

POLİMER/OKTAKALSİYUM FOSFAT BİYOKOMPOZİTLERİN 3-B KATMANLI İMALAT
YÖNTEMİ İLE ÜRETİLMESİ VE KARAKTERİZASYONU

SİNAN ŞAHİNKAYA

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Mustafa TUNCER

Ağustos-2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sinan ŞAHİNKAYA tarafından hazırlanan “Polimer/Oktakalsiyum Fosfat Biyokompozitlerin 3-B Katmanlı İmalat Yöntemi ile Üretilmesi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması, aşağıda belirtilen jüri tarafından Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek OY BİRLİĞİ ile Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

19/08/2020

Prof. Dr.Şahmurat ARIK
Enstitü Müdürü, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Prof. Dr. İskender IŞIK
Anabilim Dalı Başkanı, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa TUNCER
Danışman, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı

Sınav Komitesi Üyeleri

Doç. Dr. Mustafa TUNCER
Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Makine ve İmalat Mühendisliği Bölümü, Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Hülya BİÇER
Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Kütahya Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının %5 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Doç. Dr. Mustafa TUNCER

Sinan ŞAHİNKAYA

**POLİMER/OKTAKALSİYUM FOSFAT BİYOKOMPOZİTLERİN 3-B
KATMANLI İMALAT YÖNTEMİ İLE ÜRETİLMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Sinan ŞAHİNKAYA

Malzeme Bilimi ve Mühendisliği, Yüksek Lisans Tezi,2020

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa TUNCER

ÖZET

Bu tez çalışmasında okta kalsiyum fosfat (OCP) tozu üretilmiş olup dijital ışık işleme (DLP) cihazı ile kemiğe benzer gözenekli iskeleler elde edilmiştir. OCP iskeleler vücut sıvısı içerisinde belirli zaman aralıklarında bekletildikten sonra karakterizasyon işlemleri yapılmıştır.

Tampon çözeltilerindeki iyonik dengenin teorik ve deneysel analizine dayanarak, okta kalsiyum fosfat sentezi için süksinik asit (Suc) ilaveli OCP, pH 5.5'te ve sıcaklık = 60 ° C'de değişen miktarlarda Suc tampon çözeltisi ile 6 saatte sentezlenmiştir. Eklenen Suc miktarı, OCP'da stokiometrik miktarın 10 katından fazla olduğunda, toz XRD modellerinde tek bir OCP fazı tespit edilmiştir. Bu durumda Suc miktarının fazla olması, OCP'lerin oluşumunu kolaylaştırdı.

Okta kalsiyum fosfat tozu, deneysel aşamalarda molce değişen miktarlarda eklenen Suc iyonunun içerdiği Suc konsantrasyonunun OCP oluşumu üzerindeki etkileri gözlemlenmiştir. Proses sonrasında elde edilen OCP tozlarının kemik yapısıyla olan biyoyumluluğu inceleyebilmek için farklı oranlardaki biyoyumlu reçineyle karıştırılmıştır. Belirlenen modelde bir 3-B baskı tekniği olan dijital ışık işleme (DLP) ile yazdırıldıktan sonra, DLP ile yazdırılmış olan OCP iskelet yapılarının farklı zaman aralıklarında vücut sıvısı içerisinde bekletildi. Vücut sıvısı içerisindeki değişimlerini gözlemlemek amacıyla XRD faz analizi, SEM yüzey görüntülemesi, FTIR kimyasal bağlanmaları gibi karakterizasyon yöntemleri uygulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyokompozit, in vitro, katmanlı imalat, OCP, polimer, yapısal karakterizasyon

**PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF
POLYMER/OCTACALCIUM PHOSPHATE BIOCOMPOSITES BY 3-B
LAYER PRODUCTION METHOD**

Sinan ŞAHİNKAYA

Material Science And Engineering, M. S. Thesis, 2020

Thesis Supervisor: Doç. Dr. Mustafa TUNCER

SUMMARY

In this thesis work, octa calcium phosphate (OCP) powder was produced and bone-like porous scaffolds were obtained with digital light processing (DLP) device. After the OCP scaffolds were kept in body fluid for certain time intervals, characterization processes were performed.

Based on the theoretical and experimental analysis of the ionic balance in buffer solutions, succinic acid (Suc) added OCP for octa calcium phosphate synthesis was synthesized in 6 hours with varying amounts of Suc buffer solution at pH 5.5 and temperature = 60 ° C. A single OCP phase was detected in powder XRD models when the amount of added Suc was more than 10 times the stoichiometric amount in OCP. In this case, the high amount of Suc facilitated the formation of OCPs.

Octa calcium phosphate powder was added in experimental stages in varying amounts, and the effects of the Suc concentration of Suc ion on OCP formation were observed. In order to examine the biocompatibility of OCP powders obtained after the process with bone structure, they were mixed with biocompatible resin in different proportions. After printing with digital light processing (DLP), which is a 3-D printing technique in the specified model, OCP skeletal structures printed with DLP were kept in body fluid at different time intervals. Characterization methods such as XRD phase analysis, SEM surface imaging, FTIR chemical bonding were applied in order to observe the changes in body fluid.

Keywords: Biocomposite, in vitro, layered manufacturing, OCP, polymer, structural characterization

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında gerekli olanakları sağlayan, çalışmalarım sürece bilgi ve deneyimleriyle çalışmalarımı yönlendiren, fikirleriyle bana destek olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa TUNCER'e, teknolojik imkânları bana sunarak çalışmalarımda bana ışık tutan her aşamada ilgisini ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ'e, çalışmalarımda ekipman desteğinde bulunan, tezin oluşumuna kıymetli fikirleri ile katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Mustafa AYDIN'a, simüle edilmiş vücut sıvısının hazırlanmasındaki desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Zafer EVİS'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık aşamasında yardımları, paylaştığı değerli bilgileri ve motivasyon ile desteğini esirgemeyen sayın Sait ALTUN'a, araştırmalarımındaki en güncel gelişmeleri benimle paylaşan, çalışmalarım boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Hazal AYDOĞMUŞOĞLU'na, Seher ÇETİN'e, Sezer ÇETİN'e ve Mahmut Cemaleddin YALÇIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, hayatım boyunca her türlü maddi ve manevi desteğini bir an olsun eksik etmeyen, sevgiyle beni yetiştiren anne ve babama, saygı ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili kardeşim Sinem ŞAHİNKAYA'ya minnetle teşekkür ederim.

Sinan ŞAHİNKAYA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Biyomalzemeler	3
2.1.1. Biyomalzemelerin Özellikleri	6
2.1.2. Biyomalzemelerin karakteristik özellikleri	7
2.1.3. Yüzey modifikasyonu-biyomalzeme doku etkileşimleri	11
2.2. Biyouyumluluk	12
2.2.1. Biyouyumluluğa dayalı sınıflandırma.....	14
2.2.2. Korozyon direnci	15
2.2.3. Antibakteriyellik	16
2.2.4. Kemige yakın plastik ve elastik özellikler	16
2.2.5. Uygun Tasarım	16
2.3. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması	16
2.3.1. Metal ve alaşımları.....	16
2.3.2. Polimerler.....	17
2.3.3. Seramikler	18
2.3.4. Kompozit malzemeler.....	18
2.4. Biyoseramikler	20
2.4.1. Biyoseramik türleri	25
2.5. Kalsiyum Fosfatlar	26
2.5.1. Hidroksiapatit.....	29

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.5.2. Beta trikalsiyum fosfat.....	30
2.5.3. Brushite.....	30
2.5.4. Okta kalsiyum fosfat.....	31
3. ÜÇ BOYUTLU (3-B) YAZICI TARİHİ	34
3.1. Üç Boyutlu Yazıcıların Çalışma Prensibi	35
3.2. 3-B Yazıcı Çeşitleri.....	37
3.2.1. Stereolithography (SLA).....	37
3.2.2. Fused deposition modelling (fdm) teknolojisi	38
3.2.3. Selective laser sintering (sls) teknolojisi.....	38
3.2.4. Slm (selective laser melting) teknolojisi.....	39
3.2.5. Electron beam melting (ebm) teknolojisi.....	39
3.2.6. Laminated object manufacturing (lom) teknolojisi.....	40
3.2.7. Binder jetting (bj) teknolojisi.....	41
3.2.8. Dijital ışık işleme (DLP).....	42
4. LİTERATÜR ÖZETLERİ	45
5. MATERYAL VE YÖNTEM	50
5.1. Kullanılan Malzemeler.....	50
5.2. Kimyasal Çöktürme Yöntemi İle Toz Hazırlanması.....	51
5.3. Biyoreçine – OCP Toz Karışımının Hazırlanması.....	54
5.4. Dijital Işık Prosesi ile Kompozit Malzemelerin Üretilmesi	56
5.5. Polimer-OCP Kompozitlerin İn Vitro (Vücut Dışı) Testleri.....	57
6. KARAKTERİZASYON	59
7. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA.....	60
7.1. Çöktürme Yöntemi ile OCP Tozların Sentezi.....	60

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
7.2. FTIR Analiz Sonuçları.....	64
7.3. SEM ANALİZ SONUÇLARI.....	68
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	77
ÖZGEÇMİŞ	



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Biyomalzeme biliminin diğer bilim dallarıyla ilişkisi.....	1
2.1. Eski Mısır doktorları tarafından hazırlanmış ve araştırmacılar tarafından keşfedilen ahşap takma parmak.	3
2.2. İnsan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk metal.....	4
2.3. Yapay Kalp.	6
2.4. Bir malzemenin bir biyomalzeme olması için gereken özellikler.....	8
2.5. Biyomalzemeler için yüzey modifikasyon tekniklerinin çizimi.....	12
2.6. Biyoseramiklerin Kullanım Alanları.....	24
2.7. Kalsiyum fosfat biyomalzemelerinin osteokondüksiyonu.	28
2.8. Biyomalzemelerin neden olduğu bir kemik oluşumu örneği	28
2.9. OCP'nin HAp ve hidratlı katmanları.	32
3.1. İlk 3-B Basılmış Araç.....	35
3.2. Tipik bir 3-B yazıcı.	36
3.3. 3-B yazıcı çalışma prensibi.	37
3.4. SLA Çalışma Prensibi.....	37
3.5. SLS Çalışma Prensibi.....	38
3.6.SLM Çalışma Prensibi.	39
3.7. EBM Çalışma Prensibi.....	39
3.8. LOM Çalışma Prensibi.....	40
3.9. BJ Çalışma Prensibi.	42
3.10. DLP Çalışma Prensibi.....	43
5.1. Okta kalsiyum fosfat tozu üretiminde kullanılan kimyasallar.	51
5.2. Toz sentez sürecinin aşamaları (a) ve şematik gösterimi (b-e).	52
5.3. Biyoreçine – OCP kompozit karışımının hazırlanması.....	55
5.4. Dijital Işık Prosesi tabanlı 3-Boyutlu Yazıcı.....	56
5.5. Modellerin kürlenmesi.	57
5.6. SVS içerisindeki numuneler (a), in vitro testler için uygun ortam şartlarını sağlamak için kullanılan CO ₂ İnkübatörü (b).	58
6.1. Karakterizasyonda kullanılan cihazlar (a) Taramalı elektron mikroskobu, (b) X-ışınları kırınımı cihazı, (c) FT-IR cihazı.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ(devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
7.1. Süksinik asit varlığında oluşan örneklerin toz X Işınım Kırınım desenleri.	60
7.2. Suc0, Suc5, Suc10 ve Suc20 kodlu numunelerin pH reaksiyon süresi ve değişimleri.	61
7.3. Üç boyutlu biyoreçine – OCP kompozit malzemenin XRD analizi.....	62
7.4. 7 gün boyunca simüle vücut sıvısı içerisinde in vitro biyoaktivite deneyine tabi tutulan Biyoreçine – OCP modelin XRD analizi.....	63
7.5. 14 gün boyunca simüle vücut sıvısı içerisinde in vitro biyoaktivite deneyine tabi tutulan Biyoreçine – OCP modelin XRD analizi.....	64
7.6. Üretilen Suc0, Suc10 ve Suc20 kodlu numunelerin FTIR spektrumu sonuçları.....	65
7.7. Reçine/OCP 3-B modelinin FT-IR analiz sonuçları.	66
7.8. SVS içerisinde 7.gün boyunca bekletilen Reçine/OCP 3-B modelinin FT-IR analiz sonuçları.....	66
7.9. SVS içerisinde 14.gün boyunca bekletilen Polimer-OCP 3-B modelinin FT-IR analiz sonuçları.	67
7.10. Suc0, Suc5, Suc10 ve Suc20 varlığında oluşturulmuş numuneden oluşan taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri.....	68
7.11. Dâhil edilmiş süksinik asit ile oluşan OCP'nin kristal yapısı (Yokoi, 2014).	69
7.12. (a) reçine, (b) reçine-Suc20/1, (c) reçine-Suc20/5, (d) reçine-Suc0/1, (e) reçine-Suc0/5 kodlu 3-B modellerin, SVS öncesi ve içerisinde 7 ve 14 gün bekletildikten sonra elde edilmiş 3-B modellerden alınan SEM görüntüleri.	70
7.13. Suc0 kodlu numunenin SEM/EDX analiz sonuçlar.	73
7.14. Suc10 kodlu numunenin SEM/EDX analiz sonuçları.	73
7.15. Suc20 kodlu numunenin SEM/EDX analiz sonuçları.	73

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Biyomalzemelerin Uygulama Alanlarına Göre Çeşitleri	6
2.2. Biyouygun Malzemelerdeki Özellikler.....	14
2.3. Biyomedikal kısımda gereksinim duyulan doğal ve sentetik malzemeler.....	14
2.4. Metal olan biyomalzemelerin vücuda uygulanabilir malzemeler olarak kullanılması durumundaki özelliklerinin karşılaştırılması.....	17
2.5. Farklı form ve fazlarda bulunan seramikler	21
2.6. Biyoseramik implantların doku ile etkileşimi	21
5.1 Toz üretiminde kullanılan başlangıç kimyasalları ve Özellikleri.....	50
5.2. Sentezlenen Tozların İçerikleri	54
5.3 SVS için kullanılan kimyasallar.....	57
7.1. Polimer/OCP 3-B modellerinin zamana göre ağırlık değişimleri	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
MPa	Megapaskal
N	Newton
°C	Santigrat
nm	Nanometre
mmol	Milimol
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
XRD	X Işını Kristalografisi
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
PMMA	Polimetilmetakrilat
BMP	Morfogenetik Proteinler
BCP	Bifazik Kalsiyum Fosfat
HAp	Hidroksiapatit
OCP	Okta Kalsiyum Fosfat
β-TCP	Beta Trikalsiyum Fosfat
DCPD	Brushite
PHB	Hidroksibütirat
SVS	Vücut Sıvısı
IR	Kızılötesi Spektroskopisi
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
Col	Kollajen
Sr	Stronsiyum
PCL	Polikaprolakton
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
TGA	Termogravimetrik Analiz
DCPA	Dikalsiyum Hidrojen Fosfat Anhidrat
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
CaCO ₃	Kalsiyum Karbonat

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
PO ₄	Fosfat
Suc	Süksinik Asit



1.GİRİŞ

Günümüzün önemli bilim dallarından biyomalzemeler, insan sağlığına önemli katkılarda bulunmaktadır. Biyomalzemeler, genel tanım olarak insan vücudundaki organ ve dokuların işlevlerini yerine getirmesi amacıyla kullanılan malzemelerdir. Doku ve organlarla uyum gösterebilecek yeni tip malzemelerin geliştirilmesi için çaba harcanmaktadır. Biyomalzemeler, yalnızca vücut içerisinde değil vücut dışına yerleştirilen fakat vücutla etkileşim halinde bulunan cihazlar olarak da kullanılmaktadır. Örneğin fonksiyonelliği arttırmak ve kozmetik problemlerini gidermek amacıyla tercih edilirken işitme cihazı olarak da kullanılabilir. Bunların yanı sıra korozyon, kimyasal çözünme, aşınma gibi aşılammış sorunlarda bulunmaktadır. Bu nedenle bu tip sorunları gidermek için daha mükemmel biyomalzemelerin geliştirilmesi hedeflenmektedir (Özmen vd., 2012).



Şekil 1.1. Biyomalzeme biliminin diğer bilim dallarıyla ilişkisi.

Çok eski zamanlardan beri insanlar çeşitli hastalık ve kazalar geçirmektedir. İnsan vücudundaki hastalıklar, organ ve dokuların zarar görmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla zarar görmüş olan yapıların değiştirilmesi gerekmektedir. Bu değiştirme işlemi hasar görmüş dokuların yerine sağlam dokuların nakledilmesi yoluyla denenmiştir. Uygulanabilir malzemelerin geçmişi çok eski zamanlara dayanmaktadır. En eski kaynaklara göre Mayalar deniz kabuklarını diş olarak kullanmıştır. İmplant terimi sabit veya hareketli protezler için birikme ve stabiliteyi sağlamak amacıyla ağız dokularında mukozal ve/veya periostal (kemiğin dıştan zar şeklinde saran sert bağ) tabakanın altına, kemiğin üstüne veya içine implante edilen, vücuda uyarlanmış materyalden yapılmış protetik aygıt (işlevini tam olarak yerine getiremeyen organ veya dokunun yapay olarak yerine konulması); sabit veya hareketli protezleri desteklemek için çene kemiğinin üzerine veya içerisine yerleştirilen cisimler olarak tanımlanmaktadır (Driscoll vd., 2005).

Doku ve organların yerine kullanılacak malzemeler için dikkat edilmesi gereken iki husus vardır. Bunlardan birincisi biyolojik fonksiyonları yerine getirebiliyor olması ikincisi ise

vücuda uyumlu olmasıdır. Doku ve organ üzerindeki biyouyumluluğu tanımlamak için malzeme üzerinde testler yapılmaktadır ve biyolojik ortamın malzeme üzerindeki etkileri belirtilmektedir. Biyouyumlulukları test edebilmek için iki metot vardır. Bunlar in vivo ve in vitro test yöntemleridir. İn vivo testte tamamlanmış biyomalzemenin canlı sistemler (köpek, fare gibi kobay hayvanlar) üzerinde denir. İmplant malzeme canlı sistemde hasarlı sayılan bölgeye yerleştirilir ve belirli bir süre boyunca gözlem altında tutulup tepkilerine bakılır. İn vitro testte ise üretilecek biyomalzemenin laboratuvar şartlarında incelenmesidir. Örnek vererek açıklamak gerekirse, yapay ortamda hazırlanmış doku örnekleri ya da bakteri topluluğu üzerine uygulanmış herhangi bir ilacın etkisi üzerinde çalışılmış, deneyler yapılmış yani 'in vitro' olarak denenmiş olur. Daha sonra yapay ortamda denenilen ilaç canlı üzerinde, doğal şartlar altında denendiyse, bu çalışmada in vivo olarak adlandırılır (tr.betweenmates.com).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Biyomalzemeler

Bilimsel alanda yeni yeni ortaya çıkmasına rağmen, uygulanabilirlik bakımından biyomalzemeler eski çağlara kadar dayanmaktadır. Mısırdaki mumyalarda rastlanan gözler, burun ve dişler bunların örnekleridir. Altının diş için kullanılması 2000 yıl kadar öncesine, bronz ve bakır kemik gibi uygulanabilir malzemelerin kullanımı milattan öncelere uzanmaktadır. Bakır iyonlarının vücuda yayılmış olduğu zehirden dolayı 19.yüzyıla kadar geçen zamanda yerine başka bir alternatif olmadığından bu implantlar kullanılmaya hüküm sürmüştür. 19. yüzyıl ortalarından itibaren vücut içerisine uyum sağlayamayan malzemelerin kullanımında ilerlemeler kaydedilmiştir. Örnek verecek olursak 1880 yılında fildişi protezler vücut içerisine nakledilmiştir. İlk metal protez olan vitalyum (kobalt, krom ve molibden) alaşımı 1938 yılında üretimi sağlanmıştır. 1960'lı yıllara gelene dek kullanılan vitalyum alaşımı korozyona maruz kalmasından dolayı önemli sorunlara yol açmıştır. Buna karşılık 1972'li yıllarda alümina ve zirkonya ortaya atılmış, herhangi bir tepki verilmediği görülmüş ve kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bu seramikler inert yapıda olduklarından dolayı dokuya uzun süre bağlı kalamadılar ve dolayısıyla çok çabuk zayıflama gösterdiler. Aynı yıllarda Hench, biyoaktif seramikleri ortaya atarak bu soruna çözüm bulmuştur (Hench vd., 1993).



Şekil 2.1. Eski Mısır doktorları tarafından hazırlanmış ve araştırmacılar tarafından keşfedilen ahşap takma parmak (Brier vd., 2015).

Başarılı olarak kullanılan ilk sentetik implantlar, iskelette var olan kırıkların tedavisinde kullanılan kemik plakalardır. Bunu izleyen gelişmeler 1950’li yıllarda kan damarlarında olan değişimler ve suni kalp vanalarındaki gelişmeler, 1960’lı yıllarda ise kalça için kullanılan protezler süre gelmiştir. Kısacası son 30 yıl içerisinde 40’tan fazla metal, seramik ve polimer, vücudun 40’tan çok farklı kısımlarının onarılması ve yeniden oluşması amacıyla kullanılmıştır (medium.com).



Şekil 2.2. İnsan vücudunda kullanılmak üzere geliştirilen ilk metal (Nerlich vd., 2000).

Biyomalzeme biliminin amacı, kemik tedavisinde kullanılabilecek malzemeleri katı haline getirerek belirli bir sistem oluşturmaktır. Biyoaktif ve biyouyumlu özelliklerinden dolayı kalsiyum fosfat bazlı seramikler tercih edilmektedir (Güven,2010).

Biyomalzemeler, daima ya da belirli sürelerle vücudun içerisindeki akışkanlarla nüfus etmektedirler. Canlı vücudu protein, oksijenli ve tuzlu çözeltiler içerdiğinden kullanılacak malzemelerin vücut içerisinde bulunan sıvıları alıp şişmemesi, deformeye karşı dayanıklı olması hedeflenmektedir. Bu şartlarda yine de kimi biyomalzeme vücut içerisinde kabul görmekte kimileri kabul edilmemektedir. Biyomalzemelerin tüm bu zor şartlara karşı dayanıklı olması gerekmektedir. Biyomalzemelerin toksik olmaması, kanserojen özellik taşıması, mekanik özelliklerinin yeterli olması ve vücut içerisinde gerçekleşen reaksiyonlar dışında reaksiyonlar gerçekleştirmeye neden olmaması istenmektedir. Son 35 yıl içerisinde biyomalzeme/doku arasındaki etkileşim hakkında önemli bilgiler edinilmiştir. Biyouyumlu olan malzemeler

biyomalzeme, biyoyumluluk ise malzemenin vücut sistemine aktif cevap verebilmesi olarak tanımlanmıştır (Güven,2010).

Biyomalzemelerin kullanım alanları olarak aşağıdakiler örnek gösterilebilir.

- 1.Yara iyileşmesinde ve sinir yenilenmesinde
- 2.Damarlaştırma için damar nakillerinde
- 3.Meme implantları için
- 4.Kaynaklı kas-iskelet sistemi ortopedi ve dokular için
- 5.Ortopedik uygulamalar için
- 6.Göz uygulamaları için
- 7.Kanser tedavisi için
- 8.Tıbbi olmayan uygulamalar
- 9.Biyomedikal uygulamalar için nanokompozitler (İnternet-2,2010).

Biyomalzemelerin özellikleri aşağıda görülmektedir.

Biyomalzemelerin Özellikleri

1.Mekanik / Fiziksel

- Kuvvet
- Esneklik
- Yapı(örneğin, gözenek büyüklüğü)

2.Kimyasal

- Parçalanabilirlik
- Zehirlilik
- Su içeriği

3.Biyolojik

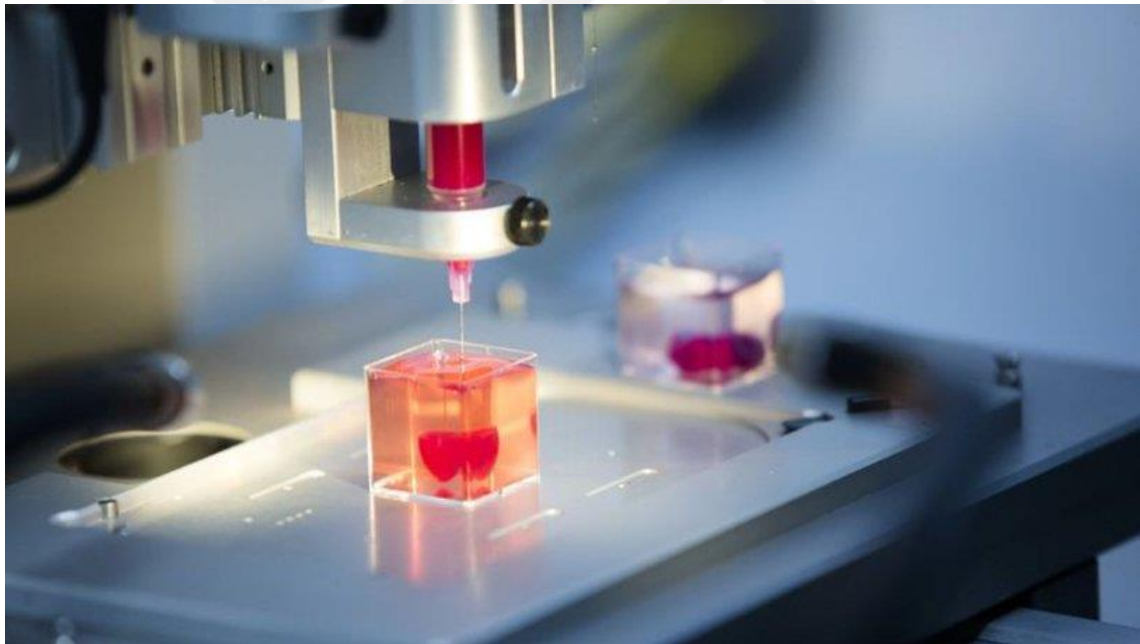
- Hücrelerin tanıdığı motifler
- Çözünür bileşenlerin salınımı

4.Kullanım Süresi

Biyomalzemeler vücutta kullanılması gereken alana göre farklılık göstermektedir. Polimerler, metal ve alaşımları ve seramiklerden üretilen biyomalzemeler farklı biyomedikal alanlarda kullanılmaktadır. Aşağıdaki tablo uygulama açısından kullanılan biyomalzemeleri göstermektedir (Park vd., 1992).

Çizelge 2.1. Biyomalzemelerin Uygulama Alanlarına Göre Çeşitleri (Park vd., 1992).

Uygulama Alanı	Malzeme Çeşiti
İskelet Sistemi	Titanyum, Ti-Al-V alaşımları, Paslanmaz Çelik, Polietilen
Eklem Değişiklikleri	Paslanmaz Çelik, Kobalt-Krom Alaşımları
Kemik Kaplama (Kırık Düzeltme)	Poli (Metil Metakrilat)
Kemik Çimentoları	Hidroksiapatit
Kemiğe Benzer Hataların Düzeltilmesi	Teflon, Sentetik Kumaş
Yapay Tendon ve Ligamentler	Titanyum, Alümina, Kalsiyum Fosfat
Dental İmplantları	
Kardiyovasküler (kalp veya kan damarlarının hastalıklarını içeren grup) Sistem	Sentetik Kumaş, Teflon, Polietilen
Kan Damarı Protezleri	Paslanmaz Çelik, Karbon
Kalp Kapakçığı	Silikon Kauçuk, Teflon, Poliüretan



Şekil 2.3. Yapay Kalp (McCormack vd., 2019).

2.1.1. Biyomalzemelerin Özellikleri

İnsan vücudunda kullanılacak malzemenin, üstlendiği biyolojik görevi çevre dokulara zarar vermeden başarılı olabilmesi için bazı temel özelliklere sahip olması gerekmektedir. Yerleştirildiği bölgedeki dokular tarafından kabul edilmediği zaman, malzeme vücut içerisinde toksik etkiye neden olur ve çevre dokular bu durumdan zarar görür (Hench vd.,1993).

2.1.2. Biyomalzemelerin karakteristik özellikleri

Bir biyomalzemenin tasarımı ve seçimi, vücut içerisinde yararlı olması ve reddedilmeden gerek duyulduğu sürece kullanılmasına bağlıdır. Bir malzemeyi biyomalzeme olarak tanımlayabilmek için biyomalzemenin iltihaplanmaya neden olmamakla birlikte, vücuttaki zehirli reaksiyonlar ve alerjenik semptomlar, biyouyumlu, biyofonksiyonel, biyoaktif, biyoinert ve sterilize edilebilir olması gerekmektedir (Domanska vd., 2014).

Malzemeyi biyomalzemeler olarak tanımlayabilmek için başka bir koşul da sağlık bilgisi ve sterilizasyon işlemlerinin aynı özelliklerde değişikliklere yol açmamasıdır. Canlı organizmaya doğrudan maruz kalan biyomalzemeler yüzey, biyouyumluluk açısından önemli bir rol oynar. Bu konu göz önüne alındığında, fiziksel, morfolojik ve biyolojik özellikler, biyomalzemeler ve doku etkileşimlerinde iyileşmeyi destekleyecek şekilde uyarlanabilir (Bauer vd.,2013).

Biyouyumluluk kavramı son birkaç yılda köklü bir değişime uğramıştır. Başlangıçta bir maddenin biyolojik ortamdaki varlığına herhangi bir cevap vermeden, insan vücuduna tamamen inert olmasından dolayı biyouyumlu olduğu düşünülmüştür. Tamamen tesirsiz bir malzeme fikri, kullanılan çeşitli biyomalzemelerin varlığının hastanın değişken özelliklerine (yaş, cinsiyet, vb.) bağlı olarak değişmesi göz önüne alındığında bu düşünce terk edilmiştir.

Bu nedenle bir materyalin biyouyumluluk kavramı, sadece vücudun çeşitli etkileşim biçimlerini malzemeyle kuşatarak tanımlanabilir (Oréface vd., 2006).



Şekil 2.4. Bir malzemenin bir biyomalzeme olması için gereken özellikler (Bauer vd.,2013).

Biyomalzemeler, insan vücudunun birçok bölümünde çeşitli uygulamalar için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu uygulamaların her biri için, yaygın olarak kullanılacak olan özellik, biyomalzemelerin tolerans derecesidir. Bu hususa uymak için biyomalzemeler, her bir özellikli uygulamaya en iyi hizmet edecek şekilde kritik ayarlamalar yapılmalıdır.

Nüfusun yaşlanması, yaşam beklentisi ve yaşam tarzının artması ile implant teknolojisindeki gelişmelerle beraber tıbbi implantların kullanımı son yıllarda artmıştır. Kaza veya hastalıktan zarar gören dokuların geri kazanılmasına yardımcı olmak için gerekli özelliklere sahip olan biyomalzemelerin geliştirilmesi, tıp ve mühendislik alanlarında bilimsel olarak en büyük zorluklardan biridir (Holzapfel vd.,2013; Lasprilla vd.,2012).

Tıbbi alanda biyomalzeme olarak kullanılan her materyal ya organ değişimi, doku büyümesi ya da ilaç salınımı için destek, insan vücuduna herhangi bir alerjik veya iltihap yanıtı uyarmak ya da uyarılmak için belirli özelliklere sahip olmalıdır. İmplant için kullanılan bir biyomalzeme için dikkat edilmesi gereken özellikler arasında biyoyumluluk, biyofonksiyon, kimyasal ve mekanik kararlılık sayılabilir. Bu özelliklerin yanı sıra, tahriş, reddetme ve / veya implantın bulunduğu yerdeki problemlerden kaçınmak için materyal sterilize edilebilir (Ravaglioli vd.,1992; Silver vd.,1989).

Önceden tanımlandığı gibi bir biyomalzemenin biyoyumluluğu, organizmayı kabul eden vücut ile ilişkilidir. O zamana kadar yabancı bir maddedir ve onu bütünün bir parçası olarak kabul eder ve aynı zamanda çalışma yerinde zararlı etki belirtileri sergilemez.

Biyouyumluluk ifadesi, toksisite, doku uyumluluğu, kan uyumluluğu (hemouyumluluk) ve biyofonksiyonel özellikler gibi farklı malzemelerin özelliklerini kavrar (Wang vd.,2004).

Biyolojik işlevsellik, malzemenin gerekli süre boyunca ve etkili bir şekilde tasarlandığı işlevleri yerine getirmesi için gereklidir. Uzun süreli biyofonksiyonel materyaller için materyal doku ile temas ederek bozulmamalıdır. Bu nedenle, kısmen işlevselliğini yitireceği için kimyasal ve mekanik kararlılığını etkinleştirildiği tüm süreç boyunca korumalıdır. Metaller için bozulma, tolere edilemez bir derecede değilse, vücuda zararlı etkilere neden olan korozyon ile ilişkilidir. Vücudun yanıtına gelince, biyomalzemeler biyoyumlu, biyo inert, biyoaktif ve biyolojik olarak parçalanabilir olarak tanımlanabilir (Oréface vd., 2006; Ravaglioli vd., 1992).

Biyomalzemeler, vücut tarafından tolere edilen, konak dokusundan, bir lifli doku barınması ile ayrılan malzemelerdir. Bu tabaka kimyasal bileşikler, iyonlar, korozyon ürünleri ve implant edilen materyalden kaynaklanan çeşitli zararlı maddelerin salınmasıyla tetiklenir. Biyolojik olarak dayanıklı materyaller arasında sentetik polimer materyaller ve çoğu metal bulunur (Hench vd., 1999).

Biyoinert, aynı zamanda vücut tarafından tolere edilen ancak materyal ile doku arasında kimyasal bir reaksiyonun olmadığı malzemelerdir. Malzeme ya önemli miktarda bileşen bırakmaz ya da bileşenleri serbest bırakmaz. Biyo inert malzemelerin yaygın örnekleri alümina, zirkonya, titanyum ve alaşımları ve karbondur (Hench vd., 1999).

Biyoaktiflik, kemik dokusuyla kimyasal bağlar yapabilen ve bu süreci karakterize edebilen malzemelerdir. Bu işlem vasıtasıyla kemik dokusu, kemik hücreleri tarafından desteklenen implant malzemeye bağlanır. Biyoaktif madde olarak kullanılan materyaller, kalsiyum fosfat, hidroksiapatit ve kalsiyum fosfat bileşik bazlı camlardır (Hench vd., 1999).

Biyobozunur, belirli bir süre boyunca vücutla temas ettiğinde bozunan, çözen veya emilen materyallerdir. İmplantın geri çekilmesi için başka bir ameliyata gerek olmadığından uygulama oldukça ilgi çekicidir. (Hench vd., 1999).

Kullanılması için gerekli tüm özelliklere uygun olan bir biyomalzeme, ancak sterilize edilebiliyorsa etkili bir şekilde kullanılabilir. Sterilizasyon çok önemlidir, çünkü tüm

kirliliklerin ve mikroorganizmaların ortadan kaldırılması ve implant için uygun bir materyal sağlanması gereklidir (Rai vd., 2013; Ratner vd.,2013).

Biyomalzeme seçimi, gerçekleştireceği işlevle ilişkilidir ve fiziksel, kimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklerinin kombinasyonuna dayanarak insan vücuduyla temas kuracağı zaman ki periyodu önemlidir (Kawachi vd.,2000; Zuleta vd.,2010).

Belli bir uygulama için biyomalzeme başarısı, yukarıda belirtilen biyomalzemeler için spesifik fiziksel özelliklerin yanı sıra fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerine de bağlıdır. Malzemeden ve uygulanacağı bölgeden talep edilen çabayla, bu özellikler değiştirilebilmekte ve böylece bir malzeme seçerken dikkat edilmesine özen gösterilmektedir.

Fiziksel özellikler

Biyomalzemelerin fiziksel özellikleri, hücre yapışmasının cevabı için temeldir. Hücreler biyomalzeme yüzeye yapıştığında, hücre ve biyomalzeme arasındaki fiziksel, kimyasal reaksiyonlar meydana gelir, bu reaksiyonlar hücre davranışı, biyomalzeme yüzey özellikleri ve çevresel etkiler gibi durumlarla karşılaşır. Çünkü biyomalzeme yüzey ıslanma, pürüzlü olma, yumuşaklık durumu ve kimyasal bileşim içerme durumunu taşımaktadır (Chang vd.,2011).

Islanabilir olma (hidrofobiklik / hidrofiliklik), biyomalzemelerin biyoloji bakımından tepkisini etkileyen durumlardan bir tanesidir ve sıvı ile katı yüzey moleküller arası etkileşimlerdeki dengeyi açıklar. Durumdan etki gören özelliklerin kendi aralarında protein adsorpsiyonu, trombosit (küçük renksiz kan hücreleri) adezyonu / aktivasyonu, kan pıhtılaşması, hücrel ve bakteriyel adezyonu bulunmaktadır. Suyu sevmeyen yüzeyler genellikle, hidrofilik yüzeye bağlı suya göre su iticiliği yapan solvasyon kuvvetleri ile karşılaştırıldığında yüzeyde oluşan hidrofobik etkileşimlere bağlı olarak hidrofilik yüzeylerden kısmen fazla protein-absorban olarak kabul edilir (Xu vd.,2007).

Yüzeydeki yüke bağlı olarak, araştırmacılar pozitif olan ve negatif olan iyonlar kullanarak vücut içerisine uygulanabilir olan biyomalzemelerin yüzeylerindeki biyouyumluluk, hücrel olarak ilgisini ve hücrel olarak farklılaşmayı geliştirmişlerdir (Chang vd.,2011).

Kimyasal özellikler

Bileşim ve kimyasal özellikler aynı zamanda hücre bağının türünü etkiler ve biyomalzemelerin kimyasal kararlılığını ve reaktivitesini belirler. Fiziksel ortam serttir ve biyomalzemelerin korozyonuna neden olabilir. Bu gerçeğe göre, biyomalzemelerin kimyasal stabilitesi, biyolojik uyumluluk açısından ilgili bir faktör haline gelmektedir.

Korozyon ürünleri implant mahallinde gereksiz reaksiyonların oluşmasına sebebiyet verebilir. Vücut içerisindeki sıvılar, fiziksel durumlar altında özel iyonlarla dengededir. Bir biyomalzeme vücut içerisine uygulanabilir konuma getirildiğinde, bu iyonların sahip olduğu yoğunlaşma önemli derece de artış gösterebilir, şişlik ve sancılara sebebiyet verebilir, ayrıca korozyon atıkları vücuttaki diğer kısımlara göç edebilir ve hem doku hem de vücuda uygulanabilir malzemeler için gereksiz tepkimelere sebep olmaktadır (Smith vd.,2012).

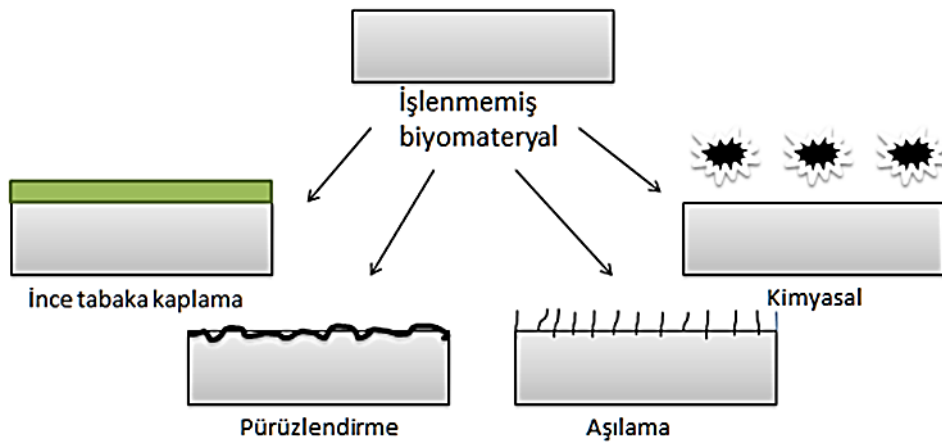
Biyomalzemelerin korozyonu yalnızca kimyasal olan kararlılığa değil, aynı zamanda malzemenin olası erken başarısızlığı ile mekanik bütünlüğünü de etkiler (Smith vd.,2012). Korozyonda olduğu gibi fiziksel ortam, biyomalzemelerin bozulmasına neden olabilir ve / veya hızlandırabilir. Bozulma, materyallerin sunulduğu sterilizasyon işlemlerinden de etkilenebilir. Biyomalzeme bozulduğunda yapıda modifikasyonlar meydana gelir ve sonuç olarak özelliklerinde değişiklikler oluşur (Smith vd., 2012; Loo vd., 2004).

Yüzeysel fonksiyonlar, yüzeydeki kimyasal fonksiyonların adsorbe ettiği protein ve hücre / protein etkileşimlerini etkilediğinden, yüzey fonksiyonel grupları da biyomalzeme tepkiyi etkileyebilir. Biyomalzemeler ile ilgili olarak genellikle araştırılan işlevsellikler, karboksil (-COOH), hidroksil (-OH), amino (-NH₂) ve metil (-CH₃) gruplarıdır (Thevenot vd., 2008).

2.1.3. Yüzey modifikasyonu-biyomalzeme doku etkileşimleri

Biyomalzeme yüzeylerdeki modifikasyonlar, materyallerin kütle özelliklerini değiştirmeden biyomalzeme-doku etkileşimlerini iyileştirmek ve daha iyi biyoyumluluk ve biyofonksiyonlute sonuçlarını teşvik etmek için ümit verici bir alternatif olarak kabul edilmektedir (Garcia vd.,2010).

Yüzey modifikasyonları aşağıdaki türlerden olabilir; fizikokimyasal modifikasyonlar (atomların, bileşenlerin veya yüzey moleküllerinin değişikliklerini içeren modifikasyonlar) ve yüzey kaplaması (altta yatan destek için farklı materyalleri içerir). Fiziksel-kimyasal modifikasyonlar; aşındırma, mekanik pürüzlendirme, parlatma ve desenlendirme ile elde edilebilir ve yüzey kaplamaları arasında ince film biriktirmenin yanı sıra aşılama ve kovalent kaplama bulunur (Garcia vd.,2010). Şekil 2.5’de birkaç yüzey modifikasyon tekniğini göstermektedir.



Şekil 2.5. Biyomalzemeler için yüzey modifikasyon tekniklerinin çizimi (Santos vd.,2017).

Yüzey modifikasyonları için çok çeşitli teknikler literatürde bulunabilir; bununla birlikte, herhangi bir biyomalzeme türü için kullanılacak evrensel bir teknik bilinmemektedir. Bilinen varyasyonlar, süreç varyasyonlarıdır ve bunlar istenen uygulamaya ve biyomalzeme türüne bağlıdır. Örneğin, kemik implantı için biyomalzemede hızlı kemik iletkenliği gereklidir (Santos vd., 2017).

Yüzey modifikasyon tekniğinin seçimi, kaplama kalınlığı ve süreç sıcaklığını içeren mühendislik proseslerinin substrat malzemesi, bileşenleri ve geometri tasarımı, uygulanması ve yüzey özellikleri gibi faktörlerin bir işlevidir (Santos vd., 2017).

2.2. Biyoyumluluk

İnsan vücudu var olan şartlar altında yabancı cisimleri (plastik, metal vs.) vücut içerisine tanımlanamayan maddeler olarak görür, bunları kabul etmez. Kabul etmemesinin

nedeni dışarıdan gelen bakteri, virüs gibi hastalık yapıcı organizmalara karşı vücut bağışıklık sistemini aktif hale getirir ve bu olay biyomalzemeler içinde geçerli sayılabilir ve aynı tepkileri göstermiş olur. Bundan dolayı tıbbi alanda kullanılmasına ihtiyaç duyulan malzemelerin vücut içerisine olan uyumu için biyoygunluk terimi ortaya çıkmıştır. Bu terim, biyomalzemelerle canlı olan dokular için etkileşim ve karışık durumları barındıran bir konudur (Cengiz, 2007).

Biyomalzemeler insan vücut sıvılarının farklı ph değerlerine sahip ortamlarında kullanılmaktadır. Ayakta durma, koşma, oturma gibi aktiviteler sırasında sürekli vücut içerisinde gerilmeler yaşanır. Biyomalzemelerin tüm bu zorluklara karşı dirençli olması istenmiştir (Gümüşderelioglu 2002).

Tarih öncesinde tahta, kauçuk vb. malzemeler gerekse altın, cam gibi suni malzemeler kullanılmaktaydı. Günümüzdeki gibi teknoloji çok yaygın olmadığından dolayı tüm bu malzemelerin vücuda uyumluluğu deneme yanılma yoluyla denenmiştir (Gümüşderelioglu 2002).

Son 30 yıl içerisinde biyomalzeme doku ilişkisi hakkında büyük ilerlemeler, gerekli olan malumatlar elde edildi. Canlı olan ve olmayan malzemelerin hakkında çok büyük değişikliklerin var olduğu saptandı (Cengiz, 2007).

Biyoyumluluğu yüksek olan malzemeler vücut içerisine yerleştirmek için ilk olarak tercih edilir fakat halen mükemmel bir biyoyumluluğa sahip bir malzeme bulunamamıştır (Bahadır, 2008).

Her malzeme kendine has özellik barındırır. Polimerler çok farklı bileşimlerde ve şekillerde kullanılabilmesinden dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptirler fakat baskı, kuvvet gerektiren işler için mekanik dayanımları zayıf kalmaktadır. Ayrıca sıvı ile temas ettiğinde şişebilir. Metaller gerek şekillendirme olsun gerekse sağlamlıkları olsun bazı uygulamalarda biyomalzeme olarak sık sık tercih edilmektedir. Metallerin biyoyumluluklarının az olması, aşınmaya uğramaları, dokular ile karşılaştırıldığında sert olmaları, aşınma sırasında salgıladığı maddeler ile hassas durumlara sebebiyet verecek olması gibi istenmeyen durumlar söz konusudur (Bahadır, 2008). Seramik malzemeler, biyoyumluluk bakımından diğer malzemelere kıyasla çok yüksek ve korozyona aşırı dayanıklı materyallerdir. Homojenlik durumu ve kullanımı bakımından pek avantaja sahip olmayan malzemeler için de kompozit malzemeler ortaya çıkarılmıştır. Malzemedan istenen biyoyumluluk özellikleri çizelge 2.3'de,

biyomedikal kısımda gereksinim duyulan doğal ve sentetik malzemeler Çizelge 2.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Biyouygun Malzemelerdeki Özellikler (Ergün, 2008).

İyi konak dokusu uyumu

Hastaların uyumu ve güvenliği

Biyolojik sistemler üzerinde zehirli veya zararlı etkiye sahip olmama kalitesi,

İyileşme süresindeki gözle görülebilir azalma,

Ameliyat sırasındaki oluşabilecek hataların en aza indirgeme.

Çizelge 2.3. Biyomedikal kısımda gereksinim duyulan doğal ve sentetik malzemeler (Cengiz, 2007).

UYGULAMA ALANI	MALZEME TÜRÜ
Kırık kemik gibi hasar görmüş yapıların tespitinde kullanılan ince metal levhalar	Titanyum, Titanyum Alüminyum Paslanmaz çelik
Kemik dolgu maddesi, Kemikte oluşan şekil bozukluklarının tedavisinde	Polimetilmetakrilat (PMMA), Hidroksiapatit
Göz içi lensler, Kontakt lensler,	PMMA, Silikon kauçuk, Hidrojeller,
Kornea bandajı	Silikon-akrilat,

2.2.1. Biyouyumluluğa dayalı sınıflandırma

Biyo-inert

Biyoinert terimi, insan vücuduna yerleştirilen herhangi bir materyali çevreleyen doku ile minimal etkileşime sahiptir, bunların örnekleri paslanmaz çelik, titanyum, alümina, kısmen sabitleştirilmiş zirkonya ve ultra yüksek molekül ağırlıklı polietilendir. Genellikle, biyoinert implantların etrafında fibröz (bağ dokusu) bir kapsül oluşturabilir ve bu nedenle biyofonksiyon, implant yoluyla doku entegrasyonuna dayanır (Hennessy vd., 2003)

Biyo-aktif

Biyoaktif, insan vücuduna yerleştirildikten sonra çevreleyen kemikle ve bazı durumlarda yumuşak doku ile etkileşime giren bir maddeyi ifade eder. Bu, yüzeyin zamana bağlı kinetik modifikasyonu yoluyla, yaşayan kemik içindeki implantasyonu ile tetiklenir. Biyoaktif implant ve çevreleyen vücut sıvıları arasında iyon değişimi reaksiyonu, kemiğin içindeki mineral fazına kimyasal ve kristalografik olarak eşdeğer olan, biyolojik olarak aktif bir karbonat HAp (CHAp) tabakasının oluşumu ile sonuçlanır. Bu malzemelerin başlıca örnekleri sentetik hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] ve cam seramiktir (Heness vd., 2003).

Biyo-emilebilir

Biyo-emilebilir, insan vücudu içine yerleştirildikten sonra çözülmeye (yeniden emilen) ve yavaşça ilerleyen doku (kemik gibi) ile yer değiştirmeye başlayan bir maddeye denilmektedir. Biyolojik olarak çözünebilir maddelerin yaygın örneği trikalsiyum fosfat [$Ca_3(PO_4)_2$]’dır. Kalsiyum oksit, kalsiyum karbonat ve jips son otuz yıl boyunca kullanılmış olan diğer yaygın malzemelerdir (Heness vd., 2003).

Geçmiş dönemlerde biyoyumlu malzemeler hastaya zarar vermeyen, inert malzemeler olarak bilinmekteydi. Biyoinert malzemeler kemikle veya dokularla reaksiyona girmeyen malzemelerdir. Kimyasal yönden epey kararlı ve yapılar arasında hiçbir temas göstermezler. Biyoinert malzemelerin vücutta tepkime göstermemelerinin nedeni, ortamdaki kimyasallarla hiçbir şekilde tepkime göstermemeleridir. Hüresel malzemeler ile birbirlerine bitişik olarak yaşarlar ve bağ oluşturmazlar. İki önemli türü mevcuttur. Bunlar alümina ve zirkonya’dır. Alümina biyoyumluluğu mükemmel bir malzemedir. Zirkonya elastik modülü alüminaya göre düşük, mukavemeti ve tokluğu yüksektir (Heness vd., 2003).

2.2.2. Korozyon direnci

Malzemelerin çevre etkisiyle bozulması korozyon olarak adlandırılır. Biyomalzemelerde dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biridir. Vücut içerisindeki sıvı, metallerin korozyona uğramasına neden olur. Korozyona uğrayan metal implantlar kimyasal salınım gerçekleştirdiğinde vücut içerisinde bazı tepkimelere yol açabilir. Bu yüzden implantların vücut içerisinde korozyon direnci yüksek olan malzemelerin üretimlerinin yapılması gerekmektedir (Battal, T, 1996).

2.2.3. Antibakteriyellik

Bir ürünün bakteri üretmesini engellemek için ürün üzerinde yapılan işlemler anti bakteriyel özellik olarak adlandırılır. Ameliyat sonrasında oluşabilecek herhangi bir durum için antibiyotikler geliştirilmiştir. Vücut sistemine zarar vermemek için antibiyotik oranları belli bir orana göre ayarlanmalıdır. Biyomalzemelerin canlı vücuda aktarımlarından sonra var olan enfeksiyonlar işlem sonrası oluşan sorunlardan biridir. Bu nedenledir ki biyomalzeme dokunun ara yüzeyi enfeksiyonlara karşı korumada yeterli olmalıdır (Rameshbabu vd., 2006).

2.2.4. Kemiğe yakın plastik ve elastik özellikler

Biyolojik uyumluluktan sonra dikkat edilmesi gereken hususlardan birisi de, implant ile kemik arasındaki mekanik özelliklerin birbirine uyum sağlamasıdır. İmplant malzemenin elastisite modülü, eğme, basma gibi mekanik özellikleri kemiğin değerlerine yakınlık göstermesi gerekmektedir (Kükürtçü, 2008).

2.2.5. Uygun Tasarım

İmplanttaki tüm fiziksel ve kimyasal özellikler güzel ötesi olsa bile doğru yapılmadığı sürece büyük sorunlar doğurabilir. Bu sebeple, kullanılan malzemedeki yapı özellikleri ile kullanılacağı yerle özdeşleştirilip en uygun tasarımın yapılması gerekmektedir (Keskin vd., 2000).

2.3. Biyomalzemelerin Sınıflandırılması

2.3.1. Metal ve alaşımları

Metalleri, biyomalzeme olarak kullanılan malzemeler arasında en yaygın kullanılanı olarak düşünebiliriz. Yüksek mukavemete sahip olmaları ve yüksek süneklik özelliği göstermeleri metalleri öne çıkarmıştır. Metalik biyomalzemelerin mekanik özellikleri diğerlerine kıyasla daha iyidir. Metaller, diğer malzemelere kıyasla oldukça iyi gerilme ve yorulma mukavemeti göstermektedirler. Metal olan biyomalzemeleri doğal kemiğin yapısı ile kıyasladığımızda elastiklik modülleri 7 kat daha iyidir. Bu durum ne kadar avantajlı gözükse de kemiğe baskı yapan yüklerin vücuda uygulanabilir malzemeler tarafından kemiğin kısımlarının bazı bölgelerine ulaşamaması, gündelik yapılan hareketler sonucu yüke maruz kalmayan kısımların ileride zayıf kalması gibi dezavantajları da vardır (Ratner vd., 1996).

Metallerin biyoyumluluğu vücut içerisinde korozyona uğramasıyla doğru orantılıdır. Canlı vücudundaki sıvılar su, klor ve hidroksit vb. iyonları bulundurmaktadır. Bu nedendir ki insan vücudu metaller için sağlıklı bir ortam değildir (<http://www.biltek.tubitak.gov.tr>).

Malzeme aşınma sonucu yorgun düşer ve aşınan ürünler doku içerisinde insan sağlığına büyük ölçüde zarar verebilir. Soy metallerin aşınmaya karşı gösterdikleri tepkiler mükemmel derecede iyidir. Soy metallere örnek olarak platin, kobalt, altın vb. malzemeleri gösterilebilir.

Çizelge 2.4. Metal olan biyomalzemelerin vücuda uygulanabilir malzemeler olarak kullanılması durumundaki özelliklerinin karşılaştırılması (internet – 10, 2010).

Özellikler	Paslanmaz Çelik	Kobalt-Krom	Titanyum
Sertlik	Yüksek	Orta	Düşük
Dayanım	Orta	Orta	Yüksek
Korozyon Dayanımı	Düşük	Orta	Yüksek
Biyoyumluluk	Düşük	Orta	Yüksek

2.3.2. Polimerler

Organik bileşiklerin yapıtaşları monomer, monomerlerin kovalent bağ ile oluşturduğu yapılara ise polimer denir (Sevencan vd., 2011). İnsan vücudundaki su miktarı %50-75 arası değişmektedir ve bu vücudun büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Metal ve seramiklerin esnek değil de sert oldukları, suya göre yoğunluklarının yüksek olduğu bilinmektedir. Yukarıdaki bilgiler göz önüne alındığında seramik ve metallerin biyomalzeme sınıfında tercih edilmelerinin polimerlere kıyasla hoş tercih olarak görülmedikleri bilinmektedir (Lakshmi vd., 2017)

Polimer biyomalzemelerin medikallerde daha fazla tercih edilen malzeme olduğu görülmektedir. Bunlar kan damarlarının veya yumuşak olan dokuların değiştirilmesinde, suni kalplerde, suni kalp kapakçıklarında, lenslerde tercih edilmektedir (Hasırcı vd., 1995). Bu biyomalzemelerin mekaniksel özelliklerinin düşük olmasına rağmen süneklik ve tokluk oranları gayet iyidir.

Polimerlerin kullanım alanı yönünden çok fazla olmasının yanında içerdiği olumsuzluklar ise polimerler üretilirken vücut ortamında bozunmamaları için katkı maddesi olarak eklenen kimyasal malzemelerin beraberinde üretimi esnasında, içerisinde oluşan işlemlerin, başlatıcıların ve üretimi kolaylaştırmak amacıyla tercih edilen malzemeler zaman

geçtikçe vücut içerisine geçmesidir. Bu durumun önüne geçebilmek için kullanılacak polimer biyomalzemelerin vücut içerisinde biyouyumluluklarının belirlenmesi amacıyla laboratuvar ortamında veya vücut sıvısı içerisinde tüm oluşabilecek durumlar yapılmalıdır (Moukwa vd., 1997)., (James vd., 1999).

2.3.3. Seramikler

Seramiğin tarihçesi ateşin bulunmasıyla başlamaktadır. Günlük yeme, içme gibi gereksinimlerini korumak amacıyla kap, kacak yapmışlar ve bu şekilde seramik ortaya çıkmıştır. Seramik, tarihin bilinen en eski bileşimli malzemelerindendir. Bunların tıbbi alanda tercih edilmeleri Mısır tarihine uzanmaktadır (Hasırcı vd., 1995).

Seramikler yüksek basma mukavemetine sahip fakat çekme dayanımları düşüktür. Bu nedenle seramik biyomalzemeler yük taşıyıcı malzeme olarak tercih edilmek yerine ağırlık gerektirmeyen işlemlerde tercih edilmektedir. Bir başka kullanım yeri ise metal veya ağırlık taşımaya olanak sağlayan bir malzemeye kaplama şeklinde ilave edilmesidir (Aba vd., 2007).

2.3.4. Kompozit malzemeler

Farklı kimyasal yapıdaki iki farklı malzemenin özelliklerini kaybetmeden oluşturduğu yeni malzeme olarak tanımlanabilir. Kompozit malzemeleri üretmedeki amaç tek başına uygun olmayan ve birbiri içinde çözünmeyen malzemeleri kullanım alanlarına göre yeni özellikler katmaktır. Örneğin dayanım, esneklik hafiflik vb. (Ayhan, 2002). Kompozit malzeme kendisinin yani malzemenin tek başına sahip olmadığı özelliklere sahip olur. Ana yapısı iki bileşenden oluşur. Bunlar matris malzeme (polimer, metal vb.) ve takviye malzeme (çelik, karbür)'dir. Kompozit genelde dayanımlarını sert ve gevrek olan takviye malzemelerden, tokluk ve süneklik gibi özelliklerini ise matris malzemedен alır. Malzemeleri bir arada tutan yine matris kısımdır (Özkan vd., 2016).

Kompozit malzemelerin yapısal uyumlulukları düşünüldüğünde, metaller ve seramikler sert olması istenen malzemelerde, polimerler ise yumuşak yapı sistemlerinde tercih edilmiştir. Bu zamana kadar karşılaşılan en büyük problemlerden birisi, kemikle metal ya da seramik malzemenin sertlik derecelerinin birbirine benzer olmamasıdır. Bu sorunu yok etmek için liflerle desteklenmiş polimer malzemeler tercih olarak ortaya çıkmıştır. Kompozitler yüksek mukavemete ve düşük sertliğe sahip olduklarından dolayı ortopedi uygulamaları için idealdir.

Kemikler vücutta vücut organlarının yapısal desteği ile korunması için çeşitli hayati işlevler yerine getirmektedir. Bu dokunun kendi kendini onarabilme ve mekanik talepleri karşılamak için yeniden modelleme yeteneği onu eşsiz bir yapısal kompozit yapmaktadır (Chamay ve Tschantz, 1972; You vd., 2010). Kemik dokusu, kendi kendini onarma ve yenileme için yüksek bir potansiyele sahiptir, ancak köprülenmesi gereken bir kırık etkisi çok büyük olduğunda, sonuç kırığın kaynamaması ve fonksiyon kaybı olabilir (Gazdag vd., 1995; Ma vd., 2001; Murphy vd., 2000). İskele açık gözenek yapısı yeni kemik dokusu oluşumunu artırır, çünkü yapı hücre sağkalımı ve aktivitesi için önemli olan besin kaynağına, gaz difüzyonuna ve metabolik atıkların çıkarılmasına kolayca izin verir (Jones vd., 2009). Hidroksiapatit, kemik yapı iskeleleri için kaynak malzeme olarak ilk tercihtir çünkü kemiğin ana bileşenidir ve mükemmel hücresel ve doku uyumluluğu ile bilinir (Lee vd., 2007).

Doku mühendisliği, hücrelerin, biyomalzemelerin ve uygun biyokimyasal faktörlerin bilgisini birleştirmeyi amaçlayan disiplinlerarası bir alandır (Cox vd., 2015). Doku mühendisliğine göre yapı iskelesi olarak adlandırılan yapısal bileşeni, uygun biyomateryal (ler) den yapılmalı ve konak dokunun fiziksel ve kimyasal yapısını taklit edecek şekilde imal edilmelidir (Chen vd., 2006). Kritik olarak süngerimsi kemik, hücre göçüne ve yeni doku büyümesine olanak tanıyan yüksek oranda birbirine bağlı gözenekli bir kütle ve yüzey yapısı sergilemektedir (Mikos vd., 1993; Mooney vd., 1996; Legeros vd., 2003).

Doku mühendisliği, kemik kaybı, iyileşmeyen kırıklar ve kemik tümörlerine bağlı kırıklar ile kemik kırıklarının onarımı için umut verici yeni bir yaklaşım sunar (Yaszemski vd., 1996; Crane vd., 1995; Vacanti vd.,1994).. Bir iskele malzemesinin tasarımı, hem in vitro hem de in vivo hücre üretimi ve büyümesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Ma vd., 1998). İskele malzemeleri biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olmalıdır.

İdeal kemik iskelesi, biyoyumluluk, mekanik stabilite ve yüksek gözeneklilik gibi çeşitli özelliklere sahip olmalıdır (An vd., 2012). Hücre nakli ve doku mühendisliği için, bir yapı iskelesi, yüksek gözenekliliğe ve uygun gözenek boyutuna sahip üç boyutlu bir yapıya imal edilmelidir. Bu tür oldukça gözenekli yapı iskelelerini hazırlamak için çeşitli teknikler kullanılmıştır (Ma vd.,1995; Mikos vd., 1993; Wintermantel vd., 1996; Ma vd., 1998).

Polimer kompozitler, diğer kompozit malzemelere göre üstün özellikler göstermektedir. Bunlar; korozyona karşı direnç, metal yorgunluğunun olmaması, metal iyonlarının salınmaması

ve kırılabilirlik gibi bir durumun az olmasıdır. Metal iyonlarının salınımı vücuda uygulanabilir malzemeyi zayıflatmaktan başka, alerjik tepkime sorununu ortaya çıkarmaktadır (internet-12, 2010).

Genel olarak; ortopedi alanında kullanılacak malzemelerin seçiminde, kolay üretiliyor olması, şekil verebilme özelliğinin kolay olması, kullanımı sırasında her türlü gerilmeye karşı direnç göstermesi, biyouyumluluk, toksik etkisi ve vücut sıvılarının yapmış olduğu korozif etkenlere karşı dayanımı gibi özellikleri ile karşımıza çıkmaktadır. Bu malzemelerin vücut içerisinde kullanılma yerlerinin seçimleri çok önemlidir, çünkü kişinin ağırlığı ile günlük yaptığı aktiviteler sonucu belirlenecek mekanik yüklere göre dayanım sağlayabilecek malzemelerin seçimi gereklidir. Biyomalzemelerin seçiminde ise kullanılacak malzemenin verilen bilgileri göz önünde bulundurulmalıdır. Tercih edilecek biyomalzemelerin aşınması canlının biyolojik özellikleri, vücut sıvılarından alınan örnekler numuneler içinde test edilmelidir. Uygulama işleminden önce kişinin herhangi bir alerjik vakası ile karşılaşmadan önce çeşitli alerji testleri ile birlikte araştırılmalar yapılmalıdır. Dokular genel olarak sert ve yumuşak olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Sert dokular; kemik ve diş, yumuşak dokular ise kan damarları, deri ve bağlar olarak örneklendirebiliriz. Yapısal olarak baktığımızda metaller ve seramikler sert dokulara, polimerler ise yumuşak doku uygulamaları için tercih edilebilir (Güven, 2014).

2.4. Biyoseramikler

Seramik tarihi uygarlık tarihi kadar eski olmasıyla beraber milattan önce 6000 yılında Anadolu'da üretildiği bilinmektedir. Ateşin bulunmasıyla yerleşik hayata geçmelerinde rolü büyüktür. Seramiklerin insan için devrim yaratacak bir diğer olayı ise, vücutta zarar gören veya işlevini tam yerine getiremeyen parçalar veya dokuların yeniden yapılandırılması için kullanılmasıdır. Bu amaç için kullanılan seramikler biyoseramiklerdir (docplayer.biz.tr).

Biyoseramiklerin kullanımını cazip kılan onların vücut ile çok iyi uyum sağlamalarıdır. Bu malzemelerin biyomedikal olarak tercih edilmesi, güvenli ve de vücut içi dokularla kaynaşması gayet iyidir. Dayanım, sertlik, aşınma gibi mekaniksel özellikler bakımından sunduğu avantajlar gayet yerindedir. Biyoseramik malzemelerin gevreklik, düşük kırılma tokluğu gibi dezavantajları metal ve polimerlerle bir kompozit yapı oluşturarak ortadan kalkmaktadır. Aynı zamanda korozyona karşı dirençli, basma mukavemeti yüksek, düşük elektriksel iletkenlik ve ısı iletkenliğe sahip oldukları için metallere alternatif olarak üretilmektedirler (docplayer.biz.tr).

Vücutta oluşan hasarları gidermek amacıyla üretilen seramikler çizelge 2.6'da gösterilmiştir. Bulk formda olan seramikler implant malzemesi ve kemikteki boşlukları doldurmak amacıyla kullanılırlar. Ayrıca kaplama malzemesi olarak metallerin biyoyumluluk oranlarını yükseltmektedirler.

Biyoseramiklerin doku ile etkileşimi dokunun implanta verdiği tepkiye karşı değişmektedir. Dokulara bağlanma şekline göre biyoseramikler çizelge 2.7 'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.5. Farklı form ve fazlarda bulunan seramikler (docplayer.biz.tr).

Form	Faz	Fonksiyon
Toz	Polikristal Faz	Boşluk doldurma, Terapatik tedaviler, Dokuların yenilenmesi
Kaplama	Polikristal Cam, Cam-Seramik	Doku bağlanması, Pıhtılaşma direnci, Korozyon direnci
Bulk(Yığın)	Tek-Kristal, Polikristal cam, Cam-Seramik, Kompozit	Dokuların iyileştirilmesi, Fonksiyonel kısımların yer değiştirmesi

Çizelge 2.6. Biyoseramik implantların doku ile etkileşimi (docplayer.biz.tr).

İmplant Malzemesi	Bağlanma Şekli	Örnek
İnert	Mekanik Bağlanma	Al_2O_3 , ZrO_2
Poroz	Kemik Büyümesi	HAp, HAp kaplanmış poroz metal
Biyoaktif Emilebilir	Dokularla ara bağlanma Dokularla yer değiştirir	Biyoaktif camlar, Biyoaktif cam- seramikler, HAp TCP, biyoaktif cam, OCP

Bu seramiklerden inert malzemeler biyolojik tepki verip yüksek aşınma dayanımı sahip olan malzemelerdir fakat çekme gerilmeleri zayıf olduğundan vücutta kullanımları pek tercih edilmez. Biyoaktif seramikler ise kemik-doku arası bağlanmayı sağlar ancak düşük çekme mukavemeti ve kırılma tokluğuna sahiptirler. Emilebilir olanlar ise zamanla vücut içerisinde dağılıp dokuların yerine geçecek şekilde üretilirler (docplayer.biz.tr).

Biyoseramikler, biyomalzemeler gibi mühendislik alanında ve biyomedikal alanda da kullanılmaktadır. Biyoseramikler kimyasal reaktifliklerine göre üç grupta toplanmaktadır. Bunlar biyoinert, biyoaktif, biyobozunur seramiklerdir. Biyoinert malzeme doku ile mekanik bağ yaparken biyoaktifler ise doku ve vücuda uygulanabilir malzeme arasında kimyasal bağ yaparak etkileşim gerçekleştirmektedir. Biyobozunur seramiklerse dokunun yerini kendisi almaktadır (Shackelford 1999). İnsan vücuduna konulan tüm malzemeler bu dokuyla etkileşime girer ve böylece implant ara yüzeyinde oluşmaktadır.

Biyoinert seramikler alüminyum ve zirkonyum oksit içerir. Bu seramikler vücut içerisinde aşınmaya uğramadığından dolayı kemik kısmında onarıcı olarak görev yapar. Al_2O_3 , kalça protezi ve diş uygulamalarında kullanılır (Geçer, 2002).

Kalça eklem protezinde Al_2O_3 kullanım nedeni ömürlerinin uzun olmasıdır. Alüminyum oksit seramiğinin kemik dolgu malzemesi olarak kullanılmasının nedeni ise biyoygunluk ve mekanik özelliklerinin iyi olmasıdır. Son yıllarda zirkonyum oksit seramiği de kalça eklem protezlerinde kendine yer vermektedir. Zirkonyum oksit alüminyum oksitten mekanik bakımından daha güçlüdür. Zirkonyum yüksek dayanıma sahip olduğundan kırılma maddeleri güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (Nakamura, 1996).

Biyoaktif seramikler kemik için dolgu ürünü olarak kullanılır. Biyoaktif seramikte dokuyla seramik etkileşimi sırasında kimyasal bağ oluşumu gerçekleşir. Biyoaktiflik tanım olarak biyomalzemenin iskelet kısımlara bağlanabilmesidir (Nakamura, 1996).

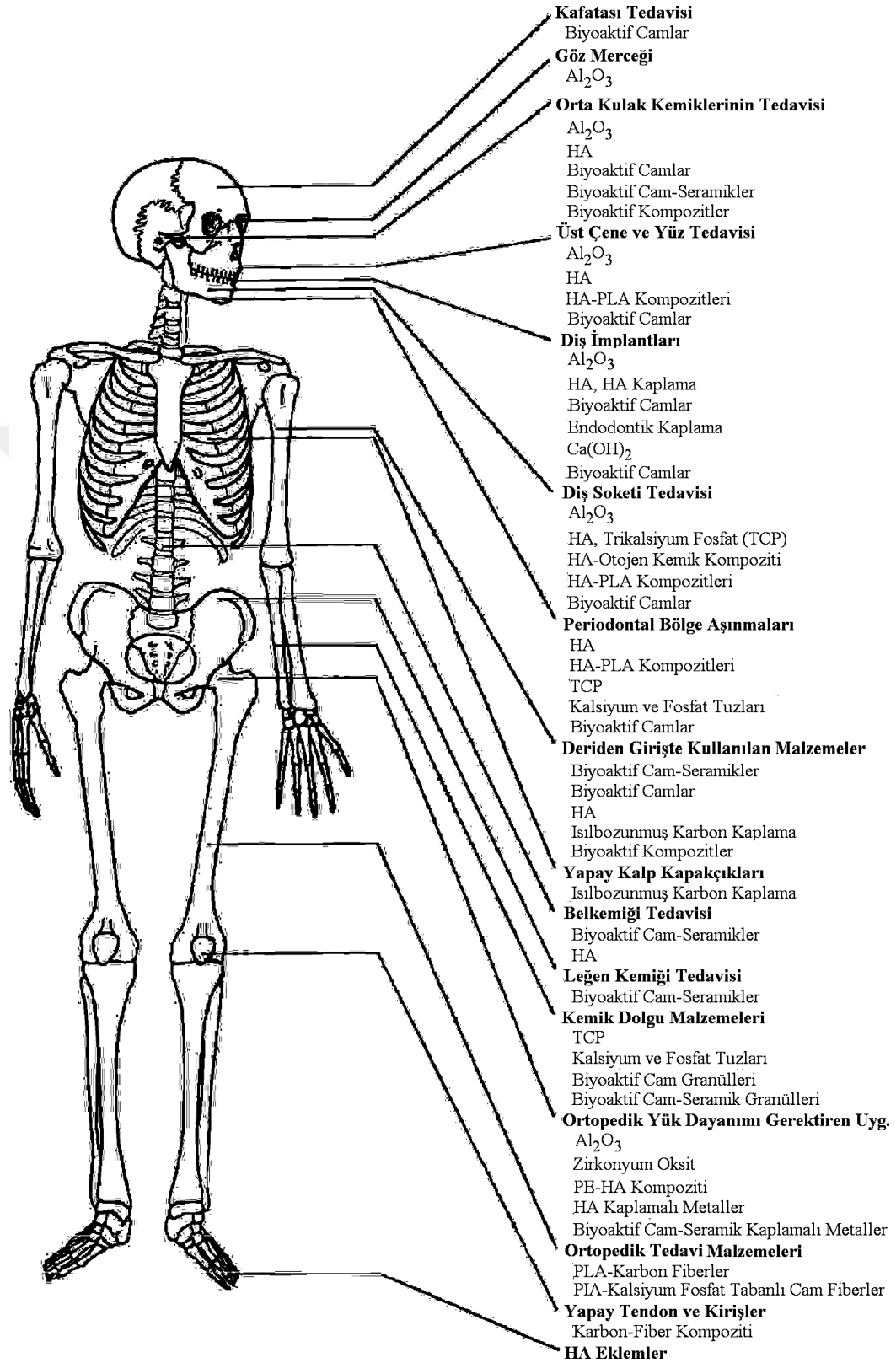
Kalsiyum fosfat seramikleri, kalsiyum ve fosfat atomlarının çok oksitli yapılarından meydana gelmiştir. Hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat ve okta kalsiyum fosfat bu yapılara örnektir. Kalsiyum fosfat bazlı seramikler kemik ile dişlerin çatlak ve boşluklarının doldurulması ve tedavi edilmesinde kullanılmaktadır. En bilinen özelliği kemiğe en yakın özelliklere sahip olmasıdır. Metalik implant üzerine kaplama olarak da kullanılabilir fakat adezyon özelliği düşük olduğundan süresi sınırlı kalmaktadır (Nakamura, 1996).

Biyoseramikler, iskelette bulunan bağ dokusunun tamiri ya da onarımı için tercih edilir. Bu malzemelere olan gereksinim genellikle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Çünkü kemikteki yoğunluk ve dayanma direnci yaş ilerledikçe düşer. Bu olay kadınlarda erkeklere kıyasla sık görülmektedir. Çünkü menopoza dayalı olarak vücut da büyük hormonal değişimler

meydana gelmektedir. Bunun sonucunda vücutta kemik üreten hücrelerin doğurganlığı düşmektedir. Varsayalım insan hayatı 75 yıl olduğu düşünülürse 55-60 yaşlarda bağ dokularına gereksinimleri karşılayacak yedek malzemelere gereksinim ortaya çıkmaktadır (Cengiz, 2007).

Biyoseramiklerin kullanımını sınırlayan bazı durumlar vardır. Bunlar genellikle klinik uygulamalarında karşımıza çıkan hızlı ilerleyemeyen çatlaklar, yorulma, farklı darbelere karşı dayanma gücünün bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumları önlemek amacıyla iki yeni yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi biyoaktif kompozitler, ikincisi ise biyoaktif seramiklerdir (Cengiz, 2007).





Şekil 2.6. Biyoseramiklerin Kullanım Alanları (Nicolodi vd., 2004).

2.4.1. Biyoseramik türleri

Biyocamlar

Cam, kumun soda ve kireçle karıştırılıp öğütülerek 1000 dereceden daha yüksek sıcaklıklarda işleme sokulmasıyla oluşturulur. Bu karışıma soda camı adı verilir. Biyoaktif cam ise yapısında bulunan bazı silika gruplarının kalsiyum ve fosfor ile yer değiştirmesi sonucu dokular arasındaki kimyasal bağlanmayı sağlayan biyomalzemeler olarak adlandırılmaktadır (<https://en.wikipedia.org>).

Biyoaktif camlar yüksek biyoaktiviteye sahiptirler. Canlı organizma içerisinde olsun yapay dış ortamlarda olsun biyoaktiviteleri ölçülen bu camların, yakın kemik dokularıyla güçlü bağlanmalar sağladığı görülmüştür. Fakat düşük kırılma tokluğuna sahip olduklarından dolayı kullanımı düşük dayanım gerektiren tıbbi uygulamalar dışına çıkamamıştır (Czech vd., 1997).

Biyocamları diğer biyoseramiklerden ayıran özellik, kimyasal özellikleri ve dokulara bağlanma şekillerinin kontrol altına alınmasıdır. İstenilen bir türde biyocam tasarlamak basit bir işlemdir. Bu durum biyoaktif cam-seramikler için de kullanılabilir fakat heterojen mikro yapılarına sahip olduklarından dolayı sınırlı miktarda kullanılma yerlerine sahiptir (Hench vd., 1993).

Kemik çimentoları

Günümüzde kemik çimentoları, bozunma işlemi göstermeyen PMMA (polimetilmetaakrilat)'lardan üretilmektedir. Polimetilmetaakrilat($C_5O_2H_8$)_n, kemik çimentolarında yapı malzemesi olarak kullanılmaktadır ve birçok avantaja sahiptir. PMMA'nın gerçek canlı ortamlardaki mekanik testleri denenmiş ve yapılan gerilim testlerini karşılayabildiği görülmüştür. Bunun yanında dezavantajıda bulunmaktadır. PMMA'nın ısıveren polimerizasyonu sırasında sıcaklık artışının kontrolü güçlük çıkarmaktadır. 90 dereceye çıkan kemik çimento sıcaklık nedeniyle yüzeydeki hücrelerin kayıp yaşamasına neden olmaktadır. Bu olumsuz koşullara ek olarak polimetilmetaakrilat çimentoları genellikle kandaki akış oranının artış göstermesine ve kaşıntılara sebep olmaktadır. Kemik çimentolarında yapı malzemesi olarak kullanılan polimetilmetaakrilat dış etki olmadan polimerleşen, belirli şekli olmayan polimer malzemedir (Hench vd., 1998).

Alümina

Medikal olarak kullanılan ilk seramiktir çünkü yüksek yoğunluk ve saflık içermektedir. Yüksek aşınma direnci, yüksek dayanıklılığı ve biyomalzeme olarak uygunluğu sayesinde diş ve kalça protezlerinde genellikle tercih edilmektedir (Park vd., 1992). Ayrıca mükemmel eğme ve basma dayanımı da sahiptir.

Vücuttaki herhangi bir yapının hareketli olmasının istendiği durumlarda, alüminanın tercih edilmesinin nedeni sertlik oranının iyi olmasındandır. Gevrekliği fazladır fakat yüksek sertlik oranına sahip olduğundan dolayı kullanıma avantaj sağlamaktadır. ISO standartlarına göre yapılan testler sonucu vücuda uygulanabilir olarak kullanılan alümina malzemeler yorulma ve çatlak ilerlemesine karşı yüksek dirence sahiptirler (Piconi vd., 1999).

Zirkonyalar

Zirkon doğada çok fazla bulunmaktadır. Kimyasal dönüşüm ile saf zirkonya üretilmektedir. Biyomalzeme olarak kullanılmaya başlaması 1960'lı yıllarda görülmüştür fakat ilk kullanımı 1986 yılında gerçekleşmiştir. Zirkonya, alümina ile karşılaştırıldığında daha üstün özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Bu sebeple implant olarak kullanılması onu alüminaya göre daha avantajlı yapmaktadır. Alümina biyouyumluluk ve aşınma yönünden zirkonyaya göre daha iyidir fakat eğme mukavemeti ve tokluk değeri düşüktür. Zirkonya doğal ortamlarda inert karakterdedir. Her malzeme gibi zirkonyanın da dezavantajları bulunmaktadır. Örnek verilecek olursa doğal ortamda sıvı içinde dayanım değerinin düşük olması, aşınma sorunu ve radyoaktif bir yapıya sahip olmasıdır (Piconi vd., 1999).

2.5. Kalsiyum Fosfatlar

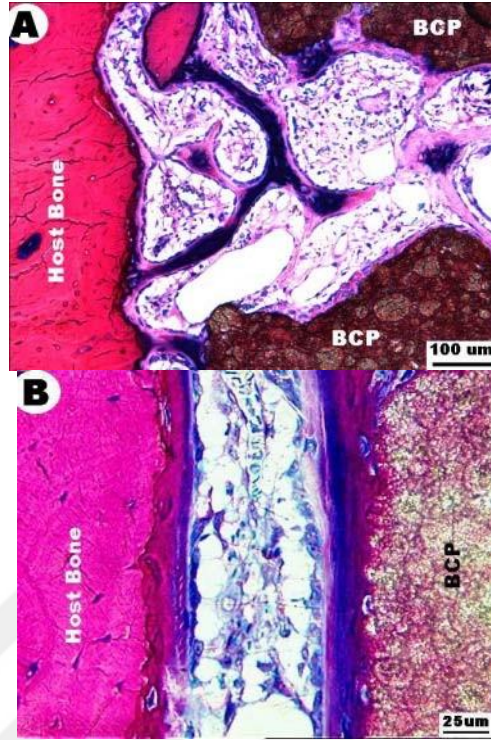
Kemiğin ana inorganik bileşeni olan kalsiyum fosfat, tıbbi kullanımda uzun süredir uygulanmaktadır. Bu malzemeler çok eski tarihlerden beri bilinmektedir. 1890'larda kemik rejenerasyonunu uyarmak için bir ilaç olarak kullanıldı fakat 1920'lerde trikalsiyum fosfatın kemik oluşumunu uyardığı tespit edilene kadar hiçbir olumlu sonuç elde edilmedi. Tıbbi kullanımda kalsiyum fosfatların gerçek gelişimi 1970-1980 yılları arasında gerçekleşmiştir. Daha sonra kalsiyum fosfat biyomalzemeleri en gözde yapay kemik uygulamalarında kullanıldı (Hench vd., 2004; Daculsi vd., 1989).

Kalsiyum fosfatlar zamanla dokunun yerine geçen emilebilir seramik malzemelerdir. Okta kalsiyum fosfat, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat bu malzemelere örnektir. Bu seramiklerin vücut içerisinde çözünme hızları birbirine kıyasla değişkenlik göstermektedir. Sulu ortamlarda ve düşük sıcaklıklarda hidroksiapatit olarak yüksek sıcaklıklarda trikalsiyum fosfat formda bulunmaktadır.

Kalsiyum fosfatlar, kemikle yakın özellikler barındırdığından dolayı hızlı etkileşime girer ve kemiğin iyileşme zamanını kısalttıklarından dolayı verimli biyomalzeme olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kalsiyum fosfatlar vücut içi ya da dışı sıvısının asidik etki göstermesinden dolayı zamanla korozyona uğrarlar. Doğru parametreler ve laboratuvar ortamında yapılan deneyler sayesinde bu durumun biraz da olsa önüne geçilebilmektedir (Yuan, 2004).

Vücuda uygulanabilir malzeme ve protez sanayisinde yoğun olarak tercih edilmekte ve ticari olarak oldukça büyük bir kısım ihtiyaç duyar fakat dayanımlarının düşük olması nedeniyle yük gerektiren durumlarda kısıtlı olarak kullanımı sağlanmaktadır. Bunun yanı sıra fazla yük gerektirmeyen uygulamalarda da oldukça geniş bir alana sahiptir (Yuan, 2004).

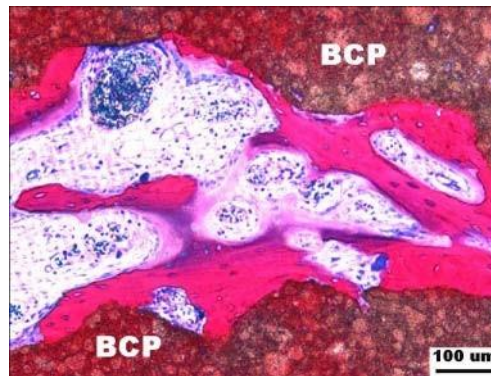
Osteokondüksiyon (kemik gelişimini kemik yüzeyinde destekleme), farklı alanlarda farklı anlamlar olarak bilinmektedir. Klinikte osteokondüksiyon, konak kemik yatağından implantlara doğru kemik oluşumu anlamına gelir. Bu anlamda, sadece kalsiyum fosfatlı biyomalzemeler değil, aynı zamanda gözenekli polimer olan herhangi bir biyomalzeme, kemiğin kendisinin yenilenme kabiliyetine bağlı olarak osteokondüktif olabilir (Hollinger vd., 1996). Biyomalzemeler bilimde, osteokondüksiyon özel bir anlamı vardır. Ev sahibi kemik yatağından (Şekil 5.2A) implantlara doğru kemik oluşumuna ek olarak, biyomalzeme bilimindeki osteokondüksiyon, materyal yüzeyleri üzerinde kemik bağlanmasına yol açan kılavuzlanmış kemik oluşumu anlamına gelir (Şekil 5.2B). İkinci özellik bazen “biyoaktivite”, “osteokondens” ve “osteointegrasyon” olarak adlandırılır. Bu genel bakışta, osteokondüksiyon, biyomalzeme yüzeyler üzerinde kılavuzlanmış kemik oluşumunu ve yeni oluşan kemik ile böyle bir biyomalzeme yüzey arasındaki kimyasal bağı vurgulamaktadır. Uygulamada, yeni oluşturulan kemik ve biyomalzeme yüzey arasındaki diğer dokuların yokluğu, biyomalzemeleri osteokondüktif olarak tanımlamak için kullanılır (Yuan, 2004).



Şekil 2.7. Kalsiyum fosfat biyomalzemelerinin osteokondüksiyonu (Yuan, 2004).

A: Konakçı kemik yatağından implant içine kemik büyümesi. B: Yeni oluşan kemik ve implant yüzeyi arasındaki osteogenez ve kemik bağının bağlanması. (Çapı 5 mm olan gözenekli bir bifazik kalsiyum fosfat seramiği, köpeklerin femoral korteksinde 2 hafta, dekalsifiye olmayan bölüm, metilen mavisi ve bazik fuksin boyaması için implante edildi) (Yuan, 2004).

Köpeklerin kaslarına gözenekli bir BCP (bifazik kalsiyum fosfat) seramiği yerleştirildiğinde, 90 gün sonra implantların içinde bol miktarda kemik oluşmuştur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Biyomalzemelerin neden olduğu bir kemik oluşumu örneği (Yuan, 2004).

(BCP seramik, 3 ay, köpek dekolmanı (bebeğin eş kısmının doğumdan önce rahim duvarından ayrılması) olmayan kısım, metilen mavisi ve temel fuksin (Kırmızı renkte bazik bir boya) boyaması için köpek kaslarına yerleştirildi) (Yuan, 2004).

2.5.1. Hidroksiapatit

Son birkaç yıl boyunca, önemli biyomedikal uygulamaları için çeşitli biyo-teorilerin sentezine yönelik araştırma çalışmaları yapılmıştır. Mükemmel biyoyumluluk ve doku biyo-aktivite özellikleri nedeniyle, doğal kemiğin ana inorganik bileşimi olan kalsiyum fosfat seramik olarak da bilinen inorganik biyoseramik olan hidroksiapatit, tıbbi uygulama için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. HAp, kemik ve dişlerin inorganik mineral bileşeni ile yakın benzerliklere sahiptir (Pandharipande vd., 2016).

HAp, 1950'den bu yana mevcut olan ayrıntılı kompozisyonu, özellikleri, üretimi ve kullanımları ile ilgili olan kapsamlı literatür esasına dayanarak, canlı dokularla malzeme etkileşiminin anlaşılmasında değişen trendlerle klinik bilimlerde kullanımı yaygınlaşmıştır. Başlangıçta HAp aşılama için kullanıldı, canlı dokularla herhangi bir reaksiyonu olmadı. Daha sonra eğilim malzemenin reaktif doğasına dönüştü, böylece malzemenin kemik büyümesi için iletken bir iskele gibi davrandığı ikinci nesil olarak kategorize edildi. Son zamanlarda, nanoteknolojinin ortaya çıkması ve rejeneratif bilim anlayışıyla ortaya çıkan üretim teknolojisi, biyoseramiklerin yüzünü farklı bir boyuta çevirdi (Pandharipande vs, 2016).

HAp'ın sentezi için mekanokimyasal sentez, yanma hazırlığı, ıslak kimyasal biriktirme, elektrokimyasal biriktirme, sol-jel yöntemi, hidrotermal sentez ve daha birçok teknik geliştirilmiştir. HAp, piyasada mevcut olan büyük miktarda rejeneratif greft materyalini temsil eden biyoseramiklerden biridir. HAp, kemikli yapı ile çok yakından ilişkilidir. Kemiğin inorganik bileşenlerinden biridir. Organik matrise bağlanır, böylece normal kemikteki diğer mineral eser elementlerle birlikte bulunur. Son zamanlarda, nano HAp araştırmacının dikkatini çeker çünkü nano HAp, yapısının doğal kemiğe benzer şekilde çok ince olduğu keşfedilmiştir. Doğal kemik ve dişlerde, HAp kristalinin nanoparçacık boyutunda ortalama 50 nm uzunluğunda kollajen matriks içine gömülür. Aslında, kollajen, kontrollü biyomineralizasyon sürecinde şablon olarak işlev görür (Pandharipande vs, 2016).

2.5.2. Beta trikalsiyum fosfat

Kalsiyum fosfat seramikleri en yaygın olarak sentetik kemik ikameleri olarak kullanılırlar. Kalsiyum fosfat çeşitleri arasında hidroksiapatit ve Beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) biyoyumlulukları ve biyoaktiviteleri nedeniyle daha fazla konsantrasyon elde edilmektedir. Bu malzemelerin en önemli özelliği kemik dokusu ile doğrudan kimyasal bağ kurabilmeleridir ve bu etkileşim ile malzemelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri tarafından yönetilir. Hem HAp hem de β -TCP, kemik ikamesi olarak yaygın şekilde kullanılır. HAp biyoaktif ve biyobozunur özellik gösteren malzeme olduğu için kullanımı mekanik özelliklerle birlikte daha fazla önem içerir. Ancak zayıf kırılma tokluğu ve aşınma direnci HAp'ın ana eksiklikleridir. Oysa β -TCP biyobozunurdur. Kalsiyum fosfat tozları katı hal işleme ve nötrleştirme işlemi olan ıslak kimyasal işlemle sentezlenebilir. Farklı yapıdaki tozlar, nötrleştirme işlemi ile elde edilebilir. Araştırmalar yüzey alanı, parçacık büyüklüğü, yoğunluk, gözeneklilik, fiziksel özellikler vb. gibi farklı parçacıklara sahip olduğunu göstermektedir, bu özellikler nihai ürünün performansını ve özelliklerini etkiler. Sonuç olarak, ortaya çıkan toz morfolojik koşullara bağlı olarak farklı amaçlarla kullanılabilir (Kamrun vd., 2011).

2.5.3. Brushite

Brushite, ilk olarak 1865 yılında Venezuela'daki bir oluşum için tanımlandı ve Amerikalı mineralog George Jarvis Brush'un (1831–1912) adını aldı. $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kimyasal formüllü bir fosfat mineralidir. Soluk sarı monoklinik prizmatik kristalleri ve toz halinde ya da toprak kütleleri olarak renksiz oluşur. HAp'ın bir öncüsü olduğuna inanılmaktadır ve guano'nun (penguen ya da karabatak gibi deniz kuşlarının dışkılarından oluşan bir madde) kalsit ve kil ile düşük bir pH'ta, kil ile etkileşimi sonucu oluşan guano bakımından zengin mağaralarda bulunur. Fosforit birikintilerinde ve eski kemiklerdeki kabuklanmalarda oluşurlar. Fosfor yataklarında bulunabilir ve fosforun atık sudan uzaklaştırılması sırasında oluşan bir yan üründür (Valsami-Jones, 2001). Brushite ayrıca biyolojik olarak ilgili bir mineraldir.(Mathew ve Takagi 2001) ve böbrek taşlarında oluşabilir (Guan ve ark. 2008). Hidroksiapatit ile birlikte, fosfat çimentosu ve bir kemik ikamesi maddesi olarak kullanılır (Bohner ve Gbureck, 2008). Brushite ayrıca, gübrelerin bir bileşeni olarak, bir gıda katkı maddesi olarak ve diş macununun bir bileşeni olarak kullanılır (Sainz-Diaz ve ark. 2004).

2.5.4. Okta kalsiyum fosfat

1845 yılında Berzelius bir kalsiyum fosfat grubu olarak okta kalsiyum fosfatın bileşimini bildirmiştir. Ancak, 100 yıl sonra okta kalsiyum fosfatın ayrı bir faz olmasına dair büyük belirsizlikler ortaya atılmıştır. Bunun nedeni OCP'nin hidroksiapatit'e hidrolize olma durumundan kaynaklanmaktadır. Bu ürünler birbirinden farklı olarak değişken kompozisyon ve optik özellikler göstermektedir. Diğer kafa karıştırıcı faktörler ise X-ışını toz kırınım modellerinin benzer olması, OCP'nin karakteristik yapısının hidroliz veya dehidrasyon (tepkiyen moleküllerden su kaybının meydana gelmesi) ile çok kolay yok olması gibi nedenlerden dolayı çoğu kalsiyum fosfat kimyasının araştırmacıları polarize edici mikroskop kullanmadıklarından dolayı OCP'nin varlığını tespit edememiştir (Brown, 1981).

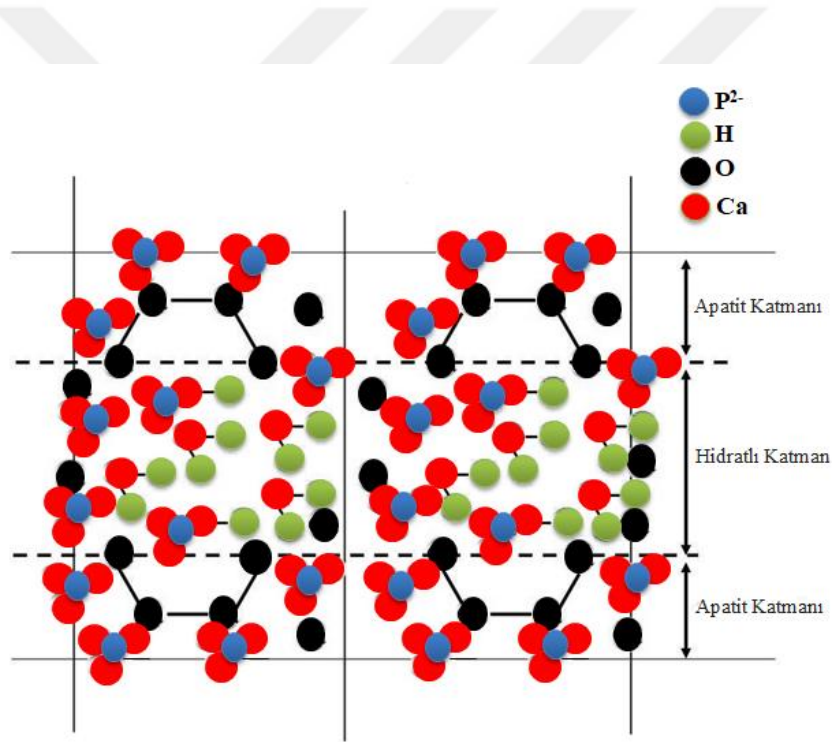
OCP'nin varlığına diğer ilişkin raporlar, 1886'da Warington, 1923'de Bjerrum ve 1950'de Arnold; 1951'de Hayek ve arkadaşları ve 1955'de Carlstrom, OCP'nin ayrı bir faz olarak var olduğunu kabul etmekten kaçındılar. Daha sonra bitkilerin DCPD kristalleri içeren bir toprakta yetiştirilmesi sırasında bitkilerin kök hücrelerinde OCP'ye hidrolizi gözlemlenmiştir (Brown, 1981).

Sentetik okta kalsiyum fosfat son zamanlarda yüksek osteokondüktif ve biyolojik olarak parçalanabilen özellikleri nedeniyle bir kemik ikame maddesi olarak yoğun bir araştırma odağı almıştır. OCP hidratlı tabakalarla alternatif olarak yığılmış apatit tabakalardan oluşmaktadır. Kemiklerin ve dişlerin önemli öncülerinden biridir. Hidroksiapatit'e benzerliğinden dolayı, hidroksiapatitin öncülerinden biri olarak sayılmaktadır. OCP kararsız bir yapıya sahiptir ve HAp'a hidrolizi basittir. Vücut sıvısı (SVS) içerisinde OCP granülleri inkübasyondan sonra HAp'a hidroliz olduğu görülmektedir. Genel olarak CaP seramiklerinin in vitro ve in vivo fizikokimyasal çözünme davranışının termodinamik çözünürlüklerini, yani $HA < TCP < OCP < DCPD$ 'yi, en az çözünürden en fazla çözünür olana kadar izlediği söylenebilir. Yine de ek faktörler de fizikokimyasal çözünme kinetiğini etkileyebilir (Davison vd.,2014). Bu sonuçlar SBF'nin OCP granülleri varlığında HAp oluşturma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Vücut sıvısı hidroliz reaksiyonu yoluyla OCP'nin HAp'e dönüşümüne izin verir. Hidratlanmış tabakadaki iyon difüzyon-kristalizasyonu ile birlikte çözünme-yeniden çökeltme, OCP'nin hidrolizinin meydana geldiği mekanizmadır (Yokoi vd.,2012).

OCP, in vivo implant edildiğinde toksik ve yan etki durumu olmaması istendiğinden dolayı doku ve diğer materyallerle uyumluluk sağlayabilir. Farklı morfoloji yapısına sahip olan

OCP farklı hazırlama yöntemleri ile farklı kişilerce denenmiştir. Kemik onarımını desteklediğinden dolayı birçok araştırmacı bu durumun faydasını sağlamak amacıyla morfolojisini ve kristal yapısını farklılaştırma çabasına girmiştir (Shi, 2017).

Okta kalsiyum fosfat apatit ve hidratlanmış katmanları içeren katmanlı bir yapıya sahiptir. Apatit katmanlar, HAp'a benzer şekilde dağıtılmış kalsiyum ve fosfat iyonlarına sahiptir; hidratlanmış katman, kafes suyu ve daha az yoğun biçimde paketlenmiş kalsiyum ve fosfat iyonları içerir. OCP ve HAp arasındaki kristal yapısındaki benzerlik, bu fazların epitaksiyel büyümesinin (tek kristal olarak büyütme) sıklıkla gözlenmesinin bir nedenidir. Şekil 2.9'da OCP'nin apatit ve hidratlı katmanları gösterilmiştir (Brown vd. 1987).



Şekil 2.9. OCP'nin HAp ve hidratlı katmanları (Brown vd. 1987).

Kamakura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre sentetik kalsiyum fosfat kristallerinin, özellikle OCP'nin, kemik oluşumunu aktif olarak arttırdığını ve HAp'e göre daha hızlı kemik oluşumu sağladığını göstermektedir. Bu çalışmada bir hayvana implante edilmiş OCP, HAp ve TCP örnekleri karşılaştırıldığında OCP'nin daha fazla emilebilir olduğu, kemik oluşumunu daha fazla arttırdığı sonucuna varılmıştır. OCP; TCP ve HAp ile karşılaştırıldığında daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. TCP ve HAp'in hem bağ dokusunda, hemde yeni oluşan

kemikte kaldığı, OCP'nin sadece yeni kemikte kaldığı görülmüştür. Buda OCP' nin bağ dokusunda kemik dokusuna göre daha hızlı emilebileceğini düşündürmüştür (Kamakura vd. 2011).



3. ÜÇ BOYUTLU (3-B) YAZICI TARİHİ

En eski 3-B baskı teknolojileri ilk olarak 1980'lerin sonunda görünür hale geldiler ve o zamanlara Hızlı Prototipleme (RP) teknolojileri deniyordu. Bunun nedeni, proseslerin başlangıçta endüstri içinde ürün geliştirme için prototipler oluşturmak için hızlı ve daha uygun maliyetli bir yöntem olarak tasarlanmasıdır. RP teknolojisi için ilk patent başvurusu Mayıs 1980'de Japonya'da Dr Kodama tarafından yapılmıştır. Dr Kodama için, tam patent spesifikasyonu daha sonra başvurudan sonraki bir yılsonundan önce yapılmamıştır. Bununla birlikte, gerçek anlamda, 3-B baskının kökenleri, stereolitografi aparatı (SLA) için ilk patentin verildiği 1986'ya kadar izlenebilir. Bu patent, ilk kez 1983 yılında SLA makinesini icat eden bir Charles (Chuck) Hull'a aitti (3-Bprintingindustry.com).

3-B Systems'in ilk ticari RP sistemi olan SLA-1, 1987'de piyasaya sürüldü ve titiz testlerin ardından bu sistemlerin ilki 1988'de satılmıştır. Yeni teknolojide oldukça tipik olduğu gibi, SLA başlangıçtan sonraki ilk olduğunu iddia edebilir sonrası, 1987'de Texas Üniversitesi'nde çalışan Carl Deckard, Selective Laser Sintering (SLS) RP işlemi için ABD'de bir patent başvurusunda bulunmuştur. Bu patent 1989'da yayınlanmıştır ve SLS daha sonra 3-B Systems tarafından satın alınan DTM Inc'e lisanslanmıştır. 1989, Stratasys Inc.'in kurucu ortağı Scott Crump'ın, bugün hala şirket tarafından sahip olunan tescilli teknoloji olan Fused Deposition Modeling (FDM) için bir patent başvurusu yaptığı, aynı zamanda açık kaynak RepRap modeline dayanan FDM patenti 1992'de Stratasys'e verilmiştir. SL süreçleri ile yapılan bir denemeden sonra, EOS'un Ar-Ge odağı, güçlü bir şekilde güçlenmeye devam eden lazer sinterleme (LS) sürecine yoğun bir şekilde yerleştirildi. Günümüzde EOS sistemleri, endüstriyel prototipleme ve 3-B baskının üretim uygulamaları için kalite çıktıkları ile dünya çapında tanınmaktadır. EOS, 1990 yılında ilk 'Stereos' sistemini satmıştır. Şirketin doğrudan metal lazer sinterleme (DMLS) süreci, daha sonra EOS tarafından satın alınan Electrolux Finlandiya'nın bir bölümü olan ilk projeden kaynaklanmıştır (3-Bprintingindustry.com).

Ticari operasyonlar açısından Sanders Prototype (daha sonra Solidscape) ve ZCorporation 1996'da, 1997'de Arcam, 1998'de Objet Geometries kurulmuştur. MCP Technologies (kurulmuş bir vakumlu döküm OEM) 2000 yılında SLM teknolojisini tanıttı, EnvisionTec 2002 yılında kurulan ExOne, 2005 yılında Extrude Hone Corporation'dan ayrılma olarak kuruldu ve Sciaky Inc, tescilli elektron demeti kaynak teknolojisine dayanan kendi katkı işlemine öncülük etmiştir. Bu şirketlerin tümü, küresel bir pazarda faaliyet gösteren Batılı şirketlerin saflarını şişirmeye hizmet etti. Terminoloji, imalat uygulamalarının çoğalmasıyla da

gelişti ve tüm süreçler için kabul edilen şemsiye terimi, Additive Manufacturing (AM) idi. Özellikle, Doğu yarımkürede birçok paralel gelişme yaşanmıştır (3-Bprintingindustry.com).

2012, pazarın giriş seviyesinde alternatif 3-B baskı süreçlerinin getirildiği yıldır. B9Creator (DLP teknolojisini kullanarak) Haziran ayında, ardından Aralık ayında Form 1'i (stereolitografi kullanarak) gelmiştir. Her ikisi de fon sitesi Kickstarter aracılığıyla başlatıldı ve her ikisi de büyük başarı elde etmiştir. Pazar ayrışması, yetenekler ve uygulamalar ile endüstriyel düzeyde önemli ilerlemeler, büyüyen bir üretici hareketi boyunca farkındalık ve alımdaki çarpıcı artış sonucunda, 2012 aynı zamanda teknolojide birçok farklı ana akım medya kanalının toplandığı bir yıl olmuştur. 2013, önemli bir büyüme ve konsolidasyon yılı olmuştur. En dikkate değer hamlelerden biri Makerbot'un Stratasys tarafından devralınmasıydı. Bazıları tarafından 2., 3. ve hatta bazen 4. Sanayi Devrimi olarak kabul edilen, 3-B baskının endüstriyel sektör üzerindeki etkisi ve 3-B baskının tüketicilerin geleceği için gösterdiği büyük potansiyel olarak değerlendirilmektedir (3-Bprintingindustry.com).



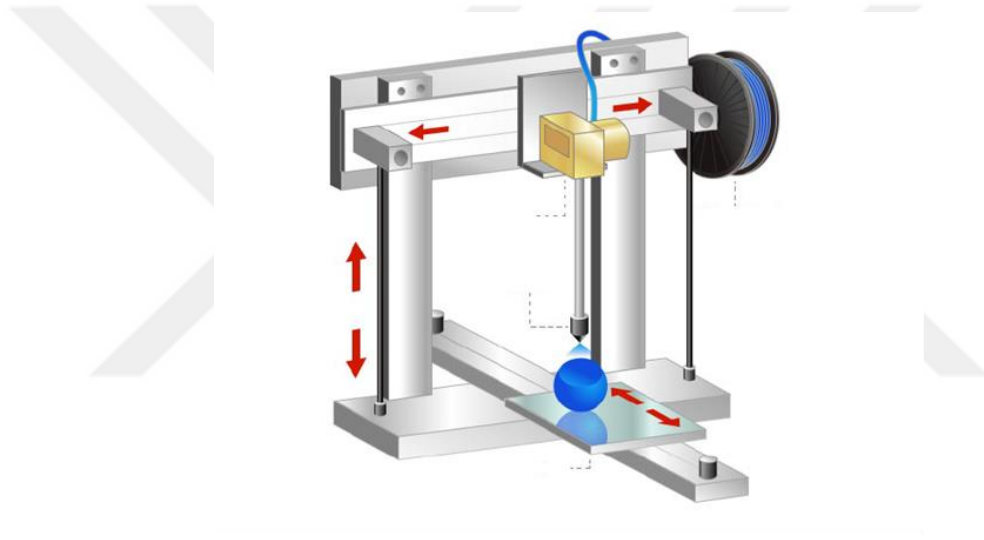
Şekil 3.1. İlk 3-B Basılmış Araç (carscoops.com).

3.1. Üç Boyutlu Yazıcıların Çalışma Prensibi

Farklı 3-B yazıcı türlerinin her biri, farklı malzemeleri farklı şekillerde işleyen farklı bir teknoloji kullanır. 3-B baskının materyaller ve uygulamalar açısından en temel sınırlamalarından birinin “herkese uyan tek bir çözüm” olmadığı anlaşılmalıdır. Örneğin, bazı 3-B yazıcılar, tozun katmanlarını tanımlanan şekilde sinterlemek / eritmek / kaynaştırmak için bir ışık / ısı kaynağı kullanan toz halindeki malzemeleri (naylon, plastik, seramik, metal) işler. Diğerleri polimer reçine malzemelerini işler ve reçineyi ultra ince tabakalar halinde katılaştırmak için bir ışık / lazer kullanır. İnce damlacıkların püskürtülmesi, 2D mürekkep

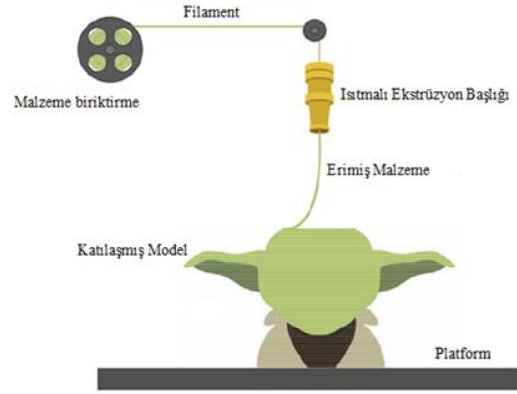
püskürtmeli baskıyı anımsatan ancak mürekkep için üstün malzemeler ve katmanları sabitlemek için bir bağlayıcı ile kullanılan başka bir 3-B baskı işlemidir. Belki de en yaygın ve kolayca tanınan süreç biriktirmedir ve bu, giriş seviyesi 3-B yazıcıların çoğunluğu tarafından kullanılan süreçtir. Bu işlem, katmanlar oluşturmak ve önceden belirlenmiş şekli oluşturmak için plastikleri, genellikle PLA veya ABS'yi filaman formunda ısıtılmış bir ekstrüderden geçirir (3-Bprintingindustry.com).

Parçalar doğrudan basılabildiğinden, genellikle yerleşik işlevsellik ve montaj ihtiyacını ortadan kaldıran çok ayrıntılı ve karmaşık nesnelere üretmek mümkündür.



Şekil 3.2. Tipik bir 3-B yazıcı.

Bununla birlikte, vurgulanması gereken bir diğer önemli nokta, 3-B baskı işlemlerinin hiçbirinin bugün itibarıyla tak ve kullan seçeneği olmadığıdır. Yazdırmaya başlamadan önce birçok adım vardır ve parça yazıcıdan çıktıktan sonra daha fazlası vardır - bunlar genellikle göz ardı edilmektedir. 3-B baskı için tasarım yapmanın talep edilen gerçeklerinin yanı sıra, dosya hazırlama ve dönüştürme de, özellikle oluşturma işlemi sırasında karmaşık destek talep eden parçalar için zaman alıcı ve karmaşık olabilir. Bununla birlikte, bu işlemler için yazılımın sürekli güncellenmesi ve yükseltilmesi söz konusudur ve durum iyileşmektedir. Ayrıca, yazıcıdan çıkarıldıktan sonra, birçok parçanın bitirme işlemlerine tabi tutulması gerekecektir. Desteğin çıkarılması, destek gerektiren işlemler için aşikârdır, ancak diğerleri zımparalama, cila, boya veya tipik olarak elle yapılması gereken ve beceri ve / veya zaman ve sabır gerektiren diğer geleneksel son rötuşları içerir (3-Bprintingindustry.com).

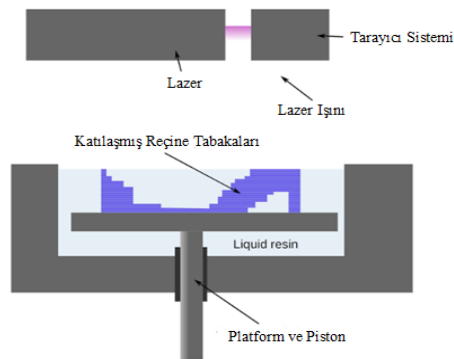


Şekil 3.3. 3-B yazıcı çalışma prensibi.

3.2. 3-B Yazıcı Çeşitleri

3.2.1. Stereolithography (SLA)

Stereolitografi - daha yaygın olarak SLA 3-B baskı olarak adlandırılır - katkı maddesi üretimi dünyasında en popüler ve yaygın tekniklerden biridir. İstenen 3B şekli oluşturmak için bir rezervuarda bulunan sıvı reçineyi sertleştirmek için yüksek güçlü bir lazer kullanarak çalışır. Özetle, bu işlem, düşük güçlü bir lazer ve fotopolimerizasyon kullanarak ışığa duyarlı sıvıyı katman katman bir şekilde 3-B katı plastiklere dönüştürür (www.all3-Bp.com).



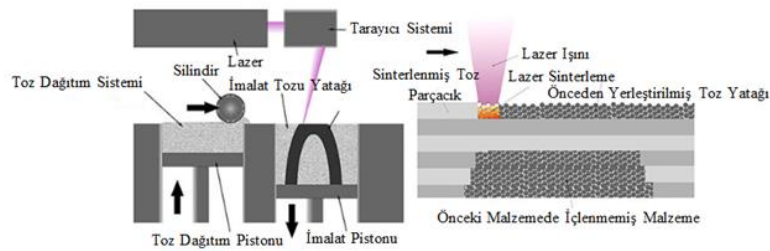
Şekil 3.4. SLA Çalışma Prensibi.

3.2.2. Fused deposition modelling (fdm) teknolojisi

Birleştirilmiş biriktirme modelleme (FDM), aşağıdan yukarıya bir yapı oluşturmak için filamanı erime sıcaklıklarına kadar ısıtılabilen bir yazıcı kafası ile filaman tipi termoplastikler kullanan bir 3-BP işlemdir. Yazıcı başlığı, yapı tamamlanana kadar filamanı katman katman ekleyerek STL dosya biçiminde açıklanan tasarıma göre ileri geri hareket eder. FDM, en yaygın kullanılan biyoprin tekniği, ekstrüzyon bazlı baskının öncüsüdür. Teknolojiler çok benzerdir, ancak ekstrüzyon baskısının genellikle bir ısıtma elemanına ihtiyacı yoktur, çünkü çoğu biyokinin baskı için eritilmesine gerek yoktur (www.sciencedirect.com).

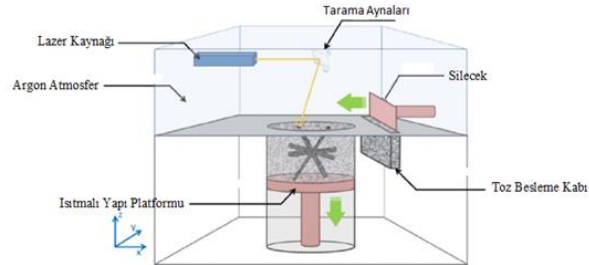
3.2.3. Selective laser sintering (sls) teknolojisi

Seçici Lazer Sinterleme (SLS), toz halindeki malzemeyi (tipik olarak naylon veya poliamid) sinterlemek için güç kaynağı olarak bir lazeri kullanan ve lazeri 3-B model tarafından tanımlanan uzayda noktalara otomatik olarak yönlendiren, malzemeyi bağlayan bir ek üretim (AM) tekniğidir. Birlikte sağlam bir yapı oluşturmak için Seçici Lazer Erime'ye (SLM) benzer; ikisi de aynı kavramın örnekleridir ancak teknik detaylarda farklılık gösterir. Seçici lazer eritme (SLS) karşılaştırılabilir bir kavram kullanır, ancak SLM'de malzeme sinterlenmek yerine tamamen eritilir ve farklı özelliklere (kristal yapı, gözeneklilik vb.) izin verir. SLS (ve diğer bahsedilen AM teknikleri), şimdiye kadar temel olarak hızlı prototipleme ve bileşen parçalarının düşük hacimli üretimi için kullanılan nispeten yeni bir teknolojidir. AM teknolojisinin ticarileşmesi arttıkça üretim rolleri de artmaktadır (en.wikipedia.org).



Şekil 3.5. SLS Çalışma Prensibi.

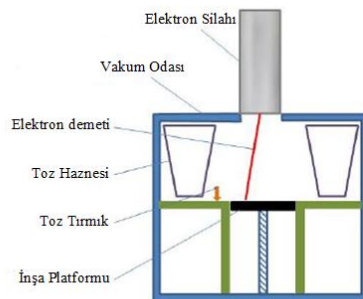
3.2.4. Slm (selective laser melting) teknolojisi



Şekil 3.6.SLM Çalışma Prensibi.

Seçici lazer eritme (SLM): 3-B bilgisayar destekli tasarım (CAD) modeline dayanarak birbirini izleyen toz malzeme katmanlarını katılaştırarak karmaşık üç boyutlu parçalar üretmek için katkı sağlayan bir üretim (AM) teknolojisidir. SLM, toz malzemenin tamamen erimesi ile ilişkilidir. Parçanın şeklini yeniden oluşturmak için lazer ışını toz malzeme katman katman erir. Parça parça, tabaka tabaka katılan, gerekli geometriye sahip SLM kısmı oluşturulur. Seçici lazer eritme sırasında yüksek sıcaklık gradyanlı çok küçük bir erimiş havuz oluşur. Yapılan SLM nesnelere mikro yapısı malzeme özelliklerine, işlem parametrelerine, tarama stratejisine ve parça geometrisine bağlıdır (research.engr.oregonstate.edu).

3.2.5. Electron beam melting (ebm) teknolojisi



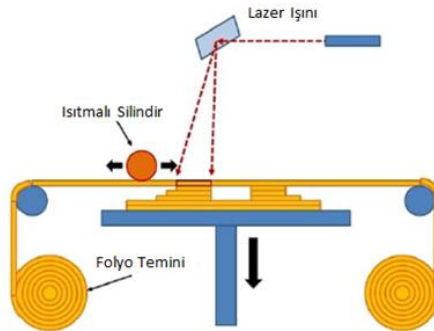
Şekil 3.7. EBM Çalışma Prensibi.

Elektron Işın Eritme, SLS ve DMLS gibi, toz yatağı füzyon ailesine aittir. Bununla birlikte, ısı kaynağı olarak bir lazer kullanan diğer metal AM teknolojilerinin aksine, EBM, metal tozu katmanlarını eritmek için yüksek güçlü bir elektron ışını kullanır. Erimiş metal tozu katmanları daha sonra metal bir parça oluşturmak üzere birbirine birleştirilir.

Adım adım görüntüleme:

1. Yapı plakası bir metal tozu tabakası ile kaplanır.
2. Katman önceden ısıtıldıkça, güçlü elektron ışını, dijital CAD modeli tarafından tanımlanan alanlardaki tozu seçerek eritir.
3. Daha sonra bir sonraki tabaka biriktirilir ve kırı, katmanları eritir ve birleştirir.
4. İşlem, bir parçanın nihai şekli elde edilene kadar tekrarlanır. Fazla tozu çıkardıktan sonra, metal kısım daha sonra işleme tabi tutulabilir.
5. Tozun kirlenmesini ve oksidasyonunu önlemek için, baskı işlemi vakum ortamında gerçekleşir (amfg.ai).

3.2.6. Laminated object manufacturing (lom) teknolojisi



Şekil 3.8. LOM Çalışma Prensibi.

Lamine nesne üretimi (LOM), Helisys Inc. Tarafından geliştirilen hızlı bir prototipleme sistemidir (Cubic Technologies artık Helisys'in halefi organizasyonu) İçinde, yapışkan kaplı kağıt, plastik veya metal laminat katmanları art arda yapıştırılır ve şekillendirilir bir bıçak veya lazer kesici ile. Bu teknikle basılan nesnelere ayrıca baskıdan sonra makineyle işleme veya delme

ile değiştirilebilir. Bu işlem için tipik katman çözünürlüğü, malzeme besleme stoğu tarafından tanımlanır ve genellikle kalınlıktan bir ila birkaç kopya kağıda kadar değişir (en.wikipedia.org).

İşlem aşağıdaki gibi yapılır:

- Levha, bir substrata ısıtılmış bir silindir ile yapıştırılır.
- Lazer istenen prototip boyutlarını izler.
- Atıkların çıkarılmasını kolaylaştırmak için lazer çapraz bölme alanı.
- Tamamlanmış katmanı olan platform yoldan aşağı doğru hareket eder.
- Taze malzeme tabakası yerine yuvarlanır.
- Bir sonraki katmanı almak için platform yeni bir konuma iner.
- İşlem, tam model veya prototip hazırlanana kadar tekrarlanır (en.wikipedia.org).

3.2.7. Binder jetting (bj) teknolojisi

Binder Jetting işlemi řu şekilde çalışır:

IV. İlk olarak, bir kaplama bıçağı, yapı platformunun üzerine ince bir toz tabakası yayar.

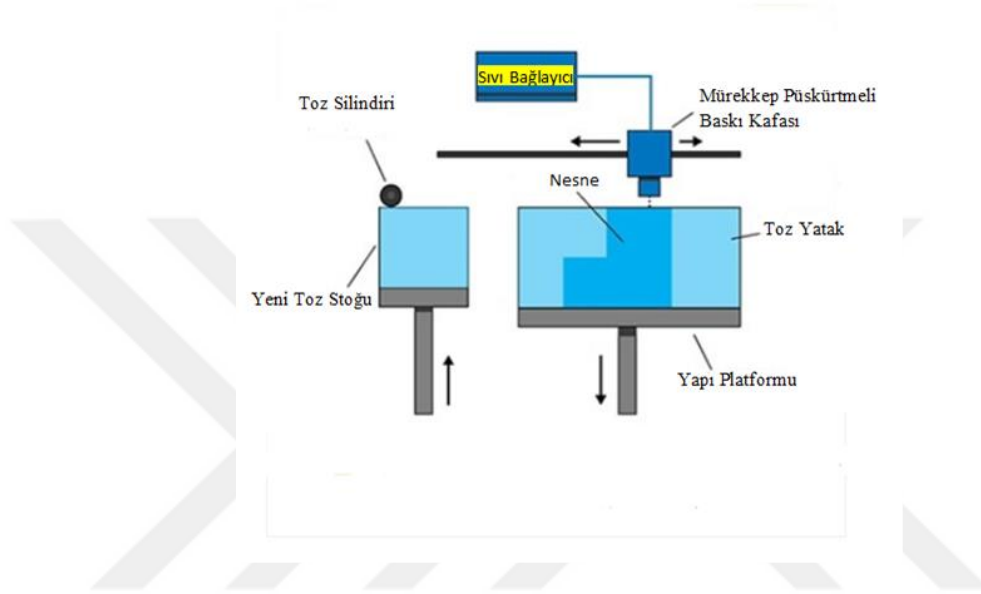
II. Daha sonra, mürekkep püskürtmeli nozullara sahip bir taşıyıcı (masaüstü 2D yazıcılarda kullanılan nozullara benzer) yatağın üzerinden geçer ve seçici olarak toz partiküllerini birbirine bağlayan bir bağlayıcı maddenin (tutkal) damlacıklarını bırakır. Tam renkli Cilt Püskürtme işleminde renkli mürekkep de bu adımda biriktirilir. Her damlanın boyutu yaklaşık 80 µm çapındadır, bu nedenle iyi bir çözünürlük elde edilebilir.

III. Katman tamamlandığında, yapı platformu aşağı doğru hareket eder ve bıçak yüzeyi yeniden kaplar. İşlem daha sonra tüm parça tamamlanana kadar tekrarlanır.

IV. Yazdırmadan sonra, parça toz içinde kapsüllenir ve sertleşmeye ve güç kazanmaya bırakılır. Daha sonra parça toz haznesinden çıkarılır ve bağlanmamış fazla toz basınçlı hava ile temizlenir (www.3-Bhubs.com).

Malzemeye bağlı olarak, genellikle bir işlem sonrası adımı gereklidir. Örneğin, metal Bağlama Püskürtme parçalarının sinterlenmesi (veya ısıl işlemden geçirilmesi) veya düşük erime sıcaklığına sahip bir metal (tipik olarak bronz) ile infiltre edilmesi gerekir. Tam renkli prototipler de akrilik ile sızar ve renklerin canlılığını artırmak için kaplanır. Kum döküm maaları ve kalıpları, 3B baskıdan sonra genellikle kullanıma hazırdır (www.3-Bhubs.com).

Bunun nedeni, yazıcıdan çıktıklarında parçaların “yeşil” durumda olmasıdır. Bağlayıcı Yeşil durumdaki püskürtme parçaları zayıf mekanik özelliklere (çok kırılmandır) ve yüksek gözenekliliğe sahiptir (www.3-Bhubs.com).



Şekil 3.9. BJ Çalışma Prensibi.

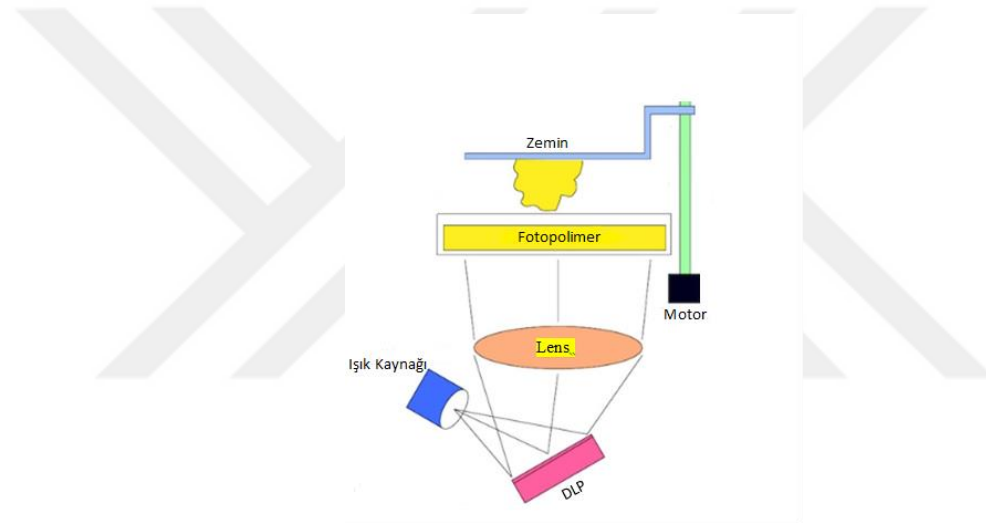
3.2.8. Dijital ışık işleme (DLP)

DLP (Dijital Işık İşleme) stereolitografiye benzer bir süreçtir, çünkü fotopolimerler ile çalışan bir 3-B baskı işlemidir. En büyük fark ışık kaynağıdır. DLP, genellikle kristalden daha hızlı hale getiren fotopolimer reçinenin kazanının tüm yüzeyine tek bir geçişte uygulanan sıvı kristal ekran panelli bir ark lambası gibi daha geleneksel bir ışık kaynağı kullanır. Ayrıca SLA gibi DLP de mükemmel çözünürlükle son derece hassas parçalar üretir, ancak benzerlikleri destek yapıları ve kür sonrası için de aynı gereksinimleri içerir. Bununla birlikte, DLP'nin SLA'ya göre bir avantajı, işlemi kolaylaştırmak için sadece daha az atık ve daha düşük işletme maliyetleri ile sonuçlanan sadece sıg bir reçine kabı gerekli olmasıdır (www.think3-B.in).

Bu işlemde, 3 boyutlu model yazıcıya gönderildikten sonra, güvenlik ışığı koşulları altında bir DLP projektöründen bir sıvı polimer ışığa maruz kalır. DLP projektör, 3-B modelin görüntüsünü sıvı polimere görüntüler. Açığa çıkan sıvı polimer sertleşir ve yapı plakası aşağı doğru hareket eder ve sıvı polimer bir kez daha ışığa maruz kalır. İşlem, 3-B model

tamamlanana ve kazan sıvılaştırılana kadar tekrarlanır ve katılaşmış model ortaya çıkar. DLP 3-B baskı daha hızlıdır ve nesnelere daha yüksek çözünürlükte basabilir (www.think3-B.in).

SLA işleminin doğası gereği, bazı kısımlar için, özellikle çıkıntılı veya alt kesimleri olanlar için destek yapıları gerektirir. Bu yapıların manuel olarak kaldırılması gerekir. Diğer işleme sonrası adımlar açısından, SLA kullanılarak 3-B yazdırılan birçok nesnenin temizlenmesi ve iyileştirilmesi gerekir. Sertleştirme, reçineyi tamamen sertleştirmek için parçayı fırın benzeri bir makinede yoğun ışığa maruz bırakmayı içerir (www.think3-B.in).



Şekil 3.10. DLP Çalışma Prensipleri.

Kalsiyum fosfat, kemik defektlerinin klinik onarımında yaygın olarak kullanılan bir iskele malzemesidir, ancak geleneksel yöntemlerin karmaşık şekillerle özelleştirilmiş yapay kemik implantları yapması zordur. Kişiselleştirilmiş doku ikameleri olarak kullanılan 3-B baskı biyomalzemeleri, kusurlu doku bölgelerinde rejenerasyonu geliştirme kabiliyetine sahiptir. Bu çalışma, bir 3-B baskı tekniğinin, dijital ışık işleme (DLP) olan OCP iskelesini üretme kapasitesini göstermeyi amaçlamaktadır.

Okta kalsiyum fosfat, kemik ve dişler gibi sert dokuların ana bir bileşenidir. Biyobozunur, osteokondüktif ve biyouyumluluk iyidir ve kemik dokusu rejenerasyonu için ideal bir materyal olarak kabul edilir. Doku mühendisliğinde ve kemik defekti onarımında kullanılır (Brown vd. 1987). Yapay kemik implantının karmaşık tasarımı, biyoseramiklerin kalıplama işleminde yüksek talepler ortaya çıkarmaktadır. 3-B baskı teknolojisi, bilgisayar destekli tasarım

/ bilgisayarlı üretim (CAD / CAM) kullanarak karmaşık ve kontrol edilebilir mimarilerin önceden tanımlanmış şekillerle üretilmesini mümkün kılabilir. Karmaşık ve narin şekilli seramik parçaları imal etmek için birçok 3-B baskı yöntemi kullanılmıştır. Seramik tozunun seçici lazer sinterlemesi (SLS), geniş çapta çalışılan bir tür seramik baskı teknolojisidir. SLS seramik parçalarının bisküvi ile pişirilmiş bir porselen gövdeye benzer bir durumda olduğu gösterilebilir. SLS seramik numunelerinin nispeten yoğunluğu genellikle düşüktür. Bu eksiklikler SLS seramik ürünlerinin kullanımını büyük ölçüde sınırlandırmaktadır (en.wikipedia.org). Kaynaşık biriktirme modellemesi (FDM), seramik 3-B baskının bir başka potansiyel yöntemidir. FDM teknolojisinin maliyeti, diğer 3-B baskı teknolojilerinden daha düşüktür, ancak nozül ekstrüzyon malzemesi kalıplama yöntemi, kalıplama hızını, hassasiyetini sınırlar ve nozülün takılması kolaydır (www.sciencedirect.com). Stereolitografi (SLA), bir fotopolimerin bir UV lazer veya benzer bir güç kaynağı ile kurlenmesine dayanan bir 3-B baskı tekniğidir ve yüksek doğruluğu ve mükemmel yüzey kalitesi ile bilinir. Karmaşık 3-B şekilli seramik parçalar, seramik tozu ve fotopolimeri birbirine seramik tozlarının koloidal işlemesine benzer şekilde karıştırmak suretiyle bu yöntem kullanılarak üretilir(www.all3-Bp.com). Dijital ışık işleme (DLP), son yıllarda ortaya çıkan yeni bir 3-B baskı teknolojisi türüdür. SLA'dan geliştirildi. Ürün işlendiğinde, ürünün enine kesiti, sıvı fotopolimerin yüzeyi üzerine dijital mikromirror elemanı vasıtasıyla yansıtılır, böylece ışınlanmış fotopolimer tabaka halinde katılır. DLP 3-B baskı aynı SLA tipinden daha hızlıdır, çünkü tabaka benzeri bir katılaşmadır. DLP tarafından hazırlanan numunelerin kalıntı gerilimi azdır (printing3d.news).

4. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Lubomir Medveck vd. (2012) Okta kalsiyum fosfat-poli (3-hidroksibutirat) (OCP-PHB) ince film toz kompozitleri, PHB'nin OCP-PHB'den kloroform süspansiyonundan çökeltilmesiyle hazırlandı. Taramalı elektron mikroskobu ile OCP-PHB kompozit ve kompozit peletlerin mikro yapısının morfolojisi gözlenmiştir. OCP partikülleri üzerinde PHB ince filmin varlığı ve 2 hafta boyunca 37 ° C'de simüle edilmiş vücut sıvısı (SVS) içinde kompakt hale getirildikten sonra yeni kalsiyum fosfat fazının oluşumu doğrulanmıştır. Faz bileşimi X ışını kırınım analizi ve IR spektroskopisi ile analiz edildi. Kompozit peletler SVS' ye daldırıldıktan sonra parçalanmaya dirençliydi ve kompozitin sıkıştırma mukavemeti 6 Mpa civarındaydı (Medvecky, 2012).

Yuki Sugiura vd (2017). Birbirine bağlı gözenekli yapıya sahip olan okta kalsiyum fosfat köpüğü, bir sodyum dihidrojen fosfat (NaDP: NaH₂PO₄) çözeltisi içinde öncü olarak kalsiyum sülfat hemihidrat (CSH: CaSO₄ / 1H₂O) granülleri kullanılarak bir çözünme-çökelme reaksiyonu yoluyla faz dönüşümüyle imal edilmiştir. OCP köpüğün çap mukavemeti ve gözenekliliği sırasıyla %0.15 ± 0.04 Mpa ve %69.4 ± %0.04 idi. OCP köpüğü bir tavşan femurunda (uyluk kemiği) kemik defektlerine implante edildiğinde, OCP köpüğü mükemmel bir doku tepkisi gösterdi ve kemik gözenekli yapıya nüfuz etti. Osteokondüktivite ve kemik replasman (değiştirme) oranı, bir OCP köpüğünden önemli ölçüde daha yüksekti. Osteokondüktivite ve kemik replasman oranı, bir OCP kompaktörüne (sıkıştırma) göre anlamlı derecede yüksekti (Sugiura vd., 2017).

I.V. Smirnov vd (2017). Bu çalışmada ortopedik ve 45ollaj implant uygulamaları için titanyum kaplamaya lazer biriktirme (PLD, fiziksel bir buhar biriktirme tekniği) tekniği uygulanmıştır. Başlangıç malzemesi olarak kalsiyum karbonat (CaCO₃) kullanıldı. Depolanan CaCO₃, kimyasal işlemlerle okta kalsiyum fosfata dönüştürüldü. X-ışını kırınımı (XRD), Raman, Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR, katı, sıvı veya gazın kızılötesi adsorpsiyonu emisyonunu elde etmek için kullanılan bir teknik) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) çalışmalarının sonuçları, OCP ince filmlerinin titanyum yüzeyinde oluştuğunu ortaya koymuştur. Periferik (dış yüzey) damarlardan insan primer (lamelsiz kemik, küçük kemik yaprakçıkların her biri) kemik iliği mezenkimal (hücrelerin bağ dokularında bulunan, erişkin haldeki kök hücre tipi) stromal (dokuların destek bölümü) hücreleri (kök hücre kendini yenileyebilen, kemik, kıkırdak ve adipoz dokulara farklılaşabilen öncül bir hücredir). İncelenen tüm örneklerin hücreler üzerinde kısa süreli toksik etkileri olmadığı gösterilmiştir.

Yüzeyde büyüyen hücrelerin bölünme oranı ve OCP kaplaması için doymuş konsantrasyon, diğer büyüyen hücrelerden yaklaşık iki kat daha hızlıdır (Smirnov vd., 2017).

Naofumi Kanda vd. (2016) Amaç: Sentetik okta kalsiyum fosfat ve 46ollajen (kemik, kırıldak, lif ve eklemleri oluşturan protein) (OCP / Col) kompozitleri insan, köpek veya kemirgen kemik defektlerine implante edilirse kemik rejenerasyonunu artırır. Bu çalışma, kalıcı hale gelen dişin ve OCP / Col implantasyonunun dökülen dişlerin ekstraksiyon (ayırma yöntemi) boşluklarına etkisini araştırmak için tasarlanmıştır. Tasarım: Sentetik granül okta kalsiyum fosfat ve domuz atelokollojeninden hazırlanan OCP / Col diskleri ve ticari olarak temin edilebilen sinterlenmiş gözenekli b-trikalsiyum fosfat (β -TCP) on bir erkek beagle köpeğinin kusurlu kısımlarına implante edildi. Tedavi edilmeyen grup, hazırlanan kusur ve fizyolojik gruba hiçbir şey yerleştirmemişti. Herhangi bir tedavi olmaksızın gözlemlendi. Periyodik makroskopik ve radyolojik incelemeler, kalıcı ardışık dişlerin fizyolojik döküntülerine eşdeğer olana kadar yapıldı (Naofumi Kanda vd., 2016).

Bulgular: OCP / Col, Tedavi edilmeyen ve Physiolojik gruplarında (organizmanın kan, lenf vb. sıvı bölümü) aralıksız kalıcı ardışık diş gözlenmemesine rağmen, β -TCP grubunda iki kalıcı ardışık diş yoktu. Sonuç: Uzatılmamış kalıcı ardıl dişleri içeren alveolar bölgede OCP / Col implantasyonu, kalıcı diş erüpsiyonunun (derinin soyulup dökülmesi) bozulmasına neden olmayacak ve alveolar sırtını koruyacaktır (Kanda vd., 2016).

Tao Yu vd. (2017) Stronsiyumun kemik onarım materyallerinin uygulanmasında önemli fizikokimyasal ve biyolojik rolleri vardır. Çalışmamızda, Sr-katkılı okta kalsiyum fosfat (Sr-OCP) ve diğer Sr kaynakları (Sr-katkılı α -trikalsiyum fosfat (α -TCP), SrCO_3 ve SrCl_2 dahil), farklı gerçek Sr_2^+ mevcudiyeti ile α -TCP kemiğine aktarılmıştır. Sr_2^+ 'nın çimentoların hidrasyon reaksiyonu üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Diğer Sr kaynakları ile karşılaştırıldığında, Sr-OCP kristalleri hidrasyon reaksiyonunu olumlu yönde etkilemiştir. Sr-OCP kristallerinin ve sitrik asitin kooperatif etkileri ile kemik çimentolarının basınç dayanımı hemen artırılmış ve ayar süresi ± 2 dk'ya düşürülmüştür. Asitli koşullarda kemik çimentolarında tohum kristalleri olarak Sr-OCP'nin rolleri daha fazla araştırılmıştır ve α -TCP çimentolarında Sr ikamesinin stratejisi de tartışılmıştır. Sonuçlar, Sr-OCP kristallerinin tohum kristalleri olarak artan nükleasyon oranı ile hızlı kristalleşmeye neden olabildiğini gösterir, bu arada Sr_2^+ ayrıca kristalleşme hızının azalmasıyla oluşan yarı kararlı fazları da stabilize edebilir. Bu faktörlerin birleşik etkisi altında, çimento harçlarının hidrasyon

reaksiyonu, klinik operasyonlar ve uygulamalar için katılmış çimentolar elde etmek amacıyla daha az zamanla hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Burada, birçok ortopedik uygulama için yeni bir karışım olarak kalsiyum fosfat çimentosunun sentezinde Sr-OCP kristallerinin uygulanması gerekmektedir (Yu vd., 2017).

Zohre Heydari vd. (2017) Kemik doku mühendisliğinde ana zorluk, el bileği gibi hareket eden uygun biyolojik ikameleri bulmaktır. Bu nedenle bu çalışmada, ortak çöktürme metodu ile üretilen okta kalsiyum fosfat partiküllerinden ve elektrospinning tekniği kullanılarak polikaprolaktondan (PCL, polyester çeşiti) oluşan yeni bir ölçek eklenmiştir. Oluşan malzeme SEM, FTIR, XRD, DSC (diferansiyel taramalı kalorimetre) ve TGA analizi ile karakterize edildi. Maksimum gerilmesi, kopma gerilimi ve young modülü gibi kompozit yapıların mekanik özellikleri ölçülmüştür. Örneklerin biyoaktivitesi, simüle edilmiş vücut sıvısı (SVS) ile ıslatılarak belirlenmiştir. Osteoblast (kemik hücresinin olgunlaşmamış hücre çeşiti) insan G-292 hücreleri in vitro çalışmalar için yüzeye ekilmiştir. FTIR ve XRD sonuçları, OCP bileşeninin polimerik PCL matrisine uygun bir birleşime sahip olduğunu göstermiştir. SEM analizi, OCP sayesinde boyutunda belirgin bir azalma göstermiştir. Çekme testinin sonuçları PCL / OCP kompozitinin uygun mekanik özellikler sağladığını doğrulamıştır. Dahası, OCP parçacıkları yüzeyde hidroksiapatit tabakası oluşturdu. Yapılan analizinden elde edilen sonuçlar, OCP partiküllerinin, 47ollajen47m insan G-292 hücrelerinin skalalardaki büyümesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu tarif etmiştir. Genel olarak, PCL / OCP kompozit yukarıda özellikleri belirtilen kemik doku mühendisliği uygulaması için mükemmel bir adaydır (Heydari vd., 2017).

Yuki Sugiura et vd. (2018) Okta kalsiyum fosfat, mükemmel osteokondüktif ve kemik replasman özelliklerinden dolayı yapay bir kemik yerine çok dikkat çekmiştir. Çok sayıda çalışma OCP toz üretimini araştırmış olsa da, OCP blok imalatında sadece birkaç çalışma vardır. Bu nedenle, bu çalışmada, 2 gün boyunca 70 ° C'de pH 6'lık bir ayarlanmış tampon çözeltisi altında OCP blok üretimi için bir ön-madde olarak 47ollajen47m hidrojen fosfat dihidrat (DCPD) bloklarının optimize edilmesinin fizibilitesi araştırılmıştır. Bir DCPD bloğu, asetat tamponu içine daldırıldığında, blok, büyük miktarda 47ollajen47m hidrojen fosfat anhidrat (DCPA) ile kısmen OCP' ye dönüştürülmüş ve makroskopik yapısı korunmuştur. DCPD bloğu kalsiyum içeren bir çözeltiye daldırıldığında, DCPA ile esas olarak hidroksiapatite dönüştürüldü. Diğer taraftan, DCPD bloğu bir PO₄ içeren çözelti içine daldırıldığında, blok OCP' ye dönüştürülmüş ve makroskopik yapısı korunmuştur. Başka bir deyişle, 1,0'dan daha

düşük bir Ca/P molar oranına sahip olan PO₄'ün neden olduğu kalsiyum fosfat, bir DCPD bloğundan bir OCP bloğuna, çözünme-çökeltme reaksiyonu yoluyla bileşimsel şekil değiştirme sırasında bir ara fazı temsil edebilir (Sugiura et vd., 2018).

Haishan Shi vd. (2017) Okta kalsiyum fosfat, kemik rejenerasyonu için mükemmel osteokondüktif ve biyolojik olarak parçalanabilir özelliklere sahip kemik ve dişlerdeki biyolojik HAp'in anahtar öncüsüdür. Bu çalışmada, stronsiyum, homojen bir çökeltme yöntemi kullanılarak iyonik ikame ile OCP'nin zayıf biyoaktivitesini ve osteogenezini geliştirmek için kullanılmıştır. Sr, yapıya geniş bir uyarıcı aralığı içinde % 23,25 mol, hatta kafes genişlemesine ve tercih edilen büyümeye kadar başarıyla dahil edilmiştir. Daha iyi hücrel afiniteye (çekim gücü) sahip Sr-OCP örnekleri, kontrol ile karşılaştırıldığında, kemik mezenkimal kök hücrelerinin canlılığını, hücrelerin çoğalmasını ve osteojenik farklılaşmasını önemli ölçüde arttırmıştır. Dinamik olarak serbest bırakılan biyolojik iyonlar, biyolojik HAp birikiminde biyomineralizasyon / hücrel kalsifikasyon için yer aldı ve belirgin bir şekilde osteojenik kabiliyeti destekledi. Sonuçlar, biyomalzemelerde yerine koyma hesapları ve aşağıdaki kemik onarım uygulamaları için potansiyel bir strateji sağlayan, OCP biyomalzemelerinin biyoyumluluğu, biyoaktivitesi ve osteogenezini üzerindeki Sr ikamesinin etkili artışlarını gösterdi (Shi vd., 2017).

S. Iibuchi vd; Sentetik okta kalsiyum fosfat ve domuz atelokollajen sünger (OCP / Col) yapılan bir iskelenin sinterlenmiş β -trikalsiyum fosfat 48ollajen (bir çeşit protein) kompozit veya sinterlenmiş hidroksiapatit 48ollajen kompozitinden daha fazla kemik rejenerasyonunu bir sıçan kafatası modeliyle arttırdığını bildirmişlerdir. Klinik uygulamaya yönelik olarak, bu çalışmada, OCP/Col'un bir köpek dişi çıkarma soketi modelinde kemik iyileşmesini arttırabileceği araştırılmıştır. Altı yetişkin, erkek, beagle köpeği kullanıldı. Diş çekimi soket modeli, iki taraflı kesici dişlerin çıkarılması ve daha sonra arka dişlerin çıkarılmasıyla yapılmıştır. OCP/Col diskleri modelin bir tarafına implante edildi ve diğer taraf tedavi edilmemiştir. Örnekler implantasyondan 1 veya 3 ay sonra sabitlenmiştir. Radyografik analizde, OCP/Col ile tedavi edilen grup, tedavi edilmeyen kontrolden daha geniş bir radyoopasite (dokuların radyasyonu emme kapasitesi) aralığı göstermiştir. Histolojik (dokuları inceleyen bilim dalı) olarak, OCP/Col ile tedavi edilen grup, tedavi edilmemiş kontrole göre daha fazla yeni oluşan kemiği gösterdi ve implante edilen OCP yavaş yavaş yeniden emildi. Morfometrik (büyüklüğü ve şekli kapsayan kavram) analizde OCP/Col grubundaki bukkal alveolüsün (diş yuvası) genişlemesi tedavi edilmemiş kontrolden önemli ölçüde daha yüksekti. Bu çalışma

implante edilmiş OCP/Col'un yeni oluşturulmuş kemikle yer değiştireceğini ve OCP/Col implantasyonunun diş soket modelinde kemik iyileşmesini artıracakını gösterdi (Iibuchi vd., 2010).

Osamu Suzuki; Kalsiyum fosfat kristalleri ile matriks (cansız sıvı ortam) mineralizasyonu dâhil olmak üzere kemik oluşumu, esas olarak osteoblastların (olgunlaşmamış hücre) kontrolü altında düzenlenir. Bu kristallerin fizikokimyasal özelliklerini belirlemek için biyo kristaller ve sentetik kristaller arasındaki bağlantıyı kurmak için büyük çaba sarf edilmiştir. Okta kalsiyum fosfat'ın, hidroksiapatit için, kemik ve diş HAp kristallerindeki prototipin öncüsü olduğu ve HAp kristal gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür. Sentetik OCP kullanılarak yapılan çalışmalar, bu mineral fazın, OCP'den HAp'ya dönüşüm sırasında kemiğin kusurlu yerlerine implante edilmesi halinde sentetik formasyondan daha fazla kemik oluşumunu simüle ettiğini kanıtladı. Ayrıca, kemik oluşumunun artmasına genellikle OCP'nin osteoklastik rezorpsiyonu (kemik dokusunu ortadan kaldıran bir çeşit kemik hücresi) eşlik etti. In vitro çalışmalar, OCP'nin osteoblastik hücrelerde reseptör aktivatörünün ekspresyonunu (fonksiyonel protein üretimi) arttırarak osteoblastik hücelere ve osteoklast oluşumuna farklılaşmak üzere fare kemik iliği ana hücrelerini uyarma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Prekürsör (öncül madde) çökeltisinin ve sonraki HAp oluşumunun kesin mekanizması, normal kemik mineralizasyonunda tam olarak açıklanamamış olsa da, eğer OCP prekürsörünün, bu mineraller varsa, çevre doku çevresi ile etkileşerek kemik oluşturan hücrelerin uyarılmasında rol oynadığı muhtemeldir (Suzuki, 2010).

5. MATERYAL VE YÖNTEM

Tez çalışması; biyomalzeme uygulamaları için oktakalsiyum fosfat tozları ile katkılandırılmış biyoreçine malzemelerin dijital ışık işleme (Digital Light Process, DLP) yöntemi ile imalatını ve karakterizasyonunu içermektedir. Çalışma kapsamında Kütahya Dumlupınar Üniversitesi İleri Teknolojiler Merkezi (İLTEM) ve Metalurji ve Malzeme Bilimi Mühendisliği laboratuvarının alt yapıları kullanılmıştır.

5.1. Kullanılan Malzemeler

Nanokristalin Oktakalsiyum Fosfat tozları (süksinik asit katkılı ve katkısız) çöktürme yöntemi ile laboratuvar koşullarında sentezlenmiştir. Toz üretimi için kullanılan başlangıç kimyasalları Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1 Toz üretiminde kullanılan başlangıç kimyasalları ve Özellikleri.

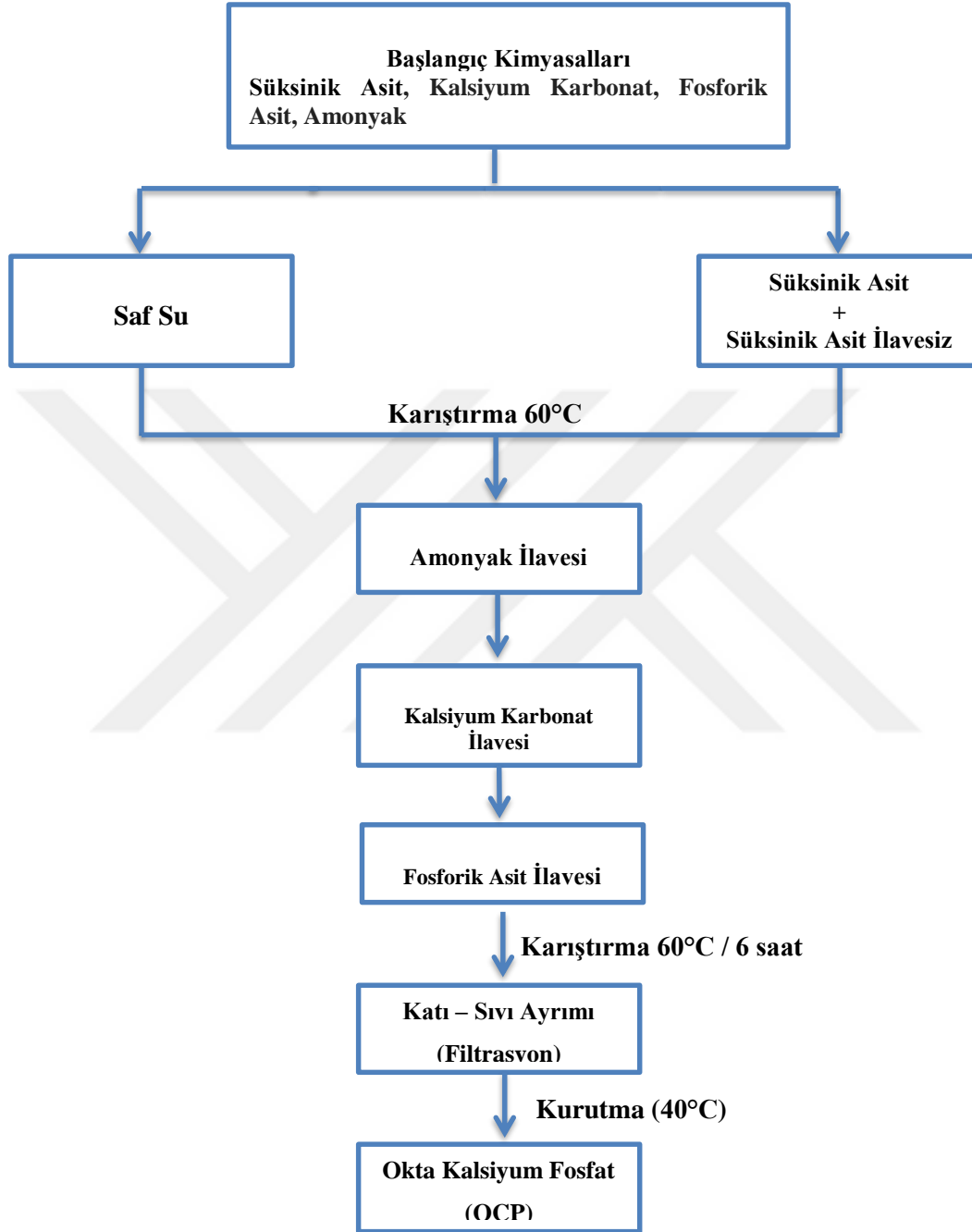
Kimyasal Adı	Kimyasal Formülü	Kullanım Amacı	Kaynak	Safılık (%)
Kalsiyum Karbonat	CaCO ₃	Ca ⁺² kaynağı	Merck	99
Fosforik Asit	H ₃ PO ₄	P ⁺⁴ kaynağı	Tekkim	85
Süksinik Asit	HOOC(CH ₂) ₂ COOH	Organik Bileşen	Merck	98
Amonyak	NH ₃	pH ayarlama	VWR	25
Biyoreçine	N/A	Matris malzeme	Novafab	N/A
PEG 400	HO(C ₂ H ₄ O) _n H	Dağıtıcı	Sigma Aldrich	30



Şekil 5.1. Okta kalsiyum fosfat tozu üretiminde kullanılan kimyasallar.

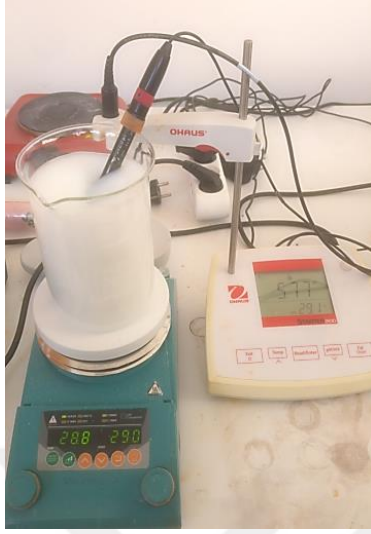
5.2. Kimyasal Çöktürme Yöntemi İle Toz Hazırlanması

200 cm³ ultra saf su içerisinde farklı mol oranlarında (0,5, 10 ve 20 mmol) süksinik asit ilave edilerek oda sıcaklığında çözünmesi sağlanmıştır. Çözeltinin pH değeri amonyak çözeltisinin katkısı ile 5.5 olarak ayarlanmıştır. Elde edilen çözeltiliye sırası ile 16.0 mmol kalsiyum karbonat ve 10.0 mmol fosforik asit ile konularak oluşturulan süspansiyon döner vakumlu buharlaştırıcıda (Heidolp) 6 saat süre boyunca 60°C sıcaklıkta karıştırılmıştır. Karıştırma süresince süspansiyonun pH meydana gelen değişimler cam-elektrot tipi pH ölçer kullanılarak takip edilmiş ve sabit tutulmuştur. Sıvı içerisinde askı halinde bulunan katı faz vakum 51ltrasyon ile süzülerek sıvıdan izole edilmiş ve gece boyunca 40 °C’de kurutulmuştur. Süksinik asit ilavesiz toz üretim süreci de aynı şekilde uygulanmıştır. Toz sentez sürecinin aşamaları ve şematik gösterimi Şekil 5.2 a ve b-e’de, sentezlenen tozların içerikleri sırası ile Çizelge 5.2’de sunulmuştur.



(a)

Şekil 5.2. Toz sentez sürecinin aşamaları (a) ve şematik gösterimi (b-e).



(b)



(c)



(d)



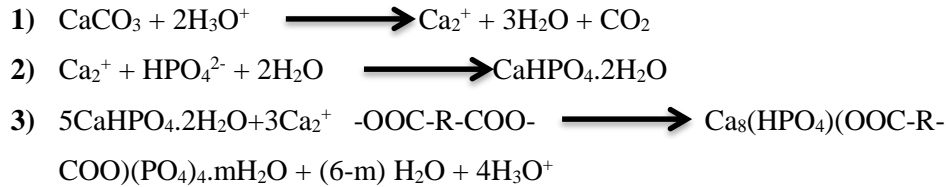
(e)

Şekil 5.2. (devam) Toz sentez sürecinin aşamaları (a) ve şematik gösterimi (b-e).

Çizelge 5.2. Sentezlenen Tozların İçerikleri.

Numune Kodu	Süksinik asit (mmol)	OCP miktarı (%)
Suc0	0	-
Suc0/1	0	1
Suc0/5	0	5
Suc5	5	-
Suc10	10	-
Suc20	20	-
Suc20/1	20	1
Suc20/5	20	5
Suc 50	50	-

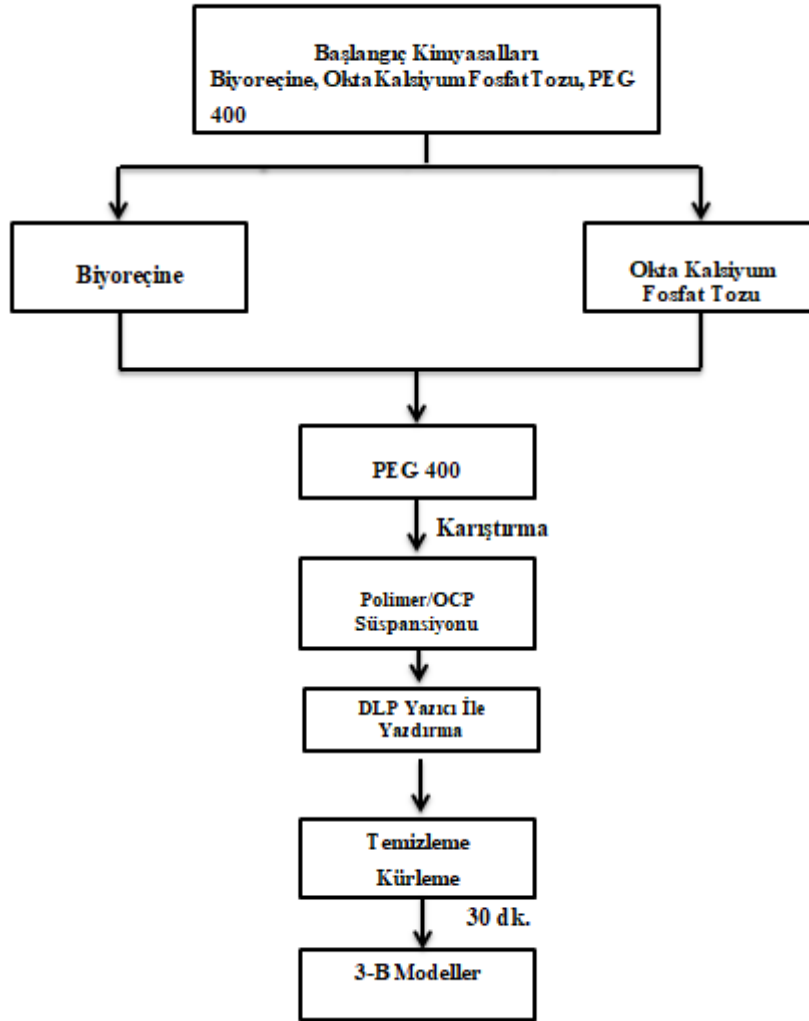
Literatüre göre OCP fazı aşağıdaki verilen reaksiyon dizisi sonrası oluşmaktadır. Buna göre ilk aşamada, dikarboksilik asitin varlığından ve CaCO_3 ile H_3O arasındaki reaksiyondan dolayı sistemin pH değeri çok düşüktür. Ca^{+2} iyonları H_3PO_4 'ten türetilen HPO_4^{2-} iyonları ile reaksiyona girerek DCPD (Dicalcium phosphate dihydrate) fazını oluşturmuştur. Bu reaksiyon adımının devam ederken pH değeri yükselmiş ve meydana gelen DCPD, OCP fazını oluşturmak için Ca_2^+ ve dikarboksilik asit ile reaksiyona girmiştir.



5.3. Biyoreçine – OCP Toz Karışımının Hazırlanması

Üç boyutlu yazıcı ile üretilecek kompozit malzemenin başlangıçtaki karışımının bileşenleri biyoreçine, OCP toz ve dağıtıcıdır. Karışımını oluşturmak için ticari biyoreçine içerisine, sentezlenen OCP tozlarından ilk olarak ağırlıkça %1 ve %5 g eklenmiştir. Daha sonra elde edilen karışıma 0,25 ve 1 g PEG 400 ilave edilerek 1 saat boyunca mekaniksel olarak

karıştırılmıştır. Dağıtıcının görevi OCP tozların, biyoreçine matris içerisinde homojen olarak dağılırarak askıda kalmasını sağlamaktır. Karışımın hazırlanma süreci Şekil 5.3’de gösterilmiştir.

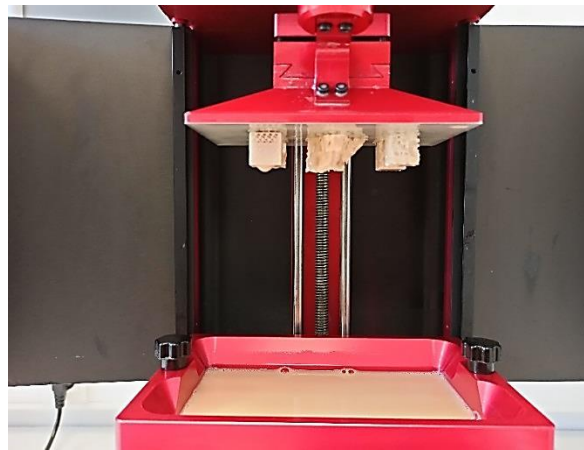


Şekil 5.3. Biyoreçine – OCP kompozit karışımının hazırlanması.

Kemiğin dokusu ve yapısal özelliklerine uygun şekilde bir iskele üretilerek vücut sıvısı içerisinde biyouyumluluğu test edilmesi amacıyla DLP yazıcıda oluşturulacak olan farklı molar oranlarda süksinik asit ilavesi ve ilavesiz olmak üzere karıştırılarak üretilen OCP modeller gözenekli bir yapıya sahip olacak şekilde yazdırılmıştır.

5.4. Dijital Işık Prosesi ile Kompozit Malzemelerin Üretilmesi

Kompozit malzemelerin 3-B baskı ile imalatı aşağıdan yukarıya projeksiyon yönteminin kullanıldığı DLP teknolojisi ile gerçekleştirilmiştir. Üç boyutlu model oluşturmak (yazmak) için yerli marka Novafab Vega DLP 3-B yazıcı kullanılmıştır (Şekil 5.4). İlk olarak, bilgisayar destekli bir tasarım ile bir kemik dokusu modeli simüle edilmiştir. Modelin tasarımında yazdırılacak olan numunelerin ideal kemik iskelesinin sahip olduğu birbirleri ile bağlantılı, açık ve yüksek gözeneklilik yapısında olacak şekilde olması göz önüne alınmıştır. Dilimleme işlemi Bilgisayar Destekli Tasarım yazılımlarında gerçekleştirilebilir. Dilimleme işleminde AUTOCAD programı ve SLICE komutu ile kullanılmıştır. Oluşturulan STL formatındaki dosya bir dilimleme yazılımı yazdırılmak üzere slice edilmiştir. STL 3D Systems tarafından oluşturulan stereolitografi CAD yazılımına özgü bir dosya biçimidir. DLP sistemindeki yazdırma parametrelerine dayanarak, modelin 3-B baskısı gerçekleştirilmiştir. Kaplama cihazı kullanılarak, yüksek viskoziteli karışımın (bulamaç) ultra ince bir tabakası, malzeme kutusunun altındaki şeffaf cam altlığa yapışan film üzerine kaplanmış ve kürlenme için 405 nm dalga boyundaki ultraviyole ışığa (UV) maruz bırakılmıştır. Bir bulamaç tabakası iyileştirildikten sonra, diğer bulamaç katmanı tekrar kaplanmıştır. Bu işlem, modelin tamamının inşasına kadar sürekli tekrarlanmıştır. Oluşan modelin mutlak etanol ile yıkanarak temizlenmiş ve 1 saat boyunca oda sıcaklığında kurutulmuştur.



Şekil 5.4. Dijital Işık Prosesi tabanlı 3-Boyutlu Yazıcı.

Etanol ile durulanan modeller kompresör yardımı ile hava ile kurutulmuştur. Son aşamada, modeller kürlenme (sertleştirme) işlemi için 30 dakika UV ışın altında bekletilmiştir (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Modellerin kürlenmesi.

5.5. Polimer-OCP Kompozitlerin İn Vitro (Vücut Dışı) Testleri

Bu testin amacı üretilen biyokompozit malzemelerin simüle edilmiş vücut sıvısı ile etkileştirilerek bu ortamadaki aktivitelerinin belirlenmesidir. Bu amaç için, çizelge 5.2’de verilen kimyasallar 500 ml ultra saf su içerisinde sırası ile çözündürülmüş ve elde edilen çözeltinin pH’si 7,4 olacak şekilde HCl ve tris (hidroksil metil) amin metan ile ayarlanması ile simüle vücut sıvısı elde edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler kaplara konarak 4 °C’ de bir soğutucu da muhafaza edilmişlerdir.

Çizelge 5.3. SVS için kullanılan kimyasallar.

Sıra	Reaktif	Miktar
1	NaCl	8.035
2	NaHCO ₃	0.355
3	KCl	0.225
4	K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0.231
5	MgCl ₂ .H ₂ O	0.311
6	1 M HCl	40
7	CaCl ₂	0.292
8	Na ₂ SO ₄	0.072
9	((CH ₂ OH) ₃ CNH ₂)	6.118
10	1 M HCl	pH 7.4 oluncaya kadar uygun madde miktarı ilave edilecektir

Polimer-OCP malzemelerin biyolojik çevre ile olan etkileşimlerini ve bunun sonucunu değerlendirmek amacı ile hazırlanan modellerin her biri 7 gün boyunca 50 mL simüle edilmiş bir vücut sıvısına (SVS) içerisinde bekletilmiştir (Şekil 5.6a). CO₂ İnkübatörü ile uygun şartlar (37 °C) oluşturulmuştur (Şekil 5.6b). Belirlenen süre sonrası örnekler ultra saf su ile yıkanarak karakterize edilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 5.6. SVS içerisindeki numuneler (a), in vitro testler için uygun ortam şartlarını sağlamak için kullanılan CO₂ İnkübatörü (b).

6. KARAKTERİZASYON

Tozların ve yazdırılan 3-B modellerin karakterizasyonlarında Rigaku D/MAX~2200/RC marka XRD cihazı, FEI-NOVA NANOSEM marka 650 model taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve BRUKER OPTICS VERTEX 70 marka FTIR cihazı kullanılmıştır.

Numunelerin faz analizi, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Bilimi Mühendisliği laboratuvarlarında bulunan Rigaku Marka cihaz ile $2\theta = 2-56$ aralığında ve $2^\circ/\text{dk}$ tarama hızında gerçekleştirilmiştir.

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), yüzeye odaklanmış bir elektron ışını ile tarayarak numunenin görüntüsünü elde eden bir elektron mikroskobu çeşididir. Elektronlar numunedeki atomlarla etkileşime girerek yüzey özelliklerini ve numunenin kompozisyonunu içeren çeşitli sinyaller üretir. Ekranı yansıyan görüntüler detektör tarafından sağlanan ikincil veya geri saçılmış elektronlar tarafından sağlanmaktadır. Bu çalışmada Dumlupınar Üniversitesi İleri Teknolojiler Mekezi (İLTEM) bünyesinde bulunan FEI-NOVA NANOSEM marka 650 model SEM Cihazı kullanılmıştır.

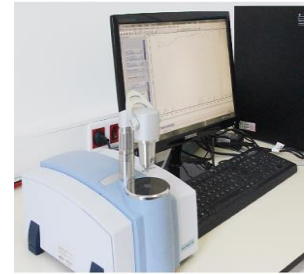
Modellerin yapılarındaki kimyasal bağlanma karakteristiklerinin belirlenmesi amacıyla Dumlupınar Üniversitesi İleri Teknolojiler bünyesinde bulunan Bruker / Alpha model FT-IR Cihazı kullanılmıştır. Cihazın temel çalışma prensibi, kimyasal bağların belirli frekans veya dalga boylarında kızılötesi enerjiyi soğurması prensibine dayanmaktadır. Şekil 6.1'de karakterizasyonda kullanılan cihazlar sunulmuştur.



(a)



(b)



(c)

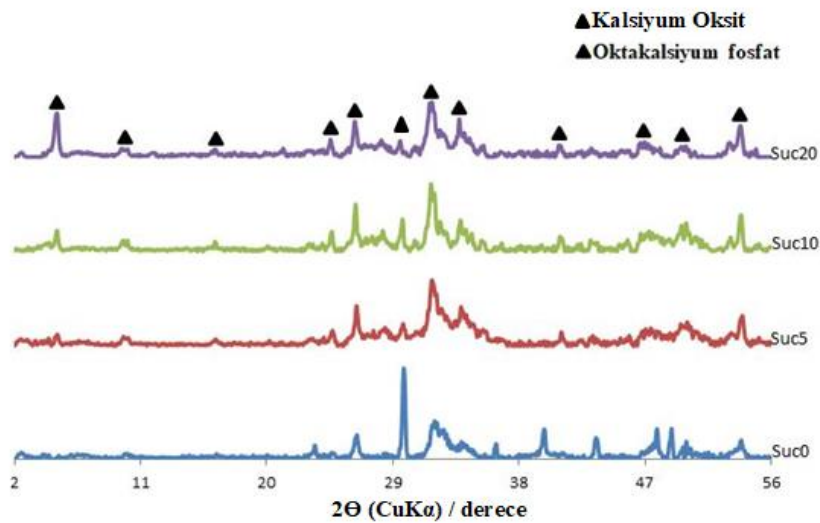
Şekil 6.1. Karakterizasyonda kullanılan cihazlar (a) Taramalı elektron mikroskobu, (b) X-ışınları kırınımı cihazı, (c) FT-IR cihazı.

7. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

Çöktürme yöntemi kullanılarak oluşturulan okta kalsiyum fosfatın sentezlenen ve DLP ile yazdırılan 3B model örneklerinin XRD, FTIR ve SEM analizleri aşağıda verilmiştir.

7.1. Çöktürme Yöntemi ile OCP Tozların Sentezi

Şekil 7.1’de süksinik asit ilavesiz (Suc0) ve farklı miktarlarda süksinik asit (Suc5, Suc10, Suc20) varlığında sentezlenen tozların X-ışınları kırınım desenleri verilmiştir. Yapılan XRD analizinde Suc0, Suc5, Suc10 ve Suc20 kodlu numunelerin tozların tepe açıları sırası ile $2\theta = 4.78, 4.54, 4.32$ ve 4.18 olarak tespit edilmiştir. Hidratlı bir yapıya sahip olan okta kalsiyum fosfat HPO_4^{2-} in dikarboksilik iyonları ile ikame edilmesi kristal yapının genişlemesini sağlamıştır. Dolayısıyla dikarboksilik asit ilaveli OCP fazı, Suc0’dan daha düşük bir açıda tespit edilmiştir. Süksinik asit ilavesiz durumda elde edilen XRD analizinde zayıf bir şekilde kristallenmiş OCP fazı tespit edilmiştir (düşük şiddette ve keskin olmayan pik formu). Süksinik asit ilavesinin artması ile (Suc5’den Suc 20’ye) OCP fazının kristallenmesi artmıştır. Elde edilen veri süksinik asit ilavesinin OCP fazının kristallenmesi üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni çözelti içerisindeki süksinik asit kalsiyum ile şelatlanmış olup, OCP’ye göre süper doyma derecesi ve OCP’nin çekirdekleşme sıklığı azalmıştır bunun sonucunda kristallik artmıştır.



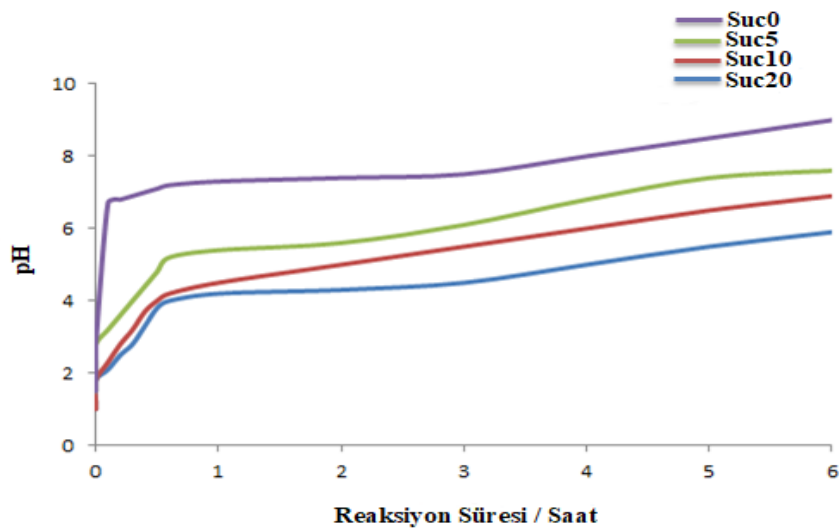
Şekil 7.1. Süksinik asit varlığında oluşan örneklerin toz X Işınım Kırınım desenleri.

Karakterizasyonu yapılan numunelere verilen X ışını difraktogramlarının, OCP'nin sırasıyla süksinik asit, 61özünmes ve kalsit içerdiğinden dolayı, OCP için verilen #44-0778, #09-0077 ve #47-1743 kodlu standart referans toz kırınım dosyalarıyla uyumluluk göstermiştir.

Yüksek veya düşük pH değerleri OCP'nin 61özünmesini tetikleyerek farklı kalsiyum fosfat yapılarının oluşmasına neden olmuştur. Bunun sonucunda yapıdaki kirlilikler oluşmuştur. Süksinik asit ilavesi ile kirlilik miktarı azalmıştır. Bunun sebebi süksinik asitin tampon görevi görerek yapıyı belirli pH aralıklarında sabit tutmasıdır.

Şekil 7.2'de süksinik asit varlığında çözeltinin pH değerindeki değişim gösterilmiştir. Sentezin ilk kademesinde su içerisindeki kalsiyum karbonat ve süksinik asit karışımının pH değeri 5.5'dir. kalsiyum karbonat ilavesi ile pH artarken, artan süksinik asit miktarı ile pH'taki artışın büyüklüğü azalmıştır. Reaksiyonun 2. Dakikasında sisteme fosforik asit ilave edilmiştir. Bu durumda pH değeri azalmış fakat ardından kademeli bir artış olmuştur.

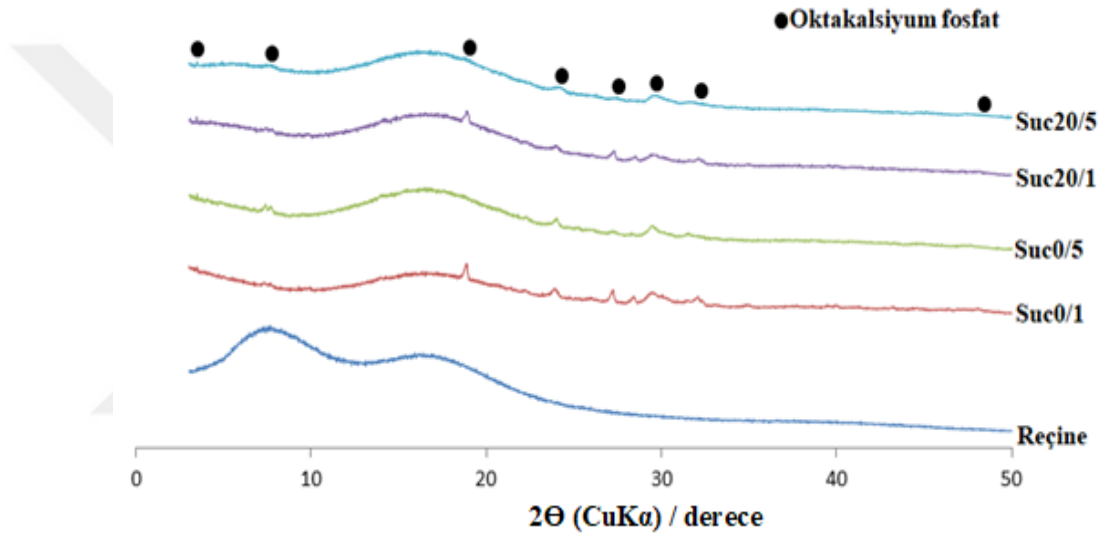
Reaksiyon sırasında sistemin pH değerindeki değişim süksinik asidin tamponlama etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Süksinik asit varlığında tamponlama, 3-7 pH aralığında gerçekleşmektedir. Bu durumun sebebi süksinik asit'in pKa1 ve pKa2 değerlerinin sırasıyla 4.19 ve 5.48 olmasıdır. Bir dikarboksilik asidin asit ayrılma sabitleri (Ka1 ve Ka2) kalsit ilavesinin neden olduğu pH artışı ile tanımlanmaktadır.



Şekil 7.2. Suc0, Suc5, Suc10 ve Suc20 kodlu numunelerin pH reaksiyon süresi ve değişimleri.

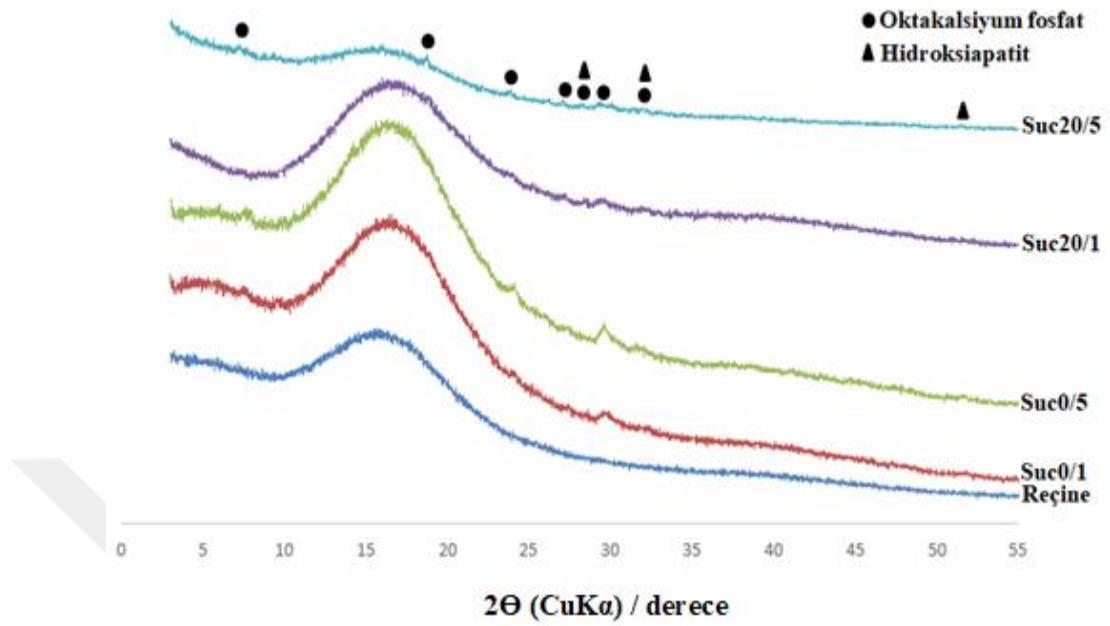
Elde edilen sonuçlara göre üç boyutlu model üretiminde Suc20 kodlu OCP tozunun biyoreçine ile karıştırılarak kompozit malzeme üretilmesine karar verilmiştir.

Şekil 7.3’de üç boyutlu reçine – toz modelinin XRD analizi verilmiştir. Saf biyoreçine amorf bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. %1 ve %5 oranında süksinik asit ilaveli / ilavesiz OCP katkısı durumunda ise yapılar genel olarak amorf olup kristalin fazlarda gözlenmiştir.



Şekil 7.3. Üç boyutlu biyoreçine – OCP kompozit malzemenin XRD analizi.

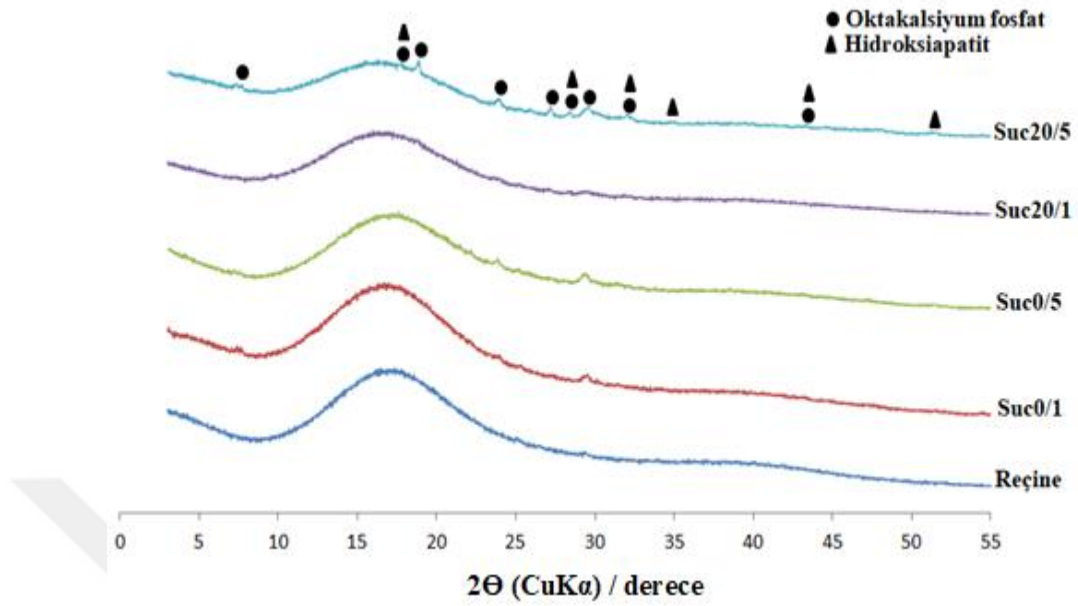
Şekil 7.4’de 7 gün boyunca simüle vücut sıvısı içerisinde in vitro biyoaktivite deneyine tabi tutulan malzemelerin XRD analiz sonuçları verilmiştir.



Şekil 7.4. 7 gün boyunca simüle vücut sıvısı içerisinde in vitro biyoaktivite deneyine tabi tutulan Biyoreçine – OCP modelin XRD analizi.

XRD sonuçlarına göre yapılar amorf bir yapı sergilemiştir. OCP kristal oluşumu ile uyumlu bir spektrum belirlemiştir. XRD analizlerinden elde edilen veriler ile SEM yüzey analizinden alınan veriler karşılaştırıldığında tüm numunelerde bir dönüşümün olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca XRD kırınım deseninde OCP ile HAp piklerinde çakışmalar görülmüştür. Bu her iki fazın yapısal benzerlikler göstermesinden dolayıdır. Suc0/1, Suc0/5, Suc20/1, Suc20/5 kodlu numunelerinde HAp fazı gözlenmiştir. XRD modellerin benzerliğinden dolayı HAp ve OCP oluşumlarını tanımlamak zor olsa da yapılan SEM yüzey görüntüleme analizinden alınan görüntülerden yola çıkarak OCP'den HAp'a dönüşümün gerçekleştiği anlaşılmaktadır.

Şekil 7.5'de 14 gün boyunca simüle vücut sıvısı içerisinde in vitro biyoaktivite deneyine tabi tutulan malzemelerin XRD analiz sonuçları verilmiştir.



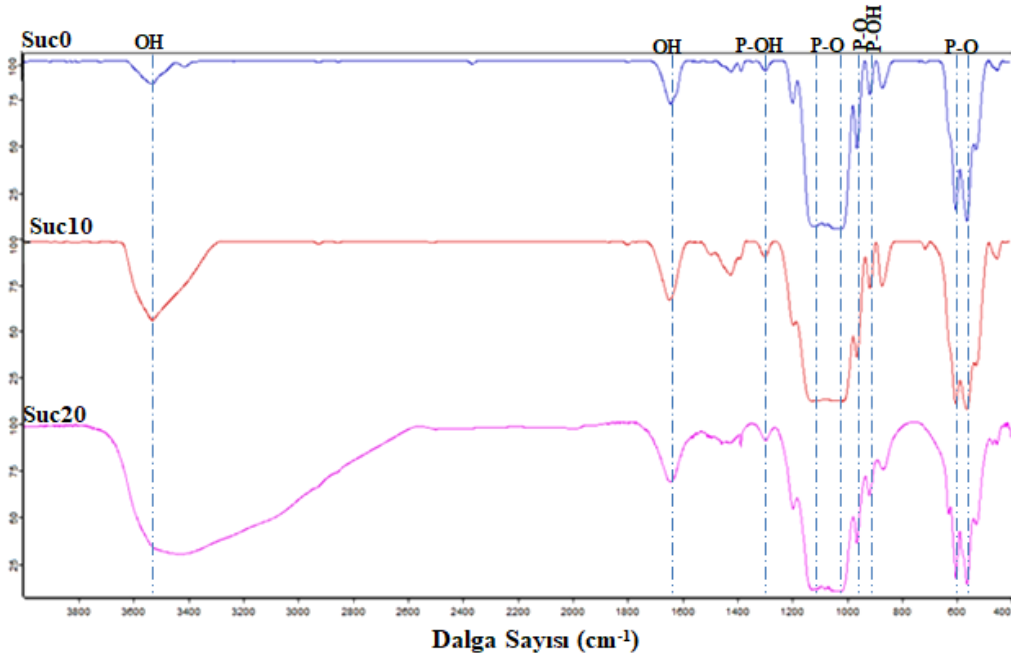
Şekil 7.5. 14 gün boyunca simüle vücut sıvısı içerisinde in vitro biyoaktivite deneyine tabi tutulan Biyoreçine – OCP modelin XRD analizi.

XRD analizinden elde edilen piklere göre; OCP ve HAp arasındaki yapısal benzerlikten dolayı her pik için kesin bir yorum yapılamamasına karşın tüm numunelerde OCP'den HAp'a gerçekleştiği sonucuna varılmaktadır.

7 ve 14 gün vücut sıvısı içerisinde bekletilen numunelere yapılan XRD analizlerinden alınan sonuçlara göre 14.günde elde edilen spesifik hidroksiapatit pikine ve ortak HAp-OCP pikleri 7.güne göre sayıca daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

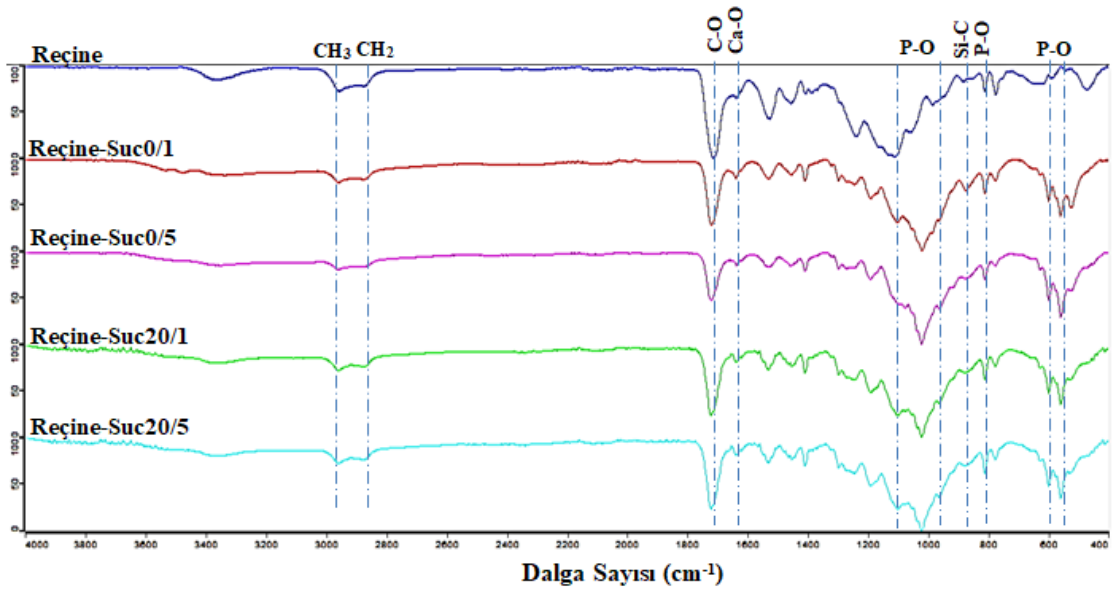
7.2. FTIR Analiz Sonuçları

OCP'nin ve yazdırılan 3-B modellerin oluşup oluşmadığını belirleyebilmek için FTIR spektroskopisi yöntemi uygulanmış ve oluşturulan ürünlerin yapı ve kimyasal bağlanmaları hakkında bilgiler elde edilmiştir. Üretilen Suc0, Suc10 ve Suc20 için FTIR spektrumu Şekil 7.6'de verilmiştir. Bu spektrum incelendiğinde, elde edilen üründe literatürde belirlenen OCP'nin karakteristik adsorpsiyonu piklerini var olduğu tespit edilmiştir.

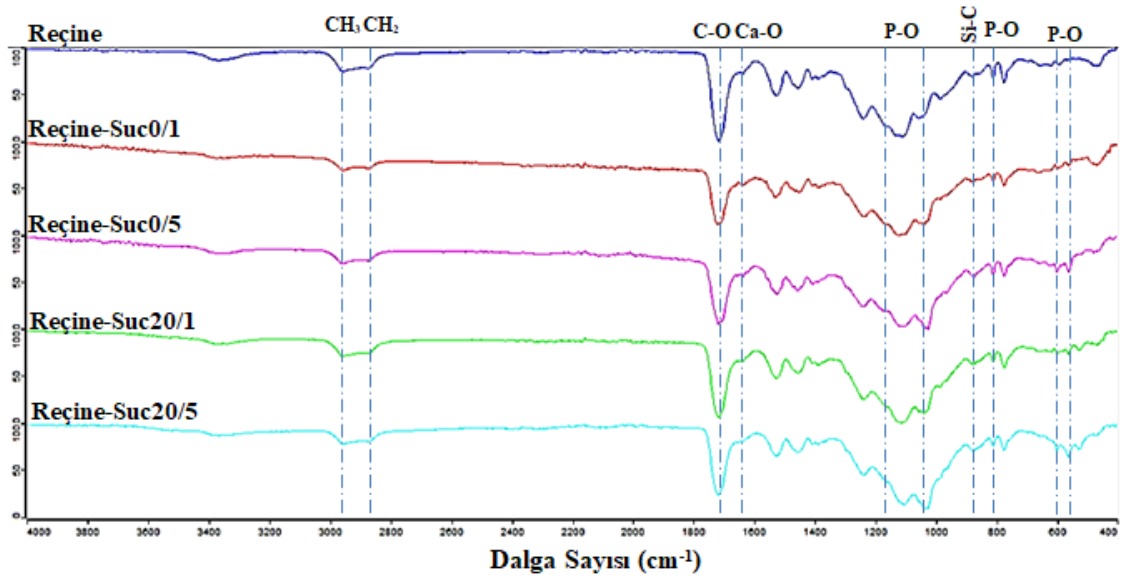


Şekil 7.6. Üretilen Suc0, Suc10 ve Suc20 kodlu numunelerin FTIR spektrumu sonuçları.

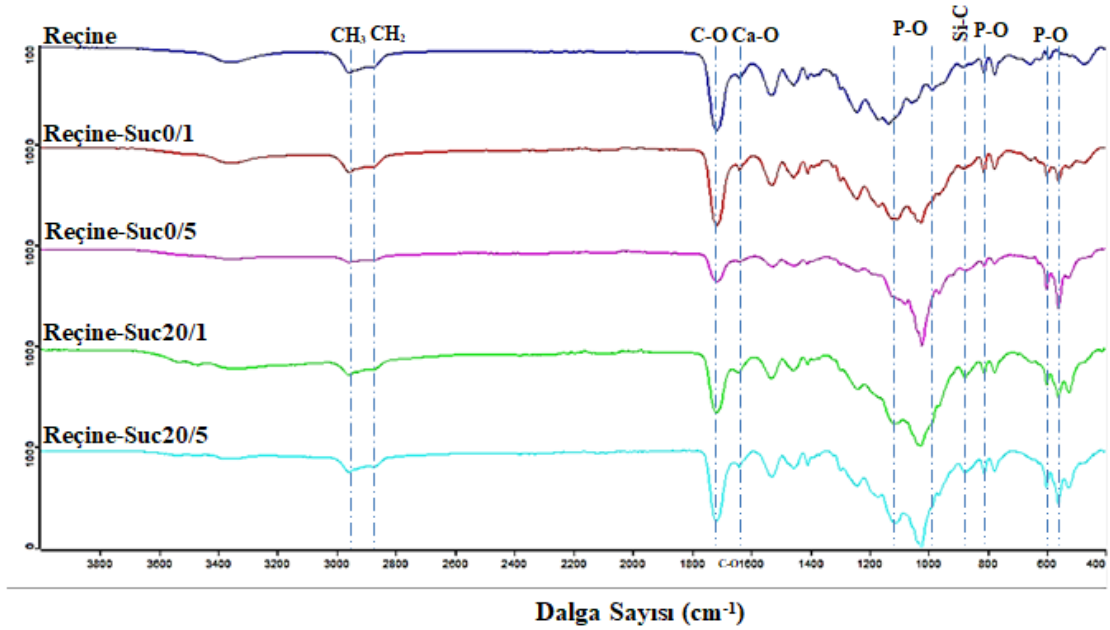
OH bantları $3700-2800\text{ cm}^{-1}$ aralığında kaydedilen geniş bant oluştuğu bilinmektedir. Şekil 7.6 dikkatli bir şekilde incelendiğinde, süksinik asit ilavesiz numunede 3500 cm^{-1} tek bir pik gözlenmektedir ve OH bandı için karakteristik pik gözlemlenmiştir(Suc0). Ortama 10 mmol'ük süksinik asit ilave edildiğinde $3400-3600\text{ cm}^{-1}$ 'de bant oluşumu (Suc10) gözlemlenmiştir. Şekil 7.6'de $3700-2800\text{ cm}^{-1}$ 'de OH bandına ait olan geniş bant gözlemlenmiştir bu da 20 mmol'lük süksinik asit ilavesiyle OCP'nin başarılı bir şekilde elde edildiğinin bir göstergesidir. $1000\text{ ila }1115\text{ cm}^{-1}$ arasındaki spektral aralık, PO_4 grubunun simetrik ve asimetrik titreşimlerine karşılık gelmektedir. Her üç spektrumda da bu aralıkta pik mevcuttur buda yapıdaki PO_4 varlığının göstergesidir. $550\text{ ila }601\text{ cm}^{-1}$ arasındaki spektral aralık bükülme titreşimlerinden dolayı bantlar içermektedir. Her üç spektrumda da bu aralıkta benzer pikler mevcuttur. Ayrıca tipik OCP pikleride vardır. HPO_4^{2-} grubunun P-OH gerilme modları ($860\text{ ve }970\text{ cm}^{-1}$) aralığında gözlemlenir, bu pikler her üç spektrumda da gözlenmektedir. 1295 cm^{-1} 'de zayıf özellikler OCP'nin karakteristiğidir ve OCP'de apatit ve hidratlı katmanlar arasında HPO_4^{2-} gruplarının varlığını göstermektedir. OH^- grubunun titreşimleri 1644 cm^{-1} 'de tespit edilmiştir. HPO_4^{2-} ve PO_4^{3-} gruplarında P-O, $1121, 1023, 962, 600\text{ ve }562\text{ cm}^{-1}$ 'de tayin edilebilmektedir. Vücut sıvısı içerisine konulmadan ve 7-14 gün bekletilen FTIR analizi sonuçları sırasıyla şekil 7.7., 7.8, ve 7.9'da verilmiştir.



Şekil 7.7. Reçine/OCP 3-B modelinin FT-IR analiz sonuçları.



Şekil 7.8. SVS içerisinde 7.gün boyunca bekletilen Reçine/OCP 3-B modelinin FT-IR analiz sonuçları.



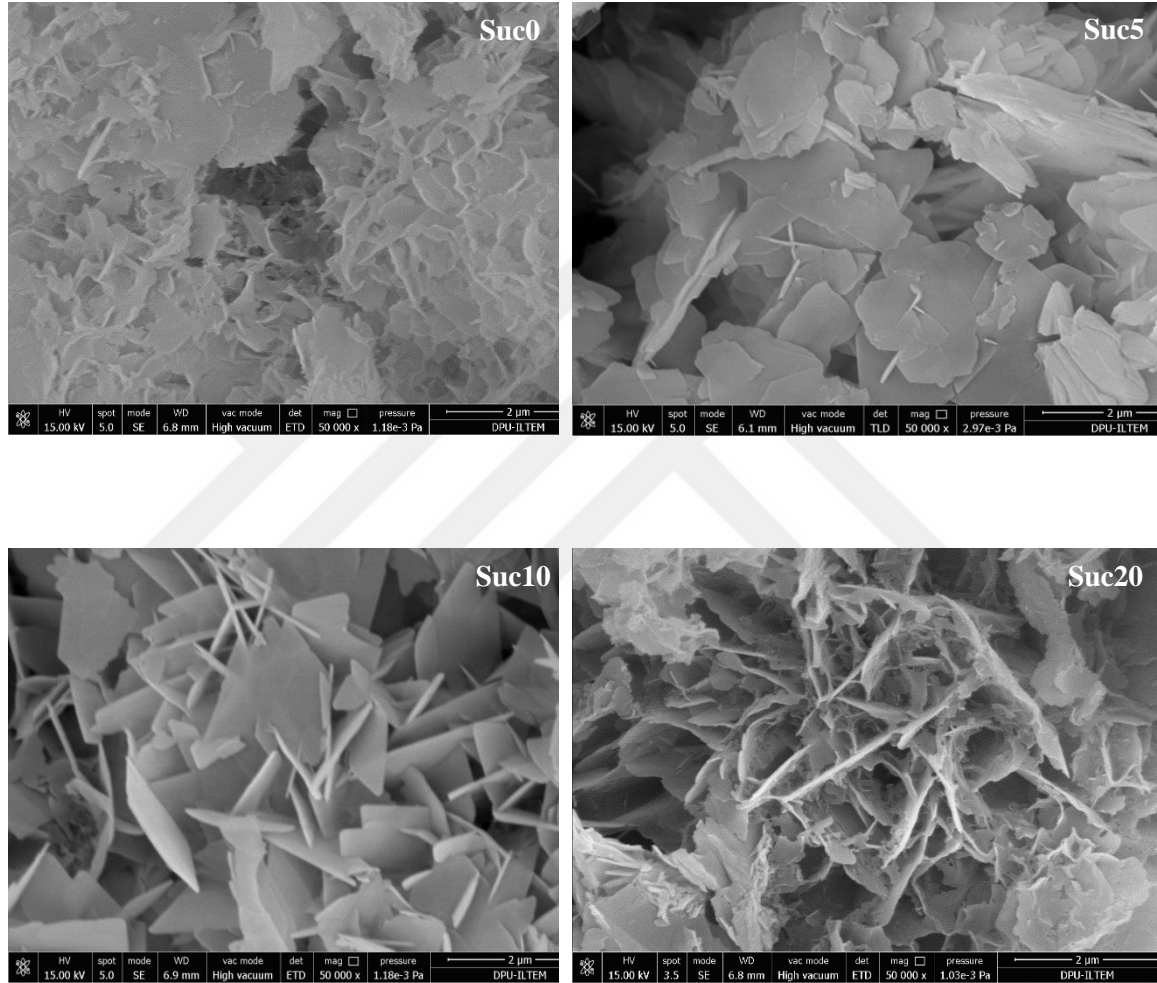
Şekil 7.9. SVS içerisinde 14.gün boyunca bekletilen Polimer-OCP 3-B modelinin FT-IR analiz sonuçları.

Daha önceki yapıda 1000 ila 1115 cm^{-1} arasındaki spektral aralık, PO_4 grubunun simetrik ve asimetrik titreşimlerine karşılık gelirken yapıya reçine ilave edildiğinde bu aralıktaki pik grubu büyük oranda değişmiştir. OCP ve Reçine dolgu maddelerinin farklı miktarlarda eklenmiş kompozitlerin vücut sıvısı öncesi, 7 ve 14 gün vücut sıvısında bekletildikten sonra alınan FTIR spektrumları, sırasıyla Şekil 7.8-7.9'da sunulmuştur. Fosfatlar grubu ($(\text{PO}_4)^{-3}$) ve hidroksil gruplarından asimetrik gerilme titreşimi 1125-1245 cm^{-1} aralığında güçlü bir bantla karakterize edilmiştir. Simetrik gerilme titreşimi ise yaklaşık 829 cm^{-1} 'de orta yoğunlukta bir bant ile karakterize edilmiştir.

1450-1700 cm^{-1} 'deki pikler yapıda bir Ca-O fazının varlığını göstermektedir. İlaveten 790-1000 cm^{-1} bölgesinde gözlemlenen pikler silikat fazlarının varlığından kaynaklanmıştır. Bu pikler reçinede gözlenen pik ile benzerlik göstermiştir. EDX analizinden de yola çıkarak bu bölgede Si- ile bağ yaptığı düşünülmektedir. 1360-1700 cm^{-1} 'deki bantlar silikat grubun asimetrik gerilmesine karşılık gelmektedir. HPO_4^{2-} ve PO_4^{3-} gruplarında P-O, 1121, 1023, 962, 600 ve 562 cm^{-1} 'de gözlemlenebilmektedir.

7.3. Sem Analiz Sonuçları

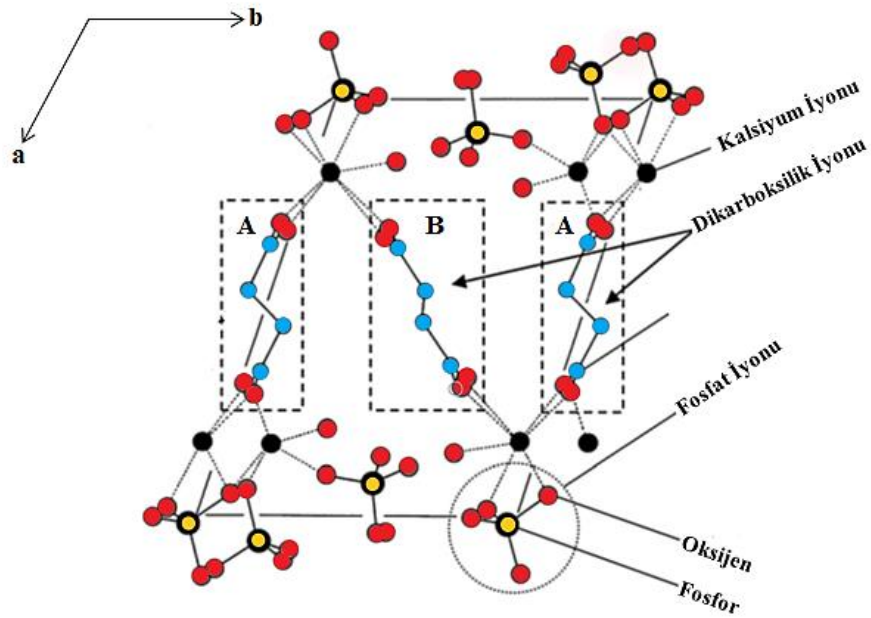
Şekil 7.10, 1,33lük bir Ca / P molar oranı için CaCO_3 , H_3PO_4 ve süksinik asit varlığından sentezlenen tozun SEM fotoğraflarını gösterilmiştir.



Şekil 7.10. Suc0, Suc5, Suc10 ve Suc20 varlığında oluşturulmuş numuneden oluşan taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri.

Şekil 7.10'de üretilen toz içerisinde 0 mmol, 5 mmol, 10 mmol, 20 mmol oranlarında süksinik asit ilavesiyle tozun mikroskobik görüntüsünde ne gibi değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir. Burada üretilen toza eklenen süksinik asit miktarı arttıkça OCP kristalleri düzensiz bir yapıya sahipken levhamsı görünüme ulaştığı son olarak süksinik asit miktarı oranının 20 mmol olduğu SEM görüntüsünde OCP kristallerinde levhamsı yapının uç

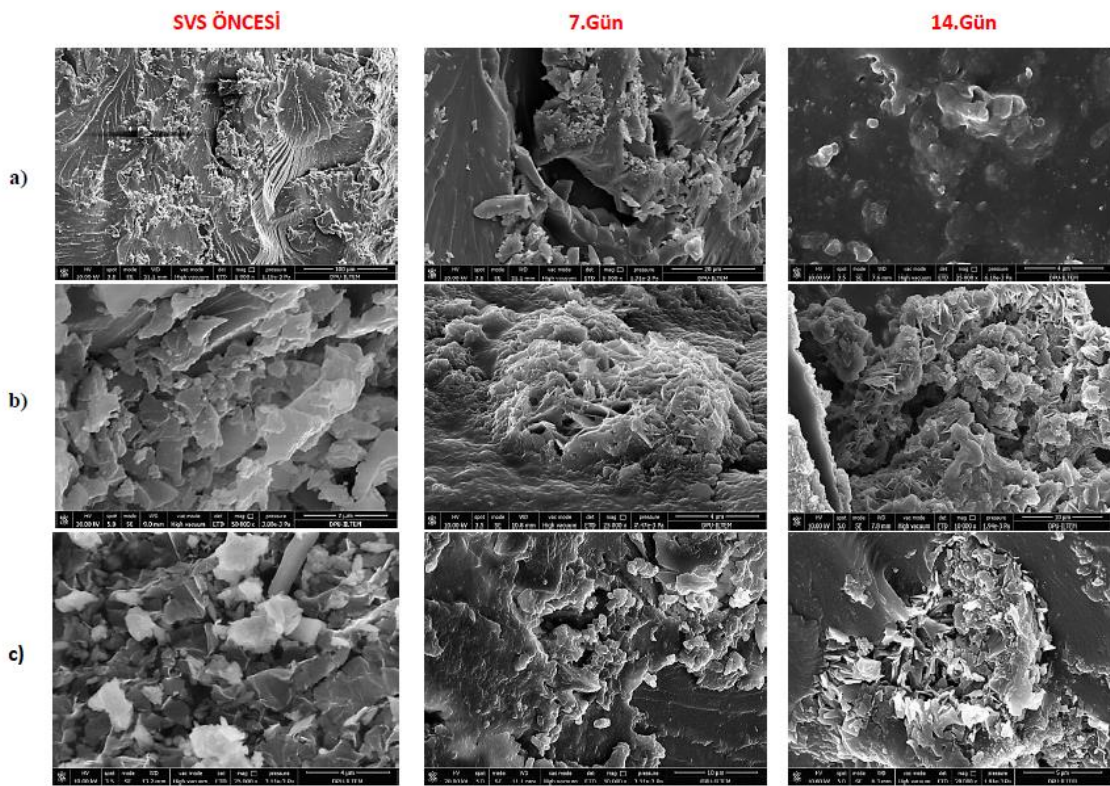
kisimlarına doğru iğnemsileşme gözlenmiştir. Şekil 7.10’de elde edilen SEM görüntülerinde artan Suc konsantrasyonu ile yüzey morfolojisinde de değişiklikler meydana gelmiştir. Bu verilere göre süksinik asit kullanılmadan üretilen OCP tozunda şekil 7.10’deki XRD sonucunda belirtildiği gibi toz içerisinde farklı fazlar oluşmuştur. Dolayısıyla süksinik asit kullanılmayan tozun SEM görüntüsünde üretim esnasında açığa çıkan farklı fazların etkisiyle istenen saflıkta toz elde edilemediği açıkça görülmüştür. OCP üretiminde toza belirli oranlarda süksinik asit eklenmesiyle birlikte (100) düzlemine sahip olan OCP yine kendi ekseninde büyüme göstererek önce levhamsı bir yapıya dönüşmekte sonrasında ise artan süksinik asit konsantrasyonu ile kendi ekseninde büyümeye devam ederek kristalin düzlem uçlarında sivrileşme meydana gelmekte dolayısıyla iğnemsiz yapılar yüzeyde baskınlık göstermiştir. Dahil edilmiş süksinik asit iyonları ile OCP’lerin d100 değerlerinin, süksinik asit iyonlarının karbon zinciri uzunluğunun artmasıyla doğrusal olarak arttığı bildirilmekte ve şekil 7.11’de gösterilmiştir. Şekil 7.11’de gösterildiği üzere yapıya giren süksinik asit iyonları yapı zincirine doğrusal olarak bağlanarak OCP tozunda kristallerin uzunlamasına büyüyen şekil aldığı gösterilmiştir (Yokoi, 2014).



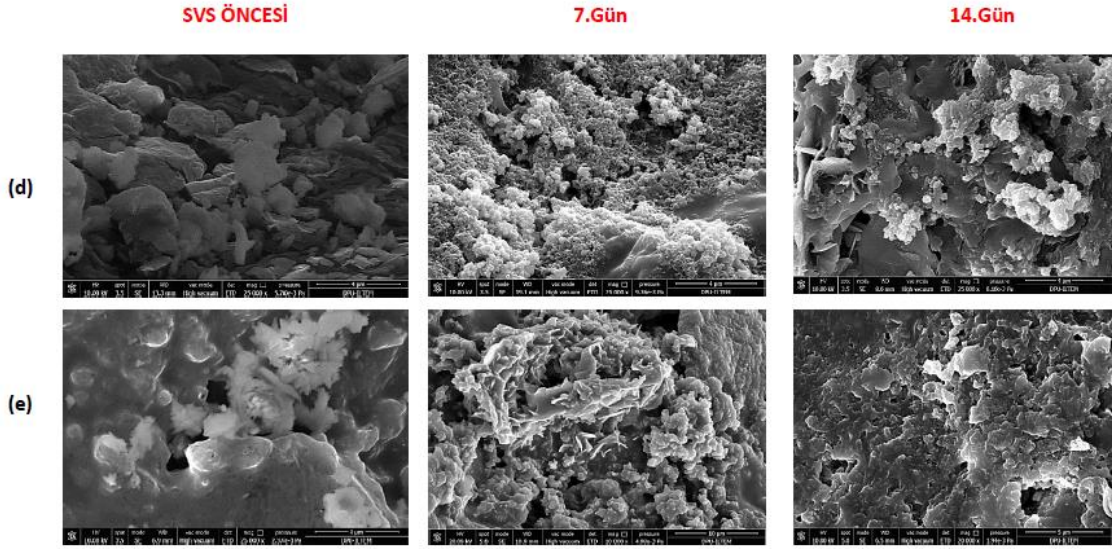
Şekil 7.11. Dâhil edilmiş süksinik asit ile oluşan OCP'nin kristal yapısı (Yokoi, 2014).

Çizime göre toz numunelerde OCP'nin 100 yansımasının bulunduğu bölgeler kırınım tepe noktalarının yoğunlukları arası kurulan bağlar sebebiyle kuvvetlidir. Çizimde gösterilmiş

olan süksinik asit varlığında oluşturulan OCP kristallerinin, süksinik asit olmayan koşullarda oluşturulanlardan daha küçük olduğu çekilen SEM görüntüleriyle de desteklenmiştir. Sonuç olarak, (100) düzlemine sahip OCP kristallerine eklenen süksinik asit iyonları bu düzlemde adsorbe edildi. Elde edilen kristaller, Suc konsantrasyonunun artmasıyla daha fazla (100) düzlem ortaya çıkarırken elde ettiği düzlem yapısı levha şekline dönüşür yine artan süksinik asit oranıyla birlikte OCP'nin kendi düzleminde uzunlamasına bağlar arttıkça levhadan iğnemsiliğe doğru şekil değiştirmiştir.



Şekil 7.12. (a) reçine, (b) reçine-Suc20/1, (c) reçine-Suc20/5, (d) reçine-Suc0/1, (e) reçine-Suc0/5 kodlu 3-B modellerin, SVS öncesi ve içerisinde 7 ve 14 gün bekletildikten sonra elde edilmiş 3-B modellerden alınan SEM görüntüleri.



Şekil 7.12. (devam) (a) reçine, (b) reçine-Suc20/1, (c) reçine-Suc20/5, (d) reçine-Suc0/1, (e) reçine-Suc0/5 kodlu 3-B modellerin, SVS öncesi ve içerisinde 7 ve 14 gün bekletildikten sonra elde edilmiş 3-B modellerden alınan SEM görüntüleri

XRD analizi yapılmış olan 7. günün numunelerinden alınan SEM görüntüler için Suc0/1 ve Suc0/5 kodlu numunelerde küresel yapılar rastlanmıştır. Suc0/1 kodlu numunede küreselliğin daha baskın ve homojen olduğu görülmüştür.

7. Gün için Suc20/1 ve Suc20/5 kodlu numunelerden alınan SEM görüntülerinde levhasal yapılar küreselleşmeye göre daha baskın olduğu gözlemlenmiştir. Süksinik asit içeren numunelerde 7 günlük zaman diliminde okta kalsiyum fosfat yapısı kendini korumuştur. Dolayısıyla süksinik asitin bünyede tampon görevi görerek dönüşümü yavaşlattığı sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak vücut sıvısında 7 gün bekletilen numuneler arasında Suc0/1 kodlu numune en ideal OCP'den HAp'a dönüşümü sergilemiştir.

14.gün için alınan SEM yüzey görüntüleri Suc20/1 ve Suc20/5 kodlu numunelerde süksinik asitin etkisiyle oluşan iğnemi yapılar gözlemlenmiştir. Küresellik 7. güne göre artış göstermektedir. Suc0/1 ve Suc0/5 kodlu numunelerde ise 7.güne göre bozunmaların olduğu görülmüştür.

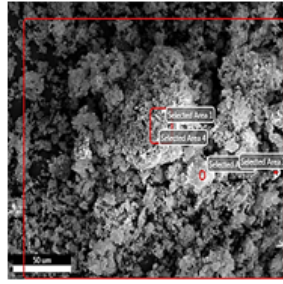
SVS'ye batırıldıktan sonra her bir modelin kütle kaybı-kazanımı Şekil 7.13'de gösterilmiştir

Çizelge 7.1. Polimer/OCP 3-B modellerinin zamana göre ağırlık değişimleri.

Örnek Kodu	Başlangıç Modelin Kütlesi (gr)	Kütle Değişimi, % (7.gün)	Kütle Değişimi, % (14.gün)
Reçine	0,8104	-1,61	-22,65
Reçine/Suc0/1	0,9167	-1,89	-19,66
Reçine/Suc0/5	1,0448	-2,20	-24,60
Reçine/Suc20/1	0,8643	-1,37	-13,65
Reçine/Suc20/5	0,8858	-1,38	-18,20

Islatma işleminden sonra malzemeler kütle kaybına sahipti. OCP miktarı ve ıslatma süresi arttıkça kayıp ağırlığı artmıştır. Ayrıca, modellerin kütlelerinin kütle kaybı oranı ilk 7 günde yavaş yavaş azalmış ve daha sonra hızlanmaya başlamıştır. Bu zaman diliminde modellerin yüzey morfolojisi analizi ile birleştiğinde, ilk 7 gün sonra yüzeyde az da olsa HAp birikimi oluşmuştur. O zaman, OCP'nin bozunma hızı HAp oluşum hızından daha düşüktü, bu da küçük bir kütle kaybı oranıyla sonuçlanmıştır. 14 gün boyunca bekletildikten sonra, modellerin yüzeyinde, kısmi kütle bozulması devam etti, bu nedenle 14 gün sonra kütle kaybı oranı artmıştır.

Genel olarak, kompozit yapı modelleri ıslatıldığında bozulma meydana gelmiştir. OCP miktarının artmasıyla daha fazla kütle kaybı olmuştur. Ancak, asgari kütle kaybı 7. günün sonunda ortaya çıkan HAp birikimi ile telafi edilebilir.



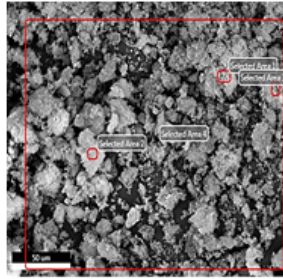
Bölge 1		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	15.81	29.85
P K	30.31	29.55
CaK	53.88	40.60

Bölge 3		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	24.03	41.87
P K	25.94	23.34
CaK	50.03	34.79

Bölge 2		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	16.89	31.51
P K	30.22	29.11
CaK	52.89	39.38

Bölge 4		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	17.09	31.98
P K	27.79	26.85
CaK	55.12	41.17

Şekil 7.13. Suc0 kodlu numunenin SEM/EDX analiz sonuçları.



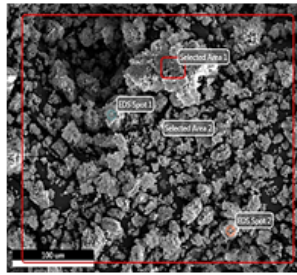
Bölge 1		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	11.30	22.42
P K	31.67	32.44
CaK	57.03	45.15

Bölge 3		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	16.14	30.61
P K	26.57	26.03
CaK	57.29	43.36

Bölge 2		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	18.95	34.60
P K	29.63	27.94
CaK	51.41	37.46

Bölge 4		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	18.17	33.46
P K	29.57	28.13
CaK	52.26	38.41

Şekil 7.14. Suc10 kodlu numunenin SEM/EDX analiz sonuçları.



Bölge 1		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	16.38	30.93
P K	27.25	26.57
CaK	56.37	42.49

Bölge 3		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	3.80	8.25
P K	32.36	36.36
CaK	63.85	55.38

Bölge 2		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	7.48	15.68
P K	28.15	30.47
CaK	64.37	53.85

Bölge 4		
Element	% Ağırlık	% Atom
O K	17.18	32.27
P K	25.53	24.77
CaK	57.29	42.95

Şekil 7.15. Suc20 kodlu numunenin SEM/EDX analiz sonuçları.

Süksinik asit ilavesiz ve sırasıyla 10 mmol ve 20 mmol oranlarda olacak şekilde üretilen $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ kimyasal bileşimli okta kalsiyum fosfat tozlarının SEM görüntüleri şekil 7.14., 7.15., 7.16.'te EDX görüntüleri ile desteklenmiştir. Toz numuneleri için belirlenen bölgelerinden alınan her bir EDX sonucuna bakıldığında bilinen okta kalsiyum fosfat tozunun içerisinde barındırdığı elementler elde edilen tozun içerdiği kimyasal bileşenlerin oranlarıyla örtüşmektedir. Süksinik asit kullanılmadan üretilen toz için SEM görüntülerinden de yola çıkarak okta kalsiyum tozunun istenen yüksek saflıkta olmamasına rağmen üretildiğini gösterilmiştir. 10 mmol ve 20 mmol oranlarında süksinik asit kullanılarak elde edilen okta

kalsiyum fosfat tozlarının EDX sonuçları incelendiğinde, eklenen süksinik asit miktarıyla birlikte süksinik asit eklenmeden üretilen toza göre kimyasal bileşimlerin oranlarında çok büyük fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte 10 mmol molar oran kullanılarak elde edilen SEM görüntülerinde OCP tozunun kristal yapısı levhamsı bir şekil aldığı, 20 mmol oran kullanılarak elde edilmiş olan OCP tozunda ise kristallerin levhamsı yapısının uçlardan içine sızmaya başladığı ve istenen saflığa eriştiği görülmüştür. Buna göre, süksinik asit kullanılmadan ve sırasıyla 10 mmol ve 20 mmol oranlarında hazırlanan OCP tozlarının incelenen SEM görüntülerinde süksinik asit miktarı arttıkça OCP kristalleri düzensiz bir yapıya sahipken levhamsı görünüme ulaştığı ve artan süksinik asit miktarı ile yapıda içine sızma gözlemlenirken incelenen EDX görüntülerinde kimyasal kompozisyonda gözle görülür bir değişikliğin olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durumda eklenen süksinik asit ile birlikte kimyasal kompozisyondaki küçük değişikliklerden ziyade üretilen tozun şeklinin değişikliğe uğradığı sonucuna varılmıştır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tezde dikarboksilik asit konsantrasyonunun okta kalsiyum fosfat karboksilat (OCPC) oluşumu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. OCP yapısına süksinik (Suc) iyonu eklendiğinde reaksiyon karışımındaki dikarboksilik asit miktarı, OCPC'nin stokiyometrik kompozisyonuna karşılık gelen miktarın 1 ila 5 katı olduğunda, dikarboksilat iyonunun eklenmesi, artan miktarda dikarboksilik asit ile ilerlemiştir. Mevcut Suc miktarı stokiyometrik miktarların 10 katından fazla olduğunda, OCPC, Suc0 formasyonu olmadan elde edilmiştir. Büyük miktarda Suc (> 10 kat stokiyometrik miktar), OCPC'lerin oluşumunu kolaylaştırmakla birlikte Suc0'in oluşumuna da inhibe etmiştir. Dikarboksilat iyonunun dâhil edilmesi, HPO₄'ün OCP'ye dâhil edilmesi ile rekabet ettiğinden, dikarboksilat iyonunun dâhil edilmesi tercihli olarak reaksiyon karışımında artan bir dikarboksilik asit konsantrasyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, stokiyometrik bileşim olan başlangıç bileşiminde 1.33 olan Ca / P mol oranı, OCP oluşumu için en iyi Ca / P mol oranıdır, çünkü OCP'nin oluşumu için hem kimyasal denge hem de reaksiyon sisteminin pH'ı optimum düzeydedir. Başlangıç bileşimindeki Ca / P molar oranı, OCP'nin stokiyometrik değeri olan 1.33 olduğunda, yüksek kristallik derecesine sahip en yüksek OCP numuneleri elde edilmiştir. Başlangıç kompozisyonunda ki Ca / P molar oranı, OCP numunelerinin sentezinde önemli bir faktör olmakla birlikte bu sentez yolu, OCP örneklerinin etkili bir şekilde üretilmesini sağlamaktadır.

Metalik malzemeler üzerinde OCP'nin yüzey kaplaması mümkündür. Benzer bir mantıkla, düşük maliyetle dayanıklılığı artırmak için, OCP-biyo reçine gibi kombinasyonlarla biyomalzemelerin özellikleri geliştirilebilir. Böylece, bu malzemelerin, tek başlarına kullanıldığında mevcut dezavantajları nedeniyle kullanım sınırlamaları olsa da, çeşitli kombinasyonlarla verimlilik ve kullanılabilirliklerini arttırmanın mümkün olduğu daha önce yapılan çalışmalardan da anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada biyomalzeme üretiminde kimyasal ve biyolojik açıdan kemik yapısına benzer özellikler taşıyan ve bu alanda rağbet gören HAp malzemesinin öncüsü olarak OCP kullanımı tercih edilmiştir. Çöktürme üretim yöntemiyle süksinik asit ilavesiz ve sırasıyla 5 mmol, 10 mmol ve 20 mmol oranlarda olacak şekilde üretilen OCP tozlarına yapılan analizlerden süksinik asit miktarının 20 mmol molar oranda artmasıyla elde edilen tozun istenen ideal özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. 20 mmol ideal oranında süksinik asit eklenerek üretilen toz yazdırma aşaması için ağırlıkça %1 ve %5 oranlarındaki biyoreçine ile karıştırılıp

DLP yazıcıda yazdırılmıştır. Yapılan karakterizasyon işlemleriyle kullanılan aktif sıvı biyoreçinenin ve modifiye edilmiş OCP tozunun etkili dağıtıcı eklenerek karıştırılmasıyla, yüksek yükleme ve nitelikli akışkanlığa sahip kompozit seramik süspansiyonun hazırlanabileceği sonucuna varılmıştır. Yazdırılmış olan OCP iskelet yapıları 7 ve 14 günlük zaman aralıklarında vücut sıvısı içerisinde bekletilerek üretilen bu biyoyumlu malzemenin vücut içerisindeki tepkileri gözlemlenmiştir. Bu gözlemler sonucunda çöktürme yöntemi ile üretilen ve biyoreçine ile belirli oranlarda karıştırılıp DLP yazıcıda yazdırılan OCP iskelet yapısının vücut sıvısı içerisinde bekletildiğinde iskelet yapılarda ilk 7 günlük periyot için daha yavaş sonraki 7 gün içinse daha hızlı olacak şekilde ağırlıkça kayıp tespit edilmiştir. 14 günlük bekletme sonucunda modellerin yüzeyine bozunmalar ve ağırlık kaybında hızlı artışlar gözlemlenmiştir. İlk 7 günlük zaman diliminde iskelet yapının yüzeyinden alınan SEM görüntülerinde vücut sıvısı içerisinde bekletilen modellerde HAp dönüşümü tespit edilmiş olup bu zaman aralığındaki kütle kaybının düşük olma sebebinin HAp dönüşümünün OCP bozunumundan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Sonraki 7 günlük zaman diliminde ise modellerden alınan SEM görüntülerinde yüzeyde bozunmaların devam ettiği gözlemlenmiş olup kütle kaybının arttığı tespit edilmiştir. Yapılan bu işlemler ve analizlere göre OCP tozunun belirli katkıların eklenmesiyle karıştırılarak yazdırılmış olan iskelet yapılarında yer yer HAp dönüşümü gözlemlenirken yüzeyde bozunmalar gerçekleşmiştir. Bu da bu çalışma da biyomalzeme olarak kullanılan belirli işlemlere tabii tutulan OCP yapısının kısmi olarak biyobozunur olduğu sonucuna varılmaktadır.

Bu çalışmadan varılan sonuçlardan yola çıkıldığında prosesin geliştirilmesi veya iyileştirilmesi için aşağıda bazı öneriler sunulmuştur. Biyomalzeme konusundaki araştırmalar vücudun kendi kendini yenileme kapasitesini kullanacak ve arttıracak yöne kaymalı. Böylelikle doğal dokuların yenilenmesi sağlanabilir. İyapısal, biyoyumluluk ve biyoaktivite özellikleri yönünden çok daha faydalı ürünler geliştirmek amacıyla farklı iyonlar OCP içerisine eklenebilir. Kontrol edilebilir hızlarda bozulabilen ve yüzey özelliklerine sahip doku iskeleleri hazırlanabilir. İnorganik ve organik bölümlerin miktarları değiştirilerek hücre üremesi kontrol edilebilir.

SLA, DLP ve LCD (Sıvı Kristal Görüntü) gibi hammadde olarak biyoreçine kullanılan yazıcılardan üretilen kemik iskeletlerinin, vücut içerisinde biyoaktivite, biyoyumluluk ve mekanik testler karşılaştırılabilir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Aba A., (2007), Hızlandırılmış Kemik iyileşmesi Uygulamaları için Hidroksilapatit /Baryum Titanat ve TCP / Baryum Titanat Kompozit Piezo Seramiklerin Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Bahadır, A., (2008), Gümüş Katkılı Kalsiyum Fosfat Malzemelerden Karmaşık Mimarili Skafolt Fabrikasyonu Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Battal, T., (1996), Hassas Döküm ile Üretilen Femoral İmplantların Isıl Sprey Yöntemleri ile Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversite Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon.

Bauer, S., Schmuki, P., Von Der Mark, K., Park, J. (2013). Engineering biocompatible implant surfaces Part I: materials and surfaces. *Prog. Mater Sci.* 58, 261–326.

Berner, G. et al., (1978), “Recent developments in photoinitiators”, *Journal of Oil and Colour Chemist Association*, Vol. 61 No. 4, s. 105-13.

Zuleta, F.A., Velasquez, P., Aza, P.N. de., (2010), Effect of various sterilization methods on the bioactivity of laser ablation pseudowollastonite coating. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 94B(2), 399–405.

Boanini, E., Torricelli, P., Forte, Lucia., Pagani, S., Mihailescu, Natalia., Ristoscu, Carmen., Mihailescu, I. N., Bigi, A., (2015), Antiresorption İmplant Coatings Based On Calcium Alendronate And Octacalcium Phosphate Deposited By Matrix Assisted Pulsed Laser Evaporation *Colloids And Surfaces B: Biointerfaces* 136, 449–456.

Brier, B., Vinh, P., Schuster, M., Mayforth, H. And Johnson, E.C., (2015), A Radiologic Study Of An Ancient Egyptian Mummy With A Prosthetic Toe, *The Anatomical Record* 298, 1047–1058.

Brown, E.W., Eidelman, N., Tomazic, B.B. Octacalcium Phosphate as a Precursor İn Biomaterial Formation, Published İn *Advanced İn Dental Research* 1987, *Adv Dent Res* 1(2), 306-313.

Brown, W. E., Mathew, M. And Tung, M. S. Crystal Chemistry Of Octacalcium Phosphate, 59-87.

Cengiz, B., (2007), Hidroksiapatit Nanoparçacıkların Sentezi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Chamay, A., Tschantz, P. J., (1972), *Biomech.* 5, 173.

Chang, H.I., Wang, Y., (2011), Cell Responses to surface and architecture of tissue engineering scaffolds. In: EBERLI, D. *Regenerative Medicine and Tissue Engineering—Cells and Biomaterials*, s. 569–588.

Chen, Q., Boccaccini, A., Zhang, H., Wang, D., Edirisinghe, M., (2006), *J. Am. Ceram. Soc.* 89, 1534–1539.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Crane, G., Ishaug, S., Mikos, A., (2013), Bone tissue engineering. *Nat Med*, 1(12), 1322–1324.
- Rai, R., Tallawi, M., Roether, J.A., Detsch, R., Barbani, N., Rosellini, E., Kaschta, J., Schubert, D.W., Boccaccini, A.R., (2013), Sterilization effects on the physical properties and cytotoxicity of poly(glycerol sebacate). *Mater. Lett.* 105, 32–35.
- Czech, M., (1997), A Comparative Analysis of the Phosphoinositide Binding Specificity of Pleckstrin Homology Domains, *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, 272, 22059–22066.
- da Silva, M.H.P., (2006), *Apostila de biomateriais*. CBPF, Rio de Janeiro.
- Daculsi, G. and Passuti, N., (1989), Bioactive ceramics, fundamental properties and clinical applications: the osteo-coalescence process, *Bioceramics* 2, 3-10.
- Davison, N. L., Grijpma, D. W., (2014), *Degradation of Biomaterials*, in *Tissue Engineering (Second Edition)*.
- Rehfeldt, F., Engler, A.J., Eckhardt, A., Ahmed, F., Discher, D.E., (2007), Cell responses to the mechanochemical microenvironment: Implications for regenerative medicine and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 1329–1339.
- Demirkıran, H., (2003), *Hidroksiapatit-Biyocam Kompozitlerin Üretim ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Domanska, A., Boczkowska, A., (2014), Biodegradable polyurethanes from crystalline prepolymers. *Polym. Degrad. Stab.* 108, 175–181.
- Ergun, C., (2008), Accepted To *Journal Of European Ceramic Society*.
- Garcia, A.J., (2010), Surface modifications of biomaterials. In: Atala, A., Lanza, R., Thomson, J.A., Nerem, R.M. (eds.) *Foundation of Regenerative Medicine*, Academic Press, San Diego s. 368–377.
- Gazdag, AR., Lane, JM., Glaser, D., Forster, RA., (1995), Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*; 3, 1–8.
- Graham, S., Brown P. W., (1996), Reactions Of Octacalcium Phosphate To Form Hydroxyapatite *Journal Of Crystal Growth* 165, 106-115.
- Güven, Y. Ş., (2014), Biyouyumluluk Ve Biyomalzemelerin Seçimi *Journal Of Engineering Sciences And Design* 2(3), 303-311.
- Ayhan, H., (2002), *Biyomalzemeler Hacettepe Üniversitesi Bilim Teknik Dergisi* 17.
- Hasırcı, V., (1995), *Polimerik Biyomateryaller*, *Bilim ve Teknik Dergisi*, Şubat, 19–22.
- Hench, L. L., (1998). *Bioceramics*, *J.Am. Ceramic Society*, 81, 1705–1728.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Hench, L. L., Wilson, J., (1993), An Introduction to Bioceramics, World Scientific, Singapore Chapter 1, s. 4.

Hench, L.L., (1980), Biomaterials, Science 208, 826-831.

Hench, L.L., Wilson, J., (1999), An Introduction to Bioceramics. World Scientific Publish, Singapore.

Heydarib, Zohre..., Mohebbi-Kalhorra, Davod..., Afaranib, M. S., (2017), Engineered Electrospun Polycaprolactone (PCL)/Octacalcium Phosphate, (OCP) Scaffold For Bone Tissue Engineering, Materials Science & Engineering C 81, 127–132.

Holy, C.E., Cheng, C., Davies, J.E., Schoichet, M., (2000), Optimizing the sterilization of PLGA scaffolds for use in tissue engineering. Biomaterials 22(1), 25–31.

Holzapfel, B.M., Reichert, J.C., Schantz, J.T., Gbureck, U., Rackwitz, L., Noth, U., Jakob, F., Rudert, M., Groll, J., Hutmacher, D.W., (2013), How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. Adv. Drug Deliv. Rev. 65, 581–603.

<http://docplayer.biz.tr/22988601-Seramik-esasli-biyomalzemeler.html>

<http://research.engr.oregonstate.edu/pasebani/feature-story/how-does-selective-laser-melting-slm-process-work>

<http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bdergi/yeniufuk/icerik/biyomalzemeler.pdf>

<https://3-Bprintingindustry.com/3-B-printing-basics-free-beginners-guide>

<https://all3-Bp.com/2/stereolithography-3-B-printing-simply-explained>

<https://amfg.ai/2018/05/16/electron-beam-melting-introduction/>

https://en.wikipedia.org/wiki/Bioactive_glass

https://en.wikipedia.org/wiki/Laminated_object_manufacturing

https://en.wikipedia.org/wiki/Selective_laser_sintering

<https://medium.com/@denizat/biyomalzeme-nedir-a3138e2869f6>

<https://printing3d.news/dlp-teknolojisiyle-her-aplikasyona-tek-bir-yazici-yeter/>

<https://tr.betweenmates.com/difference-between-in-vitro-and-in-vivo-6187>

<https://www.3-Bhubs.com/knowledge-base/introduction-binder-jetting-3-B-printing/#work>

<https://www.carscoops.com/2018/03/chinese-firms-will-build-3d-printed-electric-car-3-days-10000/>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

<https://www.researchgate.net/publication/267403594>

<https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/fused-deposition-modeling>

<https://www.think3-B.in/digital-light-processing-dlp-3-B-printing-service-india/>

<http://www.imit.kth.se/info/SSD/KMF/Bioceramics.doc>

Huipin, Y. and Klaas, G., (2004), Calcium Phosphate Biomaterials: An Overview Bilthoven, The Netherlands Leiden University, Leiden, The Netherlands.

Pandharipande, S, L., Sondawale, S, S., (2016), Hydroxyapatite and its Bio-composites, International Journal of Science, Engineering and Technology Research (IJSETR) Volume 5, Issue 7.

James, S. F., (1999), Bioceramics: Application of Ceramic and Glass Materials in Medicine, Trans Tech Publications, New York.

Johnsson, M. and Nancollas, H.G., (1992), The role of brushite and octacalcium phosphate in apatite formation, Critical Reviews in Oral Biology and Medicine, 61-82.

Johnsson, S.-A. and Nancollas, G. H., (1992), The Role Of Brushite And Octacalcium Phosphate In Apatite Formation Chemistry Department, State University Of New York At Buffalo, Buffalo, NY 14124 ,Critical Reviews In Oral Biology And Medicine, 3(1/2), 61-82.

Jones, AC., Arns, CH., Hutmacher, DW., Mithorpe, BK., Sheppard, AP., Knackstedt, MA., (2009), The correlation of pore morphology, interconnectivity and physical properties of 3D ceramic scaffolds with bone ingrowth. Biomaterials;30, 1440–1451.

Kamakura S., Sasano Y., Shimizu T., Hatori K., Suzuki O., Kagayama M., Motegil K., (2001), Implanted Octacalcium Phosphate Is More Resorbable Than B-Tricalcium Phosphate And Hydroxyapatite, Journal of Biomedical Materials Research.

Kanda, Naofumi., Matsui, Keiko., Kawai, Tadashi., Edamatsu, Hiroshi., Yuji Tanuma, Osamu Suzuki, Tetsu Takahashi, Shinji Kamakura., (2016), Implantation of octacalcium phosphate collagen composites (OCP/Col) after extraction of canine deciduous teeth achieved undisturbed permanent tooth eruption, Archives of Oral Biology 72, 179–186.

Kawachi, E.Y., Bertran, C.A., Reis, R.R. dos., Alves, O. L.: Biocerâmics - tendências e Keskin, A.O., (2000), Hidroksiapatit Seramiklerin Mekanik Özelliklerinin Zirkonya İlavesi ile Gelistirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Kobayashi, Nao., Yamamoto, T. and Mori, H., (2017), Preparation And Evaluation Of Bioresorbable Porous Octacalcium Phosphate Bone Precursor *J. Soc. Powder Technol., Japan*, 54, 218–223.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Komlev, V. S., Fadeeva, I. V., Fomin, A. S., Shvorneva, L. I. Barinov S. M. And Ferro, D., (2010), Synthesis Of Octacalcium Phosphate. By Precipitation From Solution, Doklady Chemistry, , Vol. 432, Part 2, s. 178–182.

Kükürtcü, B., (2008), Biyoaktif Cam ve Cam-Seramik Malzemelerin Üretimi ve Yapay Vücut Sıvısı İçerisindeki Davranışlarının İncelenmesi. İstanbul Teknik Üniversitesi, FEN Bilimleri Enstitüsü.

Lakshmi, S., Nair and Laurencin CT., (2007), Prog. Polym. Sci.: doi:10.1016/j. Progpolymsci. Lasprilla, A.J.R., Martinez, G.A.R., Lunelli, B.H., Jardini, A.L., Maciel Filho, R., (2012), Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices: a review. Biotechnol. Adv. 30(1), 321–328.

Ledwith, A., (1976), “Photoinitiation by aromatic carbonyl compounds”, Journal of Oil and Colour Chemist Association, Vol. 59 No. 5, s. 157-65.

Lee, EJ., Koh, YH., Yoon ,BH., Kim, HE., Kim, HW., (2007), Highly porous hydroxyapatite bioceramics with interconnected pore channels using camphene-based freeze cating. Materials Letters;61, 2270–3.

Legeros, R. Z., (1985), Preparation Of Octacalcium Phosphate (OCP): A Direct Fast Method 37, 194-197.

Legeros, R.Z., Lin, S., Rohanizadeh, R., Mijares, D., Legeros, J.P. J., (2003), Mater. Sci.Mater. Med. 14, 201–209.

Libuchi, S., Matsui,K., Kawai,T., Sasaki, K., Suzuki,O., Kamakura, S., Echigo, S., (2010), Octacalcium Phosphate (OCP) Collagen Composites Enhance Bone Healing İn A Dog Tooth Extraction Socket Model. 39, 161–168.

Loo, S.C.J., Ooi, C.P., Boey, Y.C.F., (2004), Radiation effects on poly(lactide-co-glycolide)(PLGA) and poly(L-lactide) (PLLA). Polym. Degrad. Stab. 83(2), 259–265.

Ma, PX., Langer, R., (1998), Fabrication of biodegradable polymer foams for cell transplantation and tissue engineering. In: Yarmush M, Morgan J, editors. Tissue engineering. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.

Ma, PX., Schloo, B., Mooney, D., Langer, R., (1995), Development of biomechanical properties and morphogenesis of in vitro tissueengineered cartilage. J Biomed Mater Res;29(12), 1587–1595.

Ma, PX., Zhang, R., Xiao, G., Fanceschi, R., (2001), Engineering new bone tissue in vitro on highly porous poly(alpha-hydroxylacids)/hydroxyapatite composite scaffolds. Journal of Biomedical Materials Research;54, 284–93.

McCormack, A., Highley, C. B., Leslie, N. R. and Melchels, F. P.W., (2019), 3D Printing in Suspension Baths: Keeping the Promises of Bioprinting Afloat, Trends in Biotechnology,.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Rehfeldt, F., Engler, A.J., Eckhardt, A., Ahmed, F., Discher, D.E., (2007), Cell responses to the mechanochemical microenvironment: Implications for regenerative medicine and drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 59, 1329–1339.
- Medvecký, L., Sopčák, T., (2012), Preparation And Properties Of Octacalcium Phosphate Polyhydroxybutyrate Thin Film Composites, Institute Of Materials Research Of SAS, Watsonova 47, 040 01 Kosice, Slovakia *Materials Letters*, 68, 157–160.
- Mikos, A., Bao, Y., Cima, L., Ingber, D., Vacanti, J. Langer R., (1993), Preparation of poly(glycolic acid)-bonded fiber structures for cell attachment and transplantation. *J Biomed Mater Res*;27(2), 183–189.
- Mikos, A.G., Sarakinos, G., Lyman, M.D., Ingber, D.E., Vacanti, J.P., Langer, R., (1993), *Biotechnol. Bioeng.* 42, 716–723.
- Mooney, D.J., Baldwin, D.F., Suh, N.P., Vacanti, J.P., Langer, R., (1996), *Biomaterials* 17, 1417–1422.
- Moukwa, M., (1997), The Development of Polymer Based Biomaterials since the 1920s, *JOM*, January, 46–50.
- Murphy, W.L., Kohn, D.H., Mooney, D.J., (2000), Growth of continuous bonelike mineral within porous poly(lactide-co-glycolide) scaffolds in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research* 50, 50–58.
- Nicolodi, L., Sjölander, E. and Olsson, K., (2004), *Biocompatible Ceramics-An Overview of Applications and Novel Materials*.
- Oréfiçe, R.L., Pereira, M. de M., Mansur, H.S., (2006), *Biomateriais: fundamentos e aplicações*. Cultura Médica, Rio de Janeiro.
- Özkan, A., Şişik, N., Öztürk, U., (2016), Kompozit Malzemelerin Ağız, Yüz, Çene Cerrahisinde Kullanımı ve Malzeme Uygunluklarının Belirlenmesi, *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 4, 227-242.
- Özmen, M., (2012), Hidroksiapatit Zirkonya Kompozitlerin Üretimi ve Karakterizasyonu (yüksek lisans tezi). Adres: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>.
- Park, B.J. and Lakers, S., (1992), *Biomaterials As Introduction*, Plenum Press, New York and London.
- Pasteris D. J. A., (2016), Mineralogical view of Apatite biomaterials, *American Mineralogist*, 101, 2594–2610.
- Kawachi, E.Y., Bertran, C.A., Reis, R.R. dos., Alves, O. L., (2000), Biocerâmics - tendências e perspectivas de uma área interdisciplinar. *Quim. Nova.* 23(4), 518–522.
- Piconi, C. and Maccauro, G., (1999), Zirconia as a Ceramic Biomaterial, *Biomaterials*, 20, 1–25.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Rai, R., Tallawi, M., Roether, J.A., Detsch, R., Barbani, N., Rosellini, E., Kaschta, J., Schubert, D.W., Boccaccini, A.R., (2013), Sterilization effects on the physical properties and cytotoxicity of poly(glycerol sebacate). *Mater. Lett.* 105, 32–35.
- Rameshbabu, N., Kumar, T. S. S. , Prabhakar, T. G., Sastry, V. S. , Murty, K. , Rao, K. P., (2007), Antibacterial nanosized silver substituted hydroxyapatite: Synthesis and characterization, *J. Biomed Mater. Res.*, 80A, 581–591.
- Ratner, B.D., Hoffman, A.S., Schoen, F.J., Lemons, J.E., (2013), *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 3rd edn. Academic Press, Amsterdam.
- Ratner, D. B., Hoffman, S. A., Schoen, J. F. and Lemons, E. J., (1996), *Biomaterial Science An Introduction to Materials in Medicine*, Academic Press, California.
- Ravaglioli, A., Krajewski, A., (1992), *Bioceramics—Materials, Proprieties Applications*. Chapman & Hall, Nova York.
- Rehfeldt, F., Engler, A.J., Eckhardt, A., Ahmed, F., Discher, D.E.: Cell responses to the Roffey, C.G., (1986), “Ultraviolet curing for offset printing inks, and varnishes”, *Journal of Oil and Colour Chemist Association*, Vol. 69, No. 11.
- Saini, M., Singh, Y., Arora, P., Arora, V., Jain, K., (2015), Implant biomaterials: a comprehensive review. *World J. Clin. Cases* 16(3), 52–57.
- Sang-Hyun, A., Takuya, M., Hiroyuki, M., Atsushi, N., Kyo-Han, K., Satoshi, I., (2012), Porous zirconia/hydroxyapatite scaffolds for bone reconstruction, *dental materials* 28, 1221–1231.
- Schubert, D.W., Boccaccini, A.R., (2011), Sterilization effects on the physical properties and Sevcencan, A., Seber, S., *Polimerler. TOTBİD Dergisi*,:10(2), 96–102.
- Shackelford, J.F., (1999), *Bioceramics-An Historical Perspective*. *Materials Science Forum*. 293, 1-4.
- Shi, H., Ye, X., Wu, T., Zhang, J., Ye, J., (2017), Regulating The Physicochemical And Biological Properties İn Vitro Of Octacalcium Phosphate By Substitution With Strontium in A Large Doping Range Materials, *Today Chemistry* 5, 81-91.
- Silver, F., Doillon, C., (1989), *Biocompatibility: interactions of biological and implantable materials*. VCH, New York.
- Smirnov, I.V., Rau, J.V., Fosca, M., Bonis, A., Latini, A., Teghil, R., Kalita, V.I., Fedotov, Y. A., Gudkov, S.V., Baranchikov, A.E., Komlev, V.S., (2017), Structural Modification Of Titanium Surface By Octacalcium Phosphate Via Pulsed Laser Deposition And Chemical Treatment. *Bioactive Materials* 2, 101-107.
- Smith, W.F., Hashemi, J., (2012), *Fundamentos de engenharia e ciência dos materiais*, 5th edn. AMGH, Porto Alegre.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Sophie, C. Cox., John, A., Thornby, G. J., Gibbons, M. A., Williams, K. K. M., (2015), 3D printing of porous hydroxyapatite scaffolds intended for use in bone tissue engineering applications, *Materials Science and Engineering C*. 47, 237–247.

Sugiura, Y. and Ishikawa, K., (2018), Effect of Calcium and Phosphate on Compositional Conversion from Dicalcium Hydrogen Phosphate Dihydrate Blocks to Octacalcium Phosphate Blocks.

Sugiura, Y., Munar, M. L., Ishikawa, Kunio., (2018), Fabrication Of Octacalcium Phosphate Foam Through Phase Conversion And Its Histological Evaluation. Department Of Biomaterials, Faculty Of Dental Science, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi.

Suzuki, K., Anada, T., Miyazaki, T., Miyatake, N., Honda, Y., Kishimoto, K. N., Hosaka, M., Imaizumi, H., Itoi, E., Suzuki, O., (2014), O.Effect Of Addition Of Hyaluronic Acids On The Osteoconductivity And Biodegradability Of Synthetic Octacalcium Phosphate, *Acta Biomaterialia* 10, 531–543.

Suzuki, O., (2008), Biological Role Of Synthetic Octacalcium Phosphate In Bone Formation And Mineralization Division Of Craniofacial Function Engineering, Tohoku University Graduate School Of Dentistry.

Thevenot, P., Hu, W., Tang, L., (2008), Surface chemistry influence implant biocompatibility. *Curr.Top. Med. Chem.* 8(4), 270–280.

Vacanti, C., Vacanti, J., (1994), Bone and cartilage reconstruction with tissue engineering approaches. *Otolaryngol Clin N Am*;27(1), 263–276.

Venina, D. S., Brandalise, R. N., Savaris, M. (2017) *Engineering Of Biomaterials* 8, 86p.

Wang, Y.X., Robertson, J.L., Spillman Jr., W.B., Claus, R.O., (2004), Effects of the chemical structure and the surface properties of polymeric biomaterials on their biocompatibility. *Pharm. Res.* 21(8), 1362–1373.

Wintermantel, E., Mayer, J., Blum, J., Eckert, KL., Luscher, P., Mathey, M., (1996), Tissue engineering scaffolds using superstructures. *Biomaterials*;17(2), 83–91.

Xu, L.C., Siedlecki, C.A., (2007), Effects of surface wettability and contact time on protein adhesion to biomaterial surfaces. *Biomaterials* 28(22), 3273–3283.

Yamada, M., Anada, T., Masuda, T., Takano-Yamamoto, T., Suzuki, O., (2015), Effect Of Mechanical Stress On Differentiation Of Mouse Mesenchymal Stem Cells Seeded Into An Octacalcium Phosphate–Gelatin Scaffold Sensors and Actuators 220, 125–130.

Yaszemski, M., Payne, R., Hayes, W., Langer, R., Mikos, A., (1996), Evolution of bone transplantation: Molecular, cellular and tissue strategies to engineer human bone. *Biomaterials*;17(2), 175–185.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Yokoi T., Kato, H., Kim, Y., Kikuta K., (2012), Kawashita M., Ohtsuki C., Synthesis Of Octacalcium Phosphate With Incorporated Succinate And Suberate Ions, *Ceramics International* 38, 3815–3820.

Yokoi, T., Kim Y., Ohtsuki, C., (2012), Mineralization Of Calcium Phosphate On Octacalcium Phosphate In A Solution Mimicking In Vivo Conditions, *Phosphorus Research Bulletin* Vol. 26 Special Issue s. 071-076.

Yokoi, T., Kamitakahara, M., Ohtsuki, C., (2015), Continuous expansion of the interplanar spacing of octacalcium phosphate by incorporation of dicarboxylate ions with a side chain. *Royal Society of Chemistry*, 44, 7943.

Yokoi, T., Kato, H., Kamitakahara, M., Kawashita, M., Ohtsuki, C., (2010), Formation Of Octacalcium Phosphate With Incorporated Succinic Acid Through Gel-Mediated Processing, *Journal Of The Ceramic Society Of Japan* 118, 491-497.

You, L. D., Chen, J. H., Liu, C., Simmons, C.A., (2010), *J. Biomech.* 43, 108–118.

Yua, T., Zenga, S., Liua, X., Shia, H., Yeb, J., Zhoua, C., (2017), Application Of Sr-Doped Octacalcium Phosphate As A Novel Sr Carrier In The α -Tricalcium Phosphate Bone Cement, *Ceramics International* 43, 12579–1258.

Zeng, S., Shi, H., Yu, Tao., Zhou, C., (2017), Enhanced Hydrated Properties Of α -Tricalcium Phosphate Bone Cement Mediated By Loading Magnesium Substituted Octacalcium Phosphate, *Advanced Powder Technology* 28, 3288–3295.

Zhang, R., Peter, X. M, (1999), Poly(a-hydroxyl acids)/hydroxyapatite porous composites for bone-tissue engineering, *Preparation and morphology*.

Zuleta, F.A., Velasquez, P., Aza, P.N., (2010), Effect of various sterilization methods on the bioactivity of laser ablation pseudowollastonite coating. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 94B, 399–405.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : Şahinkaya Sinan
Doğum Tarihi ve yeri : 05/05/1993-Bakırköy
e-mail : snnshnkya@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora		
Yüksek Lisans	X	2020
Lisans		
Lise		

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
-----	-----	-------

Yabancı Dil

Yayınlar

