

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KEMİK PLAKALARINDA NANOYAPILI BİYOMİMETİK KAPLAMALARIN
GELİŞTİRİLMESİ

NANOTEKNOLOJİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEDA UYANIK

HAZİRAN 2017

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KEMİK PLAKALARINDA NANOYAPILI BİYOMİMETİK KAPLAMALARIN
GELİŞTİRİLMESİ

NANOTEKNOLOJİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda UYANIK

DANIŞMAN: Doç. Dr. R. Seda TIĞLI AYDIN

ZONGULDAK

Haziran 2017

KABUL:

Seda UYANIK tarafından hazırlanan “Kemik Plakalarında Nanoyapılı Biyomimetik Kaplamaların Geliştirilmesi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanoteknoloji Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 15/06/2017

Danışman: Doç. Dr. Seda Tıǒlı AYDIN

Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü

Üye: Yrd.Doç.Dr. Barış AVAR

Bülent Ecevit Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü

Üye: Yrd. Doç. Dr. Sema ALLI

Düzce Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Polimer Mühendisliği Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2017



Doç. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Seda UYANIK



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KEMİK PLAKALARINDA NANOYAPILI BİYOMİMETİK KAPLAMALARIN GELİŞTİRİLMESİ

Seda UYANIK

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Nanoteknoloji Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. R. Seda TIĞLI AYDIN

Haziran 2017, 61 sayfa

Kırık tespiti sonrası enfeksiyon ve kaynamama, ortopedik cerrahinin halen çözölememiş önemli sorunlarından biridir. Son yıllarda, stronsiyum ve gümüş gibi (sırasıyla, osteojenik farklılaşmayı sağlayan ve antibakteriyel etki gösterebilen) mineraller ile zenginleştirilmiş hidroksiapatit kaplı kemik plakalarının kullanımı önerilmektedir ve seramik kaplı kemik plakalar kırık tespiti modellerinde ümit vaat eden implantlar olarak değerlendirilmektedir. Bununla beraber çoğu implant, patentli ve pahalı nanoteknolojik yöntemlerle kaplanmaktadır.

Bu Yüksek Lisans tez çalışması 2015-39971044-02 numaralı Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi projesi ile desteklenmiştir. Sunulan tez çalışmasının amacı, ortopedide kırık tedavisinde sıkça kullanılan kemik plakalarının yüzeylerini stronsiyum-katkılı-hidroksiapatit (biyoaktif seramik) ile, geleneksel pahalı nanoteknolojik yöntemlerden farklı olarak kısa sürede, kemik yapısına benzer hidroksiapatit (biyomimetik kaplama) ile kaplayarak kırık iyileşmesini uyarmak ve aynı zamanda ikinci bir gümüş kaplama ile bakteriyel biyofilm oluşumunu en aza indirmektir.

ÖZET (devam ediyor)

Bu amaçla, tez kapsamında kırık kemik tedavisinde kullanılmak üzere 316L paslanmaz çelik kemik plakalarının yüzeyleri kaplanarak “çift etkili bir implant sistemi” oluşturulmuş ve üretim parametreleri değerlendirilerek, kaplamaların yüzey özellikleri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyomimetik, Hidroksiapatit, Stronsiyum, Gümüş, 316L Paslanmaz Çelik

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

DEVELOPMENT OF NANOSTRUCTURED BIOMIMETIC COATED BONE PLATES

Seda UYANIK

**Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Nanotechnology Engineering**

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. R. Seda Tıǧlı Aydın

June 2017, 61 pages

Infection and nonunion following fracture fixation remain as unsolved problems of orthopaedic surgery. In recent years, strontium and silver (for osteogenic differentiation and antibacterial effect, respectively) enriched hydroxyapatite coated bone plates are proposed to be used, and are considered to be promising models for fracture fixation models.

This M.Sc. thesis was financially supported by Bülent Ecevit University, Scientific Research Project number: 2015-39971044-02. The main purpose of this thesis is to stimulate fracture healing by covering the surfaces of bone plates commonly used in orthopedic fracture treatment with strontium-doped-hydroxyapatite (bioactive ceramics) with hydroxyapatite (biomimetic coating) similar to bone structure in a short time, unlike traditional expensive nanotechnological methods, and at the same time to reduce the formation of bacterial biofilms with a second silver coating. Therefore, within the scope of the thesis, the surfaces of 316L

ABSTRACT (continued)

stainless steel bone plates are coated for use in fractured bone treatment, creating a "double impact implant system". And the surface properties of the coatings were examined by evaluating the production parameters.

Keywords: Biomimetic Coating, Hydroxyapatite, Strontium, Silver, 316L Stainless Steel.

TEŞEKKÜR

Öncelikle üzerimde emeği büyük olan, bilgisi ve tecrübesini benden esirgemeyen, benim için her zaman bir yol gösterici olan tez danışmanım Doç. Dr. R. Seda Tığlı AYDIN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzun yolda beni destekleyen binbir çaba ile maddi manevi desteğini esirgemeyen Sevgili annem Hamiyet UYANIK, babam Alaattin UYANIK, abim Sercan UYANIK ve yengem Seda Oğuz UYANIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

En yoğun zamanımda karşıma çıkan, sıkıntılarımı bir sözüyle unutturup yüzümü güldüren ve sevinçlerimi güzel gülüşüyle daha da büyüten, her zaman yanımda olmasını istediğim canım Cavit KÖKTÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
BÖLÜM 2 BİYOMALZEMELER	3
2.1 METALİK BİYOMALZEMELER	4
2.2 SERAMİK BİYOMALZEMELER	5
2.2.1 Alümina	6
2.2.2 Kalsiyum-Fosfat (Ca-P) Seramikler	7
2.2.3 Cam ve Cam-Seramikler.....	7
2.3 ORTOPEDİDE KULLANILAN BİYOMALZEMELER	7
2.3.1 Hidroksiapatit	8
2.4 METALİK İMPLANT MALZEMELERİ.....	15
2.5 KEMİK PLAKALARI	17
2.5.1 316L Paslanmaz Çelik	19
BÖLÜM 3 METALİK İMPLANTLARDA YÜZEY KAPLAMA METOTLARI	21
3.1 FİZİKSEL METOTLAR	22
3.2 MEKANİK METOTLAR.....	23

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
3.3 BİYOKİMYASAL METOTLAR.....	24
3.4 KİMYASAL METOTLAR	24
3.5 BİYOMİMETİK YÖNTEMLE KAPLAMA VE KAPLAMA ÖZELLİKLERİ	25
3.5.1 Yapay Vücut Sıvısı	26
BÖLÜM 4 STRONSIYUM VE GÜMÜŞ KAPLAMALAR.....	29
4.1 STRONSIYUMUN KEMİK ENTEGRASYONU İÇİN ÖNEMİ.....	29
4.2 GÜMÜŞÜN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ	30
4.3 STRONSIYUM VE GÜMÜŞ KAPLI İMPLANTLAR.....	31
BÖLÜM 5 DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	33
5.1 KULLANILAN MALZEMELER.....	33
5.2 316 L PASLANMAZ ÇELİK ÜZERİNE KAPLAMA ÖNCESİ HAZIRLIK	33
5.3 316 L PASLANMAZ ÇELİK KAPLAMA AŞAMASI.....	34
5.4 316L PASLANMAZ ÇELİK ÜZERİNE STRONSIYUM KATKILI SBF İLE KAPLAMA.....	34
5.5 KEMİK BENZERİ HİDROKSİAPATİT KAPLI PLAKALARIN GÜMÜŞ KATKILI PLA İLE İKİNCİ KAPLAMASI	35
5.6 STRONSIYUM KATKILI KEMİK BENZERİ HİDROKSİAPATİT GÜMÜŞ KAPLI ÇİFT ETKİLİ PLAKLARIN KARAKTERİZASYONU	35
5.6.1 Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) Analizi	35
5.6.2 X Işını Kırınımı (XRD) Analizi.....	35
5.6.3 X - Işınları Floresans Spektrometresi (XRF) Analizi	35
5.6.4 RAMAN Spektroskopisi.....	36
5.6.5 Ag ve Sr Salım Çalışmaları ve Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) analizi	36

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
BÖLÜM 6 BULGULAR VE TARTIŞMALAR.....	37
6.1 ÇELİK PLAKALAR ÜZERİNE STRONSIYUM KATKILI KEMİK BENZERİ HİDROKSİAPATİT VE GÜMÜŞ İLE KAPLANMASI SONRASI ANALİZ SONUÇLARI	37
6.1.1 SEM Analizi	37
6.2 EDAX ANALİZİ SONUÇLARI VE ELEMENTEL HARİTALAMA	42
6.2.1 Kaplamaların EDAX Spektrumları.....	42
6.3 HA KAPLAMALARIN SEÇİLMİŞ ALANDAKİ ELEMENTEL HARİTALANMASI .	44
6.4 RAMAN ANALİZİ	46
6.5 XRD ANALİZİ.....	48
6.6 XRF ANALİZİ	49
6.7 STRONSIYUM VE GÜMÜŞ SALIM ÇALIŞMALARI.....	50
BÖLÜM 7 SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 a) Kemik dokusu. b) Hidroksiapatit'in yapısı.....	8
Şekil 2.2 a) Hidroksiapatitin atomik yapısı. b) Hidroksiapatitin c eksenini boyunca izdüşümü .	9
Şekil 2.3 Sistemin Gibbs serbest enerjisini düşürmek için izlenen farklı kristalizasyon yolları.....	12
Şekil 2.4 Paslanmaz çelik protez ve titanyum alaşımından kalça protezi.....	16
Şekil 2.5 Kemik plakasının kırık kemik ile sabitlenmesi.....	18
Şekil 6.1 (a) HA (x5000 ve x20000), (b) HASr1, (c) HASr2, (d) HASr3 kaplama yapılmış 316L plakaların SEM görüntüleri.....	38
Şekil 6.2 (a) HA-Ag (x5000 ve x20000), (b) HASr1-Ag, (c) HASr2-Ag ve (d) HASr3-Ag kaplama yapılmış 316L plakaların SEM görüntüleri.	40
Şekil 6.3 Kaplamaların EDAX spektrumları (a) HA, (b) HASr2, (c) HA-Ag, (d) HASr2-Ag	43
Şekil 6.4 HA kaplamaların seçilmiş alandaki elementel haritalaması.	45
Şekil 6.5 HA-Ag plakaların seçilmiş alandaki elementel haritalaması.	45
Şekil 6.6 HA-Sr kaplamaların seçilmiş alandaki elementel haritalaması	46
Şekil 6.7 HA, HASr1, HASr2 ve HASr3 kaplamaların RAMAN spektrumları.	47
Şekil 6.8 HA, HASr ve HA-Ag kaplamaların XRD spektrumları.	49
Şekil 6.9 Kümülatif stronsiyum ve gümüş salım kinetikleri.....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 Metalik biyomalzemelerin özellikleri	5
Çizelge 2.2 Hidroksiapatitin mekanik özellikleri.....	9
Çizelge 2.3 Metalik biyomalzemelerin implant uygulamaları	16
Çizelge 3.1 İmplant Malzemelerine uygulanan yüzey değiştirme teknikleri.....	21
Çizelge 5.1 10XSBF benzeri çözelti reçetesi	34
Çizelge 6.1 HA kaplamaların XRF analizi sonucunda Ca/P, Sr ve Ag değerleri.	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Al	: Alüminyum
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
cm ³	: Santimetreküp
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
GHz	: Gigahertz
GPa	: GigaPaskal
kg	: Kilogram
kPa	: Kilopaskal
Li	: Lityum
m ³	: Metreküp
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
mM	: Milimolar
Mo	: Molibden
MPa	: MegaPaskal
Ni	: Nikel
nm	: Nanometre
P	: Fosfor
ppm	: Parts per million
Si	: Silisyum
Sr	: Stronsiyum
Ta	: Tantalum
Ti	: Titanyum
°C	: Santigrat Derece

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

KISALTMALAR

ASTM	: American Society For Testing and Materials
BSS	: Balanced salt solution
CCC	: Kromat Dönüşüm Kaplamaları
CVD	: Kimyasal Buhar Biriktirme
DCP	: Dikalsiyum fosfat anhidroz
FAS	: Floroalkilsilan
HA	: Hidroksiapatit
MEM	: Modified Eagle Medium
PBS	: Fosfat buffered saline
PDMS	: Polidimetilsilan
PILP	: Amorf polimer tetikli sıvı öncülleri
PLA	: Polilaktikasit
PVD	: Fiziksel Buhar Biriktirme
SBF	: Stimulated Body Fluid (Yapay Vücut Sıvısı)
TCP	: Trikalsiyumfosfat

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Geçmişten günümüze ortopedide metalik biyomalzeme adı altında kırık tedavisinde tedavi amaçlı kemik plakaları kullanılmıştır. Kemik plakaların kullanılmasındaki amaç kırık parçalarının bir düzen içinde hareketini engellemek ve o alanda stabiliteyi sağlamaktır. Kemik plakalarında genelde 316L paslanmaz çelik, titanyum, kobalt krom alaşımları ve altın kullanılmaktadır. 316L Paslanmaz çeliğin dayanıklılığı, korozyona karşı direnci ile tercih edilebilir bir nitelik taşımaktadır. 316L paslanmaz çeliğin yüksek dayanıklılığı, korozyona karşı direnci sayesinde kemik plakaları, kırık parçaları arasında sıkıştırma kuvvetinin transferini sağlar. Sıkıştırma kuvvetinin transferiyle, kemik plakaları iyileşme süreci boyunca parçaların uygun bir şekilde hizalanıp kırık alanlarının korunmasını sağlar. 316L paslanmaz çelik vücutta destek görevi görür. Vücut içerisine alınan kemik plakalarının herhangi bir enflamasyona sebep olmaması için biyoyumluluk özelliğine ve antibakteriyel özelliklere sahip olmaları beklenmektedir. Biyoyumlu niteliğe sahip olan kemik plakalarının pıhtılaşma özelliği göstermemeleri, hücrelere kalıcı zararlar vermeme, vücuttaki sistemlerle herhangi bir reaksiyon oluşturmama gibi özellikler taşımaları gerekir. Bu amaçla kemik plakalarının yüzeyleri, hidroksiapatit (HA) gibi çeşitli seramik kaplamalar ile modifiye edilerek biyoyumlu hale getirilebilir. Kemik plakalarının yüzeylerinde biyomimetik yöntemlerden biri olan yapay vücut sıvısında çöktürme ile seramik kaplamalar oluşturulabilir. Yapay vücut sıvısı SBF (Simulated Body Fluid) insan kan plazmasındaki değerlere benzer iyon konsantrasyonları içeren süper doygun yarı kararlı bir çözeltilerdir ve metaller, seramikler ya da polimerler uygun yüzey muamelesi ile bu çözelti içerisine batırıldığında üzerlerinde apatitik kalsiyum fosfat oluşumunu indüklemektedir (Taş and Bhaduri 2004). Yapay vücut sıvısının tarihi gelişimi insan plazması ya da ekstrasellüler sıvının taklit edildiği sentetik çözeltilerle (Ringer, Earle ve Hanks'ın hazırladıkları dengeli tuz çözeltileri) başlamıştır (Jalota et al. 2007). Kokubo ve ark. (1990) cam seramik A-W yüzeyinde in vivo hidroksiapatit formasyonunun SBF içerisinde oluşturulabileceğini göstermişlerdir. SBF içerisinde meydana gelen yüzey apatit formu X-ışını kırınımı (XRD), SEM, FTIR ve TEM gibi daha dikkatli

incelendiğinde kemik mineraliyle benzeştiği gözlemlenmiştir. Bu yüzey üzerinde osteoblastların çoğalıp, kollajen üretimi için farklılaşabileceği düşünülmüştür. Bu yolla meydana gelen apatit, yüzey apatitine bağlanacak ve çevredeki kemikle bütünleşme sağlayacaktır. Bunun sonucunda malzeme kemik arasında kimyasal bağ meydana gelecektir. SBF ile kalsiyum fosfat çökmesi 2 haftaya kadar sürebilmektedir. Kaplama süresinin arttırılması için farklı konsantrasyonlarda (2X, 4X, 8X, ve 10X) SBF çözeltileri kullanılmış ve kaplamaların 2 ila 24 saat içerisinde gerçekleşebileceği saptanmıştır (Maviş et al. 2009). Bu tez çalışmasının amacı ortopedide kırık tedavisinde sıkça kullanılan implantların yüzeylerini stronsiyum-katkılı hidroksiapatitler (biyoaktif seramik) ile geleneksel pahalı nanoteknolojik yöntemlerden farklı olarak kısa sürede, kemik yapısına benzer (biyomimetik) şekilde kaplayarak kırık iyileşmesini uyarmak ve kırığın kaynamasını sağlamaktır. Temel hedef ise; kırık iyileşmesi ile aynı zamanda bakteriyel biyofilm oluşumunu engellemek, enfeksiyonun kemiğe olan etkilerini en aza indirmektir. Dolayısıyla, çalışma kapsamında kırık kemik tedavisinde kullanılmak üzere 316L Paslanmaz Çelik plaklar nanoyapılı stronsiyum katkılı kemik benzeri HA ile kaplanmış, ardından gümüş ile ikinci bir kaplama gerçekleştirilerek “çift etkili bir implant sistemi” oluşturulmuş ve üretim parametreleri değerlendirilmiştir.

BÖLÜM 2

BİYOMALZEMELER

Biyomalzeme, belli bir fonksiyonu yerine getirmek üzere canlı sistemle vücut dışında (in vitro) ya da içinde (in vivo) belli sürelerle vücutla temas eden malzeme ve cihazlarda yer alan tüm malzemelere verilen genel isimdir. Biyomalzemeler temel olarak tıbbi uygulamalarda kullanılmalarına rağmen, biyoteknoloji alanındaki kullanımları da göz ardı edilmemelidir. Bunlar arasında hücre teknolojisinde hücre ve hücresel ürün üretiminde destek malzemesi olarak, atık su arıtımında adsorban (yakalayıcı, tutucu) malzeme olarak, biyosensörlerde, biyoayırma muamelelerinde enzim, doku, hücre gibi biyoaktif maddelerin immobilizasyonunda (tutulmasında) ve biyoçiplerdeki kullanımları sayılabilir (Gümüşderelioğlu 2002).

Biyomalzemelerin kullanılacağı yere göre istenilen fonksiyonel niteliklere (elastikiyet, geçirgenlik, elektrik ve termal özellikler, vb.) yeterli biyomekanik dayanıma (çekme, çarpma ve baskı) ve yeterli fiziksel özelliklere (şişme, kristalinite vb.) sahip olmaları istenir. Vücut içerisine alındığında ise canlı sistemle biyoyumlu olmaları gerekir. Bu özelliklerini canlı sistemle temas ettiği sürece istenilen süre koruması gerekir. Biyoyumluluk bir biyomalzemenin en önemli özelliklerinin başında gelir. Biyomalzemeler kanla temas ettiğinde kan pıhtılaşmasına sebebiyet vermemeli, kan hücreleri ve proteinlerinde deformasyonlara sebep olmamalı, komplement sistemi geri dönüşümsüz boyutlarda aktif hale getirmemelidir. Biyomalzemeler insan vücudunun çok değişken koşullara sahip ortamlarında kullanılabilir. Çoklu, karmaşık sistemlere bile uyum sağlayabilen fonksiyonlu biyomalzemeler üretilebilir. Metaller, seramikler, polimer ve kompozit malzemeler biyoyumlu özelliğe sahip olabilecek nitelikteki malzemelerdir.

2.1 METALİK BİYOMALZEMELER

Metaller, biyomalzemeler arasında en sık kullanım alanına sahip malzeme grubudur. Örnek olarak ortopedik, diş ve kardiyovasküler cerrahide genellikle metalik implantlar kullanılır. Kalça protezleri, teller, vidalar vb. İmplantlar sıklıkla kullanılmaktadır. Yüke karşı yüksek mukavemet özelliği göstermeleri, kırılma öncesinde plastik deformasyona uğramamaları ve yüksek yorulma dirençleri sebebiyle geniş bir kullanım alanına sahiplerdir. 19.yy'dan önce, kırıklar implantlar ile tedavi edilmeye çalışılmış fakat başarılı olunamamıştır. İmplant olarak kullanılan birçok metalin insan vücudunda kararsız bir yapı sergilediği ve bu kararsız yapının sonucunda malzemenin korozyona uğradığı saptanmıştır. Kemik benzeri implant ve vidaların üretilmesinde 20. yy'ın başlarına kadar alüminyum, yüksek karbonlu çelik, platin ve nikel esaslı malzemeler kullanılmıştır. 1920'lerde kobalt-krom alaşımları, titanyum alaşımları ise 1940'ların sonlarında kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde ortopedide en çok kullanılan malzemeler F55 ve F138 düşük karbonlu paslanmaz çelikler (316L), F75 ve F90 kobalt-krom alaşımları, F67 saf titanyum ve F136 titanyum-alüminyum-vanadyum alaşımlarıdır (Ti-6Al4V). Paslanmaz çelikler, kırık tedavisinde sıklıkla kullanılır. Paslanmaz çelik ile üretilen ilk metalik biyomalzeme 18/8 Cr/Ni paslanmaz çelik implanttır. Ortopedi cerrahisinde kullanılan diğer malzemelerle kıyasla, paslanmaz çelikler yüksek elastik modül ve çekme mukavemeti özelliklerine sahiptirler. Bu tür çeliklere esneyebilme yeteneklerinden dolayı soğuk işlem de uygulanabilir. Bu özellik dolayısıyla cerrahların operasyon esnasında plaklarını kemiğin anatomik yapısına uygun hale getirmek için müdahale edebilmelerini sağlamaktadır. Kemik tespit işlemlerinde ise paslanmaz çeliklerin kullanımı yorulma sorunları sebebiyle pek uygun değildir. Metalik biyomalzemeler belirli sınırlarda ağır, uzun süreli, değişken ve ani yüklemelere karşı niteliklerini kaybetmeden dayanabilmeleri sebebiyle tercih edilmektedir. Sherman-Vanadyum çeliği insan vücudu içerisinde kullanılmak için geliştirilen ilk metaldir. Fakat Vanadyum çeliği uzun süre in vivo şartlarda kullanıldığında kolayca korozyona uğrayabilmektedir.

Günümüzde iskelet sisteminde eklemlerde titanyum uygulaması, kırık kemik uçlarını tespitite kullanılan ince kemik levhalarında ise paslanmaz çeliğin kullanılması gibi tıpta pek çok uygulamalar bulunmaktadır. Ayrıca kalp damar sisteminde kalp damarı protezlerinde paslanmaz çelik önemli rol oynamaktadır. Metallerin olumlu özelliklerinin yanı sıra olumsuz özellikleri de bulunmaktadır. Metaller sağlık, şekillendirilebilirlik, yıpranmaya karşı

dayanıklılık özelliklerine sahip olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Olumsuz özellikleri ise düşük biyouyumluluk, düşük korozyon direnci, yüksek yoğunluk, dokulara oranla sert özelliğe sahip olmaları, vücut içerisine girdiklerinde kimyasal reaksiyona girip dokuda alerjik etki göstermeleri olarak sıralanabilir. Metalik biyomalzemelerin genel özellikleri Çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 Metalik biyomalzemelerin özellikleri (Saviny and Girovd 2002).

Özellikler	316 L	CoCrMo	CoNiCrMo	Ti6Al4V	Tantalyum
	Paslanmaz Çelik	Alaşımı	Alaşımı	Alaşımı	
Çekme Dayanımı (MPa)	485-860	655	793-1793	860	207-517
Akma Dayanımı (0,2% MPa)	172-690	450	240-1585	795	138-345
Uzama (%)	12-40	8	8-50	10	2-30
Kesit Daralması (%)	-	8	35-65	25	-
Yoğunluk (g/cm ³)	7,9	8,3	9,2	4,5	16,6

2.2 SERAMİK BİYOMALZEMELER

Geçtiğimiz 40 yıl içinde vücudun zarar gören yada işlevini yitiren organların yerini alması için özel tasarımı seramikler geliştirilmiş ve özellikle ortopedi alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla kullanım alanı bulan seramikler, “biyoseramikler” olarak isimlendirilirler. Biyoseramikler, polikristalin yapısında seramik (alümina ve hidroksiapatit), biyoaktif cam, biyoaktif cam seramikler ya da biyoaktif kompozitler (polietilen–hidroksiapatit) olarak hazırlanabilmektedir. Bunların teşhis cihazları, gözlük camları, termometreler, doku kültür kapları gibi örnekleri bulunmaktadır. Sert doku implantı olarak iskeletteki kemik dokusunun onarımı ya da yenilenmesinde ve dişçilikte dolgu malzemesi olarak da yaygın bir şekilde kullanılıp, “diş seramikleri” olarak da adlandırılırlar. Seramikler, biyouyumlulukları yüksek olan ve korozyona dayanıklı malzemelerdir. Avantajları çok olan bu malzemelerin bu özelliklerinin yanı sıra dezavantajları da bulunmaktadır. Kırılgan ve işlenmesi zor özellikli, zayıf mekanik dayanıma sahip, yüksek yoğunluklu, esnek olmayan malzemelerdir. Seramik biyomalzemelerin sıkışma dayanımları yüksektir. Fakat çarpma ve gerilmelere karşı dayanımları düşüktür. Bu malzemeler kırılırlar. Seramik malzemelerde oluşan ufak bir çatlak bile malzemenin o bölgeden kırılmasına, deformasyona uğramasına sebep olur. Seramiklerin işlenmeleri ve dolayısıyla istenilen formlarda şekillendirilmeleri zordur (Aday ve Gümüşderelioğlu 2010). Bilhassa kemik ve diş dolgusu yapımı amaçlı

kullanılan kalsiyum fosfat biyoseramikler doğal kemik kökenli olmakla birlikte, yapay kalsiyum fosfatların biyomedikal uygulamalarda kullanımı yaygındır. Tarihte ilk kez 1920’de yapay kalsiyum fosfat malzemedan elde edilmiş implant kullanılmıştır. Tavşanlarda cerrahi yol ile meydana getirilmiş kemik hasarını tedavi etmek amacıyla tri kalsiyum fosfat (TCP) kökenli biyoseramik implant ile çalışmalar yapılmıştır (Vallet-Regi 2014).

Hench, 1991 yılında Taubes’ in yaptığı bir röportajda biyoseramikleri insan vücudunda protez olarak kullanılan, metal olmayan ve inorganik yapıların karmasından oluşan genel bir terim olarak tanımlamış, biyo inert, biyobozunur ve biyoaktif olmak üzere üç grupta incelenebileceğini açıklamıştır. Alümina, zirkonya, kalsiyum fosfat seramikler ve cam seramikleri en çok kullanılan biyoseramikler arasında yer almaktadır.

2.2.1 Alümina

Alümina yüksek yoğunluk ve yüksek saflıktadır (>%99.5). Korozyon direnci, yüksek dayanıklılık ve iyi biyouyumluluk özellikleri sebebiyle, kalça protezlerinde ve diş implantlarında yaygın olarak kullanım olanaklarına sahiptir. Bu uygulamalarda kullanılan alümina, iri tane yapısına sahip olan polikristalin alfa- Al_2O_3 ’ün, 1600-1700°C sıcaklıkta sinterlenmesi ile oluşturulur. Alümina, 20 yıldan fazla süredir ortopedik uygulamalarda kullanılmaktadır.

Zirkonya da, alüminanın gösterdiği özelliklere benzer özellikler gösterip bulunduğu fiziksel ortam üzerinde inert etki gösterir. Alüminaya göre çok daha yüksek çatlama ve bükülme direncine sahiptir ve bu özellikleri sayesinde uyluk kemiği protezlerinde başarıyla kullanılmaktadır. Fakat bu uygulama esnasında üç önemli problemle karşılaşmaktadır; Fizyolojik sıvılar sebebiyle zamanla gerilme direncinin azalması, kaplama niteliklerinin zayıf özellikli oluşu ve potansiyel radyoaktif malzemeler içermesi gibi negatif özelliklere sahip olduğundan sorunlar çıkmaktadır. Zirkonyanın muhteviyatında yarılanma ömrü çok uzun olan radyoaktif elementler bulunur (uranyum, toryum, vb.). Yarılanma ömrü çok uzun olan bu elementleri yapıdan ayırmak çok zor ve pahalı işlemler gerektirir. Radyoaktivite alfa ve gama etkileşimi olarak ortaya çıkar ve alfa parçacıkları, yüksek iyonlaştırma kapasitesine sahip olduklarından, yumuşak ve sert doku hücrelerine hasar bırakma ihtimaline sahiptir.

2.2.2 Kalsiyum-Fosfat (Ca-P) Seramikler

Hidroksiapatit ($HA:Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), trikalsiyum fosfat ($Ca_3(PO_4)_2$) ve oktakalsiyum fosfat ($Ca_8(PO_4)_6(OH)_2$) kalsiyum fosfat seramikleridir. Kalsiyum fosfat bazlı biyoseramikler, tıpta ve dişçilikte 20 yıldır kullanılmaktadır. Bu malzemeler, ortopedik kaplamalar ve diş implantlarında, yüz kemiklerinde, kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde “kemik tozu” olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum fosfat seramiklerin sinterlenebilmesi için genellikle 1000-1500°C’de gerçekleşir ve sonra istenilen geometride sıkıştırılması ile elde edilebilmektedirler. Tüm kalsiyum fosfat seramikleri, farklı zaman aralıklarında bozunabilme özelliklerine sahiptirler. Kalsiyum fosfat seramikleri gözenekli yapıya sahiptirler. Kemik oluşumu için yapı iskelesi olarak kullanılabilirler. Kararlılıkları sıcaklığa ve bulunduğu ortama bağlıdır. Metalik implantlar üzerinde kaplama malzemesi olarak kullanılabilirler.

2.2.3 Cam ve Cam-Seramikler

Camlar, silika (SiO_2) bazlı malzemelerdir. Cam seramikler, (Li/Al) Lityum/Alüminyum veya (Mg/Al) Magnezyum/Alüminyum kristalleri içeren camlardır. Biyocamda ise, silika gruplarının bir kısmı kalsiyum, fosfor veya sodyum ile yer değiştirmiştir (SiO_2 , Na_2O , CaO , P_2O_5). Bu yer değiştirme ile doku ve implant arasında kimyasal bağlanma gerçekleşir. İlk kez 1984 yılında geliştirilmiş olan biyoaktif camlar ve kimyasal olarak kemiğe bağlanma özelliği gösterirler (Hench and Wilson 1984). Biyocam (45S5-Bioglass®) (kimyasal kompozisyonu; 45% SiO_2 , 24.5% CaO , 6% P_2O_5 ve 24.5% Na_2O), HA’ye göre kemik oluşumunda daha etkin olmasına karşın, zayıf mekanik özellikleri sebebiyle ağırlık taşıyan mekanizmalarda kullanılmaz (Hamadouche and Sedel 2000).

2.3 ORTOPEDİDE KULLANILAN BİYOMALZEMELER

Ortopedide tedavi amaçlı birçok malzeme kullanılmaktadır. Uygulanan malzemenin başarısı implant ile doku arasındaki osseointegrasyon sürecine bağlıdır. Kemik ile bağlanma özelliği olan biyoseramikler, apatitler ve kalsiyum fosfatlar ile implant yüzeyleri kaplanmaktadır. Kırık kemiklerin tedavisinde kemiğe benzer nitelikleriyle implant üzerine Hidroksiapatit (HA) kullanılmaktadır.

2.3.1 Hidroksiapatit

Kemiğin önemli bileşenlerinden olan kalsiyum fosfatlar biyoaktif ve biyouyumlu niteliğe sahip olduklarından kimya, tıp, biyoloji, dişçilik de dahil olmak üzere disiplinler arası branşlarda 20 yıldır uygulamalı olarak kullanılmaktadır. HA gözenekli yapısı sayesinde antibiyotik, enzim, hormon, antikor parçaları ve steroidler gibi birçok farmakolojik maddelere yüksek bağlanma özelliği gösterir. 1975 yılında, periodental cerrahi araştırmalarında kalsiyum fosfat malzemeler yer almış, birkaç yıl sonra Denissen ve De Groot diş kökü tedavisi için HA esaslı silindirler kullanmıştır (Vallet-Regi 2014).

Kemik, vücutta bulunan organları korumak, iskelet sistemini oluşturmak gibi görevleri bulunan ve yapısında fosfor, mineral, kalsiyum muhteva eden en sert dokudur. Kemik dokusu histolojik olarak incelendiğinde hücreler ve hücreler arası matriksten meydana gelir. Matriks hücrelere kıyasla daha geniş bir alanda yayılım gösterir. Kemik doku içeriğinde hücrelerarası madde olarak organik matriks ve kemik matriksi bölümleriyle ikiye ayrılır. Kemiğin organik kısmını oluşturan organik matriksine osteoid madde adı verilir. Osteoid madde kemik hacminin %38 ini, kemik ağırlığının ise %25 ini meydana getirir. Kemik dokunun % 70'lik kısmı mineral (inorganik tuzlar), % 22'si protein (organik matris) ve %8'lik kısmı ise su'dan oluşmaktadır. İnorganik kısmını ise kalsiyum ve fosfattan meydana gelen düşük kristaliniteye sahip sitokiyometrik olmayan hidroksiapatit (HA) oluşturur. Doğal kemiği taklit eden, yüzey yapısı ile yeterli bir biyo uygunluk gösteren, kemik gibi mukavemetli ve dayanıklı, vücutta kullanıldığında herhangi bir yara oluşumuna sebebiyet vermeden uzun yıllar kullanım olanağı sunan kemik benzeri malzemelerdir.



Şekil 2.1 a) Kemik dokusu. b) Hidroksiapatit'in yapısı (Tirell and Kokkoli 2001).

uzay grup simetrisi P 21/b olan monoklinik biçimde de bulunabilmektedir. Hidroksiapatitin ideal Ca/P oranı: 1.67 olarak kabul edilir. Fakat insan vücudunda ve diğer memelilerin kemik yapısındaki biyolojik apatitler bu orana sahip değildirler. Kalsiyumca eksik, karbonata sahip ve yer değiştirmiş iyonlara sahip biyolojik apatitlerde sitokiyometrik olmayan oranlarda oluşum gerçekleşebilmektedir. Sitokiyometrik hidroksiapatitte olan kristal yapıların aksine, biyolojik apatitlerde çubuk biçimli ve uzamış levha yapısı mevcuttur (Vallet-Regi M. 2014). Hidroksiapatit Bioglass® ya da A-W (Apatit-Wolastonit) cam seramik (Ceravital®)'ler gibi diğer seramiklere göre avantajlıdır. Bu avantajlar, kemik ve diş inorganik yapısı ile kimyasal benzerlik ve biyoaktiflik ve biyouygunluktur. HA daha düşük çözünürlükte olduğu için ve cam fazı veya Si iyonu içermediğinden bağlanma mekanizması da biyoaktif cam ve cam seramiklerden farklıdır. Hidroksiapatitteki yığın özellikler, mekanik özellikler, biyouyumluluk ve biyoaktivite nitelikler yönünden çok daha yararlı ürünler geliştirebilmek için farklı iyonlar saf HA'nın yapısına eklenebilir (Zafer 2011). Lakhkar ve ark. terapötik iyon olarak bilinen kalsiyum, çinko, magnezyum, stronsiyum, titanyum, bakır, bor ve fosfat gibi iyonların hangi sistemlerden salımının daha elverişli ve daha hızlı doku yanıtını sağlayabileceğini değerlendirmiştir (Lakhkar et al. 2013). Terapötik iyonların kontrollü salımı için kalsiyum-fosfat biyoseramikleri, fosfat temelli ve silika temelli camlar gibi sayısız sistemin geliştirilmesinin amacı kemik yenilenmesine olumlu yönde katkı sağlanmasıdır. Buna bağlı olarak yapılan ilk çalışmalarda görülen kalsiyum fosfat temelli biyoseramiklerin iyon taşıyıcısı olarak kullanılmasının kemik oluşumu üzerinde olumlu etki yarattığıdır. Apatitler, kemiğin doğrudan doğal ve sentetik apatit yapısına bağlanabilmesi, kemik iyileşmesini desteklemesi ve hidroksiapatitin yapısındaki iyonların yer değiştirebilmesi sebebiyle bahsedilen iyonlar için potansiyel bir taşıyıcı görevi yapmaktadırlar. Mróz ve ark. çalışmalarında hidroksiapatitin yapısına katılan Mg^{+2} iyonunun osteoblast yapışması ve çoğalması üzerine tesirini değerlendirmişlerdir (Mróz et al. 2010). Yapılan XRD ve FTIR analizleri ile ağırlıkça % 0.6 ve 1.8 Mg^{+2} katkısı yapılan HA'nın kristal yapısının önemli ölçüde değişmediği gösterilmiş, fakat MG-63 osteoblast hücreleri ile yapılan kültür çalışmasında hücre yapışmasını fazlalaştırdığı belirlenmiştir. Divalent ve trivalent katyonlar eklenen HA'nın kimyasal yapısı ve osteoblast hücrelerinin aktivitesine olan tesiri ise Webster ve ark. tarafından değerlendirilmiştir. Mg^{+2} , Zn^{+2} , La^{+3} , Y^{+3} , In^{+3} , Bi^{+3} iyonları ilave edilen HA malzemelerin tane boyutu, Ca/P oranı ve bu malzemeler üzerinde yapılan hücre kültürü çalışması sonucu neticesinde, +2 değerlikli iyon katkısı yapılan HA'nın tane boyutunun fazlalaştığı, +3 değerlikli iyon katkısı yapılan HA'nın ise tane boyutunun azaldığı belirlenmiştir. Ca/P oranlarının da stokiyometrik HA'dan daha fazla olduğu saptanmıştır

(Webster et al. 2004). Hücre kültür çalışmalarında ise saf HA ile karşılaştırıldığında +3 değerlikli iyon katkısı yapılan HA'nın hücre yapışmasını desteklemiş ve osteoblastik aktiviteyi arttırmış olduğu belirlenmiştir. Sağlık alanında ise kullanımını biyoaktif özelliklere sahip olmasının yanısıra osteokondüktif, non-toksik ve non-immünojenik niteliklere sahip olmasından dolayı kullanımları mümkündür.

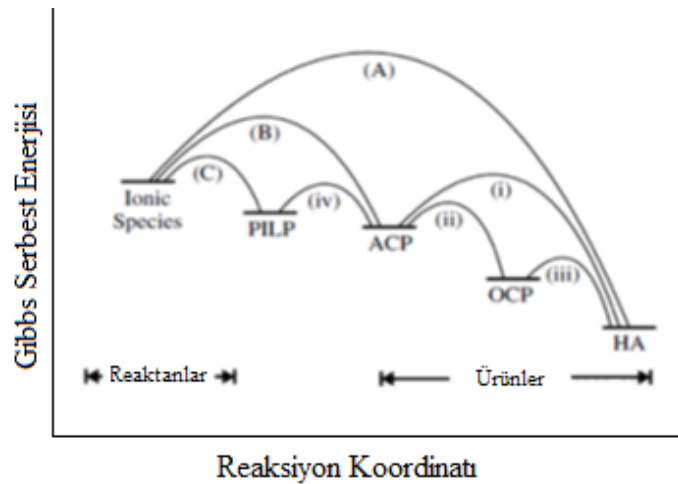
Literatürde sol-jel yaklaşımı, mikrodalga-hidrotermal metot sulu çözeltilerden çöktürme metodu, hidrotermal metodu, çoklu emülsiyon metodu elektrokristalizasyon metodu ve biyomimetik çöktürme metodu gibi birçok sentetik HA üretim yöntemleri bulunmaktadır.

Sol-jel metodu bütün parametreler ile kontrollü bir şekilde fazlar arası etkileşimde hidroksiapatit sentezinde etkili bir metottur. Bu metot, moleküler boyuttaki kalsiyum ve fosforun karıştırılmasıyla, meydana gelen HA'nın kimyasal yapısını önemli ölçüde geliştirmeyi sağlar. Apatit yapısının ilk etapta meydana gelmesi için gerekli olan sıcaklık ve kimyasal aktivite, büyük oranda başlangıçta kullanılan kimyasalların doğal yapısına bağlıdır. Çok sayıda fosfor ve kalsiyum ikilisi HA'nın sol-jel sentezinde kullanılmaktadır. Balamurugan ve ark. kalsiyum ve fosfor kaynağı olarak sırasıyla $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve trietil fosfatı $\text{Ca}/\text{P}=1.67$ stokiyometrik oranında kullanmışlar ve üretilen HAp tozlarını kurutarak $900\text{ }^\circ\text{C}$ 'a kadar değişen sıcaklıklarda kalsinasyonunu sağlamışlardır (Balamurugan et al. 2006). Brendel ve ark. öncül molekül olarak fenildiklorofosfit ($\text{C}_6\text{H}_5\text{PCl}_2$) ve $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kullanarak HA sentezini düşük sıcaklıkta meydana getirmişlerdir (Brendel et al. 1992). Fakat oluşan HA'in tamamen saf olmadığı ve kristalinitesinin düşük olduğunu belirlenmiş ve sıcaklık $900\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar yükseltildiğinde daha saf ve kristal HA üretiminin meydana gelmesiyle sonuçlandığı gözlenmiştir.

Çöktürme tekniği, HA sentezi için en yaygın ve günümüzde sıklıkla kullanılan bir metottur. Bu metot ıslak çöktürme, kimyasal çöktürme ya da sulu çöktürme olarak da isimlendirilebilmektedir. Diğer metotlara göre daha çok tercih edilmesinin sebebi organik çözücülere ihtiyaç duyulmadan yüksek miktarlarda ve düşük maliyetle üretim yapılabilmesidir (Nayak 2010). Ancak bu metotta üretilen partiküller büyük boyut ve boy dağılımlı olmakta, ayrıca bir araya gelerek topaklanmaktadırlar (Cengiz 2007). Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada kalsiyum fosfat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) ve amonyum nitrat ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$) çözeltileri $\text{pH}>10$ ortamında ve $\text{Ca}/\text{P}=1.67$ stokiyometrik oranında etkileştirilerek HA tanecikleri sentezlenmiştir (Chen et al. 2002). TEM (Geçirmeli elektron mikroskobu) ile

yapılan analizler sonucu eni 20-30 nm, boyu 50-60 nm olan HA parçacıklarının meydana geldiğini ortaya çıkarmışlardır. Bouyer ve ark. kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) ve ortofosforikasiti (H_4PO_3) reaksiyonda başlangıç maddesi olarak kullanmışlar ve yan ürün olarak sadece su meydana geldiğini, bunun dışında herhangi bir yabancı ürünün meydana gelmediğini göstermişlerdir (Bouyer et al. 2000). Üretilmiş olan HA partiküllerinin şekil, büyüklüğü ve yüzey alanı, ortama eklenen ortofosforikasitin oranına ve reaksiyonun sıcaklığına oldukça duyarlı olduğu gözlenmiştir.

HA çökeltme mekanizmasında: İnsan plazmasını taklit edebilmeleri için SBF çözeltileri başta kısmen düşük kalsiyum ve fosfat iyon konsantrasyonları (2.5 ve 1 mM) ile hazırlanmıştır ve çözeltinin pH değerinin fizyolojik değer 7.4'de olması için Tris ve HEPES gibi organik tamponlar kullanılmıştır. Tris ve HEPES tamponları normal insan kan plazmasında bulunmadıkları gibi bazı dezavantajlar da meydana getirirler. Ca/P biyoseramiklerinin çökmesinde süper doygunluk derecesi, Ca/P çekirdeklerinin varlığı, sıcaklık, pH ve iyonik gücün etkili olduğu bilinmektedir (Taş 2000). Yin ve Stott (2003) yüksek doygunluktaki SBF'ye (Yapay Vücut sıvısı) benzer çözeltilerden apatit benzeri Ca/P fazının çökmesi esnasında ortamda amorf kalsiyum fosfat yapısının her zaman var olduğunu tespit etmişlerdir (Yin and Stott 2003). Onuma ve Ito (1998) ise dinamik ışık saçılımını kullanarak şeffaf görünen SBF içerisinde 0.7-1 nm boyutlarındaki Ca/P kümelerinin varlığını kanıtlamışlardır (Onuma and Ito 1998). Yapay vücut sıvısı gibi doymuş Ca/P çözeltilerinden HA çökmesi sırasında Şekil 2.3'de gösterilen yollar izlenir (Königsberger 2006).



Şekil 2.3 Sistemin Gibbs serbest enerjisini düşürmek için izlenen farklı kristalizasyon yolları (Königsberger 2006).

Eğer pek çok kristal fazın meydana gelebileceği süper doygun özellikli bir çözelti oluşturulacaksa oluşturulan bu çözeltide ilk faz termodinamik açıdan en az kararlı ve en çok çözünen özelliktedir. Meydana gelen bu faz daha sonra sistemin serbest enerjisini azaltmak için daha kararlı bir faza dönüşür (B-ii-iii). Bazen ise tek bir öncülden sonra en kararlı yapıyı meydana getirir (B-i). İzlenecek yol sistemin aşabileceği toplam enerjiye bağlıdır. Çözelti içerisinde iyonlardan doğrudan HA oluşumunu sağlayabilecek enerji mevcut ise Ca/P çözeltisinden doğrudan kristalizasyon (A) gerçekleşir. Bunun için yeterli enerji yok ise ilk önce amorf Ca/P (ACP) oluşur sonra ya doğrudan kristalizasyonla ya da önce oktakalsiyum fosfat (OCP) oluşumu gerçekleşerek HA oluşur (Königsberger 2006). Posner ve Betts, ACP oluşumu sırasında ilk önce $Ca_9(PO_4)_6$ yapılarının meydana geldiğini, daha sonra bu yapıların aralardaki boşluklara suyun dolmasıyla gelişigüzel bir araya gelerek daha büyük kümeleri oluşturduğunu belirtmişlerdir (Posner and Betts 1975). C yolunda ise çözeltiye eklenen polimerik katkı (poliaspartat) etkisiyle, sıvı karakterde amorf polimer tetikli sıvı öncülleri (PILP) oluşur. PILP oluşumunda önce nano boyutta sıvı-sıvı faz ayrımı damlacıkları oluşur, bunlar daha sonra mikron boyutunda birleşirler ve en son aşamada katılma ile ACP, ardından da HA meydana gelir (Königsberger 2006).

Hidrotermal sentez, seramik malzemelerin çözüldüğü doğrudan kristalizasyonu sağlamak amacıyla sulu ortamda, belirlenen basınç ($P > 100$ kPa) ve sıcaklıklarda ($T > 25$ °C) tek ya da heterojen reaksiyonların kullanıldığı bir süreçler bütünüdür. Hidrotermal işlemde hidrotermal sıcaklık ve basınç artışı çökeltilerin Ca/P oranını farklılaştırmayı mümkün kılmaktadır. Wang ve ark. çalışmalarında hidrotermal yöntemle ve suda çözünebilir bir yüzey aktif madde olan heksadesiltrimetil amonyum bromürü kullanarak çeşitli morfolojilerde HA nanotaneçiklerini sentezlemişlerdir (Wang et al. 2006). (~27 nm) boyutlu küresel tanecikler 90°C, pH=13 ve 20 saat çalışma koşullarında elde edilirken, 1125 nm'den uzun fiberler 150 °C, pH=9 ve 20 saatte elde edilmiştir.

Mikrodalga ışıma metodu ile hidrotermal yöntemi birleşimiyle mikrodalga ışıma metodunu ortaya çıkaran Han ve ark. nanoboyutlu HA tozlarını, 600 bar ve 300 °C'de öncü malzeme olarak H_3PO_4 ve $Ca(OH)_2$ 'yi kullanarak sentezlemişlerdir (Han et al. 2006). Mikrodalga güçleri ve Ca/P molar oranı, sentezde değişken parametreler olarak belirlenmiştir. Neticede, 450W mikrodalga gücünde ve 1.57 Ca/P oranında sentezlenen ürünler arasında HA dışında farklı kalsiyum fosfat fazlarının oluştuğunu saptamışlardır. Ancak mikrodalga gücü 550W ve Ca/P oranı 1.67 iken iki tip morfolojiye sahip monofazik HA oluştuğunu belirlemişlerdir: İlki;

4-15 nm genişlikte, 20-50 nm uzunluğunda iğne formunda, diğeri 10-30 nm çapında küreseldir. Kumar ve ark. karbonatlı hidroksiapatit sentezi için, kalsiyum hidroksit (Ca(OH)_2) ve diamonyum hidrojen fosfat ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) bileşiklerini öncü olarak kullanmışlar ve mikrodalgayı da kullanarak (800W, 2.45 GHz) B tipi karbonatlı apatit üretmişlerdir (Sampath et al. 2000). Geleneksel hidroksiapatit üretim yöntemlerinin zaman ve enerji kaybına neden olduğuna dikkat çekmişler ve mikrodalga ışıma ile daha kısa sürede ve etkili bir ısıtma ile hidroksiapatit üretiminin gerçekleştiğini belirlemişlerdir. Nazir ve ark. ıslak kimyasal yöntem ile mikrodalga ışınmasını birleştirerek, kalsiyum nitrat tetrahidrat ($\text{Ca(NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) ve diamonyum hidrojen fosfat ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) öncüllerinden HA üretmişlerdir (Nazir et al. 2012). Karışıma uygulanan mikrodalga enerjisi ile kalsiyum ve etrafındaki hidrasyon küresi arasındaki bağların gücü azaltılıp sulu çözeltilerde apatit oluşumu için ilk koşul sağlanırken, HA yapısı içindeki hidroksil iyonu daha fazla mikrodalga absorblanmasına sebep olarak HA oluşumunu hızlandırmıştır. Rameshbabu ve ark. kemiğin yapısında bulunan iki önemli kalsiyum fosfat fazı olan HA ve β -TCP fazlarını mikrodalga vasıtasıyla nanoboyutta sentezlemişlerdir (Rameshbabu and Rao 2009). Kalsiyum hidroksit ve diamonyum hidrojen fosfat bileşikleri ile elde edilen sulu çözeltiye 1100 W gücünde mikrodalga uygulayarak hızlı bir şekilde ısıtma sağlamışlar ve partikül büyüklüğü 20 nm civarında olan bifazik kalsiyum fosfatları üretebilmişlerdir.

Çoklu emülsiyon yöntemi ile Kimura H A sentezi yaklaşımlarına ara yüzey reaksiyonu ile bir alternatif geliştirmiştir (Kimura et al.2007). Çoklu emülsiyon su, yağ, su (w/o/w) emülsiyonu olarak ortaya çıkar. İçi sulu faz olarak dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4) çözeltisi, yağ fazı olarak benzen ve dış sulu fazı olarak ise $\text{Ca(NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kullanılarak ortaya çıkarılmıştır. Ara yüzey reaksiyonu 323 K'de 24 saatte meydana gelir. Monofazik HA başlangıç pH'ı 12 iken sentezlenmiştir. Sentezlenen ürünler 3 μm 'den küçük gözenekli kürelerin meydana getirdiği ürünlerdir. Bu metodun avantajları, reaktör olarak, karıştırılmalı tankların kullanımının dışında başka farklı bir özel ekipmana ihtiyaç duyulmamasıdır. Başka bir avantajı ise oda sıcaklığına yakın düşük sıcaklıklar reaksiyonu gerçekleştirmek için yeterlidir.

Elektrokristalizasyon metodu, seyreltik elektrolitlerden fizyolojik pH'da HA kaplamalarının sentezi için elverişlidir. Sentezin düşük sıcaklıklarda gerçekleşebilmesi, hızlı olması, kaplamanın kalınlığının ve kimyasal yapısının kolay bir şekilde kontrol edilebilmesiyle yönünden avantajlıdır. Metalik implantların kalsiyum fosfat ile kaplanması için elverişli bir

metottur. Xuhui ve ark. yaptıkları çalışmada NaCl, K₂HPO₄·3H₂O ve CaCl₂ elektrolitlerini kullanarak hazırladıkları çözeltinin pH'ını 7.2 olacak biçimde ayarladıktan sonra 65 °C'de elektrokimyasal birikimini oluşturmuşlardır (Zhao et al. 2009). Kaplamanın karakterizasyonu için taramalı elektron mikroskobu (SEM), X ışını kırınımı (XRD) ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) analizleri ile yapılmıştır. Neticede bu metotla saf ve homojen bir kaplamanın oluşturulduğu, yapay vücut sıvısı ile yapılan çalışma sonucunda da kaplamanın yüksek biyoaktif bir nitelik gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.

Biyomimetik yöntemde, insan vücut sıvısına benzeyen özellikte bir organik tuz bileşimi ile elde edilen yarı kararlı nitelikli sentetik vücut sıvısı (SBF), kendiliğinden çekirdeklenme oluşmasıyla nano boyutlu, karbonat içeren ve kemik benzeri HA'nın fizyolojik pH'da ve sıcaklıkta oluşmasına imkan tanımaktadır. İnsan kemiğinde doğal olarak bulunan biyolojik apatit CO₂, Cl⁻, Na⁺, K⁺, Mg²⁺ gibi anyon ve katyonların az miktarlarda yapıya katılmasıyla meydana geldiğinden, bu metot kemik benzeri HA sentezlenmesi için oldukça uygundur (Wang and Li 2005). Diğer apatit kaplama metotları ile karşılaştırıldığında, kolay ve hızlı olma, özel ekipmanlara ya da yüksek işleme sıcaklıklarına ihtiyaç duymama gibi bazı avantajları bulunmaktadır (Aday and Gümüşderelioğlu 2010).

2.4 METALİK İMPLANT MALZEMELERİ

İmplantın duran ya da hareket halindeki bedende ağırlık yüklenmelerine ve kas kasılmalarına verdiği cevap implantın kemikle bütünleşme (osteointegrasyon) kapasitesini de etkileyecektir. Metal kendi başına çok sert olan bir malzeme olup, insan kemiği özelliklerini gösterebilmesi açısından yeterli olmayabilir. Kemiğin esnekliğine uygun ve mekanik özelliklerine daha yakın olan bir metal insan vücuduna daha iyi uyum sağlayabilir. Ortopedide kullanılan metaller alaşım metallere aittir. Bunlar farklı metallerin kombinasyonu ile oluşturulur. Bu şekilde metallerin farklı özellikleri bir araya getirilerek istenilen görevi yapacak özellikleri sağlayan implantlar yapılabilir. Örnek olarak çelik ve kromun birlikteliğiyle hem sağlam hem de korozyona dirençli, paslanmaz özellikte bir alaşım elde edilir. Paslanmaz çelik temelinde demir karbon alaşımıdır yapıya molibden, krom, küçük miktarda manganez ve silisyum da eklenerek oluşturulur. Bu özellikteki çelikler dayanıklılıkları yüksek, sünek ve iyi yorgunluğa sahip malzemelerdir. Kobalt alaşımları ise kobalt, krom ve molibdenden meydana gelir. Krom, sertlik ve aşınma direncini artırmak ve çatlak (crevice) korozyonunu azaltmak için kullanılır. Titanyum alaşımları dayanıklılık ve katılık içeren yapısı, düşük özgül ağırlığı ve göreceli hafif

oluşu, yüksek ısılara dayanıklılığı ve korozyona direncine sahiptir. Çabuk tepkimeye giren bir metaldir ve yüzeyinde oksit tabakası oluşur. Tantalum şimdiye kadar yapay olarak yapılan gözeneklere doğal olarak sahiptir. Tantalum bu özellikleri ile kemik dokusunun implant içine doğru ilerlemesine izin verir. Mekanik dayanımı yüksek ve ısıya dayanıklıdır.

Günümüzde, kalça protezlerinde; vityum (Co-Cr-Mo alaşımı), paslanmaz çelik, yüksek yoğunluklu polietilen, polimetilmetakrilat ve Al_2O_3 cinsi seramikler kullanılmaktadır.



Şekil 2.4 Paslanmaz çelik protez ve titanyum alaşımından kalça protezi (Gümüşderelioğlu 2002, Pasinli 2004).

Şekil 2.4’de metalik biyomalzemelerden elde edilmiş protezler görülmektedir. Platin, tantal ve zirkon gibi elementlerin mekanik dayanımlarının düşük olması sebebiyle implant olarak kullanım alanları sınırlıdır. Yük taşıyıcı olarak en yaygın olarak kullanılan metalik malzemeler; paslanmaz çelikler (316L), Co-Cr-Mo alaşımları ile titanyum ve titanyum alaşımlarıdır (Gümüşderelioğlu 2002).

Çizelge 2.3 Metalik biyomalzemelerin implant uygulamaları (Johnson and Mass 2002).

Malzeme	İmplant Uygulamaları
316L Paslanmaz Çelik	Kemik Plakaları, vidalar, pimler, çiviler, stentler
Ti	Kemik plakalarında, vidalarda, çubuklarda, kalp kapakçıklarında, kalp atışlarını düzenleyen aygıtlarda
$Co_{28}Cr_6Mo$	Kalça, diz, dirsek, omuz, ayak bileği, parmak protezlerinde; kemik plakalarında, vidalarda, çubuklarda, kalp kapakçıklarında
Ti-6Al-4V	Kalça, diz, dirsek, omuz, ayak bileği, parmak protezlerinde
Ta	Tel, folyo, levhalarda, klipslerde, elektrot

Genel olarak kemik kırıkları alçı ile tespit edilir veya cerrahi tespit yöntemlere başvurularak tedavi edilirler. Tespit yöntemleri olarak belirtilebilen bazı malzemeler şunlardır:

Çelik Plak-vidalar, Titanyum kilitli plak-vidalar, İntramedüller çiviler, Tek taraflı veya çember şeklinde eksternal fiksatörler (ilizarov) olarak sıralabilir.

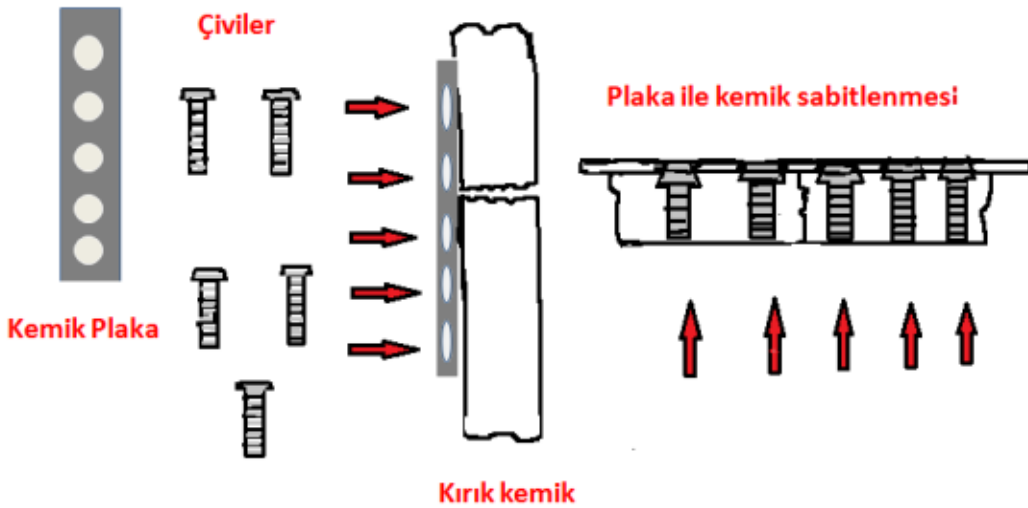
Yük taşıyıcı olarak en sık kullanılan metalik malzemeler, paslanmaz çelikler, Co-Cr-Mo alaşımları ile titanyum ve titanyum alaşımlarıdır (Gümüşderelioglu 2002).

2.5 KEMİK PLAKALARI

Kemik plakaları kırık kemiklerin tedavisinde kullanılmaktadır. Diyafiz kemiklerinin kırıklarında, uzun kemiklerin kırık yerlerinde kullanımı yaygındır. Kırık tedavisinde sıklıkla kullanılır ve burada amaç kemik plaka ile parçaların hareketini bir düzen içinde engellemek ve kırık alanlarda sabitlemeyi sağlamaktır. Femur kırıkları ise vücutta bütün kırıklar içinde % 20 - % 25'lik bir görülme oranına sahiptir. Kemik plakalar ile sağlanan kırık iyileşmesi iki türdür: Bunlar, primer kırık iyileşmesi, sekonder kırık iyileşmesidir. Primer kırık iyileşmesi, temas ve aralık iyileşmesi olarak iki çeşittir. Temas iyileşmesinde, kırık parçaları arasında boşluk bulunmaz. Aralıklı iyileşmede ise, kırık parçalarının temasta bulunduğu yüzeyler arasındaki boşluklarda meydana gelen iyileşmedir. Sekonder kemik iyileşmesi, kallus iyileşmesi olarak da isimlendirilebilir. Aralıklı kemik temasının bulunduğu bölgelerde boşluğu genişletmek için kırık yüzeylerinde rezorbsiyon oluşur ve sonra sekonder kırık iyileşmesi ile evreler son bulur. Bu iyileşmede sırayla bu olaylar gerçekleşir: Kırık alanında kanama, pıhtılaşma oluşumu, yangı ve ödem, pluripotent mezenşimal hücrelerde proliferasyon, kırıkta ve kemik oluşumu, kallusun normal kemik meydana getirmesidir. Bu olaylar bütünü, kırık boşluğundaki dokunun daha sağlam ve sert bir dokuyla progresif bir şekilde yer değiştirmesiyle neticelenir. Bu yer değiştirme mekanizması sırası ile granülasyon dokusu, lamellar kemik ve kortikal kemik oluşumu şeklinde meydana gelir.

Ekstramedüller bir metod olan kemik plakaları pratikte bütün diyafiz kırıklarında uygulanabilir ve sürekli bir rijit internal fiksasyon sağlama avantajına sahiptir. Kırık bir kemikte kaynamayı sağlamak, hasarı düzeltmek amacıyla kemik plakalar kullanılmaktadır. Kırıkta stabilizasyon sağlanması için kompresif ön yükleme ve sürtünme oluşturulması gerekmektedir. Kemik plakaların uygulama metodu kemik-implant arasındaki ara yüzeyde

sürtünme kuvveti ile kemik plakasının kemiğin üzerinde bir stabilizasyon oluşturmak üzere uyguladığı kompresif güce dayanmaktadır. Kompresif ön yüklemeye; kompresyon, kırık uçlarına etkiyen kompresif kuvvetler traksiyon kuvvetlerinden fazla olduğu süre boyunca etkili olur. Sürtünmenin sağlanabilmesi için kırık olan yüzeylerin kompresyona uğraması gerekmektedir. Bunu sağlayarak sürtünme gerçekleşmiş olur. Son 30 yılda ise kemik plakaları ile kırık tedavisindeki görüşlerde değişim olmuştur. Vaskülaritenin sağlanması ve yumuşak doku bütünlüğünün muhafaza edilmesi mekanik stabiliteden daha çok önem kazanmıştır. 1980'lerin sonunda internal fiksasyon çalışma grubu (Nokta Temaslı Fiksator) geliştirilmiştir. Vida başları ve delikleri arasında bağlantı ile stabilize sağlanmıştır. Nokta temaslı fiksator ile elde edilen klinik veriler olumlu bulunmuş fakat kemik plaka ile kemik arasında temas noktaları var olmaktadır; ve teknik olarak zor bir sistemdir ve iyi bir stabilize sağlamamaktadır. Nokta temaslı fiksator sistemindeki olumsuzluklar kilitli kompresyon plağının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu plakalar stabilize sağlamakla birlikte kemik-implant temasını sağlamadan vida başı ve vida deliği arasında yivli bir bağlantıyla dizayn edilmiştir. Kırık stabilizeasyonunun sağlanması için kompresif bir ön yükleme ve sürtünme oluşturulması gerekmektedir. Kompresif ön yüklemeye; kompresyon, kırık uçlarına etkiyen kompresif kuvvetler traksiyon kuvvetlerinden fazla olduğu süre boyunca etkili olur. Sürtünmenin sağlanabilmesi için kırık olan yüzeylerin kompresyona uğraması gerekir. Böylece sürtünme meydana getirilmiş olur. Şekil 2.5'de kemik plakalarının çiviler (vidalar) yardımı ile kırık bölgesinde sabitlenmesi görülmektedir.



Şekil 2.5 Kemik plakasının kırık kemik ile sabitlenmesi.

Kırık tedavilerinde kullanılan kemik plakalar aşağıdaki şartlardan birine bile sahipse bu kemik plakaları vücuttan uzaklaştırmak mümkün değildir. Bunlar: Bükülme, kırılma olduğunda, kırık oluşan bölgede enfeksiyon varlığında, Tibia ve Radius gibi az miktarda yumuşak doku muhafaza kemiklerde metalin soğuğu iletmesi sebebiyle soğuk havalarda geçici olarak topallıkla sonuçlanmışsa, az miktarda yumuşak doku tarafından muhafaza edilen kemiklerde irritasyona neden olup bu nitelikler kemik plakalarında negatif etkilere sebep olmaktadırlar. Çoğu kemik plakası paslanmaz çelik veya titanyum bazlı metalik biyomalzemelerden üretilmiştir.

2.5.1 316L Paslanmaz Çelik

316L Paslanmaz Çelik yorulma dayanımı, mukavemeti, biyoyumluluk özellikleri ile ortopedide metalik implant olarak kullanım olanağı bulan bir malzemedir.1960'lı yıllarda ise kalça protezi gelişti ve kalça protezlerinde paslanmaz çelik öne geçmiştir. İskelet sisteminde kırık kemik uçlarını tespit etmekte ince metal levhalarda paslanmaz çelik kullanılmaktadır.

Paslanmaz çelik 1913 yılında Harry Brearly tarafından tüfek namluları için çeşitli metalleri birleştirip deney yaparken bazı metallerin paslanmaya karşı dirençli olduklarını keşfetmiştir. Bu çeliklerin içinde paslanmaya karşı en dirençli olan çeliğin ağırlıkça en az % 10.5 oranında krom (Cr) bulunan demir esaslı alaşım olduğu bilinmektedir. Yüzeylerinde ince bir kromoksit tabakası bulunur ve korozyona karşı dayanımları yüksektir. Bu, yüzeyde oksidasyonun daha derine inmesine engel olur. Paslanmaz çelik kullanılarak üretilmiş ilk metal biyomalzeme 18/8 Cr/Ni paslanmaz çelik implantıdır. Bu tip biyomalzemeler Vanadyum çeliğinden üretilmiştir. Bu çelik, uzun süreli kullanımda korozyon dayanımının yetersizliğinden dolayı kullanım olanağı kısıtlıdır. 18/ 8 Mo paslanmaz çeliğinin % Mo oranı bir miktar daha arttırıldığınca tuzlu su solüsyonuna karşı korozyon dayanımı artmıştır. Bu alaşım ASTM 316 (American Society For Testing And Materials) Paslanmaz çeliği olarak adlandırılan alaşımdır. 1950 yılında 316L paslanmaz çeliğinin içeriği bir miktar değiştirilmiştir. İçerisindeki karbon (C) maksimum % 0.08 oranından % 0.03'a oranına indirilmiş ve alaşımın korozyon dayanımının tuzlu su solüsyonuna karşı daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Paslanmaz çeliklerin içeriisindeki kimyasal bileşimler farklılaştırılarak değişik özellikte alaşımlar elde edilebilir. krom veya nikel miktarı arttırılarak ya da nikel, molibden gibi alaşım elementleri eklenerek korozyon dayanımı arttırılabilir. Paslanmaz çeliklerin içeriğinde önemli alaşım elementleri bulunmaktadır. Bunlar: Krom, nikel, molibden ve mangandır.

Paslanmaz çeliğin içerisinde bulunan Cr'un (Krom) ayrı bir önemi vardır. Cr korozyon dayanımını etkileyen ana alaşım elemanıdır ve çeliğin içerisinde Cr'un minimum % 11 oranında olması gerekmektedir. 316L paslanmaz çeliklerden imal edilmiş metalik biyomalzemeler sıkça kullanılmaktadır. Bu alaşımlar sıcak sertleşme işlemlerine tabi tutulamazlar. Fakat bu malzemelere soğuk sertleştirme uygulanabilir. İn- vivo ortamlarda yüksek bir korozyon dayanımına sahiptirler. Bu alaşım elementlerinin içeriğinde bulunan krom ve nikel paslanmaz çeliğin niteliğini belirler.

Paslanmaz çelikler iç yapılarına göre, ferritik paslanmaz çelik, martenzitik paslanmaz çelik, östenitik paslanmaz çelik, ferritik-östenitik paslanmaz çelik, çökeltme sertleşmesi uygulanabilen paslanmaz çeliklerdir. Yaygın olarak kullanılan çelik türleri östenitik ve ferritik çeliklerdir.

Östenitik Paslanmaz çeliklerin bileşimleri % 18 Krom ve % 8 Nikelden meydana gelmektedir. Şekillendirilebilme, mekanik özellikler ve korozyona dayanıklılık bakımından elverişli kullanım olanağı sunarlar. Sertleştirme ve ısıtma işleme tabi tutulamazlar.

Östenitik paslanmaz çeliklerin içerisinde 304 paslanmaz çeliğin kullanım olanağı geniş olsa da 316L paslanmaz çelik korozyona dayanıklılık bakımından 304 kalite paslanmaz çeliğe göre üstünlük göstermektedir. Östenitik paslanmaz çelikler genel manada mükemmel korozyon direnci, kolay şekillendirilebilme, hijyeniklik, yüksek sıcaklıklarda mekanik dayanıklılıklarını koruyabilmeleri, manyetik olmamaları (tavlanmış durumda) özelliklere göre diğer gruptaki çeliklere üstünlük göstermektedir.

BÖLÜM 3

METALİK İMPLANTLARDA YÜZEY KAPLAMA METOTLARI

Malzeme Mühendisliği ve Nanoteknoloji Mühendisliği gelişmiş işlevsellik ve implantların biyouyumluluğu için çözümler sunmak üzere sürekli bir çaba göstermektedir (Kurella and Dahotre 2005). İmplantların yüzey modifikasyonu ile yüzey üzerindeki atomlar, bileşikler ve moleküller fiziksel veya kimyasal olarak farklılaştırabilir.

Çizelge 3.1 İmplant Malzemelerine uygulanan yüzey değiştirme teknikleri (Kalelioğlu 2015).

Fiziksel Metotlar	Kimyasal Metotlar	Mekanik Metotlar	Biyokimyasal Metotlar
Termal Püskürtme	Alkalin Muamelesi	İşleme	Protein Adsorbsiyonu
Plazma Püskürtme	Asit Muamelesi	Kesme	Biyomoleküllerin İmmobilizasyonu (enzimler, ilaçlar)
Fiziksel Buhar Biriktirme	Anodik Oksidasyon	Tornalama	Hidroksiapatit Flor ile Modifikasyon
İyon İmplantasyonu	Antibakteriyel Ajanlar ile Kaplama	Kumlama	
Akkor Boşalma Plazma Muamelesi	Kimyasal Buhar Biriktirme	Parlatma	
	Sol-Jel Muamelesi		
	Yüzey Aktif Maddeleriyle Kaplama		
	Polimerlerle Kaplama		
	Biyomimetik Yöntemle Kaplama		

Yüzey muameleleri malzemelerin yüzeylerinde nano ve mikron boyutta yüzey topografileri oluşturmanın yanı sıra yüzeylerin kimyasal özelliklerini farklılaştırmak amacıyla da uygulanmaktadır. Bu uygulamalar, fiziksel, mekanik, biyokimyasal ve kimyasal metodlar olarak 4 grupta incelenebilir.

3.1 FİZİKSEL METOTLAR

Fiziksel metotlardan plazma yüzey kaplama metodunda, azot yada karbon iyonları yüksek enerji ortamı sağlanarak hızlandırılmakta (örn 50-100 keV) ve hedeflenen bu malzeme üzerinde karbid yada sert nitrit meydana getirmek suretiyle bir kaplama yapılmaktadır. Plazma daldırma iyon implantasyonu tekniğinde ise iyonlar çok düşük enerji seviyelerinde (0.5-5 keV) hızlandırılıp, yüzeyde tabaka oluşturup kaplama yapılmaktadır. Bu tekniklerin diğer tekniklere kıyasla avantajları bulunmaktadır. Malzemenin kaynağın görüş çizgisinde olmasına gerek yoktur. Böylelikle karışık biçimde olan yüzeyler manipülasyon gerektirmeden değiştirilebilmektedir. Bu metotlarla metalik bazlı kaplamalar oldukça zordur. Kullanılan kimyasalların çoğu çok pahalıdır. Kullanılan metalleri saf hale getirmek ya da istenilen metal bileşimini meydana getirmek oldukça zordur. Plazma yüzey kaplama metotlarının geleneksel metotlara göre üstünlükleri olmasına rağmen, uygulamaları sadece bir gaz veya uygun bir organometalik veya metal içeren gaz kullanılabildiği alanlarla sınırlıdır. Metal içeren prekürsörler bulunmasına karşın, bunların pek çoğu havaya duyarlı ve yanıcı özelliklidir. Üstelik bazıları havayla temasında kendiliğinden ateş alan özelliktedir. Bu metot, korozif ve kullanıcının sağlığına zarar veren niteliktedir. Tüm bu özelliklerine ek olarak, bu tip kimyasalların büyük bir çoğunluğu oldukça pahalı olup, çoğu prekürsör ile saf metal (Ti veya Cr gibi) veya istenilen metal bileşimi (TiN veya CrN gibi) elde etmek oldukça zordur (Ratner et al. 2012). Biyomalzemelerin biyolojik sistemler ile temas halinde olması sebebiyle yüzey özelliklerinin biyouyumluluğun belirlenmesinde rolü büyüktür. Plazma teknikleri ile yüzey modifikasyonu geliştirilmesine olanak tanıdığı için daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Plazma püskürtme yöntemi, piyasada ticari ürün olan metal implantların hidroksiapatit ile kaplanmasında ilk sıralarda yer alır. Kalsiyum fosfat kökenli olan hidroksiapatit kemiğin mineral bazıyla benzeştiğinden kemik dokusuyla kaynaşmaktadır. Bu yüzden kemik dokusu yerine çoğu zaman kullanılmaktadır. Plazma püskürtme metoduyla implant çevresinde kemik oluşumunu destekleyen ve %60-70 oranında HA içeren kaplamalar yapılmaktadır (Bruschi et al. 2008). Fakat çevre dokulara metal partikül salımına neden olabileceği için klinik uygulamalar için uygun bir metot değildir (Franchi et al. 2004).

Substrata bağlanma gücünün az olması nedeniyle kaplama yoğunluğunda düzensizlikler görülmektedir. Bu nedenle substrat ile daha sıkı bağ yapabilen mükemmel hidroksiapatit film kaplaması oluşturmak amacıyla plazma ince film teknolojisi önerilmiştir. Plazma teknolojisi, biyomalzemelerin biyolojik performanslarının iyileştirilmesi için çok etkili bir metottur.

Kalsiyum fosfat kaplı implantlar kuvvetli kemik-metal temasına maruz kalmakta ve ovaryumektomize tavşanda en yüksek çıkarma tork kuvvetine ihtiyaç duyulmaktadır. Fakat bu değerler normal gruptan elde edilen değerlere göre son derece düşük bulunmuştur. Bu da osteoporotik kemikte kemiğin tekrar modellemesi ve iyileşme zamanında gecikmelere sebep olabilmektedir. 38 yaşında C4 ve C5 tetraplegia hastasında, sakrum siniri S3 simulasyonunda iridyum kaplı elektrod kullanıldığında, rezervuar hacmi artmış ve mesane basıncı azalmıştır (Lee et al. 2002). Fiziksel Buhar Biriktirme metodu (PVD), düşük sıcaklıklarda uygulama yapılabilen bir vakum yöntemidir. PVD tekniğinde katı fazlar kullanılır.

Termal Püskürtme metodunda, modifikasyon malzemesinin bulunduğu şırıngaya elektrik potansiyeli uygulamak suretiyle yapılır. Burada karşılıklı olarak zıt kuvvetler rol oynar. Kaplama çözeltisinin yüzey gerilimi ve viskoelastik kuvvetler şırınganın ucunda bulunan damlacık elektrik potansiyeline maruz kalıp şekli yarım küre şeklinden Taylor konisi olarak adlandırılan konik biçime döner. Oluşan potansiyel fark eşik değerini üst seviyesine çıktığında elektrik kuvvetleri damlacığın üzerinde ters şekilde yüzey gerilimi meydana getirir, böylelikle Taylor konisinin uç tarafında daralma meydana gelip bir jet yüklemesi meydana gelmiş olur. Az viskoziteli çözeltiler ile yüzey gerilimini ayarlama yöntemine elektro püskürtme yöntemi adı verilir. Bu damlacıklar belirli bir düzen içinde değil, rastgele birikim meydana getirirler.

3.2 MEKANİK METOTLAR

İmplant malzemelerinin yüzeylerine değişik özellikte mekanik muameleler yapılmaktadır. Böylelikle farklı yüzey pürüzlülüğü oranlarına sahip malzemeler hazırlanmaktadır. Kumlama metodu, farklı boyutlardaki tanecikler ile yapılan yaygın olarak uygulanan mekanik yüzey pürüzlendirme metodudur. Bir çalışmada kum püskürtme metoduyla hazırlanmış Ti implant malzeme yüzeylerinde partikül olarak bozunabilen HA partiküller kullanılmıştır. Çalışmada tavşanlarda malzeme yüzeyinin kemik oluşumuna etkisi incelenmiştir. Yüzeyler HA ile kumlandığında pürüzlülüğünün arttığı ve kemik oluşumunu daha iyi desteklediği gözlenmiştir. Pürüzsüz yüzeylere göre pürüzlü Ti malzeme yüzeylerinin daha fazla alkalen fosfataz (ALP) pozitif hücrelerle kaplandığı ve daha yüksek kemik-implant temas oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir (Piattelli et al. 2002).

3.3 BİYOKİMYASAL METOTLAR

Biyokimyasal metotta nanoyapılı çevrenin oluşturulması üzerinde durulmuştur. Oluşan bu çevre hücre ve doku büyümesini destekleyen bir özelliğe sahiptir. Gerçek dokularda nanoboyutta protein etkileşimleri; hücre çoğalması, hücre göçü, ECM matriks üretimi gibi hücre fonksiyonlarını kontrol etmekte önemli rol oynarlar (Bruschi et al. 2008). Ti implant malzemelerinin nanoboyutta yüzey modifikasyonları için bir çok metot kullanılmaktadır. Osseointegrasyonu arttırmayı yada o bölgede enfeksiyon oluşumunu engellemeyi hedefleyen, çeşitli biyoaktif seramikler, polimerler ve biyosinyal moleküllerle yüzey kaplamaları yapılarak biyouyumluluğu yüksek biyomalzemeler elde edilmektedir.

3.4 KİMYASAL METOTLAR

Kimyasal metotlarda, asit muameleleriyle yüzeyde farklı topografiler meydana getirilirken, alkali uygulamalarda Ti malzeme yüzeyindeki titanyum oksit tabakasının kalınlığı arttırılmaktadır (Le Guéhennec et al. 2007). Asit ile yüzey pürüzlendirme uygulamalarında hidroklorik asit (HCl), sülfürik asit (H₂SO₄), nitrik asit (HNO₃) ve hidroflorik asit (HF) gibi güçlü asitler kullanılmaktadır (Massaro et al. 2002). Yüzeylerde daha düzensiz ve pürüzlü oluşum meydana getirilmesi için kumlama ve asitle muamele metotları birleştirilerek uygulanmaktadır. Asitle muamele metotlarında yüzeyin topografik profilini arttırmayı ve işlemler esnasında meydana gelen artık ürünleri yüzeyden uzaklaştırmayı amaçlamaktadır. Kum püskürtme sonrasında uygulanan asitle muamele metotlarında hidroflorik asit, sülfürik asit, nitrik asit veya farklı asit çözelti kombinasyonları kullanılmaktadır. Ayrıca asitleme-kumlama uygulanan yüzeylere hidrofilik özellik kazandırılarak iyileşme sürecinin hızlandırıldığı gösterilmiştir (Le Guéhennec et al. 2007). Kimyasal metotlardan diğeri ise sol-jel modifikasyon metodudur. Bu metot yüzeyin metalik yüzey ve çevre arasında bir bariyer oluşturarak korozyona karşı korunmasını sağlar. Uygulamada, kromat veya fosfat bileşiği içeren bir metal yüzeyde yeterli korumanın sağlanabilmesi için kaplamada kullanılır. Kromat dönüşüm kaplamaları (CCC) havacılıkta kullanılan alüminyum alaşımlarının korozyona dayanma özelliklerini arttırmak için geliştirilmiştir (Guglielmi 1997). Birçok alüminyum alaşımlı uçak yapılarında boyama öncesinde kromat dönüşüm kaplamaları uygulanır. Kromat dönüşüm kaplamanın yaygın kullanılmasının ana sebebi kendi kendini iyileştirebilme özelliği, uygulamasındaki kolaylık ve yüksek elektriksel iletkenliktir. Fakat, kromat iyonlarının sürekli kullanımı ile ilgili çevre sağlığını tehlikeye atan olumsuz sebepler bulunur. Sol-jel

modifikasyon yöntemi kullanılarak sert, çizilmeye karşı dayanıklı kaplama malzemeleri üretilebilir. Bunlar yumuşak plastik ve metal yüzeylere uygulanabilir. Hidrofobik polimerler yüzeye hidrofobik özellik vermek için kullanılabilirler, yumuşaktırlar, sert kaplamalar için uygun değildirler. Alkil tiyoller, alkil silan, floalkilsilan (FAS) yada polidimetilsilan (PDMS) gibihidrofobik malzemelerin Monomoleküler katmanları optik ve mürekkep püskürtmeli uygulamalarda kullanılır. Hidrofobik ve yapışmaz yüzey özellikleri sağlamak için kaplama malzemesini kimyasal olarak farklılaştırmak gerekir.

3.5 BİYOMİMETİK YÖNTEMLE KAPLAMA VE KAPLAMA ÖZELLİKLERİ

Biyomimetik genel olarak, doğada yer alan sistemlerin taklit edilerek meydana getirdikleri mekanizmaların tümünü ifade eden bir kavramdır. Biyomimetik yöntem, metalik malzemeler varlığında genel olarak alkali yada asit çözeltilerinde yapılan kimyasal prosesi kapsar. Kokubo ve arkadaşları 1999 yılında “Biyomimetik, apatit-metal ve apatit-polimer kompozitlerin hazırlanması maksadıyla hazırlanan süreçler bütünüdür.” tanımını yapmıştır. Diğer kaplama yöntemleriyle karşılaştırıldığında kolay ve hızlı olma, özel ekipmanlara veya yüksek işleme sıcaklıklarına ihtiyaç duyulmaması gibi bazı avantajları vardır (Aday and Gümüşderelioğlu 2010). İlk defa Kokubo ve arkadaşları SBF içerisinde Tris-HCl tampon sistemi ortamına farklı biyomalzemeler üzerine HA kaplama çalışmaları yapmıştır (Kokubo et al. 1999). Taş ise, Kokubo’nun hazırlamış olduğu SBF deki bazı iyon değerlerini değiştirmiş ve kan plazmasındaki iyon konsantrasyonuna yakın SBF de yeni farklı bir reçete uygulamıştır. Böylelikle insan vücut sıcaklığı 37 °C ve insan kanı pH değeri 7.4 şartlarını sağlayan biyomimetik şartlarda yüksek saflık ve kimyasal değerlerde seramik tozlar olarak Hidroksiapatit’i meydana getirmiştir (Taş 2000, Taş and Bhaduri 2004). Kokubo gibi o da Tris-HCl tampon sistemini kullanmıştır.

Kokubo’nun uyguladığı reçetede insan kan plazmasında bulunan 103.0 mM olan Cl^- miktarını 147.8 mM olarak hazırlamıştır. Taş, Kokubo’nun hazırlamış olduğu HCO_3^- ve Cl^- miktarında farklılık yapıp kan plazmasındaki iyon konsantrasyonuna daha yakın bir SBF hazırlamış ve Cl^- miktarını 125.0 mM olarak bildirmiştir (Taş 2000, Taş and Bhaduri 2004).

Yapılan süreçler 37 °C sıcaklıkta pH=7.4 de süper doymuş olan hidroksiapatit içeren SBF lerden kalsiyum fosfatın çekirdeklenmesini temel alır. Bu aşama SBF içerisine daldırılan metal malzemenin yüzeyinde apatit oluşturma sürecini kapsar. Pasinli ve arkadaşları kan

plazmasındaki Cl⁻ iyonunu 103 mM olarak oluşturmuş ve hazırlanan SBF, tüm inorganik iyonlar yönünden de ilk defa kan plazmasına en çok benzeyen bileşim özelliği göstermiştir. CaP kaplamada kullanılan bu bileşim patent almıştır.

316L paslanmaz çelik plakalar SBF solüsyonuna daldırıldığında apatit mekanizması için çeşitli kimyasal tepkimeler başlar. Apatit oluşumu boyunca SBF solüsyonunun pH'ı, HCO₃⁻ iyon konsantrasyonu ve sıcaklık değeri insan fizyolojik sıcaklığı olan 36-37⁰C arasında olmalıdır. SBF içerisindeki Ca²⁺ ve OH⁻ iyonlarının etkileşimi SBF içerisindeki apatitik oluşum mekanizmasını başlatır. Yüzeyde apatitik kaplamanın oluşması genelde HCO₃⁻ iyonuna bağlıdır. İçerikte HCO₃⁻ iyonu azaldığında daha gözenekli yapı meydana gelir ve bu istenilmeyen bir durumdur. Elektrostatik potansiyel etkileşim ile 316L paslanmaz çelik yüzeyine negatif ve pozitif yükler çekilmeye başlar. Bir başka deyişle, kaplama yüzeyindeki iyonik etkileşimler sayesinde kaplama gerçekleşir.

3.5.1 Yapay Vücut Sıvısı

Yapay Vücut Sıvısı (SBF) (Simulated Body Fluid) insan kan plazmasındaki değerlere benzer iyon konsantrasyonları içeren süper doymun yarı kararlı bir çözeltilidir ve metaller, seramikler ya da polimerler uygun yüzey muamelesi ile bu çözelti içerisine batırıldığında üzerlerinde apatitik kalsiyum fosfat oluşumunu indüklemektedir (Taş and Bhaduri 2004). Yapay vücut sıvısı solüsyonları içerisinde uygun yüzey ön muamelesi görmüş metaller, polimerler ve seramikler üzerinde apatitik kalsiyum fosfat oluşumuna sebep olurlar (Jalota et al. 2006). Yapay vücut sıvısı ilk kez Ringer, Earle ve Hanks'ın hazırladıkları dengeli tuz çözeltileriyle insan kan plazması veya hücre dışı sıvının taklit edilmesi ile başlamıştır (Jalota et al. 2007). Ogino ve ark. (1980) biyocamin vücut içerisine yerleştirildiğinde yüzeyinde kemiğe bağlanmasını sağlayacak SiO₂⁻ zengin tabaka ve Ca-P film oluştuğunu gözlemişlerdir (Ogino et al. 1980). Sonraları Kokubo ve ark. (1990) cam seramik A-W yüzeyinde in vivo apatit formasyonunun SBF içerisinde oluşturulabileceğini göstermişlerdir (Kokubo et al. 1990). Yapay vücut sıvısı 2003'de Uluslararası standartlar organizasyonu teknik komitesine implant malzemesine apatit oluşturma yeteneğinin in- vitro ölçülmesi için bir çözelti olarak önerilmiştir (Kokubo and Takadama 2006). Biyoaktif kalsiyum fosfatın (Ca/P) iyon konsantrasyonu ve pH değeri insan kan plazmasına eşit olan SBF içindeki meydana gelmesi önem verilen konulardandır. Çünkü çeşitli Ca/P oluşumları doğal kemik mineralleşmesi ile benzerlik göstermektedir. Titanyum ve çelik implantlar üzerinde çeşitli

biyomimetik solüsyonların içindeki kalsiyum fosfat oluşumu meydana gelmektedir. Bilhassa karmaşık yüzeylere sahip implantların kaplanmasında da alternatif kullanım olanağı sağlar.

Hanks tarafından dengeli tuz solüsyonu BSS (Balanced Salt Solution) hazırlanmıştır. Bu solüsyon HBSS olarak isimlendirilmiştir. HBSS solüsyonu hazırlanarak iyon konsantrasyonu insan kan plazmasıyla benzer şekilde hazırlanmıştır. HBSS solüsyonu 1.62 Ca/P oranına sahiptir. Biyomimetik deneylerde bu solüsyon kullanılabilir. Eagle tarafından geliştirilen fizyolojik solüsyon ise MEM (Modified Eagle Medium) olarak isimlendirilmiştir. Bu solüsyon organik ve inorganik bileşenler içermektedir. Diğer bir solüsyon ise PBS'de (Phosphate Buffered Saline) dir. Remoshebi ve ark. tarafından benzer şekilde içerisinde çeşitli inorganik bileşikler bulunduğu tespit edilmiştir (Remoshebi et al. 2002). En çok kullanılan biyomimetik solüsyonu, protein içermeyen yapay vücut sıvılarıdır. Kokubo ve ark., canlı içerisinde apatit oluşumunun organik içerikten bağımsız, hücre barındırmayan ve iyon konsantrasyonu insan kan plazmasındakiyle aynı olan SBF içerisinde yeniden üretilebileceğini göstermişlerdir. İnsan kan plazmasının iyon konsantrasyonu benzer değerlerde olması için SBF solüsyonları nispeten düşük Ca^{+2} (2.5 mM) ve $2HPO_4^-$ (1.0 mM) konsantrasyonunda yapılmıştır. SBF solüsyonlarının pH değerleri TRIS veya HEPES gibi çeşitli tampon görevi gören kimyasallar kullanılarak fizyolojik ortamın pH değeri olan 7.4'e sabitlenir. Solüsyonun tampon maddesi olan TRIS etken maddesi geleneksel SBF'de bulunmaktadır. SBF solüsyonları içindeki HCO_3^- konsantrasyonu 4.2 mM ile 27 mM arasındadır (Trisidis et al. 2007).

Kokubo SBF adıyla bilinen orjinal SBF SO_4^{-2} bakımından insan kan plazmasına göre eksik olduğu görülür. Bu sebeple Kokubo 1991'de yaptığı çalışmada SBF'deki SO_4^{-2} değerlerini düzeltmiş ve düzeltilmiş SBF anlamında olan c-SBF adını alır. c-SBF yarı kararlı bir yapıya sahiptir. c-SBF'nin pH değeri 7.4 olacak şekilde hazırlanmıştır. Sadece inorganik iyon içerir. c-SBF'nin iyon konsantrasyonu insan kan plazmasındaki iyon konsantrasyonuna eşit olacak şekilde ayarlanmıştır. Fakat c-SBF, TRIS (tris-hidroksilmetil-aminometan)/HCl içerir, HCO_3^- oranı 4.2 mM'dır. Bu değer insan kan plazmasındaki değeri tam olarak karşılayamamaktadır. Fakat bu TRIS/HCl tamponlanması göz önünde tutulduğunda HBSS'ye oranla Ca/P oranı 1.62 den 2.5'e çıkar. Kokubo tarafından hazırlanan SBF, düşük hidrojen karbonat iyonuna sahip olduğu için bu c-SBF yeniden düzenlenmiştir. Gözden geçirilen SBF, r-SBF olarak isimlendirilmiştir. Oyane ve ark. (2003) aynı şekilde c-SBF'deki yüksek Cl^- iyon konsantrasyonu yeniden gözden geçirerek yeni bir SBF hazırlanmışlardır (Oyane et al. 2003). r-SBF insan kan plazmasıyla benzer özelliklere sahip olarak hazırlanmıştır. Takadama ve ark. ise yeni geliştirdikleri bir SBF'yi

önermişler. Bu SBF n-SBF olarak isimlendirilmiştir. Bu SBF’de sadece klor iyonunun iyon konsantrasyonu insan kan plazmasına benzer özelliklere sahip olarak ayarlanmıştır. Bu SBF’de hidrojen karbonat iyon konsantrasyonu düzeltilmiş r-SBF dekiyle aynı kalmıştır. Bu geliştirilmiş n-SBF, r-SBF ile kıyaslandığında aynı özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Netice olarak düzeltilmiş “SBF” implant malzemelerin apatit oluşturabilme açısından laboratuvar (in vitro) ortamda incelenmesindeki solüsyonu olarak kabul edilmiştir. İnsan kemiği % 7.4 CO_3^{-2} , % 34.8 Ca^{+2} , % 46.6 PO_4^{-3} , % 0.72 Mg^{+2} ve % 10.5 civarlarında H_2O içerir. Ca/P molar oranı ise 1.77’dir (Königsberger and Königsberger 2006). Sonuçta elde edilebilecek Ca/P yapısının karbonat ve Ca/P oranının kemiğe en yakın olmasını sağlamak amacıyla farklı iyon konsantrasyonlarına sahip pek çok SBF çözeltisi hazırlanmıştır. Taş ve ark. ise, Ti6Al4V materyalini 2-6 saat yüksek iyonik konsantrasyondaki 10XSBF içerisinde kaplayarak, 20-65 μm kalınlığında, 1.57 Ca/P oranına, % 8 CO_3^{-2} içeriğine sahip kemik benzeri apatitik kalsiyum fosfat tabakası oluşturmuşlardır (Taş and Bhaduri 2004). 10XSBF’nin en önemli avantajları olarak herhangi bir tamponun kullanılmaması, kaplama işlem süresinin azaltılması, ekstra ara basamak gerektirmemesi olarak belirtilmiştir.

BÖLÜM 4

STRONSIYUM VE GÜMÜŞ KAPLAMALAR

4.1 STRONSIYUMUN KEMİK ENTEGRASYONU İÇİN ÖNEMİ

Stronsiyum (Sr), toprak alkali metal olup gümüşümsü beyaz renkte metalik katı bir elementtir. Kimyasal olarak oldukça reaktif bir özellik gösterir. Stronsiyum (Sr), insan vücudunda doğal olarak meydana gelen eser bir elementtir (Lao et al. 2008). Kalsiyumdan (Ca) daha yumuşaktır. Sr ve Ca vücutta oldukça benzer bir kinetik özelliğe sahiptir (Nielsen 2004).

İn-vitro olarak Sr; proosteoblastik hücrelerin çoğalmasını artırır, osteoprogenitör hücrelerin replikasyonunu stimüle eder, osteoblastlarda nonkollajen protein sentezi gibi kollajenin sentezini de artırır (Boivin and Meunier 2003). İlaç olarak stronsiyumu ranelat, kemik büyümesini tedavi etmek, kemik yoğunluğunu arttırmak ve vertebral, periferik ve kalça kırıklarını azaltmak için kullanılmıştır (Meunier et al. 2004). Sr; aksiyal ve apendiküler iskelet üzerinde tesirlidir. D vitamini gibi vücut tarafından iyi tolere edilir. Kemiğe etkisi doza bağlıdır. Yüksek dozlarda alınınca kalsitriol ve kemik mineralizasyonunu azaltıcı etki yapar (Marie et al. 2001).

Sr'nın vücuttaki emilimi, Ca'da olduğu gibi hastanın yaşına bağlıdır. Sr'nin etkisi, kemik yüzdesinin fazla olduğu kemirgenler üzerinde incelenmiştir. Farlay ve ark. maymunlar üzerinde çalışmış ve 13 haftalık oral stronsiyum ranelat uygulamasından sonra kemiğin ortalama Sr /Ca oranının 1:10 kadar yüksek olabileceğini bulmuştur. Sr'nin osteosenteze karşı kemik dengesini değiştirdiği bilinmektedir. Birçok çalışma, Sr'nin kemik iyileşmesi üzerine yaptığı büyük etkiyi göstermiştir (Meunier et al. 2004, Reginster et al. 2005). Kaili ve arkadaşları kalsiyum silikat biyoaktif seramik üzerine eklemişler ve osteoporotik kemik rejenerasyonu üzerine yaptıkları çalışmada, osteoporotik kemiklerin rejenerasyon kapasitelerinin düşük olmasına rağmen oluşturdukları kemik defekt modelinde, stronsiyumun kemik iliği mezenkimal hücre aktivitesini artırarak ve anjiyogenezisi uyararak yeni kemik

oluşumuna katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (Kaili et al. 2013). Chengtie ve arkadaşları ise, fiziksel ve biyolojik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, stronsiyumun en düşük konsantrasyonlarda bile insan kemik kaynaklı hücreleri artırdığını görmüşlerdir (Chengtie et al. 2007).

Stronsiyumun, kemik hücrelerinin iyileşme sürecini hızlandırdığı ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. In vitro ve in vivo çalışmalar; stronsiyumun, insan ve hayvan kemiği oluşumunu artırdığını ve osteoporozu azalttığını göstermektedir. Stronsiyumun normal bir öz sıvıdaki derişiminin 10 µg/L (1.14×10^{-3} mM) ve 217 µg/L (2.48×10^{-3} mM) aralığında olduğu belirlenmiştir. Ancak, kemik dokusundaki stronsiyum miktarı kanda olduğundan daha yüksektir. Absorblanan stronsiyumun % 99.1'i kemik içinde depolanmaktadır (36–140 mg/kg) (Cabrera et al. 1999). Bu nedenle, stronsiyumun belirli dozlarının kemik öncül hücrelerinin çoğalmasını teşvik ettiğine ve kemik yenilenmesine yarar sağladığına inanılmaktadır (Zhang et al. 2010). Dolayısıyla, stronsiyumun biyolojik rolüne (Lao et. al. 2008) ve stronsiyum katkılı hidroksiapatit ile kalsiyum polifosfata ve SrO içeren biyoaktif camlar gibi, stronsiyum katkılı biyomalzemelere karşı artan bir ilgiye neden olmuştur (Zhang et al. 2010).

4.2 GÜMÜŞÜN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ

Antimikrobiyal uygulamalarda kullanılan en fazla etken maddeler kuaterner, triklosan, amonyum tuzları ve metallerdir (gümüş, çinko, bakır vb). İnsan ve çevre sağlığı, proses ile ilgili kaygılar bilhassa gümüş katkılı antimikrobiyal malzemelere ilgiyi arttırmıştır. Pek çok metalin antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinmesine rağmen gümüş diğer metallere göre daha çok tercih edilmektedir. Bunun en önemli sebepleri arasında bakterilere karşı en dirençli metal olması, kontrollü kullanımında vücuda karşı negatif etkilerinin bulunmadığının eskiden beri bilinmesidir. Gümüş, geniş spektrumlu antimikrobiyal bir ajandır ve hem gram negatiflere hemde gram pozitiflere bakterisidal etki gösterir. Gümüşün implant üzerine bakterilerin yapışmasını engellediği de bilinmektedir. Günümüzde yara bakımında, üriner kateterlerde ve endotrakeal tüplerde kullanılmaktadır (Wafa et al. 2015). 2011 yılında yayımlanan bir derlemede, gümüşün ve gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etkisinden bahsetmiş ve gümüş nanopartiküllerin bilinenin aksine implantlarda kullanılmasının dokuda tepkime yaratabileceği, dolayısıyla; optimum iyon dozunda kullanılacak olan antibakteriyel ajanların kullanımlarının anlamlı olabileceğini savunmuşlardır (Menno et al. 2011).

Dolayısıyla, 2015 yılında yayınlanan bir makalede muhtemel gümüş iyonu toksisitesinden bahsetmiş ve AgNO₃ ile in vitro ve in vivo ortamda antibakteriyel testler ve toksisite testleri gerçekleştirmiştir (Carmen et al. 2015). Preosteoblastlarla gerçekleştirdiği çalışmada antibakteriyel etkinin 1 mg L⁻¹ (6.0 µmol L⁻¹, ~0.65 nmol Ag cm⁻²) AgNO₃ ile herhangi bir toksik etki yaratmadan sağlanabildiğini rapor etmişlerdir (Carmen et al. 2015).

4.3 STRONSIYUM VE GÜMÜŞ KAPLI İMPLANTLAR

Literatürde dikkat çeken başlıca çalışmalar şu şekilde özetlenebilir: Bae ve arkadaşları gümüş kaplama yapılmış implantların biyolojik ve antibakteriyel etkilerini inceledikleri çalışmalarında, biyoaktif, hücre uyumlu ve aynı zamanda antibakteriyel özellikli implant yapmayı hedeflemişler ve postoperatif enfeksiyonları engellemede kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Bae et al. 2009). Benzer şekilde bir diğer çalışmada Carmen ve arkadaşları ise titanyum üzerine gümüş kaplama sonrası in vitro ve in vivo antibakteriyel etki ve biyouyumluluğu inceledikleri çalışmalarında anlamlı derecede biyofilm oluşumunu engellediklerini, metal ve seramik yüzeylerde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Carmen et al. 2015).

Xuanyong ve arkadaşlarının yaptıkları derlemede, kalsiyum silikat bazlı seramiklerin mükemmel kemik biyo-aktivitesi ve biyo-uygunluklarının olduğunu belirtmişler, ancak yük taşıyan özelliklerinin olmaması nedeniyle titanyum üzerine kaplanarak kullanılabilirliklerinin artırılabilceğini belirtmişlerdir (Xuanyong et al. 2008). Kaili ve arkadaşları kalsiyum silikat biyoaktif seramik üzerine eklemişler ve osteoporotik kemik rejenerasyonu üzerine yaptıkları çalışmada, osteoporotik kemiklerin rejenerasyon kapasitelerinin düşük olmasına rağmen oluşturdukları kemik defekt modelinde, stronsiyumun kemik iliği mezenkimal hücre aktivitesini artırarak ve anjiyogenezisi uyatarak yeni kemik oluşumuna katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (Kaili et al. 2013). Yamaguchi ve arkadaşların 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada titanyum plaklar ön bir çalışma ile stronsiyum ile zenginleştirilmiş, sonrasında ise plakların 1XSBF ortamında HA ile kaplandıkları ve kemik rapor edilmiştir (Yamaguchi et al. 2014). Chengtie ve arkadaşları ise, fiziksel ve biyolojik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, stronsiyumun en düşük konsantrasyonlarda bile insan kemik kaynaklı hücreleri artırdığını görmüşlerdir (Chengtie et al. 2007). Zreiqat ve arkadaşları da kemik doku geliştirilmesi üzerine yaptıkları in vivo çalışmada, stronsiyumun antirezorbif ve anabolik etkisi, çinkonun kemik hücrelerini artırıcı etkisi ve seramiğin osteokondüktif etkisinden faydalanmak

istemişlerdir. Bu sebeple stronsiyum ve çinko içeren kalsiyum silikon seramik çatı oluşturmuşlar ve kemik defekti oluşturulan farelere implante ettiklerinde 6. hafta sonunda, oluşturulan yapay çatının deliklerine doğru hızlı ve yeni kemik oluşumu olduğunu görmüşlerdir. Alkalın fosfataz aktivitesinin, osteopontin düzeylerinin ve osteokalsin seviyelerinin artmış olduğunu gözlemlemişlerdir (Zreiqat et al. 2010).

Tüm bu bulguların ışığında, gümüşün kırık kemik tedavilerinde antibakteriyel etkisinin olduğu, stronsiyumun ile birlikte HA yapıların ise yeni kemik doku oluşumunu indüklediği, anlaşılmaktadır. Bununla beraber, literatürde yer alan çalışmalarda gümüş ve stronsiyum gibi maddelerin hidroksiapatit kaplama ile kullanımlarının elektrodepolanma ve/veya plazma spreyleme yöntemleri ile gerçekleştirildiği gözlenmesine rağmen (Erakovic et al. 2013, Huang 2015) SBF çöktürme yöntemi kullanılarak tez kapsamında bahsedilen bir yöntemle gerçekleştirilen bir kaplamanın henüz değerlendirilmediği belirlenmiştir. Bu tezde, antibakteriyel etki yaratan ve kemik kaynamasını kolaylaştırmayı hedefleyen çift etkili biyomimetik bir implant yüzey kaplamasının 10XSBF ile çöktürme yöntemi ile elde edilmiştir.

BÖLÜM 5

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Sunulan tez kapsamında öncelikle 316L paslanmaz çelik kemik plakaları üzerine yapay vücut sıvısından biyomimetik çöktürme yöntemi kullanılarak hidroksiapatit ve stronsiyum katkıli hidroksiapatit kaplamasına yönelik deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiş ve elde edilen yapılar karakterize edilmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında gümüş katkıli ikinci bir kaplama oluşturulmuş ve elde edilen kaplamalar karakterize edilmiştir. Karakterizasyon aşamasının ardından stronsiyum katkıli hidroksiapatit ve gümüş kaplı kemik plakalarından salınan stronsiyum ve gümüş miktarlarının tayini için kontrollü salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

5.1 KULLANILAN MALZEMELER

Sunulan tez kapsamında Bülent Ecevit Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD'den edinilen 316L paslanmaz çelik kemik plakaları kullanılmıştır. 4 mm kalınlıkta olan çelik plakalar 1x1 cm boyutunda kesilmiş ve çalışmaya hazır hale getirilmiştir. Yapay vücut sıvısı için kullanılan tuzlardan sodyum klorür (NaCl), potasyum klorür (KCl), kalsiyum klorür dihidrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), magnezyum klorür heksahidrat ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ve sodyum dihidrojen fosfat monohidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) Merck (Almanya) firmasından, stronsiyum nitrat (Sr_2NO_3), gümüş nitrat (AgNO_3) ve sodyum bikarbonat ise (NaHCO_3) Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından satın alınmıştır.

5.2 316 L PASLANMAZ ÇELİK ÜZERİNE KAPLAMA ÖNCESİ HAZIRLIK

Kemik plakaları kaplama öncesi kimyasal muamele ile işlenmişlerdir. Kimyasal muamele için öncelikle plakalar 5 mL, 10 M NaOH çözeltisi içine yerleştirilmiştir. Ardından plakalar aktifleştirilmek amacıyla etüvde 60 °C'de 1 gün bekletilmiştir. Plaklar saf su ile yıkanmış ve yıkanan malzemeler etüvde 40 °C'de 24 saat kurumaya bırakılmıştır. Kuruma sonrasında

plakalar kül fırında 500-800 °C’de 1 saat bekletilip soğutulmuştur. Kimyasal muamaleye uğramış kemik plakaları kaplamaya hazır hale getirilmiştir.

5.3 316 L PASLANMAZ ÇELİK KAPLAMA AŞAMASI

Yapay vücut sıvısı (SBF) daha önce Maviş ve ark. tarafından hazırlanan 10 kat daha fazla kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu içeren (10xSBF) reçete kullanılarak hazırlanmıştır. 10xSBF çözeltisi aşağıda verilen çizelgede verilmiştir.

Çizelge 5.1 10XSBF benzeri çözelti reçetesi (Maviş et al. 2009).

Bileşenler	Eklenme sırası	Miktar (g)	Konsantrasyon (mM)
NaCl	1	58.443	1000.00
KCl	2	0.373	5.00
CaCl ₂ .2H ₂ O	3	3.675	25.00
MgCl ₂ .6H ₂ O	4	1.016	5.00
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	5	0.250	3.62
NaHCO ₃	6	0.084	10.00

Çizelge 5.1’de verilen ilk beş tuz bileşeni 800 mL ultra saf su içinde manyetik karıştırıcıda sırasıyla çözüldükten sonra 200 mL ultrasaf su ile 1000 mL’ye tamamlanmıştır. Hazırlanan bu çözelti stok çözeltisi olup cam saklama kabı içerisinde oda sıcaklığında daha sonra da kullanılmak üzere uzun süre saklanabilir. Plaklar üzerine çöktürme yapılması amacıyla 100 mL stok SBF çözeltisi ve plaklar cam beher içerisine alınmış ve konsantrasyonu 10 mM olacak şekilde NaHCO₃ eklenerek ve 37 °C’de 24 saat çökeltme yapılarak plakalar kaplanması sağlanmıştır. Plaklar saf su ile yıkanıp, oda sıcaklığında kurutmaya bırakılmıştır.

5.4 316L PASLANMAZ ÇELİK ÜZERİNE STRONSIYUM KATKILI SBF İLE KAPLAMA

Plakların stronsiyum katkıli 10XSBF ile kaplanması yukarıdaki açıklanan reçete üzerinden gerçekleştirilmiştir. Yukarıda verilen reçete dahilinde hazırlanan stok çözeltiden alınan 100 mL çözeltiliye % 0.025 (w/v), % 0.05 (w/v), % 0.1 (w/v) stronsiyum nitrat eklenmiştir. Plaklar üzerine çöktürme yapılacağı zaman yine aynı yöntem ile NaHCO₃ eklenmiş ve plaklar SBF içerisinde 37 °C ’de 24 saat bekletilmiştir. Plaklar saf su ile yıkanıp, oda sıcaklığında

kurutmaya bırakılmıştır. % 0.025 (w/v), % 0.05 (w/v), % 0.1 (w/v) stronsiyum nitrat eklenerek yapılan kaplamalar sırasıyla, HASr1, HASr2 ve HASr3 olarak ifade edilmiştir.

5.5 KEMİK BENZERİ HİDROKSİAPATİT KAPLI PLAKALARIN GÜMÜŞ KATKILI PLA İLE İKİNCİ KAPLAMASI

% 2 (w/v) PLA çözeltisi kloroform içerisinde çözüldükten sonra 0.01 mL gümüş nitrat (0.1 M) eklenmiştir. Böylelikle homojen bir polimer karışım elde edilmiştir. Elde edilen karışım içerisinde seramik kaplı plakların her biri her yeri iyi bir şekilde çözelti ile kaplanması suretiyle çözelti içerisinde sokulup çıkartılarak (dip-coating, 20 kez) oda sıcaklığında kurutulmuştur. Yüzeydeki PLA'nın pirolizi için plakalar 500 °C fırında piroliz edilmiştir. Gümüş kaplamalar HA-Ag ve HASr-Ag şeklinde ifade edilmiştir.

5.6 STRONSIYUM KATKILI KEMİK BENZERİ HİDROKSİAPATİT GÜMÜŞ KAPLI ÇİFT ETKİLİ PLAKLARIN KARAKTERİZASYONU

5.6.1 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

Üretilen HA yapıların morfolojileri (FEI QUANTA FEG 450) marka SEM cihazında görüntüler alınarak belirlenmiştir. Örnekler görüntüleme öncesi altın-paladyum tabakası ile kaplanmıştır. Kaplamanın elementel içerikleri ise (APOLLO X SSD) model EDAX ile belirlenmiştir ve Ca, P, Sr ve Ag için elementel haritalama gerçekleştirilmiştir.

5.6.2 X Işını Kırınımı (XRD) Analizi

HA yapıları ile Sr ve Ag katkılı HA kaplamalardaki yapıların incelenmesi amacıyla (PANalytical Empyrean diffractometer) marka XRD kullanılmıştır. Sonuçlar 20-80° (2θ) arasında, 0.026° 'lik adımlarla (adım başına 99.45 s süre) tarama yapılarak elde edilmiştir.

5.6.3 X - Işınları Floresans Spektrometresi (XRF) Analizi

HA kaplamalardaki Sr ve Ag içerikleri (PANalytica) marka XRF cihazında kantitatif olarak tayin edilmiştir.

5.6.4 RAMAN Spektroskopisi

HA ve Sr katkılı HA yapıları, molekül yapısı titreşimsel spektroskopinin bir türü olan Raman spektroskopisi (RENİSHAW İnvia) analizi ile belirlenmiştir.

5.6.5 Ag ve Sr Salım Çalışmaları ve Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) analizi

Hazırlanan HA kaplamalardan in vitro ortamda Sr ve Ag salım çalışmaları fosfat tampon çözelti (PBS) içerisinde pH=7.4, 37 °C' de inkübatörde gerçekleştirilmiştir. HA-Ag, HASr1-Ag, HASr2-Ag ve HASr3-Ag kaplı plakalar 10 mL PBS çözeltilerinin bulunduğu tüpler içerisine koyulmuştur. Belirli zaman aralıklarında (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 ve 15. gün) ortamlar tampon çözeltiler alınarak yerlerine taze çözeltiler eklenmiştir. Salım ortamından alınan çözeltilerdeki Sr ve Ag miktarları ICP-OES (Perkin Elmer Optima 4300 DV) analizi ile nicel olarak tayin edilmiştir. Tayin edilen miktarlar değerlendirilerek kümülatif salım grafikleri elde edilmiştir.

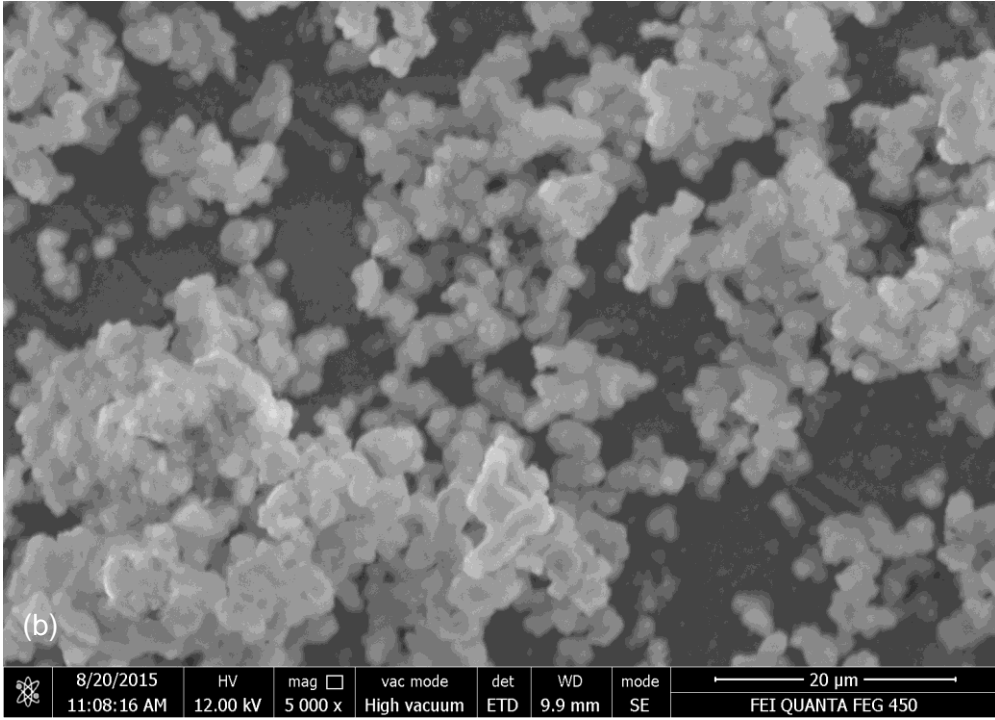
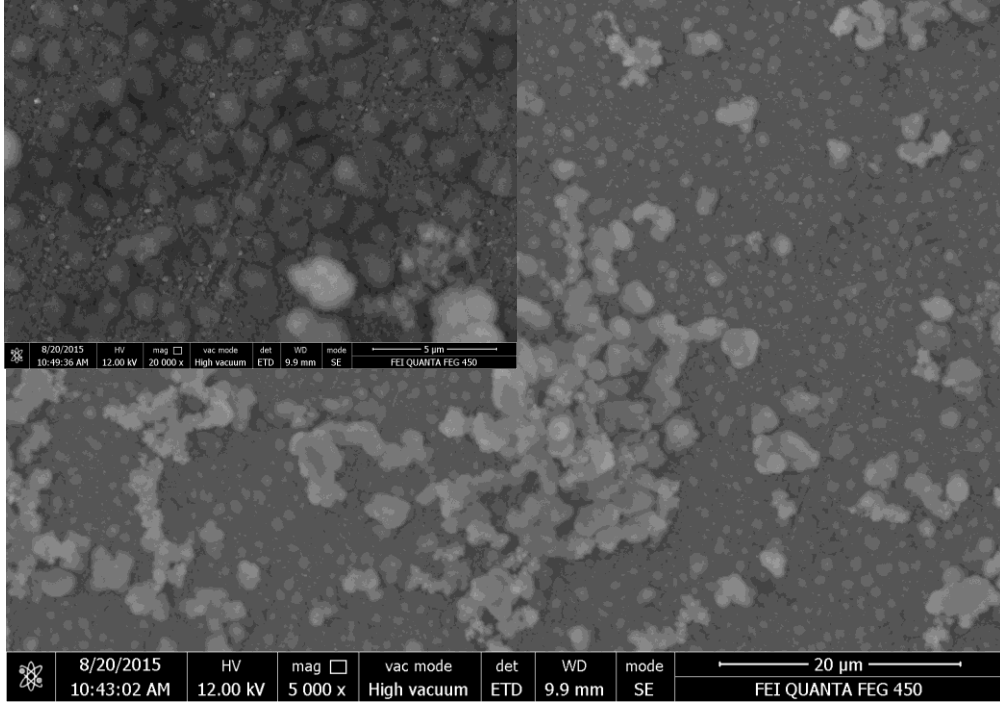
BÖLÜM 6

BULGULAR VE TARTIŞMALAR

6.1 ÇELİK PLAKALAR ÜZERİNE STRONSIYUM KATKILI KEMİK BENZERİ HİDROKSİAPATİT VE GÜMÜŞ İLE KAPLANMASI SONRASI ANALİZ SONUÇLARI

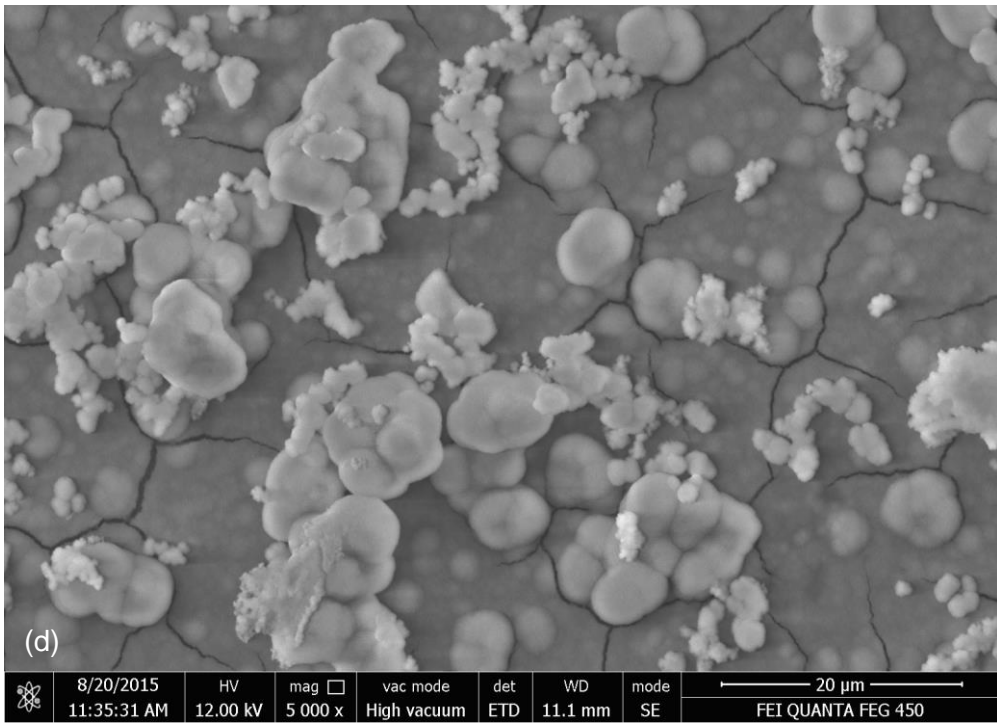
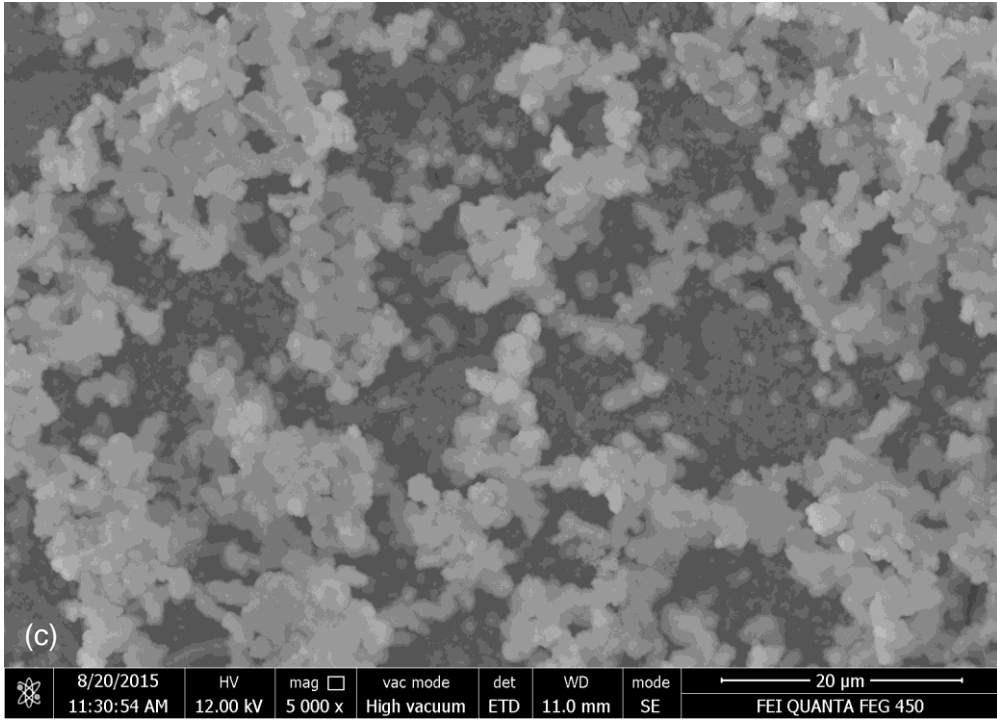
6.1.1 SEM Analizi

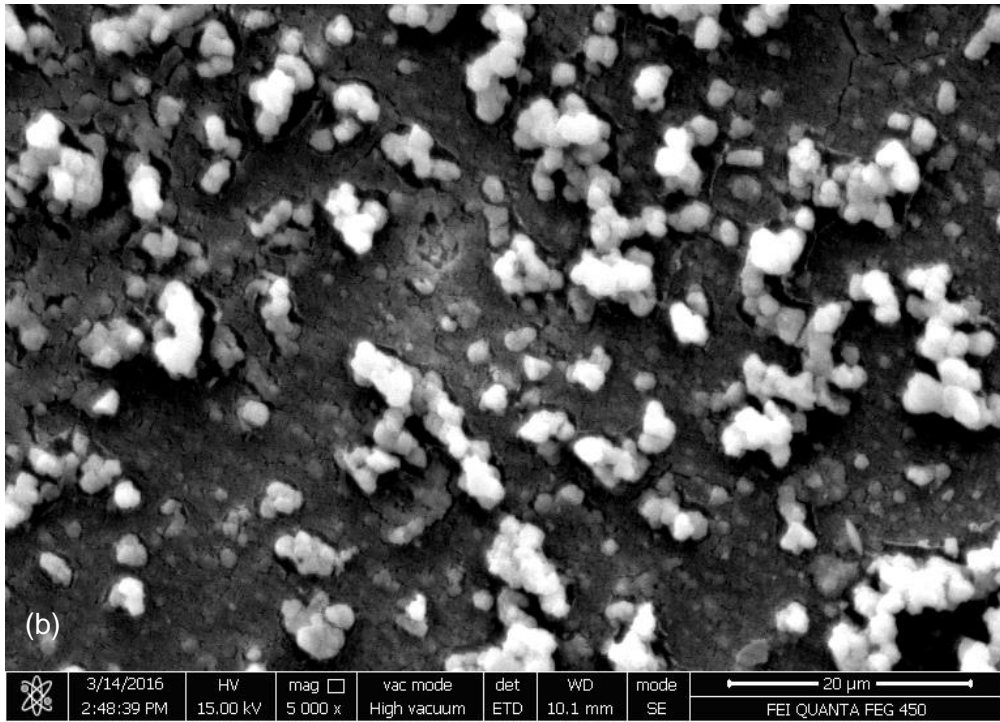
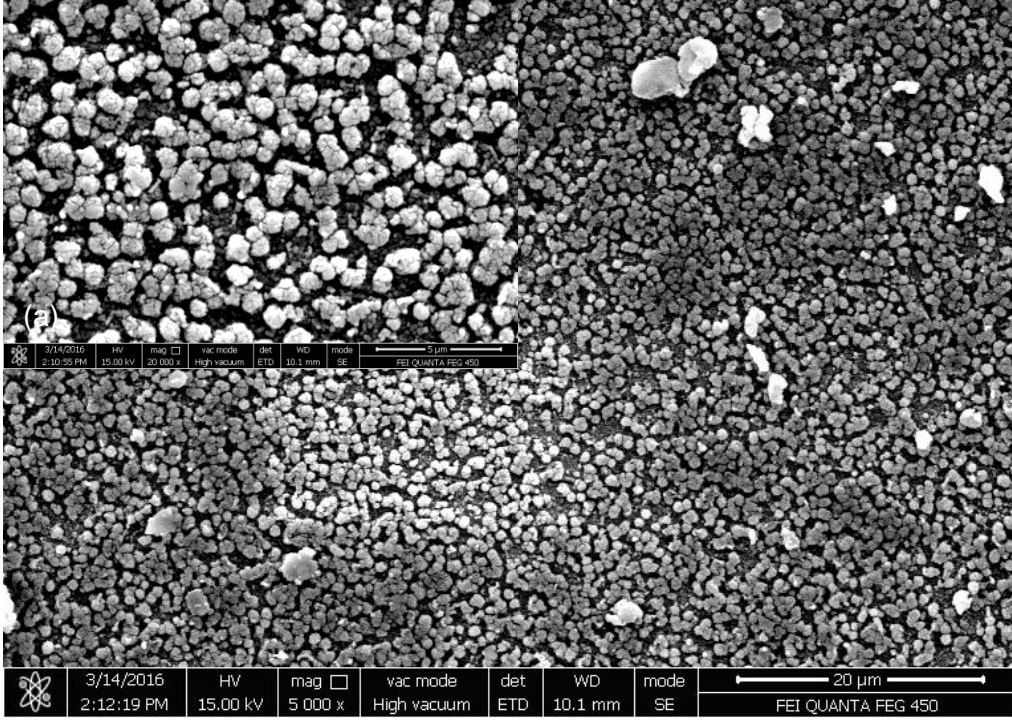
Şekil 6.1 ve Şekil 6.2’de 316L paslanmaz çelik kemik plakalar üzerine HA, stronsiyum katkılı HA ve Ag kaplı stronsiyum katkılı HA kaplamaların SEM görüntüleri verilmiştir. 10 x SBF yöntemiyle çökeltme sırasında SBF çözeltisi içerisindeki iyonlar nano boyuttaki amorf kalsiyum fosfat öncüllerine yönelirler. Çözeltide nano apatit kristalleri oluştuktan sonra HA büyümesi oluşan bu çekirdeklenme bölgeleri üzerinden devam eder böylece HA nanopartikülleri mikron boyutlarında kümeleri oluşturmaktadır. Şekil 6.1’de görüldüğü gibi nano desene sahip HA yapıları (karnabahar yapısı) düzenli bir morfolojide kümeler (0.5-2 μm) haline gelmiştir. Stronsiyum katkılı HA kaplamalarda ise (Şekil 6.1 b-d) aynı morfolojilerin gözlemlendiği fakat daha düzensiz bir kümeleşmenin olduğu saptanmıştır. Özellikle HASr3 kaplamalardaki (Şekil 6.1 d) HA kümelerinin diğer kaplamalardan farklı olarak çok daha düzensiz, nano desenlerden uzak ve büyük kümeler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Uygulanan gümüş kaplama sonrasında kaplamalardaki HA morfolojilerinin bozulmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 6.2 c-d). Özellikle parlak alanlar gümüş kaplamanın varlığına işaret etmektedir.



Şekil 6.1 (a) HA (x5000 ve x20000), (b) HASr1, (c) HASr2, (d) HASr3 kaplama yapılmış 316L plakların SEM görüntüleri.

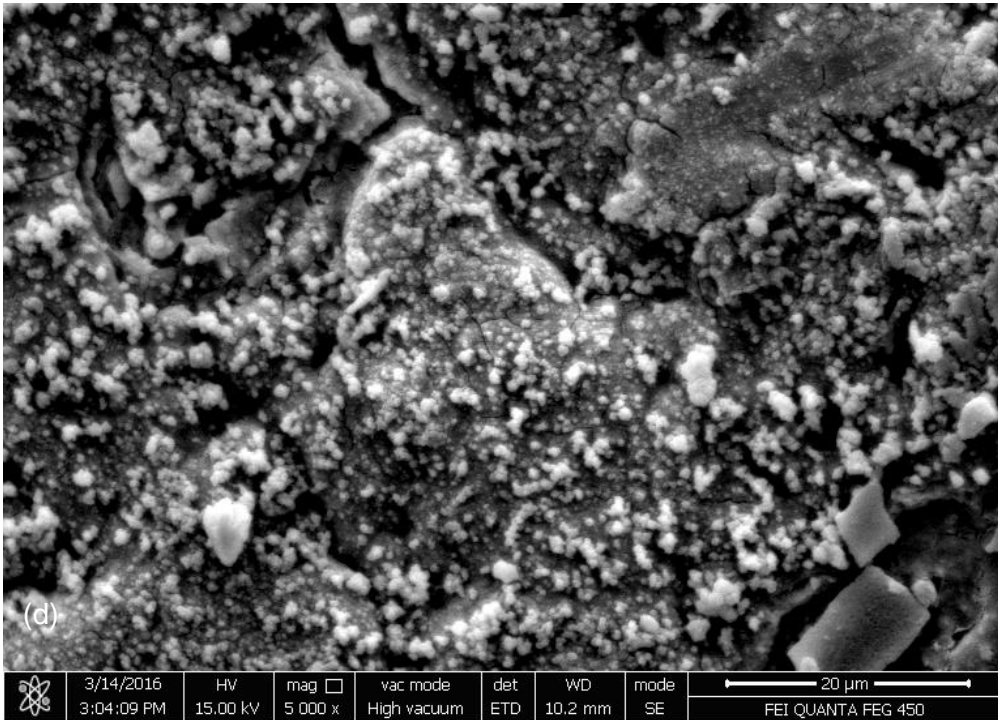
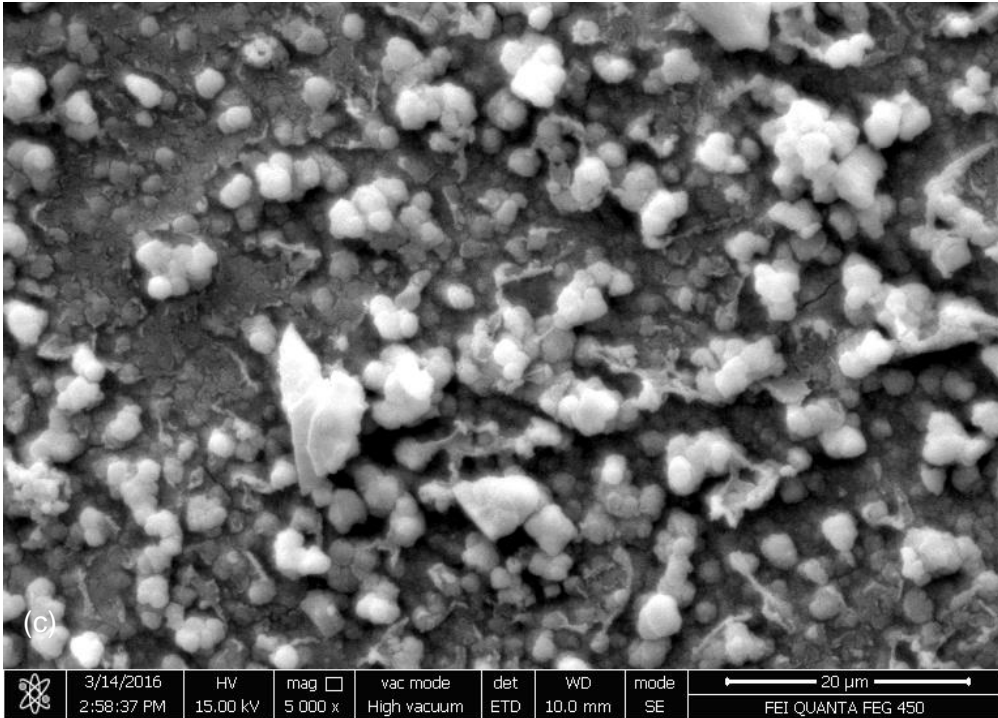
Şekil 6.1 (devam ediyor)





Şekil 6.2 (a) HA-Ag (x5000 ve x20000), (b) HASr1-Ag, (c) HASr2-Ag ve (d) HASr3-Ag kaplama yapılmış 316L plakların SEM görüntüleri.

Şekil 6.2 (devam ediyor)



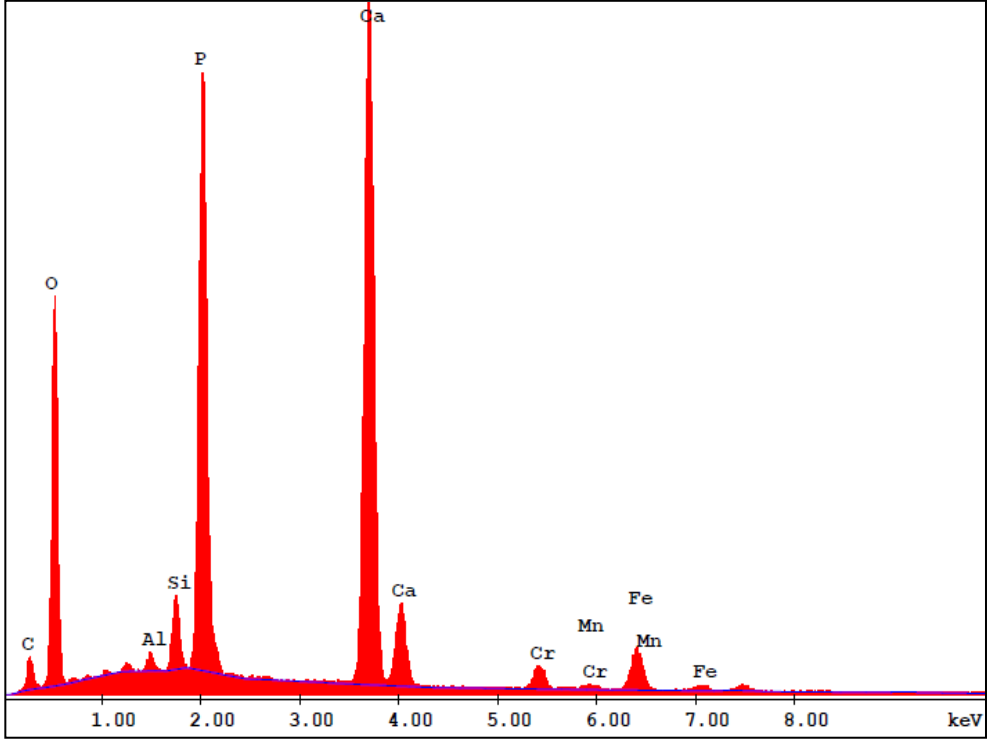
6.2 EDAX ANALİZİ SONUÇLARI VE ELEMENTEL HARİTALAMA

6.2.1 Kaplamaların EDAX Spektrumları

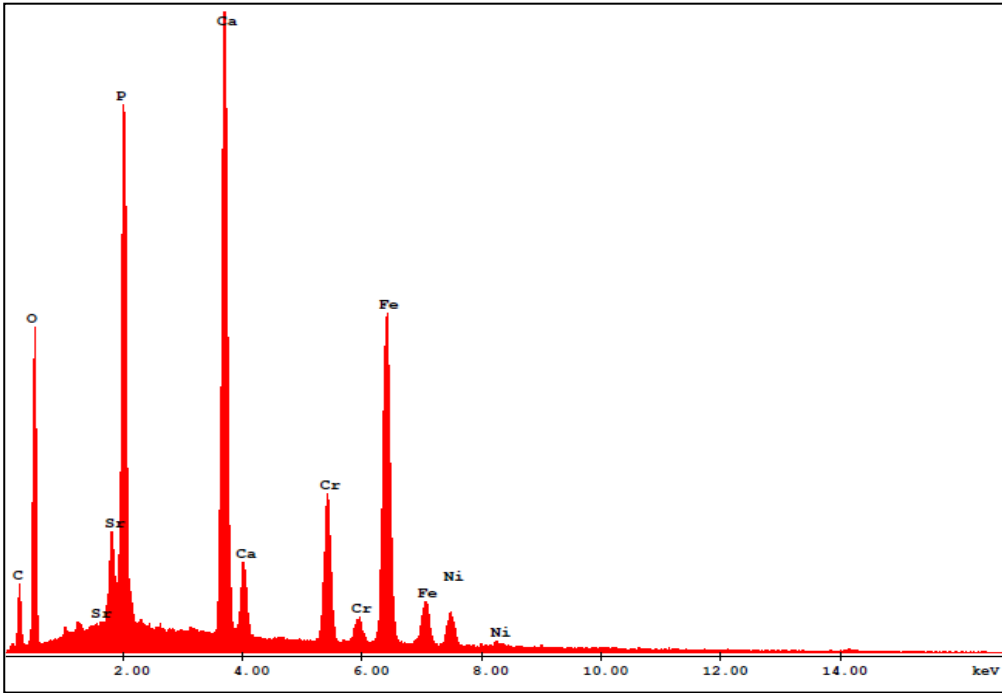
Şekil 6.3’de HA, stronsiyum katkılı HA, gümüş kaplı HA ve gümüş kaplı stronsiyum katkılı HA kaplamaların EDAX analizi sonucunda elde edilen spektrumları verilmiştir. Spektrumlardan da anlaşılacağı gibi Sr ve Ag pikleri, Sr ve Ag’nin başarılı bir şekilde yapıya katıldığıının bir kanıtıdır.

Kemik idamesi olarak kullanılacak biyomalzemelerde Ca/P oranları önemli bir faktördür ve malzemenin faz safsızlığı, kimyasal homojenitesi ve çözünürlüğü hakkında bilgi vermektedir. İnsan kemiği ağırlıkça (w/w) % 34.8 Ca, % 15.2 P iyonu içerir ve Ca/P molar oranı yaklaşık 1.77 civarındadır, sitokiyometrik hidroksiapatit ise % 39.8 Ca, % 18.5 P iyonu içerir ve Ca/P oranı yaklaşık 1.66’dır (Königsberger et al. 2006, Murugan et al. 2006).

HA kaplamalar için yapılan EDAX analizi sonucunda HA, HASr2, HA-Ag ve HASr2-Ag kaplamalardaki Ca/P oranları sırasıyla 1.64, 1.60, 1.36 ve 1.58 olarak bulunmuştur. Bununla beraber, SEM-EDX analizinin, örneğin sadece belirli bölgelerinden yapılabilmesinden dolayı sonuçların güvenilirliği tartışmalıdır ve sonraki bölümde anlatılacak olan XRF analizi ile Ca/P oranları belirlenmiştir. HA-Ag ve HASr2-Ag kaplamalarda Ag oranı sırasıyla, ağırlıkça % 0.13 ve % 0.16 olarak bulunmuştur. HASr2 ve HASr2-Ag kaplamalarda ise Sr oranı sırasıyla, ağırlıkça % 4.58 ve % 4.43 olarak bulunmuştur.



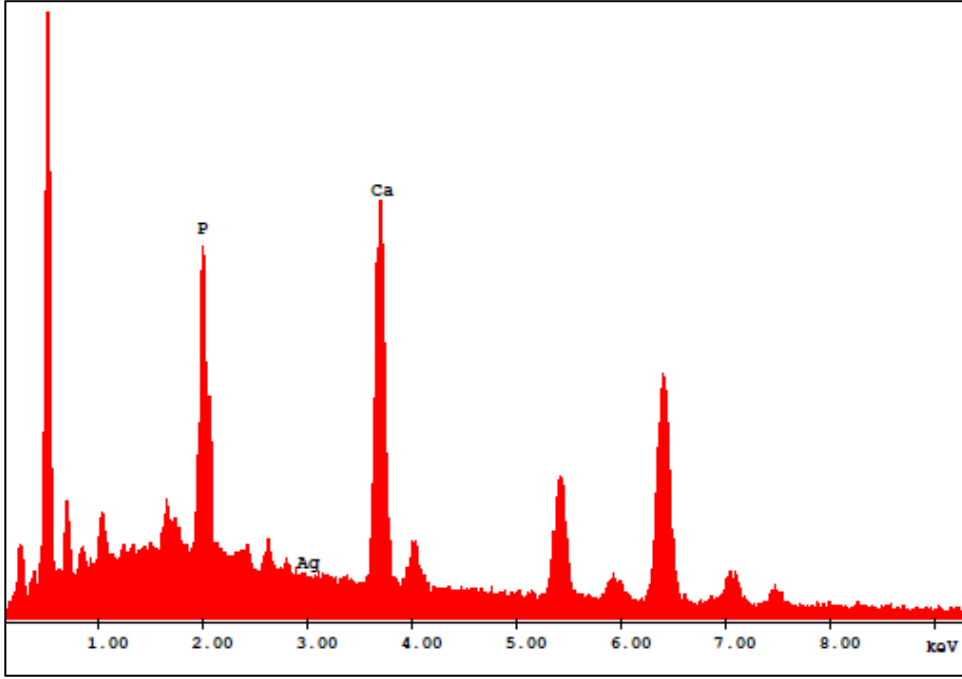
(a)



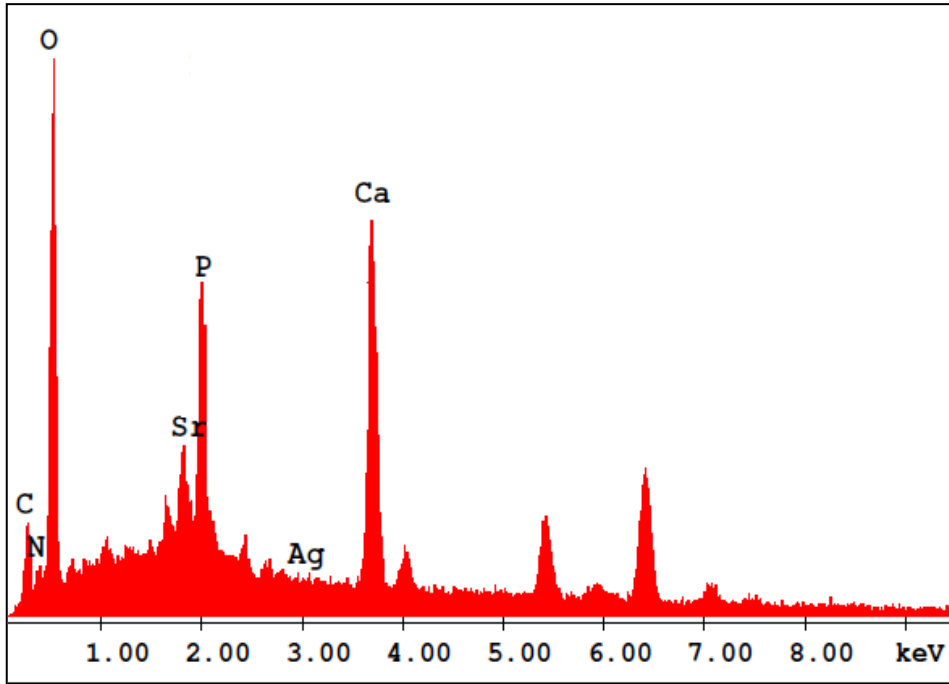
(b)

Şekil 6.3 Kaplamaların EDAX spektrumları (a) HA, (b) HASr2, (c) HA-Ag, (d) HASr2-Ag

Şekil 6.3 (devam ediyor)



(c)

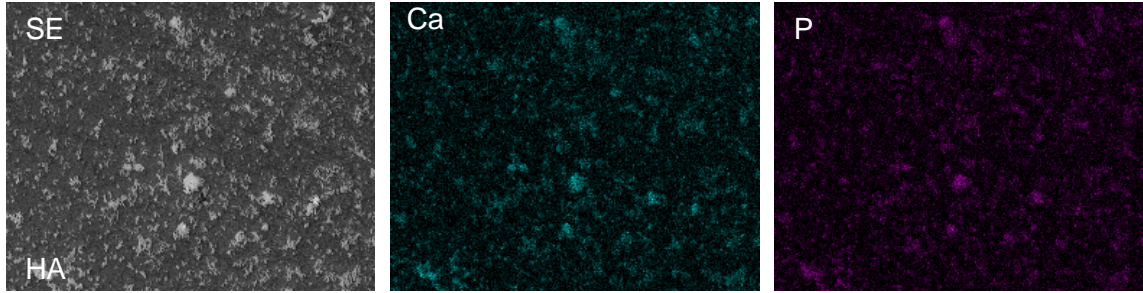


(d)

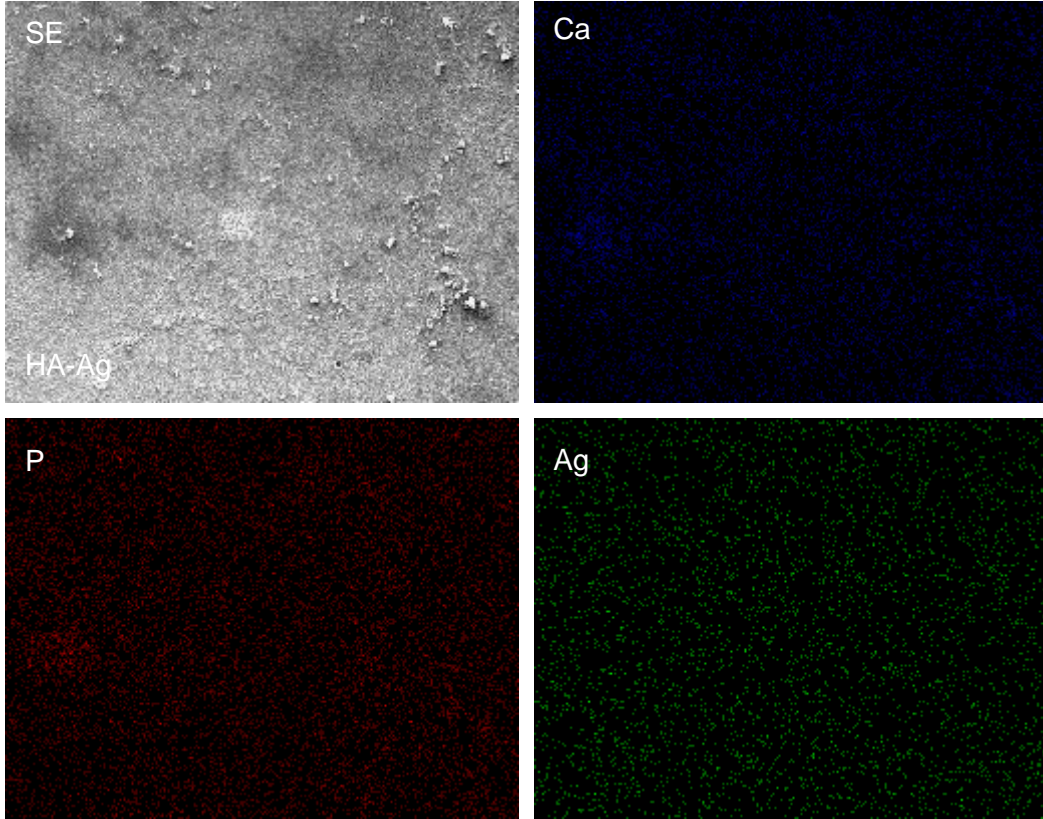
6.3 HA KAPLAMALARIN SEÇİLMİŞ ALANDAKİ ELEMENTEL HARİTALANMASI

HA kaplamalardaki Ca, P, Sr ve Ag ün kaplamalardaki dağılımları ve homojenitesi EDAX analizi ile birlikte yapılan elementel haritalama yöntemiyle gözlemlenmiştir. Şekil 6.4-6.6'da

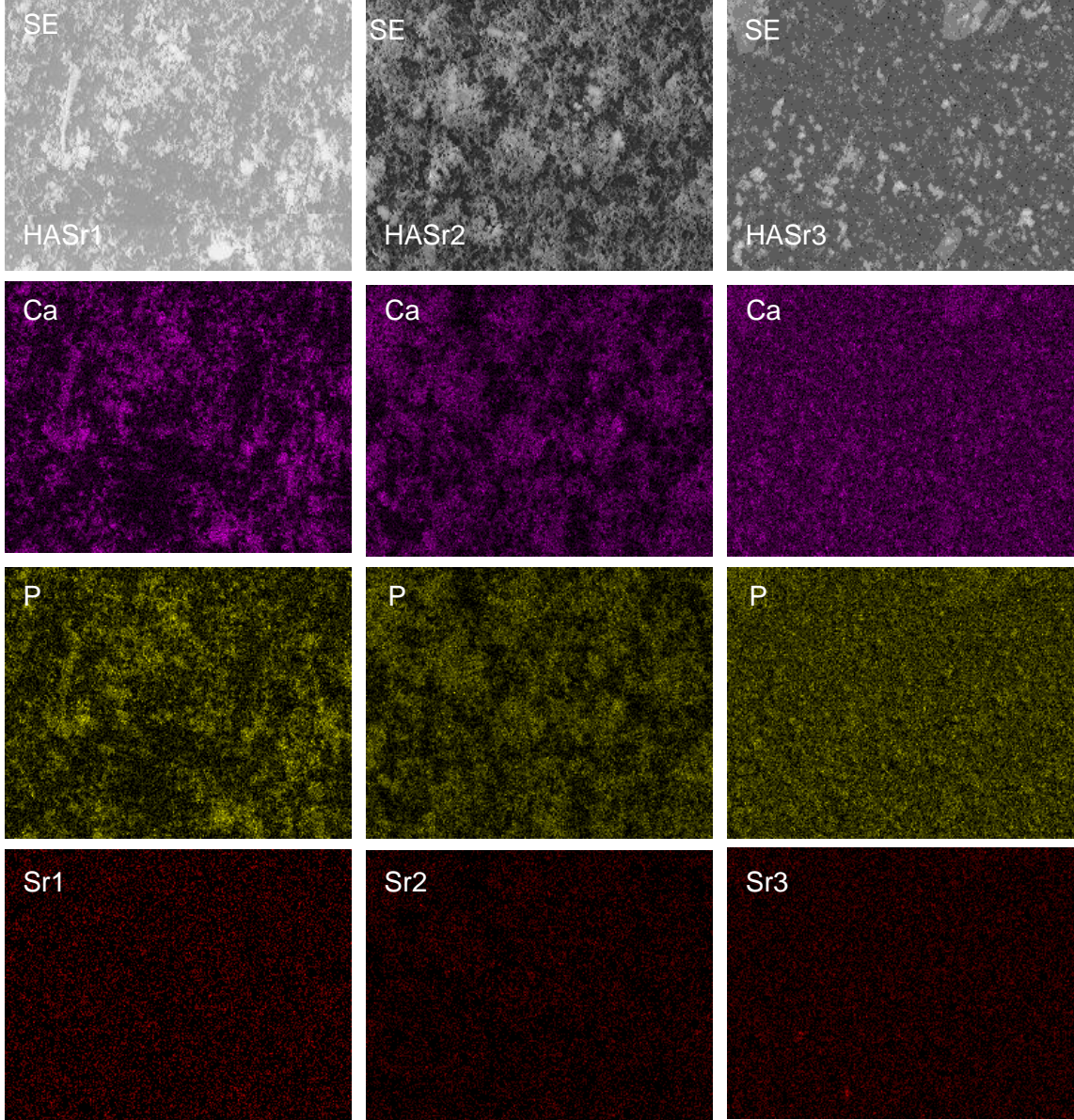
HA (Şekil 6.4), HA-Sr1, HA-Sr2, HA-Sr3 (Şekil 6.6) ve HA-Ag (Şekil 6.5) kaplamaların seçilmiş alandaki elementel haritalamasını göstermektedir. Şekil 6.4'den de anlaşılacağı gibi HA yapılarındaki Ca ve P yapıları homojen ve aynı bölgelerde kümelenmiştir. Bununla birlikte Sr katkılı kaplamalarda stronsiyum Ca/P çekirdekleri ile birlikte HA kümelenmeleri gerçekleştirdiği ve yapıya bu bölgeler üzerinden katıldıkları tespit edilmiştir (Şekil 6.6). Ag kaplamanın ise yapının her tarafına sadece Ca/P üzerinden değil yapının her tarafına homojen olarak dağıldığı gözlemlenmiştir (Şekil 6.5).



Şekil 6.4 HA kaplamaların seçilmiş alandaki elementel haritalaması.



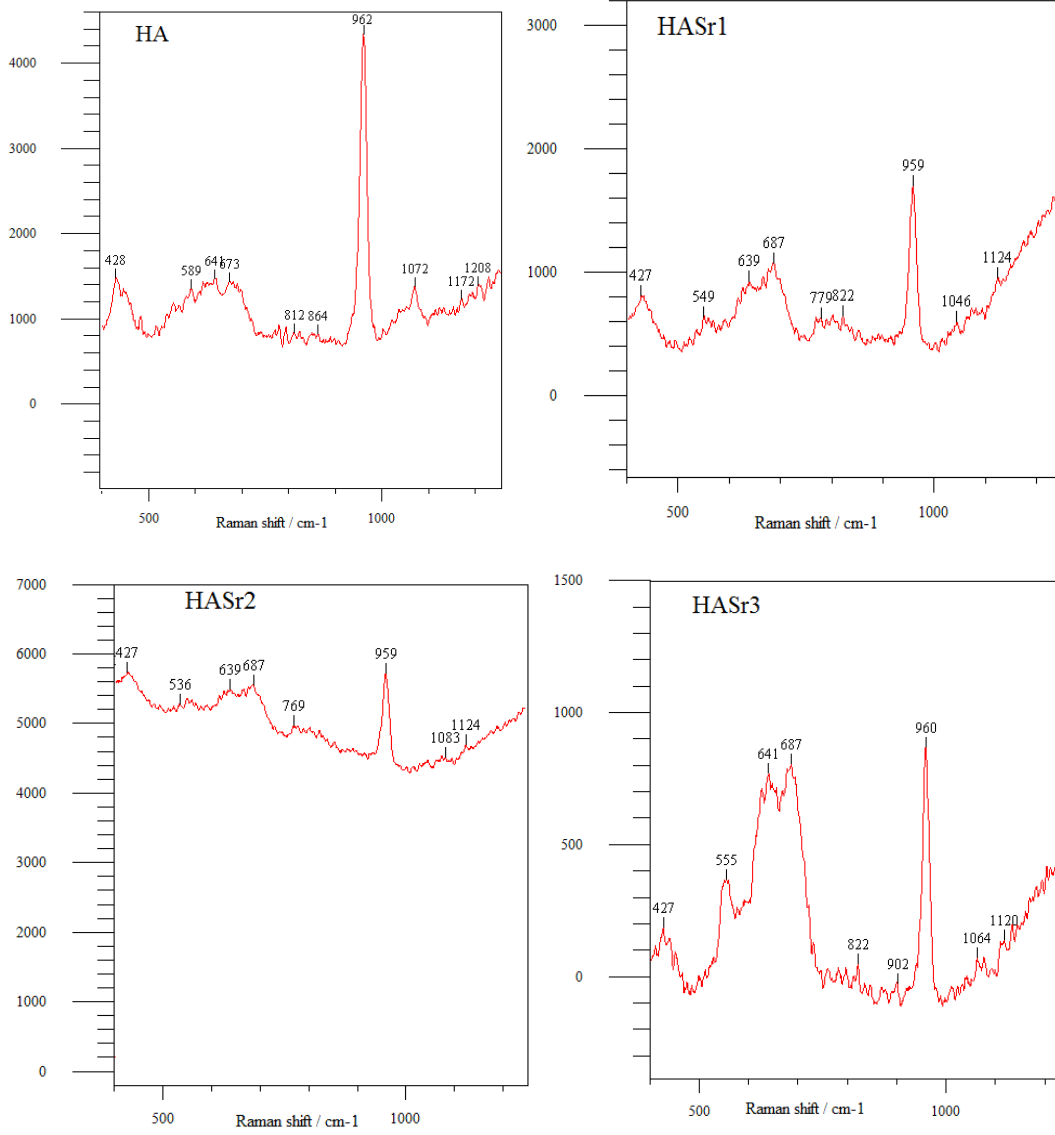
Şekil 6.5 HA-Ag plakaların seçilmiş alandaki elementel haritalaması.



Şekil 6.6 HA-Sr kaplamaların seçilmiş alandaki elementel haritalaması

6.4 RAMAN ANALİZİ

Moleküllerin şiddetli bir monokromatik ışın demeti ile etkileşmesi sırasında, ışık absorpsiyonu gerçekleşmiyorsa, ışık saçılması meydana gelir. Işık saçılması esnasında saçılan ışığın büyük bir kısmının enerjisi madde ile etkileşen ışığın enerjisine eşit olur. Oluşan bu tür elastik saçılma olayına Rayleigh saçılması denir. Elastik saçılma olayının yanı sıra saçılan ışığın çok az bir kısmı ise molekül ile etkileşime giren ışığın enerjisinden daha farklı enerjilerle saçılma uğrar. Bu tür elastik olmayan saçılma olayına Raman saçılması adı verilir.



Şekil 6.7 HA, HASr1, HASr2 ve HASr3 kaplamaların RAMAN spektrumları.

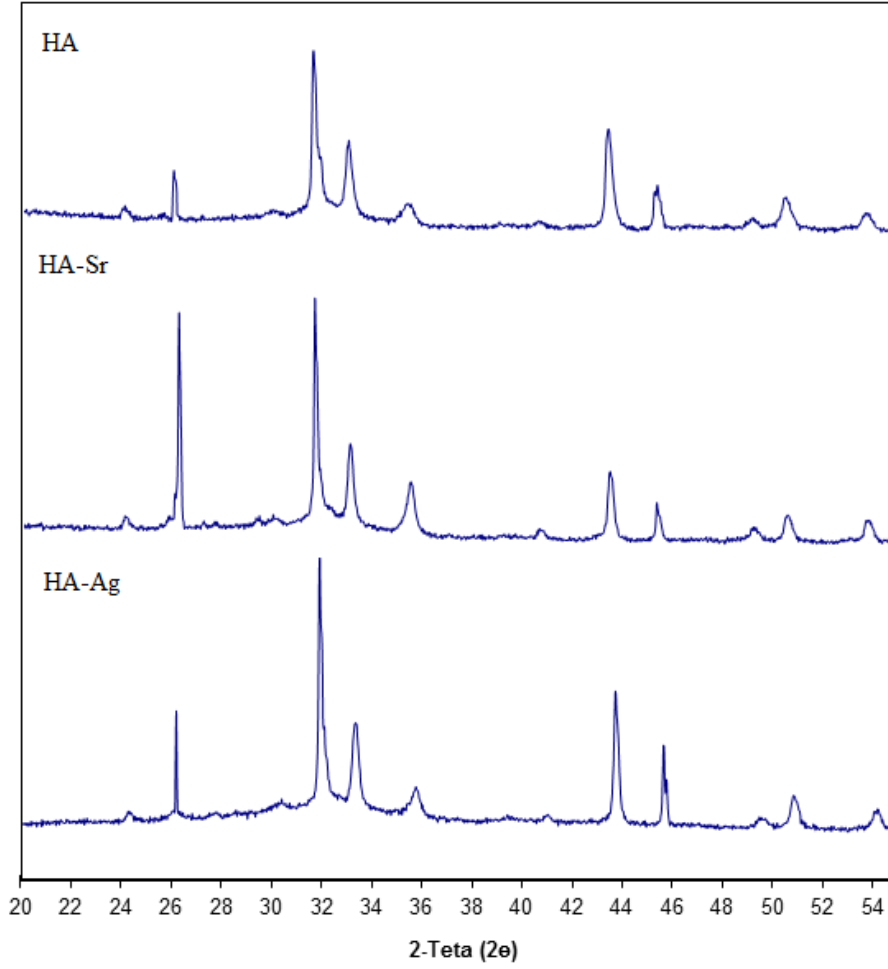
Raman saçılması esnasında saçılan ışığın enerjisinde, molekül ile etkileşen ışığına göre meydana gelen azlık veya fazlalık, ışıkla etkileşen molekülün titreşim enerji düzeyleri arasındaki enerji farkı kadardır. Bu sebeple Raman saçılmasının spektroskopik incelenmesi ile moleküllerin titreşim enerji düzeyleri hakkında bilgi edinilebilir. Moleküllerin infrared fotonunu absorblayabilmesi için, molekül titreşirken dipol momentinde periyodik ve fotonun frekansına eşit frekanslı bir farklılaşma olması gereklidir. Bir molekülün bir fotonla Raman türü saçılma etkileşmesine girebilmesi için molekülün titreşimi esnasında etkileştiği fotonun elektrik alanı tarafından periyodik ve fotonun frekansına eşit frekanslı olarak polarlanabilmesi gereklidir.

Hazırlanan HA, Sr katkılı HA örneklerine ait RAMAN spektrumları grafikleri Şekil 6.7’de verilmiştir. 962-959 cm^{-1} dalga numaraları kaplamadaki HA varlığında olan PO_4 gruplarına ait gerilme piklerine aittir. Sr katkılı HA kaplamalarda 962 cm^{-1} dalga numaralarında aşağıya doğru kayma olduğu saptanmıştır. Bu düşüş HA varlığındaki kalsiyumun Stronsiyum ile yer değiştirdiğine işarettir.

6.5 XRD ANALİZİ

Hazırlanan HA, Sr katkılı HA ve gümüş kaplı HA örneklerine ait XRD grafikleri Şekil 6.8’de verilmiştir. $2\theta = 26^\circ$ ve 32° civarlarında gözlenen pikler hidroksiapatite ait karakteristik piklerdir (Kawai et al. 2004). Spektrumlar incelendiğinde, stronsiyum katılımının ve Ag kaplamanın dikalsiyum fosfat anhidroz (DCP), dikalsiyum fosfat dihidrat (DCDP) ya da β -trikalsiyum fosfat (β -TCP) gibi farklı fazlar oluşmasına neden olmadığı ve yalnızca tek fazlı (sadece HA içeren) yapıların oluştuğu belirlenmiştir. Piklerin geniş bant göstermesi apatit fazının kristalin yapının aksine amorf yapıda olduğunu göstermiştir ve bu özelliği ile doğal kemik yapısına benzemektedir.

Kemik benzeri bu apatitler, yarı kristalin yarı amorf özelliktedirler. Şekil 6.8’de görüldüğü gibi Sr katkılı HA yapıların pik şiddetleri artmaktadır (26° deki HA ait pik). Bu sonuç Stronsiyum’un daha ağır oluşu ve Ca’dan daha fazla elektrona sahip oluşuyla ilişkilendirilebilir. Bu sonuç literatür ile uyumludur. Ag kaplı HA kaplamalardan elde edilen pikler incelendiğinde ise pik şiddetlerinin hafifçe arttığı ve 2-teta değerlerinin ise hafifçe yukarıya doğru kaydığı saptanmıştır. Bu kayma Ag kaplama sonrasında ısı ile muamele sonucunda partiküllerin kristal boyutlarındaki değişme ile açıklanabilir. Şekil 6.8’de, ilk şekilde HA’nin XRD spektrumu, ikinci şekilde HA-Sr’nin XRD spektrumu, üçüncü şekilde ise HA-Ag’nin XRD spektrumu verilmiştir.



Şekil 6.8 HA, HASr ve HA-Ag kaplamaların XRD spektrumları.

6.6 XRF ANALİZİ

Herhangi bir X ray kaynağından salınan X ışınları malzemedeki elektronlara çarparak onları yerlerinden uzaklaştırırlar. Bu çarpışma ile boşalan yere bir üst yada daha üstteki yörüngelerden elektronlar doldurur. Bu doldurma sırasında atoma özgü enerji seviyesine sahip ikincil bir X ışını salınır. Bu olaya XRay FLUORESANS kısaca XRF adı verilir. Aşağıda Çizelge 6.1'de Sr ve Ag kaplamalarının ppm cinsinden değerleri ve kaplamaların Ca/P oranları belirtilmiştir.

Çizelge 6.1 HA kaplamaların XRF analizi sonucunda Ca/P, Sr ve Ag değerleri.

Kaplama	Ca/P	Sr (ppm)	Ag (ppm)
HA	1.64	0	0
HA-Ag	1.65	0	29.485
HASr1-Ag	1.74	673.812	27.629
HASr2-Ag	1.99	1405.454	25.664
HASr3-Ag	1.54	1726.294	24.360

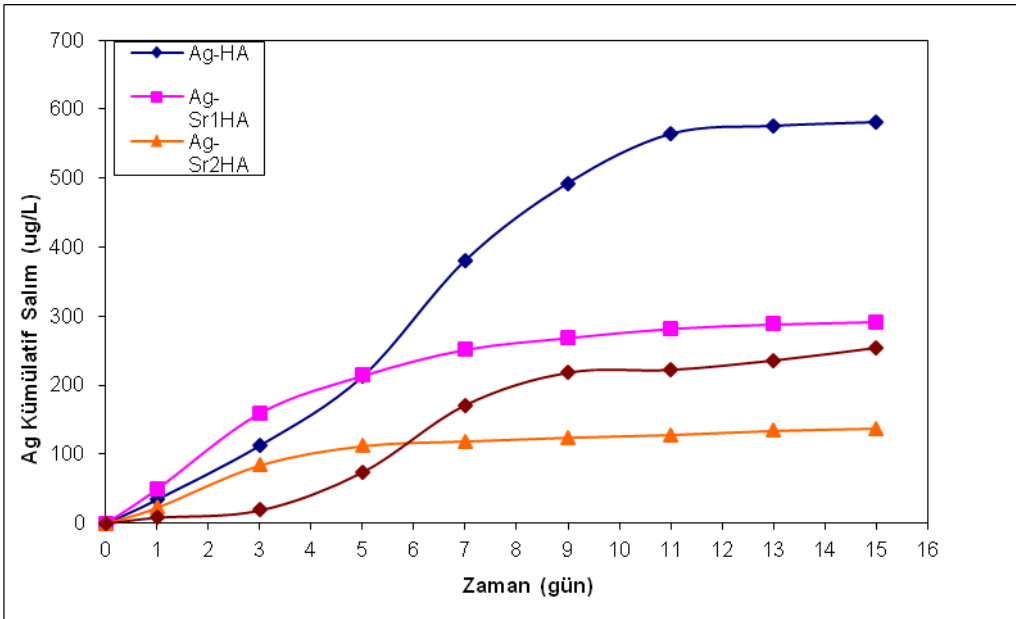
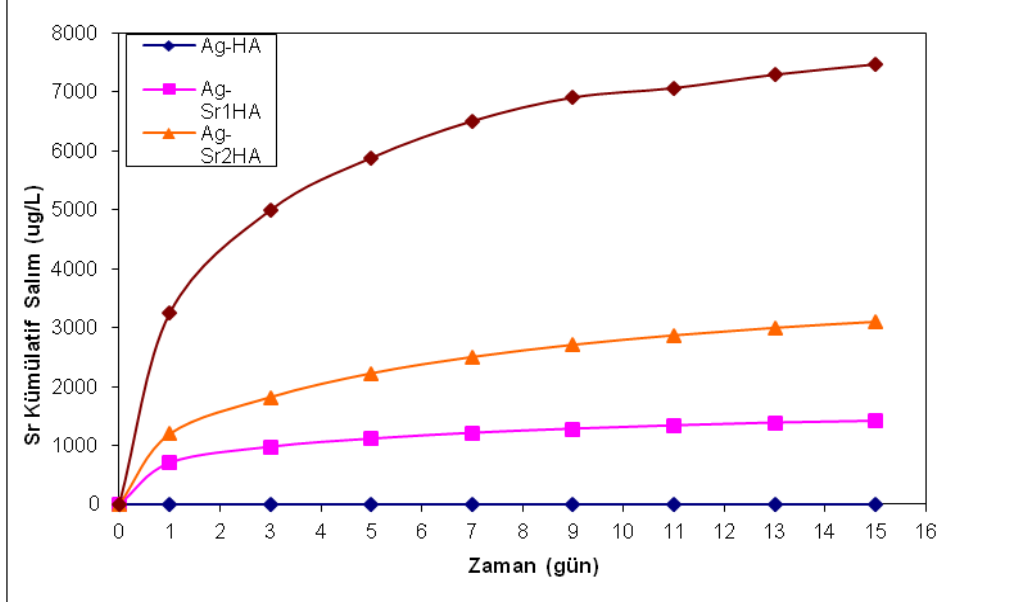
HA kaplamalar için yapılan XRF analizi sonucunda HA, HA-Ag, HASr1-Ag, HASr2-Ag ve HASr3-Ag kaplamalardaki Ca/P oranları sırasıyla 1.64, 1.65, 1.74, 1.99 ve 1.54 olarak bulunmuştur. Yapılan değerlendirmeler sonucunda Sr kaplamaların Ca/P oranında önemli değişimlere neden olduğu saptanmıştır. Kaplamadaki kullanılan Sr konsantrasyonu ile ölçülen Sr miktarı doğal olarak artmaktadır. Ölçülen gümüş miktarının ise Sr miktarı arttıkça az miktarda düştüğü görülmektedir.

6.7 STRONSIYUM VE GÜMÜŞ SALIM ÇALIŞMALARI

Şekil 6.9'da stronsiyum katkılı kemik benzeri hidroksiapatit ve gümüş kaplı kemik plakalarından salınan kümülatif stronsiyum ve gümüş salım grafikleri verilmektedir. 15 günlük in vitro salım deneyleri sonucunda stronsiyum miktarına bağlı olarak kümülatif salım miktarlarının arttığı belirlenmiştir. Ag-Sr1HA ve Ag-Sr2HA plakalardan stronsiyumun kontrollü salındığı tespit edilirken, Ag-Sr3HA plakalardan salınan stronsiyumun yüksek bir patlama etkisi sonrasında ortama salındığı belirlenmiştir. XRF verilerine göre başlangıç yükleme değerleri temel alındığında ise 15 gün sonundaki Ag-Sr1HA, Ag-Sr2HA ve Ag-Sr3HA plakalardan toplam salınan stronsiyumun sırasıyla, % 4.2, % 4.4 ve % 8.6 olduğu hesaplanmıştır.

Gümüş salım grafikleri incelendiğinde ise yüklenen gümüş miktarları aynı olmasına rağmen Sr katkısız olan plakalardan (Ag-HA) salınan Ag miktarının ilk beş günden sonra dramatik olarak arttığı tespit edilmiştir. Ag-Sr1HA ve Ag-Sr2HA plakalardaki gümüş salım profillerinin benzer olduğu, bununla beraber Ag-Sr3HA plakalardaki gümüş salım profilinin Ag-HA plakalara benzediği tespit edilmiştir. XRF verilerine göre başlangıç yükleme değerleri temel alındığında ise 15 gün sonundaki Ag-HA, Ag-Sr1HA, Ag-Sr2HA ve Ag-Sr3HA plakalardan toplam salınan gümüşün sırasıyla, % 39.4, % 21.1, % 10.7 ve %

20.8 olduğu hesaplanmıştır. Her iki grafik de değerlendirildiğinde (Şekil 6.9), Ag-Sr2HA plakalardan salınan Sr ve Ag miktarlarının daha az ve salımın daha kontrollü olduğu belirlenmiştir.



Şekil 6.9 Kümülatif stronsiyum ve gümüş salım kinetikleri.

BÖLÜM 7

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez kapsamında öncelikle, rutin kırık tespitinde kullanılan 4.0 mm kalınlıktaki plakaların yüzey kaplamaları geliştirildikten sonra implantların yüzey özellikleri incelenmiştir. Öncelikle 316L paslanmaz çelik plakaların stronsiyum katkılı kemik benzeri hidroksiapatit ile (10XSBF ortamında) kaplanması gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde, kemik biyo-aktivitesinde oluşturulması amaçlanan antirezorbtif ve anabolik etkinin pahalı nanoteknolojik yöntemler kullanılmadan, kısa süre içinde kaplama ile sağlanması amaçlanmıştır. Biyoaktif seramik kaplanmış 316 L paslanmaz çelik plakalara, gümüş ile zenginleştirilmiş polilaktik asit (PLA) ile ikinci bir kaplamanın uygulanarak “kontrollü salınım yapan” çift etkili bir sistem oluşturulması, bu şekilde gümüş ile antibakteriyel etkinin artırılması amaçlanmıştır.

Tez kapsamında edinilen bulgular şu şekilde özetlenebilir:

- 10XSBF ortamında gerçekleştirilen kaplamalar SEM görüntüleri alınarak değerlendirilmiştir. Plakaların yüzeyinde nano desene sahip HA yapıları (karnabahar yapısı) düzenli bir morfolojide elde edilmiştir. Stronsiyum katkılı HA kaplamalarda ise aynı morfolojilerin gözlemlendiği fakat daha düzensiz bir kümeleşmenin olduğu saptanmıştır. Gümüş kaplama sonrasında kaplamalardaki HA morfolojilerinin bozulmadığı gözlemlenmiştir.
- EDAX analizi sonucunda HA, HASr2, HA-Ag ve HASr2-Ag kaplamalardaki Ca/P oranları sırasıyla 1.64, 1.60, 1.36 ve 1.58 olarak bulunmuştur. Bu bulgular seçilen rastgele kesit alanda hesaplanan değerler olarak verilmiştir. HA-Ag ve HASr2-Ag kaplamalarda Ag oranı sırasıyla, ağırlıkça % 0.13 ve % 0.16 olarak bulunmuştur. HASr2 ve HASr2-Ag kaplamalarda ise Sr oranı sırasıyla, ağırlıkça % 4.58 ve % 4.43 olarak bulunmuştur.
- Elementel haritalama ile seçilen rastgele kesit alandaki Ca, P, Sr ve Ag dağılımları görüntülenmiştir. HA yapılarındaki Ca ve P yapıları homojen ve aynı bölgelerde

kümelendiği ve stronsiyumun Ca/P çekirdekleri ile birlikte HA kümelenmeleri gerçekleştiği ve yapıya bu bölgeler üzerinden katıldıkları tespit edilmiştir. Ag kaplamanın ise yapının her tarafına homojen olarak dağıldığı gözlemlenmiştir.

- RAMAN analizi sonucunda HA içerisindeki Sr varlığı tespit edilmiş ve kaplama sırasında kalsiyumun stronsiyum ile yer değiştirdiği belirlenmiştir.
- XRD analizi sonucunda yalnızca tek fazlı (sadece HA içeren) yapıların oluştuğu belirlenmiş ve yapılardaki Sr ve Ag 'ün var olduğu düşünülmektedir.
- XRF analizi sonucunda, HA, HA-Ag, HASr1-Ag, HASr2-Ag ve HASr3-Ag kaplamalardaki Ca/P oranları sırasıyla 1.64, 1.65, 1.74, 1.99 ve 1.54 olarak tespit edilmiştir. Yapılardaki Sr ve Ag miktarları ppm olarak belirlenmiştir.
- Plakalardan salınan Sr ve Ag miktarları ICP-OES analizi ile belirlenmiştir. 15 günlük in vitro salım çalışması sonucunda Ag-Sr1HA, Ag-Sr2HA ve Ag-Sr3HA plakalardan toplam salınan stronsiyumun sırasıyla, % 4.2, % 4.4 ve % 8.6 olduğu, toplam salınan gümüşün ise sırasıyla, % 39.4, % 21.1, % 10.7 ve % 20.8 olduğu hesaplanmıştır.

Tez kapsamında 316L çelik kemik plakalara biyomimetik kaplama yöntemi ile nano desene sahip HA kaplamalar gerçekleştirilmiştir. Pahalı nanoteknolojik kaplamalar yerine kısa sürede gerçekleştirilebilen bu kaplamalar sonucunda Stronsiyumun ve gümüşün kırık kemik tedavisindeki önemi nedeniyle ortopedik cerrahide kullanılabilecek yeni bir malzeme geliştirilmiştir. Bu aşamadan sonra gelecekte yapılacak çalışmalar için kaplamaların in vitro ve in vivo ortamda değerlendirilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Aday S, Gümüşdereliöğlu M** (2010) Bone-like apatite-coated chitosan scaffolds: Characterization and osteoblastic activity, *Polymer Composites*, 31: 1418-1426.
- Balamurugan A, Michel J, Faure J, Benhayoune H, Wortham L, Sockalingum G, Baoe, L, Xuanyong, L and Cong C** (2009) “Biological and Antibacterial Properties of Plasma Sprayed Wollastonite/Silver Coatings”, *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, 91(2): 596-603.
- Boivin G and Meunier P J** (2003) The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int*; 14(13): 19-24.
- Bouyer E, Gitzhofer F and Boulos M** (2000) Morphological study of hydroxyapatite nanocrystal suspension, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 11:523-531.
- Brendel T, Engel A and Rüssel C** (1992) Hydroxyapatite coatings by a polymeric route, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 3: 175-179.
- Bruschi M, Steinmüller-Nethl D, Goriwoda W, Rasse M** (2015) Composition and Modifications of Dental Implant Surfaces, *Journal of Oral Implants*.
- Cabrera W E, Schrooten I, De Broe M E and D’Haese P C** (1999) Strontium and bone ,*Journal of Bone and Mineral Research*, 14: 661-668.
- Carmen T, Marc M and Jean-Philippe L** (2015) In vitro and in vivo characterization of antibacterial activity and biocompatibility: A study on silver-containing phosphonate monolayers on titanium, *Acta Biomaterialia*, 35: 266-277.
- Carmen T, Mathieu M and Lavigne J P** (2015) In vitro and in vivo characterization of antibacterial activity and biocompatibility: A study on silver-containing phosphonate monolayers on titanium, *Acta Materialia*, 15: 266-77.
- Chengtie W, Yogambha R and Danielle K** (2007) The effect of strontium incorporation into CaSiO₃ ceramics on their physical and biological properties, *Biomaterials*, 28: 3171–3181.
- Cengiz B** (2007) Hidroksiapatit Nanoparçacıkların Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı , Ankara, 67s.
- Chen F, Wang Z-C and Lin C J** (2002) Preparation and characterization of nano-sized hydroxyapatite particles and hydroxyapatite/chitosan nano-composite for use in biomedical materials, *Materials Letters*, 57: 858-861.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Eraković S, Janković A, Veljović D, Palcevskis E, Mitrić M, Stevanović T, Janačković D, Vić-Stanković V** (2013) Corrosion Stability and Bioactivity in Simulated Body Fluid of Silver/Hydroxyapatite and Silver/Hydroxyapatite/Lignin Coatings on Titanium Obtained by Electrophoretic Deposition, *The Journal of Physical Chemistry*, 117 (6): 1633-1643.
- Franchi M, Bacchelli B, Martini D, De Pasquale V, Orsini E, Ottani V, Fini M, Giavaresi G, Giardino R, Ruggeri A** (2004) Early detachment of titanium particles from various different surfaces of endosseous dental implants, *Biomaterials*, 25, 2239-2246.
- Guglielmi M** (1997) Sol-gel coatings on metals, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 8(1): 443-449.
- Gümüşderelioğlu M** (2002) Tıbbın geleceği biyomalzemeler, *Bilim ve Teknik Dergisi*, 2-4.
- Gümüşderelioğlu M** (2007) Doku Mühendisliğinde Nanoteknoloji, *Bilim ve Teknik Özel Eki*, Tübitak Yayınları.
- Hamadouche M and Sedel L** (2000) Ceramics in orthopaedics, *Review article. The journal of bone & joint surgery (Br)*, 82-B: 1095-1096.
- Habibovic P, Barrere F, Van Blitterswijk C A, de Groot K and Layrolle P** (2002) Biometric Hydroxyapatite Coating on Metal Implants, *Journal of the American Ceramic Society*, 85: 517-22.
- Huang Y, Zhang X, Mao H, Li T, Zhao R, Yan Y, Pang X** (2015) Osteoblastic cell responses and antibacterial efficacy of Cu/Zn co-substituted hydroxyapatite coatings on pure titanium using electrodeposition method, *RSC Adv.*, 5: 17076-17086.
- Jalota S, Bhaduri S B and Taş A C** (2006) Effect of Carbonate Content and Buffer Type on Calcium Phosphate Formation in SBF Solution, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17: 697-707.
- Jalota S, Bhaduri S B and Tas A C** (2007) Osteoblast proliferation on neat and apatite-like calcium phosphate-coated titanium foam scaffolds, *Materials Science and Engineering: C*, 27: 432-440.
- Jonn B P and Young K K** (2000) *Biomedical Engineering Handbook*, Unit: 37 Metallic Biomaterials.
- Kaili L, Lunguo X and Haiyan L** (2013) Enhanced osteoporotic bone regeneration by strontium-substituted calcium silicate bioactive ceramics, *Biomaterials*, 34: 10028-10042.
- Kalelioğlu D** (2015) Kemik Doku İmplant Malzemeleri: Osseointegrasyon ve Antibakteriyel Etkinlik. *Yüksek Lisans Tezi*, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Ankara, 112s.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kim Y, Towler M R, Wren A and Ohtsuki C** (2009) Fabrication of spherical CaO-SrO-ZnO-SiO₂ particles by sol-gel processing, *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, 20: 2267-2273.
- Kimura I, Honma T and Riman R E** (2007) Preparation of hydroxyapatite microspheres by interfacial reaction in a multiple emulsion, *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 115: 888-893.
- Kokubo T, Kushitani H, Sakka S, Kitsugi T and Yamamuro T** (1990) Solutions Able to Reproduce In Vivo Surface Structure Change in Bioactive Glass- Ceramic A-W, *Journal of Biomedical Materials Research* 24: 721-724.
- Kokubo T** (1990) Bioactive Glass Ceramics: Properties and Applications, *Biomaterials* 12: 155-163.
- Kokubo T and Takadama H** (2006) How Useful is SBF in Predicting in Vivo bone Bioactivity ?, *Biomaterials*, 27: 2907-2915.
- Kurella A and Dahotre N** (2005) Review paper: surface modification for bioimplants: The role of laser surface engineering, *Journal of biomaterials applications*, 20(1): 5.
- Lakhkar N J, Lee I-H, Kim H-W, Salih V, Wall I B and Knowles J C** (2013) Bone formation controlled by biologically relevant inorganic ions: Role and controlled delivery from phosphate-based glasses, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65: 405-420.
- Lao J, Jallot E and Nedelec J** (2008) Strontium-delivering glasses with enhanced bioactivity: A new biomaterial for antiostreoporotic applications, *Chemistry of Materials*, 20: 4969-4973.
- Le Guéhennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y** (2007) Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration, *Dental Materials*, 23, 844-854.
- Lee I, Park J and Lee Y** (2002) Plasma processing of materials for medical applications. *Surface and Coatings Technology*, 171(1-3): 252-256.
- Marie P J, Ammann P, Boivin G and Rey C** (2001) Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue International* ; 69(3): 121-9.
- Massaro C, Rotolo P, De Riccardis F, Milella E, Napoli A, Wieland M., Textor M, Spencer N, Brunette D** (2002) Comparative investigation of the surface properties of commercial titanium dental implants. Part I: chemical composition, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 13, 535-548.
- Maviş B, Demirtaş T T, Gümüşderelioğlu M, Gündüz G and Çolak Ü** (2009) Synthesis, characterization and osteoblastic activity of polycaprolactone nanofibers coated with biomimetic calcium phosphate, *Acta Biomaterialia*, 5: 3098–3111.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Mendonça G, Mendonça, D B, Aragao, F J, Cooper, L F** (2008) Advancing dental implant surface technology—from micron-to nanotopography, *Biomaterials*, 29, 3822-3835.
- Menno L, Knetsch W and Leo H Koole** (2011) New Strategies in the Development of Antimicrobial Coatings: The Example of Increasing Usage of Silver and Silver Nanoparticles, *Polymers*, 3: 340-366.
- Mróz W, Bombalska A, Burdyńska S, Jedyński M, Prokopiuk A, Budner B, Ślósarczyk A, Zima A, Menaszek E and Ścisłowska-Czarnecka A** (2010) Structural studies of magnesium doped hydroxyapatite coatings after osteoblast culture, *Journal of Molecular Structure*, 977: 145-152.
- Mucalo M** (2015) Hydroxyapatite (HAp) for biomedical applications Elsevier B.V.
- Nayak A K** (2010) Hydroxyapatite synthesis methodologies: An overview, *International Journal of Chemical Technology Research*, 2: 903-907.
- Nazir R, Iqbal N, Khan A S, Akram A, Asif A, Chaudhry A A, Rehman I U, Hussain R** (2012) Rapid synthesis of thermally stable hydroxyapatite, *Ceramics International*, 38: 457-462.
- Onuma K Ito A** (1998) Cluster growth model for hydroxyapatite, *Chemistry of Materials*, 10: 3346-3351.
- Orlovskii V P, Komlev V S and Barinov S M** (2002) Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-based ceramics, *Inorganic materials*, 38(10): 973-984.
- Oyane A, Kim H-M, Furuya T, Kokubo T and Miyazaki T** (2003) Preparation and Assessment of Revised Simulated Body Fluids, *Journal of Biomedical Materials Research* b. 65A: 188-195.
- Pasinli A** (2004) Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2004(4): 25-34.
- Piattelli M, Scarano A, Paolantonio M, Iezzi G, Petrone G, Piattelli A** (2002) Bone response to machined and resorbable blast material titanium implants: an experimental study in rabbits, *Journal of Oral Implantology*, 28, 2-8.
- Posner A S and Betts F** (1975) Synthetic amorphous calcium phosphate and its relationship to bone mineral. *Accounts of Chemical Research*, 8: 273-281.
- Rameshbabu N and Rao K P** (2009) Microwave synthesis, characterization and in-vitro evaluation of nanostructured biphasic calcium phosphates, *Current Applied Physics*, 9: 29-31.
- Ratner B D, Hoffman A S, Schoen F J and Lemons J E** (2012) Biomaterials science: An introduction to materials in medicine, *Elsevier Science*.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Sampath K, Manjubala T and Gunasekaran J** (2000) Synthesis of carbonated calcium phosphate ceramics using microwave irradiation, *Biomaterials*, 21: 1623-1629.
- Savingy P and Girovd E** (2002) *Metallic Biomaterials*, Kungl Tekniska Högskolan, 1115, December.
- Taş A C and Bhaduri S B** (2004) Rapid Coating of Ti6Al4V at Room Temperature with a Calcium Phosphate Solution Similar to 10X Simulated Body Fluid, *Journal of Materials Research*, 19:2742749.
- Taş A C** (2000) Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37° C in synthetic body fluids, *Biomaterials*, Vol: 21(14): 1429-1438.
- Taubes G** (1991) Bioceramics-from concept to clinic, *Journal of American Ceramic. Soc.*, 74[7]: 14871510. <http://www.in-cites.com/papers/ProfLarryHench.html>
- Tirell M and Kokkoli E** (2001) The role of surface science in bioengineer materials, California.
- Trisidis E, Upadhyay N and Giannoudis P** (2007) Molecular aspects of fracture healing: Which are the important molecules ? , *Injury*, 38: 11-25.
- Turkan U, Guden M** (2010) The effect of surface treatment on CaP deposition of Ti6Al4V open cell foams in SBF solution, *Ceramics International*, 36, 1805-1816.
- Wafa H, Grimer R, Reddy K, Jeys L, Abudu A and Carter S** (2015) Retrospective evaluation of the incidence of early periprosthetic infection with silver-treated endoprostheses in high-risk patients: case-control study, *Bone Joint J.*, 97-B(2): 252-257.
- Wang F and Li M S** (2005) A Biomimetic methods of hydroxyapatite powders synthesized in simulated body fluid, *Key Engineering Materials*, 297: 1371-1375.
- Wang Y, Chen J, Wei K, Zhang S and Wang X** (2006) Surfactant-assisted synthesis of hydroxyapatite particles, *Materials Letters*, 60: 3227-3231.
- Webster T J, Massa-Schlueter E A, Smith J L and Slamovich E B** (2004) Osteoblast response to hydroxyapatite doped with divalent and trivalent cations, *Biomaterials*, 25: 2111-2121.
- Vallet-Regi M** (2014) *Bio-Seramics with clinical applications*. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Yamaguchi S, Nath S, Matsushita T and Kokubo T** (2014) Controlled release of strontium ions from a bioactive Ti metal with a Ca-enriched surface layer, *Acta Biomater*, 10(5): 2282-2289.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Yin X and Stott M J** (2003) Biological calcium phosphates and Posner's Cluster, *Journal Of Chemical Physics*, 118(8): 3717-3723.
- Xuanyong L, Marco M and Carpi A** (2008) Bioactive calcium silicate ceramics and coatings, *Biomedicine Pharmacotherapy*, 62: 526-529.
- Zafer E** (2011) Çeşitli iyonlar eklenmiş nanohidroksiapatitler: Üretim yöntemleri, iç yapı, mekanik ve biyouyumluluk özellikleri yönlerinden incelenmesi, *International Journal of Research and Development*, 3: 55-61.
- Zhang M, Zhai W, Lin K, Pan H, Lu W and Chang J** (2010) Synthesis, in vitro hydroxyapatite forming ability, and cytocompatibility of strontium silicate powders, *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, 93B: 252-257.
- Zhao X, Yang L, Zuo Y and Xiong J** (2009) Hydroxyapatite coatings on titanium prepared by electrodeposition in a modified simulated body fluid, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 17: 667-671.
- Zreiqat H, Ramaswamy Y and Chengtie W** (2010) The incorporation of strontium and zinc into a calcium-silicon ceramic for bone tissue engineering, *Biomaterials*, 31: 3175-3184.

ÖZGEÇMİŞ

Seda UYANIK 1986 yılında Zonguldak'da doğdu. İlk ve Orta Öğrenimini Zonguldak Merkez Yayla İlk Öğretim Okulu 'nda, Liseyi Zonguldak Fener Anadolu Lisesi' nde tamamladı. 2005 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi İktisadi ve Bilimler Fakültesi Çaycuma Meslek Yüksek Okulu'nda İşletme Bölümü Okumaya hak kazandı ve 2008 yılında öğretimini tamamladı. 2009 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü okumaya hak kazandı ve 2014 yılında mezun oldu. 2014 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanoteknoloji Mühendisliği'nde yüksek lisans yapmaya başladı.

ADRES BİLGİLERİ:

Adres: Yayla Mah. Ali Teber Sok. No:10

Merkez/ZONGULDAK

Tel: (+90) 538 337 78 18

E-posta: sedauyanikseda@gmail.com