

**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİYOMİMETİK YÖNTEMLE SENTEZLENMİŞ
HİDROKSİAPATİT İLE GRANÜL GREFT
MALZEMESİNİN ÜRETİMİ**

Fizikçi Sinem BENLİOĞLU

**FBE Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı Üretim Programında
Hazırlanan**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. A. Binnaz HAZAR YORUÇ (YTÜ)

İSTANBUL, 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	vi
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ÖNSÖZ.....	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. DİŞ.....	2
2.1 Dişin Yapısında Bulunan Bölümler.....	2
2.1.1 Mine.....	3
2.1.2 Dentin.....	5
2.1.3 Odontoblast Hücreleri.....	6
2.1.4 Pulpa (Diş Özü).....	7
2.1.5 Sement.....	9
2.1.6 Diş Etinin Yapısı.....	10
3. KEMİKLER.....	11
3.1 Kemiklerin Yapısı ve Çeşitleri.....	12
3.1.1 Anatomik Yapısı.....	12
3.1.1.1 Uzun Kemikler.....	12
3.1.1.2 Kısa Kemikler.....	12
3.1.1.3 Yassı Kemikler.....	13
3.1.2 Fiziksel Yapı.....	14
3.1.2.1 Süngerimsi (Gözenekli) Kemik.....	14
3.1.2.2 Kompakt (Sert) Kemik.....	15
3.2 Kemik Dokusunun Hücreleri.....	16
3.2.1 Osteoprogenitör Hücreler.....	16
3.2.2 Osteoklastlar.....	16
3.2.3 Osteoblastlar.....	16
3.2.4 Osteosit.....	16
3.3 Kemik Oluşumu.....	17
3.3.1 Bağ Dokusu Aracılığıyla Süngerimsi Kemik Oluşumu (İntramembranöz Kemikleşme).....	17
3.3.2 Kıkırdak Dokusu Aracılığıyla Oluşan Sıkı Kemik Oluşumu (Kondral Kemikleşme).....	18
3.3.2.1 Perikondral Kemikleşme.....	18
3.3.2.2 Enkondral Kemikleşme.....	18
3.4 Kemiğin Biyokimyasal Yapısı.....	19

3.5	Kemiğin Mekanik Özellikleri	21
3.6	Kemik Hastalıkları	22
3.6.1	Doğumsal/Hereditör Hastalıklar	22
3.6.1.1	Cücelik	22
3.6.1.2	Cam Kemik Hastalığı (Osteogenesis İmperfekta)	22
3.6.1.3	Mermer Kemik Hastalığı (Osteopetrosis)	23
3.6.2	Metabolik Kemik Hastalıkları	23
3.6.2.1	Kemik Erimesi (Osteoporoz)	23
3.6.2.2	Raşitizm (Osteomalazi)	23
3.6.2.3	Parathormon Fazlalığı (Hiperparatiroidizm)	24
3.6.2.4	Renal Osteodistrofi	24
3.6.2.5	Paget Hastalığı (Osteitis Deformans)	24
3.7	Kemik Kırıkları	25
3.7.1	Kırık Tipleri ve Sınıflandırma	25
3.7.2	Kemik Kırığının İyileşmesi	26
3.7.3	Kırıkları Oluşturan Sebepler ve Kırık Oluşum Mekanizması	26
4.	BİYOMEDİKAL UYGULAMALARDA KULLANILAN MALZEMELER	28
4.1	Metaller	28
4.2	Polimerler	29
4.3	Kompozitler	30
4.4	Seramikler	31
4.4.1	Kalsiyum Fosfat Seramikleri	34
5.	KALSİYUM FOSFATLAR	35
5.1	Biyolojik ve Sentetik Kaynaktan Üretilen Kalsiyum Fosfatlar	35
5.2	Kalsiyum Ortofosfatlar	37
5.2.1	Biyomimetik Kalsiyum Ortofosfatın Kristalizasyonu	41
5.3	Amorf Kalsiyum Fosfatlar (ACP)	43
5.3.1	ACP'nin Yapısı	43
5.3.2	ACP'nin Kullanımı	45
5.3.3	ACP'nin Kemik Sementindeki Yeri	46
5.3.4	ACP'nin Mikroyapısı	47
5.4	Kalsiyum Fosfat Sementleri (CPC)	48
5.5	Hidroksiapatit	50
6.	HİDROKSİAPATİT	51
6.1	Hidroksiapatitin Yapısı	51
6.2	Kemik Dokusundaki Hidroksiapatit	51
6.3	Hidroksiapatitin Biyouyumluluğu	52
6.4	Hidroksiapatitin Kullanım Alanları	53
6.4.1	İmplant Uygulamaları	54
6.4.2	Oftalmolojik Uygulamaları	55
6.4.3	Ortopedide Kullanımı	56
6.4.4	Cerrahide Kullanımı	57
6.4.5	Dental Uygulamalar	58
6.5	Hidroksiapatit Sentezleme Yöntemleri	59
6.5.1	Termal Yöntemler	61

6.5.1.1	Hidrotermal Yöntem (Hydrothermal Method)	61
6.5.1.2	Mikrodalga-Hidrotermal Yöntemi (Microwave-Hdrothermal Method)	61
6.5.1.3	Hidrotermal-Mikroemülsiyon Sentezi (Hydrothermal-Microemulsion Synthesis)	61
6.5.2	Kimyasal Yöntemler	62
6.5.2.1	Elektrokimyasal Sentez (Electrochemical Synthesis)	62
6.5.2.2	Mekanokimyasal Yöntem (Mechanochemical Method)	62
6.5.2.3	Kimyasal Çöktürme Yöntemi (Chemical Precipitation Technique)	62
6.5.2.4	Biyomimetik Sentezleme (Biomimetic Synthesis)	62
6.5.2.5	Sulu Çözeltiden Sentezleme (Synthesize in Aqueous Solution)	63
6.5.2.6	Sol-Jel Yöntemi (Sol-Gel Method)	63
6.5.2.7	Ultrasonik Çöktürme (Ultrasonic Precipitation)	63
6.5.3	Mikro-Emülsiyon Yöntemler	63
6.5.3.1	Emülsiyon Yöntemi (Emulsion Method)	63
6.5.3.2	pH-Şok Dalga Yöntemi (pH-Shock Wave Method)	64
6.5.3.3	Ters Misel Yöntemi (Reverse Microemulsion Method)	64
6.6	Biyomimetik Hidroksiapatit Sentezi	64
6.6.1	Sentetik Vücut Sıvısı (SVS)	67
7.	GREFT MALZEMELER	70
7.1	Greft Malzemelerin Sınıflandırılması	73
7.1.1	Otojen Greftler	73
7.1.2	Allogreftler	74
7.1.3	Ksenogreftler	74
7.1.4	Alloplastlar	75
7.1.5	Diğer Greft Çeşitleri	76
7.2	Biyomimetik Yöntemle Sentezlenmiş Hidroksiapatit ile Greft Malzemesi Üretim Amacı	77
8.	DENEYSEL ÇALIŞMALAR	79
8.1	DeneySEL Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar	79
8.1.1	Kullanılan Malzemeler	79
8.1.2	Kullanılan Cihazlar	80
8.2	DeneySEL Yöntem	82
8.2.1	Sentetik Vücut Sıvısı (SVS) Hazırlanması	82
8.2.2	Başlangıç Çözeltilerin Hazırlanması	83
8.2.3	Hidroksiapatit Tozunun Sentezlenmesi	83
8.2.3.1	Çözeltilerin Hazırlanması ve HA Tozunun Sentezi	83
8.2.3.2	HA Çözeltilisinin Filtrasyonu	85
8.2.3.3	HA Tozunun Kurutulması ve Öğütülmesi	85
8.2.4	Greft Malzemesinin Üretimi	87
8.2.4.1	Greft Tozu Sentezi	87
8.2.4.1.1	Çözeltilerin Hazırlanması	87
8.2.4.1.1.1	Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile Numune Hazırlanması	87
8.2.4.1.1.2	Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi ile Numune Hazırlanması	88
8.2.4.1.2	Çözeltilerin Filtrasyonu	88
8.2.4.1.3	Greft Tozunun Kurutulması ve Öğütülmesi	88

9.	DENEY SONUÇLARI VE DEĞERLENDİRME.....	91
9.1	Yapısal Analiz Sonuçları.....	91
9.1.1	FT-IR Analizi.....	91
9.1.2	XRD Analizi.....	93
9.2	Morfolojik Analiz Sonuçları (SEM ve TEM).....	95
9.2.1	SEM İncelemeleri	95
9.2.2	TEM İncelemeleri	97
9.2.3	Parçacık Özellikleri.....	100
9.2.3.1	Zeta Sizer Analizi	100
9.2.3.2	BET Analizi.....	101
9.3	Greft Malzemesinin Karakterizasyonu	103
9.3.1	Yapısal Analiz Sonuçları.....	103
9.3.1.1	FT-IR Analizi.....	103
9.3.1.1.1	Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin FT-IR Analizi.....	103
9.3.1.1.2	Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin FT-IR Analizi	103
9.3.1.2	XRD Analizi	107
9.3.1.2.1	Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin XRD Analizi	107
9.3.1.2.2	Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin XRD Analizi.....	108
9.3.2	Morfolojik Analiz Sonuçları (SEM ve TEM).....	109
9.3.2.1	SEM İncelemeleri	109
9.3.2.1.1	Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin SEM İncelemeleri	109
9.3.2.1.2	Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin SEM İncelemeleri	110
10.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	112
	KAYNAKLAR	115
	EKLER	124
Ek-1	Teknik Terimler	125
	ÖZGEÇMİŞ	131

SİMGE LİSTESİ

$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
$\mu (\mu\text{m})$	Mikrometre
cm	Santimetre
mm	Milimetre
α	Alfa
β	Beta
mM	Milimolar
λ	Lamda (Dalgaboyu Birimi)
M Ω	Mega Ohm
$\text{\AA}$	Angstrom
Θ	Teta
GPa	Cigapaskal
MPa	Megapaskal
J	Joule
kJ	Kilojoule
g	Gram
HV	Sertlik değeri
W/cmK	Isıl iletkenlik Değeri
ϵ	Dielektrik Sabiti
nm	Nanometre
mAcm $^{-2}$	Akım Yoğunluğu Birimi
kcal	Kilokalori
L	Litre
mg	Miligram
ppm	Parts Per Million
M	Molar
mL	Mililitre
cm $^{-1}$	Dalgaboyu Birimi
kV	Kilovolt

KISALTMA LİSTESİ

ACP	Amorf Kalsiyum Fosfat
Ag	Gümüş
Al	Alüminyum
ATCP	Amorf Trikalsiyum Fosfat
BET	Brumauer Emmet Teller Analizi
BHA	Biyomimetik Hidroksiapatit
BMP	Kemik Morfojenetik Proteini (Bone Morphogenetic Protein)
Ca	Kalsiyum
CaP	Kalsiyum Ortofosfat
CDHA	Kalsiyumu Eksik Hidroksiapatit
CPC	Kalsiyum Fosfat Sementumu
CPP	Kalsiyum Pirofosfat
CTAB	Setil trimetil amonyum bromid
Cu	Bakır
DCP	Dikalsiyum Fosfat
DCPD	Dikalsiyum Fosfat Dihidrat
EBPADMA	Etoksillenmiş Bisfenol Dimetakrilat
EBSS	Earl'un Dengeli Tuz Çözeltisi (Earl's Balanced Salt Solutiron)
FDA	Gıda ve Alkol Yönetimi (Food and Drug Administration)
Fe	Demir
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor)
FTIR	İnfrared Spektrometresi
HA	Hidroksiapatit
HHA	Hayvan Kaynaklı Hidroksiapatit
HBSS	Hank'ın Dengeli Tuz Çözeltisi (Hank's Balanced Salt Solution)
HDPE	Yüksek Yoğunluklu Polietilen (High Density Polyethylene)
HEMA	Hidroksietil Metakrilat
Hf	Hafniyum
ICP-AES	İndüktif Eşleşmiş Plazma Spektrometresi-Atomik Emisyon Spektrometresi
İHA	İnsan Kaynaklı Hidroksiapatit
MCPM	Monokalsiyum fosfat Monohidrat
MEP	Metakriloksietilfitalat
Mg	Magnezyum
Nb	Niyobyum
NHA	Nanokristal Hidroksiapatit
Ni	Nikel
NP-5	Poli(Oksietilen)5Nonil Fenil Eter
NP-9	Poli(Oksietilen) 9Nonil Fenol Eter
OCP	Oktakalsiyum Fosfat
OPLA	Oriented Poly Lactide
P	Fosfor
PDGF	Platelet-Türevli Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor)
PEEK	Polietereterketon
PMMA	Polimetilmetakrilat
PVC	Polivinil Klorür
Re	Renyum

SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
SRS	Skeletal Repair System
SVS	Sentetik Vücut Sıvısı
Ta	Tantal
TCP	Trikalsiyum fosfat
TEGDMA	Trietilen Glikol Dimetakrilat
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
THA	Ticari Hidroksiapatit
TetCP	Tetrakalsiyum fosfat
TGF	Transforming Growth Factor
Ti	Titanyum
TTCP	Tetrakalsiyum Fosfat
V	Vanadyum
XRD	X-Işını Difraksiyonu
Zr	Zirkonyum

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Dişin yapısı.....	2
Şekil 2.2	a) Süt dişindeki mine yapısının SEM görüntüsü (10 µm) b) Paralel dentin tübüllerinin SEM görüntüsü (10 µm)	3
Şekil 2.3	Mine yapısı: a) Dişin boyuna kesit görüntüsü, b) Minenin çubuk (rod) yapısı	4
Şekil 2.4	Mine yapısının şematik gösterimi	5
Şekil 2.5	Mine ve dentin yapısı: a) Mine yapısı, b) Dentin yapısı	5
Şekil 2.6	Dentin dokusunun SEM görüntüsü	6
Şekil 2.7	Pulpa bölümleri	8
Şekil 2.8	Pulpa, dentin ve odontoblast hücrelerinin yapısı.....	9
Şekil 2.9	Gözenekli sement tabakasının TEM görüntüsü	10
Şekil 3.1	İnsan vücudunda bulunan kemikler	11
Şekil 3.2	Uzun kemiğin yapısı	12
Şekil 3.3	El kemiğinin yapısı	13
Şekil 3.4	Kafatası kemiği yapısı	13
Şekil 3.5	Uzun kemik yapısında yer alan süngerimsi kemik dokusu.....	14
Şekil 3.6	Kompakt (sert) kemik yapısı	15
Şekil 3.7	Süngerimsi kemik oluşumu.....	17
Şekil 3.8	Endokondral kemik oluşum aşamaları.....	19
Şekil 3.9	İnsan kemiğinin hiyerarşik yapısı.....	20
Şekil 3.10	Normal anatomi ve raşitizm sonucu oluşan anatomik şekil.....	24
Şekil 3.11	Kırık oluşum mekanizması	27
Şekil 4.1	Metal implant yerleştirilmiş bir diş yapısı	28
Şekil 4.2	Çeşitli polimerlere ait kimyasal yapı	29
Şekil 4.3	Cam seramik yapısının SEM görüntüsü	32
Şekil 5.1	a) Biyolojik apatitin kristal yapısı, b) Mine, dentin ve kemiğin XRD spektrumları, c) Mine, dentin ve kemiğin infrared spektrumları	36
Şekil 5.2	Ticari olarak kullanılan kalsiyum ortofosfat sementleri	38
Şekil 5.3	Kalsiyum ortofosfatların yapısı: a), b) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, c) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, d) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, e) CaHPO_4 , f) $(\text{CaHPO}_4)_2$, g) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, h) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, i) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	39
Şekil 5.4	a) Posner'in küme yapısı, b) Apatit yapısı	44
Şekil 5.5	ACP parçacığının bir modeli (Posner'in kümesi)	45
Şekil 5.6	ACP'ye ait TEM görüntüsü	47
Şekil 5.7	Çeşitli kalsiyum fosfat tozlarının (ACP, α -TCP, TTCP ve MCMP)	

	SEM görüntüleri	47
Şekil 5.8	a) Amorf kalsiyum karbonatın, b) Kalsiyum fosfatın TEM görüntüsü	48
Şekil 5.9	Kalsiyum fosfat sementinin (CPC) mikroyapısı	49
Şekil 6.1	HA'nın kristal yapısı.....	51
Şekil 6.2	a) HA, b) Kemik dokusunun SEM görüntüleri	52
Şekil 6.3	HA kaplamalı titanyum implantı	54
Şekil 6.4	Hidroksiapatitin oküler implant uygulaması	55
Şekil 6.5	Hidroksiapatitin oküler protez uygulaması	56
Şekil 6.6	Orta kulak implantına ait bir uygulama	56
Şekil 6.7	Biyomimetik HA'ya ait TEM görüntüsü	65
Şekil 6.8	Biyomimetik HA'ya ait SEM görüntüsü	66
Şekil 7.1	HA seramik greftin SEM görüntüsü	70
Şekil 7.2	Ticari HA esaslı greft malzemesi	72
Şekil 7.3	İnsan kemiğinden üretilmiş allogreft örneği	74
Şekil 7.4	Sıgır kemiği kaynaklı ksenogreft örneği	75
Şekil 7.5	Alloplast granül örnekleri	76
Şekil 8.1	a) Ultra saf su cihazı, b) Hassas terazi, c) pH metre	81
Şekil 8.2	a) Isıtıcı su banyosu, b) Manyetik karıştırıcı, c) İnkübatör, d) Etüv	81
Şekil 8.3	a) Ultrasonik homojenizatör, b) Ultrasonik su banyosu, c) Soğutmalı santrifüj, d) Vakumlu filtrasyon sistemi	82
Şekil 8.4	(NH ₄) ₂ HPO ₄ çözeltisinin [Ca(NO ₃) ₂ .4H ₂ O + amonyak] çözeltisi içerisine kontrollü olarak eklenmesi	84
Şekil 8.5	Vakumlu filtrasyon düzeneği	85
Şekil 8.6	Biyomimetik hidroksiapatit sentezi akış şeması	86
Şekil 8.7	Yağ fazının çözeltilerden ayrılması	88
Şekil 8.8	Başlangıç çözeltilerine PVA ilavesi ile greft tozu sentezi akış şeması	89
Şekil 8.9	Biyomimetik HA tozuna PVA ilavesi ile greft tozu sentezi akış şeması	90
Şekil 9.1	İnsan kaynaklı (İHA), hayvan kaynaklı (HHA), ticari (THA) ve Biyomimetik (BHA) HA tozlarının FT-IR analizleri	92
Şekil 9.2	Hayvan kaynaklı (HHA), ticari (THA) ve biyomimetik (BHA) HA tozlarının XRD spektrumları.....	93
Şekil 9.3	1200°C'de ısıtılmış biyomimetik HA tozuna ait XRD spektrumu.....	94
Şekil 9.4	a) Kimyasal yöntemle (Tian vd., 2002), b) SVS içinde (Thamaraiselvi vd., 2006) sentezlenmiş HA tozuna ait XRD spektrumları	95
Şekil 9.5	Hayvan Kaynaklı HA (HHA) greft malzemesinin SEM görüntüsü	96

Şekil 9.6	HA tozlarının SEM görüntüleri: a) THA: x30.000, b) BHA: x50.000, c) HA: x150.000	96
Şekil 9.7	SVS içinde sentezlenmiş HA tozlarının SEM görüntüleri: a) (Taş, 2000), b) (Çalıklı vd., 2008).....	97
Şekil 9.8	900°C’de ısıtılmış HA tozlarının SEM görüntüleri: a) THA, b) BHA	97
Şekil 9.9	Biyomimetik HA tozlarının TEM görüntüleri: a) 50nm, b) 100nm	98
Şekil 9.10	Farklı sıcaklıklarda sentezlenmiş HA tozlarının TEM görüntüleri: a) 15°C, b) 50°C, c) 70°C, d) 99°C	98
Şekil 9.11	HA tozlarının TEM görüntüleri: a) Kimyasal yöntemle sentezlenmiş HA (Mobasherpour vd., 2007), b) Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA (Wang vd., 2002), c) Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA (Mevcut çalışma)	99
Şekil 9.12	Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozunun zeta sizer analizi ile elde edilmiş parçacık boyut dağılım grafiği	100
Şekil 9.13	HA tozuna ait parçacık boyut dağılımı.....	101
Şekil 9.14	Saf PVA, (başlangıç çözeltileri + PVA + Yağ) ve (başlangıç çözeltileri + PVA) sistemlerine ait yakma öncesi ve sonrası elde edilmiş HA greft numunelerinin FT-IR Analizleri: a) Saf PVA, b)Yakma öncesi (yağ ilaveli), c)Yakma sonrası (yağ ilavesiz), d)Yakma öncesi (yağ ilavesiz), e) Yakma sonrası (yağ ilavesiz).....	104
Şekil 9.15	(Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi + Yağ) sistemine ait yakma öncesi ve sonrası elde edilmiş HA greft numunelerinin FT-IR Analizleri: a)%5 PVA (yakma öncesi), b) %5 PVA (yakma sonrası), c)%10 PVA (yakma öncesi), d) %10 PVA (yakma sonrası), e) %20 PVA (yakma öncesi), f) %20 PVA (yakma sonrası)	105
Şekil 9.16	(Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi) sistemine ait yakma öncesi ve sonrası elde edilmiş HA greft numunelerinin FT-IR Analizleri: a)%20 PVA (yakma sonrası), b) %20 PVA (yakma öncesi), c) %10 PVA (yakma sonrası), d) %10 PVA (yakma öncesi),	

	e) %5 PVA (yakma sonrası),	
	f) %5 PVA (yakma öncesi)	106
Şekil 9.17	a) Başlangıç çözeltileri + PVA + Yağ,	
	b) Başlangıç çözeltileri + PVA sistemleri ile elde edilmiş	
	HA greft numunelerinin XRD spektrumları.....	107
Şekil 9.18	(Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi + Yağ) sistemi ile elde	
	edilmiş HA greft numunelerinin XRD spektrumları:	
	a) %5 PVA,	
	b) %10 PVA,	
	c) %20 PVA.....	108
Şekil 9.19	(Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi) sistemi ile elde edilmiş	
	HA greft numunelerinin XRD spektrumları:	
	a) %5 PVA,	
	b) %10 PVA,	
	c) %20 PVA.....	109
Şekil 9.20	(Başlangıç çözeltileri + PVA) sistemi ile elde edilmiş	
	HA greft numunelerinin SEM görüntüleri:	
	a) Yağ ilaveli,	
	b) Yağ ilavesiz.....	110
Şekil 9.21	(Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi) sistemi ile elde edilmiş	
	HA greft numunelerinin SEM görüntüleri:	
	a) %5 PVA (yağ ilaveli),	
	b) %10 PVA (yağ ilaveli),	
	c) % 20 PVA (yağ ilaveli),	
	d) %5 PVA (yağ ilavesiz),	
	e) %10 PVA (yağ ilavesiz),	
	f) % 20 PVA (yağ ilavesiz)	111

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 3.1	Çeşitli yaş gruplarına göre kortikal kemiğin mekanik özellikleri	21
Çizelge 3.2	Kortikal ve sert kemiklerin mekanik özellikleri.....	22
Çizelge 4.1	Biyomalzeme olarak kullanılan polimerler ve uygulamaları	29
Çizelge 4.2	Biyorganik ve inorganik malzemelerin sahip olduğu özellikler.....	31
Çizelge 5.1	Farklı biyolojik birim ve ortamlarda oluşan kalsiyum fosfat yapıları	36
Çizelge 5.2	Kalsiyum ortofosfatların kimyasal formülleri ve Ca/P oranları	38
Çizelge 5.3	Kalsiyum ortofosfat sementlerinin bazı avantajları ve dezavantajları.....	40
Çizelge 5.4	Kalsifiye olmuş yetişkin insan dokularının kimyasal bileşenleri, kristalografik ve mekanik özellikleri	42
Çizelge 5.5	Biyomalzemelerde amorf kalsiyum fosfatın cinsi ve uygulamaları... ..	46
Çizelge 6.1	HA'nın fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri	53
Çizelge 6.2	HA sentezleme yöntemleri	60
Çizelge 6.3	İnsan plazması ve sentetik plazma çözeltilerinin iyon konsantrasyonları... ..	68
Çizelge 6.4	Çeşitli biyolojik sıvılar içinde bulunan inorganik bileşenlerin konsantrasyonları	69
Çizelge 8.1	SVS çözeltisinde bulunan bileşenler, saflık dereceleri ve miktarları.....	80
Çizelge 9.1	HA tozunun fonksiyonel gruplarına ait literatürden derlenmiş dalga boyu değerleri.....	92
Çizelge 9.2	HA tozunun karakteristik 2 θ (°) değerleri.....	95
Çizelge 9.3	Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozlarının BET analiz sonuçları	101
Çizelge 9.4	Farklı sıcaklıklarda ısıtılma işlemi uygulanmış HA tozlarının yüzey alanı değerleri	102

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmama ait tüm aşamalarda bana yol gösteren, yönlendirici önerileri ile katkıda bulunan, her türlü yardım ve desteği büyük bir içtenlikle göstermiş olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. A. Binnaz HAZAR YORUÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Derin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tecrübeleriyle ve yol göstericiliğiyle çalışmalarına ışık tutan Sayın Prof. Dr. Ahmet Koyun'a şükranlarımı sunarım.

Fikir ve önerilerini içtenlikle benimle paylaşan Sayın Doç. Dr. Deniz UZUNSOY'a teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım esnasında bilgi ve desteğini esirgemeyen, her türlü zorlukta olumlu düşünmeme yardımcı olan çalışma arkadaşım Kimyager Aysu KARAKAŞ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Yük. Kimya Mühendisi Yeliz İPEK'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışan tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman olduğu gibi yüksek lisans tez çalışmam sırasında da kayıtsız şartsız desteği ile beni yönlendiren, umutsuz kaldığımda bile beni cesaretlendiren ve bana olan inancını her zaman hissettiren sevgili eşim Emre BENLİOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Her konuda, her anımda olduğu gibi yüksek lisans çalışma sürecinde de beni yalnız bırakmayan ve destekleri ile güçlendiren, sahip olmaktan onur duyduğum sevgili ağabeyim Ömür GÖKCEN'e, sevgili babam Ergün GÖKCEN'e ve bana her zaman inanan, hiçbir zaman sevgi ve şefkatini esirgemeyen, hayata dair kendisinden her zaman bir şeyler öğreneceğim sevgili annem Nurten GÖKCEN'e sonsuz teşekkürler.

“Biyomimetik Yöntemle Sentezlenmiş Hidroksiapatit ile Granül Graft Malzemesi Üretimi” isimli yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı olanakları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

ÖZET

Kemiği oluşturan inorganik fazın; hidroksiapatit (HA) olarak adlandırılan bir çeşit kalsiyum fosfat apatiti olduğu bilinmektedir. HA $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$; yüksek biyouyumluluğu ve kemiğin mineral yapısına benzerliği nedeniyle ortopedi ve diş hekimliği alanlarında yaygın bir kullanım alanına sahiptir.

Bu çalışmada, sert doku uygulamalarında yaygın olarak tercih edilen HA seramiği, kalsiyum ve fosfor içeren başlangıç maddeleri kullanılarak, fizyolojik koşullarda (37°C, pH:7.4) sentetik vücut sıvısı (SVS) içinde üretilmiştir. Sentezlenmiş biyomimetik HA tozlarının TEM görüntüleri yaklaşık olarak 2-5nm çapında ve 20-50nm uzunluk aralığında değişen, çubuksu yapıya sahip ve kemikteki HA yapısına benzerlik gösteren saf HA yapısına sahip olduğu belirlenmiştir. SVS içinde sentezlenmiş HA tozlarının boyut dağılım grafiği (zeta sizer) HA tanecik boyutlarının 40-400nm aralığında değiştiğini göstermiştir.

Çalışmalar sonucunda, numunelerin FT-IR ve X ışını difraksiyon cihazları (XRD) ile kimyasal yapıları, Zeta Sizer cihazı kullanılarak tane boyutları, BET analizi ile de yüzey alanları belirlenmiştir. Ayrıca, sentezlenen tozların morfolojileri TEM ve SEM görüntüleri ile incelenmiştir.

SVS içinde çöktürülerek sentezlenmiş biyomimetik HA seramik tozundan klinik uygulamalara uygun çeşitli greft malzemesi üretimleri denenmiştir. Greft malzemesi üretimine ait denemelerde başlangıç çözeltilerine PVA ilavesi ve biyomimetik HA tozuna PVA ilavesi olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemlerin her ikisinde de yağ ilavesinin numunelerin boyut ve morfolojik yapı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Nanoboyuta sahip saf HA fazı içeren biyomimetik HA numuneleri elde edilerek, bu numunelerin granül greft malzemesi üretiminde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, biyomimetik, sentetik vücut sıvısı, granül, greft.

ABSTRACT

Hydroxyapatite is a kind of calcium phosphate apatite which composes to bone as an inorganic phase. Due to its high biocompatibility and similarity to bone mineral structure, HA $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$; has a wide usage in orthopedics and dental fields.

In this study, HA ceramics which are preferred for hard tissue applications have been synthesized into synthetic body fluid (SBF) under physiological conditions (37°C, pH: 7.4) using pre-cursors included calcium and phosphorus. According to TEM images synthesized HA powders by biomimetic method are in 2-5nm diameter, 20-50nm length, needle shaped and has a pure HA structure as bone. Dimension scatter chart showed that HA powders synthesized in this study are in range of 40-400nm.

These materials' chemical structures, particle size and surface area have been determined by FT-IR -XRD, Zeta Sizer and BET respectively. Furthermore, synthesized powders have been examined by SEM and TEM images to determine their morphological structures.

For the clinical applications, various graft materials have been experimented from HA synthesized into SVS. In these experiments of graft materials two parts have been followed such as firstly, adding PVA to the initial materials during precipitation of biomimetic HA powders and secondly adding PVA to the biomimetic HA powders done. In both methods, the influence of adding oil to the samples has been examined. Nano-dimensional pure HA samples have been achieved and it is thought that those samples will be able to use to produce granule graft materials.

Keywords: Hydroxyapatite, biomimetic, synthetic body fluid, granule, graft.

1. GİRİŞ

Kemik; kolajen ana faz içerisinde HA kristalleriyle desteklenmiş kompozit bir yapı olup, kemikteki bu mineral yapı, temel olarak hidroksiapatitin (HA) kristal yapısına benzeyen bir çeşit kalsiyum fosfat apatitidir (İpekoğlu vd., 2004).

Hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, vücuttaki biyouyumluluğu ve kemikteki mineral yapısına benzerliği ile ortopedi ve diş hekimliği alanlarında yaygın bir kullanıma sahiptir. Klinik uygulamalarda, yapay kemik implantlarında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımı ile metalik biyomalzemelerin kaplanmasında kullanılmaktadır (Pasinli, 2004).

Vücut ile uyumlu biyomalzeme üretmek için laboratuvar ortamında biyolojik koşulları taklit eden (biyomimetik) yöntemlerin kullanımı son yıllarda ilgi odağı olmuştur. Böylece biyomimetik koşullarda üretilmiş kalsiyum fosfat biyomalzemelerinin, biyolojik koşulların kısmen de olsa oluşturulduğu ortamda üretildiği için hücreler tarafından kolaylıkla kabul edilebileceği düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sentetik kemik greftlerinin kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Kemik greftleri yapısal dayanıklılığı ve bağlantıyı sağlamanın yanında kırılmış kemiklerin yeniden oluşumu ve iyileşmesinde de rol almaktadır. Klinik denemelerinden elde edilen veriler malzemelerin geliştirilmesinde sürekli olarak kullanıldığından, kemik onarımı ve yeni rejenerasyonunda yaygın kullanım alanı bulan greft malzemeler de klinik çalışmalar için büyük önem teşkil etmektedir.

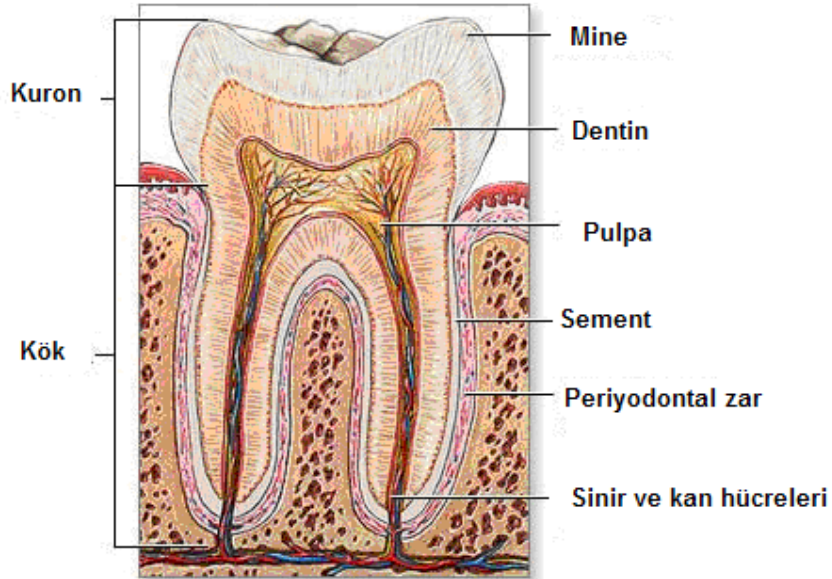
Bu tez çalışmasında öncelikle biyomimetik koşullarla ($pH = 7.4$, $37^\circ C$) sentetik vücut sıvısı (SVS) içinde hidroksiapatit üretimi gerçekleştirilmiş, daha sonra biyomimetik hidroksiapatitin granülleştirilme çalışmaları yapılarak HA esaslı greft malzemeleri üretimine yönelik yol haritası belirlenmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde, biyomimetik yöntemle hidroksiapatit ile jelatin nanokompozitinin üretildiği (Chang vd., 2003), PVA (polivinil alkol) ile makro ve mikro gözenekli kalsiyum fosfat seramiklerinin elde edildiği (Taş, 2004), hidroksiapatit mikrokürelerinin yağ-su emülsiyonu sistemi kullanılarak üretildiği (Pradeesh vd., 2005), jelatin ve hidroksiapatit kompozitinin su-yağ emülsiyonu ile oluşturulduğu (Teng vd., 2007), ayrıca hidroksiapatit kristallerinin PVA matrisi içinde incelendiği (Mollazadeh vd., 2007) görülmektedir. Fakat granül greft malzemesi üretmek için biyomimetik hidroksiapatit tozu ile PVA çözeltisi kullanılmamış olup, tez çalışması kapsamında granül greft malzemesi üretimi için bu sisteme ait ön çalışmalar yapılmış ve veriler değerlendirilerek geleceğe yönelik çalışmaların rotası belirlenmiştir.

2. Diş

Diş, ağız boşluğu içinde bir ucları üst ve alt çene kemiklerinin alveol çıkıntıları içine gömülü, diğer uçları ise serbest olan, küçük kemik görünüm ve sertliğindeki oluşumların her biri olup, çiğneme ve sesin söze dönüşmesi fonksiyonuna yardımcı olur. Dişler, sindirim sisteminin başlangıcı olan ağızda bulunan, ana işlevi besinlerin mekanik sindirimini sağlamak olan organlardır. Mekanik sindirimin yanısıra fonasyon ve estetik işlevleri de mevcuttur. Hayvanlarda bu görevlerine ek olarak saldırı, bir nesneyi taşıma ve savunmaya yardımcı olma gibi birçok hayati görevleri de vardır [1].

2.1 Dişin Yapısında Bulunan Bölümler

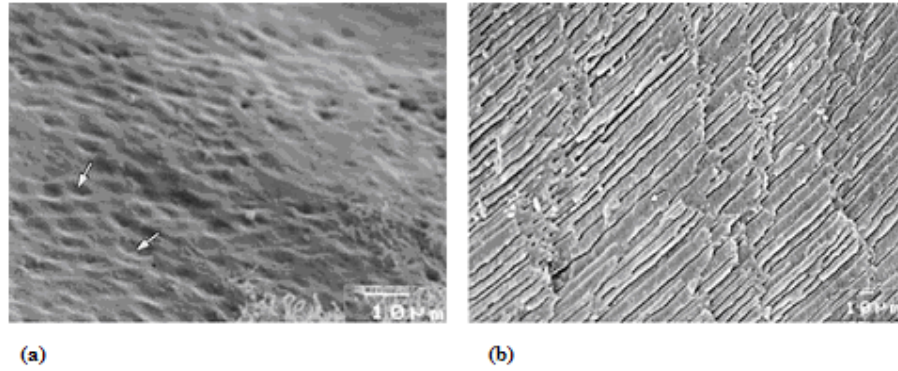
Diş, kök boynu denilen kısımla birbirinden ayrılan iki bölümden oluşur: 1) Ağız boşluğunda yer alan taç kısmı (kuron); 2) çene kemiklerinin diş çukurları içinde gömülü diş kökü. Dişin ağız boşluğunda yer alan taç kısmında sırası ile mine, dentin ve pulpa (diş özü) dokuları yer almaktadır. Diş gövdelerinin ortasında diş boşluğu denilen bir boşluk vardır. Bu boşluk yumuşak bir yapı olan pulpa ile dolmuştur. Yapı bakımından diş; ortasındaki pulpa ile, çenedeki taş gibi bir yapıya sahip olan katı fildişi tabakasından meydana gelmektedir [2]. Dişi oluşturan mine, dentin, sement dişin sert tabakaları iken pulpa dişin yumuşak olan tek tabakasıdır [1]. Şekil 2.1’de dişin yapısını oluşturan bölümler gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Dişin yapısı [3].

2.1.1 Mine

Mine dokusu, kökenini ektoderm adı verilen bir embriyolojik tabakadan alan ameloblast hücreleri tarafından oluşturulur. Çok fazla mineral tuzu içermesi ve kristallerinin düzenleniş şekli dolayısı ile mine vücutta bulunan en sert dokudur. Mine; %95-98 inorganik, %1 organik bileşenlerden ve %1-4 sudan oluşmuştur. İnorganik maddeler apatit kristalleri şeklinde olup, apatit kristalleri, kimyasal olarak kalsiyum karbonat ve kalsiyum hidroksitten oluşmaktadır. Minede bulunan $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'in OH^- iyonları F^- iyonları ile yer değiştirerek flor apatiti meydana getirir. İnorganik yapının %90'ını hidroksiapatit bileşiği $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ oluşturur. Minenin minor inorganik bileşenleri arasında inorganik yapının en büyük kısmını oluşturan hidroksiapatitin yanında; kalsiyum fosfat, Na^+ ve Mg^{2+} bileşenleri de yer almaktadır [4]. Şekil 2.2'de mine ve dentin yapısının SEM görüntüleri yer almaktadır.

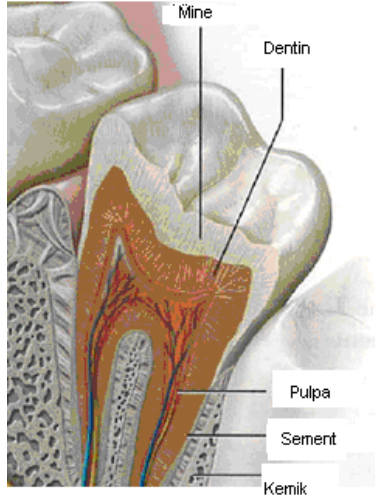


Şekil 2.2 a) Süt dişindeki mine yapısının SEM görüntüsü (10μm) b) Paralel dentin tübüllerinin SEM görüntüsü (10μm) (Souza vd., 2009).

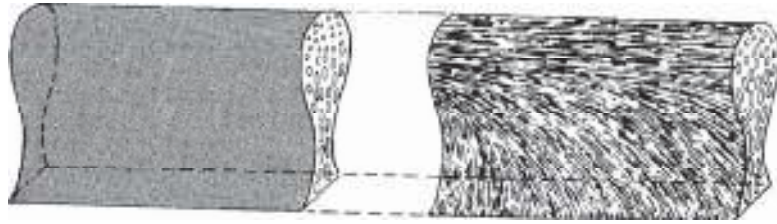
Süt dişlerinin normal mine yapısı, yapısal oyuklar içermekte olup, prizmatik yapıya sahiptir (Şekil 2.2a). Şekildeki oklar mine prizma yapısını göstermektedir. Kırık dentin yüzeyi çok sayıda paralel dental tübülleri içermektedir (Şekil 2.2b). Mine, birbirlerine paralel olarak uzanan milyonlarca mikroskobik mine çubuklarından (enamel rods) oluşmakta olup, bu çubuklar bir alt katmanında bulunan dentini korumaktadırlar. Mine çubuklarının veya diğer adıyla mine prizmalarının genişliği 4μm, yüksekliği 8μm olup bünyesinde sıkıca istiflenmiş hidroksiapatit kristalleri bulundurmaktadır. Mine, dentinin aksine kolajen içermez. Bununla birlikte amelojenin ve enamelin adında kendine has iki özel protein içerir [5].

Mine katmanının oluşumuna "**amelogenesis**" olarak adlandırılır (Karaul, 2008). Minenin matris proteinleri olan amelojenin ve enamelin ameloblast hücreleri tarafından salgılanır. Ameloblast üzerindeki protein jel, kalsiyum ve fosfat iyonları bakımından çok zengin olduğundan, üzerinde kalsiyum hidroksiapatit birikimine elverişlidir. Ameloblastların protein salgılamayı durdurduklarında, proteinler çözünür ve apatit kristalleri gelişir. Sonuçta

ameloblastlar, apatit kristallerini minece zengin sınır tabakalarına sahip prizmalar içinde yığarak çekilir. Diş oluşumu tamamlandığında, mine yapıcı hücreler kaybolur ve bu hücrelerin yeniden onarılması mümkün değildir (Karaul, 2008).



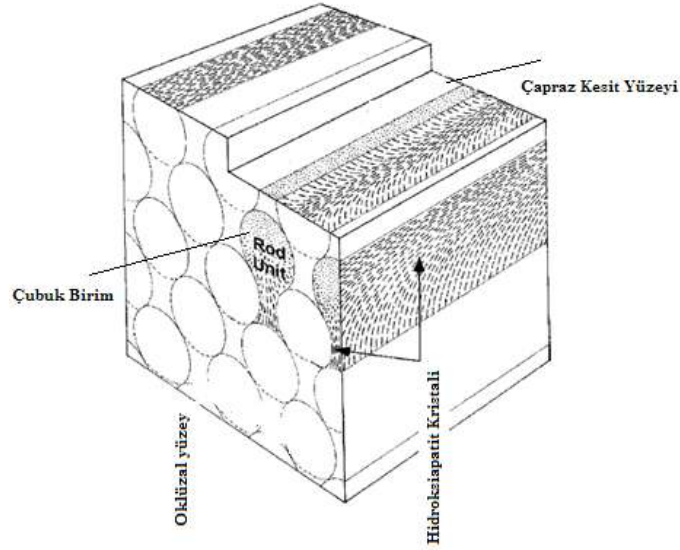
(a)



(b)

Şekil 2.3 Mine yapısı: a) Dişin boyuna kesit görüntüsü, b) Minenin çubuk (rod) yapısı (Xie vd., 2009).

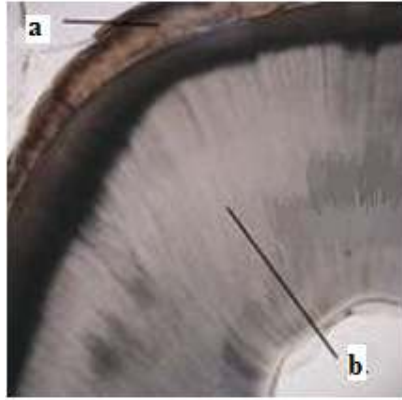
Nanoyapılı bir biyomkompozit olan mine yapısı Şekil 2.3(a) ve(b)'de verilmiştir (Xie vd., 2009). Minenin ayrıntılı mikroyapısı şekil 2.4'te gösterilmektedir. Mine yapısı, 1mm kalınlığa sahip protein kılıfları ile kaplı 5mm çapındaki hidroksiapatit çubukları içermektedir. Bu çubuklar, dentinden dıştaki mine yüzeyine uzanan dentin-mine birleşimine dik yönde paralel olarak dizilmişlerdir (şekil 2.4). Çubuklar içinde doğrusal apatit kristalleri yer almaktadır. Çubuğun orta bölümünde bulunan kristal tabakalar, çubuk eksenine paralel olarak uzanır. Kenar bölümde yer alan tabakalar ise yaklaşık 15° ile 45° arasında bir açıyla uzunlamasına yer alırlar (He ve Swain, 2009).



Şekil 2.4 Mine yapısının şematik gösterimi (He ve Swain, 2009).

2.1.2 Dentin

Diş dokusunun büyük bir kısmını kaplayan dentin, sarımsı beyaz renkte, ışığı yarı geçiren özelliğe sahiptir. Şekil 2.5'te dentin ve mine yapısı birlikte gösterilmektedir.



Şekil 2.5 Mine ve dentin yapısı: a) Mine yapısı, b) Dentin yapısı [4].

Dentin, gelişme ve kimyasal yapı bakımından kemiği andırmakla birlikte kompakt kemikten daha sert bir yapıdır. Sert ve kırılğan olan minenin aksine hafif deformasyonlara direnç gösterebilir ve çok elastiktir [4]. Canlı bir yapı olan dentinin % 70'i mineral tuzları, % 20'si organik madde ve %10'u sudan oluşur. Dentin çok sayıda kanalcık içerir. Bu kanalcıkların içi, diş özü sınırındaki dentin yapıcı hücrelerin uzantıları olan iplikçiklerle doludur. Dentin yapan hücrelere **odontoblast** denir. Dentin oluşumu “**dentinogenesis**” adını alır (Karaul, 2008).

Dentin mineye göre daha poröz bir yapıdadır. Ayrıca dentin mineye göre daha fazla organik madde içerir; flor (F^-) ve magnezyum (Mg^{+2}) içeriği de daha fazladır. Literatürde dentindeki apatit kristalleri boyutlarının 50- 60nm uzunluğuna ve 3.5nm kalınlığına kadar çıkabildiği belirtilmektedir (Jones, 2001). Ayrıca hidroksiapatit kristalleri minede düzenli, dentinde ise organik matris içerisinde rastgele dağılmıştır. Bununla birlikte minedeki kristallere oranla daha küçük olup daha az kalsiyum ve karbonat içerirler. Buna bağlı olarak dentinin mineralizasyonu mineden az, sement ve kemikten daha fazladır. Ayrıca dentin dokusu her zaman nemlidir. Bunun nedeni ise tübüller içerisindeki sıvının yaklaşık 25-30mm/Hg basıncı (30-40cm su basıncı) ile pulpadan dış yüzeye doğru itilmesidir (Dayangaç, 2000).

2.1.3 Odontoblast Hücreleri

Dentin yapan hücelere “**odontoblast**” denir. Dentin kanalcıklarının milimetre karede sayıları 10.000’e yaklaşır [5]. Dentin tübülleri 4-5 μ m çapında ve 5mm’yi aşabilen uzunlukta olabilirler. Tübüllerin dizilişi dentine has bir özellik olup, dişin bu kısmının geçirgenliğini göstermektedir (Jones, 2001). Odontoblast hücreleri pulpa dokusunun dentine komşu yüzeyinde yer almış tek yönlü fonksiyon gösterebilen unipolar hücrelerdir. Unipolar hücrelerin SEM fotoğrafları şekil 2.6’da yer almaktadır.



Şekil 2.6 Dentin dokusunun SEM görüntüsü [4].

Şekildeki delikler, dentin tübüllerini, yeşil kısımlar ise odontoblast hücrelerinin sitoplazmik uzantılarını göstermektedir. Odontoblastlar ileri derecede farklılaşmış özel bağ dokusu hücreleridir. Kırk pulpasında uzun silindirik biçimde olup, kök pulpasının orta bölümünde

kübik şekil almaya başlarlar. Tepeye yakın gözeneklerin (apical foramen) etrafında ise ince ve yassı bir görünüm alırlar. Kuron pulpasındaki silindirik odontoblastlar düzenli kanallar taşıyan dentin dokusu yaparlar. Apikal bölgeye yakın yerde bulunan ve şekil itibarıyla fibroblastları andıran odontoblastlar ise iyi hücresel farklılaşma göstermediklerinden dolayı bu hücrelerin yaptığı dentin dokusu az sayıda kanal taşır. Yeni araştırmalar apikal bölgede yapılan sert dokunun dentinden çok sement-dentin karışımı bir sert dokuya benzediğini göstermektedir. Odontoblast hücrelerinin sahip oldukları üstün yapısal özellikleri kolajen sentezinde, bu hücrelerin aktif olduğunu ortaya çıkarmaktadır [4].

Kökte birim alana düşen dentin kanalı sayısı kuron pulpasındakinden az olduğu için kök pulpasında yer alan odontoblastlar, kuronda olduğu gibi sıkı bir şekilde yerleşmektedirler. Komşu odontoblastlar arasında çok özel hücre bağlantısı olması nedeniyle, yanlara doğru daha rahat bir şekilde yerleşmektedirler. Bu hücre zarındaki farklılaşmaya (desmoz) benzer bağlantılar, preentin sınırında yer alan odontoblastları mekanik olarak birbirine bağlayan bağlantı plakları oluştururlar. Odontoblastlar arasındaki boşlukta bulunan bağlantılar nedeniyle elektriksel bir uyarı, hücreler arasında rahatlıkla yayılabilir. Ancak bu hücresel bağlantı sistemleri odontoblastlar arasından sıvı plazma proteinlerin, kapilerin ve sinir tellerinin geçmesine engel olmaz. Odontoblast hücrelerinin canlı hücre maddesi uzantıları dentin kanalları içinde uzanırlar. Hücre, bu uzantısı üzerinden dentin dokusu ile iyon ve bazı diğer maddelerin alışverişini yürütür [4].

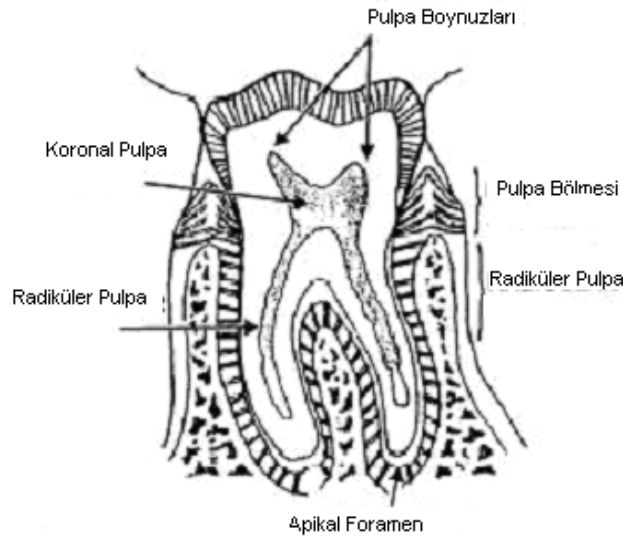
Odontoblast hücre tabakasının dentine komşu yüzeyinde yer alan odontoblastlara **“aktif odontoblastlar”** adı verilir. Bunlar hücre organelleri ve granüler tipteki endoplazmik retikulumca zengindirler. Bu hücreler, kolajen sentezi ve dentinoid doku yapımında aktiftir. Odontoblast hücre tabakasının pulpaya komşu olan ilk sırasında yer alan odontoblastlar ise **“inaktif odontoblastlar”**dır. Bunlar hücre organelleri ve endoplazmik retikulumca fakirdirler. Fonksiyonlarının ne olduğu halen kesin olarak bilinmemekle birlikte bazı araştırmacılar aktif odontoblastların zarar görmesi durumunda inaktif odontoblastların dentin yapımı görevini üstlendiğini ileri sürmektedirler [4].

2.1.4 Pulpa (Diş Özü)

Dişözü dişin orta kısmında bulunan yumuşak dokuya verilen isimdir. Diş kökünün ucuna kadar devam eder. Bu kısımda kan damarları yer aldığından, bu damarlar sayesinde diş enfeksiyondan korunur ve daima aktif halde kalır. Aynı zamanda pulpada bulunan aşırı duyarlı sinir hücreleri sayesinde sıcak, soğuk ve basınç gibi duyular hissedilir. **“Pulpa”** adı da

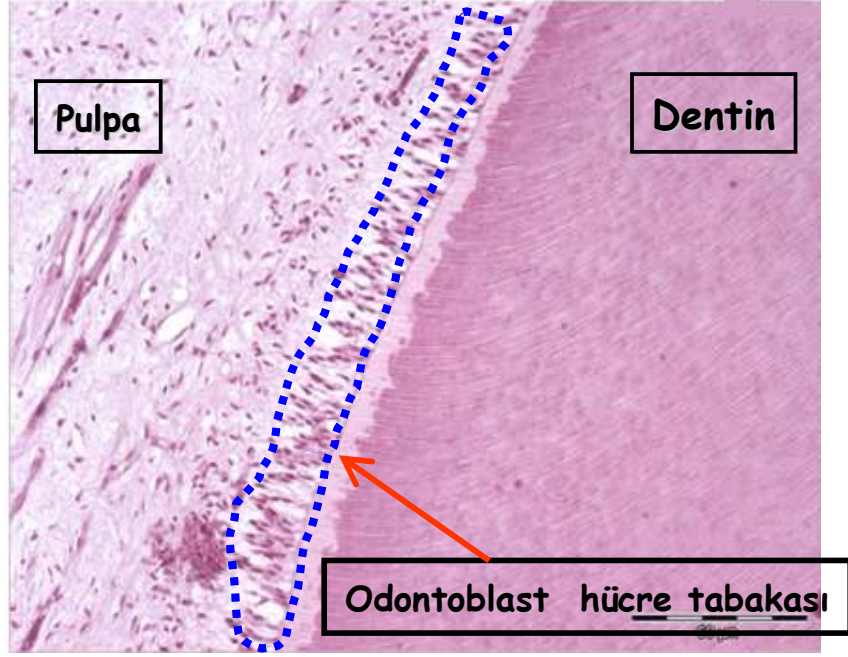
verilen diş özü, dentin tarafından oluşturulan bir odacık içinde yerleşen kılcal atardamarlar, toplardamarlar, duyu sinirleri ve bütün bu yapıları koruyan bir destek dokusundan oluşur. Diş özünün dış çevresi dentin yapıcı hücrelerle (odontoblast) kuşatılmıştır. Bu hücreler, çürük ve diğer zararlı etkenlere karşı dişi koruyan muhafızlara benzer. Herhangi bir nedenle oluşan çürüğe karşı dentin yapıcı hücreler üstün gelirlerse, bu hücreler diş özünü dentinle sıvarlar; yenik düşerlerse diş özü açılır ve iltihaplanır. Bu etkinlik genç insanların diş özünde daha yoğundur [5]. Şekil 2.7’de pulpa yapısının bölümleri gösterilmektedir.

Pulpa, dişin yumuşak bir yapısıdır. Mukoza uzantısına (dental papilla) bağlı dokulardan gelişir. Kuronun içinde pulpayı barındıran odacık “**Pulpa Bölmesi (Pulp Chamber)**” adını alır. [6]. Kan akışı pulpada vücudun diğer birçok bölümüne göre daha hızlıdır ve kan basıncı oldukça yüksektir. Pulpa damarlarının duvarları pulpaya girişte çok incedir. Sinirler, apikal kanalda geniş yer kaplar [7].



Şekil 2.7 Pulpa bölümleri [6].

Pulpa, dentin yapısını oluşturan ve dentine besin iletimi sağlayan, iltihaplanma gibi durumlarda duyarlılık geliştiren bir dokudur. Şekil 2.7’de görüldüğü gibi pulpa bölmesi koronal pulpa ve dişin kuron kısmında yer alan pulpa boynuzları içerir. Apikal foramen sinir köklerinin (radiküler) sonunda ve uç (apex) kısmında bulunur. Kan damarları, sinirler ve iletim dokuları bu bölümü geçerek dişin iç kısımlarına ulaşırlar [6].



Şekil 2.8 Pulpa, dentin ve odontoblast hücrelerinin yapısı [7].

Dentin, tübüler bir yapıya sahiptir ve tübül yoğunluğu ile intertubular kesit alanı pulpadan uzaklığına göre değişir (Konishi vd., 2002). Şekil 2.8’de görüldüğü gibi odontoblast hücre tabakası, pulpa ve dentin yapılarının ara bölmesinde yer almaktadır. Odontoblast hücre tabakası odontoblast hücreleri içerir ve pulpanın dış kısmına doğru uzanır. Apikal foramen tamamlanmadan önce oluşan primer dentin, tübüllerin düzenli yapılanması sonucu oluşurken diğer yandan, odontoblastların yanyana gelmesiyle bu bölgede sekonder dentin tabakası oluşur. Sekonder dentin, apikal foramenden sonra oluşan ve dişin yaşamı boyunca oluşmaya devam eden bir yapıdır [7].

2.1.5 Sement

Sement, diş kökünün yüzeyini kaplayan kalsifiye olmuş bir maddedir. Sement diş kökünün içinde yer alan **sementoblast** denilen hücrelerden salgılanmaktadır ve kök yüzeyinin ucunda en fazla kalınlığa sahiptir. Sarıya yakın bir renkte olup, mineralizasyon derecesine bağlı olarak mine ve dentine göre daha yumuşaktır [8].

Sement dokusu hücreleri; % 45-50 inorganik bileşenler, % 50-65 organik bileşenler ve sudan oluşmuştur. İnorganik bileşeni, dentin ve kemikte olduğu gibi hidroksiapatittir. Organik bileşenler ise kolajen ve mukopolisakkaridden oluşmuştur [4]. Şekil 2.9’da sement tabakasının geçirmeli elektron mikroskopundaki (TEM) gözenekli yapısı gösterilmektedir. Bu görüntü, sementi oluşturan hücrelerin (sementoblast) yapısını göstermektedir. Bu hücreler

sementosite (yuvarlak hücreler) geçiş yapmaktadırlar. Burada yapının neredeyse sement içinde yutulduğu görülmektedir. Ayrıca kolajen matris mineralizasyonu sementin etrafını sarmaktadır [9].



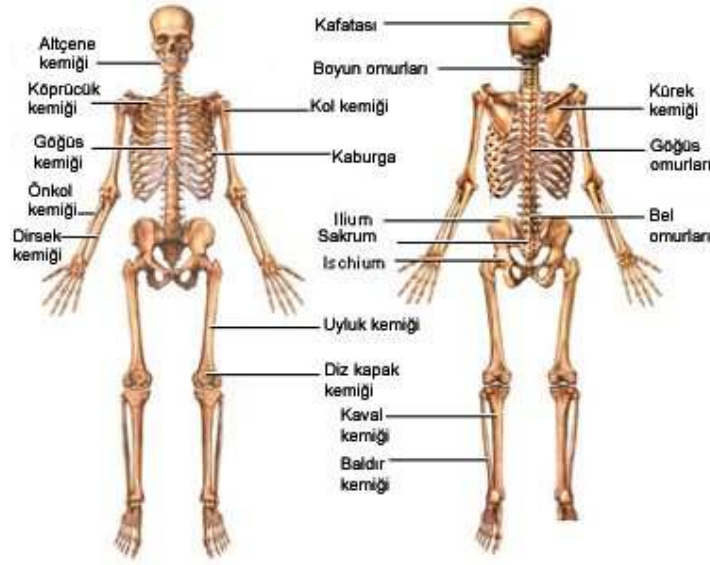
Şekil 2.9 Gözenekli sement tabakasının TEM görüntüsü [9].

2.1.6 Diş Etinin Yapısı

Bir dişin dışarıdan sadece taç kısmı görülür ve diğer kısımları çene kemiği içinde gizlenerek üzeri dişeti dokusu ile örtülmüştür. Diş eti; sert, lifli ve kan dolaşımı ile iyi beslenen bir yapı olup normal rengi uçuk pembedir. Sert ve kemiğe sıkı sıkıya yapışan 4-5mm'lik dişeti daha yumuşak bir bağlantı ile yanak ve dudak içini döşer; bu yapıya “**mukoza**” denir. Yanak ve dudakların iç yüzü ile diş dizileri arasında “**vestibül (dahlz)**” yer alır [5].

3. KEMİKLER

Kemik, vücudu oluşturan dokular arasında en sert olan dokudur. Organizmada gerçek anlamda destek görevi yapan doku kemiktir. Ayrıca kemikler, organizmanın kalsiyum depolarıdır ve kalsiyum bakımından doymuş olduklarından sert bir yapıya sahiptir. Bununla birlikte, damarlara sahip olmalarından dolayı kıkırdak dokusundan farklı oldukları söylenebilir [10]. Şekil 3.1’de insan vücudunda bulunan kemikler vücut bölgelerine göre sıralanmaktadır.



Şekil 3.1 İnsan vücudunda bulunan kemikler [11].

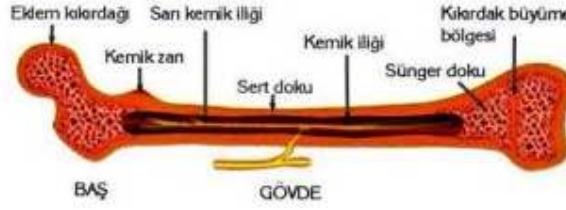
Yeni doğan bebeklerin vücudunda 300’den fazla kemik vardır. Ancak insan büyüdükçe kıkırdak dokuları birleşir ve yetişkin insanlarda kemik sayısı 206’ya düşer. Bunlar büyüklük, şekil ve görev bakımından değişiklikler gösterir. Vücudumuzdaki kemikler orta kulakta bulunan küçük kemikçiklerden, bacaklarımızdaki uzun ve büyük kemiklere kadar değişen iriliktir [12].

3.1 Kemiklerin Yapısı ve Çeşitleri

3.1.1 Anatomik Yapısı

3.1.1.1 Uzun kemikler

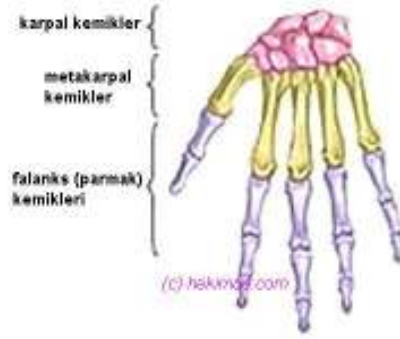
Uzun kemikler kol ve bacaklarda bulunur. Uzun kemiği dıştan saran kemik zarı periyost adını alır ve kemiğin enine büyümesini, onarılmasını ve beslenmesini sağlar. Ayrıca periyost kemiğin sertleşmesine de katkıda bulunur. Uzun kemiğin başı ile gövdesi arasında bulunan kıkırdak tabakası kemiğin boyuna büyümesini sağlar. Uzun kemiklerin iç kısmındaki kanalda akyuvarların oluşumunu sağlayan sarı kemik iliği bulunur. Kemik başlarının iç kısmı sünger gibi düzensiz gözenekli bir yapıdadır. Gözeneklerin içinde kırmızı ilik bulunur. Kırmızı kemik iliği, kan hücrelerinin üretildiği iliktir [13]. Uzun kemiklere örnek olarak uyluk kemiği, kaval kemiği, kol kemiği verilebilir. Şekil 3.2’de uzun kemiğin yapısı yer almaktadır [13].



Şekil 3.2 Uzun kemiğin yapısı [14].

3.1.1.2 Kısa Kemikler

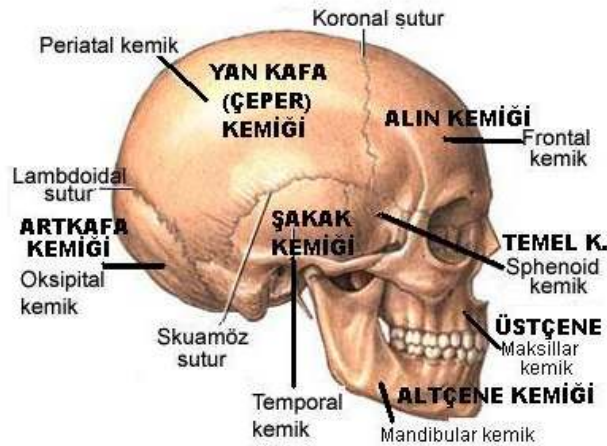
Kısa kemikler boy ve genişlik bakımından neredeyse birbirine eşittirler. Bu kemikler dıştan bir zar vasıtası ile sarılmışlardır. Kısa kemikleri saran kemik zarının altında sert kemik, ortada ise süngerimsi kemik bulunur. Süngerimsi yapıda kırmızı kemik iliğine rastlanır. Kısa kemiklerde kemik kanalı bulunmaz [15]. Omurgada, el ve ayak bileklerinde bulunan kemikler kısa kemiklere örnek olarak verilebilir. Şekil 3.3’te kısa bir kemik olan el kemiğinin yapısı gösterilmektedir.



Şekil 3.3 El kemiğinin yapısı [16].

3.1.1.3 Yassı Kemikler

Yassı kemiklerde sarı ilik kanalı bulunmaz. Bu tip kemiklerde süngerimsi kemik dokusu sert kemik dokusundan daha fazladır. Eni ve boyu fazla, kalınlığı çok az olan kemiklerdir. Yassı ve kısa kemiklerin süngerimsi dokuları içinde, uzun kemiklerin baş kısmında olduğu gibi alyuvarların yapımını sağlayan kırmızı kemik iliği bulunur. Göğüs, kafatası, kürek ve kaburga kemikleri yassı kemiklere örnek olarak verilebilir [13]. Şekil 3.4'te yassı bir kemik olan kafatası yapısı gösterilmektedir.



Şekil 3.4 Kafatası kemiği yapısı [17].

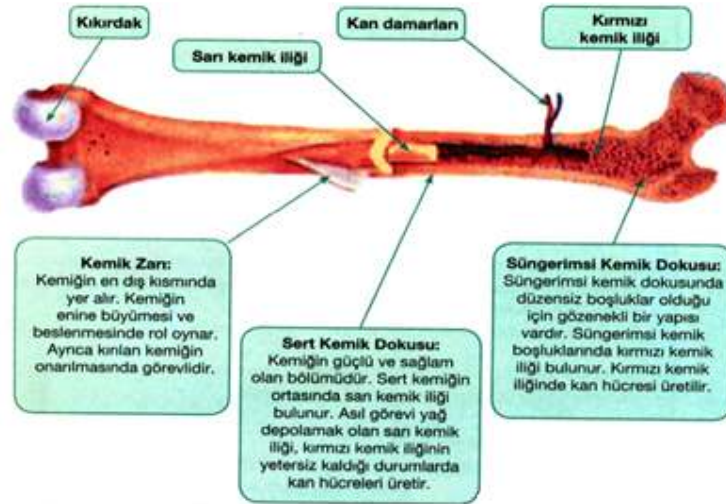
Uzun, kısa ve yassı kemik çeşitleri dışında düzensiz, pnömatik ve sesamoid denilen kemik çeşitleri de mevcuttur. Düzensiz kemikler sfenoid (temel kemik), etmoid (kalbur kemik), maksilla (üstçene kemiği) ve mandibula (altçene kemiği) gibi kafatasında bulunan kemikler ve omur kemiklerinde olduğu gibi şekilleri belli bir düzene uymayan kemiklerdir. Pnömatik kemikler ise, temporal (şakak kemiği) ve etmoid kemik örneklerinde olduğu gibi içinde hava

bulunduran kemiklerdir. Sesamoid kemikler de vücudun birçok yerinde, değişebilen sayılarda olmak üzere, özellikle kasların kemiklerle tutunma bölgelerine yakın ya da kasların kemiklere tutunmasında aracılık eden “**tendon**” içlerinde bulunabilen kemiklerdir. Diz kapağı bu tür kemiklere örnek olarak verilebilir (Tunçel vd., 2006).

3.1.2 Fiziksel Yapı

3.1.2.1 Süngerimsi (Gözenekli) Kemik

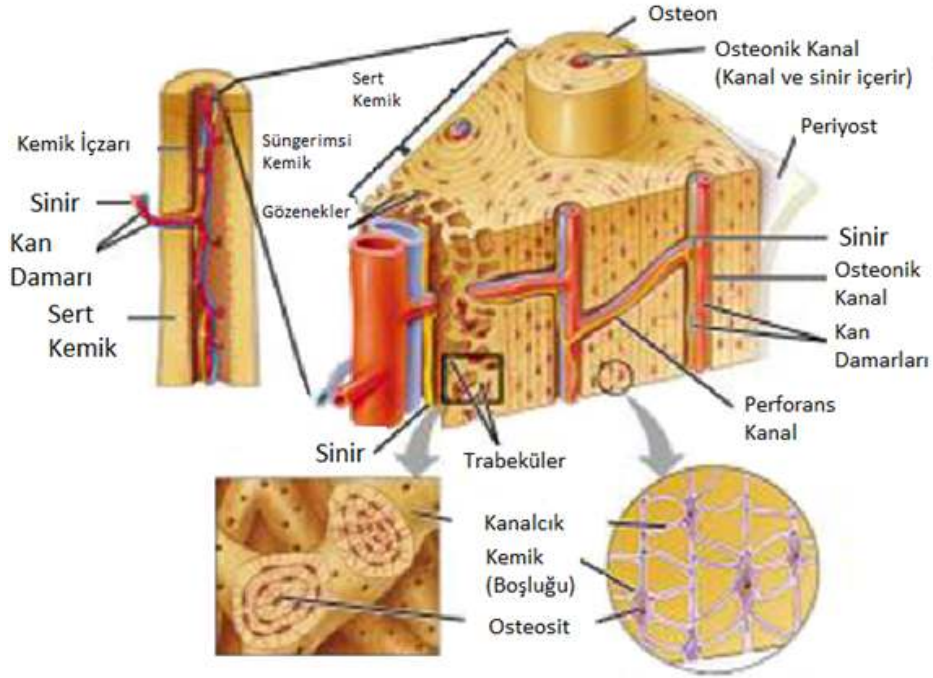
Kısa ve uzun kemiklerin epifizi ve metafizi ile yassı kemiklerin iç kısımlarında yer alan süngerimsi kemik, bulunduğu yerlerde sert kemikten oluşmuş ince bir tabakayla örtülüdür. Süngerimsi kemik birbirleriyle ağzlaşan kemik trabeküllerinden oluşur. Bu görünümü ile süngere benzer. Trabeküllerde bulunan kemik lamelleri birbirine paralel seyrederek Trabeküllerin aralarında birbiriyle ilişkili labirent gibi düzensiz boşluklar vardır. İçleri kemik iliğiyle doludur. Bunlar gerekli olan maddeleri kemik iliğindeki damarlardan kanaliküller vasıtasıyla sitoplazmik uzantıları ile alırlar [18]. Kemik başının içini dolduran sünger şeklindeki süngerimsi kemik doku, düzensiz boşlukların bulunduğu gözenekli yapıya sahiptir. Süngerimsi kemik dokunun yapısında bulunan boşluklar kemiğin dayanıklılığını azaltmaz, kemiğin esnekliğini artırır. Süngerimsi kemik doku görevini yerine getiremezse kırmızı kemik iliği üretilemez [19]. Şekil 3.5’te uzun bir kemik yapısında yer alan süngerimsi kemik gösterilmektedir.



Şekil 3.5 Uzun kemik yapısında yer alan süngerimsi kemik dokusu [20].

3.1.2.2 Kompakt (Sert) Kemik

Kompakt bir kemiğin (örneğin femurun diyafizi) mikroskopik incelemesinde dokunun havers kanalları etrafında 3-7µm kalınlıktaki lamellerden, hücrelerden ve sert bir matriksten oluştuğu görülür. Düzgün ve boşluk içermeyen bir tertiplemede olan kompakt kemikteki osteoblastlar dallıdır ve kanalikül adını da alır. İçine ise osteositler (kemik hücreleri) yerleşmiştir. Kompakt kemiklerdeki bu kanaliküller, her bir lamelde birçok sayıda olduğu için, ait olduğu havers sisteminin en içinden en dış lameline kadar temas kurarlar. Böylece dokuda bir ağ oluşturarak metabolizmanın oluşmasını sağlarlar. Lamellerin sayısı 4 ile 20 arasında değişmektedir [13]. Şekil 3.6'da kompakt kemik dokusuna ait bir yapı gösterilmektedir.



Şekil 3.6. Kompakt (sert) kemik yapısı [18].

3.2 Kemik Dokusunun Hücreleri

3.2.1 Osteoprogenitör Hücreler

Kemiğin ana hücreleri olup mezenşimden kaynaklanırlar. Genellikle soluk boyanan nukleuslu, asidofilik sitoplâzmalı hücreler olup endosteumda, periosteumun iç katında ve havers kanalları gibi bölgelerde bulunurlar. Osteoprogenitor hücreleri mitozla olgun kemik hücrelerine farklılaşmaktadır. Bu hücreler kemik büyümesi, zedelenmesi veya kırık kemiğin iyileşmesi sırasında aktif hale gelerek bölünürler ve osteoblast hücrelerine dönüşürler.

3.2.2 Osteoklastlar

Kemikte yıkımı veya kemik rezorbsiyonunu gerçekleştiren hücrelerdir. 20-100µm çapında çok büyük hücrelerdir ve 2–50 arasında değişen sayılarda nukleusları bulunur. Osteoklastlarda kemiğe bitişik yüzlerinde hücre yüzeyinin genişletilmesinde rol oynayan fırça kenarlı hücre uzantıları gözlenir. Osteoklastlar hormonlara karşı da çok duyarlıdırlar. Kemik yıkımı, kemiğin modelleşmesinde önemli rol oynar. Bu olay osteoklast ve osteoblastların uyumlu çalışması neticesinde gerçekleşmektedir [21].

3.2.3 Osteoblastlar

Kemik hücresinin öncülü olan olgunlaşmamış hücre çeşittir. Çoğalarak, olgunlaşmamış kemik hücresine dönüşür. Böylece kemiklerin oluşumunda ve yenilenmesinde rol oynar. Küp biçimindedir. Kemik yüzeyinde yan yana dizili bu hücrelerin, kemik içine doğru uzanan çıkıntıları vardır. Osteoblastların kemik yapımı, kişiden kişiye değişiklik gösterir ve ortalama 120 gün sürer [22].

3.2.4 Osteosit

Osteoblast hücrelerinin olgunlaşması sonucunda oluşur. Sıkı ve süngerimsi olmak üzere iki çeşittir. Osteositler, kemik döngüsü içerisinde dinlenme hücreleri olarak da adlandırılır [23].

3.3 Kemik Oluşumu

3.3.1 Bağ Dokusu Aracılığıyla Süngerimsi Kemik Oluşumu (İntramembranöz Kemikleşme)

Bu tür dokular mezenkimal doku içinde oluşur. Mezenkimal hücreler osteoblastlara dönüşürler ve kemik matriksi salgılamaya başlarlar. Oluşan primer kemik spikülleri ve trabekülleri anastomozlaşarak ağısı kemik dokuyu oluşturur. Kalsifikasyonun ardından matriks arasında kalan osteoblastlar osteositlere dönüşür. Çevredeki mezenkimal dokudaki indifferansiye hücreler çoğalarak osteoblastların kaynağı olan osteoprojenitör hücreleri oluşturarak kemik dokunun gelişimine katkıda bulunur. Kalsifiye olmayan çevre mezenkim periosteum ve endosteuma dönüşür [18]. Şekil 3.7’de süngerimsi kemik oluşumu gösterilmektedir.



Şekil 3.7 Süngerimsi kemik oluşumu [24].

Kemiğin bu şekildeki oluşumu bağ dokusu tarafından gerçekleştirilir. Organizmada kafatasının frontal, pariyetal, temporal gibi kemikleriyle çene bu tür kemikleşmeyle oluşmaktadır. Bu kemiklere membran kemikleri de denmektedir. Kemiğin gelişmesi şöyle olmaktadır: Mezenşim hücreleri osteoblastlara dönüşebilen hücrelerdir. İlk olarak bu hücreler damarlar etrafında toplanır ve çoğalırlar. Aradaki boşluklar sertleşmemiş matriks ve içindeki kollajen liflerce doldurulmuştur. Bu hücreler hücrelerarası madde ve lif sentezini de yaparak osteositlere farklılaşırlar. Bu bölgeye kemikleşme merkezi adı verilir. Oluşan kemik spongiyöz (trabeküler) yapıdadır ve lamel içermez. Araya henüz kalsiyum bileşikler de çökmemiştir ve osteoid doku adını alır. Damar çevresindeki osteoblastların osteositlere dönüşerek boşalttıkları yerlere arkadan yeni hücrelerin gelmesiyle olayda devamlılık

sağlamaktadır. Trabeküller büyür, çoğalır ve anastomozlaşarak spongiyöz kemik dokusu şekillenmiş olur. Bu tür kemikleşmede peristeum ve endosteum kemikleşmeye katılmayan bağ dokusu tarafından yapılmaktadır. Trabeküllerarası boşluklardaki bağ dokusu da kemik iliğinin miyeloid veya hemapoetik dokusuna (kan hücrelerinin yapımı) dönüşmektedir [13].

3.3.2 Kıkırdak Dokusu Aracılığıyla Oluşan Sıkı Kemik Oluşumu (Kondral Kemikleşme)

Sıkı kemik oluşumu kendi içinde ikiye ayrılır: Perikondrim adı verilen zar aracılığıyla oluşum (perikondrial, kemikleşme enine büyüme) ve kıkırdak dokusu aracılığıyla oluşum (enkondral kemikleşme, boyuna büyüme). Boyuna kemik büyümesinde; kıkırdak hücrelerinin çoğaldığı bölge (epifiz), kalsiyum tozlarının çökeldiği bölge (diyafiz) ve kemik dokusun oluştuğu bölge olmak üzere üç farklı bölge görülür. Epifiz bölgesindeki kıkırdak tümüyle kemikleştiği ve faaliyetini sonlandırdığı zaman kişinin boyca büyümesi durur. Büyümekte olan çocuklarda bu bölgede bulunan kıkırdak nedeniyle röntgen filmlerinde kemik parçalı gibi gözükür. Tüm kemiklerde kemikleşme farklı zamanlarda sonlanır. Örneğin, kafatasında bulunan yassı kemikler doğum anında kemikleşmesini tamamlamamışlardır ve kemikler arasında kıkırdak ve zardan oluşan yumuşak bölgeler bulunur. Bu bölgelere “**bingıldak (fonticulus, fontanel)**” adı verilir ve kemikleşmesi doğumdan itibaren iki yıl boyunca devam eder (Tunçel, vd., 2006).

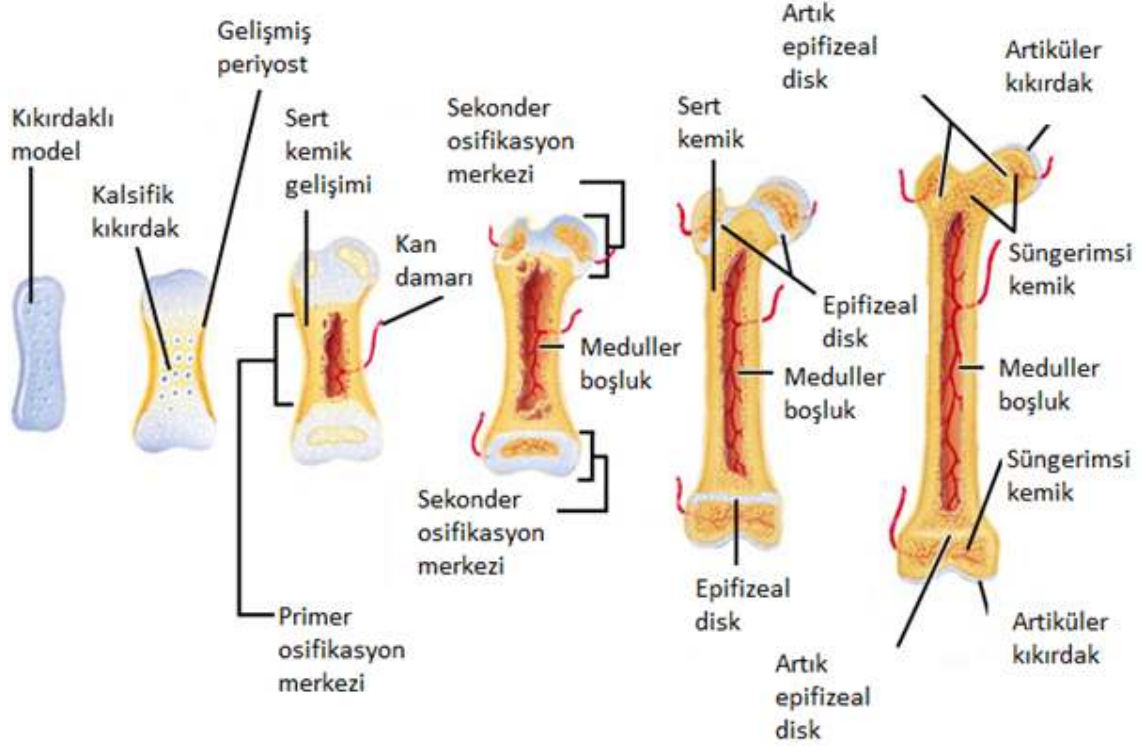
3.3.2.1 Perikondral Kemikleşme

Kıkırdak yüzeyindeki mezenşim kaynaklı hücreler osteoblastlara dönüşerek bu bölgede tabakalaşma yaparlar ve ara madde salgılayarak osteositlere dönüşürler. Bu olayı kalsifikasyon izler. Sonuçta ise diyafizin ortasında ve daha sonra da uçlara doğru gelişen ve kıkırdağı çevreleyen bir perikondral kemik dokusu ortaya çıkar. Kemikleşme tamamlandıktan sonra perikondrium periyosteum adını almaktadır. Bu kemik kompakt yapıdadır ve bu yolla kemiğin enine büyümesi sağlanır.

3.3.2.2 Enkondral Kemikleşme

Bu tür kemikleşmede kıkırdak hücreleri önemli rol almaktadırlar. Özellikle uzun kemiklerin şekillenmesi bu yolla olur. Bu tür kemikleşme esas olarak kıkırdak hücrelerinin özellikle uzun kemiklerin diyafiz bölgesinde birtakım değişimleri şeklinde olmaktadır. Uzun kemikler epifiz (yuvarlakça uç kısımlar) ve uzun bir diyafizden oluşur. Daha önce bahsedildiği üzere

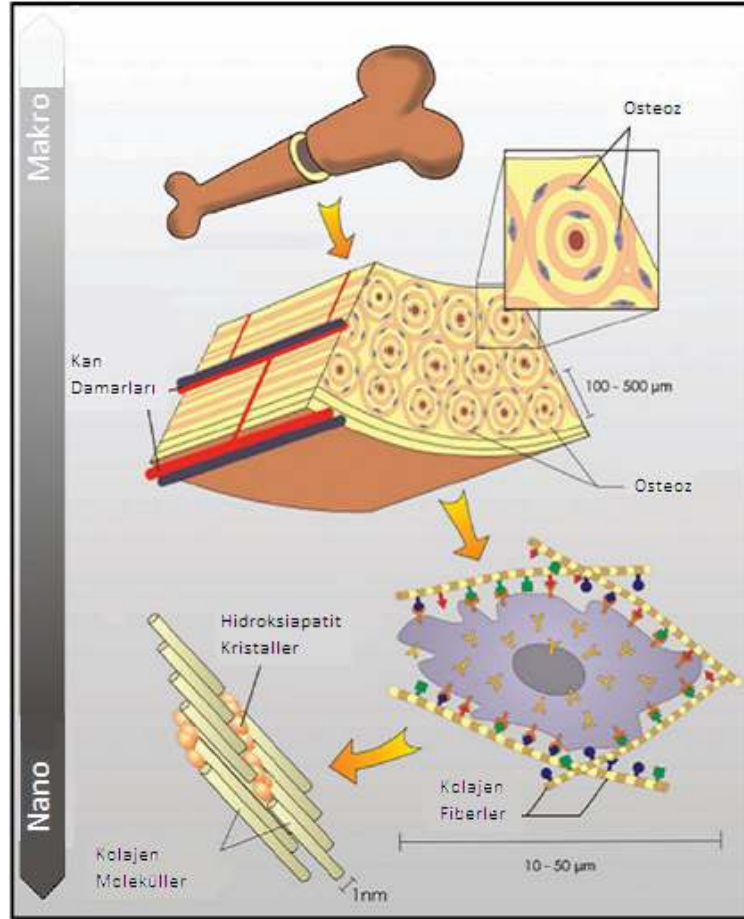
meydana gelecek ilk kemik önce diyafizi saran perikondriumda intramembranöz yolla olmakta (kemik halkası oluşumu) ve periyost şekillenmektedir. Diyafizdeki kemikleşme primer kemikleşmedir ve bölge tamamen kemikleşinceye kadar devam eder. Bunu epifiz bölgesindeki kemikleşme izler ve sekonder kemikleşme merkezi adını alır. Epifizdeki eklem kıkırdığı ise kemikleşmeye katılmaz [13]. Şekil 3.8’de endokondral kemik oluşumunun aşamaları gösterilmektedir.



Şekil 3.8 Endokondral kemik oluşum aşamaları [25].

3.4 Kemiğin Biyokimyasal Yapısı

İnsan kemiği çeşitli uzunluk ölçümlerinde nano boyuttan orta ölçekli boyuta kadar hiyerarşik bir organizasyon şeklindedir. Şekil 3.9’da bu yapı gösterilmektedir. Genel olarak kemik yapısı %20 kolajen, %69 kalsiyumfosfat, %9 su ve kalanı da protein, polisakkarit, lipid gibi organik malzemelerden oluşmaktadır. Hiyerarşik yapının ilk bölümünde yaklaşık 1nm çapında olan kolajen filamentleri bulunur. Hidroksiapatit kristalleri bu filamentlere paralel olarak yerleşmiştir. Osteosit gibi kemik hücreleri, osteon denilen silindirik bir yapı içinde bulunmaktadır (Paital vd., 2009).



Şekil 3.9 İnsan kemiğinin hiyerarşik yapısı (Paital vd., 2009).

Biyolojik kalsifiye dokuların (örneğin kemik) üstün mukavemet ve elastisitesi, doğal seramik fazdan (örneğin kalsiyumu eksik hidroksiapatit, genellikle de biyolojik apatit olarak nitelendirilir) çok biyoorganik polimerlerin (örneğin kolajen tip I fiberler) mevcut konumundan kaynaklanmaktadır. Elastik kolajen fiberler, gerilim yönü boyunca kemikte hizalanır. Dekalsifiye kemik, esnek ve kolayca bükülebilir bir yapıdadır. Kolajeni olmayan kemik ise kırılgan bir yapı gösterir. Sonuç olarak, biyolojik apatitin inorganik nanokristalleri dayanıklılık ve sertlik sağlarken, biyoorganik fiberler ise onların elastiklik ve tokluk özelliklerinden sorumludur. Kemiklerde bu iki malzeme birbiri ile nano ölçüde bütünleşir. Kompozitin fonksiyonel ve mekaniksel özellikleri kristalleşme boyutu, fiber oryantasyonları, bileşikler arasında kısa mesafe düzeni, nano yapısı gibi unsurlarla belirlenir. Kemik düşük gerilimlerde tok bir malzeme olup yüksek gerilimlerde kırılgan bir yapıya sahiptir. Ayrıca kemik, özelliklerinin yöne bağımlı olmasından dolayı anizotropik bir malzemedir (Dorozhkin, 2009c).

3.5 Kemiğin Mekanik Özellikleri

Kemiğin kırılma davranışı, kemik dokunun bir malzeme olarak davranışına bağlıdır. Birçok diğer biyolojik malzemeler gibi kemiğin mekanik özellikleri de nem, yükleme biçimi, yükleme hızı, yükün mikro yapıya göre olan durumu gibi birçok etkene bağlıdır. Kuru kemik yaş olan kemiğe göre daha yüksek elastiklik modülüne ancak düşük tokluk, düşük kırılma dayanımı ve düşük şekil değiştirme kapasitesine sahiptir. Yaş kemik kırılma öncesi daha fazla enerjiyi absorbe edebilme ve uzama özelliklerine sahiptir (Black ve Hastings, 1998).

Kemiğin histolojik görünümü yaş dağılımına göre değişir. Genel olarak daha genç kemiklerde erozyon boşluğu daha fazladır (Currey ve Butler, 1975). Kemiğin mekanik özelliklerini belirleyici unsurlar arasında kemiğin porozitesi, mineral içeriği ve kemiğin kolajen dokusu en önemlileridir (Utku vd., 2005). Kortikal kemik ve trabeküler kemiğin farklı yapıları, farklı mekanik özellikler göstermektedir. Kemiğin mekanik özellikleri cinsine, yaşına, anatomik yapısına ve içerdiği sıvıya göre de farklılık göstermektedir. Çizelge 3.1’de çeşitli yaş gruplarına göre kortikal kemiğin mekanik özellikleri belirtilmektedir [26].

Çizelge 3.1 Çeşitli yaş gruplarına göre kortikal kemiğin mekanik özellikleri [26].

	Yaş (Yıllar)						
Özellik	10-20	20 -30	30 – 40	40 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80
Kopma Dayanımı (Mpa)							
Gerilim	114	123	120	112	93	86	86
Basma	-	167	167	161	155	145	-
Bükülme	-	57	57	52	52	49	49
Maksimum Gerilme (%)							
Gerilim	1.5	1.4	1.4	1.3	1.3	1.3	1.3
Basma	-	1.9	1.8	1.8	1.8	1.8	-
Bükülme	-	2.8	2.8	2.5	2.5	2.7	2.7

Kemik, viskoelastik bir davranış gösterir. Kemiğin fiziksel özellikleri yüklenme hızına bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin, yüksek hızda yapılan trafik kazalarında ya da kayak kazalarında oluşan kırıklar, kemiğin hızlı bir şekilde deformasyona uğraması sonucudur. Bununla birlikte yavaş düşüşlerde, deformasyon hızı yine yüksek olabilir. Ayakta duran bir kişinin yere düşmesi sonucu bacağını kırması örnek olarak verilebilir (Panjabi vd., 1973). Çizelge 3.2’de kortikal ve sert kemiklerin mekanik özellikleri gösterilmektedir.

Çizelge 3.2 Kortikal ve sert kemiklerin mekanik özellikleri [27].

Kemik Çeşidi	Elastik Modül (10^9 N/m ²)		Kopma Gerilmesi (10^6 N/m ²)	
	Kortikal Kemik	Sert Kemik	Kortikal Kemik	Sert Kemik
Çekme	11-19	~0.2-5	107-146	~3-20
Sıkıştırma	15-20	0.1-3	156-212	1.5-50
Sertlik	Yüksek		Düşük	
Kırılma Noktası	Gerilme >%2		Gerilme >%75	
Gözeneklilik	%5-10		%5''0-90	
İskelet kütleindeki miktarı	%80		%20	

3.6 Kemik Hastalıkları

3.6.1 Doğumsal/Hereditör Hastalıklar

3.6.1.1.Cücelik

Zekâ geriliği, anormal yüz görünümü ile el ve ayaklarda bazı anormalliklerle karakterize olan mongolizmde, cücelik doğuştandır. Akondroplazide görülen cücelik ise, kısa kollar ve bacaklar, normal vücut ve normal zekâ ile karakterizedir. Gargoylizmde cücelik, zekâ eksikliği, iskeletin ve kafatasının büyük eğrilikleri ve cilt tahribatı ile birlikte bulunur. Tiroid bezinin doğuştan az çalışması olan kretinizmde zekâ eksikliği ile birlikte cücelik görülür. Kromozom eksikliği ile karakterize olan Turner sendromunda da cücelik görülür [28].

3.6.1.2 Cam Kemik Hastalığı (Osteogenesis İmperfekta)

Tip I kollagen üretiminin bozukluğu sonucu ortaya çıkan bir kemik hastalığıdır. Tip I kolajenin yoğun olduğu tendonlar, deri, sklera ve dentin gibi diğer dokularda da lezyonlar görülür [29].

3.6.1.3 Mermer Kemik Hastalığı (Osteopetrosis)

Osteoklast işlevlerinin aksaklığı ile ortaya çıkan bir herediter sendromdur. Osteoklastlar sayıca artmış veya azalmış olabilirler. Ölümcül, ağır seyirli ve hafif seyirli tipleri vardır. Kemiklerin biçimlenmeleri ve stres karşısında yeni biçim alabilmeleri için gerekli olan osteoklastik aktivitenin azalmış olması nedeniyle kırılabilirlik artmıştır. Ayrıca kafa kemiklerindeki gelişme kusurları duyma ve görme bozukluklarına da neden olabilir [29].

3.6.2 Metabolik Kemik Hastalıkları

Metabolik kemik hastalıkları değişik derecelerde de olsa, vücuttaki bütün kemikleri etkileyen, konvansiyonel radyolojik yöntemlerle birbirlerinden kolayca ayrılamayan, çoğu kez birden fazla etkene bağlı olarak gelişen hastalıklardır. Bu hastalıkların ayırıcı tanılarında kemik biyopsilerinin değerlendirilmesinin önemli rolü vardır [30].

3.6.2.1 Kemik Erimesi (Osteoporoz)

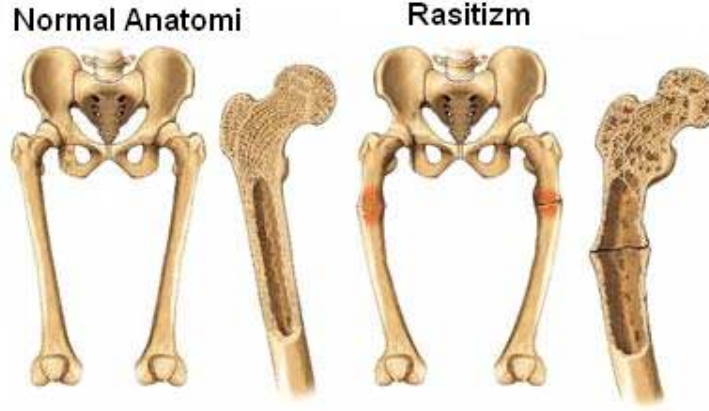
Osteoporoz halk arasında kemik erimesi olarak bilinen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında osteoporoz'u düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma sonucu kemik kırılabilirliğine yatkınlık ve kırık riskinde artış ile teşhis edilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Gelişme döneminde kemik yapısı zamanla artar ve kemikler güçlenir. Belli bir yaştan sonra bu kemik yapısı azalır ve durur. Zaman içinde yavaş yavaş kemik dokusu zayıflar ve yaş ilerledikçe kemikler inceler. Böylece kemikler kırılabilir hale gelir. Kemik kaybı sıklıkla bel kemiklerinde, el bileğinde ve kalça bölgesinde görülür. Bu bölgeler ileri yaşlarda kırıkların da sık görüldüğü bölgelerdir.

Kalsiyum eksikliği, D vitamini eksikliği, sigara içilmesi, fazla alkol alınması, bazı ilaçlar, aşırı kafein alınması kemik yapan hücrelere zararlıdır. Sigara miktarı ve kullanım süresi ile kemik kitlesi kaybı orantılıdır. Bazı hastalıklar, hareketsiz yaşantı kemik erimesi riskini artırır. Osteoporoz kadınlarda erkeklere, ince yapıllılarda şişmanlara ve kısa boylularda uzun boylulara göre daha çok görülür [30].

3.6.2.2 Raşitizm (Osteomalazi)

Osteomalazinin, çocuklarda görülen formu raşitizm diye adlandırılır. Osteomalazi adı ise daha çok erişkinlerde görülen haline verilir. En sık görülen semptomlar kas zayıflığı, kemiklerde kırılabilirlik, tüm vücutta yaygın ağrıdır. Bu hastalığa D vitamini eksikliği veya D vitamini metabolizması ile ilgili bozukluklar sebep olmaktadır. Vücudun D vitamini ihtiyacı güneşten karşılanabilir. Eğer kişi güneşle temas etmezse D vitamini eksikliği meydana gelir. Buna bağlı

olarakta osteomalazi veya raşitizm ortaya çıkar [31]. Şekil 3.10’da normal anatomi ile raşitizm sonucu oluşan kemik şekli gösterilmektedir.



Şekil 3.10 Normal anatomi ve raşitizm sonucu oluşan anatomik şekil [32].

3.6.2.3 Parathormon Fazlalığı (Hiperparatiroidizm)

Bu tür kemik hastalığında aşırı osteoklast aktivitesine bağlı olarak yüksek oranda kemik yıkımı (rezorpsiyon) görülür. Kemik yıkımı kortikal kemiklerde daha belirgindir. Kemikler kolayca kırılır. Uygun tedavi ile lezyonlar tümüyle gerileyebilir [29].

3.6.2.4 Renal Osteodistrofi

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında görülen kemik dokusu bozukluklarıdır. Klinik ve patolojik bulgular, hiperparatiroidizm ile osteomalazinin karışımı biçimindedir. Mikroskopik incelemede, osteoid lamellerinin aşırı kalın olduğu, lamel yüzeyinin çok geniş kısmını kapladığı, rezorpsiyonun belirgin olduğu ve kemik lamelleri çevresinde bağ dokusu artışı olduğu (paratrabeeküler fibrozis) görülür. Kronik böbrek yetmezliği ortadan kaldırılamadığı sürece, hastaların tam olarak tedavi edilebilmeleri olası değildir [29].

3.6.2.5 Paget Hastalığı (Osteitis Deformans)

Bazı klinik ve histopatolojik görünümünün benzerliği nedeniyle metabolik kemik hastalıkları arasında da ele alınabilen Paget Hastalığı, bulguları ileri yaşlarda ortaya çıkan, paramiksovirüslere bağlı bir virüs enfeksiyonudur. Olguların çoğunda (%85) birden çok kemik tutulmuştur. Virüsler tarafından etkilenen osteoblast ve osteoklastların hem aşırı hem de düzensiz aktiviteleri nedeniyle, kemiklerde aşırı yapım ve aşırı yıkım bulguları birlikte görülür [29].

3.7 Kemik Kırıkları

Dıştan veya içten etki eden kuvvetlere bağlı olarak kemik dokusunda meydana gelen ayrılmaya veya kemiğin anatomik bütünlüğünün ve devamlılığının bozulmasına “**kırık**” denir. Kemikteki kırılma, etki eden kuvvetlerin derecesine ve kemiğin şoku abzorbe edebilme yeteneğine göre ufak bir çatlaktan (fissür), bir veya birçok kemiğin kırılmasına hatta komşu eklemlerde çıkık meydana gelmesine (Kırıklı-çıkık) kadar değişiklik gösterebilir. Kırığı oluşturan kuvvet sadece kemiği kırmayıp, beraberinde kemiğin etrafındaki deri, kaslar, tendonlar, ligamentler, damarlar, sinirler ve etrafında bulunan organları da yaralayabilir.

Kırığı oluşturan sebepler ile kırık lokalizasyonları yaşlara göre farklılıklar gösterir. Yeni doğan döneminde doğum travmaları, çocuklarda düşme, dövülme ve trafik kazaları, gençlerde spor ve trafik kazaları, orta yaşlarda trafik ve iş kazaları ve ileri yaşlarda düşmeler ve tümöral olaylar kırık yapan başlıca nedenlerdir [33].

3.7.1 Kırık Tipleri ve Sınıflandırma

Genel olarak kırık tiplerini dokunun sağlamlığı, kırık bölgenin dış ortamla ilişkisi, kırığı oluşturan kuvvet gibi özellikleri göz önünde bulundurarak sınıflandırılabilir.

1) Kemik dokusunun sağlamlığına göre:

- Normal kemikte (Travmatik) kırık
- Hastalıklı kemikte (Patolojik) kırık
- Stress (Yorgunluk) kırığı

2) Kırık bölgenin dış ortamla ilişkisine göre:

- Kapalı kırıklar
- Açık kırıklar

3) Kırık oluşturan kuvvete göre:

- Doğrudan (Direkt) mekanizma ile olan kırıklar
- Dolaylı (İndirekt) mekanizma ile olan kırıklar
- Doğrudan ve dolaylı mekanizma kombinasyonu ile olan kırıklar [34].

3.7.2 Kemik Kırığının İyileşmesi

Kemik kırığı birbirini izleyen beş dönemden geçerek iyileşir:

1) Pıhtı dönemi: Kırık nedeniyle kemiğin o bölgesindeki damarlar kopar ve bunun sonucu olarak da o bölgede kanama olur. Damar dışına çıkan kan, kısa sürede kırık bölgesinde pıhtılaşır. Pıhtının içinde bir fibrin ağı oluşur. Fibrin ağı, daha sonra bu bölgeye gelecek hücreler için bir yol niteliği taşır. Kemiğin kırık uçlarındaki damarların bozulması sonucu bu bölgedeki hücreler ölür. Yani bu alanda kemik nekrozu meydana gelir.

2) Organizasyon dönemi: Kırığı izleyen ilk 24 saat içinde, bu bölgede iltihap oluşur. Bu iltihap alanında daha sonra granülasyon dokusu gelişir. Granülasyon dokusu daha sonra bağdokusuna dönüşür. Bağdokusundaki bazı hücrelerden osteoblastlar gelişir. Bu dönem bir hafta sürer. Bu süre boyunca osteoblastlar kemik trabeküllerini ve osteoit maddeyi kurarlar.

3) Kallus dönemi: Organizasyon döneminde bağdokusu içinde gelişen osteoit ve kemik trabekülleri adacıkları, kallus döneminde birbirleriyle birleşir ve bir kemik ağı kurarlar. Daha sonra encondral kemikleşme denilen kemikleşme ile asıl kemikleşme başlar. Bu yeni kemikleşme sonucu ortaya çıkan kemiğe “Kallus” denir. Kallus, kemik yüzeyinden biraz kabarıktır. Kallus dönemi kırığı izleyen ikinci ve üçüncü haftaları kapsar.

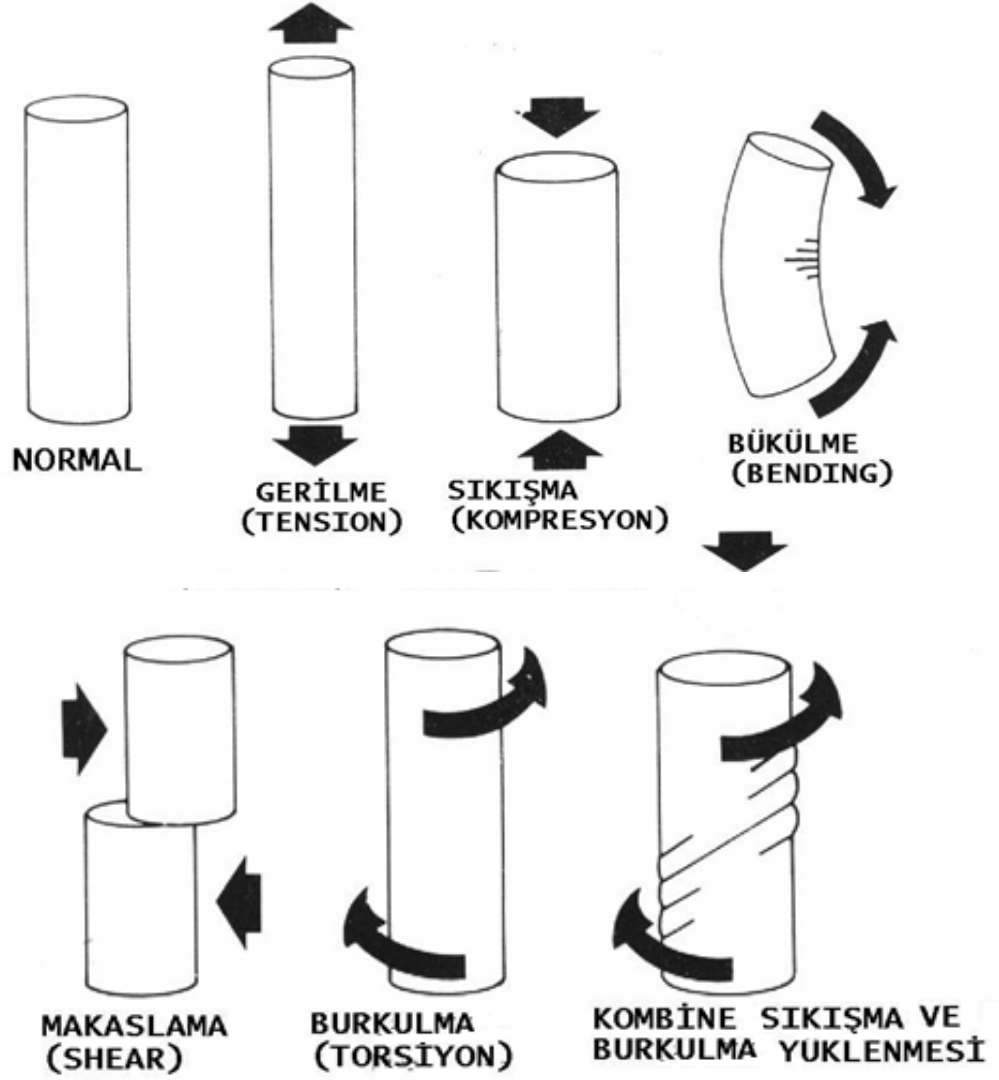
4) Kallusun biçimlenmesi: Kallus içinde yeni kurulan kemik trabeküllerinin, kemiğe binen yükü en iyi karşılayacak biçimde dizilmeleri, kallusun biçim kazanma dönemidir. Bu dönem, kırığı izleyen dördüncü ve beşinci haftaları kapsar.

5) Kallusun normal kemik yüzeyine inmesi: Kemik yüzeylerinden kabarık duran kallus, aylar sonra bazen birkaç yıl sonra kemiğin normal yüzeyine iner [35].

3.7.3 Kırıkları Oluşturan Sebepler ve Kırık Oluşum Mekanizması

Travmatik yolla oluşan kırıklarda görülen başlıca sebepler; trafik kazaları (araç içi veya araç dışı) , düşme, çarpma, yüksekte düşme, ev içi kazalar ve düşmeler, iş kazaları, spor kazaları ve yaralanmaları, göçük altında kalma (deprem, maden kazaları vb) , üzerine bir şey düşmesi, ateşli silah yaralanması, kesici delici alet yaralanması, darpa maruz kalma, dövülme ve yenidoğanlarda görülen doğum travmalarıdır. *Patolojik* kırıklarda kemikte bir hastalık mevcuttur ve kırık çoğu zaman basit travmalarla veya bazen travma olmaksızın kendiliğinden meydana gelir. *Stress* kırıklarında ise sürekli tekrarlayan zorlamalar ve yorgunluk sonucunda bir travma olmadan fissür ya da tam kırık gelişebilir.

Normal anatomi ve fizyolojiye sahip bir kemikte dıştan etki eden kuvvetler ve vücut ağırlığının taşınması ile kas ve ligamentlerin çekmesi gibi vücudun içinden etki eden kuvvetlerin şiddeti, doğrultusu, hızı ve etkileme süresine göre kırıklar meydana gelir (Şekil 3.11).



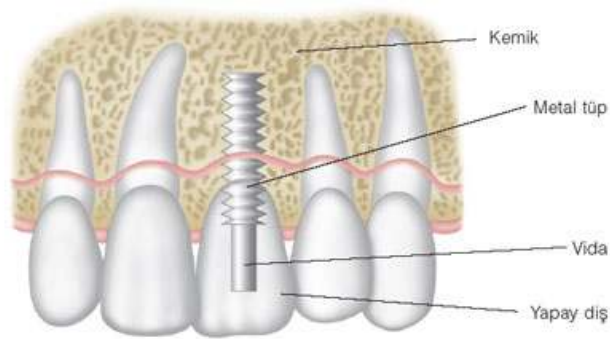
Şekil 3.11 Kırık oluşum mekanizması [34].

4. BİYOMEDİKAL UYGULAMALARDA KULLANILAN MALZEMELER

4.1 Metaller

Titanyum (Ti) yüksek biyouyumluluğa sahip metallerden biri olup, implant olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ayrıca biyomedikal uygulamalar için Zr, Hf, V, Nb, Ta, Re, Ni, Fe, Cu, Ag, paslanmaz çelik ve çeşitli alaşımlardan yapılan metal implantlar da vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, poröz metallerin daha büyük biyomedikal potansiyele sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Metal implantlar gerekli dayanım ve tokluğu sağladıklarından dolayı ortopedik biyomalzemeler için önemli bir rol oynamaya devam etmekle birlikte, korozyon ürünlerinin olmasından dolayı dezavantajları da bulunmaktadır. Metaller ve alaşımlarının korozyonu sonucu meydana gelen kimyasal bileşiklerinin biyouyumlu olmamasının sebebi insan vücudunda elementel metallerin bulunmamasıdır.

Biyouyumlu metaller biyoinert özellik gösterdiklerinden insan vücudunda tepki oluşturmazlar ve implant çevresindeki dokularla aktif olarak etkileşmezler. Buna rağmen, bazı durumlarda (özellikle kalsiyum ortofosfat ile kaplandığında) metal implantlar kabul edilebilir bir biyouyumluluk gösterebilir. Kalıcı implantlar, degradasyon ve korozyon oluşturmeyen metallerden ve alaşımlardan yapılmıştır. Bununla birlikte, son zamanlarda canlı ortamda büyüyen kemik bölümü oluşturmak amacıyla degradasyonu hedefleyen birçok magnezyum alaşımları önerilmektedir. Şekil 4.1’de metal implant yerleştirilmiş bir diş yapısı gösterilmektedir.



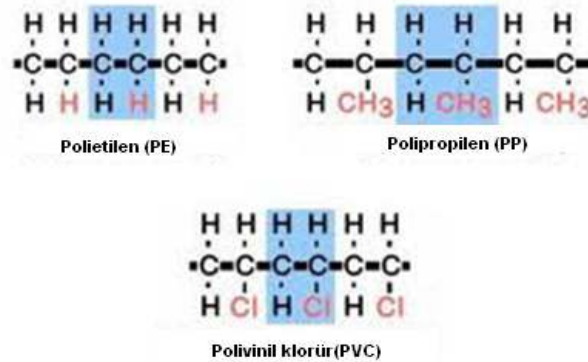
Şekil 4.1 Metal implant yerleştirilmiş bir diş yapısı [36].

4.2 Polimerler

Polimerler, monomer olarak bilinen çok sayıda küçük birimlerden oluşan uzun zincirli moleküllerdir (şekil 4.2). Makromoleküller grubuna girerler ve biyomalzemelerin geniş bir sınıfını temsil ederler. Polimerler, doğal kaynaklardan elde edilebildiği gibi sentetik olarak da elde edilebilir. Çeşitli polimerler ve medikal uygulamaları çizelge 4.1’de listelenmiştir.

Çizelge 4.1 Biyomalzeme olarak kullanılan polimerler ve uygulamaları (Paital vd., 2009).

Uygulamaları	Polimer
Diz, kalça, omuz eklemleri	Yüksek moleküler ağırlıklı polietilen
Parmak eklemleri	Silikon
Dikişler	Polilaktik asit ve poliglikolik asit
Soluk borusu tüpleri	Silikon, akrilik, naylon
Kalp pili (Heart pacemaker)	Asetal, polietilen, poliüretan
Kan damarları	Poliester, politetrafloretilen, PVC
Sindirim sistemi bölümleri	Naylon, PVC, silikonlar, polidimetilsiloksan poliüretan
Yüzey protezler	PVC
Kemik dolgusu	Polimetilmetakrilat



Şekil 4.2 Çeşitli polimerlere ait kimyasal yapı [37].

Biyomalzeme olarak kullanılan polimerler çeşitli şekil ve yapıda kolaylıkla üretilebilirler. Polimerlerin yüzey özellikleri kolaylıkla ayarlanabilir. Bu avantajların yanısıra sterilizasyon zorluğu, çevreden kolaylıkla su ve biyomolekül absorblaması ve bu yüzden yüzey özelliklerinin değişmesi gibi dezavantajları da vardır. Yumuşak bir yapıya sahip olan polimerler mekanik zayıflık ve kırılmalar oluşturabilir. Ayrıca in vivo şartlarda vücuda bazı zararlı bileşiklerin geçebilmesi gibi bir dezavantajı da sözkonusu olabilir (Paital vd., 2009).

4.3 Kompozitler

Mine ve dentin dokusuna adezyon ile bağlanan kompozit rezinler 1962 yılında Dr. Ray Bowen tarafından tanıtılmış ve günümüze kadar önemli gelişmeler göstermiştir. Kompozit kelimesi, terminolojik olarak materyallerin fiziksel karışımı anlamına gelmektedir (Dayangaç, 2000).

Kompozit malzemeler, farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip iki ya da daha fazla bileşikten oluşmuş malzemelerdir. Ayrıca bu malzemeler, yapı içerisinde ayrı olarak makroskopik seviyede bulunurlar. Böylece kompozitlerin daima heterojen bir yapıya sahip olduğu söylenebilir. Herhangi bir kompozitte bileşenler matris (sürekli faz) ve dağınık fazlar olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Bir kompozit oluşturmak için her kategoriden en az biri gereklidir. Sürekli faz, hacmi doldurmayı ve dağınık malzemeleri uygun pozisyonlarda desteklemeyi sağlamaktadır. Dağınık faz ise genellikle matrisin bir ya da daha fazla özelliğini iyileştirmekten sorumludur. Kompozitlerin birçoğu matrisin sertlik ve mukavemet gibi mekanik özelliklerini iyileştirmeyi hedefler. Bununla birlikte erozyon uygunluğu, geçiş özellikleri (elektriksel ya da termal) , radyoopasite (X-ray ışını geçirmeme), yoğunluk veya biyouygunluk gibi diğer özellikler de önemlidir (Dorozhkin, 2009c).

Genel olarak, biyomalzemelerin gelişmesi, metaller, seramikler ve silikon gibi biyoinert malzemeler ile başlar. Bu tür malzemeler çevresindeki dokulara herhangi bir zarar vermeden kişinin vücuduna implante edilebilir. Bununla birlikte son zamanlarda biyouyumlu, biyobozunur ve biyoemilir malzemelere olan gereksinim de oldukça artmıştır (Cheung vd., 2008). Biyokompozitlerin biyoorganik ve inorganik yapılarının ortak özellikleri çizelge 4.2’de verilmiştir.

Biyomedikal kompozitler genellikle yüksek mekanik ve biyolojik uyum sağlayacak şekilde hazırlanır ve matris malzemesi veya kompozitin biyoaktivitesi temel alınarak

sınıflandırılabilir. Matris malzemesi göz önüne alındığında biyomedikal kompozitler üç sınıfa ayrılabilir:

- Polimer matrisli kompozitler: Örneğin; karbon/PEEK (polietereterketon), HA/HDPE
- Metal matrisli kompozitler, örneğin; HA/Ti, HA/Ti-6Al-4V
- Seramik matrisli kompozitler, örneğin; paslanmaz çelik/HA, cam/HA

Çizelge 4.2 Biyoorganik ve inorganik malzemelerin sahip olduğu özellikler (Dorozhkin, 2009c).

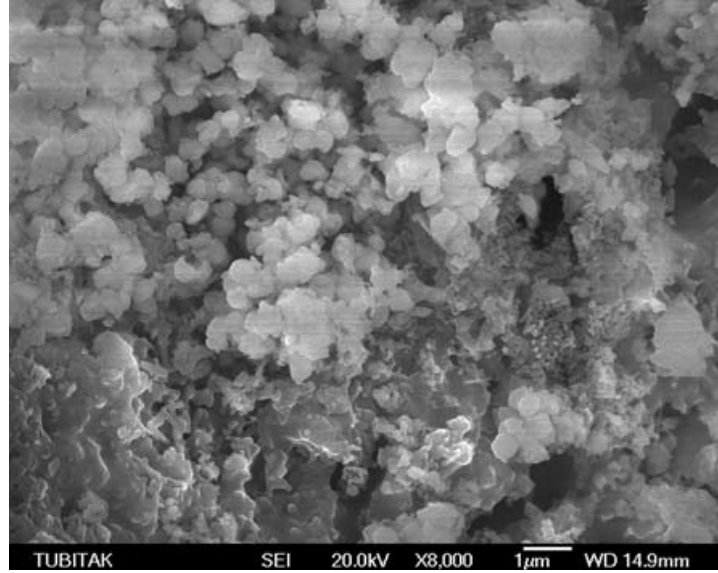
İnorganik	Biyoorganik
Sertlik, kırılganlık	Elastisite, plastisite
Yüksek yoğunluk	Düşük yoğunluk
Termal stabilite	Geçirgenlik
Hidrofillik	Hidrofobisite
Yüksek refraktif indeks	Seçimli kompleks oluşturma (selective complexation)
Valans değerlik durumu	Kimyasal reaktivite
Mukavemet	Biyoaktivite

Kompozitlerin biyoaktivesi düşünüldüğünde ise biyomedikal kompozitleri biyoinert, biyoaktif ve biyoemilebilir olarak sınıflandırmak mümkündür. Bu malzemelerin şekil, boyut, hacim yüzdesi, biyoaktivitesi, matris malzemenin molekül ağırlığı gibi özelliklerinin kompoziti etkileyen faktörler olduğu söylenebilir (Paital vd., 2009).

4.4 Seramikler

Seramikler, camlar ve cam seramikleri kimyasal bileşimleri, bağ yapıları ve özellikleri ile medikal alanda geniş bir yer tutmaktadır. Seramikler genellikle sert bir yapıya sahiptirler. Özellikle elmas en sert yapıda olan seramiktir. Ayrıca yüksek erime sıcaklığı, düşük ısı ve elektrik iletkenliği gibi özellikler de seramiklerin diğer özellikleri arasında yer alır (Caruta, 2006).

Çeşitli camlar ve cam seramikleri, biyomedikal uygulamalar için uygun malzemeler olarak yerini almıştır. “Biyocam” olarak adlandırılan özel bir cam malzeme ($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$) bunlar arasında en çok bilinen seramiktir. Bu camlar standart cam üretim teknikleri ile üretildiklerinden saf ham maddeye gereksinim duyarlar. Biyocamlar, biyouyumlu ve osteokondüktif (kemik dokusunun boşluklar ve porlar arasına sızması) olduklarından fibroz bağ doku yüzeyi olmadan kemiğe bağlanırlar. Bu özelliklerinden dolayı, biyocamlar kemik kusurları için oldukça yaygın kullanım alanına sahiptirler (Dorozhkin, 2009c). 900°C 'de sıl işleme tabi tutulan camseramiklerin taramalı elektron mikroskobundaki mikroyapı görüntüleri şekil 4.3'te yer almaktadır (Ceyhan vd., 2007).



Şekil 4.3 Cam seramik yapısının SEM görüntüsü (Ceyhan vd., 2007).

Seramik malzemeler arasında biyoseramikler medikal alanda en çok tercih edilen malzemelerden biridir. Dokuyu etkileme durumlarına, uygulama alanlarına ve malzeme özelliklerine göre sınıflandırılabilirler:

1) Dokuyu etkileme durumlarına göre:

Biyoinert seramikler: Bu tür seramikler mekanik özelliklerini yer aldıkları doku içerisinde gösterirler. Vücut içerisine implante edildiklerinde gözle görülebilir bir reaksiyon göstermeyen stabil biyoseramiklerdir. İmplant kemik ile bağ oluşturmazlar. Örnek olarak alumina ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) verilebilir.

Biyoaktif ve yüzey aktif seramikler: İmplantasyon üzerinde yüzey aktif seramikler komşu dokular ile güçlü bir bağ oluştururlar. Biyoaktif malzemeler (seramikler, camlar ve cam seramikleri) canlı kemiğe bağlanırlar. Yapısında karbonat içeren hidroksiapatit (CHA) aracılığıyla doku arasında arabağ oluştururlar.

Biyobozunabilir ve rezorbe edilebilir seramikler: Bu tür seramikler, doku yenilendiği zaman gözden kaybolurlar ve bu özellikleri ile ideal seramikler olarak nitelendirilirler. Abzorbe edildikleri zaman mekanik kuvvetlerinin azalması bir dezavantajı oluşturur. Örnek olarak trikalsiyum fosfat (TCP) verilebilir.

2) Uygulama alanlarına göre:

Yapısal seramikler: Yüksek mekanik dayanıma sahip inert seramiklerdir. Örnek olarak alumina ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) ve zirkonya (ZrO_2) verilebilir.

Yapısal olmayan seramikler: Genellikle biyobozunabilir ya da biyoaktif seramikler, yoğun ya da gözenekli olan ve düşük mekanik kuvvete sahip seramiklerdir. Örnek olarak hidroksiapatit (HA) ve trikalsiyum fosfat (TCP) verilebilir.

3) Malzeme özelliklerine göre:

Yoğun ve inert biyoseramikler: Gözenekli yapıya sahip olmayan malzemelerdir. Kemik bağ yapısı morfolojiktir. Örnek olarak monokristal ya da polikristal alumina verilebilir.

Gözenekli ve inert biyoseramikler: Kemik bağı mekaniktir ve katılaşma biyolojik olarak gerçekleşir. Kemiğin gelişmesi implant gözenekleri boyunca olur. Gözenekli polikristal alumina örnek olarak verilebilir.

Yoğun ve gözenekli biyoaktif seramikler: Bağ dokusu kimyasaldır ve katılaşma biyoaktiftir. HA, biyocamlar ve biyoaktif cam seramikleri örnek olarak verilebilir.

Yoğun ve rezorbe edilebilir biyoseramikler: Bu tür seramiklerde implant kemik ile yavaşça yer değiştirir. Örnek olarak TCP verilebilir (Caruta, 2006).

4.4.1 Kalsiyum Fosfat Seramikleri

Ortopedi ve dental alanlarda kullanılan kalsiyum fosfat seramikleri, genellikle biyoemilebilen ve biyoemilemeyen malzemeler olarak sınıflandırılırlar. Ca/P oranı 1.67 olan sinterlenmiş stokiometrik hidroksiapatit emilemeyen bir malzeme olarak tanımlanır. Bununla birlikte HA, eğer kristal kafes içinde karbonat gibi inorganik safsızlıklar içerirse kararsız duruma gelir. Aslında, biyolojik apatit ve karbonat içeren HA kristalleri, sinterlenmiş HA seramiklerinden daha yüksek çözünürlüğe sahiptir. Ayrıca, HA kristalleri nano boyuta ulaştığı zaman emilebilir hale gelmektedir. Beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP), oktakalsiyum fosfat (OCP), dikalsiyum fosfat (DCP) ve dikalsiyum fosfat dihidrattan (DCPD) sonra en kararlı kalsiyum fosfat fazı nötr pH değerinde HA'dır (Suzuki, 2010).

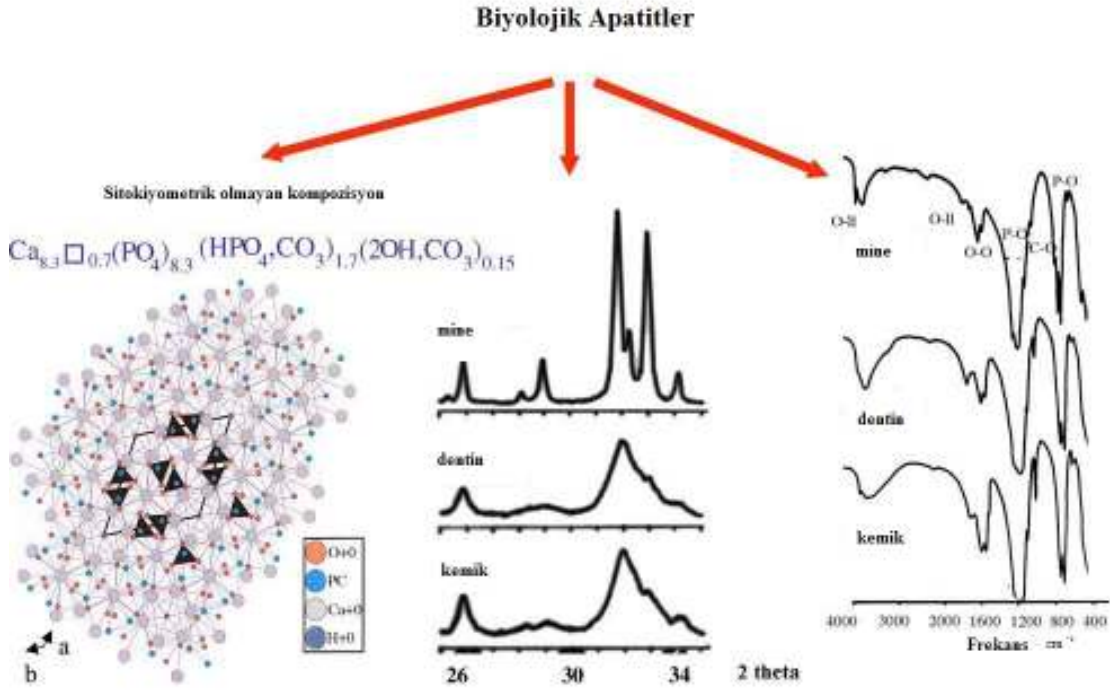
5. KALSİYUM FOSFATLAR

5.1 Biyolojik ve Sentetik Kaynaktan Üretilen Kalsiyum Fosfatlar

İnorganik minerallerin in vivo oluşum süreci biyolojik mineralizasyon (biyomineralizasyon) olarak adlandırılır. Memelilerin vücutlarında, kalsiyum ortofosfat bileşikleri ve çoğunlukla da apatitik yapı üzerinde meydana gelen iyon değişimleri sonucu, normal ve patolojik kalsifikasyonlar oluşur. Elementel ölçekte, kemikteki apatit nanokristallerinin çeşitli yer değiştirme ve çökeltme reaksiyonları HA'nın molar Ca/P oranının 1.67 değerinden sapmasına neden olur. Kemiklerin ve dişlerin biyolojik apatitindeki safsızlıklar, kristal yapıyı daha kararsız ve kimyasal olarak daha aktif hale getiren önemli gerilmelere yol açar. Ortofosfat anyonlarının yerine bağ yapan tüm iyonlar arasında, yapının % 4-8 oranında karbonat ve % 0.5-1.5 oranında magnezyum içermesi oldukça önemlidir. Çünkü bu iyonlar, kafes gerilmelerini yönlendirir ve çözünürlüğü önemli ölçüde artırır. Mine ile karşılaştırıldığında, kemik ve dentinin çözünürlüklerinin daha yüksek ve kristal boyutlarının daha düşük olması, magnezyum ve karbonat iyonlarının mineye oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunması ile açıklanabilir. Ayrıca biyolojik apatit kimyasal olarak, saf HA ve CDHA (kalsiyumu eksik HA) ile kıyaslandığında, çözünürlüğünü artıran kristalitesinin her zaman küçük olduğu bilinmektedir. Küçük boyutlar ve düşük kristalinite biyolojik apatit için tanımlanan iki ayrı özelliktir. Örneğin düşük kristal boyutu, kristal yüzeyinde atomların yüksek yüzdelerde bulunduğu anlamına gelir ki bu da iyonların, proteinlerin ve ilaçların emilimi için geniş yüzey alanı sağlar. Biyolojik apatitin kristal yapısı şekil 5.1'de, yapılandığı biyolojik birimler ise çizelge 5.1'de verilmiştir (Dorozhkin, 2009a).

Çizelge 5.1 Farklı biyolojik birim ve ortamlarda oluşan kalsiyum fosfat yapıları (Dorozhkin, 2009a).

Kalsiyum fosfat	Biyolojik Birim
Biyolojik apatit	Mine, dentin, kemik, diş taşı, böbrek taşı, üriner taş, yumuşak doku tortuları
OCP	Diş taşı ve üriner taş
DCPD	Diş taşı, kristalüri, kondrokalsinoz, bazı çürük lezyonlar
β -(Ca,Mg) ₃ (PO ₄) ₂	Diş taşı, tükürük taşı, eklem kıkırdağı, yumuşak doku tortuları
Ca ₂ P ₂ O ₇ ·2H ₂ O	Sinovyal sıvılarında psödo gut torbaları
ACP	Üremik hastalarda kalp kalsifikasyonları, böbrek taşları



Şekil 5.1 a) Biyolojik apatitin kristal yapısı, b) mine, dentin ve kemiğin XRD spektrumları, c) mine, dentin ve kemiğin infrared spektrumları (Dorozhkin, 2009a).

Kalsiyum ortofosfatların çözünürlüklerinin ve denge hallerinin, kalsifikasyon işlemine bağlılığı 1925 yılından beri çalışılmaktadır. Biyolojik kalsifikasyonların (kemik, dentin, mine, sement, boynuz) mineral fazları, kalsiyum ortofosfatın (biyolojik apatit) sadece tek bir çeşidini içerir. Buna karşın, normal olmayan ve/veya patolojik kalsifikasyonlar sonucu oluşan

mineral fazları; çeşitli kalsiyum ortofosfatların (ACP, DCPD, OCP) tek bir fazından veya bu fazların karışımından oluşmakla birlikte, fosfat içeren ve içermeyen diğer bileşiklerin (magnezyum ortofosfat, kalsiyum pirofosfat, kalsiyum okzalit vs.), biyolojik apatite katılması veya yer değiştirmesi sonucu da oluşabilir (Dorozhkin, 2009a).

5.2 Kalsiyum Ortofosfatlar

Omurgalıların sert dokularının inorganik bileşenlerini meydana getiren kalsiyum ortofosfatlar (CaP) geniş bir kullanım alanına sahiptir. Kemik ve dişin mineral fazı sentetik hidroksiapatite benzeyen bazik kalsiyum fosfattır. Biyolojik apatitler gerçekte karbonatlı apatitler olup, gerek apatit kristali kafesine yerleşen, gerek kristal yüzeyde hemen emilebilen, gerekse kristal yüzeyde adsorbe edilebilen önemli miktarda yabancı iyonlar içerirler. Kemik, mine ve dentinin mineral fazları, farklı iyonik kompozisyonlar, kristalite ve çözünürlük gösterirler. Düşük kristalinite ve küçük kristal boyutu (genellikle kemik kristallerinin boyutları: 50x25x4nm) stokiometrik HA'ya göre yüksek çözünürlük gösteren biyolojik apatitlerin önemli özellikleridir. Ayrıca, biyolojik dokularda bulunan kalsiyum fosfatlar genellikle patolojik kalsifikasyonlarda amorf kalsiyum fosfat (ACP), dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD), oktakalsiyum fosfat (OCP), trikalsiyum fosfat (TCP) gibi yapılar oluştururlar. (Boanini vd., 2010).

Kalsiyum ortofosfatların kullanımının başlıca sebeplerinden biri, diş ve memeli kemiklerine benzer kimyasal özelliklere sahip olmalarıdır. Sonuç olarak, non-toksik olmalarının yanında biyoygunlukları, vücutta yabancı madde olarak tanımlanmamaları ve en önemlisi biyoaktif davranış ile canlı dokuyla birleşme özelliklerini bir arada gerçekleştirmeleri mümkündür. İmplant ve kemik arasında homojen bir fizikokimyasal bağ oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca, kalsiyum ortofosfatların osteoblast ve proliferasyonu da desteklediği bilinmektedir. Bununla birlikte, biyomalzemelerde destek amacıyla kullanılan kalsiyum ortofosfatların kolay kırılmaları başlıca dezavantajlarından sayılabilir. Zayıf mekanik özellik, yüksek gözenekli seramikler ve yapı iskelesi için önemlidir. Çünkü 100 µm'den büyük gözenekler uygun damarlanma (vaskularizasyon) ve kemik hücresi kolonizasyonu için gereklidir. Bu yüzden kalsiyum ortofosfatlar biyomedikal uygulamalarda öncelikle dolgu ve kaplama olarak kullanılır (Dorozhkin, 2009b). Şekil 5.2'de ticari olarak kullanılan Kalsiyum ortofosfat sementlerine örnekler verilmiştir. Kalsiyum ortofosfatların kimyasal formülleri ve Ca/P oranları çizelge 5.2'de verilmiştir.

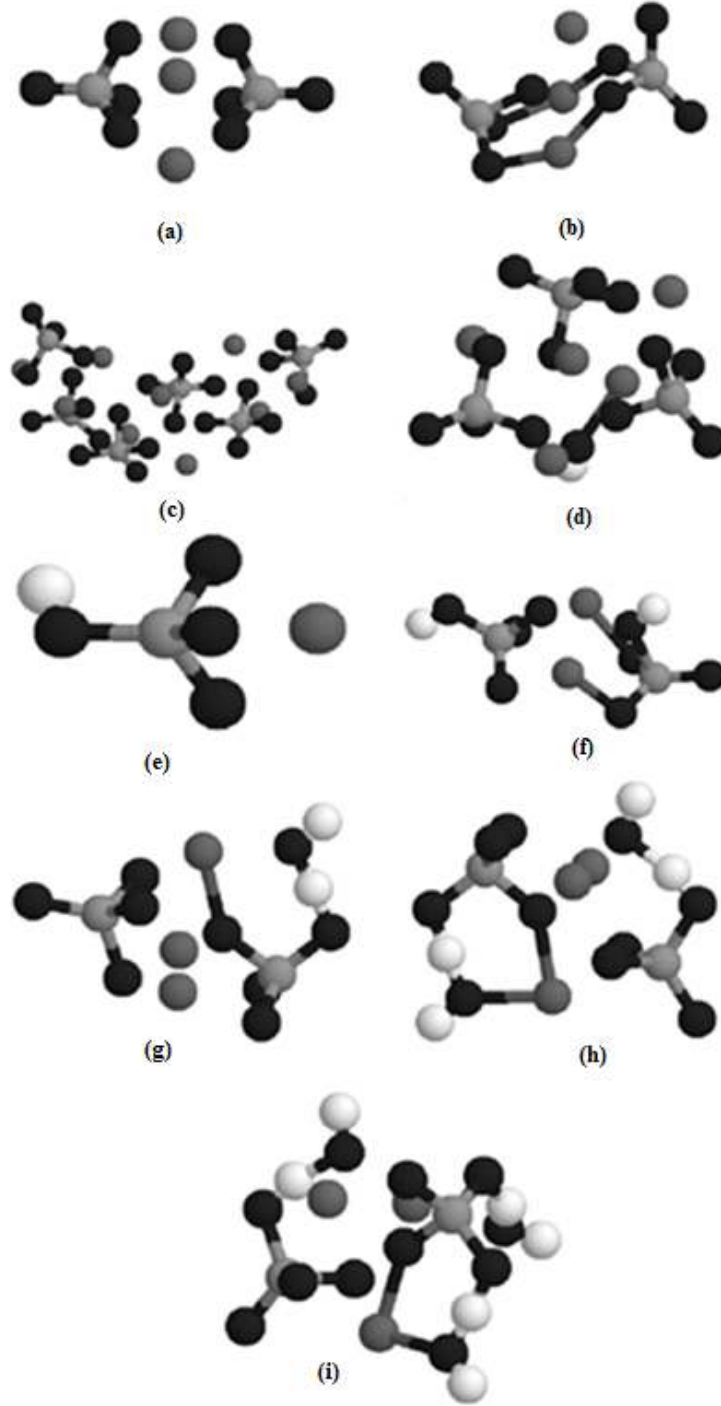


Şekil 5.2 Ticari olarak kullanılan kalsiyum ortofosfat sementleri (Dorozhkin, 2009d).

Çizelge 5.2 Kalsiyum ortofosfatların kimyasal formülleri ve Ca/P oranları (Barrere, 2002).

İsim	Formül	Ca/P
Dikalsiyum fosfat anhidrat ya da Monetit (DCPA)	CaHPO_4	1.00
Dikalsiyum fosfat dihidrat ya da Bruşit (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.00
Oktakalsiyum fosfat (OCP)	$\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_4(\text{HPO}_4)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33
Trikalsiyum fosfat (TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50
Hidroksiapatit (HA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67

Kalsiyum ortofosfatların yapısı ise şekil 5.2’de yer almaktadır. Şekil 5.3 (a) ve (b) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ kümesini, (c) $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3$ kümesini, (d) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ kümesini, (e) CaHPO_4 kümesini, (f) $(\text{CaHPO}_4)_2$ kümesini, (g) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kümesini, (h) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kümesini ve (i) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kümesini göstermektedir. Siyah renkler oksijeni, beyaz renkler hidrojeni, açık gri renkler fosforu ve koyu gri renkler kalsiyumu belirtmektedir (Khavryuchenkoa vd., 2007).



Şekil 5.3 Kalsiyum ortofosfatların yapısı: a) ve b) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, c) $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3$, d) $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, e) CaHPO_4 , f) $(\text{CaHPO}_4)_2$, g) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, h) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, i) $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Khavryuchenkoa vd., 2007).

Kimyasal bileşim, fiziksel özellikler ve kristal yapı kalsiyum ortofosfatların biyolojik davranışlarında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, biyobozunma özelliği, deney modeli, implantasyon yapısı ve hayvan türleri gibi deneysel koşullardan etkilenebilir. Kalsiyum

ortofosfat sementleri, kemik çoğalması ve yapılanmasında etkileyici bir malzeme grubu oluşturmaktadır. Çizelge 5.3'te kalsiyum ortofosfat sementlerinin bazı avantaj ve dezavantajları gösterilmiştir (Dorozhkin, 2009d).

Çizelge 5.3 Kalsiyum ortofosfat sementlerinin bazı avantajları ve dezavantajları (Dorozhkin, 2009d).

Avantajlar	Dezavantajlar
İn vivo çalışmalarda kendi kendine yapılanır	Potansiyel yıkım nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir
İyi enjekte edilebilir olma özelliği ve böylece minimal invaziv cerrahide diğer cerrahi işlemlere göre daha az hasarla sonuç alınır	Cerrahi müdahaleden sonra oluşan fazla kanama nedeniyle solgun bir renk oluşur
Bazen iyi osteokondüktiftir; bazen de osteoinkondüktiftir ve toksik değildir	Kemiğin etin içine doğru büyümesini engelleyen makroporozite yetersizliği (özellikle birbirine bağlı gözenekler) mevcuttur
Yeni oluşmuş kemik ile yer değiştirebilir (osteotransductivity)	İn vivo biyobozunabilirlik, yeni kemik oluşumunun büyüme hızından daha yavaştır
Kemik-malzeme bağlantısını sağlayan implanta iyi uyumluluk (Moldability) sağlar	
Mükemmel biyouyumluluk ve biyoaktiviteye sahiptir	
Düşük maliyetli, hazırlanması ve kullanımı kolay, vücut sıcaklığında ayarlanabilen ve ana kemiğe kimyasal bağ oluşturabilen bir yapıdadır	

5.2.1 Biyomimetik Kalsiyum Ortofosfatın Kristalizasyonu

Kalsiyum ortofosfatlar, ortofosforik asit (H_3PO_4) tuzlarıdır. Böylece H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} veya PO_4^{3-} içeren kompozitleri oluşturabilirler. Kompozisyonları ve kristal yapıları farklı fizikokimyasal özelliklere sahip olmalarını sağlar. Birçok kalsiyumfosfat suda çözünürken, bazıları çözünmeyebilir, ancak hepsi asitte çözünebilir (Barrere, 2002).

Kalsiyum ortofosfatlar ve kalsiyum karbonatların çöktürülmesi, kemik oluşumunun düzenlenmesi gibi çalışmalar 1923'ten beri araştırılmaktadır. Kalsiyum ortofosfatın kristalizasyonu ele alındığında doğru deneysel koşulların ve en iyi sentetik vücut sıvısı çözeltilerinin seçilmesi birinci derecede öneme sahiptir. Kristalizasyonu gerçekleştirmenin en kolay yolu kalsiyum ve fosfat iyonları içeren sulu çözeltilerin karıştırılmasıdır. Kalsiyum ortofosfatların kristalizasyonunda en yaygın olarak kullanılan çözelti, proteinsiz ve hücresiz olarak hazırlanan sentetik vücut sıvısıdır (SVS). Kokubo vd. tarafından hazırlanmış SVS, bazen “**Kokubo'nun SVS çözeltisi**” olarak da adlandırılır. pH değeri 7.40 ile yarı kararlı bir sulu çözelti olan SVS, sadece inorganik iyonlardan oluşur ve bunların konsantrasyonu insan kan plazmasına neredeyse eşit değerdedir. İnsan kan plazması ile kimyasal benzerliğine bağlı olarak SVS' nin geliştirilmiş en iyi çözelti olduğu bilinmektedir (Dorozhkin, 2009a). Aşırı doymuş olması, OCP, β -TCP, CDHA ve HA' nın bu çözeltide çöktürülebilmesine olanak sağlar.

Kalsifiye olmuş yetişkin insan dokularının en önemli kimyasal bileşimleri ve özellikleri çizelge 5.4'te gösterilmiştir. Burada bahsedilen değerler yaklaşıktır. Kalsiyum ortofosfatın en önemli parametreleri Ca/P oranı, bazik/asidik durumu ve çözünübilirliktir. Bu parametreler çözeltinin pH'ının düzenlenmesini sağlar. Düşük Ca/P mol oranına sahip kalsiyum ortofosfatlar daha asidik ve suda çözünebilir özelliktedirler. Çözünürlük değerlerinin monokalsiyum fosfat monohidrat (MCPM) gibi asidik bileşikler için yüksek değerlerde, apatitler gibi bazik bileşikler içinse çok düşük değerlerde olduğu görülür. Kristalizasyon, çözünme durumu ve farklı kalsiyum ortofosfatların çeşitli deney koşulları altında faz dönüşüm prosesleri son zamanlarda üzerinde önemle durulan çalışmalar arasında yer almaktadır (Dorozhkin, 2009a).

Çizelge 5.4 Kalsifiye olmuş yetişkin insan dokularının kimyasal bileşenleri, kristalografik ve mekanik özellikleri (Dorozhkin, 2009a).

Bileşenler (% ağırlık)	Mine	Dentin	Sement	Kemik	HA
Kalsiyum ^[a]	36.5	35.1	[c]	34.8	39.6
Fosfor (P) ^[a]	17.7	16.9	[c]	15.2	18.5
Ca/P (molar oran) ^[a]	2.63	2.61	[c]	2.71	2.67
Sodyum ^[a]	0.5	0.6	[c]	0.9	-
Magnezyum ^[a]	0.44	2.23	[c]	0.72	-
Potasyum ^[a]	0.08	0.05	[c]	0.03	-
Karbonat(CO ₃ ²⁻) ^[b]	3.5	5.6	[c]	7.4	-
Florür ^[a]	0.01	0.06	[c]	0.03	-
Klorür ^[a]	0.30	0.01	[c]	0.13	-
Pirofosfat (P ₂ O ₇ ⁴⁻) ^[b]	0.022	0.10	[c]	0.07	-
Toplam inorganik ^[b]	97	70	60	65	100
Toplam organik ^[b]	2.5	20	25	25	-
Su ^[b]	2.5	10	15	10	-
Kristalografik özellikler:					
Kafes parametreleri (±0.003 Å)					
a-ekseni, (Å)	9.441	9.421	[c]	9.41	9.430
c-ekseni, (Å)	6.880	6.887	[c]	6.89	6.891
Kristallik indeksi (kristal yapı yüzdesi) (HA = 100)	70-75	33-37	[c]	33-37	100
Normal kristal boyutları	10 ⁵ x50x50	35x25x4	[c]	50x25x4	200-600
Yanma ürünleri (800°C)	B-TCP+HA	β-TCP+HA	β-TCP+HA	HA+CaO	HA
Elastik modülü (GPa)	80	15	[c]	0.34-13.8	10
Çekme mukavemeti (MPa)	10	100	[c]	150	100
^[a] Küllü örnekler, ^(b) Kül içermeyen örnekler, ^(c) Nümerik değerler literatürde bulunamadı; ancak dentin için benzer değerlerdir.					

5.3 Amorf Kalsiyum Fosfatlar (ACP)

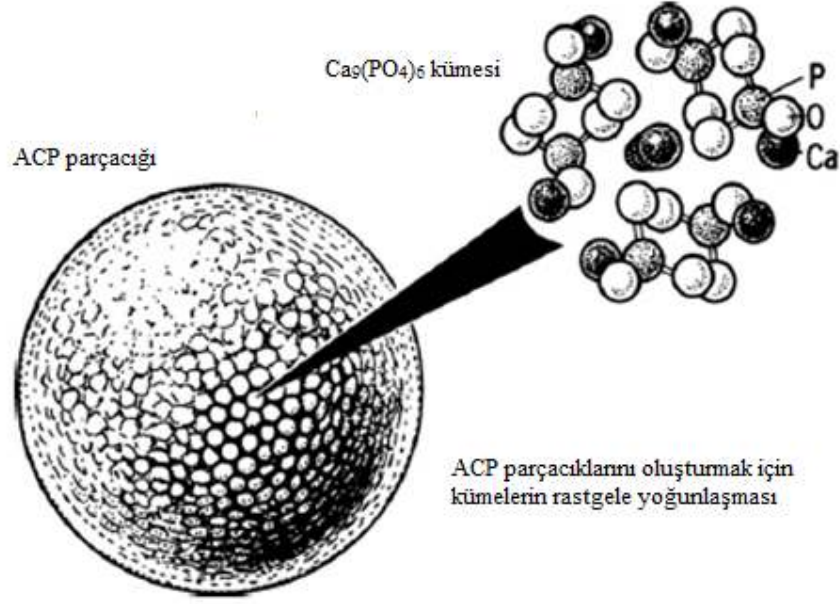
Termodinamik yasalarına göre, mükemmel kristal yapısı gerçekte mevcut değildir. Boşluk içindeki çeşitli düzensizlikler, doku içerisindeki atomlar, kirlilik, dislokasyonlar, yüzeyler ve arayüzeyler arasındaki kimyasal bağlar, “mükemmel” kristalin yapının oluşumunu engeller ve birçok durumda fiziksel özelliklerin belirleyicisidir. Bu tür düzensiz malzemeler “amorf malzemeler” olarak adlandırılır (Dorozhkin, 2010).

Amorf kalsiyum fosfat (ACP) kavramı farklı anlamlar ifade eder. ACP, süt ve peynirdeki kalsiyum fosfat (CaP) misellerini, apatit seramiklerinde tanımlanan yetersiz etki alanlarını, biyolojik veya sentetik kaynaklı apatit nanokristallerini ve bazen amorf kalsiyum fosfatları ifade etmek için kullanılır. CaP fazının sütteki durumu, kazein ile güçlü etkileşimi olmasına rağmen saf ACP fazı ile benzerliklere sahiptir. Amorf kalsiyum polifosfatlar ise fosfat gruplarıyla sıralanmış farklı maddelerdir. Kalsiyum ortofosfatlardan kaynaklanan seramiklerdeki kusurlar genellikle kristal kusurları ve tanecik bağları içermektedir (Combes vd., 2010).

ACP fazı, biyolojik organizmalarda CaP minerallerinin en alışımlı şeklidir. Örneğin, ACP fazları ökaryot ve prokaryot hücrelerinin mitokondrisinde bulunur ve tartışmalı da olsa omurgalılarda kemik minerali fazının öncüsü olarak kabul edilebilir. ACP fazı, çöktürme ile çeşitli CaP’ların sentezlenmesinde ara fazdır. ACP, birçok biyomalzemede kullanılır. Örneğin, farklı teknikler ile elde edilen metalik endoprotez kaplamalarında geçici faz olarak ya da nihai üründe kullanılır. Enjekte edilebilir sementlerde reaksiyonu ayarlamak için kullanılır. Ayrıca, ACP odontolojide kompozit malzemelerde dentin ve mine için remineralizasyon fazı olarak da kullanıma sahiptir (Combes vd., 2010).

5.3.1 ACP’nin Yapısı

Son 20 yıldır, belki de çoğu kez araştırılan sentetik kemik greftleri, kalsiyum fosfat tabanlı biyomalzemeler ve özellikle kendiliğinden oluşan kalsiyum fosfat sementleridir (CPC). Amorf trikalsiyum fosfat, (ATCP) Ca/P oranı 2.5 olan alkali ortamda üretilen yaygın kullanıma sahip bir kompozittir. Formülü $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ şeklinde olup, pH aralığı 9-11 değerleri arasındadır. Bu kompozitlerin yüksek sıcaklıkta ACP’de bulunduğu gözlemlenmiştir. ATCP’ nin yapısı radyal dağılım fonksiyonundan yola çıkılarak, ilk olarak Betts ve Posner tarafından belirlenmiştir. Genel olarak “**Posner’in kümesi**” şeklinde adlandırılır. Şekil 5.4a’da Posner’in küme yapısı şematik olarak verilmiştir. Bu yapı, apatit, OCP ve β -trikalsiyum fosfat (TCP) gibi birçok kristal fosfatlarla benzerlik göstermektedir



Şekil 5.5 ACP parçacığının bir modeli (Posner'in kümesi) (Dorozhkin, 2010).

5.3.2 ACP'nin Kullanımı

ACP; kaplama, sement, seramik ve kompozit şeklinde birçok biyomalzemede bulunmaktadır. Uygulama ve bulunma durumlarına ilişkin bilgiler çizelge 5.5'te verilmiştir. Amorf kalsiyum fosfatların ana yapısı $\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_6$ iyonları kümesidir (Barrere, 2002).

ACP içeren birçok biyomalzeme, özellikle dental uygulamalarda geniş yer tutmaktadır. Ayrıca, rezin esaslı ACP içeren kompozitlerin kalsiyum ve fosfat iyonlarını serbest bırakma özelliğinden yararlanılarak dental alanlarda kullanım kolaylığı sağladığı belirtilmektedir. Bu tür malzemeler remineralizasyon ve antide-mineralizasyon işlemlerinde de verimli olup, klinik alanlarda adezyon, koruyucu liner, ortodontik sement gibi kullanımlara da sahiptir (Schumacher vd., 2007).

ACP'ler dolgu malzemesi olarak iyonomer sementlerde de kullanılır. İyonomer sementlerdeki boşlukları doldurmada dolgu maddesi olarak veya kollodial süspansiyonlar olarak dişmacunlarında, sakızlarda veya gargaralarda, çürük lezyonlarında remineralizasyonu sağlamak ve/veya diş demineralizasyonunu önlemede kullanılırlar (Dorozhkin, 2010). Bu kompozitler, özellikle asidik ağız ortamında ACP'nin kalsiyum ve fosfat iyonlarını bırakabilme özelliğinden yararlanırlar. Bu iyonlar minenin remineralizasyonunda rol alırlar. ACP ortodontik yapışkanlarıyla, kron malzemeleriyle ve köprü yapışkanlarıyla, dolgu maddeleriyle, fissur örtücüleriyle ve restoratif kompozit reçineleriyle birleştirilebilir. Bu

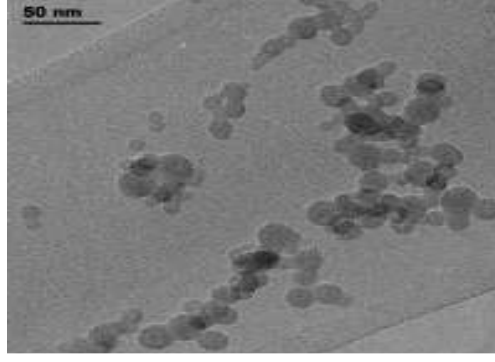
kompozit malzemelerinde kullanılan ACP genellikle Zr veya Si gibi katkıları içerir. Matris olarak kullanılan polimer rezinler foto aktif olmuş dimetakrilat rezinlerdir. Örneğin; etoksillenmiş bisfenol dimetakrilat (EBPADMA), trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA), hidroksietil metakrilat (HEMA) ve metakriloksietilfitalat (MEP) (Combes vd., 2010).

Çizelge 5.5 Biyomalzemelerde amorf kalsiyum fosfatın cinsi ve uygulamaları
(Combes vd., 2010).

Biyomalzemelerde Amorf Kalsiyum Fosfatlar	
Malzeme cinsi	Uygulama
İyonik sement	Kemik değişimi Dental uygulamalar
Kaplamalar	Metal protezlerin kaplaması
Mineral-organik kompozitler	Diş, mine remineralizasyonu Kemik değişimi

5.3.3 ACP'nin Kemik Sementindeki Yeri

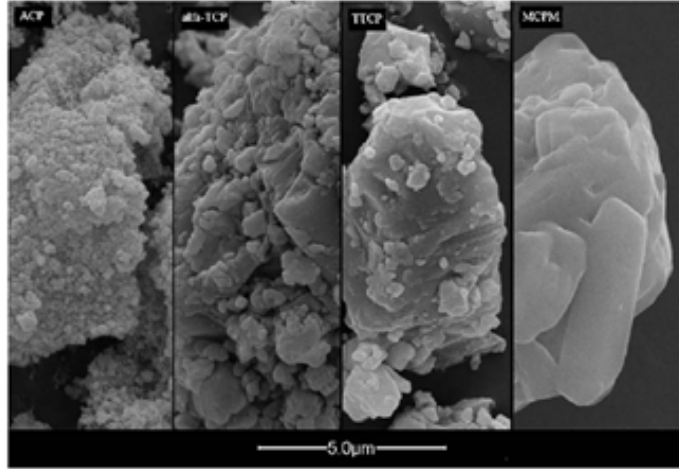
CaP sementi son yıllarda kemik ile ilgili uygulamalarda dikkat çekmektedir. Plastik bir hamur şekline getirilebilirler ve kemik kusurlarını sertleşmiş biyoaktif malzeme oluşturarak mükemmel bir şekilde giderebilirler. Ayrıca bazıları enjekte edilebilir özelliğe sahip olduğundan implantasyon operasyonları için invaziv bir kullanıma sahiptir. ACP tabanlı biyomedikal sementlerin endüstriyel gelişimleriyle ilgili asıl problem hidroliz hızı, su içeriği ve ACP'nin kararlılığıdır. Hidroliz hızı sementi sertleştirecek kadar hızlı olmak zorundadır. Su miktarı sementte çok önemlidir ve ACP'nin yüksek miktarda su içermesi sertliği engelleyebilir (Combes vd., 2010). Şekil 5.6'da amorf kalsiyum fosfat yapısına ait TEM görüntüsü verilmektedir.



Şekil 5.6 ACP'ye ait TEM görüntüsü [38].

5.3.4 ACP'nin Mikroyapısı

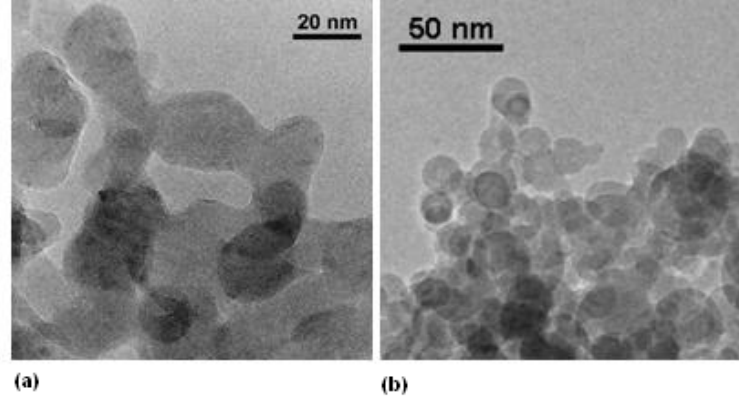
ACP'nin yoğun olarak nanoküreler ile sarılmış olduğu görülürken, α -trikalsiyum fosfat (α -TCP) ve tetrakalsiyum fosfat (TTCP) parçacıklarının daha geniş, küresel olmayan ve oldukça düzgün yüzeye sahip oldukları gözlemlenmektedir (şekil 5.7). Çok geniş plaka şeklinde monokalsiyum fosfat monohidrat (MCMP) parçacıkları ise çok düzgün yüzeye sahiptir (Van den Vreken vd., 2010).



Şekil 5.7 Çeşitli kalsiyum fosfat tozlarının (ACP, α -TCP, TTCP ve MCMP) SEM görüntüleri (Van den Vreken vd., 2010).

Amorf kalsiyum fosfatlar kemik bileşenlerinin biyomineralizasyonunda geçici faz olarak da önemli bir rol oynarlar. HA içindeki ACP kristalizasyon sıcaklık değeri 43.0 ve 20.9 kJ/mol şeklindedir (Maciejewski vd., 2010). ACP'ler, canlı organizmalarda(özellikle omurgasızlarda) bulunabilen ya da hem biyomimetik koşullarda hem de yüksek sıcaklık ve yüksek enerji teknikleri ile sentezlenebilen kompozitler için geniş bir kullanım alanı sağlamaktadır. ACP,

kemik mineral kristalinden saf apatit analogik kristaline kolayca dönüştürülür ve yüksek reaktivite özelliğine bağlı olarak biyoaktif malzemeler hazırlamak için kullanılabilir. Şekil 5.8’te amorf ve amorf olmayan kalsiyum fosfat nanoparçacıklarının TEM görüntüsü verilmektedir. Ayrıca ACP, geçici ve belirleyici faz olarak, birçok ticari kemik malzemesi yerine de kullanılır. Örneğin metal protezlerde plazma sprej kaplama ve ortopedik uygulamalarda enjekte edilebilir sement olarak kullanıma sahiptir (Combes vd., 2010).



Şekil 5.8 a) Amorf kalsiyum karbonatın, b) Kalsiyum fosfatın TEM görüntüsü [39].

5.4 Kalsiyum Fosfat Sementleri (CPC)

Son 20 yıldır, birçok araştırmaya konu olan sentetik kemik greftleri, kalsiyum fosfat tabanlı biyomalzemeler ve özellikle kendiliğinden oluşan kalsiyum fosfat sementleridir (CPC). CPC’ler sulu sıvılar ile karıştırıldığı zaman plastik hamur şeklini alırlar. Pek çok hamur formülasyonu, kemiğin mineral fazına benzeyen apatit kristallerinin oluşumu ile olduğu yerde katılaşırlar. Sonuç olarak, CPC’ler kemikle ve çevresindeki yumuşak dokular ile sadece biyouyumlu değil, aynı zamanda biyoaktif, osteokondüktif ve osteointegrasyonu indükleyebilen özelliklere sahiptir. Ayrıca, CPC’ler hasara uğramış doku yüzeyleri ile hemen hemen mükemmel bir adaptasyon da sağlar. Şekil 5.9’da CPC’ye ait mikroyapı gösterilmektedir. Tanecikler arası boşluklar nedeniyle mikrogözeneklerin oluştuğu gözlenmektedir (Bohner, 2000).

Sement formülasyonuna amorf kalsiyum fosfatın (ACP) eklenmesi ise apatitin biyorezorpsiyonunu artırmaktadır. Bazı çalışmalar, ACP ve dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) tabanlı CPC’nin hızlı emilme sağladığını göstermektedir (Van den Vreken vd., 2010).



Şekil 5.9 Kalsiyum fosfat sementinin (CPC) mikroyapısı (Bohner, 2000).

Birçok formülasyona sahip olmasına rağmen, CPC'nin sadece 3 farklı nihai ürün veren reaksiyonu vardır: 1) Apatit, 2) bruşit (DCPD) ve 3) amorf kalsiyum fosfat (ACP). Yapılan çalışmalarda ACP yapısında bulunan sementin, apatite hızlı bir şekilde dönüştüğü gözlenmiştir. Böylece CPC formülasyonlarını iki kategoride sınıflandırmak mümkündür. Aşağıdaki reaksiyonlar bu dönüşümleri açıklamaktadır. Birinci reaksiyonda tetra kalsiyum fosfat (TetCP) ile dikalsiyum fosfat (DCP) tepkimeye girerek apatit oluşturmuştur. İkinci reaksiyonda ise beta-trikalsiyum fosfat (β -TCP) ile monokalsiyum fosfat monohidrat (MCPM) tepkimeye girerek dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) açığa çıkmıştır (Bohner, 2000).



5.5 Hidroksiapatit

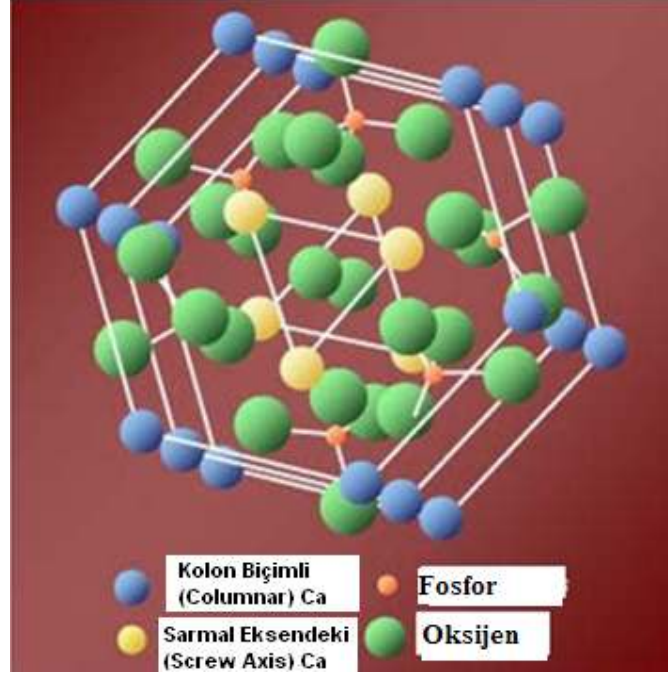
Kemik; kolajen ana faz içerisinde HA kristalleriyle desteklenmiş kompozit bir yapıdır. Kemiğe sertliğini veren mineral, yaşam süresince kimyasal olarak sürekli değişim gösterir. Kemikteki mineral, temel olarak hidroksiapatitin (HA) kristal yapısına benzeyen bir çeşit kalsiyum ve fosfat apatitidir. HA; kemik ve diş gibi doğal kaynaklardan doğrudan ayrıştırılabildiği gibi midye kabuğu, yumurta kabuğu veya kalsiyum içeren doğal olmayan başka malzemelerin fosfat bileşikleriyle reaksiyona girerek anorganik olarak da elde edilebilmektedir (İpekoğlu vd., 2004).

Hidroksiapatit, kemiğin mineral yapısına benzerliğiyle vücut tarafından kolayca kabul edilen, yüksek biyouyumluluğa sahip bir implant malzemesi olarak ortopedi ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. HA biyoseramikleri, kemik dokusunun inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı bir seramik olması ve biyouyumluluğunun iyi olması nedeniyle klinik uygulamalarda, yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında da kullanılmaktadır (Pasinli, 2004).

6.HİDROKSİAPATİT

6.1 Hidroksiapatitin Yapısı

HA hekzagonal rombik kafes yapısında olup, birim hücre boyutları; $a=b= 9.432 \text{ \AA}$ ve $c=6.881 \text{ \AA}$ şeklindedir. İdeal Ca/P oranı 10/6 ve hesaplanan yoğunluğu 3.219 gr/cm^3 'tür. Şekil 6.1'de HA kristal yapısı gösterilmektedir [14].

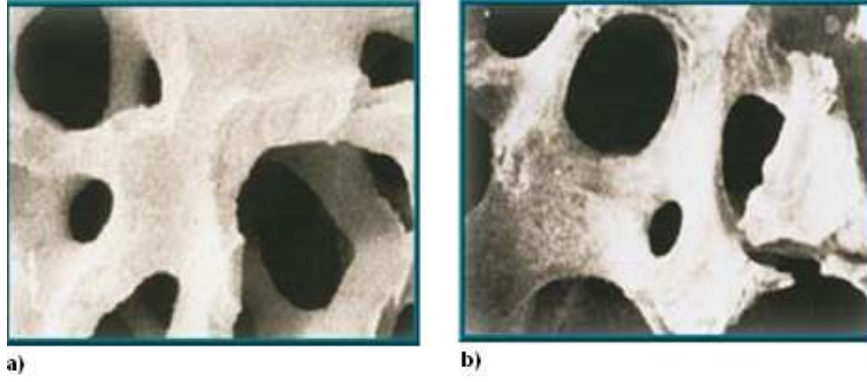


Şekil 6.1 HA'nın kristal yapısı (Çalılımlı vd., 2008).

6.2 Kemik Dokusundaki Hidroksiapatit

İnsan kemiklerinin kortikal ve trabeküler kısımlarının matrisleri kalsiyum HA ve Tri-kalsiyum fosfat $[\text{TCP}:\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ olmak üzere iki fazdan oluşmaktadır. Asıl faz olan doğal kalsiyum HA, kortikal kemiklerde %50'ten az olmamak üzere gözenekli bir yapı oluşturur. Diğer yandan, trabeküler kemikler ise %75'in üzerinde gözeneklilik gösteren bir kafese sahiptirler. İnsan kemiklerindeki gözeneklerin boyutları $100\text{-}500\mu\text{m}$ aralığında değişmekte olup doğal kemik iliği ile doldurulmuşlardır. Kemikler, dentin ve diş minesini; HA, protein, diğer organik maddeler ve su içeren doğal kompozitlerdir. Diş minesini, bu dokular arasında en çok mineral içeren ve en sert yapıya sahip olan dokudur. Kemik dokusunun mukavemeti, bütün bileşenlerinin ayrı ayrı mukavemetlerinden daha büyüktür. Kemik yapısındaki kolajen,

esnek yapısıyla HA'nın gevrek kırılmasını önler. Bununla birlikte HA, sertliğiyle kolajenin plastik deformasyon bölgesine girmesini engeller. Doğal kemik dokusu ile HA'nın yapısı arasındaki benzerlik şekil 6.2.'de verilen SEM görüntülerinden de anlaşılmaktadır [14].



Şekil 6.2 a) HA, b) Kemik dokusunun SEM görüntüleri [40].

6.3 Hidroksiapatitin Biyouyumluluğu

HA'nın en önemli özellikleri arasında mükemmel biyolojik uyumluluğu önde gelir. HA, sert dokularla doğrudan kimyasal bağ kurar. HA partiküllerinin ya da gözenekli yapıların kemiğe yerleştirilmesinde yeni doku 4–8 haftada şekillenir. HA, gözenekli yapısı nedeniyle hücrelerin ve gözeneklerin içine doğru büyüme yeteneğinden dolayı dokuların implanta nüfuz etmesini sağlar. Ayrıca HA'nın yapısındaki gözenekler bir kanallar sistemi gibi davranıp, kemik yapıya kanın ve diğer önemli vücut sıvılarının ulaşmasını sağlar.

HA'nın emilimi yılda %5-10 hızıyla gerçekleşir. Yapılan deneylerde HA implantların, öncelikle fibrovasküler doku ile kaplandığı ve bu dokudaki olgun lamellerin zamanla kemiğe dönüştüğü tespit edilmiştir. HA'nın osteokonduktif özellikleri de implantların kemiğe sıkıca bağlanmasına ortam ve olanak sağlar. Ayrıca HA'nın lokal büyüme faktörlerine, özellikle kemik proteinlerine karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğilimi olduğu saptanmıştır. HA'nın non-toksik (zehir etkisi olmayan) özelliklere sahip olması sayesinde meydana gelebilecek vücut reaksiyonları da minimumdur [14].

HA, sadece biyouyumluluğu ile değil aynı zamanda immunojenik olmama özelliği ve kemiğe olan kristalografik benzerliği ile de medikal alanda kullanılan önemli bir biyoseramiktir. Fizikokimyasal, mekaniksel ve biyolojik özellikleri ile birlikte uygun bir kemik doku malzemesi olan HA'nın bu özellikleri çizelge 6.1'de gösterilmiştir (Murugan vd., 2005).

HA'nın klinik çalışmalarda kemik doku malzemesi olarak kullanılmasını sınırlayan özelliği ise kırılkan yapı ve zayıf gerinim dayanımına sahip bir malzeme olmasıdır. Bu yüzden kemik

dokusu olarak klinik uygulamalarda kullanımı sınırlı olabilmektedir (Hamadouche vd., 2000). HA seramiği biyouyumluluğu ve biyoaktifliği sayesinde klinik uygulamalarda dolgu malzemesi olarak da kullanılır. Ancak, bu gibi özelliklerine rağmen zayıf mekanik dayanımı sebebiyle yük dayanımı gerektirecek koşullarda sınırlı bir kullanıma sahiptir (Xuejiang vd., 2002).

Çizelge 6.1 HA'nın fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri (Çalimli vd., 2005; Mathew ve Takagi, 2001; Fritsch vd. 2010; Taş, 2000; Driessensa vd., 2002).

Özellik	Değer
Molekül formülü	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Ca/P oranı	1,67
Kristal yapı	Hekzagonal
Young modülü (MPa)	80000 – 114000
Basma dayanımı (MPa)	400 – 900
Gerilme dayanımı (MPa)	115 – 200
Yoğunluk (g/m^3)	3,16
Refraktif indeks	$n_o = 2.651$ $n_e = 2.644$
Sertlik (HV)	600
Bozunma sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)	> 1000
Erime noktası ($^{\circ}\text{C}$)	1614
Dielektrik sabiti (ϵ)	7,40
Isıl iletkenlik (W/cmK)	0,013
Biyoaktiflik	Yüksek
Biyoygunluk	Yüksek
Biyobozunurluk	Düşük

6.4 Hidroksiapatitin Kullanım Alanları

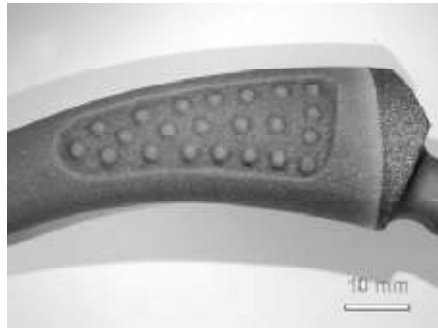
HA'nın klinik uygulama aralığı artan atrofik problemlerden uzun kemik kusurlarını onarmaya, kaynamamış kemik kırıklarına, orta kulak protezlerine, spinal füzyonlara, kraniyoplastiye, kraniyofasiyal onarıma ve vertebral füzyonlarına kadar genişlemektedir.

Diğer taraftan HA; dental cerrahide, biyomoleküler ve ilaç iletiminde de kullanılmaktadır. Literatüre göre, HA uzun yıllardan beri biyomalzeme olarak kullanılmıştır. Daubree apatitin ilk sentezini 1851 yılında kızıl kireç üzerinden fosforik triklor buharı geçiren bir proses kullanarak gerçekleştirmiştir. 1951 yılında Ray ve Ward tarafından kemik bozuklukları için uygun sentetik HA hazırlanmış ve HA'nın cerrahi olarak implantasyonu gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmalarının sonucunda uzun kemiklerde, köpeklerin kalça kemiklerinde, kedilerin ve maymunların kafatasındaki uygulamalarda olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. 1970'lerde Aoki ve Kato, De Groot ve Jarcho klinik ortopedide kullanılan çok şekilli HA üretimine öncülük etmişlerdir. O zamandan beri HA'nın birçok üretim metodolojisi çalışılmış ve bu çalışmalar mikro ölçekte HA ($>1\mu\text{m}$) üretimini gerçekleştirmiştir. Son yıllarda ise mikron ölçekte muadillerinden daha üstün fonksiyonel özelliklere sahip olan nano ölçekte HA ($\sim 10\text{--}100\text{nm}$) üretimi ile özellikle doku-greft etkileşimi için gerekli olan yüzey reaktivitesi sağlanmıştır. Fiziksel, kimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri bakımından mükemmel yapıya sahip HA son birkaç yıldır yapılan araştırmalar ile elde edilmiştir. Bu araştırmalar nano yapıdaki HA'nın ve kompozitlerinin üretilmesine öncülük etmiştir (Murugan vd., 2005).

6.4.1 İmplant Uygulamaları

Gözenekli hidroksiapatit implant, birbirleriyle bağlantılı gözenekli yapıdan oluşan spesifik deniz mercanlarının taslağından elde edilen bir materyaldir. Gözenekli hidroksiapatit 1975'ten beri araştırmacılar tarafından alloplastik kemik yerine kullanılmaktadır. Bu materyal tamamen canlıya uyumlu, nontoksik ve nonalerjik olup kapsüle olmaz ve yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaz. Hidroksiapatit insan dokusu içine implante edildiği zaman etkisi fibrovasküler büyüme için pasif bir çatı gibidir. Bu materyal ilk olarak ortopedistler tarafından maksillofasiyal ve maksillo dental bölgenin rekonstrüksiyonunda kemik yerine kullanılmıştır. Hidroksiapatit implant maksillofasiyal, alveolar, dura duvarında kranial rekonstrüksiyonda, kulak rekonstrüksiyonunda, ayrıca laringeal alanı desteklemek, orbital hacmini artırmak ve orbital duvar kırıklarını tamir etmek için de kullanılmıştır. Radyasyon tedavisinde hidroksiapatitin radyasyon yayılımı, dağılım ayrıntıları farklı olmasına rağmen metakrilata göre daha azdır (Manav ve Bilgin, 1994). Şekil 6.3'te elektrokimyasal yöntemle sentezlenmiş HA kaplamalı bir çeşit titanyum implantı yer almaktadır (Dorozhkin, 2009b).

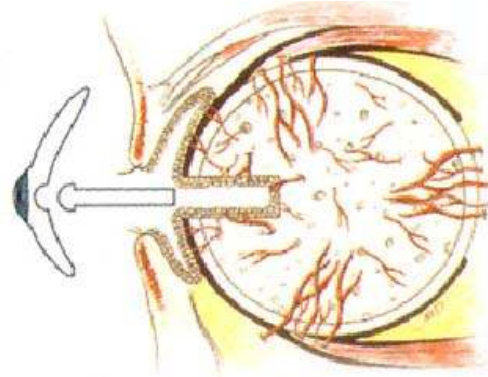


Şekil 6.3 HA kaplamalı titanyum implantı (Dorozhkin, 2009b).

Kemik greftleri, iyi huylu kemik tümörlerinde yeniden yapılandırma işlemlerinde kullanılmaktadır. Bu amaçla insan, hayvan kaynaklı ve biyolojik esaslı olmayan malzemeler yaygın olarak tercih edilmektedir. Uygulamada kullanılacak malzemenin, kolay üretilen ve biyouygunluğu yüksek bir malzeme olması gerekir. Kemik grefti olarak kullanıldıklarında toksik olmamaları nedeniyle avantaj sağlayabilen kimyasal ve fiziksel özellikleri mevcuttur. Ayrıca, biyouyumlulukları nedeni ile klinikte en çok kullanılan seramikler; HA ve TCP [tri-kalsiyum fosfat: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] veya bunların kompozitlerini içeren kalsiyum fosfat seramikleridir. TCP, klasik hızda rezorbe olan Ca-P seramiğidir. TCP'nin porları küçük ve arasındaki bağlantılar yetersiz ise malzeme tümüyle rezorbe olmadan kemik oluşumu gerçekleşemez. Bu nedenle TCP iyi bir greft malzemesi değildir. HA, yavaş rezorbe olan klasik Ca-P seramiği olup, yapısı in-vivo olarak kararludur ve yılda %5-10 oranında rezorbe olur. HA yapısı fibrovasküler doku tarafından invaze olur ve daha sonra matür katmanlar kemiğe dönüşür.

6.4.2 Oftalmolojik Uygulamaları

HA'nın bir diğer kullanım alanı ise, oküler implant uygulamasıdır (şekil 6.4). Biyouyumluluk ve toksisite göstermeme gibi özellikler, HA'yı oküler implant uygulaması için ideal bir biyomalzeme yapmaktadır. Bu implantlarda kullanılan HA 500µm çapında birbiriyle bağlantılı gözeneklere sahiptir. Bu gözenekler, dokuların implanta doğru iç büyüme gerçekleştirmesini ve dolayısıyla implantın göz boşluğuna tutunmasını sağlar [14].



Şekil 6.4 Hidroksiapatitin oküler implant uygulaması [40].

Şekil 6.5'te ise hidroksiapatitin sinterleme sonrasındaki oküler implant uygulaması verilmiştir. Şekilde görülen implant, köpeklerin in vivo çalışmalarında kullanılmaktadır (Kundu vd., 2004).



Şekil 6.5 Hidroksiapatitin oküler protez uygulaması (Kundu vd., 2004).

1987 yılında yapay göz ve orta kulak implant uygulamalarında kullanılan ve başarılı bulunan HA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onay verilince, ticari olarak piyasaya çıkmış ve çok satılmıştır. Şekil 6.6'da orta kulak implantına ait bir uygulama görülmektedir [14].



Şekil 6.6 Orta kulak implantına ait bir uygulama [40].

6.4.3 Ortopedide Kullanımı

Birçok operatör, apatit sementinin implantasyonunda, kemik içindeki implantasyondan sonra en kısa sürede geri emilebilir bir malzeme olmasını ister. Bu emilmenin en azından yeni kemik dokusunun gelişmesiyle telafi edilebilir olması gerekir (Driessensa vd., 2002). 1980'lerin başlarından itibaren alloplastik bir materyal olan hidroksiapatit (HA), kret ögmentasyonlarında poplarite kazanmıştır. Granül formu yaygın olarak kullanılan HA'nın blok formları da bulunmaktadır. HA, subperiosteal olarak yerleştirildiğinde kemiğe fiziksel ve kimyasal olarak bağlanmaktadır. Granül HA ilk defa 1982 yılında alveolar kret ögmentasyonunda kullanılmıştır. Avantajları arasında verici saha cerrahisi gerektirmemesi,

çevresinde oluşan vasküler yatak sayesinde ilerideki olası bir vestibüloplastik operasyonuna izin vermesi ve kolay uygulanması sayılabilir. En büyük dezavantajı ise HA granüllerinin yüksek migrasyon ihtimalidir. Bu partiküllerin planlanan sınırlar dışına migrasyonu ile mental parestezi, kret formu ve yüksekliğinin kaybı gibi komplikasyonlar oluşabilir (Metin vd., 2001). Bununla birlikte, kalsiyum hidroksiapatitler ortopedi alanında implantların biyolojik tespitinde yüzey kaplaması, tümör cerrahisinde suni kemik, kontrollü ilaç salınım sistemi ve kemik çimentosunun yapısında biyolojik tesbit aracı gibi kullanımlara da sahiptir (Korkusuz ve Korkusuz, 1997).

Hidroksiapatit esaslı seramikler, spinal cerrahide in vivo hayvan modeli ve insan klinik araştırmalarında oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir. İn vivo hayvan çalışmalarında bu malzemelerin kemik grefti ve dolgu maddesi olarak ya da posterolateral lumbar birleşimlerinde biyoaktif osteokondüktif malzeme taşıyıcı olarak verimli şekilde kullanıldığı gözlemlenmiştir. Klinik olarak, HA seramiği, kemik grefti dolgu maddesi olarak (çocuk skolyoz tedavisinde) boynun arka spinal birleştirme cerrahisinde (posterior spinal fusion surgery) ve yapısal kemik grefti olarak anterior servikal spine birleşiminde etkilidir. Nanoyapısal klinik uygulamalarında ise osteokondüktif malzemenin osteokondüktif kemik gelişimi için kemik grefti dolgu maddesi veya taşıyıcı olarak kullanılması, tek başına kemik grefti olarak kullanılmasından daha iyidir (Spivak ve Hasharoni, 2001).

Birçok osteokondüktif seramik kemik greft yedeği otojenöz kemiğe alternatif olarak gösterilebilir. HA ve TCP içeren kalsiyum fosfat seramikleri de bunlardan ikisidir. 100-200µm aralığında çapa ve gözenekli yapıya sahiplerdir. Porozitetleri mezenkimal hücre migrasyonu, adezyon, poliferasyon ve osteoblastlarda diferansiyasyon sağlar. Bu yapı, osteokondüktif karakteristiği oluşturur. HA-TCP seramikleri düşük kopma direnci ile kırılğan malzeme özelliğine sahiptir. Ticari HA çok yavaşça emilirken TCP ise genellikle implantasyondan sonra 6 hafta içinde emilir. Karışım kullanıldıktan sonra, biyobozunabilir HA/TCP greft malzemesi çözünebilir, parçalanabilir (break down) ve yeni kemik oluşumunu sağlayabilir (Spivak ve Hasharoni, 2001).

6.4.4 Cerrahide Kullanımı

HA plastik cerrahide; yanak, alt ve üst çene, burun, alın gibi yüz bölgesine ait kısımların rekonstrüksiyonunda kullanılmaktadır. [14]. HA tümör cerrahisinde, kemikte oluşan boşlukta dolgu materyali olarak, kırık kemik onarımında, kemikteki kusuru kapamak için köprü olarak, dişçilikte diş kökünü beslemede ve implant kaplamalarında kullanılmaktadır. Yumuşak doku, biyoaktif davranış gösteren HA ile bağlanarak yapışır ve implantın kaymasını engeller. Aynı

zamanda vücut bu implantı yabancı madde olarak algılamaz. Hidroksiapatit kemik dolgu materyali olarak toz ya da gözenekli (poröz) yapı şeklinde kullanılır. Hidroksiapatit aynı zamanda kemikteki boşluğu doldurarak boşlukta ödem oluşumunu ve yumuşak dokunun boşluğa girmesini engeller. Bir başka önemli görevi ise kalsiyum ve fosfat kaynağı olmasıdır. HA'nın yüksek osteoiletkenliği ve düşük bozunma hızı vardır (Cengiz, 2007).

HA; şiddetli kırılmalardan kaynaklanan kemik kusurlarının onarımı, spinal cerrahi ve artroplasti gibi birçok ortopedik cerrahi alanlarında da önemli kullanımlara sahiptir. Son zamanlarda Itokazu vd. tarafından HA, kemik kusurlarında tibial plato için kullanılmıştır. Ladd vd. tarafından distal radyal kırıkların tedavisinde kullanılmış olup, spinal birleşme ve laminoplastide de kullanıma sahiptir. Bozic vd. tarafından HA'nın elektriksel simulasyon ile lumbar spinalim hızının artırıldığı ortaya konulmuştur. HA ara parçasının laminoplastide kullanışlı olduğu söylenmektedir. Ayrıca birçok araştırma HA kaplı metal implantların kemik eklemlerinde hızlı bir şekilde yüzeye ulaştığını bildirmektedir. Onishi vd. tarafından HA'nın kalın kemik kusurları için toplam hip atroplastisinde kullanıldığı da bildirilmiştir (Yamamoto, 2000).

6.4.5 Dental Uygulamalar

Nanoboyutlu HA ve CDHA, kimyasal ve faz benzerliklerinden dolayı genellikle dental diş minesi bileşenleri için bir model olarak düşünülmektedir. Böylece, mine minerallerinin remineralizasyonu, nano boyutlu apatit ve kalsiyum ortofosfatlar kullanılarak dental araştırmalarda ele alınmaya başlanmıştır. Örneğin; nano boyutlu apatit-diş macunu bileşenlerinin, beyazlatma etkisi olduğu gibi bu bileşenler, demineralize olan minenin bir miktar remineralizasyonunu da kolaylaştırır. Ayrıca nanoboyutlu HA, florür içeren ağız çalkalama suyuna da eklenebilir. Nanoboyutlu HA içeren spor içeceklerinin remineralizasyon potansiyellerinin araştırıldığı bilinmektedir. Asit demineralizasyonu ve mine yüzeyinin remineralizasyonu karşısında nanoboyutlu β -TCP'nin pozitif etkisi olduğu gözlenmiştir. Maalesef, bu kimyasal analog mine bileşenleri klinik araştırmalarında geniş bir kullanım alanı teşkil etmemektedir. Dental minenin asıl yapısı tekrar modellemek için çok karmaşıktır ve apatit kristalleri doğal olandan sıklıkla farklı boyutlara, morfolojilere ve oryantasyonlara sahiptir. Bunlar, dental restorasyon boyunca basit bir adezyon ve mekaniksel mukavemeti sonuçlandırır. Biyomineralizasyon çalışmalarının son safhalarında, daha küçük HA nanoparçacıklarının biyolojik apatite daha da benzer özelliğe sahip olduğuna rastlanmıştır. Örneğin, HA nanoparçacıklarının laboratuvar ortamındaki benzer mine yapısını oluşturmak için kendiliğinden birleşme özelliği gösterdiği açıklanmıştır. Böylece, biyomimetik yöntem şu

şekilde sunulmaktadır; lokalize olmuş mine yüzeyinin onarımı mine çubuklarının temel kısmına benzetilerek HA nanoparçacıkları (20nm boyutlu) tarafından geliştirilebilir. Ayrıca, nanoboyutlu HA'nın mine yüzeyini güçlü bir şekilde adsorblayabildiği ve doğal mine yapısına uyum sağlayabildiği bilinmektedir (Dorozhkin, 2009b).

6.5 Hidroksiapatit Sentezleme Yöntemleri

Biyoseramik uygulamalarında kullanılan HA tozları genel olarak sulu çözeltilerden kimyasal metotlar kullanılarak sentezlenmektedir. Kalsiyum hidroksiapatit pH değeri 4.2'den yüksek olan sulu çözeltilerde az çözünür. HA, kalsiyum fosfat bileşikler içinde dayanıklı yapıya sahip olanıdır. Bununla birlikte, yüksek alkali ortamda sentezlenen HA tozlarının yüksek sinterleme sıcaklıklarında (1100-1300°C) bile oldukça yüksek termal dayanıklılığa ve saf faza sahip olduğu görülmüştür. Nötr ve az asidik sulu çözeltilerde HA tozlarının kimyasal sentezinin daha karışık ve zor bir iş olduğu bilinmektedir (Bayraktar ve Taş, 1999).

HA nanotanecekleri, bugüne kadar çeşitli yöntemlerle elde edilmeye çalışılmıştır. Bunların arasında hidrotermal, emülsiyon, kimyasal çöktürme, sulu çözeltiden sentezleme, sol-jel, şok dalga, ultrasonik ısıma, ters misel, mikrodalga-hidrotermal, hidrotermal-mikroemülsiyon, elektrokimyasal ve mekanokimyasal gibi yöntemler sayılabilir. Bugüne kadar yapılan HA sentezleme yöntemlerinin bazıları çizelge 6.2'de özetlenmiştir.

HA, ilk kez Hayek (1963) tarafından kimyasal çöktürme yöntemi kullanılarak sentezlenmiş olup, daha sonra su-bazlı kalsiyum ve fosfat tuzları içeren çözeltilerden kimyasal çöktürme veya asit-baz titrasyonu gibi yöntemlerle elde edilmiştir. Üretim yöntemi, biyoseramiğin kullanım yerine göre (sert doku değişimi, doku ve protezlerin birleştirilmesi vb.) farklılık gösterir. Sert doku yerine kullanımlarda, çevre dokuların protezlere nüfuzu ve tutturulması için belirli oranda gözenekli yapı istense de, gerekli olan en önemli özellik mukavemettir. Fakat protezin mukavemetinin, çevre kemik dokusunun mukavemetinden çok fazla olması, direncin düşmesi denilen probleme neden olur. Biyoseramik malzemelerin mukavemeti, tamamen yoğunluğuyla doğru orantılıdır. Eğer bir biyoseramiğin mukavemetinin artması isteniyorsa, yoğunluk artırıcı işlemlerden geçirilmesi gereklidir. Doku ve implant birleşimlerinde gözeneklilik; dokunun gelişimi ve biyoseramiğin implant ile bütünleşmesi açısından önemlidir. Gözenekli malzemeler, yüksek alan/hacim oranına sahip olduğundan biyoyumluluk da yüksek olur [40].

Çizelge 6.2 HA sentezleme yöntemleri.

Yöntem	Kaynak	Tanecik Büyüklük Aralığı
Hidrotermal Yöntem	(Liu vd., 1997)	Genişlik: 15-25nm Uzunluk: 130-170nm
Biyomimetik Yöntem	(Taş, 2000)	Boyut: ~ 50nm
Sulu Çözeltilerden Sentezleme	(Chen vd., 2002)	Genişlik: 20-30nm Uzunluk: 50-60nm
pH-Şok Dalga Yöntemi	(Koumoulidis vd., 2003)	Boyut: 40-120nm
Ultrasonik Yöntem	(Cao vd., 2005)	Boyut: 20nm
Ters Misel Yöntemi	(Sun vd., 2006).	Çap: 8-15nm Uzunluk: 25-50nm
Mikrodalga-Hidroermal Yöntem	(Han vd., 2006)	Çap: 10-30nm Genişlik: 4-15nm Uzunluk: 20-50nm
Kimyasal Çöktürme Yöntemi	(Mobasherpour vd., 2007)	Boyut: 8-20nm
Emülsiyon Yöntemi	(Cengiz, 2007)	Boyut: 100-4000nm
Sol-jel Yöntemi	(Cengiz, 2007)	Boyut: 50-150nm
Hidrotermal-Mikroemülsiyon Yöntemi	(Lin vd., 2007)	Çap: 25-40nm
Elektrokimyasal Yöntem	(Djosic vd., 2008)	Çap: 583nm
Mekanokimyasal Yöntem	(Nasiri-Tabrizi vd., 2009)	Boyut: 20-23nm

6.5.1 Termal Yöntemler

6.5.1.1 Hidrotermal Yöntem (Hydrothermal Method)

Hidrotermal yöntem kullanılarak 130-170nm uzunluğunda ve 15-25nm genişliğinde olan iğne şeklinde HA kristallerinden oluşan tanecikler elde edilmiştir. Deneyin başlangıcında distile su içinde karıştırılmış Ca(OH)_2 , ve $\text{Ca(H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ tozlarını içeren çözeltiler basınçlı bir kap içinde 109°C’de 1-3 saat boyunca ısıtılmıştır. Sentezlenen HA’nın spesifik yüzey alanı 31-43 m²/g, Ca/P oranı ise 2.640-2.643 olarak belirlenmiştir. Elde edilen tozlar 1200–1300°C aralığındaki sıcaklıklarda sinterlenerek yüksek yoğunluğa ulaşılabilmektedir. Deney sonuçlarında, basit ve ekonomik olan bu yöntem ile sert dokunun yeniden inşası uygulamalarında kullanılan yüksek kaliteli HA üretilebileceği sonucuna varılmıştır (Liu vd., 1997).

6.5.1.2 Mikrodalga-Hidrotermal Yöntemi (Microwave-Hdrothermal Method)

HA tozları, H_3PO_4 ve Ca(OH)_2 başlangıç maddeleri kullanılarak mikrodalga – hidrotermal yöntemi ile sentezlenmiştir. Kapalı bir mikrodalga cihazında 600psi basınçta ve 300°C sıcaklıkta, 30dk süre ile yapılan deneyler sonucunda nano boyutlu ve yüksek saflıkta HA elde edilmiştir. Kalsiyum fosfat sentezinde mikrodalga güçleri ve Ca/P molar oranları etkin parametreler olarak seçilmiştir. 450W gibi düşük mikrodalga gücünde ve 1.57 Ca/P oranında bağıl olarak Ca(OH)_2 , CaHPO_4 and HA bileşikleri saptanmıştır. Ancak, 550W gücünde ve 1.67 Ca/P oranında, tek faz olan HA iki çeşit morfolojik özellik göstermiştir; birincisi 4-15nm genişlik ve 20-50nm uzunluğunda iğne şeklinde, ikincisi ise 10-30nm çapında küresel olarak belirlenmiştir. Elde edilen nano boyuttaki HA tozunun %99.995 oranında saflığa sahip olduğu ICP-MS cihazı ile saptanmıştır (Han vd., 2006).

6.5.1.3 Hidrotermal-Mikroemülsiyon Sentezi (Hydrothermal-Microemulsion Synthesis)

Mono dağılımlı ve dar boyutta çapa sahip HA nano çubukları hidrotermal-mikroemülsiyon yöntemi ile sentezlenmiştir. Bu çalışmada hidrotermal koşullar altında, mikroemülsiyon CTAB (setiltrimetilamonyum bromid)/n-pentanol/n-hexane/su tekniği kullanılmıştır. $\text{Ca(NO}_3)_2$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ başlangıç malzemeleri ile CTAB ve n-pentanol yüzey etkin maddeleri çözeltilerin hazırlanmasında tercih edilmiştir. 25-40nm çapında 55-350nm uzunluğunda HA nano çubukları üretilmiştir. HA biyoseramiklerinin yüksek mekanik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir (Lin vd., 2007).

6.5.2 Kimyasal Yöntemler

6.5.2.1 Elektrokimyasal Sentez (Electrochemical Synthesis)

Galvanostatiksel olarak HA tozları, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 ve CaCl_2 başlangıç maddelerinin, homojen sulu çözeltisinden, pH değerleri 9.0-12.0 ve akım yoğunlukları 137 ve 207mAcm^{-2} değerlerinde olacak şekilde hazırlanmıştır. HA parçacıklarının ortalama çapları 583 nm civarında belirlenmiştir (Djosic vd., 2008).

6.5.2.2 Mekanokimyasal Yöntem (Mechanochemical Method)

Tek kristalli HA nano çubukları ve nano granülleri mekanokimyasal yöntem kullanılarak $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaHPO_4 ve CaCO_3 malzemelerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Deney sonuçları TEM ve XRD analizleri yapılarak belirlenmiştir. Bu çalışmada HA nano parçacıkları polimerik bir ortam kullanılarak incelenmiştir. Sonuçta 20-23nm boyutlarında HA tozu elde edilmiştir (Nasiri-Tabrizi vd., 2009).

6.5.2.3 Kimyasal Çöktürme Yöntemi (Chemical Precipitation Technique)

2007'de kalsiyum nitrat tetrahidrat [$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$] ve di-amonyum hidrojen fosfat [$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$] tuzları karışımı ile kimyasal çöktürme yöntemi kullanılarak HA tozları (~8-20nm) üretilmiştir. Elde edilen ürünün özellikleri X-ışını (XRD), FTIR, SEM, TEM ve STA (simultan termal analiz) yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Sıcaklık arttıkça tane boyutunun da arttığı (100°C - 1200°C) gözlemlenmiştir (Mobasherpour vd., 2007).

6.5.2.4 Biyomimetik Sentezleme (Biomimetic Synthesis)

2000'de yapılan bilimsel çalışmada kalsiyum hidroksiapatit [$\text{HA}:\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] biyoseramiği yapay vücut sıvısı (Simulated Body Fluid: SBF) kullanılarak kimyasal çöktürme yöntemi ile sentezlemiştir. 37°C 'de pH 7.4 değerleri sağlanarak uygun koşullarda, kalsiyum nitrat tetrahidrat [$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$] ve diamonyum hidrojen fosfat [$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$] tuzları kullanılarak yüksek saflıkta, homojen yapıları HA (~50nm'ye yakın) üretilmiştir. Elde edilen ürünün özellikleri X-ışını (XRD), enerji dağılımı X-ışını spektroskopisi, indüktif eşleşmiş plazma-atomik emisyon spektroskopisi (ICP-AES), FTIR ve SEM yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir (Taş, 2000).

6.5.2.5 Sulu Çözeltiden Sentezleme (Synthesize in Aqueous Solution)

HA; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ve $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ çözeltileri ile $\text{pH} > 10$ ve Ca/P oranı 1.67 olacak şekilde sulu çözeltilerden sentezlenmiştir. Elde edilen çözelti distile su ile birkaç kez yıkanarak, pH değeri 7'ye düşürülmüş ve 80°C 'de kurutulmuştur. HA taneciklerinin geçirgen elektron mikroskobu (TEM) ile analizleri yapılarak 20-30nm eninde, 50-60nm boyunda HA parçacıklarının oluştuğu belirlenmiştir (Chen vd., 2002).

6.5.2.6 Sol-jel Yöntemi (Sol-Gel Method)

2002'de sol-jel teknolojisi kullanılarak HA sentezi yapılmış ve ince film kaplamaları oluşturulmuştur. Bu yöntemde çözelti 7 gün yaşlandırmaya tabi tutulmuş ve kaplama için hazırlanmıştır. Yaş-kimyasal yöntemde olduğu gibi, saf formda HA elde etmek için bir süre yaşlandırma işlemi yapıldıktan sonra elde edilen kaplamalar XRD , FTIR, SEM ve polarizasyon yöntemleri ile incelenmiştir (Balamurugan vd., 2002). Kim vd. tarafından 2004'te yapılan çalışmalarda ise $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve P_2O_5 çözeltileri kullanılarak sol-jel yöntemi ile nano kristal hidroksiapatit tozları elde edilmiştir. FTIR ve XRD analizleri yapılmış ve bu analizler ile kurutulmuş örneklerin amorf HA olduğu, 12 saat 900°C 'de kalsine edilmiş örnek boyutlarının ise 50-150nm arasında ve HA'in olan tek faz olduğu belirlenmiştir (Cengiz, 2007).

6.5.2.7 Ultrasonik Çöktürme (Ultrasonic Precipitation)

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ve $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ bileşikleri kullanılarak ultrasonik yöntem ile 20nm boyutunda HA nanokristalleri elde edilmiştir. Çöktürücü madde olarak karbamid (NH_2CONH_2) kullanılmış olup, sentezlenen tozların iğne şeklinde HA kristalleri olduğu gözlenmiştir ve karakterizasyonları SEM ve XRD cihazları ile yapılmıştır (Cao vd., 2005).

6.5.3 Mikro-Emülsiyon Yöntemler

6.5.3.1 Emülsiyon Yöntemi (Emulsion Method)

Lim vd. tarafından 1998'de siklohekzan, poli(oksietilen)-5-nonil fenil eter (NP-5), poli(oksietilen)-9-nonil fenol eter (NP-9) ve sulu çözelti içeren sürekli mikroemülsiyon, ters mikroemülsiyon ve emülsiyon sistemlerinde CaCl_2 ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 'ün tepkimesiyle HA sentezlemiştir. Sürekli ve ters mikroemülsiyon sistemleriyle emülsiyon sistemine göre daha ince nanoparçacıklar üretilmiştir. Ayrıca sentezlenen HA'nın parçacık büyüklüğü ve dağılımı, kimyasal homojenlik ve parçacık yığılma derecesi gibi özelliklerinin tepkime ortamının

yapısından çok etkilendiği gözlemlenmiştir. Üç yöntemle sentezlenen HA için parçacık boyut aralığı 100–400nm olarak belirlenmiştir (Cengiz, 2007).

6.5.3.2 pH-Şok Dalga Yöntemi (pH–Shock Wave Method)

pH-şok dalga yöntemi ile mikroemülsiyon yöntemi uygulanarak HA sentezlenmiştir. $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CaCl_2 başlangıç maddeleri ile amonyak çözeltisi ve yüzey etkin maddeleri olarak da setiltrimetilamonyum bromid (CTAB), 1-butanol ve *n*-oktan maddeleri kullanılmıştır. Sentezlenen HA nanoparçacıklarının dar bir gözenek büyüklüğü dağılımında, oldukça fazla mezogözenek içeren, yığılmış amorf parçacıklar olduğu gözlenmiştir. HA'nın kristalizasyonunun 635°C 'de $62.7\text{--}72.2\text{kcal.mol}^{-1}$ aktivasyon enerjisinde, 40-120nm boyutlarında meydana geldiği belirlenmiştir (Koumoulidis vd., 2003).

6.5.3.3 Ters Misel Yöntemi (Reverse Microemulsion Method)

Dörtlü su-yağ mikroemülsiyon sistemi [Polioksietilen (TX–100) + CTAB / *n*-butanol + *n*-hekzanol / siklohekzan / su] kullanılarak 8-15nm çapında, 25-50nm uzunluğunda HA nano çubukları ters misel yöntemi ile sentezlenmiştir. Siklohekzan, *n*-butanol, *n*-hekzanol, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ maddeleri kullanılarak çözeltiler hazırlanmıştır. Elde edilen tozların özellikleri yüksek çözünürlüğe sahip geçirimli elektron mikroskobu (HRTEM), IR ve XRD analizleri ile yapılmıştır (Sun vd., 2006).

6.6 Biyomimetik Hidroksiapatit Sentezi

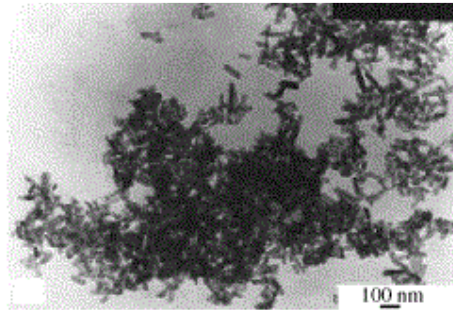
Gerek biyomimetik, gerekse biyomimikri doğadaki modelleri inceleyen, sonra da bu tasarımları taklit ederek veya bunlardan yararlanarak çeşitli alanlarda kullanılan bilim dalları şeklinde de düşünülebilir. Türkçe karşılığı biyotaklit olan bu kavram, pek çok kişi tarafından yorumlanmakta ve uygulamaya geçirilmektedir. Özellikle biyomimetik, insanların doğada bulunan sistemleri taklit ederek yaptıkları alet, madde veya sistemlerin bütünüdür. Robot teknolojisi, nanoteknoloji ve endüstri gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Genel olarak, biyomimetik yeni mühendislik sistemleri, malzemeler, kimyasal bileşimler ve modern teknolojinin doğal çalışmaları, tasarımları ve yapım aşamalarının metod ve sistem uygulaması olarak tanımlanabilir. Eski olmasına rağmen implamantasyonları son zamanlarda çalışmaya başlanmıştır. Biyomimetik, tıp alanında gerekli yapay dokuları veya bileşenlerini (greft, implant, protez gibi) üretmek için doğal üretim yöntemlerini taklit etmek şeklinde düşünülebilir. Bu dokular, geçici veya sürekli olarak kaybedilen, eksik kalan ya da zarar görmüş kemik ve diş bölümlerinde kullanılabilmektedir (Dorozhkin, 2009a).

Vücut ile uyumlu biyomalzeme üretmek için laboratuvar ortamında biyolojik koşulları taklit eden yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Böylece, biyomimetik olarak üretilmiş kalsiyum fosfat biyomalzemeleri, biyolojik bileşenlerin bulunduğu ortamda üretildiği için hücreler tarafından kolaylıkla kabul edilebilmektedir.

Biyomimetik yöntemin bir diğer avantajı ise düşük maliyetli olması ve implant kaplaması için kolay bir yöntem teşkil etmesidir. Düşük pH ve sıcaklık değerlerinde SVS'ye daldırılan tabakaların işleyişi söz konusudur. İlk önce apatit çekirdeği yüzey üzerinde şekillenir ve daha sonra sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarını tüketerek gelişmeye başlar. Yüzey üzerindeki fonksiyonel gruplar ise apatitin çekirdeğini indüklemek açısından önemlidir (Li ve Feng, 2009).

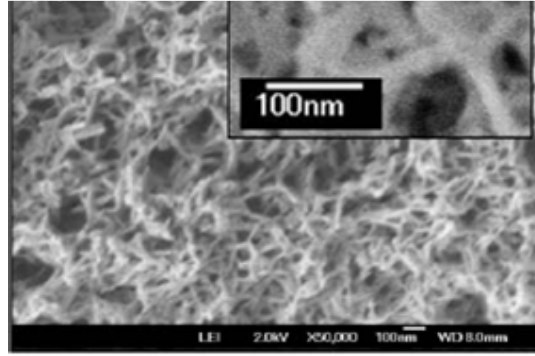
Biyomimetik malzemelerin gelişimi çok önemlidir ve bugünün doku mühendisliği alanında en önemli konular arasında yer almaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda biyomimetik yöntemle farklı kimyasal bileşenler kullanılarak çeşitli kompozit malzemeler sentezlenmeye çalışılmıştır. Zhang vd. HA/kitosan katkılı biyomimetik nanokompozit nanofiberleri üretmişlerdir. Bu çalışmalarında birlikte çöktürme yöntemi ile elektrospin tekniği kullanmışlardır. Benzer şekilde, Yang vd. tarafından biyoygulamalar için kitosan/PVA katkılı HA kullanılarak biyokompozit nanofiberler sentezlenmiştir. Bir diğer bilimsel çalışmada Chen vd., tarafından doku mühendisliği için kitosan/kolajen katkılı matris fibröz geliştirilmeye çalışılmıştır (Jayakumar vd., 2010). Şekil 6.7'de bilimsel bir çalışmada biyomimetik yöntemle üretilen HA'ya ait TEM görüntüsü yer almaktadır. Görüntüde yer alan HA iğnemsî bir yapıda olup, çapı 5-26.7nm, uzunluğu ise 30-84nm aralığındadır. Dışteki mine tabakasında bulunan apatit kristalleri 5-20nm aralığında çap ve 100nm boyuta sahip olup biyomimetik HA tozları ile benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik de biyomimetik kompozit yapımı için önemlidir (Wang vd., 2002).



Şekil 6.7 Biyomimetik HA'ya ait TEM görüntüsü (Wang vd., 2002).

Doku mühendisliği için biyomimetik malzemelerin kullanım alanında, biyocam/karbon nanotüp kaplamaları kalıp ve yapı iskelesi olarak ilgi çekmektedir. Biyolojik HA, nanoboyutlu kristallerin hızlı gelişmesini sağlar. Schausten vd. (2010), karbon nanotüplerin de mineralizasyon prosesini desteklediğini incelemiştir. Böylece kristal HA nanofibröz yapıların karbon nanotüpler ile şekillendiği ve biyomineralizasyon için kalıp görevi üstlendiği ortaya çıkmıştır.

Nanokristal apatitler biyoaktif kaplamalar, sementler ve bulk sentetik seramiklerin hazırlanmasında kullanılabilir. Bulk biyomalzemelerin hazırlanmasında sinterleme koşulları (örn. 1000°C) ve uzun süre ısıtma (birkaç saat) gibi parametreler söz konusudur. Bu tür işlemler ilk olarak elde edilen tozların fiziko-kimyasal özelliklerini ve özellikle yüzey reaktivitesini değiştirir. Ayrıca, sitokiyometrik olmayan apatitler 500-800°C aralığında çok kuvvetli bir ayrışma göstermektedir. Grossin vd. (2010) yaptıkları çalışmada, SPS (spark plasma sintering) tekniği ile biyomimetik apatitleri düşük sıcaklıklarda sinterleme işlemini gerçekleştirmiştir. Böylece, hızlı ısıtma ve soğutma sağlanmış ve kontrolsüz kristal gelişmesi engellenmiştir. Şekil 6.8’de, biyomimetik HA’ya ait SEM görüntüsü verilmektedir. Burada, serbest haldeki biyomimetik HA tozlarının boyutu yaklaşık olarak 100nm, genişliği ise 20 nm’dir (Grossin vd., 2010).



Şekil 6.8 Biyomimetik HA’ya ait SEM görüntüsü (Grossin vd., 2010).

Biyomimetik HA tozları, daha önce Taş tarafından, kalsiyum nitrat tetrahidrat ve di-amonyum hidrojen fosfat tuzları kullanılarak SVSçözeltisi içerisinde fizyolojik şartlar (37°C ve pH 7.4) altında sentezlenmiştir. Çökelme meydana geldikçe 7.4 ya da biraz daha yüksek pH değerinin sabit tutulması, NH₄OH seyreltik çözeltisi gibi kontrollü ama sürekli bir baz ilavesinin oluşmasını sağlamıştır (Bayraktar ve Taş, 2001). HA tozları SVS çözeltisinde biyomimetik şartlar altında hazırlanarak, HA’nın doğal kemik yapısı minerolojisine en yakın özelliği bu şekilde göstereceğine inanılmıştır. Taş’ın (2000) bir diğer çalışmasında nano ölçekli ve

kimyasal olarak homojen kalsiyum hidroksiapatit tozları biyomimetik olarak sentezlenmiştir. SVS çözeltisi içinde kalsiyum nitrat ve diamonyum hidrojen fosfat tuzlarının uygun miktarlarda kimyasal çöktürme tekniği ile çözündürülmesi gerçekleştirilmiştir. Üretilen HA tozlarının, 1600°C'ye kadar ısıtılıp hava atmosferinde 6 saat bekletilmesine rağmen daha önce görülmemiş bir faz durumuna geçtiği gözlenmiştir. Ayrıca, HA tozları SVS çözeltisinden gelmiş olan bir miktar inorganik iyonlarını da bünyesine almıştır. ICP cihazı ile analizi yapılan 1200°C'de kalsine olmuş HA tozlarının %0.16 Mg and %0.08 Na içerdiği gözlemlenmiştir. HA tozları genellikle biyoseramik uygulamalar için sulu çözeltilerden sentezlenmektedir. Kalsiyum hidroksiapatitin, pH değeri 4.2'den yüksek olan sulu çözeltilerde en az çözünen ve en uygun kalsiyum fosfat faz bileşiği olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, HA'nın yüksek sinterleme sıcaklıklarında (1100-1300°C), termal stabiliteyi ve oluşan ürünün faz saflığını sağlaması için genellikle yüksek alkalın ortamda sentezlenmesi tercih edilir. Nötr ve/veya asidik sulu ortamda HA tozlarının kimyasal sentezinin daha karmaşık ve zor olduğu bilinmektedir (Taş, 2000).

Hidroksiapatit seramiği vücut içi dokularla bağlanabilirliği yüksek olan bir biyoseramiktir. Vücut dokularıyla uyumluluğunun ötesinde sert dokularla kimyasal bağ yapabilme özelliğine de sahiptir. Böylece, biyomalzemelerle kullanıldığı zaman o malzemenin vücut dokularına tutunma direncini de artırabilmektedir. Bu anlamda, hidroksiapatitin bahsedilen tüm bu özellikleri ve en önemlisi kemik yapısına benzerliğinden dolayı, bu çalışmada biyomimetik yöntemle sentezlenmesi tercih edilmiştir. SVS çözeltisi kullanılarak uygun vücut şartlarında (pH 7.4 ve 37°C) vücut içi dokularla yüksek bağlanabilme özelliği sergileyen hidroksiapatit üretimi gerçekleştirilmiştir.

6.6.1 Sentetik Vücut Sıvısı (SVS)

Biyomimetik bir yapı olan sentetik vücut sıvısı (SVS), insan kanı plazmasındakine benzer iyon konsantrasyonları ile ilk olarak Kokubo vd. tarafından cam-seramik kompozitlerin in vitro ve in vivo davranışlarındaki benzerlikleri kanıtlamak amacıyla kullanılmıştır. Bu çalışmalarda cam-seramik numuneleri SVS sıvısına daldırılmış ve yüzeylerinin kemik apatitine benzerlik gösteren kristalize kalsiyum apatit ile kaplandığı gözlenmiştir (Bayraktar ve Taş, 2001). Literatürde sentetik vücut sıvıları ile ilgili yapılmış olan çeşitli çalışmalar incelenerek çizelge 6.3'te özetlenmiş ve bu çalışmalarda Taş'ın hazırlamış olduğu SVS' nin insan kan plazmasına en yakın bileşimde olduğu belirlenmiştir (Jalota vd., 2008).

“Canlı vücutuna benzetilmiş koşullar ” dan buradaki kasıt; çoğunlukla, “fizyolojik sıcaklıkta ve pH değerinde” insan vücut sıvısına benzer çözeltilerdir. Canlı organizmalarda vücutun

ağırlıkça %70'ini hücre içi ve hücreler arası sıvıları içeren kan plazması oluşturur. Bu sıvı, vücudun farklı bölümlerinde hızlı sayılabilecek düzeyde su ve çözünmüş madde alış-verişini sağlamaktadır. Gerekli minerallerin bu şekilde yer değiştirmesiyle, sabit vücut sıvısı kompozisyonu korunur. Vücut sıvısında bulunan mineral iyonlar Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , HCO_3^- , HPO_4^{2-} ve H_2PO_4^- 'dir. Bu iyonlar ozmotik basıncın korunmasına yardımcı olmakla birlikte dokuların "hidroksile" ve "dehidroksile" olmasında hücresel kontrol aracı gibi davranırlar. $\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ ve $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ gibi iyon çiftleri, vücut sıcaklığında 7.4 olan kan pH değerini düzenlemede tampon sistem işlevi görürler. Kan proteinleri de ozmotik basıncın ve pH dengesinin korunmasında benzer bir rol oynar. Bunlar, ayrıca kan çeşidi farklılıklarını belirleyerek antijenlere karşı immünolojik reaksiyonların gerçekleşmesinde de antikor görevi görürler (Taş, 1999). SVS dışında canlı vücudunda bulunan diğer biyolojik sıvılar ve bu sıvılar içinde yer alan inorganik bileşenler çizelge 6.4'te gösterilmektedir.

Çizelge 6.3 İnsan plazması ve sentetik plazma çözeltilerinin iyon konsantrasyonları (mM) (Jalota vd., 2008).

	İnsan Plazması	Ringer^(a)	EBSS^(b)	HBSS^(c)	Kokubo	Taş
Na^+	142	130	143,6	138	142	142
K^+	5	4	5,37	6,14	5	5
Ca^{2+}	2,5	1,4	1,8	1,26	2,5	2,5
Mg^{2+}	1,5		0,81	0,81	1,5	1,5
Cl^-	103	109	125,3	144,8	147,8	125
HCO_3^-	27		26,2	4,2	4,2	27
HPO_4^{2-}	1		1	0,78	1	1
SO_4^{2-}	0,5		0,81	0,81	0,5	0,5
Ca/P	2,5		1,8	1,62	2,5	2,5
Tampon					Tris	Tris
pH	7,4	6,5	7,2-7,6	6,7-6,9	7,4	7,4

^(a) Ringer'in 1880'deki çözeltisi

^(b) Earle'nin 1943'teki çözeltisi (Balanced Salt Solution)

^(c) Hanks'ın 1949'daki çözeltisi (Balanced Salt Solution)

Çizelge 6.4 Çeşitli biyolojik sıvılar içinde bulunan inorganik bileşenlerin konsantrasyonları (mmol/L) (Ratner vd., 2004).

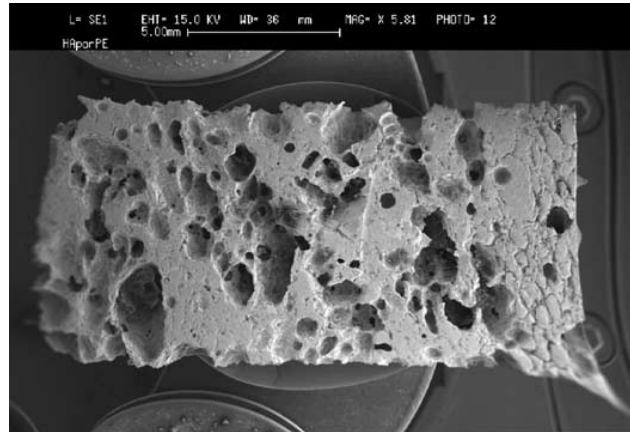
Elektrolit Bileşenleri	Kan	Kan Serumu	Serebrospinal Sıvı	Sinoviyal Sıvı	Tükürük	Gözyaşı Sıvısı	Lenf Sıvısı
HCO_3^-	19-23	21-30	21.3-25.9	-	2-13	20-40	-
Ca^{2+}	2.42	2.1-2.6	1.02-1.34	1.2-2.4	0.69-2.46	0.35-0.77	1.7-2.8
Cl^-	77-86	98-109	122-132	87-138	6.5-42.9	110-135	87-103
Mg^{2+}	1.48-1.85	0.80-1.05	0.55-1.23	< Serum	0.065-0.38	-	-
P_{Toplam}	10.1-14.3	2.5-4.8	0.442-0.694	> Serum	3.9-9.3	0.11-10.3	2.0-3.6
K^+	40-60	3.5-5.6	2.62-3.3	3.5-4.5	14-41	31-36	3.9-5.6
Na^+	79-91	125-145	137-153	133-139	5.2-24.4	126-166	118-132
SO_4^{2-}	0.1-0.2	0.31-0.58	-	Serumla aynı	-	-	-

7. GREFT MALZEMELER

Biyolojik yapıdaki bir kusuru düzeltmek için in vivo (insanın kendi vücudu veya bir başka insanın vücudu) veya in vitro (sentetik olarak hazırlanmış biyouyumlu malzeme) malzemelerin canlı ortama yerleştirilmesinde kullanılan biyomalzemelere “greft malzemeler” denir.

Dünya genelinde her yıl 2 milyondan fazla kemik grefti uygulaması yapılmaktadır. Sağlık sektörü bu kemik greftlerini, yapısal dayanıklılığı ve bağlantıyı sağlamanın yanı sıra kemiğin yeniden yapılandırılmasında ve iyileştirilmesinde kullanmaktadır. Medikal uygulamalarda kullanılan greftlerin önemli bir kısmı otogreft ve allogreft olarak, kullanım oranı gittikçe artan bir bölümü de sentetik olarak üretilen greftler olarak yer almaktadır (Zimmermann vd., 2009). Kemik greft malzemeleri osteokondüktif ve osteoindüktiftir. Osteokondüksiyonda greftler, yeni kemik için yapı iskelesi görevi görür. Osteoindüksiyonda ise greft, yeni kemiğin oluşumu için osteoklastların ve osteoblastların yerine geçer. [41].

Kemik greftlerin yaklaşık olarak %60’ı, seramikleri tek olarak ya da bir başka malzeme ile birlikte içermektedir. Şekil 7.1’de seramik grefte ait bir SEM görüntüsü yer almaktadır. Bu greftin gözenekli yapısı belirgin şekilde gözükmemektedir. Bu malzemeler arasında kalsiyum sülfat, biyoaktif cam ve kalsiyum fosfat sayılabilir. Kalsiyum fosfatlar osteokondüktif, osteointegratif ve bazı durumlarda osteoindüktiftir. Genellikle yapı iskelesi için yüksek sıcaklık gerektirir ve kırılgan özelliğe sahiptir. Böylece, çoğunlukla diğer malzemeler ile birleşerek kompozit oluşturmaktadır [42].



Şekil 7.1 HA seramik greftin SEM görüntüsü (Palazzo vd., 2005).

Son 30 yıldır sentetik kemik greftlerin kullanımı oldukça yaygınlaşmıştır. Klinik öncesi ve klinik denemeleri boyunca sentetik malzemeler gözlenmektedir. Biyosentetik ve sentetik malzemeler ortopedik ve spinal cerrahilerde kullanıma uygundur. İçeriklerinde demineralize olmuş kemik, kolajen, matris, seramik, sement ve silikon gibi polimerler bulunmaktadır. Bu malzemeler yeni kemiğin gelişiminde yapı görevi üstlenebilirler. Birçoğu zamanla çözünmektedir. Bu tür sentetik greftlerin avantajları arasında steril olma ve hastalık oranını azaltma gibi özellikler de sayılabilir [41].

Sonuç olarak, greft malzemeler kliniksel olarak kemik onarımı ve rejenerasyonu için tercih edilmektedir. Kokubo vd. tarafından biyomimetik prosesi geliştirerek HA tabakasının, sadece seramik ve metallerde değil, aynı zamanda polimer filmlerde de uygun kalınlıkta şekle girebileceğini ortaya koyulmuştur. Bazı araştırmacılar, inorganik apatit ve organik polimerler arasında etkileşimi sağlamak için hidrofobik katmanlar üzerinde fosfat, karboksil ve hidroksil gibi hidrofilik polar grupları tanımlamışlardır. Karboksil grupları içeren organik polimerlerin SVS içinde apatit oluşturdıkları bilinmektedir. Birçok potansiyel kemik sementleri arasında, polimetilmetakrilat (PMMA) veya türevleri ortopedik cerrahilerde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Modife edilmiş PMMA, HA tozu eklenerek reaktivitesi yüksek biyoaktif bir madde haline gelmektedir. Hidroksil etilmetakrilat (HEMA) ve metil metakrilat (MMA) monomerlerin oluşturduğu kopolimerizasyonlar, cerrahi sementlerin mekanik özelliklerini ve biyoaktifliğini artırmaktadır. Bu tür malzemenin potansiyel biyoaktifliği in vitro çalışmalarda değerlendirilmektedir. Yeni biyomalzemelerin tasarlanmasında ve biyoaktifliğinin geliştirilmesinde, bu tür malzemelerin yararlı olduğu bilinmektedir (Haroun ve Migonney, 2010).

Son zamanlarda, kemik kusurlarında büyüme prosedürleri için yeni bir sentetik nanokristal hidroksiapatit (NHA) greft malzemesi tanımlanmıştır. Bulk malzeme ile karşılaştırıldığında, nanoyapılı bu malzemenin avantajları arasında çevredeki dokulara yakın bağlantısı, hızlı emilme özelliği ve yüzeydeki yüksek miktarda molekül içermesi sayılabilir (Kasaj vd., 2008).

Otojen süngerimsi ve kompakt kemik greftleri immünojenik reaksiyonlara neden olmamaktadır ve bu malzemeler, osteojenik hücreler nedeniyle kusurların onarılmasına katkı sağlamaktadır. Süngerimsi kemik greftleri daha hızlı damarlanma göstermekle birlikte trabeküllerin daha kolay emilmesini ve böylece, greft malzemenin şekil ve hacim yönünden zarar görmesine neden olmaktadır. Otojen kemik greftlerin avantajları yanında, uzun süreli cerrahi durum gerektirmesi ve bazen yetersiz miktarda kemik sağlaması gibi dezavantajlarından da söz etmek mümkündür. Ayrıca, cerrahi müdahale sonrası

komplifikasyonlar da olabilmektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı, kemik için alternatif biyomalzemeler araştırılmaktadır. Sentetik hidroksiapatit, bu anlamda en çok kullanılan seramik malzemesidir. İnsan kemiğine benzer kimyasal bileşimi, toksit olmaması, yüksek kimyasal karalılığa sahip olması ve iltihaplı ya da antijenik raksiyonlara neden olmaması sentetik HA'nın en avantajlı özellikleri arasında sayılabilir. Diğer bir önemli özelliği ise, mikroyapısının gözenek şeklini destekler yapıda olmasıdır. Böylece kan damarlarının ve malzeme içinde kemik bağlarının yer değiştirmesi mümkün kılınmaktadır. Bununla birlikte, bu gözeneklerin implantta osteokondüktif kapasiteyi artırmasına rağmen, aynı zamanda mekanik rezistansı azaltması ve kliniksel olarak kullanımında sınırlamalara sahip olmasından da söz etmek mümkündür. Bu dezavantaja rağmen, poröz HA seramik implantları, mekanik rezistans gerekmeyen yerlerde (örneğin bazı yüz cerrahilerinde) kullanılabilir (Silva vd., 2005). Şekil 7.2'de hidroksiapatit esaslı bir greft malzemesi yer almaktadır.



Şekil 7.2 Ticari HA esaslı greft malzemesi
(ProOsteon, Interpore Cross International, Inc) [42].

2005'te yapılan bilimsel çalışmada, otojen kemik greft malzemesine alternatif olarak tip I kolajen, bifazik seramik (HA ve trikalsiyum fosfat) ve aspirasyon ile hastadan elde edilen kemik iliğini içeren kompozit bir malzeme oluşturulmuştur (Chapman vd., 1997). HA greft malzemesinin poröz morfolojiye sahip olması, apatit kemik greftinin potansiyel ilaç taşıyıcısı olarak değerlendirilmesini mümkün kılar (Palazzo vd., 2005).

Dental implant cerrahisi, anatomik, patolojik, fizyolojik pekçok faktörün etkisiyle komplike bir işlem haline alabilir ve sıklıkla greft desteğine ihtiyaç duyulabilir. Greft gereksinimi duyulduğunda, otojen, allojen, ksenojen, sentetik alternatifler seçilebilir veya bunlar farklı kombinasyonlarda kullanılabilirler. Otojen greftler bütün cerrahi endikasyonlarda hala altın standardındadır; fakat allojen, ksenojen ve sentetik materyaller de pratik alternatifler sunabilmektedir (Aktaş, 2010). Biyoaktif camlar, alumina seramikler, kalsiyum sülfat,

poliglikol asit, polilaktik asit, polikaprolakton, kalsiyum fosfat, kolajen ve doğal korallar sentetik kemik greft malzemeleri için umut vericidirler (Zimmermann vd., 2009).

7.1. Greft Malzemelerin Sınıflandırılması

Kemik greft malzemeleri osteokondüktif ve osteoindüktiftir. Osteokondüktif greft malzemeler, yeni kemik için yapı iskelesi görevi görür. Osteoindüktif greft malzemeler, yeni kemiğin oluşumu için osteoklastların ve osteoblastların yerine geçer. Periodontal kemik greft malzemeleri ise otojen greftleri, allogreftleri, alloplastları ve ksenogreftleri içermektedir [41].

7.1.1 Otojen Greftler

Osteojenik etkili tek greft materyalidir. Bu yüzden tüm greft materyalleri arasında “altın standart” olarak değerlendirilir. Greftlenen otojen kemik osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon süreçlerinde iyileşir. Greftin organik bileşeni olan kollajen; grefte esneklik, dayanıklılık ve stabilite kazandırırken; inorganik bileşen olan HA, greftin rijiditesine katkıda bulunur. Otojen kemik greftleri intraoral veya ekstraoral alanlardan elde edilebilir ve yapısında birçok osteojenik hücre içerir (Görmez, 2008).

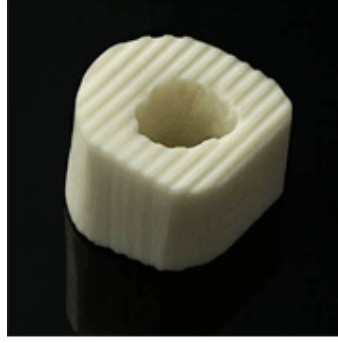
1996’da kemik greftlerin yaklaşık %60’ında, allogreftlerin %36’sında ve diğer malzemelerin %7’sinde otojen greftler, greft kaynağı olarak kullanılmıştır [41]. Otojen kemik, travmatik kusurları gidermek ya da segmental kemik kayıplarında greft malzemesi olarak kullanıma sahiptir. Zaman zaman osteoporotik olarak zayıf kaliteye sahiptir. Ayrıca, otojen grefti elde etmek donör tarafında ciddi hastalığa neden olabilmektedir ve operasyon süresini yirmi dakika veya daha fazla uzatabilmektedir (Chapman vd., 1997).

Otojen greft yapısal destek sağlamakla birlikte, hasarları önlemede osteokondüktif yapı iskelesi görevi üstlenmektedir ve hem kemik hücrelerinden hem de büyüme faktörlerinden osteojenik bir uyarı sağlamaktadır (Chapman vd., 1997). Bununla birlikte, otojen greftler immunojen olmamasına karşın osteoblast ve osteoprogenitör hücreleri kapsamaktadır. Bu greftler böylece osteoindüktiftir [41]. Greftin elde edilmesi hastanın postoperatif dönemdeki rahatsızlığını arttıran ikinci bir cerrahi işlem gerektirir. Çene ucu greftlerinde, apikal kök yaralanması ve duyu sinir yaralanması riski vardır (Görmez, 2008). Ayrıca sınırlı sayıda tedarik edilebilir olmaları ve otojen kemiğin kaldırılmasında cerrahi acıların fazlalaşması bu sınırlamaları genişletmektedir (Zimmermann vd., 2009). Bununla birlikte kronik ağrı, önemli ölçüde kan kaybı, enfeksiyon ve diğer latrojenik komplikasyonlar ve iyileşme zamanının uzaması otojen greftlerin kullanımındaki diğer dezavantajlar arasına girmektedir [41].

7.1.2 Allogreftler

Allogreftler, farklı genotipe sahip aynı türden farklı bireylerden elde edilen greft materyalleridir. Donörler yaşayan ilgili kişiler veya kadavralar olabilir. Greftler tamamen steril şartlarda muamele edilerek kemik bankalarında depolanır. Allogreftlerin kolaylıkla elde edilebilmesi, donör alan cerrahisinin eliminasyonu, anestezi ve cerrahi süresinin azalması ve kan kaybının azalması gibi birçok avantajından bahsetmek mümkündür (Görmez, 2008).

Allogreftlerin dezavantajları arasında ise greftin hazırlanması sırasında (soğutarak kurutma ve radyasyona maruz kalma) malzemenin sağlamlığının ve osteojenik potansiyelinin azalması yer almaktadır [42]. Çapraz enfeksiyon ve hastalıklar, greftin atılma riski (immün atılım) ve hızlı rezorpsiyon riski de allogreftlerin diğer dezavantajları arasında yer almaktadır (Görmez, 2008). Şekil 7.3'te insan kemiklerinden uyluk ya da kaval kemiği kaynaklı allogreft örneği verilmektedir.



Şekil 7.3 İnsan kemiğinden üretilmiş allogreft örneği [43].

7.1.3 Ksenogreftler

Ksenogreftler, alıcı canlıdan farklı bir türde canlıdan elde edilen greft materyalleridir. Söz konusu materyaller doğal hidroksiapatit ve organize olmamış sığır kemiğidir. Doğal hidroksiapatit, mercanın kalsiyum karbonat iskeletinden sentezlenir. HA; ortalama 200 μm 'lik por çapı ile doğal kemiğin üç boyutlu mikroyapısına sahiptir. Organize olmamış sığır kemiği inorganiktir. Greft materyali tüm organik komponentleri uzaklaştırmak için ısı süreci ile kimyasal olarak muamele edilir. Ksenogreftlerin kullanıldığı deneysel hayvan çalışmaları materyalin ideal bir yapı iskeletine sahip olduğunu göstermektedir. Ksenogreftler yapılan deneysel çalışmalar ışığında dental implant çevresindeki defektlerde güvenilir şekilde kullanılabilir (Görmez, 2008).

Allogreftlerin ve ksenogreftlerin uygulamalarında bazı sınırlamalar söz konusudur. Dezavantajları arasında doku uyumsuzluğu ve bulaşıcı hastalıkların yer alması da sayılabilir.

(Haroun ve Migonney, 2010). Rezorpsiyon, kemik greft materyalinin başarısını etkileyen bir diğer faktördür. Biyodegradasyon olarak da adlandırılan bu işlem doğru zamanda gerçekleşmelidir. Ksenogreftler, osteoklastlar tarafından kademeli olarak çözülür ve rezorbe edilir (Görmez, 2008). Kemğin organik bileşeninin ekstrakt olabilmesinden dolayı ensefalopati gibi risklerin ihmal edilebilirliğinden söz etmek mümkündür. [42]. Şekil 7.4'te sığır (bovine) kemiği kaynaklı ksenogreft örneği verilmektedir.



Şekil 7.4 Sığır kemiği kaynaklı ksenogreft örneği [44].

7.1.4 Alloplastlar

Alloplastlar sentetik hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve biyoaktif cam gibi inorganik maddelerden yapılan biyoyumlu malzemelerdir [42]. Bu yapılar, rezorbe olan ya da olmayan, mikropöröz (350 μm 'den küçük), makropöröz (350 μm 'den büyük) veya pöröz olmayan yapıda olabilirler (Görmez, 2008). Sentetik hidroksiapatitin emilebilir olması hazırlandığı sıcaklığa bağlıdır. Yüksek sıcaklıkta hazırlanan sentetik hidroksiapatit emilemeyen, pöröz olmayan, yoğun bir malzemedir ve dolgu malzemesi olarak kullanılır. Trikalsiyumfosfat da dolgu malzemesi görevi üstlenir ve kısmen emilebilir bir yapıya sahiptir. Mercandan üretilen kalsiyum karbonat ise biyoyumlu ve emilebilirdir. Böylece dolgu malzemesi olarak kullanılabilirler. Biyoaktif camlar silikon esaslı osteokondüktif malzemelerdir [42].

Alloplastların en önemli avantajı hastalık bulaşıcı bir potansiyele sahip olmamasıdır [42]. Çapraz enfeksiyon riskini ortadan kaldırması, kolay elde edilebilmesi, steril edilebilmesi ve saklanabilmesi, biyoyumlu olması da diğer avantajları arasında sayılabilir (Görmez, 2008). Şekil 8.5'te alloplast granüllerine ait görüntü yer almaktadır.



Şekil 7.5 Alloplast granül örnekleri [45].

7.1.5 Diğer Greft Çeşitleri

Günümüzde yapılan çalışmalarda araştırmacılar, yukarıda bahsedilen greft malzemeler dışında transplantasyon çalışmalarında alternatif olarak kullanılabilecek greft malzeme arayışına girmişlerdir. Bu anlamda, kemik ile uyumlu ve biyolojik olarak avantaj sağlayacak greft malzeme çalışmalarına büyük ağırlık verilmiştir. Bunların arasında alternatif olarak gözüken bazı kemik greftleri de şu şekilde sıralanabilir:

Demineralize Olmuş Kemik Matrisi (Demineralized Bone Matrix :DBM): DBM, allogreft kemik yapısındadır. DMB kolajen, protein ve allogreftten elde edilen büyüme faktörleri içerir. Toz, öğütülmüş granül, macun veya jel şeklindeki formları iğne ile enjekte edilebilmektedir. DBM, hastalık bulaşımında çok az risk taşır ve girebildiği şekiller dolayısıyla cerrahi durumda çok fazla kuvvet gerektirmez [47]. Ticari ürünler olarak ZETH (KYERON), AlloMatrix (Wright Medical Technology), or Grafton P (Osteotech) verilebilir [48].

Seramikler: Seramikler de kemik grefti yerine kullanılır. Bazı hastalarda iltihaplanma oluşsa da hastalık bulaşımına imkan vermemektedir. Gözenekli ve ağ şeklinde formları vardır. Kemik gelişiminde seramikler iskele görevi üstlenmekle birlikte gelişimi etkileyen doğal proteinleri içermezler [47].Ticari ürünleri arasında ELIZ (KYERON) , Endobon (Biomet), OSIQ (KYERON), Norian SRS (Synthes) and AXOZ (KYERON) yer almaktadır [48].

Koral (Coral): Koraldan yapılan kemik implantları; travma, tümör ve kist durumlarının neden olduğu kemik tedavilerinde kullanılırlar. Spinal cerrahide greft katkı maddesi, dolgu maddesi ya da implant olarak kemik gelişiminde iskele görevi üstlenirler. Bu substitütiflerin kullanımı uygun koşullar altında umut verici ürünler olarak görülmektedir [47].

Greft Kompozitler: Yeni bir greft substitütifi olan greft kopmpozitleri diğer greft malzemeler ile kemik gelişimi faktörleri bileşimiyle oluşabilmektedir. Örneğin kolajen/seramik kompoziti doğal kemik bileşimine çok yakın bir yapıya sahip olabilmektedir. DBM ile kemik iliği hücrelerinin bileşimi yeni kemik gelişiminde oldukça etkilidir. Bir diğer

örnek ise kolajen/seramik/otogreft kompoziti olarak verilebilir [47]. Ticari ürünler arasında REOS (KYERON) and CopiOs (Zimmer) seramik ve kolajen bileşimleri verilebilir [24].

Kemik Morfojenik Proteinleri (BMP): BMP'ler vücudumuzda üretilirler ve kemik formasyonunu ve tedavisini düzenlemektedirler. Araştırmacılar, bu proteinlerin tedaviyi hızlandırdığını ve negatif reaksiyonları durduğunu bildirmektedir. İnsan ve inek kemiklerinden nasıl üretilebileceği konusunda araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar laboratuvar ortamlarında hem insan hem de hayvan denekleri üzerinde devam etmektedir [47].

7.2 Biyomimetik Yöntemle Sentezlenmiş Hidroksiapatit ile

Greft Malzemesi Üretiminin Amacı

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, greft malzemelerin dokuların yapılandırılması ile çeşitli kemik kusurlarının iyileştirilmesinde kullanıldığı görülmektedir. 1998'de yapılan bir çalışma, otojen greftler yerine hidrpkksiapatit granüllerinin kullanımının kemikte benzer gelişmeler sağladığını görmüşler ve bu nedenle hidroksiapatit granüllerinin otojen greftler yerine kullanılabileceğini belirlemişlerdir. Deneysel çalışmalarda kullanılan 9 adet yetişkin erkek keçinin omurga yapısına implante edilmiş bağlantı kafeslerinden biri otojen greft diğeri gözenekli hidroksiapatit granülleriyle ve bir diğeri gözenek içermeyen granül hidroksiapatit tozu ile doldurulmuştur. 3 ay sonunda tüm örneklerde toplam kaynaşma miktarı histolojik bölgede gözlenmekle birlikte, gözenek içermeyen granüller kullanıldığında yeni kemik oluşumunun daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm örneklerde, aynı miktarda boş kısmın kaldığı, bununla birlikte hidroksiapatit granülleriyle ve otojen kemik granülleriyle doldurulan boşlukların benzer özelliklere sahip olduğu ve sayısal olarak farklı olmadığı gözlemlenmiştir (Mooney vd., 1998).

Kemik kusurlarında kullanılan kemik ürünü ameliyat sonrası komplikasyonlara neden olabildiği gibi bazen de yeterli kemik miktarı sağlanamayabilir. Bu nedenle sentetik biyomalzemeler, otojen kemik greftlerine bir alternatif olarak araştırılmaktadır. 2004'te yapılan bir bilimsel çalışmada, otojen süngerimsi kemik greftleri veya hidroksiapatit/fosfat sementleri karışımından oluşan gözenekli biyoseramik diskleri kullanılarak, kemik kusurlarının onarımı değerlendirilmiştir. Silva vd. farelerin kafatası kemiğinde 2 adet 5mm çapında kusur meydana getirerek, bu kusurlardan birini biyoseramik malzeme ile diğerini de süngerimsi kemik ile doldurmuştur. Ameliyattan 2, 4, 8 ve 24 hafta sonra otojen süngerimsi kemik greftleri ve biyoseramik malzeme ile doldurulan kusurlu bölgelerdeki kemik dokusu hacimlerinin benzer olduğu görülmüştür. Fakat, biyoseramik malzeme ile işlem yapılan

kusurlu bölgenin, seramik bileşenleri ve kemik dokularının bağlanma reaksiyonlarının bir sonucu olarak neredeyse tamamen dolduğu görülürken, otojen greftler ile bu bölgelerde bir çok bölgenin bağ doku ile kaynaştığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, kafatası yan kemiğindeki kusurların yeniden yapılandırılmasında, kemik greftlerine ihtiyaç duyulmaksızın biyoseramik parçalarının kemik oluşumuna izin verdiğini göstermiştir (Silva vd., 2004).

Bu tez çalışmasında biyomimetik yöntemle hidroksiapatit tozu sentezlenmiş, tozun özellikleri belirlenmiş ve granülleştirilme denemeleri yapılarak greft malzemesi üretimi için sunduğu olanaklar değerlendirilmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde, biyomimetik yöntemle hidroksiapatit ile jelatin nanokompozitinin üretildiği (Chang vd., 2003), PVA(polivinil alkol) ile makro ve mikro gözenekli kalsiyum fosfat seramiklerinin elde edildiği (Taş, 2004), hidroksiapatit mikrokürelerinin yağ-su emülsiyonu kullanılarak üretildiği (Pradeesh vd., 2005), jelatin ve hidroksiapatit kompozitinin su-yağ emülsiyonu ile oluşturulduğu (Teng vd., 2007), ayrıca hidroksiapatit kristallerinin PVA matrisi içinde incelendiği (Mollazadeh vd., 2007) görülmektedir. Fakat granül greft malzemesi üretmek için biyomimetik yöntemle sentezlenmiş hidroksiapatit ile PVA kullanılmamıştır. Bu nedenle tez çalışmaları kapsamında hidroksiapatit ile PVA kullanılarak granül greft malzemesi üretimi için ön çalışmalar yapılmış ve veriler değerlendirilerek gelecekte yapabileceğimiz çalışmaların rotası belirlenmiştir.

8. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu tez çalışmasında, sert doku uygulamalarında yaygın olarak tercih edilen HA; kalsiyum ve fosfor içeren başlangıç maddeleri kullanılarak, sentetik vücut sıvısı (SVS) içinde vücut koşulları olan 37°C sıcaklık ve 7.4 pH değerlerinde üretilmiştir. Elde edilen HA tozunun klinik uygulamalarda kullanılabilecek granül greft malzemesine dönüştürülmesi için polivinil alkol (PVA) kullanılarak denemeler yapılmıştır. Deneysel çalışmalar sonucunda üretilen malzemelerin kimyasal bileşimi, tanecik boyutu ve faz homojenliği incelenmiştir.

Elde edilen HA tozlarının ve granülleştirilme deneylerinde elde edilmiş olan malzemelerin FT-IR (Perkin Elmer) ve X ışını difraksiyon (XRD, 6000 SHIMADZU) cihazları ile kimyasal yapıları incelenmiştir. Ayrıca tozların tanecik boyutları ve yüzey alanları sırasıyla Zeta Sizer (Malvern Nano-ZS) ve BET (Quadrasorb SI) analizi ile belirlenmiştir. Tozların morfolojisi, boyut ve yapı özellikleri ise TEM (JEOL-2100 HRTEM) ve FEG-SEM (JEOL-JSM-6335F) cihazları ile incelenmiştir.

8.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

8.1.1 Kullanılan Malzemeler

Literatürde, SVS ile HA üretimi üzerinde yapılan çalışmalar incelenmiş ve bu çalışmalarda Taş'ın hazırlamış olduğu SVS'nin insan kan plazmasına en yakın bileşimde olduğu belirlenmiştir (Jalota vd., 2008). Bu nedenle deneysel çalışmalarda Taş'ın (2000) çalışmasında kullandığı SVS bileşimi dikkate alınarak çizelge 8.1'de bileşimi ve miktarı verilen sentetik vücut sıvısı hazırlanmıştır. Başlangıç maddelerinin eklenmesi sırasında kalsiyum kaynağı olarak %99 saflıkta kalsiyum nitrat tetrahidrat $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, Merck].

Çizelge 8.1. SVS çözeltisinde bulunan bileşenler, saflık dereceleri ve miktarları.

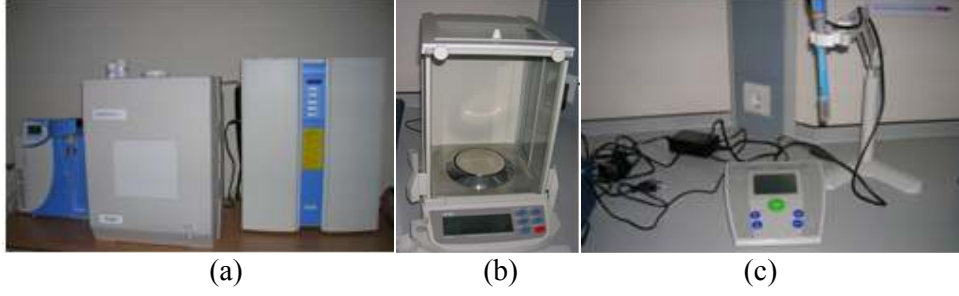
Bileşen (Merck)	Saflık Derecesi (%)	Miktar * (g/L)
NaCl	99.5	6.547
NaHCO ₃	99.7	2.268
KCl	99.5	0.373
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	99.5	0.178
MgCl ₂ .6H ₂ O	99.0	0.305
CaCl ₂	98.0	0.2775
Na ₂ SO ₄	99.0	0.071
(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂		6.057

* (Taş, 2000)

fosfor kaynağı olarak da %99 saflıkta di-amonyum hidrojen fosfat [(NH₄)₂H(PO₄), Merck] kullanılmıştır. Çözeltinin pH değeri, %25 saflıkta amonyum (NH₃ Merck) çözeltisine SVS karıştırılarak hazırlanan çözelti ile ayarlanmıştır.

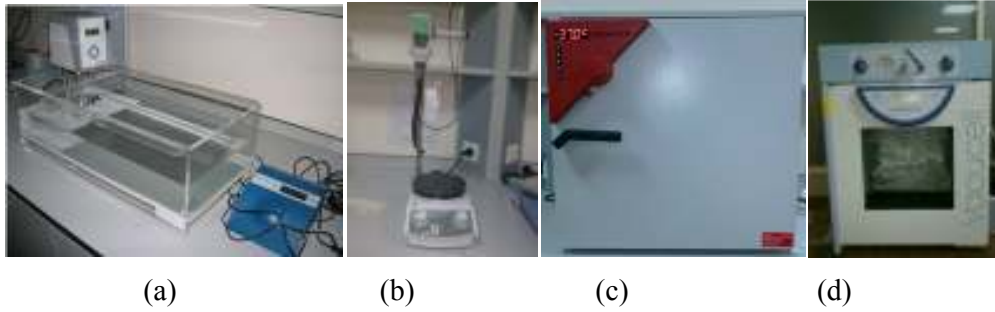
8.1.2 Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmalarda kullanılan malzemelerin temizliği ve çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan saf suyun özellikleri çok önemli olduğundan hem malzemelerin temizliği hem de çözeltilerde kullanılmak üzere gerekli olan saf su (18.2MΩ.cm) Elga-Pure Lab E-25 cihazından sağlanmıştır (Şekil 8.1a). Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasalların miktarlarının doğru bir şekilde tartımı için ±2ppm/°C (10°C-30°C) hassasiyetine sahip ve ±0.2mg ile ±0.03mg arasında doğrulukla ölçüm yapabilen hassas terazi (GR-202, AND) kullanılmıştır (Şekil 9.1b). Çözelti hazırlama ve hidroksiapatit sentezi boyunca sürekli pH takibi sağlamak amacı ile sıcaklığa bağlı ölçüm yapabilen pH ölçer (WTW, INOLAB) kullanılmıştır (Şekil 8.1c).



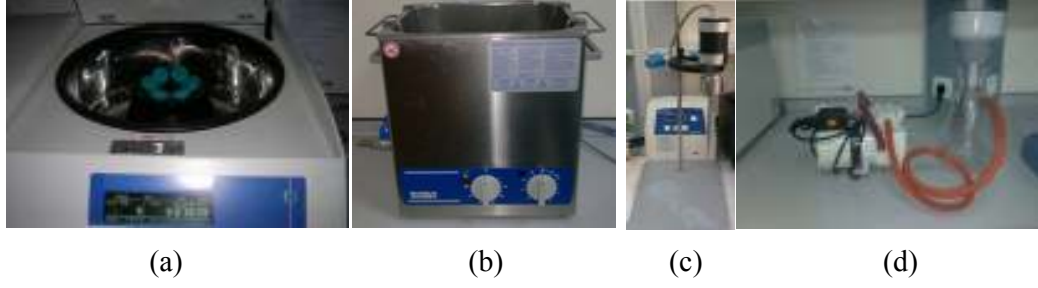
Şekil 8.1 a) Ultra saf su cihazı, b) Hassas terazi, c) pH metre.

SVS ve HA çözeltisi hazırlama aşamalarında, karıştırma hızı kontrol edilebilen ısıtıcı ve manyetik karıştırıcılı su banyosu (ED-THERM, 60 JULABO) ve manyetik karıştırıcı (MR HEI-STANDARD, HEIDOLPH) kullanılarak çözeltilerin istenen sıcaklıkta tutulması sağlanmıştır (şekil 8.2a ve şekil 8.2b). Hazırlanan çözeltilerin 37°C sıcaklıkta muhafaza edilmesi için inkübatör (BD53, BINDER) (şekil 8.2c) ve kurutma işlemlerinde istenilen sıcaklıkta kurutma yapabilmek amacıyla etüv (VUK-B2V/VU55, VACUCELL) (şekil 8.2d) kullanılmıştır.



Şekil 8.2 a) Isıtıcı su banyosu, b) Manyetik karıştırıcı, c) İnkübatör, d) Etüv.

Hidroksiapatit sentezleme işlemi esnasında çözelti için homojen karıştırma sağlamak ve aglomerasyonu önleyebilmek amacıyla ultrasonik homojenizatör (SONOPULS, BANDELIN) (şekil 8.3a) ve ultrasonik su banyosu (SONOREX, BANDELIN) (şekil 8.3b) kullanılmıştır. Sentez işlemi sonrası çözelti içerisinde çöken hidroksiapatit tozlarını çözeltilerden ayırmak için soğutmalı santrifüj (STEDIEM SIGMA 3-18K, SARTORIUS) (şekil 8.3c) ve vakumlu filtrasyon sistemi (şekil 8.3d) kullanılmıştır.



Şekil 8.3 a) Ultrasonik homojenizatör, b) Ultrasonik su banyosu, c) Soğutmalı santrifüj, d) Vakumlu filtrasyon sistemi.

8.2 Deneysel Yöntem

Biyomimetik yöntemle hidroksiapatit (HA) tozu sentezinde temel çözelti, insan vücudunda bulunan kan plazmasına benzer bileşimli sıvılar kullanılmaktadır. Bu sıvılar laboratuvar ortamında üretildiğinde “Sentetik Vücut Sıvısı (SVS)” olarak adlandırılmaktadır. Hidroksiapatit üretiminin SVS içerisinde yapılması, sentezlenen hidroksiapatit tozlarının bileşim açısından biyolojik apatite yakın özellikler göstermesi, vücut içi sıvıyı ve ortamı (pH=7.4, 37°C) taklit ederek sentezlenen hidroksiapatitin vücut içindeki uygulamalarda daha yüksek biyoyumluluk göstereceği ve kendisinden hazırlanacak olan biyomalzemelerin, vücut içi dokularla kaynaşma yeteneğinin daha yüksek olacağı literatür çalışmaları ile gösterilmiştir (Taş, 2000; Barrere, 2002; Ma, 2008).

8.2.1 Sentetik Vücut Sıvısı (SVS) Hazırlanması

Biyomimetik yöntemle sentezlenen hidroksiapatit için gerekli SVS'nin insan vücut plazmasının taşıyıcı sıvısı olan elektrolit çözeltisine benzer iyonik bileşime sahip olmasını sağlamak amacıyla yüksek saflıkta ticari kimyasallar kullanılmaktadır. SVS bileşiminde bulunan iyonlar: Na^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , HPO_4^{2-} ve SO_4^{2-} (çizelge 8.1).

Deneysel çalışmalarda farklı miktarlarda HA üretmek için farklı hacimlerde SVS çözeltileri hazırlanmıştır. 1L SVS hazırlamak için takip edilen işlem kademeleri aşağıda verilmektedir:

- Çizelge 8.1’de miktarları verilen kimyasal bileşenler 700mL ultra-saf su içinde çözündürülmüş ve ısıtıcılı su banyosu kullanılarak sıcaklık 37°C’ye ayarlanmıştır.
- Elde edilen çözeltinin pH değeri, HCl ve tris (hidroksil metil) amin metan kimyasalları kullanılarak 7.4’e ayarlanmıştır.

- $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bileşiği eklendikten sonra karışıma 1M 15mL HCl çözeltisi ilave edilmiştir.
- CaCl_2 ve kalan diğer bileşikler eklendikten sonra çözeltiye 25mL HCl ilave edilerek hacim saf su ile 1000mL'ye tamamlanmıştır.

SVS hazırlığının titizlikle yapılması, üretilecek olan biyomimetik hidroksiapatitin yüksek sıcaklıklardaki kararlılığı, saflığı ve reaksiyon mekanizmasının istenen kalitede olması açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle pH, sıcaklık gibi faktörler deney hazırlığı ve yapımı aşamasında dikkat edilmesi gereken önemli parametrelerdir. Çözeltilerin pH değerlerinin ayarlanmasında ve kontrolünde SVS için HCl çözeltisi, SVS+Ca-P çözeltileri içinde NH_3 çözeltisi kullanılmıştır. Biyomimetik hidroksiapatit sentezi için kullanılacak olan SVS'nin 37°C sıcaklıkta $\text{pH}=7.4$ değerlerinde tutulması önemli bir noktadır. Ayrıca, SVS içerisine eklenen bileşiklerin sentez sırasında meydana gelebilecek çökme mekanizmaları üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Eklenen NaCl, KCl ve KNO_3 gibi tuz bileşiklerinin çözeltisinin insan vücut sıvısına benzer iyonik şiddete sahip olmasını sağlar.

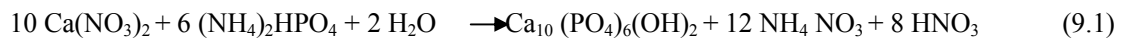
8.2.2 Başlangıç Çözeltilerin Hazırlanması

Başlangıç maddeleri olarak seçilen $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ ve $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ çözeltilerinin hazırlanmasında Taş'ın (2000) kullandığı “ başlangıç ilavesi (initial addition)” yöntemi esas alınmıştır. 0.174M $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ile 1:2 oranında amonyak çözeltisi-SVS karışımına 0.1561M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisi ilave edilmiştir. Başlangıç maddelerinin konsantrasyonları, doğal sert dokuların Ca/P molar oranı olan 1.67 değeri esas alınarak hesaplanmıştır.

8.2.3 Hidroksiapatit Tozunun Sentezlenmesi

8.2.3.1 Çözeltilerin Hazırlanması ve HA Tozunun Sentezi

Hidroksiapatit sentezi öncesinde yapılan hesaplamalar aşağıdaki reaksiyon dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.



Yukarıdaki reaksiyona göre 25g HA tozu elde etmek için SVS içinde çözündürülmesi gerekli olan kimyasal miktarları aşağıda verilmektedir:

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ miktarı: 58.765g

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ miktarı: 19.721g

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi için gerekli SVS hacmi: 1430mL

$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisi için gerekli SVS hacmi: 956mL

25g HA tozu sentezlemek için izlenen işlem basamakları aşağıda verilmektedir:

- 0.174M kalsiyum nitrat tetrahidrat $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 1430mL SVS içerisinde 37°C 'ye ayarlı ısıtıcılı su banyosunda karıştırılarak çözündürülmüştür.
- 0.1561M diamonyum hidrojen fosfat $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 956mL SVS içerisinde 37°C 'ye ayarlanmış ısıtıcılı su banyosunda karıştırılarak çözündürülmüştür.
- 40mL NH_3 çözeltisi içine 80mL SVS çözeltisi eklenmiş ve 1:2 oranında NH_3 :SVS çözeltisi hazırlanmıştır.
- 37°C 'ye ayarlanmış ısıtıcılı su banyosunda 1430mL $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ çözeltisine 57.66mL amonyak-SVS çözeltisi eklenerek karışım oluşturulmuştur.
- Hazırlanan karışıma $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisi 50ml/dk hızla eklenmiştir. Bu çözeltinin kontrollü olarak eklenmesi için kullanılan düzenek Şekil 9.4'te gösterilmektedir.
- Hazırlanan karışım 37°C 'de ısıtıcılı su banyosunda 2 saat bekletilmiştir.
- Bekletme süresi bittikten sonra cam şişelerde ağzı kapalı olarak 37°C sıcaklıkta inkübatörde 1 gece muhafaza edilmiştir.



Şekil 8.4 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisinin $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} + \text{amonyak}]$ çözeltisi içerisine kontrollü olarak eklenmesi.

8.2.3.2 HA Çözeltisinin Filtrasyonu

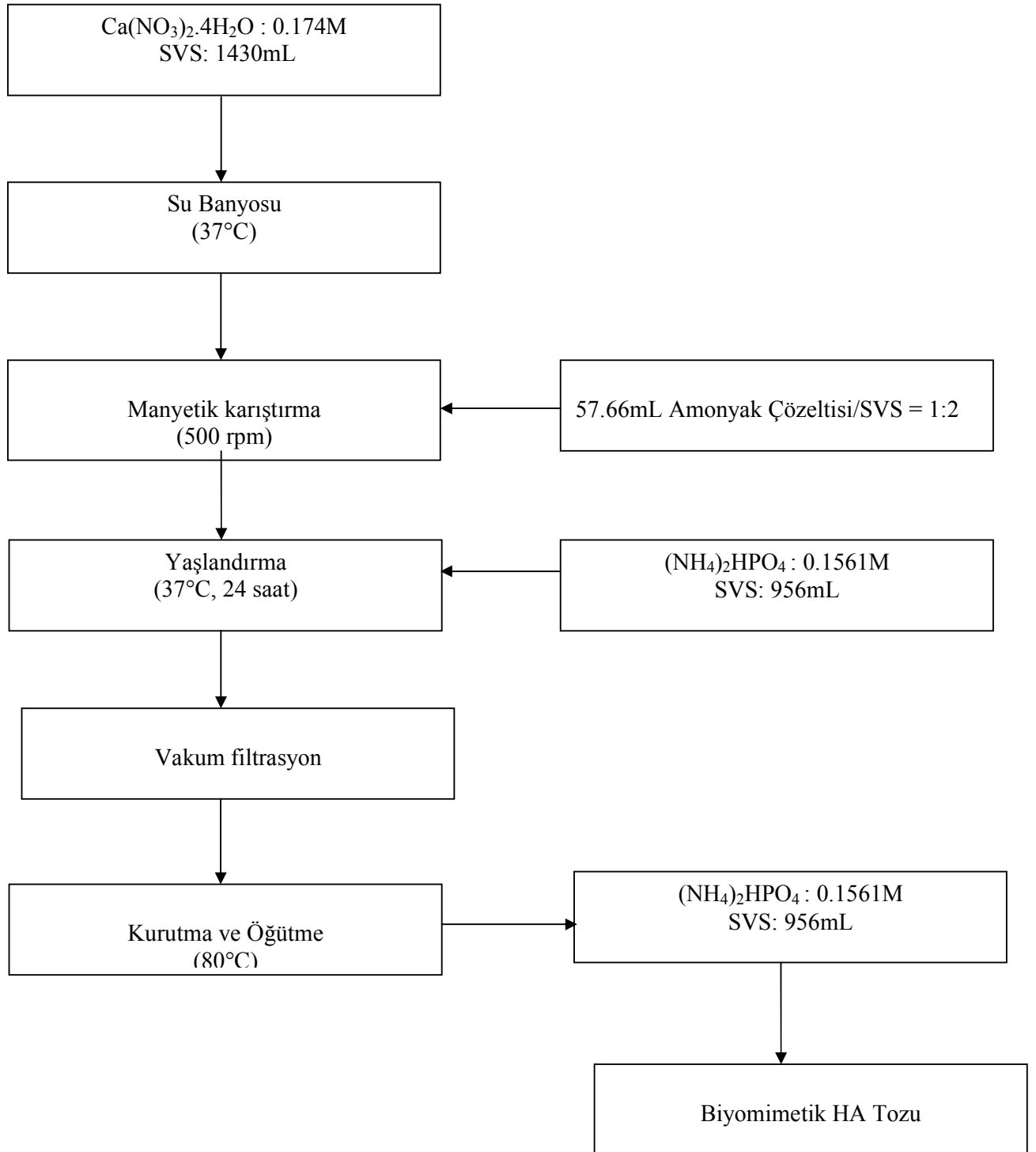
Sentezleme işlemi sonrası çöken HA tozlarını çözeltiden ayırmak için soğutmalı santrifüj (şekil 8.3c) ve vakumlu filtrasyon düzeneği (şekil 8.3d) kullanılmıştır. Çözeltiden ayrılan tozlar iki kere saf su ile yıkandıktan sonra nemli çökeltiler petri kaplarına alınmıştır.



Şekil 8.5 Vakumlu filtrasyon düzeneği.

8.2.3.3 HA Tozunun Kurutulması ve Öğütülmesi

Petri kabına alınan nemli çökelti 80°C'lik etüvde 24 saat bekletilerek kurutulmuştur. kurutulmuş tozların serbestleşmesi için agat havanda öğütme işlemi yapıldıktan sonrakarakterizasyon analizlerinde kullanılmak üzere kapaklı şişelerde ortam koşullarında saklanmıştır. Biyomimetik hidroksiapatit sentez işlemine ait akış şeması şekil 8.6'da verilmektedir.



Şekil 8.6 Biyomimetik hidroksiapatit sentezi akış şeması.

8.2.4 Greft Malzemesinin Üretimi

Greft malzemesi üretimi için iki farklı yöntem izlenmiştir. İlk yöntemde biyomimetik hidroksiapatit üretiminde kullanılan başlangıç malzemeleri $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ile PVA (Polivinilalkol) ($\text{Mw}:31.000$) çözeltisi SVS içerisinde çözündürülerek hazırlanmıştır. İkinci yöntemde ise biyomimetik yöntemle sentezlenmiş olan HA seramik tozları SVS içinde farklı konsantrasyonlarda PVA (%5, %10, %20) ile karıştırılarak çözeltiler hazırlanmıştır. Her iki yöntem için oluşturulan akış şemaları şekil 9.8’de ve şekil 9.9’da gösterilmektedir.

8.2.4.1 Greft Tozu Sentezi

8.2.4.1.1 Çözeltilerin Hazırlanması

8.2.4.1.1.1 Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile Numune Hazırlanması

Çözeltilerin hazırlanmasında deneysel çalışmaların biyomimetik hidroksiapatit tozu üretimi öncesinde yapılan hesaplamalar dikkate alınarak $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltileri hazırlanmıştır. 15g HA üretmek için gerekli olan $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ miktarları hesaplanarak SVS içerisinde çözündürülmüştür. İşlem basamakları aşağıda verilmektedir :

- 0.174M kalsiyum nitrat tetrahidrat $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ 858mL SVS içerisinde 37°C ’ye ayarlanmış ısıtıcılı su banyosunda karıştırılarak çözündürülmüştür.
- Bu çözeltiliye 171.6g PVA eklenmiştir.
- 0.1561M diamonyum hidrojen fosfat $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ 574mL SVS içerisinde 37°C ’ye ayarlanmış ısıtıcılı su banyosunda karıştırılarak çözündürülmüştür.
- 12mL NH_3 çözeltisi içine 24mL SVS çözeltisi eklenerek 1:2 oranında NH_3 : SVS çözeltisi hazırlanmıştır.
- 37°C ’ye ayarlanmış ısıtıcılı su banyosunda 858mL $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ çözeltisine 34.60mL amonyak-SVS çözeltisi ve 37.5mL zeytinyağı eklenmiştir.
- Hazırlanan karışıma $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisi 30mL/dk hızla eklenmiştir.
- Hazırlanan bu karışım 37°C ’de ısıtıcılı su banyosunda 4 saat karıştırılmıştır.

HA parçacıklarının çözelti içinde homojen bir şekilde dağıtılabilmesi amacı ile zeytinyağı kullanılmıştır. Zeytinyağının etkisini incelemek amacıyla aynı işlemler zeytinyağı ilavesiz yapılmıştır.

8.2.4.1.1.2 Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi İle Numune Hazırlanması

PVA ve HA kullanılarak greft malzemesi üretimi amacı ile izlenen işlem basamakları aşağıda verilmektedir:

- %5, %10 ve %20 oranlarında PVA içeren çözeltiler hazırlanmıştır.
- Farklı konsantrasyonlardaki 50mL PVA-SVS çözeltisinin herbirine 2g HA ve 5mL zeytinyağı eklenmiştir.
- Hazırlanan bu karışım 37°C’de ısıtıcılı su banyosunda 30dk karıştırılmıştır.

Zeytinyağının etkisini incelemek amacıyla aynı işlemler zeytinyağı ilavesiz olarak da tekrarlanmıştır.

8.2.4.1.2 Çözeltilerin Filtrasyonu

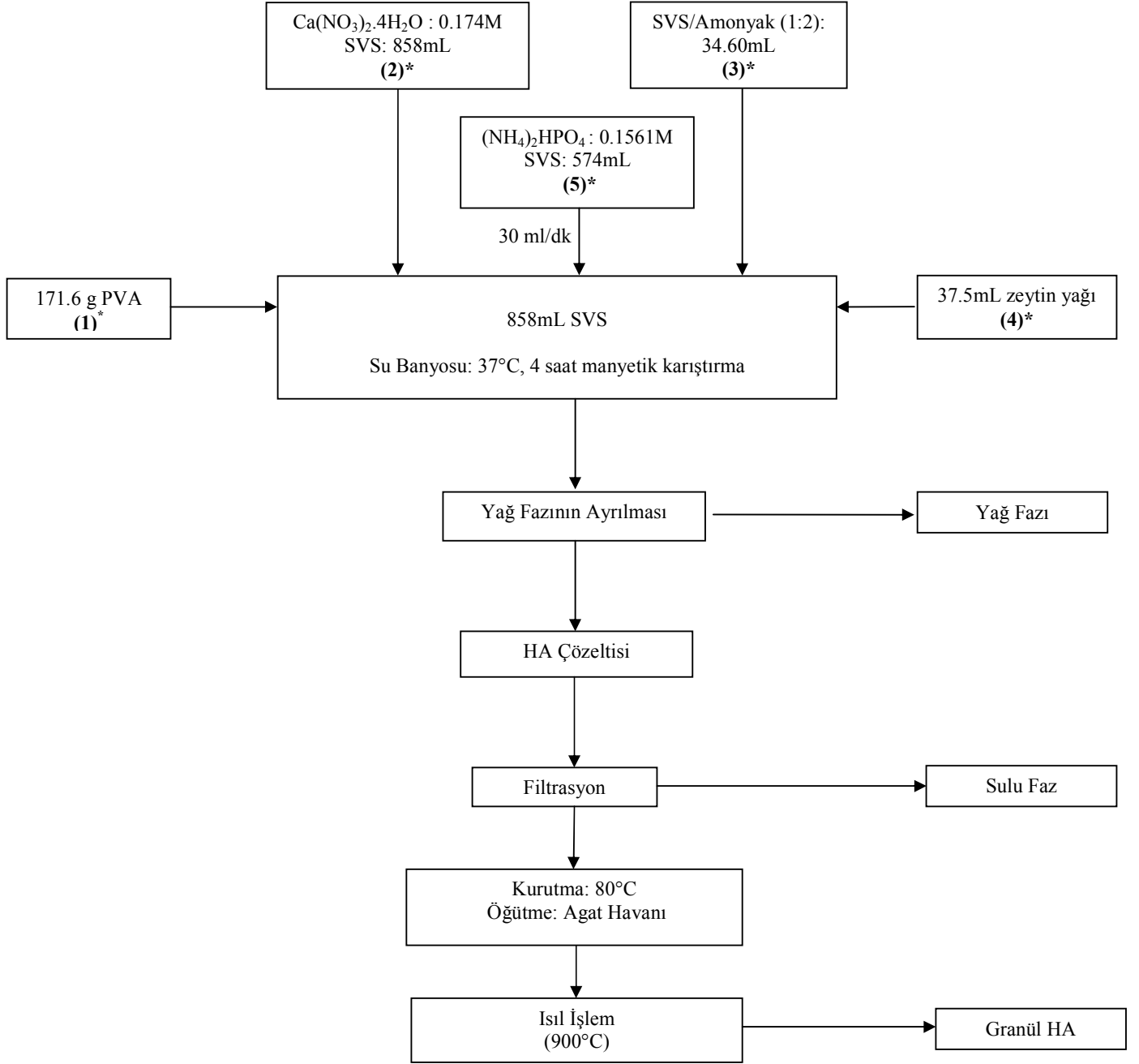
Sentezleme işlemi sonrası çöken HA ve PVA tozlarını çözeltilerden ayırmak için vakumlu filtrasyon düzeneği kullanılmıştır. Zeytinyağı ile yapılan çözeltilerden yağ fazının ayrılması ayırma hunisi ile gerçekleştirilmiştir (şekil 8.7). İki kere aseton ve saf su ile yıkama yapıldıktan sonra numuneler petri kaplarına alınmıştır.



Şekil 8.7 Yağ fazının çözeltilerden ayrılması.

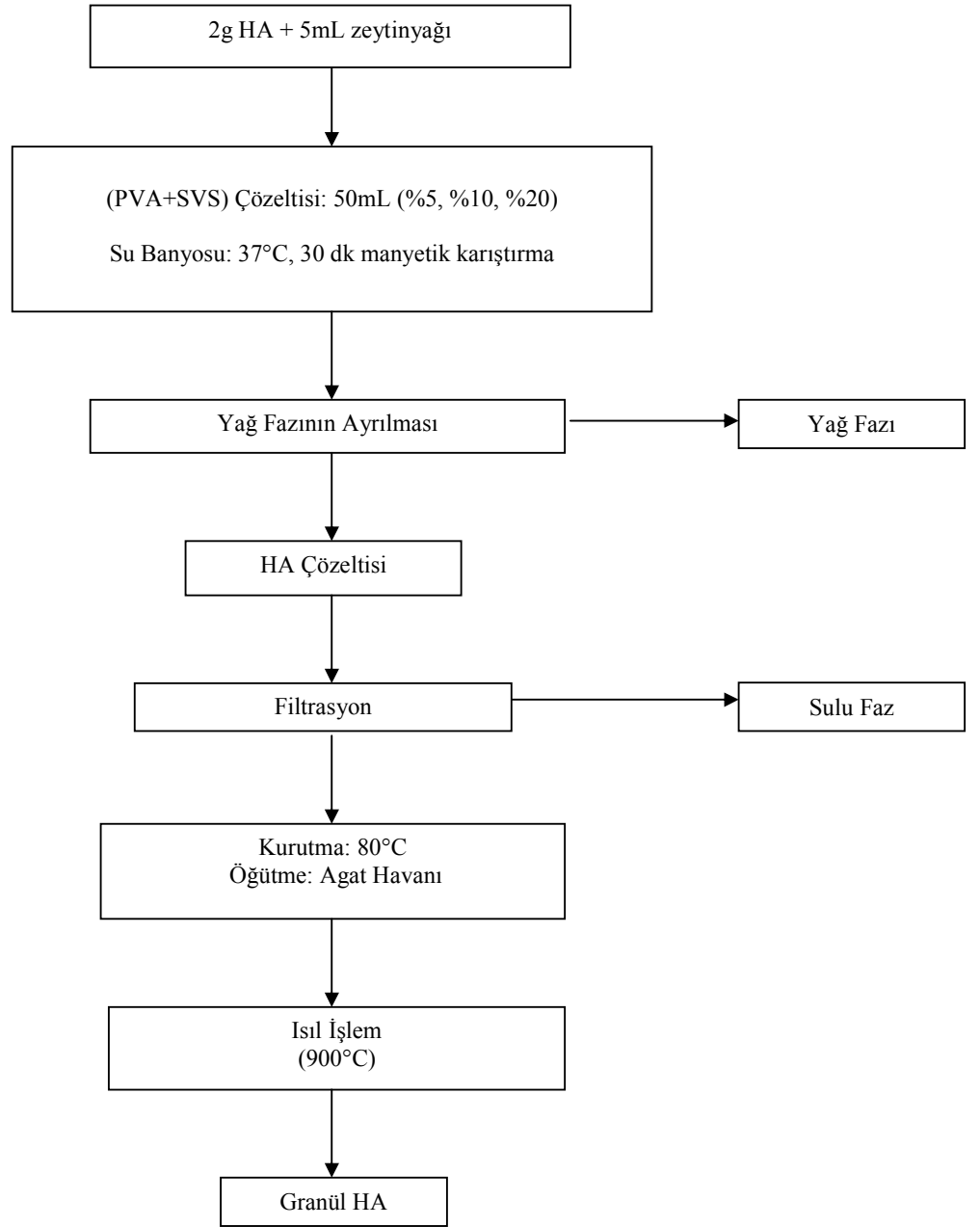
8.2.4.1.3 Greft Tozunun Kurutulması ve Öğütülmesi

Petri kabına alınan çözeltiler etüvde 80°C’de kurutulmuştur. Kurutulmuş olan tozlar topaklaştığı için agat havanında dövülerek ince tanecikler haline getirilmiştir. Elde edilen tozlar 900°C’de 2 saat ısıtılma işlemine tabi tutulmuştur. Isıl işlem sonrası numuneler şişelerinde ortam koşullarında saklanmıştır.



* (1), (2), (3), (4), (5): Başlangıç maddelerinin SVS içine eklenme sırası.

Şekil 8.8 Başlangıç çözeltilerine PVA ilavesi ile greft tozu sentezi akış şeması.



Şekil 8.9 Biyomimetik HA tozuna PVA ilavesi ile greft tozu sentezi akış şeması.

9. DENEY SONUÇLARI VE DEĞERLENDİRME

Bu tez çalışmasında, sert doku uygulamalarında yaygın olarak tercih edilen HA; kalsiyum ve fosfor içeren başlangıç maddeleri kullanılarak, sentetik vücut sıvısı (SVS; 37°C, pH:7.4) içinde üretilmiştir. HA çöktürme işlemi sırasında ve sonrasında PVA ile (PVA+ yağ) karışımı kullanılarak HA esaslı greft malzemesi üretimi denenmiştir. Üretim denemeleri sonucu elde edilen greft numunelerin kimyasal bileşimi FT-IR ve XRD, tanecik boyutu ve faz homojenliği ise SEM ile incelenmiştir.

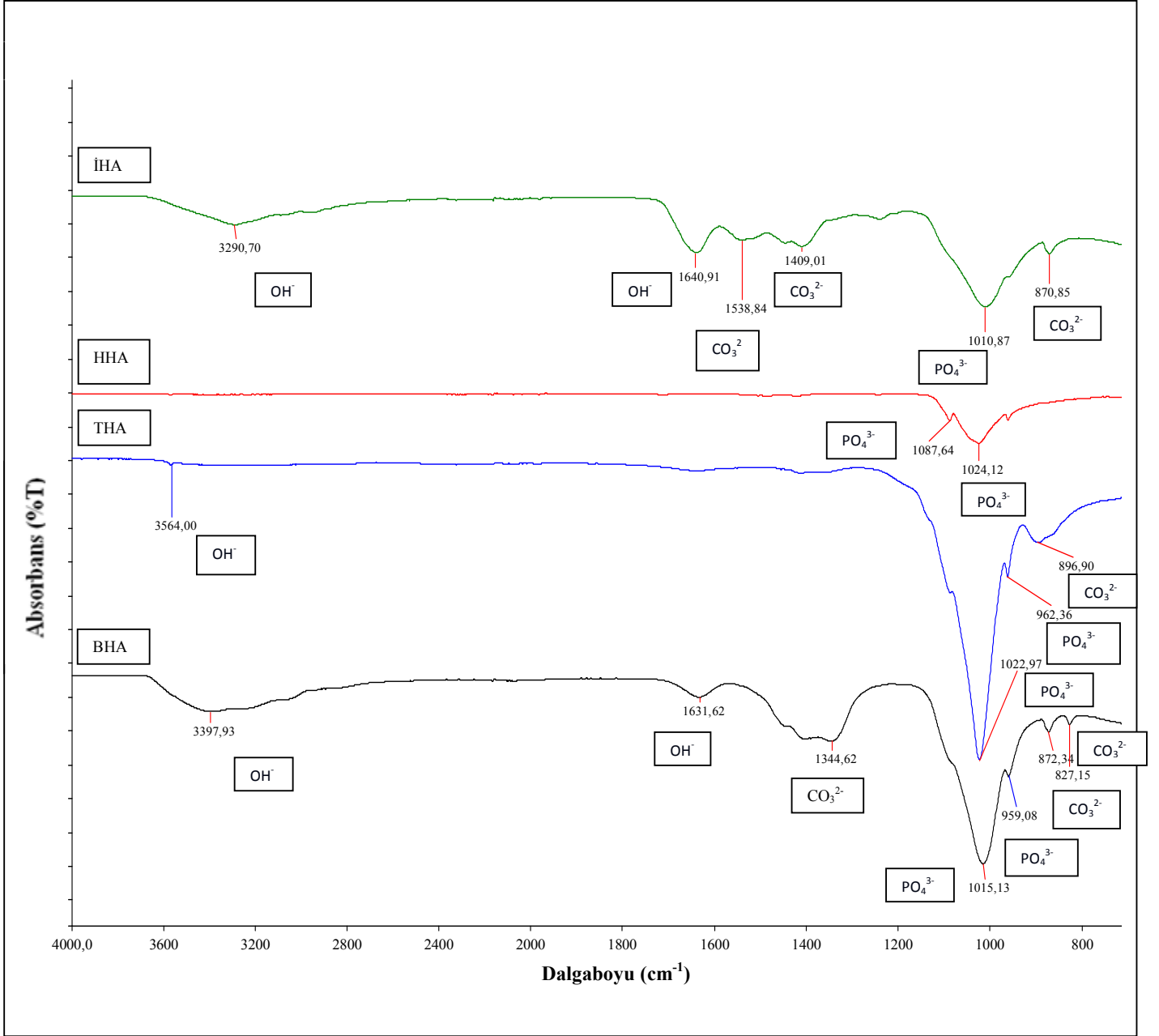
9.1 Yapısal Analiz Sonuçları

9.1.1 FT-IR Analizi

Literatürde verilmiş olan referans HA numuneleri ile sentezlenmiş HA numunelerine ait fonksiyonel grupların dalga boyu değerleri karşılaştırmalı olarak çizelge 9.1’de verilmiştir. Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA numunelerine ait değerler literatürde verilen değerler ile uyushmaktadır. Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozlarının FT-IR analiz sonuçları şekil 9.1’de gösterilmektedir. Şekilde verilen spektrumda, $\sim 3397\text{cm}^{-1}$ dalga boyunda yer alan zayıf pikin OH^- gerilme bandından ve 1631cm^{-1} dalga boyunda görülen pikin ise OH^- bükülme titreşiminden kaynaklanabileceği düşünölmektedir. 1344cm^{-1} değerinde görülen pikin C-O gerilmesi, 872cm^{-1} değerinde gözlenen pikin ise düzlem dışı C-O bükülme titreşimi olduğu belirlenmiştir. 827cm^{-1} değerinde düzlem içi C-O bükülme titreşimine ait olan pikin inorganik CO_3^{2-} gruplarının varlığında gözlendiği belirlenmiştir. CO_2 suda çözünebilen bir bileşik olup, sulu çözeltinin baziklik oranı arttıkça da çözünürlüğü artmaktadır. HA çözeltisi bazik bir çözelti olduğundan dolayı CO_2 çözünerek CO_3^{2-} iyonlarını oluşturur. $1200\text{-}960\text{cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında ise PO_4^{3-} pikleri gözlenmekte olup, 1015cm^{-1} ve 959cm^{-1} dalga boylarında elde edilmiş olan keskin piklerin PO_4^{3-} bileşeninin gerilme titreşiminden kaynaklandığı söylenebilir (Mollazadeh vd., 2007; Adawy vd., 2009).

Çizelge 9.1 HA tozunun fonksiyonel gruplarına ait literatürden derlenmiş dalgaboyu değerleri.

	$\text{OH}^- (\text{cm}^{-1})$	$\text{CO}_3^{2-} (\text{cm}^{-1})$	$\text{PO}_4^{3-} (\text{cm}^{-1})$
Referans HA: Taş,2000; Pramanik vd., 2005; Cengiz vd., 2007; Çalimli vd., 2008	3640,3569, 3564,3500, 3429,3410, 1638, 1641	1537,1470,1457, 1420,875	1120,1111,1090,1096,1051,1046, 1030, 963, 617, 604, 579, 576, 477, 473
Biyomimetik HA: Mevcut Çalışma	3397, 1631	1344,872,827	1015, 960

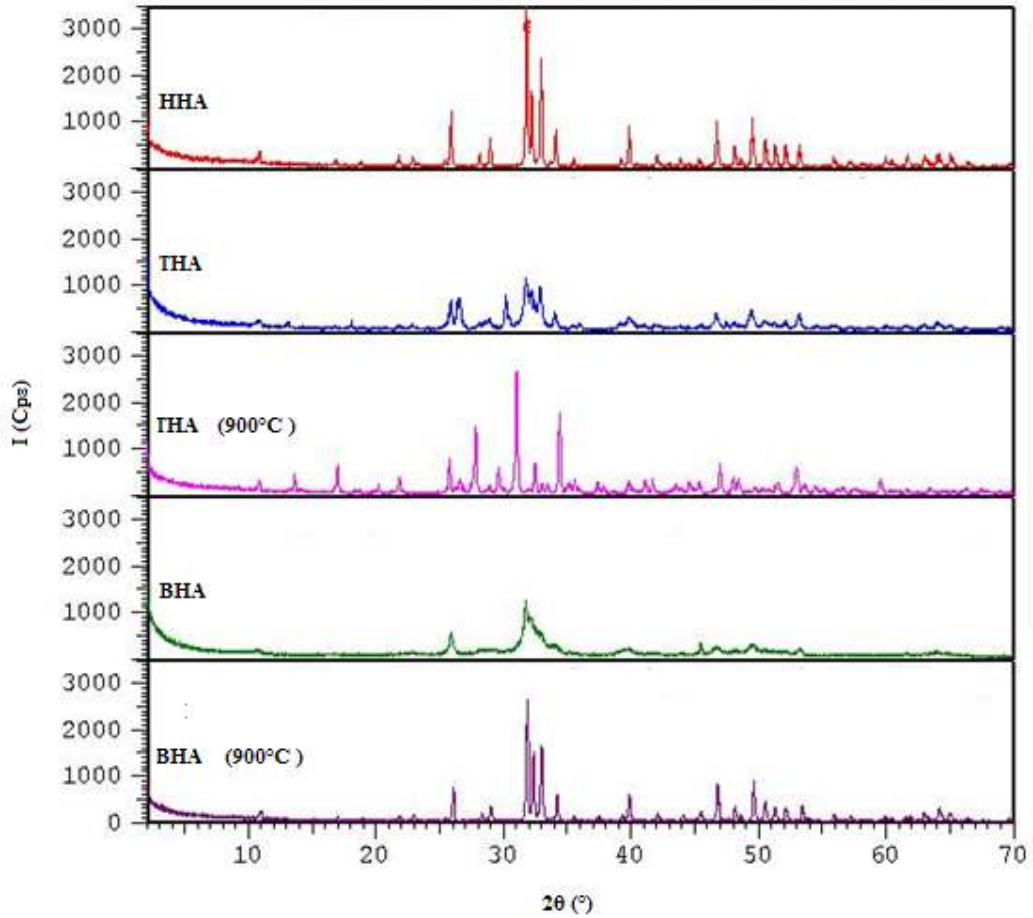


Şekil 9.1 İnsan kaynaklı (İHA), hayvan kaynaklı (HHA), ticari (THA) ve biyomimetik (BHA) HA tozlarının FT-IR analizleri.

İnsan kaynaklı, hayvan kaynaklı ve ticari HA ile biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozunun spektrumları karşılaştırıldığında, BHA tozunun spektrumlarının insan kaynaklı ve hayvan kaynaklı HA numunelerine ait spektrumlar ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (şekil 9.1).

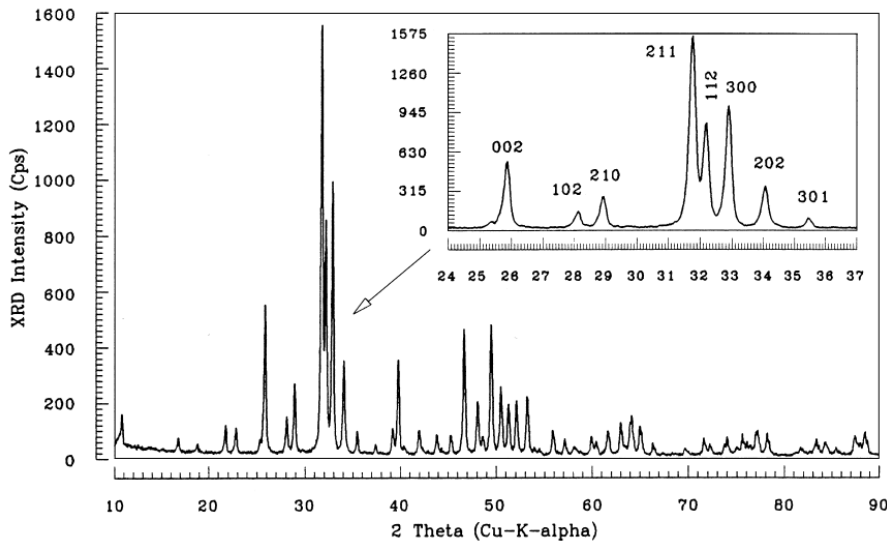
9.1.2 XRD Analizi

Hayvan kaynaklı HA, ticari HA ve biyomimetik HA tozlarının XRD spektrumları hemen hemen birbirinin aynı özellikte olmasına rağmen ısıtıl işlem uygulanmamış ticari ve biyomimetik HA tozlarının hayvan kaynaklı HA tozundan daha düşük bir kristal yapı sergilemekte olduğu görülmüştür (şekil 9.2). Bununla birlikte, ticari ve biyomimetik HA tozlarına ısıtıl işlem uygulandıktan sonra kristallik derecelerinin arttığı şekil 9.2’de görülmektedir.



Şekil 9.2 Hayvan kaynaklı (HHA), ticari (THA) ve biyomimetik (BHA) HA tozlarının XRD spektrumları.

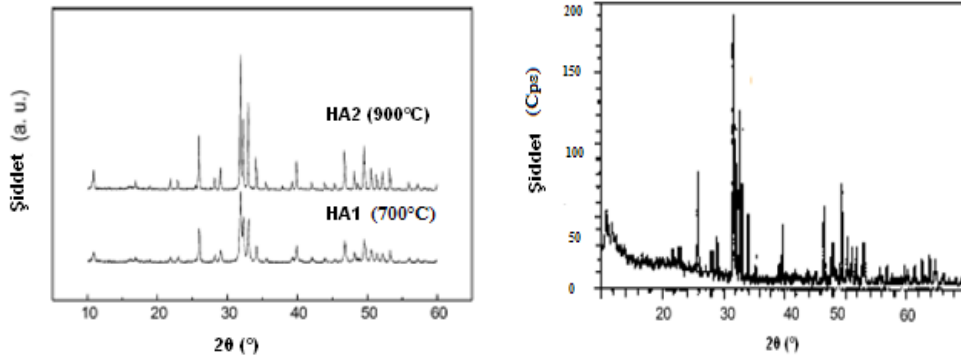
Taş'ın (2000) yaptığı çalışmada, 1200°C'de ısıtılmış biyomimetik HA tozuna ait XRD spektrumu ile tez çalışması kapsamında sentezlenmiş ve 900°C'de ısıtılmış biyomimetik HA tozunun spektrumları hemen hemen aynı karakterdedir. 900°C'de ısıtılmış biyomimetik HA tozlarının XRD analizleri incelendiğinde HA yapısına ait düzlemlerin Taş'ın (2000) bulguları ile uyuşmakta olduğu görülmektedir (şekil 9.3). XRD analizlerinde referans olarak alınan HA yapısına ait karakteristik 2 θ değerlerine karşılık gelen 002,102,210,211,112,300,202,301 düzlemlerin ısıtılmış biyomimetik HA numuneleri ile birbirine benzer 2 θ değerlerine sahip olduğu çizelge 9.2'de görülmektedir. Tian vd. (2002) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise (şekil 9.4) yaş kimyasal yöntem ile sentezlenmiş HA tozlarının XRD spektrumları incelenmiş, aynı yöntemle sentezlenmiş her iki hekzagonal HA numunesinin de yüksek kristallik gösterdiği ve farklı iki sıcaklıkta (700°C ve 900°C) ısıtılmış biyomimetik HA2 parçacıklarının (115.1nm) HA1 parçacıklarına (65nm) göre daha büyük boyuta sahip olduğu belirlenmiştir. Thamaraiselvi vd. (2006) tarafından yapılan çalışmada ise SVS içinde sentezlenmiş HA tozlarının 900°C sıcaklıkta sinterlendikten sonra karakteristik HA kristal yapısını gösteren spektrumlara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Hazırlanan tozların β -TCP fazın içermediği, saf kalsiyum hidroksiapatit fazından oluştuğu belirtilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, tez çalışması kapsamında sentezlenmiş biyomimetik HA tozlarına kristalin özelliği ve mekanik dayanımı artırmak amacı ile 900°C sıcaklıkta ısıtılmış biyomimetik HA ve elde edilen sonuçlar da literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 9.3 1200°C'de ısıtılmış biyomimetik HA tozuna ait XRD spektrumu (Taş, 2000).

Çizelge 9.2 HA tozunun karakteristik 2θ ($^{\circ}$) değerleri.

2θ ($^{\circ}$)	
Referans HA (TÜBİTAK-MAM)	Biyomimetik HA (Mevcut Çalışma)
25.9004	26.0594
28.1500	28.2945
28.9904	29.0090
31.8000	31.8538
32.2232	32.3431
32.9296	32.9706
34.0770	34.2015
35.5106	35.5260



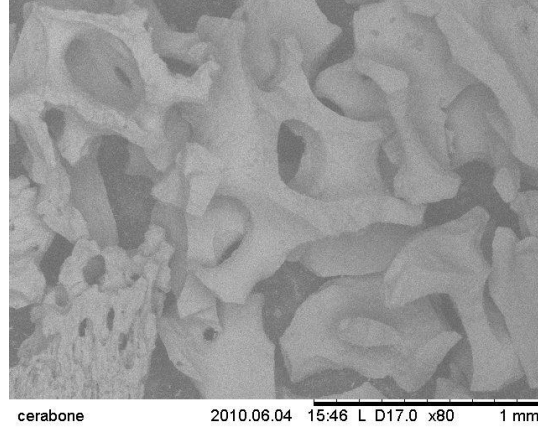
Şekil 9.4 a) Kimyasal yöntemle (Tian vd., 2002), b) SVS içinde (Thamaraiselvi vd.,2006) sentezlenmiş HA tozuna ait XRD spektrumları.

9.2 Morfolojik Analiz Sonuçları (SEM ve TEM)

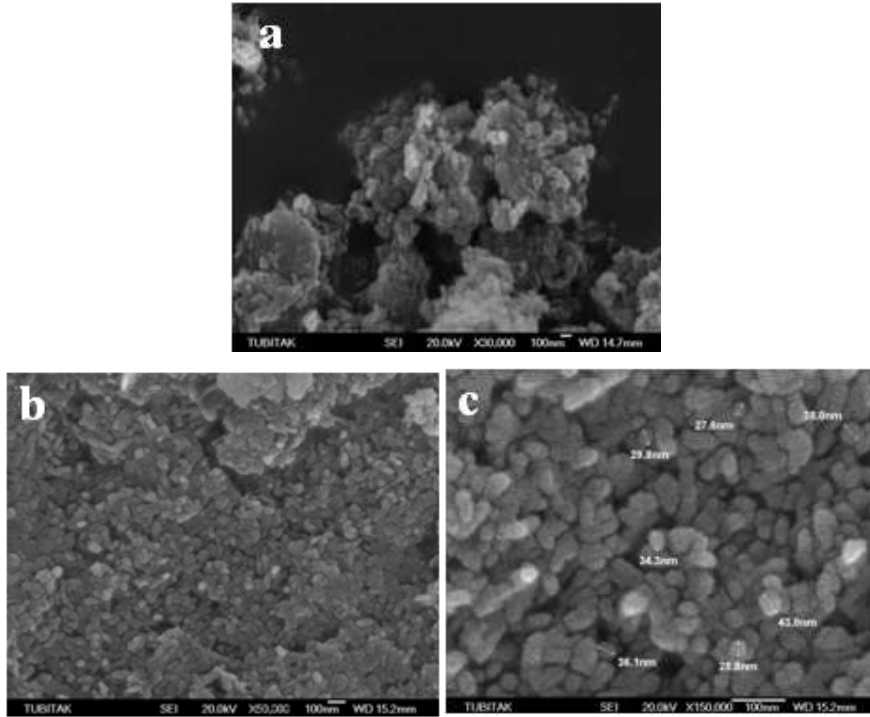
9.2.1 SEM İncelemeleri

SEM incelemeleri öncesinde biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA numunelerine iletkenliği artırmak için Au-Pd kaplama yapılmıştır. Hayvan kaynaklı (HHA) greft malzemesinin (şekil 9.5) ve ticari kaynaklı (THA) HA tozlarının SEM görüntüleri (şekil 9.6a) incelendiğinde, küresel formda taneler ve özellikle HHA yapısında gözenekli yapılar göze çarpmaktadır. Biyomimetik HA (BHA) tozlarının çeşitli büyütme ölçeklerinde alınmış SEM görüntüleri ile THA tozunun SEM görüntüleri karşılaştırıldığında, BHA tozunun daha homojen tane büyüklüğüne sahip bir yapıda olduğunu söylemek mümkündür (şekil 9.6b ve şekil 9.6c). Higroskopik özellikte olan numuneler tane boyutu küçüldükçe

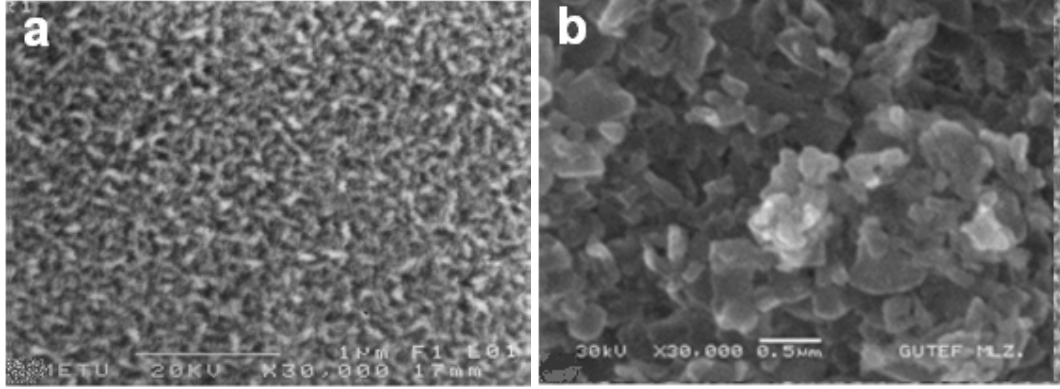
topaklanma davranışı gösterirler. Bu nedenle, higroskopik bir yapıya sahip olan BHA numuneleri de topaklanma özelliği göstermektedir. Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozlarının SEM görüntüleri 50nm altında boyutlara sahip taneciklerin varlığını gösterdiğinden, Taş'ın (2000) ve Çalıklı'nın (2008) elde ettiği SEM görüntüleri (<100nm) ile benzer özellik gösterdiği görülmüştür (şekil 9.7).



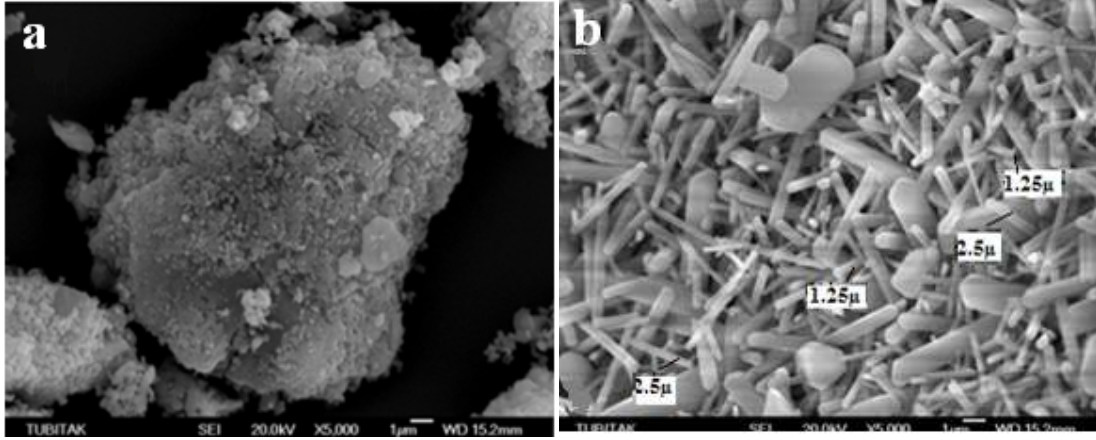
Şekil 9.5 Hayvan Kaynaklı HA (HHA) greft malzemesinin SEM görüntüsü (Cerabone-Granulate, LOT:09JA42030).



Şekil 9.6 HA tozlarının SEM görüntüleri:
a) THA:x30.000, b) BHA: x50.000, c) BHA: x150.000



Şekil 9.7 SVS içinde sentezlenmiş HA tozlarının SEM görüntüleri:
a) (Taş, 2000), b) (Çalimli vd., 2008).



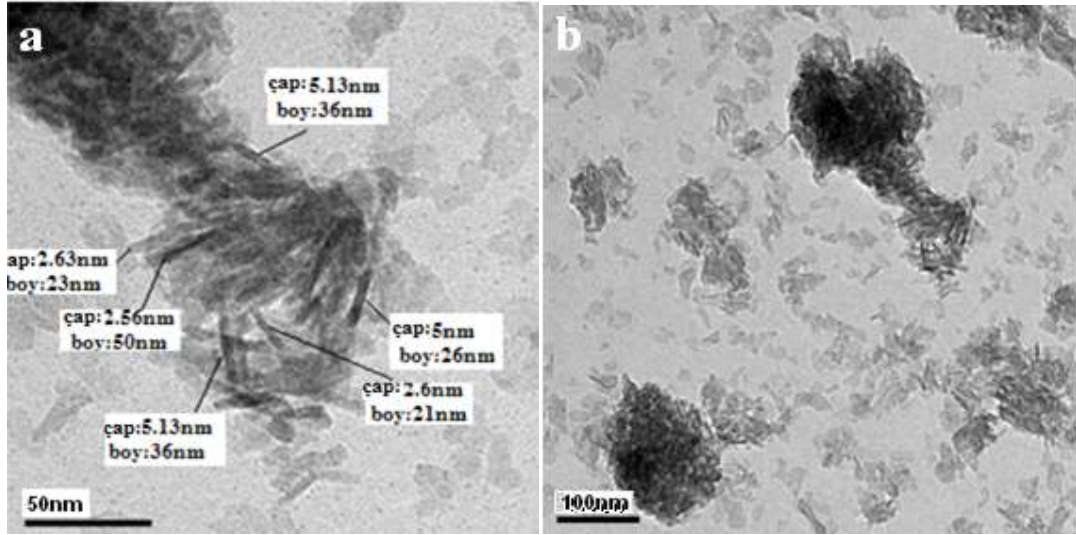
Şekil 9.8 900°C’de ısıt işlem uygulanmış HA tozlarının SEM görüntüleri:
a) THA, b) BHA.

THA tozlarının sahip olduğu küresel yapı 900°C’de ısıt işlem uygulandıktan sonra daha belirgin bir görünüm sergilemiştir. Bununla birlikte BHA tozlarının ısıt işlem uygulandıktan sonra alınan SEM görüntüleri incelendiğinde ise silindirik çubuksu yapılara rastlanmıştır (şekil 9.8).

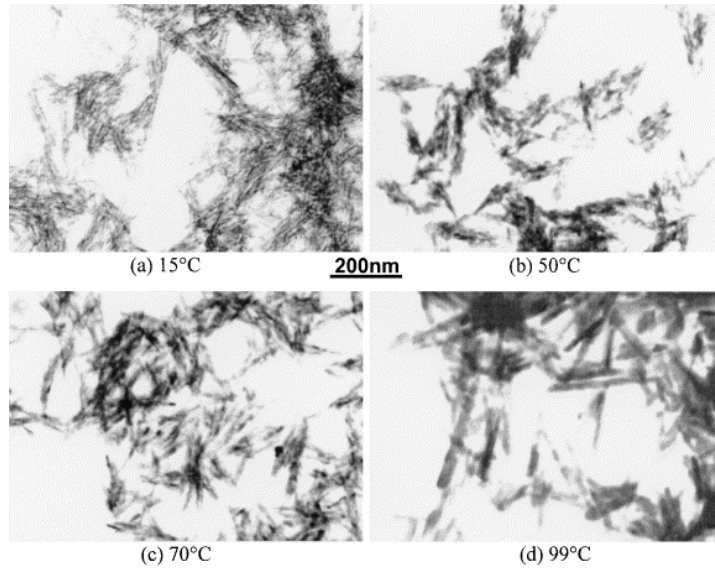
9.2.2 TEM İncelemeleri

TEM incelemeleri öncesinde aglomerasyonu en aza indirmek için, biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA numunelerine etanol içerisinde 1saat ultrasonik karıştırma yapılmıştır. Bakır TEM gridleri (EMS, 200 mesh) karbon ile kaplanmış destek üzerindeki numunelerin görüntüleri Gatan Model 694 Slow Scan CCD kamera ile çekilmiştir (şekil 9.9). Numunelerin

TEM görüntüleri incelendiğinde boyutları nanometrik düzeyde olan çubuksu yapıda HA parçacıklarına rastlanmıştır. Doğal bir kemiğin 20nm çapında ve 50nm uzunluğunda inorganik ve organik kompozit yapıları içerdiği bilinmektedir (Xu vd., 2004). Bu çalışmada kemik yapısına benzerlik gösteren yaklaşık olarak 2-5nm çap ve 20-50nm uzunluk aralığında HA tozlarının elde edildiği belirlenmiştir.

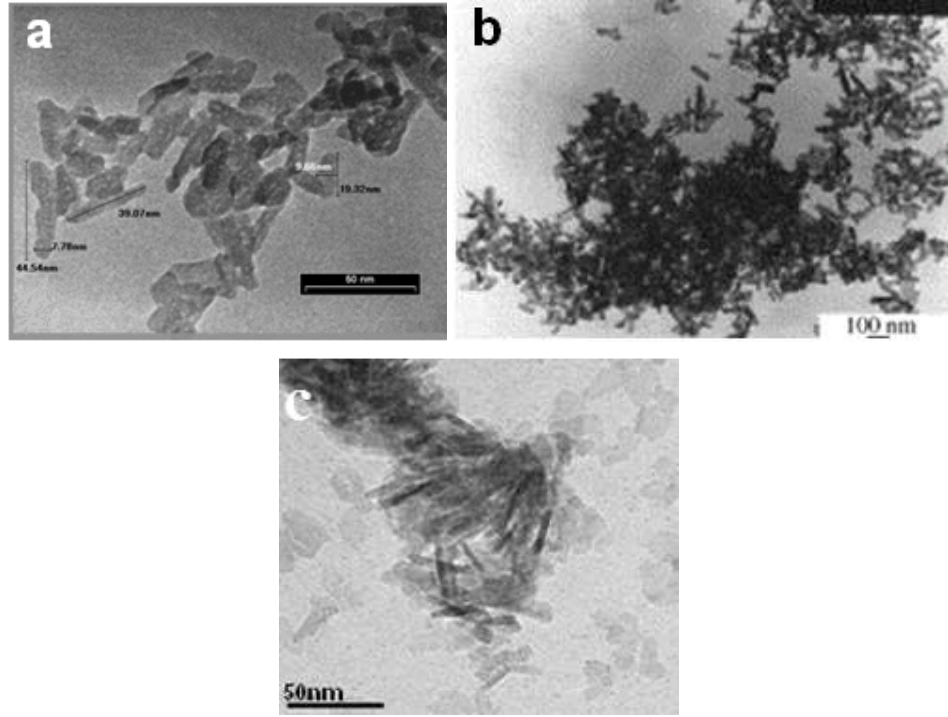


Şekil 9.9 Biyomimetik HA tozlarının TEM görüntüleri:
a) 50nm, b) 100nm



Şekil 9.10 Farklı sıcaklıklarda sentezlenmiş HA tozlarının TEM görüntüleri:
a) 15°C, b) 50 °C, c) 70 °C, d) 99 °C (Pang ve Bao, 2003).

Pang ve Bao (2003) tarafından yapılan çalışmada, kimyasal çöktürme yöntemi ile farklı sıcaklıklarda sentezlenmiş HA tozlarının TEM görüntüleri incelenmiştir (şekil 9.10). Genişliği 20-40nm, uzunluğu ise 100-300nm aralığında olan nano boyutlu ve iğnemi yapıda HA tozları elde edilmiştir. Bununla birlikte, düşük sıcaklıkta sentezlenmiş tanelerin daha ince ve uzun bir yapıda olmasına rağmen daha düzensiz bir görünüm sergilediği ortaya konulmuştur. Mobasherpour vd. (2007) tarafından yapılan çalışmada ise kalsiyum nitrat tetrahidrat $[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ ve di-amonyun hidrojen fosfat $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$ çözeltilerinden HA tozları sentezlenmiş ve bunların TEM görüntüsünde 8-20nm aralığında boyutlara sahip küresel taneler görülmüştür (şekil 9.11a). Wang vd. (2002) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise çapı 5-26.7nm ve uzunluğu 30-84nm olan iğnemi yapıda biyomimetik HA tozu elde edilmiştir (şekil 9.11b). TEM analizinde ortaya çıkan bu yapı, bu tez çalışmasındaki görüntü ile benzerlik göstermektedir (şekil 9.11c). Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA seramik tozlarının nano yapıda olması biyomimetik kompozit yapımı için önemlidir.



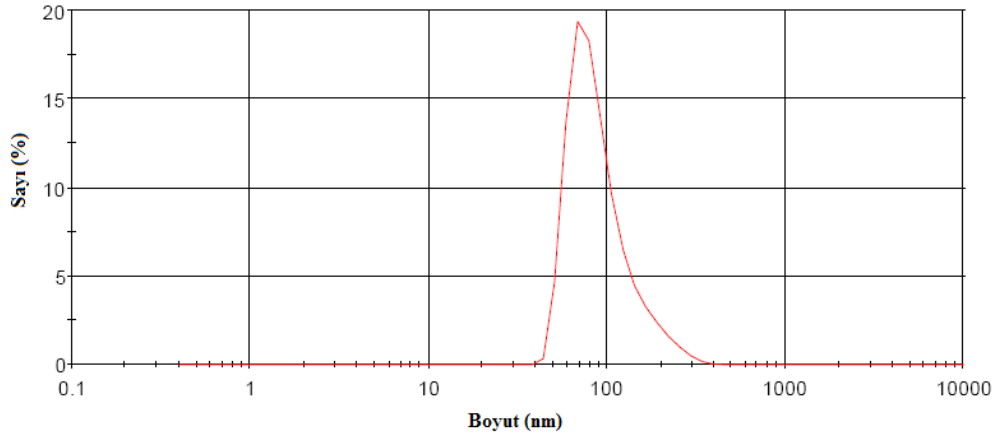
Şekil 9.11 HA tozlarının TEM görüntüleri:

- a) Kimyasal yöntemle sentezlenmiş HA (Mobasherpour vd., 2007),
- b) Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA (Wang vd., 2002),
- c) Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA (Mevcut çalışma)

9.2.3 Parçacık Özellikleri

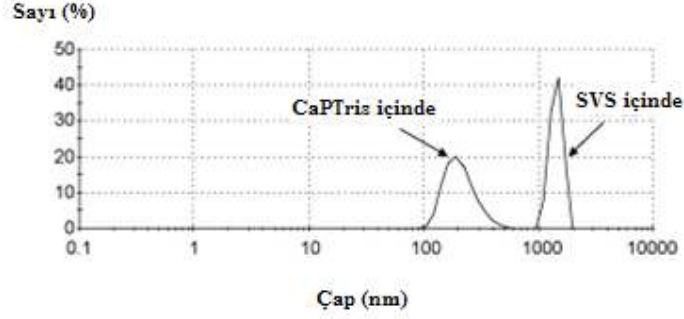
9.2.3.1 Zeta Sizer Analizi

Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA numunelerine Zeta Sizer analizi uygulanmadan önce topaklanmış taneciklerin ultrasonik homojenizatörde ayrılması sağlanmıştır. Taneciklerin artan yüzey enerjilerinden dolayı tekrar aglomerasyon oluşmaması için 15dk süre ile ultrasonik ortamda işlem yapılmıştır. SVS içinde sentezlenmiş HA tozuna ait boyut dağılım grafiği HA tanelerinin 40-400nm aralığında değiştiğini göstermiştir (şekil 9.12). SVS içinde sentezlenmiş HA taneciklerinin yaklaşık olarak %20'si 40-50nm, % 60'ı 50-95nm, %20'si ise 100-200nm aralığında bulunmaktadır. Bu sonuç, Çalımlı vd. (2008) tarafından yapılan çalışma ile karşılaştırıldığında, 620nm boyutun altında elde edilen SVS içinde sentezlenmiş HA nano taneciklerinden daha küçük boyut dağılım değerlerine sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 9.12 Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozunun zeta sizer analizi ile elde edilmiş parçacık boyut dağılım grafiği.

Cengiz vd. (2008) tarafından yapılan çalışmada ise CaPTris içinde ve SVS içinde sentezlenmiş HA tozlarının tane boyut değerleri incelenmiş, SVS içinde sentezlenmiş HA tozlarının 950-2000nm aralığında değişen tane boyutuna sahip olduğu görülmüştür (şekil 9.13). Bu tez çalışması kapsamında, SVS içinde sentezlenmiş biyomimetik HA tozlarının tane boyut incelemeleri, literatürde yapılmış olan çalışmaların tane boyut değerlerinden çok daha küçük tane boyut değerlerine sahip numuneler elde edildiğini göstermiştir.



Şekil 9.13 HA tozuna ait parçacık boyut dağılımı (Cengiz vd., 2008).

9.2.3.2 BET Analizi

Yapılmış olan çalışma kapsamında, SVS içinde sentezlenmiş HA numunelerinin yüzey alanı değerlerinin $132\text{-}227\text{m}^2/\text{g}$ arasında değiştiği görülmüştür. Farklı kurutma teknikleri ile kurutulmuş olan numunelerin BET sonuçları çizelge 9.3'te verilmiştir. Etanol, aseton ve petrol eteri karışımı ile kurutulan örneklerin daha büyük yüzey alanına sahip olduğu belirlenmiştir (K-9).

Çizelge 9.3 Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozlarının BET analiz sonuçları.

Örnek	SB-3*	SB-7*	SB-5*	K-11**	K-9***
BET (m^2/g)	132.326	144.462	189.430	214.201	227.484

* Etüvde kurutma (80 °C)

** Aseton ve dietileter karışımında kurutma (80 °C)

*** Etanol, aseton ve petrol eteri karışımında kurutma (80 °C)

Çizelge 9.4 Farklı sıcaklıklarda ısıtılmış HA tozlarının yüzey alanı değerleri (Rodriguez-Lorenzo vd., 2001).

Sıcaklık (°C)	BET (m ² /g)
500	38
600	25
700	19
800	15
900	9
1000	7
1100	6
1200	3

Literatürde yapılan bir çalışmada 117m²/g BET değerine karşılık gelen boyutun 16nm olduğundan söz edilmektedir (Zhao vd., 2008). Tez çalışması kapsamında üretilmiş olan, biyomimetik HA tozlarının en yüksek BET değeri ise 227.5m²/g (<10nm) olarak belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise Rodriguez-Lorenzo vd. (2001) tarafından kimyasal çöktürme yöntemi ile sentezlenmiş HA tozlarının yüzey alanını belirleyebilmek için 500-1200°C aralığında ısıtılmış HA tozlarının yüzey alanı değerleri incelemiş ve en uygun sinterleme sıcaklığı 900°C olarak belirlenmiştir (çizelge 9.4). Kothapalli vd. (2004) tarafından yapılan çalışmada ise kimyasal çöktürme ile sentezlenmiş HA tozlarının boyutlarının reaksiyon sıcaklığının artmasıyla birlikte arttığı ve buna bağlı olarak da yüzey alanının küçüldüğü gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, tez çalışmasında sentezlenmiş biyomimetik HA tozlarına uygulanacak ısıtılmış HA tozlarının yüzey alanı değeri, literatürde elde edilmiş olan deneysel sonuçlar dikkate alınmıştır.

9.3 Greft Malzemesinin Karakterizasyonu

9.3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

9.3.1.1 FT-IR Analizi

9.3.1.1.1 Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile

Sentezlenen Numunelerin FT-IR Analizi

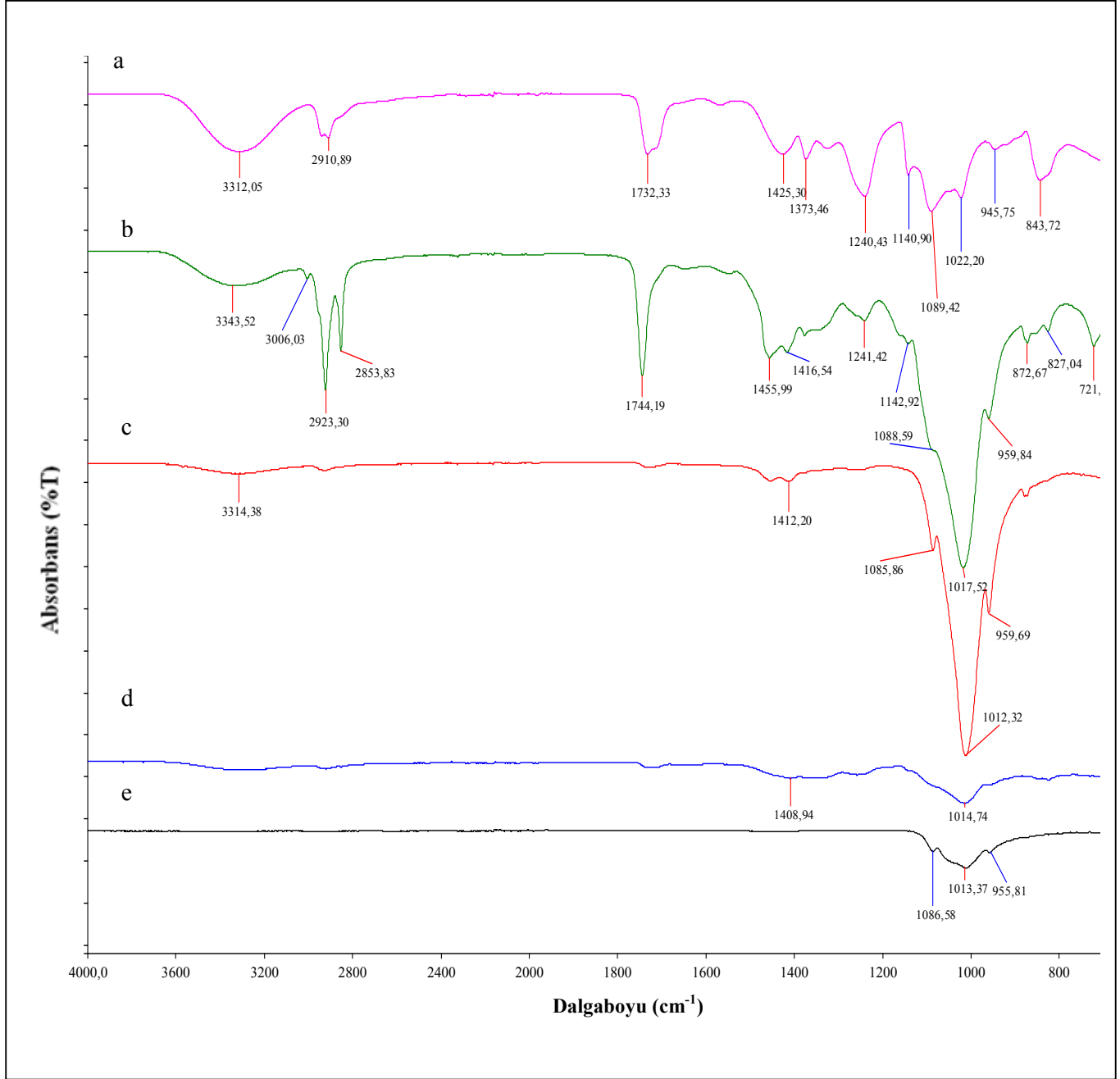
Biyomimetik HA tozlarını çöktürmek için kullanılan başlangıç çözeltilerine yağ ilaveli ve yağ ilavesiz PVA eklenerek sentezlenmiş numunelerin FT-IR analiz sonuçları şekil 9.14'te verilmektedir. 900°C'de ısıtma işlemi uygulanmadan önce yapılmış FT-IR analizinde PVA bileşimini belirleyen temel pikler spektrumda açıkça görülmektedir. Saf PVA bileşiminin spektrumunda 2850-3000cm⁻¹ dalgaboyu aralığında görülen pikler C-H alkil gruplarına ait gerilme bandını ve 3200-3570cm⁻¹ dalgaboyu aralığında görülen pikler ise OH⁻ gerilme bandını göstermektedir (Reis vd., 2006). Sentezlenmiş numunelerin ısıtma işlemi gerçekleştirildikten sonra yapılmış FT-IR analizinde ise 1400-1450cm⁻¹ dalgaboyu aralığında görülen piklerin CO₃²⁻ iyonundan kaynaklanan C-O yapısına ait olduğu belirlenmiştir. 1200-960cm⁻¹ dalgaboyu aralığında görülen PO₄³⁻ pikleri ise yapının HA moleküllerine ait olduğunu göstermektedir. Başlangıç çözeltilerine PVA ilavesi ile oluşturulan karışıma yağ ilave edildiğinde PVA ve HA moleküllerinin birbirine bağlanabildiği, ancak yağ ilavesiz durumda bu bağlanmanın gerçekleşmediği ısıtma işlemi uygulanmadan önce ve sonra yapılan FT-IR analiz sonuçlarında gözlemlenmiştir. Çöktürme işlemi sırasında yağ ilave edilmesi ile HA moleküllerinin süspansiyon içerisinde homojen bir şekilde dağılıp PVA moleküllerine bağlandığı, sentezlenen tozlara 900°C'de ısıtma işlemi uygulanması ile de PVA moleküllerinin HA yapısından uzaklaştığı görülmüştür.

9.3.1.1.2 Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin

FT-IR Analizi

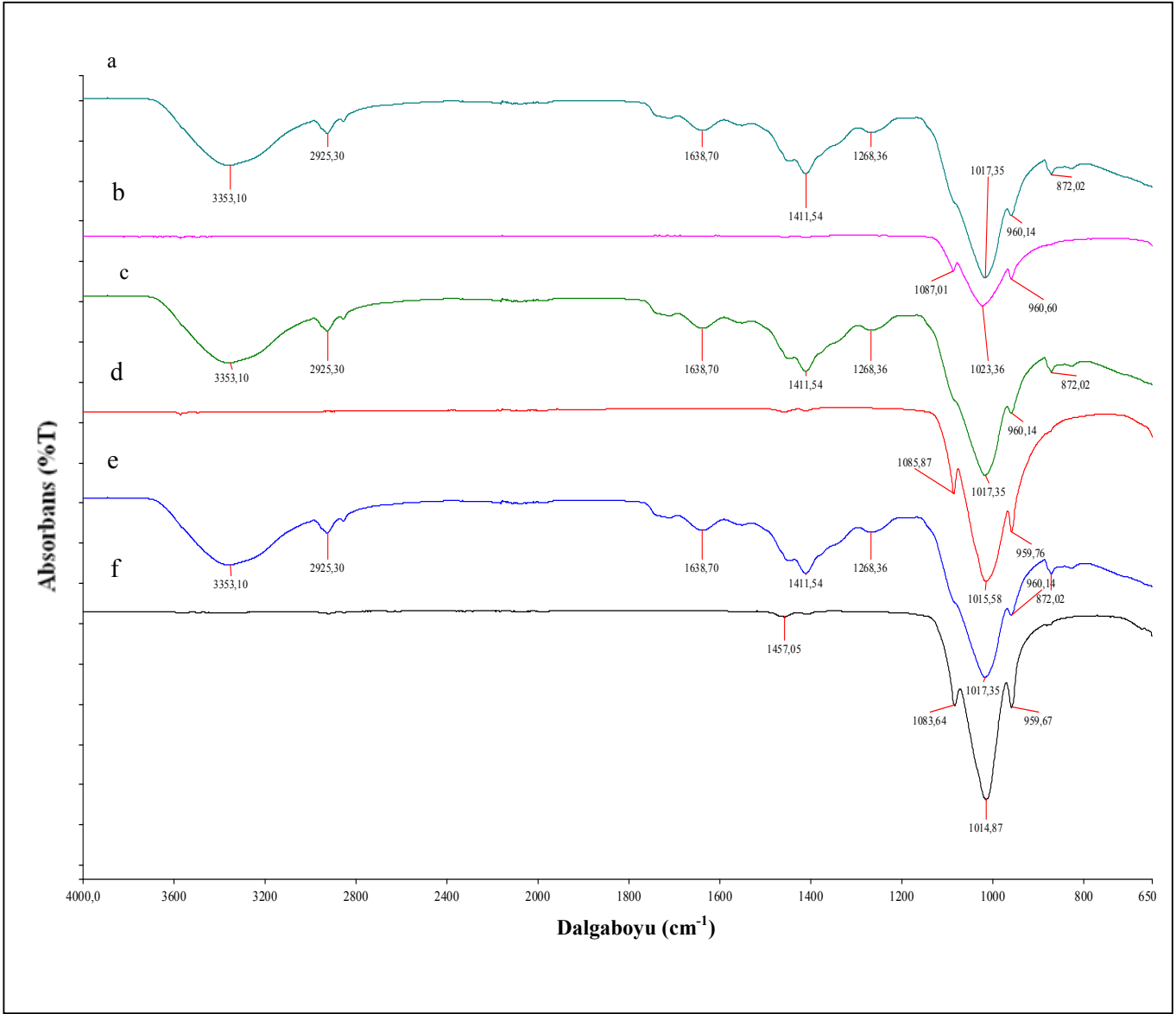
%5, %10 ve %20 oranlarında PVA içeren çözeltiler yağ ilaveli sistemde biyomimetik HA tozu ile karıştırıldığında iki molekül arasında bağlanmanın gerçekleştiği FT-IR analizlerinde belirlenmiştir (şekil 9.15). Bu tozlara 900°C'de ısıtma işlemi uygulanması sonucu PVA moleküllerinin yapıdan uzaklaştığı görülmüştür. Bununla birlikte %5, %10 ve %20 oranlarında PVA içeren çözeltiler yağ ilavesiz sistemde biyomimetik HA tozu ile karıştırıldığında iki molekül arasında bağlanma oranının düşük olduğu gözlemlenmiştir.

(şekil 9.16). %20 oranında PVA içeren çözelti ile karıştırılan biyomimetik HA tozunun FT-IR analizinde daha keskin piklerin oluşması, bağlanmanın bu konsantrasyonda yüksek verimde gerçekleştiğini göstermiştir.



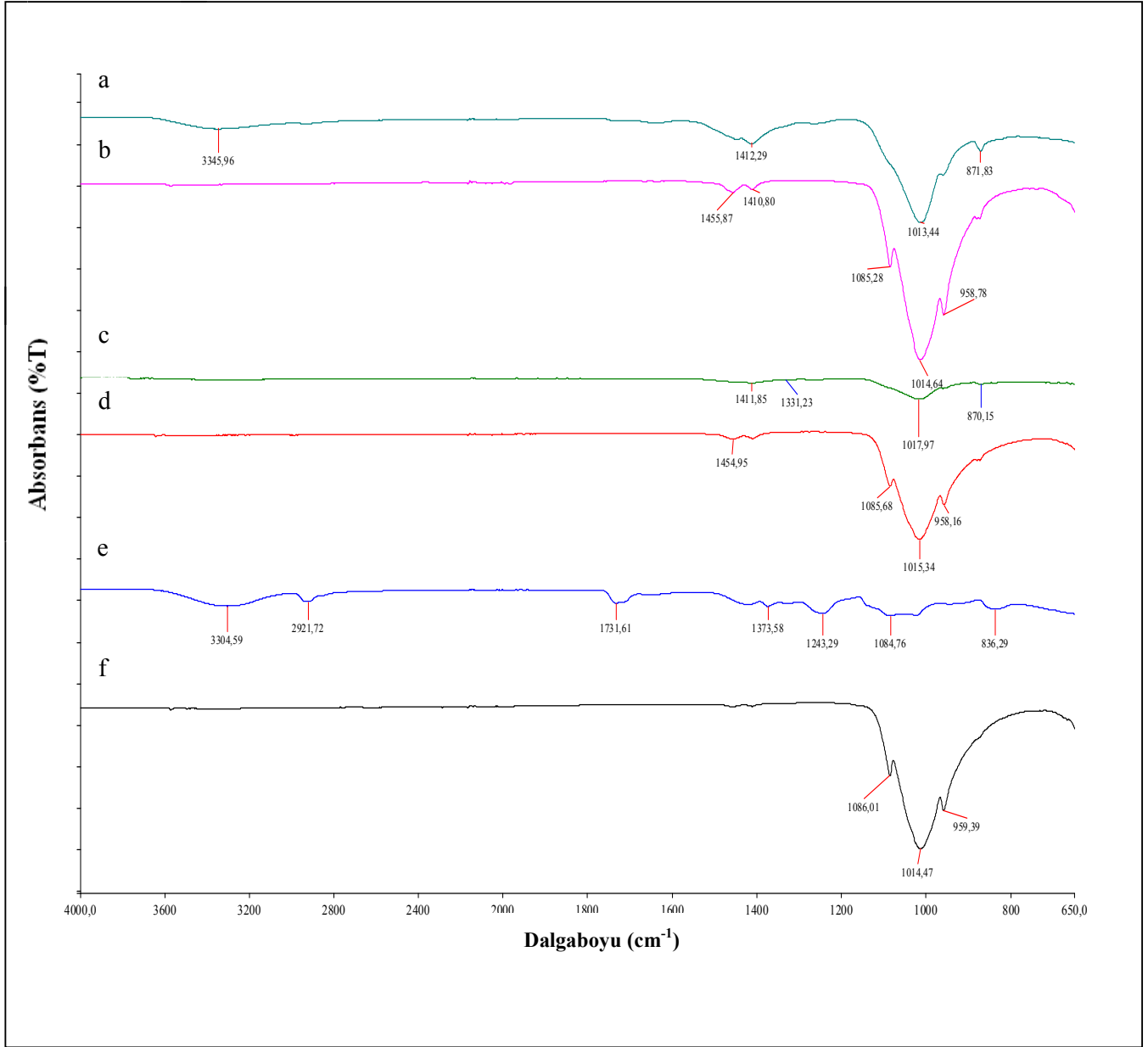
Şekil 9.14 Saf PVA, (başlangıç çözeltileri + PVA + Yağ) ve (başlangıç çözeltileri + PVA) sistemlerine ait yakma öncesi ve sonrası elde edilmiş HA greft numunelerinin FT-IR Analizleri:

- a)Saf PVA, b) Yakma öncesi (yağ ilaveli),
c) Yakma sonrası (yağ ilavesiz), d) Yakma öncesi (yağ ilavesiz),
e) Yakma sonrası (yağ ilavesiz).



Şekil 9.15 (Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi + Yağ) sistemine ait yakma öncesi ve sonrası elde edilmiş HA greft numunelerinin FT-IR Analizleri:

a)%5 PVA (yakma öncesi), b) %5 PVA (yakma sonrası), c)%10 PVA (yakma öncesi), d)%10 PVA (yakma sonrası), e) %20 PVA (yakma öncesi), f) %20 PVA (yakma sonrası).



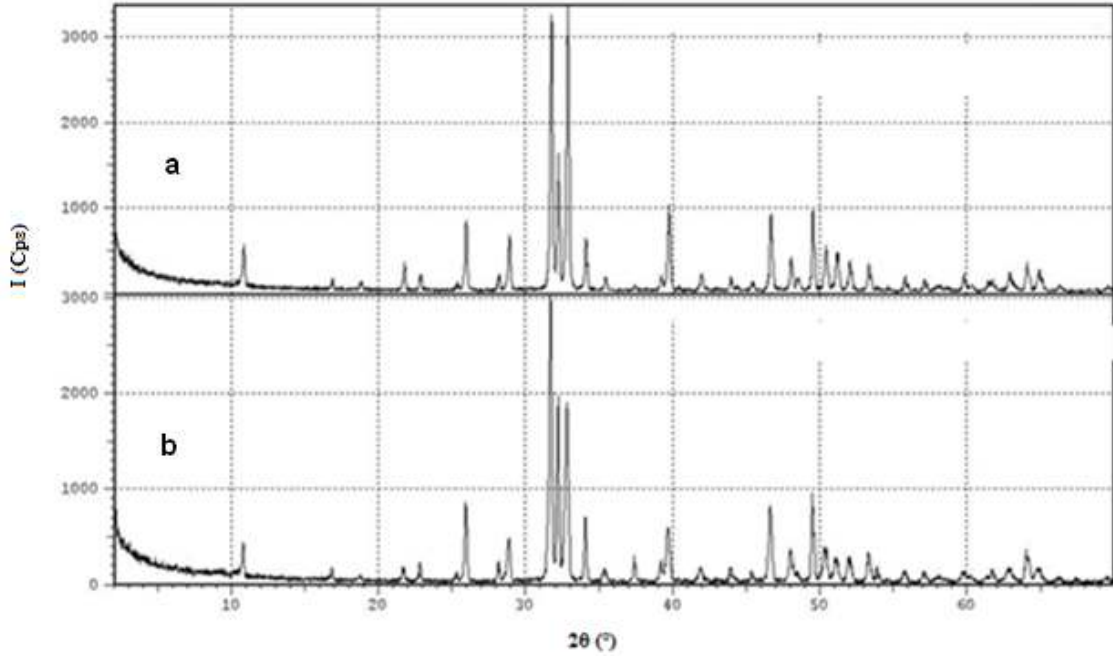
Şekil 9.16 (Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi) sistemine ait yakma öncesi ve sonrası elde edilmiş HA greft numunelerinin FT-IR Analizleri:

- a) %20 PVA (yakma sonrası), b) %20 PVA (yakma öncesi),
- c) %10 PVA (yakma sonrası), d) %10 PVA (yakma öncesi),
- e) %5 PVA (yakma sonrası), f) %5 PVA (yakma öncesi).

9.3.1.2 XRD Analizi

9.3.1.2.1 Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin XRD Analizi

Biyomimetik HA tozlarını çöktürmek için kullanılan başlangıç çözeltilerine yağ ilaveli ve yağ ilavesiz PVA eklenerek sentezlenmiş numunelerin XRD spektrumları incelendiğinde, kristal yapıları ve faz saflıkları benzerlik göstermesine rağmen, yağ ilavesi ile sentezlenen numunelerin daha keskin piklere sahip olduğu ve yüksek kristallik gösterdiği belirlenmiştir (şekil 9.17). Ayrıca, biyomimetik yöntemle sentezlenmiş numunelere ait spektrumların hayvan kaynaklı HA tozunun XRD spektrumu ile benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (şekil 9.2).

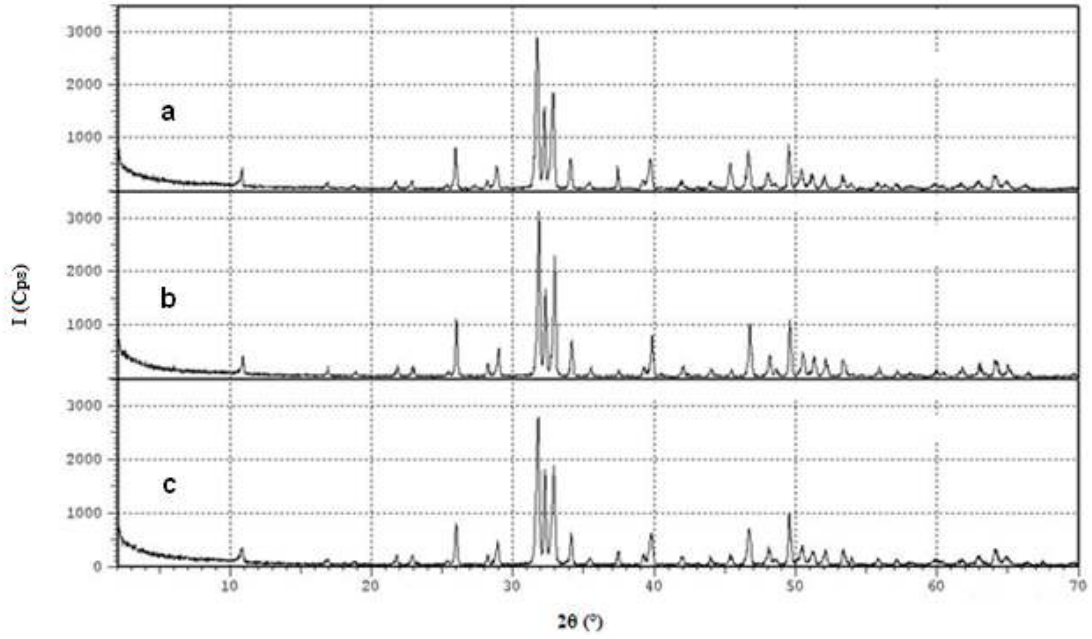


Şekil 9.17 a) Başlangıç çözeltileri + PVA + Yağ, b) Başlangıç çözeltileri + PVA sistemleri ile elde edilmiş HA greft numunelerinin XRD spektrumları.

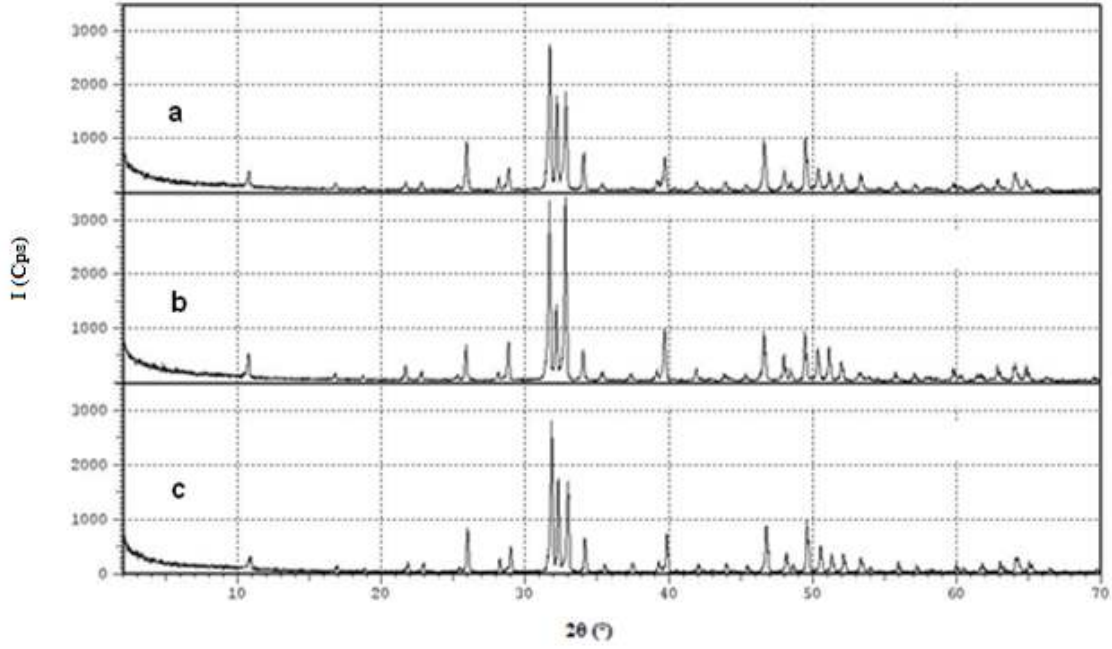
9.3.1.2.2 Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin

XRD Analizi

%5, %10 ve %20 oranlarında PVA içeren çözeltiler ile biyomimetik HA tozu karıştırılarak sentezlenmiş numunelerin XRD pektrumları incelendiğinde, farklı konsantrasyonlarda PVA içeren numunelerin kristallik derecelerinin ve faz tiplerinin benzer olduğu belirlenmiştir (şekil 9.18 ve şekil 9.19). Bununla birlikte, yağ ilavesinin numunelerin kristallik derecesinde yapısında önemli bir değişiklik oluşturmadığı gözlemlenmiştir.



Şekil 9.18 (Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi + Yağ) sistemi ile elde edilmiş HA greft numunelerinin XRD spektrumları:
a) %5 PVA, b) %10 PVA, c) %20 PVA.



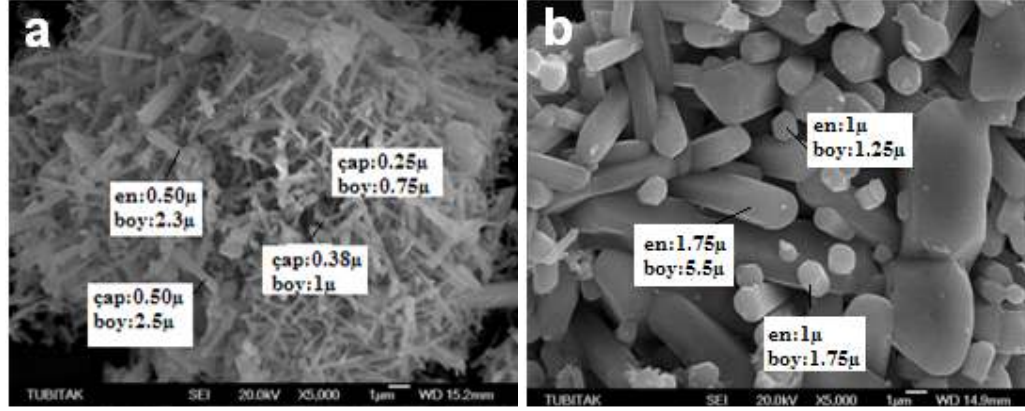
Şekil 9.19 (Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi) sistemi ile elde edilmiş HA greft numunelerinin XRD spektrumları:
a) %5 PVA, b) %10 PVA, c) %20 PVA.

9.3.2 Morfolojik Analiz Sonuçları (SEM ve TEM)

9.3.2.1 SEM İncelemeleri

9.3.2.1.1 Çöktürme Sırasında Kullanılan Başlangıç Çözeltilerine PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin SEM İncelemeleri

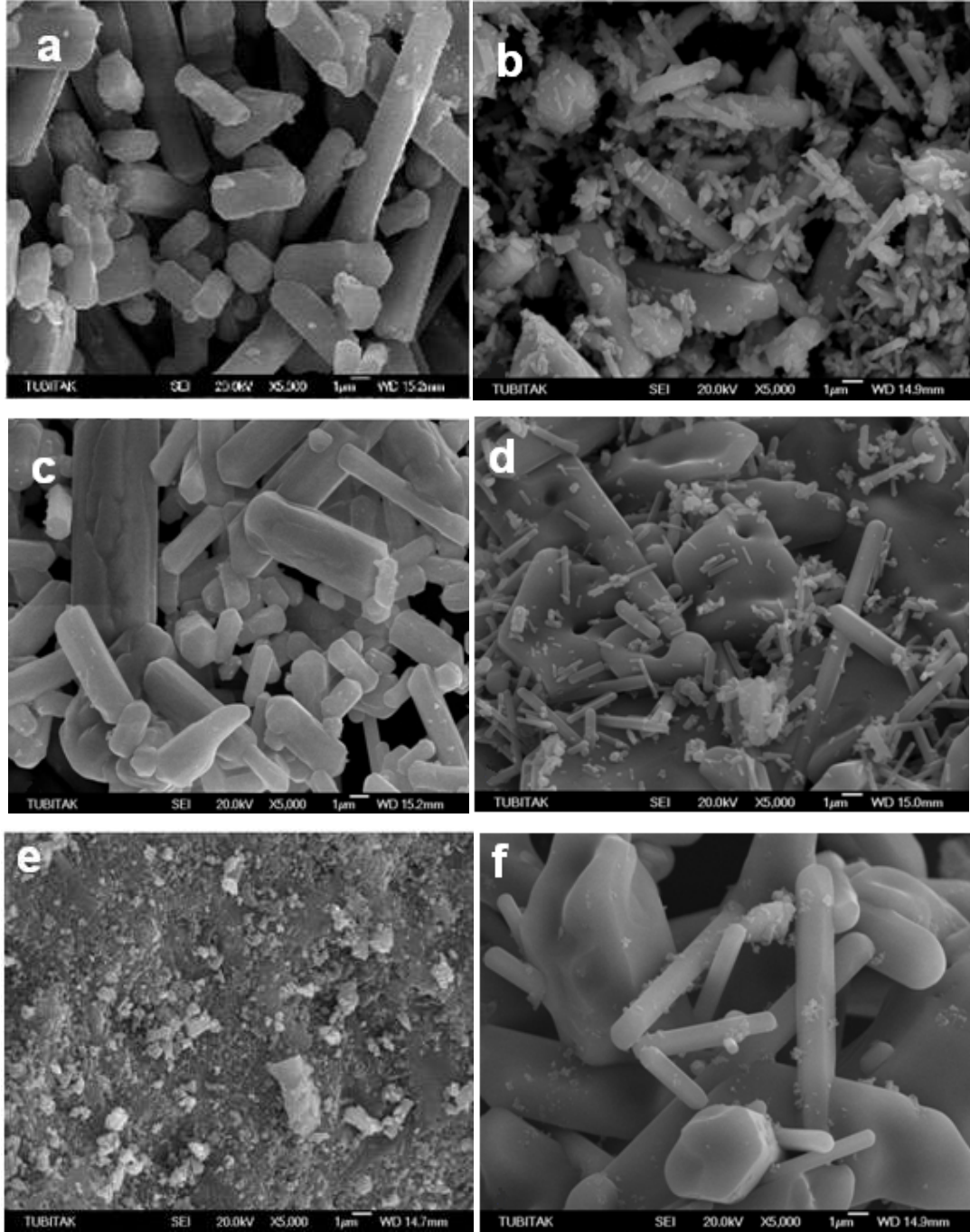
Biyomimetik HA tozlarını çöktürmek için kullanılan başlangıç çözeltilerine yağ ilaveli ve yağ ilavesiz PVA eklenerek sentezlenmiş numunelerin SEM görüntüleri incelendiğinde, yağ ilaveli sistemde sentezlenmiş HA tozlarının daha çubuksu yapıda olduğu gözlemlenmiştir (şekil 9.20). Çapları 0.25-0.50 μ aralığında ve boyları 0.75-2.5 μ aralığında değişen düzgün morfolojik yapıya sahip tanecikler belirlenmiştir. Yağ ilavesiz sistemde sentezlenmiş HA tozlarının ise çapları 1-1.75 μ aralığında ve boyları 1.25-5.5 μ aralığında değişen küresel yapıda tanecikler içerdiği gözlemlenmiştir.



Şekil 9.20 (Başlangıç çözeltileri + PVA) sistemi ile elde edilmiş HA greft numunelerinin SEM görüntüleri:
a) Yağ ilaveli, b) Yağ ilavesiz.

9.3.2.1.2 Biyomimetik HA Tozuna PVA İlavesi ile Sentezlenen Numunelerin SEM İncelemeleri

Yağ içeren %5, %10 ve %20 oranlarında konsantrasyona sahip PVA çözeltileri biyomimetik HA tozu ile karıştırılmış, 80°C’de kurutulmuş, ve 900°C’de ısıtılmış HA greft numunelerinin SEM görüntüleri incelendiğinde, yağ içeren sistem ile elde edilmiş numunelerde %5 ve %20 oranlarında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarının (şekil 9.21a ve şekil 9.21c) %10 oranında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarına (şekil 9.21b) göre daha homojen bir morfolojik yapı ve küçük tane boyutu sergilediği görülmüştür. Ayrıca, %10 oranında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarında kısmen aglomerasyon oluşmuş bölgeler SEM görüntülerinde yer almaktadır. Sonuç olarak, farklı oranlarda PVA çözeltisinin eklenmesi ile HA parçacık boyutu üzerinde önemli değişiklikler olmamasına rağmen morfolojik yapıda değişimlerin olduğu gözlemlenmiştir. Yağ içermeyen sistem ile elde edilmiş numunelerin SEM görüntüleri incelendiğinde, %5 ve %10 oranlarında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarının (şekil 9.21d ve şekil 9.21e) %20 oranında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarına (şekil 9.21f) göre daha küçük tane boyutu sergilediği görülmüştür. Ayrıca, yağ ilavesiz sistemde elde edilmiş %10 oranında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarında da kısmen aglomerasyon oluşmuş bölgeler SEM görüntülerinde yer almaktadır. Sonuç olarak, farklı konsantrasyonlarda PVA içeren numunelerin tane boyutu üzerinde değişiklik oluşturduğu, yağ ilavesinin ise numunelerin homojen bir yapı oluşturmada etkili olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 9.21 (Biyomimetik HA + farklı oranlarda PVA çözeltisi) sistemi ile elde edilmiş HA greft numunelerinin SEM görüntüleri:
a) %5 PVA (yağ ilaveli) b) %10 PVA (yağ ilaveli), c) % 20 PVA (yağ ilaveli),
d) %5 PVA (yağ ilavesiz), e) %10 PVA (yağ ilavesiz), f) % 20 PVA (yağ ilavesiz).

10. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Biyomimetik hidroksiapatit tozunun üretimine ait sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- 1) FT-IR Analizi: BHA tozunun FT-IR spektrumlarının İHA ve HHA numunelerine ait spektrumlar ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (şekil 9.1).
- 2) XRD Analizi: HHA, THA ve BHA tozlarının XRD spektrumları hemen hemen aynı özellikte olmasına rağmen, ısıtma işlemi uygulanmamış THA ve BHA tozlarının HHA tozundan daha düşük bir kristal yapı sergilemekte olduğu görülmüştür (şekil 9.2).
- 3) SEM Analizi: BHA tozlarının çeşitli büyütme ölçeklerinde alınmış SEM görüntüleri ile THA tozunun SEM görüntüleri (şekil 9.6a) karşılaştırıldığında, BHA tozunun daha homojen tane büyüklüklerine sahip bir yapıda olduğunu söylemek mümkündür (şekil 9.6b ve şekil 9.6c). Biyomimetik yöntemle sentezlenmiş HA tozlarının SEM görüntüleri 50nm altında boyutlara sahip taneciklerin varlığını gösterdiğinden, Taş'ın (2000) ve Çalimli'nin (2008) elde ettiği SEM görüntüleri (<100nm) ile benzer özellik gösterdiği görülmüştür (şekil 9.7 ve şekil 9.8).
- 4) TEM Analizi: 20nm çapında ve 50nm uzunluğunda inorganik ve organik kompozit yapıları içeren kemikteki HA yapısına benzerlik gösteren, boyutları nanometrik düzeyde, yaklaşık olarak 2-5nm çapında ve 20-50nm uzunluk aralığında değişen, çubuksu yapıya sahip HA tozunun elde edildiği gözlemlenmiştir (şekil 9.9).
- 5) Zeta Sizer Analizi: SVS içinde sentezlenmiş HA tozunun boyut dağılım grafiği HA tanecik boyutlarının 40-400nm aralığında değiştiğini göstermiştir (şekil 9.12). SVS içinde sentezlenmiş HA nano taneciklerinin yaklaşık olarak %20'si 40-50nm, %60'ı 50-95nm, %20'sinin ise 100-200nm aralığında değiştiği gözlemlenmiştir.
- 6) BET Analizi: BHA tozlarının en yüksek BET değeri $227.5\text{m}^2/\text{g}$ (<10nm) olarak belirlenmiştir. Etanol, aseton ve petrol eteri karışımı ile kurutulan numunenin (K-9) daha büyük yüzey alanına sahip olduğu belirlenmiştir (çizelge 9.3).

Granül greft malzemesinin üretimine ait sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Başlangıç çözeltilerine PVA ilavesi ile oluşturulan karışıma yağ ilave edildiğinde PVA ve HA moleküllerinin birbirine bağlanabildiği, ancak yağ ilavesiz sistemde bu bağlanmanın gerçekleşmediği, ısıtma işlemi uygulanmadan önce ve sonra yapılan FT-IR analiz sonuçlarında gözlemlenmiştir (şekil 9.14). Çöktürme işlemi sırasında yağ ilave edilmesi ile HA moleküllerinin süspansiyon içerisinde homojen bir şekilde dağılıp PVA moleküllerine

bağlandığı, sentezlenen tozlara 900°C’de ısıtıl işlem uygulanması ile de PVA moleküllerinin HA yapısından uzaklaştığı görülmüştür.

2) %5, %10 ve %20 oranlarında PVA içeren çözeltiler yağ ilaveli sistemde BHA tozu ile karıştırıldığında iki molekül arasında bağlanmanın gerçekleştiği FT-IR analizlerinde belirlenmiştir (şekil 9.15). Bu tozların 900°C’de ısıtıl işleme tabi tutulması sonucu PVA moleküllerinin yapıdan uzaklaştırıldığı belirlenmiştir.

3) %5, %10 ve %20 oranlarında PVA içeren çözeltiler yağ ilavesiz sistemde BHA tozu ile karıştırıldığında iki molekül arasında bağlanma oranının düşük olduğu gözlenmiştir (şekil 9.16). %20 oranında PVA içeren çözelti ile karıştırılan BHA tozunun FT-IR analizinde daha keskin piklerin oluşması bağlanmanın bu konsantrasyonda daha yüksek verimde gerçekleştiğini göstermiştir.

4) Biyomimetik HA tozlarını çöktürmek için kullanılan başlangıç çözeltilerine yağ ilaveli ve yağ ilavesiz PVA eklenerek sentezlenmiş numunelerin XRD spektrumları incelendiğinde, kristal yapıları ve faz saflıkları benzerlik göstermesine rağmen, yağ ilavesi ile sentezlenen numunelerin daha keskin piklere sahip olduğu ve yüksek kristallik gösterdiği belirlenmiştir (şekil 9.17).

5) %5, %10 ve %20 oranlarında PVA içeren çözeltilerin BHA tozu ile karıştırılarak sentezlenmiş numunelerin XRD spektrumları incelendiğinde, farklı konsantrasyonlarda PVA içeren numunelerin kristallik derecelerinin ve faz tiplerinin benzer olduğu belirlenmiştir (şekil 9.18 ve şekil 9.19). Bununla birlikte, yağ ilavesinin numunelerin kristallik derecesinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı gözlemlenmiştir.

6) BHA tozunu çöktürme sırasında kullanılan başlangıç çözeltilerine yağ ilaveli ve yağ ilavesiz PVA eklenerek sentezlenmiş numunelerin SEM görüntüleri incelendiğinde, yağ ilaveli sistemde sentezlenen HA tozlarının daha çubuksu yapıda olduğu gözlemlenmiştir (şekil 9.20). Çapları 0.25-0.50µ aralığında ve boyları 0.75-2.5µ aralığında değişen düzgün morfolojik yapıya sahip tanecikler belirlenmiştir. Yağ ilavesiz sistemde sentezlenmiş HA tozlarının ise küresel yapıda, çapları 1-1.75µ aralığında ve boyları 1.25-5.5µ aralığında değişen tanecikler içerdiği gözlemlenmiştir.

7) Yağ içeren %5, %10 ve %20 oranlarında konsantrasyona sahip PVA çözeltileri BHA tozu ile karıştırılarak 900°C’de ısıtıl işlem uygulanmış HA greft numunelerinin SEM görüntüleri incelendiğinde, yağ içeren sistem ile elde edilmiş numunelerde %5 ve %20 oranlarında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarının (şekil 9.21a ve şekil 9.21c) %10 oranında PVA çözeltisi

ile karıştırılan HA tozlarına (şekil 9.21b) göre daha homojen bir morfolojik yapı ve küçük tane boyutu sergilediği görülmüştür. Sonuç olarak, farklı oranlarda PVA çözeltisinin eklenmesi ile HA parçacık boyutu üzerinde önemli değişiklikler olmamasına rağmen morfolojik yapıda değişimlerin olduğu gözlemlenmiştir.

8) Yağ içermeyen sistem ile elde edilmiş numunelerin SEM görüntüleri incelendiğinde, %5 ve %10 oranlarında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarının (şekil 9.21d ve şekil 9.21e) %20 oranında PVA çözeltisi ile karıştırılan HA tozlarına (şekil 9.21f) göre daha küçük tane boyutu sergilediği görülmüştür. Sonuç olarak, farklı konsantrasyonlarda PVA içeren numunelerin tane boyutu üzerinde değişiklik oluşturduğu, yağ ilavesinin ise numunelerin homojen bir yapı oluşturmada etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Bu tez çalışmasının birinci aşamasında biyomimetik yöntemle hidroksiapatit tozu sentezlenmiş ve bu tozun özellikleri belirlenmiştir. İkinci aşamada ise, biyomimetik HA tozunun granülleştirilme denemeleri yapılarak greft malzemesi üretimi için sunduğu olanaklar değerlendirilmiştir. Bu kapsamda HA ile PVA kullanılarak granül greft malzemesi üretimi için ön çalışmalar yapılmıştır. Elde edilen veriler değerlendirilerek greft malzemesi üretimi için gerekli ortam koşulları ve deney parametreleri incelenmiştir. Bu hususlar dikkate alınarak PVA bileşiğinin greft malzeme üretimi için uygun özelliklere sahip olduğu, ayrıca jelatin gibi malzemelerin de biyomimetik HA tozu ile granül greft malzemesi üretmek için kullanılabileceğinin mümkün olacağı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

Adawy, A., Abd El-Fattah, W. I., El-Sayed, E.S.M. ve Talaat, M.S., (2009), “Biomimetic Coating of Precalcified Ti-6Al-4V Alloy”, *The Open Medical Devices Journal*, 1:19-28.

Aktaş, Ü. K., A., (2010), “Dental İmplantlarda Greft Kullanımı ”, *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 1:23-30.

Balamurugan, A., Kannan, S. ve Rajeswari, S., (2002), “Bioactive Sol-Gelhidroxiapatite Surface For Biomedical Applications- In Vitro Study”, *Trends Biomater.Artif.Organs*, 16:18-20.

Barrere, F., (2002), *Biomimetic Calcium Phosphate Coatings: Physicochemistry and Biological Activity*, University of TwenteFebodruk BV, 2002, Enschede, The Netherlands,

Bayraktar, D. ve Taş, A., C., (1999), “Chemical Preparation of Carbonated Calcium Hydroxyapatite Powders at 37 °C in Urea-containing Synthetic Body Fluids”, *Journal of the European Ceramic Society*, 19: 2573-2579.

Bayraktar, D. ve Taş, A., C., (2001), “Formation Of Hydroxyapatite Precursors At 37 °C In Urea- And Enzyme Urease-Containing Body Fluids”, *Journal Of Materials Science Letters*, 20: 401-403.

Black, J. ve Hastings, G.,(1998), *Handbook of Biomaterial Properties* , Chapman and Hall, London,UK.

Boanini, E., Gazzano, M. ve Bigi, A., (2010), “Ionic Substitutions in Calcium Phosphates Synthesized At Low Temperature”, *Acta Biomaterialia*, 6:1882–1894.

Cao, L.Y., Zhang, C.B. ve Huang, J.B., (2005), “Synthesis of Hydroxyapatite Nanoparticles In Ultrasonic Precipitation”, *Ceramics International*, 31:1041-1044.

Caruta, B.B., (2006), *Ceramics and Composite Materials*, Nova Science Publishers, Inc.

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

Cengiz, B., Gökçe, Y., Yıldız, N., Aktaş, Z. ve Çalimli, A., (2008), “Synthesis And Characterization Of Hydroxyapatite Nanoparticles”, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 322:29–33.

Ceyhan, T., Günay, V., Çapoğlu, A., Sayrak, H. ve Karaca, Ç., (2007) “Bir Cam-Seramik Biyomalzemenin Üretimi, Tanımlanması Ve Biyolojik Etkilerinin Canlı-Dışı ve Canlı-İçi Ortamda Değerlendirilmesi”, *Acta Orthop Traumatol Turc.* 41: 307-313.

Chapman, M. W., Bucholz, R. ve Cornell, C., (1997), “Treatment of Acute Fractures with a Collagen-Calcium Phosphate Graft Material. A Randomized Clinical Trial{dagger}”, *Bone Joint Surg Am.*, 79:495-502.

Chang, M.C. ve Ko, C.C., (2003), “Preparation of Hydroxyapatite-Gelatin Nanocomposite”, *Biomaterials*, 24: 2853-2862.

Chen, F., Wang, Z.C. ve 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: 858-862.

Cheung, H., Lau, K., Tao, X. ve Hui, D., (2008), "A Potential Material For Tissue Engineering: Silkworm Silk/PLA Biocomposite", *Composites*, 39: 1026–1033.

Combes, C. ve Rey, C., (2010), "Amorphous Calcium Phosphates: Synthesis, Properties and Uses in Biomaterials- A Review", *Acta Biomaterialia*, 6: 3362–3378.

Currey, J.D. ve Butler, G., (1975), "The Mechanical Properties Of Bone Tissue In Children" *J Bone Joint Surg Am.*, 57:810-814.

Çalimli, A., Aktaş, Z., Yıldız, N., Gökçe, Y. ve Cengiz, B., (2008), "Nano Yapıdaki Kitosan, Hidroksiapatit ve Kompozitlerinin Sentezi ve Parçacık Karakterizasyonu", *Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı*, 2008, Ankara.

Dayangaç, G.B., (2000), "Kompozit Rezin Restorasyonlar". Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği fakültesi Konservatif Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Güneş Kitabevi, Ankara.

Djosic M.S., Miskovic -Stankovic V.B., Milonjic S., Kacarevic-Popovic Z.M., Bibic N. ve Stojanovic J., (2008) "Electrochemical Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Powders", *Materials Chemistry and Physics*, 111 : 137–142.

Dorozhkin, V. S., (2009a), "Calcium Orthophosphates in Nature, Biology and Medicine", *Materials*, 2: 399-498.

Dorozhkin V. S., (2009b), "Nanodimensional and Nanocrystalline Apatites and Other Calcium Orthophosphates in Biomedical Engineering, Biology and Medicine", *Materials*, 2: 1975-2045.

Dorozhkin V. S., (2009c), "Calcium Orthophosphates Based Biocomposites and Hybrid Biomaterials", *J. Mater Sci Materials*, 44: 2343-2387.

Dorozhkin V. S., (2009d), "Calcium Orthophosphate Cements and Concretes-A Review", *Materials*, 2: 221-291.

Dorozhkin V. S., (2010), "Amorphous calcium (ortho)phosphates-A Review", *Acta Biomaterialia*, 6:4457-4475.

Driessens, F.C.M., Boltongb, M.G., De Maeyerc, E.A.P., Wenz, R., Nies, B. ve Planelle, J.A., (2002), "The Ca/P Range of Nanoapatitic Calcium Phosphate Cements", *Biomaterials*, 23: 4011–4017.

Evcin, A., Kepekçi, D. B. ve Barut, İ., (2009), "Hidroksiapatit Tozlarının Plazma Sprey Yöntemiyle Paslanmaz Çelik Üzerine Kaplanması", 5. Uluslararası İleri Teknolojiler Sempozyumu (IATS'09), 13-15 Mayıs 2009, Karabük, Türkiye.

Ferraz, M.P., Monteiro, F.J. ve Manuel, C.M.,(2004), “Hydroxyapatite Nanoparticles: A Review of Preparation Methodologies”, *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*, 2: 74-80.

Fritsch, A., Hellmich, C. ve Dormieux, L., (2010), “The Role Of Disc-type Crystal Shape For Micromechanical Predictions of Elasticity and Strength Of Hydroxyapatite Biomaterials”, *Phil. Trans. R. Soc. A*, 368:1913–1935.

Görmez, U., (2008), “Dental İmplant Çevresinde Cerrahi Olarak Oluşturulan Kemik Defektlerinde Sığır Kaynaklı Laktoferrinin Kemik Rejenerasyonuna Etkisi”, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana.

Grossin, D., Martinet, S. R., Estournès, C., Rossignol, F., Champion, E., Combes, C., Rey, C., Geoffroy, C. ve Drouet, C.,(2010), “Biomimetic Apatite Sintered at Very Low Temperature by Spark Plasma Sintering: Physico-Chemistry and Microstructure Aspects”, *Acta Biomaterialia*, 6: 577–585.

Grynblas, M.D. ve Omelon, S., (2007), “Transient Precursor Strategy Or Very Small Biological Apatite Crystals?”, *Bone*, 41:162–164.

Hamadouche, M. ve Sedel, L., (2000), “ Ceramics In Orthopaedics”, *The Journal Of Bone And Joint Surgery*, 82-B: 8.

Han, J.K., Song, H.Y., Saito, F. ve Lee, B.T., (2006), “Synthesis of high purity nano-sized hydroxyapatite powder by microwave-hydrothermal method”, *Materials Chemistry and Physics*, 99: 235-239.

Haroun, A.A. ve Migonney, V., (2010), “Synthesis and in Vitro Evaluation of Gelatin/Hydroxyapatite Graft Copolymers to Form Bionanocomposites”, *International Journal of Biological Macromolecules*, 46:310-316.

He., L. H. ve Swain, M., V., (2009), “Enamel—A Functionally Graded Natural Coating ”, *Journal of Dentistry*, 37:596-603.

İpekoğlu, M., Gören, Ş., İpek, M., Gümüşpala, S. ve Altıntaş, S., (2004), “Hidroksiapatit Üretiminde Farklı Yöntemlerin Karşılaştırılması”, *Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, (BİYOMUT), İstanbul, Türkiye*.

Jalota, S., Bhaduri, S.B. ve Taş, A.C., (2008), “Using a Synthetic Body Fluid (SBF) Solution of 27 mM HCO_3^- to Make Bone Substitutes More Osteointegrative”, *Materials Science and Engineering*, 28:129–140.

Jayakumar, R., Prabakaran, M., Nair, S.V. ve Tamura, H., (2010), “Novel Chitin and Chitosan Nanofibers in Biomedical Applications, A Review” *Biotechnology Advances*, 28 : 142–150.

Jones, F.H., (2001) “Teeth and Bones: Application of Surface Science to Dental Materials and Related Biomaterials”, *Surface Science Reports*, 42: 75-205.

Karaul, A., (2008), Dental Restoratif Malzemelerin Sitotoksitesine Işık Kaynağının ve Hidroksiapatit İlavesinin Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Kasaj, A., Willershausen, B., Reichert, C., Kasaj, A.G., Zafiropoulos, G. G. ve Schmidt, M., (2008), "Human Periodontal Fibroblast Response to A Nanostructured Hydroxyapatite Bone Replacement Graft in Vitro", Archives of Oral Biology, 53: 683 – 689.

Khavryuchenkoa, V.D., Khavryuchenkob, O.V. ve Lisnyakb, V.V., (2007), "Quantum Chemical and Spectroscopic Analysis of Calcium Hydroxyapatite and Related Materials", Journal of Solid State Chemistry, 180: 702-712.

Konishi, N., Watanabe, L.G., Hilton, J.F., Marshall, G.W., Marshall, S.J. ve Staninec, M., (2002), "Dentin Shear Strength: Effect Of Distance From The Pulp.", Dental Materials, 18:516-520.

Korkusuz, F. ve Korkusuz, P., (1997), "Kalsiyum Hidroksiapatit Seramiklerin Ortopedide Kullanımı", Acta Ortop Traumatol Turc, 31:63-67.

Kothapalli, C., Wei, M., Vasiliev, A. ve Shaw, M.T., (2004), "Influence of Temperature and Concentration on the Sintering Behavior and Mechanical Properties of Hydroxyapatite", Acta Materialia, 52:5655–5663.

Koumoulidis, G.C., Katsoulidis, A.P., Ladavos, A.K., Pomonis P.J., Trapalis C.C., Sdoukos A.T. ve Vaimakis, T.C., (2003), "Preparation of Hydroxyapatite Via Microemulsion Route", Journal of Colloid and Interface Science, 259: 254–260.

Kundu, B., Sinha, M., K., Mitra, M. K. ve Basu, D., (2004), "Fabrication and Characterization of Porous Hydroxyapatite Ocular Implant Followed by an in Vivo Study in Dogs", Bull. Mater. Sci., 27:133-140.

LeGeros, R.Z. ve LeGeros J.P., (1993), An Introduction to Bioceramics, World Scientific Publishing Co., 144-5., London.

Li, T. ve Feng, Y. Q., (2009), "Biomimetic Fabrication of Hydroxyapatite-Coated Zirconia–Magnesia Composite and Its Application in The Separation of Proteins", Talanta, 80: 889–894.

Lin, K., Chang, J. ve Ruan, M., (2007), "Hydrothermal Microemulsion Synthesis of Stoichiometric Single Crystal Hydroxyapatite Nanorods with Mono-Dispersion and Narrow-Size Distribution", Materials Letters, 61:1683-1687.

Liu, H.S., Chin, T.S., Lai, L.S., Chiu, Y.S., Chung, K.H., Chang, C.S. ve Lui, M.T., (1997), "Hydroxyapatite Synthesized by a Simplified Hydrothermal Method", Ceramics International, 23: 19-25.

Rodriguez-Lorenzo, L.M., Vallet-Regmi, M. ve Ferreira, J.M.F., " (2001), "Fabrication of Hydroxyapatite Bodies by Uniaxial Pressing From A Precipitated Powder", Biomaterials, 22:583-588.

Luo, P. ve Nieh, T.G., (1995), "Synthesis of Ultrafine Hydroxyapatite Particles by a Spray Dry Method", *Mater. Sci. Eng., C* 3: 75–78.

Ma, P.X., (2008), "Biomimetic Materials for Tissue Engineering", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60:184–198.

Maciejewski, M., Brunner, T.J., Loher, S.F., Stark, W.J. ve Baiker, A., (2008), "Phase Transitions in Amorphous Calcium Phosphates with Different Ca/P Ratios", *Thermochimica Acta*, 468: 75-80.

Manav, G. ve Bilgin, L.K., (1994), "Hidroksiapatitin Orbital İmplant Olarak Kullanımı", *T Klin Oftalmoloji*, 3:306-312.

Mathew, M. ve Takagi, S., (2001), "Structures of Biological Minerals in Dental Research", *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*, 106:1035–1044.

Metin, M., Alkan, A., Dolanmaz, D., Aydoğan, S. ve Keskin, A., (2001), "Atrofik Kretlerin Hidroksiapatit Yerleştirilmiş Vikril Tüp İle Ögmentasyonu: 16 Vaka Takibi", *T Klin Diş Hek Bil*, 7:10-14.

Mobasherpour, I., Heshajin, M.S., Kazemzadeha, A. ve Zakeri, M., (2007), "Synthesis of Nanocrystalline Hydroxyapatite by Using Precipitation Method", *Journal of Alloys and Compounds*, 430:330–333.

Mollazadeh, S., Javadpour, J. ve Khavandi, A., (2007) "In Situ Synthesis And Characterization of Nano-Size Hydroxyapatite in Poly(Vinyl Alcohol) Matrix", *Ceramics International*, 33: 1579-1583.

Mooney, V., Massie, J.B., Lind, B.I., Rah, J.H., Negri, S. ve Holmes, R.E., (1998), "Comparison Of Hydroxyapatite Granules To Autogenous Bone Graft in Fusion Cages in a Goat Model", *Surg Neurol.*, 49:628-33; discussion 633-4.

Murugan, R. ve Ramakrishna, S., (2005), "Development Of Nanocomposites For Bone Grafting", *Composites Science and Technology*, 65: 2385–2406.

Nasiri-Tabrizi, B., Honarmandi, P., Ebrahimi-Kahrizsangi, R. ve Honarmandi, P., (2009), "Synthesis of Nanosize Single-Crystal Hydroxyapatite Via Mechanochemical Method", *Materials Letters*, 63: 543-546.

Nayar, S., Sinha, M., K., Basu, D. ve Sinha, A., (2006), "Synthesis and Sintering of Biomimetic Hydroxyapatite Nanoparticles for Biomedical Applications", *J Mater Sci: Mater Med*, 17:1063–1068.

Paital, S.R. ve Dahotre, N.B., (2009), "Calcium Phosphate Coatings For Bio-implant Applications: Materials, Performance Factors, and Methodologies", *Materials Science and Engineering*, 66: 1–70.

Palazzo, B., Sidoti, M., C., Roveri, N., Tampieri, A., Sandri, M., Bertolazzi, L., Galbusera, F., Dubini, G., Vena, P. ve Contro, R., (2005), "Controlled Drug Delivery From Porous Hydroxyapatite Grafts: An Experimental and Theoretical Approach", *Materials Science and Engineering, C* 25:207–213.

- Pang, Y. X. ve Bao, X., (2003), "Influence Of Temperature, Ripening Time And Calcination On The Morphology And Crystallinity Of Hydroxyapatite Nanoparticles", *Journal of the European Ceramic Society*, 23:1697–1704.
- Panjabi, M.M., White, A.A. ve Southwick, W.O., (1973), "Mechanical Properties of Bone as a Function of Rate of Deformation", *J Bone Joint Surg Am.*, 55:322-330.
- Pasinli, A., (2004), "Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler", *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4: 25-34.
- Pradeesh, T.S., Sunny, M.C., Varma, H.K., Ramesh, P., (2005), "Preparation of Microstructured Hydroxyapatite Microspheres Using Oil in Water Emulsions", *Bull. Mater. Sci.*, 28: 383–390.
- Pramanik, S., Agarwaly, A.K. ve Rai, K.N., (2005), "Development of High Strength Hydroxyapatite for Hard Tissue Replacement", *Trends Biomater. Artif. Organs*, 19:46-51.
- Ratner, B. D., Hoffman, A.S., Schoen, F.J., ve Lemons, J.E., (2004), *Biomaterials Science, An Introduction to Materials in Medicine*, 2nd Edition, Elsevier Academic Press.
- Reis, E.F., Campos, F.S., Lage, A.P., Leite, R.C., Heneine, L.G., Vasconcelos, W.L., Lobato, Z.I.P. ve Mansur, H.S., (2006), " synthesis and Characterization of Poly (vinyl Alcohol) Hydrogels and Hybrids for rMPB70 Protein Adsorption", *Materials Research*, 9:185-191.
- Schausten, M. C., Meng, D., Telle, R. ve Boccaccini, A. R., (2010), "Electrophoretic Deposition of Carbon Nanotubes and Bioactive Glass Particles For Bioactive Composite Coatings", *Ceramics International*, 36 : 307–312.
- Schumacher, G. E., Antonucci, J.M., O'Donnell, J. N.R. ve Skrtic, D., (2007), "The Use of Amorphous Calcium Phosphate Composites As Bioactive Basing Materials: Their Effect on The Strength of The Composite/Adhesive/Dentin Bond", *J Am Dent Assoc*, 138:1476-1484.
- Silva, R.V., Camilli, J.A., Bertran, C., A. ve Moreira, N., H., (2005), " The Use of Hydroxyapatite and Autogenous Cancellous Bone Grafts to Repair Bone Defects in Rats ", *International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 34:178-184.
- Souza, M. R., Watanabe, I., Azevedo, L. H. ve Tanji, E. Y., (2009), "Morphological Alterations Of The Surfaces Of Enamel And Dentin of Deciduous Teeth Irradiated With Nd:YAG, CO2 And Diode Lasers.", *Int. J. Morphol.*, 27(2):441-446.
- Spivak, J.M. ve Hasharoni, A., (2001), "Use Of Hydroxyapatite In Spine Surgery", *Eur Spine J*, 10:S197–S204.
- Sun, Y., Guo, G., Wang, Z. ve Guo, H., (2005), "Synthesis of single-crystal HAP Nanorods", *Ceramics International*, 32: 951-954.
- Suzuki, O., (2010), "Octacalcium Phosphate: Osteoconductivity and Crystal Chemistry-A Review", *Acta Biomaterialia*, 6: 3379-3387.
- Thamaraiselvi, T., V., Prabakaran, K. ve Rajeswari, S., (2006), "Synthesis of Hydroxyapatite that Mimic Bone Minerology", *Trends Biomater. Artif. Organs*, 19:81-83.

Taş, A. C., (1999), “Karbonatlı Kalsiyum Hidroksiapatit Tozlarının Üre veya Urease Enzimi İçeren Sentetik Vücut sıvıları ile Biyomimetik Sentezi”, Türk Patent Enstitüsü, No: 1999-00037.

Taş, A. C., (2000), “Synthesis of Biomimetic Ca-Hydroxyapatite Powders at 37°C in Synthetic Body Fluids”, *Biomaterials*, 21: 1429-1438.

Taş, A. C., (2004), “Preparation of Porous Bioceramics by a Simple PVA-Processing Route”, *Key Engineering Materials*, 264-268: 2079-2082.

Teng, S., Chen, L., Guo, Y., Shi, J., (2007), “Formation of Nano-Hydroxyapatite in Gelatin Droplets and Resulting Porous Composite Microspheres”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101: 686-691.

Tian, J., Zhang, Y., Guo, X. ve Dong, L., (2002), “Preparation and Characterization of Hydroxyapatite Suspensions For Solid Freeform Fabrication”, *Ceramics International*, 28:299–302.

Treboux, G., Layrolle, P., Kanzaki, N., Onuma, K., ve Ito, A., (2000), “Symmetry of Posner’s Cluster”, *J. Am. Chem. Soc.*, 122:8323-832.

Tunçel, N., Aydın, S. ve Zeytinoğlu, M., (2006), Açıköğretim Fakültesi Okul Öncesi Öğretmenliği Lisans Programı İnsan Anatomisi ve Fizyolojisi, Anadolu Üniversitesi Yayını, 1246, Açıköğretim Fakültesi yayını, 702, Eskişehir.

Utku, Ş., Yücesoy, C., Saybaşı, H. Skarlatos, Y. ve Weiner, S., (2005), Kortikal Kemik Dokusunun Elastik Özelliklerinin ESPI (Elektronik Benek Örüntü İnterferometrisi) Yöntemiyle İncelenmesi, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, BİYOMUT, İstanbul, TÜRKİYE.

Van den Vreken, N. M. F., Pieters, I.Y., Declercq, H.A., Cornelissen, M.J. ve Verbeeck, R.M.H., (2010), “Characterization of Calcium Phosphate Cements Modified by Addition of Amorphous Calcium Phosphate”, *Acta Biomaterialia*, 6: 617-625.

Xie, Z.H., Swain, M.V., Swadener, G., Munroe, P. ve Hoffman, M., (2009), “Effect Of Microstructure Upon Elastic Behaviour Of Human Tooth Enamel”, *Journal of Biomechanics*, 42: 1075-1080.

Wang, X., Lia, Y., Weia, J. ve Grootb, K., (2002), “Development of Biomimetic Nano-Hydroxyapatite/Poly (Hexamethylene Adipamide) Composites”, *Biomaterials*, 23:4787–4791.

Xuejiang, W., Yubao, L., Jie, W. ve Klas, D.G., (2002), “Development Of Biomimetic Nano Hydroxyapatite/Poly(Hexamethylene Adipamide) Composites”, *Biomaterials*, 23: 4787–4792.

Yamamoto, T., Onga, T., Marui, T. ve Mizuno, K., (2000), “Use of hydroxyapatite to fill cavities after excision of benign bone tumours”, *The journal of Bone & Joint Surgery (Br)*, 82:1117-1120.

Zimmermann, K. A., LeBlanc, J. M., Sheets, K.T., Fox, R. W. ve Gatenholm, P., (2009) “Biomimetic Design of A Bacterial Cellulose/Hydroxyapatite Nanocomposite For Bone Healing Applications”, *Materials Science and Engineering C*, Article in press.

İNTERNET KAYNAKLARI

- [1] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Di%C5%9F>
- [2] <http://www.genelsaglikmerkezi.com/dislerin-yapisi-ve-cesitleri/>
- [3] <http://scienceblogs.com/afarensis/upload/2006/03/tooth-anatomy.jpg>
- [4] <http://hikmetsolak.awardspace.com/html/histoloji.html>
- [5] http://www.hekimim.com/genel/genel_bilgi.htm
- [6] <http://www.tpub.com/dental1/26.htm>
- [7] <http://www.kck.usm.my/ppsg/Histology/>
- [8] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Sement>
- [9] <http://www.iob.uio.no/studier/undervisning/histologi/section/061/index.php>
- [10] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Kemik>
- [11] <http://www.newkon.net/page/14>
- [12] [http://www.dipcik.com/insan-iskeletindeki-kemik-sayisi-insan-vucudunda-kac-kemik - vardir/](http://www.dipcik.com/insan-iskeletindeki-kemik-sayisi-insan-vucudunda-kac-kemik-vardir/)
- [13] <http://www.genbilim.com/content/view/3807/33/>
- [14] <http://www.bilgimanya.com/iskelet-sistemi-konu-ozeti-anlatimi-biyoloji/251>
- [15] <http://www.renkliweb.com/kultursanat/kisa-kemik-nedir-kisa-kemikler-nelerdir-resimli.html>
- [16] <http://meshedi.tr.gg/kas-iskelet-ve-hormonlar.htm>
- [17] <http://www.renkliweb.com/kultursanat/yassi-kemik-nedir-yassi-kemikler-nelerdir-resimli-anlatim.html>
- [18] http://www.hasankoc.net/yukle/histoloji_5.pdf
- [19] <http://www.fenokulu.net/portal/Sayfa.php?Git=KonuKategorileri&Sayfa=KonuBaslikListesi&baslikid=65&KonuID=431>
- [20] <http://www.renkliweb.com/kultursanat/uzun-kemikler-nelerdir-uzun-kemik-yapisi-ve-ozellikleri.html>
- [21] <http://www.gencveteriner.com/anatomi/kemik-doku/>
- [22] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Osteoblast>
- [23] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Osteosit>
- [24] http://wps.aw.com/bc_marieb_haplace_7_oa/42/10965/2807221.cw/index.html
- [25] http://trjohn.blogspot.com/2008_04_01_archive.html

- [26] http://www.feppd.org/ICBDent/campus/biomechanics_in_dentistry/ldv_data/mech/basic_bone.htm
- [27] <http://wings.buffalo.edu/eng/mae/courses/417517/Orthopaedic%20Biomechanics/Lecture%201-%20updated.pdf>
- [28] <http://www.yenibilgiler.com/cucelik-nedir/>
- [29] http://www.patoloji.gen.tr/kemik_hast_ders_notu.htm
- [30] <http://www.turanuslu.com/2008/05/07/osteoporoz-kemik-erimesi/>
- [31] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Osteomalazi>
- [32] http://www.medicalook.com/Bone_diseases/Osteomalacia.html
- [33] http://www.medicine.ankara.edu.tr/surgical_medical/orthopaedics/turkish/kadro/kus/khkgb.htm
- [34] http://www.medicine.ankara.edu.tr/surgical_medical/orthopaedics/turkish/kadro/kus/khkgb.htm
- [35] <http://www.saglik.im/kemik-kiriginin-iyilesmesi/>
- [36] http://herice.biz/yazi-3138-dis_tedavisi.html
- [37] http://www.google.com.tr/images?um=1&hl=tr&biw=1003&bih=399&tbs=isch%3A1&sa=1&q=polimer+zinciri&aq=f&aqi=&aql=&oq=&gs_rfai=
- [38] <http://www.azonano.com/details.asp?ArticleID=2574>
- [39] <http://aiche.confex.com/aiche/2005/techprogram/P21745.HTM>
- [40] <http://www.makineihtisas.com/Yapay-Kemik-Uygulamalari-%C4%B0cinHidroksiapatit-.aspx>
- [41] <http://jada.ada.org/cgi/content/full/133/8/1125>
- [42] <http://www.medcompare.com/spotlight.asp?spotlightid=216>
- [43] <http://www.bonebank.com/specialty.htm>
- [44] <http://oral-implantology.blogspot.com/2007/03/05.html>
- [45] <http://www.tradeindia.com/Seller-2611997-IFGL-BIO-CERAMICS-LTD-/product-services.html>
- [46] http://www.kuranmucizeleri.com/bilimsel_mucizeler_78.html
- [47] http://www.spine.org/Documents/bone_grafts_2006.pdf
- [48] http://www.kyeron.nl/types_of_bone_graft_nl.html
- [43] <http://emedicine.medscape.com/article/1230616-overview>

EKLER

Ek 1 Teknik Terimler

Ek 1 Teknik Terimler

Adeziv:	Yapışık.
Adezyon:	İki yüzeyin birbirine yapışması.
Adsorb:	Yüzeye tutunma.
Aksiyal:	Eksenel, horizontal.
Alloplastik:	Canlı dokulara yerleştirilen inorganik materyal.
Alveol :	Bronşçuk.
Ameloblast:	Mine organının içinde olduğu epiteldeki germ hücrelerinden birisi.
Amelogenesis:	Diş minesinin oluşum prosesi.
Amelojen:	Diş minesinde bulunan bir protein.
Analojik:	Örneksel, benzer.
Anizotropik:	İzotop olmayan, yönlere bağımlı.
Anterior:	Önceki, ön.
Apeks:	Açının tepesi.
Apikal foramen:	Yüzeye bakan uç kısımdaki gözenek.
Artroplasti:	Eklemler üzerinde yapılan plastik ameliyatlar.
Atrofik :	Daha önce normal olan bir organın kuruması.
Biyoaktif:	Canlı dokuları etkileyen.
Biyoaktivite:	Canlı organizmalara etki edilebilirlik.
Biyocam:	Biyouyumlu bir kompozitin üretilmesinde uygun bir malzemedir.
Biyodegradasyon:	Malzemenin zaman içerisinde vücut sıvılarında çözünebilir olmasına verilen addır.
Biyoinert:	Biyoetkisiz.
Biyokompatibilite:	Uygulanan malzemenin vücut ile uyumlu olmasına verilen addır.
Biyorezopsiyon:	Doku veya salgı maddelerinin, ya da vücuda dışardan giren yabancı bir maddenin metabolizma tarafından fizyolojik olarak eritilip yok edilmesi.
Degradasyon:	Yıkım; kompleks bir bileşimin komponentlerine ayrılması.
Demineralizasyon:	Dişlerden kalsiyum ve fosfatın ayrılması.
Dental papilla:	Dişteki bağ dokusu.

Dentinoid:	Dentinden oluşan bir tümör.
Desmozom:	Hücre zarı farklılaşmaları, hücreler arası bağlantılar.
Diferansiyasyon:	Farklılaşma.
Distal:	Bir organın merkezden uzakta olan kısmı.
Donör:	Bağıшта bulunan kimse, verici.
Dura :	Sert zar.
Elastik Modülüs:	Malzemenin belirli bir yük altındaki gerilme özelliğini belirleyen vazgeçilmez temel özelliğidir.
Elastisite:	Esneklik.
Enamel:	Diş minesi.
Endoplazmik retikulum:	Ökaryotik hücrelerde bulunan, yapısında çoklu kesecik ve kanal sistemleri içeren organeldir.
Endoprotez:	Bozulan eklemlerin görevini üstlenen ve ameliyatla konulan protezlere verilen isimdir.
Ensefalopati,:	Beyin dokusunda genelde dejeneratif değişikliklerin görüldüğü hastalıklara verilen isim.
Fibroblast:	Bağ dokusunu oluşturan ana hücreler.
Fibrovasküler:	Kanla beslenme yönünden zengin olan fibröz doku ile ilgili, bu çeşit dokuya ait .
Fibroz:	Hücreler arası bağ dokusu artışı
Filament:	İplikçik.
Fonasyon:	Seslenme.
Graft :	Nakledilen doku, eklenilen parça, yama.
Hepes buffer:	Bir çeşit tampon çözelti.
Hidrofilik:	Suyu emebilen, suyu seven.
Hidrofobisite:	Bir molekülün sudan kaçınma özelliği.
Hip:	Kalça eklemi.
Histo diferansiyasyon:	Dişlerin gelişeceği bölgelerde çoğalmış olan ektoderm ve mezoderm hücreleri ileride diş dokularının bazılarını yapabilecek, onları geliştirebilecek şekilde değişim gösterirler, ve dokuyu yaratabilecek yetenek kazanırlar. Bu dokuya yönelik hücre değişimine histodiferansiyasyon denir..
Intertubular:	Tübüller arasında
İmmünojenik:	Bağışıklık meydana getiren.

İmmünolojik:	Bağıışıklık sistemine özgü.
İnvaze olmak:	Tümör hücrelerinin çevre dokulara yayılmasını ifade eder.
İnvaziv:	İlerleme gösteren; özellikle komşu dokulara doğru yayılma gösteren habis tümörlerle ilgili tıp terimi.
Kapiler:	Kılcal damar.
Kavite:	Oyuk, çürük.
Kazein:	Sütte bulunan protein maddesi.
Kondrokalsinoz:	Yumuşak dokularda kalsiyum kristallerinin birikmesi.
Kopolimerizasyon:	İki veya daha fazla monomerin birlikte polimerleştğinde oluşan kompleks polimer.
Koronal:	Kafatasının kenarına ait (sağdan sola dikey kesit).
Kortikal:	Bir organın dış zarına ait, kabuksal.
Kranial:	Kafatası.
Kraniofasiyal Cerrahi:	Kafatası kemiklerindeki anormallikleri ve şekil bozukluklarını düzeltir.
Kraniyoplasti:	Kafatasında bulunan herhangi bir kusurun, cerrahi yöntemler kullanılarak düzeltilmesi.
Kristalüri:	İdrarada kristal bulunması (kum dökme).
Laminoplasti:	Spinal (omurga) daralma tedavisinde yapılan bir cerrahi müdahaledir.
Laringeal:	Gırtlığa ait.
Liner:	Dolgu, kaplama.
Lipid:	Yağ ve yağ benzeri maddeler.
Lumbar:	İkinci bel olarak da bilinen vücut bölgesi.
maksillo dental:	Üst çene ve üst çene dişleriyle ilgili.
Maksillofasyal:	İnsan kafa iskeletinde alt-üst çene ve alında saçsız deriden başlayan yüz kısmını içine alan bölge
Matür :	olgun
Mental :	Ruhsal zihinsel.
Mezenkimal:	Hücrelerin bağ dokularında bulunan, erişkin haldeki kök hücre tipidir.
Migrasyon:	Yer değıştirme.
Mukopolisakkarid:	Bağ ve kıkırdak dokularının ana komponenti olan polisakkarid yapısında bir madde.

Nekroz:	Doku ve hücrelerin lokal ve geri dönüşümsüz ölümüdür.
Oklüzal:	Eklem ve çenenin kapanış düzlemi.
Oküler:	Mikroskop, teleskop vb. sistemlerde kullanılan gözzün hemen önündeki akromat mercek grubudur.
Ortodontik:	Dişlerin normal duruş ve münasebetleriyle ilgili.
Osteoblast:	Kemik hücresinin öncülü olan olgunlaşmamış hücre çeşididir. Çoğalarak, olgunlaşmamış kemik hücresine dönüşür.
Osteoiletkenlik:	Yüzeyinde kemik oluşumuna izin verme.
Osteoindüktif :	Kemik gelişimini etkilemek.
Osteointegratif:	Kemik tümleşimi.
Osteojenik:	Kemik yapıcı.
Osteoklast :	Kemik yıkımı yapan hücre.
Osteokondüktif:	Kapsamlı kemik büyümesi.
Osteon:	Sert kemik dokusunda yer alan temel yapısal birim.
Osteosit:	Kemik dokusu hücresi.
Otojenöz:	Kendiliğinden oluşan.
Ögmentasyon:	Artış, büyüme, çoğalma (ekleme yapılarak).
Ökaryot:	Hücrelerinin yapısından zarlı organelleri bulunan canlılar.
Parestezi:	Genellikle en çok bacaklarda duyulan ve periferik sinirlerdeki ya da santral sinir sistemindeki fonksiyon bozukluğundan ileri gelen anormal duyumlardır: örneğin yanma, karıncalanma, uyuşma, iğnelenme.
Patolojik:	Hastalıklı.
Periodontal:	Diş ile ilgili, diş etrafında diş saran.
Plastisite:	İstenilen şekle konulabilme.
Polisakkarit:	Birden fazla ve ayrı (birleşik olmayan) glikoz molekülünün glikozit bağıyla birleşmesiyle oluşur.
Posterolateral:	Dizin en karmaşık anatomik özelliklerine sahip bölgesi postero-lateral köşedir (arka yan).
Predentin:	Yumuşak ilkel dentin.
Primer dentin:	İlk oluşmuş dentin.
Prokaryot:	Bakteri ve virüslerde olduğu gibi gerçek bir çekirdeğe sahip olmayan organizmalar.
Proliferasyon:	Hücrelerin sayılarının hızla artması.

Protoplazmik:	Canlı hücre maddesi.
Psödo:	Sahte manasında tıp terimi.
Radiküler:	Köksel.
Radyopasite:	Oluşumların ve dokuların radyasyonu emme kapasitesi.
Rekonstrüksiyon:	Yeniden yapılanma.
Remineralizasyon:	Vücutta eksilen minerallerin normal miktarlarına getirilmesi.
Rezorbe edilebilir:	Yeniden emilebilir.
Rijiditi:	Esnemezlik, diklik, değişmezlik.
Segmental:	Bölünerek çoğalma gösteren.
Sekonder dentin:	Diş okluzyona geldikten sonra yavaş oluşan ve ömür boyu devam eden dentindir
Sementosit:	Sement hücresi.
Servikal:	Omurganın boyun bölümü.
Sinovyal:	Sinovyum tarafından eklemi nemlendiren ve kayganlığını sağlayan sıvıdır.
Sinovyum:	Eklem sıvısı salan zar.
Skolyoz:	Omurganın yanlara doğru "S" veya "C" biçiminde kıvrılmasıdır.
Spinal füzyon:	Cerrahi bir girişim sonrası komşu vertebraların kemik birleşmesine denir.
Stokiyometrik:	Kimyasal orantılı.
stress shielding:	Kemiğin içine yerleştirilen implantların, o bölgedeki kemik yoğunluğunu azaltarak, kemiğin gerilme direncini düşürmesi
Subperiosteal:	Kemik dış zarı altı ile ilgili.
Termal stabilite:	Termik denge.
Tibial plato:	Kaval kemiğine ait set.
Toksik:	Zehirli, vücuda zararlı.
Trabeküler:	Bir arıpeteği yapısında olan ve yüzey alanı daha geniş bir kemik türüdür. Omurgalarda ve uzun kemiklerin uç kısımlarında yeralır.
Tübül:	Borucuk.
Unipolar:	Tek kutuplu, tek uzantılı.
Vaskülarizasyon:	Damar oluşumu.
Vertebra:	Omurga.

Vestibul-dalız:	Yanak ve dudakların iç yüzü ile diş dizileri arasında "Vestibül=Dalız" yer alır.
Vestibüloplasti:	Vestibül derinleştirme operasyonu.

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi	18.07.1981	
Doğum yeri	Ankara	
Lise	1995-1999	Ankara Gaziçiftliği Süper Lisesi
Lisans	2000-2005	Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü

Çalıştığı Kurumlar

2005-2006	Kalite Laboratuvar Sorumluluğu Ernamaş Mak. Tic. A.Ş.
2006-2007	Yangın ve Mühendislik Sigortaları Yetkililiği Anadolu Anonim Türk Sigorta Şirketi
2007-2008	Satın Alma Sorumluluğu Anlaş Anadolu Lastik A.Ş.
2009-Devam ediyor	Proje Asistanlığı YTÜ Merkez Laboratuvar