



**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MEZOGÖZENEKLİ BİYOAKTİF SİLİKAT SENTEZİ,
FİZİKOKİMYASAL VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Vahide Tuğçe ADIGÜZEL

BURDUR, 2021

**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MEZOGÖZENEKLİ BİYOAKTİF SİLİKAT SENTEZİ,
FİZİKOKİMYASAL VE BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

Vahide Tuğçe ADIGÜZEL

Danışman: Prof. Dr. Fatma TOMUL

BURDUR, 2021

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum **“Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi, Fizikokimyasal ve Biyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi”** başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı, bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

22/ 04/2021

Vahide Tuğçe ADIGÜZEL

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam Prof. Dr. Fatma TOMUL'a teşekkürlerimi sunarım.

0581-YL-19 No`lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında beni her anlamda destekleyen aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Nisan, 2021

Vahide Tuğçe ADIGÜZEL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÖZET	vii
SUMMARY.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnorganik Biyoaktif Malzemelerin Sınıflandırılması ve Uygulamaları	4
2.1.1. Polimer Biyoaktif Malzemeler	5
2.1.2. Metalik Biyoaktif Malzemeler	6
2.1.3. Seramik Biyoaktif Malzemeler	6
2.1.4. Kompozit Biyoaktif Malzemeler.....	6
2.2. Biyoaktif Malzemelerin Özellikleri.....	7
2.2.1. Biyouyumluluk.....	8
2.2.2. Aşınma Direnci	8
2.2.3. Biyoaktivite	8
2.2.4. Antibakteriyellik	9
2.2.5. Uygun Tasarım.....	9
2.3. Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentez Mekanizması.....	9
2.4. Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentez Yöntemleri	9
2.4.1. Sol-Jel Sentez Yöntemi	9
2.4.2. Hidrotermal Sentez Yöntemleri	11
2.5. Literatür Çalışmaları	11
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	16
3.2. Kullanılan Aletler ve Cihazlar.....	16
3.3. Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi	16
3.3.1. Fosfor İçeren Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi.....	17
3.3.2. Fosfor İçermeyen Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi	18
3.4. Karakterizasyon Çalışmaları	18
3.5. Yapay Vücut Sıvısında (in vitro) Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	19
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	20
4.1. Fosfor İçeren Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Karakterizasyonu...20	
4.2. Fosfor İçermeyen Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Karakterizasyonu.....	23
4.3. Biyolojik Aktivite Sonuçları	26
4.3.1. Fosfor İçeren Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Biyolojik Aktiviteleri.....	26
4.3.2. Fosfor İçermeyen Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Biyolojik Aktiviteleri.....	28
5. SONUÇ.....	32
Kaynakça	34

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. M.Ö kullanılan biyoaktif malzemeler	1
Şekil 1.2. Son yıllarda kullanılan biyoaktif malzemeler	2
Şekil 2.2 Biyoaktif malzemelerin sınıflandırılması (Hench,1991; Kuloğlu, 2018)	4
Şekil 2.3 Bazı biyoaktif malzemelerin insan vücudunda kullanıldığı bölgeler (Hench, 1991; Kuloğlu, 2018).....	5
Şekil 2.4. Sol-jel teknolojileri ve ürünleri (Özler, 2007).....	11
Şekil 4.1. a) CTAB b) P123 ve c) PEG gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen örneklerin FTIR spektrumları	22
Şekil 4.2. a) CTAB b) P123 gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen fosfor içermeyen örneklerin FTIR spektrumları	23
Şekil 4.3. Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli MBS-P123 örneklerin XRD desenleri.....	24
Şekil 4.4. a) CTAB b) P123 gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen fosfor içermeyen örneklerin X-ışını kırınım desenleri	25
Şekil 4.5. Fosfor içermeyen MBS-CTAB (a1, a2, a3 ve a4), MBS-P123 (b1,b2, b3 ve b4) ve Cu ₃ MBS-P123 (c1, c2, c3 ve c4) örneklerin farklı büyütme SEM fotoğrafları ve EDS spektrumları	25
Şekil 4.6. Fosfor içermeyen a) MBS-CTAB ve Cu/Zn _{0,33} MBS-CTAB b) MBS-P123 ve Cu/Zn _{0,33} MBS-P123 örneklerin TGA termogramları.....	27
Şekil 4.7. Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin FTIR spektrumları a) yapay vücut sıvısında 28 gün bekletilmeden önce b) yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonra	28
Şekil 4.8. Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli MBS-P123 örneklerin XRD desenleri.....	29
Şekil 4.9. Fosfor içermeyen a) CTAB b) P123 bazlı bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin 28 gün SBF’de bekletilmeden önce ve bekletildikten sonraki FTIR spektrumları	30
Şekil 4.10. Fosfor içermeyen a) CTAB b) P123 bazlı bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin 28 gün SBF’de bekletilmeden önce ve bekletildikten sonraki XRD desenleri.....	31
Şekil 4.11. MBS-CTAB (a1, a2, a3 ve a4), MBS-P123 (b1, b2, b3 ve b4) ve Cu ₃ MBS-P123 (c1, c2, c3 ve c4) örneklerin 28 gün yapay vücut sıvısında bekletildikten sonraki farklı büyütme SEM fotoğrafları ve EDS spektrumları.....	32

ÇİZELGE DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Biyoaktif malzemelerin özellikleri (Bahadır, 2008).....	7
Tablo 2.2. Biyouyumlu malzemelerin özellikleri (Bahadır, 2008).....	8



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda verilmiştir.

Simgeler	Açıklamalar
CTAB	: Setil Trimetil Amonyum Bromür
TEOS	: Tetra Etil Orto Silikat
PEG	: Polietilen Glikol Metil Eter
TEP	: Trietil Fosfat
P123	: Poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol)-blok-poli(etilen glikol)
ZnO	: Çinko Oksit
Na	: Sodyum
Cu	: Bakır
Ca	: Kalsiyum
Zn	: Çinko
P	: Fosfor
Si	: Silisyum
C	: Karbon
O	: Oksijen
H	: Hidrojen
OH	: Hidroksit
HNO₃	: Nitrik asit
CaCO₃	: Kalsiyum Karbonat
Ca₃(PO₄)₂	: Kalsiyum Fosfat
CuO	: Bakır (II) Oksit
ZnCO₃	: Çinko Karbonat
Zn₂SiO₄	: Çinko Silikat
Ca₂SiO₄	: Kalsiyum Silikat
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
XRD	: X-Işını Kırınımı
EDS	: Enerji Yayılımlı X-Işını Analizi

Simgeler	Açıklamalar
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	: Termogravimetrik Analiz
MBS	: Mezogözenekli Biyoaktif Silikat
MBG	: Mezogözenekli Biyoaktif Cam
°C	: Derece Celcius
cm	: Santimetre
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
nm	: Nanometre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi, Fizikokimyasal ve Biyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi

Vahide Tuğçe ADIGÜZEL

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatma TOMUL

Nisan, 2021

Mezogözenekli biyoaktif silikatlar (MBS'ler), biyoaktivite ve bozunabilirlik gibi özellikleri nedeniyle biyomedikal uygulamalar ve rejeneratif tıp için umut verici ileri malzemelerdir. Bu temel özellikler, sentez parametrelerine, bileşimine ve silikat ağ yapısına yüklenen metal türüne bağlı olarak değişmektedir. Bununla birlikte, bugüne kadar, bakır ve çinkonun ikili kombinasyonlarının MBS özellikleri üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada CTAB, P123 ve PEG gözenek yönlendiriciler kullanılarak $60\text{SiO}_2-(35-x) \text{CaO-xM-5P}_2\text{O}_5$ ve $60\text{SiO}_2-(40-x) \text{CaO-xM}$ olmak üzere ve metal miktarı $0 \leq x \leq 5$ aralığında değiştirilerek iki farklı bileşime sahip mezogözenekli ve bakır, çinko ve bakır/çinko kombinasyonlu metal yüklemeli mezogözenekli biyoaktif silikatlar sentezlenmiştir. FTIR ve XRD sonuçları farklı gözenek yönlendiriciler kullanılarak farklı yapılara sahip biyoaktif silikat malzemelerin elde edildiğini göstermiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları, biyolojik aktivite üzerinde gözenek yönlendirici çeşidi, bileşim, metal türü ve metal kombinasyonunun önemli olduğunu göstermiştir. $60\text{SiO}_2-(35-x) \text{CaO-xM-5P}_2\text{O}_5$ bileşime sahip ürünlerin biyolojik aktivitelerinin $60\text{SiO}_2-(40-x) \text{CaO-xM}$ bileşime sahip ürünlerden yüksek olduğu belirlenmiştir. P123 gözenek yönlendirici ile, $60\text{SiO}_2-(35-x) \text{CaO-xM-5P}_2\text{O}_5$ bileşime sahip ürünlerin de CTAB ve PEG gözenek yönlendiriciler ile aynı bileşime sahip diğer ürünlerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak P123 gözenek yönlendirici ile $60\text{SiO}_2-(35-x) \text{CaO-xM-5P}_2\text{O}_5$ bileşime sahip ürünlerdende kütlece 3/1 Cu/Zn oranında sentezlenen ürünün biyolojik aktivitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mezogözenekli, biyoaktif silikat, bakır, çinko, biyoaktivite,

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0581-YL-2019 No'lu proje numarası ile desteklenmiştir.

SUMMARY

M. Sc. Thesis

Mesoporous Bioactive Silicate Synthesis, Determination of Physicochemical and Biological Properties

Vahide Tuğçe ADIGÜZEL

Burdur Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Fatma TOMUL

April, 2021

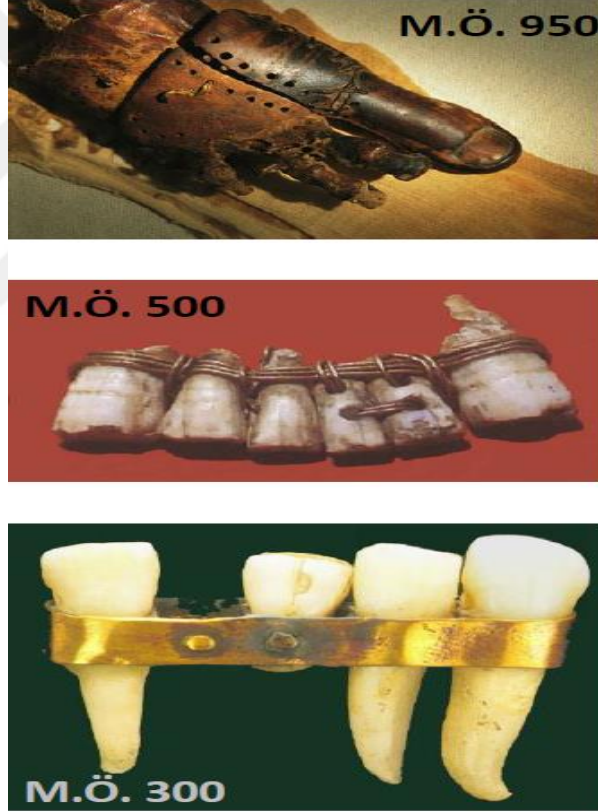
Mesoporous bioactive silicates (MBSs) are promising advanced materials for biomedical applications and regenerative medicine due to their properties such as bioactivity and degradability. These basic properties vary depending on the synthesis parameters, composition and the type of metal loaded on the silicate network structure. However, to date, there is no study examining the effects of dual combinations of copper and zinc on MBS properties. In this study, by using CTAB, P123 and PEG pore template, mesoporous membranes with two different compositions, $60\text{SiO}_2-(35-x)\text{CaO}-x\text{M}-5\text{P}_2\text{O}_5$ and $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{M}$, and the metal amount (M) was changed in the range of $0 \leq x \leq 5$ and metal-loaded mesoporous bioactive silicates with copper, zinc and copper/zinc combinations were synthesized. FTIR and XRD results showed that bioactive silicate materials with different structures were obtained by using different pore template. Biological activity studies have shown that pore template type, composition, metal type and metal combination are important on biological activity. It was determined that the biological activities of the products with $60\text{SiO}_2-(35-x)\text{CaO}-x\text{M}-5\text{P}_2\text{O}_5$ composition were higher than the products with $60\text{SiO}_2-(40-x)\text{CaO}-x\text{M}$ composition. It was determined that the products with a composition of $60\text{SiO}_2-(35-x)\text{CaO}-x\text{M}-5\text{P}_2\text{O}_5$ with the P123 pore template were also higher than the other products with the same composition as CTAB and PEG pore templates. However, it was observed that the biological activity of the product synthesized at a ratio of 3/1 Cu/Zn by mass in the products with P123 pore template and $60\text{SiO}_2-(35-x)\text{CaO}-x\text{M}-5\text{P}_2\text{O}_5$ composition was higher.

Keywords: mesoporous, bioactive silicate, copper, zinc, bioactive

The present M.Sc. Thesis was supported by Burdur Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Projects Commission under the Project number of 0581-YL-2019

1. GİRİŞ

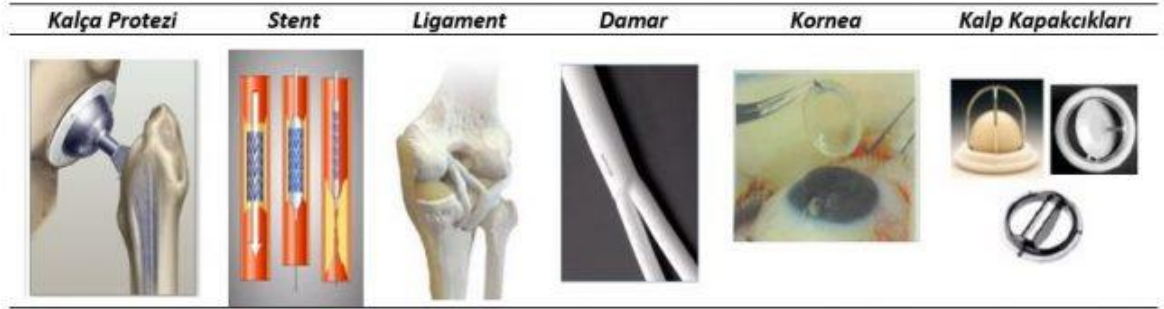
Bilim insanları toplumun hayat kalitesini arttırmak ya da sürdürmek için çeşitli çalışmalar yürütmektedir. Vücudun zarar gören veya işlevini yitiren parçalarının onarımı, yeniden yapılandırılması ya da yerini alması için geliştirilen malzemeler, biyoaktif malzeme (biyomalzeme) olarak adlandırılmaktadır. Biyoaktif malzemelerin kullanımı çok eski tarihlere kadar dayanmaktadır. Mısır mumyaları incelendiğinde yapay göz, burun ve dişler biyoaktif malzemelere güzel örneklerdir. Yine diş tedavisinde altının kullanımı 2000 yıl öncelerine kadar, kemik tedavisinde bronz ve bakırın kullanımı (Şekil 1.1.) milattan öncelere kadar dayanmaktadır (Pasinli, 2004).



Şekil 1.1. M.Ö kullanılan biyoaktif malzemeler

Bakır insanlarda kemik tedavisinde kullanılırken vücudu zehirlemiştir. Ancak bakır protesinin yerine daha uygun bir madde bulunamadığı için 19.yy sonlarına kadar kullanılmaya devam etmiştir. Böylece vücut içinde yabancı malzeme kullanımı 19.yy ortasından itibaren ciddi yol kat etmiştir (Pasinli, 2004). Teknolojinin de gelişmesiyle vücut

içi implantların üretilmesi, kalça protezi üretimi, damar değiştirilmesi, kalp pillerinin üretilmesi, sentetik ameliyat ipliği üretilmesi, yapay organ üretilmesi ve bunların kullanılmasıyla (Şekil 1.2.) son yıllarda biyoaktif malzeme sektörü büyük gelişme göstermiştir.



Şekil 1.2. Son yıllarda kullanılan biyoaktif malzemeler

Biyoaktif malzemeler sadece implant veya protez olarak değil aynı zamanda vücut dışına yerleştirilen ama yine de vücutla etkileşim halinde olan cihazlar ve teşhis kitlerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Yılmaz vd., 2019). Biyomalzemelerden beklenen özellikler kullanım alanlarına göre farklılık göstermektedir. Kemik dokuda kullanılan biyomalzemeler mekanik ve yorulma dayanımlarına göre değerlendirilmektedir.

Biyoyumluluk, vücuda konulan yabancı malzemenin vücut ile uyumu iken biyoaktiflik, doku ile bağ kurup yeni hücre ve doku meydana gelmesine yardımcı olabilme özelliğidir ve bu özellik biyomalzemelerin en önemli özelliğidir. Biyoaktif malzemeler vücut içinde kendilerini saran dokuların işlevsel özelliklerini kaybettirmeden ve dokularda iltihaplanma, pıhtı oluşma vb. gibi istenmeyen etkiler oluşturmayan malzemelerdir (Pasinli, 2004; Yılmaz vd., 2019). Bu özelliklerinden dolayı dikkat çekmekte ve güncel araştırma konuları arasında yer almaktadır.

Kemik, iç organlarımızı dış darbelere karşı koruyan, vücudumuza mekanik destek sağlayan, kaslarla birlikte hareket etmemizi sağlayan, vücudumuzun kalsiyum deposu olan, oldukça karmaşık bir doku olup hasar gördüğünde yara izi kalmayacak kadar kendini onarabilen canlı bir malzemedir (Srinath vd., 2020). Ancak kemik ciddi hasar aldığı ve kendini onarıp yenileyemediği zaman, dışarıdan müdahale edilmesi gereklidir. Silisyum (Si), kemiğin iyileşme süreci, yeni kemik oluşumu ve büyümesi için katkı sağlayabilecek önemli bir elementtir. Son yıllarda gerçekleştirilmiş çalışmalar Si-esaslı malzemelerin kemik oluşumu üzerine olumlu etkilerde bulunduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, elementel

Si ve Si içerikli bileşiklerin osteokondüktif (bir malzemenin iskele veya şablon olarak kullanıldığında yüzeyinde, kanallarında ve porların içine doğru kemik oluşturabilme yeteneği) ve/veya osteoindüktif (bir malzemenin osteojenik faktörler olmadan yeni kemik oluşumunu başlatabilme yeteneği) kapasiteleri açısından incelenmelerinde büyük fayda vardır (Ergöz Güngör vd., 2020).

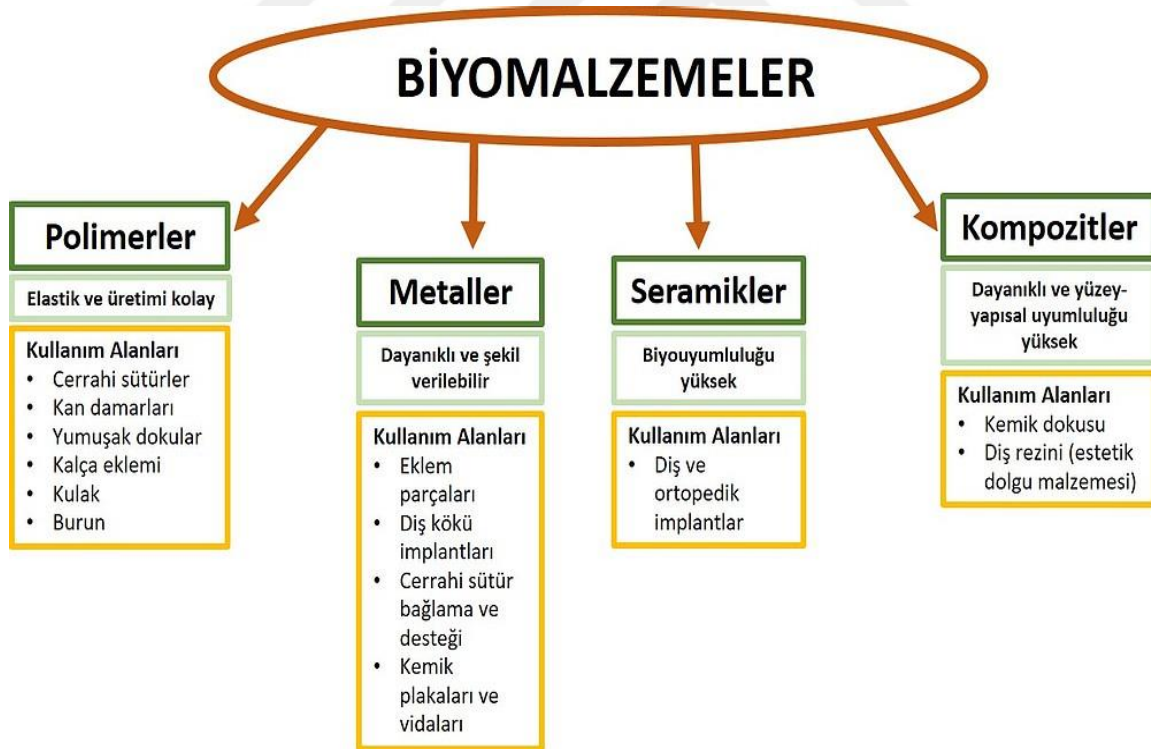
Son yıllarda mezogözenekli silikat biyoaktif malzemeler sert doku oluşumu için diğer biyoaktif malzemelerden daha çok ilgi çekmektedir (Leng vd., 2020). Bunun nedeni ise silikat biyoaktif malzemelerin, yüksek yüzey alan, büyük gözenek hacmi ve mezogözenekli yapıları süper kemik oluşturma biyoaktivitesi ve ilaç salım özelliğine sahip olmalarıdır (Heras vd., 2020). Bu malzemelerin biyoaktivite karakteristikleri bileşimine ve bileşimini oluşturan elementlerin miktarına bağlı olarak değişmektedir. Bileşiminde gümüş içeren biyoaktif malzemeler antibakteriyal özellik gösterirken, ZnO ve CuO bileşiklerini içeren biyoaktif malzemeler ise kronik inflamasyon işlemlerinde oldukça yüksek anti-inflamasyon özelliği göstermektedirler. Diğer taraftan bileşimlerinde çinko varlığı kemik oluşumunu/gelişimini artırmakta iken belirli miktarda bakır varlığı ise kemik yıkımını önlemektedir. Ayrıca çinko ve bakır antibakteriyal aktivite artırıcı özelliği, osteoplastik hücrelerdeki çoğalma davranışı gibi çok fonksiyonlu özelliklere sahiptir (Salinas vd., 2011; Wu vd., 2013; Atkinson vd., 2016; Srinath vd., 2020). Bu nedenle bu çalışmada mezogözenekli biyoaktif bakır ve/veya çinko yüklemeli silikat malzemeler basit ve çevre dostu sentez yöntemi ile sentezlenmiştir. Sentez şartlarının, ürünlerin kristal yapısı, yüzey kimyası, ısıl dayanıklılığı, yüzey fonksiyonel grupları üzerine etkileri ile birlikte biyolojik aktiviteyi ne yönde etkilediği TGA, XRD, SEM/EDS ve FTIR çoklu karakterizasyon tekniklerinin kullanımı ile belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

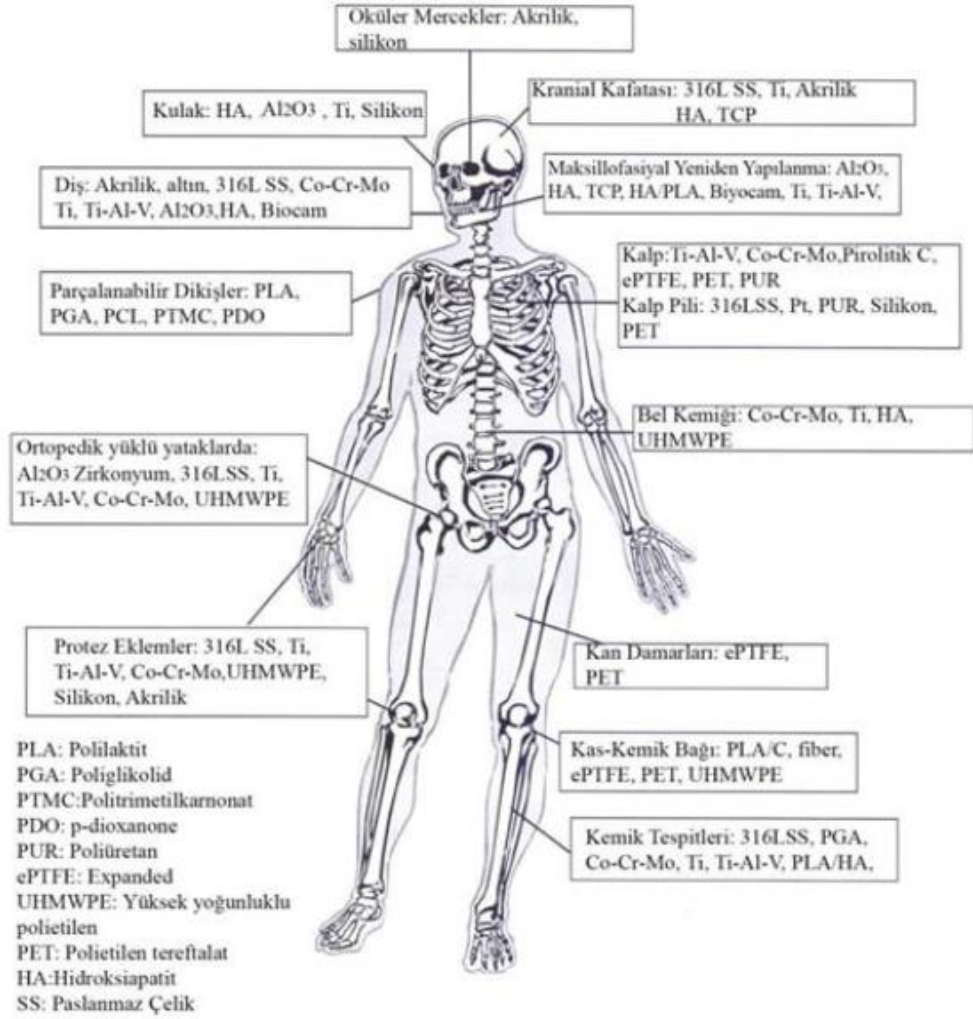
Biyoaktif malzemeler organik biyoaktif malzemeler ve inorganik biyoaktif malzemeler olmak üzere ikiye ayrılır. Organik biyoaktif malzemeler, doğada bulunmayan canlının metabolik olayları sırasında sentezlenen maddelerdir. Kitin, kolojen, elastin vb. örnekler verilebilir. İnorganik biyoaktif malzemeler ise doğada bulunan ve insanlar tarafından geliştirilen malzemeler olarak adlandırılabilir. Biyomalzeme bilimini en çok geliştiren inorganik biyoaktif malzemelerdir.

2.1. İnorganik Biyoaktif Malzemelerin Sınıflandırılması ve Uygulamaları

İnorganik biyoaktif malzemeler, polimerler, metaller, seramikler ve kompozitler olarak dört gruba ayrılır (Patel ve Gohil, 2012; Ramakrishna vd., 2019). İnorganik biyoaktif malzemelerin sınıflandırılması ve kullanım/uygulama alanları Şekil 2.2. ve Şekil 2.3.'te özetlenmiş ve gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Biyoaktif malzemelerin sınıflandırılması (Hench,1991; Kuloğlu, 2018)



Şekil 2.3 Bazı biyoaktif malzemelerin insan vücudunda kullanıldığı bölgeler
(Hench,1991; Kuloğlu, 2018)

2.1.1. Polimer Biyoaktif Malzemeler

Polimer biyoaktif malzemeler, küçük moleküllerin kimyasal bağlarla birleşerek büyük molekülleri oluşturduğu, yani tekrarlanan birimlerden oluşan uzun zincirli moleküllerdir (Özel vd., 2015). Polimeri oluşturan tekrarlanan küçük yapı birimine monomer denir. Genellikle monomerler karbon (C) ve hidrojen (H) den oluşur. Bu da polimeri uzun hidrokarbon zinciri haline getirir ve organik polimer olarak adlandırılır. Ancak C ve H atomu haricinde farklı atomlara sahip polimerlerde vardır. Örneğin; Silisyum (Si), fosfor (P) ya da azot (N) atomlarından oluşan polimer zincirleri de vardır ve bu zincirler “inorganik polimerler” olarak adlandırılır. DNA, kauçuk, nişasta, selüloz organik polimerlere, plastik, teflon, polyester ise inorganik polimerlere örnek verilebilir (Kahraman, 2013). Geçmişten

günümüze kadar polimerler hayatımızın her yerinde kullanılmış ve kullanılmaya devam etmektedir. Polimerin biyomalzeme olarak kullanımına gelirse; polimer biyomalzeme seçerken uygulama alanlarına göre, uygun olanı tercih edilmelidir çünkü polimerler yapı taşları olan monomerlerine göre oldukça farklı özellik gösterirler (Elgit, 2016). İkinci dünya savaşı sonrasında yapılan araştırmalar ve ihtiyaçlar doğrultusunda polimerlerin protez malzemesi olarak kullanımları hızlı bir şekilde artmıştır. Polimer biyomalzemeler ortopedi alanında en çok kullanılan ve üretilen malzemelerdir. Polimer biyomalzemeler uygulandıkları dokuya benzer özellik gösteren bir yapıya sahiptirler, yüksek derecede biyoyumludurlar, elastik yapıdadırlar istenilen çok farklı şekiller kolaylıkla verilebilir ve maliyeti düşüktür. Bu avantajları tıp alanında kullanımını arttırıp, aynı zamanda biyoteknoloji sektöründe gelişimini sağlamıştır (Sarsılmaz vd., 2003).

2.1.2. Metalik Biyoaktif Malzemeler

Metalik biyoaktif malzemeler güçlü bağ kurma yetenekleri, kristal yapıları ve mekanik özellikleri ile ortopedik uygulamalarda eklem protezlerin de ve kemik yenileme malzemesi olarak kullanılması sayesinde biyomalzeme alanında oldukça tercih edilirler. Metalik biyomalzemelerin avantajları olduğu gibi dezavantajları da fazladır. Biyoyumlulukları düşüktür, dokulara göre çok serttirler, yüksek yoğunluğa sahiptirler, vücut içinde korozyona uğramaları ve alerjik doku reaksiyonlarına sebep olabildikleri gibi metal iyonu salımı yapabilirler (Pasinli, 2004; Çırak vd., 2020).

2.1.3. Seramik Biyoaktif Malzemeler

Seramik biyoaktif malzemeler korozyona dayanıklıdırlar ve yüksek biyoyumluluk gösterirler. Bu avantajlarının yanı sıra sert ve işleme zorluğu, yüksek yoğunluğu, düşük mekanik özellikleri gibi dezavantajları vardır (Güven, 2014). Kullanım açısından dezavantajları olan seramikler aynı zamanda metaller gibi homojen yapıdadırlar ve bunların yerine alternatif olarak kompozit malzemeler geliştirilmiştir (Pekşen vd., 2011).

2.1.4. Kompozit Biyoaktif Malzemeler

Kimyasal ve fiziksel özellikleri birbirinden farklı olan en az iki maddenin bir araya gelerek oluşturdukları heterojen kombinasyonlu yeni malzemeye kompozit malzeme denir. Kompozit malzemeyi oluşturan maddeler bir araya geldiklerinde, kendi özelliklerini kaybedip daha güçlü özellikleri malzemeye kazandırırılar. Bu kompozitin en önemli avantajıdır (Salernitano vd., 2003). Kompozit malzemelerin sağlayacağı diğer özellikler ise

insan vücudu içinde korozyona uğramamaları, kırılma olmamaları ve metal iyonu salınımının görülmemesidir. Metal iyonu salınımı implantı zayıflatırken aynı zamanda alerjik reaksiyonlara sebep olur (Güven, 2010).

Matris olarak adlandırılan malzemenin içine çeşitli dolgu malzemesi yani güçlendiriciler eklenerek kompozit malzemeler oluşturulur. Matris olarak çeşitli polimerler, güçlendirici olaraksa çoğunlukla cam, karbon ya da polimer lifler, bazen de mika ve çeşitli toz seramikler vücut içi uygulamalarda güvenle kullanılabilirler. Sert doku uygulamaları için metaller ve seramikler, yumuşak doku uygulamaları içinse polimerler tercih edilebilir. Elastik modül ile tanımlanan metallerin ve seramiklerin sertlik dereceleri insan vücudundaki sert dokulara oranla 10-20 kat daha fazla olur. İnsan kemiğine uygulanan seramik veya metalik implantın sertlik oranlarının birbirini tutmaması ortopedi cerrahide istenmeyen en büyük problemlerden biridir. İmplantla onarılan hasarlı kemiğin taşıyacağı yükü kemik ve implant paylaşmalıdır bu da implantın sertliği ile ilgilidir. Temas kurduğu dokularla aynı sertliğe sahip olan implant kemikte oluşacak deformasyonu engeller. Dolayısıyla implantın sertlik derecesi çok önemlidir. Kullanımdaki olumsuzlukları ortadan kaldırmak için polimerik malzemeler liflerle güçlendirilerek yeni polimer kompozit malzemeler üretilmiştir (Sarsılmaz vd., 2003). Dahası kompozit malzemeler sadece tıp alanında değil, havacılık, denizcilik, otomotiv vb. birçok alanda da kullanılmaktadır (Salernitano vd., 2003).

2.2. Biyoaktif Malzemelerin Özellikleri

Biyoaktif malzemeler vücutta hasar görmüş ve vücut tarafından onarılamayan sert ya da yumuşak canlı dokuların yerine görev yapan organik ya da inorganik malzemelerdir. Canlı dokuyla uzun süre temas kuran biyoaktif malzemelerin belirli özellikleri vardır. Bu özellikler, canlıda oluşan doku hasarlarının veya kayıplarının yerine yapay olarak üretilen malzemelerin vücut tarafından kabul edilmesini ve dokuyla iyi bir bağ kurup vücuttaki eksikliğin giderilmesini sağlar (Park, 2012). Biyoaktif malzemelerin özellikleri Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Biyoaktif malzemelerin özellikleri (Patel ve Gohil, 2012)

➤ Biyoaktif Malzemelerin Özellikleri
• Biyoyumlu olmalı
• Toksik veya kanserojen olmamalı,
• Yeterli mekanik dayanıma sahip olmalı,
• Vücutta meydana gelen reaksiyonların dışında reaksiyonlara sebep olmamalı
• Aşınımına uğramamalı,
• Zamanla çözünmesi isteniyorsa, çözünme hızı kontrol edilebilmeli.

2.2.1. Biyouyumluluk

Biyouyumluluk biyoaktif malzemenin en önemli özelliği olup, vücut içine yerleştirildikten sonra doku ile iyi uyum sağlama özelliğidir. Yani dokunun zaman içerisinde işlevlerinin bozulmamasıdır (Keskin, 2000). Biyouyumluluk malzemenin canlılığının neresinde ve ne amaçla kullanılacağına göre değişir. Direk kemikle veya direk kanla temas edecek olan malzemenin biyouyumluluk tanımları birbirinden çok farklıdır. Biyouyumluluk terimini, biyoaktif malzemenin yapısal ve yüzeysel uyumluluğu olarak genişletebiliriz. Yapısal uyumluluk, vücut içine yerleştiren biyoaktif malzemenin, vücut dokularının mekanik davranışına sağladığı uyum iken yüzeysel uyum ise, biyoaktif malzemenin vücut dokularına biyolojik, kimyasal ve fiziksel olarak uyumudur (Özcan, 2010). Biyouyumlu malzemelerin özellikleri de Tablo 2.2.'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Biyouyumlu malzemelerin özellikleri (Bahadır, 2008)

➤ Biyouyumlu Malzemelerin Özellikleri
• Kemiğe hızlı adaptasyonu,
• Fibröz doku oluşturmaması,
• Sağlam ve güvenilir kemik/implant arayüzeyi sağlaması,
• İyileşme süresinde azalma,
• Ameliyatta hataları belli bir derecede tolere edebilmesi.

2.2.2. Aşınma Direnci

Aşınma direncinin iyi olması biyomalzemelerin önemli özelliklerinden birisidir. Canlı ve hareketli bir yapıya sahip olan vücut sıvısı, metallerin korozyona uğramasına neden olur. Vücut içinde korozyona uğrayan metaller, zararlı kimyasal salınımına sebep olabildikleri gibi alerjik ve kanserojen reaksiyonlara yol açabilirler. Bu nedenle vücut içine uygulanacak implant malzemelerin korozyon direncinin yüksek olması gereklidir (Bahadır, 2008).

2.2.3. Biyoaktivite

Vücuda yerleştirilmiş implant malzemenin arayüzeyinde, biyolojik bir reaksiyon meydana gelmesiyle implant ile doku arasında bağ oluşur bu durum biyoaktivite olarak ifade edilebilir. Doku ve implant arasında bağ oluşması, implantın kimyasal ve fiziksel olarak kemiğe büyük ölçekte benzerlik göstermesidir (Kuloğlu, 2018).

2.2.4. Antibakteriyellik

İmplant malzeme vücuda yerleştirildikten sonra enfeksiyon oluşmaması için antibiyotik kullanılmaktadır. İmplantı saran doku ile implant arasında olası bakteriyel enfeksiyonu engellemek için, implanta antibiyotik yüklenir. İmplantta yüklü olan antibiyotik dokuyu korumak için yeterli miktarda olmalıdır (Rameshbabu vd., 2006).

2.2.5. Uygun Tasarım

Tasarımı, bir fikri kullanım amaçlarına göre projelendirip, ürün olarak hayata geçirmek olarak tanımlanabilir. Biyomalzemeler kullanım amaçlarına ve kullanım yerlerine göre gerekli mekanik, kimyasal ve fiziksel özellikler taşıırken aynı zamanda kullanılacağı bölge için uygun tasarıma da sahip olmalıdır. Vücuda yerleştirilen malzemeler için yanlış malzeme seçimi, yanlış kullanım alanı, yanlış tasarım gibi problemler vücutta kangren, bakteriyel enfeksiyon, zararlı madde salınımı, beden tarafından kabul edilmeme gibi istenmeyen durumlara sebep olabilir (Kuloğlu, 2018).

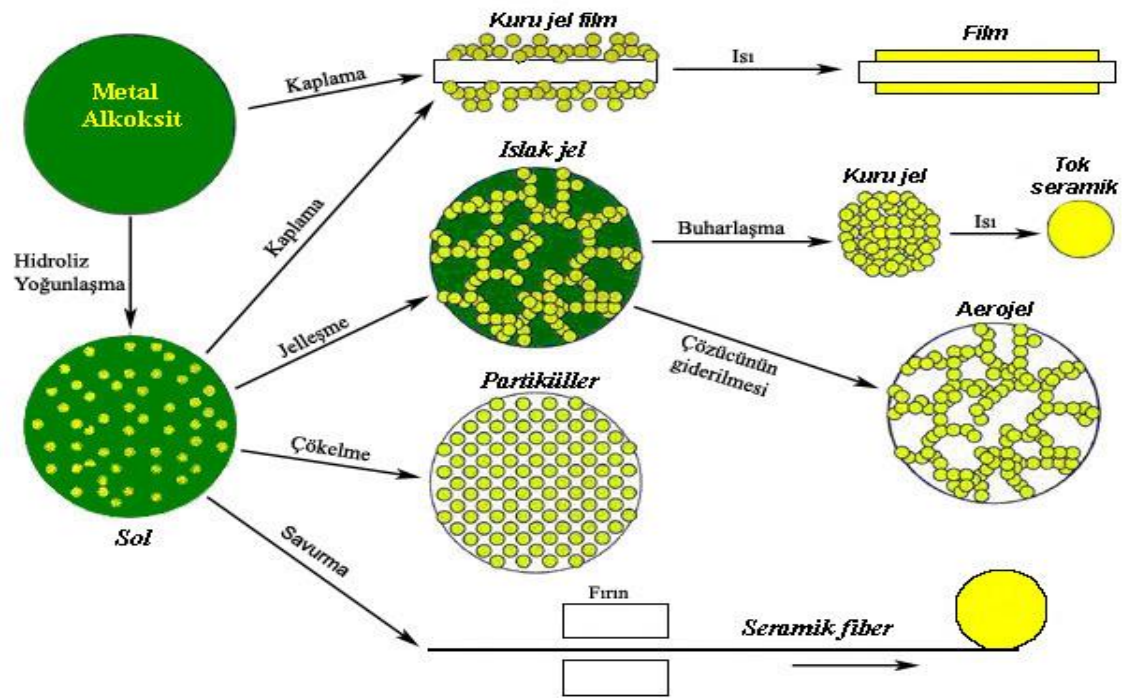
2.3. Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentez Mekanizması

Mezogözenekli silikat bazlı malzeme sentezi, yüzey aktif maddenin gözenek yönlendirici şablon olarak kullanılması ile yürütülmektedir. Başlangıçta su içerisinde yüzey aktif maddenin hidrofobik uçların kümelenmesi ve hidrofilik uçların yayılarak dağılması ile şablon oluşmaktadır. Yüzey aktif madde ile oluşan şablon içerisinde ayrıca TEOS (Tetraetilortosilikat) ilavesi ile silika polimer zincirleri oluşmaktadır. Yüzey aktif madde miseline oluşan silika polimer zincirleri çözelti ortamında var olan katyonların silika ile etkileşimi için çok sayıda yüzey hidroksil grupları sağlamaktadır. Kalsiyum nitrat tuzu ile birlikte çözelti ortamında var olan metallerin hidrolizi ile oluşan katyonları içeren çözeltinin ilavesi ile bazik koşullarda Si-O-Ca-O-M-O-Si- bağ linklerinin oluşumu gerçekleşmektedir. Böylece kalsiyum ve yükleme yapılan metaller silika zincir ağına dahil olarak mezogözenekli biyoaktif silikat veya metal yerleştirilmiş mezogözenekli biyoaktif silikat malzemeler hazırlanmaktadır. Hazırlanan katının kalsinasyonu ile organik şablon uzaklaştırılarak mezogözenekli biyoaktif silikat/mezogözenekli metal yerleştirilmiş biyoaktif silikat sentezi tamamlanmaktadır.

2.4. Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentez Yöntemleri

2.4.1.Sol-Jel Sentez Yöntemi

Genellikle inorganik malzemeler üretmek için, moleküler ön başlatıcıların kondenzasyonuna dayanan sol-jel yöntemi, yumuşak kimya olarak da adlandırılır. Geleneksel metotlardan daha düşük sıcaklıklarda bir sol ya da jeli orta basamak olarak kullanarak çözültiden katı bir madde elde edilmesi esasına dayanır (Toygun vd., 2012). Sol, katı maddelerin sıvı içinde çözünmeden dağılıp asılı kaldığı yapıya denir. Solü oluşturan malzemelerin dibe çökmemesinin nedeni, moleküler arası elektriksel itme ve Van Der Waals kuvvetlerinin etkisinin, yer çekimi kuvvetinin etkisinden fazla olmasıdır. Jel de molekülün çözülti içinde genişleyerek büyük bir boyuta ulaşmasıdır. Bu yöntem ile oldukça değişik özelliklere sahip ultra ince tozlar, tekil seramik ve camlar, seramik fiberler, ince film kaplamalar ve arojel gibi malzemeler üretebilir. Sol-jel prosesi sayesinde farklı malzemeler üretilebilir. Dünyanın en hafif ve tok seramikleri sol-jel yöntemiyle üretilmiştir. Sol ve jelin üretiminin kimyasal temeli metal alkositlerin hidrolizi ve yoğunlaşma reaksiyonlarıdır. Jelleşme aşamasında yoğunlaşma ve hidroliz hızlarının farklılıkları, farklı polimerlerin oluşmasına neden olur. Katalizörün cinsi, pH, sıcaklık, su oranı, konsantrasyon, hidroliz ve yoğunlaşma reaksiyonlarının hızlarını etkileyen faktörlerdir (Özler, 2007). Aşağıdaki şekilde metal alkoksitin hidroliz ve yoğunlaşma reaksiyonlarıyla solün oluşumu ardından kaplama, jelleşme, çökelme, savurma yöntemleriyle farklı maddelerin oluşumu gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Sol-jel teknolojileri ve ürünleri (Özler, 2007)

2.4.2. Hidrotermal Sentez Yöntemleri

Hidrotermal sentez yöntemi, genel olarak çözünmeyen maddelerin kapalı bir ortamda su içerisinde yüksek sıcaklık ve basınç altında çözünmesidir. Heterojen bir reaksiyon olarak gerçekleşir (Karataylı, 2018). Hidrotermal sentez yönteminin fazlaca tercih edilmesinin nedenleri, kolay çözücü kontrolü, yüksek reaktivite, yarı kararlı fazların oluşumu ve düşük enerji harcanmasıdır. Hidrotermal sentez yöntemi kullanılarak günümüzde birçok yeni bileşik elde edilmektedir. Hidrotermal sentez yönteminde su yerine başka bir çözücünün kullanılması solvotermal sentez yöntemi olarak adlandırılır. Hidrotermal ve solvotermal sentez yöntemleri, metal organik kafes yapıların, kristal formda ve büyük yapıya yarı kararlı bileşiklerin, zeolitlerin, organik-inorganik hibrit materyallerin sentezinde oldukça tercih edilen ve çok iyi bilinen yöntemlerdir (Korkmaz, 2013).

2.5. Literatür Çalışmaları

Uygulama alanlarının çeşitliliğinden dolayı biyoaktif silikat bazlı malzeme sentezine ve uygulama alanlarının araştırılmasına yönelik çalışmalara ilgi yoğun bir şekilde devam etmektedir. Mezogözenekli biyoaktif silikat ve metal yüklemeli mezogözenekli biyoaktif

silikat malzeme sentezine ve biyolojik aktivitelerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Siriphannon vd. (2002) kalsiyum silikat tozları, çöktürücü olarak sodyum hidroksit kullanarak, kalsiyum nitrat ve tetraetil ortosilikat maddelerin etil alkoldeki çözeltilerinden hazırlamışlardır. Amorf fazları elde etmek için sentezlenen tozlar üç farklı sıcaklık aralığında ısıtılma tabii tutulmuştur (500°C, 500-1000°C ve 500-1400°C). Farklı amorf ve kristalin fazların farklı mikroyapılar ve farklı yüzey alanlar gösterdiği görülmüştür. Yapay vücut sıvısında 2 saat ve 30 gün arasında bekletilen örneklerin yüzeyinde, ürünlerin yüzey ve yapısal özelliklerinin farklı olmasına bağlı olarak, farklı mikro-yapılarda hidroksiapatitin farklı oluşum davranışı gösterdiği gözlenmiştir.

Oki vd., (2004) sol-jel yöntemi ile $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-ZnO}$ tipi biyoaktif cam malzeme sentezlemişlerdir. XRD, FTIR ve SEM ile karakterize edilen örneklerin biyoaktiviteleri, yapay vücut sıvısı ile temas sonucu yüzeyde hidroksiapatit tabakası oluşturabilme yeteneği açısından in vitro incelenmiştir. XRD desenleri amorf yapıya sahip olduklarını göstermiş, ancak yapay vücut sıvısında bekletildiğinde yüzeylerinde kalsiyum fosfatları kristalleştirebildikleri gözlenmiştir. Çinko yüklemeli malzemelerin alkalik fosfataz aktivitelerinin içermeyenlere göre yüksek olduğu görülmüş ve bu davranış cam yapısında çinko varlığının kemik hücrelerini uarması ile açıklanmıştır.

Li vd. (2007) basit tek basamaklı metot ile silikat ve mezogözenekli kalsiyum silikat sentezlemişlerdir. Silikat malzemelerin homojen küresel yapılı olmasına karşın kalsiyum silikat malzemelerin 100 nm boyutlu elips şeklinde olduğunu belirlemişlerdir. Kalsiyum ilavesi ile silikat malzemelerin hücre parametrelerinin azaldığı, gözenek boyutlarının ise arttığı görülmüştür. İbuprofen adsorplama ve salım özellikleri arasında fark gözlenmemiştir. Ancak kalsiyum silikatların, silikatlardan daha hızlı bozunduğu görülmüştür. Kalsiyum silikatların kontrollü ilaç salınımı için ilaç taşıma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.

Li vd. (2008a) yaptıkları bir diğer çalışmalarında, tek basamaklı sentez yöntemi ile magnetik ve mezogözenekli biyoaktif cam kompozit sentezlemişler ve onların ilaç salım özelliklerini incelemişlerdir. Magnetik ve mezogözenekli kompozit cam malzemelerin 0,3 ve 0,5 P/Po aralığında iyi tanımlanmış basamak içeren Tip IV izoterm sergilediği gözlenmiştir. Sentezledikleri kompozitlerin 199 mg/g-420 mg/g arasında ayarlanabilir ibuprofen yükleme kapasitesine ve kontrollü salım özelliğine sahip olduğunu belirlemişlerdir. Süperparamagnetik davranışları tanımlanmış ve magnetizasyon doyunluklarının yüklenen demir miktarı ile arttığı görülmüştür.

Zhang ve Chang (2010) yüzey aktif madde-ultrases desteği ile sentezledikleri 1 µm çaplı oyuk kalsiyum silikat mikroküreleri XRD, SEM, FETEM ve BET teknikleri ile karakterize etmişlerdir. Karakterizasyon sonuçları, ultrases, yüzey aktif madde ve kalsiyum kaynağının oyuk mikrokürelerin oluşumunu etkileyen önemli parametreler olduğunu göstermiştir. Ayrıca sentezlenen malzemelerin bir ağırlık kesici olan gentamisini adsorplama kapasitelerinin yüksek olduğu mükemmel ilaç salım özelliği gösterdiği belirlenmiştir.

Biyoaktif kalsiyum silikat malzemeler, kalsiyum nitrat ve kalsiyum 2-metoksietoksit kullanılarak sol jel yöntemi ile Sun vd. (2013) tarafından sentezlenmiş ve farklı sıcaklıklarda kalsine edilmiştir. Düşük sıcaklıkta stabil olan biyoaktif kalsiyum silikat malzeme sentezinde kalsiyum 2-metoksietoksitin umut verici olduğu gözlenmiştir.

Zhu vd. (2013) kalsiyum silikat bazlı biyoseramikleri kemik dokusu onarımı için potansiyel biyoaktif malzemeler olarak değerlendirmişlerdir. Mezogözenekli Sr yerleştirilmiş kalsiyum silikat malzemeler (Sr-CaSiO_3), yapı yönlendirici eleman olarak triblok kopolimer (P123) kullanılarak sentezlenmiştir. Sentezledikleri malzemelerin mikroyapıları ve gözeneklilikleri XRD, SEM, TEM ve N_2 -adsorpsiyon/desorpsiyon teknikleri ile incelenmiştir. Yapıya Sr'nin yerleştirilmesi kalsiyum silikatın mezogözenekli yapısını etkilemezken, Sr miktarının artışı ile yüzey alan ve gözenek hacimleri azalmıştır. Sr'nin kalsiyum silikat malzemelerin fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri üzerine etkileri iyon çözünürlüğü, hidroksiapatit oluşturma yeteneği, osteoblastın alkalik fosfat aktivitesi ile değerlendirilmiştir. Sr yerleştirilmiş ürünlerin, Sr yerleştirilmemiş ürünlerle benzer biyolojik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Yapıya yerleştirilen Sr miktarının artışı ile ilaç salım hızının azaldığı görülmüştür.

Zhang ve Zhu (2014) tarafından, CeO_2 -yerleştirilmiş mezogözenekli kalsiyum silikat (CeO_2 -MCS) malzeme sentezi organik şablon olarak triblok kopolimer (P123) kullanılarak başarılı bir şekilde yürütülmüş, 4-5 nm aralığında ortalama gözenek boyutuna ve 100-200 m^2/g yüzey alanına sahip ürünler elde edilmiştir. Yapıya yerleştirilen seryum (IV)oksitin mezogözenek yapısı, hücre içi biyoaktivite ve ilaç salım özelliği üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada, CeO_2 içeren kalsiyum silikat malzemelerin, kalsiyum silikat malzemelere benzer apatit oluşturma yeteneği ve ilaç salım özelliği gösterdiği gözlenmiştir.

Phetnin vd. (2015) gümüş içeren mezogözenekli biyoaktif cam mikro kürelerin antibakteriyel özelliğini araştırmıştır. $80\text{SiO}_2(15-x)\text{-CaO-}5\text{P}_2\text{O}_5\text{-xAg}_2\text{O}$ sistemi gümüş miktarı $0 < x < 5$ aralığında değiştirilerek, kemik rejenerasyonu ve ilaç taşıma uygulamaları için sentezlenmiştir. Elde edilen örnekler XRD, TEM, FTIR ve N_2 -adsorpsiyon/desorpsiyon ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Tüm Ag içeren örnekler 6–10 µm boyutlarında küresel

parçacıklar içerdiği ve TEM görüntüleri mezogözenek yapıyı göstermiştir Gümüş içeriğindeki artışla birlikte yüzey alanı ve gözenek hacimlerinde azalma gözlenmiştir. XRD desenleri, psödo-wollastonit ve gümüş içeren örneklerde hidroksiapatit varlığını göstermiş ve gümüşün sentezlenen malzemelerin biyoaktivite ve kemik bağlama kabiliyetini artırabileceği belirtilmiştir. Gümüş içerikli bütün örneklerin hem *Escherichia coli* hem de *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, gümüş içerikli malzemelerin kemik doku mühendisliği uygulamaları için daha fazla kullanım potansiyeline sahip olabileceğini belirtmişlerdir.

Düzgün nanokanallı düzenli mezogözenekli magnezyum silikat sentezi Bigham vd. (2016) tarafından sol-jel yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve ilaç taşıma hızı üzerine kalsinasyon sıcaklığının etkileri incelenmiştir. 350, 550 ve 750°C' de kalsine edilen bütün örneklerin 386 m²/g ile 504 m²/g arasında yüzey alan değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bütün örnekler arasında 350°C' de kalsine edilen örneğin diğer örneklerden daha düşük ilaç salım özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu davranış düşük gözenek boyutu ile ilişkilendirilmiştir. Kalsinasyon sıcaklığı ile yüzey özelliklerinin değişmesinin sonucu olarak ilaç salım özelliklerinin değiştiği görülmüştür.

Pei vd. (2017) SiO₂ ve CaO tozlarını kullanarak basit ve çevre dostu hidrotermal sentez yöntemi ile kalsiyum silikat nanotel sentezini yürütmüşlerdir. 220°C' de 12 saat hidrotermal işlemden sonra xonotlit [Ca₆(Si₆O₁₇)(OH)₂] nanotel elde etmişlerdir. 800°C' de 1 saat kalsinasyondan sonra xonotlit'in tamamen β-CaSiO₃ nanotele dönüştüğü gözlenmiştir. Başlangıç maddelerin boyutları ve hidrotermal koşulların nanotellerin boyutu üzerinde önemli rol oynadığı görülmüştür.

Baino (2020) çalışmalarında organik şablon olarak triblok kopolimer (P123) kullanarak sol-jel sentez yöntemi ile çok fonksiyonlu bakır yerleştirilmiş mezogözenekli biyoaktif cam sentezlemişlerdir. Bakır yerleştirilmiş mezogözenekli biyoaktif camların yapısı ve yüzey özelliklerini X-ışını kırınım (XRD), taramalı-geçirimli elektron mikroskobu (SEM-TEM) ve azot adsorpsiyon/desorpsiyon ölçümleri ile incelemişlerdir. Antibakteriyel ve biyolojik aktivitelerini belirlemek için yaptıkları çalışmalar sonunda bakır yerleştirilmiş mezogözenekli biyoaktif camların *Staphylococcus aureus* tipi bakteriye karşı antibakteriyel aktivite sergilediği, yapay vücut sıvısında hidroksiapatit oluşturma yeteneğine sahip olduğunu gözlemişlerdir.

Atkinson vd. (2016) çalışmalarında 70SiO₂- (26-x) CaO-4P₂O₅- xZnO (x = 0, 3 ve 5 mol%) bileşiminde mezogözenekli biyoaktif camları (MBG'ler), yapı yönlendirici ajan olarak noniyonik blok kopolimer pluronik P123 kullanılarak sol-jel yöntemi ile

sentezlemişlerdir. Tip IV azot adsorpsiyon/desorpsiyon izotermi ve 3-6 nm arasındaki gözenek boyutu değerleri, sentezlenen MBG'lerin mezogözenekli yapıya sahip olduğunu göstermiştir. Çinko yüklemenin biyolojik aktivite üzerine etkilerini belirlemek için sentezlenen ürünler 14 ve 28 gün 37 °C'de yapay vücut sıvısında bekletilmiştir. Hidroksiapatit (HA) tabakası ve oluşan yapısal farklılıklar, X-ışını Kırınımı (XRD), Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM), FT-IR ve Raman Spektroskopisi gibi tekniklerle incelenmiştir. HA oluşum hızının çinko artışı ile azaldığı, antibakteriyolojik özelliklerinin ise çinko içeriği ile arttığı belirtilmiştir.

Zhu vd. (2017) tekli ve ikili kombinasyonlarda çinko ve gümüş yüklemeli mezogözenekli kalsiyum silikat nanoparçacıklar sentezlemişlerdir. Sentezlenen biyomalzemelerin mekanik özellikleri üzerine gümüş ve çinko yüklemenin etkilerini belirlemek için karakterizasyon çalışmaları yürütmüşlerdir. Aynı zamanda dentin üzerine etkilerini incelemek için kök kanalları biyomalzemeler ile doldurulmuştur. İkili Ag-Zn kombinasyonlu mezogözenekli kalsiyum silikat nanoparçacıkların mezogözenekli malzemeler için karakteristik özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Ag-Zn-mezogözenekli kalsiyum silikat nanoparçacıkların kök kanal duvarlarına iyi yapışmış olduğu, dentin içine sızdığı ve elastisite modülü üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Jiménez-Holguín vd. (2020) yaptıkları çalışmada (85-x) SiO₂-10CaO-5P₂O₅-xCuO (x=0, 2,5 veya 5 mol%) bileşimde MBG sentezlemiş ve CuO içeriğinin ve bazı sentez parametrelerinin ürün özellikleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Sentez sürecinde klorür ve nitrat içeren tuzlar ve asitler kullanılmıştır. Klorür içeren malzemeler ile 10-20 nm arasında parçacık boyutuna sahip kalsiyum/bakır fosfat nanoparçacıkların, nitrat içeren malzemeler ile 50 nm'den daha büyük boyutlu ve daha hızlı biyoaktif tepki gösteren metalik bakır parçacıkların oluştuğu, bakır içeriği %5 olan örneğin yapay vücut sıvısında çok hızlı hidroksiapatit oluşturma yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Nanoyapı ve invitro davranışı ilişkilendirmek için cam ağ yapısındaki bakır konumuna odaklanan bir model önerilmiştir. Ayrıca, MEM (minimal essential medium, minimal temel ortam) kültür ortamında 24 saat sonra, tüm örneklerin terapötik miktarlarda Ca⁺² ve Cu⁺² iyonları saldığı gözlenmiştir. SBF'deki hızlı biyoaktif yanıt, gözeneklerinde biyomolekülleri barındırma ve terapötik konsantrasyonlarda Ca⁺² ve Cu⁺² iyonlarını salma kapasitesi nedeniyle, nitrat gruplu MBG'ler kemik oluşumu için mükemmel biyomalzemeler olarak rapor edilmiştir.

Schumacher vd. (2021) MBS'ler, SiO₂ (60–90 mol %), CaO ve P₂O₅ içeriği (her ikisi de kütlece % 0 ve % 40) olarak değiştirilerek sentezlenirken diğer sentez parametreleri sabit tutulmuştur. Sentezlenen ürünler, mezogözenek özellikleri, parçalanabilirlik ve biyoaktivite

yönünden analiz edilmiştir. Sonuçlar, test edilen bileşimler aralığında mezogözenek oluşumunun %60'ın üzerinde molar SiO₂ içeriği gerektirdiğini, ancak CaO ve P₂O₅ içeriğinden bağımsız olduğunu göstermiştir. Mezogözenek boyutu cam stokiometrisine bağlı olmamakla birlikte, mezogözenek dağılımı SiO₂ içeriğinden etkilenmiştir. Spesifik yüzey alanı ve gözenek hacim değerlerinin SiO₂ içeriği ile değiştiği görülmüştür. Tüm malzemelerin bozunma ve hidroksiapatit oluşturma yeteneğinin yüzey stokiometrisine bağlı olduğu belirlenmiş ve yapay vücut sıvısında başlangıç yüzey tepkimelerinde önemli farklılıklar olduğu görülmüştür. Bazı MBG'lerin doğrudan hidroksiapatit kristalleşmesini indüklediği yerlerde, diğerlerinde yüksek kalsiyum salınımı kalsit oluşumuyla sonuçlanmıştır. Özetle, MBG'lerin her iki temel parametresi olan bozunma ve biyoaktivite özelliklerinin geniş bir aralıkta cam stokiometrisi değiştirilerek kontrol edilebileceği belirlenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Mezogözenekli biyoaktif silikat (MBS) ve tekli ve ikili kombinasyonlarda bakır ve/veya çinko yüklemeli mezogözenekli biyoaktif silikat (M/MBS, M=Cu, Zn veya Cu/Zn) malzemelerin sentez sürecinde setil trimetilamonyum bromür [CTAB, $C_{19}H_{42}BrN$], poli(etilen glikol)-blok-poli(propilen glikol)-blok-poli(etilen glikol) [Pluronic P123, $C_4H_5O(C_2H_4O)_x(C_3H_6O)_y(C_2H_4O)_zC_4H_5O_2$], poli(etilenglikol) metil eter [PEG, $CH_3(OCH_2CH_2)_nOH$], tetraetil ortosilikat [TEOS, $Si(OC_2H_5)_4$], trietil fosfat [TEP, $(C_2H_5O)_3PO$], kalsiyum nitrat [$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$], bakır nitrat [$Cu(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$], çinko nitrat [$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$], nitrik asit (HNO_3 , 65%) ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanılmıştır. Bütün kimyasallar Sigma-Aldrich'ten sağlanmış ve saflaştırılmadan kullanılmıştır. Çözeltilerin hazırlanmasında ultra saf su kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Aletler ve Cihazlar

Mezogözenekli biyoaktif silikat malzemeleri hazırlama sürecinde ısıtma ve karıştırma işlemlerinde Heidolph MR 3001 model ve Labart SH5 model ısıtmalı manyetik karıştırıcılar kullanılmıştır. Tüm tartımlar AND marka hassas terazi ile yapılmıştır. Hazırlanan karışımların homojenizasyonu Bandelin Sanorex banyo tipi ultrasonikatör kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen malzemelerin kurutulmasında Nüve FN 300 model etüv, kalsine edilmesinde ise Prometheus RMP-8 model kül fırını kullanılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmalarında Memmert WB 22 model çalkalamalı su banyosu kullanılmıştır. pH ölçümleri WTW İmolab pH 720 model pH-metre ile gerçekleştirilmiştir. Ayırma işlemlerinde Hettich marka Universal 320 model santrifüj kullanılmıştır.

3.3. Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi

Mezogözenekli biyoaktif silikat sentez çalışmaları üç farklı gözenek yönlendirici şablon kullanılarak Anand vd. (2019) reçetesinde bazı modifikasyonlar yapılarak yürütülmüştür. CTAB ve P123 kullanılarak sentezlenen ürünler hidrotermal, PEG kullanılarak hazırlanan ürünler ise sol-jel yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca CTAB ve P123 gözenek yönlendirici şablonlar ile trietil fosfat kullanılmadan da sentezler gerçekleştirilmiştir.

3.3.1. Fosfor İçeren Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi

Fosfor içeren mezogözenekli biyoaktif silikat malzemeler için Si/Ca/P (60/35/5) oranlarını, metal yüklemeli fosfor içeren mezogözenekli biyoaktif silikat malzemeler için Si/Ca+M/P (60/35/5) (M=Cu, Zn ve Cu/Zn) oranlarını sağlayacak madde miktarlarına göre reçeteler hazırlanmıştır.

P123 gözenek yönlendiricinin kullanıldığı MBS sentezi için belirlenen madde miktarlarına göre hazırlanan reçetede, 1 g P123 ortam sıcaklığında 40 mL 2 M HNO₃ çözeltisi içinde çözündürülmüş, 10 mL daha su ilave edilmiş ve 60 dakika karıştırılmıştır. Daha sonra 10 mL TEOS damla damla ilave edilmiş ve 30 dakika karıştırıldıktan sonra sonra 40 °C sıcaklıktaki ultrasonik banyoda 30 dakika bekletilmiştir. 30 dakika aralıklarla TEP ve kalsiyum nitrat, Si/Ca/P oranı kütlece % 60/35/5 olacak miktarlarda ilave edilmiş ve 12 saat karıştırılarak bekletilmiştir. Bakır ve/veya demir yüklemeli M/MBS sentezlerinde metal+Ca toplamı kütlece 35 miktarında sabit tutularak Cu veya Zn miktarları 3, Cu/Zn oran miktarları 0,33 ve 3 olarak kullanılmış ve MBS sentezindeki işlemler izlenmiş ve bakır nitrat ve/veya çinko nitrat, kalsiyum nitrattan sonra ilave edilmiştir. Hazırlanan bu karışımlar 100 °C'de 48 saat bekletildikten sonra ortam sıcaklığında kurutulmuştur.

CTAB kullanılarak yapılan sentez çalışmalarında da P123 kullanılarak sentezlenen ürünlerde olduğu gibi Si/Ca/P kütlece oranları 60/35/5, metal yüklemeli ürünlerde de M+Ca toplamı 35 olarak aynı Cu veya Zn ve Cu/Zn oranları kullanılmıştır. Sentez reçetesine göre; 100 mL suya 2,64 g CTAB ve 3,5 mL 2 M NaOH eklenmiş ve 30 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karıştırmanın ardından örnekler 30 dakika 40 °C ultrasonik banyoda bekletilmiş ardından 11,2 g TEOS eklenip 30 dakika daha karıştırılmıştır. 15 dakika aralıklarla belirlenen miktarlarda TEP ve kalsiyum nitrat, bakır yüklemeli ürünlerde ise kalsiyum nitrat ilavesinden sonra bakır nitrat ve/veya çinko nitrat eklenmiş ve 24 saat manyetik karıştırıcıda karıştırmaya bırakılmıştır. Daha sonra katı faz santrifüj ile sıvı fazdan ayrılmış ve üç kez saf su ile yıkandıktan sonra elde edilen ürünler ortam sıcaklığında kurutulmuştur.

PEG kullanılarak yapılan sentez çalışmalarında da P123 ve CTAB kullanılarak sentezlenen ürünler için belirlenen oranlarda sentezler yürütülmüştür. 30 mL etil alkol içine 12,90 mL TEOS ilave edilmiş ve 15 dakika karıştırıldıktan sonra Si/Ca/P kütlece oranları 60/35/5, metal yüklemeli ürünlerde de M+Ca toplamı 35 olacak şekilde 20 dakika aralıklarla sırasıyla kalsiyum nitrat, PEG, TEP, sitrik asit, metal yüklemeli ürünlerde ise ilave olarak yüklenen metal türüne bağlı olarak bakır nitrat ve/veya çinko nitrat ilave edilmiştir.

Hazırlanan karışımlar 24 saat daha karıştırıldıktan sonra jel oluşumu için kapaklı kaplarda 60°C’de etüvde 24 saat bekletilmiştir. Elde edilen ıslak jeller ortam sıcaklığında kuruyunca kadar bekletilmiştir.

Farklı gözenek yönlendiriciler ile farklı şekilde hazırlanan MBS ve M/MBS malzemeler kurutulduktan sonra iki basamaklı ısıtma işlemi i) 2°C/min ısıtma hızında 400°C’ye ısıtılmış ve bu sıcaklıkta 2 saat ii) 2°C/min ısıtma hızında 650°C’ye ısıtılmış ve bu sıcaklıkta 4 saat kalsine edilmiştir. Elde edilen ürünler hem gözenek yönlendirici şablonu hemde yüklenen metali ve miktarını belirtecek şekilde MBS-CTAB, Cu3MBS-CTAB, Zn3MBS-CTAB, Cu/Zn3MBS-CTAB, MBS-P123, Cu3MBS-P123, MBS-PEG, Cu3MBS-PEG olarak kodlanmıştır.

3.3.2. Fosfor İçermeyen Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Sentezi

Fosfor içermeyen MBS ve M/MBS sentezlerinde P123 ve CTAB olmak üzere iki farklı gözenek yönlendirici şablon kullanılmıştır. Fosfor içermeyen sentezlerde Si/Ca oranı kütlece % 60/40, metal yüklemde metal+Ca toplamı kütlece 40 olarak belirlenmiş ve fosfor içeren ürünler için izlenen sentez basamaklarına göre sentezler gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen ürünler i) 2°C/min ısıtma hızında 400°C’ye ısıtılmış ve bu sıcaklıkta 2 saat ii) 2°C/min ısıtma hızında 800°C’ye ısıtılmış ve bu sıcaklıkta 3 saat kalsine edilmiştir. Elde edilen ürünler fosfor içeren ürünlerde olduğu gibi hem gözenek yönlendirici şablonu hemde yüklenen metali ve miktarını belirtecek şekilde kodlanmıştır.

3.4. Karakterizasyon Çalışmaları

Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi (FTIR) spektrumları Perkin Elmer Frontier model FTIR cihazı ile elde edilmiştir. Analizler oda sıcaklığında, KBr pellet tekniği ile 4 cm⁻¹ çözünürlükte, 4000-400 cm⁻¹ orta infrared bölgesinde, 2 cm⁻¹ aralıklarla 16 tarama sayısı ile yapılmıştır. Yapay vücut sıvısında 28 gün bekletilen örnekler için aynı koşullarda FTIR analizleri yürütülmüştür.

MBS ve M/MBS örneklerin kristal yapısı hakkında bilgi edinmek için X-ışını kırınım analizleri dalga boyu 1,5406 Å olan CuK α ışın kaynaklı Rigaku Ultima IV Difraktometre ile gerçekleştirilmiştir. XRD desenleri 2 θ (yansıma açısı) = 10°-90° aralığında 1,2°/dakika tarama hızında ile elde edilmiştir. Yapay vücut sıvısında 28 gün bekletilen örnekler için aynı koşullarda XRD analizleri yürütülmüştür.

Sentezlenen bazı örneklerin termal kararlılığını belirlemek için TGA analizi yapılmıştır. Analiz için Seiko SII TG 7200 model TGA cihazı kullanılmıştır. Analiz 20-800°C aralığında ve azot gazı kullanılarak yapılmıştır.

Mezogözenekli biyoaktif silikat bazlı bazı malzemelerin morfolojisini incelemek için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleme yöntemi kullanılmıştır. SEM analizleri FEİ Quanta FEG 250 model taramalı elektron mikroskobu ile gerçekleştirilmiştir. Örnek hazırlamada çift taraflı iletken karbon bant kullanılmış ve iletkenlik sağlamak için toz numuneler üzerine yaklaşık 5 nm kalınlıkta altın kaplama yapılmıştır. Kabin basıncı yüksek vakum moduna ayarlanmıştır. Örneklerin kimyasal bileşimi EDX dedektörlü FEİ Quanta FEG 250 model taramalı elektron mikroskobu cihazında incelenerek fotoğraflanmış ve element bileşimi grafikleri elde edilmiştir.

3.5. Yapay Vücut Sıvısında (in vitro) Biyolojik Aktivite Çalışmaları

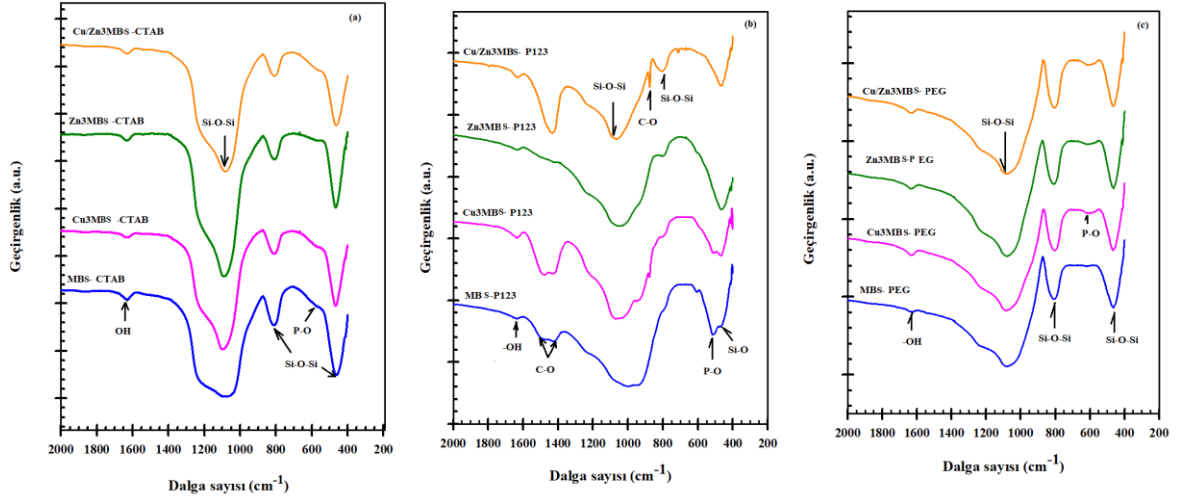
Sentezlenen malzemelerin biyolojik aktiviteleri Kokubo ve Takadama, 2006 tarafından önerilen reçeteye göre hazırlanan yapay vücut sıvısında (Simulated Body Fluid, SBF, pH 7.4, T=37 °C ve $V_{\text{SBF}}/m_{\text{MBG}}=200$ mL/g) 28 gün bekletilmeleri sürecinde yüzeylerinde hidroksiapatit oluşumu ile değerlendirilmiştir. SBF'de bekletilen örnekler SBF'den süzme ile ayrıldıktan sonra su ile yıkanmış ve 37 °C'de 24 saat kurutulmuştur. Hidroksiapatit oluşumunu doğrulamak için XRD ve FTIR analizleri yapılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Tez çalışması kapsamında farklı gözenek yönlendiriciler kullanılarak fosfor içerikli ve fosfor içeriksiz olarak hazırlanan mezogözenekli/metal yüklemeli mezogözenekli biyoaktif silikat malzemelerin karakterizasyonu için gerçekleştirilen analizlerden elde edilen bulgular fosfor İçerme durumuna göre kategorize edilerek verilmiştir.

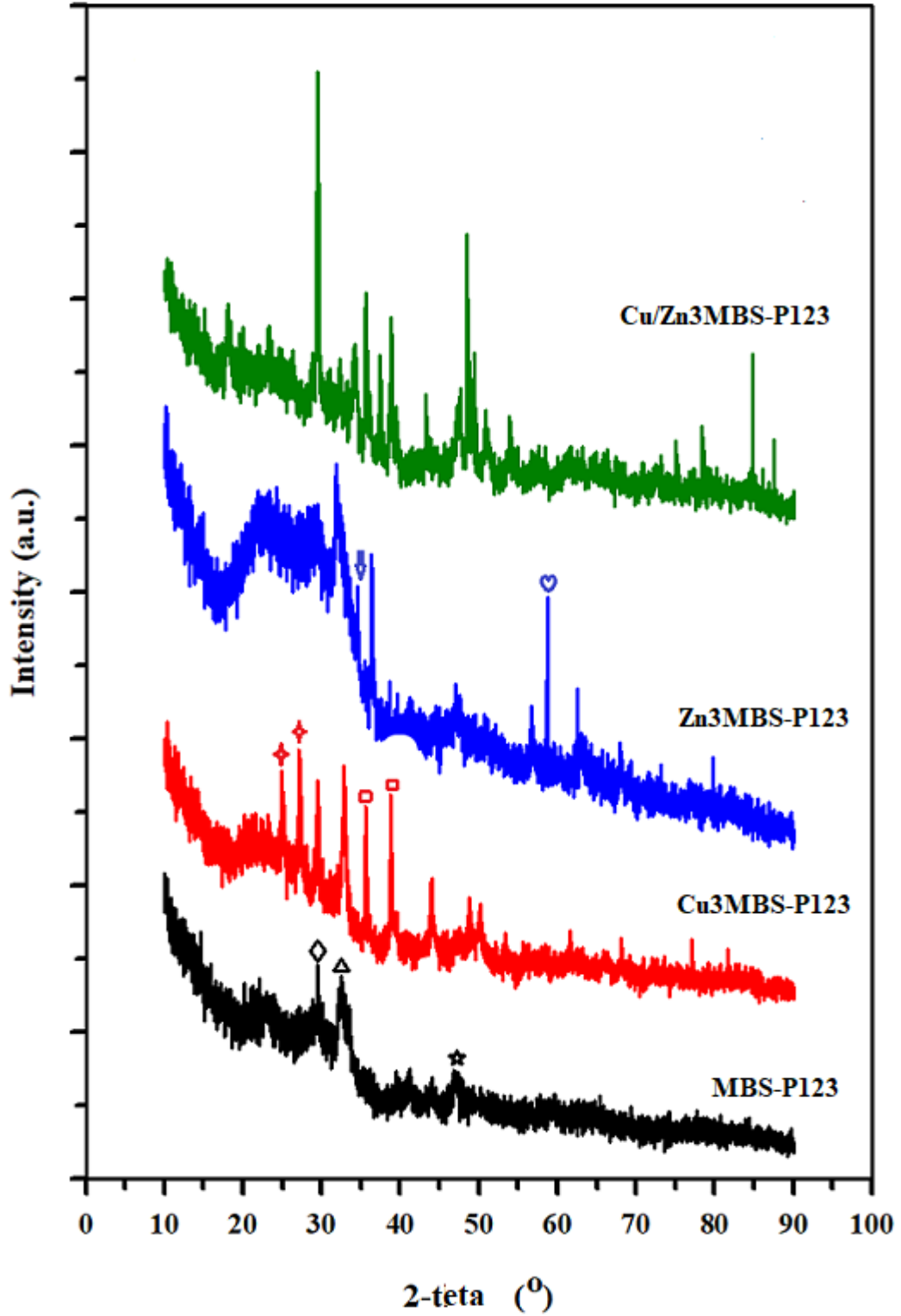
4.1. Fosfor İçeren Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Karakterizasyonu

Farklı gözenek yönlendiriciler kullanılarak fosfor bazlı mezogözenekli biyoaktif silikat ve bakır ve/veya çinko yüklemeli mezogözenekli biyoaktif silikat örneklerin FTIR spektrumları Şekil 4.1’de gösterilmiştir. MBS-CTAB (Şekil 4.1a) ve MBS-PEG (Şekil 4.1c) örneklerinin FTIR spektrumlarında 1092 cm^{-1} , 794 cm^{-1} ve 468 cm^{-1} dalga sayılarında Si-O gruplarının 3 karakteristik pikleri gözlenmesine rağmen MBS-P123 örnekte (Şekil 4b) 1015 cm^{-1} ve 478 cm^{-1} dalga sayılarında olmak üzere Si-O gruplarının iki karakteristik piki gözlenmiştir (Li vd., 2008b). Yüzey veya adsorbe edilmiş sudan kaynaklanan OH gerilme titreşim piki düşük şiddetli olarak bütün örneklerde gözlenmiştir (Anand vd., 2019). Diğer taraftan P-O ve C-O piklerinin her ikisi de P123 gözenek yönlendirici kullanarak sentezlenen bütün ürünlerde gözlenmesine rağmen (Şekil 4.1b) CTAB ve PEG gözenek yönlendiriciler kullanılarak sentezlenen ürünlerde sadece P-O pikleri gözlenmiştir (Anand vd., 2019). Kullanılan gözenek yönlendirici türüne bağlı olmaksızın bütün örneklerde $400\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında gözlenen geniş bantlar düzensiz silikat ağ yapısının oluştuğuna işaret etmektedir (Ma vd., 2020). Diğer taraftan CTAB ve PEG gözenek yönlendirici ile gerçekleştirilen sentezlerde metal yüklemenin silikat ağ yapısında ilave değişiklikler oluşturmadığı gözlenmesine rağmen P123 gözenek yönlendirici kullanarak sentezlenen ürünün ağ yapısının özellikle bakır ve çinkonun birlikte yüklendiği üründe değiştiği gözlenmiştir.



Şekil 4.1. a) CTAB b) P123 ve c) PEG gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen örneklerin FTIR spektrumları

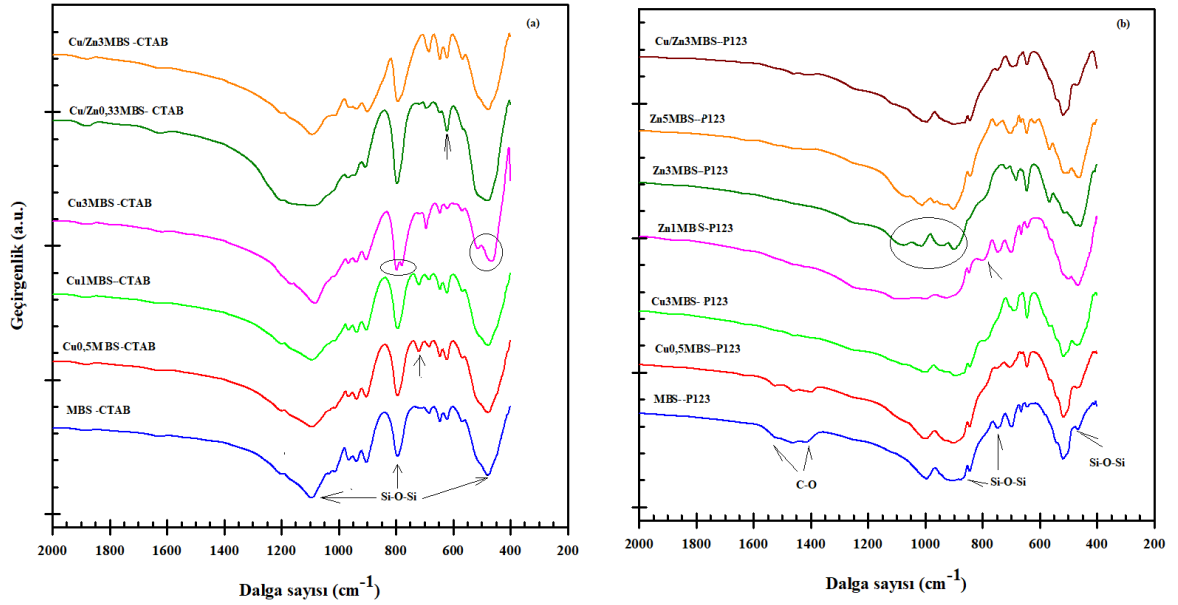
P123 gözenek yönlendirici kullanılarak fosfor bazlı mezogözenekli biyoaktif silikat ve bakır ve/veya çinko yüklemeli mezogözenekli biyoaktif silikat örneklerin XRD desenleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Metal yüklemesiz fosfor bazlı MBS'nin XRD deseninde kalsiyum karbonat (CaCO_3 , $2\theta=29.49^\circ$), kalsiyum silikat (Ca_2SiO_4 , $2\theta=32.5^\circ$) ve kalsiyum fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $2\theta=47.3^\circ$) fazlarından kaynaklanan düşük şiddetli piklerin varlığı gözlenmiştir. Çinko yüklemeli üründe bu piklere ilave olarak $2\theta=34.5^\circ$ 'de Zn_2SiO_4 ((Willemite) ve $2\theta=58.69^\circ$ 'de ZnCO_3 'ten kaynaklanan pikler gözlenmiştir. Sadece bakır veya bakır ile birlikte çinko yüklemeli ürünlerde ise $2\theta=25,0^\circ$; $27,1^\circ$; $32,8^\circ$ ve $35,6^\circ$ açılarında CaSiO_3 (wollastonite), $2\theta=35,59^\circ$ ve $2\theta=38,8^\circ$ 'de CuO (tenorite) fazlarından kaynaklanan yeni pikler meydana gelmiştir (Li vd., 2008b). Elde edilen bu sonuçlar karbonatlı ve fosfatlı biyoaktif silikat yapıların oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca metal yüklemeli ürünlerin XRD desenleri MBS ile karşılaştırıldığında, metal yüklemeli ürünlerin XRD desenlerinde gözlenen yeni piklerin varlığı bu metallerin biyoaktif silikatların yapısına yerleştiğine işaret etmektedir.



Şekil 4.2. Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli MBS-P123 örneklerin XRD desenleri. \diamond : CaCO_3 , \triangle : Ca_2SiO_4 , \star : $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, \blacklozenge : CaSiO_3 , \square : CuO , \Downarrow : Zn_2SiO_4 , \heartsuit : ZnCO_3

4.2. Fosfor İçermeyen Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Karakterizasyonu

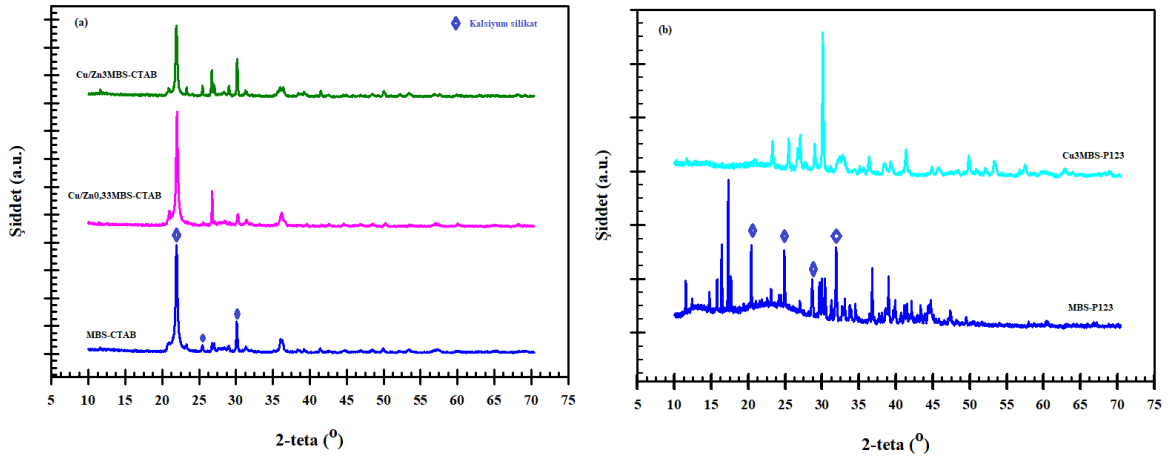
Şekil 4.3'de, farklı gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen fosfor içermeyen MBS ve bakır ve/veya çinko yüklemeli MBS örneklerin FTIR spektrumları gösterilmiştir. FTIR spektrumları incelendiğinde CTAB (Şekil 4.3a) ve P123 (Şekil 4.3b) ile sentezlenen örneklerin FTIR spektrumlarının farklı olduğu görülmektedir. FTIR spektrumlarında gözlenen bu farklılıklar CTAB gözenek yönlendirici kullanılarak hazırlanan yapıların oluşum mekanizmasının P123 gözenek yönlendiriciler kullanılarak hazırlanan yapıların oluşum mekanizmasından farklı olması ile açıklanabilir. Ayrıca metal ilavesi ile FTIR spektrumlarında gözlenen yeni piklerin varlığı, karakteristik Si-O grupların piklerindeki kaymalar ve pik bölünmeleri yüklenen metalin silikat ağ yapısına yerleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.3. a) CTAB b) P123 gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen fosfor içermeyen örneklerin FTIR spektrumları

CTAB ve P123 gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen fosfor içermeyen MBS ve bakır ve/veya çinko yüklenen bazı örneklerin XRD desenleri Şekil 4.4'te gösterilmiştir. CTAB ile hazırlanan örneklerin XRD desenlerinin, P123 ile sentezlenen örneklerin XRD desenlerinden farklı olduğu gözlenmiştir. Ancak her iki gözenek yönlendirici ile sentezlenen ürünlerin X-ışını kırınım desenlerinde $2\theta=23,16^\circ$; $25,27^\circ$;

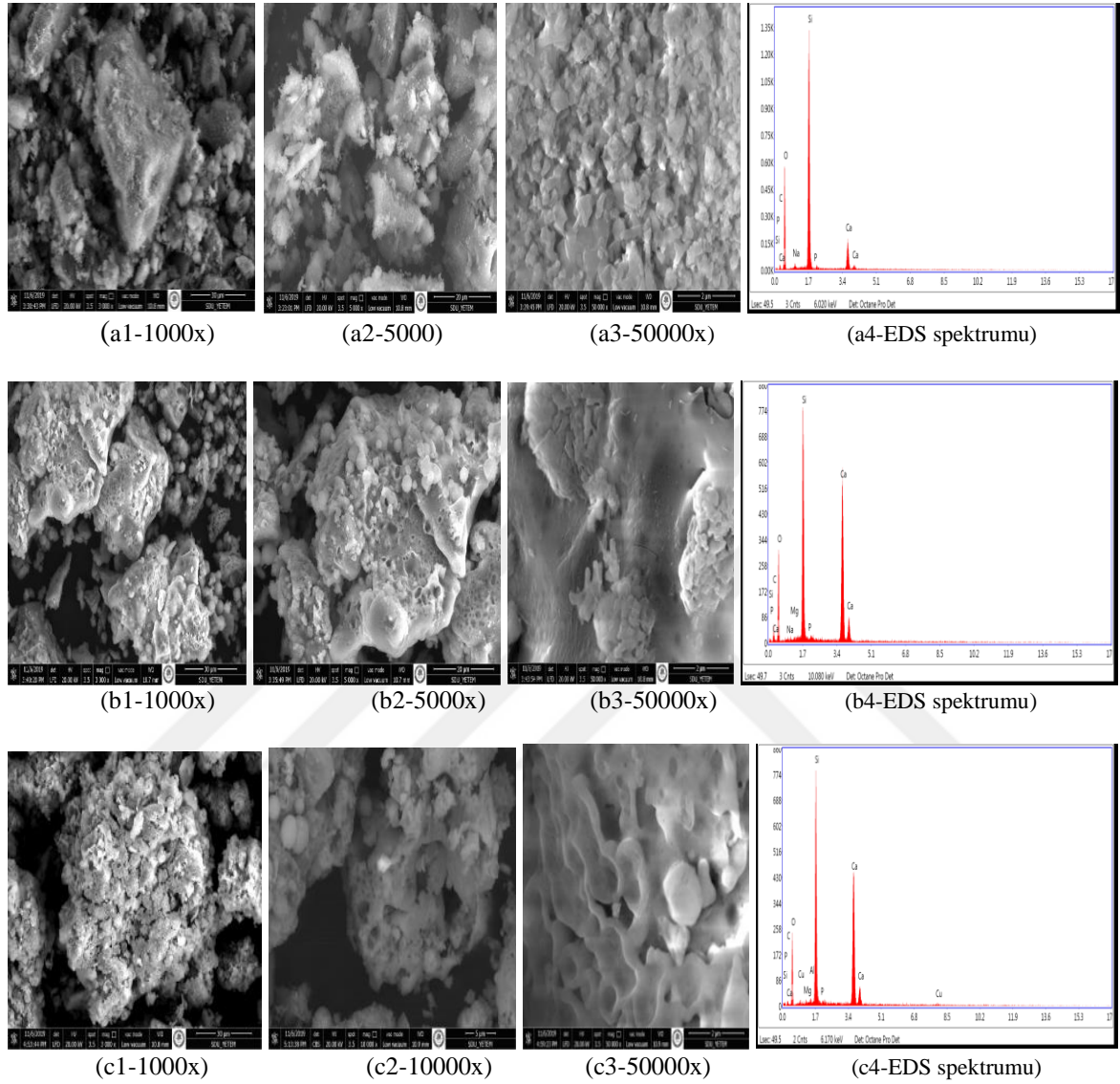
29,95° ve 32,54°'de kalsiyum silikat (CaSiO_3 , wollastonit) fazından kaynaklanan pikler gözlenmiştir. CTAB ile sentezlenen metal yüklemesiz ve yüklemeli örneklerin XRD desenleri arasında önemli bir fark olmadığı gözlenmesine rağmen, P123 ile hazırlanan örneğin XRD deseninin bakır yükleme ile değiştiği görülmüştür. CTAB ile sentezlenen metal yüklemeli ürünlerin XRD desenlerinde yüklenen metal ile ilgili piklerin gözlenmemesi, yüklenen metalin silikat ağ yapısına dağıldığını gösterir (Westhauser vd., 2020). Her iki gözenek yönlendirici kullanılarak sentezlenen ürünlerin X-ışını kırınım desenlerinde gözlenen keskin ve güçlü pikler mezogözenekli biyoaktif silikat malzemelerin iyi kristalize olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.4. a) CTAB b) P123 gözenek yönlendirici şablonlar kullanılarak sentezlenen fosfor içermeyen örneklerin X-ışını kırınım desenleri

Fosfor içermeyen MBS-CTAB, MBS-P123 ve $\text{Cu}_3\text{MBS-P123}$ örneklerin farklı büyütme SEM fotoğrafları Şekil 4.5'te, EDS spektrumları ile birlikte gösterilmiştir. CTAB gözenek yönlendirici ile metal yüklemesiz olarak sentezlenen örneğin SEM fotoğraflarında gelişigüzel boyutlu ve şekilli parçacıkların oluştuğu ve aralarında boşluklardan oluşan heterojen yüzeylere sahip olduğu görülmüştür. P123 bazlı metal yüklemesiz ve bakır yüklemeli ürünlerde farklı boyutlarda küre şekilli parçacıkların yoğun olduğu süngerimsi ve oyuk yüzeyli boşluklu yapı gözlenmiştir. EDS spektrumlarında ise metal yüklemesiz örneklerin ana bileşenler olarak Si, O, Ca ve C içerdiği, bakır yüklemeli üründede bu bileşenlere ilave olarak Cu varlığı görülmüştür. Bu sonuç bakırın mezogözenekli biyoaktif silikat yapıya yüklendiğini göstermiştir. Ayrıca sentezlenen ürünlerde gözlenen C varlığı,

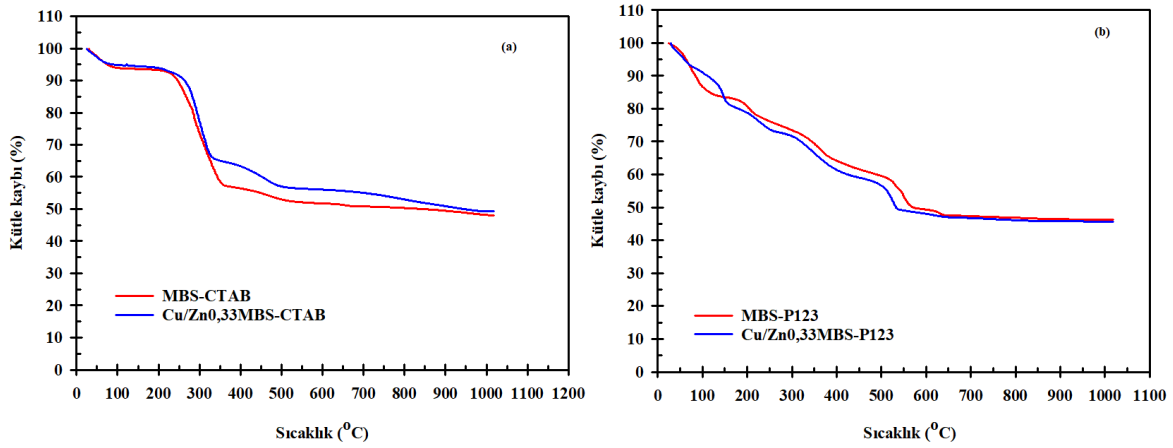
uygulanan ısıtıl işlem ile yüzey aktif maddenin tamamen yapıdan uzaklaşmadığına işaret etmektedir.



Şekil 4.5. Fosfor içermeyen MBS-CTAB (a1, a2, a3 ve a4), MBS-P123 (b1, b2, b3 ve b4) ve Cu₃MBS-P123 (c1, c2, c3 ve c4) örneklerin farklı büyütmeli SEM fotoğrafları ve EDS spektrumları

CTAB ve P123 ile hazırlanan ve fosfor içermeyen mezogözenekli biyoaktif silikat (MBS-CTAB ve MBS-P123) ile Cu/Zn oranı 0,33 olan Cu ve Zn içeren metal yüklemeli fosfor içermeyen mezogözenekli biyoaktif silikat (Cu/Zn_{0,33}MBS-CTAB ve Cu/Zn_{0,33}MBS-P123) örneklerinin TGA termogramı Şekil 4.6'da gösterilmiştir. CTAB bazlı ürünlerin termogramlarının P123 bazlı ürünlerin termogramlarından farklı olduğu

ancak her iki gözenek yönlendirici ile üretilen ürünlerin termogramlarının metal yükleme ile değişmediği gözlenmiştir. Diğer taraftan CTAB ve P123 bazlı örneklerin termogramları farklı olmasına rağmen bu ürünler için elde edilen toplam kütle kayıplarının birbirine yakın olduğu (MBS-CTAB için %51,82, MBS-P123 için %53,64) belirlenmiştir. Ancak CTAB bazlı ürünün metal yükleme ile toplam kütle kaybında azda olsa azalma (%50,59) gözlenmesine rağmen (Şekil 4.6a), P123 bazlı ürünün metal yükleme ile toplam kütle kaybında az da olsa artış (%54,28) gözlenmiştir (Şekil 4.6ab).

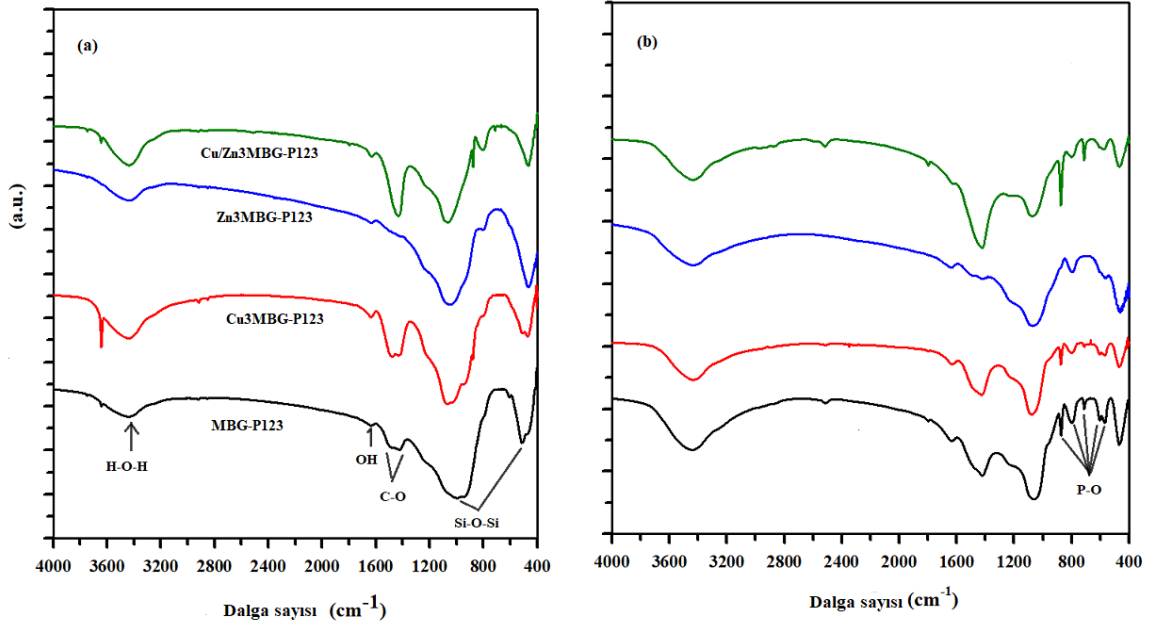


Şekil 4.6 Fosfor içermeyen a) MBS-CTAB ve Cu/Zn_{0,33}MBS-CTAB b) MBS-P123 ve Cu/Zn_{0,33}MBS-P123 örneklerin TGA termogramları

4.3. Biyolojik Aktivite Sonuçları

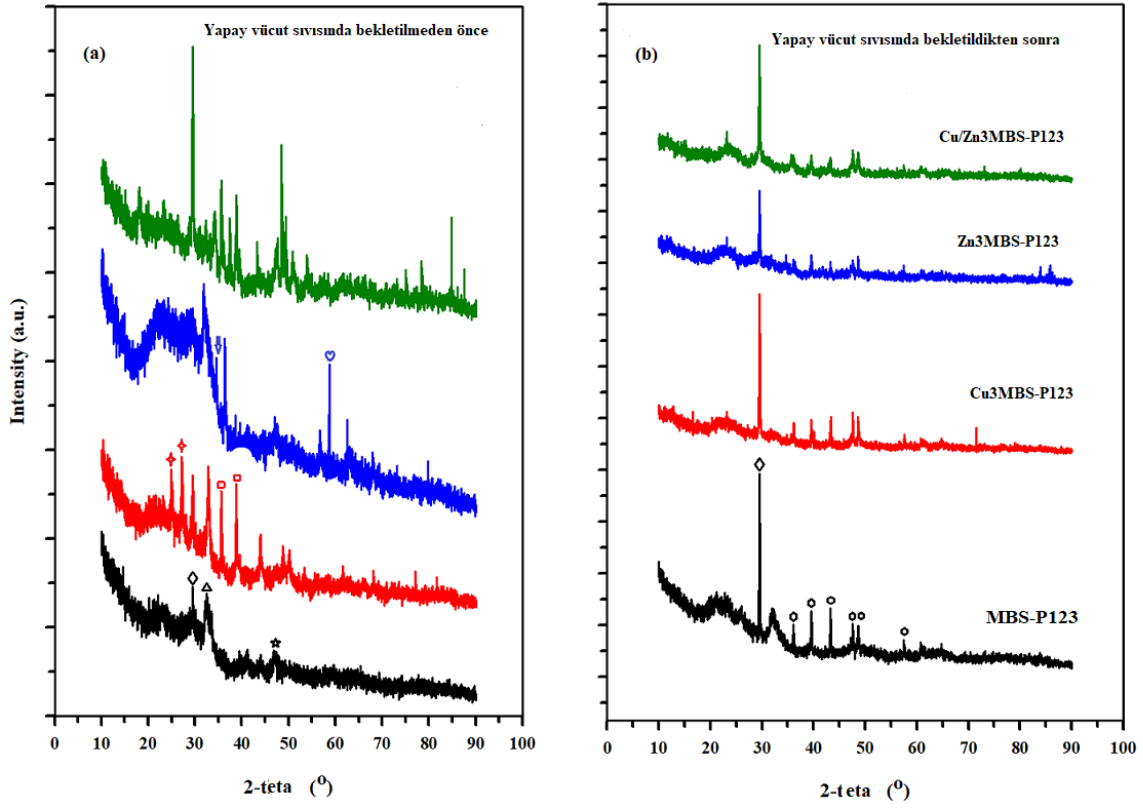
4.3.1. Fosfor İçeren Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Biyolojik Aktiviteleri

Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonraki FTIR pektrumları bekletilmeyen örneklerin FTIR spektrumları ile birlikte Şekil 4.7’de verilmiştir. Yapay vücut sıvısında 28 gün bekletilen örneklerden Zn yüklemeli örnekte sadece 793 ve 565 cm⁻¹’de, diğerlerinde ise 873, 793, 713, 568 ve 603 cm⁻¹ dalgasayılarında gözlenen pikler biyoaktif camların yüzeyinde hidroksiapatit oluşumunu göstermektedir (Tas 2000; Salinas vd., 2011; Koohkan vd., 2017; Babu vd., 2019).



Şekil 4.7. Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin FTIR pektrumları **a)** yapay vücut sıvısında 28 gün bekletilmeden önce **b)** yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonra

Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonraki XRD desenleri bekletilmeyen örneklerin XRD desenleri ile birlikte Şekil 4.8'de verilmiştir. Yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonra kalsit, larnit ve wollastonit fazlarının karakteristik bazı piklerinin korunduğu, kalsit pik şiddetinin önemli ölçüde arttığı görülmekle birlikte, $2\theta = 36,07^\circ; 39,51^\circ; 43,25^\circ; 47,53^\circ; 48,66^\circ$ ve $57,92^\circ$ açılarında karbonat hidroksiapatitten kaynaklanan pikler bütün örneklerde gözlenmiştir (Ma vd., 2020). Bu piklerin şiddetinin metal yüklemeli ürünlerden daha düşük olduğu görülmüştür.

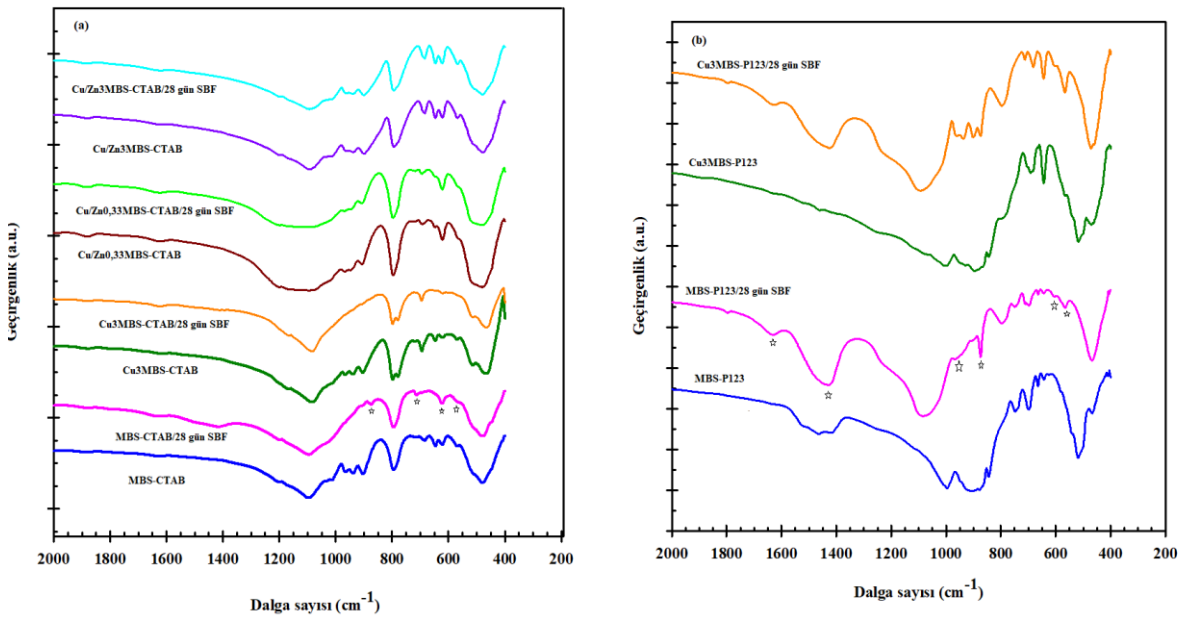


Şekil 4.8. Fosfor bazlı MBS-P123 ve bakır ve/veya çinko yüklemeli MBS-P123 örneklerin XRD desenleri. \diamond : CaCO_3 , Δ Ca_2SiO_4 , \star $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, \star CaSiO_3 , \square CuO , \square Zn_2SiO_4 , ∇ ZnCO_3 , \circ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

4.3.2. Fosfor İçermeyen Mezogözenekli Biyoaktif Silikat Malzemelerin Biyolojik Aktiviteleri

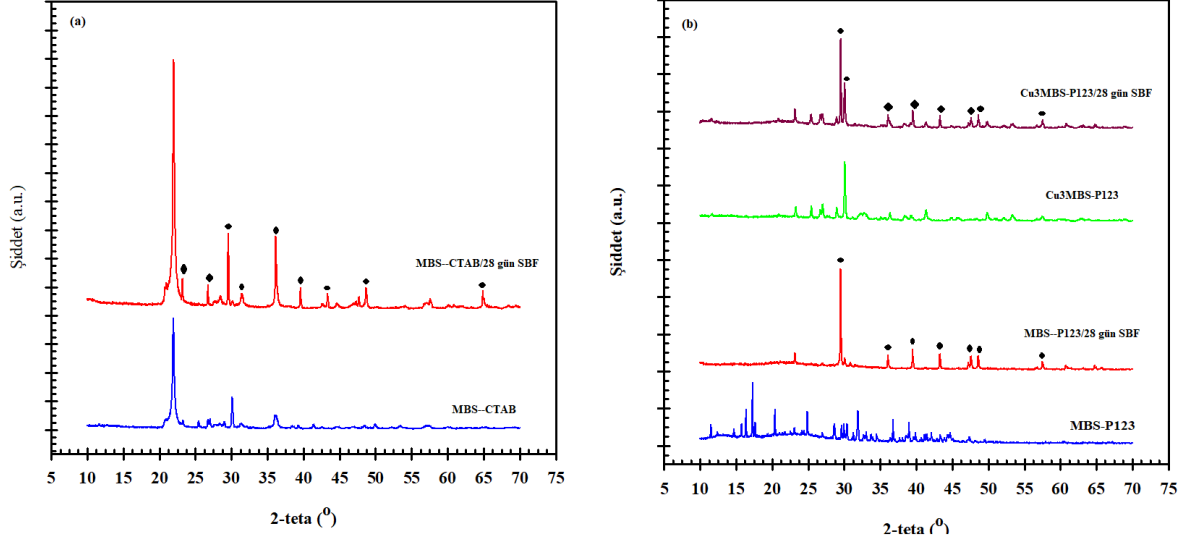
Fosfor içermeyen CTAB ve P123 gözenek yönlendiriciler kullanarak bakır ve/veya çinko yüklemeli olarak hazırlanan örneklerin yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonraki FTIR spektrumları bekletilmeyen örneklerin FTIR spektrumları ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4.9'da verilmiştir. CTAB gözenek yönlendirici ile tekli ve ikili kombinasyonlarda bakır ve/veya çinko yüklemeli olarak hazırlanan örneklerin yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonraki FTIR spektrumlarında (Şekil 4.9a) bekletilmeden önceki FTIR spektrumlarında gözlenen bazı piklerin gözlenmediği, ancak 877, 706, 603 ve 571 cm^{-1} dalgasayılarında hidroksiapatitten kaynaklanan düşük şiddetli piklerin varlığı görülmüştür. 877 ve 571 cm^{-1} dalgasayılarında gözlenen pikler kristalin fosfatlardan kaynaklanırken, 603 cm^{-1} de gözlenen pik amorf fosfata karşılık gelmektedir (Li vd., 2008).

P123 gözenek yönlendirici ile hazırlanan metal yüklemesiz ve kütlece % 3 bakır yüklemeli örneklerin yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonraki FTIR spektrumlarında (Şekil 4.9b) bekletilmeden önceki FTIR spektrumlarından farklı olarak özellikle 1433 cm^{-1} de yüksek, 1630 cm^{-1} de düşük şiddetli olarak gözlenen piklerin varlığı mezogözenekli biyoaktif silikat malzemelerin yüzeyinde karbonat hidroksiapatit oluşumunu göstermektedir. Ayrıca CTAB bazlı örneklerin FTIR spektrumlarında hidroksiapatit oluşumundan kaynaklanan pikler, P123 bazlı örneklerin FTIR spektrumlarında da 958 , 877 , 603 ve 556 cm^{-1} dalgasayılarında gözlenmiştir.



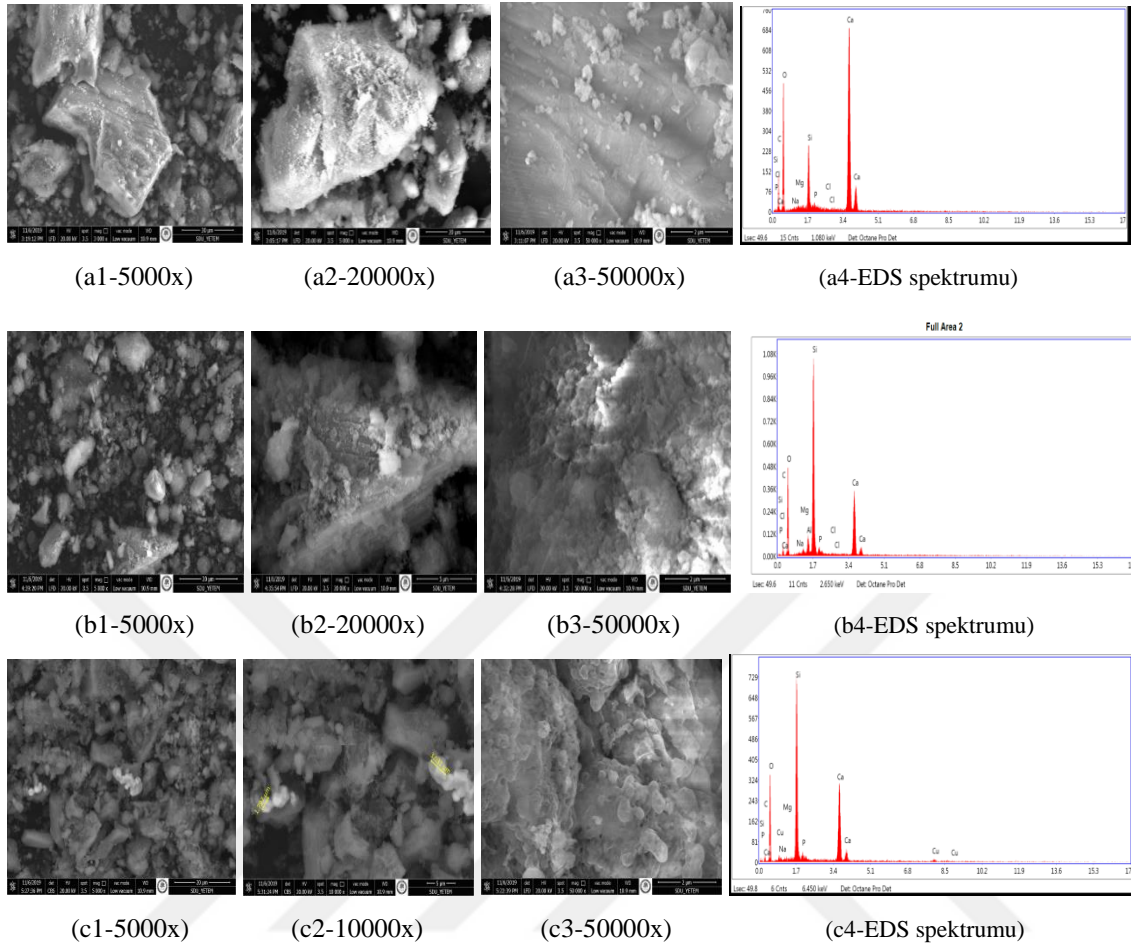
Şekil 4.9. Fosfor içermeyen a) CTAB b) P123 bazlı bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin 28 gün SBF’de bekletilmeden önce ve bekletildikten sonraki FTIR spektrumları

Fosfor içermeyen CTAB ve P123 gözenek yönlendiriciler kullanarak bakır ve/veya çinko yüklemeli olarak hazırlanan örneklerin yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonraki XRD desenleri bekletilmeyen örneklerin XRD desenleri ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4.10 da verilmiştir. Yapay vücut sıvısında 28 gün bekletildikten sonra kalsiyum silikat (wollastonit) fazının karakteristik bazı piklerinin korunduğu, kalsit pik şiddetinin önemli ölçüde arttığı görülmekle birlikte, $2\theta = 36,07^\circ$; $39,51^\circ$; $43,25^\circ$; $48,66^\circ$ ve $57,92^\circ$ açılarında karbonat hidroksiapatitten kaynaklanan pikler bütün örneklerde gözlenmiştir (Ma vd., 2020).



Şekil 4.10. Fosfor içermeyen a) CTAB b) P123 bazlı bakır ve/veya çinko yüklemeli örneklerin 28 gün SBF’de bekletilmeden önce ve bekletildikten sonraki XRD desenleri

MBS-CTAB, MBS-P123 ve Cu₃MBS-P123 örneklerin 28 gün yapay vücut sıvısında bekletildikten sonra farklı büyütme SEM fotoğrafları Şekil 4.11’de EDS spektrumları ile birlikte gösterilmiştir. SBF’de 28 gün bekletildikten sonra mezogözenekli malzemelerin yüzeylerinde hidroksiapatit için tipik bir morfoloji olan kristalin mikrokürelerin varlığı (Zhou vd., 2020) görülmüştür. SBF’de 28 gün bekletilen örneklerin EDS spektrumlarında gözlenen fosfor varlığında örneklerin yüzeylerinde hidroksiapatit oluşumunu doğrulamaktadır.



Şekil 4.11. MBS-CTAB (a1, a2, a3 ve a4), MBS-P123 (b1, b2, b3 ve b4) ve Cu₃MBS-P123 (c1, c2, c3 ve c4) örneklerin 28 gün yapay vücut sıvısında bekletildikten sonraki farklı büyütme SEM fotoğrafları ve EDS spektrumları

5. SONUÇ

Mezogözenekli biyoaktif silikat, bakır, çinko ve bakır/çinko kombinasyonlu metal yüklemeli mezogözenekli biyoaktif silikat malzemeler CTAB, P123 ve PEG olmak üzere üç farklı gözenek yönlendirici kullanarak fosfor içerikli ve içeriksiz olarak hazırlanmış, karakterize edilmiş ve biyolojik aktiviteleri yapay vücut sıvısında 28 gün bekletilerek in vitro incelenmiştir. Karakterizasyon ve biyolojik aktive deneysel çalışmalarının değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Sentezlenen örneklerin FTIR spektrumlarında silikatlar için karakteristik bantların varlığı mezogözenekli silikatların oluştuğunu göstermiştir. XRD analizleri ile de bu sonuç doğrulanmıştır. Fosfor içermeyen CTAB bazlı gözenek yönlendiricili ürünün (MBS-CTAB) metal yükleme ile (Cu/Zn oranı 0,33 olan bakır ve çinko yüklemeli ürün, Cu/Zn_{0,33}MBS-CTAB) ısı dayanıklılığı çok azda olsa artarken, fosfor içermeyen P123 bazlı gözenek yönlendiricili ürünün (MBS-P123) CTAB bazlı üründe olduğu gibi aynı miktarda bakır ve çinko yükleme ile (Cu/Zn_{0,33}MBS-P123) ısı kararlılığının azda olsa azaldığı gözlenmiştir. Ancak bütün ürünlerin 800°C'den daha büyük sıcaklıklarda kararlı olduğu görülmüştür.

Fosfor bazlı P123 gözenek yönlendirici kullanılarak sentezlenen ürünlerin biyolojik aktivitelerinin fosfor bazlı CTAB ve PEG gözenek yönlendiriciler kullanılarak sentezlenen ürünlerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak fosfor bazlı P123 gözenek yönlendirici kullanılarak metal yüklemeli ve yüklemesiz olarak sentezlenen ürünlerin biyolojik aktiviteleri karşılaştırıldığında bakır ve çinkonun birlikte ve Cu/Zn oranı 3 olarak yüklendiği ürünün biyolojik aktivitesinin bakır veya çinkonun tekli yüklendiği ürünlerden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kaynakça

- Anand A., Lalzawmliana V., Kumar V., Das P., Devi KB., Maji AK., Kundu N., Roy M., Nandi S.K., 2019. Preparation and in vivo biocompatibility studies of different mesoporous bioactive glasses. *Journal of The Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 89, 89-98.
- Atkinson, I., Anghel, E. M., Predoana, L., Mocioiu, O. C., Jecu, L., Raut, I., Zaharescu, M., 2016. Influence of ZnO addition on the structural, in vitro behavior and antimicrobial activity of sol-gel derived CaO-P₂O₅-SiO₂ bioactive glasses. *Ceramics International*, 42, 3033-3045.
- Babu, M. M., Prasad, P. S., Rao, P. V., Govindan, N. P., Singh, R. K., Kim, H. W., Veeraiyah, N., 2019. Titanium incorporated Zinc-Phosphate bioactive glasses for bone tissue repair and regeneration: impact of Ti⁴⁺ on physico-mechanical and in vitro bioactivity. *Ceramics International*, 45, 23715-23727.
- Bahadır, A., 2008. Gümüş Katkılı Kalsiyum Fosfat Malzemelerden Karmaşık Mimarili Skafoit Fabrikasyonu, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
- Çırak, Z., Yakıncı, D., 2020. Tıbbi Uygulamalarda Kullanılan Biyouyumlu Biyomalzemeler. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 8, 515-526.
- Elgit, H., 2016. Biyomalzeme Amaçlı Polimerik Nanokompozitlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, Türkiye.
- Ergöz Güngör, F., Karasu, B., 2020. Biyo-seramik bileşimine silisyum katkısının osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklere etkisi. *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi*, 7, 724-742.
- Güven, S.Y., 2010. Ortopedik Malzemelerin Biyouyumlulukları ve Mekanik Özelliklerine Göre Seçimi. 2. *Ulusal Tasarım İmalat ve Analiz Kongresi*, Balıkesir, 472-484.
- Güven, Ş., 2014. Biyouyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 2, 303-311.
- Hench, L.L., 1991. Bioceramics: from concept to clinic. *Journal of the American Ceramic Society*, 74, 1487-1510.
- Heras, C., Jiménez-Holguín, J., Doadrio, A. L., Vallet-Regí, M., Sánchez-Salcedo, S., Salinas, A.J., 2020. Multifunctional antibiotic-and zinc-containing mesoporous bioactive glass scaffolds to fight bone infection. *Acta Biomaterialia*, 114, 395-406.
- Jiménez-Holguín, J., Sánchez-Salcedo, S., Vallet-Regí, M., Salinas, A.J., 2020. Development and evaluation of copper-containing mesoporous bioactive glasses for bone defects therapy. *Microporous and Mesoporous Materials*, 308, 110454.

- Kahraman, N., 2012. Metalik İmplant Malzeme Yüzeylerinin Biyo Uyumlu Polimerlerle Kaplanarak Biyo Aktif Hale Getirilmesi, Doktora Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye.
- Karataylı, Y., Yıldız, E., 2018. Dikarboksilik imidazol ligantının La(III) ve Cr(III) komplekslerinin hidrotermal sentezi. *Çukurova Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 35, 25-32.
- Keskin, A.O., 2000. Hidroksiapatit Seramiklerinin Mekanik Özelliklerinin Zirkonya İlavesi ile Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Kokubo, T., Takadama, H., 2006. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, 27, 2907-2915.
- Koohkan, R., Hooshmand, T., Tahriri, M., Mohebbi-Kalhari, D., 2018. Synthesis, characterization and in vitro bioactivity of mesoporous copper silicate bioactive glasses. *Ceramics International*, 44, 2390-2399.
- Korkmaz, Ç., 2013. Mikrodalga Sentez Yöntemiyle Vanadil Sikloheksan-1,4-Dikarboksilat Bileşiminin Sentez ve Karakterizasyonu, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon, Türkiye.
- Kuloğlu, O.A., 2018. Ti-Cr-Co İçerikli Diş İmplantı Üretimi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyon, Türkiye.
- Lei, Q., Guo, J., Nouredine, A., Wang, A., Wuttke, S., Brinker, C. J., Zhu, W., 2020. Sol-gel-based advanced porous silica materials for biomedical applications. *Advanced Functional Materials*, 30, 1909539.
- Leng, D., Li, Y., Zhu, J., Liang, R., Zhang, C., Zhou, Y., Mingming, L., Ying, W., Di, R., Daming, W., Li, J., 2020. The antibiofilm activity and mechanism of nanosilver-and nanozinc-incorporated mesoporous calcium-silicate nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 3921-3936.
- Li, X., Wang, X., Dong, X., Hua, Z., Shi, J., 2008a. One pot synthesis of magnetic mesoporous bioactive glass composites and their sustained drug release property. *Acta Materialia*, 56, 3260-3265.
- Li, X., Wang, X., He, D., Shi, J., 2008b. Synthesis and characterization of mesoporous CaO-MO-SiO₂-P₂O₅ (M= Mg, Zn, Cu) bioactive glasses/composites. *Journal of Materials Chemistry*, 18, 4103-4109.
- Li, X., Zhang, L., Dong, X., Liang, J., Shi, J., 2007. Preparation of mesoporous calcium doped silica spheres with narrow size dispersion and their drug loading and degradation behavior. *Microporous and Mesoporous Materials*, 102, 151-158.
- Ma, J., Wang, C. Z., Huang, B. X., Zhao, X. C., Chen, C. Z., Yu, H. J., 2020. In vitro degradation and apatite formation of magnesium and zinc incorporated calcium silicate prepared by sol-gel method. *Materials Technology*, 1-10.

- Özcan, T., 2010. Biyonanoimplantların Biyouyumluluğu, Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, Türkiye.
- Özel, C., Kuru, M., Bayram, Y., 2015. Mineral ve fiber içeren polimer betonların plaka sıcaklıklarına bağlı ısı iletkenlik katsayılarının incelenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 19, 27-33.
- 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.
- Özler, F.B., 2007. Titanyum ve Alaşımlarının Sol-Jel Daldırma Yöntemiyle Yüzey Modifikasyonu, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Park, J.B., 2012. Biomaterials Science and Engineering. Springer Science & Business Media, 447 s.
- Patel, N.R., Gohil, P.P., 2012. A review on biomaterials: scope, applications & human anatomy significance. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2, 91-101.
- Pei, P., Wei, D., Zhu, M., Du, X., Zhu, Y., 2017. The effect of calcium sulfate incorporation on physiochemical and biological properties of 3D-printed mesoporous calcium silicate cement scaffolds. *Microporous and Mesoporous Materials*, 241, 11-20.
- Phetnin, R., Rattanachan, S.T., 2015. Preparation and antibacterial property on silver incorporated mesoporous bioactive glass microspheres. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 75, 279-290.
- Pasinli, A., 2004. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler. *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4, 25-34.
- Pekşen, C., Doğan, A., 2011. İmplant Dayanımı. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 10, 122-128.
- Ramakrishna, S., Ramalingam, M., Kumar, T. S., Soboyejo, W.O., 2019. Biomaterials: A Nano Approach, CRC Press, Taylor & Francis Group, 335 s.
- Rameshbabu, N., Sampath Kumar, T.S, Prabhakar, T.G, Sastry, V.S, Murty, K.V.G.K., Prasad Rao, K., 2007. Antibacterial nanosized silver substituted hydroxyapatite synthesis and characterization. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 80, 581-591.
- Salernitano, E., Migliaresi, C., 2003. Composite materials for biomedical applications: a review. *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*, 1, 3-18.

- Salinas, A.J., Shruti, S., Malavasi, G., Menabue, L., Vallet-Regí, M., 2011. Substitutions of cerium, gallium and zinc in ordered mesoporous bioactive glasses. *Acta Biomaterialia*, 7, 3452-3458.
- Sarsılmaz, F., Sarsılmaz, C., Ortopedide kullanılan polimer esaslı kompozit malzemeler. *Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi*, 1, 113-117.
- Siriphannon, P., Kameshima, Y., Yasumori, A., Okada, K., Hayashi, S., 2002. Formation of hydroxy apatite on CaSiO₃ powders in simulated body fluid. *Journal of European Ceramic Society*, 22, 511–520.
- Srinath, P., Abdul Azeem, P., Venugopal Reddy, K., 2020. Review on calcium silicate-based bioceramics in bone tissue engineering. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 17, 2450-2464.
- Sun, Y. S., Li, A. L., Xu, F. J., Qiu, D., 2013. A low-temperature sol–gel route for the synthesis of bioactive calcium silicates. *Chinese Chemical Letters*, 24, 170-172.
- Tas, A.C., 2001. X-ray diffraction data for flux-grown calcium hydroxyapatite whiskers. *Powder Diffraction*, 16, 102-106.
- Toygun, Ş., Köneçoğlu, G., Kalpaklı, Y., 2013. Sol-jel yöntemi genel prensipleri. *Journal of Engineering and Natural Sciences*, 31, 456-476.
- Westhauser, F., Wilkesmann, S., Nawaz, Q., Hohenbild, F., Rehder, F., Saur, M., Boccaccini, A.R., 2020. Effect of manganese, zinc and copper on the biological and osteogenic properties of mesoporous bioactive glass nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2021; e37136.
- Wu, C., Zhou, Y., Xu, M., Han, P., Chen, L., Chang, J., Xiao, Y., 2013. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials*, 34, 422-433.
- Zhang, J., Zhu, Y., 2014. Synthesis and characterization of CeO₂-incorporated mesoporous calcium-silicate materials. *Microporous and Mesoporous Materials*, 197, 244-251.
- Zhang, M., Chang, J., 2010. Surfactant-assisted sonochemical synthesis of hollow calcium silicate hydrate (CSH) microspheres for drug delivery. *Ultrasonics Sonochemistry*, 17, 789-792.
- Zhu, Y., Zhu, M., He, X., Zhang, J., Tao, C., 2013. Substitutions of strontium in mesoporous calcium silicate and their physicochemical and biological properties. *Acta Biomaterialia*, 9, 6723-6731.
- Zhu, J., Liang, R., Sun, C., Xie, L., Wang, J., Leng, D., Liu, W., 2017. Effects of nanosilver and nanozinc incorporated mesoporous calcium-silicate nanoparticles on the mechanical properties of dentin. *PloS one*, 12, e0182583.

Zhou, C. H., Xia, S. T., Komarneni, S., Kabwe, F. B., Jin, G. C., Chu, M. Q., 2020. Cleaner continuous flow production of mesoporous calcium-magnesium silicate as a potential biomaterial. *Journal of Porous Materials*, 27, 503-513.

