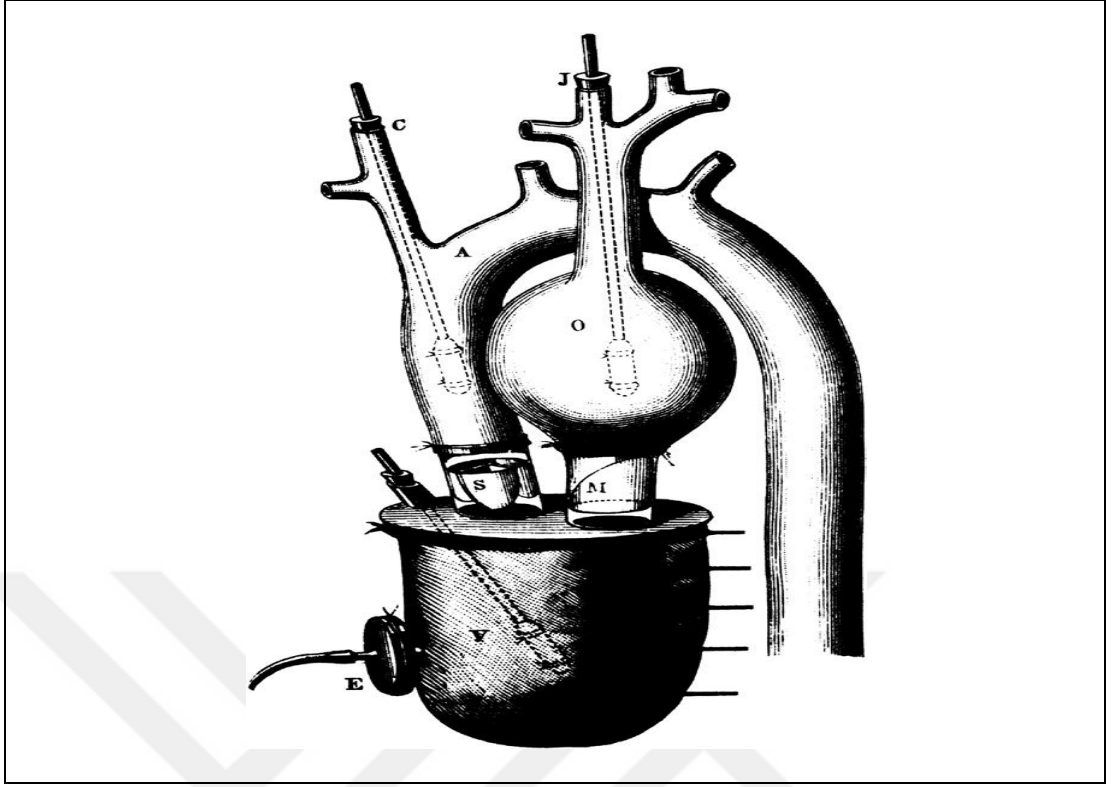
20. yüzyılın sonlarında Birleşik Devletler, Washington Wallula gölünde bulunan insan iskeleti, birkaç ufak kemik hariç bozulmadan korunmuştur. Bilim insanları tarafından yapılan inceleme sonucunda yaklaşık olarak MÖ. 7000 yıllarında yaşayan bir insana ait olduğu belirlenmiştir. İnsanlık tarihi açısından büyük bir keşif olmasının yanında, bu kişinin kalça kemiğine saplanmış bir mızrak parçasıyla yaşadığı tespit edilmiştir. Bu olayın kişinin istemi dışında gerçekleşmesi ve tam bir implantasyon olarak adlandırılmaması bir yana bırakıldığında, vücuda dışarıdan bir malzeme girmesi sonucu hayatı sonlandırmaması ve kişinin hareketlerinde bir aksaklığa sebep olmaması implantasyon için ilk sayılabilmesi konusunda bilim insanları tarafından kabul görmüştür. İnsan yaşamında kolaylık sağlaması dışından, estetik görünüm amacıyla yapılan dövmele, vücuda deri altına dışarıdan uygulanması göz önüne alınarak incelendiğinde yaklaşık olarak M.Ö. 3000 yıllarına kadar örnekleri bulunmuştur [4,5].

Ağızda protez diş olarak implant kullanımının ilk örneklerine ise Avrupa'da rastlanmıştır. M.S. 200'lü yıllarda yaşadığı tespit edilen bir kişide, demir yapılı takma diş bulunmuştur. Kemik ve protezin birbirine kaynamış olması implantasyonun kişi hayattayken yapıldığının kanıtıdır. Bir başka keşif ise M.S. 600'lü yıllarda Maya Uygarlığı'nda diş protezinde deniz kabuklarının kullanılmasıdır. Bu dönemlerde Romalılar, Çinliler ve Aztekler altını diş implantı olarak kullandığı yapılan keşif ve incelemelerle tespit edilmiştir [5,6].

Biyomalzeme olarak kullanılan en eski malzemeler yaraların dikilmesinde kullanılan dikiş malzemeleridir. Ancak son yıllara kadar kullanılan malzemelerin vücutta yarattığı zehirlenme etkisi, immünolojik reaksiyon ve biyobozunma gibi özellikleri incelenmemiştir. Cerrahi Profesörü Philip Physick 1800'lerin başında kurşun tel kullanımının vücutta toksik etki yarattığını ortaya koymuştur. 1800'lerin ortalarında ise bu uygulamada gümüş teller kullanılarak başarılı sonuçlara ulaşılmıştır. 1970'lere gelindiğinde ise ilk biyobozunur dikiş malzemesi olan poliglikolik asit ameliyat ipliği olarak geliştirilmiştir [2].

Gelişen teknolojiyle biyomalzemeler vücut içinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bunun ilk örnekleri fil dişinin vücuda implante edilmesi olarak söylenebilir. 20. yüzyıla gelindiğinde ise vitalyum implant olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak implantasyon sonrası yapılan incelemeler, metal korozyonunun oluşması ve implante edildiği bölgedeki dokularda zehirlenmeye sebep olması tehlikesini olduğunu ortaya koymuştur [7].

Vücutta en önemli organlardan biri olan kalbin önemini ilk anlatan kişi Aristoteles'tir. Bu fikri M.Ö. 4. yüzyılda sunmuştur. İngiliz fizikçi William Harvey 17. yüzyılda kalbin "itme kuvvetiyle birlikte damarlar aracılığıyla vücudun tamamında kanın dolaşmasını sağlayan organ" olduğu tanımını yapmıştır. 19. Yüzyılın sonlarına gelindiğinde bilim adamı ve düşünür olan Étienne-Jules Marey kalbin ilk çizimini yapmış ve yayınlamıştır (Şekil 1.3). 1950'lerin ortasında Dr. Paul Winchell, yapay kalp patentini almış, 1957 yılında ise Dr. Willem Kolff ve diğerleri yapay bir kalbi ilk kez hayvan üzerinde denemişlerdir [5].



Şekil 1.3. Étienne-Jules Marey tarafından yayınlanan insan kalbinin şematik çizimi [5]

1891 yılında alman cerrah Theodore Gluck ilk eklem protez implantasyonunu gerçekleştirmiştir. Bu deneme başarısız da olsa sonraki yıllarda yapılacak olan eklem protezi çalışmalarına öncü olması konusun önemlidir. 1950'li yıllara kadar yapılan çalışmalarda çok başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Eklemlerin hem oynar olması hem de ağır yükler taşıması uygulamada pek çok problemi de beraberinde getirmektedir. John Charnley metal implant ve implantın baş kısmında (oynar eklem kısmı) plastik kullanarak ilk uygulanabilir protezi geliştirmiştir. 1961 yılına gelindiğinde doktor Charnley plastik yerine molekül ağırlığı daha fazla olan polietilen kullanarak başarı oranını arttırmıştır. Polimetil metaakrilatın optimize edilmesiyle eklem protezi baş kısımlarında kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır. 1968-1972 yılları arasında geliştirilen bu implantlar cerrah Frank Gunston ve John Insall tarafından çok başarılı operasyonlarla insan vücudunda denenmiştir [8].



Şekil 1.4. Günümüzde kullanılan eklem protezi örneği [8]

Biyomalzemeler, insan vücudunda organik ve inorganik dokularla sürekli temas halinde olup, işlevini yerine getiremeyen dokuların yerine ya da onlara destek amacıyla vücuda yerleştirilen malzemelerdir [9]. İnsan vücudu temel olarak %70 inorganik ve %30 organik dokulardan meydana gelmektedir [10]. Bu durum göz önüne alındığında en önemli parametre biyouyumluluk olup, yapısal ve yüzey uyumluluğu olmak üzere iki şekilde incelenebilir. Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur. Bir doku hasar gördüğü veya işlevini yitirdiği zaman, hasarlı dokunun yerine sağlamların yerleştirilmesi iki şekilde gerçekleşmektedir;

1. Transplantasyon (nakil)
2. İmplantasyon (yerleştirme).

Transplantasyonda; hastanın kendi dokusu veya başka bir insandan ya da hayvandan alınan dokuların kullanımı söz konusudur. İmplantasyonda ise biyomalzemeler kullanılmaktadır. Ancak tüm implantların ömürleri sınırlıdır. Özellikle implantların dokulara biyoaktif olarak sabitlenmesi, ortopedik protezlerin ömrünün uzamasında çok etkili olmaktadır [9].

İnsanın günlük aktiviteleri sırasında çok farklı yüklerin ortaya çıkması, kendini tekrar etmesi ve farklı doğrultulardan oluşabilmesi, insanların farklı fiziksel özellikleri gibi durumlar geliştirilen biyomalzemenin ise standart olması, biyomalzemenin

özelliklerinin çok geniş bir skalada olmasını gerektirmiştir. Vücut içinde kullanılan implantlar 1-9 pH değeri arasında farklı koşullara maruz kalmaktadır. Kemik yerine kullanılan implantlar ise 4 MPa'a kadar gerilmeye maruz kalabilirler. Bu değer insan vücudundaki tendonlarda 40-80 MPa değerine kadar çıkabilmektedir [7].

Biyomalzemeler kullanım alanlarına göre bakıldığında Tablo 1.1'deki gibi özetlenebilir.

Tablo 1.1. Biyomalzemelerin kullanım alanları [7]

	Uygulama Alanları	Malzeme Türü
İskelet Sistemi	Eklemler	Titanyum, Titanyum-Vanadyum-Alüminyum alaşımları
	Kırık kemik uçların tesbitinde kullanılan ince metal levhalar	Paslanmaz çelik, Kobalt-Krom alaşımları
	Kemik dolgu maddesi	Polimetil metaakrilat (PMMA)
	Kemikteki şekil bozuklukları	Hidroksiapatit
	Yapay tendon ve bağlar	Teflon, Polietilen teraftalat
	Diş implantları	Titanyum, Alümina, Kalsiyum fosfat
Kalp-Damar Sistemi	Kan damarı protezleri	Polietilen teraftalat, Teflon, Poliüretan
	Kalp kapakçıkları	Paslanmaz çelik, Karbon
	Kataterler	Silikon kauçuk, Teflon, Poliüretan
Organlar	Yapay kalp	Poliüretan
Duyu Organları	İç kulak kanalı	Platin elektrotlar
	Göz içi lensler	PMMA, Silikon kauçuk, Hidrojeller
	Kontak lensler	Silikon - akrilat, Hidrojeller

1.1.Seramik Biyomalzemeler

İnsanlık tarihinde ateşin keşfiyle kullanılabilen şekilde işlenmeye başlayan seramikler, hayatı büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Yiyeceklerin pişirilmesinde, daha uzun süre saklanmasında kullanılmışlardır.

Seramik malzemelerin insanlar tarafından kullanılmasına rağmen, kırılganlıkları, çentik veya mikro çatlaklara duyarlılık, düşük çekme mukavemeti ve darbe mukavemetleri gibi kısıtlamaları sebebiyle kullanım alanları genişletilememiştir. Son yüzyılda ise seramikler tamamen farklı bir alanda, biyomalzeme olarak kullanılmaya başlanmıştır. Teknolojinin gelişmesiyle insanların yaşam kalitesini arttıran biyoseramikler farklı fazlarda kullanılabilir. Ör; tek kristal (safir), polikristal (alüminyum ve hidroksiapatit), cam (Bioglass®), cam-seramik (A\W cam-seramik) ve kompozitler (polietilen-hidroksiapatit) [11-12].


Yaşanan gelişmeler ışığında seramiklerin ve seramik bazlı kompozitlerin vücut sıvısına karşı olan dirençleri, yüksek basma mukavemetleri ve bunun yanında görsel olarak tatminkar oluşları biyoseramikleri dişçilik, kemiklerin ve damarların yerine, tendon ve bağlarda kullanım alanı bulmasına olanak sağlamıştır [12].

Biyoseramik malzemelerin insan vücudunda kullanım alanlarını ve hangi biyoseramikleri hangi yapılarda kullanıldığı Şekil 1.5'te gösterilmiştir.

1.2. Metalik Biyomalzemeler

Metalik biyomalzemeler yüksek elektriksel ve termal iletkenlikleri ve yüksek mekanik özellikleri sayesinde pek çok uygulama alanında kendilerine yer edinmiştir. Bazı metalik biyomalzemeler mekanik özellikleri ve yüksek korozyon dirençleri sayesinde kalça ve diz eklemlerinde altlık malzemesi, kemik kırıklarının iyileştirilmesinde vida, sabitleme malzemesi ve diş implantı gibi alanlarda hareketsiz biyomalzeme olarak kullanılmıştır. Bazı metal alaşımları ise vasküler stent, kateter kılavuz telleri gibi hareketli bölgelerde kullanım alanı bulmuştur. Metalik biyomalzemeler, vücut içerisinde kullanımının yanında teşhis ve tedavi cihazlarında da oldukça geniş bir kullanım alanı yakalamıştır [14].

Metalik biyomalzemeler avantajlarının yanında seramik biyomalzemelere göre düşük biyouyumlulukları, korozyona karşı dayanımlarının az olması, yüksek yoğunluk sebebiyle ağır olmaları ve canlı dokulara zarar verebilecek alerjik reaksiyon olasılıkları gibi dezavantajları da sıralanabilmektedir [15].

	Kafatası onarımı: Biyoaktif camlar
	Göz çukuru protezleri: Al_2O_3
	Yan kafa implantları: Al_2O_3 , hidroksiapatit, biyoaktif camlar, biyoaktif kompozitler
	Alt çene implantları: Al_2O_3 , hidroksiapatit, biyoaktif camlar,
	Diş dokusunun yeniden yapılanması: hidroksiapatit, hidroksiapatit kompozitler, biyoaktif camlar
	Diş implantları: Al_2O_3 , $Ca(OH)_2$ hidroksiapatit, biyoaktif camlar
	Yapay kalp kapakçığı: Karbon kaplamalar
	Omur implantları: Hidroksiapatit, Biyoaktif cam seramikleri
	Kalça kemiği implantları: Biyoaktif cam seramikler
	Kemik boşluğu dolguları: Biyoaktif cam-seramik tanecikleri, biyoaktif seramik tanecikleri, kalsiyum ve fosfat tuzları
	Ortopedik yük taşıyıcı kemik implantları: Al_2O_3 , ZrO_2 , hidroksiapatit kaplı metal, biyoaktif cam kaplı metal biyomalzemeler
	Ortopedik birleşme noktaları: Karbon fiberler, karbon-fosfat bazlı cam fiberler
	Yapay tendon ve bağlar: Karbon fiber kompozitler
Eklemler: Hidroksiapatit	

Şekil 1.5. İnsan iskeletinde kullanılan biyoseramik malzemeler ve kullanım yerleri [13]

Uygulamada pek çok metalik biyomalzeme olmasına karşın, genel kabul gören malzemeler şu şekilde sıralanabilir:

- Paslanmaz çelik: Yapılan pek çok deney sonucu in vivo ortamda sürekli değişken yükler karşısında dayanıklılığı ve alaşım elementleriyle korozyon direnci kazandırılması paslanmaz çeliği en önemli metalik biyomalzemelerden biri haline getirmiştir. Karbon (C), Mangan (Mn), fosfor (P), sülfür (S), silisyum (Si), krom (Cr), nikel (Ni), molibden (Mo) başlıca alaşım elementlerindedir. Bu alaşım elementlerinin oranları yıllar içerisinde optimize edilmiş ve kullanım olanakları arttırılmıştır [16].
- CoCr alaşımları: Bu tip alaşımlar uzun yıllardır dişçilikte ve yapay kemik eklemelelerinde kullanılan CoCrMo alaşımları ve yakın zamanda yük altında çalışan eklemlerde kullanım alanı bulan CoNiCrMo alaşımları olarak iki farklı ana kategoride toplanmıştır [16].
- Ti alaşımları: Diğer metalik biyomalzemeler ile karşılaştırıldığında özgül ağırlığı yaklaşık olarak yarı yarıya daha az olan titanyum, çok yüksek biyouyumluluğu, canlı vücudunda tepkimeye girme eğiliminin ve alerjik özelliğinin çok az olması biyomalzeme olarak geniş bir kullanım alanı edinmesine yardımcı olmuştur. Saf titanyum, Ti6Al4V ve TiAlNb başlıca kullanılan titanyum esaslı biyomalzemelerdir [14-16].

Metalik biyomalzemelerin avantaj ve dezavantajları göz önüne alınarak en uygun çalışma koşulları araştırılmıştır. İncelemeler sonucu seramik biyomalzemelerin, metalik biyomalzemelerin yüzeyine fiziksel ya da kimyasal buhar birikimi, sprey piroliz, iyon implantasyonu gibi yöntemler ile kaplanmasıyla verimliliğinin arttırıldığı görülmüştür.

Yapılan kaplama ile metallerin korozyona uğrama oranları, canlı dokuyla temas ederek alerjik semptomlar göstermesi, kemik-implant birleşmesinin uzun sürmesi ve zayıf bir bağ yapması gibi dezavantajları gidermiştir [16].

Metalik biyomalzemelerin mekanik özellikleri, kemik dokusu ile karşılaştırmalı olarak Tablo 1.2'de paylaşılmıştır.

Tablo 1.2. Metalik biyomalzemelerin, kemik dokusu ile karşılaştırmalı olarak mekanik özellikleri [17]

Doku\Malzeme	Young Modülü (GPa)	Akma Mukavemeti (MPa)	Basma Mukavemeti (MPa)	Çekme Mukavemeti (MPa)
Kortikal Kemik	7 – 30		100 – 230	164 - 240
Süngerimsi Kemik	0,01 – 3		2 – 12	
Ti6Al4V (döküm)	114	760 - 880		895 – 965
Ti6Al4V (dövme)	114	827 – 1103	896 – 1172	860 – 965
Paslanmaz Çelik (316L)	193	170 – 310	480 – 620	540 – 1500
CoCrMo alaşımı	240	500 – 1500		900 – 1540

1.3. Polimerik Biyomalzemeler

Polimerik malzemeler özellikle altlık ve diğer cihazların kaplanmasında üretim kolaylığı, esneklikleri ve biyouyumlulukları gibi özellikleri sebebiyle kullanılmaktadır. Bunun yanında farklı malzemeler ile birlikte kompozit malzeme olarak kullanıldıklarında geniş bir aralıkta mekanik, elektriksel, kimyasal ve termal özellikler sergilemektedirler [18-20].

İnsan vücudunda kullanılan polimer malzemelerin en büyük özelliklerinden biri vücuttaki nem ve iyonlardan etkilenmemeleridir. Göstermiş oldukları özellikler ile kullanım alanı edinen sentetik polimerler: polivinilidenediflorit (PVDF), polietilen, polipropilen, polidimetilsilioksan, parilen, poliamid, politetrafloraetilen, polimetilmetaakrilat (PMMA), poliimid ve poliüretan olarak sıralanmıştır [18-20].

Sıralanan polimerlerin kullanım alanlarına göre avantaj ve dezavantajları Tablo 1.3’de paylaşılmıştır.

Tablo 1.3. Sentetik polimerlerin avantaj ve dezavantajları [20]

	Avantajları	Dezavantajları
PVDF	<ul style="list-style-type: none"> • Kimyasala karşı dayanıklılık • Malzeme sertliği ve mukavemeti • Güçlü piezoelektrik etki • Biyouyumluluk • Yüksek hidroliz mukavemeti 	<ul style="list-style-type: none"> • Pürüzlü yüzey • Düşük termal kararlılık • Diğer malzemelere yapışma zorluğu
Polietilen	<ul style="list-style-type: none"> • Kimyasala karşı dayanıklılık • Molekül ağırlığına göre mekanik özelliklerin ayarlanabilmesi • Düşük ergime sıcaklığı • Hafiflik • Hızlı kuruma karakteristiği 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük boyanma kabiliyeti • Cilt için plastik hissi • Yüksek sürtünme katsayısı
Polipropilen	<ul style="list-style-type: none"> • Toksik değil • Farklı mekanik özelliklerde iki form • Yüksek ergime sıcaklığı • İyi dielektrik özellikler 	<ul style="list-style-type: none"> • Parçalanmaz • Hastalarda bölgesel rahatsızlığa sebep olabilen yarı sertlik • Kanıtlanmamış biyouyumluluk
PMMA	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek mukavemet • Hafiflik • Düşük termal ve elektriksel iletkenlik • Radyolüsent 	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek kütleme sıcaklığı • Farklı bir yapıyla kemik entegrasyonunu desteklememe
Silikon	<ul style="list-style-type: none"> • Kimyasala karşı dayanıklılık • Düşük toksiklik • Biyouyumluluk • İyi elektriksel izolasyon • Düşük termal iletkenlik • Termal kararlılık • Yüksek gaz geçirgenliği • Hidrofobik 	<ul style="list-style-type: none"> • Uzun süreli çalışmaların yapılmamış olması • Yüksek sürtünme katsayısı • Yumuşaklık • Boyut ve şişme
Poliüretan	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek dayanıklılık • Yüksek sertlik • Biyouyumluluk • Biyokararlılık • Düşük sürtünme katsayısı • Düşük su geçirgenliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Gerilme çatlağı riski • İn vivo ortamda bozunması • Metal iyon oksidasyonu

Tablo 1.3. (Devam) Sentetik polimerlerin avantaj ve dezavantajları [20]

Politetrafloraetilen	<ul style="list-style-type: none">• Kimyasal dayanıklılık• Yüksek mekanik özellikler• Hidrofobik	<ul style="list-style-type: none">• Sert• Kaplamada mikro hatalar
Poliamid (Naylon)	<ul style="list-style-type: none">• En az doku etkileşimi• Uzun ömürlü• Değişen sıcaklıkta elektriksel kararlılık• Nem emilimi• Bakteri hareketlerini engelleme	<ul style="list-style-type: none">• Düşük ısı yalıtımı• Yüksek sürtünme katsayısı
Poliimid	<ul style="list-style-type: none">• Kimyasal dayanıklılık• Yüksek mekanik özellikler• Düşük sürtünme• Yüksek akma mukavemeti• Esnek• Geniş aralıktaki sıcaklıkta kararlılık	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek nem emilimi

1.4. Kompozit Biyomalzemeler

Seramik esaslı kompozit biyomalzemelerde 2 farklı kompozit malzemeden söz edilmiştir.

- Küçük partiküller veya fiberler ile desteklenmiş seramik biyomalzemeler
- Küçük partikül seramiklerle desteklenmiş biyoyumlu polimerler

İtriyum oksit ile stabilize edilmiş zirkonyum oksit (YSZ), hidroksiapatit (HA) ile birlikte kullanılarak yapılan kompozit malzemenin eğilme dayanımı ve kırılma tokluğunun HA biyomalzemeye göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. HA matris inorganik fiberler ile desteklendiğinde, alümina(Al_2O_3), silisyum karbür(SiC) gibi, çekme geriliminde artış sağlarken, mukavemette düşüşe sebep olduğu gözlemlenmiştir.

Polimer-HA kompozitleri mukavemeti artırırken, kırılma dayanımı azalttıkları için ilgi çeken malzemeler arasında yerini almıştır. Polietilen esaslı HA kompozitler, HA oranı % 40'lara ulaştığında, kompozitin young modülü 8 GPA kadar ulaştığı gözlemlenmiştir. Ancak polietilenin bioinert malzeme olması implant ve kemik dokusu arasındaki bağlanma kuvvetini azalttığı görülmüştür.

Biyomalzemelerin bile geçmişinin çok yakın tarihe dayandığı göz önüne alındığında kompozit biyomalzemelerin daha da geliştirileceği ve bu yönde çalışmaların devam ettiği bilinmektedir [21,22].

1.5. Biyomalzeme-Doku Etkileşimi, Biyouyumluluk ve Biyoışlevsellik

Bir malzemenin biyomalzeme olarak tanımlanabilmesi için genel kabul görmüş bazı özellikleri taşıması gerekmektedir. Genel anlamda bakıldığında, vücuda implante edildiğinde yerine kullanıldığı organ ya da dokunun işlevini canlı dokuya zarar vermeden yerine getirebilmesi olarak tanımlanmıştır. Canlı dokuya herhangi bir etkisi olmayan bir malzemenin aynı zamanda vücut çalışma ortamında uzun süre kararlı şekilde kendini koruyarak işlevini yerine getirmesi beklenmiştir. Canlı vücudu farklı pH değerlerinde, farklı vücut sıvılarını içeren korozif, tekrarlı yüklere sürekli maruz kalan bir mekanizmadır. Bu çalışma şartlarındaki beklentileri karşılayan malzemeler biyouyumlu malzemeler olarak tanımlanmıştır [23].

Metalik, seramik, polimerik, sentetik gibi farklı malzeme gruplarından pek çok biyomalzeme bulunmaktadır. Ancak her malzeme her implantın yapımında uygun değildir. Canlı vücudunda pek çok farklı yapıda organ ve doku bulunması ve her birinin farklı malzeme özelliklerini kullanarak işlevini yerine getirmesi bu tip bir malzeme çeşitliliğine neden olmuştur. Bir malzemenin hedeflenen işlevi yerine getirebilecek kapasitede olmasından belki de daha da önemli bir konu implantın temas ettiği dokular ile etkileşimi olmuştur. Etkileşimde bulunduğu dokuyu öldüren bir implant, biyouyumlu kabul edilemez ve biyoışlevselliğinin olmadığı söylenebilir. Özellikle metaller istenen mekanik özellikleri çok rahat sağlamasına rağmen canlı dokuyla temasında korozyona uğramaları, doku-implant bağının zayıf oluşması nedeniyle genelde yüzeyleri seramikler ile kaplanmaktadır. Buda kompozit biyomalzemelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Her ne kadar malzemelerin biyomalzeme olarak kullanımı çok eski tarihlere dayanıyor olsa da son yüzyılda yaşanan teknolojinin hızlı gelişimiyle farklı bir boyuta taşınmıştır. Bu kadar kısa sürede böylesine bir gelişme gösteren biyomalzeme alanı, çalışmaların ve teknolojik gelişmelerin artmasıyla mevcut sorunlarını da çözerek canlı yaşamını koruyan, kurtaran ya da iyi hale getiren bir noktaya ulaşacağı düşünülmektedir.

2. SERAMİK ESASLI BİYOMALZEMELER

2.1. Oksit Biyoseramik Malzemeler

Oksit biyomalzemelerden vücutta implant olarak kullanım oranı incelendiğinde Al_2O_3 ve ZrO_2 ön planda olduğu görülmüştür. Alümina ve zirkonya biyoinert malzemeler olarak kullanım alanı bulmuştur.

Oksit biyomalzemeler biyoyumlulukları, kimyasal olarak inert olmaları, toksik olmaması, yüksek mukavemet değerleri ve yüksek aşınma dirençleri ile dikkat çekmiştir. Bunun yanında canlı vücudunda uzun süre kalmaları, fiziksel ve kimyasal yapılarını korumaları, dental ve kemik implantlarında tercih sebebi olmalarını sağlamıştır [24].

Alüminanın biyomalzeme olarak % 0,1'den az SiO_2 ve alkali oksitler (genellikle NaO_2) içermesi genel kabul olarak ortaya çıkmıştır. Alümina implant yapımında tek kristalin hali kullanılmıştır. Mono kristalin alümina üzerine alümina tozları biriktirilerek implant yapımı gerçekleştirilir.

Yüksek basma mukavemetleri ve düşük sürtünme özelliği, alüminanın kırılma gibi riskler taşımasına rağmen eklem yerlerinde femur başı olarak kullan alanı bulmasını sağlamıştır [25].

Ayrıca tek kristalin alümina yapısında hata miktarının az sayıda olması, biyoinert özelliğiyle birleşmesi ile implantın kemik ile birleştirilmesinde vida olarak kullanılmasını sağlamıştır [13].

Bir diğer oksit biyoseramik olan zirkonya da yüksek mukavemet, tokluk ve aşınma direnci gibi özellikleriyle kullanım alanı bulmuştur. Ancak zirkonyanın radyoaktif elementler ile birlikte bulunması çeşitli kaynaklarca vurgulanmıştır. Zirkonyanın implantasyonu sırasında yüksek iyonizasyon sebebiyle ışımlar yaparak yumuşak dokuda zararlı etkiler yapabildiği tespit edilmiştir. Ancak detaylı incelemeler sonucunda zirkonya kullanımının canlı yaşamını ya da sağlığını tehdit edebilecek düzeyde zararlı olmadığı literatürde belirtilmiştir [25].

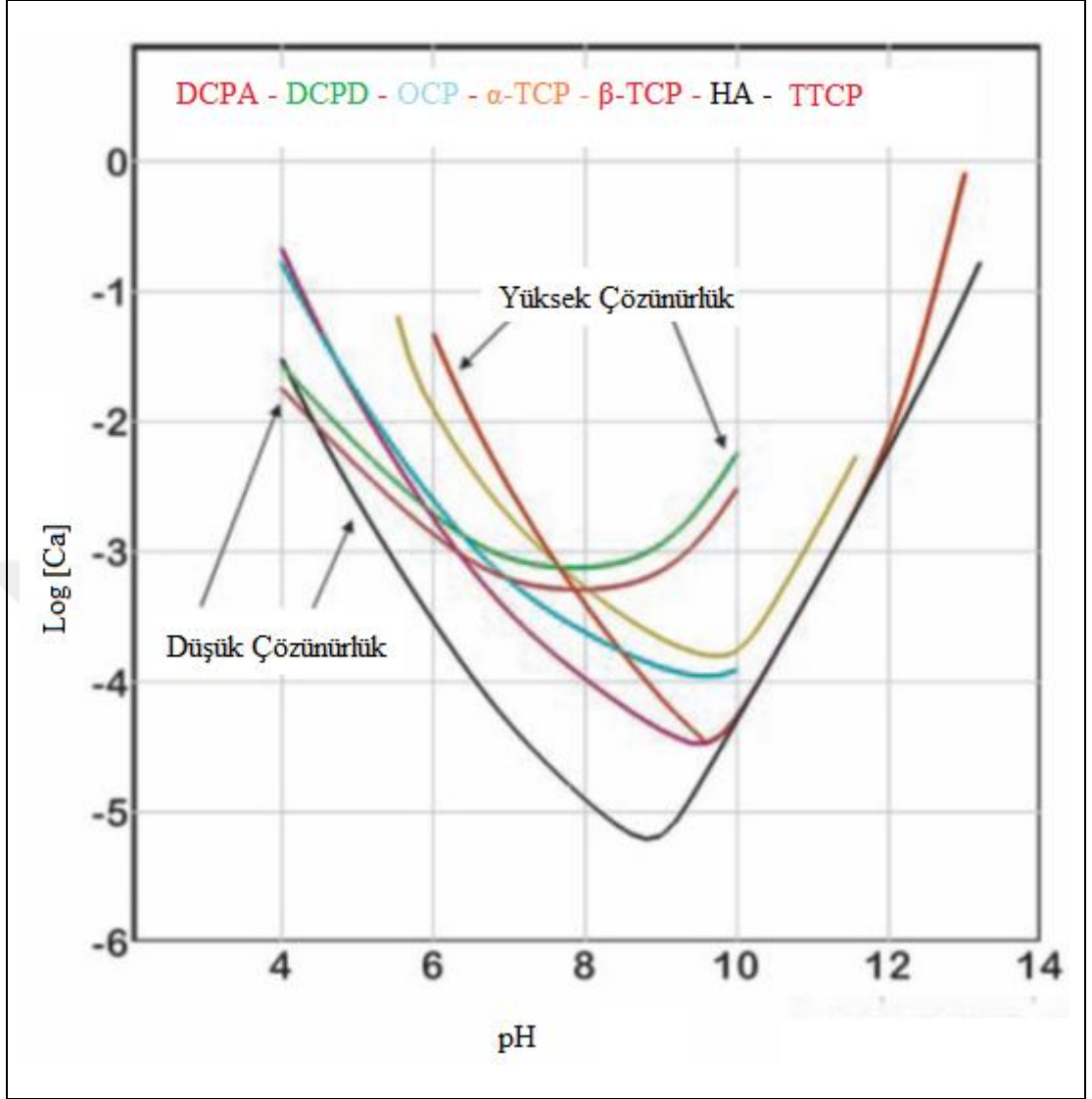
2.2. Ca-Fosfat Esaslı Biyoseramik Malzemeler

Geçtiğimiz yüzyılda ilk olarak 1920'lerin başlarında kalsiyum fosfat seramiklerin kemik onarımı için kullanılabileceğine yönelik akademik çalışmalar paylaşılmıştır. Ancak canlı vücudunda ilk kullanıma yönelik deneyler 1950'lerde (HA) kullanılarak yapıldığı raporlanmıştır. Kendi kendine sertleşen kalsiyum fosfat çimentosunun geliştirilmesi ise 1980'leri bulmuştur [26].

Kemikte yaşanan sorunlar günümüzde hem medikal hem de sosyoekonomik açıdan büyük bir yer tutmaktadır. Yapay olarak üretilen pek çok biyomalzeme ise bu sorunların çözümünde bize yardımcı olmaktadır. Yaşanan gelişmeler ile sağlık sektöründe özellikle kemik onarımlarında, diş sektöründe iyileşme süreleri kısaltılmıştır. Kemiğin inorganik yapısı ile üretilen kalsiyum fosfat seramiklerin yapısının benzer olması bu alandaki en büyük sorunlardan olan biyoyumluluk, toksik etki, emilim, kolay üretim-maliyet, sterilizasyon, gerekli mekanik özellikler gibi parametreleri optimum düzeyde karşılamıştır (Tablo 2.1). Kalsiyum fosfat seramiklerin pH değerine göre çözünürlükleri Şekil 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Kalsiyum fosfat seramikleri kimyasal özellikleri tablosu [26]

Bileşen ismi	Kısaltma	Ca/P oranı	Kimyasal Formül	25 °C emilim (g/L)	25 °C Stabil Çözültide pH Değeri	Yoğunluk (g/cm ³)
Monokalsiyum Fosfat	MPCP	0,5	Ca(H ₂ PO ₄).H ₂ O	18	0 – 2	2,23
Dikalsiyum Fosfat	DCDP	1	CaHPO ₄ .H ₂ O	0,088	2 – 6	2,32
α-Trikalsiyum Fosfat	α-TCP	1,5	α-Ca ₃ PO ₄	0,0025	-	2,86
β-Trikalsiyum Fosfat	β-TCP	1,5	β-Ca ₃ PO ₄	0,0005	-	3,08
Tetrakalsiyum Fosfat	TTCP	2	Ca ₄ (PO ₄) ₂ O	0,0007	-	3,05
Hidroksiapatit	HA	1,67	Ca ₁₀ (HPO ₄) ₆ .(OH) ₂	0,0003	9,5-12	3,16



Şekil 2.1 Kalsiyum fosfat seramikleri pH- Ca çözünürlüğü diyagramı [26]

Kalsiyum fosfat seramikleri farklı kompozisyonlarda çok farklı üretim yöntemleriyle kolayca üretilmektedir. Başlıca kalsiyum fosfat seramiklerinden aşağıda bahsedilmiştir.

2.2.1. Monokalsiyum fosfat (MCP)

Monokalsiyum fosfat monohidrat (MCPM) suda çözünebilir asidik bir yapıdadır. MCPM yüksek asidik ortamda çöktürülerek elde edilmektedir. Asidik özelliğinden dolayı biyouyumlu olmayan MCPM, sağlık sektöründe kendiliğinden sertleşen kemik çimentolarının yapılarında kullanılabilir.

100 °C üzerindeki sıcaklıkta yapısındaki suyu serbest bırakarak anhidroz monokalsiyum fosfat (AMCP) formuna dönüşmektedir. AMCP formundaki kalsiyum fosfat aşırı hidroskopik özellikte olmasından dolayı kullanım alanı bulunmamaktadır [27].

2.2.2. Dikalsiyum fosfat (DCP)

Dikalsiyum fosfat dihidrat veya kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat (DCDH) $pH \leq 6,5$ olduğu durumda sulu çözülden kristalize edilerek elde edilmektedir. 80 °C üzerindeki sıcaklıklarda anhidroz dikalsiyum fosfata dönüştüğü belirtilmiştir. $CaPO_4$ birbirine paralel bağlı zincir yapılardan oluşurken bu paralel yapılarda birbirine su molekülleri ile bağlanmıştır. DCDH biyolojik olarak çok önemli bir mineraldir. Özellikle dental uygulamalarda kullanılabileceği gibi, orta diş yeniden yapılandırılmasında kalsiyum fosfat çimentosu olarak kullanılmıştır. Biomineralizasyon çalışmalarında da model sistem olarak alınmıştır. Üretimi sırasında solüsyondan tabak şeklinde ilginç bir büyüme morfolojisi gösterdiği tespit edilmiştir [28-30]

2.2.3. Alfa-trikalsiyum fosfat (α -TCP)

Alfa-trikalsiyum fosfat (α -TCP) aynı kimyasal kompozisyona sahip olduğu beta-trikalsiyum fosfatın (β -TCP) yaklaşık 1125 °C'de ısı işleminin sonucu ortaya çıkan yüksek sıcaklık formu olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında 800 – 1000 °C de silisyum ile stabilize edilerek de üretimi gerçekleştirilebilmiştir. α -TCP oda sıcaklığında yarı kararlı olarak tutulabilir ancak iyonik değişimlerden çok kolay etkilenen bir formda olduğu belirtilmiştir.

β -TCP ile α -TCP biyoyumlu iki kalsiyum fosfat seramiği olmaları yanında farklı oldukları kısım yapıları ve çözünürlükleri olduğu belirtilmiştir. α -TCP sulu çözeltilerde daha aktif davranış göstermesinin yanında, daha yüksek özgül enerjiye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca diğer kalsiyum fosfat seramik karışımlarında kolayca hidrolize uğradığı belirtilmiştir.

α -TCP genellikle ince taneli kalsiyum fosfat çimentosu hazırlamada kullanıldığı bilinmektedir. Bunun yanında yapay kemik yerine kullanılabilecek gözenekli seramik iskeletlerin yapımında da kullanım alanı bulunmaktadır [31-33].

2.2.4. Beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP)

β -TCP 800 °C üzerindeki sıcaklıklarda kalsiyum açısından yetersiz hidroksiapatitin termal ayrışması sonucu ya da asidik kalsiyum ortofosfatın katı faz reaksiyonu ile üretilmiştir. β -TCP sıvı çözeltiden çöktürme yöntemiyle elde edilememektedir. β -TCP kemik külü olarak da adlandırılmıştır.

Farklı hayvanlar üzerinde yapılan incelemelerde β -TCP kullanılarak yapılan kemik iyileştirme çalışmalarında güzel sonuçlar elde edilmiştir. 8 hafta gibi kısa bir sürede mevcut kemiğin β -TCP içine doğru büyüdüğü görülmüştür. Ayrıca kas dokusu gibi farklı dokularında poröz β -TCP dokuya bağlandığı belirlenmiştir.

Bunun yanında çift faz olarak β -TCP-HA kullanılarak yapılan uygulamalarda daha iyi sonuçlar elde edilmiş olup daha başarılı olunmuştur [27,31-36].

2.2.5. Tetrakalsiyum fosfat (TTCP)

Yapılan incelemelerde tetrakalsiyum fosfatın (TTCP) vücut pH değerinde emilim oranının hidroksiapatite göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.1). Ancak laboratuvar incelemelerinde rastsal olarak TTCP ve DCP karışımı çamur halinde bırakıldığında birkaç saat içinde serleştiği görülmüştür. TTCP-DCP karışımı kendiliğinde sertleşen kemik çimentosunda kullanılarak verimli sonuçlar elde edilmiş olup aktif olarak kullanıma sunulmuştur [31,32].

2.2.6. Amorf kalsiyum fosfat (ACP)

Amorf kalsiyum fosfat (ACP), kalsiyum ortofosfatın sulu çözeltilerindeki geçiş fazı olarak ortaya çıkmıştır. Genellikle kalsiyum ve ortofosfat iyonları içeren çözeltilerin hızlı şekilde karıştırılması sonucu çökelti olarak ortaya çıkmaktadır. Hidroksiapatite göre daha düşük yüzey enerjisine sahip olduğundan dolayı, ilk olarak çökelen yapıdır. Özellikle yüksek pH ve düşük sıcaklıklarda Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonu artışıyla çökelti içindeki amorf yapı arttığı gözlemlenmiştir. ACP'nin çözelti içindeki stabilitesi moleküllerin oranlarına, eklenen iyon miktarına, pH, iyonikliğe ve sıcaklığa bağlılık gösterdiği tespit edilmiştir [26,27].

Biyolojik olarak kullanılan ACP genellikle yapısında Na, Mg gibi empürite iyonları bulundurduğu gözlemlenmiştir. Kullanım alanı olarak yumuşak dokularda (kalp

kapakçığı, böbrek rahatsızlıkları) gibi alanlarda kullanılmıştır. Ayrıca kemik çimentosu ve diş dolgu maddesi olarak da kullanım alanı sunmuştur. Polimerle kullanılarak yapılan kompozit malzemeleri dişçilik ve ameliyat alanlarında kullanılmıştır. Ayrıca ACP ilaç sanayinde inert dolgu malzemesi olarak da kullanım alanı sunmuştur [27,37].

2.2.7. Hidroksiapatit (HA)

HA $\{Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2\}$ biyouyumlu, toksik ve alerjik olmayan, insan vücudundaki kemik yapısıyla aynı, inorganik bir malzeme olarak tanımlanmıştır. Kemik inorganik yapısında doğal yollar ile oluşan HA, sentetik olarak da pek çok yöntem ile üretilmiştir. Bu ürünler biyomalzeme olarak özellikle kemik ve diş iyileştirme ve implantasyonunda kullanım alanı edinmiştir. Başlıca kullanım alanları arasında dolgu malzemesi, implant, kaplama gibi işlemler olduğu görülmüştür. Diğer biyomalzemeler ile karşılaştırıldığında, canlı dokuda sert kemik dokusu yerine implante edildiğinde biyouyumluluğu, biyoaktivitesi, düşük çözünme miktarı, gelişen kemik implant üzerine yüksek tutunma özellikleri gibi pozitif yönleriyle dikkat çeken bir biyoseramik malzeme olduğu görülmüştür [35-42].

Ancak kaybedilen kemik ya da diş yerine direk HA biyomalzemesinden yapılan implant kullanımı tercih edilmemektedir. Bu durumun en önemli sebebi düşük mukavemetinden dolayı, yük taşıma kapasitesinin düşük olması gösterilmiştir. Yapılan pek çok çalışma yük taşıma kapasitesi sorunu dışında en uygun malzeme olan HA'nın mukavemetini artırarak kullanım şartlarını rahatlamaya yöneliktir [37].

HA diğer biyoseramikler ile karşılaştırıldığında pH değerinin 4,2'den yüksek olduğu çözeltilerde en kararlı malzeme olarak tespit edilmiştir [40].

3. CA-PO₄ ESASLI BİYOSERAMİK TOZLARIN ÜRETİMİ

Ca-PO₄ esaslı seramikler, kemiğin inorganik kısmı ile çok uyumlu olmaları sebebiyle, biyomalzeme olarak çok geniş bir kullanım alanı oluşturduğu yukarıda detaylı şekilde anlatılmıştır. Ancak diğer teknolojik gelişmelerin yanında Ca-PO₄ esaslı seramiklerin geniş bir kullanım alanı bulmasının başlıca sebepleri arasında kolay üretim teknikleri olması bulunmaktadır. Çok temel laboratuvar ortamlarında kolay düzenekler ve ulaşılabilir malzemeler kullanılarak üretim gerçekleştirilebileceği gibi, daha pahalı yöntemler kullanılarak farklı özelliklere sahip tozlar üretilebilmektedir. Üretim yöntemlerinden başlıca kullanılanları aşağıda paylaşılmıştır.

Kullanılan üretim metoduna ve proses parametrelerine bağlı olarak partikül boyutu ve şekli, tane morfolojisi, spesifik yüzey alanı (SSA), stokiometri ve kristalinite oranı değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir [43,44].

HA üretim yöntemlerine bakıldığında katı hal reaksiyonu ve sıvı solüsyondan üretim tekniklerinin yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür. Katı hal reaksiyonlarında yüksek sıcaklık, kristal halde ve saf toz üretiminde avantaj sağlamıştır. Ancak bu yöntemde kaba partikül boyutu ve düzensiz tane morfolojisi gözlemlenmiştir. Sıvı solüsyondan üretim tekniklerinde ise nano boyutlu tozlar elde edilmiştir. Bu yöntemlerde partikül boyutu ve morfolojisi kontrol edilebilmiştir. Ancak düşük tepkime sıcaklıkları sebebiyle tozların kristalinitesinin düşük olduğu ve katkı malzemelerinden gelen kontaminasyonların olduğu tespit edilmiştir [45].

Kullanılan tüm üretim yöntemlerinde hedef istenen malzeme özelliklerinde ürün üretmektir. Bu özellikler yüksek spesifik yüzey alanı, ince tane yapısı ve aglomerelerde homojen boyut dağılımı olarak özetlenmiştir [46].

3.1. Çöktürme Yöntemiyle Üretim

Bu yöntem ilk olarak 1976 yılında Jarcho ve diğerleri tarafından denenmiştir. Yaptıkları çalışmalar sonunda yoğun polikristalin hidroksiapatit üretmeyi başarmışlardır.

Sonraki yıllarda farklı araştırmacılar bu yöntem üzerinde çalışmaya devam ederek yöntem geliştirilmiştir.

Çöktürme yöntemiyle Ca-PO₄ esaslı biyoseramik malzeme sentezi tüm üretim yöntemleri arasında en uygulanabilir yöntem olarak göze çarpmıştır. Bu yöntemde en dikkat çeken etkenler; kolay deney düzeneği, düşük çalışma sıcaklıkları, yüksek saflıkta ürün ve ucuz ekipman olarak gösterilmiştir.

Çöktürme yönteminde ürün kalitesine etki eden başlıca parametreler başlangıç malzemeleri, pH, karıştırma hızı, sıcaklık gibi etkenlerden oluştuğu belirtilmiştir.

Çöktürme yönteminde Ca kaynağı (örneğin: Ca(NO₃)₂.4H₂O) ve PO₄ kaynağı, ör; (NH₄)₂HPO₄) saf suda çözeltiliye alınmıştır. Her iki çözeltilinin pH değerini bazik bir solvent yardımıyla, ör; (NH₄OH) ile yaklaşık 11 seviyesine ayarlanmıştır. İki çözelti birbirine yavaşça eklenirken aynı zamanda karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Her iki çözelti tamamen birbirine eklendikten sonra karıştırma işlemi bir süre daha devam ettirilmiştir. Bu süreçte çözeltiliye bir miktar ısı da verilebilmektedir. Jel kıvamına gelen çözelti saf su ile iyice yıkandıktan sonra filtre kağından geçirilmiştir. Tamamen kurutulmuş seramik toz farklı sıcaklıklarda ve sürelerde kalsine edildikten sonra kristalin şekilde elde edilmiştir [46-48].

3.2. Mikroemülsiyon Çöktürme Yöntemiyle Üretim

Mikroemülsiyon çöktürme yöntemi metal, oksit, sülfür, karbonat, süperiletken ve son zamanlarda biyomalzemelerin nano partiküller şeklinde üretiminde kullanılmıştır. Ca ve PO₄ kaynağını oluşturan iki emülsiyon bu üretim tekniğinde kullanılmıştır. Her bir emülsiyon 5 – 20 nm boyutlarındaki saydam damlacıklardan oluşturulmuştur. Ca ve PO₄ esaslı malzemeler yağ tanecikleri içinde hapsedildikten sonra, su içerisine alınmıştır. İki emülsiyon birbirine eklenmesiyle reaksiyon başlatılmış olup, her bir damlacık kendi içinde reaksiyona girerek nano taneleri oluşturmuştur.

Mikroemülsiyon yönteminin kullanım amacı öncelikle partikül boyutu ve morfolojinin kontrol edilebilir olmasıdır. Geleneksel çöktürme ile üretim yöntemlerinde toz üretimi sonrasında uygulanan yüksek sıcaklıktaki işlemlerde, daha kaba taneli yapılar oluşturulmuştur. Bu durumda uygulamada dezavantajlar oluşturmuştur.

Normal hidrotermal yöntemler ile üretilen tozlarda ise aglomerasyonlar gözlemlenmesi ile birlikte partikül boyutu dağılımının homojen olmadığı belirlenmiştir.

Bu proses de kullanılan yağ-su karışımına göre oluşan tanelerin morfolojileri de kontrol edilebilmiştir. Bu şekiller nanofiber ve iğne şeklinde nanoçubuklar olarak belirtilmiştir [49,50].

Carlos ve diğerleri yaptıkları çalışmada mikroemülsiyon yöntemi kullanılarak, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ve setiltrimetilamonyum bromit/tolüen/n-butanol/su, hidrotermal koşullar altında nona HA toz üretimi gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada partikül boyutunun deney parametreleri değiştirilerek (yüzey aktifleştirici, su oranı gibi, 60 – 105 nm aralığında değiştirilebildiği tespit edilmiştir [51].

3.3. Sol-Jel Yöntemiyle Üretim

Sol-Jel yöntemi CaP seramikleri üretiminde farklı hammaddeler kullanılarak üretim yapılabilmesi konusunda fırsat sunmuştur. Sol-gel yönteminde Ca ve P içerikli giriş malzemeleri, moleküler düzeyde karışıma olanak sağlaması ile diğer konvensiyonel üretim yöntemlerine göre kimyasal homojenizasyonun sağlanması konusunda avantaj sağlamıştır [52].

Sol-Jel yönteminde Ca ve P kaynağı hammaddeler etanol, su, yapay vücut sıvısı gibi sıvılara eklenerek çözeltiler oluşturulmuştur. Her iki çözelti birbirine eklendikten sonra çözelti sıcaklığı yaklaşık 60-100 °C aralığına getirilerek karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Sol-Jel yönteminde elde edilen toz nano boyutlarda olmasının yanında kristal yapıda olmadığı görülmüştür. Bu sebeple sinterleme prosesi bu yöntemin bir diğer adımıdır. Yapılan çalışmalarda farklı sıcaklıklarda sinterleme denemeleri yapılmıştır. Sinterleme sıcaklığı, süresi tozun morfolojisini ve faz yapısını etkileyen parametreler olarak belirlenmiştir. Özellikle tozun porozite miktarı implant olarak kullanımı aşamasında en önemli parametrelerden biri olarak görülmüştür. Vücutta organik ve inorganik yapılar bu porozitelere tutunarak birleşmeyi sağladığı görülmüştür.

Sol-Jel yönteminin en büyük avantajlarından biri de üretilen HA tozun yüksek saflıkta olması olarak gösterilmiştir. Bunun yanında sinterleme sonrası yüksek kristalinite oranı, nano boyutlu toz, yüksek aktivasyonu olarak belirtilmiştir. Dezavantajları incelendiğinde ise hammadde pahalılığı ve mikroemülsiyon yönteminin tam tersi olan düşük homojenizasyon gösterilmiştir [52-56].

Yapılan bir incelemede elde edilen tozun sinterleme öncesinde tane boyutunun 10 nm ve altında olduğu ölçülmüştür. 900 °C'de yapılan sinterleme işlemi sonrasında ise partikül boyutunun yaklaşık 100 nm seviyesine çıktığı gözlemlenmiştir.

100 nm büyüklüğünde tanelere sahip, yüksek saflıktaki kristalin HA özellikle kaplama alanında olmak üzere, kaliteli bir ürün olarak kullanım alanı bulmuştur [54].

3.4. Plazma Sprey Yöntemiyle Üretim

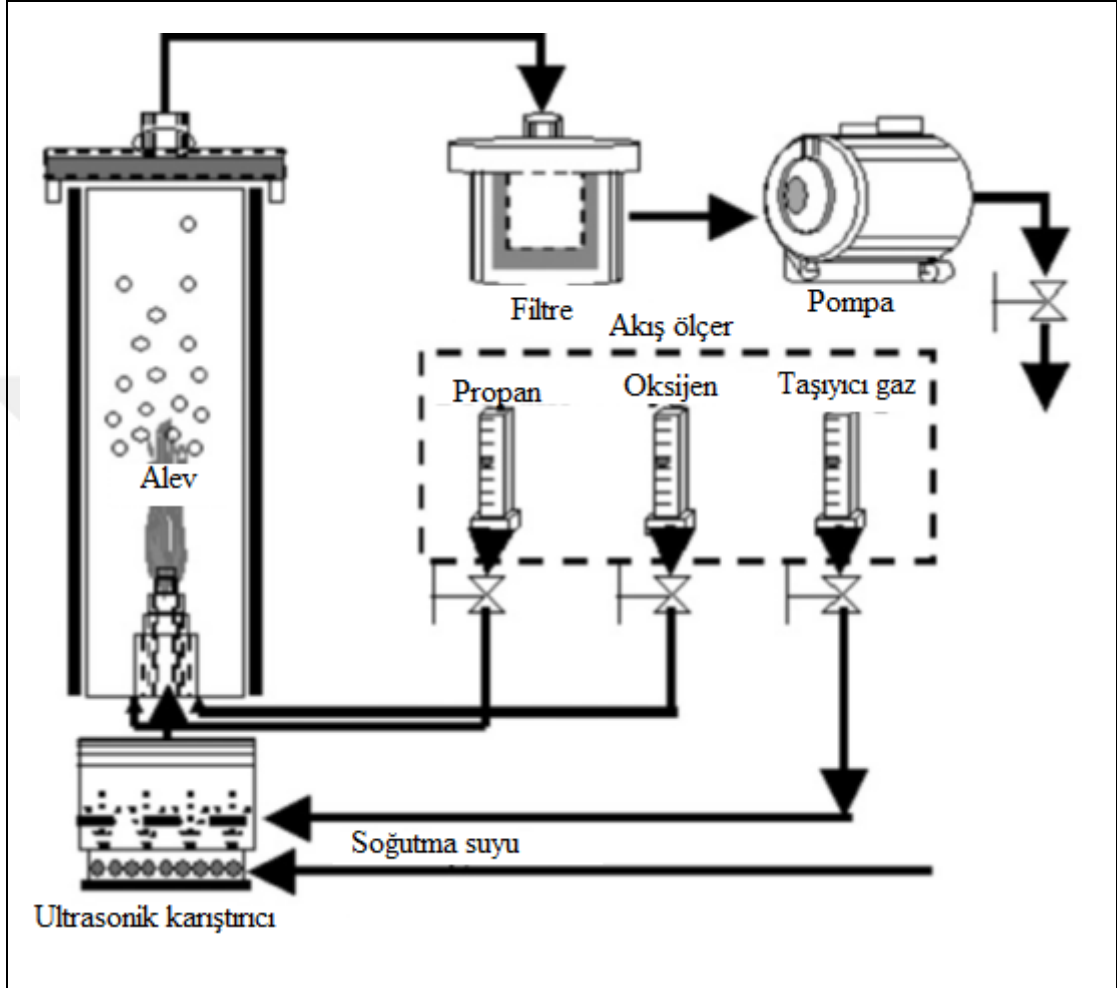
Plazma sprej yöntemi genel olarak implant kaplamalarında kullanılan bir metod olarak karşımıza çıkmıştır. İşlem sırasında HA ergitilip çok hızlı bir şekilde yüzeye gönderilerek kaplama yapılmıştır. Bu sebeple 6000 – 10 000 °C seviyelerine çıkabildiği rapor edilmiştir. İmplant yüzeyine gelen seramiklerin aynı şekilde çok hızlı şekilde soğuduğu belirtilmiştir. Yüksek sıcaklıklar ve işlemin hızlı olması sebebiyle proses kontrolünde güçlük çekildiği belirtilmiştir. Bazı araştırma sonuçlarında HA soğuma sırasında farklı fazlara da dönüştüğü tespit edilmiştir. Bu fazlar tetrakalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat, kalsiyum oksit ve amorf kalsiyum fosfat olarak tanımlanmıştır. Soğuma hızında dolaylı oluşabilecek çatlaklar da bazı uygulamalarda gözlemlenmiş olup implantın kalitesini düşürdüğü belirtilmiştir [52].

3.5. Sprej Proliz Yöntemiyle Üretim

Sprej proliz yöntemi HA toz üretiminde elde edilmek istenen özelliklerin kontrollü şekilde elde edilebildiği bir yöntem olarak ele alınmıştır. Üretilen tozların kompozisyonlarının ve morfolojilerinin kontrol edilebilmesinin bu yöntem ile mümkün olduğu belirtilmiştir.

Alev sprej proliz yönteminde alev sıcaklığı ve tozun alev içinde kalma süresi toz karakteristiğini belirlemede en büyük etkiye sahip değişkenler olduğu belirtilmiştir. Bu değişkenlerin çeşitli yakıtlar ve oksitleyicilerin akış oranını değiştirerek kontrol altına alınabileceği deneyler ile ortaya konmuştur. Bu yöntemin bir diğer avantajı ise

büyük miktarlarda nano boyutlu HA tozun kolayca üretilmesi olarak gösterilmiştir. Alev sprej proliz yöntemi üretim şeması Şekil 3.1’de gösterilmiştir [45].



Şekil 3.1. Alev sprej proliz yöntemi üretim şeması [45]

3.6. Glisin-Nitrat Yanma (Combustion) Yöntemiyle Üretim

HA tozlarının giriş malzemelerini çözeltiliye alarak üretilmesi kullanılan bir diğer yaygın üretim yöntemidir. HA malzemesinin pH değerinin 4.2 ‘nin üzerinde olduğu ortamlarda çözünürlüğünün en az, kararlılığının ise en fazla olan CaP seramiği olduğu yukarıda belirtilmiştir. HA sentezleme prosesinde ortamın nötr yada asidik olmasının tepkimeyi daha karışık ve zor hale getirdiği deneylerde gözlemlenmiştir.

Glisin-Nitrat yanma yöntemiyle HA toz sentezinde Ca ve PO₄ kaynağı giriş malzemeleri genel olarak saf su ile çözeltiliye alınmıştır. Ancak son çalışmalarda saf su yerine yapay vücut sıvısı da kullanıldığı görülmüştür.

Yanma prosesi ilk olarak α -alümina üretiminde denenmiş olup daha sonra LaCrO_3 , $\text{YBa}_2\text{Cu}_4\text{O}_8$ gibi malzemelerin sentezinde kullanılmıştır. Son dönemlerde hem hızlı bir proses olması hem de enerji tasarrufu sağlaması avantajları göz önünde bulundurularak HA sentezinde de kullanılmaya başlanmıştır [40].

Glisin-Nitrat yanma yönteminde Ca ve HPO_4 kaynağını oluşturan malzemeler Ca/P oranı hesabı yapılarak çözeltiye alınır. Karıştırma işlemi yapılarak çözeltinin homojen olması sağlanır. Yanma olayını gerçekleştirmek amacıyla genel olarak üre ya da glisin kullanıldığı bilinmektedir. Çözeltilerin homojenizasyonu sağlandıktan sonra iki çözelti birbirine eklenmiştir. Isıtıcı kullanılarak çözelti ısıtılmıştır. Sıcaklık seviyesi arttığında çözeltiye eklenen yanıcı madde alev alarak anlık olarak ısıyı bölgesel yükseltmiş ve bu şekilde kristalin HA tozlar elde edilmiştir.

Proses şartlarına göre farklı morfolojilerde, nano boyutlu partiküller elde edilebilmiştir. Aynı zamanda kristalin ve saflığı yüksek ürün elde edilmiştir. Bu yöntem kullanılarak HA-TCP çift fazlı kristalin tozların üretimi de yapılabilmektedir [40].

4. MALZEME VE YÖNTEM

Bu çalışmada farklı kalsiyum (Ca) / fosfor (P) ve glisin ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) oranları kullanılarak nano boyutlu HA $\{\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\}$ toz üretimi için Glisin-Nitrat yanma (Combustion) yöntemi kullanılmıştır. Glisin-Nitrat yanma yöntemiyle üretilen toz numunelerinden bazıları kalsine edilmiş, bazı numuneler ise kalsine edilmemiştir. Ca/P oranı, yanmayı gerçekleştiren glisin oranı ve glisine ek olarak üre ($\text{N}_2\text{H}_4\text{CO}$) kullanımı, üretilen tozların kalsine edilip edilmemesi değişkenler olarak kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda üretilen 10 farklı toz numunesine ilişkin deney koşulları Tablo 4.1’de paylaşılmıştır. Yapılan ilk 9 deney ve analiz sonucunda elde edilen veriler ışığında 6 nolu deney koşullarında, tek fark olarak patlatma öncesi çözelti filtre kağıdından geçirilerek 10* nolu deney gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.1. Glisin-Nitrat yanma yöntemiyle üretilen toz numuneleri deney koşulları

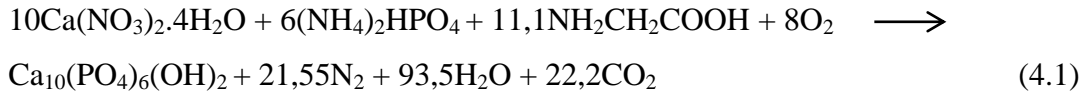
Deney numarası	Ca/P oranı	Yakıt oranı (Ca/Glisin – glisin+üre)	Kalsinasyon (800°C’de)
1	1,60	Glisin 1,50	Yapıldı
2	1,60	Glisin 1,60	Yapılmadı
3	1,65	Glisin 1,50	Yapıldı
4	1,65	Glisin+üre 1,50	Yapıldı
5	1,65	Glisin 1,60	Yapılmadı
6	1,65	Glisin1,60	Yapıldı
7	1,65	Glisin 1,40	Yapıldı
8	1,70	Glisin 1,60	Yapıldı
9	1,75	Glisin 1,60	Yapıldı
10*	1,65	Glisin 1,60	Yapıldı

4.1. Kullanılan Hammaddeler, Kimyasallar

HA nano toz üretimi için Ca ve PO₄ kaynağı olarak sırasıyla kalsiyum nitrat tetra hidrat {Ca(NO₃)₂.4H₂O} ve diamonyum fosfat {(NH₄)₂HPO₄} kullanılmıştır. Çözeltiye alınan giriş malzemeleri karıştırıldıktan sonra sodyum hidroksit (NaOH) ilave edilmiştir. Çözeltideki iyonların homojen karışımı için ortamın bazik hale getirilmiştir. Çözelti karıştırıldıktan sonra ortam tekrar asidik yapılmak için (HNO₃) ilavesi gerçekleştirilmiştir. Ortamın asidik yapılması yanma prosesinde verimliliği arttırmaktadır. Son olarak düşük sıcaklıkta yanma olayının gerçekleşmesi amacıyla glisin ilavesi yapılmıştır. Yapılan deneylerden bir tanesinde yanıcı olarak glisin ve üre karışımı kullanılmıştır. 10 numaralı numune ise toz üretimi gerçekleştirildikten sonra saf su ile yıkanarak filtre kağıdından geçirilmiştir.

4.2. Ca-PO₄ Esaslı Nano Seramik Tozların Glisin-Nitrat Yöntemiyle Üretimi

Ca-PO₄ esaslı nano seramik toz üretiminde hammadde olarak kullanılacak malzemelerin üretiminde Denklem (4.1) kullanılmıştır. Denklem yardımıyla yapılan hesaplamalardan Tablo 4.1’de belirtilen Ca/P oranları ve glisin oranları ağırlık olarak belirlenmiş ve tartılmıştır.

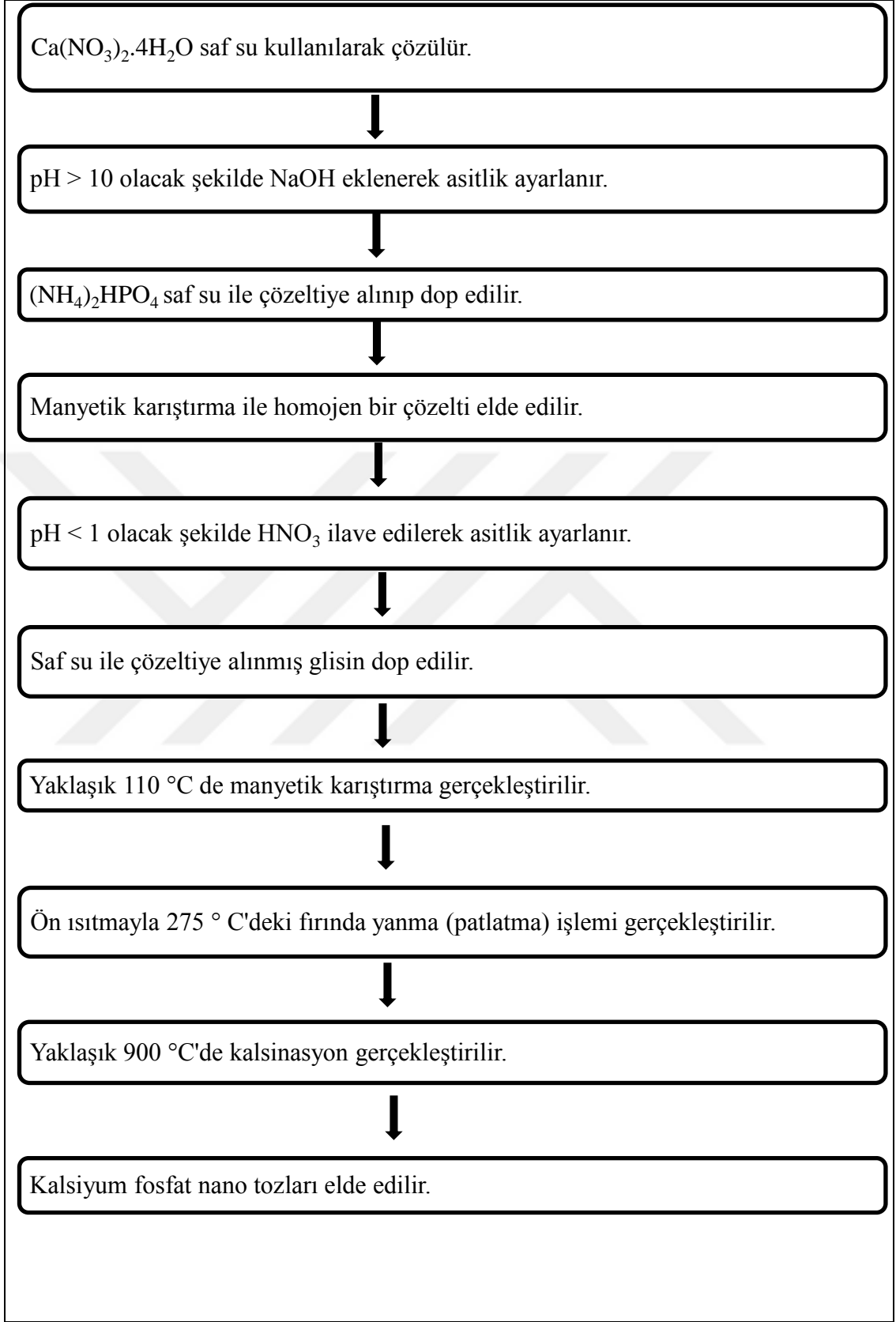


Yapılan deneysel çalışmada ilk olarak Ca(NO₃)₂.4H₂O, (NH₄)₂HPO₄, NH₂CH₂COOH oda sıcaklığında ayrı kaplarda saf su ile çözeltiye alınmıştır. Ca(NO₃)₂.4H₂O çözeltisine pH>10 olana kadar NaOH ilavesi yapılmıştır. NaOH ilavesi sırasında çözelti manyetik karıştırıcıyla karıştırılmıştır. Ortamın bazik olmasıyla birlikte çözelti beyaz bir renk almıştır. Homojenizasyon sağlandıktan sonra (NH₄)₂HPO₄ çözeltisi, Ca(NO₃)₂.4H₂O çözeltisine eklenmiştir. Bu işlem sırasında manyetik karıştırma devam etmektedir. Çözeltilerin birbirine eklenme işlemi yavaş yavaş gerçekleştirilmiştir. Çözeltilerin homojen karışımı sağlanması amacıyla en az 3 saat manyetik karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Homojenizasyon sağlandıktan sonra pH<1 olana kadar HNO₃ ilavesi manyetik karıştırma ile birlikte gerçekleştirilmiştir. Çözelti ortamı asidik hale geldiğinde beyaz renkli çözelti, saydam hale geçmiştir. Karıştırılan iki çözeltiye yavaşça NH₂CH₂COOH çözeltisi de eklenmiştir. Elde edilen çözelti sürekli manyetik karıştırma sağlanarak 110 °C’ye

ısıtılmıştır. Çözeltideki su buharlaştırılarak yoğun, jelimsi yapı üretilmiştir. Jelimsi malzeme özel üretim patlatma kabına yerleştirilmiştir. Önceden 275 °C'ye ısıtılmış Binder marka etüvde yanma (patlatma) prosesi patlatma kabında (Şekil 4.1) gerçekleştirilmiştir. Jelin yapısında kalan su miktarına göre belirli bir süre sonra yanma (patlama) olayı gerçekleşmiştir. Yapılan toplam 9 deneyden 2 tanesinden elde tozlar kalsine edilmeden incelenmiştir. Kalan 7 deneyden elde edilen tozlar ise 800 °C'de kalsine edilerek incelenmiştir. Gerçekleştirilen deneye ait takip edilen adımlar grafiksel olarak Şekil 4.2'de paylaşılmıştır.



Şekil 4.1. Yanma (patlatma) prosesinin gerçekleştirildiği patlatma kabı



Şekil 4.2. Glisin-nitrat yöntemiyle kalsiyum fosfat seramiği üretim şeması

4.3. Malzeme Karakterizasyonu

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen malzemeler, farklı analiz yöntemleriyle incelenmiştir. Yapılan analizler aşağıda belirtilmiştir.

4.3.1. Tarama elektron mikroskopunda (SEM) mikroyapı analizi

Deneysel sonucu elde edilen tozların partikül boyutu, şekli, morfolojisi ve kompozisyonu Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ve Enerji Dağılım Spektroskopisi (EDS) kullanılarak analiz edilmiştir. Yapılan SEM incelemesinde Philips XL30 SFEG marka cihaz kullanılarak, 15keV enerjiye sahip primer elektronların numune yüzeyine çarpması sonucu elde edilen ikincil elektronlar kullanılarak görüntüler kaydedilmiştir.

4.3.2. X-Işınları difraksiyonu (XRD) ile kristal yapı ve bileşim tayini

Üretilen tozların kristal yapı analizleri Rigaku Dmax 2200 Difraktometre ile $2\theta = 10-80^\circ$ arasında dalga boyu $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ olan olan Cu K α ışınması kullanılarak oda sıcaklığında yapılmıştır. Kullanılan XRD cihazı Şekil 4.3'de paylaşılmıştır.

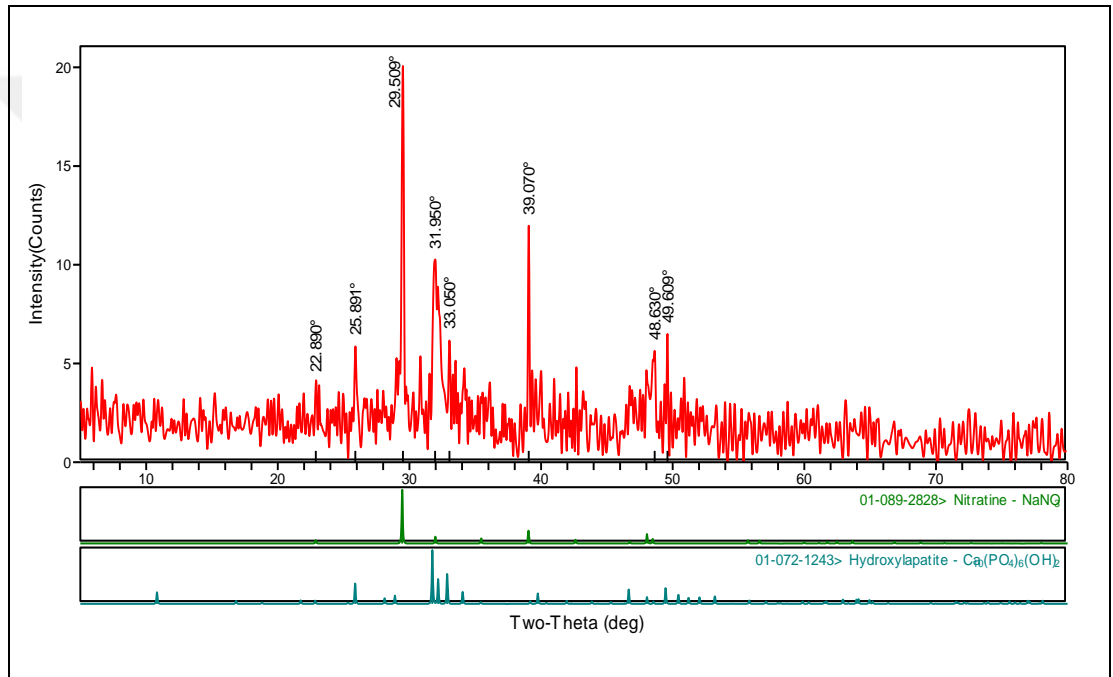


Şekil 4.3. Rigaku Dmax 2200 Difraktometre

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

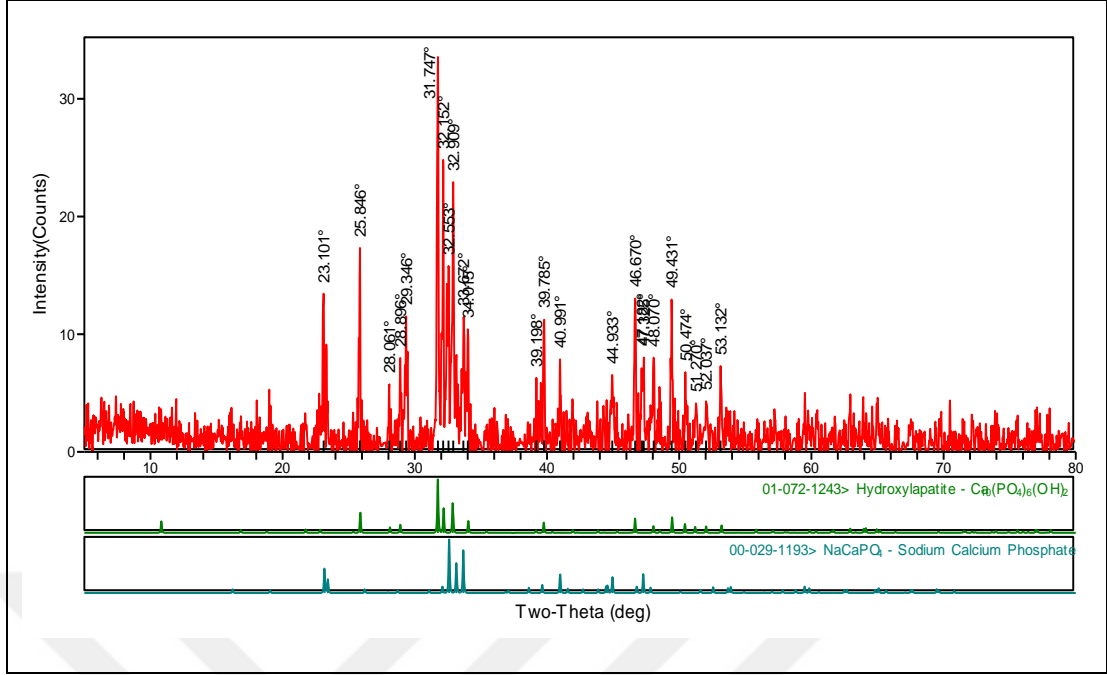
5.1. Tozların Kristal Yapısının ve Kimyasal Bileşiminin Tayin Edilmesi

Üretilen tozların XRD analiz sonuçları aşağıda karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Farklı denemelerin tamamında kristalin hidroksiapatit üretimi gerçekleştirilmiştir. İlk 9 denemeye ait XRD detay analiz sonuçlar Şekil 5.1 – 5.9’da verilmiştir.



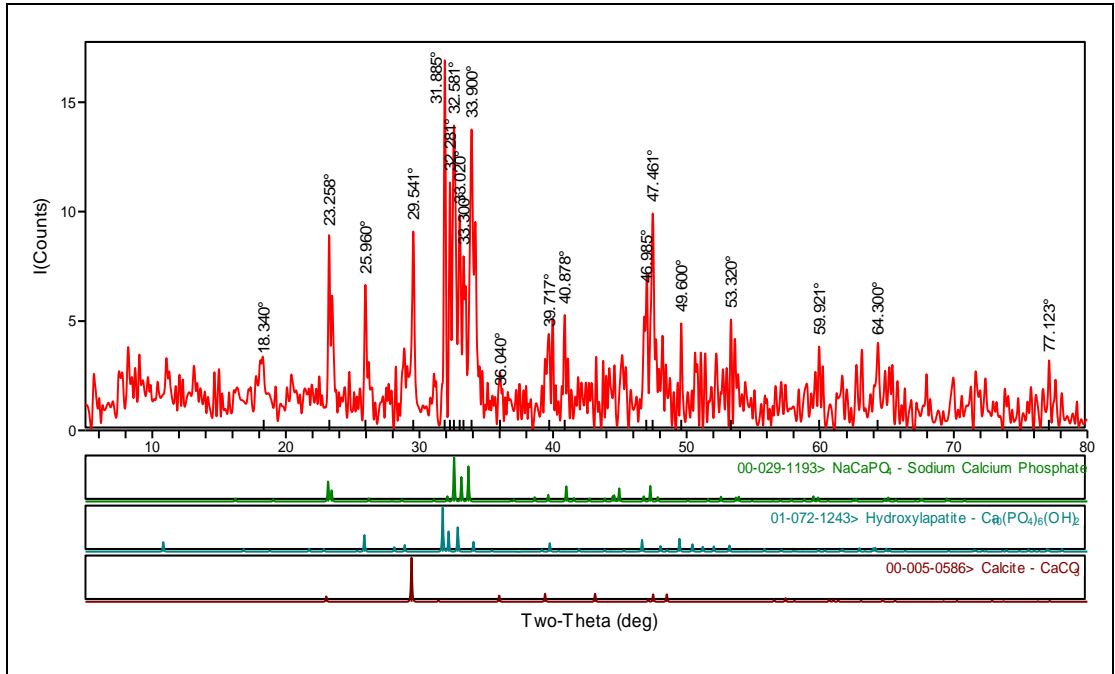
Şekil 5.1. 1 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

XRD pikleri incelendiğinde yapıda sodyum nitrat (NaNO₃) ve HA bulunduğu görülmektedir. Pik şiddetlerinin nispeten düşük olduğu ancak HA'nin kristalin yapıda olduğu görülmektedir.



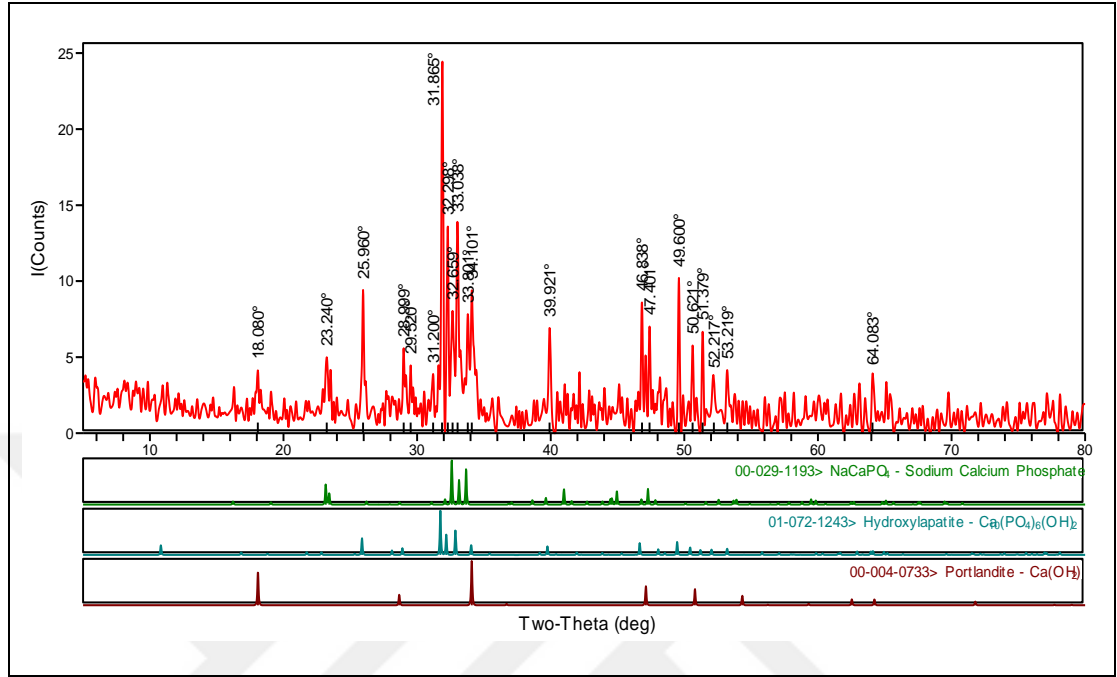
Şekil 5.2. 2 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

Glisin oranı artırılarak yapılan deneyde 1 nolu numuneye göre NaNO_3 yerine sodyum kalsiyum fosfat (NaCaPO_4) tespit edilmiştir. HA oranının ve kristalinitenin arttığı görülmektedir (Şekil 5-2).



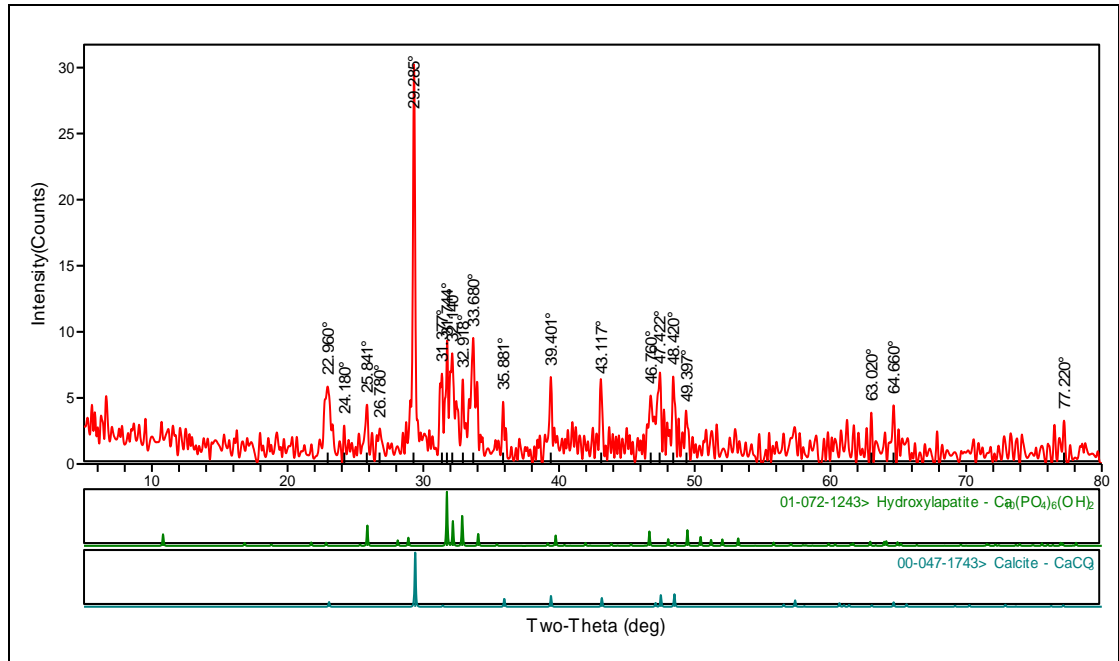
Şekil 5.3. 3 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

1nolu deneye göre sadece Ca/P oranı 1,65 olarak ayarlanıp yapılan deney sonucunda yapıda NaCaPO_4 , kalsit (CaCO_3) ve HA olduğu görülmektedir (Şekil 5-3).



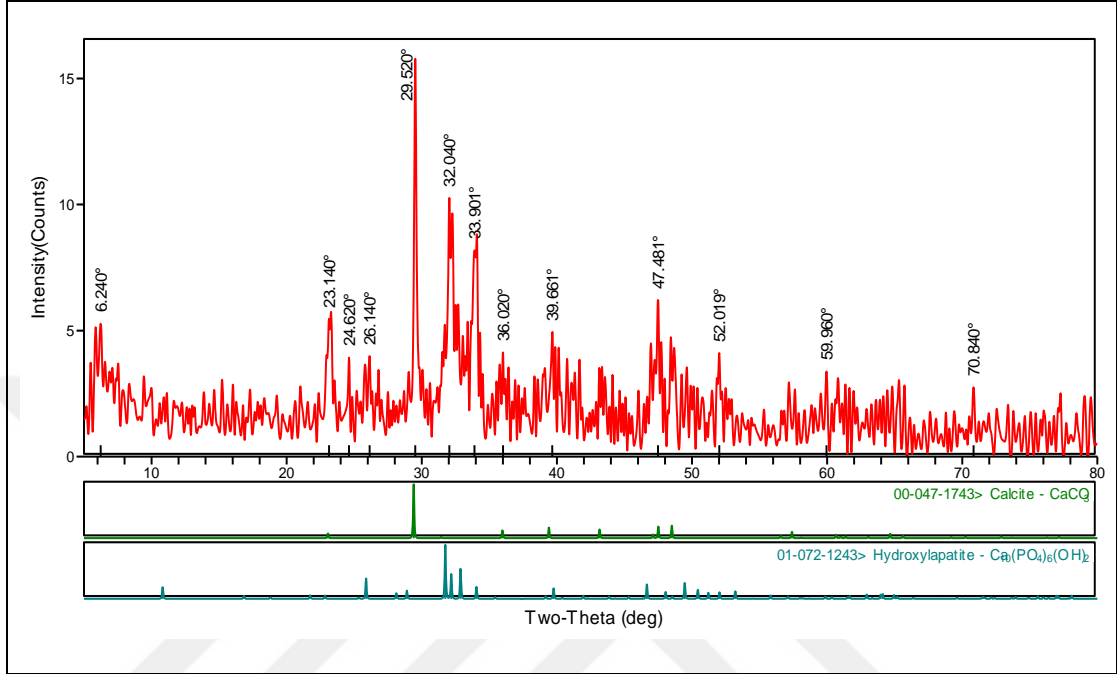
Şekil 5.4. 4 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

Yakıt olarak glisin ve ürenin birlikte kullanıldığı deneme sonucu elde edilen tozlarda NaCaPO_4 ve HA yanında portlandit $\{\text{Ca}(\text{OH})_2\}$ tespit edilmiştir. HA diğer denemelerde olduğu gibi kristalin yapıdadır (Şekil 5-4).



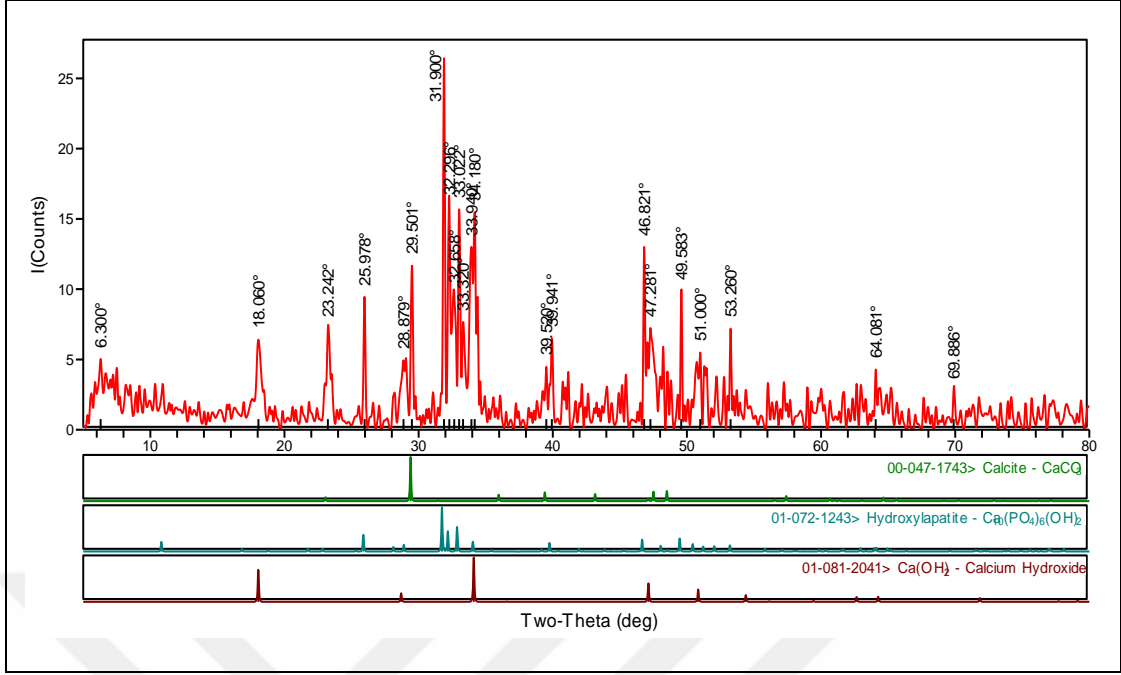
Şekil 5.5. 5 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

5 numaralı denemede üretilen tozların CaCO_3 ve HA olduğu ancak HA oranının diğer denemelere göre düşük olduğu ancak kristalinitesini koruduğu görülmüştür (Şekil 5-5).



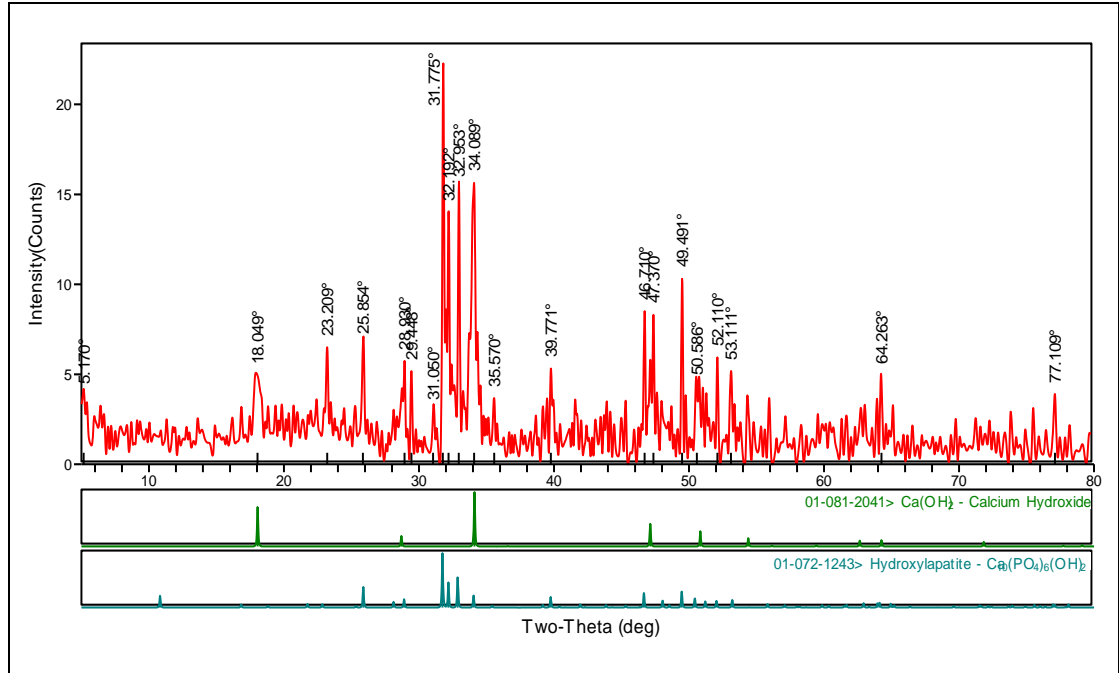
Şekil 5.6. 6 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

Toz üretiminde kullanılan giriş malzeme oranlarının 5 numaralı deneyle aynı tutulduğu 6 nolu numunede, fark olarak üretilen tozlar kalsine edilmiştir. CaCO_3 ve HA yapıda olduğu gözlenen üründe, HA piklerinin 5 nolu denemeye göre daha düşük kristaliniteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5-6).



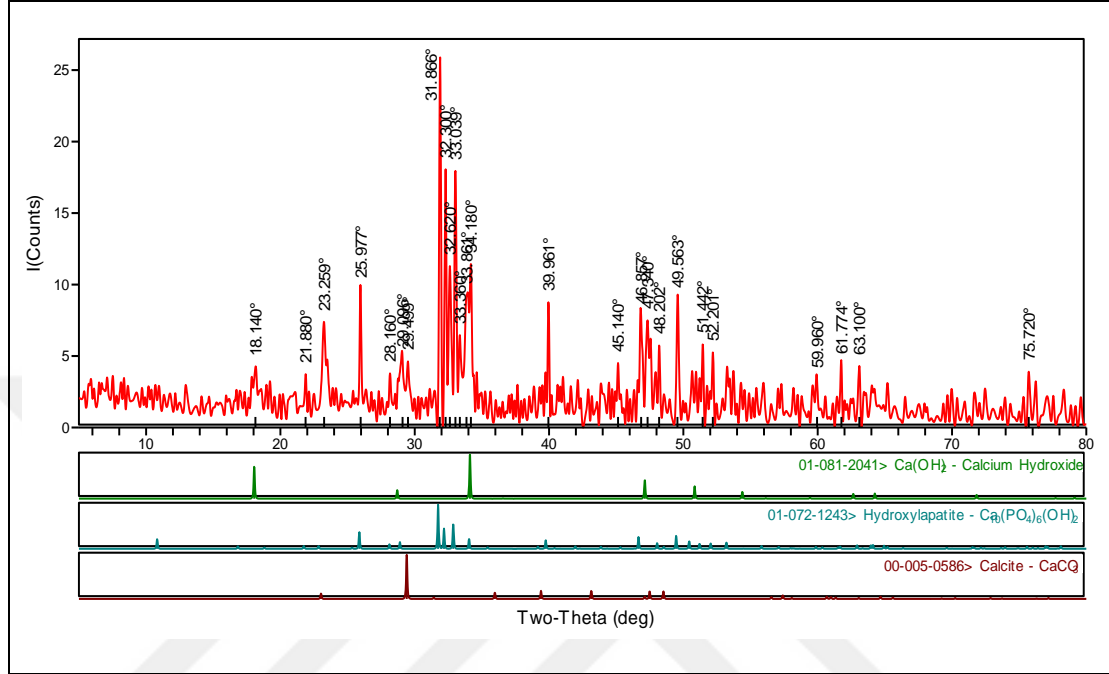
Şekil 5.7. 7 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

Glisin oranının diğer denemelerden daha düşük tutulduğu 7 nolu denemede üretilen tozların yapısının CaCO_3 , Ca(OH)_2 , HA olduğu görülmüştür. Bu denemede glisin oranının az olması sonucu efektif bir yanma meydana gelmediği sonucuna varılmıştır (Şekil 5-7).



Şekil 5.8. 8 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

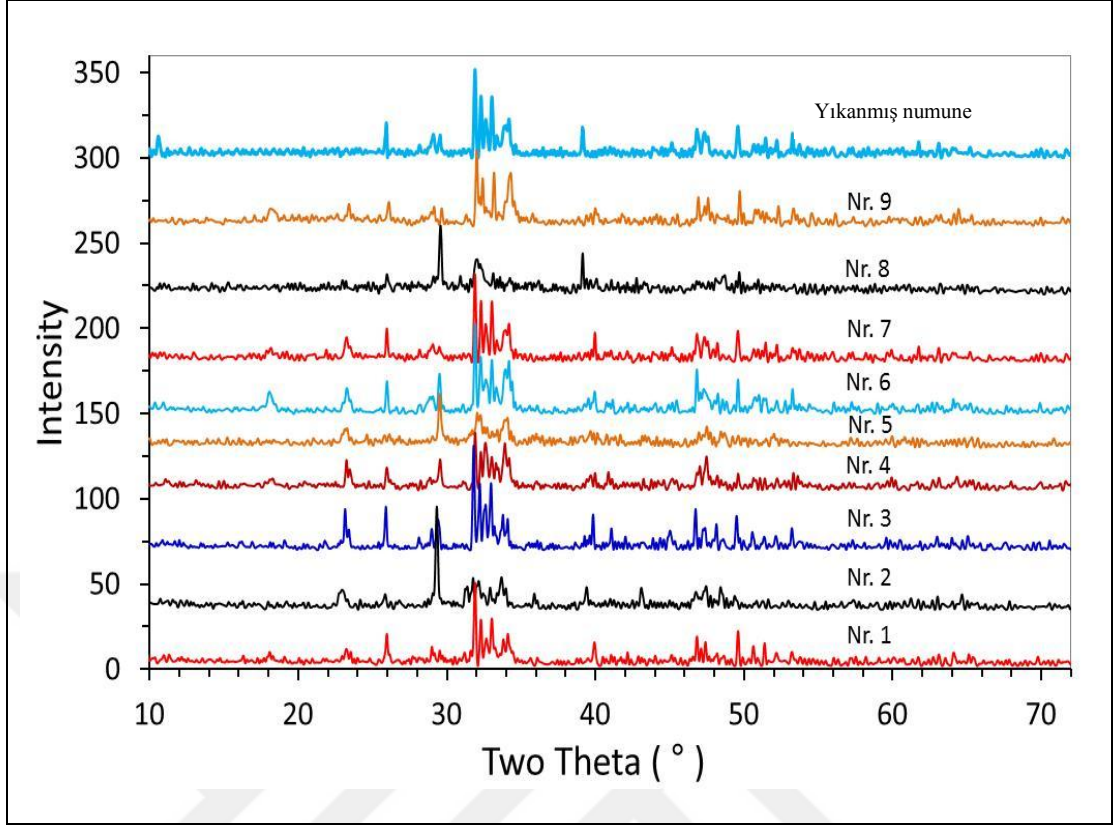
Ca/P oranı diğer denemelere göre daha fazla tutulan 8 nolu denemede $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ve HA tespit edilmiştir. Ancak üretilen HA piklerinin nispeten geniş olduğu görülmüştür (Şekil 5-8).



Şekil 5.9. 9 nolu numuneye ait XRD analiz sonucu

Ca/P oranının en fazla olduğu 9 numaralı denemede CaCO_3 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ve HA belirlenmiştir. Ancak HA miktarının düştüğü grafikte görülmektedir (Şekil 5-9).

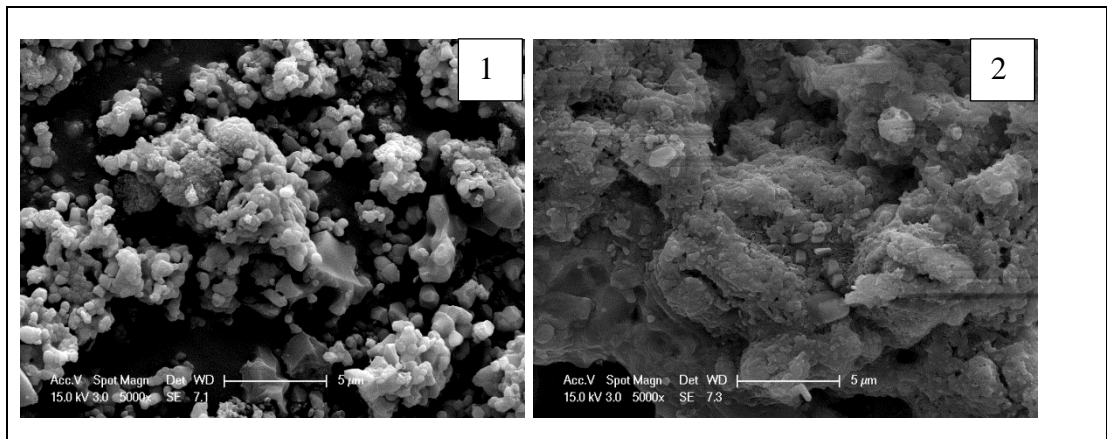
Yapılan 9 adet denemenin tamamında kristalin HA üretimi başarıyla sağlanmıştır. Ancak her üründe HA yanında farklı bileşiklerin de olduğu görülmektedir. Özellikle yapısında Na bulunduran bileşiklerin, solüsyonu bazik yapmak için kullanılan NaOH kaynaklı olduğu düşünülmüş ve hazırlanan jel patlatma kabına konmadan önce saf su ile yıkanarak filtre kağıdından geçirilmiştir. Daha sonra yanma (patlatma) ile üretilen toz analiz edilmiş ve HA dışında herhangi bir ikincil faz olmadığı ve tozun kristalin yapıda olduğu görülmüştür. Yapılan analiz sonucu diğer tüm XRD sonuçları ile karşılaştırmalı olarak Şekil 5.10'da paylaşılmıştır.



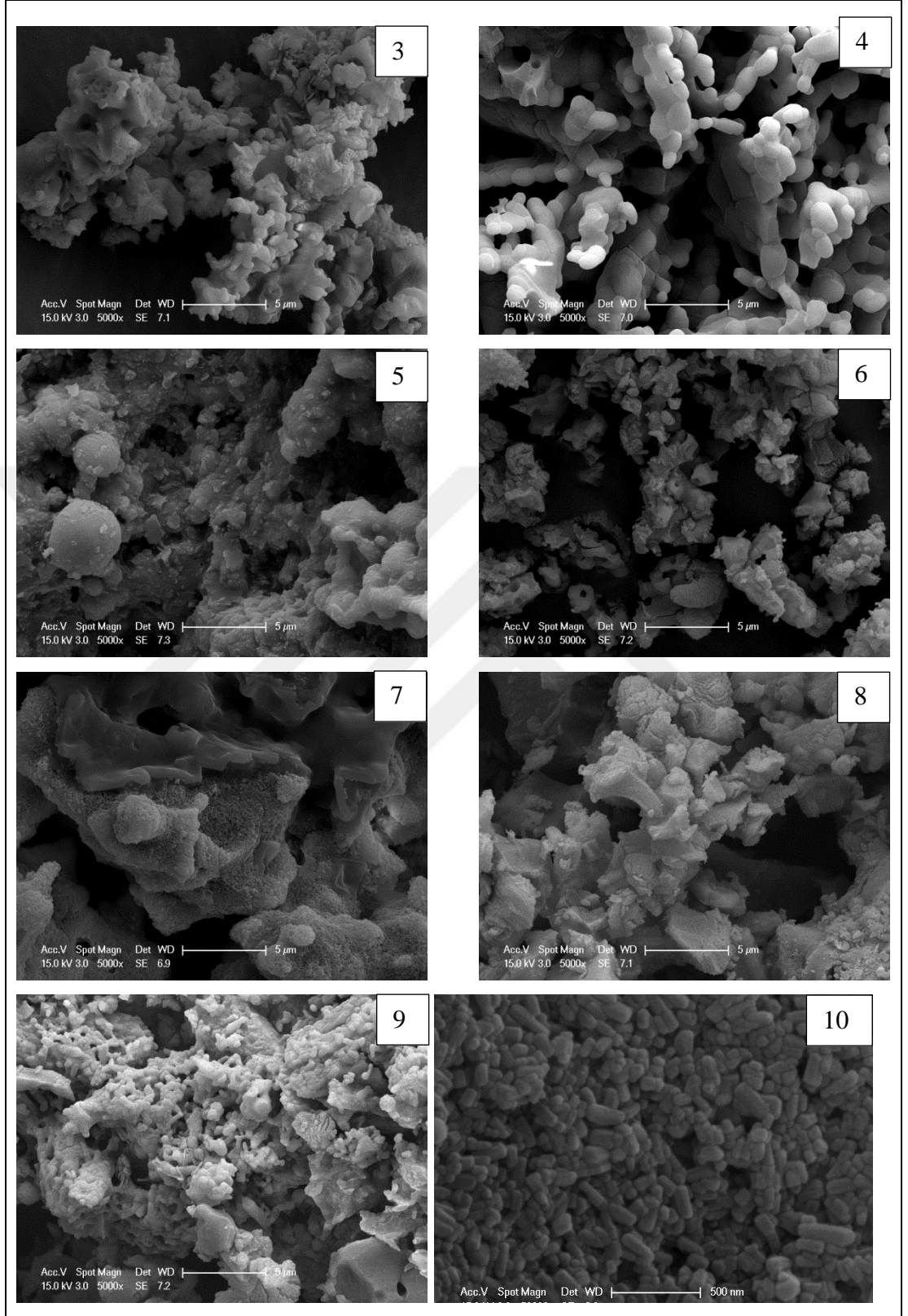
Şekil 5.10. 10 adet numuneye ait XRD analiz sonuçları karşılaştırmalı grafiği

5.2. Tozların Partikül Boyutu, Boyut Dağılımı ve Morfolojik Özelliklerinin Belirlenmesi

Üretilen toz numunelerinin tamamı SEM ile incelenmiştir. Numunelere ait SEM fotoğrafları deneme numarası ile tanımlanarak Şekil 5.11’de paylaşılmıştır. Deneme 2, 5, 6’da ise EDS analizi yapılmış olup sonuçlar Şekil 5.12, 5.13 ve 5.14’de paylaşılmıştır.



Şekil 5.11. Üretilen tozların SEM fotoğrafları



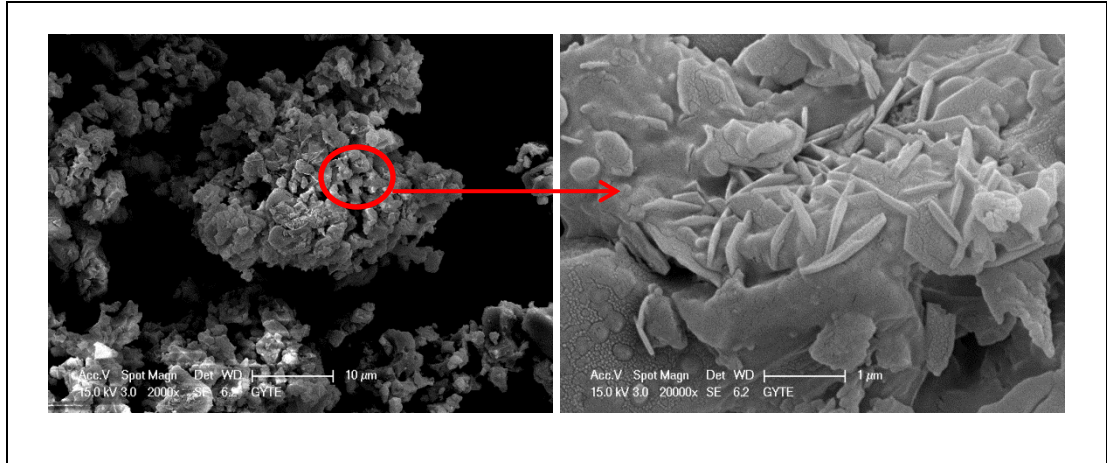
Şekil 5.11. (Devam) Üretilen tozların SEM fotoğrafları

Ca/P oranı, yakıt oranı değiştirilerek yapılan denemelerden üretilen tozların morfolojilerinin birbirinden tamamen farklı olduğu Şekil 5.11’de görülmektedir. Glisin/Ca oranının 1,4 olarak alındığı 7 numaralı denemede üretilen tozların partikül boyutun çok büyük olduğu ve poröz bir yapıya sahip olmadığı görülmektedir. Glisin oranı 1,4-1,6 arasında tutulduğunda ise üretilen tozların yumuşak kül morfolojisinde olduğu, ve çok küçük tanelerden oluştuğu görülmüştür. Yıkanan jelden üretilen tozda ise partikül boyutun 100 nm’in altında olduğu görülmektedir.

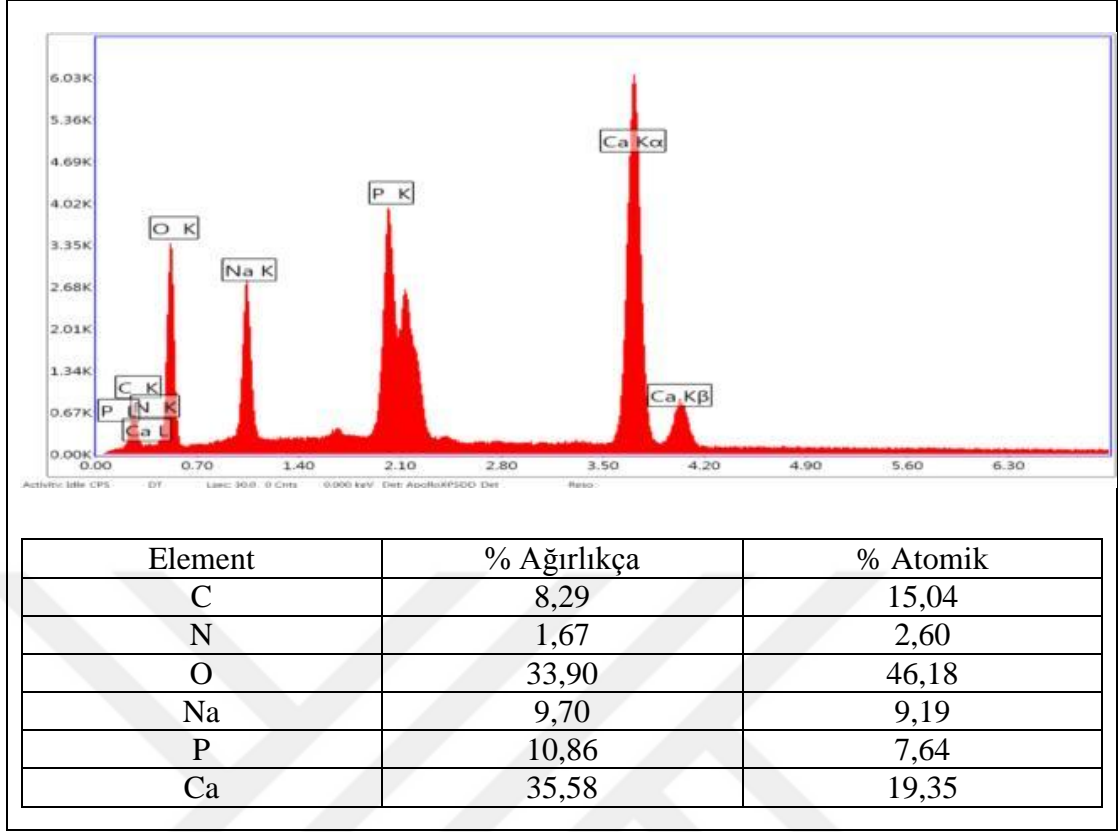
Üretilen tüm tozların yaklaşık 2-5 µm aralığında aglomere olduğu görülmektedir. Ancak partikül boyutları nano boyutlarda olduğu ve farklılık gösterdiği görülmüştür.

Partiküllerin yapıları incelendiğinde, partikül boyutlarının kendi içinde uniform olduğu görülmektedir. Partikül şekilleri ise genellikle plate formdadır. Glisin – üre karışımının yakıt olarak kullanıldığı denemede üretilen tozlar ise silindirik formda olup, partiküller arasında bağlantı olduğu görülmektedir.

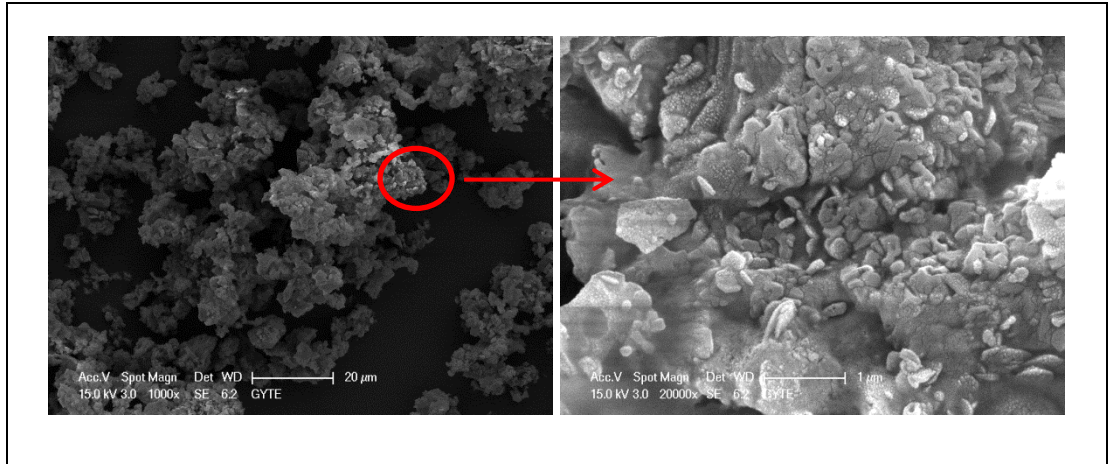
Ca/P oranları göz önüne alındığında ise 1,65 oranı ile üretilen tozların uniform partikül boyutunda, plate yapılı nano boyutlu tanelerden oluştuğu görülmektedir (Şekil 5-11-resim 10).



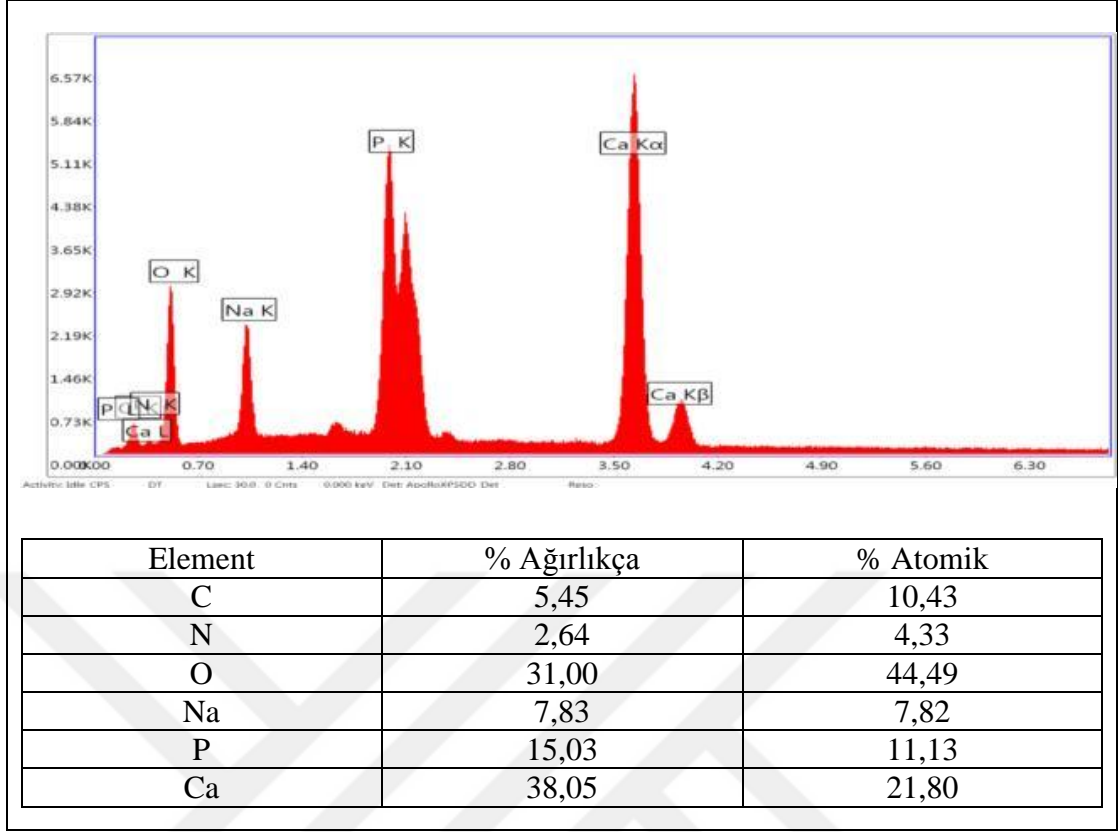
Şekil 5.12. 2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge SEM fotoğrafları



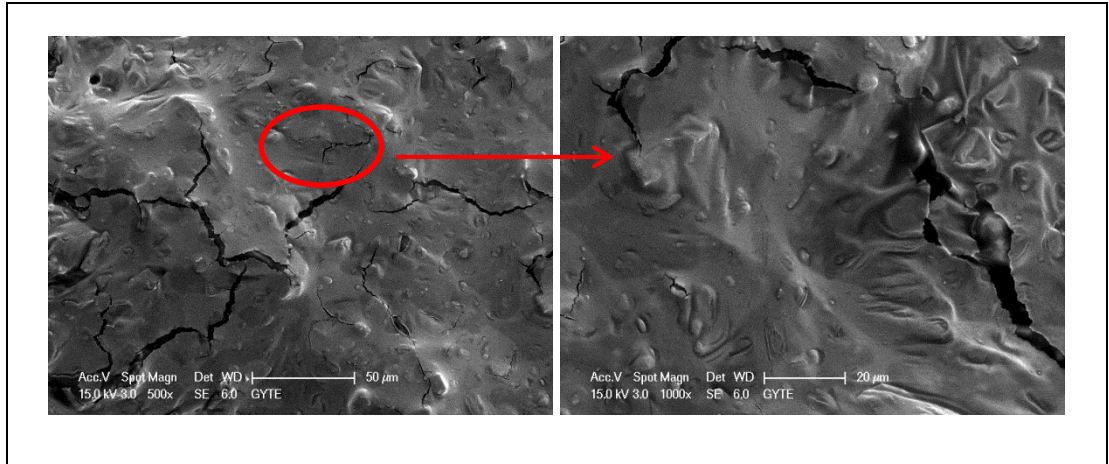
Şekil 5.13. 2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.



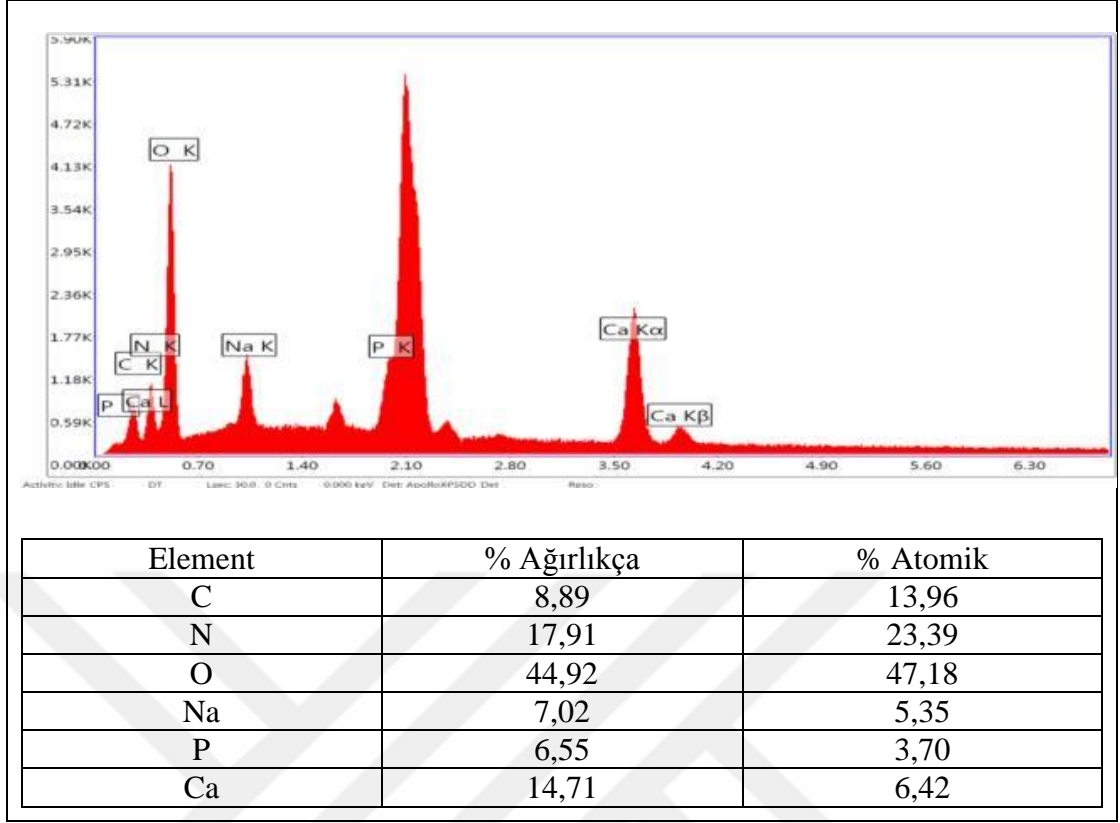
Şekil 5.14. 2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge SEM fotoğrafları



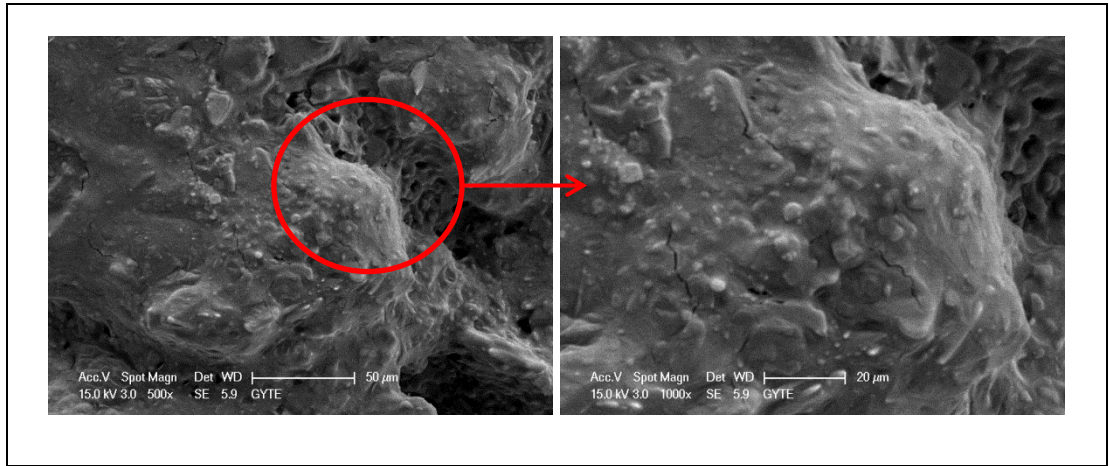
Şekil 5.15. 2 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.



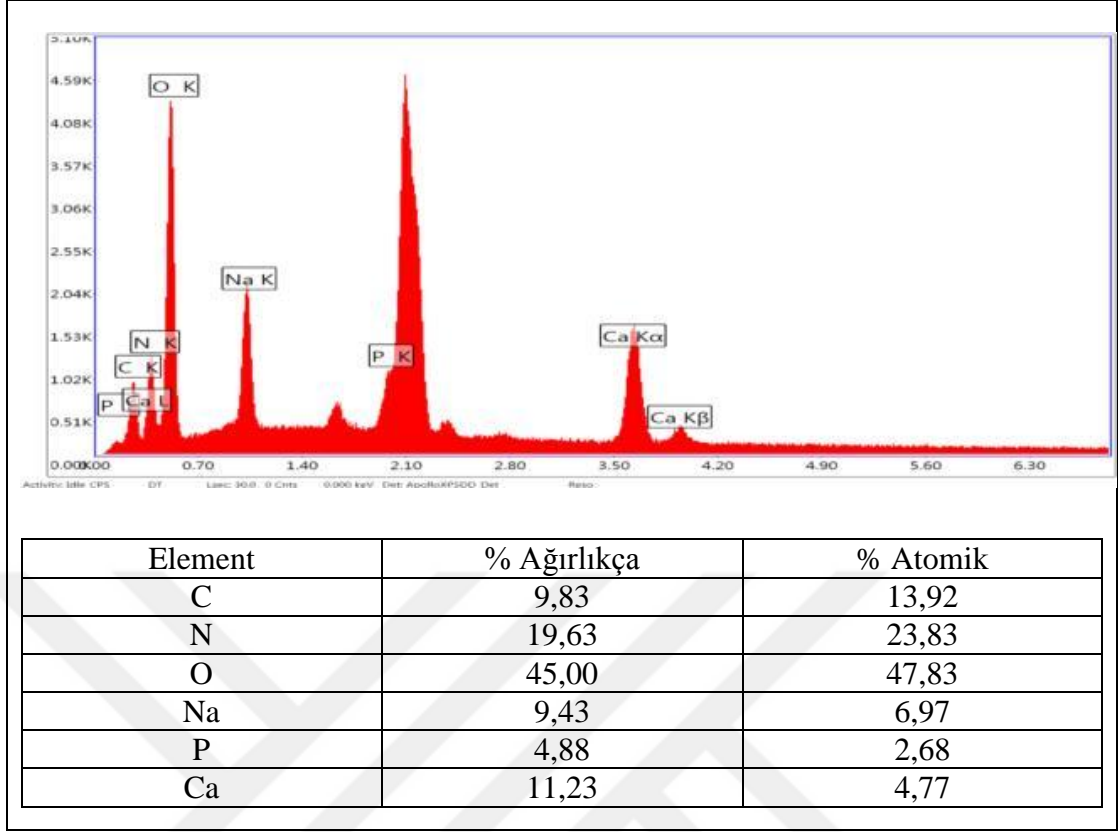
Şekil 5.16. 5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge SEM fotoğrafları



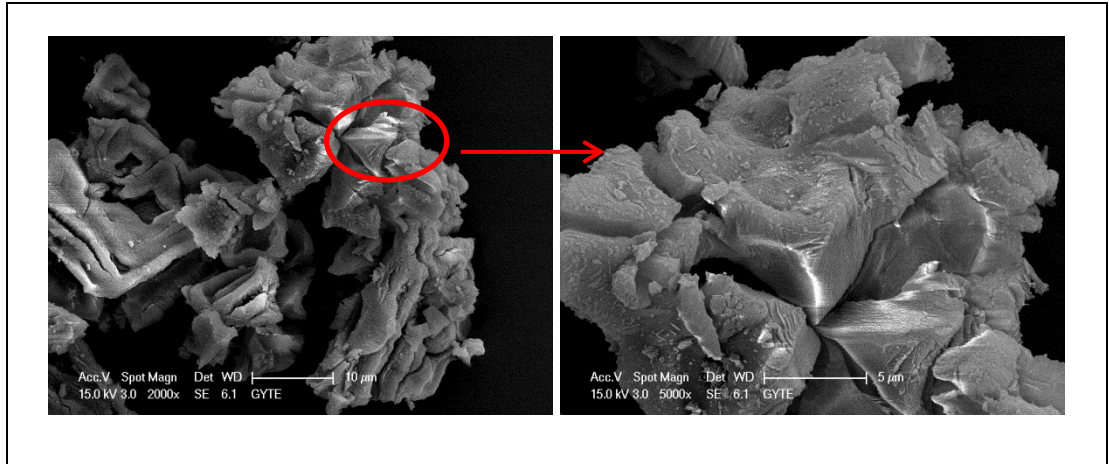
Şekil 5.17. 5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.



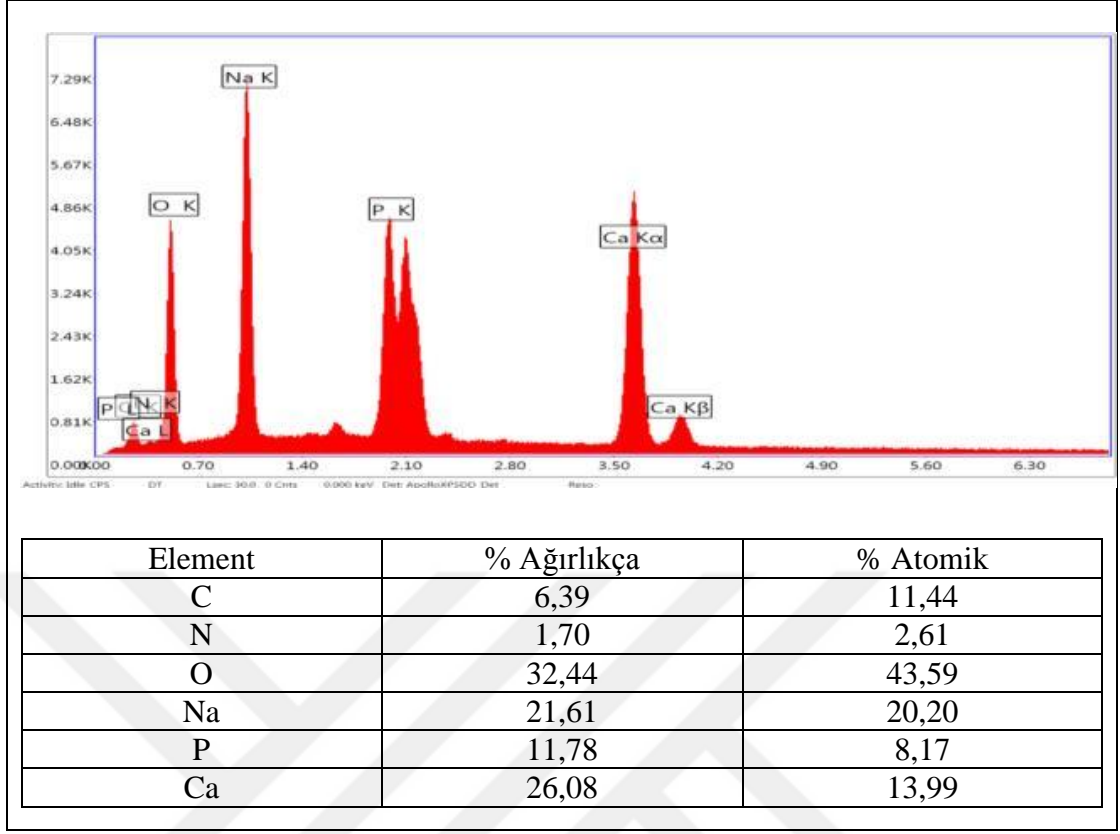
Şekil 5.18. 5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge SEM fotoğrafları



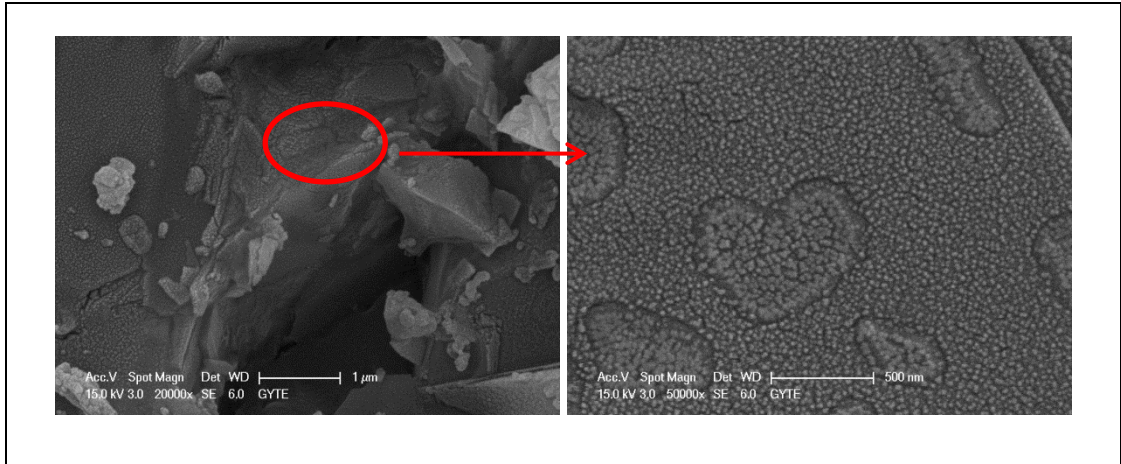
Şekil 5.19. 5 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.



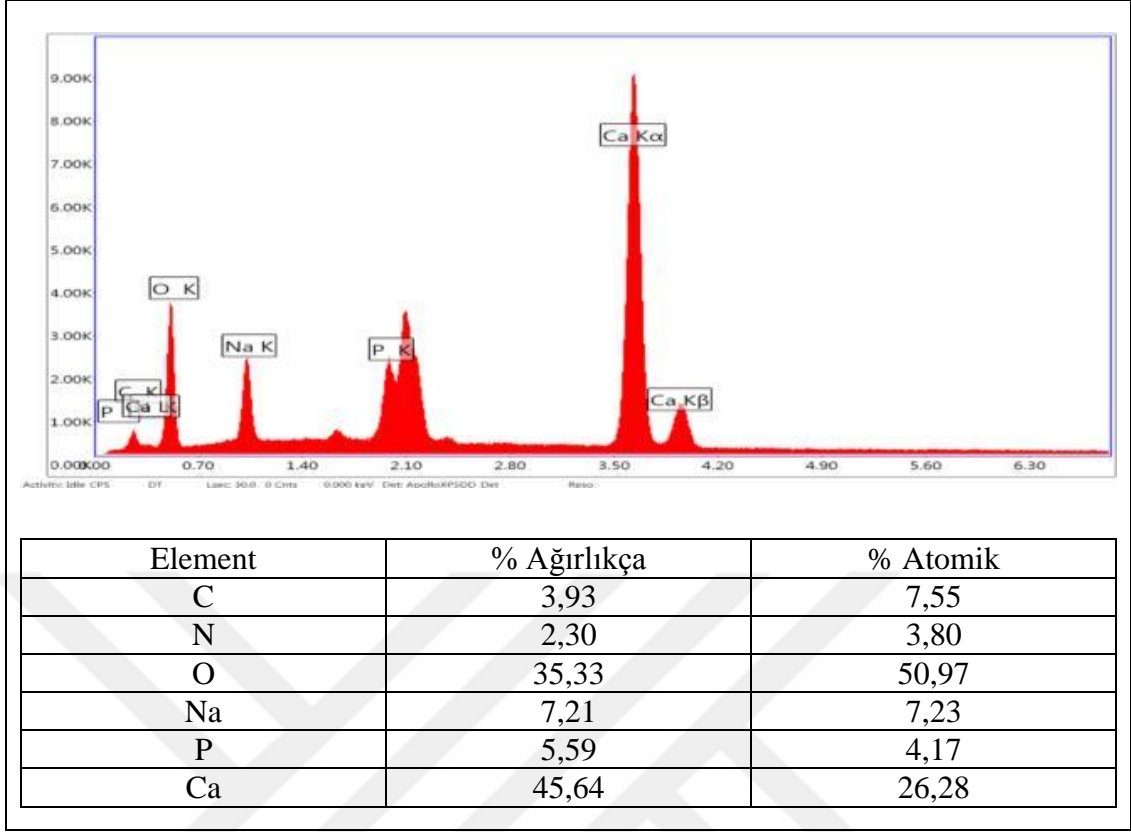
Şekil 5.20. 6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge SEM fotoğrafları



Şekil 5.21. 6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 1.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.



Şekil 5.22. 6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge SEM fotoğrafları



Şekil 5.23. 6 nolu deneme ile üretilen tozlarda incelenen 2.bölge EDS analizi pikleri ve elementel analiz değerleri.

2 (Şekil 5.12-15), 5 (Şekil 5.16-19), 6 (Şekil 5.20-23) nolu toz numunelerinde yapılan EDS analizlerinde sırasıyla karbon (C), azot (N), oksijen (O), sodyum (Na), fosfor (P) ve kalsiyum (Ca) tespit edilmiştir. EDS analizinin yarı kantitatif bir analiz olması sebebiyle aynı tozun farklı bölgelerinde yapılan analizlerde farklılıklar görülmektedir. Bu durumun yanında tozlar arasında diğer değişkenler de tepkime sırasında farklı oranlardaki elementlerin tepkimeye girmesine neden olmaktadır.

5.3. Yapıda Bulunan Safsızlıkların ve Oluşum Kaynağının Belirlenmesi

Yapılan 10 farklı deneyden üretilen tozların, patlatma prosesinden önce yıkanan numune hariç hepinde Na esaslı safsızlıklar olduğu XRD analizinde belirlenmiştir. Bu durumun çözeltiyi bazik hale getirmek için kullanılan NaOH kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yıkama işlemi ile Na'dan arındırılan jel patlatıldığında ise saf HA elde edildiği görülmüştür.

Na esaslı bileşiklerin dışında kalsit, portlantit ve kalsiyum hidroksit oluşan diğer safsızlıklardır. Bu duruma yanma (patlama) anında oluşan farklı sıcaklık, oksijen miktarı gibi etmenlerin sebep olduğu düşünülmektedir.

5.4. Glisin-Nitrat Oranlarının Üretilen Tozların Özellikleri Üzerine Etkisi

Yapılan deneylerde glisin/nitrat oranı 1,40 – 1,50 – 1,60 olarak ayarlanmıştır. Glisin oranı, reaksiyon sıcaklığına etki ederek kendiliğinden tutuşma noktasını belirlemektedir. Yanma (patlama) durumu ise oluşan tozların morfoloji, partikül boyutu ve dağılımını etkilemektedir. Glisin oranına göre yanma (patlama) reaksiyonu nispeten yavaş ve alevsiz şekilde, rastgele ve çok hızlı şekilde ya da bölgesel yavaş patlamalar şeklinde yayılarak gerçekleşebilir.

Yapılan deneysel çalışmada glisin oranının 1,4 olarak kullanıldığı deneyde, tozların poröz olmayan çok geniş ve büyük tanelerden oluştuğu tespit edilmiştir.

Glisin oranı 1,5 ve 1,6 olarak ayarlandığında yanma (patlama) reaksiyonu kontrollü zayıf alevlenmeler şeklinde yavaşça gerçekleşmiştir. Bu deneylerde üretilen tozların yumuşak aglomereler şeklinde olduğu ve partikül boyutunun nano metre seviyesinde olduğu tespit edilmiştir.

Glisin ve ürenin birlikte kullanıldığı deneyden üretilen tozların partikül boyutları ise 0,5 – 2 µm aralığında silindirik şekilde olduğu tespit edilmiştir. Diğer tüm deneylerden ayıran bir diğer nokta ise, yüksek poroziteli yapıda oluşan aglomeradaki tanelerin, birbiriyle bağlantı kurması olmuştur.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, biyoseramik malzeme olarak çok geniş kullanım alanına sahip hidroksiapatit seramiği, farklı oranlarda Ca/P giriş malzemesi ve farklı oranlarda yakıt kullanılarak, glisin-nitrat yöntemiyle nano boyutlu taneler şeklinde üretimi ve üretilen tozların karakterizasyonu yapılmıştır.

Yapılan SEM incelemesinde elde edilen sonuçlar kullanılan malzemelerin giriş oranlarına göre partikül boyutlarının yaklaşık 2 µm ile 100 nm altındaki büyüklükler arasında değiştiğini göstermiştir. Partikül boyutu dağılımı homojen olan deneme sonuçlarının yanında, mikron boyutlu partiküller ve nano boyutlu partiküllerin bir arada bulunduğu, aglomera yapılı tozlarda gözlemlenmiştir. Partikül boyutunu belirleyen etkenlerden birinin Ca kaynağı ve P kaynağı tozların birbirine karıştırılması aşamasındaki homojenizasyonun sağlanması olduğu düşünülmektedir. Bu aşamada dikkat edilerek, çözeltilerin birbiriyle etkileşiminin en üst düzeyde olması sağlanmalıdır. Bunun sağlanması amacıyla çözeltiler uzun süre manyetik karıştırıcı ile karıştırılmalıdır. Ayrıca çözeltiler birbirine eklenirken yavaş ve damla damla olmasına dikkat edilmelidir. Aksi halde çökelti oluşmaktadır.

Glisin ve üre yakıt olarak birlikte kullanıldığında oluşan tozun çok sert olduğu görülmüştür. SEM incelemesinde tanelerin büyük ve silindirik yapıda olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca taneler arasında bağ kurulduğu görülmektedir. Bu duruma sıcaklığın bölgesel olarak aşırı artması sonucu yüzeysel ergiyen tozun birbirine tutunduğu tespit edilmiştir.

SEM incelemelerinde en küçük ve homojen tanelerin Ca/P oranının 1,65, glisin oranının 1,60 alındığı ve çözeltiler karıştırıldıktan sonra elde edilen jelin yıkandığı deneyde elde edildiği görülmüştür. Bu durum göz önüne alındığında, yanma (patlama) reaksiyonu sırasında tepkimeye girecek elementler dışındaki Na gibi safsızlıkların giderilmesinin %100 HA sentezlemede önemli rol oynadığı görüldü.

3 farklı numunede yapılan EDS analizlerinde atomik yüzdelerin birbirine yakın olduğu görülmüştür. Aradaki farkların EDS analizinin yarı kantitatif bir analiz yöntemi olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Varlığı tespit edilen elementlerin yaptığı bileşikler ise XRD analizi ile tespit edildi.

Yapılan XRD analizlerinde hem kalsinasyon yapılan tozların hem de kalsinasyon yapılmayan tozların kristal yapıda olduğu tespit edildi. Yapılan her denemede kristalin HA sentezlenmesi deneyin başarılı olduğunu göstermektedir. Ancak ilk 9 denemede, kristalin HA yanında safsızlıklar da tespit edildi. Bu duruma en büyük etmenin Na olduğu açıkça görülmektedir. Çözeltiyi bazik hale geçirmek için NaOH kullanılıyorsa nihai jelin yıkanması ya da farklı bir baz kullanılarak pH ayarlaması yapılması ileriki araştırmacılara tavsiye edilmektedir.

Na esaslı safsızlıklar dışında oluşan bileşikler ise yanma sırasında meydana bölgesel sıcaklığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Glisin oranının az ya da fazla olması HA dışı Ca esaslı bileşiklerin oluşmasına sebep olmaktadır.

Tepkimenin saf HA üretimiyle sonuçlanmasının bir diğer önemli parametresi ise ortamda yanmanın gerçekleşmesini sağlayan oksijen miktarıdır. Deneylerde yanma (patlatma) prosesi kapalı bir kapta gerçekleştirilmiştir. Bu sebeple oksijen oranı kontrol edilememiştir. Yapılacak sonraki çalışmalarda reaksiyon ortamına bir miktar oksijen takviyesinin verimliliği arttıracakları düşünülmektedir.

Glisin nitrat yöntemi kullanılarak saf, kristalin HA nano toz üretmek için gerekli giriş toz ve sıvıları temin etmesi son derece kolay malzemelerdir. Ön hazırlık aşamasında temel laboratuvar gereçleri kullanılarak jel kolayca hazırlanabilmektedir. Uygun kapta sıcaklığı sadece 275 °C gibi göreceli düşük bir sıcaklığa ayarladığınızda, 800 °C üzerindeki sıcaklıklarda oluşan kristalin HA elde edilebilmektedir. HA nano toz sentezinde mevcut olan pek çok üretimin yöntemi arasında enerji tasarrufu sağlayan glisin nitrat yöntemi öne çıkmaktadır. Bunun yanında yöntemin uygun fırın koşulları sağlanarak tek seferde büyük miktarda nano HA toz üretimine elverişli olması bir diğer dikkat çeken özelliktir.

Yapılan deneyler sonucunda elde edilen sonuçlara göre Ca/P oranının 1,65 olarak alındığı, glisin nitrat oranının ise 1,6 olarak alındığı, çözeltilerin birbirine yavaşça

eklendiği ve elde edilen jelin yanma (patlatma) prosesi öncesinde yıkandığı çalışma koşullarında yumuşak aglomeralı, homojen partikül boyutuna sahip kristalin nano HA toz sentezi gerçekleştiği görülmüştür. Gelecekteki çalışmalarda deneysel koşullar stabilize edilerek, üretilen tozlardan yapılan biyo malzemelerin gerekli mekanik özellikleri sağlayıp sağlamadığının kontrolünün yapılması faydalı olacaktır.



KAYNAKLAR

- [1] Crubezy E., Murail P., Girard L., Bernadou J.P., False teeth of the Roman world, *Nature*, 1998, **391**(1), 29.
- [2] Karakaş A., Sentetik Vücut Sıvısında Hidroksiapatit Hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2011, 297142.
- [3] Evcin A., *Seramik Malzemeler Ders Notları*, Afyonkarahisar, 2010.
- [4] Hucklabery G., Stein J. K., Goldberg P., Determining the provenience of Kennewick Man skeletal remains through sedimentological analyses, *Journal of Archaeological Science*, 2003, **30**, 651-665
- [5] Ratner B. D., *A history of biomaterials*, Elsevier Inc., Oxford, 2013.
- [6] Ratner B. D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E., *An Introduction to Materials in Medicine*, 3rd ed., Academic Pres, San Diego, 1996.
- [7] Gümüşderelioğlu M., *Biyomalzemeler*, Bilim ve Teknik, Ankara, 2002.
- [8] Ratner B. D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E., An Evolving, Multidisciplinary Endeavor, *Biomaterials Science*, 2013, **3**, 25-39.
- [9] Zığındere O., Biyoseramik Malzemeler, Proje Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, Kocaeli, 2010.
- [10] Sasikumar S., Vijayaraghavan R., *Synthesis and Characterization of Bioceramic Calcium Phosphates by Rapid Combustion Synthesis*, J. Mater. Sci. Technol., 2010, **26**(12), 1114-1118.
- [11] Hench L. L., June W., *An Introduction to Bioceramic*, 2nd Ed., World Scientific Publishing Co. Ptc. Ltd., Singapore, 1999.
- [12] Bronzino J. D., *The Biomedical Engineering Handbook*, 2nd Ed., CRC Press LLC, Boca Raton, 2000.
- [13] Uğuz A., Arıdağ K., Biyomalzeme Olarak Seramikler, *Bilim Günleri*, Denizli, Türkiye, 5-7 Mayıs 1999.
- [14] Bronzino J. D., *Biomedical Engineering Fundamentals*, 3rd Ed., CRC Press LLC, USA, 2006.
- [15] Pasinli A., Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2004, **4**, 25-34.

- [16] Gür A.K., Taşkın M., *Metalik Biyomalzemeler ve Biyoyuyum*, Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları, 2004, **1**, 106-113.
- [17] Prasad K., *Metallic Biomaterials: Current Challenges and Opportunities*, *Materials*, 2017, **10**(8),15-20.
- [18] Griffith L.G., Polymeric Biomaterials, *Acta Materialia*, 1999, **48** (2000), 263-277.
- [19] Langer R., Kohane D. S., *Polymeric Biomaterials in Tissue Engineering*, *Pediatric Research*, 2008, **63**(5), 487-491.
- [20] Teo A., Mishra A., Park I., Kim Y. J., Park W. T., Yoon Y. J., Polymeric Biomaterials for Medical Implants & Devices, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2016, **2** (4), 1-55.
- [21] Bronzino J. D., *Biomedical Engineering Composite Biomaterials*, 3rd Ed., CRC Press LLC, Roderic Lakes, 2006.
- [22] Mohamed K. R., *Biocomposite Materials*, *Composites and Their Application*, 2012, **6**, 113-146.
- [23] Güven Ş. Y., Biyoyuyumluluk ve Biyomalzemelerin Seçimi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 2014, **2**(3), 303-311.
- [24] Lashneva V.V., Kryuchkov Y.N., Sokhan S. V., Bioceramics Based on Aluminium Oxide, *Glass and Ceramic*, 1998, **11**, 26-28.
- [25] Yılmaz M., Zirkonya İle Toklaştırılmış Alümina (Zta) Biyo Seramik İmplant Malzemelerin Üretimi, *Yüksek Lisans Tezi*, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2016, 423763.
- [26] Mater D.J., Next generation calcium phosphate-based biomaterials, *NIH Public*, 2009, **28**(1), 1-10.
- [27] G. Gergely, F. Wéber, I. Lukács, A.L. Tóth, Z.E. Horváth, J. Mihály, C. Balázs, Preparation and characterization of hydroxyapatite from eggshell, *Ceramics International*, 2010, **36**, 803-806.
- [28] A. Sobczak, Z. Kowalski, Z. Wzorek, Preparation of hydroxyapatite from animal bones, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2009, **11**, 23-28.
- [29] M.A. Sri Asliza, K. Zaheruddin, H. Shahrizal, Study the Properties of Dense Hydroxyapatite-Extract from Cow Bone, *Journal of Nuclear and Related Technologies*, 2009, **6**, 175-182.
- [30] M. Figueiredo, A. Fernando, G. Martins, J. Freitas, F. Judas, H. Figueiredo, Effect of the calcination temperature on the composition and microstructure of hydroxyapatite derived from human and animal bone, *Ceramics International*, 2010, **36**, 2383-2393.

- [31] Coimbra M.E., Salles M.B., Yoshimoto M., Allegrini S., Fancio E. Higa O., Suzuki M., Coelho P.G., Physico/Chemical Characterization, In Vitro, and In Vivo valuation of Hydroxyapatite/PLGA Composite and Tricalcium Phosphate Particulate Grafting Materials, *Biomaterials Feature*, 2009, **1**(1), 16-28.
- [32] Donadel K., Felisberto M.D.V., Laranjeira M.C.M., Preparation and characterization of hydroxyapatite-coated iron oxide particles by spray-drying technique, *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2009, **81**(2), 179-186.
- [33] Reid J.W., Pietak A., Sayer M., Dunfield D., Smith T. J. N., Phase formation and evolution in the silicon substituted tricalcium phosphate/apatite system, *Biomaterials*, 2004, **26**(2005), 2887-2897.
- [34] Shojai M.S., Preparation of Hydroxyapatite Nanoparticles: Comparison between Hydrothermal and Solvo-Treatment Processes and Colloidal Stability of Produced Nanoparticles in a Dilute Experimental Dental Adhesive, *Journal Of The Iranian Chemical Society*, 2009, **6**(2), 386-392.
- [35] Jarcho M., Bolen C.H., Thomas M.B., Bobick J., Kay J.F., Doremus R.H., Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form, *Journal of Materials Science*, 1976, **11**, 2027-2035.
- [36] Flautre B., Pasquier G., Blary M.C., Anselme K., Hardouin P., Evaluation of hydroxyapatite powder coated with collagen as an injectable bone substitute: microscopic study in rabbit, *Journal of Materials Science: Materials In Medicine*, 1996, **7**, 63-67.
- [37] Jordan D.R., Munro S.M., Brownstein S., Gilberg S.M., Grahovac S.Z., A Synthetic Hydroxyapatite Implant: The So-Called Counterfeit Implant, *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, 1998, **14**, 244-249.
- [38] Suchanek W., Yoshimura M., Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants, *Journal of Materials Research*, 1998, **13**, 94-117.
- [39] Engin N.Ö., Taş A.C., Manufacture of Macroporous Calcium Hydroxyapatite Bioceramics, *Journal of the European Ceramic Society*, 1999, **19**, 2569-2572.
- [40] Taş A.C., Combustion synthesis of calcium phosphate bioceramic powders, *Journal of the European Ceramic Society*, 2000, **20**, 2389-2394.
- [41] Sopyan I., Mel M., Ramesh S., Khalid K.A., Porous hydroxyapatite for artificial bone applications, *Science and Technology of Advanced Materials*, 2007, **8**, 116-123.
- [42] Li L., Pan H., Tao J., Xu X., Mao C., Gu X., Tang R., Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks, *Journal of Materials Chemistry*, 2008, **18**, 4079-4084.
- [43] Orlovskii V.P., Komlev V.S., Barinov S.M., Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Ceramics, *Inorganic Materials*, 2002, **38**, 973-984.

- [44] Silva C.C., Pinheiro A.G., Miranda M.A.R., Góes J.C., Sombra A.S.B., Structural properties of hydroxyapatite obtained by mechanosynthesis, *Solid State Sciences*, 2008, **5**, 553-558.
- [45] Cho J.S., Kang Y.C., Nano-sized hydroxyapatite powders prepared by flame spray pyrolysis, *Journal of Alloys and Compounds*, 2008, **464**, 282-287.
- [46] Monmaturapoj N., Nano-size Hydroxyapatite Powders Preparation by Wet-Chemical Precipitation Route, *Journal of Metals, Materials and Minerals*, 2008, **18**, 15-20.
- [47] Santos M.H., Oliveira M., Freitas Souza L.P., Mansur H.S., Vasconcelos W.L., Synthesis Control and Characterization of Hydroxyapatite Prepared by Wet Precipitation Process, *Materials Research*, 2004, **7**, 625-630.
- [48] Jevtić M., Mitrić M., Škapin S., Jančar B., Ignjatović N., Uskoković D., Crystal Structure of Hydroxyapatite Nanorods Synthesized by Sonochemical Homogeneous Precipitation, *Crystal Growth & Design*, 2008, **8**, 2217-2222.
- [49] Koumoulidis G.C., Katsoulidis A.P., Ladavos A.K., Pomonis P.J., Trapalis C.C., Sdoukos A.T., Vaimakis T.C., Preparation of hydroxyapatite via microemulsion route, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2003, **259**, 254-260.
- [50] Jarudilokkul S., Tanthapanichakoon W., Boonamnuayvittaya V., Synthesis of hydroxyapatite nanoparticles using an emulsion liquid membrane system, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2007, **296**, 149-153.
- [51] García C., García C., Paucar C., Controlling morphology of hydroxyapatite nanoparticles through hydrothermal microemulsion chemical synthesis, *Inorganic Chemistry Communications*, 2012, **20**, 90-92.
- [52] Liu D.M., Troczynski T., Tseng W.J., Water-based sol-gel synthesis of hydroxyapatite: process development, *Biomaterials*, 2001, **22**, 1721-1730.
- [53] Kuriakose T.A., Kalkura S.N., Palanichamy M., Arivuoli D., Dierks K., Bocelli G., Betzel C., Synthesis of stoichiometric nano crystalline hydroxyapatite by ethanol-based sol-gel technique at low temperature, *Journal of Crystal Growth*, 2004, **263**, 517-523.
- [54] Sopyan I., Ramesh S., Hamdi M., Synthesis of nano sized hydroxyapatite powder using sol-gel technique and its conversion to dense and porous bodies, *Indian Journal of Chemistry*, 2008, **47A**, 1626-163.
- [55] Fellah B.H., Layrolle P., Sol-gel synthesis and characterization of macroporous calcium phosphate bioceramics containing microporosity, *Acta Biomaterialia*, 2009, **5**, 735-742.

- [56] Khimich N.N., Eller N.D., Khimich E.N., Danilovich D.M., Golikova E.V., Sol-Gel Synthesis of a Ceramic Based on Calcium Phosphate, *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2010, **83**, 2094-2099.



KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

- [1]. Yıldız Ö., **Ziğindere O.**, Synthesis of Hydroxyapatite Nano Powders by Rapid Gel Combustion, *International Congress on Biomaterials and Biosensors, Ölüdeniz*, 16-19 April 2015.



ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Çanakkale’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Çanakkale’de tamamladı. 2008 yılında kazandığı Kocaeli Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü’nü, 2012 yılında tamamladı. Aynı yılın güz döneminde Kocaeli Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü’nde yüksek lisans eğitimine başladı. Yüksek lisans eğitimiyle paralel olarak 1 yıl alüminyum döküm sektöründe çalıştı. 2015 yılında askerlik görevini tamamladıktan sonra bakır sektöründe ar-ge mühendisi olarak çalışmaya başladı ve görevine halen devam etmektedir.

