

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORGANİK HİDROKSİAPATİT TOZLARININ SİNERLENMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NİLÜFER METİN

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme Mühendisliği Programı

HAZİRAN 2013

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORGANİK HİDROKSİAPATİT TOZLARININ SİNERLENMESİ VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**NİLÜFER METİN
(506111425)**

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı

Malzeme Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gültekin GÖLLER

HAZİRAN 2013

İTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 506111425 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi **NİLÜFER METİN**, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**ORGANİK HİDROKSİAPATİT TOZLARININ SİNERLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Gültekin GÖLLER**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof.Dr. Filiz Çınar ŞAHİN**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Müzeyyen MARŞOĞLU**
Yıldız Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : **3 Mayıs 2013**
Savunma Tarihi : **4 Haziran 2013**

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım için laboratuvarımı benimle paylaşan, desteğini hiç esirgemeyen ve hep yol gösterici olan Prof. Dr. Gültekin Göller'e ve Hüseyin Sezer'e teşekkürü borç biliyorum.

Her zaman yanımda olup beni destekleyen canım anneme, babama ve beni çok seven ve benim için hep fedarlık yapan Abim Tufan Metin'e ve zor zamanlarımda sıkıntımı paylaşan arkadaşlarım Delilah Buket Altaç ve Yahya Tunç'a sevgilerimle.

Haziran 2013

Nilüfer Metin
Malzeme Mühendisi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xv
SUMMARY	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. BİYOMALZEMELER	3
2.1 Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2 Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler	4
2.2.1 Biyoinert malzemeler	5
2.2.2 Biyoaktivite	6
2.2.3 Kemiğe yakın elastik modül değeri	7
2.2.4 Korozyon dayanımı	7
3. SERAMİK ESASLI İMPLANT MALZEMELER	9
3.1 Biyoinert Seramikler	11
3.2 Biyoaktif Seramikler	13
3.2.1 Biyoaktif camlar ve cam seramikler	13
3.3 Kalsiyum fosfatlar	15
3.4 Doğal Malzemeler	15
4. HİDROKSİAPATİT	17
4.1 Biyolojik Hidroksiapatit	18
4.2 Yoğun Hidroksiapatit	19
4.3 Poroz Hidroksiapatit.....	20
5. SİNERLEME	21
5.1 Katı Hal Sinterlemesi	22
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	25
6.1 Bovine Hidroksiapatit Üretimi	25
6.1.1 Bovine hidroksiapatit tozlarının hazırlanması ve karakterizasyonu	25
6.2 Bovine Hidroksiapatit Numunelerinin Üretimi.....	28
6.3 Bovine Hidroksiapatit Numunelerinin Karakterizasyonu	29
6.3.1 Mikroyapı karakterizasyonu	29
6.3.2 Faz analizleri	29
6.3.3 Mekanik özelliklerin karakterizasyonu	30
6.3.3.1 Yoğunluk değerlerinin belirlenmesi.....	30
6.3.3.2 Vickers mikrosertlik değerlerinin belirlenmesi.....	30
6.3.3.3 Basma mukavemeti değerlerinin belirlenmesi	30
6.3.4 Yaş kimyasal analiz	30
7. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
7.1 Mikroyapı Karakterizasyonu	31

7.2 Mekanik Özelliklerin Değerlendirilmesi	36
7.2.1 Yoğunluk sonuçlarının değerlendirilmesi	36
7.2.2 Vickers mikrosertlik sonuçlarının değerlendirilmesi	37
7.2.3 Basma mukavemeti sonuçlarının değerlendirilmesi	38
7.3 Yaş Kimyasal Analiz Sonuçları.....	39
8. TARTIŞMA.....	41
9. GENEL SONUÇLAR.....	43
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ	46

KISALTMALAR

BHA	: Bovine Hidroksiapatit
HA	: Hidroksiapatit
TCP	: Trikalsiyum fosfat
TTCP	: Tetrakalsiyum fosfat
A/W	: Apatit-Wollastonite
Al₂O₃	: Alumina
ZrO₂	: Zirkonya

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1: Dokuların yabancı maddelere verdikleri tepkiler.	5
Çizelge 2.2: İmplant doku arayüzeyinde oluşan tepkimeyi etkileyen faktörler.	6
Çizelge 3.1: Farklı form ve fazlarda bulunan seramikler.	10
Çizelge 3.2: Biyoseramik implantların doku ile etkileşimi.	10
Çizelge 3.3: Ticari alümina ve zirkonya seramiklerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin karşılaştırılması.	12
Çizelge 3.4: Seramik ve cam-seramiklerin mekanik özellikleri.	14
Çizelge 4.1: Biyolojik ve sentetik apatitlerin mekanik ve fiziksel özellikleri.	19
Çizelge 5.1: Sinterleme aşamaları.	21
Çizelge 5.2: Sinterleme mekanizmaları.	22
Çizelge 6.1: Öğütme öncesi ve sonrası hidroksiapatit tozlarının tane boyutu ve yüzey alanı değerleri.	26
Çizelge 7.1: Sinterlenen numunelerin ortalama yoğunluk ve relatif yoğunluk değerleri.	36
Çizelge 7.2: Sinterlenen numunelerin ortalama sertlik değerleri.	37
Çizelge 7.3: Sinterlenen numunelerin basma mukavemeti değerleri.	38
Çizelge 7.4: Yaş kimyasal analiz sonuçları.	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1: Biyomalzeme biliminin diğer dallarla ilişkisi.	3
Şekil 4.1: Hidroksiapatit kristal yapısı.....	17
Şekil 5.1: Küresel partikül için katı hal sinterleme aşamaları.	23
Şekil 5.2: Katı-hal sırasında gözeneklerin kapanması.	23
Şekil 6.1: (-180+150µm) tozlarının (a)X100 ve (b)X2500 Taramalı Elektron Mikroskobu görüntüleri.	26
Şekil 6.2: (-180+150µm) partikül boyutuna sahip tozun partikül boyut analizi.	27
Şekil 6.3: Öğütme sonrası hidroksiapatit tozlarının (a) X5000 ve (b) X10000 Taramalı Elektron Mikroskobu görüntüleri.	27
Şekil 6.4: 24 saat öğütüldükten sonra (180+150) µm tozlarının partikül boyut dağılımı.	27
Şekil 6.5: Bovine Hidroksiapatit Tozu Faz Analizi Sonucu.	28
Şekil 6.6: Soğuk İzostatik Pres.	29
Şekil 6.7: JEOL JSM 7000F marka alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu.	29
Şekil 7.1: Sinterlenen numunelerin SEM görüntüleri (a)1000°C (b)1100°C (c)1200°C (d)1300°C.....	31
Şekil 7.2: 1000°C ve 1300°C’de sinterlenen numunelerin EDS analizi sonuçlarının karşılaştırılması.....	32
Şekil 7.3: 1000°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.....	33
Şekil 7.4: 1100°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.	33
Şekil 7.5: 1200°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.....	34
Şekil 7.6: 1300°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.	34
Şekil 7.7: Bovine hidroksiapatit tozlarının sinterleme sıcaklığının değişimine göre oluşturduğu fazların x ışınları difraksiyon diyagramı.	35
Şekil 7.8: Numunelere ait yoğunluk değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi.	36
Şekil 7.9: Sıcaklık-mikrosertlik grafiği.	37
Şekil 7.10: Sıcaklık-basma mukavemeti grafiği.	38

ORGANİK HİDROKSİAPATİT TOZLARININ SİNERLENMESİ VE KARAKTERİZASYONU

ÖZET

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kimyasal formülü ile bilinen hidroksiapatit kemik ve dişin mineral bileşimine çok benzer olması nedeniyle biyolojik olarak en uyumlu malzemelerden biridir. Bu nedenle vücut içerisinde sert dokularla bağ yapabilme, hastalıklı veya hasarlı bölgelerde kemik oluşumunu hızlandırma ve bağışıklık sisteminin neden olacağı bir takım ters etkileri önleyebilmektedir. Bu tür özellikleri nedeniyle hidroksiapatit, ortopedik uygulamalar, diş implantları, kontrollü ilaç salım sistemleri gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan hidroksiapatit tozu, büyükbaş hayvan kemiğinin 850°C 'de 4 saat süre ile kalsinasyonu sonucu elde edilmiştir ve bovine hidroksiapatit(BHA) diye adlandırılmıştır. Elde edilen tozlar elek analizi sonucu $(-180+150\mu\text{m})$, $(-200+180\mu\text{m})$, $(-250+200\mu\text{m})$ tane boyutlarında olmak üzere ayrılmıştır. Sinterleme işlemi için gerekli olan homojen tane boyut dağılımı elde etmek için tozlar 24 saat boyunca bilyalı değirmende öğütülmüştür.

Öğütme öncesi ve öğütme sonrası elde edilen tozların partikül boyut analizi, yüzey alanı ve morfolojileri sırasıyla Mastersizer-Hydro 2000G, BET Nova 2200e ve Taramalı Elektron Mikroskobu - Enerji Dağılım Spektrometresi(JEOL JSM 7000F) kullanılarak incelenmiştir.

Kalsinasyon sonucu elde edilen tozun saf ve kristalinitesi yüksek olan JCPDS 09-432 numaralı hidroksiapatit ile uyduğu ise x-ışınları difraktometresi(Rigaku, Miniflex) yardımıyla anlaşılmıştır.

Öğütme sonrası optimum tane boyutu ve dağılımı elde edilen tozlar soğuk izostatik pres kullanılarak, ISO BS 13779 standardına göre çapı 8mm, boyu 12 mm olacak şekilde silindirik formda 380 MPA basınç ile şekillendirilmiş ve 1000°C , 1100°C , 1200°C ve 1300°C sıcaklık değerlerinde $4^\circ\text{C}/\text{dk}$ hız ile 4 saat süre boyunca sinterlenmiştir.

Numunelerin mikroyapı analizleri JEOL JSM 7000F marka alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ile gerçekleştirilmiştir. Sinterleme sıcaklığının etkisi ile yapıda oluşan fazların elementel analizi ise Enerji dağılım spektrometresi(EDS) ile gerçekleştirilmiştir. X-Işını Difraktometresi(Rigaku, Miniflex) ile $2\theta:20-80^\circ$ arasında $2^\circ/\text{dk}$ tarama hızında Cu-K α radyasyonu yardımıyla dört farklı sinterleme sıcaklığında üretilen numunelerin faz analizleri gerçekleştirilmiştir.

Sıcaklık artışı ile beraber her numunede ana faz olarak JCPDS numarası 09-432 olan hidroksiapatit fazı ve JCPDS numaraları sırasıyla 47-0262, 50-1758 olan $\text{Na}_3\text{Mg}_{0.95}\text{Ca}_{0.05}\text{H}(\text{PO}_4)_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ fazlarına rastlanırken 1300°C 'de β -TCP fazının da olduğu belirlenmiştir. Mikroyapı karakterizasyonunda oluşumu gözlenen açık ve koyu gri renkli bölgeler, yapıda oluşan bu sodyumca

zengin fazlara dayandırılmaktadır. Sıcaklığının artışı ile beraber ana faz olan hidroksiapatit fazı zamanla termal dekompozisyona uğraşmıştır.

Sinterlenen numunelerin mekanik özelliklerinin karakterizasyonu için ise yoğunluk, vickers mikrosertlik ve basma mukavemeti değerleri incelenmiştir. Yoğunluk değerleri Arşimet prensibine göre belirlenip relatif yoğunluk değerleri ise hidroksiapatitin teorik yoğunluğu olan 3.17 g/cm³'e oranlanarak hesaplanmıştır. Sıcaklığın artışı ile beraber yoğunluk artışı görülmüş en yüksek relatif yoğunluk değeri olan %95'e 1200°C ve 1300°C'de rastlanmıştır. Sıcaklık artışı ile beraber mikrosertlik değerlerinde artış görülmüştür ve 81 HV'den en yüksek sertlik değeri 494 HV'ye yükselmiştir. En yüksek basma mukavemeti değerine olan 60 MPa'ya 1200°C'de ulaşılmış ve 1300°C'de ciddi bir şekilde düşüş göstererek 32 MPa'ya kadar düşmüştür. Bunun nedeni ise sıcaklık artışı ile beraber yapıda olan sodyumca zengin fazların miktarındaki artışına dayandırılmıştır.

Yaş kimyasal analiz yöntemi hayvan kemiğinden elde edilen hidroksiapatitin içerisinde kalsiyum, sodyum, magnezyum, fosfor gibi elementleri barındığı göstermiştir. Sinterlenen numunelerin molce Ca/P oranı ise yaş kimyasal analiz sonuçlarına göre hesaplanmıştır.

SINTERING AND CHARACTERIZATION OF BOVINE HYDROXYAPATITE

SUMMARY

A biomaterial is a material intended to interface with biological systems to evaluate, treat, augment or replace any tissue, organ or function of the body.

Biomaterials science is an interdisciplinary field which aims the physical and biological study of materials and their interaction with the biological environment. Traditionally, the most intense development and investigation have been directed toward biomaterials synthesis, optimization, characterization, testing, and the biology of host–material interactions. Recently, researches focus on interaction of materials with tissues and biocompatibility of materials.

Ceramics used for the repair and reconstruction of diseased or damaged parts of the musculo-skeletal system, termed as bioceramics. Bioceramics can be single crystals (sapphire), polycrystalline (alumina or hydroxyapatite (HA)), glass (Bioglass), glass-ceramics (Ceravital[®], or A/W glass-ceramic), or composites (stainless-steel-fiber-reinforced Bio- glass[®] or polyethylene-hydroxyapatite). Depending on the type of their response in the body, bioceramics can be classified as “bioinert”, “bioactive” and “resorbable”. There are wide variety of applications of bioceramics such as replacements for hips, knees, teeth, tendons, and ligaments and repair for periodontal disease, maxillofacial reconstruction, augmentation and stabilization of the jaw bone, spinal fusion, and bone fillers after tumor surgery.

Bioactive materials are nontoxic and they are able to create and promote bone formation when placed in a bone tissue. The second type of biomaterials is called as bioinert. They are biologically inactive and form a fibrous tissue of variable thickness when they interact with bone tissue. The last type is resorbable biomaterials and they are designed to degrade over a period of time and being replaced by the natural host tissue.

The term “apatite” describes a family of compounds which includes the ions OH⁻, F⁻, and Cl⁻ and they are known as hydroxyapatite, fluorapatite and chlorapatite, respectively. The member of this family, Hydroxyapatite, Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, is biocompatible because of the calcium to phosphorus ratio(Ca/P) is 1,67 similar to bone and teeth. As a result of that, it is most widely used material for biomedical applications as an implant material.

In the last two decades, hydroxyapatite [HA, Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂] ceramics have attracted attention since it may be possible to use them as an alternative to autogenous free bone grafting, because of its excellent osteoconductive and bioactive properties. This is due to its chemical composition, biological, and crystallographic similarity with the mineral portion of hard tissues. As a result of that, it is an ideal candidate for biomedical applications, especially in hard tissue restorations, dental implants, and controlled drug delivery systems. Apatites are classified as biological and synthetic apatites. Synthetic apatites have the chemical formula,

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, with Ca/P ratio 1,67 and known as Hydroxyapatite. Biological apatites are obtained from natural sources such as bovine bones, teeth and eggshells. They differ from synthetic apatites with chemical formula, $(\text{Ca},\text{M})_{10}(\text{PO}_4,\text{CO}_3,\text{Y})_6(\text{OH},\text{F},\text{Cl})_2$, since structure of biological apatite is hospitable to other ions like Na, K, Mg, etc. Substitution of those ions into the structure changes physical, biological and mechanical properties of biological apatites. Also, the substitution of those ions results in the deviation of Ca/P ratio to less than 1,67.

There are several methods to synthesize hydroxyapatite such as chemical precipitation, microemulsion and hydrolysis. However, these methods might be either complicated or biologically unsafe. Natural hydroxyapatite powders can be extracted by calcination of some biosources, such as fish teeth, eggshell and bovine bones. Extraction of hydroxyapatite from natural source is cost effective and environmentally preferable rather than obtaining hydroxyapatite with chemical synthesis.

The extracted hydroxyapatite from bovine bone is known as bovine hydroxyapatite, carbonate hydroxyapatite and calcium deficient hydroxyapatite. It contains minor elements such as sodium, carbonate and magnesium in the structure.

Sintering is a process of consolidation of compacted ceramic powders at a temperature of below melting point. Also, it can be defined as a heat treatment process results in densification of powders and improvement on strength. Driving force for the sintering is reduction in total free energy of the system and the mechanisms for mass transport are boundary diffusion, lattice diffusion, viscous flow and plastic flow. Sintering of the materials takes place in three stages. In the initial stage, the particles become closer, grain boundaries form, necking starts and open pores are appeared. In the second stage, shrinkage of the open pores intersect the grain boundaries and porosities decreases significantly. In the final stage of sintering, Closed pores starts to form. Pores disappear gradually and leaving a fully or nearly fully dense ceramics with increase in relative density.

Dense hydroxyapatite can be described as having porosity less than 5% by volume and it mainly used as dental implant and bone substitute graft material due to its biocompatibility. Ca/P ratios can reflect the purity and composition of apatite phase. If the Ca/P ratio is 1.67, only hydroxyapatite will be observed in the x-ray diffraction patterns and if the Ca/P ratio is lower than 1.67, β -TCP, and other phases such as tetracalcium phosphate, TTCP, $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ or $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ will be present with hydroxyapatite phase in the sintered material, depending on the temperature and condition of sintering. If the Ca/P ratio is higher than 1.67, CaO will be present with hydroxyapatite phase.

The aim of this study is sintering of bovine hydroxyapatite at temperatures of 1000°C, 1100°C, 1200°C, 1300°C and characterization of them in terms of microstructural and mechanical properties.

In this study, hydroxyapatite powder was obtained by calcination of bovine bones at 850°C for 4 hours. Calcination caused the burning of all organic substances and left the inorganic part of the bone which is known as hydroxyapatite. After the calcination of bovine bones, hydroxyapatite powders in the particle sizes of (-180+150 μm), (-200+180 μm) and (-250+200 μm) were obtained as a result of sieve analysis. They were ball milled for 24 hours in acetone medium in order to have homogenous particle size distribution for better sintering process. Then, characterization of powders were carried out.

Particles size analysis, surface area measurements and morphology of powders were carried out with the help of Mastersizer-Hydro 2000G, BET Nova 2200e and Field Emission Scanning Electron Microscope (JEOL JSM 7000F), respectively.

Following the particle size measurements, X-ray Diffraction (Rigaku, Miniflex) analysis was executed for phase identification of powders. It has been understood that bovine hydroxyapatite obtained by calcination matches with the pure and high crystalline hydroxyapatite (JCPDS 09-432).

The samples were pressed by cold isostatic at 380 MPa with diameter of 8mm and height of 12 mm according to ISO BS 13779. After that, conventional sintering method in air atmosphere was applied to the cylindrical pellets at temperatures of 1000°C, 1100°C, 1200°C, and 1300°C with a heating rate of 4°C/min for 4 hours.

Microstructural characterization of sintered hydroxyapatite samples were performed by Field Emission Scanning Electron Microscope (JEOL JSM 7000F) and phase analyses of samples were executed by X-Ray Diffraction (Rigaku, Miniflex) with $\text{CuK}\alpha$ radiation, in the $20^\circ < 2\theta < 80^\circ$ range at a scan speed of 2°/min. The phases were identified by comparing and matching the patterns with JCPDS standards.

Hydroxyapatite (JCPDS:09-432) and Na-rich phases such as $\text{Na}_3\text{Mg}_{0.95}\text{Ca}_{0.05}\text{H}(\text{PO}_4)_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ (JCPDS:47-0262), $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ (JCPDS:50-1758) were detected at all sintering temperatures. In addition to that, β -TCP formation has been started at 1300°C. The Bold gray and light gray areas seen at the back scattered images were attributed to the Na-rich phases. Also, the thermal decomposition of hydroxyapatite was occurred as the sintering temperature increased.

Mechanical properties were determined in terms of density, microhardness and compression strength. Archimedes's principle was applied to samples in order to measure density. Relative densities of the samples were calculated by comparing the theoretical density of hydroxyapatite (3.17 g/cm³) to measured densities. Vickers hardness measurements were done with the help of microhardness equipment Leica VH-MOT by applying 1.96 N load with 12 seconds indentation time. The results of microhardness with standard deviations were the average of 20 indentations for each sintering temperature. Moreover, compression strength measurements were done by universal testing machine and the average results were given with standard deviations.

Sintering temperature plays an important role on densification of products. The lowest sintering temperature caused the lowest relative density value of 78% and the relative density of the samples increased to 95% as sintering temperature increased from 1000°C to 1300°C. Besides that, the relative density of sintered sample at 1200°C was 95% which indicated that densification has been completed between 1200°C and 1300°C. Back scattered electron images also claimed that how the densification took place as the temperature increased from 1100°C to 1300°C.

Microhardness values increased from 81 HV to 494 HV as the sintering temperature increased from 1100°C to 1300°C. The increment of hardness value was related to completion of densification and closing of open pores at highest temperatures.

Compression strength values of samples increased from 27 MPa to 60 MPa as the sintering temperature increased from 1100°C to 1200°C. There has been severe decrease in compression strength to 32 MPa at 1300°C and the decrement in compression strength was attributed to excess amount of Na-rich phases and β -TCP formation at this temperature.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biyomalzemeler canlı dokularla veya biyolojik sıvılarla arayüzeye sahip olan ve hastalıklı dokunun veya zarar görmüş kısımların iyileşme sürecini destekleyen malzemelerdir.

Hasta veya zarar görmüş dokuları sağlıklı olanlarıyla değiştirmeye doku nakli ya da doku aktarımı denilmiştir. Travma, kemik enfeksiyonları, konjenital anomaliler, kas iskelet sistemi tümör cerrahisi, revizyon artroplasti cerrahisi ve spinal cerrahi gibi rekonstrüktif işlemler sırasında oluşan kemik hatalarını tedavi etmek amacıyla kemik greftleri ve kemik yerini tutabilecek maddeler artan sıklıkla kullanılmaktadır.

Kemik grefti olarak otogreftler ve allogreftler kullanılır. Kemik yerine geçebilecek maddeler arasında ise seramikler (doğal ve sentetik), demineralize kemik matriksi, otolog kemik iliği, büyüme faktörleri ve kompozit greftler tercih edilebilir [1].

Bu amaçla kullanılan en yaygın malzemeler kalsiyum fosfat seramikleridir. Vücudun hasarlı veya hastalıklı bölgelerinin onarımı için yeniden yapılandırma veya yerine geçme amacıyla özel olarak geliştirilen seramikler ise biyoseramikler adını alır. Biyoseramikler alümina, hidroksiapatit, biyoaktif cam, biyoaktif cam-seramik veya biyoaktif kompozitlerdir [2].

Kemik yerine geçen maddeler arasında olan hidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kimyasal formülüne sahip olup kemik ve dişin mineral yapısına çok benzeyen apatit ailesinin bir üyesidir. Bu benzerliğinden dolayı biyolojik olarak en uyumlu malzemelerden biridir. Hidroksiapatitin sert dokularla bağ yapma kabiliyeti, hastalıklı veya hasarlı bölgelerde kemik oluşumunu hızlandırmakta ve bağışıklık sisteminin neden olacağı bir takım ters etkileri önlemektedir. Bu nedenle hidroksiapatit, ortopedik uygulamalar, diş implantları ve kontrollü ilaç salım sistemleri gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Hidroksiapatit elde etmek için çeşitli yöntemler mevcut olup bunlar kimyasal çöktürme, mikroemülsiyon ve hidrolizdir. Bu yöntemlerin uygulamasının çok karışık ve biyolojik açıdan güvenilir olmamasından dolayı balık kılçığı, diş ve kemik gibi

biyolojik kaynakların kalsinasyonu ile de elde edilebilir. Bu sayede daha ekonomik olarak istenilen formda hidroksiapatit elde edilebilir [3].

Bu çalışmada kullanılan hidroksiapatit büyükbaş hayvan kemiğinin 850°C’de 4 saat boyunca kalsinasyonu sonucu elde edilmiştir ve çalışmanın amacı organik olan hidroksiapatitin farklı sıcaklıklarda sinterlenmesi ve karakterizasyonudur.

Kalsinasyon sonucu elde edilen hidroksiapatit tozlarının partikül boyutları elek analizi ile karakterize edilmiş ve (-180+150µm), (-200+180µm), (-250+200µm) şeklinde ayrılmıştır. Bu tozlara elek analizinin yanında partikül boyut analizi de yapılmıştır. Kalsinasyon sonucu elde edilen tozlara, X-ışınları difraktometresi ile faz analizi yapılmış ve saf hidroksiapatit (JCPDS 09-432) ile uyduğu görülmüştür.

Üç farklı patikül boyut aralığına sahip olan tozlar farklı boyutlarda zirkonya bilyalar kullanılarak 24 saat süreyle öğütölüp partikül boyutları sinterleme işlemi için uygun hale getirilmiştir.

Hazırlanan tozlar soğuk izostatik pres kullanılarak, ISO BS 13779 standardına göre 8x12 mm boyutlarında 380 MPA basınç ile şekillendirilip, 1000°C,1100°C,1200°C ve 1300°C sıcaklık değerlerinde 4°C/dk ısıtma hızı ile 4 saat süre ile sinterlenmiştir.

Sinterlenen numunelerin mikroyapı karakterizasyonu için taramalı elektron mikroskobu-enerji dağılım spektrometresi kullanılmış ve numunelerin mikroyapı görüntüleri ve EDS analizleri elde edilmiştir. Sinterleme sırasında oluşan fazlar ise X ışını difraktometresi kullanılarak Cu-Kα radyasyonu ile, 20-80° arasında gerçekleştirilmiştir.

Sinterlenen numunelerin mekanik özelliklerinden olan yoğunluk, mikrosertlik ve basma mukavemeti değerleri incelenmiştir.

2. BİYOMALZEMELER

2.1 Biyomalzemelerin Tanımı ve Tarihçesi

Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemeler olup, sürekli olarak veya belli aralıklarla vücut akışkanlarıyla temas eden malzemelerdir.

Avrupa Biyomalzeme Topluluğuna göre biyomalzemeler biyolojik sistemler ile arayüzey oluşturarak ya da dokuların, organların ve vücut fonksiyonlarının yerine geçerek iyileşmesini, büyümesini ve onarılmasını sağlayan malzemelerdir.

Biyomalzeme bilimi ise malzemelerin fiziksel ve biyolojik çalışmalarını ve onların biyolojik ortamdaki etkileşimlerini inceleyen disiplinlerarası bir dilim dalıdır. Şekil 2.1’de biyomalzeme biliminin diğer dallarla ilişkisi gösterilmiştir. Çeşitli bilim dallarının yardımıyla biyomalzeme sentezlenmesi, optimizasyonu, karakterizasyonu, test metodları ve doku-malzeme etkileşimini incelemektedir. Son zamanlardaki çalışmaların çoğu ise biyomalzeme olarak üretilen mühendislik malzemelerinin hızlı bir şekilde ve istenilen düzeyde hücre ve proteinleriyle etkileşimini konu almaktadır ve bu da “biyouyumluluk” olarak bilinmektedir [4].



Şekil 2.1: Biyomalzeme biliminin diğer dallarla ilişkisi.

Biyomalzemelerin kullanımı tarihin çok eski zamanlarına kadar uzanmaktadır. Mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişler bunun en güzel kanıtlarıdır. Altının diş hekimliğinde kullanımı 2000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Bronz ve bakır kemik implantlarının kullanımı milattan önceye kadar gitmektedir.

19. yüzyıl ortasından itibaren yabancı malzemelerin vücut içerisinde kullanımına yönelik ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Örneğin 1880’de fildişi protezler vücuda yerleştirilmiştir. İlk metal protez, vitallium alaşımından 1938’de üretilmiştir.

1960'lara kadar kullanılan bu protezler, metal korozyona uğradığında ciddi tehlikeler yaratmıştır. 1972'de alümina ve zirkonya isimli iki seramik yapı herhangi bir biyolojik olumsuzluk yaratmaksızın kullanılmaya başlanmıştır, ancak inert yapıdaki bu seramikler dokuya bağlanamadıklarından çok çabuk zayıflamışlardır [5].

Günümüzde ortopedi cerrahisinde her yıl artan hasta sayısı ortopedi pazarının gelişimini ivmelendirmektedir. Bu durum cerrahi operasyon sayısı ve operasyon sonrası hızlı iyileşme süresi ile birlikte taleplerin sürekli artmasına neden olmaktadır. Ortopedik uygulamalardan sonra hasta şikayetlerinde sıkça karşılaşılan problemler implant üzerinde stabilite kaybı, enfeksiyon, aşınma, periprostetik kırılma, doku uyumsuzluğu, aseptik kayıplar başlıca şikayetler arasındadır [6].

Hangi işlev için kullanılacak olursa olsun bir biyomalzemenin üretimi, birbirinden ayrıntılı basamaklar takip edilerek gerçekleştirilmektedir. Söz konusu süreç;

- malzemede kullanılacak hammaddeler ve özelliklerinin incelenmesi,
- malzemenin en fonksiyonel şekilde tasarlanması ve yerleştirileceği vücut dokularıyla uyumluluğunun araştırılması,
- malzemenin üretimi için uygun yöntemin belirlenmesi ve üretimin yapılması,
- vücut sıvılarına çok benzeyen bir iyon bileşimine sahip olan çözeltiler kullanılarak ürüne gerekli vücut dışı (in-vitro) karakterizasyon analizlerinin (stimulated body fluid-SBF/yapay vücut sıvısı testi) uygulanması,
- etik kurul kararı ile vücut içi (in-vivo) testlerin tatbik edilmesi amacıyla öncelikle bir denek hayvanında ve alınan sonuçlara bağlı olarak daha sonra gönüllü hastalar üzerinde malzemenin denenmesi [7] şeklinde ilerlemektedir.

2.2 Biyomalzemelerden Beklenen Temel Özellikler

Biyomalzemeler vücuda yerleştirildiklerinde doku ile tepkimeye girerler. Bunlar toksik veya toksik olmayan tepkimeler olmak üzere ikiye ayrılır. Eğer verilen tepkime toksik ise canlı dokunun o malzemeyi kabul etmediğini ve çevre dokuların ölümünün gerçekleştiği anlamına gelmektedir. Eğer verilen tepki toksik değil ise biyomalzemeler biyoaktif ya da biyoinert olarak bilinmektedir. Malzeme biyoinert ise bu durumda implant malzemesi üzerinde farklı kalınlıkta fiberimsi doku oluşmaktadır. Biyoaktif olması durumunda ise malzeme ile dokunun arasında güçlü bir

bağ oluşur. Bir diğer olasılık ise malzemenin “resorbable” yani emilen olması durumudur ve malzeme çevre dokular tarafından emilerek onların yerine geçmektedir. Dokuların yabancı malzemelere verdikleri tepkiler Çizelge 2.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1: Dokuların yabancı maddelere verdikleri tepkiler.

Verilen Tepki	Doku Yanıtı
Toksik	Çevre Dokular Ölür
Toksik olmayan/Biyolojik olarak aktif olmayan	Değişken kalınlıkta fiberimsi doku oluşturur
Toksik olmayan/Biyolojik olarak Aktif	Değişken kalınlıkta fiberimsi doku oluşumu
Toksik olmayan/Emilebilir	Çevreleyen dokunun malzemenin yerini alması

2.2.1 Biyoinert malzemeler

Biyoinert malzemelerin en büyük özellikleri doku ile etkileşime girdiklerinde fiziksel ve mekanik özelliklerini korumalarıdır. Bu sayede korozyon ve aşınmaya karşı direnç gösterirler. Biyoinertlik durumunda doku ile bitişik yaşayan hücreler herhangi bir tepkime göstermezler fakat yerel hücreleri mekanik hasardan korumak amacıyla implant yüzeyine yakın bölgelerde koruyucu fiberimsi hücreler büyütürler.

İmplant ve doku arasında oluşan ve yapışmayan fiberimsi hücreler implantı dokudan izole ederek koruyucu bir mekanizma oluşturur ve zamanla bütün implantı kaplar. Metal ve polimerik implantlar genellikle bu fiberimsi kapsül arayüzeyini oluştururlar. Arada oluşan bu kapsülün kalınlık değeri malzemenin biyoinert olma derecesine bağlıdır ve biyoinertlik derecesini etkileyen faktörler Çizelge 2.2’de verilmiştir. Zirkonya ve alümina gibi malzemelerde oluşan bu fiberimsi yapının kalınlığı metalik implantlarda gözlenenlere oranla daha düşüktür [8].

Biyonert malzemelere örnek olarak alümina, zirkonya, pirolitik karbonlar, titanyum ve titanyum dioksit verilebilir. Bu malzemeler yüke maruz kalan uygulamaların ve statik uygulamaların her ikisinde de kullanılmaktadır. Yük taşıyan uygulamalar için

genellikle kemik levhalarda, kemik vidası olarak ve femoral başı olarak tercih edilen biyoinert malzemeler statik uygulamalarda ise havalandırma borusu, sterilizasyon cihazları gibi uygulamalarda kullanılmaktadır [9].

Çizelge 2.2: İmplant doku arayüzeyinde oluşan tepkimeyi etkileyen faktörler.

Doku Tarafı	İmplant Tarafı
Doku Çeşidi	İmplantın Kompozisyonu
Doku Sağlığı	İmplant İçerisindeki Fazlar
Dokunun Yaşı	Faz Sınırları
Dokudaki Kan Akışı	Yüzey Morfolojisi
Doku- İmplant Arayüzeyinde Kan Akımı	Yüzeyde Oluşan Porlar
Arayüzeydeki Hareket	Kimyasal Reaksiyonlar
Doku-İmplant Uyumu	Doku-İmplant Uyumu
Mekanik Kuvvetler	Mekanik Kuvvetler

2.2.2 Biyoaktivite

Biyoaktiflik durumunda implant ve doku arasında bağ oluşumu gerçekleşir ve oluşan bu bağ implant ile doku arasında gerçekleşecek hareketi engeller. Doğal dokuların iyileşme sürecinde yaptığı gibi onları taklit eder ve zamanla değişime uğrarlar. Eğer biyoaktif yüzeydeki değişim çok hızlı gerçekleşir ise malzeme çok hızlı çözünür ve doku ile yer değiştirir. Bu tür malzemelere “*emilebilen*” (resorbable) malzemeler denir. Emilebilen malzemeler vücut sıvısı tarafından rahatça bozunabilir ve makrofajlar tarafından rahatça sindirilebilirler. Çözünen bu malzemeler kimyasal açıdan toksin olmamalı ve hücrelere zarar vermeden kaybolmalıdırlar [8].

Biyoaktif malzemelere örnek olarak biyocamlar, biyoaktif cam-seramikler (Cerabone), A/W cam-seramik, işlenebilir cam-seramikler, yoğun hidroksiapatit (Durapatite, Calcitite), biyoaktif kompozitler (Polietilen-Hidroksiapatit, HAPEx) verilebilir.

Camların, seramiklerin ve cam-seramiklerin farklı ve özel kompozisyonları mekanik olarak güçlü bağlar oluştururlar. Bazı özel durumlarda biyoaktif camlar kemik yanında yumuşak doku ile de bağ oluşturabilir.

Biyoaktivite durumunda yüzey biyolojik olarak aktif ve kemik yapısının mineral fazına kimyasal ve yapısal olarak çok benzerlik gösteren Hidroksikarbonapatit (HCA) oluşturur ve bu tabaka doku ile bağlanmayı sağlar. Biyoaktif malzemelerin biyoinert olanlardan farkı ise yapışkanlık (adherent) özelliği sayesinde implant ile doku arasında bağ oluşması ve mekanik kuvvetlere dayanımının daha yüksek olmasıdır [10].

2.2.3 Kemiğe yakın elastik modül değeri

Biyouyumluluk bir malzemenin implant olarak kullanılabilmesinin birinci şartıdır. Ancak bir malzemenin biyomalzeme olması için en önemli ikinci şart, kemik ile benzer mekanik özellik göstermesidir. Bu tip malzemelerin enerji emme kapasitesi de kemiğe oranla düşük olacaktır. Benzer zorluklar diğer malzeme özelliklerinin uymaması durumunda da görülecektir [11].

2.2.4 Korozyon dayanımı

Nötr pH, düşük tuz konsantrasyonu ve vücudun uygun sıcaklığına rağmen birçok malzeme vücut içerisinde korozyona uğrar. Biyolojik ortamda düzenli ve çevrimsel yüklere maruz kalan implantlar korozyonla beraber aşınma ve eğilmeye de maruz kalarak mekanik özelliklerde zayıflama gösterirler. Sulu çözeltilerde yani vücut sıvısı içerisinde metaller elektrokimyasal olarak aktif olup, polimerler ise yumuşarlar. Hücrelerden gelen güçlü oksitlenme ajanları ve enzimler de implant malzemede korozyona neden olur. Korozyon ürünleri ortam pH'ını değiştirir ve başka reaksiyonların gerçekleşmesine de imkan verir.

Polimer malzemelerde hidroliz gerçekleşirse hidrofilik yüzeyler oluşur bu da korozyon ürünlerinin polimerin içerisine daha çok nüfuz etmesine olanak sağlar.

Korozyon ürünleri toksin ve kanserojen olabilirler ve bu yüzden uygulanacak olan implant malzemelerin biyolojik açıdan uyumlu olup aynı zamanda korozyona meydan vermeyecek şekilde seçilmesi gerekmektedir. Biyomalzeme yüzeyinin kimyasal yapısı, biyomalzeme-doku ara yüzeyi tabakasının kimyasal yapısı ve çevreleyen doku ile etkileşimi önemlidir.[11].

3. SERAMİK ESASLI İMPLANT MALZEMELER

Seramikler inorganik, metalik olmayan ve çeşitli kombinasyonlarda iyonik ve kovalent bağ içeren bileşiklerdir. Vücudun hasarlı, hastalıklı veya aşınmış kısımlarında kullanılmak üzere tasarlanan ve üretilen seramiklere ise “biyoseramikler” denir.

Biyomedikal uygulamalarda kullanılan seramik malzemelerin en büyük özellikleri biyoyumluluk derecelerinin diğer malzemelere oranla daha yüksek olmasıdır. Aynı zamanda korozyona karşı dirençli, basma mukavemeti yüksek, düşük elektriksel ve ısı iletkenliğe sahip oldukları için metallere alternatif olarak üretilirler. Poroz yapıda olanlar ise içerisinde kemik büyümesinin gerçekleşmesini sağlarlar.

Biyoseramikler *biyoinert*, *biyoaktif* ve *emilebilir* olmak üzere üç ana grupta toplanır [12].

Vücutta oluşan hasarları gidermek için çeşitli form ve fazlarda üretilen biyoseramikler Çizelge 3.1’de özetlenmiştir. Bulk formda olan seramikler genellikle implant malzemesi olarak ve kemikte oluşan boşlukları doldurmak için kullanılır. Ayrıca kaplama malzemesi olarak metallerin biyoyumluluk oranını yükseltmek ve ikinci faz olarak kompozitlerin biyomekanik özelliklerinin iyileştirilmesinde tercih edilir [8].

Biyoseramikler farklı formlarda üretildikleri gibi farklı fazlarda da üretililebilirler. Bunlar; tek kristal (safir), polikristal (alümina ve hidroksiapatit), cam (Bioglass®), cam-seramikler (A/W cam-seramik) ve kompozitler (polietilen-hidroksiapatit)’dir. Örnek olarak, tek kristal safir yüksek mukavemet uygulaması gerektiren dental uygulamalarda tercih edilmektedir. A/W cam seramikler ise yüksek mukavemeti ve kemiğe iyi bağlanma özelliği sayesinde omurganın iyileştirilmesi durumunda kullanılır [8].

Biyoseramiklerin doku ile etkileşimi dokunun implanta verdiği yanıtı göre değişmektedir. Dokulara bağlanma şekillerine göre biyoseramikler dört gruba ayrılır ve bunlar Çizelge 3.2’de özetlenmişlerdir.

Çizelge 3.1: Farklı form ve fazlarda bulunan seramikler.

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

Çizelge 3.2: Biyoseramik implantların doku ile etkileşimi.

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

Bu seramiklerden inert malzemeler biyolojik tepki verip yüksek aşınma dayanımı olan malzemelerdir ancak çekme gerilmeleri altında zayıf kalan mekanik özellikleri nedeniyle vücutta kullanımları çok uygun değildir. Biyoaktif seramikler ise gelişmiş kemik-doku yanıtı verip kemik ile bağlanma sağlar fakat yetersiz çekme mukavemeti

ve kırılma tokluğuna sahiptirler. Emilebilir olanlar ise zamanla bozunup doğal dokuların yerine geçecek şekilde tasarlanırlar [8].

3.1 Biyoinert Seramikler

Seramiklerin biyomalzeme olarak kullanımlarının ve biyouyumlu olmalarının sebebi vücut içerisinde bulunan (kalsiyum, potasyum, magnezyum, sodyum vb.) iyonları ve vücut için çok az toksin (zirkonyum, titanyum) olan iyonları içermeleridir.

Biyoinert seramiklerin doku ile etkileşimi sırasında çok ince, birkaç mikrometre ya da daha az kalınlıkta, fiberimsi bir yapı oluşur ve zamanla bütün implant malzemesini sarar. Oluşan bu yapı sayesinde biyoinert seramikler uzun süre fiziksel ve mekanik özelliklerini koruyarak doku ile etkileşime girmeden kullanılabilirler.

İnert olan seramikler doku ile temas ettikleri zaman neredeyse yok denecek kadar az reaksiyona neden olmalarına rağmen zamanla onlarda degradasyona ve mekanik aşınmaya maruz kalırlar. Bu esnada oluşan aşınma ürünlerinin konsantrasyonu ise vücut tarafından düzenlenir.

Yüksek yoğunluk ve saflığa (99.5%) sahip alümina mükemmel korozyon direnci, biyouyumluluk ve yüksek mukavemet ve aşınma direnci nedeniyle yük taşıyan kalça implantlarında ve dental uygulamalarda kullanılır. Dental uygulamalarda kullanılan alümina tek kristal safir olsa da biyomedikal uygulamalarda kullanılan çoğu alümina cihazlar 1600-1800°C’lerde preslenmiş ve sinterlenmiş polikristal α -Al₂O₃ seramikleridir. Polikristal α -Al₂O₃ seramiklerin mukavemeti, yorulma direnci ve kırılma tokluğu tane boyutu, saflık ve sinterleme ajanının türüne göre değişmektedir. Ortalama tane boyutu 4µm’den az olan ve saflığı %99.7’den büyük olan Al₂O₃ seramikleri iyi eğme ve basma mukavemeti değerlerine sahiptir.

Yaygın olarak kullanılan bir diğer biyoinert malzeme olan zirkonya, alüminaya oranla daha yüksek kırılma tokluğu, eğme mukavemeti ve düşük elastik modül değerine sahiptir. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan zirkonya seramikler, itriya ile stabilize edilmiş tetragonal zirkonya seramikler (TZP) ve magnezyum oksit ile kısmen stabilize edilmiş zirkonya (MG-PCZ) olarak iki gruba ayrılır. Alümina ve zirkonya seramiklerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin karşılaştırılması Çizelge 3.3’te verilmiştir. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan zirkonyanın dezavantajları ise üç şekilde özetlenebilir. İlk olarak, fiziksel ortamda çözünür ve mukavemet

düşüşüne neden olur. Aşınma direnci ise alüminaya oranla düşüktür ve son olarak fiziksel ortamda radyoaktif bir malzeme olmaktadır.

Çizelge 3.3: Ticari alümina ve zirkonya seramiklerin fiziksel ve mekanik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	Birim	Al ₂ O ₃	TZP	Mg-PSZ
Saflık	%	>99.7	97	96.5
Y ₂ O ₃ /MgO	%	<0.3	3 mol	3.4 wt%
Yoğunluk	g/cm ³	3.98	6.05	5.72
Eğme Mukavemeti	MPa	595	1000	800
Basma Mukavemeti	MPa	4250	2000	1850
Young Modülü	GPa	400	150	208
Sertlik	HV	2400	1200	1120
Kırılma Tokluğu	MN/m ^{3/2}	5	7	8

Yavaş çatlak ilerlemesi, statik ve çevrimsel kırılma, düşük tokluk, stres korozyonu, çekme gerilmelerine karşı hassasiyet yük taşıyan uygulamalarda kullanılan seramikler için dikkat edilmesi gereken en önemli hususlardır. Biyomedikal uygulamalarda en sık kullanılan alümina ve zirkonyanın kırılma mukavemetleri fiziksel ortamda zamanla çok az düşüş göstermektedir. Bu avantajlarının yanı sıra bu malzemelerin implant malzemesi olarak biyomedikal uygulamalarda kullanımı sırasında karşılaşılabilecek problemler vardır. Bunların en temeli ise elastik modül değerlerinin kemiğin elastik modül değerinden farklı olmasından dolayı gerçekleşen gerilme yoğunlaşmasıdır. Böyle bir durumda gerilme yoğunlaşması oluşacak ve bu nedenle elastik modül değeri yüksek olan implant malzemesi bütün yükü taşıyarak zamanla kemiğin zayıflamasına ve işlevini yitirmesine neden olacaktır. Bu sorunu çözmek için ise elastik modül değeri kemiğe daha yakın olan malzemeler tercih edilmelidir [8].

3.2 Biyoaktif Seramikler

Biyoaktif seramikler kemik ile etkileşime girdiğinde bağlanma gerçekleştirebilen seramiklerdir. Bunlar biyoaktif camlar, kalsiyum fosfat seramikler ve hidroksiapatit olmak üzere üçe ayrılır. Hidroksiapatit aynı zamanda kemiğin temel bileşimi olan bir kalsiyum fosfat ürünüdür.

Biyoaktif malzemelerin implant malzemesi ile etkileşimi sırasında seramik yüzeyinde çözünme, çökelme ve iyon değişimi gibi reaksiyonlar gerçekleşerek karbonat içeren kalsiyumca fakir hidroksiapatit oluşumu gerçekleşir. Değişen malzeme yüzeyinde proteinlerin ve diğer biyolojik moleküllerin absorpsiyonu gerçekleşir ve hücreler seramik yüzeyinde kemik büyümesi gerçekleştirir [13].

3.2.1 Biyoaktif camlar ve cam seramikler

Biyoaktif camlar diğer biyoaktif seramiklere oranla daha çok kemik büyümesi gerçekleştirirler. Larry Hench'e ait olan 45S5 biyocamı kemik ile kimyasal bağ gerçekleştiren ilk yapay malzeme olarak bilinir ve bu malzemenin keşfinden sonra biyoaktif cam üzerine çalışmalar artırılmıştır. In vivo çalışmalar göstermektedir ki biyoaktif camlar diğer biyoaktif seramiklere göre kemik ile daha çabuk bağ oluşturmaktadır. In vitro çalışmalarda görülen ise biyoaktif camdan çözünen ürünlerin kemik üretimi için gerekli olan osteoblast ve osteositleri oluşturarak osteoprogenitor hücrelerini aktivite ettiği [14].

Profesör Hench $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ sisteminde çözünebilen cam yapmaya karar verir ve kompozisyonu $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ diyagramının üçlü ötektik noktasına yakın olan bu seramik aynı zamanda kalsiyumca zengindir [15].

Kompozisyonunda 46.1 mol.% SiO_2 , 24.4 mol.% Na_2O , 26.9 mol.% CaO 2.6 mol.% P_2O_5 içeren 45S5 olarak adlandırılan ticari biyoaktif cam kemik ile çok sıkı bağ oluşturur ve o kadar güçlü bir bağdır ki ancak kemiği kırarak ortadan kaldırılabilir [16].

Aynı zamanda biyoaktif camlar in vitro ve in vivo olarak anjiyogenez özellik de göstermektedir. Bu özellik fizyolojik bir süreç olup yeni kan damarlarının oluşması ve gelişmesi anlamına gelir. Bunun yanında biyoaktif camların antibakteriyel etkisi olduğu da gözlenmiştir [17].

Cam-seramiklerin ve biyoaktif camların osteoblast davranışları farklı iyonların yapıya eklenmesiyle beraber değiştirilebilir. 45S5 camı üzerinde yapılan çalışmalar göstermektedir ki yapıya eklenen Ti osteoblast üretimini artırırken; B, Fe ve F iyonları osteoblast aktivitesinde düşüşe neden olmaktadır [18].

Prof. Yamamuro ve Kokubo tarafından geliştirilen apatite/wollastonite (A/W) cam seramikleri de mükemmel mekanik özelliklere ve kemik ile iyi bağlanma potansiyeline sahiptir. Bu malzeme $MgO-CaO-SiO_2-P_2O_5$ sisteminde üretilmiştir. Ayrıca, ısıtıl işlem uygulandığı zaman cam matrisinden ince kristalli apatit, wollastonite ve whitlockite kristalleri çökelmektedir ve bu kristaller mekanik özellikleri ve biyouyumluluğu arttırmaktadır [19].

Seramik ve cam-seramikler yüksek basma dayanımına sahip olmalarına rağmen düşük çekme veya eğme dayanımına sahiptirler. Bu yüzden seramik malzemeler genel anlamda yük taşıyıcı implant malzemesi olarak kullanılmak yerine daha çok yük taşımayan uygulama alanlarında tercih edilmektedir. Diğer bir uygulama alanı ise bu malzemelerin bir metal veya yük taşıyamaya elverişli bir biyomalzemeye kaplama olarak kullanılmalarıdır. Seramik ve cam biyomalzemelerin mekanik özellikleri Çizelge 3.4’de verilmiştir [20].

Çizelge 3.4: Seramik ve cam-seramiklerin mekanik özellikleri.

Malzeme	Young Modül (GPa)	Basma Mukavemeti (MPa)	Kopma Dayanımı (Mpa)
Alümina	380	4500	350
Biyocam-Seramik	22	500	56-83
Kalsiyum Fosfat	40-117	510-896	69-193
Pirolitik Karbon	18-28	517	280-560

3.3 Kalsiyum fosfatlar

Zamanla dokunun yerine geçen emilebilir seramiklerdir. Bunlara örnek olarak alümina kalsiyum fosfat, hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat (TCP) verilebilir. Bu seramiklerin vücuttaki çözünme hızları birbirinden tamamen farklıdır.

Sulu ortamlarda ve düşük sıcaklıkta (<900°C) genellikle hidroksiapatit olup kuru ortam ve yüksek sıcaklıkta TCP formda olurlar. Bu iki formun da apatit kısmı kemik yapısının mineral kısmına çok benzediği için doku ile uyumludur ve granül yapıda ya da katı bloklar halinde kemik dolgu malzemesi olarak kullanılır [21].

Hidroksiapatit ve TCP'nin in vivo ve in vitro çözünürlükleri birbirinden farklıdır ve çözünürlük parametresi kompozisyon, kristalinite ve çözeltinin pH değerine bağlıdır. Özetlenecek olursa emilebilir kalsiyum fosfat seramiklerin vücut içi çözünürlük miktarları α -TCP > β -TCP > HA şeklindedir [22].

Hidroksiapatitin vücut içi çözünürlüğü çok yavaş iken β -TCP fazın çözünürlüğü ona nazaran hızlıdır. Bu yüzden optimum çözünürlük değerine sahip, uzun süreli kullanılabilir implant malzemesi elde edebilmek için HA/TCP karışımı ikili faz yapıları kullanılmaktadır [23].

Günümüzde implant ve protez endüstrisinde yoğun bir şekilde kullanılan ve ticari açıdan çok geniş bir yelpazeye hitap eden bu malzemelerin ne yazık ki dayanımları düşüktür ve yük taşıyan implant uygulamalarında kısıtlı olarak kullanılırlar [20].

3.4 Doğal Malzemeler

Sentetik malzemeler ile karşılaştırıldıkları zaman doğal malzemeler toksik etki göstermezler [24].

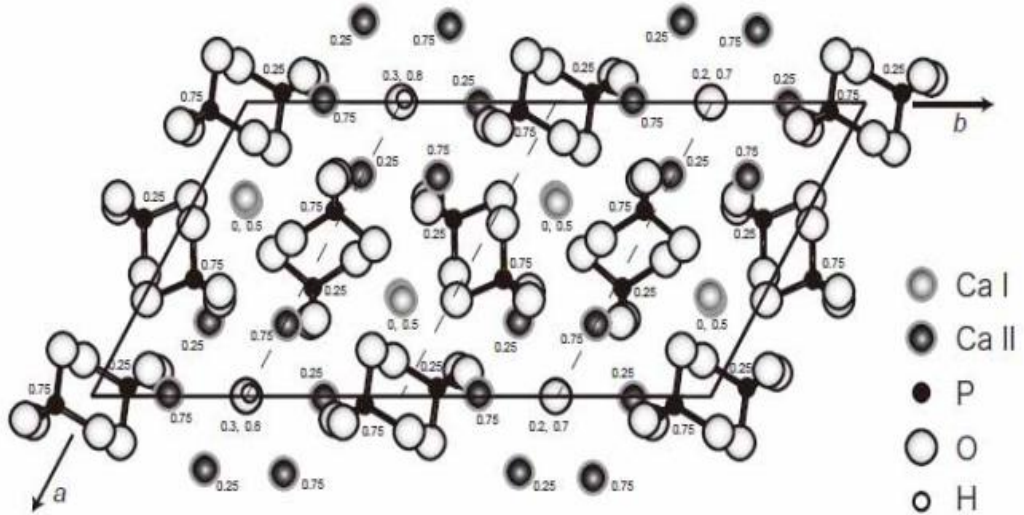
Çoğunlukla karaciğer, sinir sistemi, kemik, ve kalp doku yenilemelerinde kullanılan malzemelerdir. Bunlara kollajen, çitosan, hyaluronik asit, elastin ve jelatin örnek olarak verilebilir. Biyouyumluluklarının sentetik olan malzemelere oranla yüksek olmasına rağmen fiziksel ve kimyasal özelliklerini kontrol etmesi diğer malzemelere oranla zordur bu yüzden uygulama alanları kısıtlı kalmaktadır. Sentetik malzemeler fiziksel ve kimyasal açıdan daha kolay değiştirilebilir ve farklı miktarlarda üretilebilirler [25].

4. HİDROKSİAPATİT

Apatit ailesi fosfat minerallerinden oluşup genellikle OH^- , F^- , ve Cl^- iyonlarını içeren sırasıyla hidroksiapatit, florapatit, klorapatit olarak bilinen bir gruptur. Bu ailenin bir üyesi olan hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ formülü ile gösterilir ve içerisinde bulunan kalsiyum-fosfat oranının (Ca/P) doğal kemik ve dişe yakınlığından dolayı biyoaktif olan hidroksiapatit klinik uygulamalarda implant malzemesi olarak sıkça kullanılmaktadır.

Hidroksiapatit P 63/m uzay grubunda ve hegzagonal yapıda bir malzeme olup latis parametreleri (a,b: 0,9432 nm) ve (c: 0,6101 nm) değerlerindedir [20].

Şekil 4.1 hidroksiapatitin kristal yapısı $\text{Ca}_{20}(\text{PO}_4)_{12}(\text{OH})_4$ 'ü göstermektedir.



Şekil 4.1: Hidroksiapatit kristal yapısı.

Stokiometrik hidroksiapatit, bileşimi bakımından ele alındığında kalsiyum ve fosfor yüzdelерinin ağırlıkça sırasıyla 39,84 ve 18,52, yetişkin bir insan kemik bileşiminde ise yapılan ölçümler sonucunda kalsiyum ve fosfor yüzdelерinin sırasıyla 34,8 ve 15,2 olduğu görülmüştür ki bu durum kemiğe yoğunluğunu ve mukavemetini veren yapının hidroksiapatit olduğunu göstermektedir [26,27]. Hidroksiapatitler $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ kimyasal formülüne sahip olup, Ca/P oranı mol yüzdesi olarak

1,67'dir ve saf hidroksiapatit ya da sentetik apatit olarak bilinirler. Apatit ailesinin üyesi olan, genellikle kalsiyumca fakir veya karbonapatit olarak bilinen biyolojik apatitler ise stokiometri, kompozisyon, fiziksel ve mekanik özellikler olarak hidroksiapatitlere oranla farklılık göstermektedirler [8].

Biyolojik apatitler sentetik apatitlere oranla daha çok osteokondaktif olup yeni kemik oluşumunu daha çok desteklemektedir. Biyolojik ve sentetik apatitlerdeki bu farkı fizikokimyasal faktörlere ve apatitlerin yüzey özelliklerine bağlayabiliriz [28].

Hidroksiapatit esaslı malzemeler biyouyumlu, biyoeğilimli ve osteokondüktif olduğu için yapay kemik dolgu malzemesi olarak sıkça kullanılmaktadırlar. Diğer kalsiyum fosfat gruplarına oranla hidroksiapatitin doku ile yer değiştirmesi yavaş olduğu için kemik büyümesinin gerçekleşmesi zor olmaktadır [29]. Porlu yapıya sahip olan hidroksiapatitlerin biyoaktiviteleri ve non-toksik olma özellikleri daha yüksektir. Yapılarında bulunan bu porlar sayesinde kemik ile daha iyi bağlanma gösterirler ve bu da mekanik özelliklerinin daha yüksek olmasını sağlar [30].

Düşük kırılma tokluğuna sahip olan hidroksiapatit yük taşıma gerektiren yapay kemik ve yapay diş uygulamalarında çok sık tercih edilmemektedir [31]. Yük taşıyan uygulamalarda kullanabilmek için partikül, visker, plaka, kısmen stabilize edilmiş zirkonya (PSZ), nano partiküller gibi çeşitli güçlendirici takviye elemanları ilave edilerek veya mikroyapı kontrolü ile hidroksiapatitin kırılma tokluğunun artırıldığı görülmüştür [32].

Hidroksiapatit elde etmek için kimyasal çöktürme, mikroemülsiyon, hidroliz gibi çeşitli yöntemler mevcut olmasına rağmen en ekonomik ve biyolojik olarak en güvenli yöntem hayvan kemiği, balık kılıcı, yumurta kabuğu ve diş gibi biyolojik kaynaklardan kalsinasyon sonucu elde edilendir [3].

4.1 Biyolojik Hidroksiapatit

Vücutta bulunan kemik, diş, enamel kısımların mineral fazını oluşturan biyolojik apatitler kompozisyon, stokiometri, fiziksel ve mekanik özellikler olarak hidroksiapatitten farklılık göstermektedir. Biyolojik apatitler genellikle kalsiyumca fakir ve hidroksiapatit latis noktalarında farklı yer alan atomları bulundurabilen yapıdadırlar. Biyolojik apatitler genel olarak $(Ca,M)_{10}(PO_4,CO_3,Y)_6(OH,F,Cl)_2$ kimyasal formülü ile bilinen ve M yerine Na,K,Mg ve Y yerine ise fosfat ve sülfatlar

gibi çeşitli fonksiyonel gruplar bulundurabilen yapılardır. Biyolojik apatitler sentetik apatitler ile karşılaştırıldığı zaman yer değiştirme mekanizması gözlenerek fosfat grupları yerine karbonat grupları gelirken kalsiyum yerine sodyum iyonları gelmektedir.

Yer alan atomlarının varlığı ve kompozisyondaki farklılık nedeniyle biyolojik hidroksiapatit sentetik hidroksiapatitten fiziksel ve mekanik özellikler olarak farklılık göstermektedir. Çizelge 4.1 biyolojik apatit ve sentetik hidroksiapatitlerin mekanik ve fiziksel özelliklerini özetlemektedir [33].

Çizelge 4.1: Biyolojik ve sentetik apatitlerin mekanik ve fiziksel özellikleri.

Özellik	Enamel	Kemik	Sentetik Hidroksiapatit
Latis Parametresi			
a	0.9441	0.9419	0.9422
c	0.6882	0.6880	0.6880
Kristal boyutu(nm)	130x30	25x(2.5x5.0)	mikrometrelerde
Elastik Modül(GPa)	14	7-30	10
Çekilme Mukavemeti(MPa)	70	50-150	≈100

Karbonapatit olarak da bilinen biyolojik hidroksiapatitler Tip A ve Tip B olmak üzere ikiye ayrılırlar. Tip A olması durumunda karbonat grubu OH grubu yerine geçerek a-ekseninde artışa ve c-ekseninde ise düşüşe neden olurlar. Tip B olması durumunda ise karbonat grubu fosfat grubu yerine geçerek a-ekseninde düşüşe neden olup c-ekseninde artış yaratırlar. Biyolojik apatitler ise Tip B özelliği gösteren sentetik karbonapatitlere benzemektedir [34].

4.2 Yoğun Hidroksiapatit

Trikalsiyum fosfat seramiklerin sert doku uygulamalarında kullanımı 1920’li yıllara dayanmaktadır fakat hidroksiapatit tozlarının sinterlenerek medikal uygulamalarda kullanımı ise ilk olarak 1970 yıllarında Monroe ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [35].

Günümüzde kullanılan ileri teknoloji seramiklerinin çoğu önce tozların istenilen şekle sokularak kompaktlanması ardından yüksek sıcaklıkta sinterlenerek porların azaltılarak daha yoğun bir yapının elde edilmesi ile üretilmiştir. Densifikasyon, sinterleme prosesinin ana amacıdır ve aynı zamanda malzemenin elektriksel, manyetik, optik ve mekanik özelliklerinin sinterleme sırasında oluşan kimyasal ve fiziksel değişikliklerden dolayı değişiklik gösterdiği gözlenmiştir [36].

Sinterleme işlemi tane boyutu, tane şekli, porozite ve por boyutu gibi özellikleri etkileyerek mikroyapısal değişiklikler yaratırken aynı zamanda taneler ve tane sınırlarında kimyasal kompozisyonda farklılık yaratarak kalsiyum-fosfat seramiklerinin mekanik ve biyolojik özelliklerini etkileyebilirler [37].

Saf HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, teorik kompozisyon olarak ağırlıkça %39.68 Ca, %18.45 P içermektedir. Ca/P oranı ise ağırlıkça 2.151 iken mol olarak 1.667 değerindedir.

Yoğun hidroksiapatitlerin Ca/P oranları içerisindeki β -TCP/HA oranına göre değişim göstermektedir. Eğer Ca/P oranı 1,67 ise X ışını difraktometresi sonucunda sadece HA fazı gözlenir. Fakat Ca/P oranının 1,67'den düşük olması durumunda ise β -TCP, TTCP, $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ ve $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2$ gibi fazlar oluşmaktadır. Bu oranın 1.67'den büyük olması durumunda ise HA ile beraber CaO fazının oluşumu gözlenmiştir [8].

4.3 Poroz Hidroksiapatit

Poroz hidroksiapatit seramikleri genelde kemik tedavi uygulamalarında kullanılmaktadır. Makroporoziteye sahip malzemelerin yoğun malzemelere kıyasla gelişmiş biyouyumluluk göstermeleri nedeniyle yük taşımayan bölgelerde kemik dolgusu olarak da kullanımlarına olan ilgi artmıştır [11].

En büyük avantajları ise yapısında bulunan makroporoziteler sayesinde kemik büyümesine ve tutunmasına olanak sağlamasıdır. Bütün bu avantajlarının yanında poroziteler mekanik özelliklerin düşüşüne ve korozyona neden olabilir.

Autograft malzemelerin azlığı ve allograftların yarattığı sağlık riskinden dolayı sentetik kemik ve sert doku malzemelerine ihtiyaç artmaktadır. Bu uygulamalarda HA tercih edilmesinin sebebi ise sert doku uygulamalarında kullanılacak olan bu malzemenin kimyasal, mekanik ve morfolojik olarak dokuya benzerliğidir.[38] [39].

5. SİNERLEME

Sinterleme bir partikül ya da yüksek yüzey alanına sahip bir kütlenin mukavemet artışı, yüzey alanında azalma ve genellikle de yoğunlaşma ile sonuçlanan ısı işlem olarak tanımlanır. Sinterlemenin gerçekleşmesi için itici güç, toplam serbest yüzey enerjisinin azaltılmasıdır. Gerekli kriterler ise malzeme taşınımı için bir mekanizma ve bu taşınımı aktive eden bir enerji kaynağıdır [40].

Sinterleme genellikle partiküllerin birleşmesi ve porozitenin yok olması gibi fiziksel değişimlerin sırayla gerçekleşmesi ile meydana gelmektedir. Başlangıç aşamasında taneler hareket eder birbirine yakın taneler arasında temas noktaları artar ve bu şekilde boyun oluşumu gerçekleşir. Temas noktalarında yüzey enerjisi daha çok olduğu için bu bölgelerde malzeme taşınımı daha kolay gerçekleşir. Başlangıç aşamasında gerçekleşen değişimler Çizelge 5.1’de verilmiştir [41].

Çizelge 5.1: Sinterleme aşamaları.

Sinterleme Aşamaları	Fiziksel Değişimler
1. Aşama (Başlangıç)	Partiküllerin yeniden düzenlenmesi
	Partiküller arası boyun oluşumu
2. Aşama (Ana aşama)	Boyun büyümesi
	Tane büyümesi
	Yüksek çekme
	Devamlı porlar
3. Aşama (Son)	Tane büyümesi
	Devamsız porlar
	Tane sınırı porlarının eliminasyonu

Sinterleme birçok farklı mekanizma ile oluşmaktadır. Bu mekanizmalar Çizelge 5.2’de verilmiştir [42].

Çizelge 5.2: Sinterleme mekanizmaları.

Sinterleme Türü	Malzeme Taşınımı	Sinterleme İçin İtici Güç
Gaz Fazı Sinterleme	Buharlaşıma-Yoğunlaşma	Buhar basıncı farklılığı
Katı Hal Sinterleme	Difüzyon	Serbest enerji ve/veya kimyasal potansiyeldeki değişim
Sıvı Faz Sinterleme	Viskoz akış, difüzyon	Kapiler basınç, yüzey gerilimi
Reaktif sıvı sinterleme	Viskoz akış, çözelti-çökelme	Kapiler basınç, yüzey gerilimi

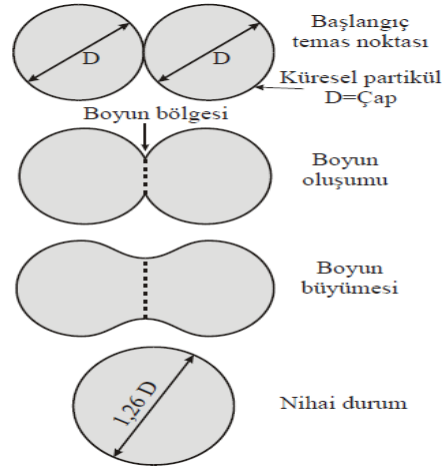
5.1 Katı Hal Sinterlemesi

Katı hal sinterlemesi, yayınma (difüzyon) ile malzeme taşınımını içerir. Bu proses için gerekli itici güç, boyun bölgesi ile tozun yüzeyi arasında meydana gelen serbest enerji veya kimyasal potansiyel farkıdır. Atomların yayınması ile atom boşluklarının yayınması zıt yöndedir. Boyun bölgesi, atom boşlukları için kaynak ve tozların yüzeyleri de göç bölgesidir [43].

Sinterlemenin başlangıç aşaması partiküller arasında bağ oluşumu ile başlar. Önceden şekillendirilmiş partiküller birbirleri ile sürekli temas halindedir. Sıcaklığın artması ile birlikte atomlar arası taşınım mekanizmaları aktif hale gelerek bağ oluşumu (boyun oluşumu) gerçekleşir. Bağ oluşumu birbirleri ile sıkı temas halinde olan partikül temas noktalarında başlar. Bağ oluşumu sinterlemenin ilk aşamalarında tamamlanır ve bu aşamada malzemede boyutsal değişimler gözlenmez. Başlangıç aşamasında partiküller arasında oluşan bağlar malzemeye mukavemet kazandırır.

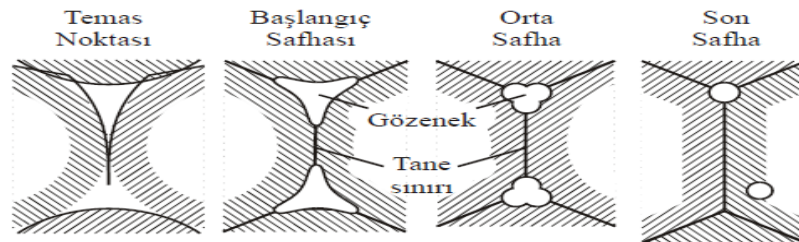
Katı hal sinterlemesi boyunca mikroyapıda meydana gelen tüm bu safhaları kısaca; partiküller arası ilk bağın oluşması, boyun oluşumu ve büyümesi, gözenek kanallarının kapanması, gözeneklerin yuvarlaklaşması, yoğunlaşma ya da

gözeneklerin küçülmesi, gözeneklerin birleşerek irileşmesi şeklinde sıralayabiliriz. Şekil 5.1 küresel partikül için katı hal sinterleme aşamalarını göstermektedir



Şekil 5.1: Küresel partikül için katı hal sinterleme aşamaları.

İlerleyen sinterleme süresince ilk aşamada oluşan bağlar büyür ve bu aşama boyun büyümesi olarak isimlendirilir. Bağların büyümesi ile malzeme daha fazla mukavemet kazanır fakat yapı içerisindeki gözeneklerde herhangi bir azalma olmaz. Boyun büyümesi ile birlikte düzensiz gözenekler belirli bir düzene kavuşur. Sinterlemenin ilk aşamalarında boyun büyümesi hızlı bir şekilde meydana gelir ve boyun büyümesi diğer aşamalar boyunca da devam eder. Bu durum özellikle yoğunlaşma ve gözeneklerin irileşme aşamaları için yeni bağların oluşmasına neden olur. Gözenek kanallarının kapanması aşamasında mikroyapıda önemli değişiklikler olur. Malzeme taşınım mekanizmalarının aktif halde çalışması ve boyun büyümesi ile birlikte birbirleriyle bağlantılı gözeneklerin kapanması izole olmuş gözeneklerin oluşmasına neden olur. Gözeneklerin kapanması Şekil 5.2’de şematik olarak görülmektedir. Boyun büyümesinin sonucu olarak gözenekler yuvarlaklaşacaktır. gerçekleşir. Bu aşama malzemenin mukavemet artışı bakımından oldukça önemlidir [44].



Şekil 5.2: Katı-hal sırasında gözeneklerin kapanması.

6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

6.1 Bovine Hidroksiapatit Üretimi

6.1.1 Bovine hidroksiapatit tozlarının hazırlanması ve karakterizasyonu

Büyükbaş hayvan kemiğinin 850°C’de kalsinasyonu sonucu elde edilen bovine hidroksiapatit tozu elek analizinden geçirilerek (180+150µm), (-200+180µm), (250+200µm) olmak üzere üç farklı partikül boyutuna ayrılmış ve farklı partikül boyutlarına sahip olan bu tozlar aseton ortamında, zirkonya bilyalar yardımıyla iyi bir sinterleme işlemi için gerekli olan homojen tane boyutu dağılımı elde etmek için 24 saat boyunca öğütülmüştür.

Öğütme öncesi ve öğütme sonrası elde edilen tozların tane boyutu, yüzey alanı ve morfolojileri sırasıyla Mastersizer-Hydro 2000G, BET Nova 2200e ve Taramalı Elektron Mikroskobu (JEOL JSM 7000F) kullanılarak incelenmiştir. Öğütme öncesi ve sonrası hidroksiapatit tozlarının yüzey alanı ve partikül boyutu değerleri Çizelge 6.1’de verilmiştir.

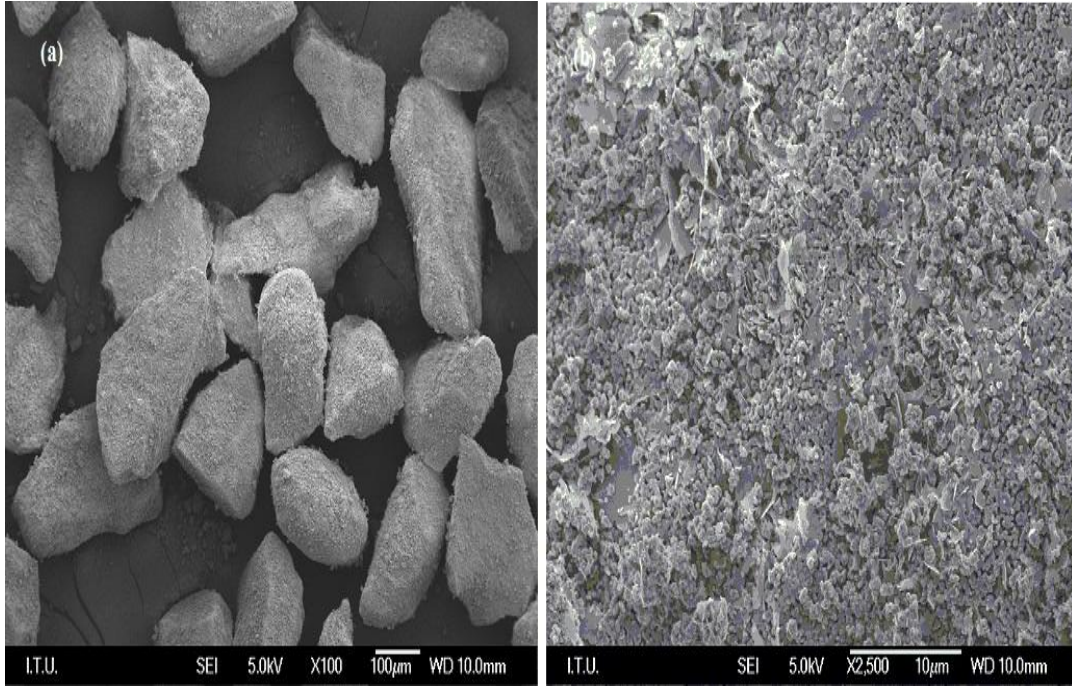
Üretilen tozların faz analizi X-Işınları Difraktometresi (Rigaku, Miniflex) kullanılarak Cu-Kα radyasyonu ile, 20-80° arasında gerçekleştirilmiştir.

Öğütme öncesi elde edilen hidroksiapatit tozlarının taramalı elektron mikroskobu görüntüleri incelendiğinde tozların aglomere olduğu ve öğütme işleminden sonra ise aglomerasyonun yok olduğu ve tozların homojen olarak dağıldığı görülmüştür. Şekil 6.1’de elek analizi sonucu (180+150µm) olarak elde edilen tozun, taramalı elektron mikroskobu görüntüleri ve Şekil 6.2’de ise partikül boyut analizi sonuçları verilmiştir.

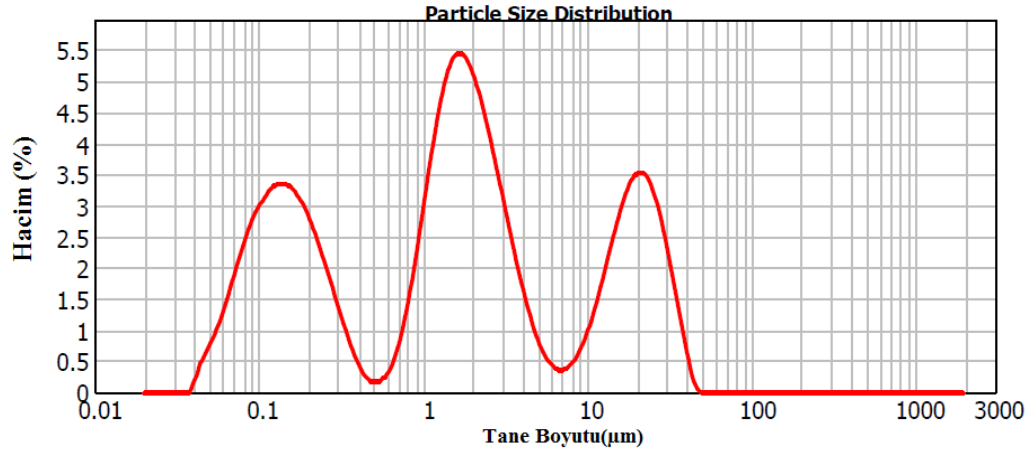
Şekil 6.3’te bilyalı değirmende 24 saat boyunca öğütüldükten sonra elde edilen tozların taramalı elektron mikroskobu görüntüleri yer almaktadır ve anlaşılabileceği üzere öğütme sonrası aglomereler dağılmış olup daha homojen bir görüntü elde edilmiştir. Şekil 6.4’te görüldüğü öğütülen tozların partikül boyut analiz sonucu verilmiştir.

Çizelge 6.1: Öğütme öncesi ve sonrası hidroksiapatit tozlarının tane boyutu ve yüzey alanı değerleri.

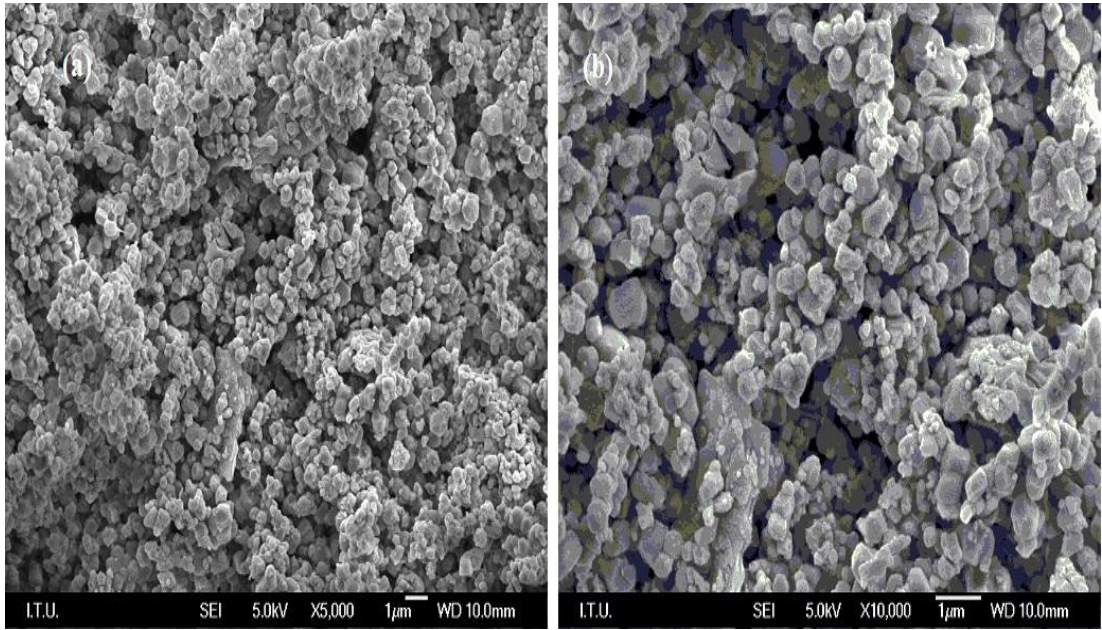
Bovine Hidroksiapatit Tozu		
Öğütme Öncesi (3 Farklı Toz)		
Elek Analizi Sonucu (μm)	Ortalama Partikül Boyutları (μm)	Yüzey Alanları (m^2/g)
(-180+150)	5.90	5.34
(-200+180)	8.02	5.42
(-250+200)	10.90	4.07
Öğütme Sonrası (24 saat Bilyalı Değirmende)		
Ortalama Partikül Boyutu (μm)		Yüzey Alanı (m^2/g)
1.60		4.94



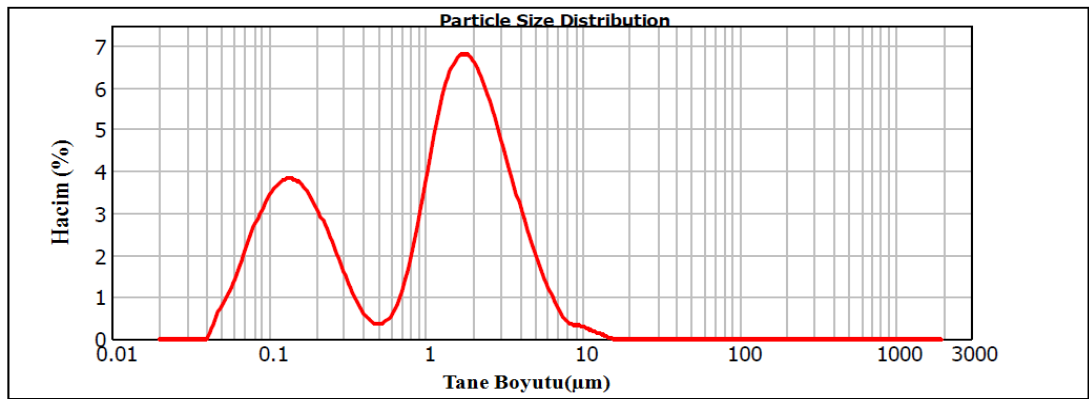
Şekil 6.1: (-180+150 μm) tozlarının (a)X100 ve (b)X2500 Taramalı Elektron Mikroskobu görüntüleri.



Şekil 6.2: (-180+150μm) partikül boyutuna sahip tozun partikül boyut analizi.

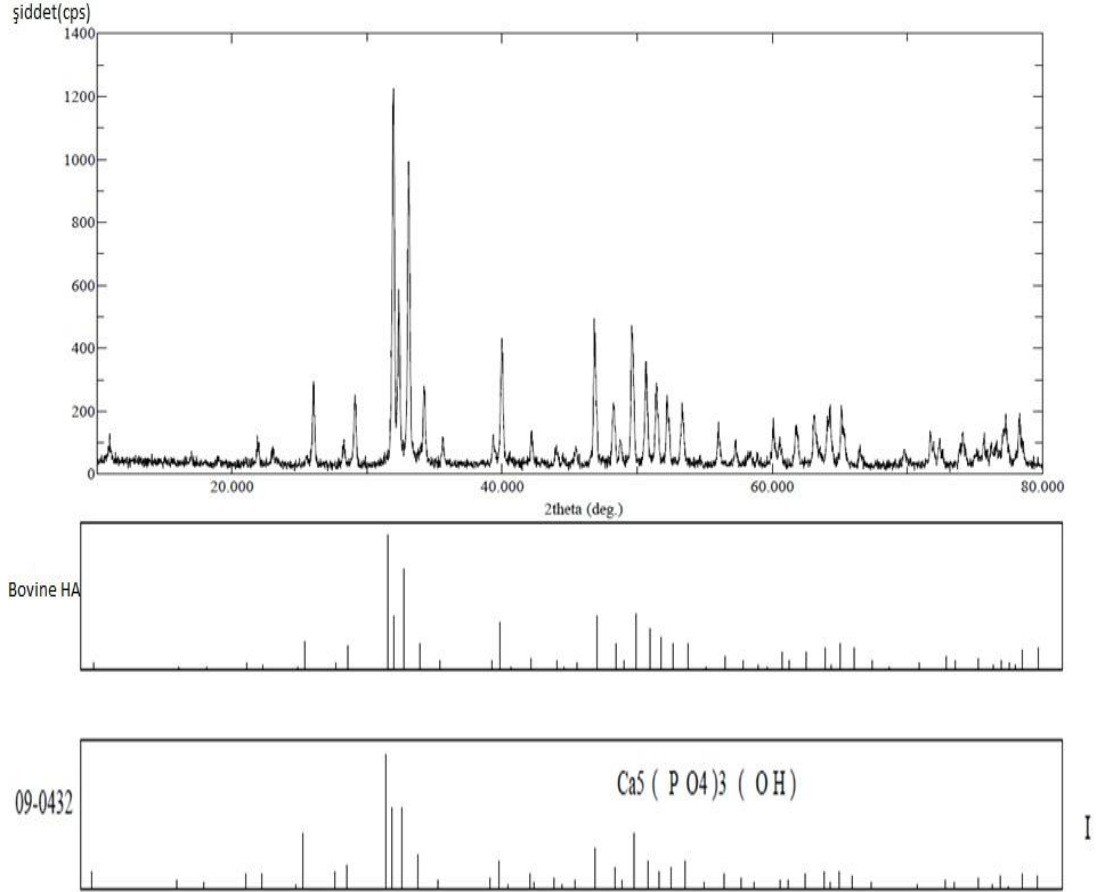


Şekil 6.3: Öğütme sonrası hidroksiapatit tozlarının (a) X5000 ve (b) X10000 Taramalı Elektron Mikroskobu görüntüleri.



Şekil 6.4: 24 saat öğütüldükten sonra (180+150) μm tozlarının partikül boyut dağılımı.

Bu çalışmada kullanılan ve büyükbaş havyan kemiğinin kalsinasyonu sonucu elde edilen bovine hidroksiapatit tozlarının X-Işınları Difraktometresi (Rigaku, Miniflex) kullanılarak Cu-K α radyasyonu ile, 20-80° arasında gerçekleştirilen faz analizlerinden, tozların JCPDS:09-432 kart numarasına sahip olan hidroksiapatit ile uyduğu Şekil 6.5.'te belirlenmiştir.



Şekil 6.5: Bovine Hidroksiapatit Tozu Faz Analizi Sonucu.

6.2 Bovine Hidroksiapatit Numunelerinin Üretimi

Büyükbaş havyan kemiğinin 850°C’de kalsinasyonu ile elde edilen hidroksiapatit tozu, öğütme işleminin ardından oda sıcaklığında, manyetik karıştırıcıda kurutulmuş ve agat havanda karıştırılarak presleme ve sinterleme işlemine hazır hale getirilmiştir. Şekil 6.6’da gösterilen soğuk izostatik pres yardımıyla 380 MPa basınç ile ISO BS 13779 standardına göre çapı 8mm, boyu 12 mm olan silindirik numuneler hazırlanmış, bu numuneler 1000°C,1100°C,1200°C ve 1300°C sıcaklık değerlerinde 4°C/dk ısıtma hızı ile 4 saat boyunca sinterlenmiştir.



Şekil 6.6: Soğuk İzostatik Pres.

6.3 Bovine Hidroksiapatit Numunelerinin Karakterizasyonu

6.3.1 Mikroyapı karakterizasyonu

Mikroyapı karakterizasyonu ve Elektron Dağılım Spektrometresi Analizi, Şekil 6.7’de gösterilen Taramalı Elektron Mikroskobu (JEOL JSM 7000F) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6.7: JEOL JSM 7000F marka alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu.

6.3.2 Faz analizleri

Üretilen numunelerin faz analizleri, X-ışını difraktometresi ile (Rigaku Miniflex) 20: 20-80° arasında, 2°/dk tarama hızında Cu-K α radyasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

6.3.3 Mekanik özelliklerin karakterizasyonu

6.3.3.1 Yoğunluk değerlerinin belirlenmesi

Üretilen numunelerin yoğunluk değerleri Denklem (6.1)'de verilen Arşimed prensibi kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\rho = \rho_{su} \times W_s / (W_s - W_{sa}) \quad (6.1)$$

ρ : Yoğunluk (g/cm^3)

ρ_{su} : Suyun yoğunluk değeri (g/cm^3)

W_s : Sinterleme sonrası numune ağırlığı(g)

W_{sa} : Sinterleme sonrası numunenin suda asılı ağırlığı(g)

Ölçülen yoğunluk değeri bovine hidroksiapatitin teorik yoğunluğu olan 3.17 g/cm^3 'e oranlanarak numunelere ait relatif yoğunluk değerleri bulunmuştur.

6.3.3.2 Vickers mikrosertlik değerlerinin belirlenmesi

SiC zımpara kağıtları ile zımparalandıktan sonra $3\mu\text{m}$ ve $1\mu\text{m}$ elmas pasta ile yüzey parlatma işlemi uygulanan numunelerin mikrosertlik değerleri Leica VH-MOT sertlik cihazı yardımıyla 12 saniye etki süresi ile 1.96 N yük uygulanarak belirlenmiştir. Her bir numune için 20 ölçüm alınıp, ortalama değerleri ile standart sapmaları hesaplanmıştır.

6.3.3.3 Basma mukavemeti değerlerinin belirlenmesi

Sinterlenen numunelerin basma mukavemeti değerleri ise Universal test cihazı ile sabit çekme hızında belirlenmiştir.

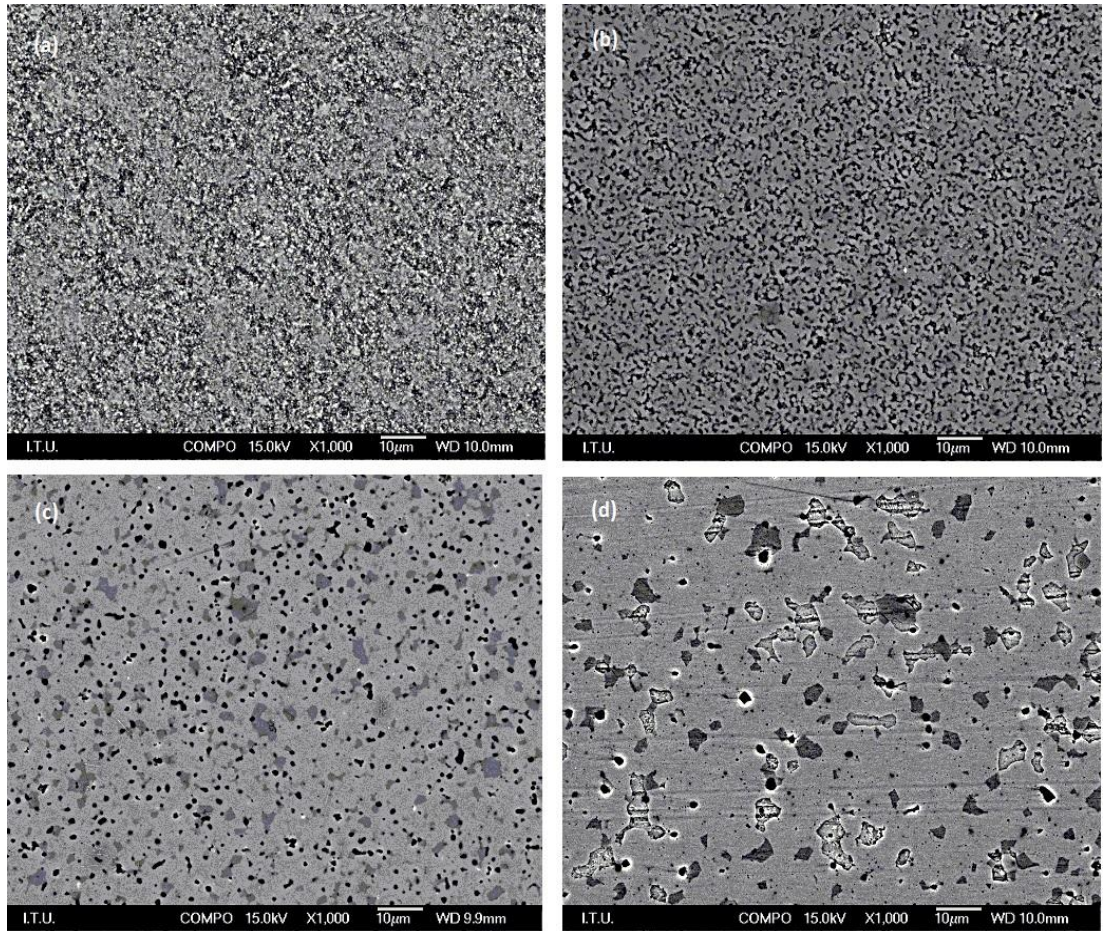
6.3.4 Yaş kimyasal analiz

Sinterlenen numunelerin elementel analizi ve kalsiyum fosfor oranlarının belirlenmesi için yaş kimyasal analiz yöntemi gerçekleştirilmiştir.

7. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

7.1 Mikroyapı Karakterizasyonu

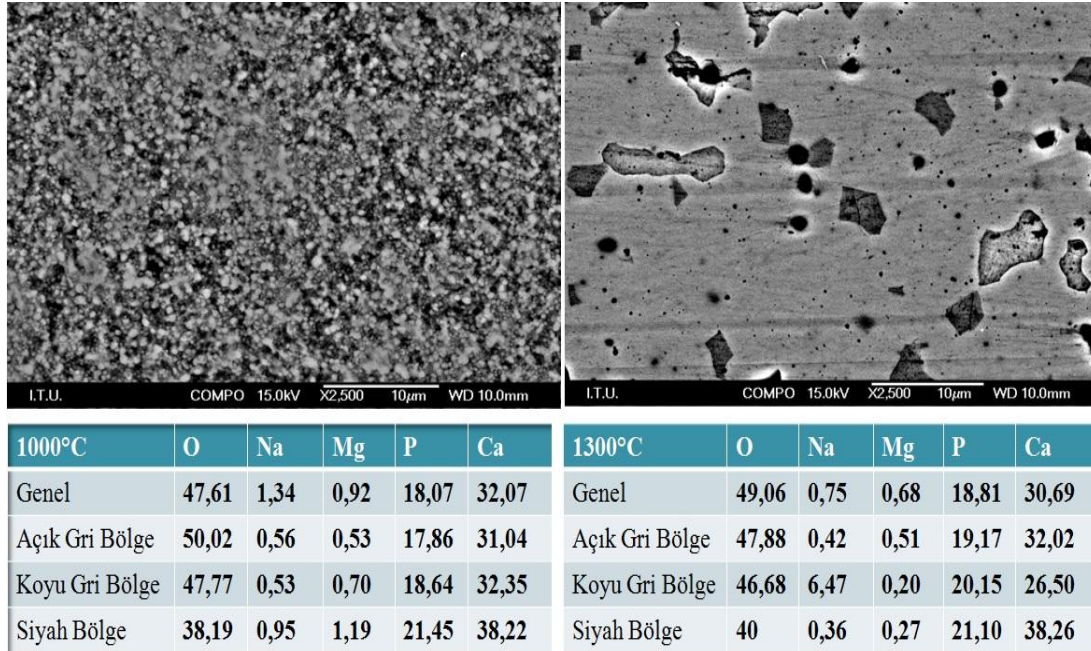
Numunelerin mikroyapı analizleri JEOL JSM 7000F marka alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ile gerçekleştirilmiştir. Sinterleme sıcaklığının densifikasyon üzerindeki etkisi incelenmiş olup Şekil 7.1’de sırasıyla 1000°C, 1100°C, 1200°C ve 1300°C sinterleme sıcaklıklarındaki numunelerin SEM görüntüleri verilmiştir.



Şekil 7.1: Sinterlenen numunelerin SEM görüntüleri (a)1000°C (b)1100°C (c)1200°C (d)1300°C.

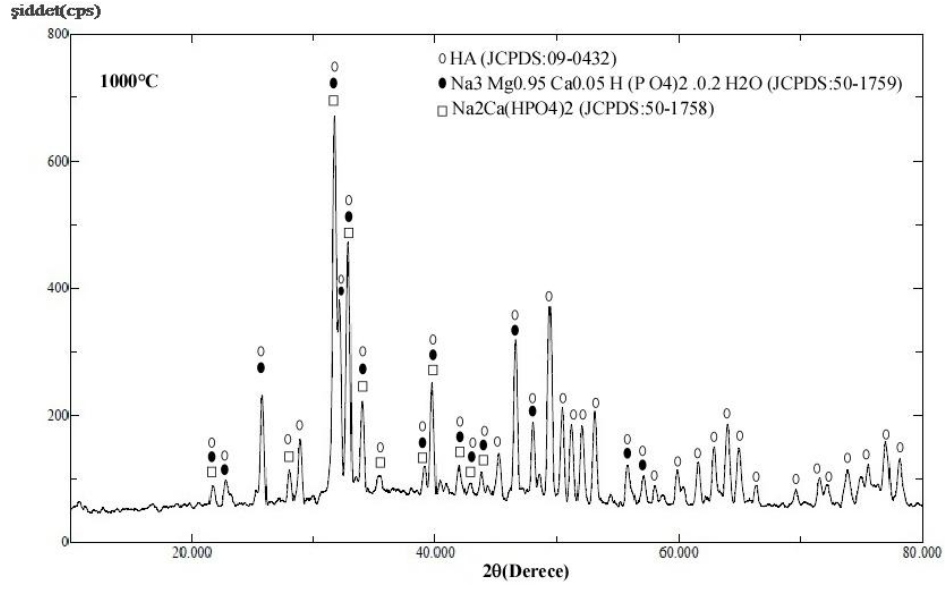
Sinterleme sıcaklığının etkisi ile yapıda oluşan fazların elementel analizi EDS ile gerçekleştirilmiştir. Şekil 7.2’de gösterilen 1000°C ve 1300°C’ye ait olan SEM görüntüleri ve bu yapıdaki fazlar içerisinde bulunan elementlerin ağırlıkça yüzdeleri

mevcuttur. SEM ile elde edilen geri saçılan elektron mikroskobu görüntüleri üzerinden farklı renk tonuna sahip bölgelerde EDS analizi yapılarak sodyum, magnezyum, potasyum, kalsiyum ve oksijen gibi elementlerin olduğu belirlenmiştir. 1000°C’de koyu gri bölgelerdeki sodyum miktarları ağırlıkça %0,53 iken 1300°C’de 6,47’ye yükselmiştir (Şekil 7.2). Sıcaklığın artışı ile beraber bu fazların miktarında artış görülmüştür.

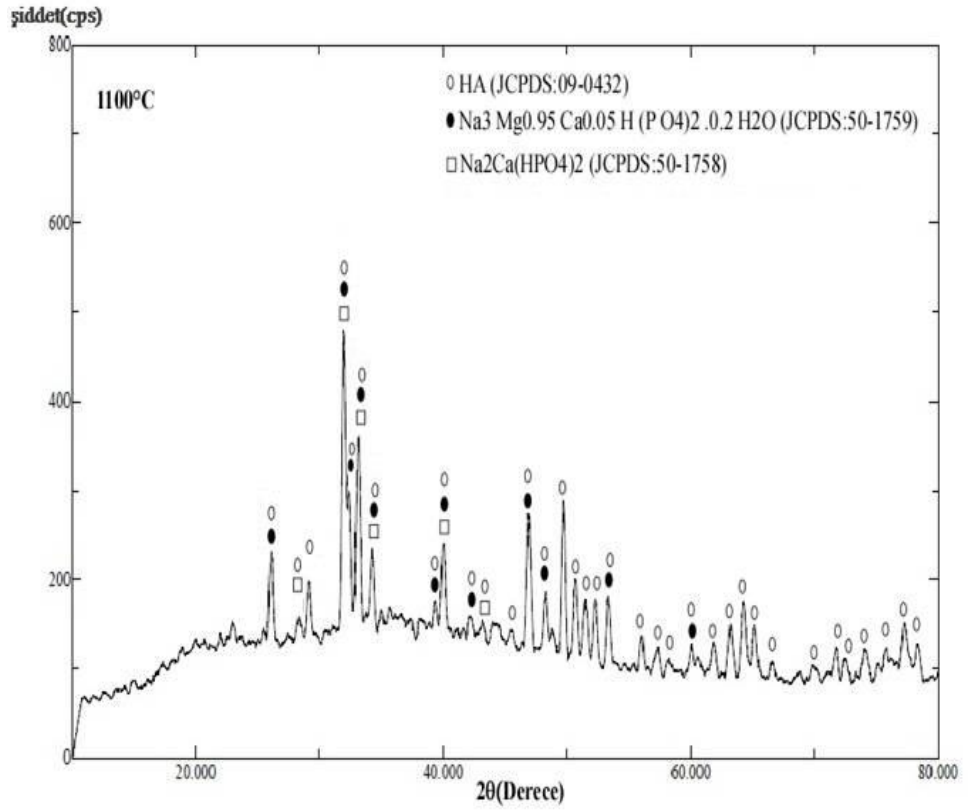


Şekil 7.2: 1000°C ve 1300°C’de sinterlenen numunelerin EDS analizi sonuçlarının karşılaştırılması.

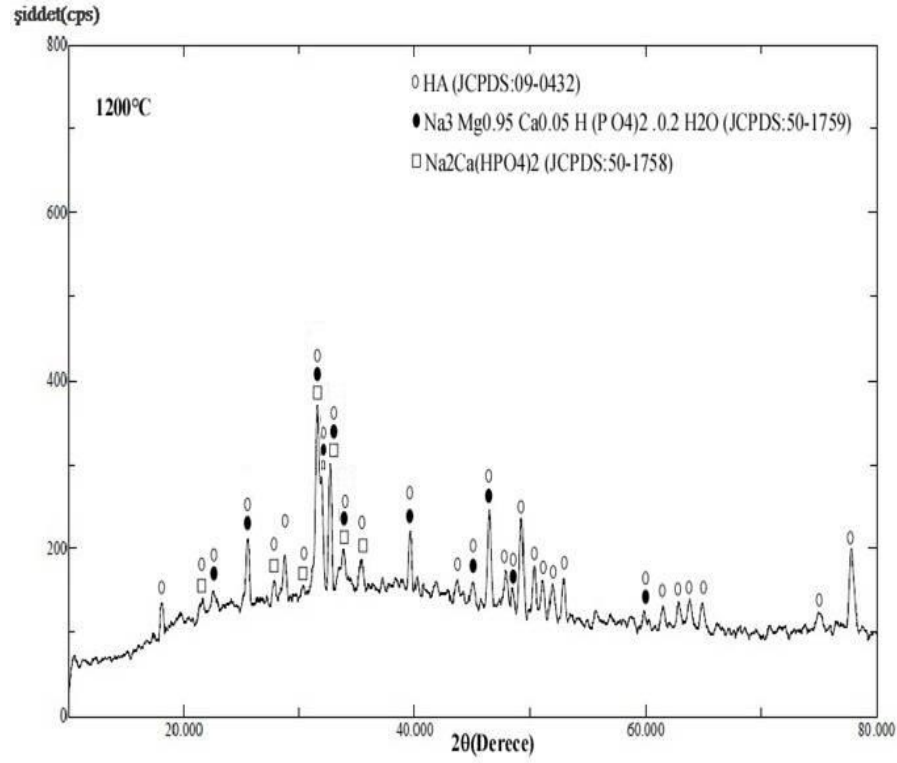
1000°C, 1100°C, 1200°C ve 1300°C’de 4°C/dk ısıtma hızı ile sinterlenen numunelerde faz analizleri Rigaku, Miniflex cihazı yardımıyla 2θ:20-80° arasında, 2°C/dk tarama hızı ile Cu-Kα radyasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 7.3, Şekil 7.4, Şekil 7.5 ve Şekil 7.6’da sırasıyla 1000°C, 1100°C, 1200°C ve 1300°C’de sinterlenen numunelerin faz analizi sonuçları verilmiştir. Sıcaklık artışı ile beraber her numunede ana faz olarak JCPDS numarası 09-432 olan hidroksiapatit fazı ve JCPDS numaraları sırasıyla 47-0262, 50-1758, olan $\text{Na}_3\text{Mg}_{0.95}\text{Ca}_{0.05}\text{H}(\text{PO}_4)_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Na}_2\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ fazlarına rastlanırken 1300°C’de β-TCP fazının olduğu görülmüştür. Mikroyapı karakterizasyonunda oluşumu gözlenen açık ve koyu gri renkli bölgeler, yapıda oluşan bu sodyumca zengin fazlara dayandırılmaktadır. Sıcaklığının artışı ile beraber ana faz olan hidroksiapatit fazı zamanla termal dekompozisyona uğramıştır. Şekil 7.7’de sıcaklık artışı ile beraber dekompozisyon meydana geldiği görülmektedir.



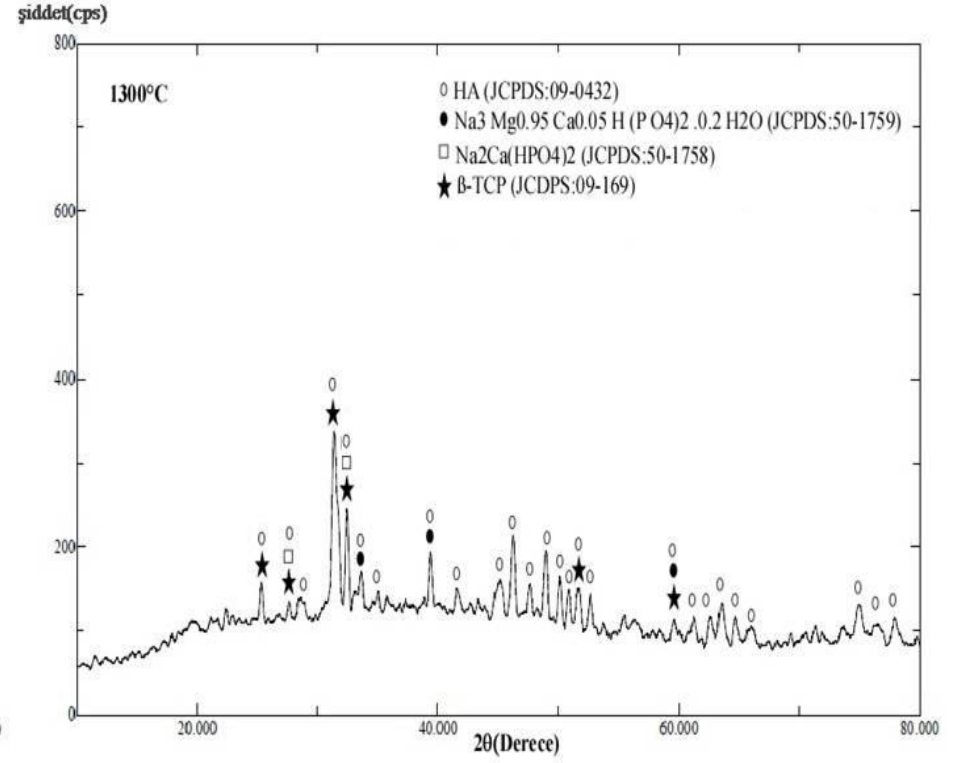
Şekil 7.3: 1000°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.



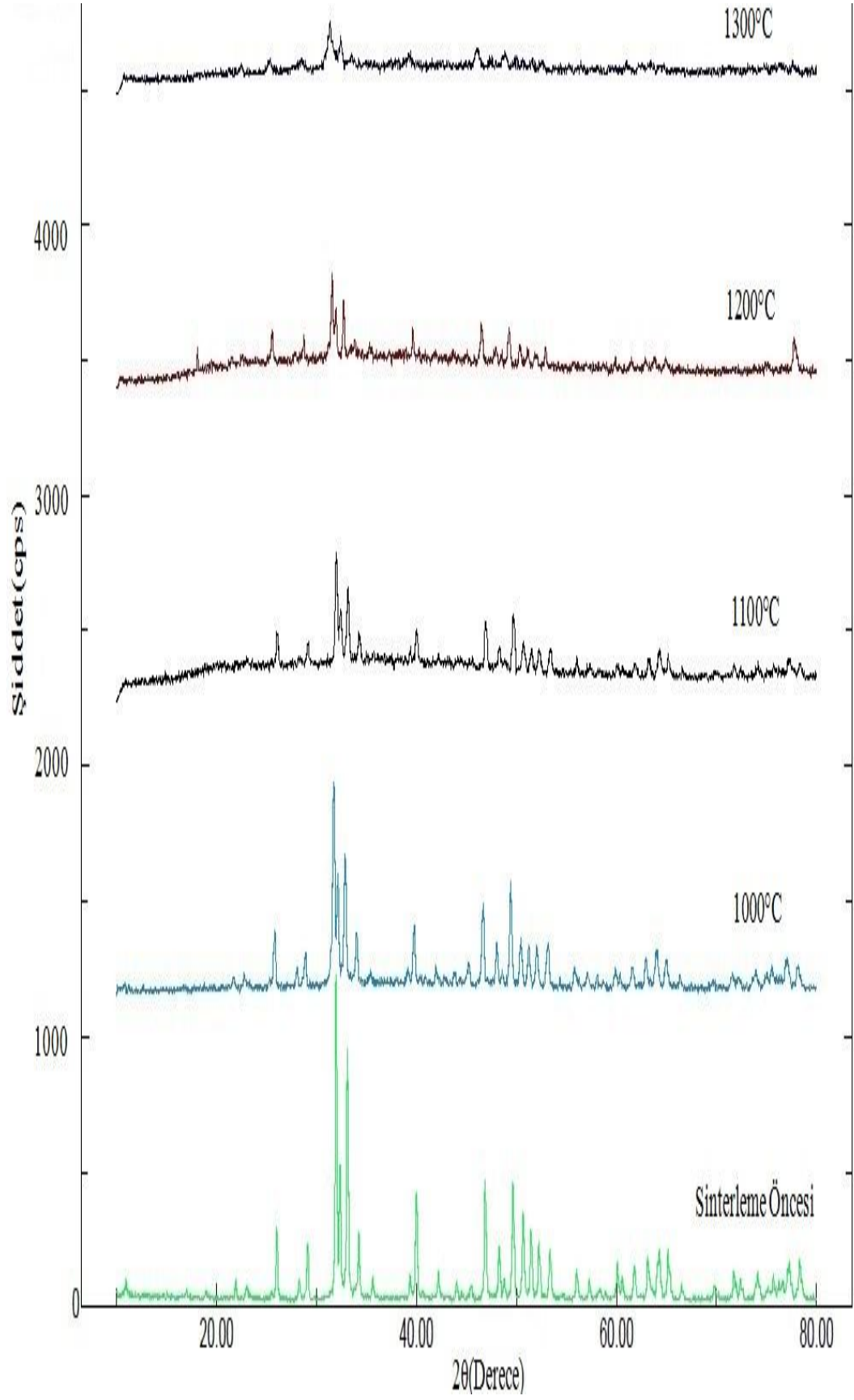
Şekil 7.4: 1100°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.



Şekil 7.5: 1200°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.



Şekil 7.6: 1300°C’de sinterlenen numunenin XRD sonucu.



Şekil 7.7: Bovine hidroksiapatit tozlarının sinterleme sıcaklığının değişimine göre oluşturduğu fazların x ışınları difraksiyon diyagramı.

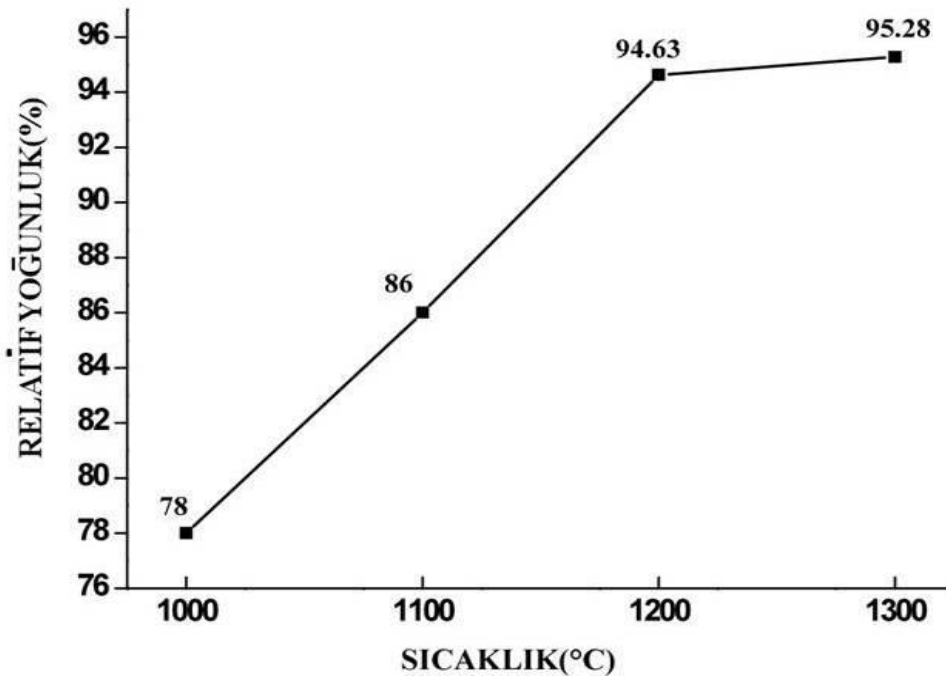
7.2 Mekanik Özelliklerin Değerlendirilmesi

7.2.1 Yoğunluk sonuçlarının değerlendirilmesi

Sinterlenen numunelerin yoğunlukları Arşimet prensibi ile belirlenmiştir. Çizelge 7.1’de her bir sıcaklık için ölçülen ortalama yoğunluk değeri ve relatif yoğunluk değeri gösterilmiştir. En yüksek relatif yoğunluk değeri olan %95, 1200°C ve 1300°C’de elde edilmiştir. Şekil 7.8’de sinterleme sıcaklığı-yoğunluk grafiği verilmiştir.

Çizelge 7.1: Sinterlenen numunelerin ortalama yoğunluk ve relatif yoğunluk değerleri.

Sıcaklık (°C)	Yoğunluk (g/cm ³)	Relatif Yoğunluk (%)
1000	2,46	78
1100	2,73	86
1200	2,99	94,63
1300	3,02	95,28



Şekil 7.8: Numunelere ait yoğunluk değerlerinin sıcaklığa bağlı değişimi.

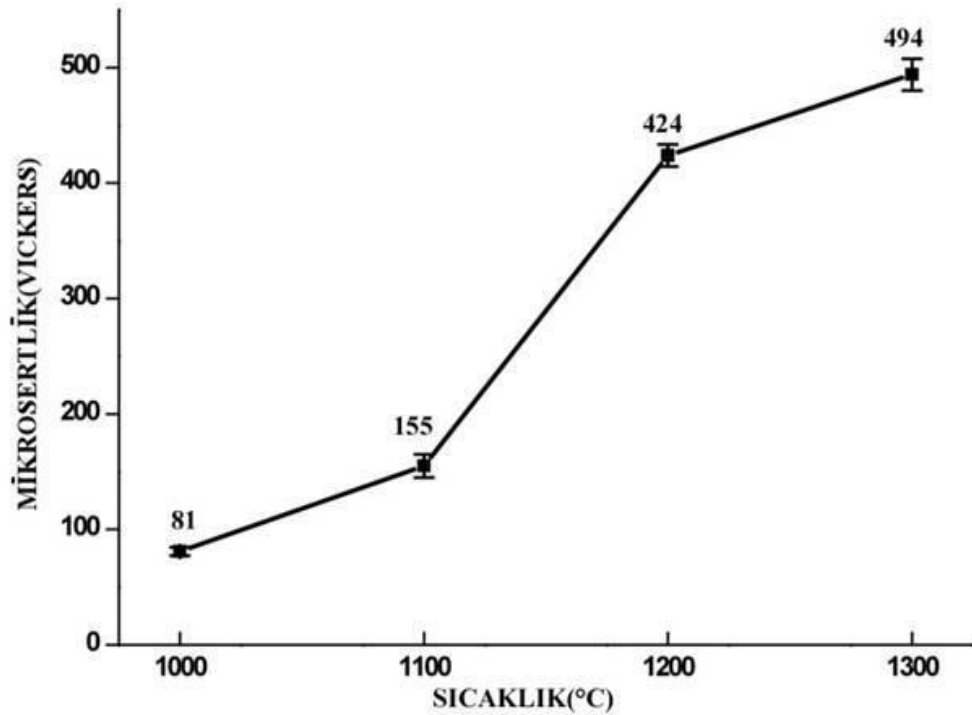
7.2.2 Vickers mikrosertlik sonuçlarının değerlendirilmesi

Vickers mikrosertlik değerleri her bir sıcaklık değerinde numunelerden 20 ölçüm alınarak hesaplanmıştır. Çizelge 7.2’de ortalama sertlik değerleri Vickers cinsinden standart sapma miktarları ile beraber gösterilmiştir.

Çizelge 7.2: Sinterlenen numunelerin ortalama sertlik değerleri.

Sıcaklık (°C)	Sertlik (HV)
1000	81±4
1100	155±10
1200	424±10
1300	494±14

1000°C’de en düşük sertlik değeri 81 HV elde edilirken en yüksek sertlik değeri olan 494 HV’ye ise 1300°C’de rastlanmıştır. Şekil 7.9’da sinterleme sıcaklığı sertlik grafiği verilmiştir.



Şekil 7.9: Sıcaklık-mikrosertlik grafiği.

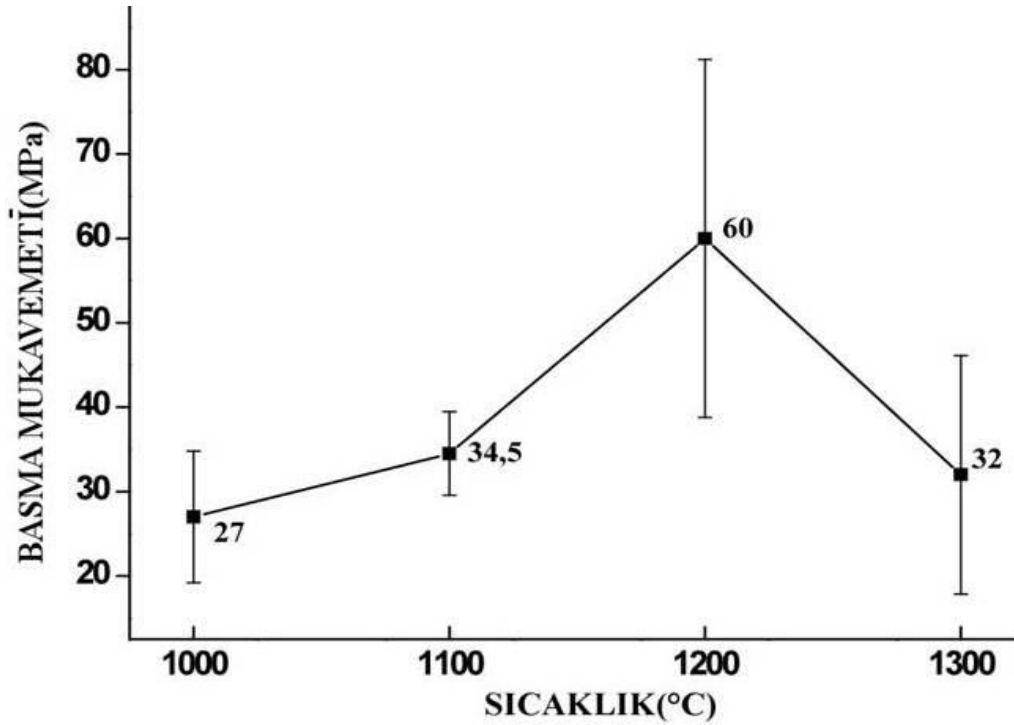
7.2.3 Basma mukavemeti sonuçlarının değerlendirilmesi

Universal test cihazı ile sabit çekme hızında ölçülen basma mukavemeti değerlerinin ortalamaları, standart sapmaları ile beraber Çizelge 7.3'te verilmiştir.

Çizelge 7.3: Sinterlenen numunelerin basma mukavemeti değerleri.

Sıcaklık (°C)	Basma Mukavemeti (MPa)
1000	27±8
1100	34,5±5
1200	60±21
1300	32±14

Sıcaklık artıkcı basma mukavemeti değęlerinde artış gözlenmiştir. 1200°C'den sonra yapıda meydana gelen dekompozisyon ve sodyum kalsiyum esaslı farklı fazların oluşmaya başlamasıyla beraber basma mukavemeti değęerinde belirgin bir düşüş görölmüştür. Şekil 7.10 'da sinterleme sıcaklığının basma mukavemetine etkisi gösterilmiştir.



Şekil 7.10: Sıcaklık-basma mukavemeti grafiğı.

7.3 Yaş Kimyasal Analiz Sonuçları

Sinterleme öncesi kullanılan toz numuneye ve sinterlenen numunelere uygulanan yaş kimyasal analiz sonuçları ağırlıkça yüzde olarak Çizelge 7.4’de verilmiştir. Kalsiyum fosfor miktarları mol yüzdesi olarak hesaplanıp numunelerin Ca/P oranı elde edilmiştir. Bu çalışmada kullanılan bovine hidroksiapatitin hayvan kemiği bileşiminden gelen sodyum, magnezyum gibi iyonları yapısında bulundurduğu belirlenmiştir.

Çizelge 7.4: Yaş kimyasal analiz sonuçları.

Element	Ca ağ (%)	Na ağ (%)	Mg ağ (%)	P ağ (%)	Diğer ağ (%)	Ca/P mol (%)
Sinterleme Öncesi	40,05	1,67	0,92	20,59	36,77	1,52
1000°C	41,88	1,47	0,90	21,08	34,67	1,53
1100°C	41,08	1,37	0,89	21,47	35,19	1,50
1200°C	41,59	1,52	1,30	21,34	34,25	1,51
1300°C	41,24	1,20	0,86	21	35,7	1,47

8. TARTIŞMA

Bu çalışmada büyükbaş hayvan kemiğinin 850°C’de kalsinasyonu sonucu elde edilen organik hidroksiapatit 1000°C, 1100°C, 1200°C ve 1300°C’de sinterlenerek elde edilen numunelerin faz analizleri yapılmış, mekanik özellikleri ve mikroyapısı incelenmiştir.

Kalsinasyon sonucu elde edilen hidroksiapatit tozunun stokiometrik ve kristalinitesi yüksek olan JCDPS: 09-432 ile uyduğu, yapılan faz analizleri ile belirlenmiştir [45].

Soğuk izostatik pres yöntemi ile preslenmiş ve ardından sinterlenmiş numunelerin mikroyapı karakterizasyonu için faz analizi sonuçları ve taramalı elektron mikroskopu görüntüleri elde edilmiştir. XRD sonuçlarında yapının bütün sıcaklıklarda hidroksiapatit formunu koruduğu görülmüş olup sadece 1300°C’ de sinterlenen numunelerde β -TCP fazının oluşumu gözlenmiştir. Bunun nedeni ise yüksek sıcaklıklarda sinterlenen hidroksiapatitin yapısında bulunan OH⁻ fonksiyonel grubunu kaybederek dekompozisyona uğramasıdır [46]. Sinterleme sıcaklığının ve atmosferin etkisi ile önce geri dönüşümlü dehidrasyona uğrayan hidroksiapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{O}_x$ oksihidroksiapatite dönüşüp ve sinterleme sıcaklığının artmasıyla beraber geri dönüşümsüz dehidrasyona uğrar ve yapı trikalsiyum fosfat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ve tetrakalsiyum fosfat $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ gibi fazlara ayrışır [47]. Sinterleme sonucu oluşan fazlar aynı zamanda hidroksiapatit içerisindeki Ca/P oranına bağlıdır. Stokiometrik hidroksiapatitlerde Ca/P oranı mol yüzdesi olarak 1.67 iken bu çalışmada kullanılan bovine hidroksiapatitin Ca/P oranı 1.67’den düşüktür ve Çizelge 7.4’teki yaş kimyasal analiz sonuçları da bunu desteklemektedir. Ca/P oranının 1.67’den küçük olması durumunda sinterleme sonucu yapıda tetrakalsiyum fosfat $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ya da $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ ve β -TCP oluşur [8]. XRD sonuçlarında görüldüğü gibi sıcaklığın artışı ile beraber 1300°C de β -TCP fazı oluşumu gözlenmiş ve artan sıcaklıkla beraber yapıda dekompozisyon oluşmuştur.

Numunelere uygulanan mekanik özelliklerin karakterizasyonunda ise sinterleme sıcaklığının yoğunluk, sertlik ve basma mukavemeti değerlerine etkisi incelenmiştir.

Çizelge 7.1’de sinterleme sonucu elde edilen ortalama yoğunluk değerleri ve relatif yoğunluk değerleri gösterilmiştir. Sinterleme sıcaklığının artmasıyla beraber yoğunlukta artış görülmüştür. 1100°C’de relatif yoğunluk değeri %86 iken 1200°C’de relatif yoğunluk değeri %95’e ulaşmıştır. Bu da yapıdaki açık porların kapalı porlara dönüşerek yoğun hidroksiapatit oluşumunun gerçekleştiğini göstermektedir. 1300°C’de yoğunluk değerinin değişmeyerek %95’te kalması sinterlemenin tamamlandığını göstermektedir [48].

Sinterleme sıcaklığı ile beraber sertlik değerlerinde oluşan değişimler ise Çizelge 7.2’de gösterilmiştir. 1100°C’den 1200°C’ye çıkıldığında sertlik değerlerinde meydana gelen artış densifikasyonun yoğun bir şekilde artışından kaynaklanmaktadır. Taramalı elektron mikroskobu görüntülerinin de desteklediği gibi 1100°C den 1200°C ye geçildiğinde yapıdaki por miktarının gözle görülür bir şekilde azalması sertlik değerinin artışını desteklemektedir [49].

Basma mukavemeti sonuçları incelendiğinde yine sinterleme sıcaklığı ile beraber basma mukavemeti değerlerinde artış meydana geldiği fakat 1300°C’de basma mukavemetinin düştüğü görülmüştür. Yapıda β -TCP fazının oluşması ve hidroksiapatitin sıcaklıkla beraber dekompozisyona uğraması ve oluşan yeni fazlar basma mukavemetindeki azalışının nedeni olabilir [50].

9. GENEL SONUÇLAR

Organik hidroksiapatitin 1000°C, 1100°C, 1200°C ve 1300°C’lerde sinterlenmesi sonucu elde edilen sonuçlar özetlenmiştir.

1. Büyükbaş hayvan kemiğinin kalsinasyonu sonucu elde edilen hidroksiapatit toz saf hidroksiapatit olarak bilinen JCPDS: 09-432 ile uyumaktadır.
2. Sinterleme sıcaklıklarının artırılmasıyla beraber yapıda dekompozisyonndan dolayı β -TCP ve sodyum içerikli fazlar oluşmuştur. Bu fazların sinterleme sıcaklığının artırılmasıyla beraber miktarlarında artış görülmüştür.
3. Mikroyapı görüntüleri incelendiğinde, sıcaklık artışı ile beraber densifikasyonun gerçekleştiği gözlenmiştir. Sinterlenen numunelere ait mikroyapı görüntülerinde açık, koyu gri ve siyah bölgelerin oluşumu gözlenmiş ve mikroyapıdaki bu bölgeler XRD analizleri sonucu yapıda varlığı belirlenen sodyumca zengin fazlara dayandırılmıştır.
4. Yoğunluk değerlerinde sinterleme sıcaklığının artmasıyla beraber artış görülmüştür. En düşük yoğunluk değeri olan 2.46 g/cm³ değerine 1000°C’de rastlanırken 1300°C’de yoğunluk değeri 3.02 g/cm³’e yükselmiştir. Relatif yoğunluk değeri de %78’den %95’e yükselmiştir.
5. Sıcaklıkla beraber densifikasyon sonucu sertlik değerlerinde artış görülmüştür. Numunelere ait en düşük sertlik değeri 81 HV iken en yüksek değer 494 HV’dir.
6. Basma mukavemeti sonuçları incelendiğinde en düşük değer 1000°C’de 27 MPa iken en yüksek değer 1200°C’de 60 MPa’dır ve 1300°C’de basma mukavemeti değeri 32 MPa’ya düşmüştür.

KAYNAKLAR

- [1] **Greenwald, A.S., Boden, S.D., Goldberg, V.M., Khan, Y., Laurencin, C.T. ve Rosier, R.N.** (2001). Bone-graft substitutes: Facts, Fictions, and Applications, *J. Bone Joint Surg Am* , 83-A(Suppl 2, Pt 2), 98-103.
- [2] **Hency, L.L.** (1998). Bioceramics, *Journal of American Ceramic Society*, **81**[7], 1705-28.
- [3] **Hilmi, I., Rinastiti, M. ve Herliansyah, M.K.** (2011). Synthesis of Hydroxyapatite from Local Bovine Bones for Biomedical Application, International Conference on Instrumentation, Communication, Information Technology and Biomedical Engineering, Bandung, Indonesia.
- [4] **Ratner, B., Hoffman, A.S., Schoen, F.J. ve Lemon, E.J.** (2004). An Introduction to Materials in Medicine.
- [5] **Gümüşderelioğlu, M.** (2002). Tıbbın Geleceği, *Bilim ve Teknik Dergisi*.
- [6] **Altuncu, E. ve Ustel, F.,** (2012). Medikal Kaplamalar ve Teknolojik Beklentiler, *TMMOB Metalurji Dergisi*, 164.
- [7] **Yelten, A.** (2010). Sol-Jel yöntemi ile üretilmiş Alumina-BHA Kompozitlerinin Özellikleri ve Karakterizasyonu.
- [8] **Hench, L.L. ve Wilson J.** (1993). *An Introduction to Bioceramics*.
- [9] **Billotte, W.G.** (2000). Ceramic Biomaterials, *The Biomedical Engineering Handbook*.
- [10] **Hench L.L. ve Jones J.R.,** (2005). *Biomaterials, Artificial Organs, Tissue Engineering*.
- [11] **Toykan, D.** (2003). Biyomedikal Uygulamalar için Titanyum Takviyeli Hidroksiapatit Kompozitlerinin Geliştirilmesi.
- [12] **Dorozhkin, S.V.** (2010). Bioceramics of calcium orthophosphates, *Biomaterials*, **31**[7], 1465-1485
- [13] **Daculsi, G., Le Geros, R.Z. ve Devdon, C.** (1990). Scanning and Transmission Electron Microscopy, and Electron Probe Analysis of the Interface Between Implants and Host Bone: Osseocoalescence versus Osseointegration, *Scanning Microsc*, **4**, 309-314.
- [14] **Jones, J.R.** (2013). A Review of Bioactive Glass- from Hench to Hybrids, **9**[1], 4457-4486.
- [15] **Hench, L.L.** (2006). The Story of Bioglass, *J. Material Science, Materials Med*, **17**, 967-978.
- [16] **Hench, L.L., Splinter, R.J., Allen, W.C. ve Greenlee, T.K.** (1971). Bonding Mechanism at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials, *J. Biomed Mater Res Symp*, **334**, 117-141.

- [17] **Day, R.M.** (2005). Bioactive Glass Stimulates the Secretion of Angiogenic Growth Factors and Angiogenesis in vitro, *Tissue Engineering*, **11**(5-6),768-777.
- [18] **Hoppe, A., Güldal, S. ve Boccaccini A.** (2011). A review of the Biological Response to Ionic Dissolution Products from Bioactive Glasses and Glass-Ceramics, *Biomaterials* **32**, 2757-2774
- [19] **Chang, C.K, Mao, D.L. ve Wu, J.S.** (2000). Characteristics of crystals precipitated in sintered apatite/wollastonite glass ceramics, *Ceramics International*, **28**, 779-785
- [20] **Bahadır, A.** (2008). Gümüş Katkılı Kalsiyum Fosfat Malzemelerden Karmaşık Mimarili Skafolt Fabrikasyonu.
- [21] **Bronzino, J.D.** (1999). *The Biomedical Engineering Handbook 1*, Volume 1.
- [22] **Sridhar,T.M.** (2003). Sintering Atmosphere and Temperature Effects on Hydroxyapatite Coated Type 316L Stainless Steel. *Corrosion Science* **45**, 2337-2359
- [23] **Zhang, Y., Yokogawa Y. ve Kameyama T.** (2006). Preparation of Bimodal Porous Biphasic Calcium Phosphate Ceramics and Their Dissolution Behaviour in Simulated Body Fluid, *Advanced Materials Research*, **11-12**, 227-230.
- [24] **Yazıcı, T.** (2003). Plazma Sprey Yöntemi ile Üretilmiş Biyocam Kaplamaların Karakterizasyonu.
- [25] **Krishnendu, R.** (2010). *Biomaterials as Stem Cell Niche*.
- [26] **Kumta, P. N., Sfeir, C., Lee, D. H., Olton, D. ve Choi, D.** (2005). Nanostructured Calcium Phosphates for Biomedical Applications: Novel Synthesis and Characterization, *Acta Biomaterialia*, **1**, 65-83.
- [27] **Orlovskii, V. P., Komlev, V. S. ve Barinov, S. M.** (2002). Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Ceramics, *Inorganic Materials*, **38[10]**, 973-984.
- [28] **Bhushan, B.H., Keller D.S., Burry M.W. ve Schwarz A.J.** (2011). Surface Energetics of Bone Mineral and Synthetic Hydroxyapatite Using Inverse Gas Chromatography, **879[21]**, 1847-1850.
- [29] **Wang W., Itoh S., Tanaka Y., Nagai A. ve Yamashita K.** (2009). Comparison of Enhancement of Bone Ingrowth into Hydroxyapatite Ceramics with Highly and Poorly Interconnected Pores by Electrical Polarization, *Acta Biomaterialia*, **8[5]**, 3132-3140.
- [30] **Leventouri, Th.** (2006). Synthetic and Biological Hydroxyapatites: Crystal Structure Questions, *Biomaterials* **27**, 3339-3342.
- [31] **Suchanek W., Yashima M., Kakihana M. ve Yoshimura M.** (1997). Hydroxyapatite Ceramics with Selected Sintering Additives, *Biomaterials*, **18[13]**, 929-933.
- [32] **Goller, G. ve Oktar, F.N.** (2002). Sintering Effect on Mechanical Properties of Biologically Derived Hydroxyapatite, *Materials Letters*, **56**, 142-147.
- [33] **Shi, D.** (2004). *Biomaterials and Tissue Engineering*.

- [34] **Kokubo, T.** (2008). *Bioceramics and Their Clinical Applications*, Woodhead Publishing in Materials.
- [35] **Monroe, E.A, Votava, W., Bass D.B. ve McMullen J.** (1971). New Calcium Phosphate Ceramic Material for Bone and Tooth Implants, *J, Dental Res*, **50**, 860–861
- [36] **Max, Lu, G.Q.** (1996). Evolution of the Pore Structure of the Ceramic Powder Compact During Sintering, *Journal of Materials Processing Technology*, **59**, 297-302.
- [37] **Champion, E.** (2012). Sintering of Calcium-Phosphate Ceramics, , *Acta Biomaterialia*, **xxx**, xxx-xxx.
- [38] **Li-Hong He, Owen C. Standard, Tiffany T.Y. Huanga, Bruno A. Latella ve Michael V. Swaina.** (2008). Mechanical Behaviour of Porous Hydroxyapatite, *Acta Biomaterialia*, **4**, 577-586.
- [39] **Genç, Y.** (2003). Use of Factorial Design of Experiments in the Development of Zirconia to Toughened Hydroxyapatite Composites.
- [40] **Suvacı, E.,** (2012), Sinterleme, Anadolu Üniversitesi Ders Notları.
- [41] **Ayas, E.** (2003). Al₂O₃-TiC/TiCN Kompozit malzemelerinin üretim yöntemleri
- [42] **Reed, J.S.** (1994). *Principles of Ceramics Processing*, John Wiley&Son Inc., 596-606.
- [43] **İlgar, F.** (2008). TiO₂ Katkısının Alüminanın Sinterleme Davranışına Etkisinin İncelenmesi.
- [44] **Kayış, V.** (2005). Kısmi ve Ön Alaşımli Demir Tozları İçerisine Katılan B ve FeB İlavelerinin Sinterleme Davranışları ve Mekanik Özelliklere Etkisi.
- [45] **Ooi C.Y., Hamdi, M. ve Ramesh, S.** (2007). Properties of Hydroxyapatite Produced by Annealing of Bovine Bone, *Ceramics International*, **33**,1171–1177.
- [46] **Zhou, J., Zong, X., Chen, J., Zeng, S. ve Groot, K.D.** (1993). *J. Mat. Sci. Mater. in Med.*, **4**, 83.
- [47] **Bernache-Assollanta D., Ababoua, A., Championa, E. ve Heughebaert, M.** (2003). *Journal of the European Ceramic Society*, **23**,229–241
- [48] **Kingery, W.D., Bowen, H.K. ve Uhlman, D.R.** (1976). *Introduction to Ceramics, Second Edition*, New York.
- [49] **Herliansyah, M.K., Hamdi, M., Ide-Ektessabi, A., Wildan, M.W. ve Torque, J.A.** (2009). *Materials Science and Engineering*, **C29**, 1674-1680.
- [50] **Wang, P.E., Chaki, T.K.** (1993). *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **4**, 150.

ÖZGEÇMİŞ



Ad Soyad: Nilüfer Metin

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara- 12/05/1988

E-Posta: metinnilufer@gmail.com

Lisans: Anadolu Üniversitesi / Malzeme Bilimi ve Mühendisliği (2011)

Mesleki Deneyimler:

Genpower Jeneratör / Stajyer Mühendis (2010)

Medsav Medikal Savunma Ltd. Şti / Stajyer Mühendis (2009)

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/SUNUMLAR

Metin N, Goller G, “The Role of Sintering Temperature on Mechanical Properties and Microstructure of Bovine Hydroxyapatite”, *3rd International Advanced in Applied Physics and Materials Science Congress*, 24-28 Nisan 2013, Antalya.