



T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİYOMİMETİK HİDROKSİAPATİT/KİTOSAN/KOLLAJEN/ZRO<sub>2</sub> ve  
TiO<sub>2</sub> KOMPOZİTLERİNİN ELEKTROFORETİK DEPOLANMASI ve  
İNCELENMESİ**

**TUNCAY DİLSİZOĞLU**

**FİZİK ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**HATAY  
EYLÜL - 2023**



T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİYOMİMETİK HİDROKSİAPATİT/KİTOSAN/KOLLAJEN/ZRO<sub>2</sub> ve  
TiO<sub>2</sub> KOMPOZİTLERİNİN ELEKTROFRETİK DEPOLANMASI ve  
İNCELENMESİ**

**TUNCAY DİLSİZOĞLU**  
ORCID:0000-0003-1894-386X

**FİZİK ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**Danışman**  
**Prof. Dr. İsmail Hakkı KARAHAN**  
ORCID: 0000-0002-8297-3521

**HATAY**  
**EYLÜL - 2023**

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BIYOMİMETİK HİDROKSİAPATİT/KİTOSAN/KOLLAJEN/ZRO<sub>2</sub> ve TiO<sub>2</sub>  
KOMPOZİTLERİNİN ELEKTROFORETİK DEPOLANMASI ve  
İNCELENMESİ**

TUNCAY DİLSİZOĞLU

FİZİK ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. İsmail Hakkı KARAHAN danışmanlığında ve Doç. Dr. Ali TOZAR ikinci danışmanlığında hazırlanan bu tez 20/09/2023 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İsmail Hakkı KARAHAN  
Başkan

Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN  
Üye

Doç. Dr. Erdoğan KANCA  
Üye

Doç. Dr. Ersin YÜCEL  
Üye

Doç. Dr. Rasim ÖZDEMİR  
Üye

**Kod No:**

**Doç. Dr. Cengiz KARACA**  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma MKÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.  
Proje No: 18.D.015

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

20/09/2023

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

**Tuncay DİLSİZOĞLU**

## ÖZET

### **BİYOMİMETİK HİDROKSİAPATİT/KİTOSAN/KOLLAJEN/ZRO<sub>2</sub> ve TİO<sub>2</sub> KOMPOZİTLERİNİN ELEKTROFRETİK DEPOLANMASI ve İNCELENMESİ**

Vücuda entegre edilen malzemeler biyomalzeme olarak adlandırılır. Biyomalzemeler üretilirken doğadaki varlıklardan esinlenip model alınarak yapılan alet ve mekanizmalar biyomimetik olarak tanımlanır. Cerrahide en çok kullanılan metalik biyomalzemelerden biri olan CoCrMo, altlık olarak kullanılmıştır. CoCrMo'nin dokulara doğrudan bağlanmasının zor olmasından dolayı kemiğin yapısına en yakın olan kalsiyum fosfat grubundan hidroksiapatit (HA) ve bağlanma yeteneği, biyouyumluluğu, antibakteriyel gibi özelliklerinden dolayı polimer sınıfından kitosan (CTS) katkılanarak biyokompozit kaplamalar üretilmiştir. Farklı moleküler ağırlıklara sahip kitosan katkısı ile en uygun hidroksiapatit/kitosan oranı belirlenip nihai hedef olan Anahtar kelime sahidroksiapatit/kitosan/kollajen/ZrO<sub>2</sub> ve hidroksiapatit/kitosan/kollajen/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalar üretilmiştir. Bu kaplamalar ultrasonik destekli elektroforetik depolama yöntemiyle yapılmıştır. Üretilen biyokompozit kaplamaların kristalografik yapıları, yüzey morfolojileri, korozyon koruma özellikleri incelenmiştir.

2023, 97 sayfa

**Anahtar Kelimeler:** Hidroksiapatit, kitosan, ZrO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, elektroforetik depolama.

## ABSTRACT

### **ELECTROPHORETIC STORAGE and INVESTIGATION of BIOMIMETIC HYDROXYAPATITE/CHITOSAN/COLLAGEN/ZrO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> COMPOSITES**

Materials integrated into the body are called biomaterials. When producing biomaterials, tools and mechanisms inspired by and modeled on creatures in nature are defined as biomimetics. CoCrMo, one of the most widely used metallic biomaterials in surgery, was used as a substrate. Due to the difficulty of direct binding of CoCrMo to the tissues, biocomposite coatings have been produced by doping hydroxyapatite (HA) from the calcium phosphate group closest to the bone structure and chitosan (CTS) from the polymer class due to its binding ability, biocompatibility and antibacterial properties. The most suitable hydroxyapatite/chitosan ratio was determined with chitosan additive with different molecular weights and the final target hydroxyapatite/chitosan/collagen/ZrO<sub>2</sub> and hydroxyapatite/chitosan/collagen/TiO<sub>2</sub> biocomposite coatings were produced. These coatings were made by ultrasonic assisted electrophoretic deposition method. The crystallographic structures, surface morphologies and corrosion protection properties of the produced biocomposite coatings were investigated.

2023, 97 pages

**Key Words:** Hydroxyapatite, chitosan, ZrO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, electrophoretic deposition.

## TEŐEKKÖR

Akademik hayatım boyunca değerli bilgilerini benimle paylaŐan, her zaman desteğini hissettiğim, çalıŐmalarımda yardımını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. İsmail Hakkı KARAHAN'a sonsuz saygı ve teŐekkÖrÖ bir borç bilirim.

Tez çalıŐmalarım esnasında, tÖm laboratuvar çalıŐmalarımda yapmış olduğu katkı ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Ali TOZAR'a çok teŐekkÖr ederim.

Tez konusunun belirlenmesi ve çalıŐmaların takibinde, bilgi birikimleri ve öngÖrÖleri ile yardımlarını benden esirgemeyen Tez İzleme Komitesi üyeleri Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN ve Doç. Dr. Erdoğan KANCA'ya, Doktora eğitimim boyunca bilgilerini benimle paylaŐan Dr. Hasan SARIGÖL'e, tez çalıŐmalarım sırasında tÖm bÖlÖm olanaklarından yararlanmamı sağlayan Hatay Mustafa Kemal Öniversitesi (HMKÖ) Fen-Edebiyat FakÖltesi Fizik BÖlÖm BaŐkanlıęı'na teŐekkÖr ederim.

Eğitim hayatım boyunca hem maddi hem manevi desteklerini gÖrdÖğÖm, bana gÖvenen ve her daim yanımda olan aileme, iyi gÖnde ve kÖtÖ gÖnde her zaman yanımda olan kardeŐim Akın AKCA'ya teŐekkÖr ederim.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	4
2.1. Çalışmanın Özgün Değeri.....	17
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	19
3.1. Materyal.....	19
3.1.1. CoCrMo Alaşımı.....	19
3.1.2. Hidroksiapatit.....	20
3.1.3. Kitosan.....	22
3.1.4. Kollajen.....	23
3.1.5. Zirkonyum Dioksit (ZrO <sub>2</sub> ).....	25
3.1.6. Titanyum Dioksit (TiO <sub>2</sub> ).....	26
3.1.7. Korozyon Analizlerinde Kullanılan Revize Edilmiş Yapay Vücut Sıvısı (r-SBF).....	27
3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. Islak Kimyasal Çöktürme (Wet Chemical Precipitation).....	28
3.2.2. Ultrasonik de-agglomerasyon.....	29
3.2.3. Elektroforetik Depolama.....	30
3.2.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	31
3.2.5. X Işını Difraksiyonu (XRD).....	32
3.2.6. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM).....	33
3.2.7. Elektrokimyasal Analizlerde Kullanılan Araç-Gereçler.....	34
3.2.8. Potansiyodinamik Polarizasyon.....	34
3.2.9. Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi.....	35
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	37
4.1. Hidroksiapatit Tozlarının Üretimi.....	37
4.2. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	40
4.2.1. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi.....	42
4.2.2. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Kristalografik Özelliklerinin İncelenmesi.....	46
4.2.3. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi.....	48
4.2.4. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların <i>in-vitro</i> Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi.....	50
4.3. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi ..	54
4.3.1. HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%5) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	55
4.3.2. HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%10) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	55
4.3.3. HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%15) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	55
4.3.4. HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%20) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	56

4.3.5. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Kristalografik Özelliklerinin İncelenmesi .....	56
4.3.6. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi .....	58
4.3.7. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların <i>in-vitro</i> Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi.....	60
4.4. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi...	66
4.4.1. HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%5) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	66
4.4.2. HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%10) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	66
4.4.3. HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%15) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	67
4.4.4. HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%20) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi.....	67
4.4.5. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Kristalografik Özelliklerinin İncelenmesi .....	67
4.4.6. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi .....	70
4.4.7. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO <sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların <i>in-vitro</i> Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi.....	71
4.5. Kaplamasız CoCrMo, HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> %20 Biyokompozit Kaplamaların <i>in-vitro</i> Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi .....	76
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	80
KAYNAKLAR .....	86
ÖZGEÇMİŞ .....	97

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. CoCrMo alaşımının kimyasal içeriği .....	20
Çizelge 3.2. 1000 mL Revize edilmiş yapay vücut sıvısı (r-SBF) hazırlamak için kullanılan kimyasallar, saflıkları ve miktarları. ....	28
Çizelge 4.1. HA üretiminde kullanılan kimyasallar .....	40
Çizelge 4.2. Deneme olarak gerçekleştirilen HA oranları .....	40
Çizelge 4.3. Denemeler esnasında uygulanan parametreler.....	41
Çizelge 4.4. HA/CTS kaplama oranları ve miktarları.....	42
Çizelge 4.5. Kitosan deasetilasyon mertebesine göre numenelerin adlandırılması. ....	44
Çizelge 4.6. Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları. ....	52
Çizelge 4.7. Artan ZrO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları.....	63
Çizelge 4.8. Artan ZrO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait EIS fit sonuçları. ....	63
Çizelge 4.9. Artan TiO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları.....	73
Çizelge 4.10. Kaplamasız CoCrMo ve elektroforetik olarak depolanan HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları.....	77

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. CoCrMo altlıklar .....	20
Şekil 3.2. Hekzagonal HA'in kristalografik yapısı (Piccirillo ve Castro, 2017).....	21
Şekil 3.3. Kitosanın kimyasal yapısı (Ramirez ve ark., 2010).....	23
Şekil 3.4. Şematik bir Nyquist grafiği.....	36
Şekil 4.1. Çözeltilerin hazırlanması.....	37
Şekil 4.2. HA tozlarının sulu çözeltisi .....	38
Şekil 4.3. Etüv fırın .....	39
Şekil 4.4. a) Kurutulmuş HA b) Öğütülmüş HA tozları .....	39
Şekil 4.5. Elektroforetik yöntemle kaplanan HA/CTS numunesi .....	41
Şekil 4.6. Belirli akım şiddeti ile kaplanan numuneler .....	42
Şekil 4.7. Hidroksiapatitin FT-IR spektrumu.....	43
Şekil 4.8. Kitosanın FT-IR spektrumu .....	44
Şekil 4.9. HA/CTS kompozit kaplamalarının FT-IR spektrumu .....	45
Şekil 4.10. Hidroksiapatitin XRD grafiği .....	47
Şekil 4.11. HA/CTS-1, HA/CTS-2, HA/CTS-3, HA/CTS-4, HA/CTS-5 kompozit kaplamalarının XRD grafikleri.....	47
Şekil 4.12. HA/CTS kompozit kaplamaların SEM görüntüleri a) HA/CTS-1 b) HA/CTS-2 c) HA/CTS-3 d) HA/CTS-4 e) HA/CTS-5 .....	49
Şekil 4.13. Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri.....	51
Şekil 4.14. Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist b) Empedans modülü c) Bode grafikleri .....	53
Şekil 4.15. Artan ZrO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait XRD desenleri.....	57
Şekil 4.16. Artan ZrO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait SEM görüntüleri.....	59
Şekil 4.17. Empedans verilerinin fitlenmesinde kullanılan devre.....	61
Şekil 4.18. Artan ZrO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri.....	61
Şekil 4.19. Artan ZrO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist, b) Empedans modülü, c) Bode grafikleri.....	64
Şekil 4.20. Artan TiO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait XRD desenleri.....	69
Şekil 4.21. Artan TiO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait SEM görüntüleri.....	70
Şekil 4.22. Artan TiO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri.....	72
Şekil 4.23. Artan TiO <sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist, b) Empedans modülü, c) Bode grafikleri.....	74
Şekil 4.24. Kaplamasız CoCrMo ve elektroforetik olarak depolanan HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri. ....	76

Şekil 4.25. Kaplamasız CoCrMo ve elektroforetik olarak depolanan HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist, b) Empedans modülü, c) Bode grafikleri.....78



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### SİMGELER

$^{\circ}\text{C}$	: Derece Celsius
V	: Volt
A	: Amper
g	: Gram
mL	: Mili Litre
mV	: Mili Volt
AC	: Alternatif Akım
dk	: Dakika
M	: Molar

### KISALTMALAR

$R_{\text{por}}$	: Por Direnci
$R_{\text{sol}}$	: Çözelti Direnci
$R_{\text{ct}}$	: Yük Transfer Direnci
$\text{CPE}_1$	: Kaplamanın Sabit Faz Elemanı
$\text{CPE}_2$	: Çift Katman Faz Elemanı
$E_{\text{corr}}$	: Korozyon Potansiyeli
$I_{\text{corr}}$	: Korozyon Akımı
r-SBF	: Revize Edilmiş Yapay Vücut Sıvısı
HA	: Hidroksiapatit
CTS	: Kitosan
COL	: Kollajen
$\text{ZrO}_2$	: Zirkontum Di Oksit
$\text{TiO}_2$	: Titanyum Di Oksit
XRD	: X-Işını Difraksiyonu
FT-IR	: Fourier Dönüştürümlü İnfrared Spektrometrisi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
EPD	: Elektroforetik Depolama

## 1. GİRİŞ

Sağlık için yapılan son yıllardaki çalışmalar giderek artmaktadır ve bu çalışmalar yapılırken yaşam kalitesinin artırılması hedefiyle yeni teknoloji ve tekniklerin kullanıldığı bilinmektedir. Sağlık hizmetlerine yönelik malzeme tasarımları, malzeme bilimi disiplininde umut vadeden konulardan biridir. Zarar gören doku ve organların yerini alan biyomedikal malzemelerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Biyomedikal malzemeler, tıbbi cihazlarda, protezlerde kullanımı için üretilen veya yapay polimerler, seramikler, metaller, inorganikler ve doğal makromoleküller (biyopolimerler) olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vücuttaki herhangi bir kemik işlevini yerine getiremediği durumlarda kemik desteklenmeli veya değiştirilmelidir. Bu tür işlemlere biyomedikal alanda implantasyon denir. Bundan dolayı elastisite modülü kemiğin elastisite modülüne yakın değerli malzemeler tercih edilmektedir. Bu malzemeler kullanılırken zayıf özelliklerini güçlendirmek ya da malzemeye işlevlik kazandırmak için birleştirilmiş maddelerden oluşmaktadır. Kompozit malzeme, iki veya daha fazla farklı malzemedan meydana gelen malzeme sistemidir (Hull ve ark., 1996)

Doğadaki modeller incelenip taklit edilerek yapılan alet, mekanizmalar biyomimetik olarak tanımlanır. Özellikle bilim ve teknoloji alanında geleneksel düşünce yöntemlerine alternatif olması açısından yeni düşünce yöntemleri geliştirme gereksinimi doğayı rehber edinerek yeni malzemelerin geliştirilmesinde biyomimetik yaklaşım büyük önem arz etmektedir. Örneğin seramik, metal ve polimer gibi malzemeler son birkaç on yıldır biyomedikal alanda kullanılmaktadır (Mano, 2012).

Metal ve ametallerin birbirlerine iyonik bağla bağlandığı inorganik malzemelere seramik malzemeler denir (Vlack, 1989). Heimke'ye göre malzeme bilimindeki seramikler tüm metalik olmayan ve inorganik malzemelerden oluşur. İmplantlar için kullanılan seramikler üç tiptir (Heimke, 1986).

- 1) Oksit seramikler
- 2) Cam seramikler ve camlar
- 3) Kalsiyum fosfat seramikleri

Oksit seramiklere örnek olarak  $Al_2O_3$  ve  $ZrO_2$  verilebilir. Bu seramikler mükemmel tribolojik özelliklere sahip olan biyoinert seramiklerdir (Schwartz, 1990). Cam seramikler; implantlar için kullanılan camlar  $SiO_2$  tabanlıdır. Cam seramiklerdeki

prensip, çözünebilir kalsiyum fosfat iyonlarının ‘bioglass’ seramik yapısında birleştirilmesidir (Hench, 1973). Kalsiyum fosfat seramikleri; Hidroksiapatit, oktakalsiyum fosfat ve trikalsiyum fosfat gibi kemik dokusundaki mineral faza benzeyen seramiklere odaklanılır (Heimke, 1986). Bu seramikler biyoaktif seramik olarak adlandırılır. Kalsiyum fosfat seramiklerinin genel bir özelliği, kemiğe doğrudan bağlanma yetenekleridir (Jarcho, 1981). Ca/P molar oranına sahip 0,5-2,0 arasında bilinen 11 iyonik olmayan kalsiyum fosfat vardır. CaP ailesinin en yaygın olarak kullanılanı ise hidroksiapatittir (HA) (Dorozhkin, 2009).

Polimer takviyeli HA kompozitleri biyomedikal uygulamalar için ilginç özellikler sunar. HA’ın varlığı malzemenin biyolojik özelliklerini geliştirirken, polimer kemik doku mühendisliğinde uygulanmasına izin veren geliştirilmiş mekanik özellik sağlar (Roeder, 2008). Yapı iskelesi hazırlığı için kullanılan iki tür polimer vardır; doğal ve yapay polimerler. Doğal polimerler iyi hücre benzerlik gösterirken, yapay polimerler üstün mekanik mukavemet ve ayarlanabilir bozulma oranına katkıda bulunurlar (Paris, 2015). En çok kullanılan doğal polimerler: kitosan (Sultana, 2015; Ghorbani, 2015; Przekora, 2016; Qin, 2016), jelatin (Nair, 2015; Park, 2015), aljinat (Chen, 2010; Ilie, 2016), kollajen (Mou, 2011; Kim, 2015), selüloz (Hutchens, 2006) ve silk fibroin (Ding, 2016)’ dir. Yapay polimerler: poly(vinyl)alcohol (Vazquez, 2015; Anjaneyulu, 2016), poly-2-hydroxyethylmethacrylate, polycaprolactone (Juhasz, 2010), polylactic-co-glycolic acid (PLGA) ve polylactic acid (PLA)’dır. Doğal polimerlerin çoğu yüksek biyoaktivite ve biyouyumluluk sergiler.

HA’ın çözünebilirliği, biyoaktivitesi ve biyolojik tepkisi anyonik ve katyonik katkı ile modifiye edilebilir (Supova, 2015). Bu nedenle, biyoaktivite ve osteokondüktivite kazandırmak ve de mekanik özellikleri geliştirmek amacıyla polimer, seramik kompozit malzemelerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılır (Li, 2005). Biyouyumluluk, toksik olmayan, biyobozunur, antibakteriyel aktivite ve kimyasal direnç gibi uygun özelliklerinden dolayı kitosan ilaç kapsülleme ve doku mühendisliği yapıları gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır (Zhitomirsky, 2007; Albayrak, 2008; Sharma, 2009). Kemik ile yapısal benzerliğinden dolayı kollajen ve HA bazlı kompozit malzemeler son 10 yılda yoğun bir şekilde çalışılmıştır (Andronescu, 2011). Malzemelerin bazı özelliklerini geliştirmek ya da yeni özellikler oluşturmak için ek bir bileşenin ilavesi uygundur (Zhang, 2010; Imanieh, 2013).

Bu çalışmada seramik ve biyopolimerlerin bir araya getirilmesi ile korozyon dayanımı, biyouyumluk gibi özelliklerin iyileştirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Yen ve Ark. (2002), Titanyum üzerine hidroksiapatit (HA) kaplamalarını elektropolama yöntemi ile oda sıcaklığında kaplama yaparak üretmişlerdir. 10 mA/cm<sup>2</sup>'nin üzerindeki akım yoğunluklarında sentezlenen HA kaplamasının 20 N'lik yüksek bir çizilme yüküne (yani 106,3 MPa'lık kesme gerilimi) dayanabildiği sonucuna varmışlardır.

Yamaguchi ve Ark. (2003), Sitrik asit ilavesinin kitosan/hidroksiapatit kompozitlerine etkisini incelemişlerdir. Kitosan/hidroksiapatit (HAp) kompozitleri birlikte çöktürme yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Parçacıklar ve çökeltiler, zeta potansiyelinin sıfır civarında olduğu, ağırlıkça %25'lik bir kitosan içeriğinde maksimum bir boyuta (17 mm) ulaşıldığını gözlemlemişlerdir. Sitrik asit eklendiğinde Kitosan/hidroksiapatit (HAp) kompozitlerinin boyutlarının arttığı gözlemlenmiştir. TEM gözlemlerinden, kitosan moleküllerinin, HAp kristalitleri ile düzenli eliptik parçacıklar oluşturmuştur. Kitosan/HAp kompozitlerinin mekanik özelliklerinin (Basınç mukavemeti ve Young modülü), az miktarda sitrik asit (ağırlıkça %3) ilavesiyle geliştirilmiştir.

Kalyon ve Ark. (2006), Kollajen ve poly (vinil alkol) kompozitlerini üretmişlerdir. Biyokompozitlerin kriyojenik işleminin, biyokompozit numunelerin esnekliğini daha da arttırmıştır. Kollajenin biyokompozite dahil edilmesi ve ardından suyun çıkarılması, 50-500 nm aralığında birbirine bağlı gözeneklerin boyutları ile gözenekli olan nispeten güçlü biyokompozitlerin oluştuğunu gözlemlemişlerdir.

Wan ve Ark. (2006), Hidroksiapatit-bakteriyel selüloz (BC) nanokompozitlerinin sentezi ve karakterizasyonu üzerine çalışma yapmışlardır. HAp çökeltilerinin kalınlığının, ıslatma süresi ile kontrol edilebildiğini, gözenekli HAp-BC nanokompozitlerinin biyomimetik bir süreçle hazırlanabileceği sonucuna varmışlardır. XRD analizinden, BC üzerinde oluşan HAp kristallerinin düşük kristalliklere sahip olduğunu ve kristalit boyutlarının nano ölçekte olduğunu gözlemlemişlerdir. FTIR sonuçlarından, oluşan HAp kristallerinin doğal kemik apatitlerine benzeyen belirli bir karbonat içerdiğini açıklamışlardır.

Zhitomirsky ve Ark. (2007), 316L paslanmaz çelik altlık üzerine hidroksiapatit-kitosan kompozit kaplamalarını katodik elektroforetik depolama yöntemi ile üretmişlerdir. Yöntem ile, 60 µm'ye kadar kalınlıklarda yapışkan ve üniform kaplamalar

oluşmuştur. X-ışını çalışmaları, c-eksenleri altlık yüzeyine paralel olan kompozit kaplamalarda HA nanoparçacıklarının tercih edilen bir yönelimini ortaya çıkarmıştır. Elektrokimyasal araştırmalar, elde edilen kaplamaların 316L paslanmaz çelik alt tabakaların korozyona karşı korumasını sağladığını göstermiştir.

Grandfield ve Zhitomirsky (2008), Nanokompozit-silika-kitosan kaplamalarını elektroforetik depolama yöntemi ile üretmişlerdir. HA-silika-kitosan kaplamaları silika ve HA'in birlikte depolanmasıyla üretilmiştir. Depolama verimi çeşitli depolama sürelerinde sabit bir voltaj modunda çalışılmıştır. Metot, 100 µm ye kadar farklı kalınlıkta kaplamaların oluşumunu sağlamıştır. Depolama kompozisyonu, mikroyapı ve gözenekliliğin, süspansiyonlardaki HA ve silika konsantrasyonu çeşitliliği ile değiştirilebileceğini vurgulamışlardır.

Huang ve Ark. (2008), In-vivo uygulamalar için titanyum substrat üzerine elektrodepolanmış hidroksiapatit kaplamalarını hazırlamışlardır. Hidroksiapatit kaplamaların 50 µm kalınlığa ve 38 MPa bağlanma mukavemetine erişmiştir. İn vivo implant deneyi, HA kaplı Ti implant malzemelerinin çok az reaksiyona sahip olduğunu gösterdi, bu da HA kaplı Ti'nin iyi bir biyouyumluluğa sahip olduğunu göstermiştir.

Lin ve Ark. (2010), Seyreltik çözelti içinde CoNiCrMo substrat üzerine elektrodepolama yöntemi ile hidroksiapatit kaplamalarını üretmişlerdir. Kaplama morfolojisi ve birleşimi üzerine depolama voltajının etkisini incelemişlerdir. Uygulanan voltaj -1,4 V'tan (Ag/AgCl) daha yüksek olduğunda, biriken kaplamalar HA'dan oluşmuştur. Altıgen prizma kristalleri ile ideal HA kaplaması -1.8 V'ta elde edilebilmiştir. Elektrodepozisyon sırasında pH'ın kristalizasyon süreci üzerindeki rolü de incelenmiştir. Yığın çözeltinin pH değeri -1.8 V elektrodepolama işleminden sonra keskin bir şekilde artarak değiştiği gözlemlenmiştir. Artan yerel pH'ın, katot civarında doygunluğu elektrolitten doğrudan çökelmeye neden olacak kadar yüksek hale getirdiğini gösterdi. Bu sonuçlara göre, elektrodepozisyon sırasında lokal pH değeri daha baskın olmuştur.

Luo ve Ark. (2011), Etkili bir elektrokimyasal destekli biriktirme ön işlemi (EACD) kullanarak CoCrMo implant üzerinde hidroksiapatit kaplamalarını hazırlamışlardır. EACD ön işlemi, CoCrMo yüzeyinde yaklaşık 200 nm kalınlığında ince bir film oluşturulmuştur. Kaplamanın altlığa güçlü mekanik bağlanması gerçekleşmiştir.

Jahanshahi ve Ark. (2012), Çeşitli hidroksiapatit/kitosan oranlarına sahip nanokristal kompozitler, in situ hibridizasyon yöntemi ile başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir. Kitosan, hidroksiapatitle güçlü bir adsorpsiyon etkileşimi göstermiştir. Kompozit numuneler, birçok HA nanokristalinin kitosan molekülleri boyunca hizalandığı 40-100 nm civarında homojen birleşmelerden oluşmuştur.

Sowjanya ve Ark. (2013), Kitosan (CS), aljinat (Alg) ve nano-silikayı ( $nSiO_2$ ) harmanlayarak ve ardından dondurarak kurutma yöntemiyle biyokompozit yapı iskeleleri üretmişlerdir. Şişme, biyobozunma, biyomineralizasyon, protein adsorpsiyonu ve sitotoksisite gibi in vitro çalışmalar yapılmıştır. Yapı iskelelerinde  $nSiO_2$ 'nin varlığı, artan protein adsorpsiyonunu ve kontrollü şişme kabiliyetini kolaylaştırmıştır. Yapılar biyolojik olarak parçalanabilir olup  $nSiO_2$ 'nin eklenmesi ile bu yapılar üzerinde apatit birikimini iyileştirmiştir.

Zhao ve Ark. (2014), Yüksek basınç dayanımlı nano hidroksiapatit/kitosan ( $nHA/CS$ ) kompozitlerini üreaz katalizli yöntem (UCM) ile ılıman koşullar altında hazırlamışlardır. Bu sentetik yöntemin bir başka çekici özelliği, kompozit malzemelerin mekanik özelliklerini önemli ölçüde iyileştirmesi olmuştur. Kompozitlerdeki nano-HA kristallerinin şekil, boyut ve kristallik indeksinin doğal kemiğine benzer olduğu sonucuna varmışlardır.

Wenpo ve Ark. (2015), Bir tür bitki polisakaridi olan pektini kollajen-HA kompozit sistemi içerisinde üretmişlerdir. Kompozit malzemelerdeki inorganik maddenin nispeten düşük kristallikte HA olduğunu göstermektedir. Mekanik özellikler, su emilimi, enzim bozunması ve sitotoksisite yeni kompozit için kemik değiştirmede kullanım potansiyeli olduğunu açıklamışlardır.

Shojaee ve Afshar (2015), HA ve  $HA/ZrO_2$  kompozit kaplamalarını farklı konsantrasyonlarda  $ZrO_2$  partikülleri içeren çözeltilerde 316L paslanmaz çelik altlık üzerinde başarıyla elektrodepolamışlardır.  $HA/ZrO_2$  kompozit kaplamalar, daha yüksek kristallığe ve mikroyapıda daha az gözenekliliğe sahip olması nedeniyle, saf HA'ten daha iyi elektrokimyasal davranış ve daha yüksek bağlanma kuvveti gösterdiğini gözlemlemişlerdir.  $ZrO_2$ 'in fonksiyonunun, mikroyapıdaki  $ZrO_2$  dağılımının uniformluluğuna ve içeriğine büyük ölçüde bağlı olduğunu belirtmişlerdir. En az korozyon oranı ve bağlanma kuvveti 10 g/L  $ZrO_2$  konsantrasyonunda elde edildi. Kompozit kaplamanın korozyon direnci 30 kat arttı ve kaplama ile altlık arasındaki

bağlanma kuvveti saf HA'da 11.6 MPa'dan kompozit kaplamalarda 20.8 MPa'a arttığını analiz sonuçlarından elde etmişlerdir.

Teng ve Ark. (2016), İyi bir küresel forma ve yüksek bir dispersiteye sahip kollajen/kitosan/hidroksiapatit (COL/CS/HA) kompozit mikroküreler, yerinde sentez yöntemini kullanarak üretmişlerdir. Kompozit mikro kürelerin morfolojisi HA içeriğine bağlı olduğunu ve ağırlıkça %40 HA içeren kompozit mikro küreler, tercih edilen bir morfoloji ve dağılım sergilemiştir. COL/CS/HA kompozit mikroküreler, geleneksel COL/HA kompozitlerine kıyasla kemik dokusu rejenerasyonu ve ilaç dağıtımında gelişmiş klinik performanslar sağlayabileceğini bildirmişlerdir.

Park ve Ark. (2016), Hidroksiapatite (HAP), bir etanol süspansiyonunda Ti substratları üzerinde katodik elektroforetik biriktirme ile imal edilen üç bileşenli bir kompozit kaplama üretmek için grafen (Gr) ve doğal polimer olan kitosan (CS) eklemişlerdir. HAP/CS/Gr kaplamalar, HAP/CS kaplamalara göre daha fazla termal kararlılık ve daha kompakt ve daha az mikro çatlak içeren düzgün bir yüzey sergilemiştir. HAP/CS/Gr kaplamanın, yüzeyindeki biyomimetik karbonat HAP tabakası nedeniyle SBF'de en yüksek korozyon direnci ve en düşük korozyon oranı bulunmuştur.

Göncü ve Ark. (2017), Ticari saf titanyum numunelerini elektroforetik depolama yöntemi (EPD) ile nano-HA nano hegzagonal bor nitrür (hBN) ile kaplamışlardır. Nano HA- nano hBN EPD ile uniform çatlaksız kaplama Ti yüzeyinde başarılı bir şekilde depolanmıştır. HA'e hBN'ün eklenmesi HA'in morfolojisinde değişiklik göstermeyip hBN gözenekli yapı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu nanoyapılı yüzeylerin, hücrelerin çoğalması için uygun ve biyoaktif malzemeler için yüksek potansiyele sahip olması beklendiğini vurgulamışlardır.

Fathyunes ve Allafi (2017), Grafen oksit (GO) ile güçlendirilmiş HA kaplama, gevrekliği ile ilgili kısıtlamalardan kurtulmak için geliştirmişlerdir. Bu çalışmanın, titanyumun anodize ısı işlem uygulanmış yüzeyinde GO-HA kaplamasını üretmek için ultrason destekli puls elektrodepolamanın ümit verici bir yöntem olduğunu gözlemlemişlerdir. Nanoçentik test sonuçları, ultrason destekli yöntemle hazırlanan GO-HA kaplaması için en yüksek nano sertlik (3.08 GPa) ve elastik modül (41.26 GPa) göstermiştir. Anotlama/ısı işlem ve kaplamadaki GO tabakalarının birleşmesi titanyumun korozyon korumasında önemli bir gelişme göstermiştir.

Tozar ve Karahan (2018), Elektroforetik olarak depolanan HA/kitosan biyokompozit kaplamaların korozyon koruması, mekanik ve tribolojik özellikleri üzerine tek ve birleşik kollajen ve hekzagonal bor nitrür (hBN) takviyelerinin etkilerini araştırmışlardır. Hem kollajen hem de hBN'ün tek başına takviyesi, HA/kitosan biyokompozit kaplamaların korozyon koruması, mekanik ve tribolojik özellikleri üzerinde olumlu etki gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Bu iki takviye malzemelerinin birleşik kullanımının, sinerjik etki sayesinde kaplamanın fiziksel özellikleri üzerinde çok daha olumlu bir etkiye sahip olduğunu açıklamışlardır.

Selvamurugan ve Ark. (2018), Kemik doku mühendisliği (BTE) uygulamaları için mikroRNA (miRNA) ile birlikte kitosan (CS), nano-hidroksiapatit (nHAp) ve nano zirkonyumdioksit ( $nZrO_2$ ) içeren biyokompozit yapı iskelelerini sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. Hazırlanan CS/nHAp/nZrO<sub>2</sub> biyokompozit yapı iskeleleri osteoindüktif özellik göstermiş ve yapı iskelelerine miR-590-5p gibi biyoaktif moleküllerin eklenmesi osteoblast farklılaşmasını daha da arttırmıştır.

Kaviani ve Ark. (2019), Kitosan/kollajen ve kitosan/kollajen/nanohidroksiapatit (nHAP) hidrojel nanokompozitleri, Basra Körfezi karides atıklarından doğal olarak ekstrakte edilmiş kitosan ve sıçan kuyruk tendonu kolajeni kullanarak hazırlamışlardır. Nanokompozit hidrojelleri hazırlamak için dondurarak jelleştirme yöntemi kullanılmıştır. Termal analiz, hazırlanan tüm hidrojellerin 90 °C' ye kadar oldukça kararlı olduğu ayrıca, kitosan-kollajen karışımının homojen olduğu ve nHAP nanoparçacıklarının ikili matriste iyi dağıldığı yorumunu yapmışlardır.

Zheng ve Ark. (2019), Biyomimetik hidroksiapatit/jelatin-kitosan çekirdek-kabuk nanolif kompozit yapıları elektrospin yöntemi ile, doğal kemiğin hem spesifik yapısını hem de kimyasal bileşimini taklit edecek şekilde üretmişlerdir. Kitosanın katyonik yapısından dolayı yüzeyde kitosan ve iç kısımda jelatin bulunması hücre tutunmasını ve çoğalmasını oldukça kolaylaştırmıştır.

Venkatasubbu ve Ark. (2020), Potansiyel ortopedik uygulama için Kitosan/Polivinil Alkol/Grafen Oksit (GO)/Hidroksiapatit/Altın filmler üretmişlerdir. Basit hidrotermal yöntemle Grafen Oksit/Hidroksiapatit/Altın nanokompozit (GO/HAP/Au) sentezlemişler ve jel döküm yöntemi kullanılarak GO/HAP/Au nanokompozit katkılı polimerik film üretmişlerdir. TEM ve SEM sonuçlarından, nanoçubuk benzeri HAP ve Au NP'lerin GO yüzeylerinde düzgün bir şekilde

dağıldığını gözlemlemişlerdir. Elde edilen filmlerin, iyi bir kimyasal kararlılık ve daha yüksek mekanik özellik sergilediği, enfeksiyona neden olan patojenlere karşı iyi antibakteriyel özelliğe sahip olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Venkatachalam ve Ark. (2020), Doku mühendisliği uygulamaları için Biyomimetik TiO<sub>2</sub>-Kitosan/Sodyum Aljinat nanokompozit çalışmışlardır. Yapay kemik dokusu mühendisliği ile ilişkili riskin üstesinden gelmek için güçlü metal oksit bazlı biyomimetik nanokompozitlerin sentezlenmesini amaçlamışlardır. Yüksek saflıkta TiO<sub>2</sub> nanoparçacıklarını hidrotermal yolla sentezlemişlerdir. Kitosan ve Sodyum Aljinat arasındaki polielektrolit kompleksi, TiO<sub>2</sub> nanoparçacıkları ile tek başına kullanıldığında üstün fiziko-kimyasal özellikler sağlamıştır. TiO<sub>2</sub> Kitosan-Sodyum Aljinat kompozitler, hücre bağlanması ve büyümesi için uygun olan daha iyi protein emme kabiliyeti sergilemiştir.

Singh ve Ark. (2020), Hidroksiapatit-kitosan-zirkonyum dioksit kompozitlerini sıkıştırma yöntemiyle üretmişlerdir. HA-CTS-ZrO<sub>2</sub> bileşimi değiştirilerek kompozitler (S1, S2, S3, S4, S5) hazırlanmıştır. Numunelerde apatit tabakasının ve gözenekli yapının olduğu gözlemlendi ve bu durum SEM analizi kullanılarak da doğrulanmıştır. Numunelerin ağırlık artışları 7, 14 ve 21 gün aralıklarla ölçülmüştür. Bulgular, S3 numunesinin diğer numuneler arasında daha iyi biyoaktiviteye ve ağırlık artışına sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Prokhorov ve Ark. (2021), Kitosan-hidroksiapatit çok duvarlı karbon nanotüplerin (CS-HAp-MWCNT) filmlerinin yapısını, mekanik ve elektriksel özelliklerini geniş bir konsantrasyon aralığında ve bunların insan osteoblastlarıyla biyouyumluluğunu araştırmışlardır. Dolgu maddesi konsantrasyonunun geniş bir aralıkta araştırılması, literatürde bildirilen nanokompozitlerle karşılaştırıldığında üstün mekanik özelliklere sahip esnek filmler (ağırlıkça %5 HAp NP'ler ve ağırlıkça %0.5 MWCNT içeren CS matrisi) tasarlanmasına olanak sağladığını belirtmişlerdir. Dolgu maddesinin mekanik özelliklerinin, doğal kemiklerin mekanik özellikleri ile uyumlu olduğunu gözlemlemişlerdir. Üretilen nanokompozitlerin iletkenliği kemiğin iletkenliği ile karşılaştırılabilir ve insan osteoblastları ile hücre yaşayabilirliği göstermiştir.

Liu ve Ark. (2021), Kemik rejenerasyonu için kitin-hidroksiapatit-kollajen kompozit yapı iskelelerini incelemişlerdir. Kitin-hidroksiapatit (HAp)-kollajen kompozit yapı iskeleleri (CHCS), çapraz bağlama maddesi olarak epiklorohidrin (ECH)

ile hazırlamışlardır. Biyouyumluluk, kitin ve kollajene atfedilirken, kemik iletkenliğine sahip hidroksiapatit nedeniyle sıkıştırma kuvveti arttırıldı ve osteojenik farklılaşma desteklendi. İn vivo tibial onarım deneyinde, kemik onarımını hızlandırma etkisi ile CHCS grubunda belirgin kemik rejenerasyonu meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Lin ve Ark. (2021), Doğal kemiğin bileşenini ve mikro yapısını taklit etmek için polimerler (doğal ve sentetik) ve nano-hidroksiapatit (nHAp) gözenekli bir kompozit yapı iskelesi oluşturmak üzere imal etmişlerdir. İlk olarak, Jel, CS ve PVA'nın dahil edilmesiyle organik hücre dışı matrisini simüle etmişlerdir. Ardından, kemik dokusu mühendisliği için yapı iskelelerinin üretimi için nHAp üretmişlerdir. GCP yapı iskeleleri ayarlanabilir gözenek boyutu, gözeneklilik, şişme, bozulma ve mekanik dayanıklılık gösterdi. GCPH yapı iskeleleri, geliştirilmiş mekanik özellikler, sıçan BMSC'lerinin çoğalmasında ve yapışmasının artması ve mükemmel osteojenik potansiyel göstermiştir.

Xing ve Ark. (2021), Kemik iskele malzemelerinin yapısal özelliklerini ve bunların in vivo kemik onarımı üzerindeki etkilerini incelemiştir. Kitin-hidroksiapatit (HAP)-kollajen kompozit yapı iskeleleri (CHCS), çapraz bağlama maddesi olarak epiklorohidrin (ECH) kullanılarak hazırlanmıştır. Sonuçlar, HAP'ın yalnızca CHCS'nin basınç dayanımını arttırmakla kalmayıp aynı zamanda kemik iletkenliği nedeniyle kalsiyum nodüllerinin oluşumunu da desteklediğini göstermiştir. X-ışını görüntüleri ayrıca CHCS transplantasyonunun kemik onarımını hızlandığını gösterdi. Bu nedenle CHC'lerin kemik rejenerasyonunda muazzam bir potansiyeli olduğunu vurgulamışlardır.

Topuz ve Ark. (2021), Hidroksiapatit-zirkonya (HA-ZrO<sub>2</sub>) ile güçlendirilmiş titanyum (Ti) bazlı kompozit iskeleleri, toz metalurjisi ve atmosfer kontrollü sinterleme işlemleriyle başarıyla üretmişlerdir. Yapıların elektrokimyasal korozyon davranışları, simüle edilmiş vücut sıvılarında (SBF) 37 ± 1 °C'de potansiyodinamik tarama (PDS) ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. Tüm iskelelerin istenilen boyutlarda makro gözeneklerin yanı sıra değişen oranlarda mikro gözenekler de içermesi nedeniyle çift modlu gözenekli bir yapıya sahip olduğunu gözlemlemiştir. Basma testlerinde en yüksek dayanıma 37,98 MPa ile %40 gözenekli Ti sahip olurken, ilginç bir şekilde en düşük dayanım ise 3,80 MPa ile %60 gözenekliliğe sahip Ti/HA-ZrO<sub>2</sub> iskelesinde

görülmüştür. İn-vitro ortamda iskelelerin korozyon direnci HA takviyesiyle azalırken, HA'ya ZrO<sub>2</sub> katkısıyla artmıştır.

Deen ve Ark. (2022), Elektroforetik yöntem kullanılarak ortopedik implantlar için bakır katkılı fosfat camlarla kollajen/kitosan filmleri incelemiştir. Kollajen ve kitosan (CTS) kullanımı, standart ortam sıcaklığı ve basıncında (1 kPa, 25°C) fosfat cam (PG) partiküllerinin birlikte birikmesine izin verir ve kollajenin eklenmesi, PG'nin çözelti içinde sterik stabilizasyonuna yol açtığı bilinmektedir. PG çözeltisindeki kollajen konsantrasyonunun artırılması, daha yüksek bir birikim verimi sağlarken, saf kollajen solüsyonları, katotta hidrojen gazı oluşumuna neden olduğunu gözlemlemiştir. Doğal kemik dokusunu taklit edebilen polimer-PG kaplamaları biriktirme yeteneği, konakçı tarafından reddedilme riski daha düşük olan ve yüksek biyoaktivite sergileyen özel biyolojik özelliklere sahip ortopedik implantlar üretme potansiyeline izin verdiği şeklinde yorum yapmışlardır.

Elabbasy ve Ark. (2022), Tıbbi uygulamalar için bor oksit ve grafen oksit ile modifiye edilmiş hidroksiapatit çalışmışlardır. Belirgin bir şekilde, HAP ve GO nano tabakalarına B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> eklenmesi, HAP/B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/GO'nun morfolojik özelliklerini değiştirmiştir ve pürüzlülük parametrelerini arttırmıştır. Ayrıca HAP/B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/GO gelişmiş gözeneklilik, hücre canlılığı ve biyolojik olarak parçalanabilirlik göstermiştir. Bu nedenle, HAP/B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/GO nanokompozitinin farklı tarama ve analizlerle incelenmesi onun gözenekli entegre yapısını ortaya çıkarıp ve mükemmel bir antibakteriyel özellik göstermiştir, böylece HAP/B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/GO kompoziti umut verici bir biyomateryal olarak önerilebileceğini bildirmişlerdir.

Monte ve Ark. (2022), Mg(II) katkılı hidroksiapatit biyokompozitleri incelemiştir. Mg<sup>2+</sup> iyonlarının ve aljinatın HAp'a dahil edilmesi biyoaktivitesini arttırmıştır. Bu bağlamda çalışmanın, kemik dokusu uygulamalarına aday kalsiyum polifosfat (CPP), aljinat ve magnezyum bazlı kompozit malzemelerin düşük sıcaklıkta basit ve pratik bir yöntem kullanılarak geliştirilmesinin mümkün olduğunu belirtmişlerdir. Kompozitlerin hazırlanması, CPP'nin önceden çözündürülmüş aljinat içeren sulu bir ortamda çökeltilmesi ve ardından Mg<sup>2+</sup> eklenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Ca + Mg/P oranı için gözlemlenen değerlerin, kemik dokusu mühendisliği için yeterli bir oran olduğunu açıklamışlardır.

Murugesan ve Ark. (2022), Biyomedikal uygulamalar için stronsiyum katkılı kitosan-hidroksiapatit çalışmışlardır. Bu çalışmada, SrHA-CS gibi gözenekli yapı malzemesinin hazırlanması için stronsiyum ( $Sr^{2+}$ ) ve kitosan (CS) kullanılarak hidroksiapatit hazırlanması amaçlanmıştır. Üretilen SrHA-CS malzemesinin diğer sentetik nano malzemelerle karşılaştırıldığında biyolojik aktiviteler de dahil olmak üzere mekanik ve fonksiyonel özelliklere sahip olduğu sonucunu bulmuşlardır. Bu nedenle sentezlenen SrHA-CS malzemesinin, insan kemiği rejeneratif uygulamaları için umut verici, uygun maliyetli bir nano malzeme olarak düşünülebileceğini vurgulamışlardır.

Khanmohammadi ve Ark. (2022), Elektroforetik biriktirme yoluyla vankomisin yüklü mezogözenekli biyocam/hidroksiapatit/kitosan kaplamalarını incelemişlerdir. Mezogözenekli biyocam parçacıklarını yüklemek için 1, 5, 15, 25 ve 50 mg/ml'lik farklı başlangıç vankomisin konsantrasyonları arasında, maksimum yükleme verimliliği ve ilaç içeriği (%95) 25 mg/ml'de elde edildiğini gözlemlemişlerdir. Kaplamaların kalitesine bağlı olarak, başlangıç konsantrasyonları 1, 5 ve 15 mg/ml ilaç olan biyocam, daha ileri araştırmalar için optimal numuneler olarak seçilmiştir. Biyocam ve hidroksiapatitin sinerjistik etkisi, ağırlıkça %20 ve %50 MBG içeren kompozisyonun daha hızlı biyoaktivite tepkisine sahip olmasına neden olmuştur. Elde edilen sonuçlara göre, vankomisin yüklü kaplamanın enfeksiyonu önlemek için kabul edilebilir antibakteriyel gücünü göstermiştir.

Shelly ve Ark. (2022), Farklı konsantrasyonda hidroksiapatit içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE)-kitosan-hidroksiapatit hibrit kompozit serisini hazırlamışlardır. Hazırlanan kompozitlerin mikroyapısal ve mekanik karakterizasyonlarını incelemişlerdir. Hazırlanan kompozitlerde kitosan ve hidroksiapatit ile birlikte mikro gözeneklerin varlığı hücre büyümesini desteklemiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak biyomedikal implantlarda potansiyele sahip gelişmiş bir hibrit biyokompozit malzemenin geliştirilmesinin mümkün olduğunu açıklamışlardır.

Ferreira ve Ark. (2022), Sol-jel yöntemiyle hidroksiapatit elde edilmiş ve sırasıyla 95/5, 90/10, 85/15 ve 80/20 ağırlık oranlarında zirkonya/hidroksiapatit kompozitlerini (YSZ/HAp) üretmişlerdir. Kompozitlerin XRD modelleri, zirkonya fazının ana yoğunluğunu ve hidroksiapatit fazının daha düşük yoğunluğunu göstermiştir. Yoğun kompozit malzemeler, YSZ/HAp 85/15 numunesinin daha düşük görünür gözenekliliğe

(%0,60) ve su emmeye (%0,10) sahip olduğu Arşimed prensibi yoluyla doğrulanmıştır. Vickers mikrosertliği, kompozit malzeme sertliğinin hidroksiapatit artışıyla birlikte 1367,43 ile 711,37 HV arasında değişmiştir. İncelenen kompozitler arasında YSZ/HAp 85/15 ve YSZ/HAp 80/20 numuneleri sırasıyla 9,2 ve 9,3 MPa m<sup>1/2</sup> kırılma tokluğuyla en iyi mekanik davranışı sergileyen kompozisyonlardır.

Yadav ve Meena (2022), Mikro-alüminyum oksit ve titanyum oksit içindeki nano-hidroksiapatitin dental reçine kompozit serisinin (DHA ve DHT) fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Her seri için, nano-hidroksiapatitin ağırlık yüzdelerinin (ağırlıkça %0, 2, 4, 6 ve 8) birleştirilmesiyle beş ayrı formülasyon oluşturmuşlardır. Her diğ formülasyonu için alüminyum oksit ve titanyum oksit miktarı sabit tutulmuştur (ağırlıkça %20). Hibrit Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-nHA dental kompozitlerin DOC'si %77, 72, 66, 64 ve 61 iken hibrit TiO<sub>2</sub>-nHA dental restoratif kompozitler için %74, 70, 63, 61 ve 60 idi. En yüksek su emilimi DHT8'de (28,83 µg/mm<sup>3</sup>) bulundu. Daha yüksek basınç dayanımı (201 MPa), bükülme dayanımı (92 MPa) ve Vickers sertliği (45 Hv) DHA8 dental kompozitte bulunmuştur. DHA'da DHT dental kompozitlere göre daha üstün sonuçlar gözlenmiştir.

Kok ve Ark. (2022), Kalsiyum sülfat/hidroksiapatit (CaS/HA) biyomateryallerinin çeşitli ortopedik uygulamalarda kullanılmasını araştırmışlardır. Çalışmanın amacı CaS/HA ile güçlendirmenin kemiğin kırılma davranışını değiştirip değiştirmediğini ve nasıl değiştirdiğini belirlemektir. Bunların arasında, kompozit numuneler oluşturmak için beş silindire CaS/HA enjekte edilirken diğerleri sağlam tutulmuştur. CaS/HA tek başına en yüksek tepe kuvvetini ve sertliği ve kırılma anında en düşük gerilimi göstermiştir. Tüm kompozit numunelerin, saf kemik numunelerinden daha yüksek bir tepe kuvvetine ve kompozit numunelerin, saf CaS/HA numunesinden daha yüksek tokluğa sahip olduğunu bulmuşlardır.

Chen ve Ark. (2023), Titanyum/hidroksiapatit destekli biyomimetik aljinat-kitosan-jelatin kompozit hidrojellerin kimyasal karakterizasyonu ve biyolojik özelliklerini incelemişlerdir. Deneysel sonuçlar, elde edilen Alg/TiO<sub>2</sub>/HAP-CS-GT kompozit hidrojellerin %86,90 – %77,62 aralığında gözenekliliğe ve 210 µm ila 90 µm arasında değişen gözenek boyutuna sahip iyi bir 3D morfoloji sergilemiştir. Ayrıca, Alg/TiO<sub>2</sub>/HAP-CS-GT kompozit hidrojellerin basınç dayanımı ve modülü, TiO<sub>2</sub>

nanopartikül içeriğinin artmasıyla önemli ölçüde iyileşmiş ve sırasıyla  $0,329 \pm 0,012$  MPa ve  $0,558 \pm 0,035$  MPa'ya ulaşmıştır.

Galotta ve Ark. (2023), Kemik dokusu mühendisliği için midye kabuğundan türetilen hidroksiapatit ve hidroksiapatit/kitosan kompozitlerini incelemişlerdir. Sentezlenen hidroksiapatit ve hidroksiapatit/kitosan kompozit tozlar, oda sıcaklığında 1 GPa basınç altında 10 dakika boyunca soğuk sinterlenmiştir. Malzemeler ~%90 bağıl yoğunluğa kadar konsolide edilip ve mekanik olarak karakterize edilmiştir. Polimer içeriğinin ağırlıkça %10'a kadar arttırılmasıyla, sinterlenmiş peletlerin bükülme mukavemeti ~45 MPa'dan ~57 MPa'a çıkarken sertlik ~1,1 GPa'dan ~0,8 GPa'a düşmüştür. Ayrıca hidroksiapatit/kitosan kompozitlerinin biyoaktif olduğu kanıtlanmıştır, bu da onların kemik dokusu mühendisliği uygulamalarında potansiyel kullanımlarının uygun olduğu sonucuna varmışlardır.

Minhas ve Ark. (2023), 316L paslanmaz çelik üzerine kitosan/jelatin/hidroksiapatit kaplamanın elektroforetik biriktirilmesi üzerine elektrokimyasal ve in vitro çalışmışlardır. Sonuçlar, korozyon direncinin (simüle edilmiş vücut sıvısında (SBF) yürütülen) esas olarak kitosan/jelatin matrisine gömülü HA parçacıkları tarafından katkıda bulunduğunu göstermiştir. Kitosan/jelatin/HA, SBF'ye daldırıldığında apatit kristalleri gelişmiş ve böylece kaplamanın biyoaktif doğası doğrulanmıştır.

Abdian ve Ark. (2023), İlaç dağıtım uygulamaları için mezogözenekli SiO<sub>2</sub>-HA içeren kitosan/hidroksiapatit yapı iskelelerini incelemişlerdir. İskeleleri hazırlamak için farklı miktarlarda kitosan (CS) (ağırlıkça %1-3) ve HA (ağırlıkça %1-4) kullanılmıştır ve bunların morfolojileri FESEM ile gözlemlenmiştir. Görüntüler, iskelelerin büyük boyutlu gözeneklere sahip olduğunu ve iskelelere ağırlıkça %2 mezogözenekli SiO<sub>2</sub>-HA parçacıklarının eklenmesinin gözenekli doğalarını iyileştirdiğini göstermiştir. Basınç dayanımı, CS'ye hidroksiapatit eklendiğinde 18,76 MPa'a ve iskelelere mezogözenekli parçacıklar eklendiğinde 23,9 MPa'a ulaştığını gözlemlemişlerdir. Tüm testlerin, CS/HA iskelelerine mezogözenekli SiO<sub>2</sub>-HA eklenmesinin hem mekanik hem de biyolojik performanslarını arttırmıştır.

Tian ve Ark. (2023), Magnezyum alaşımları üzerine antibakteriyel ve biyoaktif kompozit kaplamalar olarak tetrasiklin (TCH) yüklü biyoaktif cam(BGs)/kitosan (CS) çalışmışlardır. Elektrokimyasal test, CS-BGs-1.0 TCH kaplamanın korozyon akım

yoğunluğunun, kaplamasız AZ31B'ninkinden 2 kat daha düşük olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak hazırlanan kaplamanın daha iyi korozyon direncine, antibakteriyel ve biyolojik aktiviteye sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu kaplamaların, tıbbi cihazların ve kemik implant malzemelerinin uygulanmasında iyi bir potansiyele sahip olduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Demirel ve Ark. (2023), Gözenekli kitosan/karbon nanotüp biyokompozit kaplamalarını incelemişlerdir. Biyopolimer kitosan matrisinde karbon nanotüp fiberlerin ve gözenek dağılımlarının homojen bir şekilde dağılmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Kitosan matris kaplamaya karbon nanotüplerin eklenmesiyle sertlik ve elastik modül sırasıyla %55 ve %80 artmıştır. Kitosan/karbon nanotüp kompozit kaplamanın elastik modülünün (12 GPa) kortikal kemiğinkiyle uyumlu çıkmıştır. Kitosan/karbon nanotüp kaplamanın yüzey pürüzlülüğü 1 ila 6 µm ile 6–16 µm arasında gözenekli bir yapı oluşturmuştur.

Gomes ve Ark. (2023), Doku mühendisliğinde kullanılmak üzere hidroksiapatit (HAp)/biyoaktif cam (BG)/kollajen yapı iskelelerini incelemişlerdir. BG/HAp karışımlarının 600°C ile 800°C arasındaki sıcaklıklarda ısıtılmasının, literatürde gözden kaçırılan bir husus olduğunu belirtmişlerdir. Bu değişiklikleri inceleyerek hazırlanan kompozitin özellikleri ve davranışları hakkında değerli bilgiler elde etmişlerdir. Optimize edilmiş bileşimin (75 HAp/25 BG) ve ısıtılma sıcaklığını (800°C) olarak analiz etmişlerdir.

Ramanathan ve Ark. (2023), Kemik dokusu mühendisliği için yüksek derecede birbirine bağlı 3 boyutlu hibrit matris olarak biyomimetik selüloz/kollajen/ipek fibroin çalışmışlardır. Bu çalışmada mikrokristalin selüloz (CEL) ve kollajen (COL) ile ipek fibroin (SF) proteini gözenekli bir hibrit matris (CEL-COL-SF) halinde üretilmiştir. Üretilen 3D hibrit matris, mükemmel oksijen geçirgenliği ile hücre yapışmasına, çoğalmasına, göçüne ve mineral birikmesine yardımcı olan birbirine bağlı gözenekli mimariye sahip olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, hibrit matrisin kemik dokusu mühendisliğinde umut verici bir kemik yapısı olduğu şeklindedir.

Kesari ve Ark. (2023), Hidroksiapatit (HAp) ve indirgenmiş grafen oksit (rGO) kompozit nanopartiküllerinin (NP'ler) mekanik özelliklerini geliştirmek için başarılı bir girişimde bulunmuşlar. Mekanik özellikleri iyileştirmek için çeşitli oranlarda HAp ve rGO sentezlemişler. HAp NP'lerin fizikokimyasal karakterizasyonu, kristal boyutu ve

kristallik yüzdesinin  $42.49 \pm 1.2$  nm ve kalsinasyon sonrası %44 olarak hesaplandığını ortaya çıkardı. Ayrıca rGO-HA kompozitlerini bilyeli öğütme yöntemi ile hazırlamışlar ve farklı rGO oranlarına sahip (ağırlıkça %10, 20, 30, 40, 50) pelet şeklinde elde etmişler. Kalsine HAp (cHAp) ile karşılaştırıldığında, varyantların gücü artan rGO konsantrasyonuyla önemli ölçüde artmıştır.

Yiğit (2023), Enfeksiyon ve biyouyumluluk süreçlerini iyileştirmek amacıyla diş ve tıbbi implantlarda iskele kompoziti veya yüzey kaplaması olarak kullanılabilen ana kitosan matrisinde Nano-HAp ve ZnO içeren parçacıklarını geliştirmiştir. Kitosan/HAp-ZnO biyopolimeri ilave edildikten sonra glutaraldehit kullanılarak basit ve pratik bir şekilde çapraz bağlı üçlü emici kompozit sistem üretilmiştir. Çapraz bağlanma reaksiyonu sonucunda kompozitin daha kompakt bir yapı sergilemiştir. Çalışmanın temel amacı biyolojik olarak parçalanabilen kitosan polimerinin ZnO ve HAp yapısına sahip kompozitler oluşturma yeteneğini gözlemlemek ve çapraz bağlanma reaksiyonuyla meydana gelen değişiklikleri incelemek olduğunu vurgulamış ve sonuç olarak üç bileşenin birbirleri arasında iyi dağıldığı, aralarında molekül içi ve moleküller arası bağların oluştuğu gözlenmiştir.

Fatimah ve Ark. (2023), Farklı Ti katkısı ile titanyum/hidroksiapatit (Ti/HA) nanokompozitinin hidrotermal sentezini araştırmışlardır. Sentezi, CaO, amonyum dihidrojen fosfat ve titanyum oksit klorür öncüsü ile kalıplama maddesi olarak ilave setil trimetil amonyum klorür kullanılarak birlikte çökeltme yöntemi ve ardından 150 °C'de hidrotermal işleme gerçekleştirmişlerdir. Ti/HA'nın fizikokimyasal karakterinin, antibakteriyel aktivitenin yanı sıra fotokatalizör olmak için mükemmel özellikler sergilemiştir. Ayrıca sitotoksikite testi ile malzemenin biyomimetik bir malzeme olma potansiyelini ortaya çıkarmıştır.

Akram ve Ark. (2023), Biyolojik olarak parçalanabilen, kemikle uyumlu malzemeler olarak ümit verici olduğundan, hidroksiapatit (HA) nano tozu saf Mg üzerine kaplamışlardır. Saf Mg üzerinde biyoaktif bir kaplama üretmek için elektroforetik biriktirme (EPD) tekniğini kullanmışlardır. Kaplanmış numunelerin biyoaktivitesi Simüle Edilmiş Vücut Sıvısında (SBF) incelenmiştir. Yüzey pürüzlülüğü, temas açısı ölçümü, çizilme testi, aşınma testi, SBF'de in vitro çalışma, elektrokimyasal korozyon ve hücresel çalışmalar standart yaklaşımlara göre yürütülmüştür. Sonuçlar HA kaplı Mg numunelerinin yüzey pürüzlülüğü, ıslanabilirlik, yapışma, aşınma

sürdürülebilirliği, HA büyümesi, korozyon hızı ve hücre canlılığı açısından ortopedik implantlarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Swapna ve Ark. (2023), Hidroksiapatitin mekanik özelliklerinde titanyanın etkisini incelemek için hidroksiapatit/titanya (%TiO<sub>2</sub> %0, %10, %20 ve %30) nanokompozitlerini hazırlamışlardır. Numuneler, 20 dakikalık bir ıslatma süresi boyunca 1020 °C'de teorik yoğunluğun %98,9'una kadar yeni bir dirençli bağlı mikrodalga sinterlemesi ile sinterlenmiştir. Yeni teknik kullanılarak sinterlenen numunelerde sinterleme sıcaklığında yaklaşık 165 °C'lik önemli bir azalma ve önemli ölçüde düşük bir ıslatma süresi gözlemlendi ve geleneksel dirençli ısıtma yoluyla sinterlenen numunelerle karşılaştırıldığında tane boyutunda küçültülmüş peletler elde edilmiştir. Sonuçlar, hidroksiapatitteki titanya içeriğini değiştirerek ve dirençli birleşik mikrodalga sinterleme gibi uygun bir düşük sıcaklıkta sinterleme stratejisi benimseyerek, kemik implantlarının mekanik özelliklerinin uyarlanabileceğini göstermiştir.

## 2.1. Çalışmanın Özgün Değeri

Bu çalışmada hidroksiapatit kaplamaların tribolojik, korozyon ve biyouyumluluk özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla birbirlerinin eksik yönlerini tamamlamak için hidroksiapatit (HA), kitosan (CTS) kaplamalarını kollajen (COL), TiO<sub>2</sub> ve ZrO<sub>2</sub> ile destekleyerek HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> ve HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaları CoCrMo alaşımları üzerine ultrasonik destekli elektroforetik yöntemle literatürde ilk kez üretilmiştir.

Cerrahi alanında kullanılan metalik malzemelerin ciddi komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu komplikasyonların üstesinden gelmek için kemiğin yapısına benzer özellikler gösteren kitosan, kollajen gibi polimerler katkılanabilmektedir. Bu kaplamalar üretilirken ayrı ayrı üretilebileceği gibi hepsinin eş zamanlı olarak da üretilebilmesi mümkündür.

Çalışmayı özgün kılan bir diğer etken; orta moleküler ağırlıklı ve yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere iki farklı moleküler ağırlığa sahip kitosanın farklı oranlarda katkılanarak kompozit kaplamalar üretilmesi literatürde ilk olması bakımından önemlidir. Çalışma, biyokompozit kaplamaların fiziksel ve kimyasal davranışları üzerindeki etkilerinin anlaşılabilmesi için biyokompozit kaplamalar aşamalı

bir şekilde üretilmiştir. Bu sebeple önce HA/CTS biyokompozit kaplamaları üretilmiş olup ardından HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> ve HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalar elde edilerek fiziksel ve kimyasal özellikleri birçok yönüyle kıyaslanmıştır.

Sonuç olarak bu tez çalışması tüm yönleriyle özgün, kapsamlı ve çok yönlü bir çalışmadır.



### **3. MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. CoCrMo Alaşımı**

Kemik veya eklemlerde oluşacak herhangi bir kırık veya hasarda vücut içine implant yerleştirilmesi ile yaşam kalitesinin artırılması önemlidir. Bu implantlar metal ve bunların türevleri şeklindedir. Bunlardan başlıcaları paslanmaz çelikler, titanyum alaşımları ve kobalt-krom (CoCr) alaşımlarıdır (Uzunoğlu, 2015).

Kobalt krom (CoCr) alaşımları ortopedi endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mekanik özellikleri, protez kalça femoral bileşenlerinde, diz protezleri de dahil olmak üzere eklem protezleri için uygun bir malzeme olmalarını sağlar. Kobalt krom alaşımları, üstün sertlikleri, korozyon dirençleri ve özellikle in vivo aşınmaya karşı dirençlerini artıran daha yüksek yüzey sertlikleri nedeniyle titanyum alaşımlarına bir alternatif olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Grandfield ve Ark., 2011). CoCr alaşımlarına Molibden (Mo) ilave edilerek malzemenin mekanik özelliklerinin iyileştiği bilinmektedir (Duran, 2019). Mükemmel mekanik, korozyona dayanıklı, aşınmaya dayanıklı ve biyouyumlu özellikleri nedeniyle, CoCrMo alaşımları yapay eklemler için ortopedik implantlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Yan Yu, 2017). Kemik kusurlarını doldurmak veya yeniden yapılandırmak için hem toplu olarak gözenekli formunda hem de kalça, diz ve diş protezleri için CoCrMo alaşımları üzerinde ince bir kaplama olarak implant malzemesi olarak kullanılır.

CoCrMo bazlı malzemeler ne yazık ki biyoaktif malzemeler değildir ve genellikle canlı vücuda implante edildikten sonra onları çevreleyen kemikten izole eden fibröz doku tarafından kapsülendir. Bu nedenle, CoCrMo'nun biyoaktif seramik malzemelerle kaplanması, onlara kemik bağlama yeteneği sağlamak için popüler bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (Ionita ve Ark., 2011).

Bu çalışmada kullanılan alaşım CoCrMo (DIN EN ISO 22674) olup, kimyasal içerikleri Çizelge 3.1' de yer almaktadır.



Şekil 3.1. CoCrMo altlıklar

Çizelge 3.1. CoCrMo alaşımının kimyasal içeriği

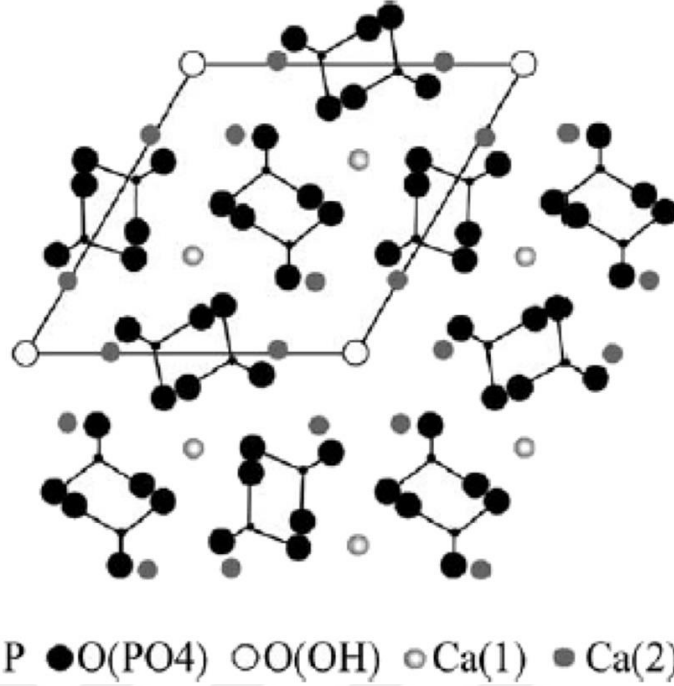
Element	Kütlece Yüzde (%)
Kobalt	58.3
Krom	32
Molibden	6.5
Tungsten	1.5
Silisyum	1

### 3.1.2. Hidroksiapatit

Kas-iskelet sisteminin hastalıklı ve hasarlı kısımlarını onarmak ve değiştirmek için kullanılan seramik sınıfına biyoseramikler denir. Kalsiyum fosfat (CaP) seramikleri, özellikle kimyasal bileşimlerinin kemiğin mineral fazına benzerliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Shojai ve Ark., 2013). Ca/P oranı 0.5-2.0 aralığında olduğu bilinen 11 kalsiyum fosfat türü vardır (Supova ve Ark., 2015).

Kalsiyum fosfat biyomalzemelerinin kullanımı klinik olarak tozlar, granüller, yoğun ve gözenekli bloklar ve çeşitli kompozitler şeklindedir. Kalsiyum fosfat malzemeleri kalsifiye dokuların ana mineral kısmını oluşturur. En yaygın kullanılan kalsiyum fosfat oranı (Ca/P) 1.6 olan hidroksiapatittir (HA) (Supova ve Ark., 2015).

HA'nın monoklinik ve hekzagonal olmak üzere iki yapısı bulunur. Bunlardan en yaygın olanı hekzagonaldır. (Piccirillo ve Castro, 2017).



Şekil 3.2. Hekzagonal HA'nin kristalografik yapısı (Piccirillo ve Castro, 2017).

HA, saf bir kalsiyum fosfat fazı olup ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) biyoaktif özelliği nedeniyle hem dental hem de ortopedi kullanımı için tercih edilen bir biyomalzemedir (Sakkers, 1998; Corpe, 2000). HA, doğal kemiğin önemli bir inorganik bileşenidir (Narayanan, 2007). HA, insan iskelet sistemindeki apatit ile benzer bir kimyasal bileşime ve kristal yapıya sahiptir ve bu nedenle kemik ikamesi ve rekonstrüksiyonu için uygundur. Ayrıca HA'nin, uygun in vivo davranışı nedeniyle implantlarda önemli bir başarı gösterdiği bilinmektedir (Mohseni ve Ark., 2013).

Ancak, HA'nin mekanik dayanımı, yük taşıyıcı uygulamalarda kullanılmak için çok zayıftır. Bu nedenle HA kaplamaların biyouyumluluk özelliğini geliştirmek için metal implantların yüzeyi üzerine depolanır.

Hem biyouyumlu hem de biyoaktif bir bileşik olarak hidroksiapatit, implant fiksasyonunu güçlendirme gibi temel niteliğe sahiptir. Hidroksiapatitin güvenli, toksik olmadığı ve klinik olarak diş cerrahisinde ve ayrıca ortopedik implant uygulamalarına ilişkin hayvan çalışmalarında kararlı olduğu gösterilmiştir (Capello ve Ark., 2006).

Saf hidroksiapatitin kırılma dayanımı nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bunu ortadan kaldırmak için polilaktik asit, kitosan, kolajen, polietilen gibi polimerler eklenir (Chen ve Ark., 2002).

### 3.1.3. Kitosan

Kitin, 1811'de Fransız bilim adamı Henri Braconnot tarafından mantarlarda keşfedilmiştir. Kitosanın erken keşfine rağmen, kitinin karmaşık yapısı ve ekstraksiyonunun zorluğu nedeniyle 1980'lere kadar uygulamalarına ilişkin araştırmalar sınırlıydı. Domard ve Rinaudo 1983'te kitosanın N deasetilasyonu için bir metodoloji önerdiler ve kitosan ve türevlerinin uygulanması 1980'lerde cilt ve yara iyileşmesi için tanıtıldı. 2000'li yıllardan itibaren kitosanın biyomalzemeler, biyomedikal ve gıda teknolojileri, tarım, elyaf ve tekstil, içecek, kağıt teknolojisi ve atık su arıtma alanlarında farklı uygulamaları ortaya çıkmıştır. (Avcu ve Ark., 2019).

Doğal polimerler, birçok dokunun hücre dışı matrisiyle kimyasal benzerlikleri, yararlı biyolojik performansları ve hücre veya enzim kontrollü bozunmaları nedeniyle biyomedikal uygulamalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kitosan katyonik bir polisakkarit olup; doku mühendisliği, biyoyumlu kaplamalar ve ilaç dağıtım sistemleri gibi uygulamalar için en umut verici doğal biyopolimerler arasındadır (Avcu ve Ark., 2019).

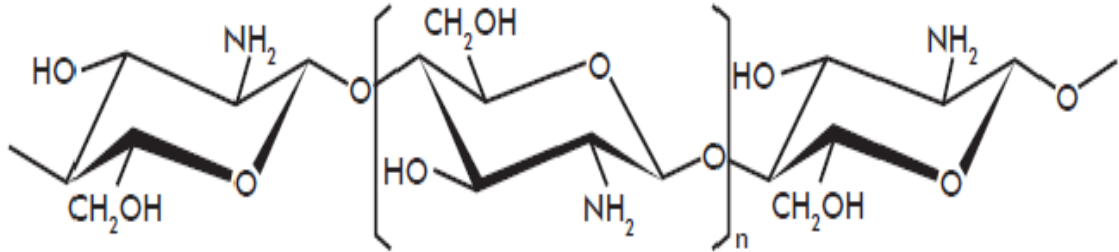
Kitosanın en önemli özellikleri genel hatlarıyla şu şekildedir (Avcu ve Ark., 2019):

- ✓ Biyobozunur
- ✓ Biyoyumlu
- ✓ Biyoişlevsel
- ✓ Geliştirilmiş hücresel bağlanma
- ✓ Doğal antibakteriyel aktivite
- ✓ Hızlandırılmış yara iyileşmesi
- ✓ Kimyasal direnç
- ✓ Uygun korozyon koruma özelliği (kaplama olarak kullanıldığında)
- ✓ Bağlı termal kararlılık
- ✓ Kolay film oluşturma yeteneği
- ✓ Uygun mekanik özellikler
- ✓ Proteinleri, nükleik asitleri ve virüs partiküllerini immobilize etme yeteneği
- ✓ Düşük maliyetli

Bu üstün özellikler sayesinde kitosan bazlı kompozit kaplamaların kullanımına yönelik sürekli artan bir ilgi vardır.

Deasetillenmiş kitin ( $C_8H_{13}O_5N$ )<sub>n</sub> olarak da bilinen kitosan, selülozdan sonra doğada bulunan en bol ikinci polisakarittir. Kitosan suda çözünür olduğundan, çalışmak için daha uygun bir polimerdir (Hamed ve ark., 2016).

Kitosan,  $\beta$  (1,4) glikosidik bağlarla bağlanmış D-glukozamin (deasetillenmiş birimler) ve N-asetil-D-glukozamin (asetillenmiş birimler) kopolimerlerini içeren lineer bir polisakarittir. Kitosan, polikasyonik, toksik olmayan, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir özelliklere sahiptir. Kitosanın kimyasal yapısı Şekil 3.3'te verilmiştir.



Şekil 3.3. Kitosanın kimyasal yapısı (Ramirez ve ark., 2010).

Kitosanın çözünürlük, kristallik, biyobozunurluk, viskozite ve biyoyumluluk gibi fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri, deasetilasyon derecesine (DD) ve moleküler ağırlığına (MW) bağlıdır (Dash ve ark., 2011). Kitosanın deasetilasyon derecesi, D-glukozamin'in toplam D-glukozamin ve N-asetil-D-glukozamin oranını verir. Kitosan %60'tan daha yüksek bir DD'ye sahip olmalıdır (Croisier ve ark., 2013).

Çalışmada Sigma-Aldrich marka orta moleküler ağırlıklı %85 deasetilasyon derecesine sahip kitosan ve Sigma-Aldrich marka yüksek moleküler ağırlıklı %75 deasetilasyon derecesine sahip kitosan kullanıldı.

### 3.1.4. Kollajen

Kollajen, çok önemli yapısal bir biyolojik polimerdir. Tendonlarda, deride, kan damarlarında, kemik, diş ve korneada yaygındır, kıkırdak yapmak için minerallerle koordine olur. Kollajen, omurgalıların kütlelerinin %30'unu oluşturur ve yapısal

çerçevelerini oluşturur. Her yerde bulunması ve önemi nedeniyle kollajen, “biyolojik malzemelerin çeliği” olarak adlandırılmıştır (Sherman ve Ark., 2015).

Kollajen proteini, dört yapıya bölünmüş karmaşık bir hiyerarşik konformasyona sahiptir: birincil yapı (amino asit üçlüsü), ikincil yapı ( $\alpha$  sarmalı), üçüncül yapı (üçlü sarmal) ve dördüncü yapı (fibriller) şeklindedir (Gelse ve Ark., 2003). Fibril oluşturan kollajenler toplam kollajenin yaklaşık %90’ını oluşturan en bol ve en yaygın kollajen ailesidir. Tip I ve V kollajen fibrilleri kemiğin yapısal omurgasına katkıda bulunur ve tip II ve XI kollajenler ağırlıklı olarak eklem kıkırdağının fibriler matrisine katkıda bulunur. Daha esnek bir üçlü sarmala sahip olan Tip IV kollajenler, bazal membranlarla sınırlı ağ örgüleri halinde toplanır. Mikro fibriller tip VI kollajen, yüksek oranda disülfid çapraz bağlıdır ve diğer kollajen fibrilleri ile iç içe geçmiş boncuklu filamentler ağına katkıda bulunur. Tip IX, XII ve XIV kollajenler gibi kesintili üçlü helikslere (FACIT) sahip fibrille ilişkili kollajenler, büyük kollajen fibrilleri ile tek moleküller olarak birleşirler ve muhtemelen kollajen fibrillerinin çapının düzenlenmesinde rol oynarlar. Tip VIII ve X kollajenler altıgen ağlar oluştururken diğerleri (XIII ve XVII) hücre zarlarını bile kaplar (Gelse ve Ark., 2003). Şimdiye kadar yaklaşık 20 kollajen türü keşfedilmiş olup halen kollajen türleri keşfedilmeye devam etmektedir (Tozar, 2017).

Fibril kollajenler, kademeli bir kollajen düzenlemesinin üretilen fibriller üzerinde görünür bantlar oluşturduğu karakteristik bir d-bantlama modeli ile karakterize edilir. Fibriller ve lifler, kemikler, deri, tendonlar, kıkırdak, dentin, kan damarları, sinirler, bağırsaklar ve organların lifli kapsülleri dahil olmak üzere vücutta yapısal destek sağlar (Sherman ve Ark., 2015).

Tarihsel olarak, fotoğrafik jelatin, kozmetik, gıda ve ilaç uygulamaları, enzim üretimi vb. dahil olmak üzere deri ve jelatin formundaki kollajenin endüstriyel kullanımları yaygındır (Hasty ve Ark., 1990). Lifli bir protein olan kollajen, memelilerdeki bağ dokuların temel bileşenidir. Fibril kollajenler doğal yapılarında çözünmezler, ancak çözünebilen prokollajenlere denatüre edilirse sulu solüsyonda çözünebilirler (Freije ve Ark., 1994). Kollajen, toz/parçacıklar, lifler/tüpler, jel/çözeltiler, filmler/zarlar, süngerler, karışımlar (diğer polimerlerle) ve kompozitler (seramiklerle) gibi farklı fiziksel biçimlere kolaylıkla dönüştürülebilir. Son on yıldır kollajen, mükemmel biyolojik özellikleri ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle

biyomedikal uygulamalar için en yaygın kullanılan biyomalzemeler arasında yer almaktadır (Ferreira ve Ark., 2012).

Çalışmada Sigma Aldrich marka sığır aşil tendonundan üretilen kollajen kullanılmıştır.

### 3.1.5. Zirkonyum Dioksit ( $ZrO_2$ )

"Zirkonyum" ismi Arapça "Zargon" kelimesinden gelmektedir. "altın renkli" anlamına gelir. Zirkonyum dioksit ( $ZrO_2$ ), bir Alman kimyager olan Martin Heinrich Klaproth tarafından 1789'da bazı taşların ısıtılmasını içeren belirli prosedürler üzerinde çalışırken tesadüfen keşfedilmiştir. Altmışlı yılların sonlarında araştırmaların ilerlemesi ile zirkonyum, biyomateryallerde kullanılmaya başlandı. Zirkonyum oksitin tıbbi amaçlarla ilk kullanımı, 1969 yılında ortopedik alanda titanyum veya alümina protezler yerine kalça başı protezi için uygulanmıştır (El-Ghany ve Ark., 2016). 1990'dan önce, zirkonyanın kemik ve kas üzerinde test edildiği birçok başka çalışma yapılmış ve herhangi bir olumsuz sonuç alınmamıştır. 1990 yılından beri zirkonyaya karşı hücre sel davranış hakkında bilgi elde etmek için in vitro çalışmalar da yapılmaktadır. Bu çalışmalarda  $ZrO_2$ 'in sitotoksik olmadığı belirtilmektedir (Manicone ve Ark., 2007).

Zirkonya inert bir malzemedir ve yüksek korozyon direncine, yapışma potansiyeline sahiptir. Ayrıca zirkonya, kemik dokusu ile yüksek benzerlik gibi üstün olan çeşitli özelliklere sahiptir (Soon ve Ark., 2016) Bu özelliklerden dolayı, birçok implant uygulamasında iyi bir seçim olmasını sağlar. Zirkonya bazlı malzemeler, kalça protezi, diş restorasyonu ve femur kemikleri gibi ortopedik uygulamalarda geniş kullanım alanı bulmaktadır (Treccani ve Ark., 2013).

Zirkonyanın getirdiği diğer bir avantaj da, zirkonya tanesinin kalsiyum bazlı minerallerin gelişimi için hizmet ettiğinin gösterilmesidir. Kalsiyum bazlı mineral hidroksiapatit kemiğin temel bir bileşeni olduğundan, özellikle implant materyali tasarımı için önemlidir.

Çalışmada Acros marka %98.5 saflıkta zirkonyum dioksit kullanılmıştır.

### 3.1.6. Titanyum Dioksit (TiO<sub>2</sub>)

Eski zamanlardan beri TiO<sub>2</sub> beyaz bir pigment olarak kullanılmış ve bu nedenle hem insanlar hem de çevre için düşük toksisitesi tarih boyunca kanıtlanmıştır. TiO<sub>2</sub>, çevresel uygulamalardan temiz enerjiye ve kozmetikten boyaya kadar endüstriyel olarak ilgili birçok süreçte yaygın olarak kullanılmaktadır. TiO<sub>2</sub>'nin geniş kullanımı, olağanüstü verimli fotoaktivitesine, yüksek kimyasal kararlılığına ve düşük maliyetine dayanmaktadır. TiO<sub>2</sub> ile ilgili çeşitli alanlardaki yoğun çalışmalara rağmen, TiO<sub>2</sub>'nin biyomedikal uygulamalarda kullanımı nispeten yenidir.

Titanyum dioksit; anataz, brokit ve rutil olmak üzere üç farklı yapıda bulunur. Bu farklı yapılara sahip titanyum dioksitlerin farklı bant yapıları, farklı adsorpsiyon özelliklerine bağlı olarak biyomedikal uygulamalarda kullanımı uygundur. Anataz kristal yapısına sahip titanyum dioksit biyomedikal uygulamalar için umut vaat etmektedir (Rajh ve Ark., 2014).

Titanyum metal/alaşım ve titanya seramikleri içeren titanyum bazlı malzemeler, yapay kalça eklemi protezi, diş implantı gibi sert doku değişiminde yaygın olarak kullanılan biyomalzemelerdir. Titanyum oksidin mükemmel özellikleri göz önüne alındığında, titanyum oksit seramikleri araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Mikro-nano yapıya sahip titanya, biyolojik ortamda apatit oluşumunu indükleyebilir, bu da titanya ve konakçı kemik arasında biyoaktif bir bağ ile sonuçlanır. (Hu ve Ark., 2021).

Nispeten ucuz, kimyasal olarak oldukça kararlı bir malzeme olup, elektriksel, manyetik, katalitik ve elektrokimyasal özellikleri nedeniyle TiO<sub>2</sub>, çeşitli teknolojik uygulamalar için kapsamlı bir şekilde çalışılmaktadır (Treccani ve Ark., 2013).

TiO<sub>2</sub>, korozyon direncini, biyoaktiviteyi arttıran ve kaplamada kompozit ajan olarak eklendiğinde kemik hasarı tedavisi için yararlı olan biyoyumlu ve biyoaktif bir bileşiktir (Kim, 2009).

Çalışmada Alfa Aesar marka %99.6 saflıkta anataz formunda titanyum dioksit kullanılmıştır.

### 3.1.7. Korozyon Analizlerinde Kullanılan Revize Edilmiş Yapay Vücut Sıvısı (r-SBF)

Kullanım süreleri boyunca vücut ile doğrudan temas halinde olan malzemelerin olası başarı ve başarısızlık mekanizmalarını anlamak için farklı analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden en önemlilerinden biri, kemik uygulamaları için malzemelerin simüle edilmiş bir ortamda test edilmeleridir. Homsy ve arkadaşları tarafından önerilen ilk simüle edilmiş vücut sıvısı 1969'da, kalp destek cihazları için polimerik malzemelerin uyumluluğunu taramak için bir yalancı ekstraselüler sıvı (PECF) idi. SBF'nin orijinal formülasyonu, Kokubo ve meslektaşları tarafından 1987'de, in-vivo vücut ortamını taklit eden in-vitro (vücut dışı) koşullarda apatit ve wollastonit içeren bir cam seramiğin yorgunluğunu ve ömrünü test etmek için önerildi. Böylece malzemelerin biyoaktivitesinin laboratuvar ortamında ucuz ve kolay bir yöntemle belirlenebileceği gösterilmiştir (Yılmaz ve Ark., 2020).

Canlı vücuttaki biyoaktif seramikler üzerinde apatit oluşumunun, insan kan plazmasınıninkine yaklaşık olarak eşit iyon konsantrasyonlarına sahip aselüler simüle edilmiş bir vücut sıvısında (SBF) bile yeniden üretilebildiği bilinmektedir. Öte yandan SBF, çeşitli substrat türleri üzerinde kemik benzeri apatit oluşturarak biyoaktif kompozitler hazırlamak için de kullanılır. Bu bağlamda, SBF'de üretilen apatitin bileşim ve yapısının kemik apatite yakın olacak şekilde kontrol edilmesi hem bilimsel hem de teknik açıdan büyük ilgi görmektedir (Oyane ve Ark., 2003).

Bu çalışmada, üretilen biyokompozit kaplamaların in-vitro korozyon koruma performansları ve biyouyumlulukları Oyane ve ark. tarafından geliştirilmiş olan revize edilmiş yapay vücut sıvısı (revised simulated body fluid) kullanılarak analiz edildi (Oyane ve Ark., 2003). Kan plazmasının konsantrasyonuna yakın olduğu için bu vücut sıvısı kullanılmıştır. Numunelerin korozyon koruma performansı değerlendirme testlerinde kullanılan r-SBF'nin kimyasal yapısı çizelge 3.2'de verilmiştir. r-SBF (revised simulated body fluid) revize edilmiş vücut sıvısı çözeltisi Kokubo ve Takadama tarafından anlatılan prosedüre uygun bir şekilde hazırlandı (Kokubo ve Ark., 2006).

Çizelge 3.2. 1000 mL Revize edilmiş yapay vücut sıvısı (r-SBF) hazırlamak için kullanılan kimyasallar, saflıkları ve miktarları.

<b>Kimyasal</b>	<b>Saflık</b>	<b>Miktar</b>
NaCl	>99.5	8.035g
NaHCO <sub>3</sub>	>99.5	0.355g
KCl	>99.5	0.225g
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O	>99.0	0.231g
MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	>98.0	0.311g
1.0M-HCl	—	39ml
CaCl <sub>2</sub>	>95.0	0.292g
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	>99.0	0.072g
Tris	>99.9	6.118g
1.0M-HCl	—	-

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Islak Kimyasal Çöktürme (Wet Chemical Precipitation)**

Islak kimyasal çöktürme yöntemine; ıslak çökeltme, kimyasal çökeltme veya sulu çökeltme de denir. HA sentezi için en popüler ve yaygın olarak kullanılan yöntem ıslak kimyasal çöktürme yöntemidir. HA sentezi için bu çökeltme reaksiyonu ilk olarak Yagai ve Aoki tarafından önerilmiştir (Nayak, 2010). Bu yöntemin yaygın olarak kullanılmasının sebebi, uygun maliyet, tekrarlanabilirlik, düşük sıcaklıkta üretim ve uygulama kolaylığıdır. Bu metod, çözeltideki iyonların diğer çözeltinin ilavesi ile reaksiyona girerek seramik partikülleri oluşturması ve bu partiküllerin dibe çökmesi olarak tanımlanabilir.

Kimyasal çökeltme yöntemi genellikle birkaç işlemde geçer. Öncelikle HA'in molar oranına göre kalsiyum hidroksit Ca<sup>2+</sup> kaynağı olarak veya kalsiyum nitrat ve ortofosforik asit Po<sub>4</sub><sup>3-</sup> kaynağı olarak veya diamonyum hidrojen fosfat gibi kalsiyum ve fosfat içeren reaktifler karıştırılır. Bu karışım daha sonra, genellikle alkali bir pH'ta olan belirli bir pH'a ayarlanır ve sıcaklık, oda sıcaklığından suyun kaynama noktasına kadar değişir. Daha sonra solüsyon yaşlandırma amacıyla karıştırılır, süzülür, kurutulur ve toz haline getirilir (Pu'ad ve Ark., 2020).

### 3.2.2. Ultrasonik de-agglomerasyon

İnsan kulağının duyabildiği ses spektrumu 16 Hz-20 kHz frekans aralığındadır. Bu aralığın altındaki bölge infrases ve üstündeki bölge ise ultrases (ultrason) bölgedir (Akyüz, 2010).

Ultrason, sıvı bir ortamdan geçerken sıvının mekanik titreşimine neden olur ve sıvı içinde akustik akış oluşturur. Sıvı ortam, normal koşullar altında olduğu gibi, çözünmüş gaz çekirdekleri (kabarcıklar) içeriyorsa, bunlar ultrasonun etkisiyle büyüyebilir ve çökebilir. Bu kabarcıkların büyüüp çökmesi akustik kavitasyon olarak adlandırılır (Ashokkumar, 2011). Yüksek yoğunluklu ultrasonikasyon işlemi sonucu yerel bölgelerde sıcaklık ~5000°C, basınç~1000 atm gibi değerlere ulaşabilir (Tang ve Ark., 2003). Kavitasyon sonucu parçacıklar birbirinden ayrılabilir ve parçacıkların çarpışmasına neden olur. Bunun sonucunda ultrason, bu tip sistemlerde yüzeylerde temizleme, parçacıkların dağıtılmasına, küçültülmesine faydalı olur (Mason ve Lorimer, 2003).

Ultrason birçok endüstriyel süreçte yaygın olarak kullanılmaktadır. Avantajları arasında teknolojik süreçlerin yoğunlaşması ve ürün dağılımının artması sayılabilir. Ultrason, kristalleşmenin indüksiyon periyodunu, yarı kararlı bölgenin genişliğini azaltır ve kristalleşme işlemlerinde kullanıldığında aşırı doygunluğu azaltır.

Karıştırma yoğunluğu ve sentez sıcaklığı gibi deneysel koşulların varyasyonları nihai ürünün morfolojisinin ve boyutunun kontrolünü sağlar. Sentezin farklı aşamalarında ultrason gibi harici mekanik ajitasyonun kullanılması, sentezlenen HA kristallerinin daha kapsamlı bir parametre kontrolüne izin verir (Nikolaev ve Ark., 2018).

Bu çalışmada HA sentezi, elektroforetik depolama yapılırken kullanılan bütün çözeltilerde iyi bir dispersiyon sağlanması için ultrasonik de-agglomerasyon yöntemi kullanılmıştır. Ultrason de-agglomerasyon, Heilscher marka UP400S model (Heilscher-Ultrasound Technology, Almanya) ultrasonik karıştırıcı ile yapılmıştır. Ultrasonik işlemleri 24 kHz frekans değeri ve 400 W güç ile 10 mm Titanyum probunun süspansiyona direkt daldırılması sonucu yapılmıştır.

### 3.2.3. Elektroforetik Depolama

İnce filmlerin ve kaplamaların hazırlanmasında elektrokimyasal yöntemler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Katodik elektrodepozisyon ile seramik kaplamaları hazırlamak için yaygın olarak iki işlem kullanılır: seramik parçacıklarının süspansiyonlarının kullanımına dayanan elektroforetik depolama (EPD) ve elektrolitik depolama (ELD). EPD, kalın seramik filmlerin hazırlanması ( $10^0$ - $10^4$   $\mu\text{m}$ ) için önemli iken ELD, nanoyapılı ince seramik filmlerde ( $10^{-3}$ - $10^0$   $\mu\text{m}$ ) kullanılır (Zhitomirsky, 2002).

Elektroforetik depolama ilk olarak 1808'de Rus bilim adamı Ruess'in sudaki kil partiküllerinin elektrik alandan kaynaklı hareketlerini gözlemlemesiyle keşfedilmiştir. Gelişmiş seramik malzemelerin ve kaplamaların işlenmesinde geniş bir yelpazede yeni uygulamalara sahip olan EPD tekniği, yalnızca farklı malzemelerle kullanımının çok yönlülüğü nedeniyle değil, aynı zamanda basit ekipman ile üretilebilmesi ve düşük maliyet nedeniyle son zamanlarda hem akademi hem de endüstriyel sektörde artan bir ilgi kazanmıştır. Diğer kaplama yöntemleri ile karşılaştırıldığında kaplanacak altlığın şeklinin düz, silindirik veya başka herhangi bir şekilli alt tabaka üzerinde kaplama yapılabilmesi EPD tekniğini ön plana çıkarmaktadır. Depolamanın meydana geldiği elektrotla bağlı olarak iki tip elektroforetik depolama olabilir. Parçacıklar pozitif olarak yüklendiğinde, katotta depolama meydana gelir ve bu işleme katodik elektroforetik depolama denir. Negatif yüklü parçacıkların pozitif elektrot (anot) üzerinde depolanması, anodik elektroforetik depolama olarak adlandırılır (Besra ve Liu, 2007).

EPD işlemi, iki elektrot arasında bir elektrik alanının uygulanmasıyla indüklenen yüklü parçacıkların kararlı bir süspansiyonda yer değiştirmesine ve daha sonra birikmesine dayanır. Çözücü buharlaştırma yoluyla parçacık paketleme, daldırma, döndürerek kaplama ve şerit döküm gibi çeşitli şekillendirme işlemlerinde yaygın olarak kullanılan sıkıştırma mekanizmasıdır. Kullanılan koloidal sistemler kararlı olmalıdır, yani parçacıkların birbirlerinden bağımsız olarak elektrotla doğru hareket edebilmeleri için ortam boyunca dağılmış halde kalmaları gerekir. Böylece parçacıklar, topaklanma olmadan ayrı ayrı birikebilir ve yerçekimi kuvvetleriyle tortu oluşumuna benzer şekilde (sedimentasyon) bir elektrik alanının etkisiyle paketlenme sırasında yeniden düzenlenme olasılığı meydana gelir (Ferrari ve Moreno, 2009).

EPD, çeşitli seramik, polimer ve kompozit kaplamalar üretmek için mevcut en uygun yöntemlerden biridir (Avcu ve Ark., 2019). EPD'nin biyomedikal sektöründeki uygulamaları, çeşitli fonksiyonel nanoyapılı ve kompozit kaplamalar, katmanlı ve fonksiyonel olarak sınıflandırılmış biyomalzemeler, ince filmler, gözenekli biyomalzemeler, doku iskeleleri, ilaç dağıtım sistemleri ve biyosensörler, gelişmiş nanoyapılı biyomateryaller ve cihazlarda, biyopolimerler, biyoaktif nanopartiküller, karbon nanotüpler (CNT'ler) gibi bir çok alanda kullanımı mevcuttur (Boccaccini ve Ark., 2010).

Elektroforetik depolamayı etkileyen birçok faktör vardır (Besra ve Liu, 2007). Bunlar çözeltiye bağlı değişkenler ve işleme bağlı değişkenlerdir.

➤ **Çözeltiye bağlı değişkenler**

- ✓ Parçacık boyutu ve konsantrasyonu
- ✓ Sıvının elektriksel yalıtkanlık sabiti
- ✓ Süspansiyonun iletkenliği veya dielektrik sabiti
- ✓ Süspansiyonun viskozitesi
- ✓ Zeta potansiyeli
- ✓ Süspansiyonun kararlılığı
- ✓ Elektriksel çift katman ve elektroforetik mobilite.

➤ **İşleme bağlı değişkenler**

- ✓ Depolama süresi
- ✓ Depolama gerilimi
- ✓ Karıştırma hızı
- ✓ Depolama sıcaklığı
- ✓ Altlık elektrot malzemesinin iletkenliği

### **3.2.4. Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)**

Kızılötesi (IR) spektroskopi, elde edilen verilerin karakterizasyonu, tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için çok güvenilirdir. IR spektroskopisinin önemli bir avantajı, katılar, sıvılar ve gazlar dahil olmak üzere çok geniş bir koşul aralığında malzemeyi analiz edebilmesidir (Shai, 2013). FTIR spektroskopik görüntüleme, numunedeki karşılık gelen moleküler titreşimlerin karakteristik soğurulmasına

dayandığından, biyomedikal malzemelerin karakterizasyonu için diğer birçok görüntüleme yöntemine kıyasla önemli avantajlara sahiptir (Kazarian ve Chan, 2006).

Çalışmada elektroforetik yöntemle üretilen kompozit kaplamaların fizikokimyasal ve titreşimsel yapısını karakterize edebilmek için (400-4000 cm<sup>-1</sup>) aralığında, Perkin Elmer spektrum 65 model (UATR) spektrofotometre aracılığıyla elmas kristal kullanılarak toplanmıştır.

### 3.2.5. X Işını Difraksiyonu (XRD)

X-ışınlarının keşfi 1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu keşif sonucu x-ışınları, tüm bilimsel disiplinlerde önemli yeniliklere olanak tanıyarak yeni tıbbi ve teknik uygulamaların gelişmesine olanak sağlamıştır. Bir kristal tarafından X-ışını kırınımı üzerine ilk deney 1912’de W. Friedrich, P. Knipping ve M. von Laue tarafından yapıldı ve 1913’te Bragg yasası türetildi (Authier, 2006).

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad (3.1)$$

Bu denkleme ‘Bragg denklemi’ denir. Numune yüzeyine belirli açılarla X-ışınları düşürüldüğünde, bir yol farkı meydana gelir. Bu yol farkı dalga boyunun tam katlarına eşit olduğu durumlarda numunenin atomik düzlemleri ile ilgili bize bilgi verir. X-ışını dedektörleri ile yansıyan ışınlar bilgisayara gönderilir ve pikler meydana gelir. Bu pik açıları Bragg denklemi kullanılarak numunenin, atomik düzlemler arası mesafesi ve örgü sabitleri bulunabilir. Bu yöntem kullanılarak binlerce kristal malzemenin kırınım desenleri farklı zamanlarda farklı çalışma grupları tarafından elde edilmiş olup, merkezi Amerika’da bulunan Uluslararası Difraksiyon Data Merkezi (ICDD) tarafından toplanıp düzenlenmiştir (Tozar, 2017).

XRD yöntemi, kristallerin X-ışınlarını karakteristik bir şekilde kırabilme yeteneğine dayalıdır ve kristal fazların yapısının kesin bir şekilde incelenmesine olanak tanır. Kaydedilen kırınım modelleri, bir numunenin çeşitli mikro ve makro yapısal özellikleri hakkında bilgi verir (Epp, 2016).

Işık belirli açılarda yapıcı girişim üreten, uzun menzilli düzenli bir periyodik dizi tarafından saçıldığında kırınım meydana gelir (Chauhan ve Ark., 2014). Kristal malzemeler, bir kristal yapı oluşturan 14 Bravais kafesinden birine sahip olan atomların

üç boyutlu düzenliliğine sahiptir. Tek renkli bir X-ışını bir malzemenin yüzeyine çarptığında, atomlar ışını iletmek, kırmak, dağıtmak ve absorbe etmek için ışınla etkileşime girer. Kırınım, ışının katı tarafından tutarlı bir şekilde saçılması olarak tanımlanabilir. Bu saçılmadan sonra X-ışınının enerjisinde bir değişiklik olmaz. Saçılan ışının yönleri, düzlemin atomlar arası aralığına ( $d_{hkl}$ ) ve ışının dalga boyuna bağlıdır. Saçılan ışının yoğunluğu, gelen x-ışınının yönüne göre kristalin yönüne ve birim hücreler içindeki her bir atomun konumuna bağlıdır (Khan ve Ark., 2020).

Kompozit kaplamaların kristalografik yapısını analiz etmek için Rigaku SmartLab X-ışın diffraktometresi kullanıldı. Kırınım desenlerini kaydetmek için 40 kV ve 30 mA'da üretilen monokromatik Cu-K $\alpha$  radyasyonu kullanıldı. Kırınım verileri 3.0 derece/dakika hız ve 0.05 derecelik adım genişliği ile toplanmıştır.

### **3.2.6. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)**

Elektron mikroskobu, son 80 yılda bilim adamları ve mühendisler için devrim niteliğinde bir görüntüleme teknolojisi olmuş, nano ölçekli materyallerin dünyasını açmış ve benzersiz özelliklerinin karakterizasyonunu sağlamıştır. Elektron mikroskoplarının mikron altı boyutlu nesnelere, hatta tek atomik pozisyonlara kadar görüntüleme gücü, tamamen yeni nanoteknolojilerin geliştirilmesine yol açmış ve ayrıca makro boyutlu bileşenlerin nano ölçekli mühendisliği ile dikkate değer gelişmelerin gerçekleşmesini sağlamıştır. Bu nedenlerle elektron mikroskobu, çok çeşitli endüstrilerde malzeme karakterizasyonu için önemli bir teknoloji haline gelmiştir (İnkson, 2016).

İki çeşit mikroskop yöntemi mevcuttur; optik mikroskobu (OM) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM). Işık mikroskobu (OM), sınırlı özellikleri olan basit bir cihazdır. OM'de çalışmanın ana prensibi ışıktır. Modern optik mikroskobunun büyütmesi, 400-1000 katı aralığına ulaşırken bu, büyütmenin 300.000x'e ulaştığı SEM'e kıyasla çok düşüktür.

İlk elektron mikroskobu olan SEM fikri, 1933'te iki fizik bilimcisi Ruska ve Knoll tarafından yürütülen çalışmalara dayanmaktadır. SEM analizi veya SEM tekniği olarak da bilinen taramalı elektron mikroskobu, dünya çapında birçok alanda kullanılmaktadır. Nanometreden (nm) mikrometre ( $\mu$ m) ölçeğine kadar organik ve inorganik malzemelerin analizinde etkili bir yöntem olarak kabul edilebilir. SEM, çok çeşitli

malzemelerden çok hassas görüntüler üretirken 300.000x'e ve hatta 1.000.000x'e kadar ulaşan yüksek büyütme oranlarında çalışabilme aralığına sahiptir (Mohammed ve Abdullah, 2018).

Kompozit kaplamaların morfolojik yapıları SEM (Thermo Fisher Scientific Apreo S) ile analiz edildi.

### 3.2.7. Elektrokimyasal Analizlerde Kullanılan Araç-Gereçler

**Potansiyostat/Galvanostat:** Çalışma elektrotuna uygulanan potansiyel ve akım değerlerini kontrol edebilen, alternatif akım (AC), doğru akım (DC) ya da potansiyel uygulayabilen, çözelti içindeki anlık potansiyel değerini ölçebilen cihazdır. Analog ve dijital güç kaynağı çeşitleri bulunmaktadır (Tozar, 2017). Çalışmada *in-vitro* korozyon koruma performansı analizleri yapılırken, PARSTAT marka 2273A model potansiyostat/galvanostat/FRA (Princeton Applied Research, AMATEK, ABD) ve CHI 608E model potansiyostat/galvanostat (CHI instruments, ABD) cihazları kullanıldı. Bütün elektrokimyasal analizler standart üç elektrotlu hücreyle gerçekleştirildi. Karşıt elektrot olarak platin tel, referans elektrot olarak ise +0,205 V standart elektrot potansiyeline sahip Ag/AgCl (doymuş KCl çözeltisi ile) tercih edildi.

### 3.2.8. Potansiyodinamik Polarizasyon

Korozyon, çevre ortamı ile malzemenin yıkıcı reaksiyonu olarak tanımlanır. Korozyon kontrolü, insan güvenliği, ekonomik maliyet ve malzemelerin korunması gibi nedenlerden dolayı önemlidir.

Polarizasyon teknikleriyle malzeme polarizasyon işleminin incelenmesi, özellikle döngüsel potansiyodinamik polarizasyon tekniği (cyclic potentiodynamic polarization technique), korozyon oranının hesaplanması için uygun bir yöntemdir (Esmailzadeh ve Ark., 2018).

Polarizasyon tekniğinin en yararlı uygulaması, genellikle çok doğru korozyon oranları değerleri elde etmenin gerekli olmadığı, ancak genel korozyon oranlarındaki büyük değişimlerin tespit edilmesinin yeterli olduğu ve bu etkilerin yararlı bilgiler sağlayabildiği korozyon izlemidir.  $\beta$  değerlerini belirlemek için teorik değerlerin kullanımını, aynı malzeme için ve aynı test koşulları altında ölçülen polarizasyon

eğrilerinden Tafel eğimlerinin hesaplanmasını veya ağırlık kaybı verileriyle kalibrasyonu içeren çeşitli yöntemler kullanılmıştır (Mansfeld, 2005).

Korozyon hızı aşağıdaki denklemlerle hesaplanır:

$$i = i_{corr} \left[ \exp \left( -\frac{E - E_{corr}}{\beta_c} \right) - \exp \left( \frac{E - E_{corr}}{\beta_a} \right) \right] \quad (3.2)$$

Burada,  $i_{corr}$  korozyon akımı yoğunluğu, E elektrot potansiyeli,  $E_{corr}$  korozyon potansiyeli,  $\beta_c$  ve  $\beta_a$  elektrot reaksiyonlarının mekanizmasına bağlı katodik ve anodik tafel parametrelerdir (Rybalka ve Ark., 2018).

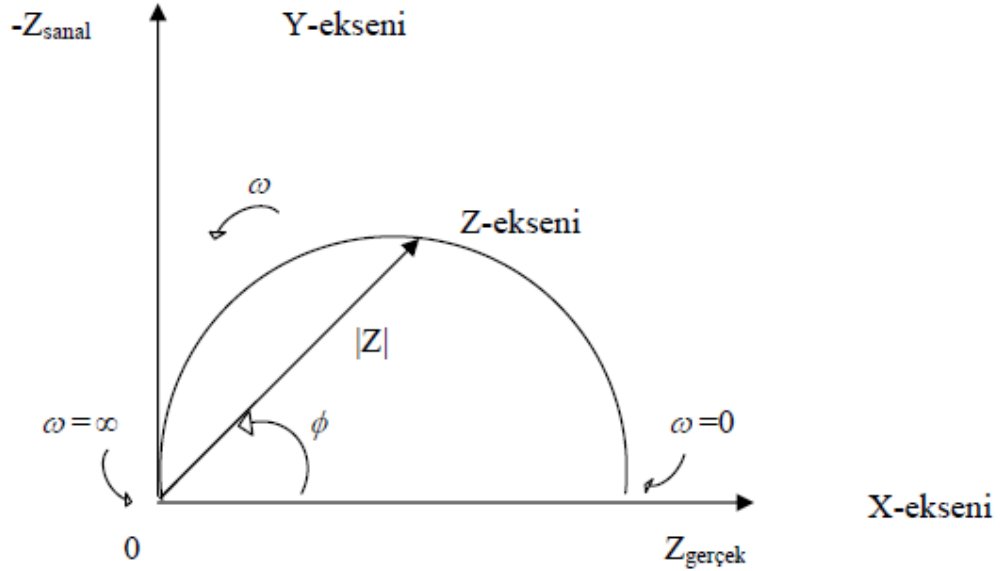
Polarizasyon eğrisi ölçümleri ASTM tarafından G 5-94 no ile “Potansiyostatik ve Potansiyodinamik Anodik polarizasyon ölçümler yapmak için Standart Referans Test metodu” olarak standardize edilmiştir. *in-vitro* korozyon potansiyelini belirlemek için yapılan potansiyodinamik polarizasyon çalışmaları serbest korozyon potansiyeli 500 mV aralığında  $1 \text{ mV} \cdot \text{s}^{-1}$  hızla gerçekleştirildi ve Tafel eğrileri elde edildi. Korozyon değerleri, Tafel ekstrapolasyon yöntemiyle fitlenerek elde edildi.

### 3.2.9. Elektrokimyasal Empedans Spektroskopisi

Elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS), enerji, elektrokataliz ve tıp gibi çok çeşitli alanlarda yaygın bir şekilde kullanılan güçlü bir karakterizasyon tekniği olarak karşımıza çıkmaktadır. EIS tekniğini özellikle çekici kılan iki faktör vardır. İlk olarak, EIS verileri, incelenen elektrokimyasal (EC) sistemin difüzyon katsayıları ve kimyasal reaksiyon hızları gibi fiziksel özelliklerini ve mikroyapısal özelliklerini elde etmek için kullanılabilir. İkincisi, EIS deneyinin uygulanması nispeten basittir.

EIS, frekans alanındaki akım ile uygulanan potansiyel farkı arasındaki ilişkiyi ölçtüğü için tüm klasik EC teknikleri arasında benzersizdir. EIS tekniği, akım ve potansiyel arasındaki transfer özelliğini tahmin eder. EIS’ i ölçmek için, bir EC sistemi, belirli bir frekans seti için küçük (ideal olarak sonsuz küçük) sinüzoidal voltaj (potansiyostatik mod) veya akım (galvanostatik mod) pertürbasyonuna tabi tutulur ve böylece meydana gelen sinüzoidal akım veya voltaj tepkisi kaydedilir (Ciucci, 2018).

$Z = Z' + jZ''$  grafiği (burada  $Z'$  gerçek kısıım,  $jZ''$  farklı frekanslarda ölçülen sanal kısıım) Nyquist diyagramı, empedans diyagramı veya empedans spektrumu olarak adlandırılır (Ribeiro ve Abrantes, 2016).



Şekil 3.4. Şematik bir Nyquist grafiği

Bir Nyquist grafiğinde empedans, orijinden o noktaya doğru çizilen empedans vektörünün uzunluğu olarak tanımlanır. Nyquist diyagramı oluşturulduktan sonra, yatay eksen bulmak için yarı dairenin sağ tarafı tahmin edilir. Nyquist diyagramındaki tahmin edilen yarı dairenin çapı, polarizasyon direncine ( $R_p$ ) eşdeğer olan yük transfer direnci ( $R_t$ )'yi temsil eder. Bu nedenle, yarı dairenin çapı ne kadar büyükse direnç,  $R_p$  o kadar yüksek ve korozyon hızı o kadar düşüktür.

Diğer bir gösterim, empedans modülünün ( $\log|Z|$ ) logaritmasını ve frekans logaritmasının bir fonksiyonu olarak faz kaymasını gösteren Bode diyagramı olarak adlandırılır (Ribeiro ve Abrantes, 2016). EIS veri analizleri, verilerin bilinen bir elektriksel devreye fitlenmesiyle eşdeğer bir devre elde edilmesi sonucu yapılır. Eşdeğer devre analizi yapılırken direnç ( $R$ ), kondansatör ( $C$ ), bobin ( $L$ ) gibi elemanlar kullanılır (Tozar, 2017).

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

### 4.1. Hidroksiapatit Tozlarının Üretimi

Hidroksiapatit (HA) seramikleri, ıslak kimyasal toz çöktürme yöntemi ile üretilir. Üretimde kullanılan kimyasal miktarları Çizelge 4.1.'de verilmiştir. HA üretilirken aşağıdaki prosedürler uygulanmıştır.

- ✓ Kalsiyum ve fosfat kaynağı olarak kalsiyum nitrat tetrahidrat ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) ve dibazik amonyum fosfat ( $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ) kullanıldı.
- ✓ Eşit hacimlerde 1.0 M kalsiyum nitrat tetrahidrat ve 0.6 M dibazik amonyum fosfat çözeltileri saf su içerisinde çözüldü.
- ✓ Çözeltiler  $70^\circ\text{C}$  sıcaklıkta ve pH değeri amonyak ( $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) ile 10'a ayarlandı.
- ✓ 1 M kalsiyum nitrat tetra hidrat çözeltisi 400 rpm hızla manyetik olarak karıştırılırken dibazik amonyum fosfat çözeltisi düşük bir hızla damlatılarak (5mL/dakika) bu çözeltiliye eklendi.



Şekil 4.1. Çözeltilerin hazırlanması

- ✓ Elde edilen çözeltinin yeni karışımın pH değeri 2M derişimli sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi ilave edilerek 11 değerine getirildi.
- ✓ Hidroksiapatit tozlarının sulu çözelti içerisinde dibe çökmesi için 24 saat oda sıcaklığında beklendi ve filtre kağıt yardımıyla suyundan ayrıştırıldı.



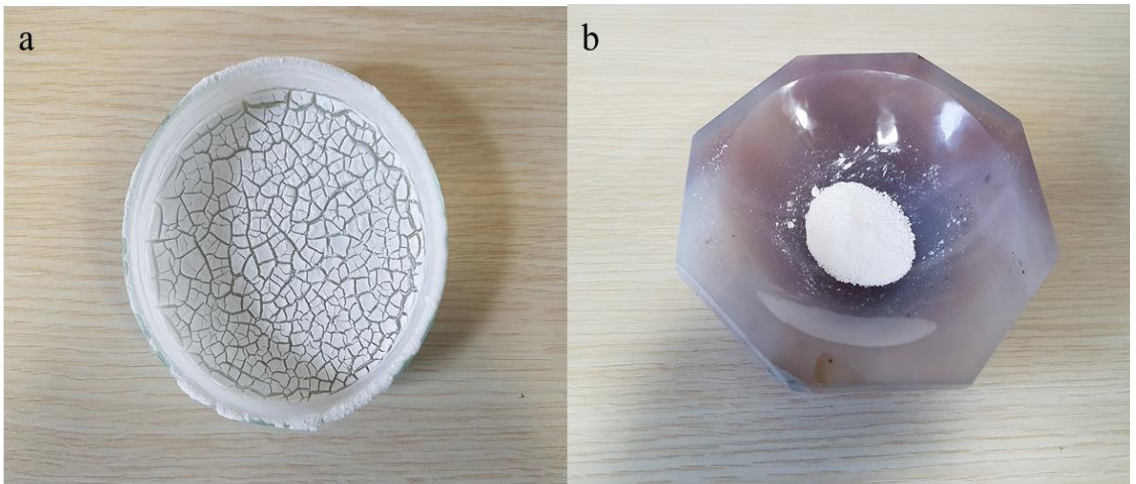
Şekil 4.2. HA tozlarının sulu çözeltisi

- ✓ Numune Etüvde 100°C de kurutuldu.



Şekil 4.3. Etüv fırın

✓ Kurutulan numuneler havanda toz haline getirilinceye kadar öğütüldü.



Şekil 4.4. a) Kurutulmuş HA b) Öğütülmüş HA tozları

Çizelge 4.1. HA üretiminde kullanılan kimyasallar

Kimyasallar	Miktar (g) (100mL için)
Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> •4H <sub>2</sub> O	11.807
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	3.961

## 4.2. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi

Bu çalışmada CoCrMo altlıklar üzerine farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı oranlarda kitosan katkılanarak hidroksiapatit/kitosan (HA/CTS) biyokompozit kaplamalar ultrasonik destekli elektroforetik yöntemle üretilmiştir. Farklı oranlarda kitosan katkısı ile üretilen numunelerden en uygun olanı seçilip çalışmalarda nihai hedef kaplamalar olan HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalara ön çalışma yapmaktır.

Hidroksiapatit/Kitosan (HA/CTS) biyokompozit kaplamalarının elektroforetik yöntemle depolanması için iki çeşit çözelti hazırlandı. Birinci çözelti; hesaplanan miktarda kitosan, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf su kullanıldı ve manyetik karıştırıcı yardımı ile 15 dakika boyunca 600 rpm seviyesinde karıştırıldı. İkinci çözelti 60 mL etanol içerisine 1.250g HA eklenip ultrasonik karıştırıcı (Hielscher UP200S, Almanya) kullanılarak 10 dakika karıştırıldı.

Uygun HA oranı yapılan denemeler sonucu 100 mL çözelti için 1.250g olarak uygun bulundu. Deneme olarak gerçekleştirilen HA oranları Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Deneme olarak gerçekleştirilen HA oranları

HA (g) (100mL çözültide)
1.125
1.250
1.375
1.500

Ultrasonik yöntem ile hazırlanan ikinci süspansiyon birinci süspansiyonun içerisine ilave edilerek iki süspansiyon birlikte 2 saat süre zarfında manyetik karıştırıcı ile karıştırılıp kaplama için hazır hale getirildi.

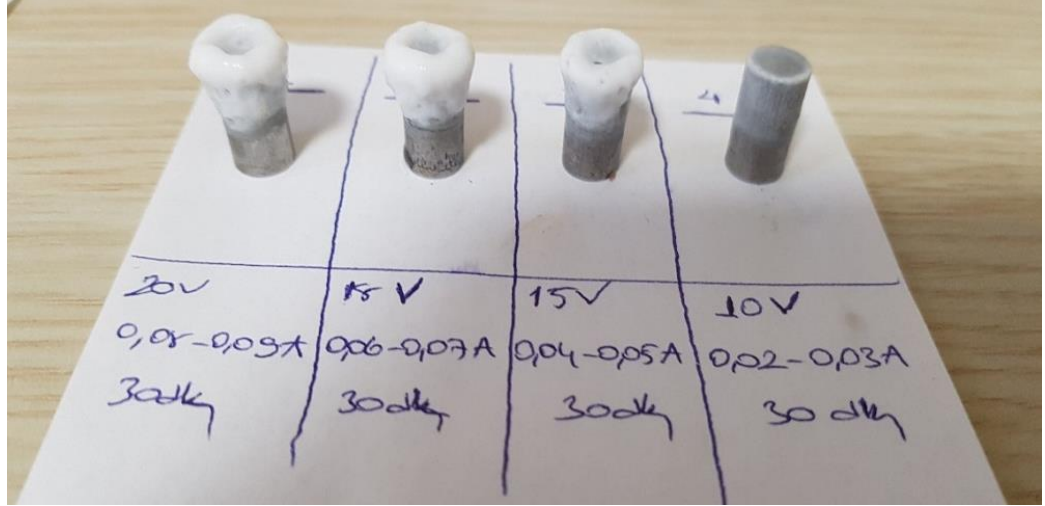
Elektroforetik depolama işleminin gerçekleştirilmesi için iki elektrot arasına elektrik alan uygulanmalıdır. Bu çalışmada elektroforetik depolama işlemleri esnasında akım şiddeti sabit tutulmaya çalışılmıştır. En uygun akım şiddeti yapılan denemeler sonucu 0.04-0.05 Amper aralığı olarak belirlendi. Yapılan akım şiddeti denemeleri Çizelge 4.3'te gösterilmektedir.

Çizelge 4.3. Denemeler esnasında uygulanan parametreler

Gerilim (V)	Akım Şiddeti (A)	Süre (dk)
10	0.02-0.03	30
15	0.04-0.05	30
18	0.06-0.07	30
20	0.08-0.09	30



Şekil 4.5. Elektroforetik yöntemle kaplanan HA/CTS numunesi



Şekil 4.6. Belirli akım şiddeti ile kaplanan numuneler

Kitosanın deasetilasyon mertebesinin etkisini gözlemleyebilmek için HA/CTS kaplamaları yapılırken orta moleküler ağırlıklı (Medium Molecular Weight (MMW)) ve yüksek moleküler ağırlıklı (High Molecular Weight (HMW)) kitosan belirli yüzdelerle karıştırılıp kaplamalar gerçekleştirilmiştir. Oranlar Çizelge 4.4'te gösterilmektedir.

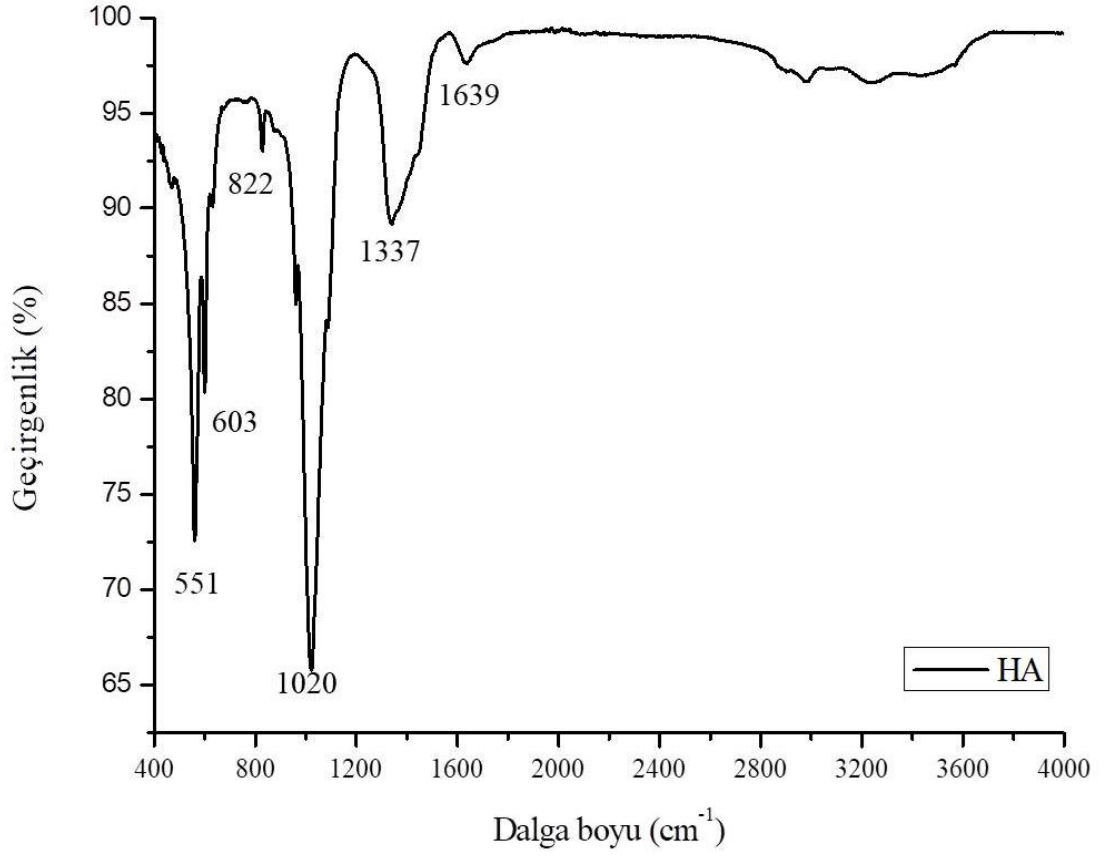
Çizelge 4.4. HA/CTS kaplama oranları ve miktarları

MMW (%)	CTS (100 mL çözelti için)		HMW (g)	HA (100 mL çözelti için)
	HMW (%)	MMW (g)		60mL etanolde (g)
100	0	0.250	0	1.250
75	25	0.187	0.063	1.250
50	50	0.125	0.125	1.250
25	75	0.063	0.187	1.250
0	100	0	0.250	1.250

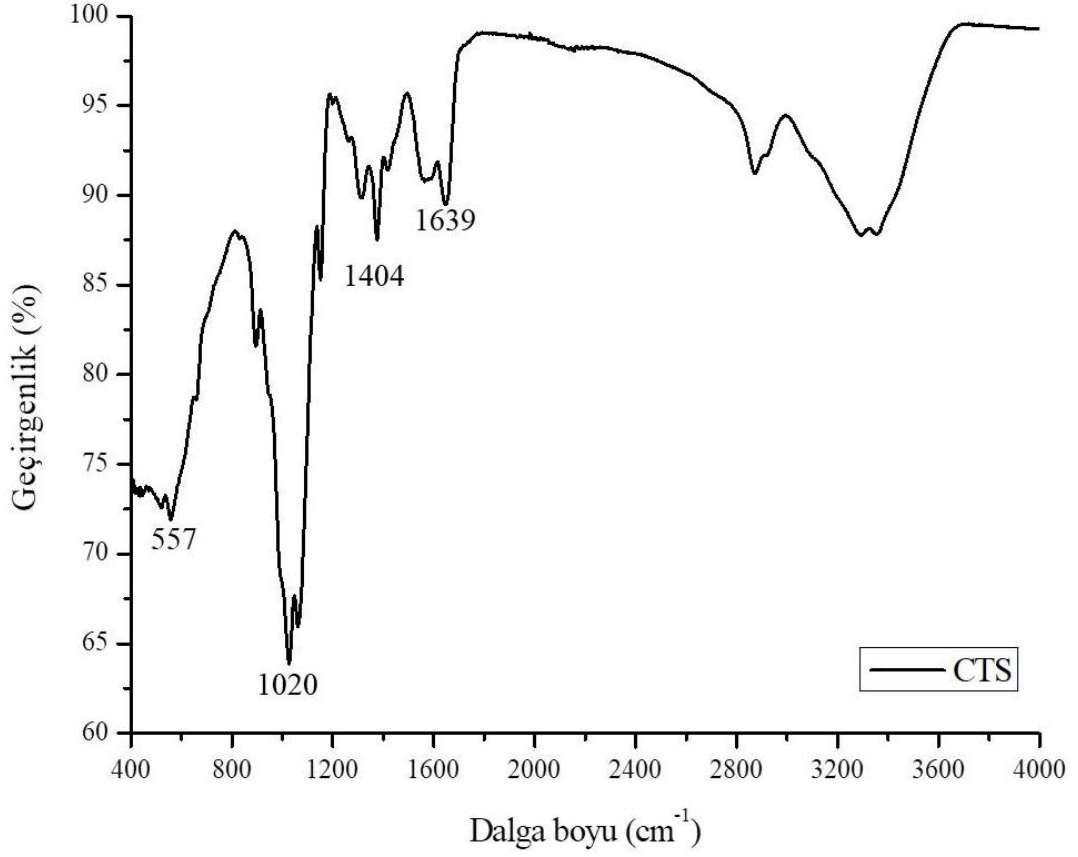
#### 4.2.1. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi

Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamaların kimyasal bağ yapıları hakkında bilgi edinmek için FTIR kullanıldı. FTIR spektrumları Perkin Elmer marka Spectrum 65 model (Perkin

Elmer, ABD) cihazı ile analiz edildi. Zayıflatılmış toplam yansıma (UATR) aparatı elmas kristaliyle kullanıldı. Spektrum verileri 400 ile 4000  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında toplandı. Farklı kitosan konsantrasyonlarının adlandırılmaları Çizelge 4.5' te gösterilmiştir.



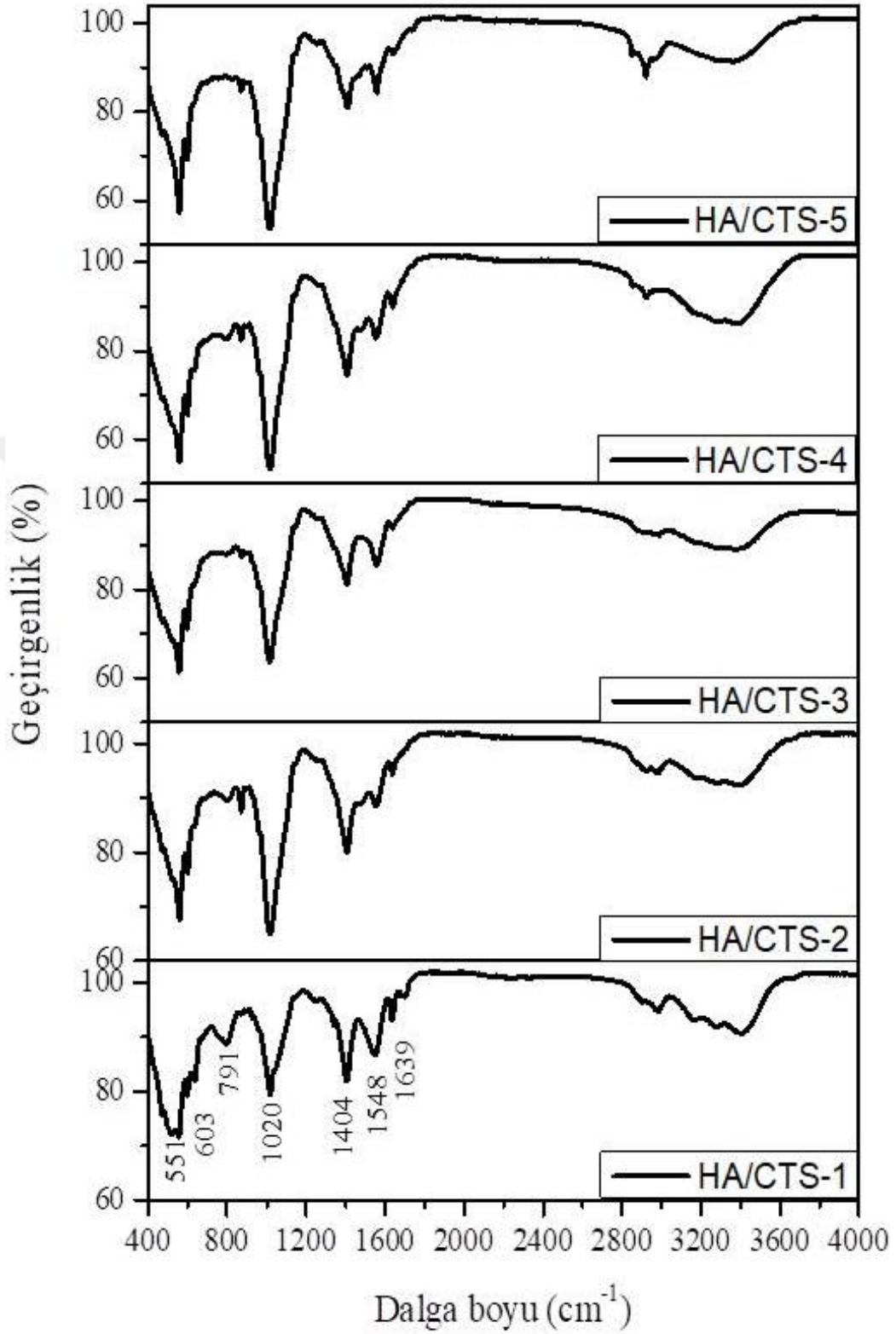
Şekil 4.7. Hidroksiapatitin FT-IR spektrumu



Şekil 4.8. Kitosanın FT-IR spektrumu

Çizelge 4.5. Kitosan deasetilasyon mertebesine göre numenelerin adlandırılması.

Kitosan (%)	Adlandırma
% 100 MMW-%0 HMW	HA/CTS-1
% 75 MMW-%25 HMW	HA/CTS-2
% 50 MMW-%50 HMW	HA/CTS-3
% 25 MMW-%75 HMW	HA/CTS-4
% 0 MMW-%100 HMW	HA/CTS-5

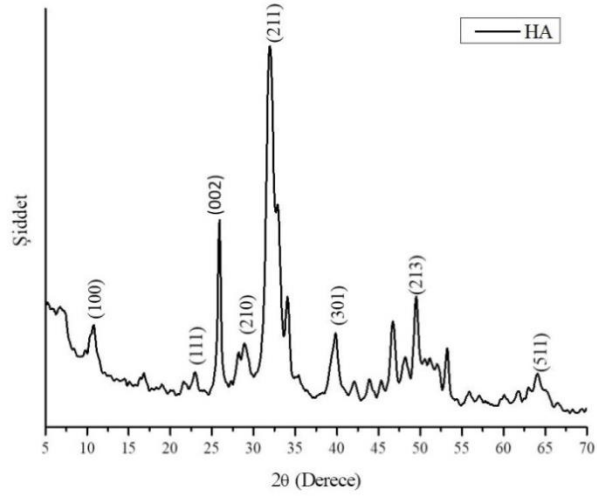


Şekil 4.9. HA/CTS kompozit kaplamalarının FT-IR spektrumu

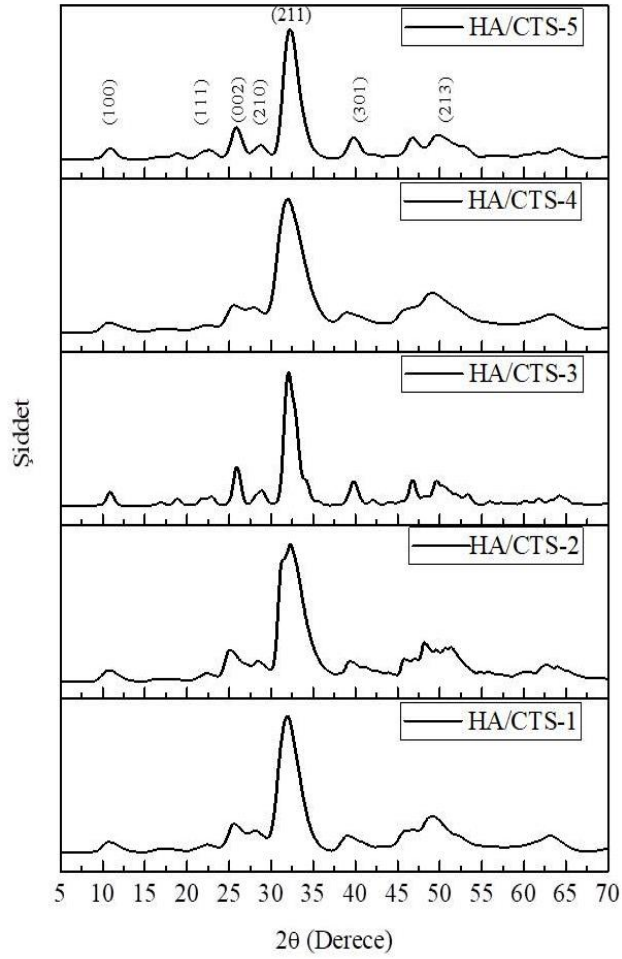
Hidroksiapatitin FT-IR spektrumu Şekil 4.7, kitosanın FT-IR spektrumu Şekil 4.8, diğer HA/CTS kompozit kaplamalarının FT-IR spektrumları Şekil 4.9’ da verilmiştir. Şekil 4.9’dan, 551, 603, 791 ve 1020  $\text{cm}^{-1}$  pikleri fosfat grubu olan hidroksiapatite ait olduğu tespit edilmiştir (Teng ve ark., 2016). 1404  $\text{cm}^{-1}$  piki  $-\text{CH}_2$  gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. HA nanoparçacıkları üzerine kitosanın adsorbsiyonunu kanıtlayan kitosan amin grubundaki NH- bağlanma titreşimlerine tekabül eden pik 1548  $\text{cm}^{-1}$ ’de gözlenmektedir. 1639  $\text{cm}^{-1}$  piki, amid grubunda bulunan karboksil (C=O) bağı titreşimine aittir. Benzer bulguları Nikpour ve ark., ‘da yaptıkları çalışmalarda bulmuşlardır (Nikpour ve ark., 2012). 2800-3600  $\text{cm}^{-1}$  geniş bant aralığı O-H grubuna aittir (Tozar ve Karahan, 2018). Said ve ark.’nın ürettiği hidroksiapatit/kitosan kompozit malzemelerinin FT-IR spektrumunda 1640  $\text{cm}^{-1}$  ve 3300  $\text{cm}^{-1}$  aralığında geniş bandın varlığı gözlemlenmiştir. Bu geniş bandın varlığı su molekülleri ile ilgili olduğu yorumunu yapmışlardır (Said ve ark., 2021). Hidroksiapatite ait karakteristik fosfat grubu ve kitosana ait karakteristik amin ve amid grubu titreşimlerinin görülmesi bu iki bileşenin birlikte biyokompozit kaplamanın yapısına girdiğini gösterir. FT-IR spektrumlarının analizi ile HA ve kitosan arasında kimyasal bir reaksiyondan ziyade olası fiziksel etkileşimlerin (elektronik etkileşim ve hidrojen bağları) olduğu sonucuna varılabilir (Ahmed ve ark., 2019).

#### **4.2.2. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Kristalografik Özelliklerinin İncelenmesi**

Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamaların kristalografik yapısı hakkında bilgi edinmek için XRD kullanıldı. XRD desenleri Rigaku SmartLab X-ışın diffraktometresi kullanılarak elde edildi. Kırınım desenlerini kaydetmek için 40 kV ve 30 mA’da üretilen monokromatik Cu-K $\alpha$  radyasyonu kullanıldı. Kırınım verileri 3.0 derece/dakika hız ve 0.05 derecelik adım genişliği ile toplanmıştır.



Şekil 4.10. Hidroksiapatitin XRD grafiği



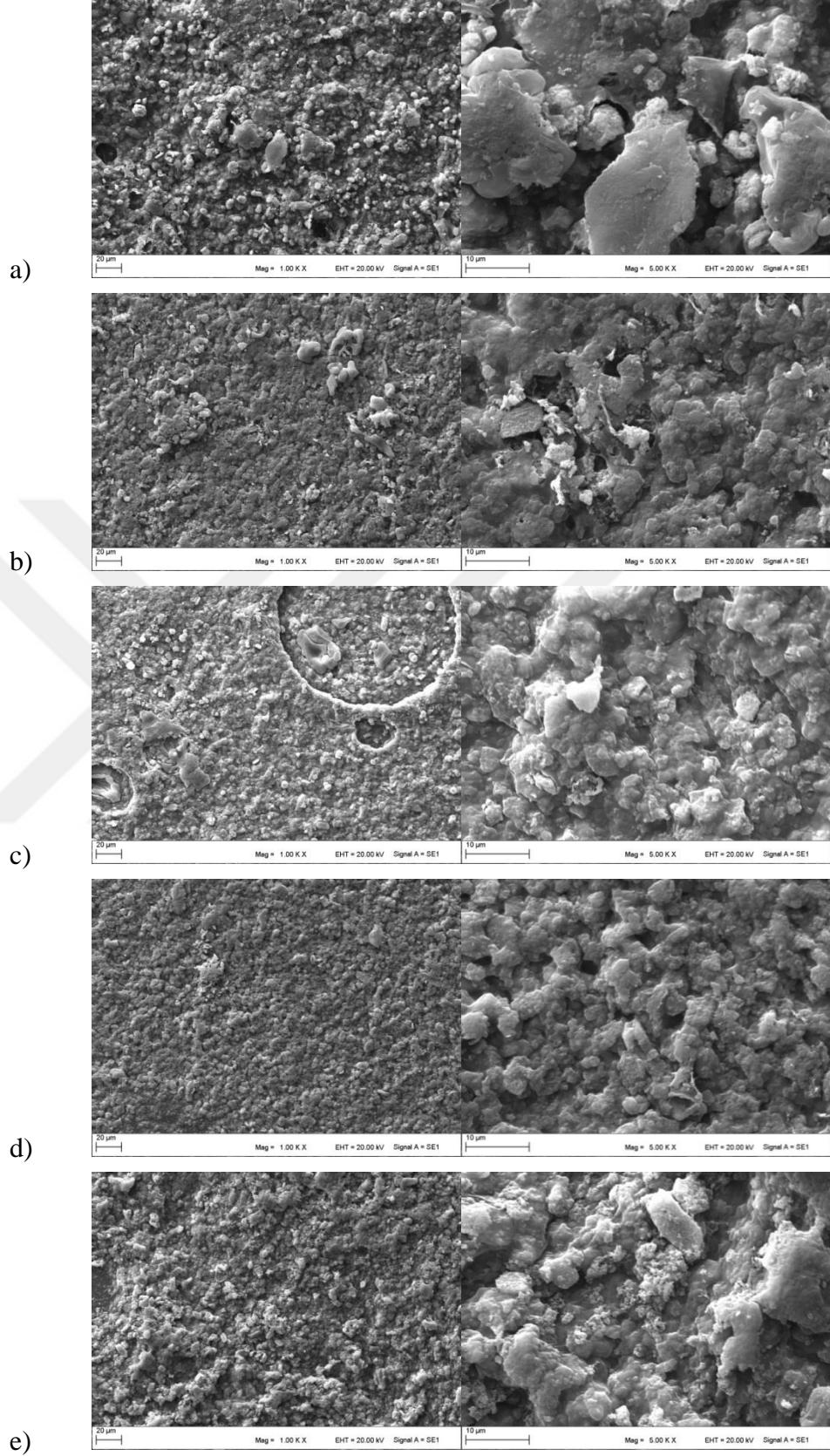
Şekil 4.11. HA/CTS-1, HA/CTS-2, HA/CTS-3, HA/CTS-4, HA/CTS-5 kompozit kaplamalarının XRD grafikleri

Hidroksiapatitin XRD grafiği Şekil 4.10, diğer HA/CTS kompozit kaplamalarının XRD grafiği ise Şekil 4.11’ de verilmiştir.

32° ‘de karakteristik piki (211) gözlemlenebilmektedir. 11° ‘de (100) piki, 26° ‘de (002) piki, 39° ‘de (301) piki ve 64° ‘de (511) piki görülebilmektedir. Küçük Őiddete sahip 23° ‘de (111) piki ve 28° ‘de (210) piki de görülmektedir. Ayrıca 45° ‘den 55° ‘ye kadar uzanan geniş bant mevcuttur. Bu durum hidroksiapatit kristallerin üstüste binmesi sonucu oluştuğunu gösterir. Belirtilen aralıkta bu yığılmalardan amorf bir yapı sergilendiği söylenebilir. Kitosan pikleri gözlemlenmemiştir. Bunun sebebi kitosanın polimer olmasıdır. Polimerler amorf yapıda oldukları için XRD deseninde görülmemeleri normaldir. HA’e ait zayıf pikler de gözlemlenmiştir. Bu düşük kristal yapıları biyolojik apatitle benzerlikler göstermektedir (Correas ve ark., 2016). Farklı oranlarda katkılanan HA/CTS biyokompozit kaplamalarının XRD desenlerinin farklı çıkmasının sebebi, her numunenin hidroksiapatit ile kitosanın yapısal olarak bağlanmalarının farklı olmasından kaynaklandığı yorumunda bulunulabilir (Dilsizoğlu ve ark., 2023). Hahn ve ark.’nın yapmış olduğu çalışmaya göre, ağırlıkça %20’ ye kadar kitosan içeren hidroksiapatit ve HA/CTS kaplamaları arasında XRD desenleri açısından önemli bir fark oluşmamıştır. Ayrıca kaplamaların XRD desenlerinde trikalsiyum fosfat ve tetrakalsiyum fosfat gibi kalsiyum fosfat için herhangi bir pik tespit edilmemiştir. Bu sonuç, kaplama işlemi sırasında hidroksiapatitte önemli bir faz değişikliğinin meydana gelmediğini ortaya koymuştur (Hahn ve Ark., 2011). Şekil 4.10 ile Şekil 4.11 kıyaslandığında iki grafik arasında piklerin örtüştüğu görülmektedir. Bu durum HA kristallerinin doğal kemik mineraline benzer olduğu sonucu çıkarılabilir. HA grafiğiyle HA/CTS grafiğindeki benzerlik Wang ve Li’nin yapmış oldukları çalışmada da gözlenmiştir (Wang ve Li, 2006). HA pikleri ICDD 01-073-8421 numaralı karttan tespit edilmiştir.

#### **4.2.3. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi**

HA/CTS biyokompozit kaplamaların yüzey morfolojilerini incelemek için Thermo Fisher Scientific Apreo S marka taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analiz edildi.



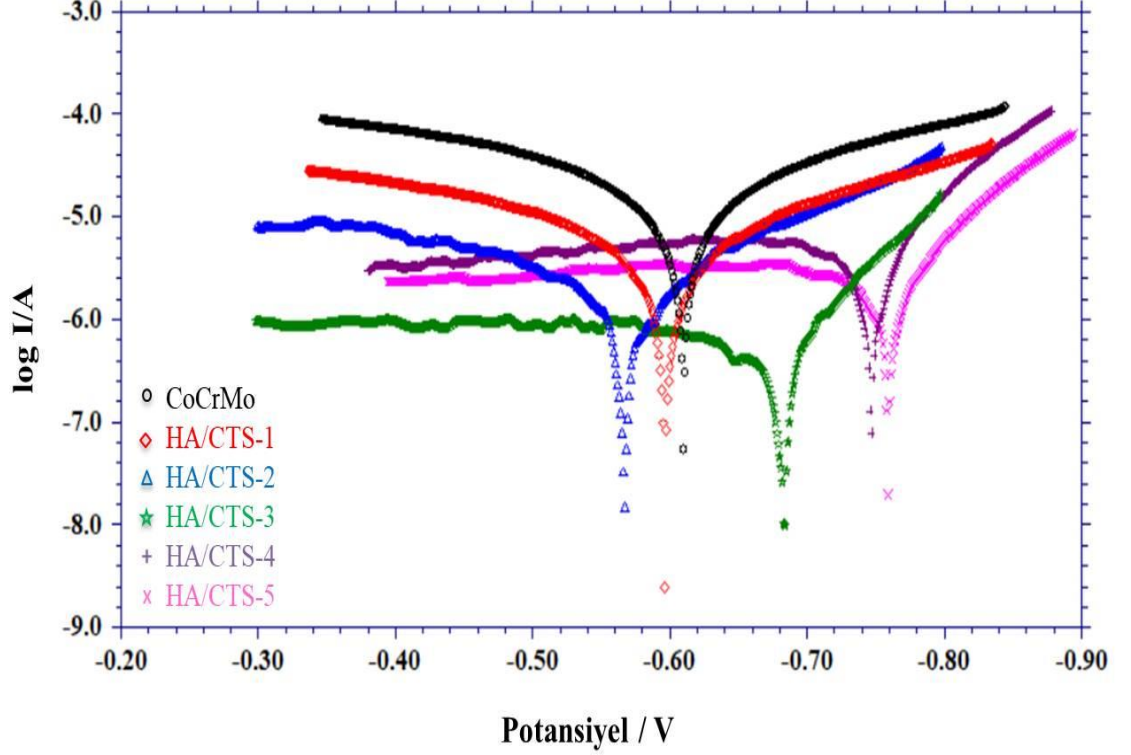
Şekil 4.12. HA/CTS kompozit kaplamaların SEM görüntüleri a) HA/CTS-1 b) HA/CTS-2 c) HA/CTS-3 d) HA/CTS-4 e) HA/CTS-5

HA/CTS kompozit kaplamalarının mikroyapıları Şekil 4.12' de gösterilmektedir. Gözenekli yapıların varlığı elektroforetik kaplama sırasında katod yüzeyindeki hidrojen oluşumunun sonucu olabileceği tahmin edilmektedir. Yüksek moleküler ağırlıklı kitosan katkısının artması ile birlikte gözenekli yapıların azaldığı gözlemlenebilmektedir. Bu gözenekli yapıların azalmasının nedeni yüksek moleküler ağırlıklı kitosan oranının artması ile birlikte yapıdaki seramiklerle daha iyi bağlanma gerçekleştirdiği şeklinde yorum yapılabilir. Shi ve ark.'nın yapmış oldukları HA/CTS kompozitleri için gözenekli ve gözeneksiz yapıları gözlemlemişlerdir. Gözeneksiz yapıların gözenekli yapılara göre daha yoğun olduğu yorumunu yapmışlardır (Shi ve ark., 2017). HA/CTS kaplamalarında herhangi bir yaprağımsı yapının olmadığı görülebilmektedir. Bu yapıların varlığının dikalsiyum fosfat (DCP) ve HA karışımından kaynaklandığı düşünülmektedir (Guan ve ark, 2009). Bu yaprağımsı yapıların olmaması polimer matrisinin yapıdaki seramikle daha iyi bağlanmış olmasından kaynaklanmaktadır (Tozar ve Karahan, 2018). SEM görüntülerinden yapılarda çatlak gözlenmemiştir. Çatlak yapı Zhong ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada da gözlenmemiş olup kaplamalarda herhangi bir hasar tespit edilmemiştir. Hidroksiapatit/Kitosan kaplamanın substratların biyomineralizasyon sürecini önemli ölçüde artırabileceğini de öne sürmüşlerdir (Zhong ve ark., 2015). Ayrıca yüksek moleküler ağırlıklı kitosan değeri arttıkça numunenin yapısının homojen yapıya doğru gittiği söylenebilir.

#### **4.2.4. Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların *in-vitro* Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi**

Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamaların *in-vitro* korozyon koruma performansları r-SBF içerisinde elektrokimyasal korozyon ölçümleri gerçekleştirilerek analiz edildi. Elektrokimyasal korozyon ölçümleri CHI marka 608 model (CHI Instruments, ABD) potansiyostat, standart üç elektrotlu hücre ile yapıldı. Ag/AgCl elektrot referans elektrot olarak ve Platin tel karşıt elektrot olarak kullanıldı. Tafel ekstrapolasyon ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi analizleri, üretilen biyokompozit kaplamaların *in-vitro* korozyon koruma performanslarını değerlendirmek için yapıldı. Tafel ekstrapolasyon analizleri, her bir numunenin açık devre potansiyeli 500 mV'luk

bir aralıkta  $1 \text{ mV.s}^{-1}$  tarama hızıyla yapıldı. EIS çalışmaları ise  $10 \text{ mV}$  genlikli AC akımla  $100 \text{ kHz}$ - $10 \text{ mHz}$  ( $10^5$ - $10^{-2} \text{ Hz}$ ) aralığında yapıldı.



Şekil 4.13. Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri

Korozyon potansiyeli ( $E_{\text{corr}}$ ), çözeltiye daldırılan numunenin termodinamik stabilitesi ile bağlantılıken, korozyon akımı yoğunluğu ( $I_{\text{corr}}$ ) korozyon reaksiyonlarının kinetiği ile bağlantılıdır. Kaplanmış numuneler için (özellikle HA kaplama için)  $I_{\text{corr}}$ 'un azaldığı gözlemlenebilir, bu da prostetik materyalin korozyon davranışında bir iyileşmeye işaret eder (Drevet ve Ark., 2012).

HA/CTS-1 ve HA/CTS-2 biyokompozit kaplamalarının korozyon potansiyel ( $E_{\text{corr}}$ ) değerleri CoCrMo altlığına göre daha anodik tarafta iken HA/CTS-3, HA/CTS-4 ve HA/CTS-5 biyokompozit kaplamalarının korozyon potansiyel ( $E_{\text{corr}}$ ) değerleri CoCrMo altlığına göre daha katodik tarafta olduğu Şekil 4.13 ve çizelge 4.6' dan görülebilmektedir. Bu tip hem anodik hem katodik tafel eğimlerinin varlığı Verma ve Quraishi, Minhas ve ark., Wang ve ark. tarafından da gözlenmiştir (Verma ve Quraishi, 2021; Minhas ve ark., 2023; Wang ve ark., 2023). Bu bulgu, kitosanın hem anodik hem de katodik tafel reaksiyonlarını inhibe etme yeteneği kazandığı karışık tip bir korozyon

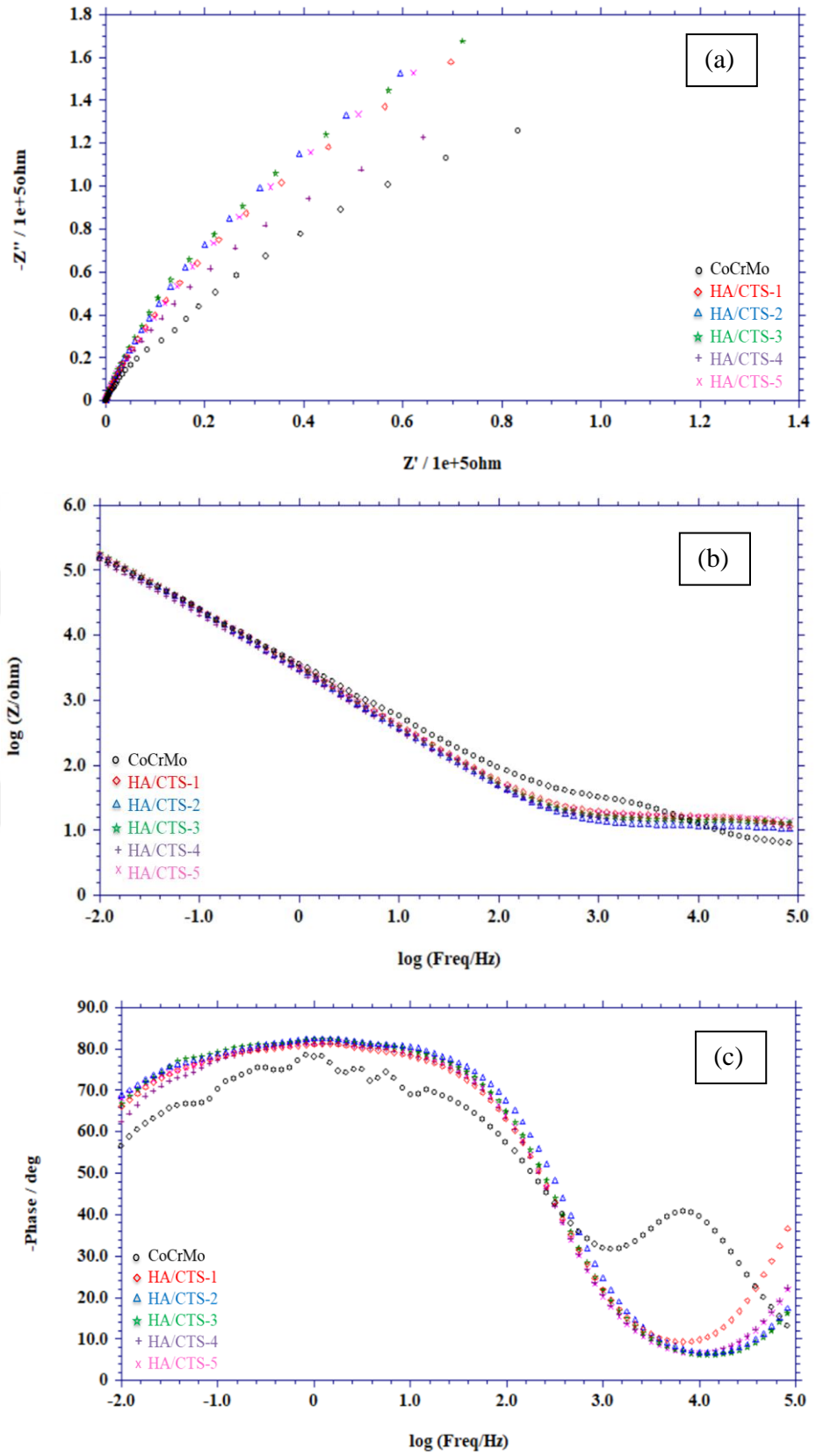
inhibitörü olarak hareket ettiğini göstermektedir (Verma ve Quraishi, 2021). Gopi ve ark. 'na göre,  $E_{corr}$  değeri biyokompozit kaplamaların bozulma potansiyelini ve bariyer özelliklerini gösterir.  $E_{corr}$  değerinin daha anodik olması kimyasal açıdan daha kararlı ve daha iyi korozyon koruma performansına sahip malzemeleri ifade eder (Gopi ve Ark., 2013). En anodik  $E_{corr}$  değerinin HA/CTS-2 biyokompozit kaplamasında olduğu gözlenmiştir.

CoCrMo altlığına göre anodik tarafta bulunan HA/CTS-1 ve HA/CTS-2 biyokompozit kaplamalarının korozyon akım ( $I_{corr}$ ) değerlerinin yüksek moleküler kitosan katkısı ile azaldığı Çizelge 4.6' dan görülebilmektedir. CoCrMo altlığına göre katodik tarafta bulunan HA/CTS-3, HA/CTS-4 ve HA/CTS-5 biyokompozit kaplamalarının korozyon akım ( $I_{corr}$ ) değerlerinin altlığına göre azaldığı da gözlemlenmiştir.  $I_{corr}$  değerinin implantların korozyon hızını ve dayanıklılığı temsil ettiği bilinmektedir. Bu nedenle farklı kaplamaları karşılaştırmak için kullanışlı bir parametredir (Poorraeisi ve Afshar, 2018).

Şekil 4.14'te kaplamasız CoCrMo altlığına ait elektrokimyasal empedans grafikleri, farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamaların in-vitro korozyon koruma performanslarının kıyaslanması için verilmiştir.

Çizelge 4.6. Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları.

<b>Biyokompozit Kaplamalar</b>	<b><math>E_{corr}</math> (V)</b>	<b><math>I_{corr}</math> (A)</b>	<b>Korozyon hızı (mppy)</b>
CoCrMo	-0.610	$9.914 \times 10^{-6}$	2.723
HA/CTS-1	-0.596	$4.728 \times 10^{-6}$	1.299
HA/CTS-2	-0.567	$2.890 \times 10^{-6}$	$7.938 \times 10^{-1}$
HA/CTS-3	-0.684	$7.784 \times 10^{-7}$	$2.138 \times 10^{-1}$
HA/CTS-4	-0.747	$6.418 \times 10^{-6}$	1.763
HA/CTS-5	-0.759	$4.717 \times 10^{-6}$	1.296



Şekil 4.14. Farklı moleküler ağırlığa sahip kitosan ile farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist b) Empedans modülü c) Bode grafikleri

Şekil 4.14 a'da nyquist grafiğinden tüm biyokompozit kaplamaların empedans değerleri kaplamasız CoCrMo altlığa göre sanal eksene daha yakın olduğu görülebilmektedir. Bu da biyokompozit kaplamaların korozyon koruma mekanizmasında bariyerleme olarak nitelendirilen bir özelliğe olduğunu göstermektedir. Böylece korozif ortamın altlığa ulaşması engellenerek korozyon koruma gerçekleşmiş olur. Bu koruma mekanizması biyopolimer içeren kompozit malzemeler için karakteristik bir özelliktir (Tozar, 2017). İmajiner eksene en yakın biyokompozit kaplamanın HA/CTS-2 olduğu görülebilmektedir. Şekil 4.14 c'den yüksek frekans bölgesinde en büyük faz açısı HA/CTS-1 biyokompozit kaplamasında olduğu görülmektedir. Bütün kaplamaların faz açısı değerlerinin, düşük frekans bölgesine doğru gidildikçe arttığı görülmektedir. Düşük frekans bölgesinde en düşük faz açısına sahip kaplanmış numunenin HA/CTS-4 adlı numunede olduğu görülmektedir. Bunun sebebi korozif iyonların alt tabakaya nüfuz etmesi sonucu düşük direnç gösterdiği yorumunda bulunulabilir (Rajendran ve Ark., 2023). Orta ve düşük frekans bölgelerinde en büyük faz açısı HA/CTS-2 biyokompozit kaplamasında gözlenmiştir. En yüksek faz açısı değeri 70° civarına tekabül eden HA/CTS-2 biyokompozit kaplamasında gözlenmiştir. Dolayısıyla en iyi kapasitif özellik gösteren numunenin HA/CTS-2 olduğu söylenebilir. Zhitomirsky ve Pang'ın yaptığı çalışmaya göre hidroksiapatite kitosan katkılanmasıyla kompozit kaplamanın empedansında artış gözlenmiştir. Polimer olan kitosanın hidroksiapatite iyi bağlandığı yorumunu yapmışlardır (Zhitomirsky ve Pang, 2007). SEM analizinde Şekil 4.12. c' den gözenekli yapının en az olduğu biyokompozit kaplama olan HA/CTS-2 numunesinin en iyi kapasitif özellik gösterdiği sonucunu destekler niteliktedir.

### **4.3. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO<sub>2</sub> (HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub>) biyokompozit kaplamaların elektroforetik yöntemle depolanması için daha önce yapılan HA/CTS kaplamalardan %75 MMW Chitosan-%25 HMW Kitosan oranı kullanıldı.

HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaları farklı oranlarda ZrO<sub>2</sub> katkısı ile üretilmiştir.

#### **4.3.1. HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> (%5) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarının yapılması için iki çözelti hazırlandı. Birinci çözelti; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci çözelti 1.250 g HA, 0.062 g ZrO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki çözelti birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

#### **4.3.2. HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> (%10) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarının yapılması için iki çözelti hazırlandı. Birinci çözelti; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci çözelti 1.250 g HA, 0.125 g ZrO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki çözelti birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

#### **4.3.3. HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> (%15) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarının yapılması için iki çözelti hazırlandı. Birinci çözelti; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci çözelti 1.250 g HA, 0.187 g ZrO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki çözelti birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip

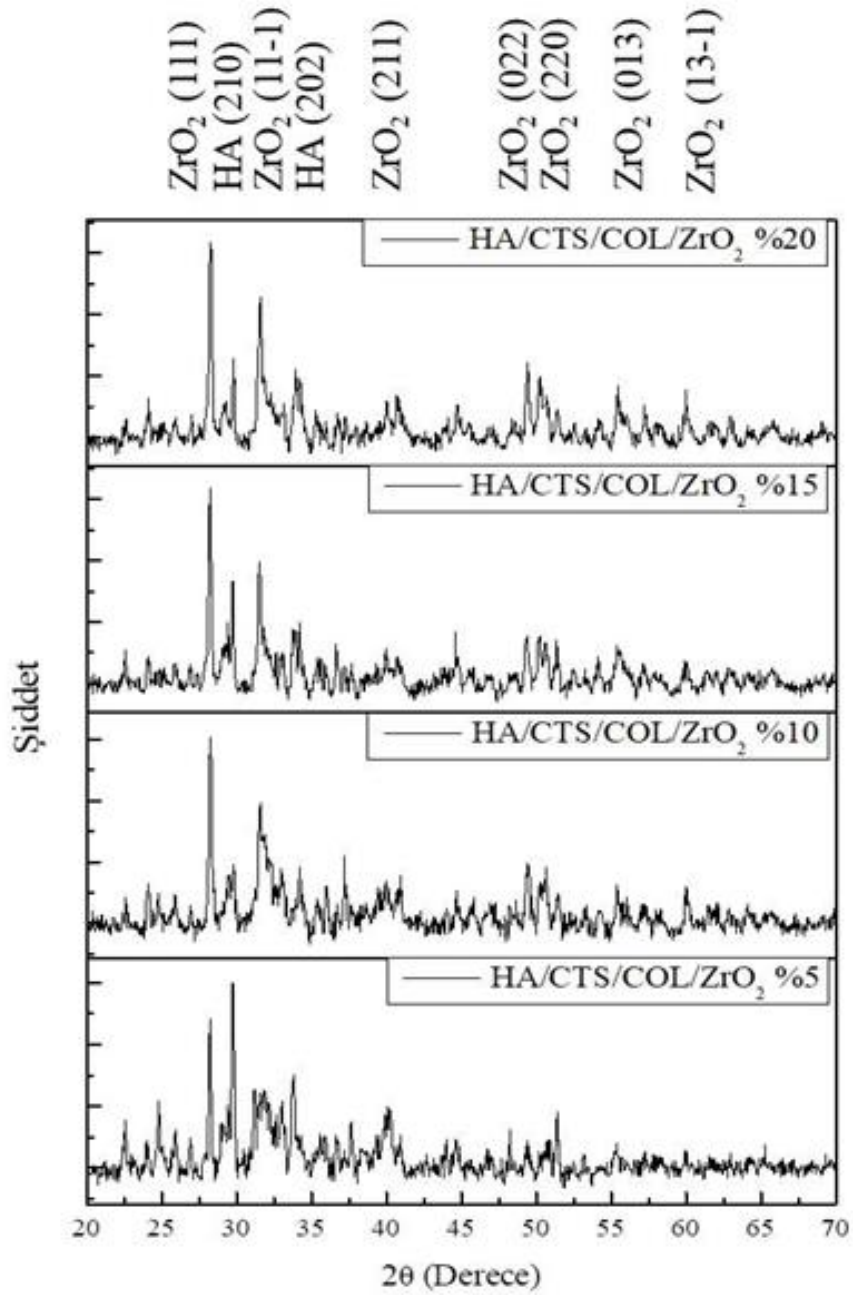
kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

#### **4.3.4. HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> (%20) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarının yapılması için iki çözelti hazırlandı. Birinci çözelti; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci çözelti 1.250 g HA, 0.250 g ZrO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki çözelti birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

#### **4.3.5. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Kristalografik Özelliklerinin İncelenmesi**

Farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaların kristalografik yapısı hakkında bilgi edinmek için X-ışını kırınım difraksiyon (XRD) kullanıldı. XRD desenleri Rigaku SmartLab X-ışın diffraktometresi kullanıldı. Kırınım desenlerini kaydetmek için 40 kV ve 30 mA'da üretilen monokromatik Cu-K<sub>α</sub> radyasyonu kullanıldı. Kırınım verileri 3.0 derece/dakika hız ve 0.05 derecelik adım genişliği ile elde edilmiştir.



Şekil 4.15. Artan  $ZrO_2$  konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  biyokompozit kaplamalarına ait XRD desenleri

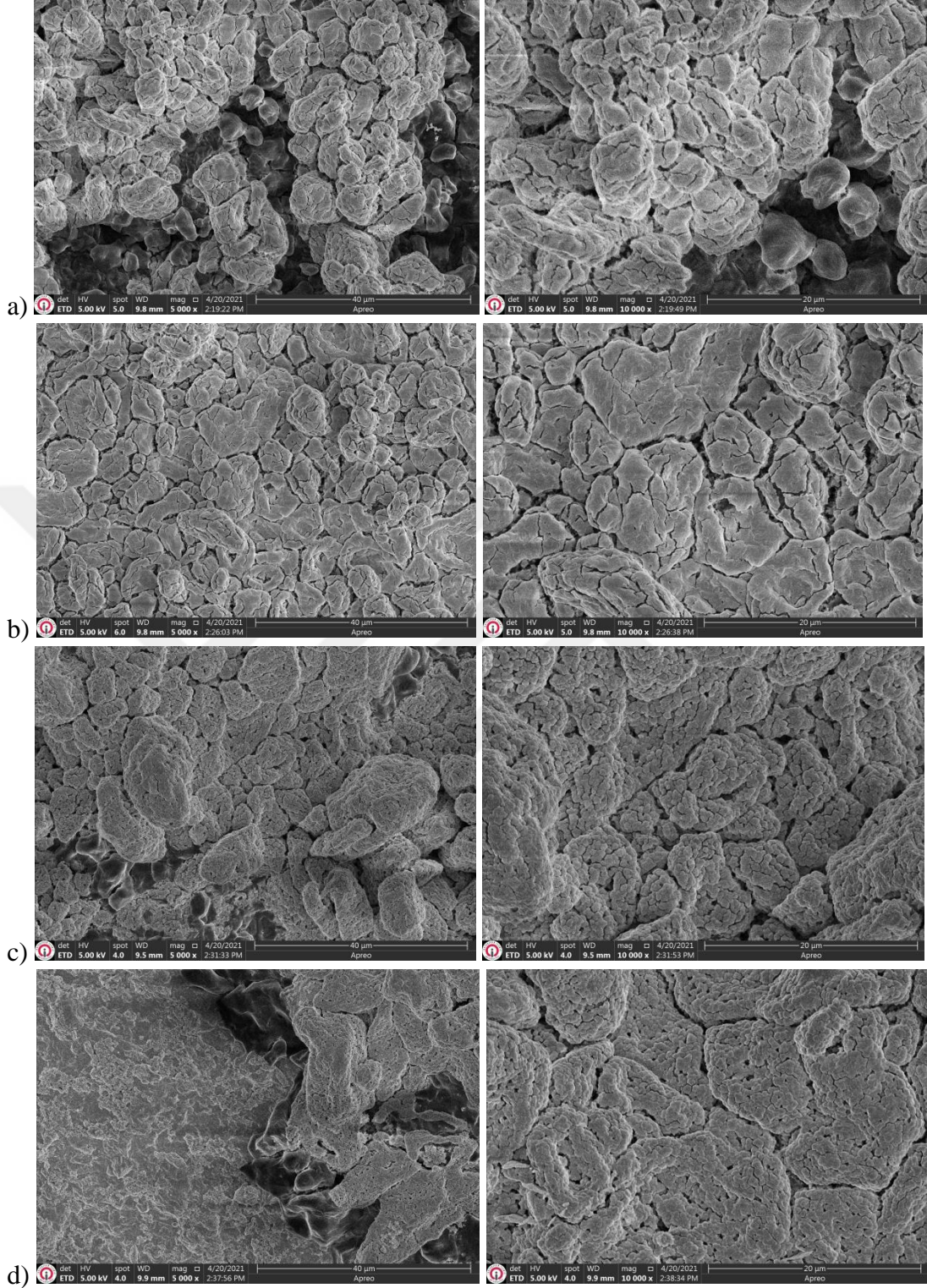
Artan  $ZrO_2$  konsantrasyonlarında elektroforetik yöntemle depolanan HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  biyokompozit kaplamalarına ait XRD desenleri Şekil 4.15'te verilmiştir. Hidroksiapatit pikleri  $30^\circ$  ve  $34^\circ$  'de gözlemlenebilmektedir.  $30^\circ$  'de (210) piki,  $34^\circ$  'de (202) piki görülmektedir. Zirkonyum dioksit katkısı ile  $28^\circ$ ,  $31^\circ$ ,  $41^\circ$ ,  $49^\circ$ ,  $50^\circ$ ,  $55^\circ$  ve  $59^\circ$  'de baddeleyite yapıları gözlemlenmiştir.  $28^\circ$  'de (111),  $31^\circ$  'de (11-1),  $41^\circ$  'de (211),  $49^\circ$  'de (022),  $50^\circ$  'de (220),  $55^\circ$  'de (013),  $59^\circ$  'de (13-1) piki görülmektedir.  $ZrO_2$

katkısının artmasıyla 28° 'de baddeleyite yapılı olan (111) pikinin şiddetinin arttığı ve 30° 'de HA (210) pikinin şiddetinin azaldığı gözlenmiştir. Gautam ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre ZrO<sub>2</sub> katkısının artmasıyla 28° (111) pikinin şiddeti artmıştır (Gautam ve Ark., 2021). ZrO<sub>2</sub> katkısının artmasıyla 31° 'de baddeleyite yapılı olan (11-1) pikinin de arttığı gözlemlenmiştir. Bu yansımalar hidroksiapatit oluşumunu doğrular ve zirkonyum dioksitin rastgele olmayan ve çok yönlü davranışını temsil etmektedir. Kumar ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre ZrO<sub>2</sub> katkısının artmasıyla birlikte kırınım desenlerinin yoğunluklarında artış meydana gelmiş ve bu artışın sebebi ZrO<sub>2</sub>'in yapısal stabilitesi ile ilgilidir (Kumar ve Ark., 2018). Poorraeisi ve Afshar'ın yaptığı çalışmaya göre oktakalsiyum fosfat (OCP) pikleri gözlemlenmiş ve zirkonyum dioksit ve titanyum dioksit katkısıyla OCP piklerinin yok olduğu tespit edilmiştir. OCP piklerinin olmaması hidroksiapatit, zirkonyum dioksit ve titanyum dioksit 'in başarılı bir şekilde kaplandığı yorumunda bulunmuşlardır (Poorraeisi ve Afshar, 2018). Gözlemlenen pikler ICDD 00-007-0343 ve ICDD 01-074-2905 numaralı karttan tespit edilmiştir.

#### **4.3.6. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi**

HA/CTS biyokompozit kaplamaların yüzey morfolojilerini incelemek için Thermo Fisher Scientific Apreo S marka taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analiz edildi.

Şekil 4.16'da artan ZrO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik yöntemle depolanan HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait SEM görüntüleri gösterilmiştir. Aynı numuneye ait x5.000 büyütme görüntüsü solda, x10.000 büyütme görüntüsü sağda verilmiştir.



Şekil 4.16. Artan  $ZrO_2$  konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  biyokompozit kaplamalarına ait SEM görüntüleri

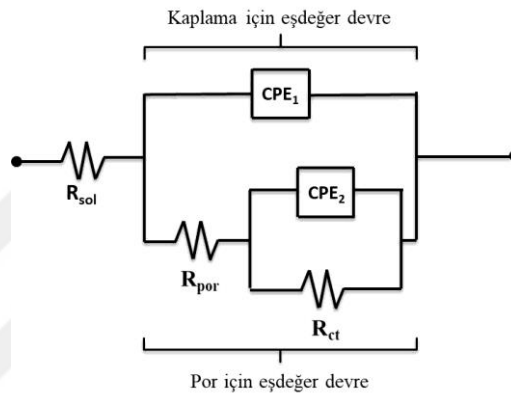
Artan  $ZrO_2$  katkısıyla birlikte taneler arası boşluğun azaldığı, daha homojen bir yapı elde edildiği görülmektedir.  $ZrO_2$  katkısının artmasıyla birlikte gözenekliliğin azaldığı görülebilmektedir. Poorraeisi ve Afshar'ın yapmış oldukları çalışmaya göre

hidroksiapatite zirkonyum dioksit ve titanyum dioksit katkısıyla gözeneklilik oranının azaldığı böylece kompozit kaplamaların daha düşük çözünme hızına ve daha uzun dayanıklılığa sahip olduğu yorumunu yapmışlardır (Pooarraeisi ve Afshar, 2018). Gözenekliliğin azalması kompozit kaplamaların altlığı daha iyi yapışma özelliğine sahip olduğu anlamına gelmektedir. Bu özellik Kmita ve ark. tarafından da gözlemlenmiştir (Kmita ve Ark., 2005). Shojaee ve Afshar'ın yaptığı çalışmada hidroksiapatite ZrO<sub>2</sub> katkılayarak daha yüksek kristallığe ve mikroyapıda daha az gözenekliliğe sahip yapılar elde etmişlerdir. Bu gözeneklerin daha az olması daha iyi elektrokimyasal davranışa ve daha yüksek bağlanma kuvvetine sahip yapılar olduğunu belirtmişlerdir (Shojaee ve Afshar, 2015). Kumar ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada hidroksiapatite %0, %5, %10, %15, %20 ve %25 oranında ZrO<sub>2</sub> katkılamışlardır. ZrO<sub>2</sub>'in %20 katkısına kadar olan kaplamaların mekanik özellikleri artmıştır. %25 ZrO<sub>2</sub> katkılı numunenin mekanik özellikleri azalmıştır. Bu mekanik özelliğin azalmasının sebebi %20'den fazla katkı ile tane boyutlarının artmasından kaynaklı olduğu yorumunda bulunmuşlardır. ZrO<sub>2</sub> içeriğinin artmasıyla birlikte daha küçük boyutlu ZrO<sub>2</sub> parçacıklarının miktarı da artmıştır, bu da kompozitlerin mikro yapısal özelliklerini değiştirmektedir. Mikro yapısal özelliklerde meydana gelen değişiklikler kompozitlerin mekanik özelliklerini de etkilemiştir. (Kumar ve Ark., 2018). Yu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hidroksiapatite %0, %5, %10, %15, %20, %25 ve %30 oranında ZrO<sub>2</sub> katkılamışlardır. ZrO<sub>2</sub>'in düşük oranlarda katkısı mekanik özelliklerinde iyileşme zayıf, %15-%20 oranlarında hızlıca artmış olduğu bulunmuştur. %20'den fazla katkı oranlarında da mekanik özelliklerinde azalma meydana gelmiştir (Yu ve Ark., 2015). ZrO<sub>2</sub> katkısının artmasıyla tane boyutunun arttığı ve dolayısıyla tane sınırlarının azaldığı söylenebilir.

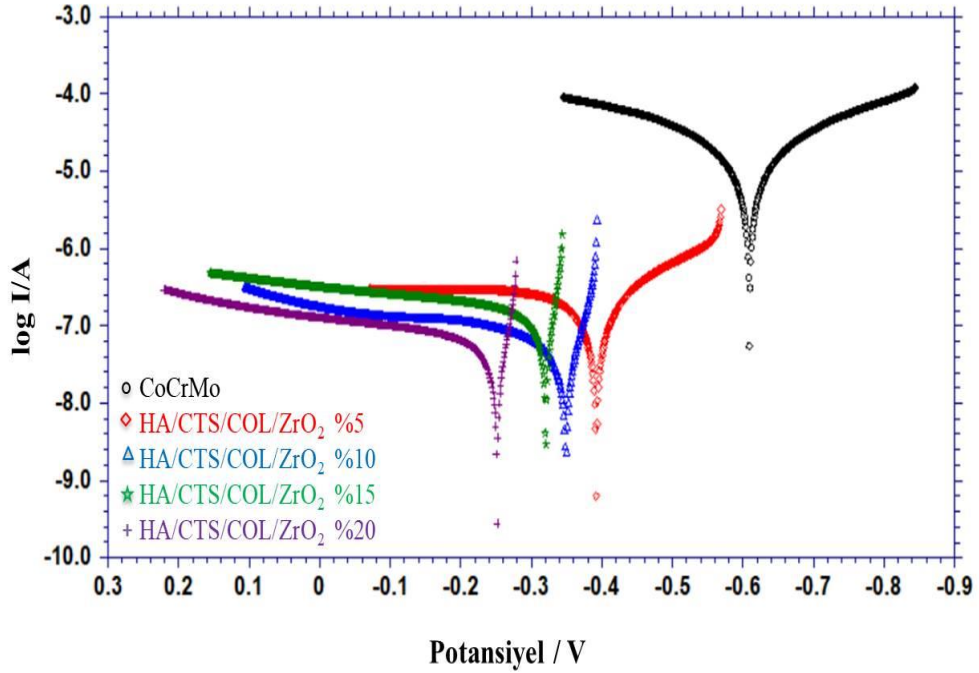
#### **4.3.7. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/ZrO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların *in-vitro* Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi**

Artan konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaların *in-vitro* korozyon koruma performansları revize edilmiş yapay vücut sıvısı (r-SBF) içerisinde elektrokimyasal korozyon ölçümleri gerçekleştirilerek analiz edildi. Elektrokimyasal korozyon ölçümleri CHI marka 608 model (CHI Instruments, ABD) potansiyostat, standart üç elektrotlu hücre ile yapıldı. Ag/AgCl elektrotu referans

elektrot olarak, Platin tel karşıt elektrot olarak kullanıldı. Tafel ekstrapolasyon ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi analizleri yapıldı. Tafel analizleri, numunelerin açık devre potansiyeli 500 mV'luk aralıkta  $1 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$  tarama hızıyla yapıldı. Elektrokimyasal empedans spektroskopisi çalışmaları 10 mV genlikli AC akımla 100 kHz-10 mHz ( $10^5$ - $10^{-2}$  Hz) aralığında gerçekleştirildi. AC empedans verilerinden eşdeğer devre analizleri ZsimWin 3.22 (EChem software, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Eşdeğer devre analizlerinde kullanılan devre Şekil 4.17'de verilmiştir. Tüm devre fitlerinde saf hata %5'in altında olduğu hesaplandı.



Şekil 4.17. Empedans verilerinin fitlenmesinde kullanılan devre



Şekil 4.18. Artan  $\text{ZrO}_2$  konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ $\text{ZrO}_2$  biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri

Korozyon potansiyeli ( $E_{\text{corr}}$ ), çözeltiliye daldırılan numunenin termodinamik stabilitesi ile bağlantılıyken, korozyon akımı yoğunluğu ( $I_{\text{corr}}$ ) korozyon reaksiyonlarının kinetiği ile bağlantılıdır. Kaplanmış numuneler için (özellikle HA kaplama için)  $I_{\text{corr}}$ 'un azaldığı gözlemlenebilir, bu da prostetik materyalin korozyon davranışında bir iyileşmeye işaret eder (Drevet ve Ark., 2012).

Kaplamasız CoCrMo altlığı ve artan  $ZrO_2$  konsantrasyonlarının in-vitro korozyon koruma performanslarının kıyaslanması için tafel eğrileri Şekil 4.18'de verilmiştir. HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  biyokompozit kaplamaların korozyon potansiyel ( $E_{\text{corr}}$ ) değerleri CoCrMo altlığın değerine göre anodik tarafta olduğu gözlenmiştir. %20  $ZrO_2$  konsantrasyonlu kompozit kaplamalı numunenin  $E_{\text{corr}}$  değeri diğer numunelere göre en anodik olduğu Şekil 4.18 ve Çizelge 4.7' den görülebilmektedir. Gopi ve ark. 'na göre,  $E_{\text{corr}}$  değeri biyokompozit kaplamaların bozulma potansiyelini ve bariyer özelliklerini gösterir.  $E_{\text{corr}}$  değerinin daha anodik olması, kimyasal açıdan daha kararlı ve daha iyi korozyon koruma performansına sahip malzemeleri ifade etmektedir (Gopi ve Ark., 2013). HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  biyokompozit kaplamaların korozyon potansiyel ( $E_{\text{corr}}$ ) değerleri,  $ZrO_2$  katkısının artmasıyla arttığı gözlenmiştir. HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  biyokompozit kaplamaların korozyon akım ( $I_{\text{corr}}$ ) değerleri, HAp/CTS/COL/ $ZrO_2$  (%10) numunesine kadar azaldığı gözlemlenmiştir.  $I_{\text{corr}}$  değeri HAp/CTS/COL/ $ZrO_2$  (%15) numunesinde artmış ancak kaplamasız CoCrMo numunesine göre azaldığı görülmektedir.  $I_{\text{corr}}$  değerinin HAp/CTS/COL/ $ZrO_2$  (%20) numunesinde azalma eğilimi devam etmektedir.  $I_{\text{corr}}$  değerinin implantların korozyon hızını ve dayanıklılığı temsil ettiği bilinmektedir. Bu nedenle farklı kaplamaları karşılaştırmak için kullanışlı bir parametredir (Poorraeisi ve Afshar, 2018). Kaplamasız CoCrMo altlığın  $E_{\text{corr}}$  ve  $I_{\text{corr}}$  değerleri sırasıyla -0.610 V ve  $9.914 \times 10^{-6}$  A iken HAp/CTS/COL/ $ZrO_2$  (%20) numunesinde  $E_{\text{corr}}$  ve  $I_{\text{corr}}$  değerleri sırasıyla -0.252 V ve  $4.661 \times 10^{-8}$  A değerlerine ulaştığı Çizelge 4.7'den de görülebilmektedir.

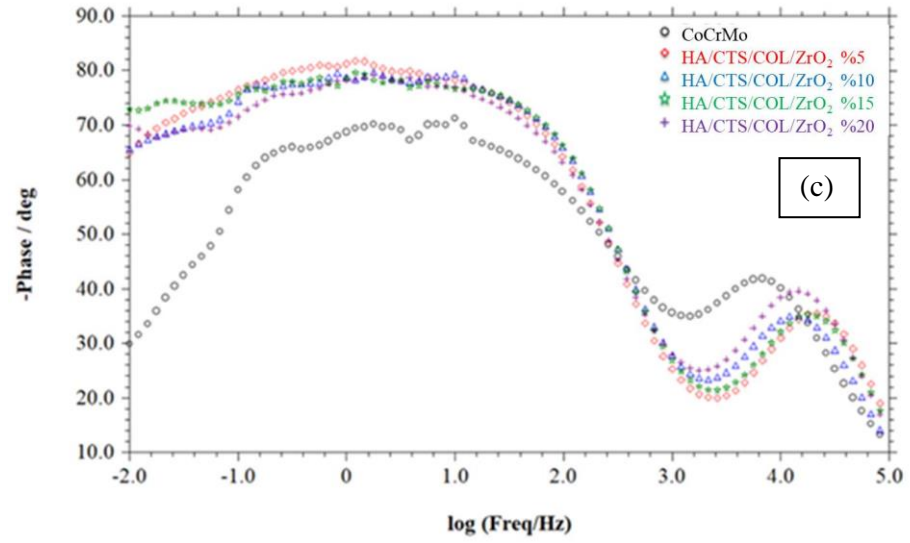
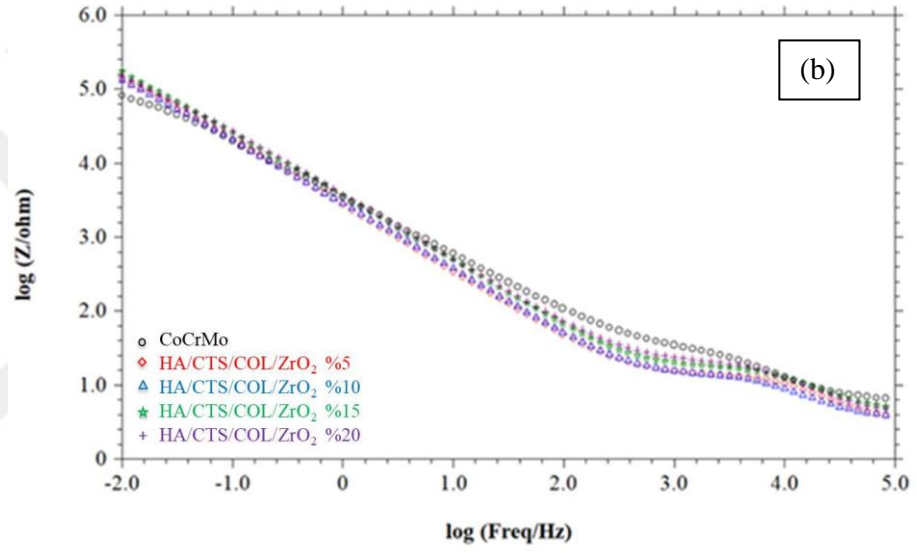
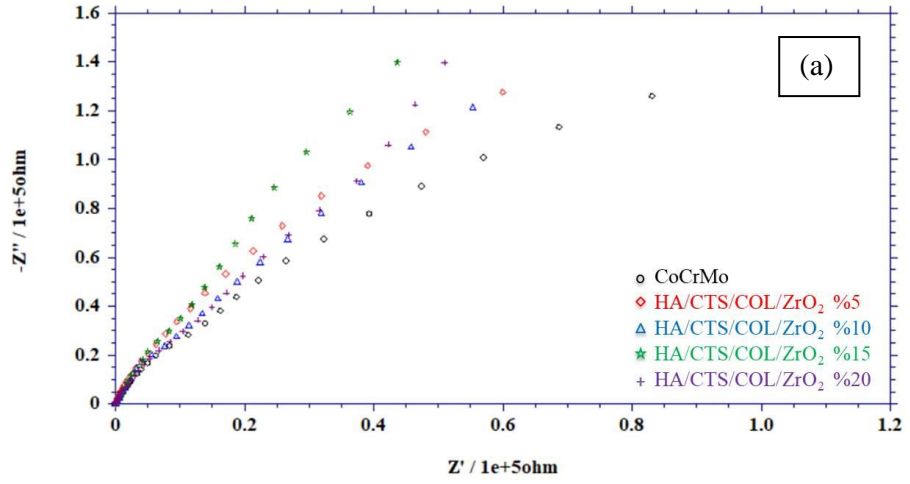
Şekil 4.19'da kaplamasız CoCrMo altlığa ait elektrokimyasal empedans grafikleri artan  $ZrO_2$  konsantrasyonlarında elektroforetik yöntemle depolanan HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  biyokompozit kaplamalar ve kaplamaların in-vitro korozyon koruma performanslarının kıyaslanması için verilmiştir.

Çizelge 4.7. Artan ZrO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları.

Biyokompozit Kaplamalar	E <sub>corr</sub> (V)	I <sub>corr</sub> (A)	Korozyon hızı (mmpy)
CoCrMo	-0.610	9.914x10 <sup>-6</sup>	2.723
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%5)	-0.392	3.050x10 <sup>-7</sup>	6.072x10 <sup>-2</sup>
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%10)	-0.349	4.090x10 <sup>-8</sup>	1.685x10 <sup>-3</sup>
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%15)	-0.321	1.185x10 <sup>-7</sup>	4.882x10 <sup>-2</sup>
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%20)	-0.252	4.661x10 <sup>-8</sup>	1.920x10 <sup>-2</sup>

Çizelge 4.8. Artan ZrO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait EIS fit sonuçları.

Biyokompozit Kaplamalar	R <sub>sol</sub> (Ω)	CPE <sub>1</sub>		R <sub>por</sub> (Ω)	CPE <sub>2</sub>		R <sub>ct</sub> (Ω)
		n <sub>1</sub>	Y <sub>1</sub>		n <sub>2</sub>	Y <sub>2</sub>	
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%5)	2.57	0.74	2.49x10 <sup>-6</sup>	15.32	0.93	4.68x10 <sup>-5</sup>	7.30x10 <sup>5</sup>
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%10)	3.02	0.75	3.03x10 <sup>-5</sup>	15.61	0.93	4.22x10 <sup>-5</sup>	5.99x10 <sup>5</sup>
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%15)	3.80	0.80	1.08x10 <sup>-5</sup>	17.13	0.88	4.61x10 <sup>-5</sup>	1.18x10 <sup>6</sup>
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%20)	4.29	0.92	3.14x10 <sup>-6</sup>	18.62	0.85	5.45x10 <sup>-5</sup>	5.65x10 <sup>5</sup>



Şekil 4.19. Artan ZrO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist, b) Empedans modülü, c) Bode grafikleri

Şekil 4.19.a' dan kaplamaların empedans değerleri CoCrMo altlığa göre sanal eksene yakın olduğu görülebilmektedir. %15 ZrO<sub>2</sub> katkılı kompozit kaplamasının imajiner eksene en yakın olduğu görülmektedir. Korozif ortamın altlığa ulaşmasını engelleyerek kaplamaların korozyon korumasını gerçekleştirdiği yorumu yapılabilir. Bu koruma biyopolimer yapılı kompozit malzemeler için karakteristik bir özelliktir (Wen, 2015). Biyopolimer moleküllerinin molekül ağırlığının yüksek olması ve büyük moleküler boyutta olmaları sebebiyle korozif ortama maruz kalan metal yüzeylerini katodik tarafına bağlı katyonik noktaları boyunca kaplayarak bariyer özellikleri gösterirler (Vathsala ve ark., 2010). Bariyer özelliklerinden dolayı anodik reaksiyon engellenerek CoCrMo altlıkların korozyona karşı korunduğu düşünülmektedir. Şekil 4.19.c' den, yüksek frekans bölgesinde en yüksek faz açısına sahip biyokompozit kaplamasının HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %5 kaplamasının olduğu gözlenmiştir. Düşük frekans bölgesine doğru gidildikçe faz açısı değerlerinin arttığı gözlenebilmektedir. Düşük frekans bölgesinde HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %5 ve HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %10 numunelerinin faz açıları yaklaşık aynı değerdedir. Buna benzer bir sonuç Rajendran ve ark. tarafından yapılan çalışmada da gözlenmiştir (Rajendran ve Ark., 2023). Düşük frekans bölgesinde en düşük faz açısı HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %5 ve HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %10 numunelerinde gözlenmiştir. Bunun sebebi korozif iyonların alt tabakaya nüfuz etmesi sonucu düşük direnç gösterdiği yorumunda bulunulabilir (Rajendran ve Ark., 2023). Düşük frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri 73° civarına karşılık gelen HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 katkılı numunede gözlenmiştir. Bu da en yüksek kapasitif özellikler gösteren numunenin HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 numunesinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca Şekil 4.19.b' den düşük frekans bölgesine doğru en yüksek empedans modülü değerinin HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 numunesinde olduğu açıkça görülebilmektedir.

Çizelge 4. 8 artan ZrO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait EIS fit sonuçlarını göstermektedir. R<sub>S</sub> çözelti direncini, CPE<sub>1</sub> kaplamaya ait sabit faz elemanını, R<sub>por</sub> por direncini, CPE<sub>2</sub> çift katman faz elemanını ve R<sub>ct</sub> yük transfer direncini ifade etmektedir. n'in değeri 0'a yaklaştıkça resistif özellikler baskın gelirken, 1'e yaklaştıkça kapasitif özellikler baskın gelmektedir. Buna göre n<sub>1</sub> değerinin artan ZrO<sub>2</sub> katkısıyla arttığı ve kaplamaların kapasitif özelliklerinin arttığı sonucuna varılabilmektedir. ZrO<sub>2</sub> katkısının artmasıyla por direnci de artmaktadır. En yüksek yük transfer direnci (R<sub>ct</sub>), %15 ZrO<sub>2</sub> katkılı

biyokompozit kaplamasında gözlemlenmiştir. Bu da empedans grafikleri ile empedans fit sonuçlarının birbirini destekler niteliktedir.

#### **4.4. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaların elektroforetik yöntemle depolanması için daha önce yapılan HA/CTS kaplamalardan %75 MMW Chitosan-%25 HMW Kitosan oranı kullanıldı.

HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaları farklı oranlarda TiO<sub>2</sub> katkısı ile üretilmiştir.

##### **4.4.1. HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> (%5) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> kaplamalarının yapılması için iki süspansiyon hazırlandı. Birinci süspansiyon; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci süspansiyon 1.250 g HA, 0.062 g TiO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki süspansiyon birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

##### **4.4.2. HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> (%10) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> kaplamalarının yapılması için iki süspansiyon hazırlandı. Birinci süspansiyon; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci süspansiyon 1.250 g HA, 0.125 g TiO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki süspansiyon birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip

kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

#### **4.4.3. HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> (%15) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> kaplamalarının yapılması için iki süspansiyon hazırlandı. Birinci süspansiyon; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci süspansiyon 1.250 g HA, 0.187 g TiO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki süspansiyon birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

#### **4.4.4. HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> (%20) Biyokompozit Kaplamaların Üretilmesi**

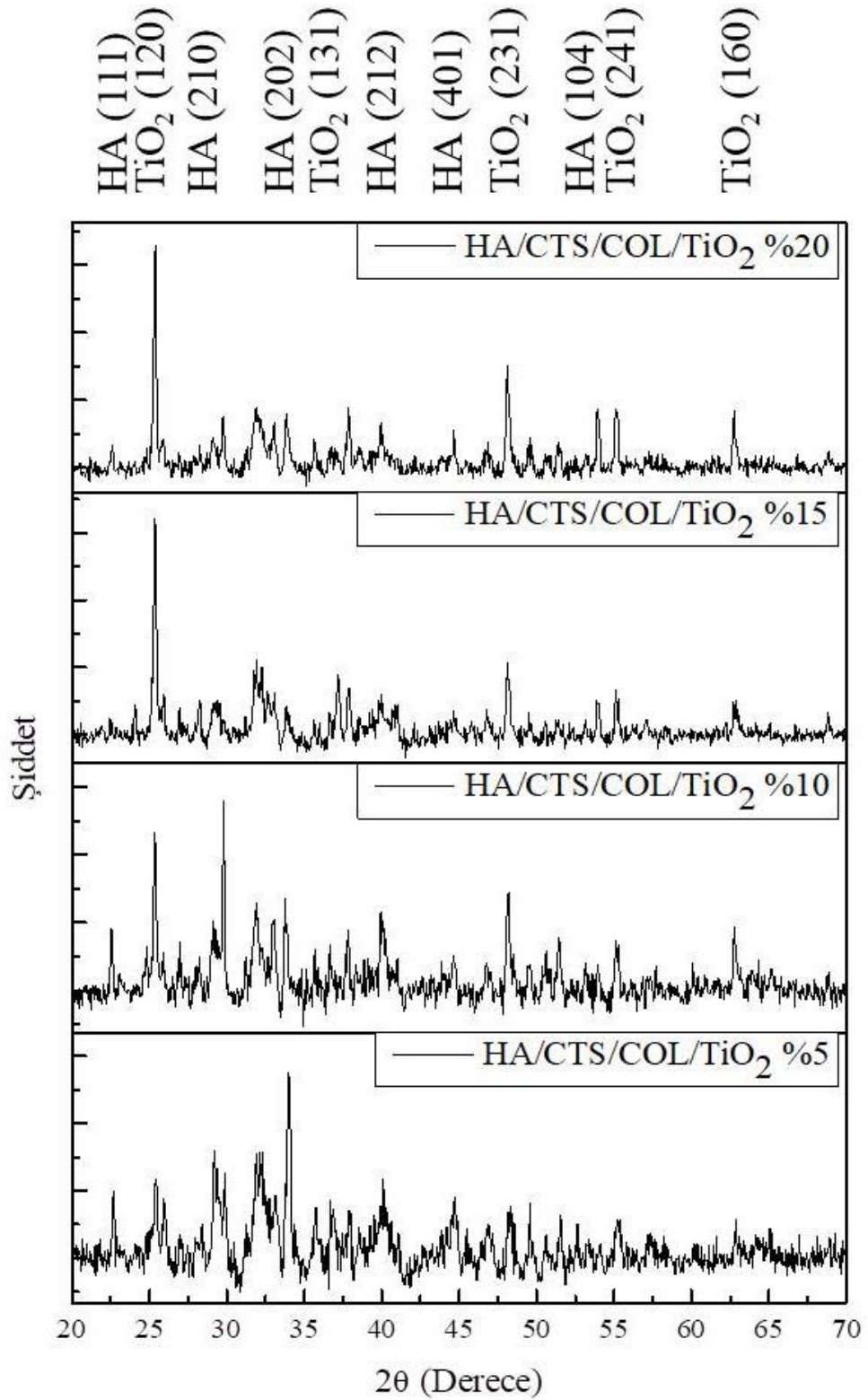
HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> kaplamalarının yapılması için iki süspansiyon hazırlandı. Birinci süspansiyon; 0.187 g MMW kitosan, 0.063 g HMW kitosan, 0.025 g kollajen, 1.8 mL asetik asit ve 38.2 mL saf suda 15 dk manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak hazırlandı. İkinci süspansiyon 1.250 g HA, 0.250 g TiO<sub>2</sub>, 60 mL etanol içerisinde ultrasonik cihazda 10 dk karıştırılarak hazırlandı ve iki süspansiyon birleştirilerek 2 saat manyetik karıştırıcıda homojen bir karışım olması için karıştırıldı. Depolama için CoCrMo altlıklar etanol içerisinde 5 dakika bekletildikten sonra saf su ile temizlenip kurutuldu ve kaplamaya hazır hale getirildi. Kaplamalar 15V, 0.04-0.05 Amper aralığında 30 dakikada üretildi.

#### **4.4.5. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Kristalografik Özelliklerinin İncelenmesi**

Farklı konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaların kristalografik yapısı hakkında bilgi edinmek için X-ışını kırınım difraksiyonu (XRD) kullanıldı. XRD desenleri Rigaku Smart Lab X-ışın diffraktometresi ile elde edildi. Kırınım desenlerini kaydetmek için 40 kV ve 30 mA'da

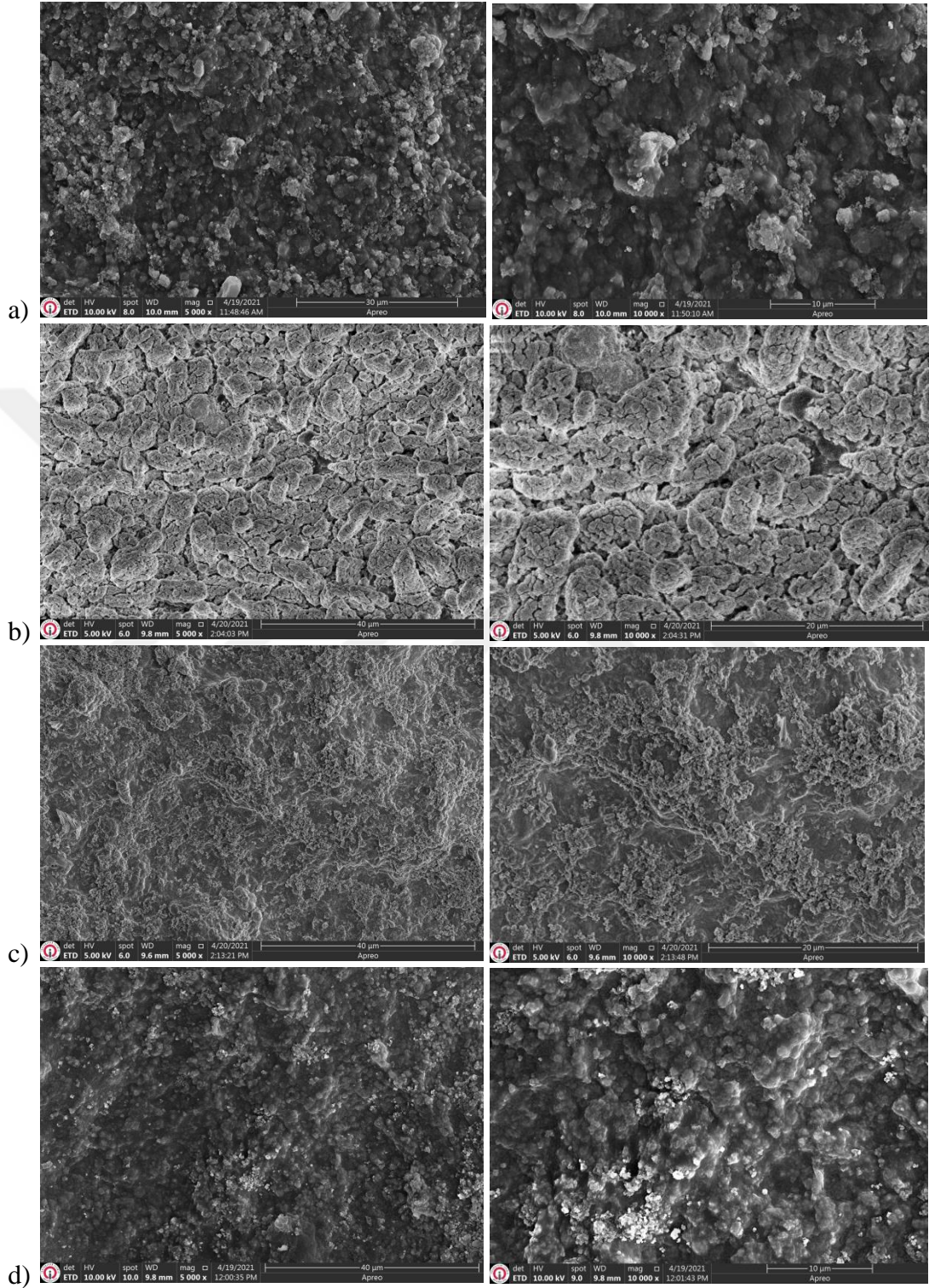
üretilen monokromatik Cu-K<sub>α</sub> radyasyonu kullanıldı. Kırınım verileri 3.0 derece/dakika hız ve 0.05 derecelik adım genişliği ile toplanmıştır.

Artan TiO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik yöntemle depolanan HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait XRD desenleri Şekil 4.20’de verilmiştir. Hidroksiapatit pikleri 22°, 30°, 32°, 34°, 40°, 44° ve 54° ‘de gözlemlenmiştir. 22° ‘de (111) piki, 30° ‘de (210) piki, 32° ‘de (202) piki, 34° ‘de (202) piki, 40° ‘de (212) piki, 44° ‘de (401) piki, 54° ‘de (104) piki görülmektedir. Mohan ve ark.’nın yaptığı çalışmaya göre kaplamadaki kalsiyum fosfatın varlığının kemiğin taklit edilebildiği sonucuna varılabileceğini açıklamışlardır (Mohan ve ark., 2012). Titanyum dioksit katkısı ile 25°, 37°, 48°, 55°, ve 62° ‘de brookite yapıları gözlemlenmiştir. 25° ‘de (120), 37° ‘de (131), 48° ‘de (231), 55° ‘de (241), 62° ‘de (160) piki görülmektedir. TiO<sub>2</sub> katkısının artması ile 25° ‘de brookite yapısı olan (120) pikinin şiddeti artmaktadır. TiO<sub>2</sub> katkısının artması ile 30° ‘de (210) piki ve 34° ‘de (202) pikinin şiddetinin azaldığı gözlemlenmiştir. Mangalaraj ve ark.’nın yaptığı çalışmada hidroksiapatite %20 ve %50 TiO<sub>2</sub> katkısı ile kaplama yapmışlardır. %20 TiO<sub>2</sub> katkılı numunenin XRD grafiğinde hidroksiapatit ve TiO<sub>2</sub> piklerinden başka pikler bulunmamıştır. Böylece hem hidroksiapatit hem de TiO<sub>2</sub> fazlarının yüksek kimyasal ve termal stabilitesine vurgu yapmışlardır. %50 TiO<sub>2</sub> katkılı numunenin XRD grafiğinde, TiO<sub>2</sub>’ den kaynaklanan pik hakimdir ve hidroksiapatit piklerinin bir kısmı kaybolmuştur (Mangaraj ve Ark., 2010). Poorraeisi ve Afshar’ın yaptığı çalışmaya göre oktakalsiyum fosfat (OCP) pikleri gözlemlenmiş ve zirkonyum dioksit ve titanyum dioksit katkısıyla OCP piklerinin yok olduğu tespit edilmiştir. OCP piklerinin olmaması hidroksiapatit, zirkonyum dioksit ve titanyum dioksit ‘in başarılı bir şekilde kaplandığı yorumunda bulunmuşlardır (Poorraeisi ve Afshar, 2018). Gözlemlenen pikler ICDD 01-074-2905 ve ICDD 00-016-0617 numaralı kartlardan tespit edildi.



Şekil 4.20. Artan TiO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait XRD desenleri

#### 4.4.6. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların Morfolojik Özelliklerinin İncelenmesi



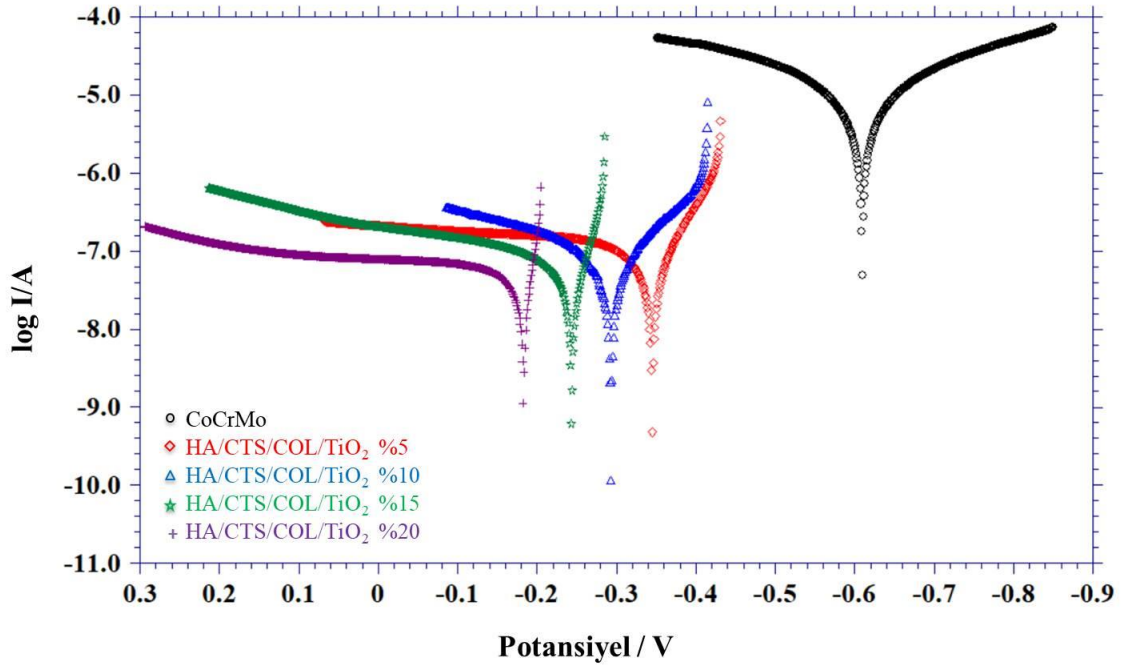
Şekil 4.21. Artan TiO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait SEM görüntüleri

HA/CTS biyokompozit kaplamaların yüzey morfolojilerini incelemek için Thermo Fisher Scientific Apreo S marka taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analiz edildi.

Şekil 4.21’de artan TiO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik yöntemle depolanan HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait SEM görüntüleri gösterilmiştir. Aynı numunenin x5.000 büyütme görüntüsü solda, x10.000 büyütme görüntüsü sağda verilmiştir. %5 TiO<sub>2</sub> katkılı HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamasının SEM görüntüsünde gözenekli yapı gözlenmiştir. TiO<sub>2</sub> katkısının artmasıyla bu gözenekli yapının azaldığı görülebilmektedir. Poorraeisi ve Afshar’ın yapmış oldukları çalışmaya göre hidroksiapatite zirkonyum dioksit ve titanyum dioksit katkısıyla gözeneklilik oranının azaldığı böylece kompozit kaplamaların daha düşük çözünme hızına ve daha uzun dayanıklılığa sahip olduğu yorumunu yapmışlardır (Poorraeisi ve Afshar, 2018). Bu gözenekli yapılar Khattab ve ark. tarafından da gözlenmiştir (Khattab ve ark., 2018). Bu gözeneklerin daha az olması daha iyi elektrokimyasal davranışa ve daha yüksek bağlanma kuvvetine sahip yapılar olduğunu göstermektedir (Shojaee ve Afshar, 2015). Artan TiO<sub>2</sub> katkısıyla tane boyutlarının azaldığı gözlemlenmiştir.

#### **4.4.7. Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/TiO<sub>2</sub> Biyokompozit Kaplamaların *in-vitro* Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi**

Artan konsantrasyonlarda üretilen HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaların *in-vitro* korozyon koruma performansları r-SBF içerisinde elektrokimyasal korozyon analizleri gerçekleştirilerek yapıldı. Elektrokimyasal korozyon ölçümleri CHI marka 608 model (CHI Instruments, ABD) potansiyostat, standart üç elektrotlu hücre ile yapıldı. Ag/AgCl elektrot referans elektrot olarak, Platin tel karşıt elektrot olarak kullanıldı. Tafel ekstrapolasyon ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi analizleri, biyokompozit kaplamaların *in-vitro* korozyon koruma performanslarını değerlendirmek için yapıldı. Tafel ekstrapolasyon ölçümleri, her bir numunenin açık devre potansiyelinin 500 mV’luk bir aralıkta 1 mV.s<sup>-1</sup> tarama hızıyla yapıldı. Elektrokimyasal empedans spektroskopisi çalışmaları ise 10 mV genlikli AC akımla 100 kHz-10 mHz (10<sup>5</sup>-10<sup>-2</sup> Hz) aralığında yapıldı.



Şekil 4.22. Artan  $\text{TiO}_2$  konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/ $\text{TiO}_2$  biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri.

Korozyon potansiyeli ( $E_{\text{corr}}$ ), çözeltiye daldırılan numunenin termodinamik stabilitesi ile bağlantılıyken, korozyon akımı yoğunluğu ( $I_{\text{corr}}$ ) korozyon reaksiyonlarının kinetiği ile bağlantılıdır. Kaplanmış numuneler için (özellikle HA kaplama için)  $I_{\text{corr}}$ 'un azaldığı gözlemlenebilir, bu da prostetik materyalin korozyon davranışında bir iyileşmeye işaret eder (Drevet ve Ark., 2012).

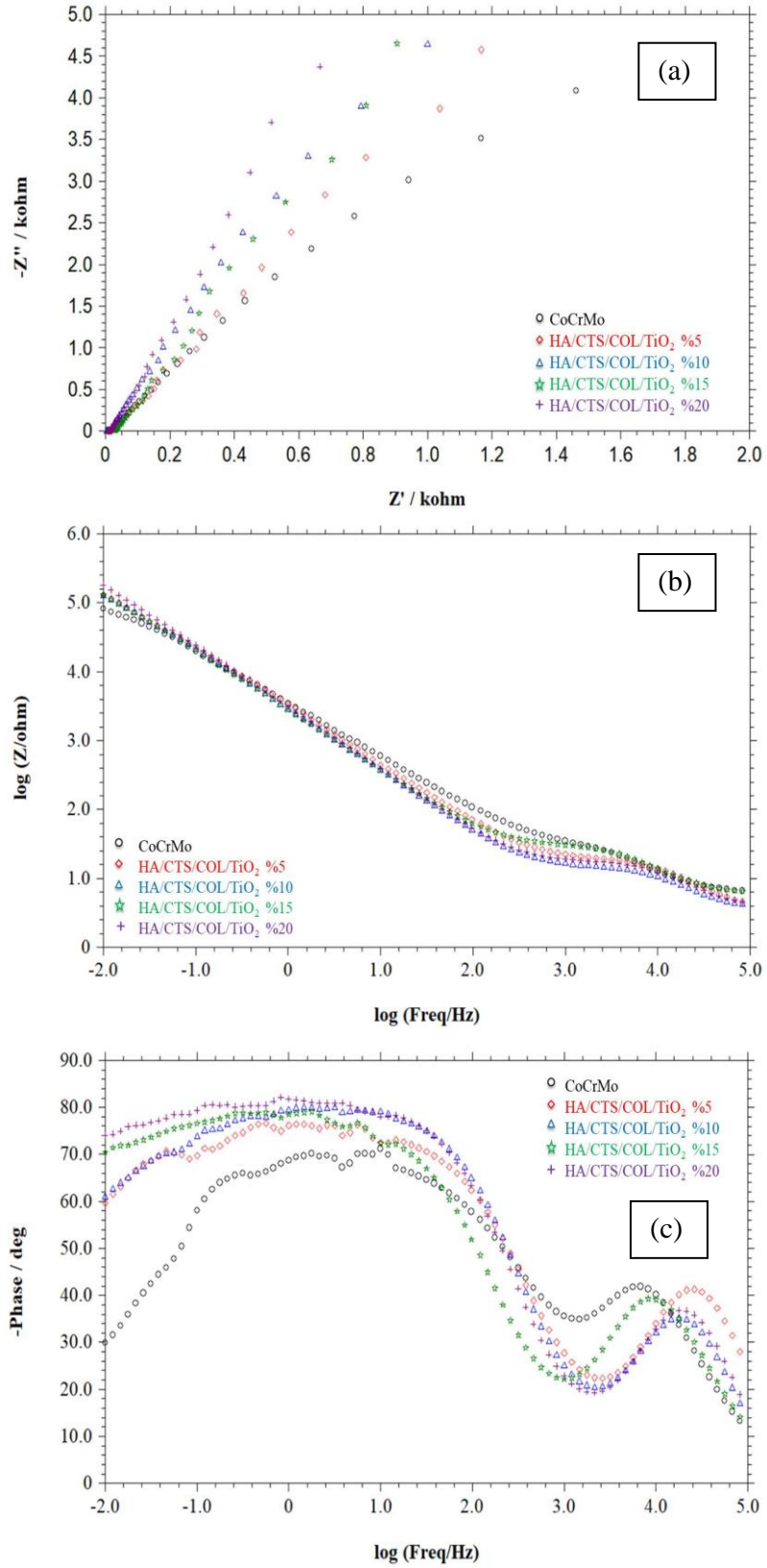
Kaplamasız CoCrMo altlığı ve artan  $\text{TiO}_2$  konsantrasyonlarının in-vitro korozyon koruma performanslarının kıyaslanması için tafel eğrileri Şekil 4.22'de verilmiştir. HA/CTS/COL/ $\text{TiO}_2$  kompozit kaplamaların korozyon potansiyel ( $E_{\text{corr}}$ ) değerleri CoCrMo altlığın değerine göre anodik tarafta yer aldığı gözlenmiştir. %20  $\text{TiO}_2$  konsantrasyonlu kompozit kaplamalı numunenin  $E_{\text{corr}}$  değeri diğer numunelere göre en anodik olduğu şekilden de görülebilmektedir. Gopi ve ark. 'na göre,  $E_{\text{corr}}$  değeri biyokompozit kaplamaların bozulma potansiyelini ve bariyer özelliklerini gösterir.  $E_{\text{corr}}$  değerinin daha anodik olması kimyasal açıdan daha kararlı ve daha iyi korozyon koruma performansına sahip malzemeleri ifade etmektedir (Gopi ve Ark., 2013). Çizelge 4.9'dan  $\text{TiO}_2$  katkısının artmasıyla  $E_{\text{corr}}$  değerinin azaldığı görülmektedir. HAp/CTS/COL/ $\text{TiO}_2$  (%10) biyokompozit kaplamasının  $I_{\text{corr}}$  değeri HAp/CTS/COL/ $\text{TiO}_2$  (%5) biyokompozit kaplamasına göre artmış ancak kaplamasız CoCrMo 'in  $I_{\text{corr}}$  değerinden küçük çıktığı gözlenmiştir.  $\text{TiO}_2$  'in %10 katkısından daha

fazla katkılı numunelerdeki  $I_{\text{corr}}$  değerlerinin azalma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir.  $I_{\text{corr}}$  değerinin implantların korozyon hızını ve dayanıklılığı temsil ettiği bilinmektedir. Bu nedenle farklı kaplamaları karşılaştırmak için kullanışlı bir parametredir (Poorraeisi ve Afshar, 2018).

En anodik  $E_{\text{corr}}$  ve en düşük  $I_{\text{corr}}$  değerleri HAp/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> (%20) biyokompozit kaplamasına ait olduğu Çizelge 4.9'dan görülebilmektedir.

Çizelge 4.9. Artan TiO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları.

<b>Biyokompozit Kaplamalar</b>	<b><math>E_{\text{corr}}</math> (V)</b>	<b><math>I_{\text{corr}}</math> (A)</b>	<b>Korozyon hızı (mmpy)</b>
CoCrMo	-0.610	$9.914 \times 10^{-6}$	2.723
HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%5)	-0.345	$6.829 \times 10^{-8}$	$1.875 \times 10^{-2}$
HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%10)	-0.293	$7.501 \times 10^{-8}$	$2.060 \times 10^{-2}$
HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%15)	-0.243	$5.291 \times 10^{-8}$	$1.453 \times 10^{-2}$
HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%20)	-0.183	$4.949 \times 10^{-8}$	$1.359 \times 10^{-2}$



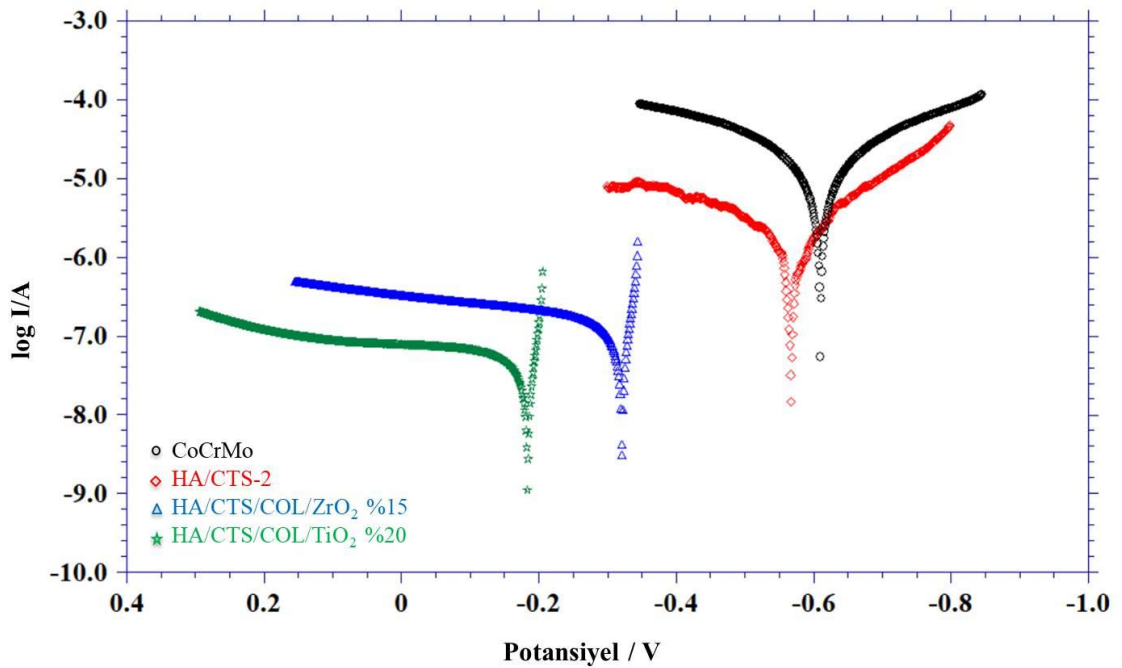
Şekil 4.23. Artan TiO<sub>2</sub> konsantrasyonlarında elektroforetik olarak depolanan HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist, b) Empedans modülü, c) Bode grafikleri

Şekil 4.23.a' dan biyokompozit kaplamaların empedans değerleri CoCrMo altlığa göre sanal eksene yakın olduğu gözlenmiştir. %20 TiO<sub>2</sub> katkılı kompozit kaplamasının imajiner eksene en yakın olduğu görülmektedir. Artan TiO<sub>2</sub> katkısıyla biyokompozit kaplamaların kapasitif özelliklerinin arttığı ve grafikteki değerlerin imajiner eksene yaklaştığı görülmektedir. Bariyer özelliklerinden dolayı anodik reaksiyon engellenerek CoCrMo altlıkların korozyona karşı korunduğu düşünülmektedir. Kaplamaların korozif ortamın altlığa ulaşmasını engellemesi ile korozyon korumasını gerçekleştirdiği yorumu yapılabilir. Bu koruma biyopolimer yapılı kompozit malzemeler için karakteristik bir özelliktir (Wen, 2015). Biyopolimer moleküllerinin molekül ağırlığının yüksek olması ve büyük moleküler boyutta olmaları sebebiyle korozif ortama maruz kalan metal yüzeylerini katodik tarafına bağlı katyonik noktaları boyunca kaplayarak bariyer özellikleri gösterirler (Vathsala ve ark., 2010). Bariyer özelliklerinden dolayı anodik reaksiyon engellenerek CoCrMo altlıkların korozyona karşı korunduğu düşünülmektedir. Şekil 4.23.c' den, yüksek frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %5 biyokompozit kaplamasına ait olduğu gözlenmiştir. Düşük frekans bölgesine doğru gidildikçe faz açısı değerlerinin arttığı gözlenebilmektedir. Düşük frekans bölgesinde HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %5 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %10 numunelerinin faz açıları yaklaşık aynı değerdedir. Buna benzer bir sonuç Rajendran ve ark. tarafından yapılan çalışmada da gözlenmiştir (Rajendran ve Ark., 2023). Düşük frekans bölgesinde en düşük faz açısı HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %5 biyokompozit kaplamasında gözlenmiştir. Bunun sebebi korozif iyonların alt tabakaya nüfuz etmesi sonucu düşük direnç gösterdiği yorumunda bulunulabilir (Rajendran ve Ark., 2023). Düşük frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri 74° civarına karşılık gelen HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 katkılı numunede gözlemlenmiştir. Bu da en yüksek kapasitif özellikler gösteren numunenin HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesinde olduğunu göstermektedir. Ayrıca Şekil 4.23.b' den düşük frekans bölgesine doğru en yüksek empedans modülü değeri HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesinde olduğu açıkça görülebilmektedir. Mohan ve ark.'nın çalışmasında hidroksiapatite TiO<sub>2</sub> katkılanması ile birlikte, numunenin korozyon direnci altlığın korozyon direncine göre artmıştır (Mohan ve Ark., 2012).

Tafel ve empedans verileri değerlendirildiğinde en iyi korozyon koruma performansının HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamasında olduğu söylenebilir.

#### 4.5. Kaplamasız CoCrMo, HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 Biyokompozit Kaplamaların *in-vitro* Korozyon Koruma Performanslarının İncelenmesi

Elektrokimyasal korozyon ölçümleri CHI marka 608 model (CHI Instruments, ABD) potansiyostat, standart üç elektrotlu hücre ile yapıldı. Ag/AgCl elektrot referans elektrot olarak, Platin tel karşıt elektrot olarak kullanıldı. Tafel ekstrapolasyon ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi analizleri, biyokompozit kaplamaların *in-vitro* korozyon koruma performanslarını değerlendirmek için yapıldı. Tafel ekstrapolasyon ölçümleri, her bir numunenin açık devre potansiyelinin 500 mV'luk bir aralıkta 1 mV.s<sup>-1</sup> tarama hızıyla yapıldı. Elektrokimyasal empedans spektroskopisi çalışmaları ise 10 mV genlikli AC akımla 100 kHz-10 mHz (10<sup>5</sup>-10<sup>-2</sup> Hz) aralığında yapıldı.



Şekil 4.24. Kaplamasız CoCrMo ve elektroforetik olarak depolanan HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamalarına ait Tafel eğrileri.

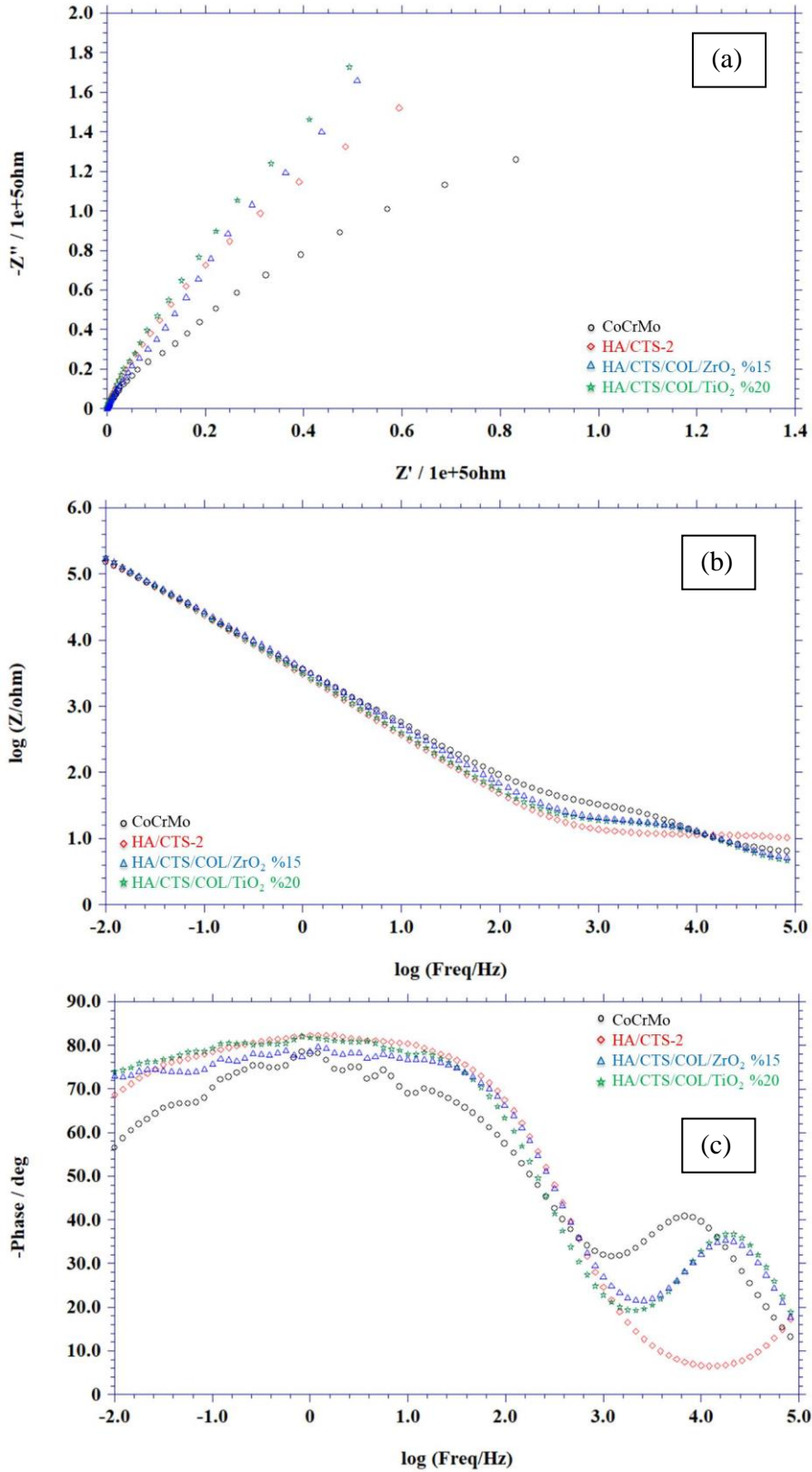
Korozyon potansiyeli ( $E_{corr}$ ), çözeltiye daldırılan numunenin termodinamik stabilitesi ile bağlantılıyken, korozyon akımı yoğunluğu ( $I_{corr}$ ) korozyon

reaksiyonlarının kinetiği ile bağlantılıdır. Kaplanmış numuneler için (özellikle HA kaplama için)  $I_{corr}$ 'un azaldığı gözlemlenebilir, bu da prostetik materyalin korozyon davranışında bir iyileşmeye işaret eder (Drevet ve Ark., 2012).

Kaplamasız CoCrMo altlığı ve elektroforetik olarak depolanan HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 in-vitro korozyon koruma performanslarının kıyaslanması için tafel eğrileri Şekil 4.24'te verilmiştir. Bütün kompozit kaplamaların korozyon potansiyel ( $E_{corr}$ ) değerleri CoCrMo altlığın değerine göre anodik tarafta yer aldığı gözlenmiştir. HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 kompozit kaplamalı numunenin  $E_{corr}$  değeri diğer numunelere göre en anodik olduğu şekilden de görülebilmektedir. Gopi ve ark. 'na göre,  $E_{corr}$  değeri biyokompozit kaplamaların bozulma potansiyelini ve bariyer özelliklerini gösterir.  $E_{corr}$  değerinin daha anodik olması kimyasal açıdan daha kararlı ve daha iyi korozyon koruma performansına sahip malzemeleri ifade etmektedir (Gopi ve Ark., 2013). Çizelge 4.10'dan tüm kaplamaların kaplamasız CoCrMo altlığa göre  $E_{corr}$  değerinin azaldığı görülmektedir.  $I_{corr}$  değerleri de kaplamasız CoCrMo 'in  $I_{corr}$  değerinden küçük çıktığı gözlenmiştir.  $I_{corr}$  değerinin implantların korozyon hızını ve dayanıklılığı temsil ettiği bilinmektedir. Bu nedenle farklı kaplamaları karşılaştırmak için kullanışlı bir parametredir (Poorraeisi ve Afshar, 2018). En düşük  $I_{corr}$  değeri, HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 kompozit kaplamalı numunededir.

Çizelge 4.10. Kaplamasız CoCrMo ve elektroforetik olarak depolanan HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamalarına ait Tafel ekstrapolasyon fit sonuçları.

Biyokompozit Kaplamalar	$E_{corr}$ (V)	$I_{corr}$ (A)	Korozyon hızı (mppy)
CoCrMo	-0.610	$9.914 \times 10^{-6}$	2.723
HA/CTS-2	-0.567	$2.890 \times 10^{-6}$	$7.938 \times 10^{-1}$
HA/CTS/COL/ZrO <sub>2</sub> (%15)	-0.321	$1.185 \times 10^{-7}$	$4.882 \times 10^{-2}$
HA/CTS/COL/TiO <sub>2</sub> (%20)	-0.183	$4.949 \times 10^{-8}$	$1.359 \times 10^{-2}$



Şekil 4.25. Kaplamasız CoCrMo ve elektroforetik olarak depolanan HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamalarına ait a) Nyquist, b) Empedans modülü, c) Bode grafikleri.

Şekil 4.25.a' dan biyokompozit kaplamaların empedans değerleri CoCrMo altlığa göre sanal eksene yakın olduğu gözlenmiştir. HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 kompozit kaplamasının imajiner eksene en yakın olduğu görülmektedir. Bütün biyokompozit kaplamaların kapasitif özelliklerinin arttığı ve grafikteki değerlerin imajiner eksene yaklaştığı görülmektedir. Bariyer özelliklerinden dolayı anodik reaksiyon engellenerek CoCrMo altlıkların korozyona karşı korunduğu düşünülmektedir. Kaplamaların korozif ortamın altlığa ulaşmasını engellemesi ile korozyon korumasını gerçekleştirdiği yorumu yapılabilir. Bu koruma biyopolimer yapılı kompozit malzemeler için karakteristik bir özelliktir (Wen, 2015). Biyopolimer moleküllerinin molekül ağırlığının yüksek olması ve büyük moleküler boyutta olmaları sebebiyle korozif ortama maruz kalan metal yüzeylerini katodik tarafına bağlı katyonik noktaları boyunca kaplayarak bariyer özellikleri gösterirler (Vathsala ve ark., 2010). Bariyer özelliklerinden dolayı anodik reaksiyon engellenerek CoCrMo altlıkların korozyona karşı korunduğu düşünülmektedir. Şekil 4.25.c' den, düşük frekans bölgesine doğru gidildikçe faz açısı değerlerinin arttığı gözlenebilmektedir. Düşük frekans bölgesinde en düşük faz açısı HA/CTS-2 biyokompozit kaplamasında gözlenmiştir. Düşük frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri 74° civarına karşılık gelen HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 katkılı numunede gözlemlenmiştir. Bu da en yüksek kapasitif özellikler gösteren numunenin HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesinde olduğunu göstermektedir.

Tafel ve empedans verileri değerlendirildiğinde en iyi korozyon koruma performansının HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 biyokompozit kaplamasında olduğu söylenebilir. Ayrıca CoCrMo altlığa eklenen her bir destek malzemesinin CoCrMo altlığının korozyon dayanımını arttırdığı sonucuna varılmıştır.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda akademik ve endüstri alanında biyomedikal malzemelere ilgi artmaktadır. Zarar gören veya işlev göremeyen dokuların yerini biyomedikal malzemeler almaktadır. Bu biyomedikal malzemeler kullanılırken biyolojik ve fizyolojik olarak özellikleri incelenip vücuda entegresi yapılabilmektedir. Zarar gören veya işlevini yerine getiremeyen dokuların tedavisi, biyomedikal malzeme olarak veya implant teknolojisi ile vücuda entegre edilebilmesi ile mümkündür.

CoCrMo alaşımları; mükemmel mekanik, korozyona dayanıklı, aşınmaya dayanıklı ve biyouyumlu özellikleri nedeniyle yapay eklemler için ortopedik implantlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. CoCrMo bazlı malzemeler ne yazık ki biyoaktif malzemeler olmadıkları için ve genellikle canlı vücuda implante edildikten sonra onları çevreleyen kemikten izole eden fibröz doku tarafından kapsüllendikleri için CoCrMo'nun biyoaktif seramik malzemelerle kaplanması sonucu onlara kemik bağlama yeteneği sağlamaktadır.

Bu çalışmada kemiğin yapısında olan seramik HA ve biyopolimer kitosan, kollajen aşamalı olarak üretilerek nihai hedef HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaları üretilmiştir. Çalışmada kullanılan HA/CTS biyokompozit kaplamaları farklı oranlarda kitosan katkısı kullanılarak üretilip incelenmiştir. Üretilen biyokompozit kaplamaların; kimyasal bağ yapıları Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi, kristalografik yapıları X-ışını difraksiyon yöntemi, yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskobu, korozyon koruma performansları r-SBF içerisinde potansiyodinamik polarizasyon ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi kullanılarak karakterize edilmiştir.

Çalışmalar neticesinde elde edilen sonuçlar aşağıda maddeler halinde açıklanmıştır.

### **HA/CTS biyokompozit kaplamaların elektroforetik depolanması**

- ✓ FT-IR spektrumundan HA üzerine kitosanın adsorbsiyonunu kanıtlayan kitosan amin grubundaki NH- bağlanma titreşimlerine tekabül eden pik 1548 cm<sup>-1</sup>'de gözlemlendi.

- ✓ FT-IR spektrumundan hidroksiapatite ait karakteristik fosfat grubu ve kitosana ait karakteristik amin ve amid grubu titreşimlerinin görülmesi bu iki bileşenin birlikte biyokompozit kaplamanın yapısına girdiğini göstermiştir.
- ✓ XRD grafiğinde  $32^\circ$  'de karakteristik piki (211) gözlemlenmiştir.
- ✓ XRD grafiğinde  $45^\circ$  'den  $55^\circ$  'ye kadar uzanan geniş bant mevcuttur. Bu durum hidroksiapatit kristallerin üstüste binmesi sonucu oluştuğunu gösterir. Belirtilen aralıkta bu yığılmalardan amorf bir yapı sergilenmiş olduğu sonucuna varılmaktadır.
- ✓ Farklı oranlarda katılanan HA/CTS biyokompozit kaplamalarının XRD desenlerinin farklı çıkmasının sebebi, her numunenin hidroksiapatit ile kitosanın yapısal olarak bağlanmalarının farklı olmasından kaynaklanmıştır.
- ✓ SEM analizinden, yüksek moleküler ağırlıklı kitosan katkısının artması ile birlikte gözenekli yapıların azaldığı gözlemlenmiştir. Bu gözenekli yapıların azalmasının nedeni yüksek moleküler ağırlıklı kitosan oranının artması ile birlikte yapıdaki seramiklerle daha iyi bağlanma gerçekleştirmesindedir.
- ✓ HA/CTS kaplamalarında herhangi bir yaprağımsı yapı gözlenmemiştir. Bu yaprağımsı yapıların olmayışı polimer matrisinin yapıdaki seramikle daha iyi bağlandığı anlamına gelmektedir
- ✓ Tafel eğrilerinden HA/CTS-1 ve HA/CTS-2 biyokompozit kaplamalarının korozyon potansiyel ( $E_{corr}$ ) değerleri CoCrMo altlığa göre daha anodik tarafta iken HA/CTS-3, HA/CTS-4 ve HA/CTS-5 biyokompozit kaplamalarının korozyon potansiyel ( $E_{corr}$ ) değerleri CoCrMo altlığa göre daha katodik tarafta gözlemlenmiştir. Daha anodik  $E_{corr}$  değeri, kimyasal açıdan daha kararlı ve daha iyi korozyon koruma performansına sahip malzemeleri ifade eder.
- ✓ Bode grafiğinden en yüksek faz açısı değeri  $70^\circ$  civarına tekabül eden HA/CTS-2 biyokompozit kaplamasında gözlenmiştir. Dolayısıyla en iyi kapasitif özellik gösteren numunenin HA/CTS-2 olduğu sonucuna varılmıştır.

#### **HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaların elektroforetik depolanması**

- ✓ XRD deseninden karakteristik piki  $28^\circ$  'de (111) gözlenmiştir. ZrO<sub>2</sub> katkısının artmasıyla pikin şiddeti artmıştır.

- ✓ XRD deseninden  $ZrO_2$  piklerinin hepsi baddeleyite yapıda olduğu gözlenmiştir.
- ✓ SEM analizinden, artan  $ZrO_2$  katkısıyla birlikte taneler arası boşluğun azaldığı görülmektedir. Gözenekliliğin azalması kompozit kaplamaların altlığa daha iyi yapışma özelliğine sahip olduğu anlamına gelmektedir.
- ✓ Tafel eğrilerinden HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  kompozit kaplamaların korozyon potansiyel ( $E_{corr}$ ) değerleri CoCrMo altlığın değerine göre anodik tarafta yer almıştır.
- ✓ En anodik  $E_{corr}$  değerine sahip kaplamanın %20  $ZrO_2$  konsantrasyonlu kompozit kaplamalı numunenin olduğu bulunmuştur.
- ✓ Empedans grafiğinden %15  $ZrO_2$  katkılı kompozit kaplamasının sanal eksene en yakın olduğu gözlenmiştir.
- ✓ Bode grafiğinden düşük frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri  $73^\circ$  civarına karşılık gelen HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  %15 katkılı numunedir.
- ✓ En yüksek kapasitif özellikler gösteren numune, HA/CTS/COL/ $ZrO_2$  %15 numunesidir.

#### **HA/CTS/COL/ $TiO_2$ biyokompozit kaplamaların elektroforetik depolanması**

- ✓ XRD deseninden karakteristik piki  $25^\circ$  'de (120) gözlenmiştir.  $TiO_2$  katkısının artmasıyla pikin şiddeti artmıştır.
- ✓ XRD deseninden  $TiO_2$  piklerinin hepsi brookite yapıdadır.
- ✓ SEM analizinden  $TiO_2$  katkısının varlığı biyokompozit kaplamalarda gözenekli yapı meydana getirmiştir.  $TiO_2$  katkısının artmasıyla bu gözenekli yapı azalmıştır.
- ✓ Tafel eğrilerinden HA/CTS/COL/ $TiO_2$  kompozit kaplamaların korozyon potansiyel ( $E_{corr}$ ) değerleri CoCrMo altlığın değerine göre anodik tarafta yer almıştır.
- ✓ %20  $TiO_2$  konsantrasyonlu kompozit kaplamalı numunenin  $E_{corr}$  değeri diğer numunelere göre en anodik olduğu bulunmuştur.
- ✓ Kaplamaların empedans değerleri CoCrMo altlığa göre sanal eksene yakın çıkmıştır.

- ✓ Empedans grafiğinden %20 TiO<sub>2</sub> katkılı kompozit kaplaması imajiner eksene en yakındır.
- ✓ Artan TiO<sub>2</sub> katkısıyla biyokompozit kaplamaların kapasitif özelliklerinin arttığı ve grafikteki değerlerin imajiner eksene yaklaştığı görülmektedir.
- ✓ Bode grafiğinden düşük frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri 74° civarına karşılık gelen HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 katkılı numunesindedir.
- ✓ En yüksek kapasitif özellikler gösteren numune HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesi olarak belirlenmiştir.

### **Kaplamasız CoCrMo, HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 Biyokompozit Kaplamaların *in-vitro* Korozyon Koruma Performanslarının Karşılaştırılması**

- ✓ Tafel grafiğinden bütün kompozit kaplamaların korozyon potansiyel (E<sub>corr</sub>) değerleri CoCrMo altlığın değerine göre anodik taraftadır.
- ✓ E<sub>corr</sub> değerinin diğer numunelere göre en anodik olduğu kompozit kaplamalı numune -0.183 V değerindeki HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesidir.
- ✓ I<sub>corr</sub> değerleri kaplamasız CoCrMo altlığın I<sub>corr</sub> değerinden daha küçük çıkmıştır.
- ✓ En küçük I<sub>corr</sub> değeri 4.949x10<sup>-8</sup> A değerindeki HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesidir.
- ✓ Nyquist grafiğinden bütün biyokompozit kaplamaların empedans değerleri CoCrMo altlığa göre imajiner eksene yakın olduğu bulunmuştur.
- ✓ İmajiner eksene en yakın kaplama HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 kompozit kaplamasıdır.
- ✓ Bode grafiğinden düşük frekans bölgesine doğru gidildikçe faz açısı değerlerinin arttığı tespit edilmiştir.
- ✓ Düşük frekans bölgesinde en düşük faz açısı değeri HA/CTS-2 biyokompozit kaplamasındadır.
- ✓ Düşük frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri 74° civarına karşılık gelen HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 katkılı kaplamasına aittir.

Sonuç olarak, farklı moleküler ağırlığa sahip chitosan katkıları ile HA/CTS biyokompozit kaplamaları üretilip üretilen bu kaplamalardan en iyi oran HA/CTS-2

kaplamasıdır. Tafel ekstrapolasyon fit sonuçlarına göre HA/CTS-2 numunesinin  $E_{corr}$  ve  $I_{corr}$  değerleri sırasıyla -0.567 V ve  $2.890 \times 10^{-6}$  A olarak analiz edilmiştir. Bu kaplamada kullanılan kitosan oranları %75 MMW-%25 HMW şeklindedir. %75 MMW-%25 HMW oranı kullanılarak HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaları üretildi. Üretilen bu serilerden en iyi korozyon koruma performansına sahip olan kaplamalar HA/CTS-2, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> %15 ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20'dir. En iyi korozyon koruma performansına sahip bu numuneleri kıyasladığımızda; Tafel grafiğinden bütün kompozit kaplamaların korozyon potansiyel ( $E_{corr}$ ) değerleri CoCrMo altlığın değerine göre anodik tarafta olduğu tespit edilmiştir. HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 kompozit kaplamalı numunenin  $E_{corr}$  değeri diğer numunelere göre en anodik değerdedir.  $E_{corr}$  değerinin daha anodik olması kimyasal açıdan daha kararlı ve daha iyi korozyon koruma performansına sahip malzemeleri ifade etmektedir. Tüm kaplamaların kaplamasız CoCrMo altlığa göre  $E_{corr}$  değeri azalmıştır.  $I_{corr}$  değerleri kaplamasız CoCrMo altlığın  $I_{corr}$  değerinden küçük değerde çıkmıştır.  $I_{corr}$  değerinin implantların korozyon hızını ve dayanıklılığı temsil ettiği bilinmektedir. En düşük  $I_{corr}$  değeri, HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 kompozit kaplamalı numunedir. CoCrMo altlığın  $E_{corr}$  ve  $I_{corr}$  değerleri sırasıyla -0.610 V ve  $9.914 \times 10^{-6}$  A iken, HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 kompozit kaplamasının  $E_{corr}$  ve  $I_{corr}$  değerleri sırasıyla -0.183 V ve  $4.949 \times 10^{-8}$  A değerlerine düşmüştür. Nyquist grafiğinden bütün biyokompozit kaplamaların empedans değerleri CoCrMo altlığa göre imajiner eksene yakın olduğu gözlenmiştir. İmajiner eksene en yakın olan numune HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 katkılı biyokompozit kaplamasına aittir. Bütün biyokompozit kaplamaların kapasitif özellikleri artmıştır. Bariyer özelliklerinden dolayı anodik reaksiyon engellenerek CoCrMo altlıkların korozyona karşı korunduğu düşünülmektedir. Kaplamaların korozif ortamın altlığa ulaşmasını engellemesi ile korozyon korumasını gerçekleştirdiği yorumu yapılabilir. Bariyer özelliklerinden dolayı anodik reaksiyon engellenerek CoCrMo altlıkların korozyona karşı korunduğu düşünülmektedir. Bode grafiğinden, düşük frekans bölgesine doğru gidildikçe faz açısı değerlerinin arttığı belirlenmiştir. Düşük frekans bölgesinde en yüksek faz açısı değeri 74° civarına karşılık gelen HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesidir. Bu da en yüksek kapasitif özellikler gösteren numunenin HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 numunesinde olduğunu göstermektedir.

Korozyon koruma analizleri incelendiğinde; ZrO<sub>2</sub> ve TiO<sub>2</sub> katkısı ile kaplamaların korozyon koruma performanslarına etkisinin olumlu olduğu, yapılan çalışmalarda korozyon koruma performansının en iyi olan numunenin HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> %20 katkılı biyokompozit kaplamasına ait olduğu gözlemlendi.

### **Geleceğe yönelik çalışma önerileri**

Bu çalışma, HA/CTS/COL/ZrO<sub>2</sub> ve HA/CTS/COL/TiO<sub>2</sub> biyokompozit kaplamaların ultrasonik destekli elektroforetik depolanmasında, biyokompozit kaplamanın fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerine etkilerini incelemeye yönelik olmuştur. Çalışma katkılama verimi ve korozyon potansiyeline yönelik olduğundan taranan parametrelerin biyokompozit kaplamaların fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerine etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Gelecekte bu çalışma ultrasonikasyon süresi, katkı konsantrasyonları, sıcaklık vb. birçok parametre kullanılarak biyokompozit kaplamaların fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerine etkisi araştırılabilir. Ayrıca in-vitro olarak yapay vücut sıvısıyla gerçekleştirilen çalışmalar, in-vivo olarak canlı dokularda incelenmesi sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

- Abdian, N., Etminanfar, M., Sheykholeslami, S.O.R., Hamishehkar, H., Khalil-Allafi, J., 2023. Preparation and characterization of chitosan/hydroxyapatite scaffolds containing mesoporous SiO<sub>2</sub>-HA for drug delivery applications. **Materials Chemistry and Physics**, 301: 127672.
- Ahmed, I., Ragab, A., Bader, D., 2019. The Removal of Brilliant Green Dye from Aqueous Solution Using Nano Hydroxyapatite/Chitosan Composite as a Sorbent. **Molecules**, 24, 847; doi:10.3390/molecules24050847.
- Akram, W., Khan, R., Petru, M., Amjad, M., Ahmad, K., Yasir, M., Ahmad, S., Koloor, S.S.R., 2023. Hydroxyapatite coating for control degradation and parametric optimization of pure magnesium: an electrophoretic deposition technique for biodegradable implants. **Journal of Materials Research and Technology**, 26: 2587-2600.
- Akyüz, A.Ö., 2010. Ultrasesin Polimerlere Etkileri. **İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**, Fizik Mühendisliği, Doktora Tezi, İstanbul, 119 Sayfa.
- Andronescu, E., Voicu, G., Fikai, M., Mohora, I.A., Trusca, R., Fikai, A., 2011. Collagen/ hydroxyapatite composite materials with desired ceramic properties, **J. Electron Microsc.**, 60: 253e259.
- Anjaneyulu, U., Priyadarshini, B., Grace, N.B., Vijayalakshmi, U., 2016. Fabrication and characterization of Ag doped hydroxyapatite/polyvinyl alcohol composite nanofibers and its in vitro biological evaluations for bone tissue engineering applications. **J Sol-Gel Sci Technol**, 1: 1-12.
- Ashokkumar, M., 2011. The characterization of acoustic cavitation bubbles – An overview. **Ultrasonics Sonochemistry**, 18: 864–872.
- Authier, A., 2006. Dynamical theory of X-ray diffraction. **International Tables for Crystallography B**, 534-551.
- Avcu, E., Baştan, F.E., Abdullah, H.Z., Rehman, M.A.U., Avcu, Y.Y., Boccacini, A.R., 2019. Electrophoretic deposition of chitosan-based composite coatings for biomedical applications: A review. **Progress in Materials Science**, 103: 69–108.
- Besra, L. ve Liu, M., 2007. A review on fundamentals and applications of electrophoretic deposition (EPD). **Progress in Materials Science**, 52: 1–61.
- Boccacini, A.R., Keim, S., Ma, R., Li Y., Zhitomirsky, I., 2010. Electrophoretic deposition of biomaterials. **J. R. Soc. Interface**, 7: 581–613.
- Capello, W.N., D’Antonio, J.A., Manley, M.T., Feinberg, J.R., 2006. Bioceramics in Total Hip Arthroplasty: Hydroxyapatite Coating. **Seminars in Arthroplasty**, 17: 153-160. doi:10.1053/j.sart.2006.09.010.
- Chauhan, A. Ve Chauhan, P., 2014. Powder XRD Technique and its Applications in Science and Technology. **Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques**, doi: 10.4172/2155-9872.1000212.
- Chen, F., Wang, Z.C., Lin, C.J., 2002. Preparation and characterization of nano-sized hydroxyapatite particles and hydroxyapatite/chitosan nano-composite for use in biomedical materials. **Materials Letters**, 57: 858–861.
- Chen, J., Nan, K., Yin, S., Wang, Y., Wu, T., Zhang, Q., 2010. Characterization and biocompatibility of nanohybrid scaffold prepared via in situ crystallization of hydroxyapatite in chitosan matrix. **Colloid Surf B**, 81: 640–47.

- Chen, X., Wang, H., Sun, X., Bu, Y., Yan, H., Lin, Q., 2023. Chemical characterization and biological properties of titania/hydroxyapatite-promoted biomimetic alginate-chitosan-gelatin composite hydrogels. **Ceramics International**, 49: 25744-25756.
- Ciucci, F., 2018. Modeling Electrochemical Impedance Spectroscopy. **Current Opinion in Electrochemistry**, <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2018.12.003>.
- Corpe, R.S., Steflik, D.E., Whitehead, R.Y., Wilson, M.D., Young, T.R., Jaramillo, C., 2000. Correlative experimental animal and human clinical retrieval evaluations of hydroxyapatite (HA)-coated and non-coated implants in orthopaedics and dentistry. **Critical Reviews In Biomedical Engineering**, 28: 395-398.
- Correas, C., Gerardo, M.L., Lord, A.M., Ward, M.B., Andreoli, E., Barron, A.R., 2017. Nanostructured fusiform hydroxyapatite particles precipitated from aquaculture wastewater. **Chemosphere**, 168: 1317-1323.
- Croisier, F. ve Jerome, C., 2013. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, [doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009](https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009).
- Dash, M., Chiellini, F., Ottenbrite, R.M., Chiellini, E., 2011. Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, 36: 981–1014.
- Deen, I., Selopal, G.S., Wang, Z.M., Rosei, F., 2022. Electrophoretic deposition of collagen/chitosan films with copper-doped phosphate glasses for orthopaedic implants. **Journal of Colloid and Interface Science**, 607: 869–880.
- Demirel, A., Yılmaz, E., Türk, S., Çalışkan, F., 2023. Preparation and investigation of porous chitosan/carbon nanotube biocomposite coating by space holder method. **Diamond and Related Materials**, 138: 110217.
- Dilsizoğlu, T., Karahan, İ.H., Tozar, A., 2023. Farklı Moleküler Ağırlıklı Kitosan Katkılı Hidroksiapatit/Kitosan Biyokompozit Kaplamaların Araştırılması. **Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi**, 13(3): 1703-1712.
- Ding, Z., Fan, Z., Huang, X., Lu, Q., Xu, W., Kaplan, D.L., 2016. Silk–Hydroxyapatite Nanoscale Scaffolds with Programmable Growth Factor Delivery for Bone Repair. **ACS Appl. Mater. Interfaces**, 8: 24463–70.
- Dorozhkin, S.V., 2009. Calcium orthophosphates in nature, **Biol.Med.Mater.** 2 :399–498.
- Drevet, R., Aaboubi, O., Benhayoune, H., 2012. In vitro corrosion behavior of electrodeposited calcium phosphate coatings on Ti6Al4V substrates. **J Solid State Electrochem**, 16: 3069–3077.
- Duran, K., CoCrMo Esaslı Dişçilik Alaşımlarının Tribokorozyon Davranışının İncelenmesi. **Kocaeli Üniversitesi. Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Fen Bilimleri Enstitüsü**, Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli, 99 Sayfa.
- Elabbasy, M.T., Algahtani, F.D., Al-Harthi, H.F., El-Kader, M.F.H., Eldrehmy, E.H., El-Rahman, G.I.A., El-Morsy, M.A., Menazea, A.A., 2022. Optimization of compositional manipulation for hydroxyapatite modified with boron oxide and graphene oxide for medical applications. **Journal of Materials Research and Technology**, 18: 5419-5431.
- El-Ghany, O.S.A., Sherief, A.H., 2016. Zirconia based ceramics, some clinical and biological aspects: Review. **Future Dental Journal**, 2: 55-64.
- Epp, J., 2016. X-ray diffraction (XRD) techniques for materials characterization. **Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods**, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100040-3.00004-3>.

- Esmailzadeh, S., Aliofkhazraei, M., Sarlak, H., 2018. Interpretation of Cyclic Potentiodynamic Polarization Test Results for Study of Corrosion Behavior of Metals: A Review. **Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces**, 54: 976–989.
- Fathyunes, L., Allafi, J.K., 2017. Characterization and corrosion behavior of graphene oxide-hydroxyapatite composite coating applied by ultrasound-assisted pulse electrodeposition. **Ceramics International**, 43: 13885-13894.
- Fatimah, I., Hidayat, H., Citradewi, P.W., Tamyiz, M., Doong, R., Sagadevan, S., 2023. Hydrothermally synthesized titanium/hydroxyapatite as photoactive and antibacterial biomaterial. **Heliyon**, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14434>.
- Ferrari, B. ve Moreno, R., 2009. EPD kinetics: A review. **Journal of the European Ceramic Society**, 30: 1069–1078.
- Ferreira, A.M., Gentile, P., Chiono, V., Ciardelli, G., 2012. Collagen for bone tissue regeneration. **Acta Biomaterialia**, 8: 3191–3200.
- Ferreira, C.R.D., Santiago, A.A.G., Vasconcelos, R.C., Paiva, D.F.F., Pirih, F.Q., Araujo, A.A., Motta, F.V., Bomio, M.R.D., 2022. Study of microstructural, mechanical, and biomedical properties of zirconia/hydroxyapatite ceramic composites. **Ceramics International**, 48: 12376-12386.
- Freije, J.M.P., Diez-Itza, I., Balbin, M., Sanchez, L.M., Blasco, R., Tolivia, J., Lopez-Otin, C., 1994. Molecular Cloning and Expression of Collagenase-3, a Novel Human Matrix Metalloproteinase Produced by Breast Carcinoma. **The Journal Of Biological Chemistry**, 269: 16766-16773.
- Galotta, A., Rubenis, K., Locs, J., Sglavo, V.M., 2023. Dissolution-precipitation synthesis and cold sintering of mussel shells-derived hydroxyapatite and hydroxyapatite/chitosan composites for bone tissue engineering. **Open Ceramics**, 15: 100418.
- Gautam, A., Gautam, C., Mishra, M., Sahu, S., Nanda, R., Kisan, B., Gautam, R.K., Prakash, R., Sharma, K., Singh, D., Gautam, S.S., 2021. Synthesis, structural, mechanical, and biological properties of HAp-ZrO<sub>2</sub>-hBN biocomposites for bone regeneration applications. **Ceramics International**, 47: 30203-30220.
- Gelse, K., Pöschl, E., Aigner, T., 2003. Collagens—structure, function, and biosynthesis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 55: 1531– 1546.
- Ghorbani, F.M., Kaffashi, B., Shokrollahi, P., Seyedjafari, E., Ardeshirylajimi, A., 2015. PCL/chitosan/Zn-doped nHA electrospun nanocomposite scaffold promotes adipose derived stem cells adhesion and proliferation. **Carbohydrate Polymers**, 118:133-142.
- Gomes, A.D., Dos Santos, D.M.M., Dumont, M.R., Houmard, M., De Oliveira, A.A.R., Nunes, E.H.M., 2023. Preparation of hydroxyapatite/bioactive glass/collagen scaffolds for use in tissue engineering. **Journal of Non-Crystalline Solids**, 616:122492.
- Gopi, D., Ramya, S., Rajeswari, D., & Kavitha, L., 2013. Corrosion protection performance of porous strontium hydroxyapatite coating on polypyrrole coated 316L stainless steel. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 107: 130-136.
- Göncü, Y., Geçgin, M., Bakan, F., Ay, N., 2017. Electrophoretic deposition of hydroxyapatite-hexagonal boron nitride composite coatings on Ti substrate. **Materials Science & Engineering C**, 10.1016/j.msec.2017.05.023.
- Grandfield, K., Palmquist, A., Gonçalves, S., Taylor, A., Taylor, M., Emanuelsson, L., Thomsen, P., Engqvist, H., 2011. Free form fabricated features on CoCr implants

- with and without hydroxyapatite coating in vivo: a comparative study of bone contact and bone growth induction. **J Mater Sci: Mater Med.**, 22: 899–906.
- Grandfield, K., ve Zhitomirsky, I., 2008. Electrophoretic deposition of composite hydroxyapatite–silica–chitosan coatings. **Materials Characterization**, 59(1): 61–67.
- Guan, S., Wen, C., Peng, L., Ren, C., Wang, X., Hu, Z., 2009. Characterization and degradation behavior of AZ31 alloy surface modified by bone-like hydroxyapatite for implant applications. **Applied Surface Science**, 255: 6433–6438.
- Hahn, B.D., Park, D.S., Choi, J.J., Ryu, J., Yoon, W.H., Choi, J.H., Kim, H.E., Kim, S.G., 2011. Aerosol deposition of hydroxyapatite–chitosan composite coatings on biodegradable magnesium alloy. **Surface & Coatings Technology**, 205: 3112–3118.
- Hamed, I., Özogul, F., Regenstein, J.M., 2015. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. **Trends in Food Science & Technology**, doi: 10.1016/j.tifs.2015.11.007.
- Hasty, K.A., Pourmotabbed, T.F., Goldberg, G.I., Thompson, J.P., Spinella, D.G., Stevens, R.M., Mainardi, C.L., 1990. Human Neutrophil Collagenase. **The Journal Of Biological Chemistry**, 265: 11421–11424.
- Heimke, G., 1986. Ceramics. **In: Handbook of biomaterials evaluation**. Scientific, technical, and clinical testing of implant materials (Ed. von Recum AF). Macmillan Publishing Company, New York: 38–54.
- Hench, L.L., Paschall, H.A., 1973. Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials in bone and muscle. **J Biomed Mater Res Symp**; 4: 25–42.
- Hu, Y., Guo, Y., Zhao, F., Zuo, R., Lu, X., Xiong, S., Huang, P., Yang, B., 2021. Preparation of bioactive TiO<sub>2</sub>–MgO composite ceramics with bone-promoting properties. **Chemical International**, doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.04.167.
- Huang, S., Zhou, K., Huang, B., Li, Z., Zhu, S., Wang, G., 2008. Preparation of an electrodeposited hydroxyapatite coating on titanium substrate suitable for in-vivo applications. **J Mater Sci: Mater Med.**, 19:437–442.
- Hull, D., and Clyne, T. W., 1996. An Introduction to Composite Materials: **Cambridge University Press**.
- Hutchens, S.A., Benson, R.S., Evans, B.R., O'Neill, H.M., Rawn, C.J., 2006. Biomimetic synthesis of calcium-deficient hydroxyapatite in a natural hydrogel. **Biomaterials**, 27: 4661–70.
- Ilie, A., Ghițulică, C., Andronescu, E., Cucuruz, A., Ficaș, A., 2016. New composite materials based on alginate and hydroxyapatite as potential carriers for ascorbic acid. **Int J Pharm**, 510(2): 501–7.
- Imanieh, H., Aghahosseini, H., 2013. Synthesis and character investigation of new collagen Hydrolysate/polyvinyl alcohol/hydroxyapatite Polymer-Nano-Porous Membranes: I. Experimental design optimization in thermal and structural properties, **Syst. Synth. Biol.**, 7: 175e184.
- Inkson, B.J., 2016. Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) for materials characterization. **Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (NDE) Methods**, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-100040-3.00002-X>.
- Ionita, D., Grecu, M., Novac, G., Ungureanu, C., 2011. Incorporation of Tobramycin Biomimetic in Hydroxyapatite Coating on CoCrMo Alloy and its Antimicrobial Activity. **REV. CHIM. (Bucharest)**, 62, No. 3.

- Jahanshahi, M., Nikpour, M.R., Rabiee, S.M., 2012. Synthesis and characterization of hydroxyapatite/chitosan nanocomposite materials for medical engineering applications. **Composites**, Part B 43: 1881–1886.
- Jarcho, M., 1981. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. **Clin Orthop**, 157: 259-278.
- Juhasz, J.A., Best, S.M., Bonfield, W., 2010. Preparation of novel bioactive nano-calcium phosphate–hydrogel composites. **Sci Technol Adv Mater**, 11: 014103 (7pp).
- Kalyon, D.M., Degirmenbasi, N., Birinci, E., 2006. Biocomposites of nanohydroxyapatite with collagen and poly(vinyl alcohol). **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 48: 42–49.
- Kaviani, A., Zebarjad, S.M., Javadpour, S., Ayatollahi, M., Bazargan-Lari, R., 2019. Fabrication and characterization of low-cost freeze-gelated chitosan/collagen/hydroxyapatite hydrogel nanocomposite scaffold. **International Journal Of Polymer Analysis And Characterization**, <https://doi.org/10.1080/1023666X.2018.1562477>.
- Kazarian, S.G. ve Chan, K.L.A., 2006. Applications of ATR-FTIR spectroscopic imaging to biomedical samples. **Biochimica et Biophysica Acta**, 1758: 858–867.
- Kesari, K.K., Flora, B., Kumar, R., Tiwari, P., Kumar, A., Ruokolainen, J., Narasimhan, A.K., Gupta, P.K., Singh, A., 2023. Development of chemically synthesized hydroxyapatite composite with reduced graphene oxide for enhanced mechanical properties. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, 142: 105845.
- Khan, H., Yerramilli, A.S., D'Oliveira, A., Alford, T.L., Boffito, D.C., Patience, G.S., 2020. Experimental methods in chemical engineering: X-ray diffraction spectroscopy—XRD. **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, 98: 1255-1266.
- Khanmohammadi, S., Aghajani, H., Farrokhi-Rad, M., 2022. Vancomycin loaded-mesoporous bioglass/hydroxyapatite/chitosan coatings by electrophoretic deposition. **Ceramics International**, 48: 20176-20186.
- Khattab, R.M., Badr, H.A., Zawrah, M.F., 2018. Effect of processing techniques on properties of porous TiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub>/hydroxyapatite composites. **Ceramics International**, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.02.084>.
- Kim, D.Y., Kim, M., Kim, H.E., Koh, Y.H., Kim, H.W., Jang, J.H., 2009. Formation of hydroxyapatite within porous TiO<sub>2</sub> layer by microarc oxidation coupled with electrophoretic deposition, **Acta Biomater**, 5 (6): 2196–2205.
- Kim, H.L., Jung, G.Y., Yoon, J.H., Han, J.S., Park, Y.J., Kim, D.G., Zhang, M., Kim, D.J., 2015. Preparation and characterization of nano-sized hydroxyapatite/alginate/chitosan composite scaffolds for bone tissue engineering. **Mater Sci Eng C**, 54(1): 20-25.
- Kmita, A.R., Slosarczyk, A., Paszkiewicz, Z., Paluszkiewicz, C., 2005. HAp–ZrO<sub>2</sub> composite coatings prepared by plasma spraying for biomedical applications. **Ceramics International**, 31: 567–571.
- Kok, J., Törnquist, E., Raina, D.B., Cann, S.L., Novak, V., Sirka, A., Lidgren, L., Grassi, L., Isaksson, H., 2022. Fracture behavior of a composite of bone and calcium sulfate/hydroxyapatite. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, 130: 105201. [doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105201](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105201).

- Kokubo, T., & Takadama, H., 2006. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? **Biomaterials**, 27: 2907-2915.
- Kumar, V.A., Raju, P.R.M., Ramaniah, N., Siriyala, R., 2018. Effect of ZrO<sub>2</sub> content on the mechanical properties and microstructure of HAp/ZrO<sub>2</sub> nanocomposites. **Ceramics International**, doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.045.
- Li, Z., Yubao, L., Aiping, Y., Xuelin, P., Xuejiang, W., Xiang, Z., 2005. Preparation and in vitro investigation of chitosan/nano-hydroxyapatite composite used as bone substitute materials, **J. Mater. Sci. Mater. Med.**, 16 (3): 213–219.
- Lin, D.Y. ve Wang, X.X., 2010. Electrodeposition of hydroxyapatite coating on CoNiCrMo substrate in dilute solution. **Surface & Coatings Technology**, 204: 3205–3213.
- Lin, S., Ma, P., Wu, W., Wei, Y., Ren, L., Wu, J., 2021. Biomimetic gelatin/chitosan/polyvinyl alcohol/nano-hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. **Materials & Design**, 207: 109865.
- Liu, C., Xing, F., Yang, R., Xu, D., Cui, J., Huang, Y., Zhou, C., 2021. Chitin-hydroxyapatite-collagen composite scaffolds for bone regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, 184: 170–180.
- Luo, J.L. ve Wang, L.N., 2011. Preparation of hydroxyapatite coating on CoCrMo implant using an effective electrochemically-assisted deposition pretreatment. **Materials Characterization**, 1076-1086.
- Mangalaraj, D., Nathanael, A.J., Arul, N.S., Ponpandian, N., Chen, P.C., 2010. Nanostructured leaf like hydroxyapatite/TiO<sub>2</sub> composite coatings by simple sol-gel method. **Thin Solid Films**, 518: 7333-7338.
- Manicone, P.F., Iommetti, P.R., Raffaelli, L., 2007. An overview of zirconia ceramics: Basic properties and clinical applications. **Journal Of Dentistry**, 35: 819-826.
- Mano, J. F., 2012. **Biomimetic Approaches for Biomaterials Development**: Wiley.
- Mansfeld, F., 2005. Tafel slopes and corrosion rates obtained in the pre-Tafel region of polarization curves. **Corrosion Science**, 47: 3178–3186.
- Mason, T. J. ve Lorimer, J. P., 2003. **Applied Sonochemistry**. Wiley VCH., New York.
- Minhas, B., Hanif, Z., Nadeem, M. H., Batool, S. A., Ahmad, K., Aizaz, A., Manzur, J., Rehman, M.A.U., 2023. The electrochemical and in-vitro study on electrophoretic deposition of chitosan/gelatin/hydroxyapatite coating on 316L stainless steel. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, 5: 100322.
- Mohammed, A., Abdullah, A., 2018. Scanning Electron Microscopy (Sem): A Review. **Proceedings of 2018 International Conference on Hydraulics and Pneumatics – HERVEX, ISSN 1454 – 8003**.
- Mohan, L., Durgalakshmi, D., Geetha, M., Narayanan, T.S.N.S., Asokamani, R., 2012. Electrophoretic deposition of nanocomposite (HAp + TiO<sub>2</sub>) on titanium alloy for biomedical applications. **Ceramics International**, 38: 3435-3443.
- Mohseni, E., Zalnezhad, E., Bushroa, A.R., 2013. Comparative Investigation on the Adhesion of Hydroxyapatite coating on Ti-6Al-4V Implant: A Review Paper. **International Journal of Adhesion & Adhesives**, doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2013.09.030.
- Monte, J.P., Fontes, A., Pereira, G.A.L., Pereira, G., Santos, B.S., 2022. Preparation and characterization of Mg(II) doped hydroxyapatite biocomposites. **Results in Chemistry**, 4:1000625.

- Mou, Z.L., Zhao, L.J., Zhang, Q.A., Zhang, J., Zhang, Z.Q., 2011. Preparation of porous PLGA/HA/collagen scaffolds with supercritical CO<sub>2</sub> and application in osteoblast cell culture. **The Journal of Supercritical Fluids**, 58: 398-406.
- Murugesan, V., Vaiyapuri, M., Murugesan, A., 2022. Fabrication and characterization of strontium substituted chitosan modify hydroxyapatite for biomedical applications. **Inorganic Chemistry Communications**, 142: 109653.
- Nair, M., Nancy, D., Krishnan, A.G., Anjusree, G.S., Vadukumpully S., Nair S.V., 2015. Graphene oxide nanoflakes incorporated gelatin–hydroxyapatite scaffolds enhance osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. **Nanotechnology**, 26: 161001 (10pp).
- Narayanan, R., Seshadri, S.K., Kwon, T.Y., Kim, K.H., 2007. **Scripta Mater.**, 56: 229–232.
- Nayak, A.K., 2010. Hydroxyapatite Synthesis Methodologies: An Overview. **International Journal of ChemTech Research**, 2: 903-907.
- Nikolaev, A.L., Gopin, A.V., Severin, A.V., Rudin, V.N., Mironov, M.A., Dezhkunov, N.V., 2018. Ultrasonic synthesis of hydroxyapatite in non-cavitation and cavitation modes. **Ultrasonics Sonochemistry**, doi.org/10.1016/j.ultsonch.2018.02.047.
- Nikpour, M.R., Rabiee, S.M., Jahanshahi, M., 2012. Synthesis and characterization of hydroxyapatite/chitosan nanocomposite materials for medical engineering applications. **Composites: Part B**, 43: 1881-1886.
- Oyane, A., Kim, H.M., Furuya, T., Kokubo, T., Miyazaki, T., Nakamura, T., 2003. Preparation and assessment of revised simulated body fluids. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, 65A(2): 188-195.
- Paris, J.L, Román, J., Manzano, M., Cabañas, M.V, Vallet-Regí, M., 2015. Tuning dual-drug release from composite scaffolds for bone regeneration. **Int J Pharm**, 486: 30–37.
- Park, M., Lee, D., Shin, S., Hyun, J., 2015. Effect of negatively charged cellulose nanofibers on the dispersion of hydroxyapatite nanoparticles for scaffolds in bone tissue engineering. **Colloid Sur B**, 130: 222-28.
- Park, S.J., Dosic, M., Erakovic, S., Jankovic, A., Vukasinovic-Sekulic, M., Matic, I.Z., Stojanovic, J., Rhee, K.Y., Miskovic-Stankovic, V., 2016. In vitro investigation of electrophoretically deposited bioactive 2 hydroxyapatite/chitosan coatings reinforced by graphene. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, doi.org/10.1016/j.jiec.2016.12.004.
- Piccirillo, C. ve Castro, P.M., 2017. Calcium hydroxyapatite-based photocatalysts for environment remediation: Characteristics, performances and future perspectives. **Journal of Environmental Management**, 193: 79-91.
- Poorraeisi M. ve Afshar A., 2018. The study of electrodeposition of hydroxyapatite-ZrO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> nanocomposite coatings on 316 stainless steel. **Surface & Coatings Technology**, 339: 199-207.
- Prokhorov, E., Sanchez, A.G., Luna-Barcenas, G., Hernandez-Vargas, J., Roman-Doval, R., Mendoza, S., Rojas-Chavez, H., 2021. Chitosan-hydroxyapatite-MWCNTs nanocomposite patch for bone tissue engineering applications. **Materials Today Communications**, 28:102615.
- Przekora, A., Palka, K., Ginalska, G., 2016. Biomedical potential of chitosan/HA and chitosan/β-1,3-glucan/HA biomaterials as scaffolds for bone regeneration — A comparative study. **Mater Sci Eng C**, 58:200-9.

- Pu'ad, N.A.S.M., Haq, R.H.A., Noh, H.M., Abdullah, H.Z., Idris, M.I., Lee, T.C., 2020. Synthesis method of hydroxyapatite: A review. **Materials Today: Proceedings**, <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.05.536>.
- Qin, J., Zhong, Z., Ma, J., 2016. Biomimetic synthesis of hybrid hydroxyapatite nanoparticles using nanogel template for controlled release of bovine serum albumin. **Mater Sci Eng C**, 62:377-83.
- Rajendran, N., Kalaiyarasan, M., Pugalmani, S., 2023. Fabrication of chitosan/silica hybrid coating on AZ31 Mg alloy for orthopaedic applications. **Journal of Magnesium and Alloys**, 11: 614–628.
- Rajh, T., Dimitrijevic, N.M., Bissonnette, M., Koritarov, T., Konda, V., 2014. Titanium Dioxide in the Service of the Biomedical Revolution. **Chemical Reviews**, [doi.org/10.1021/cr500029g](https://doi.org/10.1021/cr500029g).
- Ramanathan, G., Jeyakumar, G.F.S., Sivagnanam, U.T., Fardim, P., 2023. Biomimetic cellulose/collagen/silk fibroin as a highly interconnected 3D hybrid matrix for bone tissue engineering. **Process Biochemistry**, 129: 150-158.
- Ramírez, M. A., Rodríguez, A. T., Alfonso, L., Peniche, C., 2010. Chitin and its derivatives as biopolymers with potential agricultural applications. **Biotechnología Aplicada**, 27: 270-276.
- Riberio, D.V. and Abrantes, J.C.C., 2016. Application of electrochemical impedance spectroscopy (EIS) to monitor the corrosion of reinforced concrete: A new approach. **Construction and Building Materials**, 111: 98–104.
- Roeder, R.K., Converse, G.L., Kane, R.J., Yue, W., 2008. Hydroxyapatite-reinforced polymer biocomposites for synthetic bone substitutes, **Biological Materials Science**, 60: 38–45.
- Rybalka, K.V., Beketaeva, L.A., Davydov, A.D., 2018. Cathodic Component of Corrosion Process: Polarization Curve with Two Tafel Portions. **Russian Journal of Electrochemistry**, 54: 456–458.
- Said, H.A., Noukrati, H., Ben Youcef, H., Bayoussef, A., Oudadesse, H., Barroug, A. 2021. Mechanical Behavior of Hydroxyapatite-Chitosan Composite: Effect of Processing Parameters. **Minerals**, 11, 213. <https://doi.org/10.3390/min11020213>
- Sakkers, R., Dalmeyer, R., Brand, R., Rozing, P., Van Blitterswijk, C., 1998. Assessment of bioactivity for orthopedic coatings in a gaphealing model. **Journal of Biomedical Materials Research**, 36: 265-73.
- Schwartz, G.L., 1990. Wear and strength of zirconia and alumina ceramic' materials. **Trans 36th Annual Meeting Orthop Res Soc**, 15: 483.
- Selvamurugan, N., Balagangadharan, K., Chandran, S.V., Arumugam, B., Saravanan, S., Venkatasubbu, G.D., 2018. Chitosan/nano-hydroxyapatite/nano-zirconium dioxide scaffolds with miR-590-5p for bone regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, 111: 953–958.
- Shai, Y., 2013. ATR-FTIR studies in pore forming and membrane induced fusion peptides. **Biochimica et Biophysica Acta**, 1828: 2306–2313.
- Sharma, S., Soni, V.P., Bellare, J.R., 2009. **J. Mater. Sci. - Mater. Med.**, 20: 1427.
- Shelly, M., Raghavendra, M., Prabhu, A., Ravikumar, H.B., Mathew, M., Francis, T., 2022. Improved mechanical and microstructural performance of high-density polyethylene–chitosan–hydroxyapatite composites as potential bone implant materials. **Materials Today Sustainability**, 19: 100186. <https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2022.100186>.

- Sherman, V.R., Yang, W., Meyers, M.A., 2015. The materials science of collagen. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.05.023>.
- Shi, C., Lv, C., Wu, L., Hou, X., 2017. Porous chitosan/hydroxyapatite composite membrane for dyes static and dynamic removal from aqueous solution. **Journal of Hazardous Materials**, 338: 241-249.
- Shojaee, P. ve Afshar, A., 2015. Effects of zirconia content on characteristics and corrosion behavior of hydroxyapatite/ZrO<sub>2</sub> biocomposite coatings codeposited by electrodeposition. **Surf. Coat. Technol.**, 262: 166–172.
- Shojai, S.M., Khorasani, M.T., Dinpanah-Khoshdargi E., Jamshidi A., 2013. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures, **Acta Biomaterialia**, 9: 7591–7621.
- Singh, T., Singh, S., Singh, G., 2020. Fabrication and characterization of chitosan – hydroxyapatite – zirconium dioxide composites for biomedical applications. **Materials Today: Proceedings**, 26: 1878-1883.
- Soon, G., Pingguan-Murphy, B., Lai, K.W., Akbar, S.A., 2016. Review of Zirconia-Based Bioceramic: Surface Modification and Cellular Response. **Ceramics International**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.05.077>.
- Sowjanya, J.A., Singh, J., Mohita, T., Sarvanan, S., Moorthi, A., Srinivasan, N., Selvamurugan, N., 2013. Biocomposite scaffolds containing chitosan/alginate/nano-silica for bone tissue engineering. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 109: 294– 300.
- Sultana, N., Mokhtar, M., Hassan, M.I., Jin, M.R., Roozbahani, F., Khan, T.H., 2015. Chitosan-Based Nanocomposite Scaffolds for Tissue Engineering Applications. **Mater Manuf Process**, 30(3):273-8.
- Šupová, M., 2015. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review, **Ceram. Int.**, 41 (8): 9203–9231.
- Šupová, M., 2015. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review, **Ceram. Int.**, 41 (8): 9203–9231.
- Swapna, Y.V., Mathew, C.T., Thomas, J.K., 2023. Resistive coupled microwave sintering of hydroxyapatite/titania nano-biocomposite and tailoring its mechanical properties. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, 141: 105772. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105772>.
- Tang, E.S.K., Huang, M., Lim, L.Y., 2003. Ultrasonication of chitosan and chitosan nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, 265: 103–114.
- Teng, S.H., Liang, M.H., Wang, P., Luo, Y., 2016. Biomimetic composite microspheres of collagen/chitosan/nano-hydroxyapatite: In-situ synthesis and characterization. **Materials Science and Engineering C**, 58: 610–613.
- Tian, M., Lin, Z., Tang, W., Wu, W., Wang, L., Zhang, J., 2023. Electrophoretic deposition of tetracycline loaded bioactive glasses/chitosan as antibacterial and bioactive composite coatings on magnesium alloys. **Progress in Organic Coatings**, 184: 107841.
- Topuz, M., Dikici, B., Gavgali, M., 2021. Titanium-based composite scaffolds reinforced with hydroxyapatite-zirconia: Production, mechanical and in-vitro characterization. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, 118: 104480. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104480>.
- Tozar, A., 2017. Bilgisayar Destekli Optimizasyon Kullanılarak Biyomimetik Yaklaşımla Elektroforetik Depolanmış Hidroksiapatit/Kitosan/Kollajen/h-BN

- Biyokompozit Kaplamaların Mekanik, Tribolojik ve Korozyon Özelliklerinin İncelenmesi. **Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**, Fizik Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Hatay, 262 Sayfa.
- Tozar, A., Karahan, İ.H., 2018. A comparative study on the effect of collagen and h-BN reinforcement of hydroxyapatite/chitosan biocomposite coatings electrophoretically deposited on Ti-6Al-4V biomedical implants. **Surface & Coatings Technology**, doi:10.1016/j.surfcoat.2018.02.034.
- Tozar, A., Karahan, İ.H., 2018. A comprehensive study on electrophoretic deposition of a novel type of collagen and hexagonal boron nitride reinforced hydroxyapatite/chitosan biocomposite coating. **Applied Surface Science**, 452: 322-336.
- Treccani, L., Klein, T.Y., Meder, F., Pardun, K., Rezwan, K., 2013. Functionalized ceramics for biomedical, biotechnological and environmental applications. **Acta Biomaterialia**, 9: 7115–7150.
- Uzunoğlu, S., 2015. Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan CoCrMo Alaşımlarının Mikro Yapı ve Korozyon Direncine Pd Katkısının Araştırılması. **Mustafa Kemal Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü**, Fizik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Hatay, 132 Sayfa.
- Vathsala, K., Venkatesha, T. V., Praveen, B. M., & Nayana, K. O., 2010. Electrochemical generation of Zn-chitosan composite coating on mild steel and its corrosion studies. **Engineering**, 2(08), 580.
- Vázquez, M.F.J., Cabañas, M.F., Paris, J.L., Lozano, D., Vallet-Regí, M., 2015. Fabrication of novel Si-doped hydroxyapatite/gelatine scaffolds by rapid prototyping for drug delivery and bone regeneration. **Acta Biomater**, 15: 200–9.
- Venkatachalam, R., Shanmugam, B. K., Rangaraj, S., Subramani, K., Srinivasan, S., Aicher, W.K., 2020. Biomimetic TiO<sub>2</sub>-chitosan/sodium alginate blended nanocomposite scaffolds for tissue engineering applications. **Materials Science & Engineering C**, 110: 110710.
- Venkatasubbu, G.D., Prakash, J., Venkataprasanna, K.S., Balagangadharan, K., Selvamurugan, N., 2020. Nanocomposite chitosan film containing graphene oxide/hydroxyapatite/gold for bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, 154: 62–71.
- Verma, C. and Quraishi, 2021. Chelation capability of chitosan and chitosan derivatives: Recent developments in sustainable corrosion inhibition and metal decontamination applications. **Current Research in Green and Sustainable Chemistry**, 4: 100184.
- Vlack, V., 1989. **Elements of materials science and engineering**, The University of Michigan, Addison-Wesley Publishing Company, 380, USA.
- Wan, Y.Z., Hong, L., Jia, S.R., Huang, Y., Zhu, Y., Wang, Y.L., Jiang, H.J., 2006. Synthesis and characterization of hydroxyapatite–bacterial cellulose nanocomposites. **Composites Science and Technology**, 66: 1825-1832.
- Wang, L. ve Li, C., 2006. Preparation and physicochemical properties of a novel hydroxyapatite/chitosan–silk Wbroin composite. **Carbohydrate Polymers**, 68: 740–745.
- Wang, Z., Qi, Z., Zhao, Y., Ji, M., Wang, G., Ying, L., Krit, B., 2023. Preparation of chitosan/phosphate composite coating on Mg alloy (AZ31B) via one-step chemical conversion method. **Resources Chemicals and Materials**, 2: 39–48.

- Wen, C., 2015. *Surface Coating and Modification of Metallic Biomaterials*: Elsevier Science.
- Wenpo, F., Gaofeng, L., Shuying, F., Yuanming, Q., Keyong, T., 2015. **International Journal of Biological Macromolecules**, 74: 218–223.
- Xing, F., Chi, Z., Yang, R., Xu, D., Cui, J., Huang, Y., Zhou, C., Liu, C., 2021. Chitin-hydroxyapatite-collagen composite scaffolds for bone regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, 184: 170-180.
- Yadav, R. ve Meena, A., 2022. Effect of aluminium oxide, titanium oxide, hydroxyapatite filled dental restorative composite materials on physico-mechanical properties. **Ceramics International**, 48: 20306-20314.
- Yamaguchi, I., Iizoka, S., Osaka, A., Monma, H., Tanaka, J., 2003. The effect of citric acid addition on chitosan/hydroxyapatite composites. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, 214: 111-118.
- Yan, Y., Wang, Z., Qiao, L., 2017. Effect of electrochemical corrosion on the subsurface microstructure evolution of a CoCrMo alloy in albumin containing environment. **Applied Surface Science**, 406: 319–329.
- Yen, S.K. ve Kuo, M.C., 2002. The process of electrochemical deposited hydroxyapatite coatings on biomedical titanium at room temperature. **Materials Science and Engineering, C** 20:153–160.
- Yiğit, O., 2023. Thermal, chemical, and structural investigation of the usability of Cs/nHAp-ZnO/Glutaraldehyde polymer matrix composite in potential biomaterial applications. **Arabian Journal of Chemistry**, 16: 104838. [doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104838](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104838).
- Yu, W., Wang, X., Zhao, J., Tang, Q., Wang, M., Ning, X., 2015. Preparation and mechanical properties of reinforced hydroxyapatite bone cement with nano-ZrO<sub>2</sub>. **Ceramics International**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.04.159>.
- Zhang, L., Tang, P., Zhang, W., Xu, M., Wang, Y., 2010. Effect of chitosan as a dispersant on collagen-hydroxyapatite composite matrices, **Tissue Eng. Part C Methods**, 16: 71-79.
- Zhao, H., Jin, H., Cai, J., 2014. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite/chitosan composite with enhanced compressive strength by urease-catalyzed method. **Materials Letters**, 116: 293–295.
- Zheng, Y., Chen, P., Liu, L., Pan, J., Mei, J., Li, C., 2019. Biomimetic composite scaffold of hydroxyapatite/gelatinchitosan core-shell nanofibers for bone tissue engineering. **Materials Science & Engineering C**, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.027>.
- Zhitomirsky, I. Ve Pang, X., 2007. Electrophoretic deposition of composite hydroxyapatite-chitosan coatings. **Materials Characterization**, 58 : 339–348.
- Zhitomirsky, I., 2002. Cathodic electrodeposition of ceramic and organoceramic materials. Fundamental aspects. **Advances in Colloid and Interface Science**, 97: 279-317.
- Zhitomirsky, I., Hashambhoy, A., 2007. **J. Mater. Process. Technol.**, 191: 68.
- Zhong, Z., Qin, J., Ma, J., 2015. Cellulose acetate/hydroxyapatite/chitosan coatings for improved corrosion resistance and bioactivity. **Materials Science and Engineering C**, 49: 251-255.