

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ* FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROKSİAPATİT BİYOSERAMİKLERİN BİYOMEDİKAL
UYGULAMALARI**

169969

DOKTORA TEZİ

Makina Yüksek Mühendisi Ahmet PASİNLİ

Anabilim Dalı : Makina Mühendisliği

Programı : İmalat ve Konstrüksiyon

MANİSA 2004

149969

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ * FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROKSİAPATİT BİYOSERAMİKLERİN BİYOMEDİKAL
UYGULAMALARI**

DOKTORA TEZİ

Makina Yüksek Mühendisi Ahmet PASİNLİ

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 07 Haziran 2004

Tezin Savunulduğu Tarih : 05 Temmuz 2004

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sami AKSOY (Dokuz Eylül Ün.)

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Cevdet MERİÇ (Celal Bayar Ün.)

Doç. Dr. İ. Akın ALTUN (Dokuz Eylül Ün.)

Yrd. Doç. Dr. Hasan YILDIZ (Ege Ün.)

Yrd. Doç. Dr. Enver ATİK (Celal Bayar Ün.)

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR.....	8
2.1. Biyomalzemeler.....	8
2.1.1. Genel bir bakış.....	8
2.1.2. Biyoyumluluk.....	9
2.1.3. Biyomalzemelerde Gelecek.....	12
2.1.4. Doku Yenilenmesi.....	12
2.2. Metalik Biyomalzemeler.....	13
2.2.1. Metalik Biyomalzeme Türleri.....	14
2.2.2. Çelikler.....	15
2.2.3. Kobalt ve alaşımları.....	15
2.2.4. Dental Amalgam.....	15
2.2.5. Altın.....	16
2.2.6. Nikel-titanyum alaşımları.....	16
2.2.7. Diğer Metaller.....	16
2.2.8. Titanyum ve titanyum alaşımları.....	17
2.3. Biyoseramikler.....	19
2.3.1. Biyoseramik türleri.....	19
2.3.1.1. Biyo inert Seramikleri.....	20
2.3.1.1.1. Alümina.....	20
2.3.1.1.2. Zirkonya.....	20
2.3.1.2. Kalsiyum-fosfat (Ca-P) seramikleri.....	20
2.3.1.3. Cam ve cam-seramikler.....	21
2.3.2. Biyoseramiklerin Dokular İle Etkileşimi.....	21
2.4. Hidroksiapatit.....	24
2.4.1. Genel Bir Bakış.....	24
2.4.2. Kemik Dokusu ve Hidroksiapatitin Kemik Dokusundaki Durumu.....	24
2.4.3. Kemiklerin Yapısı ve Kemik Dokusu.....	25
2.4.4. Kemik Hücrelerinin Görevi.....	28
2.4.5. Hidroksiapatitin biyoyumluluğu.....	29
2.4.6. Hidroksiapatitin Üretim yöntemleri.....	29
2.4.7. Hidroksiapatitin Klinik Uygulamaları.....	31
2.4.8. Hidroksiapatitin Metalik Biyomalzemeler Üzerine Kaplama Olarak Kullanılması.....	33
2.4.9. Hidroksiapatit Kaplamada Kullanılan Yöntemleri.....	34
2.4.9.1. Plazma Spray.....	35
2.4.9.2. High Velocity Oxy-Fuel (HVOF).....	36
2.4.9.3. Biomimetic (In Situ).....	36
2.4.9.4. Dip-coating Kaplama.....	37
2.4.9.5. Elektrokristalizasyon.....	38
2.4.9.6. Sol-gel.....	38
2.4.9.7. Electrochemical.....	38
3. YAPAY BEDEN SIVISI (YBS) İÇİNDE HİDROKSİAPATİT (HA) KAPLAMA.....	40

3.1. YBS'nin Hazırlanması	40
3.2. Apatit Oluşum Mekanizması	41
3.2.1. Kimyasal İşlem	41
3.2.2. Isıl İşlem	42
3.2.3. Yapay Beden Sıvısı İçinde Bekletme.....	42
4. DENEYSEL ÇALIŞMA.....	43
4.1. Implant Malzeme Seçimi.....	43
4.2. Yapay Beden Sıvısının Hazırlanması	44
4.3. Kaplama İşlemi.....	45
4.3.1. Kimyasal İşlem	46
4.3.2. Isıl İşlem	46
4.3.3. Yapay Beden Sıvısı İçinde Bekletme.....	46
4.4. Kaplama Kalınlığının Ölçümü.....	49
4.5. Xrd Analizi	49
4.6. Makroskobik İnceleme	49
4.7. Mikroskobik İnceleme	49
4.7.1. Işık Mikroskobu.....	49
4.7.2. SEM (Scanning Electron Mikroskop).....	50
4.8. Mikrosertlik Ölçümü	50
4.9. Yüzey Pürüzlülüğü Ölçümü.....	50
4.10. Yapışma Dayanımı (Çekme).....	50
4.11. Yapışma Dayanımı (Kesme)	52
4.12. Scratch (Çizmek).....	52
5. DENEY SONUÇLARI	53
5.1. Kaplama kalınlığı	53
5.2. XRD Analizi	54
5.3. Makroskobik	58
5.4. Mikroskobik	59
5.4.1. Işık mikroskobu.....	59
5.4.2. SEM (Scanning Electron Mikroskop) Görüntüleri.....	61
5.5. Mikro sertlik	67
5.6. Yüzey pürüzlülüğü	67
5.7. Yapışma dayanımı (Çekme)	67
5.8. Yapışma dayanımı (Kesme).....	69
5.9. Scratch Test	70
6. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	71
REFERANSLAR.....	77

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.4.1. Kemik dokusu ve Hidroksiapatitin yapısı.....	26
Şekil 2.4.2. Kemiklerin genel yapısı	27
Şekil 2.4.3. İnsan iskeleti	28
Şekil 2.4.4. Kemiklerin kafes yapısı.....	28
Şekil 2.4.5. Kemik dokusundaki kalsiyum kaynağı süt vb.	29
Şekil 2.4.6. Kemik hücrelerine ait görüntüler a) osteon b)osteosit.....	30
Şekil 2.4.7. Hidroksiapatit oküler implant uygulanması	34
Şekil 2.4.8. Çeşitli türde yapay gözler	34
Şekil 2.4.9. HA ile kaplanmış bağlantı vidaları (pedicle screws).....	35
Şekil 2.4.10. Orta kulak implantına ait bir uygulama	35
Şekil 2.4.11. Plazma sprej tekniğinin şematik diyagramı.....	37
Şekil 2.4.12. HVOF tekniğinin şematik diyagramı	38
Şekil 4.1. Deneyde kullanılan Ti6Al4V metal numuneler.....	45
Şekil 4.2.(YBS)'de kullanılan kimyasallar	46
Şekil 4.3. Isıtma-soğutmalı banyo	46
Şekil 4.4. Kaplama işlemi akış şeması	47
Şekil 4.5. HA Kaplama işlemi aşamaları ve apatit oluşumu	50
Şekil 4.6. Çekme deneyi numune ve aparatı	53
Şekil 4.7. Kesme deneyi numune ve aparatı	53
Şekil 5.1. Kaplama kalınlığı-Kaplama tipi ile değişimi	55
Şekil 5.2. Kaplama kalınlığı.....	56
Şekil 5.3. Kaplama yapılmamış.....	57
Şekil 5.4. Kimyasal ve ısı işlem uygulanmış	57
Şekil 5.5. 1 YBS'de 30 Gün Bekletilen Numune (4 günde bir değiştirilmiş).....	58
Şekil 5.6. 1 YBS'de 30 Gün Bekletilen Numune (gün aşırı değiştirilmiş)	58
Şekil 5.7. 1.5 YBS'de 30 Gün Bekletilen Numune	59
Şekil 5.8. 3 YBS'de 30 Gün Bekletilen Numune	59
Şekil 5.9. HA kaplanmış deney numuneleri a-c) 3YBS, b-d)1.5 YBS, e) 1YBS, f) 1YBS 4gün.....	60
Şekil 5.10. HA kaplanmamış deney numuneleri a) Çekme, b) Kesme, c) Kalınlık, d) Çekme	61
Şekil 5.11. Işık mikroskobu görüntüleri (farklı büyültme ve değişik günler).....	62
Şekil 5.12. 1.5 YBS'lik numunelere ait farklı büyültmeler	63
Şekil 5.13. 1 YBS'lik (ilk çalışma) numunelere ait farklı büyültmeler.....	64
Şekil 5.14. 1 YBS'lik (gün aşırı) numunelere ait farklı büyültmeler	65
Şekil 5.15. 1 YBS'lik (4 gün) numunelere ait farklı büyültmeler	66
Şekil 5.16. 3 YBS'lik numunelere ait farklı büyültmeler.....	67

Şekil 5.17. 1.5 YBS'lik numunelere ait farklı büyültmeler (2. çekimler).....	68
Şekil 5.18. (3-1YBS, 5-1YBS 4G, 7-3YBS, 8-1.5YBS, 10-1YBS GA, 12-1YBS İÇ)	70
Şekil 5.19. Çekme deneyi sonrası yüzey görüntüleri (X 6.5).....	70
Şekil 5.20. Farklı derişimlere (1, 1.5 ve 3YBS'lik) ait kesme deneyi sonuçlarının grafiği	71
Şekil 5.21. Kesme deneyi sonrası yüzey görüntüleri (X 6.5).....	72
Şekil 5.22. Scratch test grafiği	72



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.1. İmplant cihazlarda kullanılan doğal ve sentetik malzemeler	11
Tablo 2.2.1. Metalik biyomalzemelere ait yoğunluk değerleri	14
Tablo 2.2.2. Ti6Al4V malzemeye ait kimyasal kompozisyon (ASTM F-67-89, 1992)	18
Tablo 2.2.3. Ti6Al4V malzemeye ait mekanik özellikler (ASTM F-136-84, 1992)	18
Tablo 2.3.1. İmplant-doku arayüzey ilişkisini etkileyen faktörler	22
Tablo 2.3.2. Biyoseramiklerin Doku Cevabına Göre Sınıflandırılması	23
Tablo 2.4.1. HA'nın Mekanik Özellikleri	24
Tablo 3.1. İnsan plazması ve YBS'nin iyon konsantrasyonu	41
Tablo 3.2. (YBS)'nin kimyasal yapısı	41
Tablo 4.1. Kaplama yapılan ana malzeme numunesinin kimyasal kompozisyonu	44
Tablo 4.2. Kullanılan malzemenin mekanik özellikleri	44
Tablo 5.1. Kaplama kalınlıkları	54
Tablo 5.2. Mikro sertlik değerleri	68
Tablo 5.3. Numunelerin yüzey pürüzlülüğü değerleri	68
Tablo 5.4. Çekme deneyi sonucu elde edilen yapışma dayanımı değerleri	69
Tablo 5.5. Kesme deneyi sonucu elde edilen yapışma dayanımı değerleri	70

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında yardımlarını benden esirgemeyen ve sürekli destek verip, karşıma bir sorun çıktığı zaman da farklı bakış açıları ile sorunun çözümüne katkıda bulunan kıymetli hocam Prof. Dr. Sami AKSOY' a, tez izleme jürimde bulunup, her zaman yardımlarına müracaat ettiğim değerli hocalarım, Doç. Dr. Cevdet MERİÇ ve Yrd. Doç. Dr. Hasan YILDIZ' a, deneysel çalışmamız sırasında gerekli olan kimyasal maddelerin temininde ve çözeltilerin hazırlanmasında, Ege Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü olanaklarını kullanmamızı sağlayan ve çözeltilerin hazırlanmasında yardımlarını gördüğümüz sayın Doç. Dr. Mustafa Demircioğlu hocama, deneysel çalışma sırasında madden ve manen katkıda bulunan Hipokrat A.Ş' ye ve özellikle Hipokrat A.Ş' nin kurucusu Sayın Op. Dr. İ. Cevdet ALPTEKİN beye, Dokuz Eylül Üniversitesi Malzeme ve Metalurji Mühendisliği Bölümüne ve İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Malzeme Araştırma Merkezine teşekkür ederim. Ayrıca, çalışmalarım sırasında bana destek olan ve karşıma çıkan problemlerin çözümünde katkısı olan bütün çalışma arkadaşlarıma, dostlarıma ve evde ki çalışmalarım sırasında göstermiş oldukları sabırdan dolayı eşim Hatice, kızlarım Zeynep ve Ayşenil'e de teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Biyomalzemeler, insan vücudundaki organ ya da dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan malzemeler olup, metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. Biyomalzemelerde en önemli özellik biyouyumluluk (vücutla uyuşabilir) olup, kendisini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı vb.) oluşturmeyen malzemelerdir.

Metalik biyomalzemelerden olan titanyum ve titanyum alaşımları, kemikle bağlanması iyi olan ve doku tarafından kabul edilirliliği yüksek olan biyomalzemelerdir

Biyoseramiklerden biri olan ve klinikte en çok kullanılan; Hidroksiapatit ($HA:Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), kemik dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı bir seramik olup, biyouyumluluğu nedeniyle yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında kullanılmaktadır.

Hidroksiapatit kaplanan implant malzemelerin eldesinde farklı yöntemler (plazma sprey, yüksek hız oksijen yakıt prosesi (high velocity oxy fuel spray), lazer ablation, sol-gel, electrophoresis, electrochemical vb.) kullanılmaktadır. Ancak, uygulamada bir takım sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu sorunların başında, özellikle kaplama tabakasının metale yapışma dayanımının düşük olması nedeniyle zamanla kaplamanın metal yüzeyinden ayrılması gelmektedir. Bu ise implant uygulanan hastalara yeniden bir tıbbi operasyon yapılmasına yol açmaktadır. Hem sağlık hem de maddi yönden istenmeyen bu durumun ortaya çıkması, HA kaplama ile metal yüzey arasındaki bağın, daha güçlü ve kararlı hale getirilmesi ile önenebilecektir. Hidroksiapatit kaplamada kullanılan bu metotlarda, yukarıda bahsedilen sorunun yanısıra şu sorunlar da söz konusudur:

- Komplike hazırlık prosedürleri,
- Gerek ana malzemede (Ti6Al4V) gerekse de kaplama malzemesinde (HA) yapısal bozukluklara sebep olan yüksek sıcaklık uygulamaları,
- Kaplamalarda HA'nın yanı sıra istenmeyen fazların oluşması,
- Karmaşık ekipmanların kullanılması,
- Maliyetlerinin yüksek olması,
- Kaplama kalınlığına bağlı olarak yapışma dayanımı.

Bu nedenlerden dolayı, yüksek sıcaklık uygulanmayan, sadece basit ekipmanlar ve basit işlemin uygulandığı biyouyumlu ortamda (insan vücut sıcaklığı 37°C ve pH=7.4 şartlarında) kimyasal çöktürme (in situ) metodu kullanılarak, HA kaplama gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada; farklı konsantrasyonlarda Yapay Beden Sıvıları (YBS) (SBF-Synthetic/Simulated Body Fluids) hazırlanmıştır. İmplant olarak yaygın kullanıma sahip Ti6Al4V alaşımlı malzeme, (YBS) sıvısı içinde 30 gün, farklı konsantrasyonlarda bekletilmek sureti ile hidroksiapatit kaplandıktan sonra, kaplamanın mekanik özellikleri incelenmiştir.

Kaplama malzemesinin kimyasal analizleri, X-ışını kırınımı (XRD) ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kaplama kalınlıkları, optik mikroskop kullanılarak ölçülmüştür. Kaplama, arayüzey ve ana malzemeye ait mikro sertlik değerleri, alınmıştır. Yüzey pürüzlülük değerleri ölçülmüştür. Yüzeyde oluşan hidroksiapatit tabakasının, Ti6Al4V malzemeye yapışma (çekme) dayanımı, ASTM F1501-95, kesme dayanımı ise , ASTM F 1658-95 standartlarına uygun olarak, çekme test cihazında yapılmıştır. Hidroksiapatit kaplı deney numunesi üzerinde; kaplama tabakasının, yüzeye bağlanma direncini ölçmek için çizme (scratch) işlemi, scratch test cihazı kullanılarak yapılmıştır. Deneyde kullanılan kaplanmamış numuneler, aparatlar ve HA Kaplanmış numunelere ait makro görüntüler de dijital fotoğraf makinesi kullanılarak çekilmiştir.

Anahtar sözcükler: Biyomalzemeler, Hidroksiapatit, Biyouyumluluk, Yapay Beden Sıvısı, Ti6Al4V, Kaplama, Mekanik özellikler.

SUMMARY

Biomaterials have been used to replace or support the human organs or tissues in many years. They are classified into four groups as metals, ceramics, polymers and composites. Biocompatibility is considered as the most important feature in biomaterials, allowing the surrounding tissue to differentiate normally and preventing undesired reactions (such as infection and blood clot).

Titanium and its alloys are metallic biomaterials which bond strongly with bone and are highly compatible with the surrounding tissue.

Hydroxyapatite ($\text{HA:Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) is a calcium phosphate based bioceramic and mostly used in clinics for making artificial bone due to its biocompatibility (to be used in various prosthesis), treating cracks and fractures in the bone and coating of metallic biomaterials.

Different methods such as plasma spray, high velocity oxy fuel spray, lazer ablation, sol-gel, electrophoresis, electrochemical etc. are used to coat implants with hydroxyapatite.

However, there have been some problems in the application. The major problem is the gradual weakening of the bond between coating and metal surface. This happens due to the low bonding strength of the coating material.

This situation sometimes necessitates a second operation on patients with implant, which is not desired because of health and financial concerns. Strengthening and stabilizing the bond between metal surface and HA coating could prevent this from occurring.

In addition to the one above, there are some inherent problems associated with these methods:

- Complex preparation procedures,
- Application of high temperatures which cause structural damages either on host (Ti6Al4V) or coating (HA) material,
- Getting unwanted phases in coatings,
- Employing complex equipment,
- High cost,
- Bonding strength that depends upon coating thickness.

Because of the difficulties listed above, in-situ coating method is chosen. In this method, HA coating is realized in a simple biocompatible environment (under the conditions of human body temperature of 37°C and pH=7.4) with chemical in-situ sedimentation method, where no high temperatures is applied.

In this study, Synthetic/Simulated Body Fluids (SBF) were prepared in various concentrations. Then, common implant material Ti6Al4V was submersed to coat with hydroxyapatite and the mechanical properties of the coatings were investigated.

Chemical analysis of the coating material was performed by using XRD and SEM. Thicknesses of the coatings were measured with an optical microscope. Micro hardness values of coated surface interface and substrates were obtained. Surface roughness was determined. Bonding and shear strengths of hydroxyapatite layer connected to the Ti6Al4V implant were determined according to the standards ASTM F1501-95 and ASTM F 1658-95, respectively. Scratch test equipment was used on hydroxyapatite coated test sample to measure the bonding resistance of coating to surface. Uncoated samples, testing equipment and HA coated samples were pictured by a digital camera.

Key words: Biomaterials, Hydroxyapatite, Biocompatible, Synthetic Body Fluids (SBF), Ti6Al4V, Coating, Mechanical Properties.

1. GİRİŞ

Biyomalzeme bilminde, biyolojik sistemlerle etkileştiğinde uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesi için araştırmalar devam etmektedir. Gün geçtikçe önemi ve uygulama alanı artan biyoyumlu, güvenilir ve etkin olan biyomalzemeler, insan vücudundaki organ ya da canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut sıvıları ile temas halindedirler. Biyomalzemelerde en önemli özellik biyoyumluluk olup, biyoyumlu yani "vücutla uyulaşabilir" bir biyomalzeme, kendisini vreyeyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu, vb.) meydana getirmeyen malzemelerdir. (Wintermantel at al., 1996) biyoyumluluk terimini biraz genişleterek, biyomalzemenin yapısal ve yüzey uyumluluğunu ayrı ayrı tanımlamışlardır. Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur.

Bir doku hasar gördüğü veya işlevini yitirdiği zaman, hasarlı dokunun yerine sağlamının yerleştirilmesi iki Şekilde gerçekleşmektedir; 1. Transplantasyon (nakil)

2. İmplantasyon (yerleştirme)

Transplantasyonda; hastanın kendi dokusu veya başka bir insandan ya da hayvandan alınan dokuların kullanımı söz konusudur. İmplantasyonda ise biyomalzemeler kullanılmaktadır. Ancak tüm implantların ömürleri sınırlıdır. Özellikle implantların dokulara biyoaktif olarak sabitlenmesi, ortopedik protezlerin ömrünün uzamasında çok etkili olmaktadır. İmplantasyonda kullanılan biyomalzemeler; metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olmak üzere 4 ana gruba ayrılırlar (Gümüşderelioğlu, 2002).

Titanyum ve titanyum alaşımları, paslanmaz çelikler, altın ve tantal gibi metaller, dayanımları, Şekillendirilebilir olmaları ve aşınmaya karşı dirençli olmaları nedeniyle metalik biyomalzeme olarak biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Titanyum ve titanyum alaşımları, kemikle bağlanması iyi olan ve doku tarafından kabul edilebilirliği yüksek olan metalik biyomalzemelerdir. Son yıllarda titanyum ve titanyum alaşımlarının, biyomedikal ürünlerdeki kullanımının artması Şu zelliklerindedir;

1. Uzun süreli implantasyonda (yerleştirme) en mkemmell biyoyumluluk sağlar.
2. Enjekte edilen maddelerle birlikte, kimyasal reaksiyona girme olasılığı en azdır.
3. Manyetik olmadığından, MR (Mağnetik Rezonans) için uyumludur.

4. Yoğunluğu düşük olduğundan, hafif olması, (316 paslanmaz çelik=7.9 gr/cm³ ,Ti ve alaşımları=4.5 gr/cm³) (Park, 2000).
5. Hipoalerjiktir (alerjik özelliği az).

Bugün titanyum ve alaşımları, protez eklem, cerrahi splint, damar stentleri ve bağlayıcıları, dental implant, kuron köprü ve parsiyel protez yapımı gibi geniş bir kullanım alanına sahiptirler.

İnsan vücudundaki sıvılar, su, çözünmüş oksijen, protein, klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar içermektedir (Taş, 2000). Bu nedenle; insan vücudu, implant olarak kullanılan metaller için oldukça korozif bir ortamdır. Malzeme, korozyon sonucunda zayıflar, daha da önemlisi korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar verebilirler. Bu yüzden in-vivo kullanılacak metal implantların, serum, tükürük veya farklı sentetik tampon çözeltiler içinde test edilmeleri gereklidir (Van Noort, 1987), (Browne at al., 1990). Bununla birlikte metalik biyomalzemelerin, biyoyumluluklarının düşük olması, dokulara göre çok sert olmaları, yüksek yoğunlukları ve alerjik doku reaksiyonlarına neden olabilecek metal iyonu salımı gibi dezavantajları vardır.

Biyoseramiklerden biri olan ve klinikte en çok kullanılan; Hidroksiapatit (HA), yavaş rezorbe (resorption:emilmek-yokolmak) olan ve kemik dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat (Ca-P) esaslı bir seramiktir. Blok HA, in-vivo olarak stabildir ve yılda %5-10 oranında rezorbe olur. Blok HA, fibrovasküler (lifli) doku tarafından invaze (içine almak) olur ve daha sonradan matür (olgun) lameller kemiğe dönüşür (Yetkin, 2001). Bir çalışmada 32 hafta sonrasında in-vivo olarak herhangi bir HA emilimi (resorption) görülmemiştir (Ward at al., 1996)

Hidroksiapatit (HA), biyoyumluluğu nedeniyle yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında, orta kulak implantı (www.azom.com/Details.asp?ArticleID=1718) ve oküler implant uygulamasında (Jordan at al., 2000) kullanılmaktadır. Ayrıca, hidroksiapatit plastik cerrahide; yanak, alt ve üst çene, burun, alın gibi yüz bölgesine ait kısımların rekonstrüksiyonunda (www.dermnetnz), kafatasının yüz bölümündeki geniş çaptaki bozukluklarda da HA alçıdan yararlanılmış ve HA'nın, zamanla kemiğe dönüştüğü belirtilmiştir (Yavuzer, 2001).

Kemik hasarları'nın onarılmasında, implante edilen yapay malzemeler, operasyonu takiben kısa bir süre içinde fibrous (lifli) bir doku ile kaplanır (Kohavi at al., 1992). Bu lifli doku, implant malzemeyi kemikten izole eder ki implant olarak metal kullanıldığında; metal ile kemik yüzeyler arası bölge, metal implantın korozyonuna sebep olarak canlı dokular için tehlike oluştururken, aynı zamanda

canlı dokuya metal iyonlarının salınımı için ortam sağlayarak, çeşitli biyomedikal problemlere yol açabilir. Bu problemlerin başında; İmplant gevşemesi gelmektedir. (Korkusuz, 2001) implant gevşemesinin mekanizmasını şöyle açıklamaktadır: Son yıllarda sıkça araştırılan bir konu olan implant gevşemesinin en önemli nedenlerinden birisi, yıpranma sonucunda oluşan küçük parçacıklardır. Bu parçacıklar, polietilen, kemik çimentosu veya metal kökenli olabilir. Parçacıklara karşı gelişen inflamatuvar (enfeksiyon) yanıt, kemikte rezorpsiyona ve dolayısı ile de malzemenin gevşemesine yol açar. Metal implant ile kemik elastisitelerinin arasındaki farklılık da, İmplant gevşemesine bir sebeptir (Erden vd., 2001).

Kalsiyum hidroksiapatit veya biyoglas gibi biyoaktif bir seramik ile metalik implantların kaplanması, bu problemlerin bir kısmını yok eder. Ayrıca biyoaktif olmayan bir yüzey, bu yöntem ile biyoaktif hale çevrilir ve canlı dokuda bulunan kemik hücrelerinin işlevinin devamını sağlar. Bu da implant ile kemiğin birbirine daha iyi yapışıp, uyumlu çalışmasına olanak sağlar. Metalik numunelerin, seramik bir yüzey ile kaplanması, fibrous (lifli) doku oluşmaksızın doğal kemik ile bir biyoseramik bağ oluşmasına yardım eder. Ayrıca vücut sıvıları ile direkt temas ettiklerinde, bazı metal alaşımlardan direk toksik iyonları salınımında engeller. (Şimşek, 1997) göre, hidroksiapatitin yük taşıyan implant uygulamalarında en iyi kullanımı, metalik biyomalzemeler üzerine bir kaplama tabakası olarak düşünmektir. Kaplanmamış metal yüzeyleri, kendilerini çevreleyen dokulara karşı tepkilidir. Ancak, bu yüzeylerin implantasyondan önce çeşitli metotlarla kaplanması, yeni kemik hücrelerinin oluşmasında faydalı olacaktır (Lange at al., 1989).

Doku/organ kaybı ve işlevsel bozuklukların tedavisinde, "dokunun yeniden yapılanması" yaklaşımı, günümüzün en dikkate değer araştırmalarından biri olup, gelecek için büyük umutlar vaat etmektedir. Dokunun yeniden yapılanması, için çeşitli biyomalzemeler kullanılmaktadır. "Doku iskelesi" görevini üstlenen bu malzemeler, 3 boyutlu geometride veya süngerimsi jel yapıda olabilmektedir. Hastadan izole edilen sağlıklı hücreler, doku iskelesine yapışarak burada çoğalıp, sağlıklı bir doku oluşturacak şekilde organize olurlarken, doku iskelesi de parçalanmaktadır. Doku iskelesi yapımında biyomalzeme olarak, biyobozunur polimerler ve biyoseramikler tercih edilmektedir. Örneğin, hastadan alınan kemik hücreleri, hidroksiapatit doku iskelesi üzerinde kültür edilerek (çoğaltılarak) kemik dokusu yenilenebilmektedir (Gümüşderelioğlu vd., 2001).

Çimentosuz protez tespiti için elde olan en iyi metotlardan birisi nontoksik (zehir etkisi olmayan) ve ileri derecede biyoyumlu olan sentetik hidroksiapatittir (Capello at al., 1997). Çimentosuz kalça artroplastisinde (yapay eklem) amaç, biyolojik fiksasyon (sabitleme) sağlayarak çimentolu kalça

artroplastilerinde görülen ve çimento ile polietilen partiküllerinin neden olduğu aseptik (enfeksiyona bağlı) gevşeme oranını en aza indirmektir (Huddleston, 1988), (Jasty at al., 1990). Yükün protezden kemiğe transferi, femoral komponentin önemli bir fonksiyonudur ve ameliyatlı tarafta femurun gerilme aktarım organlarını etkiler. Femoral komponentten femurun kendisine olan gerilme aktarımı büyüklüğü ve yeri, implantın yerine, sertliğine, poros kaplamanın yapısına, implanttan sonra kalçaya etki eden kuvvetlerin bileşkesine ve implantın kemiğe bağlanma derecesine bağlıdır (D'Antonio at al., 1996). Hidroksiapatit kaplı total kalça protezlerini hastalar üzerinde kullanıp, kısa dönem takipleri sonrasında; Hidroksiapatit kaplı olanların diğer tip kalça protezlerine belirgin bir üstünlüğü olmamakla beraber, bu tip kalça protezleri gelecek vaat etmektedir (Solak vd., 1999). Kemik çimentosu içine belli oranda HA katıp, oluşan yapının biyouyumluluğu in-vivo testler sonrasında; HA içeren kemik çimentosunun biyolojik anlamda daha uyumlu olduğu ve gelecekte klinik uygulamada güvenle kullanılabileceği rapor edilmiştir (Şerbetçi vd., 2002).

Kemik çimentoları, protezlerin kemik içinde yerleştirilmesi amacı ile kullanılan polimerik malzemelerdir. Kemik çimentolarının, ana fonksiyonları; vücut ağırlığını ve diğer yükleri protezden kemiğe aktarmak ve protez-kemik çimentosu-kemik sisteminin yük taşıma kapasitesini artırmaktır. Kemik çimentoları (PMMA-Polimetilmetakrilat), ekzotermik polimerleşme reaksiyonunda açığa çıkan ısı nedeni ile termal nökrez (harabiyet, çürüme) oluşumu, (MMA-Metilmetakrilat) monomerinin sızması nedeni ile kimyasal nökrez oluşumu, polimerleşme sırasında çimentonun büzülmesi, kemik ve çimento sertliklerinin birbirinden farklı oluşu, protez-kemik-kemik çimentosu arasında zayıf bağlanmanın olması, çimento parçacıklarının etraftaki dokuya salımı (yayılması) ve protezin başarısız olması gibi bazı istenmeyen yan etkilere sahiptirler. Klinik raporlara göre; kemik çimentosu kullanılarak kemik protezi takılmış olan hastaların %10-45'i özellikle çimentonun başarısız olması neticesinde ikinci bir revizyon ameliyatına ihtiyaç duymaktadır. Çimentonun kırılması ve protezin gevşemesi olaylarında; çimento maddesinin yorulmasının, esas mekanizmayı oluşturduğu kabul edilmiştir. Dolayısı ile kemik çimentosunun özelliklerini geliştirmek için çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bunlardan biride; " Biyouyumluluğu yüksek HA veya kemik parçacıkları ekleyerek, kemik hücrelerinin çoğalmasını aktive etmektir (Hasırcı, 2001).

Kemik defektlerinin iyileştirilmesinde kalsiyum sülfat (KS) ve kalsiyum hidroksiapatitin (KH) karşılaştırılmasını yapan bir grup araştırmacı, in-vivo testler sonrasında şu sonuca varmıştır; KH, 6. haftada dahi tam rezorbe olmazken poroz yapı aralıklarında kemik oluşturduğunu ve yabancı cisim reaksiyonu görülmediğini, sonuçta da her iki biyomalzemenin kemik defektlerinin iyileştirilmesinde osteokondüktif özellikleri ile katkıda bulduklarını rapor etmişlerdir (Göğüş vd., 2001).

Düşük sıcaklıklarda (800-900°C) sinterlenmiş hidroksiapatit örneklerinin, hücre canlılığını ve çoğalmasını önemli dercede etkilediği görülmüştür (Sudağdan vd., 2001).

Kalça eklem protezlerindeki gibi metal implantlar üzerine kaplama da, hidroksiapatit'in en önemli uygulamalarından biridir. PMMA'nın kullanımında oluşan komplikasyondan kaçınmak için bir fiksasyon (sabitleme) aracı olarak femur (büyük bacak kemiği) protezlerinde ve kapsüllerinde geniş bir şekilde kullanılmaktadır (Willert at al., 1990). Bir araştırmada; 8 yıllık takip sonucunda 324 implantta (1 vak'ada gevşeme görülmüş) %3'lük bir femoral gözden geçirme rapor edilmiştir (Capello at al., 1998). Benzer sonuçlar (Geesink at al., 1997) tarafından rapor edilmiştir (118 kalça protezi 8 yıl takip edilmiş ve %98'lik bir başarı elde edilmiştir). Bu çalışmalarda, implant üzerinde kemik iç büyümesinin arttığı sonucuna varılmıştır. Kaplamadan iyi bir sonuç almak için, kaplama kalınlığı, malzemenin kimyasal kompozisyonu ve metalin yüzey pürüzlülüğü anahtar faktördür (Hamadouche, at al., 2000). Metalik biyomalzemelerin HA ile kaplanma uygulaması, metal alaşımlarının mekanik özellik avantajlarıyla, hidroksiapatit'in yüksek biyouygunluk ve biyoaktifliğini birleştirmektedir (Ward at al., 1996). Bu uygulamada; ince bir hidroksiapatit tabaka, metal üzerine uygulanarak biyoaktivite sağlanır. Hidroksiapatit kaplamalı metaller iyi sabitleme sağlasa da, HA ile metal arasındaki yapışma dayanımının düşüklüğü, HA tabakasının metal üzerinden kaybına neden olabilmektedir. Ayrıca, kaplama sırasında oluşacak yüksek sıcaklık da, gerek kaplama gerekse de kaplanacak malzemede yapısal değişikliklere neden olmaktadır (Weng at al., 1999). Başarılı bir implant kaplama için, malzeme ve kaplama yönteminin iyi seçilmesi gereklidir.

Hidroksiapatit'in metalik implant malzemeler üzerine kaplama olarak kullanılması ile ilgili çeşitli araştırmacıların görüşleri şöyledir; Yan at al., (1997) metal implantlarda, ince bir apatit tabakası oluşturmak için; biomimetik metodun kullanımını, iyi adhezyon (yapışma), üniform kalınlık ve düşük üretim maliyetleri nedeni ile klinik uygulamalarda, bir alternatif olarak sunmaktadır. Kokubo ve arkadaşları ilk defa SBF içinde farklı biyomalzemeler üzerine HA kaplama çalışmıştır (Abe at al., 1990). Farklı gruplarda (Şimşek, 1997), (Taş, 1997-2000), (Kim at al., 1997), (Takadama at al., 2001), (Li at al., 2002), bu konu üzerine çalışmıştır. (Barrere at al., 2002) plazma sprey yönteminin iyi klinik sonuçlarına rağmen yüksek sıcaklık ve yakın uygulamadan dolayı dezavantajları olduğunu ve biyomimetik yöntemin, plazma yönteminin dezavantajlarının üstesinden gelecek şekilde implantların Ca-P kaplanması açısından büyük umut vaat ettiğini rapor etmiştir.

Sol-jel esaslı dip coating (daldırma kaplama) yöntemini de metalik yüzeylere seramik kaplanmasında alternatif bir çözüm olarak rapor eden (Mavis vd., 2000) yapmış oldukları çalışmada

25 µm kalınlığında üniform ve gözenekli bir kaplama elde ettiklerini ve kaplamanın yapışma dayanımını 31±2 Mpa elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

Biyomedikal uygulamalarda, kompleks geometriye sahip parçaların kaplanmasında elektroforetik yöntemi ilgi çekici bulan (Nie at al., 2000) yapmış oldukları çalışma sonucunda kaplama kalınlığını 10-20 µm arasında, TiO₂'ye ait sertlik değerini 720 HK_{0.025}, HA'ya ait sertlik değerini ise 570 HK_{0.025} olarak bulmuştur. Scratch testte kritik yükü ise kaplama kalınlığının artışına bağlı olarak umdukları gibi 8-10 N arasında rapor etmişlerdir. Ayrıca (Ducheyne at al., 1986-1990), (Shirkhanzadeh, 1991), elektroforetik deposition yöntemini, alternatif bir teknik olarak rapor etmişlerdir.

Plazma sprey yöntemi kullanılarak elde edilen hidroksiapatit/titanyum implantları, iyi dayanım ve biyoaktivite gösterip implantasyondan sonra, kemiğe direk bağlanabilirler (Jarcho, 1981), (van Blitterswijk at al., 1985), (Courtney at al., 1995). Plazma spreysteki sorunlardan; yapı değişikliğini (Ducheyne at al., 1990), üniform olmayan kaplam yoğunluğunu (Lacefield, 1988), geniş bir yapışma dayanımı aralığını (Filiaggi, 1989) rapor etmiştir. Problemlerin çoğunu kaplama sırasında uygulanan yüksek sıcaklıktan (10000-12000°C) kaynaklandığını söyleyen (Ishikawa at al., 1997) oda sıcaklığında HA tozlarını, 0.54 Mpa basınç ile titanyum yüzeyine püskürterek (sandblaster) kaplama yapmış, yapışma dayanımının daha iyi olduğunu fakat ölçemediklerini, ancak sert doku protezlerinin kaplanmasında potansiyel olduğunu rapor etmişlerdir. (Nishio at al., 2000) plazma sprey kaplamalarda, kısa dönem iyi klinik sonuçlar bildirilmekle beraber, düşük yorulma dayanımı, HA'nın gözenekliliği, uzun dönemli implantasyonda bozunması ve metalik malzemeye zayıp tutunması gibi sorunlar vardır. (Yang at al., 2001) plazma sprey yönteminde, metalin yüzey pürüzlülüğünü $R_a=3.5\mu\text{m}$, kaplama kalınlığını 160-200 µm, yapıştırıcı sürdükten sonra 180°C'de 2 saat fırında bekletmeden sonra yapışma dayanımını (farklı şartlar için) yaklaşık 2-9 Mpa, artık gerilmeyi ise yaklaşık -17 ile -26 Mpa arasında rapor etmişlerdir. Ölçülen yapışma dayanımı (adhesive-kaplamanın metale) ve (cohesive-kaplamanın kendi içinde) değerlerinin bir kombinasyonu olduğunu göstermiştir. Cohesiv dayanımı etkileyen etmenler; kaplama yapısı, kristalinite, gözeneklilik ve lameler doku. Adhesive dayanımı ise, kaplama yapısı, artık gerilme ve metalin yüzey pürüzlülüğü etkiler. Fotoğrafik analiz, HA kaplamalardaki artık gerilmenin artmasının, fracture (kırılma-çatlama) davranışını artırdığı ve potansiyel olarak zayıf bir HA-Ti arayüzeyinde adhesive eksikliği (failure) oluşturacak şekilde davranış sergilediğini göstermektedir.

(Hu at al., 2002) elektrokimyasal yöntemi kullanarak Ti6Al4V implant üzerine yaptıkları yaklaşık 10µm HA/Polivinilasetat kaplamanın kesme dayanımı değerini, epoxy yapıştırıcı kullanarak ve

çekme hızını 10mm/dak uygulayarak 3 Mpa bulmuş ve Polivinilasetatın biyoaktiviteyi artırmakla beraber yapışma dayanımında geliştirdiğini rapor etmişlerdir.

(Li at al., 2002) HVOF kaplama sonrası 750°C'de yapılan ısı işlem ile yapışma dayanımını, çekme işleminde (çekme hızı 1mm/dak) 26±2'den 34±3Mpa'a, kesmede ise (hız 0.2mm/dak) 11.2±0.9'dan 14.1±0.8 Mpa'a yükseldiğini, kaplama kalınlığını 180±15µm ve mikroselik değerini de 1.0-1.3 Gpa arasında bulduklarını rapor etmişlerdir.

(Milella at al., 2001) sol-jel metodu ile yapmış oldukları kaplama kalınlığını tam ölçememekle birlikte <10 µm civarında olduğunu, HA kapladıkları yüzeye epoksi reçine sürüp, 150°C'de fırın içinde 1 saat beklettikten sonra, oda sıcaklığına soğutup, çekme cihazında yapışma dayanımını 39.8 ± 3.75 Mpa değerinde olduğunu ve termal prosese bağlı çatlaklar gözlemlediklerini, bu çatlakların kaplamanın mekanik ve yapışma özelliklerini etkilemediğini aksine osteointegrasyonun gelişmesine yardımcı olduğunu rapor etmişlerdir. (Weng at al., 1999) sol-jel yönteminde, yapışma dayanımını 14.5±1.3 Mpa, Kaplama kalınlığını yaklaşık 3.5 µm, SEM görüntülerinde yüzeye gömülmüş iri ve küresel tanelerle beraber çatlakların açıkça görüldüğünü, pürüzlü ve gözenekli yapıda kaplama ile metal arasındaki ara yüzeyde ise iyi bir bağlanma görüldüğünü rapor etmişlerdir. Sol-jel metodunu çalışan (Hsieh, 2002) HA kaplamalarla ilgi görüşlerini şöyle açıklamaktadır. HA kaplamalarda; yapışma dayanımı, kristalin fazlar ve biyouyumluluk en önemli konulardır. Metalik implantların termal oksidasyonu göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür. Titanyum alaşımlarının düşük ısılarda ısıtılmasının, düşük termal stres avantajı vardır. Bu yüzden araştırmacılar, düşük sıcaklık uygulanan prosesler geliştirmiştir. Karakteristik HA pikleri, (25-35°) arasında difraksiyon piklerinde bulunabilir. HA pikleri yanı sıra çok küçük titanyum oksit gözlenebilmektedir. HA'nın Ti'ye bağlanması, Ti'nin yüzey kompozisyonu ve yüzey pürüzlülüğü ile yakından alakalıdır. Pürüzlü bir yüzey ve kaplama kalınlığının azaltılmasının, arayüzey kalitesini etkin bir şekilde artıracak sonucuna varılmıştır. Yapıştırıcı sürülüp, 180°C'de 2 saat fırında bekletmeden sonra yapışma dayanımı 60 Mpa civarında, kalınlık ise 3-9 µm ölçülmüştür. Gözenek boyutu 10-20 µm arasında olup, canlı hücrelerin büyümesi için çok uygundur

(Fernandez-Pradas at al., 2001) laser ablation yöntemi ile kaplama kalınlığını, 170 nm ile 1.5 µm arasında, scratch test sonucunda kritik yükü, 0.3 ile 5.7 N arasında kaplama kalınlığı ile ters orantılı olarak değiştiğini rapor etmişlerdir. Kaplamalarda; kritik yükün, kaplama kalınlığı arttıkça azaldığı bilinen bir gerçektir (Burnett at al., 1988). Bu gerçek kısmen gerilmelerin birikmesine verilmektedir (Wolke at al., 1997).

2. BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR

2.1. Biyomalzemeler

2.1.1. Genel bir bakış

Günümüzde biyomalzeme biliminde, biyolojik sistemlerle etkileştiğinde uyum sağlayabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesi için yoğun çaba harcanmaktadır. Gün geçtikçe önemi ve uygulama alanı artan biyouyumlu, güvenilir ve etkin olan biyomalzemeler, insan vücudundaki organ ya da dokuların işlevlerini yerine getirmek veya desteklemek amacıyla kullanılan malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut sıvıları ile (örneğin kan) temas halindedirler.

Bilimsel anlamda yeni bir alan olmasına karşın, uygulama açısından biyomalzeme kullanımı, tarihin çok eski zamanlarına kadar uzanmaktadır. Mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişler bunun en güzel kanıtlarıdır. Altın'ın diş hekimliğinde kullanımı, 2000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bronz ve bakır kemik implantlarının kullanımı, milattan önceye kadar gitmektedir. Bakır iyonunun vücutta zehirleyici etkisine karşın 19. yüzyıl ortalarına kadar daha uygun malzeme bulunamadığından bu implantların kullanımı devam etmiştir. 19. yüzyıl ortasından itibaren yabancı malzemelerin vücut içerisinde kullanımına yönelik ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. İnsan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk metal, "Vanadyum Çeliği" olup, 1938 yılında üretilmiş ve kemik kırıklarında plaka ve vida olarak kullanılmıştır (Park et al., 2000). 1960'lara kadar kullanılan bu protezler, korozyona uğradığında ciddi tehlikeler oluşturmuştur. 1972'de alumina ve zirkonya, herhangi bir biyolojik olumsuzluk oluşturmaksızın kullanılmaya başlanmış, ancak inert yapıdaki bu seramikler dokuya bağlanamadıklarından çok çabuk zayıflamışlardır. Hench, (1991) tarafından geliştirilen (45S5-Bioglass®) biyocam ve hidroksiapatit gibi biyoaktif seramikler ile bu problem çözülmüş görülmektedir. (Woodard, 1999) tarafından yapılan bir söyleşide Hench biyocamın geçmişini şöyle anlatmaktadır: 1967 yılında Amerikan ordusundaki bir albay, Vietnamdaki genç askerlerin aldığı korkunç yaralar nedeni ile silah yerine genç insanlara yardım etmesini Hench'e teklif eder. Bu tekliften sonra Hench, yeni bir araştırma konusu oluşturur. Vücut yabancı maddeleri neden reddediyor? Kemikte (Ca) ve (P) olduğundan, vücut, camları, seramikleri ve cam seramikleri reddetmeyebilir ve vücut ile uyumlu olabileceğini düşünüp, projesini orduya teklif ediyor. Hench ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda (45S5-Bioglass®) adı ile anılan ve 1972 yılında bir Babun'a uygulanan biyoglas dişlerin yapışmasını inceleyerek, biyoseramikler konusunda bir dönüm noktasına imza atmışlardır.

İlk başarılı sentetik implantlar, iskeletteki kırıkların tedavisinde kullanılan kemik plakalarıdır. Bunu 1950'lerde kan damarlarının değişimi ve yapay kalp vanalarının geliştirilmesi, 1960'larda da kalça protezleri izlemiştir. Kalp ile ilgili cihazlarda esnek yapılı sentetik bir polimer olan poliüretan kullanılırken, kalça protezlerinde paslanmaz çelik öne geçmiştir. Bunun yanı sıra, ilk olarak 1937'de diş hekimliğinde kullanılmaya başlanan (PMMA) Polimetilmetakrilat ve yüksek molekül ağırlıklı polietilen de kalça protezi olarak kullanılmıştır. II. Dünya Savaşından sonra Poliamid, damar protezlerinde kullanılmıştır. 1970'lerde ilk sentetik, bozunur yapıdaki ameliyat ipliği, Poliglikolikasit'den üretilmiştir. Kısacası, son 30 yılda 40'ı aşkın metal, seramik ve polimer, vücudun 40'dan fazla değişik parçasının onarımı ve yenilenmesi için kullanılmıştır. Biyomalzemeler, yalnızca implant olarak değil, ekstrakorporeal cihazlarda (vücut dışına yerleştirilen ama vücutla etkileşim halindeki cihazlar), çeşitli eczacılık ürünlerinde ve teşhis kitlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, halen biyomalzemelerde aşılammış sorunlar da vardır. Bunların çözümünde doku mühendisliği ve gen tedavisi alternatif yaklaşımlar sunmaktadır. Özellikle nanoteknoloji, bilişim teknolojileri ve fabrikasyon yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak daha mükemmel biyomalzemelerin geliştirilmesi hedeflenmektedir. (Gümüşderelioğlu, 2002).

2.1.2. Biyoyumluluk

Biyomalzemeler, insan vücudunun çok değişken koşullara sahip olan ortamında kullanılırlar. Örneğin, vücut sıvılarının pH değeri, farklı dokulara göre 1-9 arasında değişir. Günlük aktivitelerimiz sırasında kemiklerimiz yaklaşık 4 Mpa, tendonlar ise 40-80 Mpa değerinde gerilmeye maruz kalırlar. Bir kalça eklemindeki ortalama yük, vücut ağırlığının 3 katına kadar çıkabilir. Sıçrama gibi faaliyetler sırasında ise bu değer vücut ağırlığının 10 katı kadar olabilir. Vücudumuzdaki bu gerilimler ayakta durma, oturma ve koşma gibi faaliyetler sırasında sürekli tekrarlanır. Biyomalzemelerin tüm bu zor koşullara dayanıklı olması gerekir. Geçmişte gerek tahta ve kauçuk gibi doğal malzemelerin, gerekse altın ve cam gibi yapay malzemelerin biyomalzeme olarak kullanımı, deneme yanılma yoluyla yapılmaktaydı. Vücudun bu malzemelere verdiği cevaplar son derece farklıydı. Belirli koşullar altında, bazı malzemeler vücut tarafından kabul görürken, aynı malzemeler, koşullar değiştiğinde vücut tarafından reddedilebilmekteydi. Son 30 yıl içinde biyomalzeme/doku etkileşimlerinin anlaşılması konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir.

Araştırmacılar, "biyomalzeme" ve "biyoyumluluk" terimlerini, malzemelerin biyolojik performanslarını belirtmek için kullanmışlardır. Biyoyumluluk, bir biyomalzemenin en önemli özelliği olup

biyoyumlu, yani "vücutla uyuşabilir" bir biyomalzeme, kendisini çevreleyen dokuların normal değişimlerine engel olmayan ve dokuda istenmeyen tepkiler (iltihaplanma, pıhtı oluşumu vb.) oluşturmeyen malzemelerdir. (Wintermantel at al., 1996) biyoyumluluk terimini biraz genişleterek, biyomalzemenin yapısal ve yüzey uyumluluğunu ayrı ayrı tanımlamışlardır. Yüzey uyumluluğu, bir biyomalzemenin vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olmasıdır. Yapısal uyumluluk ise, malzemenin vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı optimum uyumdur. Biyoyumluluğu yüksek olan malzemeler, bedene yerleştirilebilir cihazların hazırlanmasında kullanılırlar. Tablo 2.1.1.'de implant cihazlarda kullanılan çeşitli doğal ve sentetik malzemelere örnekler verilmiştir (Gümüşderelioğlu, 2002).

Biyomalzemeler; metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. Titanyum ve titanyum alaşımları, paslanmaz çelikler, altın ve tantal gibi metaller, sağlamlıkları, şekillendirilebilir olmaları ve aşınmaya karşı dirençli olmaları nedeniyle biyomalzeme olarak bazı uygulamalarda tercih edilmektedirler. Metallerin olumsuz yanları ise şöyle sıralanabilir; Biyoyumluluklarının düşük olması, korozyona uğramaları, dokulara göre çok sert olmaları, yüksek yoğunlukları ve alerjik doku reaksiyonlarına neden olabilecek metal iyonu salımı.

Polietilen (PE), poliüretan (PU), politetrafloroetilen (PTFE), poliasetal (PA), polimetilmetakrilat (PMMA), polietilenteraftalat (PET), silikon kauçuk (SR), polisülfon (PS), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) gibi tıbbi uygulamalarda kullanılan polimerler, çok değişik bileşimlerde ve şekillerde (lif, film, jel, boncuk, nanopartikül) hazırlanabilmeleri nedeniyle biyomalzeme olarak geniş bir kullanım alanına sahiptirler (Lee, 2000). Ne var ki, bazı uygulamalar için örneğin, ortopedik alanda mekanik dayanımları zayıf olup, sıvıları yapısına alarak şişebilir ya da istenmeyen zehirli ürünler (monomerler, antioksidanlar gibi) salgılayabilirler. Daha da önemlisi, sterilizasyon işlemleri (otoklavlama, etilen oksit, Co radyasyonu) polimer özelliklerini etkileyebilir.

Alüminyumoksit, biyoaktifcam ve hidroksiapatit gibi seramikler, biyoyumlulukları son derece yüksek olan ve korozyona dayanıklı malzemelerdir. Bu avantajlarının yanında, kırılğan, işlenmesi zor, düşük mekanik dayanımı ve yüksek yoğunluğa sahip olmaları dezavantajdır.

Homojen özellik gösteren fakat, kullanım açısından dezavantajlara sahip olan tüm bu malzeme gruplarına alternatif olarak da kompozit malzemeler geliştirilmiştir.

Tıbbi uygulamalarda kullanılan biyomalzemeleri; sert doku yerine kullanılacak biyomalzemeler ve yumuşak doku yerine kullanılacak biyomalzemeler olarak iki grupta da toplamak olasıdır. Ortopedik ve diş implantları, genelde birinci grup kapsamına giren metal ve seramiklerden hazırlanırken, kalp damar sistemi ve genel plastik cerrahi malzemeleri, polimerlerden üretilmektedir. Ancak, böyle bir gruplandırma her zaman geçerli değildir. Örneğin, bir kalp kapakçığı, polimer veya metal biyomalzeme, bir kalça protezi de metal ve polimer biyomalzemelerin kompozitlerinden oluşabilir.

Tablo 2.1.1. İmplant cihazlarda kullanılan doğal ve sentetik malzemeler

UYGULAMA ALANI	MALZEME TÜRÜ
İskelet Sistemi Eklemler Kırık kemik uçlarını tespit için kullanılan ince metal levhalar Kemik dolgu maddesi Kemikte oluşan şekil bozukluklarının tedavisinde Yapay tendon ve bağlar Diş implantları Kalp-damar Sistemi Kan damarı protezleri Kalp kapakçıkları Kataterler Organlar Yapay kalp Duyu Organları İç kulak kanalında Göz içi lensler Kontakt lensler Kornea bandajı	Titanyum, Titanyum-Alüminyum-Vanadyum alaşımları Paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımları Polimetilmetakrilat (PMMA) Hidroksiapatit Teflon, polietilenteraftalat Titanyum, alümina, kalsiyum fosfat Polietilen teraftalat, teflon, poliüretan Paslanmaz çelik, polimer Silikon kauçuk, teflon, poliüretan Poliüretan Platin elektrotlar PMMA, silikon kauçuk, hidrojeller Silikon-akrilat, hidrojeller Kolajen, hidrojeller

2.1.3. Biyomalzemelerde Gelecek

Biyomalzemelerde gelecek için önce geçmişe ve bugüne bir göz attığımızda; Geçmişte, bir doku hasar gördüğü veya işlevini yitirdiğinde çözüm, bu dokunun uzaklaştırılmasıydı. Ancak geçtiğimiz yüzyılda yeni antiseptiklerin (mikrop öldürücü), penisilin ve diğer antibiyotiklerin keşfi, hijyenin sağlanması ve aşılamalara bağlı olarak, gelişmiş ülkelerde insan yaşam süresi 80'in üzerine çıkmıştır. Bu durumda, özellikle geçtiğimiz 40 yılda, yaşam kalitesinin de azalmaması için hasarlı dokunun yerine sağlamların yerleştirilmesi önem kazanmıştır.

Bu da iki şekilde mümkündür; 1.Transplantasyon (nakil)

2. implantasyon (yerleştirme)

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

Gelecekte biyomalzeme konusundaki araştırmalar, vücudun kendini yenileme kapasitesini kullanacak veya artıracak yöne kayacaktır. Böylelikle doğal dokuların yeniden yapılanmasını sağlayacak biyomalzemelerin kullanılabilir olması, protezlerin kullanım süresini artırılabilir. Biyomalzemelerin doku yenilenmesinden farklı yönlerdeki geleceği ise nano teknolojiye dayalı uygulamalardır. Bu teknolojinin ürünü olarak geliştirilecek nano robotların bakteri ve virüs enfeksiyonlarını tedavi etmesi, kanser hücrelerini saptayıp yok etmesi, dolaşım sistemindeki zararlı maddeleri temizlemesi, hasarlı dokulara oksijen sağlanması ve çeşitli hastalıkların izlenmesi ve teşhisinde kullanımı amaçlanmaktadır.

2.1.4. Doku Yenilenmesi

Doku yenilenmesi, kapsamlı bir konu olup, doku yapısının yeniden inşasını, metabolik ve biyokimyasal davranışların, doku işlevinin ve biyomekanik performansın yeniden kazanılmasını içermektedir. Bu nedenle; doku yenilenmesi, biyoloji, biyomühendisliği, genetik mühendisliği, hücre ve doku mühendisliği, biyomekanik, görüntüleme teknikleri ve teşhis, mikro-optik ve mikro-mekanik cerrahideki ilerlemelerin ışığında gerçekleşecektir.

Doku/organ kaybı ve işlevsel bozuklukların tedavisinde “doku rejenerasyonu” yaklaşımı, günümüzün en dikkate değer araştırmalarından biri olup, gelecek için büyük umutlar vaat etmektedir. Doku rejenerasyonu, yani “dokunun yeniden yapılanması” için çeşitli biyomalzemeler kullanılmaktadır. “Doku iskelesi” görevini üstlenen bu malzemeler, 3 boyutlu geometride ya da süngerimsi jel olabilmektedir. Hastadan izole edilen sağlıklı hücreler, doku iskelesine yapışarak burada çoğalmakta ve sağlıklı bir doku oluşturacak şekilde organize olurlarken, doku iskelesi de parçalanmaktadır. Doku iskelesi yapay bir “hücre dışı matris” (extracellular = ECM) olarak düşünülebilir. ECM, hücreler için fiziksel destek sağlamanın yanı sıra, hücre gelişmesi, farklılaşması ve işlevleri açısından önemli role sahiptir. Yeni doku geliştikten ve hücreler ECM oluşturabilecek kapasiteye ulaştıktan sonra iskeleye ihtiyaç duyulmaz. Bu nedenle iskelenin biyobozunur bir malzemedan yapılması ve gerçek doku mikroçevresine benzer olarak 3 boyutlu yapıda inşa edilmesi gerekir (Gümüşderelioğlu vd., 2001). Bu yöntem çok sayıda doku benzeri yapının oluşturulmasında kullanılmaktadır. Bunlar arasında deri, kırık, kemik, karaciğer, sinir ve kan damarları sayılabilir. Doku iskelesi yapımında biyomalzeme olarak, biyobozunur polimerler ve biyoseramikler tercih edilmektedir. Örneğin, hastadan alınan kemik hücreleri, hidroksiapatit doku iskelesi üzerinde kültür (çoğaltmak) edilerek kemik dokusu yenilenebilmektedir. Mikroyapısı, doğal kemiğin hücre dışı matrisine çok benzeyip (Tirrel at al., 1998), gözenek çapları yaklaşık 250 mikron, kadardır. Gözenekli, inorganik-organik hibrid malzemelerden, kontrol edilebilir hızlarda bozunabilen, kontrol edilebilir yüzey özelliklerine sahip doku iskeleleri hazırlanarak doku yenilenmesi sağlanabilir. İnorganik ve organik bölümlerin miktarı değiştirilerek, malzeme üzerindeki hücre üremesi ve farklılaşması kontrol edilebilir. Biyoaktif cam jeller, kalsiyumoksit, fosfor, pentaoksit ve silisyumdioksit bileşimine sahip inorganik malzemeler olup, hayvan deneyleri, bu malzemenin kemik dokusunun yenilenmesinde başarılı olduğunu göstermiştir. Şu anda doku yenilenmesi için büyük bir gelecek vaat etmektedir. Bu malzemelerin, yumuşak bağ dokusu ve kalp damar dokularının tekrar yenilenmesinde de kullanımı hedeflenmektedir (Gümüşderelioğlu, 2002).

2.2. Metalik Biyomalzemeler

Kristal yapıları ve sahip oldukları güçlü metalik bağlar nedeniyle üstün mekanik özellikler taşıyan metal ve metal alaşımlarının biyomalzeme alanındaki payı büyüktür. Bir yandan ortopedik uygulamalarda eklem protezi ve kemik yenileme malzemesi olarak kullanılırken, diğer yandan yüz-çene cerrahisinde, diş implantında ya da kalp-damar cerrahisinde yapay kalp parçaları, kateter, vana ve kalp kapakçığı olarak da kullanılmaktadırlar. Metalik biyomalzemelerin en büyük kullanım

alanını, teşhis ve tedavi amaçlı kullanılan cihazların aksamaları oluşturmaktadır. Bazı metalik malzemelere ait yoğunluk değerleri, Tablo 2.2.1.'de verilmiştir (Park at al., 2000).

Tablo 2.2.1. Metalik biyomalzemelere ait yoğunluk değerleri

Malzeme	Yoğunluk (gr/cm ³)
Ti ve alaşımları	4.5
316 paslanmaz çelik	7.9
CoCrMo	8.3
CoNiCrMo	9.2
NiTi	6.7

2.2.1. Metalik Biyomalzeme Türleri

İnsan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk metal, "Vanadyum Çeliği" olup, kemik kırıklarında plaka ve vida olarak kullanılmıştır (Park at al., 2000). İmplant üretiminde kullanılan, demir, krom, kobalt, nikel, titanyum, tantal, molibden, niobiyum ve tungsten gibi çok sayıda metal, az miktarda kullanılmak koşuluyla canlı vücuduna uygunluk göstermektedir. Vücut içerisinde fazla miktarda bulunması zararlı olan bu metaller, metabolizmik faaliyetler sırasında da oluşabilmektedir. Örneğin, B₁₂ vitamininin sentezlenmesinde kobaltın, kırmızı kan hücre fonksiyonlarında gerekli olan demirin meydana gelmesi gibi (Black, 1992).

Metal implantların biyoyumluluğu, vücut içerisinde (in-vivo environment) korozyona uğramalarıyla ilgilidir (Williams, 1982). Korozyon, metallerin çevreleriyle istenmeyen bir kimyasal reaksiyona girerek oksijen, hidroksit ve diğer başka bileşikler oluşturarak bozunmasıdır. İnsan vücudundaki akışkan, su, çözülmüş oksijen, protein, klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar içerir (Taş, 2000). Bu nedenle, insan vücudu biyomalzeme olarak kullanılan metaller için oldukça korozif bir ortamdır. Malzeme, korozyon sonucunda zayıflar, daha da önemlisi korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar verebilirler. Bu yüzden in-vivo kullanılacak metal implantların, serum, tükürük veya farklı sentetik tampon çözeltiler içinde test edilmeleri gereklidir (Van Noort, 1987), (Browne at al., 1990). Soy metallerin korozyona karşı direnciyse mükemmeldir. Biyomalzeme olarak kullanılan metallerin önemli olanları aşağıda sıralanmaktadır:

2.2.2. Çelikler

Genel olarak İki ana gruba ayrılırlar. Demir, karbon ve eser miktarda fosfor, kükürt, silisyum ve mangandan oluşan çelik, karbon çeliği olarak adlandırılır. %1'den daha düşük karbon içeriğine sahip ve diğer metaller ve ametalleri de içerecek şekilde hazırlanan çelik ise alaşımlı çelik olarak isimlendirilir. Bu gruptaki çelikler, karbon çeliğine göre daha pahalıdır ve işlenmeleri de daha zordur. Ancak, korozyon ve ısı dirençleri çok daha yüksektir. Alaşımlı çelikler; alüminyum, krom, nikel, kobalt, bakır, mangan, molibden, fosfor, silisyum, kükürt, titanyum, tungsten ve vanadyum içerebilirler. Alüminyum, aşınmaya karşı direnci artırırken, yüksek miktarlarda eklenen krom, korozyon direncini ve ısı direnci artırır. Bu tür çelikler, "paslanmaz çelik" olarak adlandırılırlar.

Biyomalzeme olarak yaygın kullanılan paslanmaz çelik 316L olarak bilinir. "L", karbon içeriğinin düşük olduğunu belirtmek için eklenmiştir. Bu çelik, 1950'li yıllarda 316 paslanmaz çeliğin karbon içeriği, ağırlıkça %0.08'den %0.03'e düşürülerek hazırlanmıştır. 316L'nin, %60-65'i demir olup, %17-19 krom ve %12-14 nikelten oluşur. Yapısında az miktarda azot, mangan, silisyum, kükürt, fosfor ve molibden de bulunur.

2.2.3. Kobalt ve alaşımları

Bu malzemeler, kobalt-krom alaşımlarıdır. Temel olarak kobalt-krom-molibden alaşımı ve kobalt-nikel-krom-molibden alaşımı olmak üzere iki tür alaşımdan söz edilir. Kobalt-krom-molibden alaşımı, uzun yıllardan beri dişçilikte ve son zamanlarda yapay eklemlerin üretiminde kullanılmaktadır. Kobalt-nikel-krom-molibden alaşımı ise daha yeni bir malzeme olup, fazla yük altındaki eklemlerde (diz ve kalça gibi) ve protezlerde kullanılmaktadır. Bu tür alaşımların bileşimleri, temel olarak ağırlıkça %65 kobalt ve geri kalanı kromdan oluşur. Daha iyi tanecik elde etmek için yapıya molibden eklenir. Kobalt içeren alaşımların elastik modülü, paslanmaz çeliğinkinden daha büyüktür.

2.2.4. Dental Amalgam

Amalgam; bakır, gümüş, kalay ve çinko'dan oluşan alaşımın civa ile karıştırılması sonucu hazırlanan sert ve dayanıklı bir malzemedir. Civa, oda sıcaklığında sıvı fazda olur ve diğer metallerle reaksiyona girmesi sonucu, bir oyuk içini doldurulabilecek plastik kütle halini alır. Bu özelliğinden dolayı amalgam, diş dolgu maddesi olarak kullanılır. Estetik olmaması ve civa içermesi,

başlıca olumsuz yanlarıdır. Son yıllarda amalgamın içerdiği cıvanın çevresel etkileri önem kazanmış ve cıvanın doğa için zararlı bir atık olmasından dolayı, bir çok Avrupa Ülkesinde amalgam kullanımı, büyük ölçüde kısıtlanmıştır. Ancak, tüm tartışmalara karşın, diş dolgusunda kullanılan amalgamdaki cıvanın sistemik toksik etkisi, gösterilebilmiş değildir.

2.2.5. Altın

Altın ve altın alaşımları kararlılık, korozyon direnci ve uzun ömürlü oluşlarından dolayı diş tedavisi açısından yararlı metallere aittir. Altın alaşımları, saf altına göre daha iyi mekanik özelliklere sahip olduklarından, dökme işlemine tabi tutulurlar. Bu alaşımların %75 veya daha fazlası altın, geri kalan kısmı ise soy metallerden oluşur. Bakır dayanımı artırır. Platin de aynı etkiyi gösterir. Ancak %4'ten fazla eklenirse, alaşımın erime sıcaklığı artarak işlenmesi zorlaşır. Az miktarda çinko ilavesiyle, erime sıcaklığı düşürülür. %83'ten fazla altın içeren yumuşak alaşımlar fazla yük altında kalmayacak şekilde dolgu malzemesi olarak kullanılır. Daha az altın içeren alaşımlar ise daha serttirler ve yüke karşı dayanımları daha yüksektir. Bu nedenle kaplama malzemesi olarak kullanılırlar.

2.2.6. Nikel-titanyum alaşımları

Bu alaşımlar, deforme edildikten sonra, ısıtıldıkları zaman ilk şekillerine dönebilme özelliğine sahiptirler. Bu özellik, (shape memory effect-SME) "şekil hafıza etkisi" olarak adlandırılır. Bu alaşımın SME etkisi, ilk olarak Buehler ve arkadaşları tarafından gözlemlenmiştir (Buehler et al.,1963). Şekil hafıza etkisinin gerekli olduğu bazı biyomalzeme uygulamaları, diş köprüleri, kafatası içerisindeki damar bağlantıları, yapay kalp için kaslar ve ortopedik protezlerin üretiminde kullanılırlar (Duerig et al., 1990).

2.2.7. Diğer Metaller

Tantal, mekanik dayanımın zayıflığından ve yüksek yoğunluğundan dolayı yaygın kullanıma sahip olmayan bir maddedir. En önemli uygulama alanı, plastik cerrahisinde ameliyat ipliği olarak kullanımınıdır. Platin ve gruptaki soy metaller, yüksek korozyon direncine sahiptir. Fakat, mekanik

özellikleri zayıf olduğundan, kalpte atınımların başlamasını uyaran otonom merkezde elektrot olarak kullanılırlar.

2.2.8. Titanyum ve titanyum alaşımlar

Titanyumun, biyomalzeme üretiminde kullanımı, 1930'lu yılların sonlarıdır (Park at al., 2000). Fiziksel ve kimyasal açıdan üstün özellikler gösteren titanyum, 316 paslanmaz çelik ve kobalt alaşımlarına göre daha hafif bir malzemedir (Tablo 2.2.1.). Özgül ağırlığı=4.5gr/cm³, Ergime sıcaklığı 1680°C olan ve oda sıcaklığında sıkı dizilmiş hekzagonal kafes yapısına sahip bir metaldir. Adını Yunan mitolojisinin güçlü tanrıları Titanlardan alır. Saf metalde oksitlenmenin ilerlemesini ve korozif kimyasal maddelerle tepkimeyi engelleyici katı bir oksit tabakası oluşturması sonucu, titanyum korozyona karşı direnç kazanmıştır. Titanyum implant yüzeyinde oluşan oksit tabakasının, titanium oksit (TiO₂)'ye benzediği ve metal-oksit arayüzeyindeki oksitlerin karışımını değiştirdiği rapor edilmiştir (Sutherland at al.,19939), (Kasemo, 1983), (Lausmaa at al., 1990). Titanyumun elde edilmesi ve işlenmesi çok zor olduğundan metal olarak kullanılması çok özel alanlarla sınırlandırılmıştır. Buna karşılık gerek titanyum mineralleri gerekse titanyum oksitin (TiO₂) geniş kullanım alanları vardır. En önemli titanyum mineralleri; rutil , anatase ve ilmenit'tir. TiO₂ (rutil ve anatase), tetragonal sistemde kristallenir. FeTiO₃ (ilmenit) ise trigonal sistemde kristallenir.

Titanyumun avantajları:

- Uzun süreli implantasyonda (deri içine yerleştirme) en iyi biyouyumluluk.
- Enjekte edilen maddelerle birlikte, kimyasal reaksiyona girme olasılığı en azdır.
- Manyetik olmadığından, MR (Mağnetik Rezonans) için uyumludur.
- Yoğunluğu düşük olduğundan dolayı, hafif ağırlıktadır.
- Hipoalerjiktir (alerjik özelliği az).

Son yıllarda titanyum ve titanyum alaşımlarının, medikal ve dental uygulamasında ciddi bir artış görülmektedir. Geleneksel olarak titanyum kullanımı uzay, uçak ve deniz sanayi alanlarında yoğunlaşmıştır. Metalin, dayanıklılık ve rijit yapısı, düşük özgül ağırlığı ve göreceli hafif oluşu, yüksek ısılara dayanıklılığı ve korozyona karşı direnci kullanımın bu özel alanlarda yaygınlaşmasına neden olmuştur. Son otuz yılda metalin yeni işleme yöntemlerinin gelişimine paralel olarak biyomedikal ürünlerdeki kullanımı artmaktadır. Bugün titanyum ve alaşımları protez eklem, cerrahi splint, damar stentler ve bağlayıcıları, dental implant, kuron köprü ve parsiyel protez yapımında kullanılmaktadır. Metalin mekanik özelliklerini geliştirmek için; örneğin, alüminyum, vanadyum ve

demir gibi metallere alaşımı yapılır. Uluslararası ASTM , dört çeşit ticari saf titanyumu ve Ti6Al4V, "Ti6Al4V ekstra az boşluklu" ve TiAlNb olmak üzere, üç titanyum alaşımını standart olarak tanımlamaktadır (ASTM F-67-89, F136-84, 1992) ve (Davidson at al., 1994). Titanyum çok reaktif bir metal olup, korozyona karşı yüksek direncini, hızla oluşan bu koruyucu oksit tabakasına borçludur. Kimyasal kompozisyonu, Tablo 2.2.2.'de, mekanik özellikleri de Tablo 2.2.3.'de verilen, düşük yoğunluklu ve yüksek dayanımlı titanyum, hafif protezlerin yapımında kullanılmaktadır.

Tablo 2.2.2. Ti6Al4V malzemeye ait kimyasal kompozisyon (ASTM F-67-89,1992)

Element	Ti	N	C	H	Fe	O	Al	V	Diğer.
%	Kalanı	0.05	0.08	0.0125	0.25	0.13	5.5-6.5	3.5-4.5	0.1-0.4

Tablo 2.2.3. Ti6Al4V malzemeye ait mekanik özellikler (ASTM F-136-84, 1992)

Malzeme	Akma Ger. (MPa)	Çekme Ger. (MPa)	% Uzama Oranı	% Büz. Oranı
Ti6Al4V	795	860	10	25

Yüksek reaksiyona meyilli olma özelliği aynı zamanda titanyumun arzu edilen birçok özelliğinin oluşumuna neden olmaktadır. Neredeyse anında oksit olarak, metal yüzeyinde yaklaşık 10 nanometre kalınlığında dirençli ve stabil oksit katmanı oluşur. Bu oksit katmanı kıymetli metallere olduğu gibi yüksek biyouyumluluğu bir yüzey ve korozyona karşı direnç özelliği sağlar. Ayrıca bu oksit katmanı porselene kaynaşma, polimere yapışma ve implantlarda plazma püskürtme veya çekirdek apatit ile kaplama yöntemlerine katkıda bulunmaktadır. Titanyum uzun süreden beri kemik içi implantı olarak kullanılmaktadır. Kemik içi implantlar çubuk, post ve blade şeklinde saf veya alaşımlı titanyumdan yapılmaktadır. İmplant yüzeyindeki oksit tabakasının inert etkisi, fizyolojik sıvı, protein, sert ve yumuşak dokunun metal yüzeyini kavramasını sağlar.

Canlı doku ve implantın statik ve fonksiyonel olarak bu birleşme işlemine, osteointegration denilmektedir. (Branemark, 1983) kemik ile titanyum yüzey arasındaki bağı tanımlamak için "osteointegration" terimini ilk kez ortaya koymuştur. "Bio-integration", biyoaktif bir yüzeyde kemik gelişimini tetiklemek ki kemik ile implant arasındaki bağı direk etkiler. Biyoaktivite lifi doku arasına girmeksizin bir malzemenin canlı dokuya bağlanma özelliğidir (Williams, 1991). Kemikle bağlanması iyi olan ve doku tarafından kabul edilirliliği yüksek olan titanyum, yerleştirildikten sonra vücudun bir parçası haline gelir. Bu da implanta maksimum dayanıklılık sağlamaktadır

2.3. Biyoseramikler

Seramikler, milyonlarca yıl öncesinde ateşin keşfiyle, kilin seramik çanak çömleğe dönüştürülmesi, insan topluluklarının göçebe avcılıktan yerleşik tarımsal yaşama geçişinde en büyük faktör olmuştur. Seramiklerin insan yaşamında oluşturduğu bir diğer büyük gelişme ise, geçtiğimiz 40 yıl içinde vücudun zarar gören veya işlevini yitiren organlarının onarımı, yeniden yapılandırılması veya yerini alması için özel tasarımı seramiklerin geliştirilmesi ve kullanımıyla gerçekleşmiştir. Bu amaçla kullanılan seramikler, "biyoseramikler" olarak adlandırılırlar.

Biyoseramikler, polikristalin yapıli seramik (alümina ve hidroksiapatit), biyoaktif cam, biyoaktif cam seramikler veya biyoaktif kompozitler (polietilen-hidroksiapatit) şeklinde hazırlanabilmektedir. İnorganik malzemelerin önemli bir grubunu oluşturan bu malzemeler, sağlık sektöründe çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Bunlar arasında, gözlük camları, teşhis cihazları, termometreler, doku kültür kapları ve endoskopide kullanılan fiber optikler örnek olarak verilebilir. Ayrıca sert doku implantı olarak iskeletteki sert bağ dokusunun tamiri veya yenilenmesinde ve dişçilikte dolgu malzemesi olarak da yaygın bir biçimde kullanılıp, "diş seramikleri" olarak da isimlendirilirler.

Bu malzemelere olan gereksinim, özellikle ilerleyen yaşa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çünkü, kemik yoğunluğu ve dayanımı azalmakta ve kemik üreten hücreler, yani osteoblastların yeni kemik üretiminde ve kemikte oluşan mikro çatlakların kapanmasındaki üretkenliği azalmaktadır. Biyoseramiklerin kullanımını sınırlayan nedenlerin en önemlileri, bazı klinik uygulamalardaki yavaş ilerleyen çatlaklar, yorulma ve değişik darbe ve basınçlara dayanımlarının düşük olmasıdır. Bu olumsuzlukları önlemek için kullanılan iki yeni yaklaşımdan birisi, biyoaktif kompozitler, diğeri ise biyoaktif seramiklerle yapılan kaplamalardır.

2.3.1. Biyoseramik türleri

(Taubes, 1991)'in yapmış olduğu röportajda Hench, biyoseramikleri, insan vücudunda implant ve protez olarak kullanılan, metal olmayan ve inorganik yapıların karmasından oluşan genel bir terim olarak tanımlayıp, biyo inert, biyobozunur ve biyoaktif olmak üzere üç grupta incelenebileceğini açıklamıştır.

2.3.1.1. Biyoinert Seramikleri

Bunlar inert yapıda olan ve oksijen iyonlarının oluşturduğu düzlemde metal iyonlarının dağılmasıyla oluşan polikristalin seramiklerdir. İki önemli türü mevcuttur. Alümina (Al_2O_3) ve zirkonya (ZrO_2).

2.3.1.1.1. Alümina

Yüksek yoğunluk ve yüksek saflığa (>%99.5) sahip alümina, korozyon direnci, yüksek dayanımı ve iyi biyouyumluluk özelliğinden dolayı, kalça protezlerinde ve diş implantlarında yaygın kullanıma sahiptir. Bu uygulamalarda kullanılan alümina, iri tane yapısına sahip polikristalin alfa- Al_2O_3 'ün, 1600-1700°C sıcaklıkta sinterlenmesi sonucu elde edilir. Alümina, 20 yılı aşkın süredir ortopedik uygulamalarda kullanılmaktadır.

2.3.1.1.2. Zirkonya

Zirkonya da, alümina gibi bulunduğu fiziksel ortam üzerinde inert etki gösterir. Çok daha yüksek çatlama ve bükülme direncine sahip olan zirkonya, uyluk kemiği protezlerinde başarıyla kullanılmaktadır. Ancak uygulamalarında üç önemli problemle karşılaşmaktadır; Fizyolojik sıvılar nedeniyle zamanla gerilme direncinin azalması, kaplama özelliklerinin zayıf oluşu ve potansiyel radyoaktif malzemeler içermesi. Zirkonya içerisinde yarılanma ömrü çok uzun olan radyoaktif elementler bulunur (uranyum, toryum, vb). 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 hücrelerini tahrip etme olasılığına sahiptir. Radyoaktivite düzeyi düşük olduğunda da bu etkinin uzun süreli sonuçlarının incelenmesi gerekmektedir.

2.3.1.2. Kalsiyum-fosfat (Ca-P) seramikleri

Kalsiyum ve fosfat atomlarının çoklu oksitleri şeklindeki yapılardır. Hidroksiapatit ($HA:Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), Trikalsiyum fosfat ($Ca_3(PO_4)_2$) ve Oktakalsiyum fosfat ($Ca_8(PO_4)_3.2OH$) bu yapılara örnek verilebilir. Kalsiyum fosfat bazlı biyoseramikler, tıpta ve dişçilikte 20 yıldan beri

kullanılmaktadır. Bu malzemeler, ortopedik kaplamalar ve diş implantlarında, yüz kemiklerinde, kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde "kemik tozu" olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum fosfat seramiklerin sinterlenmesi, genellikle 1000-1500°C'de gerçekleşir ve bunu istenilen geometride sıkıştırılması izler. Tüm kalsiyum fosfat seramikleri, değişen hızlarda biyolojik olarak bozunurlar.

2.3.1.3. Cam ve cam-seramikler

Camlar, silika (SiO₂) bazlı malzemelerdir. Cam seramikler, (Li/Al) Lityum/Alüminyum veya (Mg/Al) Magnezyum/Alüminyum kristalleri içeren camlardır. Biyocamda ise, silika gruplarının bazıları kalsiyum, fosfor veya sodyum ile yer değiştirmiştir (SiO₂, Na₂O, CaO, P₂O₅). Böylece doku ve implant arasında kimyasal bağlanma gerçekleşir. Biyoaktif camlar ilk kez (Hench at al., 1984) tarafından geliştirilmiş ve kimyasal olarak kemiğe bağlanırlar. Bu uygulamada kullanılan biyocam (45S5-Bioglass®) (kimyasal kompozisyonu; 45% SiO₂, 24.5% CaO, 6% P₂O₅ ve 24.5% Na₂O), HA'ya göre kemik oluşumunda daha iyi olmasına rağmen, zayıf mekanik özelliklerinden dolayı ağırlık taşıyan mekanizmalarda kullanılmaz (Hamadouche, at al., 2000).

2.3.2. Biyoseramiklerin Dokular İle Etkileşimi

Canlı dokuya yerleştirilen tüm malzemeler, bu dokudan tepki alırlar. Bu tepki, doku-implant arayüzeyinde oluşur ve Tablo 2.3.1.'de sıralanan çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörlere bağlı olarak implant malzemeye olan doku cevabının dört türünden bahsedilebilir:

1. Malzeme toksikse, çevresindeki doku ölür.
2. Malzeme toksik değil ve biyo inertse, değişik kalınlıklarda fibroz doku oluşumu gerçekleşir.
3. Malzeme toksik değil ve biyoaktifse, doku-implant arayüzeyinde bağlanma gerçekleşir.
4. Malzeme toksik değil, fakat çözünebilir yapıdaysa, çevresindeki doku, implantın yerini alır.

Biyoseramiklerin türüne bağlı olarak gözlenen doku cevapları farklı olur. Ayrıca Tablo 2.3.2.'de yer alan diğer faktörlerin de bu cevaplardaki etkisi unutulmamalıdır.

Seramik implantların en ilgi çekici özelliklerinden biri, doku için zehir etkisi oluşturmamaları (Capello at al., 1997). Dokuların çok karşılaşılan bir tepkisi de, dokunun implant çevresinde ipliksi bir kapsül üretmesidir (Kohavi at al., 1992). Bu ipliksi doku, organizma tarafından implanta karşı bir duvar örme için veya implantı izole etmek için üretilir. Kısacası, bir çeşit korunma mekanizmasıdır ve implant, zamanla ipliksi doku ile tamamen kaplanarak doku yüzeyinden uzaklaştırılır.

Tablo 2.3.1. İmplant-doku arayüzey ilişkisini etkileyen faktörler

Doku Tarafı	İmplant Tarafı
Doku Tipi	İmplant Bileşimi
Doku Yaşı	İmplanttaki Faz Sayısı
Doku Sağlığı	Faz Sınırları
Doku içi Kan Sirkülasyonu	Yüzey morfolojisi
Ara Yüzey Hareketliliği	Yüzey Gözenekliliği
Ara Yüzey Kan Sirkülasyonu	Kimyasal Reaksiyon
Boyutlar Arası Uygunluk	Boyutlar Arası Uygunluk
Mekanik Yükleme	Mekanik Yükleme

Metaller ve çok sayıda polimer, bu çeşit bir tepkiye neden olurlar. Alümina ve zirkonya gibi hemen hemen inert sayılabilecek seramikler de, ara yüzeyde ipliksi doku oluşumuna neden olurlar. Ancak, optimum koşullarda bu doku son derece incedir. Kimyasal reaktifliği çok yüksek olan metal implantlardaysa daha kalın ara yüzey tabakaları oluşur. Ara yüzeydeki uyumluluk ve hareketlilik de tabakanın kalınlığını büyük ölçüde etkiler. Diğer bir doku tepkisiyse, implantla doku arasındaki ara yüzeyde bağlanmanın gerçekleşmesidir. Bu yüzey, "biyoaktif yüzey" olarak adlandırılır. Bağlanma, implantla doku arasındaki hareketliliği engeller ve implantın vücut tarafından dışlanması engellenmiş olur. Ayrıca, implant malzeme onarım işlemi tamamlandığında çözünür ve kendisini çevreleyen doku tarafından emilerek yok edilir. Bu nedenle emilebilir (rezorbe) cinsteki biyomalzeme kullanıldığında, bu malzemenin vücut sıvılarıyla kimyasal açıdan parçalanabilir yapıda olmasına dikkat edilmelidir. Bozunma ürünleri de zehirli olmamalı ve hücrelere zarar vermeden dokudan uzaklaştırılmalıdır. Tablo 2.3.2.'de biyoseramik türüne bağlı olarak doku cevapları görülmektedir.

Tablo 2.3.2. Biyoseramiklerin Doku Cevabına Göre Sınıflandırılması

İmplant Türü	Doku Cevabı	Örnek
Gözeneksiz, yoğun ve inert seramikler	Çok ince fibroz doku oluşumu (morfolojik sabitleme)	Alümina, Zirkonya
Gözenekli, inert seramikler	Gözenek içerisinde doku büyümesi (biyolojik sabitleme)	Hidroksiapatit (HA)
HA ile kaplanmış metaller, gözeneksiz, biyoaktif seramikler	Doku-implant arayüzey bağlanması (biyoaktif sabitleme)	Biyoaktif camlar, cam seramikler, HA
Rezorbe olan seramikler	Emilme	Tri Ca-P, biyoaktif camlar

Alümina ve zirkonya, çok iyi mekanik uygunluk sağlayacak şekilde dokuya yerleştirildiklerinde ara yüzeyde hareket oluşmayacağından, klinik açıdan başarılı olacaklardır. Ancak, bu tür implantlar ara yüzeyde hareket olacak şekilde yerleştirildiklerinde, fibroz kapsül birkaç yüz mikrometre kalınlığa ulaşabilir ve implant çok çabuk gevşer. Sonuç, klinik açıdan başarısızdır. Gözenekli implant durumunda, dokunun canlı ve sağlıklı kalabilmesi için gözenekler 100-150 mikrometre çapa sahip olmalıdır. Bu tür büyük gözenek boyutu, implanttaki kılcal boşlukların içerisinde büyüyen dokulara kan sağlanabilmesi için gerekli. İmplant ve doku arasındaki üremeye bağlı olarak artan ara yüzey alanı, implantın hareketine karşı artan bir direnç oluşturur. Ara yüzey, gözeneklerde büyüyen doku ile belirlendiğinden, bu tür etkileşim, "biyolojiksabitlenme" olarak adlandırılır. İmplant olarak gözenekli metal kullanıldığında, büyük ara yüzey alanı doku içerisinde metal iyon kaybına ve metal implantın korozyonuna neden olabilmekte ve bu da tıbbi açıdan sorunlara yol açmaktadır. Sonuç olarak, metal alaşımlar üzerine gözenekli seramik kaplamalar ve dokulardaki boşlukları doldurucu malzemelerin kullanılması, ara yüzey kararlılığını sağlamak için en uygun yaklaşımdır. Emilebilen implantlar, belli bir kullanım periyodunda dereceli olarak bozunacak şekilde tasarlanmışlardır ve sonuçta yerlerini ev sahibi dokuya bırakırlar. Bu durumda ara yüzey kalınlığı ya çok incedir, ya da hiç olmaz. Ara yüzey kararlılığına bağlı problemlerin çözümü açısından, emilebilen implant kullanımı uygun gözükmemektedir. Emilebilen seramik implantlarda dikkat edilecek noktalarsa şöyle sıralanabilir:

- Bozunma süresince ara yüzey kararlılığı ve dayanımı korunmalı.
- Doku türüne ve yaşına bağlı olarak doku yenileme hızı, emilme hızına uygun olmalı.
- Malzeme, yalnızca metabolik olarak kabul edilebilecek maddeleri içermeli. Aksi halde kronik iltihaplanma buna bağlı olarak da ağrı başlar.

Trikalsiyum fosfat (TCP) seramikleri, gözenekli ve emilebilen malzemelerdir. Çene veya baş ile ilgili düşük mekanik dayanımın gerektiği uygulamalarda sert dokunun yerini alırlar. Emilebilen biyoaktif camlar da, kemiklerin yeniden üretilmesinde kullanılmaktadır. Ara yüzey problemlerinin çözümünde diğer bir yaklaşımsa, biyoaktif malzemelerin kullanılmasıdır. Bu malzemeler, ara yüzeyde kendine özgü bir biyolojik tepki oluştururlar ve sonuçta malzeme ve dokular arasında kemik oluşumu gerçekleşir. Bağlanma süresi, dayanımı ve mekanizması birbirinden farklı olan çok sayıda biyoaktif malzeme bulunmaktadır. Bu gruptaki malzemeler;

- Biyoaktif camlar, örneğin biyocam
- Biyoaktif camseramikler, örneğin Ceravital, A-W cam seramik
- Yoğun HA, örneğin Durapatite ve Calcitite
- Biyoaktif kompozitler, örneğin, HA-PE, HA-Biyocam, paslanmaz çelik lifler ile güçlendirilmiş biyocam (Gümüşderelioğlu, 2002).

2.4. Hidroksiapatit

2.4.1. Genel Bir Bakış

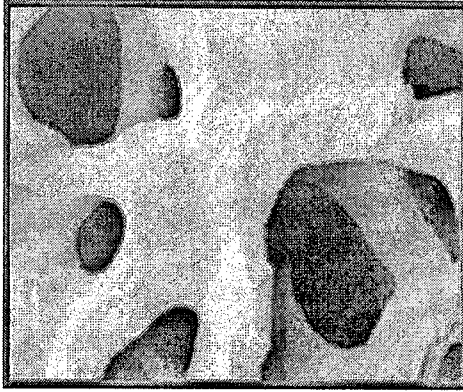
Kemik dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı hidroksiapatit, tıp ve dişçilikte kullanılan bir biyoseramik malzeme olup, biyouyumluluğu nedeniyle yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında kullanılmaktadır. Hidroksiapatit, ($\text{HA:Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), hegzagonal rombik kafes yapısında olup, birim hücre boyutları; $a=b=9.432\text{Å}$ ve $c =6.881\text{Å}$ 'dur. İdeal Ca/P oranı 10/6 ve hesaplanan yoğunluğu 3.219gr/cm^3 'tür (Park at al., 1992). HA'nın mekanik özelliklerine ait değerler, tablo 2.4.1.'de verilmiştir (Billotte, 2000).

Tablo 2.4.1. HA'nın Mekanik Özellikleri

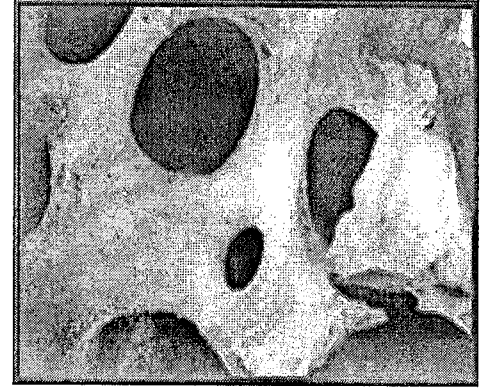
Elastisite modülü (GPa)	4.0–117
Bası mukavemeti (MPa)	294
Eğilme mukavemeti (MPa)	147
Sertlik (Vickers, GPa)	3.43
Poisson oranı	0.27
Yoğunluk (teorik, g/cm^3)	3.16

2.4.2. Kemik Dokusu ve Hidroksiapatitin Kemik Dokusundaki Durumu

İnsan kemiklerinin kortikal ve trabeküler kısımlarının matrisleri iki fazdan oluşmaktadır: Kalsiyum hidroksiapatit ($\text{HA:Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) ve tri-kalsiyum fosfat ($\text{TCP:Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Asıl faz olan doğal kalsiyum hidroksiapatit, kortikal kemiklerde %50'den az olmamak üzere gözenekli bir yapı oluşturur. Diğer yandan, trabeküler kemikler ise %75'in üzerinde gözeneklilikte bir kafese sahiptirler. İnsan kemiklerindeki gözeneklerin boyutları, 100 ile 500 μm aralığında değişmekte ve doğal kemik iliği ile doldurulmuşlardır. Kemikler, dentin, diş minesini, hidroksiapatit, protein, diğer organik maddeler ve su içeren doğal kompozitlerdir. Diş minesini, bu dokular arasında en çok mineral içeren ve en sert dokudur. Kemik dokusunun mukavemeti, bütün bileşenlerinin ayrı ayrı mukavemetlerinden daha büyüktür. Kemik yapısındaki kallojen, esnek yapısıyla, hidroksiapatit'in gevrek kırılmasını önlerken, hidroksiapatit, sertliğiyle kallojenin plastik deformasyon bölgesine girmesini engeller. Doğal kemik dokusu ile hidroksiapatit'in yapısı arasındaki benzerlik Şekil 2.4.1'de verilen SEM görüntülerinden de anlaşılmaktadır (Tirrell at al, 1998).



a) Kemik



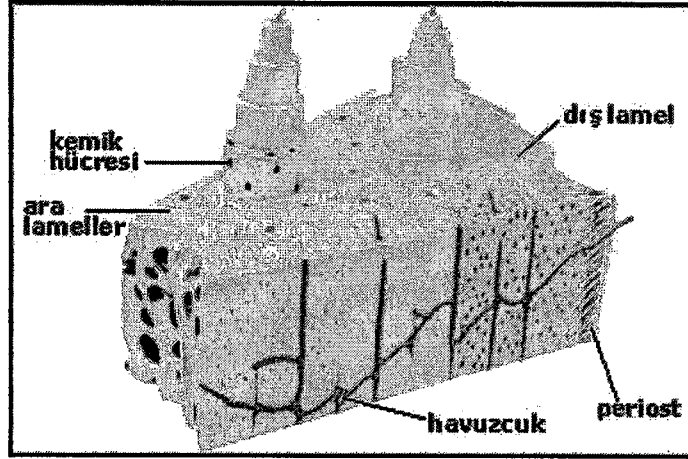
b) HA

Şekil 2.4.1. Kemik dokusu ve Hidroksiapatitin yapısı

2.4.3. Kemiklerin Yapısı ve Kemik Dokusu

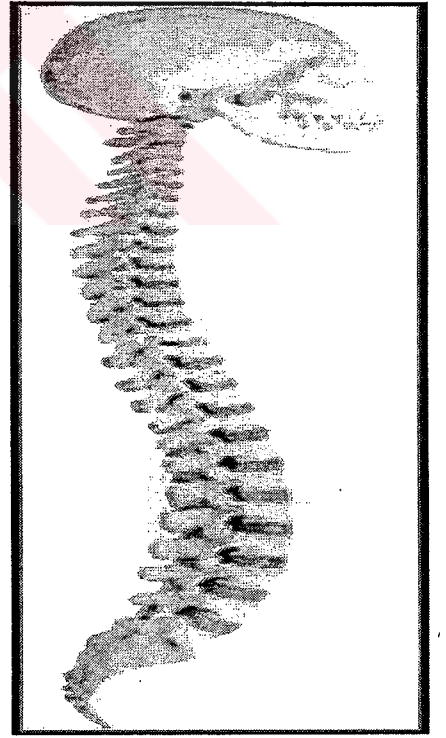
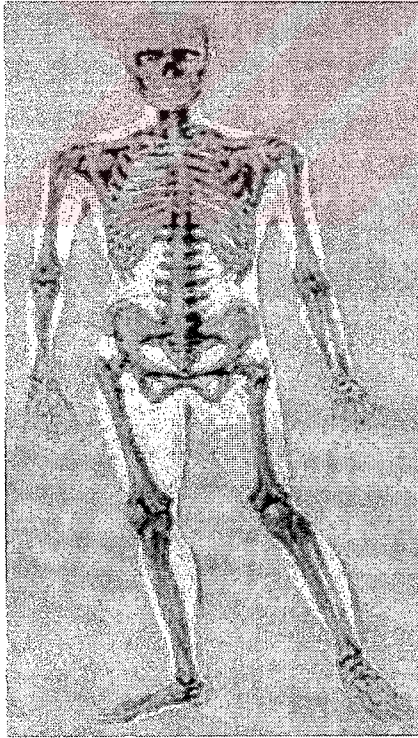
Kemiklerde iki farklı yapı bulunmaktadır. Kemiğin gövdesi yoğun kemik dokusu içerirken, uçları ince bir kemik katmanından, gözenekli kemik yapısından oluşmaktadır. Bu yapı, kemiklerin işlevini yerine getirebilmesi açısından oldukça önemlidir. Çünkü kemik ancak böyle bir yapıya sahip olduğu zaman hareket edebilir ve kendisine yüklenen ağırlık-gerilmeleri, kemik gövdesinden eklemlere aktarabilir. Eğer her bölge aynı yapıda olsaydı; kemiklerde esneklik ve sağlamlık gibi özellikler olmazdı. Kemik dokusu, kemik hücreleri ve bu hücrelerin salgıladığı etraflarındaki ara maddeden oluşmaktadır. Kemik dokusunu oluşturan hücreler; Kemiklerin yapımında rol alıp, şekil almalarını sağlarken, aynı zamanda, kemik içindeki boşlukları oluşturur ve bu boşlukları birbirlerine bağlayarak iletişimi kurarlar.

Vücudumuzu ayakta tutan kemiklerin genel yapısı Şekil 2.4.2'de görüldüğü gibidir (Sobotta at al., 1980). Vücutta oldukça büyük bir alan kaplayıp, çok önemli işlevleri olan iskeletin (Şekil 2.4.3) (Sobotta at al., 1980) bu kadar hafif, ancak bir o kadar da dayanıklı olmasındaki sır, kemiklerin yapısındadır. Bilim adamlarının bir "mühendislik harikası" olarak adlandırdıkları kemiklerin yapısı, çok ilgi çekicidir. Hatta mühendisler, yirminci yüzyılın ikinci yarısında yapımı oldukça zor, uzun ve masraflı olan gökdelen, köprü gibi büyük ve yüksek yapılar için kemiğin yapısına benzeyen bir teknik geliştirmiştir. Kafes sistemi adı verilen bu yöntemde göre yapının taşıyıcı elemanları tek parça değil, birbiri içine geçmiş kafes şeklinde çubuklardan oluşmaktadır. Günümüzde ancak bilgisayarların yapabileceği karmaşık hesaplarla, kemiklerin tasarımındaki bu



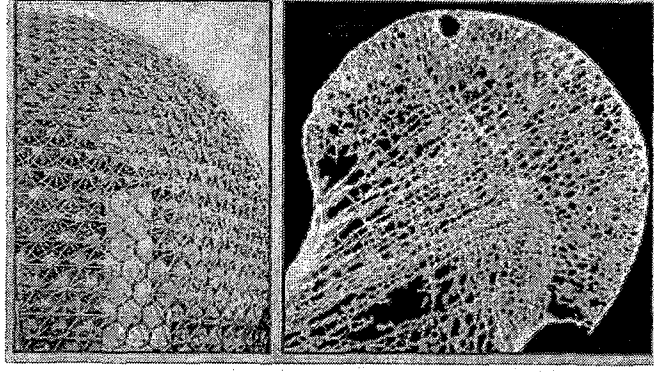
Şekil 2.4.2. Kemiklerin genel yapısı

yöntem kullanılarak, büyük köprüler ve endüstriyel yapılar çok daha dayanıklı ve daha ucuza inşa edilmektedir. Kemiklerdeki kafes yapısı, Şekil 2.4.4'de verilmektedir.



Şekil 2.4.3. İnsan iskeleti

Kemikler birbirine zıt gibi görünen iki özelliğe aynı anda sahiptir. Sağlamlık ve hafiflik. Kemiklerdeki gözenekli ve boşluklu yapı onun hafif olmasına neden olmaktadır. Ancak bunun yanında kemikler çok sağlam ve dayanıklıdır.



Şekil 2.4.4. Kemiklerin kafes yapısı

Kemik dokusu içinde mikroskobik damarlar, sinir ağları ve kemik iliği bulunmaktadır. İnsan vücudundaki kemikler aynı zamanda birer banka gibi çalışırlar. Kalsiyum ve fosfor gibi maddeleri depolarken, herhangi bir durumda ihtiyaç olduğunda depoladıkları bu maddeleri vücuda geri verirler. Şekil 2.4.5'de görüldüğü gibi kalsiyumun kaynağı ise süt v.b. besinlerdir.



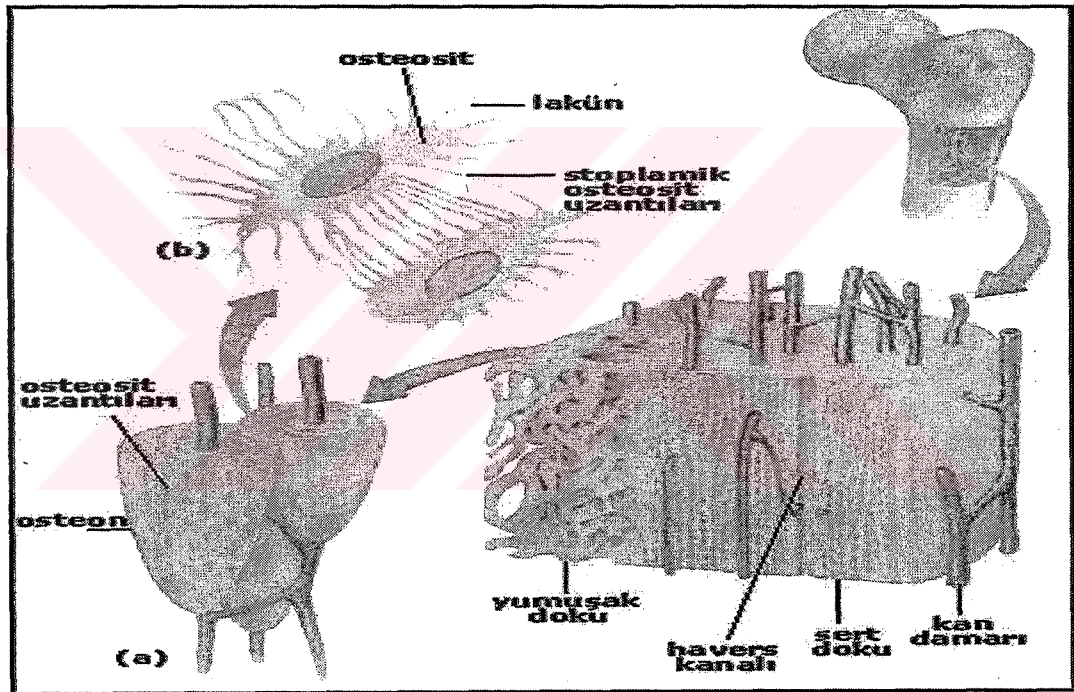
Şekil 2.4.5. Kemik dokusundaki kalsiyum kaynağı süt vb.

Kalsiyum, vücutta çevreden toplanan uyarıların sinirlere ulaşmasını sağlar. Kalsiyum olmadan uyarılar sinirlere ulaşamaz. Bu da insanın tamamen felç olması ve iç organlarının çalışmaması

anlamına gelir. Kalsiyumun bir diğer görevi vücutta bir yer kesildiğinde, kısa bir süre sonra kesik olan bölgede kanı pıhtılaştırır ve kanamayı durdurur.

2.4.4. Kemik Hücrelerinin Görevi

Kemiklerin yenilenmesini sağlayan kemik yapıcı Osteoblast hücreleri, proteini minerallerle sertleştirerek sürekli olarak kemiklerin yenilenmesini sağlar. Osteoklast adı verilen bir başka kemik hücresi ise kan ve kemik dokuları arasında besin alışverişini sağlayıp, kemik içindeki atıkların dışarıya çıkarılmasında rol alır. Şekil 2.4.6'da kemik hücreleri görülmektedir (Sobotta at al., 1980).



Şekil 2.4.6. Kemik hücrelerine ait görüntüler a) osteon b) osteosit

Osteoklastların bir diğer görevi de kemiğin iç yüzeyinde, kemik iliği boşluğunda ve gözenekli kemik dokusundaki boşluklarda yıkıma yol açarak, kemiğin biçiminin ve boyunun değişmesini ve giderek erişkin boyutlara varmasını sağlamaktır. Bir yandan da dış yüzeylerde etkinlik göstererek kemik yüzeyindeki çıkıntıların küçülmesini sağlar. Böylece gövdenin kalınlığının her bölgede aynı kalması sağlanır. Osteoklastların kemikte yaptığı yıkım sırasında osteoblast hücreleri de boş durmaz ve iskeleti oluşturmak üzere yeni kemik yapmaya başlar. Çocukluk döneminde osteoblastların işi daha

ağırdır, çünkü büyüme oldukça hızlı olduğundan kemik yapımı yıkımdan daha fazla olmalıdır. Ancak iskelet belli bir olgunluk düzeyine eriştikten sonra yapım ve yıkım süreçleri birbirlerini dengelemeye başlar. Bu dengeyle yalnızca kemiğin biçimi ve boyutları değişmez, aynı anda kanda ve dokular arası sıvıdaki kalsiyum oranı da ayarlanmış olur. Kalsiyum oranının belli bir dengede sabit tutulabilmesi için kemikte üretim yapan osteoklast ve osteoblast hücreleri öylesine dengeli bir şekilde çalışırlar ki, osteoblast üretim yaparken, osteoklast fazla üretimi engellemek için tam tersi işlem yapar. Birbirleriyle olan haberleşmeleri mükemmeldir. Hiçbir zaman denge bozulmaz ve bu sayede yeterli miktarda kalsiyum her zaman için kemikte bulunur.

2.4.5. Hidroksiapatitin biyouyumluluğu

Hidroksiapatit'in en önemli özellikleri arasında bir biyomalzeme olarak mükemmel biyolojik uyumluluğu önde gelir. HA, sert dokularla direk kimyasal bağ kurar. HA partikülleri'nin yada gözenekli blokların kemiğe yerleştirilmesinde; yeni doku, 4-8 haftada şekillenir (Bajpai at al., 1985). Kompozitin yerleştirilmesi ve sertleştirilmesi, su ilavesi ile yapılır. Hidroksiapatit'in gözenekli yapısı; hücrelerin, gözeneklerin içine doğru büyümesinden dolayı, dokuların implant'a nüfuz etmesini sağlar. Ayrıca hidroksiapatit'in yapısındaki gözenekler, bir kanallar sistemi gibi davranıp, kemik yapıya kanın ve diğer önemli vücut sıvılarının ulaşmasını sağlar. Hidroksiapatit'in emilimi yılda % 5-10 hızıyla gerçekleşir. Yapılan deneylerde HA implantların, öncelikle fibrovasküler doku ile kaplandığı ve zamanla bu dokudaki olgun lamellerin, kemiğe dönüştüğü tespit edilmiştir (Yetkin, 2001). Hidroksiapatit'in osteokondüktif özellikleri de implantların kemiğe sıkı yapışmasına ortam ve olanak sağlar. Ayrıca hidroksiapatit'in lokal büyüme faktörlerine, özellikle kemik proteinlerine karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğilimi olduğu saptanmıştır (Bajpai, 1990). Hidroksiapatitin non-toksik (Capello at al, 1997) özelliklere sahip olması sayesinde meydana gelebilecek vücut reaksiyonları minimumdur.

2.4.6. Hidroksiapatitin Üretim yöntemleri

Hidroksiapatit ilk kez Hayek at al., (1963) tarafından kimyasal çöktürme yöntemi kullanılarak sentezlenmiş olup, daha sonra, su-bazlı kalsiyum ve fosfat tuzları içeren çözeltilerden kimyasal çöktürme veya asit-baz titrasyonu gibi yöntemlerle elde edilebilmektedir (Taş, 2000). Üretim yöntemi, biyoseramiğin sert doku değişimi yada doku ve protezlerin birleştirilmesinde kullanılacak olmasına göre farklılık gösterir. Sert doku yer değişimlerinde, çevre dokuların protezlere nüfuzu ve

tutturulması için belirli oranda gözenekli olması istense de, gerekli olan en önemli özellik mukavemettir. Fakat protezin mukavemetinin, çevre kemik dokusunun mukavemetinden çok fazla olması, gerilme yığılması (stress shielding) denilen probleme neden olur. Biyoseramik malzemelerin mukavemeti, tamamen yoğunluğuyla doğru orantılıdır. Eğer bir biyoseramiğin mukavemetinin artması isteniyorsa, yoğunluk artırıcı işlemlerden geçirilmelidir. Doku ve implant birleşimlerinde; gözeneklilik, dokunun gelişimi ve biyoseramiğin implant ile birleşmesi açısından önemlidir. Gözenekli malzemeler, yüksek alan/hacim oranına sahiptirler, bu da biouygunluğu sağlar. (Taş at al., 1998), (Engin at al., 1998) ve (Oktar, 2002) gözenekli kalsiyum fosfat seramiklerin üretilmesi üzerine çeşitli çalışmalar yapmıştır. Gözenekli seramik implantların en büyük avantajı; kemik, seramik malzemenin gözenekleri içerisinde büyüdüğünde, oluşan ara yüzeyin mekanik açıdan yüksek kararlılığa sahip olmasıdır. Gözenekli implantlar, kemik oluşumu için yapı iskelesi olarak da kullanılırlar. Mercanların mikro yapısı, kontrollü gözenek büyüklüğüne sahip seramiklerin oluşturulması açısından en ideal malzeme olmaktadır. Gözenekli malzemeler, her zaman için yığın formlarında daha zayıftır ve artan gözenekliliğe bağlı olarak, malzemenin dayanımı daha da azalmaktadır. Gözenekler dokuların iç büyümesinde izin verirler. Dolayısıyla protezin desteklenme ve korunması sağlanır. Ayrıca, gözenekler bir kanal sistemi gibi davranarak, kemik içerisine kan ve diğer vücut sıvılarının ulaşımını sağlarlar. Fakat gözenekliliğin fazla olması mukavemeti düşürdüğünden optimum bir oran kullanılmalıdır. Gözenekli biyoseramik üretiminde yaygın olarak, katılaştırıcı birleştirme ve damlatmalı döküm olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır. Doku birleştirmelerinde sık kullanılan bu yöntemlerin dışında, polimerik sünger metodu, köpük metodu, organik katık ekleme, jel ve kayma döküm, direkt konsolidasyon ve hidroliz yardımcı katılaştırma gibi yöntemlerde kullanılmaktadır. Taş (1998-2000), Kalsiyum hidroksiapatiti ($HA:Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), nano-boyutlarda, yüksek kimyasal homojenlik ve saflıkta seramik tozlar olarak, kalsiyum nitrat ve di-amonyum hidrojen fosfat tuzlarının, özgün bir kompozisyona sahip "sentetik vücut sıvısı (SVS)" çözeltilerinde uygun oranlarda çözülmesi ile başlanarak, insan vücudu sıcaklığı olan $37^{\circ}C$ 'de ve yine insan vücudu pH değeri olan 7.4'te, biyomimetik koşullarda yürütülen özgün bir kimyasal sentez yöntemi ile elde etmiştir. (Weng at al., 1997), hidroksiapatit üretmek için, bir ethylene glycol çözeltisi, $Ca(OAC)_2 \cdot xH_2O$ ve bir butanol çözeltisi, P_2O_5 , kullanmıştır. İşlem sırasında kullanılan, acetic acid ($HOAC$) ve ammonium nitrate (NH_4NO_3), stabilizer ve oxidizer olarak görev yapmıştır. Bu yöntem ile elde edilen hidroksiapatit'i, kaplamaların hazırlanması uygulamasında, potansiyel olarak tanımlanmaktadır. (Taş, 2001) HA seramiklerinin elyafar ile güçlendirilmesi sonucunda kırılma tokluklarının artırılması için hidroksiapatit elyafarını, ergitilmiş tuz sentezi (ETS) yöntemini kullanarak ilk kez üretmiştir.

2.4.7. Hidroksiapatitin Klinik Uygulamaları

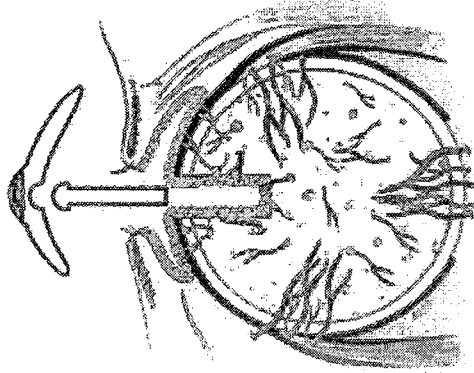
Kemik greftleri (yama, ek), iyi huylu kemik tümörlerinde standart cerrahi prosedürlerden biridir. Kemik tümörlerinde yeniden yapılandırma işlemlerinde; insan, hayvan kaynaklı ve biyolojik esaslı olmayan malzemeler kullanılır. Bu uygulamada kullanılacak malzemenin, kolay üretilip elde edilebilen ve biyouygunluğu yüksek bir malzeme olması gereklidir.

Toksik (zehir etkisi) olmamaları nedeniyle vücudu en alt düzeyde olumsuz etkileyen ve kemik grefti olarak kullanımlarda avantaj olarak sayılabilecek kimyasal ve fiziksel özelliklerin yanında, biyouyumlu oldukları için klinikte en çok kullanılan seramikler; Hidroksiapatit (HA) ve Trikalsiyum fosfat (TCP) veya bunların kompozitlerini içeren kalsiyum fosfat seramiklerdir. TCP, klasik hızlı rezorbe olan Ca-P seramiğidir. Blok TCP'nin porları küçük ve arasındaki bağlantılar tam olmadığı için malzeme tümüyle rezorbe olmadan kemik ingrowthu gerçekleşemez. Bu nedenle blok TCP iyi bir greft (yama) malzemesi değildir. HA, yavaş rezorbe (emilmek-yokolmak) olan klasik Ca-P seramiğidir. Blok HA in-vivo olarak stabildir ve yılda % 5-10 oranında rezorbe olur. Blok HA fibrovasküler (lifli ve damarsal) doku tarafından invaze (içine almak-yayınmak) olur ve daha sonradan matür (olgun) lameller kemiğe dönüşür (Yetkin, 2001).

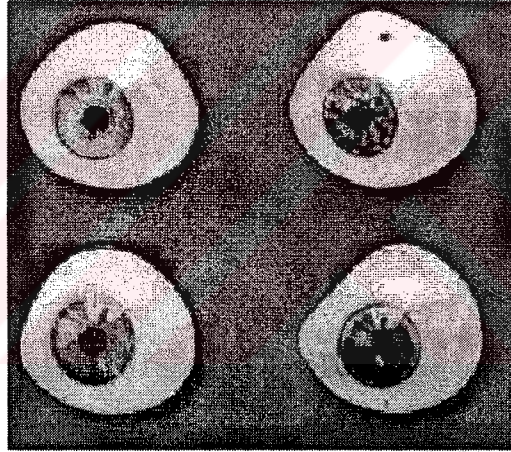
Hidroksiapatitin biyouygunluğu, (Bajpai at al., 1985) ve (Piattelli at al., 1994). tarafından deneylerle kanıtlanmıştır Bu deneylere dayanarak hidroksiapatit 1983 yılından itibaren kullanılmaktadır. Bu uygulamada kullanılan hidroksiapatit, 0.4–6 cm boyutlarında gözenekli bloklar halindedir. Bu bloklar %55–70 oranında gözenekliliğe sahip olup, bu gözeneklerin boyu 200-300 µm civarındadır. Bu bloklar, 1100–1200°C'de kurutulmuştur. Ve yaklaşık 15MPa'lık sıkıştırma mukavemetine sahiptirler. Uygulanacak bölgenin durumuna göre farklı boyutlarda bloklar kullanılır. Bu bloklar ameliyattan önce gaz-sterilize yöntemine tabi tutulurlar. Hidroksiapatit blok ve granülleri, yığıma yoluyla kemikteki boşluklara doldurulur. Yığıma işlemi sonrasında granüllerin saçılmasını önlemek için bölgeye fibrin yapıştırıcı eklenir. Bu uygulamadaki en dikkat edilen özellik, kemik ile sıkı bir yapı oluşmasıdır (Wise, 2000).

Hidroksiapatit'in bir diğer kullanım alanı ise, Şekil 2.4.7'da görülen oküler implant uygulamasıdır (Jordan at al., 2000). Biyouygunluk ve toksik olmama gibi özellikler, hidroksiapatit'i oküler implant uygulaması için ideal bir biyomalzeme yapmaktadır. Bu implantlarda kullanılan hidroksiapatit, 500 µm çapında, birbiriyle bağlantılı gözeneklere sahiptir. Bu gözenekler, implant'a dokuların iç büyüme

gerçekleştirmesini ve dolayısıyla implant'ın göz boşluğuna tutunmasını sağlar. Şekil 2.4.8'de çeşitli türde yapay gözler görülmektedir (www.bioeye).



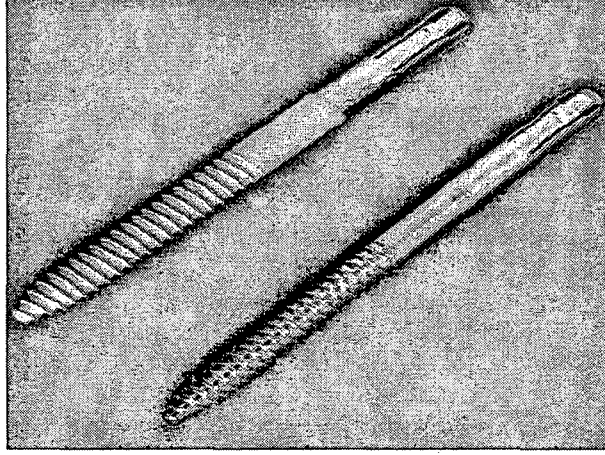
Şekil 2.4.7. Hidroksiapatit oküler implant uygulanması



Şekil 2.4.8. Çeşitli türde yapay gözler

Şekil 2.4.9.'da görülen bağlantı vidalarının (pedicle screws) HA ile kaplanması, gevşeme riskini azaltarak, vidaların daha iyi bağlanmasını sağlamıştır. Çoğu uygulamada vidanın bir kısmını HA kaplama yeterli iken, kemik erimesi olan hastalarda ve tümör ameliyatı gibi belirli durumlarda tam kaplama daha iyi tutunma sağlayabilir (Sanden at al., 2002). 1987 yılında yapay göz ve orta kulak implant uygulamalarında kullanılan ve başarılı olunan hidroksiapatit, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onay verilince, ticari olarak piyasaya çıkmış ve çok satılmıştır (<http://www.azom.com/Details.asp?ArticleID=1718>). Şekil 2.4.10.'da orta kulak implantına ait bir

uygulama görülmektedir. Hidroksiapatiti, plastik cerrahidede; Yanak, alt ve üst çene, burun, alın gibi yüz bölgesine ait kısımların rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır (www.dermnetnz).



Şekil 2.4.9. HA ile kaplanmış bağlantı vidaları (pedicle screws)



Şekil 2.4.10. Orta kulak implantına ait bir uygulama

2.4.8. Hidroksiapatitin Metalik Biyomalzemeler Üzerine Kaplama Olarak Kullanılması

Kalça eklem protezlerindeki gibi metal implantlar üzerine kaplama, hidroksiapatitin en önemli uygulamalarından biridir. PMMA'nın kullanımında oluşan komplikasyondan kaçınmak için bir fiksasyon (sabitlenme) aracı olarak femur (büyük bacak kemiği) protezlerinde ve kapsüllerinde geniş bir şekilde kullanılmaktadır (Willert at al., 1990). Bir araştırmada; 8 yıllık takip sonucunda 324 implantta (1 vak'ada gevşeme görülmüş) %3'lük bir femoral gözden geçirme rapor edilmiştir

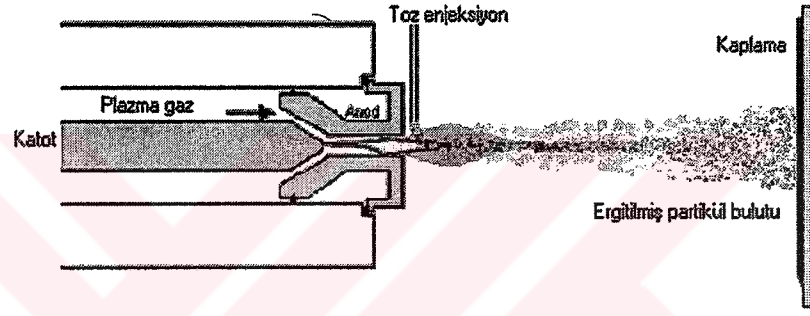
(Capello at al., 1998). Benzer sonuçlar (Geesink at al., 1997) tarafından rapor edilmiştir (118 kalça protezi 8 yıl takip edilmiş ve %98'lik bir başarı elde edilmiştir). Bu çalışmalarda, implant üzerinde kemik iç büyümesinin arttığı sonucuna varılmıştır. Kaplamadan iyi bir sonuç almak için, kaplama kalınlığı, malzemenin kimyasal kompozisyonu ve metalin yüzey pürüzlülüğü anahtar faktördür (Hamadouche, at al., 2000). Metal yüzeyine HA kaplama uygulaması, kimyasal bağlanma yolu ile kemik/implant sabitlemesi elde etmek için, metalik malzemelerin mekanik özellikleri ile hidroksiapatitin yüksek biyouygunluğu ve biyoaktifliğini birleştirmektir (Ward at al., 1996). Metalik biyomalzemelerin hidroksiapatit ile kaplanmasında; ince bir hidroksiapatit tabaka, metal üzerine uygulanarak biyoaktivite sağlanır. Hidroksiapatit kaplamalı metaller iyi sabitleme sağlasa da, hidroksiapatit ile metal arasındaki yapışma dayanımının düşüklüğü, hidroksiapatit tabakasının metal yüzeyinden kaybına neden olabilmektedir. Ayrıca, kaplama sırasında oluşacak yüksek sıcaklıkta, gerek kaplama gerekse de kaplanacak malzemede yapısal değişikliklere neden olmaktadır (Weng at al., 1999). Kaplamanın in-vivo stabilitesi; direkt olarak kristalinite ile ilgilidir. Kristalinite, kaplamadaki kristal HA yüzdesidir (Tong at al., 1995). Başarılı bir kaplama için malzeme ve kaplama yönteminin iyi seçilmesi gereklidir.

2.4.9. Hidroksiapatit Kaplamada Kullanılan Yöntemleri

- Plazma spray
- High velocity oxy fuel (HVOF) spray
- Sol-gel (Dip coating)
- Elektrokristalizasyon
- KrF excimer laser ablation
- Electrophoretic deposition
- Ion beam (sputtering)
- Blast coating
- Biomimetic (In situ)
- Electrochemical

2.4.9.1. Plazma Spray

Plazma spray tekniğinde; plazma tabancası'nın nozulunun içinde yanan elektrik ark tarafından plazma oluşturulmaktadır. Ark gazı, tabanca nozulundan geçtiği sırada; plazma, jetin içinde oluşmaktadır. Toz partikülleri ilk etapta eritilip, yapışma mukavemeti yüksek olan kaplamaları üretmek için yüksek hızda altlığa çarpmasını sağlamak amacıyla geliştirilen plazma jetine gönderilmektedir (Şekil 2.4.9.). Metal ve metal olmayan malzemeler bu sistemle püskürtülebilir. Plazma, tabancada belirli bölgede bulunduğu için, çalışma komponentleri soğuk kalmaktadır. Ayrıca, soğutmaya sağlamak için bakır esaslı soğutma sistemleri geliştirilmiştir (Çelik, 2004).



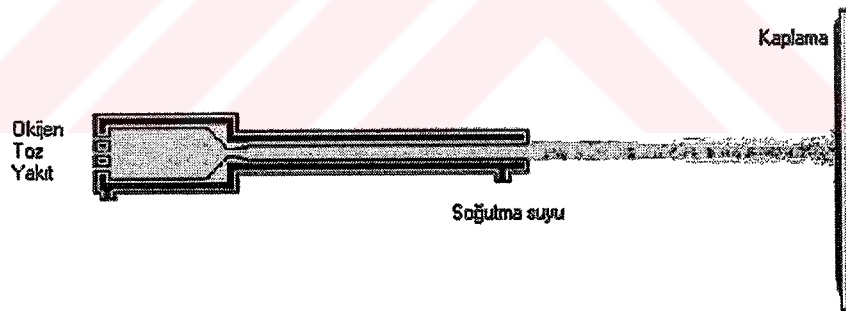
Şekil 2.4.11. Plazma spray tekniğinin şematik diyagramı

Uygulamada kullanılan bir çok hidroksiapatit kaplama yöntemlerinden en yaygın kullanılanı plazma spray yöntemidir. Plazma spray ile hidroksiapatit kaplama işlemini, Weng at al., (1999) şu şekilde açıklamaktadır: Yoğun HA partikülleri, 10000-30000 °C'de ki bir elektrik ark plazma gaz ortamına verilir. HA partikülleri, yüksek sıcaklık ortamından geçtiğinde, yüzeyleri kısmen erimiş olan partiküller, Ti veya Ti alaşımları üzerinde depolanır. HA partikülleri, böyle sıcak bir işlemde geçtiğinde; HA, farklı fazlara bozunur: Amorf Ca-P, α tri Ca-P, β tri Ca-P, tetra Ca-P ve CaO. Elde edilen HA kaplamaları, bu fazları içerir. Genellikle hidrotermal ve sinterleme işlemleri yapılır. Sinterleme; Amorf Ca-P'nin kristalleşmesine neden olur. Hidrotermal işlem ise (ACP) ve α , β (TCP)'nin , hidroksiapatite hidrolize olmasına neden olur. Ancak, sinterleme sıcaklığı 300°C'nin üzerinde ise, kaplamanın kalın olması (>50 μ m) nedeni ile kaplamanın adezyonunda ters etkiler gözlenir. Plazma spray yönteminde karşılaşılan en önemli sorunlardan biri, spreyleme işlemi sırasında malzemenin aşırı ısınma ve soğumaya maruz kalması sonucunda hidroksiapatitin biyolojik olarak emilebilen fazlara ayrışmasıdır (Pans at al., 1998). Bu fazlar, vücut sıvısında, hidroksiapatitten çok daha hızlı çözünürler. Oluşan fazlar: oksihidroksiapatit, tetrakalsiyum fosfat,

trikalsiyum fosfat, amorf kalsiyumfosfat ve kalsiyum oksittir. Hidroksiapatit fazını yeniden oluşturmak için ileri ısıtma işlemi uygulanır. Bu işlemler sonrasında elde edilecek kristalinite derecesi, kaplama kalınlığı ile artar. Ancak kaplama kalınlığının artması, kaplamanın titanyum yüzeye yapışmasını zayıflatır. Bu yüzden, plazma sprey ile kaplama prosesi; pahalı, üniform olmayan ve kimyasal olarak heterojen kaplama üreten bir süreçtir. (Lausmaa at al, 1990).

2.4.9.2. High Velocity Oxy-Fuel (HVOF)

Yüksek hız oksijen yakıt (High Velocity Oxy-Fuel, HVOF) prosesi, yüksek kaliteli metal, karbür, ve çeşitli spesifik kaplamaları üretmede geliştirilmiştir. Bu sistemle mühendislik uygulamalarda, tozların düz bir yörüngede püskürtülmesiyle kaplama işlemi yapılır. Şekil 2.4.10'da gösterildiği gibi, HVOF temel olarak alevle toz püskürtme prosesine benzemektedir. Fakat bu teknikte tozlar aşırı derecede yüksek hızlarda püskürtülmektedir. Ayrıca, bu teknikte yüksek basınçlı su soğutma sistemi ve uzun nozul vardır. Kerozen, asetilen, propilen, hidrojen ve oksijen yanma odasına beslenir ve yanma, püskürtme hızının artmasına neden olan nozulun olduğu yerde sıcak yüksek basınç alevi oluşturur. Tozlar HVOF yanma odasına aksel olarak bu esnada beslenir ve altlıkların yüzeyine kaplanır (Çelik, 2004).



Şekil 2.4.12. HVOF tekniğinin şematik diyagramı

2.4.9.3. Biomimetic (In Situ)

Sol-gel ile elde edilmiş TiO_2 kaplı veya alkali hidroksit çözelti ile muamele edilmiş titanyum veya paslanmaz çelik malzemeler, sentetik vücut sıvıları (sentetic body fluid-SBF) içine yatırılıp, "37 °C ve pH=7.4 koşullarında" belli bir süre bekletildikleri zaman, plakaların yüzeylerinde, kendiliğinden, kalınlığı 10 ile 100 μm arasında değişebilen bir yarı-amorf hidroksiapatit tabakası meydana gelir.

Titanyum alaşımı veya paslanmaz çelik plakaların yüzeyleri kabalaştırma amacı ile zımparalanır. Hidroksiapatit çekirdeklenmeye, zımparanın oluşturduğu keskin köşelerden başlar (Şimşek, 1997). İlık TiO₂ kaplama işlemi aşaması veya alkali hidroksit çözelti uygulaması, numunelerin yüzeyinde uygun bir katman oluşması için yapılır. Bu da SBF çözeltisinde HA gelişmesine neden olur. Alternatif bir metod; SBF'ye daldırma esnasında titanyuma yakın olarak bir CaO-SiO₂ plaka konulmasıdır. Cam plaka, işlenmemiş Ti malzemede bir HA oluşması için çekirdeklendirici kaynak olarak iş yapar (Abe at al., 1990). Biomimetic işlemler, titanyum malzemelerde HA kaplamaların gelişmesine olanak sağlar ve kaplama ile metal yüzeyi arasındaki adezyon dayanımı, yaklaşık 10 MPa civarında gerçekleşir (Weng at al., 1999).

Biyomimetik yöntemde SBF içinde bekletme süresinin uzun olması, çözeltinin belli periyotlar ile yenilenmesi ve kompleks çözelti hazırlanmasını bir dezavantaj olarak yorumlayan Li at al., (2002) NaH₂PO₄ kullanarak, yüksek kalsiyum ve fosfat iyon konsantrasyonu ile dengeli bir çözelti hazırlayıp, NaHCO₃ ekleyerek, çözeltiyi süperdoğgun kalsifikasyon çözeltisine dönüştürmüştür. NaHCO₃ ilavesi, çözeltinin PH değerini, yavaş ve düzgün bir şekilde yükseltmek içindir. İmmersiyondan 24 saat sonra numune yüzeyinde yaklaşık 40 µm kalınlığında üniform bir kaplama oluşmuştur. Bu biomimetic metodun, çok basit ve hızlı olmasının nedenleri;

1. NaHCO₃, çözeltinin PH değerini, düzenli bir şekilde yükseltir ve böylece çözelti içinde yüksek bir Ca⁺² süperdoğgunluğuna yol açar.
2. NaH₂PO₄ kullanımı, çözeltideki Ca iyon konsantrasyonunu artırır. Bu da yüksek bir kristal çekirdeklenme oranı ve hızlı bir kaplama işlemi ile sonuçlanır.
3. Kaplamanın kompozisyonu, basit bir şekilde CaCl₂ NaH₂PO₄ ve NaHCO₃ oranını değiştirerek ayarlanabilir.

2.4.9.4. Dip-coating Kaplama

Sol-jel esaslı "dip-coating" (daldırma-kaplama) yöntemi, metalik yüzeylere, seramik kaplanmasında alternatif ve ekonomik bir çözümdür. Bu yöntemde, kaplanması istenen seramik tozları, uygun viskozite değerine sahip bir suspansiyon içine alınır ve kaplanması istenen metal örnekler, kontrollü bir hızda bu suspansiyon içine batırılıp, çıkarılması ile gerçekleşir (Mavis vd., 2000). Metal plakalar, hidroksiapatit içeren suspansiyonlardan daldırma-kaplama yapıldıktan sonra, azot atmosferi altında 840°C'de 4 saat boyunca ısıtılırlar. Bu ısı işlem sonucunda, gözenekli mikroyapı

ortaya çıkmaktadır. Isıl işlem için seçilen 840°C, hidroksiapatit tozları için sinterlenme sıcaklığının oldukça altında olmakla beraber, kaplanmış olan tozlarda partiküller arası bağlanma aşamasının geçilmiş olduğu görülmektedir. Kalsiyum nitrattı hidrolize edilmiş fenildiklorafosfin ($C_6H_5PCl_2$) karışık bir aseton çözeltisi, hava kabarcıkları ile okside edilir. Çözelti, vizkoz hale geldiğinde, titanyum malzeme vizkoz çözelti içine daldırılır. Elde edilen yapı kurutulur ve arkasından vakum altında 1100°C'de kalsine edilir. Oluşan yapı gözenekli ve çok azda $CaTiO_3$ fazı içerir (Weng at al., 1999).

2.4.9.5. Elektrokristalizasyon

PH değeri yaklaşık 4 olan bir $Ca(NO_3)_2$ ve $NH_4H_2PO_4$ karışık çözeltisi, elektrolit olarak kullanılır. Kaplama işlemi; Doymuş bir kalonel elektrodun referans elektrodu ve 2 grafit çubuğunun da karşı elektrot olarak görev aldığı geleneksel bir elektrolit hücresinde gerçekleştirilir. Kaplanacak malzemeler, katot olarak kullanılır. Kaplama oluştuğunda, yüzeydeki HA'nın gelişmesi için; numuneler, 425°C' de buhar işlemine ve kalsinasyona tabi tutulurlar (Weng at al., 1999).

2.4.9.6. Sol-gel

Oksit film veya kaplama hazırlama metotları içinde başarılı uygulamaları olan bu metot da; $Ca(NO_3)_2$ ve P_2O_5 etanol çözeltisi, daldırma sıvısı olarak kullanıldığında, 500°C'de Ti6Al4V malzemelerde HA kaplamaları hazırlanabilmektedir. Bir miktar karbonat HA içeren Ha Kaplamaları, yoğun ve düz bir morfolojiye sahiptir. 750°C' de ilave bir uygulama HA'nın daha iyi gelişmesini sağlar. Ancak, kaplamada çatlaklar oluşur. Bu yöntem ile elde edilen yapışma dayanımı 14 MPa'ın üzerindedir (Weng at al., 1999).

2.4.9.7. Electrochemical

Elektrokimyasal yöntemde (Ban at al, 1993) tarafından saf titanyum katotları üzerine bir SBF solüsyonu içinde (pH=7.2 ve 22 °C) Ca-P kaplama uygulanmıştır. Ca-P kaplamaların ayrıca, katodik bir potansiyel yüklemenden sonra, katot üzerinde granüler çöktülerin oluştuğu ve ürünün Mg içeren amorf Ca-P (biyolojik apatit) olduğu, 400-1000 °C sıcaklık aralığında tavlanan amorf kaplamaların kristalin HA' nın yanı sıra CaO ve MgO fazlarını da içerdiği rapor edilmiştir. (Hu at al., 2002) bu

yöntemi kullanarak, Ti6Al4V implant üzerine HA/Polivinilasetat kaplama çalışmış ve polivinilasetatın biyoaktiviteyi artırmakla beraber yapışma dayanımında geliştirdiğini rapor etmişlerdir.

Bu bahsedilen metotlar kullanılarak hidroksiapatit (HA) kaplanmış titanyum ve alaşımlarının, uygulanmasında bir takım sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu sorunların başında, özellikle kaplama tabakasının metale yapışma dayanımının düşük olması nedeniyle zamanla kaplamanın metal yüzeyinden ayrılması gelmektedir. Bu ise implant uygulanan hastalara yeniden bir tıbbi operasyon yapılmasına yol açmaktadır. Bu metotlarda, yukarıda bahsedilen sorunun yanısıra şu dezavantajlar da sözkonusudur:

- Komplike hazırlık prosedürleri,
- Gerek ana malzemede (Ti6Al4V) gerekse de kaplama malzemesinde (HA) yapısal bozukluklara sebep olan yüksek sıcaklık uygulamaları,
- Kaplamalarda HA'nın yanı sıra istenmeyen fazlar oluşması,
- Karmaşık ekipmanlar,
- Maliyetin yüksek olması,
- Kaplama kalınlığına bağlı olarak yapışma dayanımı vb.

Bu olumsuzluklardan dolayı; metal yüzeyinde iyi (HA) kaplamaları oluşturacak, yüksek sıcaklık uygulanmayan, sadece basit ekipmanlar ve basit işlemlerin uygulandığı metotlar üzerine araştırmacılar yönelmiştir (Weng at al., 1999) ve (Li at al., 2002).

3. YAPAY BEDEN SIVISI (YBS) İÇİNDE HİDROKSİAPATİT (HA) KAPLAMA

Biyouyumlu ortamda (insan vücut sıcaklığı 37 °C ve pH=7.4 şartlarında) kimyasal çöktürme (in situ) metodu kullanılarak (YBS) içinde HA kaplama işlemi, YBS'nin hazırlanması, kimyasal işlem, ısıtma işlemi ve YBS içinde bekletme aşamalarından oluşmaktadır.

3.1. YBS'nin Hazırlanması

Yarı kararlı tampon çözelti olarak bilinen ve iyon konsantrasyonu açısından, insan kan plazmasına eşdeğer kimyasal yapıda olan yapay beden sıvısını, (Neuman at al., 1958), (Kokubo, 1990-1998), (Ohtsuki at al., 1992), (Li, at al., 1992-1994) ve (Taş at al., 1997-2000) çalışmıştır. (Taş, 2000) Kokubo'nun hazırlanmış olduğu YBS deki; HCO_3^- ve Cl^- değerlerinde değişiklik yaparak , kan plazmasındaki iyon konsantrasyonuna daha uygun YBS elde etmiştir. Tablo 3.1.'de insan kan plazması ve yapay beden sıvısının iyon konsantrasyonu görülmektedir.

Tablo 3.1. İnsan plazması ve YBS'nin iyon konsantrasyonu

İyon	Kokubo at al (mM)	Taş (mM)	İnsan Plazması (mM)
Na	142.0	142.0	142.0
Cl^-	147.8	125.0	103.0
HCO_3^-	4.2	27.0	27.0
K^+	5.0	5.0	5.0
Mg^{2+}	1.5	1.5	1.5
Ca^{2+}	2.5	2.5	2.5
HPO_4^{2-}	1.0	1.0	1.0
SO_4^{2-}	0.5	0.5	0.5

Yapay Beden Sıvısı (YBS); NaCl (sodyumklorür), NaHCO_3 (sodyumhidrokarbonat), KCl (potasyumklorür), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (disodyumhidrojenfosfat), $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (magnezyumklorür), Na_2SO_4 (sodyumsülfat), $(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$ (hidroksimetilaminometan), $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (kalsiyumklorür) ve HCl (hidrojenklorür) kullanılarak hazırlanmıştır. Tablo 3.2.'de (Taş, 2000) verilen kimyasal maddeler verilen sırada ve birer birer beher içinde 175 ml deiyonize suya katılarak çözülür. Ancak yaklaşık 10 ml Hazırlanan 1M HCl çözeltisinin 3.75 ml'si 6 no'lu madde katılmadan hemen önce çözeltiye eklenir. Aksi halde çözeltide bulanıklık oluşur. Geriye kalan HCl titrasyon boyunca çözeltiye katılır. 8 no'lu madde katıldıktan sonra çözelti sıcaklığı ortam sıcaklığından vücut sıcaklığı olan 37°C'ye

yükseltilir. Bu sıcaklıkta 1 M HCl ile pH=7.4 değerinde sabit tutulacak şekilde deiyonize su ile son hacim olan 250 ml'ye ulaşıncaya kadar seyreltme yapılarak (YBS) hazırlanmıştır.

Tablo 3.2. (YBS)'nin kimyasal yapısı

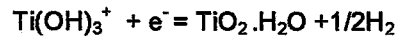
No	Kimyasal Madde	g / l	mg / 250 ml	Firma
1	NaCl	6.547	1.6368	Riedel
2	NaHCO ₃	2.268	0.5670	Riedel
3	KCl	0.378	0.0933	Merck
4	Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	0.178	0.0445	Merck
5	MgCl ₂ ·6 H ₂ O	0.305	0.0763	Merck
6	CaCl ₂ ·2 H ₂ O	0.368	0.0920	Merck
7	Na ₂ SO ₄	0.071	0.0178	Merck
8	(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂	6.057	1.5143	Merck

3.2. Apatit Oluşum Mekanizması

(Kokubo, 1998) Metal yüzeyinde apatit oluşum mekanizmasını şu şekilde açıklamaktadır: Titanyum metali, genellikle pasif bir titanyum oksid tabakası ile kaplı olduğundan dolayı kimyasal açıdan dayanıklıdır. Alkali sulu solüsyon içinde şu şekilde tepkimeye girer:

Öncelikle pasif titanyum tabaka, $TiO_2 + OH^- = HTiO_3^-$ tepkimesini verir.

Daha sonra $Ti + 3OH^- = Ti(OH)_3^+ + 4e^-$



Negatif yüklenen $HTiO_3^- \cdot nH_2O$, sodyum iyonlarını yapısı içine alır. Daha sonra yüzeyde apatit çekirdeklenmesini başlatacak, kimyasal ve ısı işlem süreci devreye girer. Kimyasal ve ısı işlemlerin, titanyum malzeme yüzeyinde apatit oluşumu ve kemiğe bağlanmasına etkisini, (Kim at al., 1997), (Nishio at al., 2000) ve (Fujiyoshi at al., 2001) farklı çalışmalarla incelemişlerdir.

3.2.1. Kimyasal İşlem

Metal yüzeyinde apatit oluşum mekanizmasından hareket ederek, Deney numunelerini, saf aseton ve damıtık su ile yıkandıktan sonra 5 M NaOH çözeltisi içinde, 60 °C sıcaklıkta 24 saat

tutulduğunda, sodyum titanat hidrojelili yapı oluşmaktadır (Kim at al., 1996), (Kokubo, 1998). Bu arada önce yüzeydeki alüminyumun çözünerek çözeltiliye geçmesi sonucunda, metal yüzeyinde alkali titanat hidrojelili oluşumu sağlanacaktır. 24 saat süren bu işlemin sonrasında kostik banyosundan alınan numuneler, damıtık su ile yıkanıp, etüvde, 40°C sıcaklıkta 24 saat olgunlaşmaya bırakılmıştır. Daha sonra ise ısı işlem safhasına geçilmiştir.

3.2.2. Isıl İşlem

Isıl işlem, numunenin sıcaklık kontrollü bir fırında, belirli bir hızda (5°C/min.) ısıtılarak, 600°C sıcaklık değerine çıkarılması ve orada 1 saat tutulması ve tekrar oda sıcaklığına soğutulması adımlarından oluşmaktadır. Isıl işlem sonucunda, yüzeyde bulunan sodyum titanat hidrojel'i, suyu alınmış ve stabil sodyum titanat'a ($\text{Na}_2\text{Ti}_5\text{O}_{11}$) ve rutile-anatase (TiO_2)'ye dönüşmüş olacaktır. Oluşan bu yapı, yüzeyde apatit çekirdeklenmesini tetikler (Kim at al., 1996), (Kokubo, 1998).

3.2.3. Yapay Beden Sıvısı İçinde Bekletme

Kimyasal ve ısı işleminden geçirilmiş numuneler, YBS içine daldırılarak, belirli aralıklarla çözeltilinin bir kısmı taze çözeltili ile yenilenmiştir. Böylece, metal yüzeyindeki Na-titanatlı yapıda bulunan Na^+ iyonlarının, YBS içinde bulunan H_3O^+ iyonları ile yer değiştirmesi sonrasında, apatit oluşumu için gerekli olan Ti-OH zemini oluşturmuş olur ki YBS içinde bulunan Ca^{2+} iyonları ile, PO_4^{3-} iyonlarının yüzeye bağlanabileceği aktif merkezlerin ortaya çıkması sağlanmıştır (Takadama, 2001). Metal yüzeyinde oluşan Ti-OH grupları, bir kalsiyum titanat oluşturmak sureti ile indirek olarak apatit çekirdeklenmesini başlatırlar. Kalsiyum titanatın oluşma mekanizması; negatif yüklü Ti-OH grupları ile pozitif yüklü Ca iyonlarının, elektrostatik etkileşimi ile açıklanmaktadır. (Tengvall at al., 1992) göre de Ti-OH gruplarından dolayı titanyum üzerinde Ca-P oluşması varsayılmaktadır ki bu, implantın kemik ile bağlanmasına (osseointegration) yol açmaktadır. Yüzeyde oluşan apatit, YBS içindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarını tükettiği için, çözeltili gūnaşırı yenilenmiştir. (Kokubo, 1998) ve (Tanahashi at al., 1994) 1YBS'lik çözeltilide apatitin çekirdeklenmeye başladığını, 1.5YBS'de ise geliştiğini ve kalınlığında arttığını rapor etmişlerdir. (Barrere at al., 2002). Yüksek konsantrasyonlu 5YBS'lik solüsyon içinde 24 saatten daha az sürede, metal yüzeyinde Ca-P kaplamanın mümkün olduğunu rapor etmişlerdir.

4. DENEYSEL ÇALIŞMA

4.1. İmplant Malzeme Seçimi

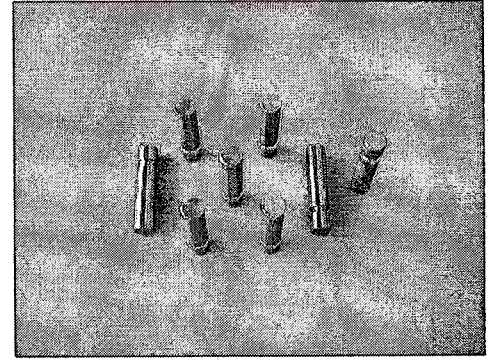
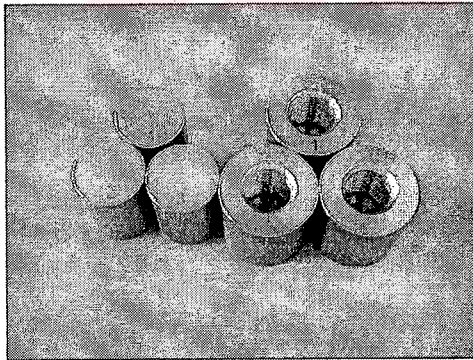
Kaplanacak malzeme seçiminde, implant yapımında yaygın olarak kullanılan Ti6Al4V tercih edilmiştir. Kimyasal kompozisyonu, Tablo 4.1.'de, mekanik özellikleri de Tablo 4.2.'de verilmiş olan metalik implant malzemedeki, (3x5x15)mm. dikdörtgen, (Ø5x20)mm silindirik, ve ASTM F 1044-99 ve F 1658-95 standartlarına uygun olarak (Ø19.05x25.4, Ø28.702x25.4)mm. boyutlarında hazırlanan ve Şekil 4.1.'de görülen deney numuneleri, implant malzeme üretimi yapan ve bu konudaki çalışmalara sürekli destek veren Hipokrat A.Ş. den temin edilmiştir.

Tablo 4.1. Kaplama yapılan ana malzeme numunesinin kimyasal kompozisyonu

Element	Ti	N	C	H	Fe	O	Al	V	Y	Diğ.
%	Kalanı	0.003	0.005	<.0005	0.1	0.09	6.21	3.87	<.001	<.3

Tablo4.2. Kullanılan malzemenin mekanik özellikleri

Malzeme	Akma Ger. (MPa)	Çekme Ger. (MPa)	% Uzama Oranı	% Büz. Oranı
Ti6Al4V	883	960	13	50



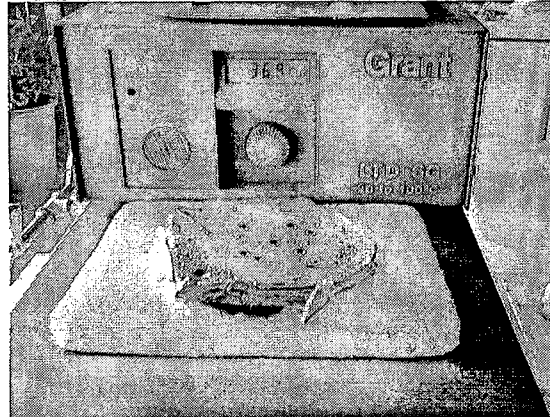
Şekil 4.1. Deneyde kullanılan Ti6Al4V metal numuneler

4.2. Yapay Beden Sıvısının Hazırlanması

Kaplama malzemesi olarak seçilen hidroksiapatit, yapay beden sıvısı (YBS) içinde kimyasal çöktürme ile oluşmaktadır. (YBS), Ege üniversitesi kimya mühendisliği bölümü laboratuvar olanakları kullanılarak, Şekil 4.2.'de görülen NaCl, NaHCO₃, KCl, Na₂HPO₄·2H₂O, MgCl₂·6H₂O, Na₂SO₄, (CH₂OH)₃CNH₂, CaCl₂·H₂O ve HCl'nin belli oranlardaki karışımından hazırlanmıştır. Tablo 3.2.'de verilen kimyasal maddeler, verilen sırada ve birer birer beher içinde 175 ml. deiyonize suya katılarak çözülür. Ancak yaklaşık 10 ml. hazırlanan 1M. HCl çözeltisinin 3,75 ml.'si 6 no'lu madde katılmadan hemen önce çözeltiliye eklenir. Aksi halde çözeltilide bulanıklık oluşur. Geriye kalan HCl, titrasyon boyunca çözeltiliye katılır. 8 no'lu madde katıldıktan sonra çözeltili sıcaklığı, ortam sıcaklığından vücut sıcaklığı olan 37°C'ye ulaşınca kadar, Şekil 4.3.'de görülen ısıtma-soğutmalı banyo içinde tutulmuştur. Bu sıcaklıkta 1 M HCl ile pH=7.4 değerinde sabit tutulacak şekilde deiyonize su ile son hacim olan 250 ml.'ye kadar seyreltme yapılarak (YBS) hazırlanmıştır.



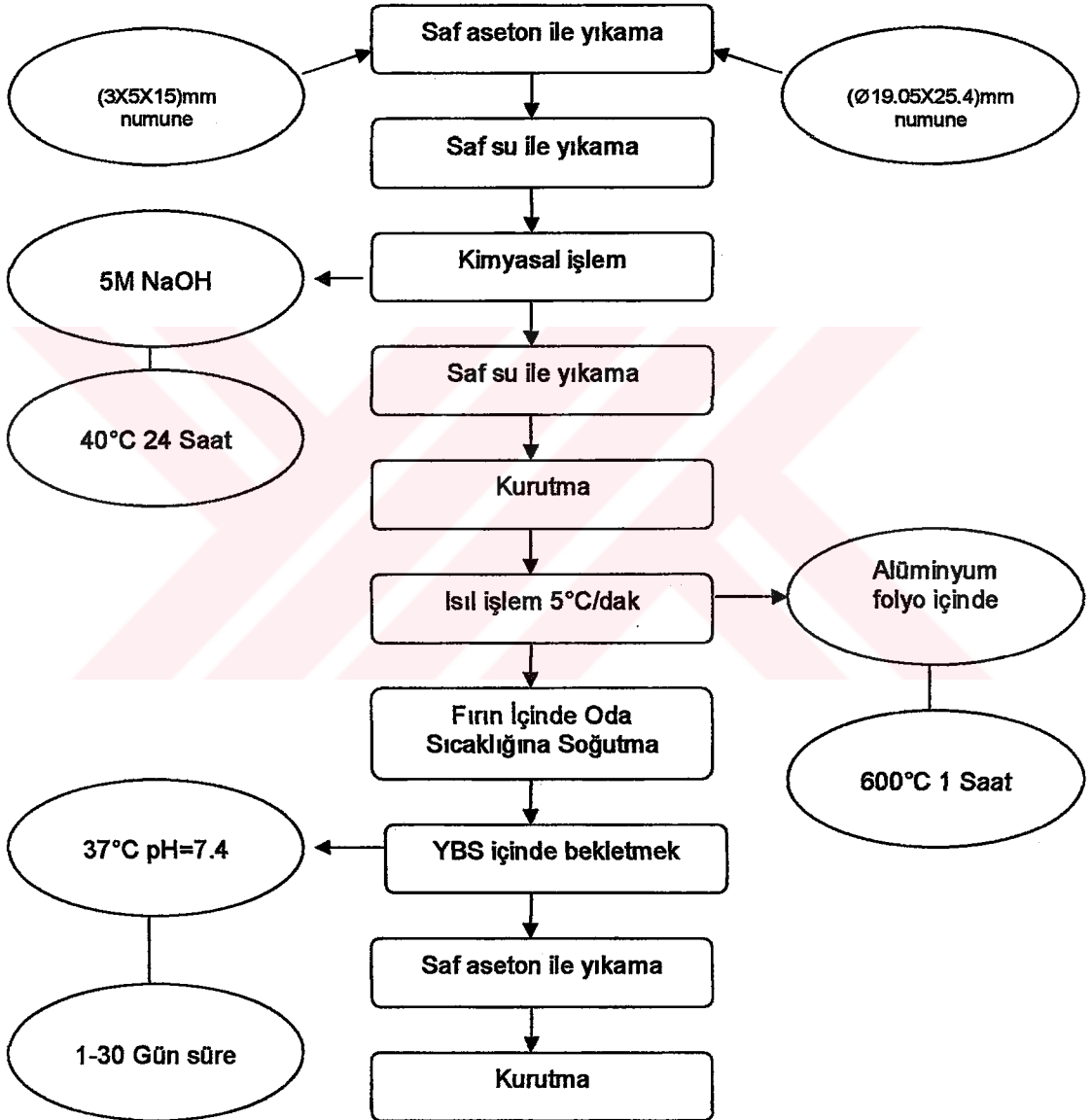
Şekil 4.2. (YBS)'de kullanılan kimyasallar



Şekil 4.3. Isıtma-soğutmalı banyo

4.3. Kaplama İşlemi

Metalik implant malzeme yüzeylerinin hidroksiapatit ile kaplanma işlemi, Şekil 4.4.'de ki iş akış şemasında görüldüğü gibi, üç aşamada gerçekleşmektedir.



Şekil 4.4. Kaplama işlemi akış şeması

4.3.1. Kimyasal İşlem

Yüzeyleri 400 gritlik zımpara ile aşındırıldığında, 0.30-0.60 µm'luk yüzey pürüzlülüğüne sahip deney numuneleri, saf aseton ve damıtık su ile yıkandıktan sonra, 5 M NaOH çözeltisi içinde, 60°C sıcaklıkta 24 saat tutulmuştur. Bu işlem sırasında, Şekil 4.5.'de görüldüğü gibi sodyum titanat hidrojel'li yapı oluşmaktadır. 24 saat süren bu işlemin sonrasında kostik banyosundan alınan numuneler, damıtık su ile yıkanıp, etüvde, 40°C sıcaklıkta 24 saat olgunlaşmaya bırakılmıştır. Daha sonra ise ısıtma işlemine geçilmiştir.

4.3.2. Isıl İşlem

Kimyasal işlem görmüş numuneler, sıcaklık kontrollü bir fırında, belirli bir hızda (5°C/dak.) ısıtılarak, 600°C sıcaklık değerine çıkarılmış ve bu sıcaklıkta 1 saat tutulmuştur. Daha sonra fırın içinde oda sıcaklığına ininceye kadar soğutma işlemine bırakılmıştır. Isıl işlem sonucunda, Şekil 4.5.'de görüldüğü gibi, yüzeyde bulunan sodyum titanat hidrojelini, suyu alınmış ve stabil sodyum titanat'a ($\text{Na}_2\text{Ti}_5\text{O}_{11}$), anatase ve rutile (TiO_2)'ye dönüştürmüştür.

4.3.3. Yapay Beden Sıvısı İçinde Bekletme

Kimyasal ve ısıtma işleminden geçirilmiş numuneler, YBS içine daldırılarak, 7-30 gün süre ile bu ortamda bekletilmiştir. Böylece, metal yüzeyindeki Na-titanat'lı yapıda bulunan Na^+ iyonlarının, YBS içinde bulunan H_3O^+ iyonları ile yer değiştirmesi sonrasında, apatit oluşumu için gerekli olan Ti-OH zemini oluşmuş olur ki metal yüzeyinde oluşan Ti-OH grupları, bir kalsiyum titanat oluşturmak sureti ile indirek olarak apatit çekirdeklenmesini başlatırlar. YBS içinde bulunan Ca^{2+} iyonları ile, PO_4^{3-} iyonlarının yüzeye bağlanabileceği aktif merkezlerin ortaya çıkması ile Şekil 4.5.'de görüldüğü gibi apatit oluşumu sağlanmıştır. Yüzeyde oluşan apatit, YBS içindeki kalsiyum ve fosfat iyonlarını tükettiği için, belirli aralıklarla; gün aşırı çözeltinin 1/3'ü, 4 günde bir çözeltinin tamamı, taze çözelti ile yenilenmiştir.

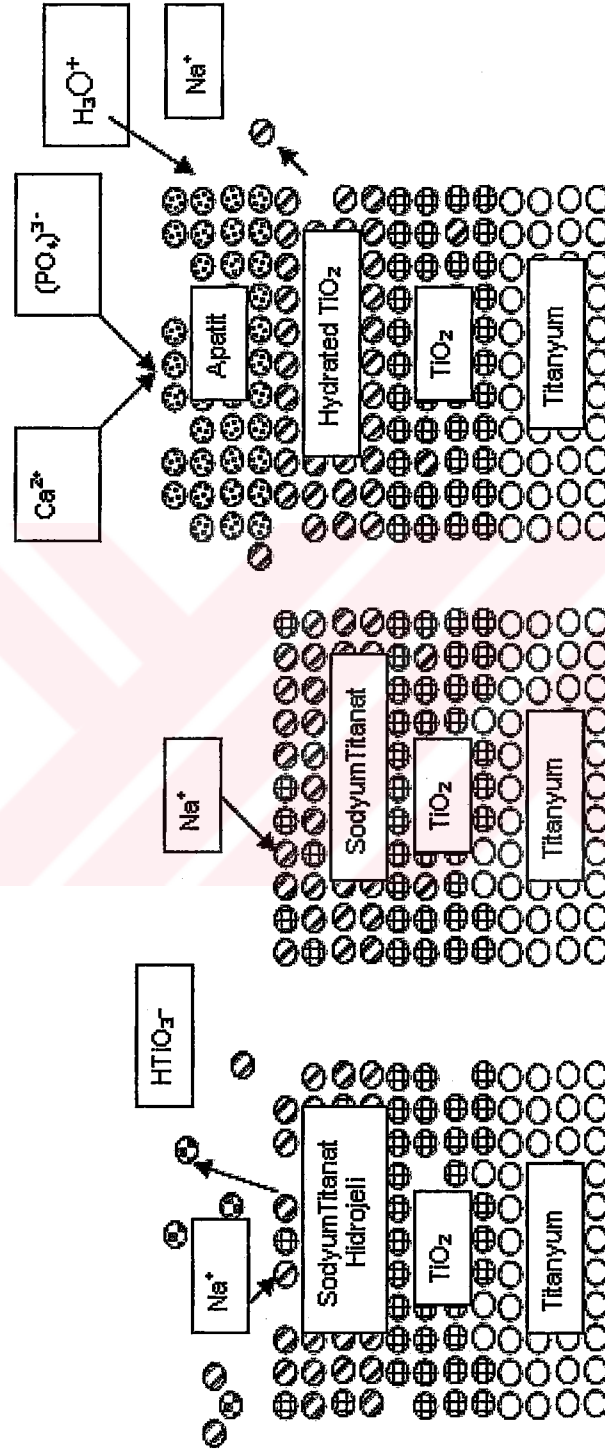
Bu işlemler sonrasında, 1YBS'lik çözelti içinde 4 gün bekletilen numuneler, hassas terazi ile tartıldıklarında, yaklaşık % 0.010-0.013 arasında bir ağırlık artışı ölçülmüştür. Bu numunelere ait

ışık mikroskobu görüntüleri Şekil 4.6.'da verilmiştir. Aynı şartlarda 30 gün bekletilen numune yüzeyinde, hidroksiapatit çekirdekleşmeye başlamış ve gelişmiştir.

Yüzeyde daha yoğun HA oluşumunu sağlamak için Tablo 3.2.'de verilen kimyasallar 1.5 kat hazırlanarak, 1.5 YBS'lik çözelti hazırlanmıştır. Bu şartlarda da numuneler, 30 gün süre ile bekletilmiş ve oluşan kaplamaya gerekli testler yapılmıştır.

Apatit oluşumunda çözelti içinde bekletme süresini düşürmek için, 5 YBS'lik çözelti hazırlama çalışmamız, her defasında çökmeden dolayı başarısızlıkla sonlanmıştır. Çökme sorunu, 3YBS'lik çözelti hazırlanarak aşılmıştır. Bu şartlarda da numuneler 30 gün süre ile bekletilip, gerekli testler yapılmıştır.





a) Kimyasal işlem
b) Isıl işlem
c) YBS içinde bekletme

Şekil 4.5. HA Kaplama işlemi aşamaları ve apatit oluşumu

4.4. Kaplama Kalınlığının Ölçümü

1, 1.5 ve 3 YBS'lik çözeltisi içinde 30 gün süre ile bekletilen (3X5X15)mm boyutlarındaki numuneler, bakalit içine alınmıştır. Yüzey, 400-1200'lük zımparalar ile parlatıldıktan sonra, elmas pasta ve keçe ile nihai parlatma işlemi yapılmıştır. Metal yüzeyinde oluşan inorganik Ca-P yapının zarar görmemesi için kimyasal dağlama yapılmadan, kalınlık ölçümü yapılmıştır. Yüzeydeki yapının gevrek olmasından dolayı, parlatma sırasında apatit parçalandığı için ölçüm sırasında zorluk yaşanmıştır. Elde edilen kalınlık değerleri Tablo 5.1.'de, ışık mikroskobundan alınan görüntü ise Şekil 5.2.'de verilmiştir.

4.5. Xrd Analizi

Kaplama yapılmamış, kimyasal ve ısı işlem uygulanmış ve farklı derişimlerdeki yapay beden sıvısı (YBS) çözeltisi içinde bekletilerek yüzeyi hidroksiapatit kaplanmış (\varnothing 19.05X25.4)mm boyutlarındaki Ti6Al4V deney numunelerinden, tel erezyon ile 1mm kalınlığında kesilen numuneler, analiz için kullanılmıştır. XRD analiz sonuçları, Şekil 5.3.-Şekil 5.8.'de verilmiştir.

4.6. Makroskobik İnceleme

Kaplama yapılmamış ve farklı derişimlerdeki yapay beden sıvısı (YBS) çözeltisi içinde bekletilerek yüzeyi hidroksiapatit kaplanmış Ti6Al4V deney numunelerinin makro görüntüleri, dijital fotoğraf makinesi kullanılarak alınmıştır. Görüntüler, Şekil 5.9. ve Şekil 5.10.'da verilmiştir.

4.7. Mikroskobik İnceleme

4.7.1. Işık Mikroskobu

HA kaplama öncesi uygulanan kimyasal ve ısı işlem görmüş deney numunesi ve HA kaplanmış numuneler, farklı büyütme ile ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Alınan görüntüler, Şekil 5.11.'de verilmiştir.

4.7.2. SEM (Scanning Electron Mikroskop)

Farklı derişimlerdeki yapay beden sıvısı (YBS) çözeltileri içinde bekletilerek yüzeyi hidroksiapatit kaplanmış ($\varnothing 19.05 \times 25.4$)mm boyutlarındaki Ti6Al4V deney numunelerinden, tel erezyon ile 1mm. Kalınlığında kesilen numuneler SEM için kullanılmıştır. SEM görüntüleri, Şekil 5.12.-Şekil 5.16.'da verilmiştir.

4.8. Mikrosertlik Ölçümü

(3x5x15)mm boyutlarındaki HA kaplanmış numuneler, bakalit içine alınmış ve yüzeyleri 400-1200'lük zımparalar ile parlatıldıktan sonra, elmas pasta ve keçe ile nihayi parlatma işlemine tabi tutulmuştur. Metal yüzeyinde oluşan inorganik Ca-P yapının zarar görmemesi için kimyasal dağlama yapılmadan, yüzeyden merkeze doğru sertlik ölçümü, "HVM Micro Hardness Tester Shimadzu" cihazı ile 15 saniye uygulanan 0.98 N'luk yük altında yapılmıştır. Yüzeydeki yapının gevrek olmasından dolayı, parlatma sırasında apatit parçalandığı için ölçüm sırasında zorluk yaşanmıştır. Elde edilen sertlik değerleri; hidroksiapatit kaplı yüzey, kaplama altı ve merkeze ait mikro sertlik değerleri Tablo 5.2.'de verilmiştir.

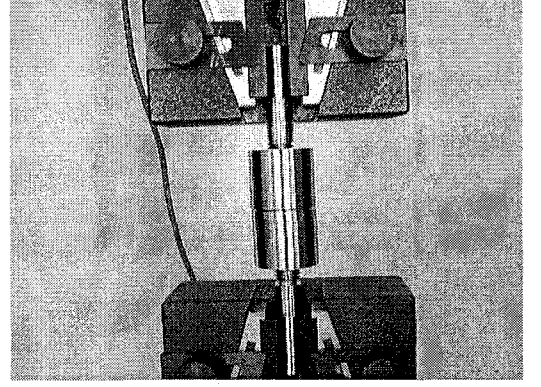
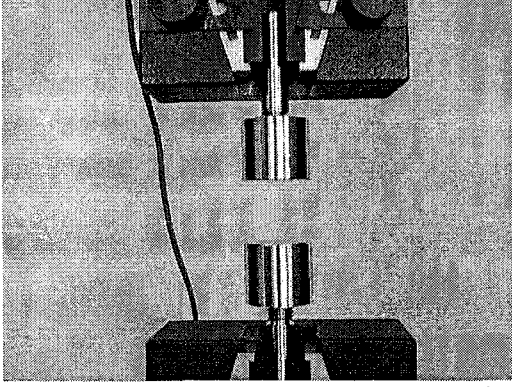
4.9. Yüzey Pürüzlülüğü Ölçümü

Kaplanmamış ve farklı derişimlerdeki yapay beden sıvısı (YBS) çözeltileri içinde bekletilerek yüzeyi hidroksiapatit kaplanmış ($\varnothing 19.05 \times 25.4$)mm boyutlarındaki Ti6Al4V deney numunelerine ait yüzey pürüzlülük değerleri, "Air Tronics Metrosurf Model 183" cihazı ile ölçülmüş ve alınan değerler, Tablo 5.3.'de verilmiştir.

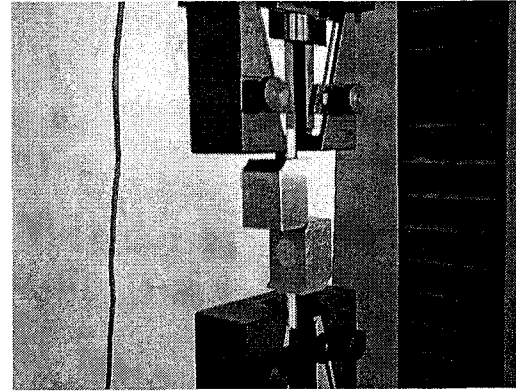
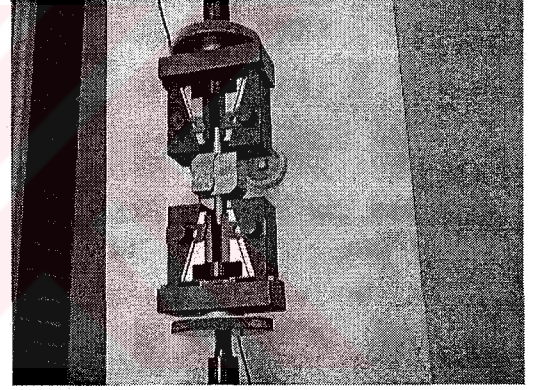
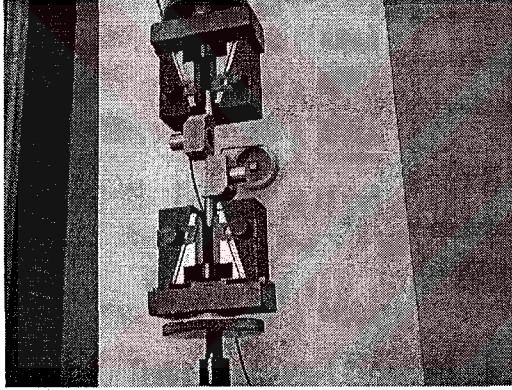
4.10. Yapışma Dayanımı (Çekme)

ASTM F1501-95 ve F 1147-99 standartlarına uygun olarak hazırlanan ve makro görüntüleri Şekil 5.10.'da verilen deney numunelerinin yüzeyinde oluşan hidroksiapatit tabakasının, ana malzemeye yapışma (çekme) dayanımı, AG-IS 100KN SHIMADZU marka çekme test cihazında, DEVCON 2Ton Epoxy (2500 psi) yapıştırıcı kullanılarak, 2.5 mm/dak hız ile Şekil 4.6.'da görülen

aparattar hazırlanılarak yapılmıştır. Bulunan değerler Tablo 5.4.'de ve Şekil 5.16.'da verilmiştir. Test sonrası, kopan yzeylerin, ışık mikroskobu ile alınan görüntüleri ise Şekil 5.17.'de verilmiştir.



Şekil 4.6. Çekme deneyi numune ve aparatı



Şekil 4.7. Kesme deneyi numune ve aparatı

4.11. Yapışma Dayanımı (Kesme)

ASTM F1044-99 ve F 1658-95 standartlarına uygun olarak hazırlanan ve makro görüntüleri Şekil 5.10.'da verilen deney numunelerinin yüzeyinde oluşan hidroksiapatit tabakasının, ana malzemeye yapışma (kesme) dayanımı, AG-IS 100KN SHIMADZU marka çekme test cihazında, DEVCON 2Ton Epoxy (2500 psi) yapıştırıcı kullanılarak, 1 mm/dak hız ile Şekil 4.7.'de görülen aparatlar hazırlanılarak yapılmıştır. Bulunan değerler, Tablo 5.5.'de ve Şekil 5.18.'de verilmiştir. Test sonrası, kopan yüzeylerin, ışık mikroskobu ile alınan görüntüleri ise Şekil 5.19.'da verilmiştir.

4.12. Scratch (Çizmek)

Hidroksiapatit kaplı deney numunesi üzerinde; kaplama tabakasının, yüzeye bağlanma direncini ölçmek için çizme işlemi, Shimadzu marka scratch test cihazı (iğnenin uç yarıçapı 15µm, yükleme hızı 1µm/s, çizme hızı 2µm/s) kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.20.'de verilmiştir.

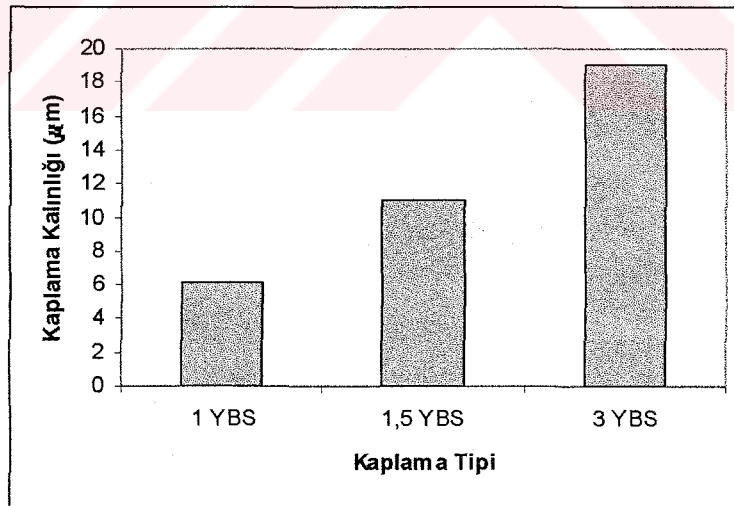
5. DENEY SONUÇLARI

5.1. Kaplama kalınlığı

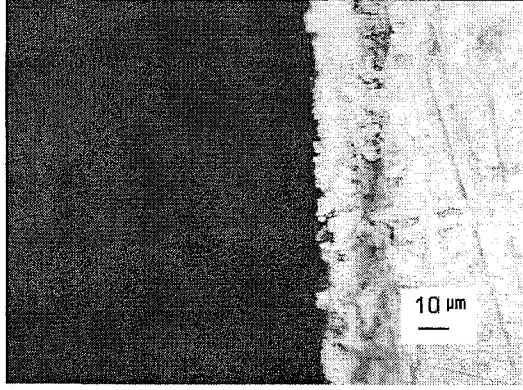
1, 1.5 ve 3 (YBS)'lik çözeltilerle yapılan kaplamalarda elde edilen kalınlık değerleri, optik mikroskopta Image Analyzer Lucia 4.1 kullanılarak ölçülmüştür. Hidroksiapatit kaplı yüzeylerin farklı yerlerinden elde edilen değerler, Tablo 5.1.'de ve ortalama kaplama kalınlığına ait grafikte Şekil 5.1.'de verilmiştir. Bakalit içine alınan numunenin, optik mikroskoptan alınan kaplama kalınlığı görüntüsü ise Şekil 5.2.'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Kaplama kalınlıkları

Çözelti Derişimi	1. ölçüm (μm)	2. ölçüm (μm)	3. ölçüm (μm)
1 YBS	6.78	6.28	6.45
1.5 YBS	8.93	11.07	8.76
3 YBS	19.13	17.85	16.43



Şekil 5.1. Kaplama kalınlığı-Kaplama tipi ile değişimi



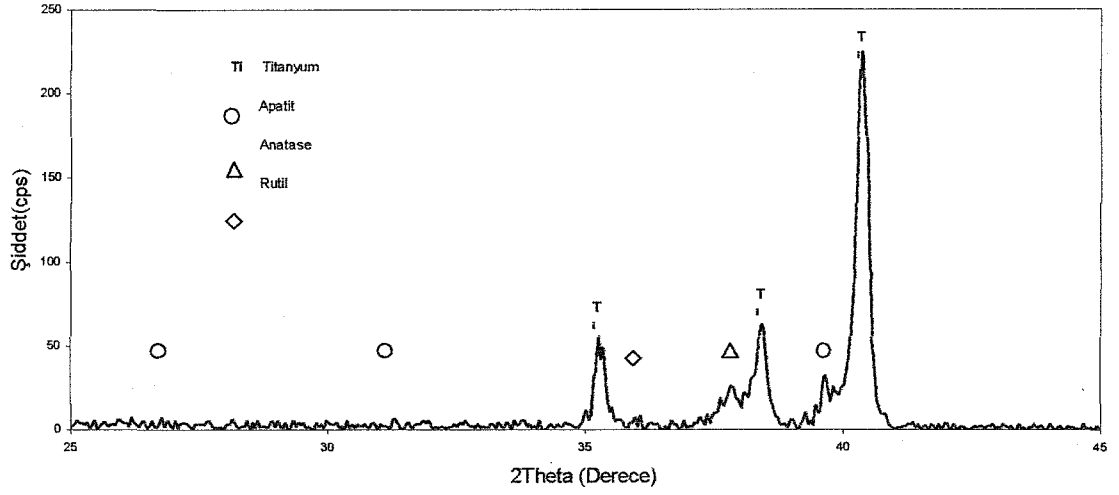
Şekil 5.2. Kaplama kalınlığı

5.2. XRD Analizi

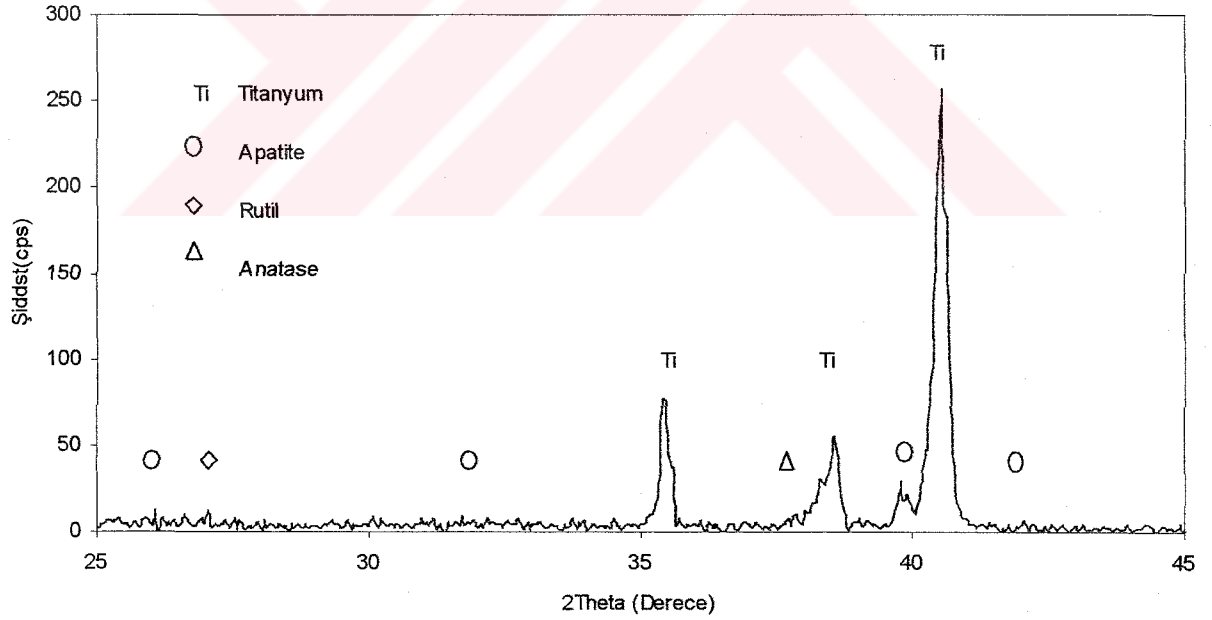
Kaplama yapılmamış, kimyasal ve ısıtıl işlem uygulanmış ve farklı derişimlerdeki yapay beden sıvısı (YBS) çözeltisi içinde bekletilen Ti6Al4V numunelerin yüzeyinde oluşan yapıların analizi, X-ray diffractometer (Philips X'pert pro) cihazında (Cu K α , $\lambda=1.5418$ Å) yapılmıştır. XRD analiz sonuçları, Şekil 5.3.-5.8.'de görüldüğü gibi tipik Titanyum kristalleri, (hkl-kafes parametreleri) (011) 40.26 piki, (010) 35.25 piki, (002) 38.47 piki ve (012) 53.20 pik noktalarında oluşmuştur.

Kimyasal ve ısıtıl işlem sonrası oluşan sodyum titanat ve titanyum oksitin rutil ve anatase fazlarına ait pik noktaları ise sırası ile TiO $_2$ rutil: 27.40, 35.98 ve 54.22, TiO $_2$ anatase: 25.26, 37.72 ve 48.10, Na $_2$ Ti $_5$ O $_{11}$: 24.28 ve 29.63, NaTiO $_2$: 41.18, 34.98 ve 36.18, Na $_2$ TiO $_3$: 40.50, 39.08 ve 34.04, Na $_{0.23}$ TiO $_2$: 39.40, 44.74, 32.98 ve 28.84 şeklinde oluşmuştur.

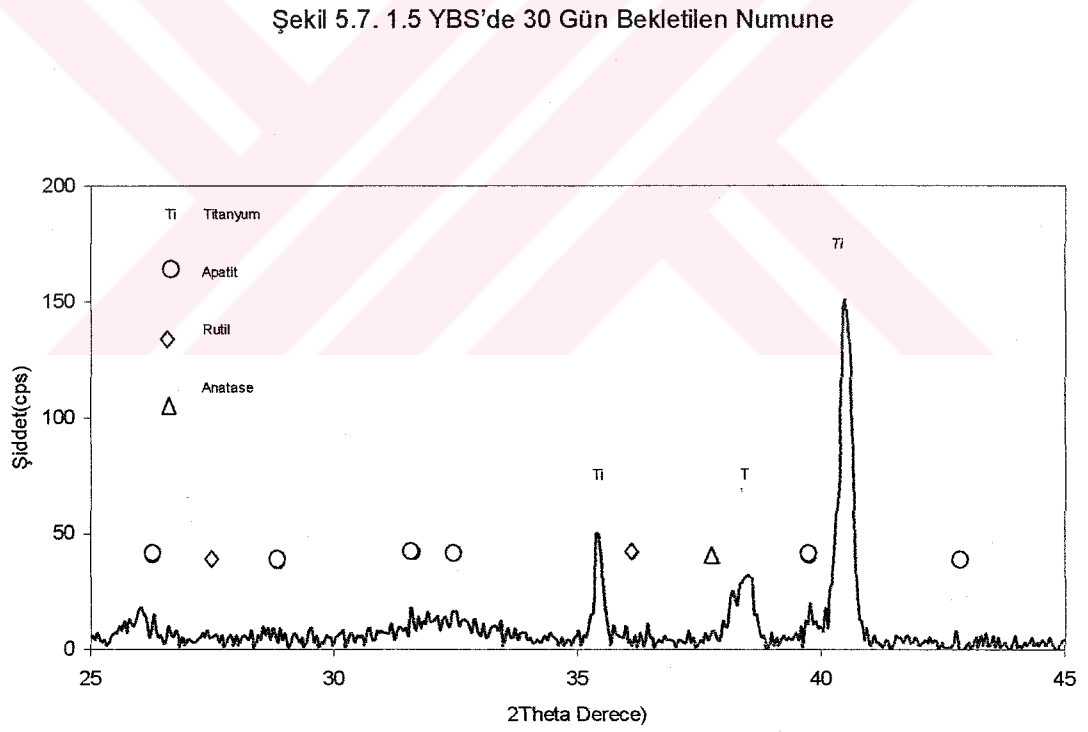
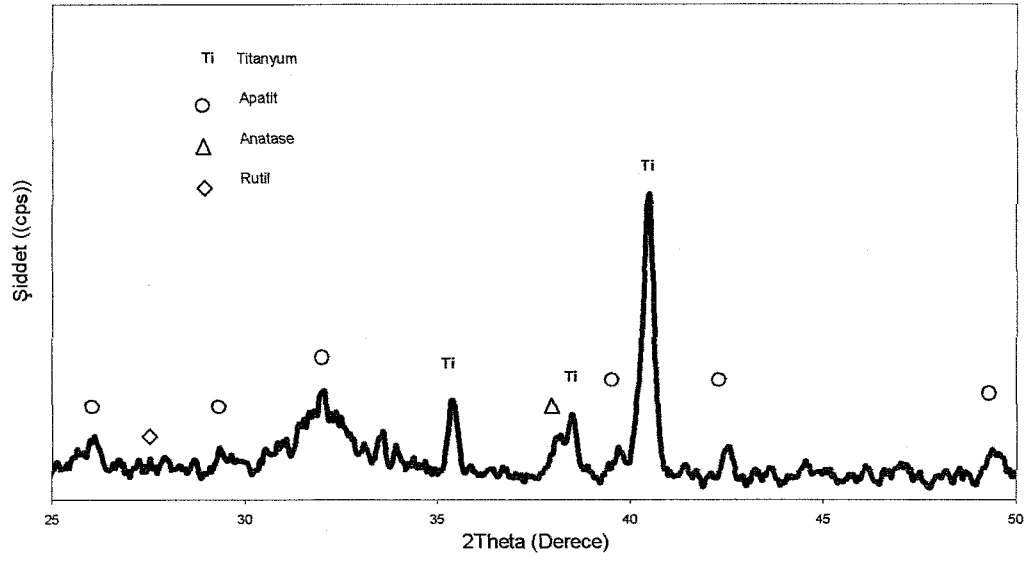
Kalsiyum fosfata (HA) ait kristaller ise sırası ile (002) 25.70 piki, (210) 29.32piki, (211) 32.14 piki, (310) 40.34 piki ve (113) 43.30 pik noktalarında oluşmuştur.



Şekil 5.5. 1 YBS'de 30 Gün Bekletilen Numune (4 günde bir değiştirilmiş)

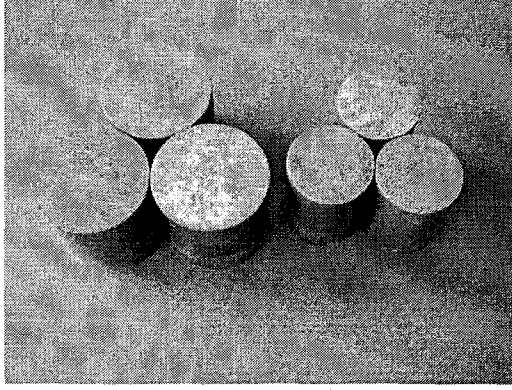


Şekil 5.6. 1 YBS'de 30 Gün Bekletilen Numune (gün aşırı değiştirilmiş)

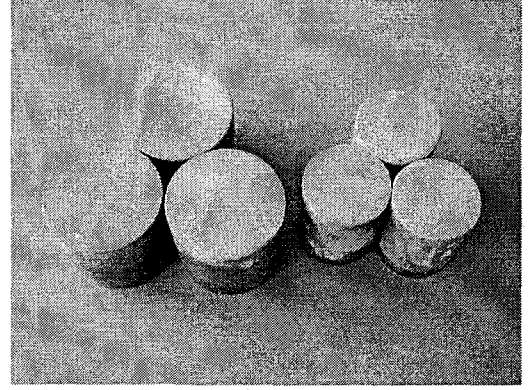


5.3. Makroskobik

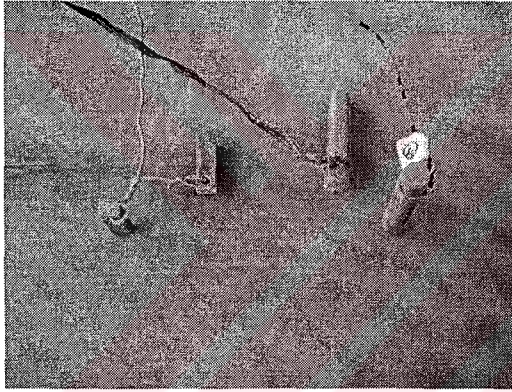
Farklı konsantrasyondaki YBS çözeltilerinde oluşan hidroksiapatit tabakasının dijital fotoğraf makinesi ile alınan makro görüntüleri, Şekil 5.9.'da verilmiştir.



a)



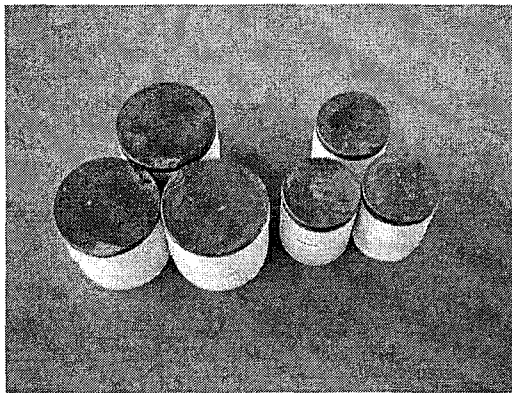
b)



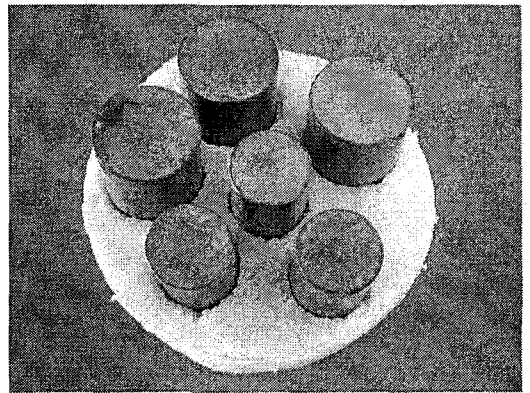
c)



d)



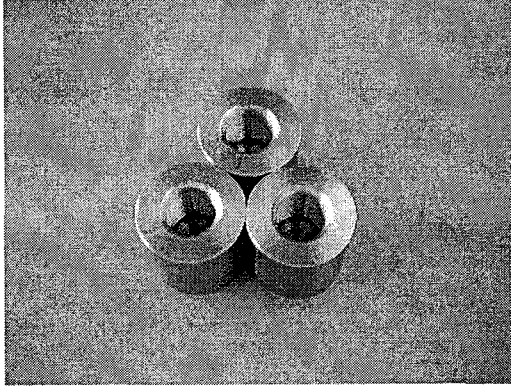
e)



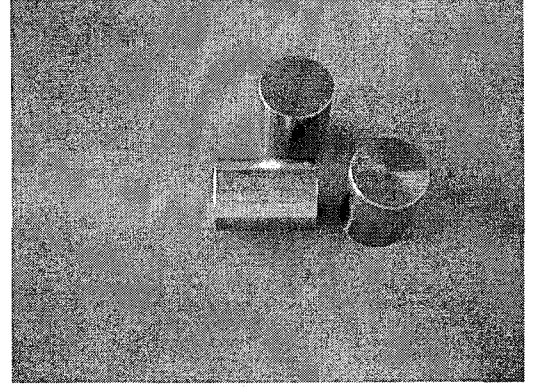
f)

Şekil 5.9. HA kaplanmış deney numuneleri a-c) 3YBS, b-d) 1.5 YBS, e) 1YBS, f) 1YBS 4gün

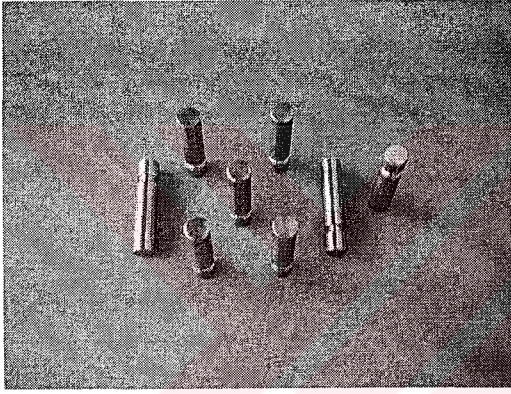
Deneylerde kullanılan farklı boyutlardaki Ti6Al4V alaşımlı numunelere ait makro görüntüler, Şekil 5.10.'da verilmiştir.



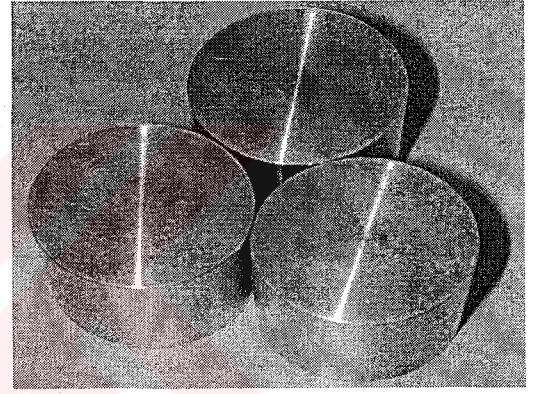
a)



b)



c)



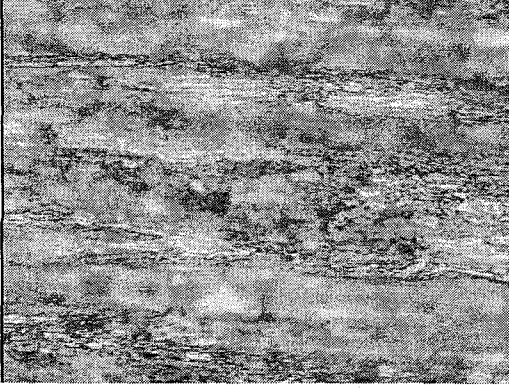
d)

Şekil 5.10. HA kaplanmamış deney numuneleri a) Çekme, b) Kesme, c) Kalınlık, d) Çekme

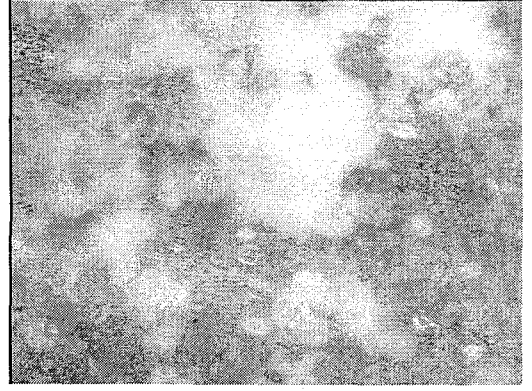
5.4. Mikroskopik

5.4.1. Işık mikroskobu

Deney numuneleri, Nikon marka optik mikroskop kullanılarak, farklı büyütme ile incelenmiştir. Alınan görüntüler, Şekil 5.11.'de verilmiştir. Deney numunelerine ait mikroskopik inceleme sonucunda elde edilen görüntülere bakıldığında ,kimyasal ve ısıl işlem görmüş yüzeylerde sodyum titanatlı yapı, 4, 12 ve 19 günlük kaplama yapılmış numune yüzeyinde ise hidroksiapatitin çekirdekleşmeye başladığı ve geliştiği görülmektedir.



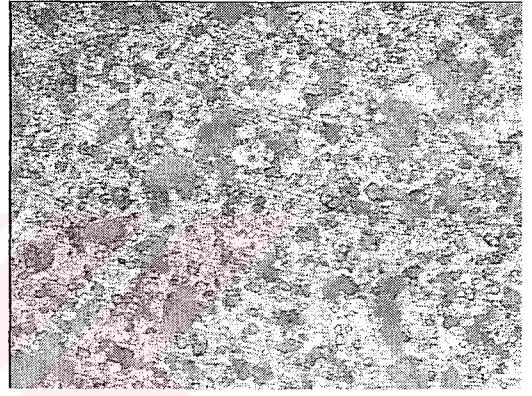
a) Kimyasal ve ısıtım işlem X50



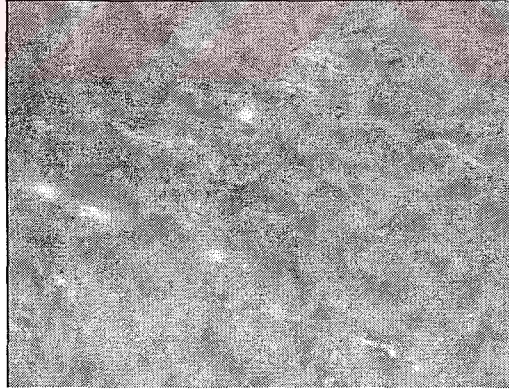
b) Ha Kaplanmış 4 Gün X50



c) 12 Gün X5



d) 19 Gün X10

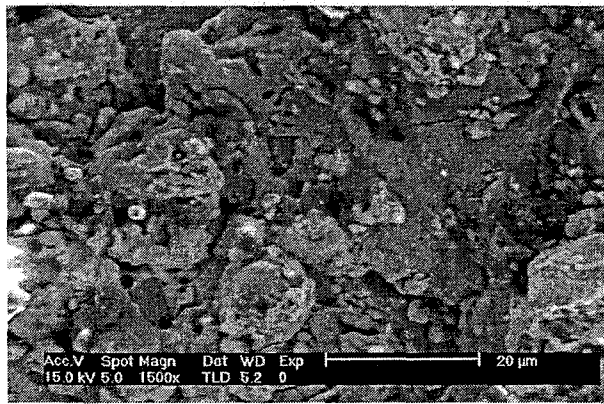
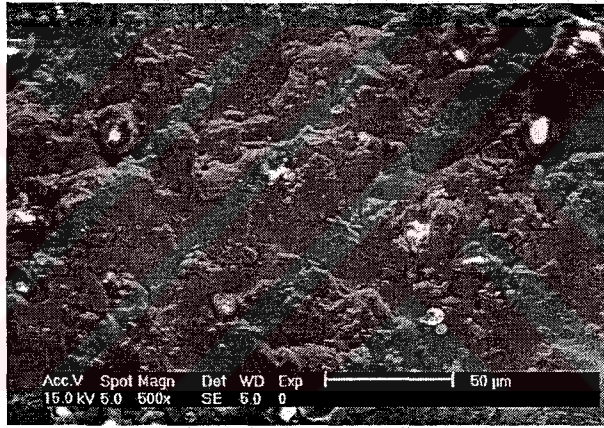
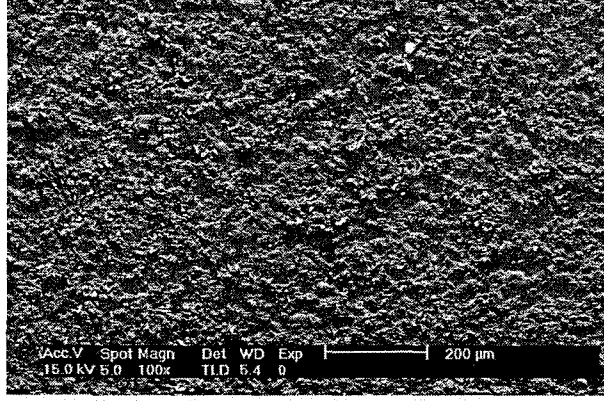


e) 19 Gn X100

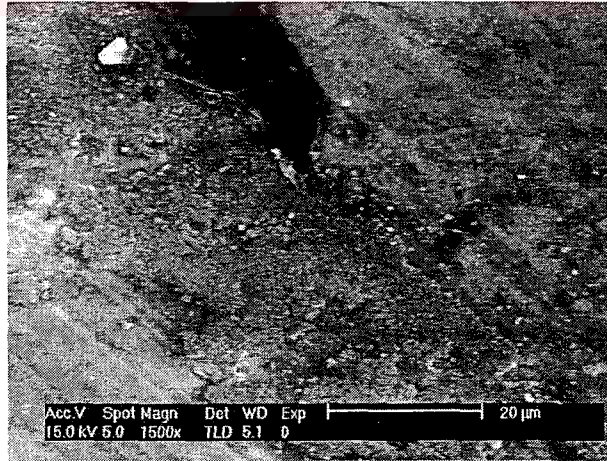
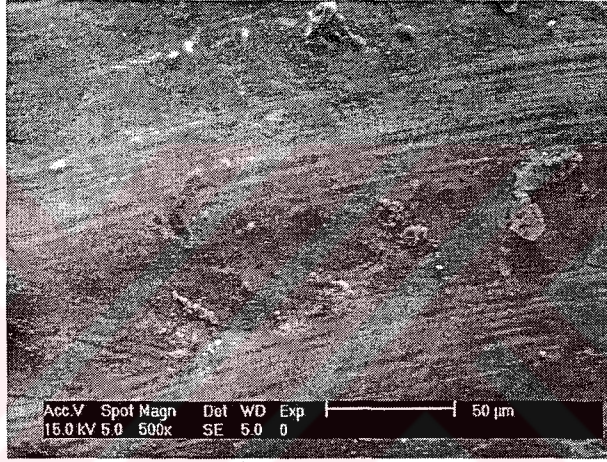
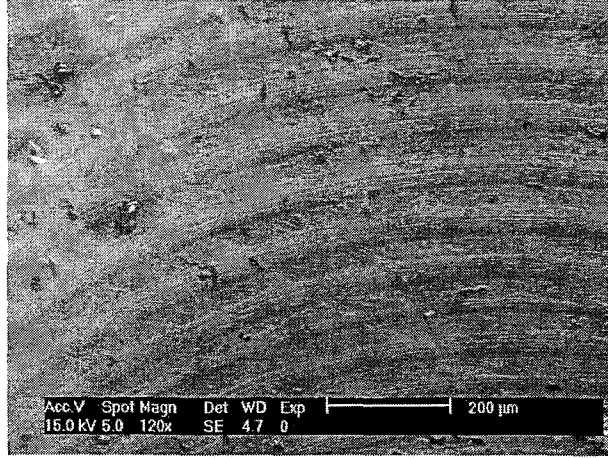
şekil 5.11. Işık mikroskobu görüntüleri (farklı byltme ve değişik gnler)

5.4.2. SEM (Scanning Electron Mikroscope) Görüntüleri

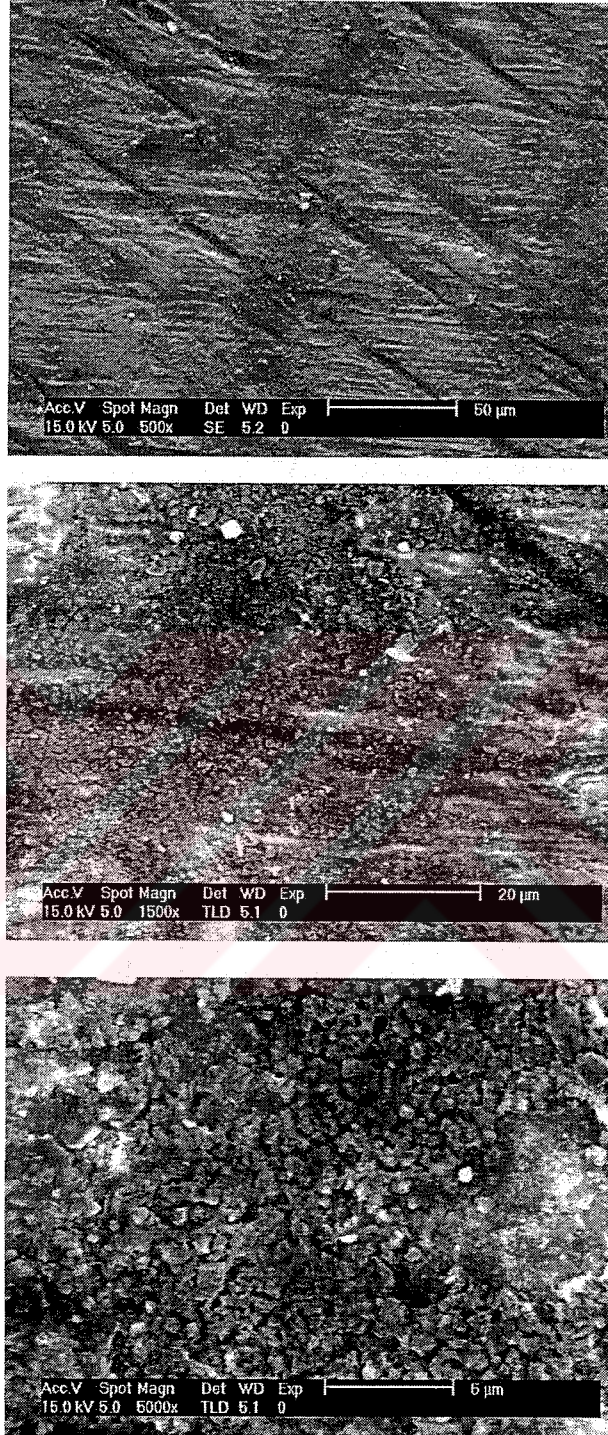
Scanning Electron Microscope (SEM-Philips XL 30S FEG) cihazı kullanılarak çekilen SEM fotoğrafları, Şekil 5.12.-17.'da verilmiştir.



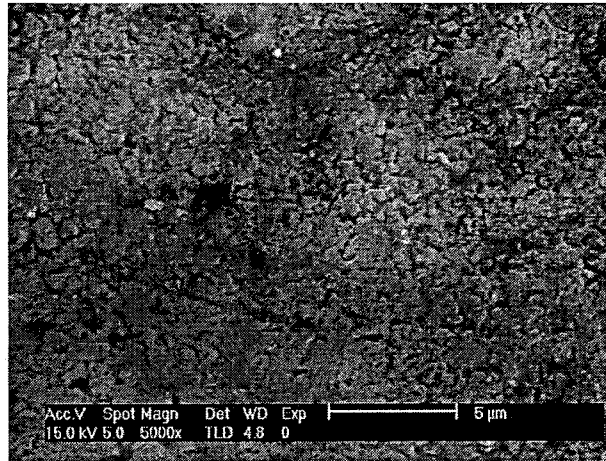
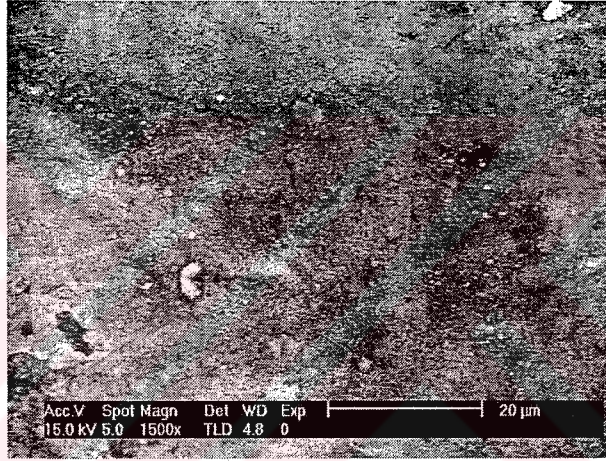
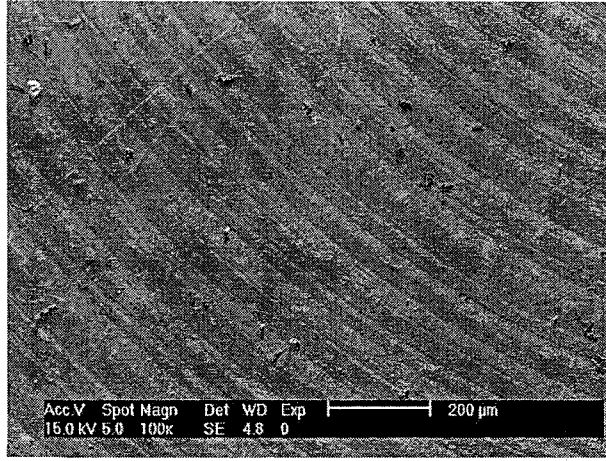
Şekil 5.12. 1.5 YBS'lik numunelere ait farklı büyültmeler



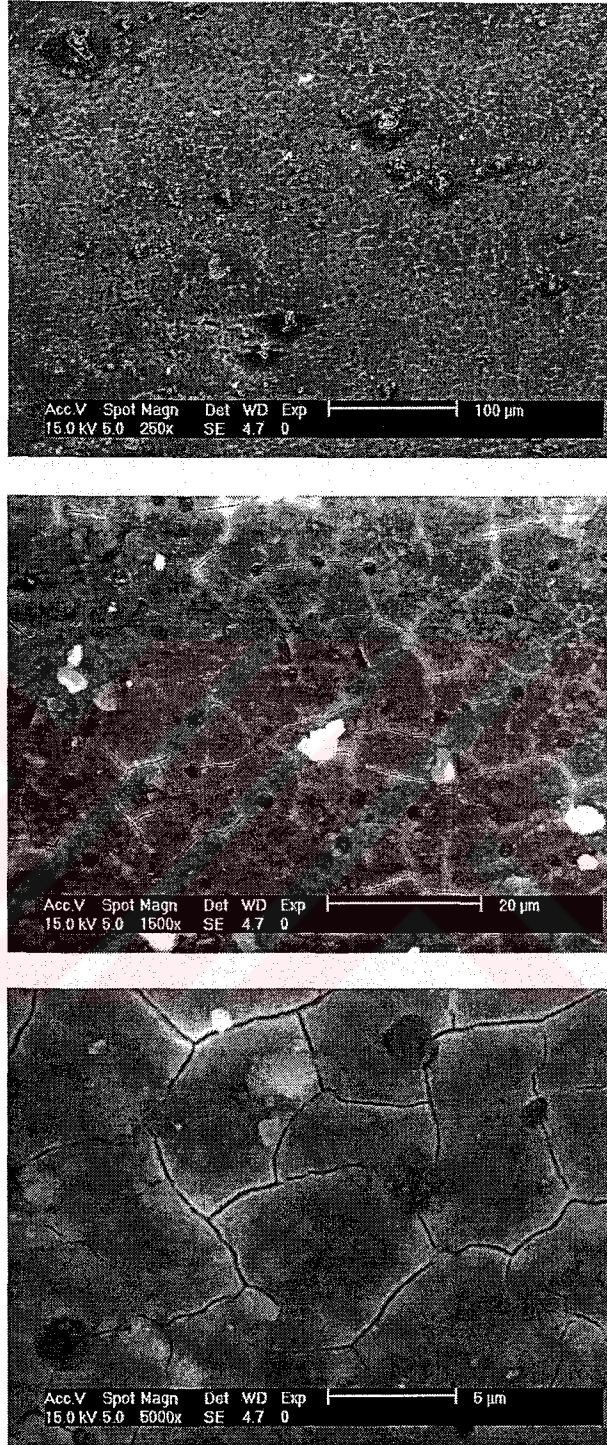
Şekil 5.13. 1 YBS'lik (ilk çalışma) numunelere ait farklı büyültmeler



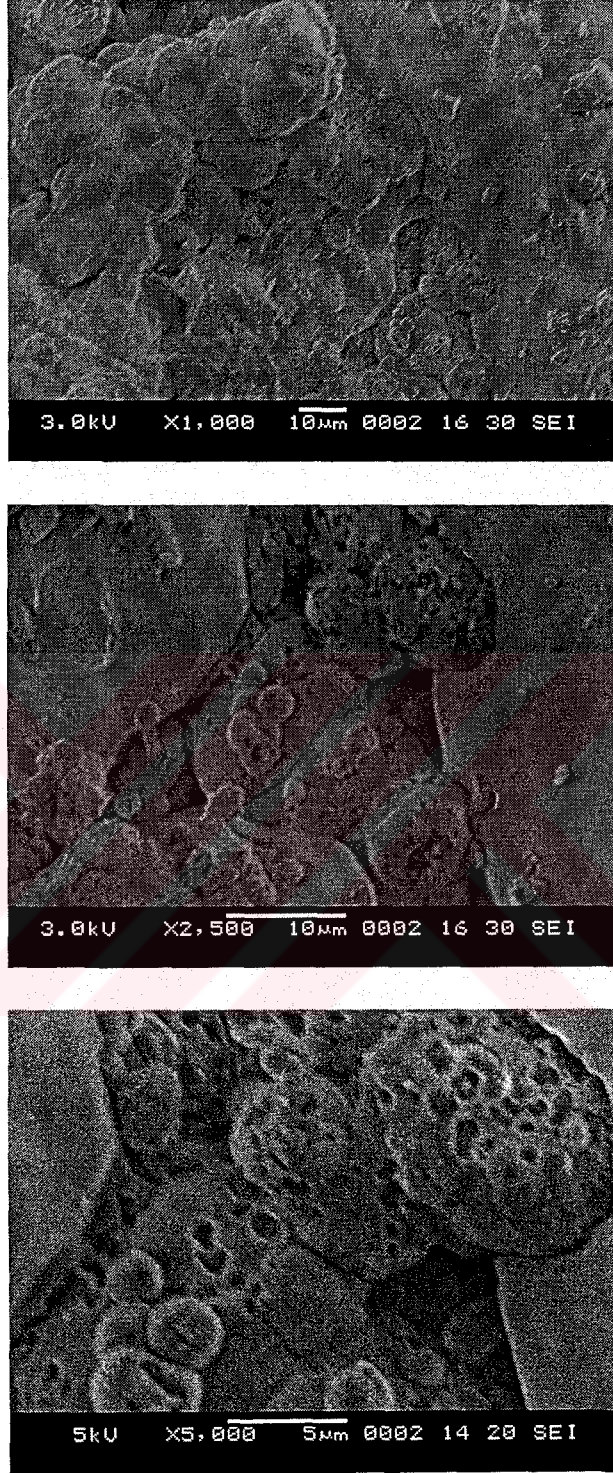
Şekil 5.14. 1 YBS'lik (gün aşırı) numunelere ait farklı büyültmeler



Şekil 5.15. 1 YBS'lik (4 gün) numunelere ait farklı büyültmeler



Şekil 5.16. 3 YBS'lik numunelere ait farklı büyülmeler



Şekil 5.17. 1.5 YBS'lik numunelere ait farklı büyültmeler (2. çekimler)

5.5. Mikro sertlik

HMV Micro Hardness Tester Shimadzu cihazı kullanılarak, 15 saniye uygulanan 0.98 N'luk yük altında hidroksiapatit kaplı yüzey, kaplama altı ve kaplanmamış yüzeye ait mikro sertlik değerleri Tablo 5.2.'de verilmiştir.

Tablo 5.2. Mikro sertlik değerleri

Sertlik ölçülen yüzey	1. ölçüm (HV)	2. ölçüm (HV)	3. ölçüm (HV)
HA Kaplı yüzey	352	343	365
Kaplama altı	428	445	435
Kaplanmamış yüzey	217	230	221

5.6. Yüzey pürüzlülüğü

Kaplama öncesi ve sonrasına ait yüzey pürüzlülük değerleri, Air Tronics Metrosurf Model 183 cihazı ile ölçülmüştür ve alınan değerler, Tablo 5.3.'de verilmiştir.

Tablo 5.3. Numunelerin yüzey pürüzlülüğü değerleri

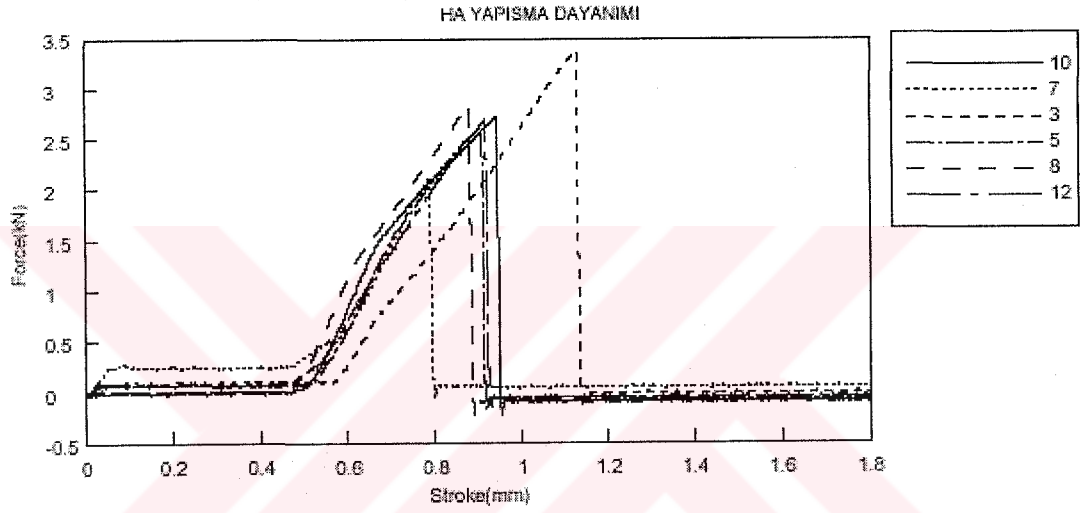
Malzeme	Kaplanmamış	1 YBS	1.5 YBS	3YBS
Ra (μm)	0.3-0.6	1.8-2.0	2.0-2.4	2.0-2.8

5.7. Yapışma dayanımı (Çekme)

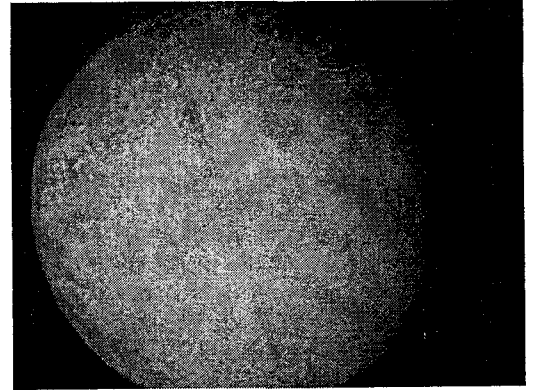
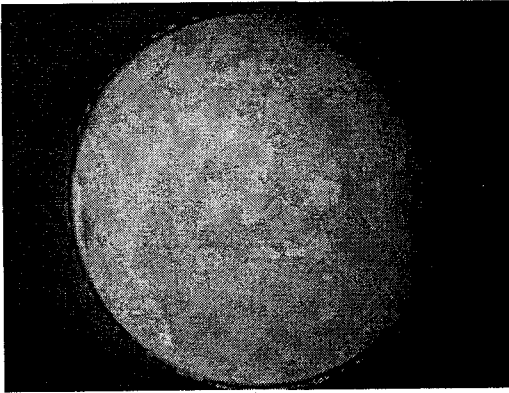
Yüzeyde oluşan hidroksiapatit tabakası'nın, ana malzemeye yapışma (çekme) dayanımı, ASTM F1501-95 ve F1147-99 standartlarına uygun olarak, AG-IS 100KN SHIMADZU marka çekme test cihazında yapılmıştır. Bulunan değerler Tablo 5.4.'de ve Şekil 5.16.'da verilmiştir. Test sonrası, kopan yüzeylerin, ışık mikroskobu ile alınan görüntüleri ise Şekil 5.17.'de verilmiştir.

Tablo 5.4. Çekme deneyi sonucu elde edilen yapışma dayanımı değerleri

Şartlar	Maksimum kuvvet (kN)	Maksimum yer değ. (mm)	Maksimum gerilme (N/mm ²)
1YBS	3.37812	1.13000	6.66682
1.5YBS	2.83750	0.88000	5.59988
1YBS güneşirni	2.72813	0.94100	5.38403
1YBS 4günde	2.63750	0.90600	5.20517
3YBS	2.11250	0.78800	4.16907
1YBS ilk çalışma	2.70000	0.91800	4.14466



Şekil 5.18. (3-1YBS, 5-1YBS 4G, 7-3YBS, 8-1.5YBS, 10-1YBS GA, 12-1YBS İÇ)



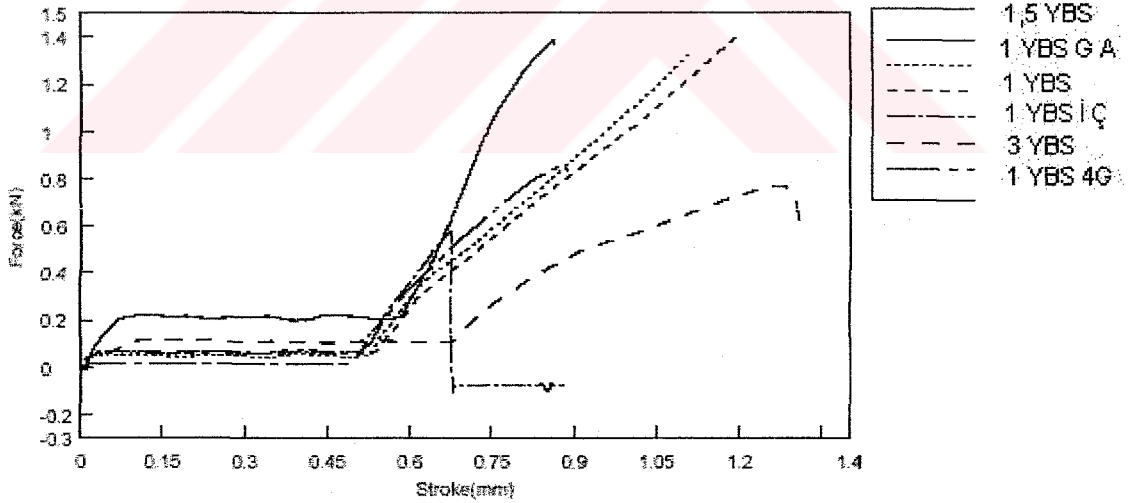
Şekil 5.19. Çekme deneyi sonrası yüzey görüntüleri (X 6.5)

5.8. Yapışma dayanımı (Kesme)

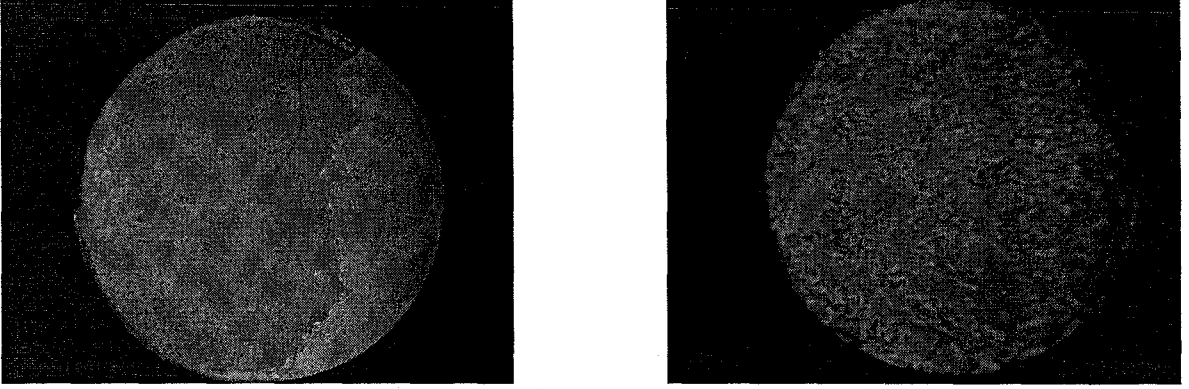
Kesme dayanımı, ASTM F1044-99 ve F1658-95 standartlarına uygun olarak AG-IS 100KN SHIMADZU marka çekme test cihazında yapılmıştır. Bulunan değerler Tablo 5.5.'de ve Şekil 5.18.'de verilmiştir. Test sonrası, kopan yüzeylerin, ışık mikroskobu ile alınan görüntüleri ise Şekil 5.19.'da verilmiştir.

Tablo 5.5. Kesme deneyi sonucu elde edilen yapışma dayanımı değerleri

Şartlar	Maksimum kuvvet (kN)	Maksimum yer değ.(mm)	Maksimum gerilme (N/mm ²)
1YBS	1.40281	1.19400	4.92175
1.5YBS	1.38688	0.86100	4.86584
1YBS gūnaşırı	1.32094	1.10600	4.63450
1YBS 4gūnde	0.85438	0.87600	2.99757
3YBS	0.76781	1.27800	2.69386
1YBS ilk çalışma	0.57625	0.67200	2.02177



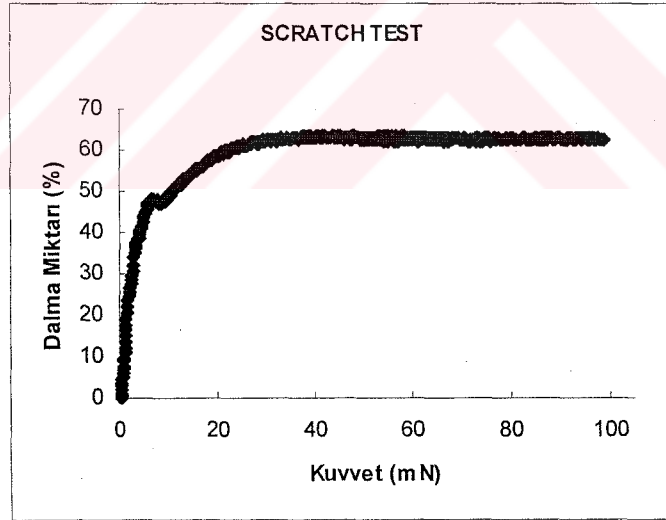
Şekil 5.20. Farklı derişimlere (1,1.5 ve 3 YBS'lik) ait kesme deneyi sonuçlarının grafiği



Şekil 5.21. Kesme deneyi sonrası yüzey görüntüleri (X 6.5)

5.9. Scratch Test

Hidroksiapatit kaplı deney numunesi üzerinde; kaplama tabakasının, yüzeye bağlanma direncini ölçmek için çizme işlemi, Shimadzu marka scratch test cihazı kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.20.'de görüldüğü gibi %50'lik dalma miktarında kritik yük yaklaşık 8 mN, olarak bulunmuştur.



Şekil 5.22. Scratch test grafiği

6. SONUÇ ve TARTIŞMA

Kimyasal ve ısıl işlem sonrasında 1YBS çözeltisinde 4 gün bekletilen Ti6Al4V alaşımından hazırlanmış numunelerin yüzeyinde, hassas terazi ile tartıldıklarında, yaklaşık % 0.010-0.013 arasında bir ağırlık artışı ölçülmüştür. Farklı konsantrasyondaki YBS çözeltilerinde 4 hafta bekletilen numune yüzeyinde oluşan hidroksiapatit tabakasının makro görüntülerinin verildiği Şekil 5.9.'a bakıldığında, homojen bir kaplama yüzeyinin elde edildiği görülmektedir.

Yüzeyde oluşan HA tabaka kalınlığı sırası ile 1YBS, 1.5YBS ve 3YBS için yaklaşık 6.78, 8.93 ve 19.13 μm ölçülmüştür. Kaplama kalınlığına ait diğer ölçümler Tablo 5.1.'de, ışık mikroskopundan alınan görüntü ise Şekil 5.1.'de verilmiştir. Tablo 5.1. incelendiğinde çözeltinin konsantrasyonuna bağlı olarak kaplama kalınlığının arttığı görülecektir.

(Şimşek, 1997) SBF içinde kalınlığı 10 ile 100 μm arasında değişebilen bir yarı-amorf hidroksiapatit tabaka elde ettiğini ve kaplama sonrası hassas terazi ile yapılan ağırlık ölçümünde bir artış olduğunu ve termal genişmeden kaynaklanan çatlakların da kaplama yüzeyinde görüldüğünü rapor etmiştir. Aynı zamanda (Breme at al., 1995) ve (Ducheyne at al.,1990) çalışmalarında termal genişmeden kaynaklanan çatlakların, kaplama yüzeyinde oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Biyomimetik yöntemde SBF içinde bekletme süresinin uzun olması, çözeltinin belli periyotlar ile yenilenmesi ve kompleks çözelti hazırlanmasını dezavantaj olarak yorumlayan (Li at al., 2002) basit bir biyomimetik yöntemde; NaH_2PO_4 kullanarak, yüksek kalsiyum ve fosfat iyon konsantrasyonlu çözeltiye NaHCO_3 ekleyip, çözeltiyi süperdoygün hale getirmiş ve 24 saat sonra numune yüzeyinde yaklaşık 40 μm kalınlığında üniform bir kaplama oluştuğunu gözlemlemiştir.

(Barrere at al., 2002) yüksek konsantrasyonlu (5SBF) solüsyonlarında 24 saatten daha az sürede, metal yüzeyinde Ca-P kaplamanın oluştuğunu, makro gözlem sonucunda Ca-P'in renkli olduğunu, bunun da kaplama kalınlığı 1 μm 'dan az olduğundan, yaklaşık görünen ışığın dalga boyuna yakınlığından dolayı, görünen ışığın difraksiyonu sonucundan kaynaklandığını rapor etmişlerdir. 24 saatlik bekletmeden sonra yüzeydeki katmanın üniform olduğu ve 1 μm 'den küçük partiküller içerdiğini, katmanın ince olmasından dolayı metal yüzeyinin alttan gözüktüğünü ve kaplamanın çatlaklar içerdiğini, yüzeyde 1-2 μm boyutunda kısmen taneciklerin olduğunu, küçük taneciklerin (nano boyutta) yapıştığı, büyük tanelerin ise kaplamanın homojenliği açısından önemli olduğunu rapor etmişlerdir.

Kaplama yapılmamış, kimyasal ve ısıt işlem uygulanmış ve farklı derişimlerdeki yapay beden sıvısı (YBS) çözültisi içinde bekletilerek yüzeyi hidroksiapatit kaplanmış Ti6Al4V alaşımından hazırlanmış numunelerin XRD analiz sonuçları, Şekil 5.3.-5.8.'de görüldüğü gibi tipik Titanyum kristalleri, (hkl-kafes parametreleri) (011) 2Theta=40.26° piki, (010) 35.25° piki, (002) 38.47° piki ve (012) 53.20° pik noktalarında oluşmuştur. Kimyasal ve ısıt işlem sonrası oluşan sodyum titanat ve titanyum oksitin rutil ve anatase fazlarına ait pik noktaları ise sırası ile TiO₂ rutil: 27.40°, 35.98° ve 54.22°, TiO₂ anatase: 25.26°, 37.72° ve 48.10°, Na₂Ti₅O₁₁: 24.28° ve 29.63°, NaTiO₂: 41.18°, 34.98° ve 36.18°, Na₂TiO₃: 40.50°, 39.08° ve 34.04°, Na_{0.23}TiO₂: 39.40°, 44.74°, 32.98° ve 28.84° şeklinde oluşmuştur. Kalsiyum fosfata (HA) ait kristaller ise sırası ile (002) 25.70°, (210) 29.32°, (211) 32.14°, (310) 40.34° ve (113) 43.30° pik noktalarında oluşmuştur.

(Takadama at al., 2001) yapmış oldukları biyomimetik çalışma sonucunda XRD analizlerinde; Ti piklerine ilaveten sırası ile 2Theta=23.31° ve 48°deki pikleri, sodyum titanata (Na₂Ti₅O₁₁) ve rutile (TiO₂) kristallerine yorumlamışlardır. (Kim at al., 1996-1997-1999) piklerin başlangıcını amorf sodyum titanat olarak, 48 saat SBF'de bekletme sonrasında oluşan yeni pikleri apatit olarak yorumlamış ve 72 saatin sonunda apatit pikinin yoğunluğunun arttığını rapor etmişlerdir.

(Kim at al., 1997) farklı sıcaklıklarda uygulanan (400-800°C) ısıt işlemin, kimyasal işlem görmüş metal yüzeyinde apatit oluşumuna etkisini incelemişler ve 600°C'de uygulana ısıt işlem sonrasında 23°-29° ve 48° civarlarında görülen piklerin sodyum titanat hidrojel tabakasına ait olduğunu, jel tabakasının, yaklaşık 600°C'de sodyum titanata (Na₂Ti₅O₁₁) ve rutile (TiO₂)'ye dönüşmeye başladığını, SEM görüntülerinde ise ısıt işlemin 700°C üzerine çıkması ile küresel apatit tanelerinin azaldığını rapor etmişlerdir. 7gün SBF'de bekletmeden sonra bütün sıcaklıklarda apatit oluşmuştur. Ancak 700°C üzerine çıkıldığında azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak kimyasal ve ısıt işlem sonrası yüzeyi apatit kaplanmış titanyum implantların kemiğe bağlanmasını iyi ve yük taşıyan implantlarda faydalı olduğunu rapor etmişlerdir.

(Li at al., 1994) in-vitro olarak titanya jel üzerinde apatit indüklemesini çalışmış ve SBF'ye daldırmadan önce sol-jel bazlı dip coating ile titanya jel oluşması için ön işlem yapmışlardır. Saf titanyumun 3 gün ile 2 hafta SBF'de bekletme sonrasında, yüzeyde apatit partikülleri oluşumunu gözlemlemişler ve önceden yapılan titanya jelin, Ca-P solüsyonu içinde HA oluşumunu tetiklediği sonucuna varmışlardır. Titanya jelin, ısıt işlem sürecinde anatase dönüştüğünü ve SBF'de bekletme süresinde çözültideki Ca ve P yoğunluğunun yaklaşık 2. günden sonra düştüğü ve metal yüzeyinde

oluşan titanya jelinde apatite dönüştüğünü, 4. günden sonra (Ca) ve (P)'da ciddi bir azalma olduğundan, çözelti 4 günde bir yenilenmiştir. 2θ (theta), 30° - 34° aralığında (211), (112) ve (300) HA kristallerinin oluştuğunu ve bekleme süresi ile apatit kalınlığının arttığını (SEM görüntüleri ile) ve 2 hafta sonunda 10 μ m kalınlık elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

(Barrere et al., 2002) yüksek konsantrasyonlu (5SBF) solüsyonlarında 24 saatlik beklemeden sonra kaplamanın $2\theta=32.06^\circ$ 'deki pik noktasında (211), (112), (300) ve (202) HA kristallerinin oluştuğunu rapor etmişlerdir.

Deney numunelerine ait mikroskopik inceleme sonucunda elde edilen ışık mikroskobu görüntüleri Şekil 5.11.'de görüldüğü gibi kimyasal ve ısı işlem görmüş yüzeylerde sodyum tianaflı yapı, 4, 12 ve 19 günlük kaplama yapılmış numune yüzeyinde ise hidroksiapatitin çekirdekleşmeye başladığı ve geliştiği görülmektedir.

SEM görüntüleri ise Şekil 5.13., 5.14.ve 5.15.'de 1 YBS'lik kaplamada yüzeydeki katman ince olduğundan, metal yüzeyi alttan gözükmektedir ve çekirdekleşme zımparanın oluşturduğu keskin köşelerde başlamış ve gelişmiştir. Yüzeyde 1-2 μ m boyutunda kısmen tanecikler bulunmakta ve küçük taneciklerin (nano boyutta) yapışma, büyük tanelerin ise kaplamanın homojenliği açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Şekil 5.12. ve 5.16.'da ise kaplama kalınlığına bağlı olarak daha yoğun ve üniform bir HA tabakası görülmektedir. Şekil 5.16.'da 3YBS'lik Kaplamada görülen çatlaklar, çözeltinin yoğunluğuna ve kaplama kalınlığına bağlı olarak bu sürecin doğal sonucu olarak oluşmuştur ve literatürde de rapor edilmiştir. Şekil 5.17.'de 1.5YBS'lik kaplamaya ait 2. çekimlerde HA kristallerine ait küresel taneler ve gözenekli yapı görülmektedir.

Hidroksiapatit kaplı yüzey, kaplama altı ve merkeze ait mikro sertlik değerleri Tablo 5.2.'de görüldüğü gibi sırası ile yaklaşık 343, 445 ve 230 HV ölçülmüştür.

Yüzey pürüzlülük değerleri, konsantrasyona bağlı olarak sırası ile 1YBS, 1.5YBS ve 3YBS için yaklaşık 1.8-2.0, 2.0-2.4 ve 2.0-2.8 μ m arasında ölçülmüş ve Tablo 5.3.'de verilmiştir. Tablo 5.3.'deki yüzey pürüzlülük değerleri ile yapışma dayanımı (çekme-kesme) değerlerine ait Tablo 5.4.-Tablo 5.5. incelendiğinde; Yüzey pürüzlülük değerinin, yapışma (çekme-kesme) dayanımı ile ters orantılı olduğu görülmektedir.

ASTM F1501-95 ve F1147-99 standartlarına uygun olarak hazırlanan deney numunelerinin yüzeyinde oluşan hidroksiapatit tabakasının, ana malzemeye yapışma (çekme) dayanımı, Şekil 4.6.'da görülen aparatlar hazırlanıp DEVCON 2Ton Epoxy (2500 psi) marka yapıştırıcı kullanılarak, standartlarda tanımlanan 2.5 mm/dak çekme hızı ile işlem yapılmıştır. Maksimum yapışma dayanımı, Tablo 5.4.'de ve Şekil 5.18.'de görüldüğü gibi 1YBS'lik çözeltide yapılan kaplamada (6.66 Mpa) elde edilmiştir. Test sonrası, kopan yüzeylerin, ışık mikroskobu ile alınan görüntüleri (Şekil 5.19.) incelendiğinde; yapıştırıcının kaplanmamış yüzeyden ayrıldığı görülecektir. Bu sonuç da kaplama tabakasının metal yüzeyine daha kuvvetli bağlandığına işaret etmektedir. Ayrıca yüzeye sürülen epoksi yapıştırıcının katılaşması için oda sıcaklığını seçmemizde, yapışma dayanımı değerine etki etmektedir.

ASTM F1044-99 ve F 1658-95 standartlarına uygun olarak hazırlanan deney numunelerinin yüzeyinde oluşan hidroksiapatit tabakasının, ana malzemeye yapışma (kesme) dayanımı, Şekil 4.7.'de görülen aparatlar hazırlanıp DEVCON 2Ton Epoxy (2500 psi) marka yapıştırıcı kullanılarak, standartlarda tanımlanan 1mm/dak çekme hızı ile işlem yapılmıştır. Maksimum yapışma (kesme) dayanımı, Tablo 5.5.'de ve Şekil 5.20.'de görüldüğü gibi 1YBS'lik çözeltide yapılan kaplamada (4.92 Mpa) olarak bulunmuştur. Test sonrası, kopan yüzeylerin, ışık mikroskobu ile alınan görüntüleri (Şekil 5.21.) incelendiğinde; yapıştırıcının kaplanmamış yüzeyden ayrıldığı, bu sonucun da kaplama tabakasının metal yüzeyine daha kuvvetli bağlandığına işaret ettiği görülmektedir. Ayrıca yüzeye sürülen epoksi yapıştırıcının katılaşması için oda sıcaklığını seçmemizde yapışma dayanımı değerini etkilemiştir.

Kaplama kalınlığı değerlerine ait Tablo 5.1. ve yapışma dayanımı (çekme-kesme) değerlerine ait Tablo 5.4.-Tablo 5.5. incelendiğinde; kaplama kalınlığının, yapışma (çekme-kesme) dayanımı ile ters orantılı olduğu görülmektedir.

Hidroksiapatit kaplı deney numunesi üzerinde; kaplama tabakasının, yüzeye bağlanma direnci de scratch test cihazı ile yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 5.22.'de verilmiştir.

(Feighan et al., 1995) Ti alaşımlarının yüzey pürüzlülüğünün, kemiğin implanta yaklaşmasında (bir araya gelmesi) ve kemik implant arayüzeyi çekme gerilmesi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve ortalama yüzey pürüzlülüğü 0.5-0.9 μm arttığında arayüzey kesme gerilmesinin de 0.48'den 3.5 Mpa'a arttığını rapor etmişlerdir.

(Keller et al., 1996) yapmış olduğu çalışmada en yüksek osteoblast (genç-yeni) hücre bağlanmasının, düz yüzeylere nazaran, farklılaşmış hücrelerin daha fazla olduğu sand blast (kaba-kumlama) yüzey pürüzlülüğünde elde edildiğini belirtmişlerdir.

(Kokubo et al., 1996) titanyum ve alaşımlarına, kimyasal ve ısıt işlem sonrasında SBF'ye daldırıldıkları zaman yüzeyde yoğun ve üniform bir apatit katmanı oluştuğunu ve elde edilen kaplamanın tahmini yapışma dayanımı, 9.8 ile 11.5 Mpa arasında değiştğini rapor etmişlerdir.

(Fujibayashi et al., 2001) sodyumu uzaklaştırılmış kimyasal ve ısıt işlemin, in-vivo ortamında biyoaktif titanyumun biyoaktivitesini hızlandırdığını ve yüzeydeki anatase yapıdan dolayı kemiğe daha hızlı bağlandığını ancak tamamen sodyumdan arındırılmış tabakanında titanyuma yapışma dayanımını düşürdüğünü mekanik ve mikroskopik çalışma (in-vivo) sonucu rapor etmiştir. Titanyumun biyoaktivitesini artırmak için yapılan bir çok çalışma, kimyasal ve ısıt işleme oluşmuş amorf sodyum titanat tabaka kalınlığının yaklaşık 1 µm olduğunu göstermiştir (Li et al., 93-94), (Kitsugi et al., 1996), (Kim et al., 96-97)ve (Yan et al., 97). Plazma ve diğer metotlarla karşılaştırıldığında; fiyat, kolay üretim ve implantın yüzey morfolojisini değiştirmemesinden dolayı bu teknik ile elde edilen ince ve dirençli biyoaktif tabakanın, gözenekli yapılar ve vidalarda dahil olmak üzere bütün implantlara uygulanabileceği rapor edilmiştir.

(Yan et al., 1997) biyomimetik metodu kullanarak 4 hafta sonunda kaplama kalınlığının yaklaşık 15-20 µm olduğunu, öncelikle metal yüzeyinde çekirdeklenmenin başladığını ve birçok büyümüş çekirdeğin daha geniş olanların içine girdiğini, SBF'deki Ca ve P iyonları tükenene kadar apatit oluşumunun devam ettiğini belirtmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan test sonuçlarının da iyi olduğunu, kimyasal ve ısıt işlem sonrasında YBS'de bekletme işlemi ile kemiğe direk bağlanma olduğunu da rapor etmişlerdir.

(Kim et al., 1997) biyocam (Bioglass-45S5), sinterlenmiş hydroxyapatit ve cam seramiği (glass-ceramic (A-W)) 14 gün süre ile SBF'de bekletip, yaklaşık 10 µm kalınlığında kaplama elde etmiş ve yapışma dayanımlarını ölçmüştür. Hızlı katılaştan yapıştırıcı kullanarak 1mm/dak hız ile çekme cihazında işlem yapmış ve en yüksek yapışma dayanımını kimyasal ve ısıt işlem (600°C'de) görmüş yüzeyde oluşan apatit tabakasında elde ettiklerini rapor etmişlerdir.

(Kim et al., 2000) titanyum üzerine 10-20 µm boyutlarındaki saf titanyum tozlarını plazma ile yüzeye püskürttükten sonra kimyasal ve ısıt işlem uygulayıp, SBF içinde HA kaplama gerçekleştirmişler ve apatitin titanyuma bağlanma direncini 30 Mpa'ın üzerinde bulduklarını rapor etmişlerdir.

(Masahisa at al., 1996) biyomimetik yöntem ile polimeri, 1YBS'de 24 saat tuttuktan sonra 1.5YBS içinde 12 gün bekletip (2 günde bir çözeltiyi yenileyerek) 20µm kalınlığında bir apatit tabakası oluştuğunu ve in-vivo testler sonrasında yumuşak dokuya karışmaksızın direk kemiğe bağlandığını rapor etmişlerdir.

Yüzeyi titanyum oksit ve titanyum silikat kaplı, titanyum ve alaşımlarının kemiğe bağlanmasını çalışın (Toshiaki at al., 1996) yük taşıyan implantlarda kısa süreli implantasyon için uygun, uzun süreli implantasyonda ise Ca-P kaplı titanyum ve alaşımlarının kemiğe bağlanma kabiliyetinin iyi olduğunu rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak; çalışmamızda kullandığımız biyomimetik metod ile, titanyum alaşımı (Ti6Al4V) yüzeyinde hidroksiapatit oluştuğunu XRD ve SEM analizleri ile kanıtlamış olduk. Yapmış olduğumuz mekanik testler ve ölçümler sonucunda; kaplama kalınlığının, konsantrasyon yoğunluğu ve çözelti içinde bekletme süresi ile doğru orantılı, yapışma dayanımı ile ters orantılı olduğunu sonucuna varılmıştır. Bundan sonraki yapılacak çalışmalarda, in-vivo testler ile metal implant yüzeyinde olması gereken minimum kaplama kalınlığı gözlemlenip, buna göre konsantrasyon yoğunluğu ve çözeltide bekletme süresi optimize edilebilir. Ayrıca, kaplamanın metal implant yüzeyine yapışma dayanımının nümerik modellemesi yapılarak, kaplama kalınlığının ve kaplama yüzey alanının, yapışma dayanımına etkisi incelenebilir.

REFERANSLAR

- Abe, Y., Kokubo, T., and Yamamuro, T., 1990. Apatit coating on ceramics, metals and polymers, *Jour. of Mater. Sci.: Mater. Med.*, 1, 233-238, 1990.
- ASTM F1044-99, Standard Test Method for Shear Testing of Ca-P and Metallic Coatings.
- ASTM F1147-99, Standard Test Method for Tension Testing of Ca-P and Metallic Coatings.
- ASTM F1501-95, Standard Test Method for Tension Testing of Ca-P Coatings.
- ASTM F1658-95, Standard Test Method for Shear Testing of Calcium Phosphate Coatings.
- ASTM, F136-84, p.55, 1992. Mechanical properties of Ti and its alloys
- ASTM, F-67-89, p.39, 1992. Chemical composition of Ti and its alloys
- Bajpai, P.K., 1990. Ceramic Amino Acid Composites for Repairing Traumatized Hard Tissues. In: *Handbook of Bioactive Ceramics, vol.II: Ca-P and HA Ceramics*. Yamamuro, T., Hench, L.L., and Wilson-Hench, J., Eds. p. 255-270, CRC Pres, Bato Raton, FL, 1990.
- Bajpai, P.K., Fuchs, C.M., 1985. Development of a hydroxyapatite bone grout. In: *proceedings of the first annual scientific session of the academy of surgical research*. San Antonio, Texas, Hall, C.W. Ed. p. 50-54, Pergamon Pres, New York, NY, 1985.
- Ban, S., and Maruno, S., 1993. Deposition of Ca-P on Ti by Electrochemical Process in SBF, *Jpn. Jour. Appl. Phys.*, 32, 1577-1580, 1993.
- Barrere, F., van Blitterswijk, C.A., de Groot, K., Layrolle, P., 2002. Influence of ionic strength and carbonate on the Ca-P coating formation from SBFx5 solution, *Biomaterials*, 23, 1921-1930, 2002.
- Bayraktar, D., Taş, A.C., 1999. "Chemical Prepar. of Carbonated Ca-HA Powders at 37°C in Urea-containing Synthetic Body Fluids, *Jour. of the European Ceramic Society*, 19, 2573-2579, 1999.
- Billotte, W.G., 2000. *Ceramic Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition*. CRC Press LLC, 2000.
- Black, J., 1992. *Biological Performance of Materials*, 2nd ed. New York: M. Dekker, Inc., Browne, M., and Gregson, P.J., 1993. Surface Modification of Titanium Alloy Implants, *Biomaterials*, 15, 11, 894-898, 1993.
- Branemark, P.I., 1983. Osseointegration and its experimental background. *Jour. Prosthet. Dent.*, 50: 399-410, 1983.
- Breme, J., Zhou, Y., and Groh, L., 1995. Development of a titanium alloy suitable for an optimized coating with HA. *Biomaterials*, 16, 3, 239-244, 1995.
- Buehler, W.J., Gilfrich, J.V., and Wiley, R.C., 1963. Effect of low temperature phase changes on the mech. properties of alloys near composition Ti-Ni, *Jour. Appl. Phys.* 34, 1475-1477, 1963.

- Burnett, P.J., Rickerby, D.S., 1988. The scratch adhesion test: an elastic-plastic indentation analysis. *Thin Solid Films*, 157: 233-254, 1988.
- Capello, W.N., D'Antonio, J.A., Manley, M.T., Feinberg, J.R., Hydroxyapatite in total hip arthroplasty: clinical results and critical issues. *Clin. Orthop.*; 355: 200-211, 1998.
- Capello, W.N., D'Antonio, J.A., Feinberg, J.R., Manley, M.T., 1997. HA-coated total hip femoral components in patients less than fifty years old., *Jour. of Bone Joint Surg.*, 79A, 1023-1029, 1997.
- Courtney, R.G., Kayser, M.V., and Downes, S., 1995. Comparison of the Early Production of Extr. Matrix on Dense HA and HA Coated Ti in Cell Organ Culture, *Biomater.*, 16, 6, 489-495, 1995.
- Çelik, E., 2004. Termal sprengme kaplama yöntemleri, (Henüz yayınlanmamış doküman) DEÜ, Malz. ve Met. Müh. İzmir, 2004.
- D'Antonio, J.A., Capello, W.N., Manley, M.T., 1996. Remodeling of bone around hydroxyapatite coated femoral stems, *Jour. Bone Joint Surg.*, 78A: 1226-1234, 1996.
- Davidson, J.A., Mishra, A.K., Kovacs, P., and Poggie, R.A., 1994. New surf. hardened, low modul., corros. resist. Ti alloy for total arthroplasty, *Biomed. Mater. Eng.* 4, 231-243, 1994.
- Ducheyne, P., Radin, S., Heughebaert, M., Heughebaert, J.C., 1990. Ca-P Ceramic Coatings on Porous Titanium: Effect of Structure and Composition on Electrophoretic Deposition, *Biomaterials*, 11, 244-254, 1990.
- Ducheyne, P., Raemdonck, W. V., and Heughebaert, J. C., 1986, Structural Analysis of HA Coating on Ti, *Biomaterials*, 7, 97-103, 1986.
- Duerig, T.W., Melton, K.N., Stockel, D., and Wayman, C.M., 1990. Engineering Aspects of Shape Memory Alloys, Butterworth-Heinemann, London, Eds. 1990.
- Engin, N.Ö., Taş, A.C., 1998. "Manufacture of Macroporous Calcium Hydroxyapatite Bioceramics, *Jour. of the European Ceramic Society*, 19, 2569-2572, 1999.
- Erden, S., Yıldız, H., 2001. Metal ve Kompozit Kemik Plaklarındaki Vidaların Karşılaştırılması. 8th Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED8), O15, METU Ankara/TURKEY, September 5-8, 2001.
- Feighan, J.E., Goldberg, V.M. Davy, D., and Wayman, C.M., 1995. The inf. of surface blasting on the incorporation of titanium alloy implants in a rabbit intramedullary model. 77A, 1380-1395, 1995.
- Fujibayashi, S., Nakamura, T., Nishiguchi, S., Tamura, S., Uchida, M., Kim, H.M., Kokubo, T., 2001. Bioactive Ti: Effect of Na removal on the bone-bonding ability of bioactive Ti prepared by alkali and heat treatment. *Jour. Biomed. Mater. Res.*, 56: 562-570, 2001.
- Geesink, R., Hoefnagels, N., 1997. Eight years' results of HA coated primary total hip replacement. *Acta. Orthop. Belg.*; 63: 72-75, 1997.

- Göğüş, A., Şener, N., Akman, Ş., Bilgiç, B., 2001. Kemik defektlerinin iyileştirilmesinde KS ve KH karşılaştırılması. Hacettepe Ortopedi Dergisi, sf., 49-54, 11.2.2001.
- Gümüşderelioğlu, M., 2002. Biyomalzemeler. Bilim ve Teknik Dergisi, TÜBİTAK, Temmuz özel sayısı, 2002.
- Gümüşderelioğlu, M., Aslankaraoğlu, E., ve Gürhan, S.İ., 2001. Rabies virus production in non-woven polyester fabric (NWPF) packed-bed reactors, Biotechnol. Appl. Biochem., 33, (167-172), (Printed in Great Britain), 2001.
- Hamadouche, M., Sedel, L., 2000. Ceramics in orthopaedics, Review article. The jour. of bone & joint surgery (Br), vol. 82-B: 1095-1096, 2000.
- Hasırcı, N., 2001. Kemik çimentolarının yapı özellik ilişkileri. 8th Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED8), IL14, METU Ankara/TURKEY, September 5-8, 2001.
- Hayek, E., and Newesly, H., 1963. Pentacalciummonohydroxyorthoph., Inorg. Synth., 7, 63, 1963
- Hench, L.L., 1991. Biocer. from concept to clinic, Jour. Amer. Ceram. Soc., 74[7]: 1487-1510, 1991.
- Hench, L.L., Wilson, J., 1984. Surface active biomaterials. Science; 226: 630-636, 1984.
- Hsieh, M.F., Perng, L.H., Chin, T.S., 2002. Hydroxyapatite coating on Ti6Al4V alloy using a sol-gel derived precursor, Materials Chemistry and Physics. 74 , 245-250, 2002.
- [http://www . bioeye . com](http://www.bioeye.com)
- <http://www.azom.com/Details.asp?ArticleID=1718>, Hydroxyapatite Composite Biomaterials Evolution and Applications
- Hu, H.B., Lin, C.J., Hu, R., Leng, Y., 2002. A study on hybrid bioceramic coatings of HA/polyvinylacetate co-deposited electrochemically on Ti6Al4V, Materials Science and Engineering. C 784, 209-214, 2002.
- Huddleston, H.D., 1998. Femoral lysis after cemented hip arthroplasty., Jour. Arthroplasty, 3, 285-297, 1988.
- Ishikawa, K., Miyamoto, Y., Nagayama, M., Asaoka, K., 1997. Blast Coating Method : New method of coating titanium surface with hydroxyapatite at room temperature. Jour. of Mater. Res. (Appl. Biomat.) 38: 129-134, 1997.
- Jarcho, M., 1981. Calcium Phosphate Ceramics as Hard Tissue Prosthetics, Clin. Orthop.nRelat. Res., 157, 259-278, 1981.
- Jasty, M., Maloney, W.J., Bregdon, C.R., Haret, T., Haris, W.H., 1990. Histomorphological studies of the long term skeletal responses to well-fixed cemented femoral components, Jour. Bone Joint Surg., 72A: 1220-1229, 1990.

- Jordan, D.R., Mawn, L.A., Brownstein, S., McEachren, T.M., Gilberg, S.M., Hill, V., Grahovac, S.Z., Adenis, J.P., 2000. The bioceramic orbital implant: a new generation of porous implants, *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, 16, 5, 347-355, 2000.
- Kasemo, B., 1983. Biocompatibility of Ti Implants. *Jour. Prosth. Dent.*, 6, 832-837, 1983.
- Keller, J.C., Stanford, C.M., Wightman, J.P., Draughn, R.A., and Zaharias, R., 1994. Character. of titanium implant surfaces. III. *Jour. Biomed. Mater. Res.* 28, 939-946, 1994.
- Kivrak, N., Taş, A.C., 1998. Synthesis of Ca-HA-TCP composite bioceramic powders and their sintering behavior, *Jour. Amer. Ceram. Soc.*, 81, [9], 2245–2252, 1998.
- Kim, H.M., Miyaji, F., Kokubo, T., and Nakamura, T., 1997. Effect of heat treat. on apatite-forming ability of Ti metal induced by alkali treat. *Jour. of Mat. Scn. Mater. in medicine* 8, 341-347, 1997.
- Kim, H.M., Kokubo, T., Fujibayashi, S., Nishiguchi, S., Nakamura, T., 2000. Bioactive macroporous titanium surface layer on titanium substrate. *Jour. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 52, 553-557, 2000.
- Kim, H.M., Miyaji, F., Kokubo, T. and Nakamura, T., 1996. Preparation of bioactive Ti and its alloys via simple chem. surface treat. *Jour. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 32, 409-417, 1996.
- Kim, H.M., Miyaji, F., Kokubo, T. and Nakamura, T., 1997. Bonding strength of bonelike apatite layer to Ti metal substrate. *Jour. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 38, 121-127, 1997.
- Kim, H.M., Takadama, H., Kokubo, T., Nishiguchi, S., Nakamura, T., Formation of a bioactive graded surface struc. on Ti15Mo5Zr3Al alloy by chem. treatment. *Biomater.*, 21, 353–358, 2000.
- Kitsugi, T., Nakamura, T., Oka, M., Yan, W.Q., Goto, T., Shibuya, T., Kokubo, T., and Miyaji, S., 1996. Bone bonding behavior of titanium and its alloys when coated with TiO₂ (Titanium oxide) and Ti₅Si₃ (titanium silicate). *Jour. of Biomedical Mat. Res.*, Vol. 32, 149-156, 1996.
- Kohavi, D., Schwartz, Z., Amir, D., Muller, C., Gross, U., and Sala, J., 1992. Effect of Titanium Implants on Primary Mineralization Following 6 and 14 days of Rat Tibial Healing. *Biomaterials*, 13(4), 255-260, 1992.
- Kokubo, T., 1998. Apatite formation on surfaces o f ceramics, metals and polymers in body environment. *Acta materials*, vol. 146 no: 7, pp, 2519-2527, 1998.
- Kokubo, T., Miyaji, F., Kim, H.M., and Nakamura, T., 1996. Spontaneous formation of bonlike apatite layer on chem. treated titanium metals. *Jour. Amer.Cer. Soc.*, 79,4,1127-1129, 1996.
- Kokubo, T., 1990. Surface chemistry of bioactive glass ceramics. *Jour.of Non-Cryst Solids*, 51, 120-138, 1990.
- Korkusuz, F., 2001. Sert Doku İmplant Etkileşimleri. 8th Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED8), IL15, METU Ankara/TURKEY, September 5-8, 2001.
- Lange, G.L., Donath, K., 1989. Interface between bone tissue and implants of hydroxyapatite or hydroxyapatite coated titanium implants. *Biomaterials*, 10, 121-125, 1989.

- Lausmaa, G.J., and Kasemo, B., 1990. Surface Spectroscopic Characterization of Ti Implant Materials, *Appl. Surf. Sci.*, 44, 133-146, 1990.
- Lee, H.B., Khang, G. And Lee, J.H., 2000. *Polymeric Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition*. CRC Press LLC, 2000.
- Li, F., Feng, Q.L., Cui, F.Z., Li, H.D., Schubert, H., 2002. A simple biomimetic method for calcium phosphate coating. *Surface & coating technology*. 154, 88–93, 2002.
- Li, H., Khor, K.A., Cheang, P., 2002. Properties of heat-treated calcium phosphate coating deposited by high-velocity oxy-fuel (HVOF) spray. *Biomaterials*. 23, 2105-2112, 2002.
- Li, P., Kangasniemi, I., de Groot, K., Kokubo, T., 1994. Bone-like HA induction by a Gel-Derived Titania on a Titanium substrate. *Jour. of Amer. Cer. Soc.*, 77, 5, 1307-1312, 1994.
- Mavis, B., Tas, A.C., 2000. Dip coating of Calcium Hydroxyapatite on Ti6Al4V substrates. *Jour. Amer. Ceram. Soc.*, 83, 4, 989–991, 2000.
- Milella, E., Cosentino, F., Licciulli, A., Massaro, C., 2001. Preparation and character. of titania/HA composite coatings obtained by sol-gel process, *Biomater.*, 22, 1425-1431, 2001.
- Nagano, M., Kitsugi, T., Nakamura, T., Kokubo, T., Tanahashi, M., Bone bonding ability of an apatite coated polymer produced using a biomimetic method : A mechanical and histological study in vivo, *Jour. of Biomedical Materials Res.* , Vol. 32, 487-494, 1996.
- Neuman W, Neuman M., 1958. *The chemical dynamics of bone mineral*. Chicago: University of Chicago Press, p. 34, 1958.
- Nie, X., Leyland, A., and Matthews, A., 2000. Deposition of layered bioceramic HA / TiO₂ coatings on Ti alloys using a hybrid tech. of micro-arc oxd. and electrophoresis, *Surface and Coatings Technology*, 125 , 407-414, 2000.
- Nishio, K., Neo, M., Akiyama, H., Nishiguchi, S., Kim, H.M., Kokubo, T., Nakamura, T., 2000. The effect of alkali and heat treated Ti and apatite formed Ti on osteoblastic differentiation of bone marrow cells. *Jour. Biomed Mater. Res.*, 52, 652-661, 2000.
- Ohtsuki, C. , Kokubo, T. , Yamamuro, T., 1992. Mechanism of HA formation of CaO-SiO₂-P₂O₅ glasses in simulated body fluid. *Jour. Non-Cryst Solids*, 143, 84-92, 1992.
- Oktar, F.N., Göller, G., Heybeli, N., Varol, R., 2002. İnsan dişi kullanılarak gözenekli biyoseramik üretimi, *Deneysel Araştırma*, Vol. 13, No. 2, 99-104, 2002.
- Pans, M.E., Khor, K.A., Cheang, P., Guret, V., Jean, M., 1998. "HA Coatings Deposited with Controlled Atmosphere Plasma Spray", Spain, 1998.
- Park, J.B., and Lakes, R.S., 1992. *Ceramic Implant Materials In: Biomaterials An Introduction*, 2nd ed., p 125. Plenum Pres, New York, 1992.

- Piattelli, A., Trisi, P., Passi, P., Piattelli, M., and Cordioli G.P., 1994. Histochemical and confocal laser scanning microscopy study of the bone-titanium interface: an experimental study in rabbits. *Biomaterials*, 15, 3, 194-200, 1994.
- Park, J.B., Kim, Y.K., 2000. *Metallic Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition*. CRC Press LLC, 2000.
- Sanden, B., Olerud, C., Petren-Mallmin, M., Larsson, S., 2002. Hydroxyapatite coating improves fixation of pedicle screws. *The jour. of bone & joint surgery (Br)*, vol. 84-B: 387-391, 2002.
- Shirkhazadeh, M., 1991. Bioactive Ca-P Coatings Prepared by Electrodeposition, *Jour. of Mat. Sci. Letters*, 10, 1415-1417, 1991.
- Sobotta, J., Hammersen, F., 1980. *Histology, A Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy 2nd Ed.* Urban & Schwarzenberg, Inc. Baltimore, Maryland, USA, 1980.
- Solak, A.Ş., Aydın, E., Pestilci, F.İ., Akdoğan, M., Ersan, Ö., 1999. Hidroksiapatit Kaplı Total Kalça Protezleri ile Kısa dönem Takip Sonuçlarımız, *Jour. of arthroplasty and Arthroscopic Surgery*, Vol. 10, No. 2, 117-122, 1999.
- Sudağıdan, M., Güneş, H., Harsa, Ş., 2001. Biyomalzemelerin İnsan Periferik Kan Mononükleer Hücreleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. 8th Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED8), P25, METU Ankara/TURKEY, September 5-8, 2001.
- Sutherland, D.S., Forshaw, P.D., Allen, G.C., Brown, I.T., and Williams, K.R., 1993. *Surface Analysis of Titanium Implants*. *Biomaterials*, 14, 12, 893-899, 1993.
- Şerbetçi, K., Orhun, S., Korkusuz, F., Hasırcı, N., 2002. Hidroksiapatit içeren kemik çimentosunun in-vivo biyouyumluluğu, *Jour. of Arthroplasty & Arthroscopic surgery*, Vol. 13, No. 4, 259-263, 2002.
- Şimşek, F.A., 1997. "Chemical Preparation of Calcium Hydroxyapatite in Synthetic Body Fluids at 37°C and Its Use for Coating Some Metal Surfaces," M.Sc. Tezi (Tez Yöneticisi: Dr. A. Cüneyt Tas), ODTÜ, Temmuz 1997.
- Takadama, H., Kim, H.M., Kokubo, T., Nakamura, T., 2001. An X-ray photoelectron spectroscopy study of the process of apatite formation on bioactive titanium metal. *Jour. of Biomed. Mater. Res.*, 55: 185-193, 2001.
- Takadama, H., Kim, H.M., Kokubo, T., and Nakamura, T., 2001. TEM-EDX study of mechanism of bonelike apatite formation on bioactive titanium metal in simulated body fluid. *Jour. of Biomed. Mater. Res.*, 57: 441-448, 2001.
- Tanahasi, M., Yao, T., Kokubo, T., Minoda, M., Miyamoto, T., Nakamura T., and Yamamuro, T., 1994. Apatite coating on organic polymers by a biomimetic process. *Jour. of Amer. Cer. Soc.* 77, 11, 2805-2808, 1994.

- Taş A.C., 2000. Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37°C in synthetic body fluids, *Biomaterials*, 21, 1429–1438, 2000.
- Taş A.C., 2001. Molten salt synthesis of Calcium Hydroxyapatite whiskers. . *Jour. of Amer. Ceram. Soc.*, 84, 2, 295-300, 2001.
- Taş, A.C., "In Situ Coating of Calcium Hydroxyapatite on Titanium or Stainless Steel Surfaces at 37°C in Synthetic Body Fluids," 4. Seramik Kongresi, Tebligler Kitabı, Cilt 2, pp. 661-667, 22-25 Eylül 1998, Eskisehir.
- Taş, A.C., 1999. Chemical Preparation of Biomimetic HA Powders in Synthetic Body Fluids at 37°C and pH=7.4. *Jour. of Amer. Ceram. Soc.*, In Print, 1999.
- Taş, A.C., 2000. Combustion synthesis of calcium phosphate bioceramic powders, *Jour. of the European Ceramic Society*, 20, 2389-2394, 2000.
- Taş, A.C., Engin, N.Ö., 1998. "Production of Macroporous Calcium Hydroxyapatite Bioceramic Parts," 4. Seramik Kongresi, Tebligler Kitabı, Cilt 2, pp. 643-648, Eskişehir, 1998.
- Taubes, G., 1991. "Bioceramics-from concept to clinic", *Jour. Amer. Ceram. Soc.*, 74[7]: 1487-1510, 1991. <http://www.in-cites.com/papers/ProfLarryHench.html>
- Tengvall, P., and Lundstrom, I., 1992. Physico-chemical considerations of titanium as biomaterials, *Clinic. Mater.*, 9, 115-134, 1992.
- Tirrell, M., Kokkoli, E., 2001. *The role of surface sci. in bioeng. materials*, California, 2001.
- Tong, W., Chen, J., and Zhang, X., 1995. Amorphization and Crystallization During Plasma Spraying of HA, *Biomaterials*, 16, 11, 829-832, 1995.
- Van Blitterswijk, C.A., Grote, J.J., Kuijpers, W., Blok-Van Hoek, C.J.G., and Daems, W.T., 1985. Bioreactions at the Tissue Hydroxyapatite Interface, *Biomater.*, 6, 243-251, 1985.
- Van Noort, R., 1987. Titanium: The Implant Mater.of Today. *Jour. Mater. Sci.*, 22, 3801-3811, 1987.
- Ward, L.P., Strafford, K.N., Wilks, T.P., and Subramanian, C., 1996. The role of refractory element based coating on the tribological and biological behaviour of orthopaedic implants. *Jour. of Materials Processing Technology*, 56, 364–374, 1996.
- Weng, W., and Baptista, J.L., 1997. A New Synthesis of Hydroxyapatite, *Jour. of the European Ceramic Society*, 17, 1151-1156, 1997.
- Weng, W., and Baptista, J.L., 1999. Preparation and character. of HA coatings on Ti6Al4V alloy by a Sol-Gel Method, *Jour. of Amer. Cer. Soc.*, 82, 1, 27-32, 1999.
- Willert, H.G., Bertram, H., Buchhorn, G.H., 1990. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip: the role of bone cement fragmentation. *Clin. Orthop.* ; 258, 108-121, 1990.
- Williams, D.F., 1982. *Biocompatibility in Clinical Practice*, Boca Raton, F.L.: CRC Press.
- Williams, D.F., 1991. *Materials for surgical implants*. *Met. Mater.* 1:24-29, 1991.

- Wintermantel, E., Mayer, J., Blum, J., Eckert, K.L., Lüscher, P. and Mathey, M., 1996. Tissue engineering scaffolds using superstructures, *Biomaterials*, 17, 83-91, 1996.
- Wise, D.L., 2000. *Biomaterials and Bioengineering Handbook*, Cambridge Scientific, inc. Belmont, Massachusetts, 2000.
- Wolke, J.G.C., van der Waerden, J.P.C.M., de Groot, K., Jansen, J.A., 1997. Stability of radiofrequency magnetron sputtered Ca-P coatings under cyclically loaded conditions. *Biomaterials*, 18, 483-486, 1997.
- Woodard, K.L., 1999. Profiles in Ceramics: <http://www.ceramicbulletin.org/months/Sep99/Hench.pdf>
www.dermnetnz.org/pre/dna.cosderm/fac-rejuv.html
- Yan, W.Q., Nakamura, T., Kawanabe, K., Nishiguchi, S., Oka, M., Kokubo, T., 1997. Apatite layer-coated Ti for use as bone bonding implants, *Biomaterials*, 18, 1185-1190, 1997.
- Yang, Y.C., Chang, E., 2001. Influence of residual stress on bonding strength and fracture of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings on Ti6Al4V substrate. *Biomater.*, 22, 1827-1836, 2001.
- Yavuzer, R., Jackson, I.T., 2001. Kraniyofasiyal Kontür Düzeltmelerinde Hidroksiapatit Alçı Kullanımı. 8th Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED8), O03, METU Ankara/TURKEY, September 5-8, 2001.
- Yetkin, H., 2001. Ortopedi ve Travmatolojide Biomateriyaller. 8th Biomedical Science and Technology Symposium (BIOMED8), IL02, METU Ankara/TURKEY, September 5-8, 2001.