



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**HİDROKSİAPATİT VE MgO KOMPOZİTLERİNE; ZnO, La₂O₃ ve SiO₂
BİLEŞENLERİNİN İLAVESİ VE MİKROYAPISAL, MEKANİK VE
BİYOUYUMLULUK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

OĞULCAN ALGAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği (Türkçe) Anabilim Dalı

Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Programı

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi S. Serdar PAZARLIOĞLU

İSTANBUL, 2022



MARMARA UNIVERSITY
INSTITUTE FOR GRADUATE STUDIES
IN PURE AND APPLIED SCIENCES



ADDITION OF ZnO , La_2O_3 and SiO_2 COMPONENTS TO
HYDROXYAPATITE- MgO COMPOSITES and DETERMINATION THE
EFFECT OF MICROSTRUCTURAL, MECHANICAL and
BIOCOMPATIBILITY PROPERTIES

OĞULCAN ALGAN

MASTER THESIS

Department of Metallurgical and Materials Engineering (Turkish)

Metallurgical and Materials Engineering

Thesis Supervisor

Assist. Prof. S. Serdar PAZARLIOĞLU

ISTANBUL, 2022

ÖNSÖZ

Lisans eğitimimde gerçekleştirmiş olduğum mezuniyet tez çalışmamı altyapı olarak değerlendirerek; biyomedikal uygulamaları için gelecekte kullanılabilecek çeşitli implant vb. ürünler için hammadde özellikleri taşıyabilecek malzeme üretimi ve test aşamaları gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın gerçekleşmesi ve tamamlanması sürecinde, kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her fırsatta değerli zamanını ayıran ve ilgiyle çalışmama ve bana faydalı olmak için desteğini esirgemeyen danışman hocam Dr. S. Serdar Pazarlıoğlu' na teşekkürü borç bilirim. Ve son olarak, çalışma sürecimde her zaman desteklerini sunan, bana olan güvenlerini sürekli gösteren ve beni bu günlere getiren aileme sonsuz teşekkürler.

Oğulcan ALGAN

İstanbul, 2022

İçindekiler

1.	GİRİŞ	1
1.1	Kemik Yapısı ve Özellikleri	1
1.2	Biyomalzemeler	3
1.3	Metalik Biyomalzemeler	8
1.4	Polimerik Biyomalzemeler	10
1.5	Kompozit Biyomalzemeler	11
1.6	Seramik Biyomalzemeler	11
1.7	Hidroksiapatit	12
1.8	Magnezyum Oksit (MgO)	15
2.	Literatür Çalışması	15
3.	Üretim Çalışmaları	22
3.1	Numunelerin Hazırlık Aşamaları ve Sinterleme Prosesi	22
3.2	Mikroyapısal Analizler	26
3.3	Fiziksel ve Mekanik Özelliklerin Belirlenmesi	27
4.	Sonuçlar	28
5.	Tartışma	75
6.	KAYNAKLAR / REFERENCES	76

ÖZET

HİDROKSİAPATİT VE MgO KOMPOZİTLERİNE; ZnO, La₂O₃ ve SiO₂ BİLEŞENLERİNİN İLAVESİ VE MİKROYAPISAL, MEKANİK VE BİYUYUMLULUK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada hidroksiapatit (HA) - ağırlıkça %1 magnezya (MgO) ikili kompozitinin sinterlenebilme, mikroyapısal ve mekanik özelliklerine (boyca kısalma, yoğunluk, sertlik ve kırılma tokluğu) farklı oranlarda ZnO, La₂O₃ ve SiO₂ ağırlıkça % 0.25, 0.50 ve 1 ilavesinin etkisi incelenmiştir. Saf HA' in kırılma tokluğu dışındaki bütün özelliklerinin artan sinterleme sıcaklığı ile arttığı (boyca kısalmasının %13.53' ten %18.20' ye, yoğunluğunun 2.31 g/cm' den 3.06 g/cm' e, sertliğinin ise 1.51 GPa' dan 4.87 GPa' a), kırılma tokluğundaki azalmanın (0.96' dan 0.71 MPa.m^{1/2}) ise HA' in dekompoze olması ve aşırı tane büyümesinden dolayı olduğu tespit edildi. Ağırlıkça %1 MgO takviyeli HA' in, saf HA' e oranla tüm sinterleme sıcaklıkları için daha iyi özelliklere (en yüksek boyca kısalmasının %18.45, yoğunluğun 3.064 g/cm, sertliğin 5.03 GPa ve kırılma tokluğunun 1.47 MPa.m^{1/2}) sahip olduğu belirlendi. Ağırlıkça %1 La₂O₃' nın ağırlıkça %1 MgO-HA ikili kompozitine eklenmesi, yaklaşık %10 (183.2 ile 202,0 MPa) basma mukavemetinde yaklaşık %69 (1.37 ila 2,32 MPa.m^{1/2}), kırılma tokluğu ve ayrıca kırılma indeksinin 3.24 ile 2.18 $\mu\text{m}^{-1/2}$ 'lik azalmasına katkıda bulunmuştur. 1300 °C 'de sinterleme sonrasında en iyi performans, ağırlıkça %0.25 La₂O₃'e sahip MgO-HA numunesi için elde edilmiştir. Biyomedikal uygulamaların ihtiyaçları göz önüne alındığında 1200 °C 'de sinterlenmiş olan ağırlıkça %1 La₂O₃ ilaveli 1MgO - HA kompoziti uygun olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan incelemeler neticesinde HA - 1 MgO kompozitine %0.5 oranında ZnO ilave edilmesi ile HA-%1MgO' e ait sertlik (447.6' dan 495 HV' ye), kırılma tokluğu (1.80' den 2.15 MPam^{1/2} ye) ve basma mukavemeti (183' den 198.17 MPa' ya) özelliklerinde artışın sağlanabildiği ve belirtilen bu özelliklerin elde edilmesinde tane boyutunda azalmanın ve oluşan Zn-P-O elementlerini içeren ZnP₂O₆ ve ZnP₄O₁₁ fazlarının etkili olduğu belirlendi. Ancak ZnO ilaveli numunelerin 1300 °C sinterlenmesinin aşırı tane büyümesi nedeniyle azaldığı belirlendi. HA-1MgO ikili kompozitine ağırlıkça % 0.5 oranında SiO₂ ilavesinin, diğer oranlardaki SiO₂' lere oranla daha optimum özelliklere sahip olduğu (En yüksek boyca kısalmasının %19.58, yoğunluğun 2.97 g/cm, sertliğin 4.28 GPa ve kırılma tokluğunun 1.78 MPam^{1/2}), bunun ise ortalama tane boyutu değerlerinin daha az ve içerdiği fazlardan kaynaklandığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksiapatit, Magnezya, Silika, Lantanyum Oksit, Sinterleme

ABSTRACT

ADDITION OF ZnO, La₂O₃ and SiO₂ COMPONENTS TO HYDROXYAPATITE - MgO COMPOSITES and DETERMINATION THE EFFECT OF MICROSTRUCTURAL, MECHANICAL and BIOCOMPATIBILITY PROPERTIES

In this study, the effects of the addition of wt. % 0.25, 0.5, 1 ZnO, La₂O₃ and SiO₂ reinforcements were examined of the sinterability, microstructural and mechanical properties of the HA-1MgO composite (neck shortening, density, stiffness and fracture toughness). All the characteristics of pure HA, except for the fracture toughness, have increased with increasing sintering temperature (from 13.53% to 18.20% of neck shortening, from 2.31 g/cm to 3.06 g/cm to 0.71 GPA of stiffness), from 1.51 GPA to 4.87 GPA of fracture toughness (0.96 to MPa.M^{1/2}) However, it was determined that the HA was decomposed and caused by excessive grain growth. The wt. 1% MgO addition HA has better properties for all sintering temperatures (18.45% of maximum height shortening, 3,064 g/cm density, 5.03 GPA of hardness and 1.47 MPa.m^{1/2}) compared to pure HA. With the addition of wt. 1% La₂O₃ to HA-1MgO composites, it has contributed to a reduction of compression strength approximately 10% (183.2 to 202.0 MPa), 69% (1.37 to 2.32 MPa.m^{1/2}), fracture toughness and also the vulnerability index by 3.24 to 2.18 μm^{-1/2}. Best performance after sintering at 1300 °C was obtained for MgO-HA sample with wt. 0.25% La₂O₃. Given the needs of biomedical applications, the wt. 1% La₂O₃ addition 1MgO-HA composites that were sintered at 1200 °C were observed to be appropriate. With wt. 0.5% ZnO added to the HA-1MgO composites as a result of the inspections carried out, harshness of HA-1MgO (from 447.6 to 495 HV), fracture toughness (from 1.80 to 2.15 MPa.m^{1/2}) and the compression strength (183 to 198.17 MPa). The ZnP₂O₆ and ZnP₄O₁₁ phases, which include grain size reduction and Zn-P-O elements, were determined to be effective in achieving these characteristics. However, it was determined that the sinteration of ZnO additive samples of 1300 °C was reduced due to excessive grain growth. The addition of SiO₂ wt. 0.5% to the HA-1MgO composites has been determined to have more optimal properties than SiO₂ in other ratios (19.58% of the highest height reduction, 2.97 g/cm density, 4.28 GPA of hardness and 1.78 MPa.m^{1/2} of the fracture toughness), which is due to the phases in which the average grain size values are less and included.

Keywords: Hydroxyapatite, Sintering, Zinc Oxide, Lanthanum Oxide, Silica

SEMBOLLER LİSTESİ / LIST OF SYMBOLS

HA	: Hidroksiapatit
MPa	: Mega Pascal
GPa	: Giga Pascal
yy	: Yüzyıl
PMMA	: Polimetil Metakrilat
H⁺	: Hidrojen İyonu
TCP	: Trikalsiyum Fosfat
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
CaO	: Kalsiyum Oksit
P₂O₅	: Fosfor Penta Oksit
CO₃⁻²	: Karbonat
XRD	: X – Işını Difraksiyonu
TTCP	: Tetra Kalsiyum Fosfat
µm	: Mikro Metre
MPam^{1/2}	: Kırılma Tokluğu Birimi
MgO	: Magnezyum Oksit
Mg	: Magnezyum
Nb₂O₅	: Niobium Pentoksit
CSHA	: Ticari Saflıktaki Hidroksiapatit
NbMg(PO₄)	: Niobium Magnezyum Fosfat
La₂O₃	: Lantanyum Oksit
BHA	: Sığır Kemiğine Ait Hidroksiapatit
SiO₂	: Silisyum Oksit
ZnO	: Çinko Oksit
NaOH	: Sodyum Hidroksit

ŞEKİLLER LİSTESİ / LIST OF FIGURES

Şekil 1.1. Kemiğin Hiyerarşik Morfolojisi.....	2
Şekil 1.2. a- Doğal Kemik Dokusu SEM Görüntüleri, b- HA' nın SEM Görüntüleri.....	8
Şekil 1.3. Hammaddesi Paslanmaz Çelik Olan İmplant Malzemeleri.....	9
Şekil 1.4. CaO – P ₂ O ₅ Faz Diyagramı.....	12
Şekil 3.1. Restch Marka PM 100 Model Değirmen.....	23
Şekil 3.2. British 7253 Standartlarına Göre Pelletlenmiş Numuneler.....	23
Şekil 3.3. Kurutma Adımında Kullanılan Carbolite Marka Etüv.....	24
Şekil 3.4. Sinter Fırını Nabertherm LHT 02/17.....	25
Şekil 3.5. Philips X'Pert Marka XRD Analiz Cihazı.....	26
Şekil 3.6. FEI Sirion Marka XL30 Model SEM Cihazı.....	27
Şekil 3.7. Mecapol P230 Marka Zımpara ve Parlatma Cihazı.....	28
Şekil 3.8. Future Tech FM 300 Marka Mikrosertlik ve Kırılma Tokluğu Ölçüm Cihazı.....	28
Şekil 4.1 HA' nın XRD analizi.....	29
Şekil 4.2 Saf HA' nın Sinterleme Sonrası XRD Sonuçları.....	29
Şekil 4.3 HA-1MgO İkili Kompozitlerine Ait XRD Görüntüsü.....	31
Şekil 4.4 Saf HA ve HA-1MgO Kompozitlerine Ait SEM Görüntüleri.....	32
Şekil 4.5 HA-1MgO-0.25La ₂ O ₃ Üçlü Kompozitlerine Ait XRD Analizi.....	33
Şekil 4.6 HA-1MgO-0.5La ₂ O ₃ Üçlü Kompozitlerine Ait XRD Analizi.....	34
Şekil 4.7 HA-1MgO-1La ₂ O ₃ Üçlü Kompozitlerine Ait XRD Analizi.....	34
Şekil 4.8 Saf HA, HA-1MgO, ve Ağırlıkça % 0.25, 0.5, 1 ilaveli HA-1MgO-La ₂ O ₃ Kompozitlerine Ait SEM Görüntüleri.....	36
Şekil 4.9 HA – 1MgO – 0.25ZnO Üçlü Kompozitine Ait XRD Analizleri.....	37
Şekil 4.10 HA – 1MgO – 0.5ZnO Üçlü Kompozitine Ait XRD Analizleri.....	38
Şekil 4.11 HA – 1MgO – 1ZnO Üçlü Kompozitine Ait XRD Analizleri.....	38

Şekil 4.12 HA-1MgO, ve Ağırlıkça % 0.25, 0.5, 1 ilaveli HA-1MgO-ZnO Kompozitlerine Ait SEM Görüntüleri.....	40
Şekil 4.13 HA – 1MgO – 0.25SiO ₂ Üçlü Kompozitlerinin XRD Analizi.....	41
Şekil 4.14 HA – 1MgO – 0.5SiO ₂ Üçlü Kompozitlerinin XRD Analizi.....	42
Şekil 4.15 HA – 1MgO – 1SiO ₂ Üçlü Kompozitlerinin XRD Analizi.....	42
Şekil 4.16 HA-1MgO, ve Ağırlıkça % 0.25, 0.5, 1 ilaveli HA-1MgO- SiO ₂ Kompozitlerine Ait SEM Görüntüler.....	43
Şekil 4.11. Saf HA’ nın a- 7, b- 14, c - 21 ve d - 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri.....	66
Şekil 4.12. HA-1MgO’ nun a - 7, b - 14, c - 21 ve d - 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri.....	68
Şekil 4.13. HA-1MgO-1La ₂ O ₃ ’ ün a - 7, b - 14, c - 21 ve d - 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri.....	70
Şekil 4.14. HA-1MgO-XSiO ₂ ’ nin a - 7, b - 14, c - 21 ve d - 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri.....	72
Şekil 4.15. HA-1MgO-xZnO’ nun a - 7, b - 14, c - 21 ve d - 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizler.....	74

TABLÖLAR LİSTESİ / LIST of TABLES

Tablo 1.1. İnsan Kemiğinin Mekanik Özellikleri.....	2
Tablo 4.1 Saf HA, HA – 1MgO – La ₂ O ₃ Kompozitlerine Ait Fiziksel ve Mekanik Özellikler Tablosu.....	45
Tablo 4.2. Saf HA, HA – 1MgO – La ₂ O ₃ Kompozitlerine Ait Değişimler; (a)Boyca Kısılma– Sıcaklık İlişkisi , (b) Yoğunluk – Sıcaklık İlişkisi.....	46
Tablo 4.3. Saf HA, HA – 1MgO – La ₂ O ₃ Kompozitlerine Ait (a)Sertlik – Sıcaklık, (b) Porozite – Sıcaklık, (c) Kısmi Yoğunluk – Sıcaklık Değişimleri.....	47
Tablo 4.4. Saf HA, HA – 1MgO – La ₂ O ₃ Kompozitlerine Ait (a)Basma Dayanımı – Sıcaklık, (b) Kırılma Tokluğu – Sıcaklık, (c) Kırılmalık İndeksi – Sıcaklık Değişimleri	50
Tablo 4.5 Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait Fiziksel ve Mekanik Özellikler.....	52
Tablo 4.6. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait Değişimler; (a)Boyca Kısılma – Sıcaklık İlişkisi , (b) Yoğunluk – Sıcaklık İlişkisi.....	54
Tablo 4.7. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait (a)Sertlik – Sıcaklık, (b) Porozite – Sıcaklık, (c) Kısmi Yoğunluk – Sıcaklık Değişimleri.....	55
Tablo 4.8. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait (a)Basma Dayanımı – Sıcaklık, (b) Kırılma Tokluğu – Sıcaklık, (c) Kırılmalık İndeksi – Sıcaklık Değişimleri.....	57
Tablo 4.9 Saf HA, HA – 1MgO – SiO ₂ Kompozitlerine Ait Fiziksel ve Mekanik Özellikler.....	59
Tablo 4.10. Saf HA, HA – 1MgO – SiO ₂ Kompozitlerine Ait Değişimler; (a)Boyca Kısılma – Sıcaklık İlişkisi , (b) Yoğunluk – Sıcaklık İlişkisi.....	61
Tablo 4.11. Saf HA, HA – 1MgO – SiO ₂ Kompozitlerine Ait (a)Sertlik – Sıcaklık, (b) Porozite – Sıcaklık, (c) Kısmi Yoğunluk – Sıcaklık Değişimleri.....	62
Tablo 4.12. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait (a)Basma Dayanımı – Sıcaklık, (b) Kırılma Tokluğu – Sıcaklık, (c) Kırılmalık İndeksi – Sıcaklık Değişimleri.....	63

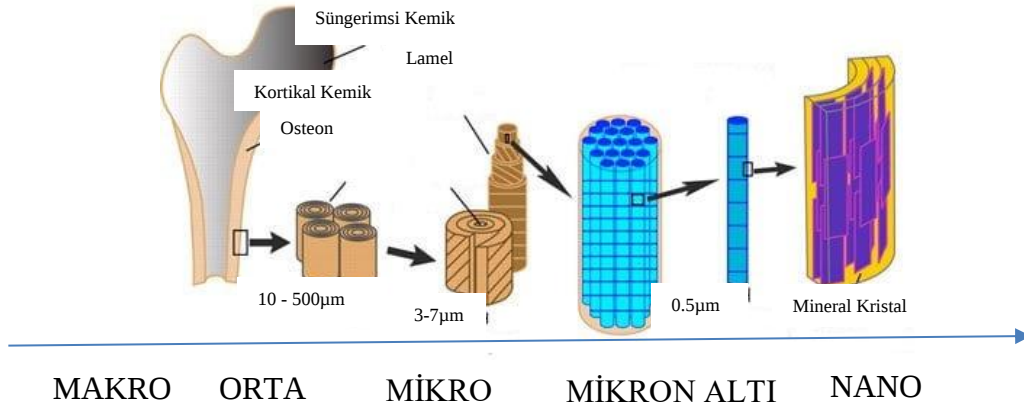
1. GİRİŞ

1.1 Kemik Yapısı ve Özellikleri

Kemik, omurgalı hayvanların en önemli ve en sert dokusudur. Şekli ve bileşimi; hareket kabiliyeti ve koruma için mekanik bütünlük özelliklerine ve mineral homeostasis ile metabolik yollara katılım özelliğine sahiptir. Doğal ve inorganik malzemelerden oluşan bir yapıya sahiptir. Kemik dokusunun bileşimi hacimce %40 inorganik madde, %25 su ve %35 doğal madde olarak oluşmaktadır [1, 2].

İnsan kemiğinin inorganik bileşenleri, ağırlıkça %95 hidroksiapatit (HA), adı ile tanınan saf olmayan bir kalsiyum fosfat fazıdır. Kristalleri 20-80 nm uzunluğunda, 2-5 nm kalınlığında ve 15 nm genişliğindedir [1]. Diğer ağırlıkça %5 ise karbonat, magnezyum, potasyum, stronsiyum, sodyum, klor ve flor gibi HA kristallerindeki safsızlıklardan oluşmaktadır. Bu yabancı maddeler kristalli yapıdaki apatit alanlarının veya hidroksil grupların yerini alarak kristalliği azaltır ve kemiğin biyolojik ve/veya mekanik özelliklerinde değişiklikler oluşturur. Bu duruma örnek olarak; mekanik mukavemetin artacağı gösterilebilir [3, 4]. Organik bileşiklerden, ağırlıkça %98' i kolajen tip I' dir. Kolajen, kemik matrisinde önemli rol alan, çözünürlüğü düşük bir proteindir. Kimyasal morfolojisi, 300 nm uzunluğunda, üçlü helis yapıda olup çok sert doğrusal bir zincirdir. Organik olan diğer bileşenleri sadece ağırlıkça %2 ile temsil eder ve biyolojik katkıları daha çok kemiğin yeniden şekillendirilmesine katkıda bulunmaktadır. Bunlar mineral olgunlaşması, mineral bağlanması, hücre bağlanması ve kemik hücresi diferansiyeli gibi kemik büyümesine yönelik durumları düzenler ve etkiler [4].

Kemik, son derece birbiri ile uyumlu yapıların Şekil 1.1' de görüleceği şekilde tamamen doğal olduğu hiyerarşik bir düzene sahiptir. Kemik, makro ölçekte incelendiği zaman, trabeküler ve kortikal kemikten oluşmaktadır. Trabeküler kemik, HA levhalar ve çubuklar ile dikey yönde gözenekler arasına yerleşmiş, %40 porozite oranına sahip süngerimsi bir yapıya sahiptir. Kortikal kemik ise %20 porozlu olup trabeküler kemiğin dört katı kütlesine sahiptir. Orta ölçekte kemik, Nörovasküler kanalları çevreleyen osteon tarafından desteklenir. Mikro ölçekte ise, osteon bir lameller biçiminde bulunabilir. Lamelli, HA kristalleri ve kolajen helis yerleşiminden oluşan hiyerarşik bir yapıda kolajen fiberlerinden oluşur.



Şekil 1.1. Kemiğin Hiyerarşik Morfolojisi [4].

Kemiğin mekanik gücü, osteonların sıkı şekilde bir araya gelmesine bağlıdır [2]. İnorganik bileşenler, kemiğin basma mukavemeti ve sertliğinde rol oynarken; organik bileşenler kemiğin çekme dayanımı özelliklerine yönelik görev yapmaktadır [5]. İnsan kemiğinin mekanik özelliklerinden Tablo 1.1' de bahsedilmektedir.

Tablo 1.1. İnsan Kemiğinin Mekanik Özellikleri [6].

	Çekme Mukavemeti (MPa)	Basma Mukavemeti (MPa)	Eğilme Mukavemeti (MPa)	Elastik Modülü (GPa)	Porozite (%)
Kortikal Kemik	50 - 151	100 - 150	135 - 193	10 - 20	5 - 10
Trabeküler Kemik	1 - 5	2 - 12	10 - 20	0.1 - 5	50 - 90

1.2 Biyomalzemeler

İnsanlar yaşamları boyunca fiziksel sağlıklarını etkileyebilecek çeşitli aktiviteler yapar ve durumlarla karşılaşabilirler. Bunlar sadece, trafik, iş ve/veya spor kazaları ile sınırlı kalmamakla birlikte doğum sebebi ve/veya kalıtsal olarak sınıflandırılabilir. Yaşanılan bu kazalar ve/veya genetik rahatsızlıklar, insanların yaşamsal faaliyetlerini ve hayatlarını olumsuz yönde majör ve/veya minör olarak etiler. Bunların sonucunda organ ve/veya doku kayıpları ortaya çıkabilir. Bu kazaların haricinde travma ve/veya hastalık gibi durumlardan ortaya çıkan ve onarılması gereken kemik defektleri, klinik vaka örnekleri arasında en çok karşılaşılanıdır. Kemik, sahip olduğu mukavemetten daha büyük veya hasarı biriktirebilecek döngüsel aktivite yüklerinin oluşturduğu yorulma sonucunda, aşırı gerilmeye bağlı olarak defekte uğrar, hasarın büyüklüğüne göre kırılma ile de sonuçlanabilir. Fakat, tüm kırılmalar tamamen iyileşmez veya dokunun orijinal özelliklerini yeniden oluşturamaz [2, 5]. Giannoudis ve diğerleri, elmas kavramı olarak tanımlanan ve kemik yapısının yeniden oluşturulmasına katkıda bulunan dört önemli faktörü belirtmiştir: Osteojenik hücreler, osteoiletken iskeleler, mekanik ortam ve büyüme faktörleri [7]. Kırılmanın yoğunluğuna, seviyesine ve yapısına bağlı olarak, başarılı bir şekilde iyileşmesi için bir implantın yardımına ihtiyaç vardır. Optimum kemik implantları osteoiletken, osteoindüktif, osteojenik, biyouyumlu, biyoçözünür olmalıdır, enfeksiyona ve fibrotik reaksiyona karşı direçlidir, erişilebilir, ana makine kemik dokusunun mekanik gücüyle uyumludur ve uygun maliyetlidir [8].

Bu kemik tedavi yöntemleri yıllar boyu uygulanmış ve kendi tekniklerinde çözümler sunarken, dezavantajları da mevcuttur. Ototograft, kemik hasarların giderilmesinde, hastanın kendi vücudundan; iliak, tibia ve tibia kemiklerinden alınan dokular ile uygulanan tedavi yöntemi olup, doku yapısı seviyesinde %80-90 oranlarında başarılı sonuçlar doğurur. Bu yöntemin dezavantajlı olduğu noktalar ise; büyük hasarları doldurabilecek miktarda doku olmaması, donörde doku alınacak bölgede enfeksiyon oluşabilme riski ve anatomik olarak uygun olmama vb. söylenebilir [9]. Allograft, kadavralardan alınmış ve kemik bankalarında saklanan greft malzemesidir. Tedavi yöntemi olarak ilk defa 1984 yılında kullanılmıştır. Bu tedavi yönteminin kişinin immün sistemini negatif olarak etkilemesi, greft edildiği bölgede yeniden kemik oluşturma süresinde mekanik olarak oluşturduğu gerilmelere sebep olması, anatomik olarak uyumsuzluklara açık olması, dezavantajları olarak kabul edilmiştir [10]. Günümüzde otograft ve allograft bazı klinik vakalarda, osteoindüktif faktörlerine, osteojenik hücrelere ve kemik oluşumu için gerekli olan osteokondüktivite matriksine sahip olmalarından dolayı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır [11]. Vaskülerize kemik greftleme yönteminde greft malzemesi olarak kullanılacak kemik doku oranının kısıtlı olması ve bazı vakalarda vaskülerize kemik greftine istenilen şeklin verilememesi ve bir diğer cerrahi operasyonun

gerekmesi vb. sorunlar ortaya çıkabilmektedir [12]. Var olan tedavi yöntemlerinin sahip olduğu dezavantajların ortadan kaldırılması ve kritik seviyedeki kemik hasarlarının tedavi edilmesinde iyileşme ve dokuların birbiri ile uyumlu çalışabilmesi için hem akademik hem de ticari bir konu olan biyomalzemelerin üretimi ve geliştirilmesi, yıllar boyu gündeme gelirken; günümüzde de popüler bir çalışma konusudur. Teknoloji ile malzeme biliminin bir araya gelerek, sadece kemik değil, diğer organ ve/veya dokularda meydana gelen hasar ve/veya hastalıklarda, tedavi yöntemlerinin yeniden modellenmesi, uygun üretim maliyetli olması, seri üretime uyarlanabilmesi ve daha birçok ihtiyaca cevap verebilmek biyomalzemelerin bir numaralı özelliğidir [13].

Biyomalzemeler, teşhis ve/veya tedavi için kullanılan, insan vücudunda kan, doku, organ ile bir arada çalışan, doğal veya sentetik olarak üretilen materyallerdir [14]. Biyomalzemeler, polimerik, seramik, metalik ve/veya kompozit malzemeler olarak üretilip, geliştirilebilirler. Tarihte ilk olarak Mısır ve Romalılar, hammadde olarak altın ve fildişi kullanarak, kafatasında oluşan hasarları tedavi etmek için kullanmışlardır. Biyomalzemelerin kullanımları 19. yy ile yaygınlaşmıştır. Bu yaygınlaşmanın tetikleyicisi Dr. J. Lister' dır. 1860' lara kadar tarihte yapılan cerrahi operasyonlarda, aseptik cerrahi tekniği hakkında bilgi sahibi olunamamasından kaynaklı, birçok operasyon başarısızlık ile sonuçlanmıştır. Dr. Lister' ın geliştirmiş olduğu aseptik cerrahi teknikler ile biyomalzemelerin tedavilerde kullanılması yaygınlaşmıştır. Tarihte başarılı olarak kabul gören ilk biyomalzeme uygulaması, iskelet sistemi üzerinde gerçekleştirilmiştir. 1900' lü yıllarda kemik protezleri, uzun kemik hasarlarının tedavisinde uygulanmaya başlamıştır. Fakat, kullanılan kemik protezlerine şekil verme konusunda uygulanan yanlış tasarım sonucu birçok implantasyon başarısız olmuştur. Dönemin bilinen üstün mekanik özelliklere sahip biyomalzeme olarak kullanılan Vanadyum, implantasyon sonucunda vücutta çok hızlı korozyona uğrayarak tedaviyi olumsuz yönde ilerletmiş ve başarısız olmuştur. Paslanmaz çelik ve Kobalt-Krom alaşımları implant malzemesi olarak 1930' larda tedavilerde kullanılmaya başlanmıştır. PMMA üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmasından sonra, kafatası ve kornea defektlerinin tedavilerinde biyomalzeme olarak kullanılmaya başlandı.

Titanyum, biyomalzeme hayatına bir ortopedi cerrahı olan Dr. Per Ingvar Branemark, Lund Üniversitesi'nde tavşanların kemikleri üzerinde yaptığı çalışma sonucunda girmiştir. Branemark'ın temel hedefi; tavşan kemiklerine titanyum vidalar yerleştirilmesi ile ortaya çıkacak sonuç ve kemik iyileşmesini değerlendirmektir. Fakat gözlemlene süresi sona erdiğinde, titanyum implantlarını çıkartmak istediğinde, titanyum vidaların kemik ile bütünleşip bir yapı oluşturduğunu görmüştür. Dr. Branemark karşılaştığı bu duruma, "osseointegrasyon" tanımlamasını yapmıştır. Günümüzde de titanyum, dental ve ortopedik implant materyali olarak kullanılmaktadır [15].

Biyomalzemeler, kullanımlarına göre, sürekli ve ya aralıklı şekilde vücutta organ, doku ile etkileşim halindedir ve mekanik olarak yüke maruz kalmaktadır [16]. Bu sebeple, biyomalzemeler uygulanacağı bölgenin ihtiyaçlarını karşılamalıdır. Bu amacı yerine getirmek adına optimum kayma ve elastik modülü, çekme ve basma dayanımı; ayrıca kimyasal ve termal dayanıma da sahip olmalıdırlar. Biyomalzemeler, bulundukları vücut sıvısı, doku ve/veya organa zarar vermemelidir, biyouyumlu olmalıdır. Bazı yapılacak uygulamalarda, biyomalzemelerden, dokularla bir arada çalışarak sabit kalması da beklenebilir, bu özellik sağlanmalıdır [17]. Biyoaktivite ve yorulma mukavemeti, biyomalzemelerden beklenen en kritik parametrelerdir. Uygulama bölgesine göre spesifik özellikler listelenebilir. Örnek olarak, dental, deri veya göz içi uygulamalarında; biyomalzemelerin optik özellikleri de göz önünde bulundurulur. Biyomalzemeler sadece akademik olarak araştırılmamalı; ticari önemi ve klinik vakalarda uygulanabilirliği de göz önüne alınmalıdır. Bu sebeple, biyomalzemeler için yoğunluk ve tasarım, sterilizasyon, şekil verilebilme, üretilebilme ve uzun raf ömürlü olmak, diğer önemli özellikleridir [14].

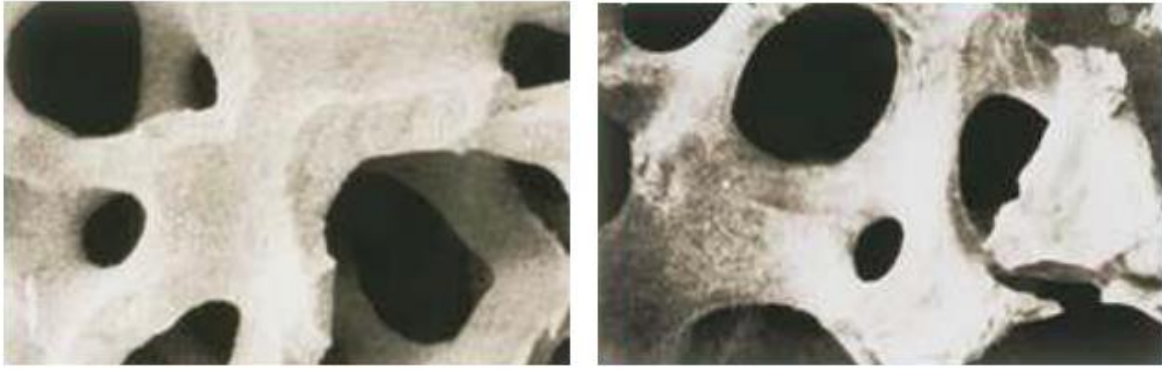
İnsan vücudunda bulunan doku, organ veya vücut sıvılarının sahip olduğu pH değerleri farklılık göstermektedir. Sağlıklı yaşam faaliyetleri için asidik ve bazik denge çok önemlidir ve bu denge Hidrojen iyon (H^+) konsantrasyonu ile sağlanır. Ortalama olarak sağlıklı bir insanın sahip olacağı pH değerleri aşağıdaki gibidir [18];

- Hücre Dışı pH Seviyesi: 7.35 – 7.45
- Hücre İçi pH Seviyesi: 6.9 – 7.2
- İdrar pH Seviyesi: 6.0
- Mide Sıvısı pH Seviyesi: 1.0 – 2.0
- Bağırsak Sıvısı pH Seviyesi: 6.6 – 7.6
- Safra pH Seviyesi: 5.0 – 6.0 [18]

Yukarıda verilmiş olan pH değerlerinden yola çıkarak, insan vücudunda implant malzemesi olarak tasarlanacak biyomalzemenin uygulama bölgesinin pH seviyelerinde çalışması gerektiğini söyleriz. Biyomalzeme, uygulandığı hedef doku ve/veya bölge vücut sıvısını etkilememelidir. İnsan kemikleri, normal aktivitelerde ortalama 4 MPa, tendonlar ise 40 – 80 MPa değerlerinde gerilme ile etkilenirler. Örnek olarak, bir kalça eklemine maruz kaldığı yük bireyin kendi ağırlığının 10 katına eşit olabilmektedir. Eğer hareket tekrarlanabilir ise, yük sürekli üst üste birikerek hasar oluşturabilir [16]. Biyomalzeme ile vücut arasında iki yönlü bir etkileşim vardır. Birbirleri ile birlikte çalışmalıdırlar ve sürekli etkileşimde kaldıkları için birbirlerini etkilemektedirler. Bu sebeple, biyomalzemeler, insan vücuduna implante edilmeden önce; hem kullanılan malzemeler, uygulanacak bölgenin ihtiyaçlarını karşılayıp uyumluluğunu, hem de insan vücudunun bu implanta karşı nasıl bir reaksiyon göstereceğini değerlendirmelidirler [19]. Bahsetmiş olduğumuz durumlar çerçevesinde biyouyumluluk; implant malzemesi olarak kullanılan biyomalzemenin, uygulandığı organ, doku, eklem ve/veya vücut sıvısında, arzu edilmeyen bir etkiye ve/veya reaksiyona yol açmaması ve uygulandığı yapının doğal olarak yeniden gelişmesine engel olmayıp, fayda sağlaması olarak tanımlayabiliriz [20]. Bir biyomalzeme uygulandığı bölgedeki doku ve vücut sıvılarına herhangi bir; enfeksiyon, inflamasyon, alerjik reaksiyon ve kanser oluşumuna sebep olmamalıdır [14].

Biyomalzemeler, vücut içerisinde doku-malzeme ilişkisi kurabilmelidir. Bu ilişkiyi kurabilen malzemelere biyoaktif tanımlaması yapılır. Biyomalzemenin özelliklerine göre bu ilişkinin kurulma süresi, kuvveti ve mekanizması değişkenlik gösterebilir [21]. Bu ilişki, oluşan bağ, uygulanan dokunun tipi, yaşı, sağlığı, uygulandığı doku içerisindeki kan akışı ve ara yüzeyin hareketliliği parametrelerine de bağlıdır. Malzeme tarafındaki parametreler ise; malzemenin bileşimi, malzemenin yüzey morfolojisi, porozitesi, fazları, ve mekanik özellikleridir. Biyoaktivitesi en yüksek olarak kabul edilen malzemeler; seramik ve cam malzemelerdir [16]. Biyoaktivitenin analizini, in vitro testleri ile belirleyebiliriz. Laboratuvar ortamında hazırlanmış vücut sıvıları içerisinde bu testler yürütülebilir. Kullanılan malzeme, biyoaktif yapıya sahip ise belirli bir süre sonra yüzeyde apatit tabakası oluşumu gözlenir [21].

Biyomalzemeler, sadece kimyasal ve biyolojik özellikleri ile önem arz etmezler. Bu özelliklerin yanında uygulanacağı hedef bölgenin mekanik özelliklerine uygun olmalıdırlar. Eğer kullanılması planlanan implant malzemesi ile uygulanacağı doku, kemik veya organ arasında ortaya çıkacak uyumsuzluk, bireyde geçici veya kalıcı hasarlara sebep olabilir. Bu sebeple ortopedik uygulamalarda beklenen mekanik özellikler, kemiğin mekanik özelliklerine oldukça yakın olması beklenir. İnsan vücudunda bulunan kemiklerin özellikleri Tablo 1.1’ de verilmiştir. Bu kemikler, HA ve Trikalsiyum Fosfat (TCP) ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) içermektedir. Bu kemikler oldukça poroz yapılardır ve içlerinde doğal kemik iliği barındırırlar. Kemiklerin porozite oranları 100 – 500 μm arasındadır. Ayrıca kemiğin yapısında bulunan kolajen, sahip olduğu esneklik kabiliyeti ile HA’ nın gevrek yapısını önler. Şekil 1.2’ de görüldüğü üzere, doğal kemik ve HA’nın Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleri gösterilmiştir. Kullanılan implant ile etkileşim içerisinde olan doku arasında mekanik özelliklerin farklılığı, problemlere yol açmaktadır. Örnek olarak, bir kemik implantının sahip olduğu mukavemet değeri, uygulandığı kemik bölgesinde, kemik mukavemetinden fazla olması durumunda, gerilme yığılmaları birikecektir [22].



(a)

(b)

Şekil 1.2. a- Doğal Kemik Dokusu SEM Görüntüleri, b- HA' nın SEM Görüntüleri[22]

1.3 Metalik Biyomalzemeler

Metalik malzemeler, tarih boyu ve günümüzde de en çok tercih edilen biyomalzeme gruplarından [19]. Fakat bu metalik malzemeleri vücut içerisinde bir bütün olarak değil, sınırlı oranlarda kullanmak uygundur. İnsan vücudunda bulunan vücut sıvıları metallerin korozyona uğraması için mükemmel seviyede uygundur ve bu istenen bir durum değildir. Bu malzemelerin vücut içerisinde korozyona uğraması durumunda istenmeyen enfeksiyon, inflamasyon, alerjik reaksiyon ve dahası ile karşılaşılma ihtimali kaçınılmazdır. Bu sebeplerden dolayı vücut içerisinde kullanılmak istenen metalik malzemenin seçimi çok kritiktir. Ortopedi vakalarında kullanılan protezler, genellikle metalik malzemelerin yüksek mekanik özelliklerinin bulunması sebebiyle tercih edilmektedir [14]. Metalik malzemeler, seramik ve polimerik malzemeler ile karşılaştırıldığında, yüksek mukavemet, süneklik ve şekil verilebilme özellikleri ile öne çıkmaktadır. Eğer metalik malzemeleri, doğal biyomalzemeler ile karşılaştırsak, metallerin yüksek yoğunluk ve yüksek mukavemet özellikleri üstün gelmektedir.

316 adı ile bilinen paslanmaz çelik, molibden ilaveli paslanmaz çeliktir. Paslanmaz çeliğin karbon oranının düşürülmesindeki amaç, korozyona karşı direncin artırılmasıdır. Karbon oranı düşürülmüş molibden ilaveli paslanmaz çeliğe de “316L” adı verilmiştir. Metalik malzemelerden biyomalzeme üretilmek istenildiğinde en çok tercih edilen çelik grubu östenik paslanmaz çeliklerdir [14].

Östenitik çeliklerin içeğini; %16-30 krom, %10 – 25 nikel, maksimum %7 molibden, maksimum %0.40 karbon ve düşük miktarda mangan, titanyum, niobyum, bakır ve tantalyum gibi alaşım elementleri oluşturmaktadır [28, 31]. Nikel’ in varlığı, östenit fazını sabitleyici ve korozyona karşı yüksek dayanım sağlar. Oksijence zayıf olan implantasyon bölgelerinde, yüksek korozyon direncine sahip olmalarına rağmen, korozyona karşı koyamayabilirler [14]. Şekil 1.3’ de hammaddesi paslanmaz çelik olan implant örnekleri gösterilmektedir [19].



Şekil 1.3. Hammaddesi Paslanmaz Çelik Olan İmplant Malzemeleri

ASTM’ ye göre biyomalzeme sınıflandırılmasında 4 farklı kobalt-krom alaşımı mevcuttur. Molibden’ in varlığı, kobalt-krom alaşımına daha ince taneli mikroyapı oluşturmaya ve yüksek mukavemet sağlar. Krom’ un varlığı ise mukavemet ile birlikte korozyon direnci getirir [14]. Nikel’ in bulunması ile yorulma direnci yukarıya çekilir. Kobalt-krom ile paslanmaz çelik karşılaştırılmak istendiğinden; kobalt-krom alaşımının daha yüksek mekanik mukavemetinin ve talaşlı işlemeye elverişli olması ön plana çıkmaktadır. Bahsedilen bu iyi mekanik özelliklerin yanı sıra, kobaltın, insan vücudunda kemik uygulamalarında, hücrelere zarar verdiği saptanmıştır [14].

1.4 Polimerik Biyomalzemeler

Polimer matriksli biyomalzemeler sahip oldukları kompleks olarak üretilebilme kabiliyetleri sebebiyle metalik ve seramik malzemelere kıyasla büyük avantajlara sahiptir. Polimerik malzemelerden uygulanacağı yere göre beklenen özellikler, biyouyumluluk, uygun mekanik ve kimyasal özellikler, sterilizasyon işlemine tabii tutulabilmedir [14]. Polimerik malzemeler kovalent bağlı molekül yapılarından oluşurken ikincil bağları da içermektedirler. Oluşturdukları uzun zincirler aynı zamanda bükülebilmektedirler [17]. Polimerler sahip oldukları fiziksel özellikleri, kimyasal yapıları ve oluşturdukları zincir dizilimleri ile orantılıdır. İstenilen özellikler tasarıma göre ilgili bağ yapıları kurdurularak zincirler oluşturulabilir.

Polimerler doğal ve sentetik olarak dünya üzerinde bulunmaktadır. Doğal polimerler biyolojik olarak canlı vücudunda üretilirler. Doğal polimerlere örnek olarak, polisakkaritler, proteinler, polinükleotitler (DNA ve RNA) verilebilir. Doğal polimerler çeşitli formlarda ve farklı uygulama alanlarda kullanılmaktadır. Örnek olarak, doğal polimerik malzemeler; çözelti, jel, sünger, tüp, membran, ve/veya toz olarak üretilebildiğini söyleyebiliriz. Uygulama alanlarına örnek olarak, ilaç salınım sistemleri, ortopedik implant yüzey kaplaması, kemik dolgusu gibi uygulamalar verilebilir. Sentetik polimerler, biyomalzeme olarak kullanmak ile birlikte, farklı sektörlerde farklı uygulamalarda kullanılmaktadır.

Doğal polimerler ile yapay olarak adlandırdığımız sentetik polimerlere kıyasla biyouyumlu özellikleri ve vücut içerisinde çözünürlükleri daha yüksek olurken; sentetik polimerler mekanik olarak daha iyi özelliklere sahiplerdir. Doğal ve sentetik polimerler bazı durumlarda yalnız başlarına kullanımları yeterli olmayabilir. Bu gibi durumlarda birbirleri ile karıştırılarak yeni biyomalzemeler üretilebilmektedir. Bunun sonucunda mekanik ve termal özellikleri iyileştirilmiş, aynı zamanda biyouyumluluğu yüksek malzemeler ortaya çıkabilmektedir. Doğal polimerlere örnek olarak; kitosan, kitin, kolajen, elastin ve ipek verilebilir.

1.5 Kompozit Biyomalzemeler

Kompozit biyomalzemeler, birden fazla biyouyumlu malzemelerin bir araya getirilerek, o malzemeyi oluşturan malzemelerin biyolojik, mekanik ve termal özelliklerini taşıyarak; kompoziti oluşturan her bir bileşenden daha iyi özelliklere sahip malzemelerdir. Kompozit malzemeler oluşturulurken, malzemenin matriks yapısını bir malzeme çeşidi oluşturur; metal matriksli, seramik matriksli veya polimer matriksli kompozit malzemeler. Kompozit biyomalzemeler, matriks olarak seçilen malzemenin, uygulanacağı bölgenin gerektirdiği ancak karşılayamadığı ve/veya üretiminin elverişli olmamasından kaynaklı olarak takviyelendirilmesi sonucu oluşur. Takviye malzemeleri, matriks malzemesini mekanik, termal ve/veya biyolojik özellikleri açısından geliştirmelidir.

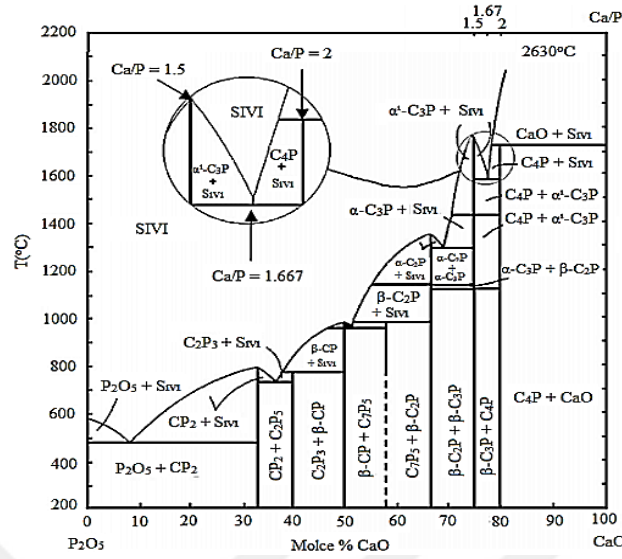
1.6 Seramik Biyomalzemeler

Seramik biyomalzemeler, yapıları gereği içerdikleri bağlar ve moleküler kayma sistemlerinin yetersiz olması sebebiyle sert olup, kırılgandırlar. Çok farklı uygulama alanları olmasına rağmen, biyomalzeme olarak kullanımları 20.yy itibari ile yaygınlaşmaktadır [14]. Seramik malzemelerin özelliklerine baktığımız zaman aşağıdaki özellikleri görmekteyiz.

Yaşamakta olduğumuz çağ içerisinde seramik malzemeler yaygın olarak; ortopedik uygulamalarda, çene ve diş implantları da dahil olarak, dental uygulamalarda kullanılmaktadır. İnsan kas iskelet sistemi farklı sebeplerden dolayı hasara maruz kalabilir. Bu durumlarda bu hasarlar tedavi edilmek istenir. Ortopedik uygulamalar, kas iskelet sistemi defektlerini tedavide ve bu alanda yapılan tıbbi uygulama ve literatür çalışmalarında seramik malzemeler sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu yolda geliştirilen, seramik matriksli olan bütün malzemelere seramik biyomalzemeler adı verilir.

Yukarıda belirtilen bileşikler, değişken oranlarda kalsiyum ve fosfat iyonlarını içermeleriyle Şekil 1.5’ deki faz diyagramı doğrultusunda sinterleme sıcaklığı, safsızlıklar ve içerdikleri diğer kimyasal bileşimler anlatılmaktadır.

İnsan vücudu yapısında bulunan kalsiyum ve fosfat içerikleri, kemik ile temas ettiği yüzey boyunca herhangi bir başka doku tabakası oluşmaksızın direkt olarak kemik ile etkileşime girerek bağlanma ve osteofilik özelliğe sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde kemik yüzeyinde kemiğimsi apatit tabakası oluşturabilirler [23].



Şekil 1.4. CaO – P₂O₅ Faz Diyagramı [24]

1.7 Hidroksiapatit

Hidroksiapatit, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, inorganik kalsiyum fosfat tuzudur. Ca / P oranı 1.67 olan altıgen P63/m kristal kafes yapısına sahiptir. HA' nın kimyasal bileşenleri insan kemiğinin ağırlıkça %60-70, dişlerin ise ağırlıkça %98' ine karşılık gelmektedir [29]. HA, elde edildiği kaynaklar açısından 3 ana grubu ayrılır.

- Mineral HA (Kayaçlar, magma)
- Doğal HA (İskelet sisteminde bulunan kemik ve dişler)
- Sentetik HA

Doğal HA' lar; hayvan kaynaklı olup, atık kemiklerden elde edilir. Üretim maliyetinin düşük olmasının yanı sıra kimyasal yapısı sentetik HA ile karşılaştırıldığında inorganik bileşimlerin daha benzer olduğu osteointegrasyona yardımcı olan nadir miktarda bazı elementleri içermesi ve yüksek biyouyumluluk özelliklerine sahiptir. Biyomalzeme çalışmalarında yaygın olarak doğal HA kullanılmaktadır. Bahsetmiş olduğumuz nadir elementler olan Mg ve Na katyonların ve HPO_4^{2-} ve karbonat (CO_3^{2-}) anyonlarının doğal HA' ların yapısında bulunması nonstoikometrik yapıyı oluşturur. Biyolojik apatitlerin bünyesinde ağırlıkça en fazla karbonat bulunmaktadır. Saf olmayan karbonat, insan vücudunda sert dokularda yaklaşık olarak ağırlıkça %3-6 bölümünü içerir.

Karbonat haricinde, doğal apatitlerin içerdği diğer çeşitli değerliklere sahip elementler sentetik olarak hazırlanan apatit yapılarına eklenebilmektedir. Bunun sonucunda, biyolojik apatitlerin sahip olduğu kafes yapılarının parametreleri, kristallik değerleri, çözünme davranışları ve çeşitli fiziksel özelliklerini etkilemektedir [25].

Sentetik HA ve doğal HA' nın kristal yapılarının incelenmesi ve bazı kimyasal analiz çalışmaları sonucunda birbirleri ile benzer yapıları içerdikleri ortaya çıkmıştır. İnsan vücudunun pH seviyesinde, 7.35 – 7.45, stabilitesi yüksek sonuçlar vermeleri ve osteokondüktif özellikleri sebebiyle kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Çeşitli üretim metotlarında kullanılan kimyasalların, tepkimeler sonucunda son ürün HA' nın mikro yapısına kaçınılmaz etkileri olmaktadır. Bu etkiler, yapılan X Işını Difraksiyonu (XRD) analizleri sonucunda 1200 °C - 1300 °C veya > 1300 °C gibi çok yüksek sıcaklıklarda sinterlenmiş HA' nın mikroyapısında heterojenliğe ve TCP, TTCP, CaO vb. fazların oluşumuna neden olduğunu ortaya koymaktadır. Sentetik HA üretiminde kullanılan üretim metotlarından herhangi birisi ile üretilmiş olan HA' nın morfolojik yapısı, kristal yapısı, saflığı, stoikometrisine göre yüksek oranda farklılıklar göstermektedir [26].

HA matriksli seramik malzemelerde porozlu bir yapının olması istenen özelliklerden biridir. Poroz boyutu ve dağılımı, sinterleme parametreleri, hammadde olarak kullanılan HA' nın partikül boyutu ve porozitenin oluşturulması ve/veya arttırılması için kullanılan takviye malzemelerinin partikül boyutuna göre değişkenlik göstermektedir. Poroz bir HA biyomalzemesinin uygulanacağı dokuya göre farklı porozite ihtiyaçları vardır. İmplant bölgesindeki dokuda implante edilen malzemenin büyüyebilmesi için 5-15 µm, deri hücrelerinde uygulanacak ise 20-125 µm, kemik dokularında uygulanacak ise 100-350 µm arasında olmalıdır. Verilen bu değerler makro olarak değerlendirildiğinde; mikro değerler (< 10µm) doku yüzeyinde protein yakalama ve bununla birlikte hücreye bağlanma ve bulunduğu dokuda çoğalması konuları için önemlidir. Porozitesi yüksek yapılar ne kadar olumlu sonuç verseler de bazı olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Hacimsel olarak porozların fazla olması sonucunda malzemenin mukavemet değerlerinde düşüşler görülebilmektedir. Mekanik özelliklerin de kaybedilmemesi için porozite değerlerinin limitleri vardır [27].

Sentetik HA' nın, ticari saflıkta üretilmiş, insan kemiğinin mineral yapısına benzerlik göstermesi ve kemik dokusuna direkt olarak bağlanabilmesinden dolayı biyomalzeme olarak kullanımı yaygındır. Ancak sentetik HA, kortikal kemik ile değerlendirildiğinde mikro ve makro olan bazı yapılarda farklılıklar göstermektedir. Kortikal kemik, içerdiği kolajen fiber-HA kristalin ağlarından oluşarak, alt yapısında da lameler bir yapı vardır. Genel olarak bu lamelar yapıya baktığımızda bir düzende dizilmiş olan osteonlardan oluşmaktadır. Sentetik HA' yı incelediğimiz noktada, ince taneli polikristalin yapı karşımıza çıkmaktadır. Sentetik HA' nın kırılma tokluğu $0.6-1.5 \text{ MPam}^{1/2}$ iken; kortikal kemiğin kırılma tokluğu $2-12 \text{ MPam}^{1/2}$ dir. Temel farklılık ise burada karşımıza çıkmaktadır [28]. Düşük kırılma tokluğu haricinde yapıdaki OH^- gruplarının kararsız olarak hareket etmeleri, malzemenin gevrekleşmesine ve aşınma direncinin düşmesine sebep olmaktadır. Bu sebeplerden dolayı, iskelet sisteminde mekanik dayanım ihtiyacı duyan bir implant malzemesi olarak kullanımında sınırlı olarak kullanılabilir. Bu bahsedilen zayıf özellikler takviye malzemeler ile geliştirilebilmektedir. Seramik malzemelerde takviye malzemesi olarak kullanılacak malzemelerin sahip olması gereken bazı özellikler aşağı listelenmiştir [28].

- Takviye malzemesinin mekanik özellikleri > Matris malzemesinin mekanik özellikleri
- Matris malzemesi ile takviye malzemesi arasında sınırlı bir tepkimenin gerçekleşmesi gerekmektedir. Aşırı tepki, yüzey gerilimini arttırmaktadır.
- Matris malzeme ile takviye malzemenin termal özellikleri birbirine benzer olmalıdır.
- Takviye malzemenin biyouyumluluğu ve biyoaktivite özellikleri uygun olmalıdır.

1.8 Magnezyum Oksit (MgO)

Magnezyum (Mg) elementinin insan vücudunda işlevi ve varlığı sayesinde; kemik, protein, asit oluşumu, B vitamini aktivitesi, kasların davranışları, kanın pıhtılaşması gibi çeşitli aktiviteler gerçekleşmektedir. İnsan vücudunda Mg, %60 oranında kemiklerde bulunurken; geri kalan miktarı ise çeşitli dokuları oluşturan hücrelerdedir. Çalışmalar göstermektedir ki; kemik defektlerinin ortaya çıkmasında içerdikleri Mg oranı büyük rol oynamaktadır. Mg' nin eksikliği iskelet sistemini direkt olarak olumsuz etkilerken osteoblastik aktivitenin düşüşü de gerçekleşmektedir [30].

Magnezyum Oksit, sahip olduğu mekanik özelliklerin yanı sıra; biyoaktivitesinin yüksek olması ve biyouyumluluğu sayesinde kemik defektlerinin tedavisinde kullanıma uygun bir biyomalzemedir. Tane boyutu küçüldükçe antibakteriyel özelliği artan MgO, farklı implant malzemesi çalışmalarında yaygın olarak takviye malzemesi olarak kullanılmaktadır [31].

2. Literatür Çalışması

N. Demirkol ve arkadaşları, ağırlıkça %5 Nb₂O₅ ve %5 MgO malzemelerini takviye malzemeleri olarak kullanarak, HA matrisli bir biyomalzeme çalışması yapmışlardır. Bu çalışma kapsamında, son ürünün karakterizasyonu, mekanik ve biyolojik özellikleri incelenmiştir. Ticari saflıktaki (CSHA) HA matrisinde Nb₂O₅ ve MgO tozları 4 saat süresince karıştırılmıştır. Karıştırılan tozlar 350 MPa basınç altında preslenmiştir. Sinterleme sıcaklık aralığı olarak 1000 – 1300 °C (+5 °C/dk) seçilmiştir. Sinterlenmiş pelet numunelere; yoğunluk, sertlik, ve basma dayanımı ve mikro sertlik testleri uygulanmıştır. Mikro sertlik testi 200 g yük altında 15 s boyunca yürütülürken, basma dayanımı testi 3 mm/dk olarak uygulanmıştır. In -vitro testleri ise 1 – 4 hafta süresince 7.4 pH seviyesinde yapılmıştır. Karakterizasyon için EDX, XRD ve SEM analizleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda, sinterleme sıcaklığının artışı ile yoğunluk %20, basma dayanımı %50, mikro sertliğin ise %140 oranında artışı ortaya çıkarılmıştır. 1300 °C' de CSHA 5N5M kompozit numunesi Niobium Magnezyum Fosfat (NbMg(PO₄)) fazını oluşturmuş ve mekanik özelliklerin iyileşmesini sağlayan fazın bu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Porozitenin azalması, sinterleme sıcaklığının yükselmesi ile tespit edilmiştir [32].

S. Kobayashi ve arkadaşları, MgO takviyesinin HA' nın sinterlenebilirliğine etkilerini incelemişlerdir. Ağırlıkça %1 MgO takviyeli HA, ağırlıkça %30 ve %50 HA/ β -TCP ve α -TCP numuneler hazırlanmıştır. Verilen oranlarda tozlar karıştırıldıktan sonra 1 gün süre ile vakumlu desikatörde bekletilmiştir. Tozlar, 100 MPa' da preslenmiştir. Pelet numuneler, 5 saat süresince 1250 °C (+10 °C/ dk) sinterlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda, MgO varlığı α -TCP' nin yoğunluk değerlerine kayda değer bir etki yapmaz iken β -TCP' nin yoğunluğuna büyük bir etki yapmıştır. Çalışma özeti olarak, MgO takviye edilmesi sonucunda sinterleme ajanı olduğu ortaya çıkarılmış ve olumlu etkilediği kanaatine varılmıştır [33].

N. Demirkol ve arkadaşları, koyun hidroksiapatiti (SHA) ve ticari saflıktaki hidroksiapatiti (CSHA) matris malzemesi olarak kullanırken; MgO ile kompozitler oluşturulmuştur. Ağırlıkça %5 ve %10 MgO, CSHA ve SHA tozları 4 saat süresince karıştırılmıştır. Karıştırılan tozlar 350 MPa basınç ile preslenerek pelet numuneler elde edilmiştir. Peletler, 1000-1300 °C, (+5 °C/dk) sıcaklık aralığında sinterlenmiştir. Pelet numunelere, yoğunluk, sertlik, ve basma dayanımı ve mikro sertlik testleri uygulanmıştır. Mikro sertlik testi 200 g yük altında 15 s boyunca yürütülürken, basma dayanımı testi 3 mm/dk olarak uygulanmıştır. Yürütülen testlerin sonucunda, sinterleme sıcaklığının yükselmesi ile birlikte, yoğunluk, basma dayanımı, mikro sertlik değerlerinin hepsinde artışlar gözlenmiştir. Ağırlıkça %5 MgO – CSHA kompoziti, ağırlıkça %10 MgO – CSHA kompozitine göre daha yüksek basma dayanımı, yoğunluk ve mikrosertlik performansı ortaya koymuştur. CSHA matrisli numunelerin, SHA matrisli numunelere göre daha iyi mikrosertlik sonuçlarına sahip olduğu ortaya çıkmıştır [34].

W. Hong ve arkadaşları, MgO takviyesinin HA' nın sinterlenme mekanizmasına etkilerini incelemişlerdir. Ağırlıkça 0.05-1 MgO – HA kompozitleri oluşturulmuştur. Hazırlanan tozlar karıştırıldıktan sonra 1.3 – 2.5 MPa' da dikdörtgen kesitli çubuklar yardımıyla sıkıştırılarak 200 MPa' da preslenerek peletler oluşturulmuştur. Peletler, 1000 – 1400 °C sıcaklık aralığında (+2 °C / dk) sinterlenmiştir. Numunelerin, kısmi yoğunluk değerleri, mikro sertlikleri, faz yapıları, tane boyutları ve kırılma tokluğu verileri incelenmiştir. Etkileyici bir şekilde, sinterleme sonrası herhangi bir numunede çatlak ya da kırılma görünmemiştir. HA' nın fazları pres şartları ve sinterleme süresince kararlılığını korumuştur. Literatüre göre 1300 °C üzerinde sinterlenen HA' lar yapısal olarak dekompoze olmaya başlamaktadır. Ancak, bu çalışmada 1400 °C' de herhangi bir dekompozisyon ile karşılaşılmamıştır. Bütün numuneler sıcaklığın yükselmesi ile mikro sertlik değerleri iyileşirken, yüksek sıcaklıklarda düşüşler ortaya çıkmıştır. Bu çalışma sayesinde düşük miktarda MgO takviyesinin yüksek sıcaklıklarda fazların bozulmadan, mekanik özelliklerinin iyileştiğini ortaya koymuştur. MgO' nun varlığı, sinterleme sıcaklıklarından bağımsız olarak, yoğunluk artışına ciddi etkileri olduğunu kanıtlamıştır [35].

C. Tan ve arkadaşları, ağırlıkça % 1-10 MgO takviyeli HA kompozitleri oluşturarak, faz durumu, mikro sertliği, yoğunluğu ve kırılma tokluğu durumlarını incelemişlerdir. Ağırlıkça %10 MgO nano kristalin yapıda laboratuvar ortamında sentezlenmiştir. Ardında HA tozları ile karıştırılmış, kurutulmuş ve ince taneli toz elde edilene kadar öğütülmüştür. Karıştırılmış tozlar dikdörtgen kesitli çubuklar ile 1.3 – 2.5 MPa aralığında sıkıştırıldıktan sonra 200 MPa altında peletlenmiştir. 1150 °C sıcaklığında (+2 °C / dk) sinterlenmiştir. Sinterlemenin ardından numuneler, her ısıtma için 2 saat ısıtma işlemi uygulanmıştır. Bütün peletler 1 µm' ye kadar analiz için parlatılmıştır. Numunelerin mekanik özellikleri ve mikro yapıları incelenmiştir. Analiz sonuçları, MgO' nun yüksek oranda varlığının apatit yapısını bozmadığını ortaya koymuştur [36].

S. Salman ve arkadaşları, ticari saflıkta olan hidroksiapatit (CSHA) ile Lantanyum Oksit (La_2O_3), ağırlıkça % 5-10, kompozitleri oluşturmuşlardır. Çalışmalarında kompozit numunelerin mekanik özelliklerine odaklanmışlardır. Hazırlanmış olan tozlar 2 saat süre ile 180 RPM’ de karıştırılmıştır. Karışım tozlar 350 MPa altında peletlenmiştir. Sinterleme prosesini ise, 900 – 1300 °C (+5 °C / dk) aralığında uygulamışlardır. Sinterleme sonrası 900 ile 1100 °C sıcaklık aralığında sinterlenen numunelerde HA ile benzer fazlar elde edildiği tespit edilmiştir. 1200 °C sıcaklığında sinterlenen numunelerin β -TCP fazına sahip olduğu belirlenmiştir. 1300 °C sıcaklığında sinterlenen numunelerde ise β – TCP, α –TCP ve CaO fazları net bir şekilde ortaya çıkarılmıştır. Yapılan mikro yapı analizlerinde La_2O_3 oranının artışı ile birlikte tane boyutları küçülmüştür. Ağırlıkça %10 La_2O_3 içeren kompozit numuneler ile diğer oranlara sahip kompozit numuneler karşılaştırıldığında; ağırlıkça %10 La_2O_3 içeren numuneler porozlu mikro yapılara sahiptir. Yoğunluk testleri sonucunda, sinterleme sıcaklığının artışına bağlı olarak yoğunluk artışı gözlenmiştir. Basma dayanımları incelenen numunelerin 1100 °C sıcaklığa kadar arzu edilen mekanik özelliklerde olduğu görülürken, daha yüksek sıcaklıklarda mekanik özelliklerin yeterli olmadığı ortaya koyulmuştur [37].

C.R. Gautam ve arkadaşları, kemik defektlerinde tedavi amaçlı kullanılabilecek bir biyomalzeme geliştirmek adına, La_2O_3 katkılı saf HA üretmişlerdir. Çalışmalarında hedefledikleri temel özellik, biyomalzemenin mekanik özellikleridir. Laboratuvarda kurutulmuş saf HA tozları 2 saat süre ile 1200 °C’ de kalsinasyon adımına tabii tutulmuştur. Kalsine edilmiş HA tozları ile ağırlıkça % 0,1 – 0,5 aralığında La_2O_3 tozları karıştırılmıştır. Karıştırılmış tozlardan pelet numuneler hazırlanmıştır. Sinterleme adımı 1200°C (+3 °C/dk) sıcaklıkta 2 saat süre ile uygulanmıştır. Karakterizasyon analizleri olarak XRD, TEM, FTIR yöntemleri kullanılmıştır. XRD sonuçlarına göre HA yanında ikincil fazlar ortaya çıkarılmıştır. Bu fazlar; β -TCP ve α –TCP olduğu çalışmalarında belirtilmiştir. 1200 °C’ de bir diğer dikkat çeken faz durumu ise La_2O_3 kakısının LaPO_4 fazı içerisinde dekompoze olmaya başladığının ortaya çıkarılmasıdır. La_2O_3 varlığının artışı porozite ve tane boyutunu negatif olarak etkilemiştir. Bu durum değerlendirildiğinde porozite ve yoğunluk arasındaki ters orantı önem kazanmaktadır. Yoğunluğun arttığı sonucuna varmamız ile birlikte basma dayanımı testleri de gösterdiği gibi yoğunluk artışı ile mekanik mukavemet artmıştır [38].

F. N. Oktar ve arkadaşları, doğal atık olan sığır kemiklerinin kalsinasyonundan elde edilen HA tozları ile ağırlıkça % 0,25 – 0,5 – 1 – 2 La_2O_3 ile takviyelendirerek kompozitler oluşturmuşlardır. Çalışmalarının temel amacı olarak, kalsine edilen HA - La_2O_3 kompozitlerinin özellikleri, HA' nın mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi şeklinde belirlenmiştir. Dışarıdan temin edilen sığır uyluk kemiklerinin yumuşak dokularından arındırılması için NaOH ile deproteinizasyon işlemine tabii tutulmuştur. Yıkamanın ardından 850 °C' de fırın içerisinde kalsine edilmiştir. Kalsinasyon sonrası kemik tozları ile belirlenen oranlarda La_2O_3 tozlarının ilavesiyle homojen olana kadar karıştırılmıştır. Bu çalışmada Britanya standartlarına uygun şekilde 1000 – 1300 °C sıcaklık aralığında 4 saat boyunca pelet numuneler sinterlenmiştir. Sinterleme sonrasında basma dayanımı testi, mikro sertlik, yoğunluk testleri yapılmıştır. Alınan sonuçlara göre, sinterleme sıcaklığı ve La_2O_3 oranının artışı ile endeksli bir şekilde mekanik özellikleri olan basma dayanımı ve mikro sertlik değerlerinin arttığı görülmüştür. En optimal sonuçlar 1300 °C sıcaklıkta sinterlenen numunelerden elde edilmiştir. Mikro yapının analiz sonuçları değerlendirildiği alınan mekanik sonuçları destekleyici veriler ortaya koyulmuştur [39].

F. N. Oktar ve arkadaşları, doğal atık olan sığır kemiklerinin kalsine edilmesi ile elde edilen HA tozları ile ağırlıkça % 5 – 10 SiO_2 ile takviyelendirerek kompozitler oluşturmuşlardır. Sığır HA (BHA)' nın sinterlenebilme kabiliyeti ve mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi bu çalışmanın temel amacı olmuştur. Satın alınan sığır uyluk kemikleri NaOH ile deproteinizasyon işlemine tabii tutulduktan sonra 850 °C' de kalsine edilmişlerdir. Kalsinasyon sonrası BHA tozları ile SiO_2 tozları karıştırılmıştır. Karıştırmanın ardından pelet numuneler oluşturulup 1000 – 1300 °C sıcaklık aralığında 4 saat süre ile sinterlenmişlerdir. Yapılan test sonuçları ile en optimal sinterleme sıcaklığının 1200 °C olduğu ortaya koyulmuştur. Sinterleme sıcaklığının artışı ile numunelerin sinterlenebilirlikleri artmıştır. 1300 °C sıcaklığında sinterlenen numunelerde camsı faz oluşumu gözlemlenmiştir. Sinterleme sıcaklığının artışına bağlı olarak; mekanik özelliklerinin, basma dayanımı ve mikro sertlik, ve yoğunluğun artışı gözlemlenmiştir [40].

S. R. Kim ve arkadaşları, HA' ya Si ve Mg takviyelerinin sinterleme kabiliyetlerine etkilerini incelemişlerdir. Si ve Mg takviyelerini HA ile kimyasal çöktürme yöntemi ile hazırlamışlardır. Ağırlıkça %2 ve altında Si takviyesi kullanılmıştır. Sinterleme sıcaklığı 1500 °C' ye kadar gerçekleştirilmiştir. 1100 °C ve üzeri sıcaklıklarda sinterleme sonucunda, mikro yapıda α - TCP, Kalsiyum Fosfat Silika ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$) fazı ortaya çıkarılmıştır. 1200 °C ve altındaki sıcaklıklarda sinterlenen numunelerin XRD sonuçlarında temel HA fazları ile karşılaşıp, SiO_2 ile ilişkili bir faz yapısı ile karşılaşılmamıştır. 1300 °C ' de sinterlenen numunelerin XRD sonuçlarında ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$) ve α - TCP fazları ortaya çıkmıştır. Yoğunluk analizleri sonucunda 1200 °C ve üstünde sinterlenen sıcaklıklarda α - TCP ve ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$) fazının varlığı, takviye edilen Si takviyesinin bu fazlar içerisinde dekompoze olması sebebiyle, yoğunluk düşmeye başlamıştır. 1100 °C' de ise sinterlenen numunelere yapılan kimyasal analizler sonucunda elde edilen Si miktarına oranla yoğunluk testi sonucu karşılaştırıldığında; ağırlıkça % 3,76 Si, sinterleme tam olarak bitmeden α - TCP ve ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$) fazlarının içerisinde dekompoze olduğu ortaya koyulmuştur. TEM analizlerine göre herhangi bir termal dekompozizasyonun yaşanmadığı sinterleme sıcaklığı 1200 °C olup tam yoğunluşmanın gerçekleştiği sıcaklıktır, bu sonuçlar ile en optimum sonuçlardan biri elde edilmiştir [41].

H. Jin ve arkadaşları, çalışmalarında sentetik HA ve β - TCP ile bifazik bir matris oluşturarak Çinko Oksit (ZnO) takviyesi ile sinterlenebilme kabiliyeti ve mekanik özellikleri üzerinde çalışmalar yapacakları kompozitler oluşturmuşlardır. Sentetik olarak satın alınan HA ve β - TCP tozları karıştırılmıştır. 2 saat boyunca etanol ile yapılan karışım kurtulmadan, ağırlıkça % 1 – 2 – 2.5 - 3 oranında ZnO parçacıkları ile takviyelendirilerek tekrar karıştırılmıştır. Homojenizasyon ardından numuneler kurutulmuş ve sonrasında peletlenmiştir. Sinterleme sıcaklık aralığı olarak 1000 – 1300 °C tercih edilmiştir. Sinterleme sonrası yapılan testler sonucunda; XRD sonuçlarına göre, HA ve β – TCP net bir şekilde tespit edilirken, zayıf alınan piklerin ZnO ile ilişkili olduğu ön görülmektedir. 1100 ve 1200 °C sıcaklıklarda sinterlenen numunelerde en yüksek kristallik elde edilirken 1300 °C sıcaklıkta bu kristal yapı yerini HA' nın TCP' ye dönüşümünü ortaya koymaktadır. ZnO oranının artışı ile mekanik özellikler, mikro sertlik ve kırılma tokluğu özelliklerinin yükseldiği ortaya koyulmuştur [42].

O. Gündüz ve arkadaşları, atık dana kemiklerinin çeşitli kuruluşlardan toplanması sonucunda elde ettikleri HA (BHA) ile ZnO tozlarını karıştırarak kompozitler geliştirmeyi hedeflemişlerdir. Sığır uyluk kemikleri NaOH ile yumuşak dokuların ve proteinleri ayrıştırılma işlemine tabii tutulduktan sonra 850 °C’ de kalsine edilmişlerdir. Ardından BHA tozları elde edilmiştir. Ağırlıkça % 2.5 – 5 – 10 oranlarında ZnO tozları ile BHA tozları homojenizasyon işlemi ile karıştırılmıştır. 350 MPa basınç ile numuneler peletlenmiştir. Hazırlanan peletler 1000 – 1100 – 1200 – 1300 °C sıcaklıklarda 4 saat süre ile sinterlenmişlerdir. Sinterleme sonrası mekanik özellikler için basma dayanımı ve mikro sertlik testleri ile birlikte numunelerin yoğunlukları hesaplanmıştır. Karakterizasyon için XRD ve SEM analizleri yapılmıştır. Bütün analizler sonucunda, ağırlıkça % 5 oranında ZnO ile takviyelendirilmiş BHA numuneleri, saf BHA ile karşılaştırıldığında; belirgin bir oranda mikro sertlik ve yoğunluk değerlerinin artışları gözlenirken, küçük bir miktar olsa da basma dayanımı azalmıştır. 1300 °C altındaki sıcaklıklarda sinterleme sonucu mikro yapıda olumlu gelişmeler gözlenirken, seramik malzemelerde çoğunlukla karşılaşıldığı gibi 1300 °C sıcaklıkta bozulmalar meydana gelmiştir [43].

N. Saha ve arkadaşları, kimyasal çöktürme yöntemiyle elde ettikleri HA tozlarına sentetik olarak satın alınmış Çinko Nitrat Hekzahidrat [$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$] ilavesi ile kompozitler oluşturup, mikroyapı, mekanik özellikler ve anti-mikrobiyal özellikler üzerinde çalışmalar yapmışlardır. ZnO hazırlamak için, satın alınan [$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$], distile su ile çözülerek 0.5M solüsyon hazırlanmıştır. Seyreltme için 0.1M NH_3 , distile su içerisinde hazırlanıp 0.5M olarak hazırlanan solüsyon içerisine eklenmiştir. Bu sayede karışım içerisinde gerçekleşecek reaksiyon sonrası Çinko Hidroksit ($\text{Zn}(\text{OH})_2$) oluşturulmuştur. Oluşan jel, distile su ile yıkanmıştır. Hazırlanan jel otoklav içerisine alınarak, 100 °C sıcaklıkta 3 saat boyunca hidrotermal sentez için bırakılmıştır. Elde edilen tozlar distile su ile yıkanmış ve santrifüj edilerek istenmeyen parçacıklardan arındırılmıştır. Ardından toplanan tozlar dondurularak kurutularak, aglomerasyonu engelleyerek, ZnO tozları elde edilmiştir. HA -ZnO kompozitlerini oluşturmak için, ağırlıkça % 1.5 – 5 – 7.5 – 10 – 20 – 30 oranlarında üretilen ZnO tozlarından eklenmiştir. Ardından homojen bir şekilde hazırlanan HA -ZnO karışımı 45 MPa basınç altında peletlenmiştir. Peletlenen numuneler, 1250 °C sıcaklıkta 3 saat süre boyunca sinterlenmiştir. Sinterleme sonrasında numunelere mekanik testler, karakterizasyon analizleri ve antibakteriyel özellik testleri yapılmıştır.

Yapılan testler ve analizlerin sonucunda; ZnO' in varlığı, saf HA ile karşılaştırıldığında, mikro sertlik ve kırılma tokluğunun iyileştirildiğini ortaya koyarken; en iyi yoğunluğun ve sertliğin ağırlıkça % 5 ZnO takviyesine sahip HA kompozit numunelerinde olduğu ortaya koyulmuştur. Anti-bakteriyel testlerin sonuçları değerlendirildiğinde, ZnO oranının artışı ile bakteri kolonisinin üreme oranının azaldığı net bir şekilde ortaya çıkarılmıştır. Genel olarak odaklanılan bütün parametrelerde ortak iyileştirmenin olduğu en optimal özelliklere sahip numuneler ağırlıkça % 7.5 – 10 oranlarında ZnO içermektedirler [44].

3. Üretim Çalışmaları

3.1 Numunelerin Hazırlık Aşamaları ve Sinterleme Prosesi

Numunelerin üretimlerinde, Across Organics firmasının üretmiş olduğu (CAS Number: 1306-06-5, Ticari Saf) markasına ait partikül boyutları 8-12 mikron, d50 HA ve Sigma Aldrich firmasının ürettiği MgO (CAS Number: 1309-48-4, %99,5 saf), ve La₂O₃ (CAS Number: 1312-81-8, ≥%99,9 saf), SiO₂ (CAS Number: 60676-86-0) ve ZnO (CAS Number: 1314-13-2) tozları kullanıldı. Deneysel çalışmalarda kullanılacak tozlardan 3 farklı kompozit grubu oluşturulmuştur. Bunlar;

- HA – MgO – La₂O₃
- HA – MgO – SiO₂
- HA – MgO – ZnO

Takviye malzemesi olarak kullanılan La₂O₃, SiO₂ ve ZnO tozları ağırlıkça % 0.25, % 0.5, % 1 oranlarında; MgO ise ağırlıkça %1 oranında kullanılmıştır. Belirtilen bu oranlar literatür araştırması sonucunda belirlenmiş olup ve yukarıda belirtilen tüm bu kompozitler ile saf HA tozu 1100 °C, 1200 °C ve 1300 °C sıcaklıklarda 4 saat boyunca sinterlendi. Belirtilen kompozitler, Restch marka PM 100 model gezegen tipi olarak adlandırılan değirmen içerisinde (Şekil 3.1); kaplama malzemesi zirkonya olan, 10 cm çap ve 10 cm yükseklik ölçüleri olan bir paslanmaz çelik kap kullanılmıştır. Kap içerisinde, 300 mL etil alkol zirkonya bilyalar atılmıştır. 180 RPM (devir/dk) hızda 2 saat boyunca karıştırılarak homojenize edilmiştir.



Şekil 3.1. Restch Marka PM 100 Model Değirmen



Şekil 3.2. British 7253 Standartlarına Göre Pelletlenmiş Numuneler

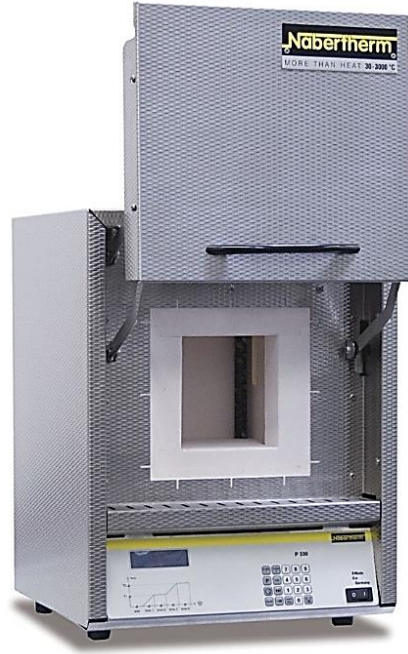
Homojenize edilmiş toz karışımları, Carbolite marka, programlanabilir kontrol ünitesine bulunan bir etüv içerisinde 105 °C sıcaklıkta (Şekil 3.2) 24 saat boyunca kurutulmuşlardır. Kurutma adımından sonra hazırlanan karışımlardan, 1.810 gr' lık homojen tozlar tartıldıktan sonra 350 MPa' lık basınç uygulanarak; British 7253 standartları [38] ile uyumlu şekilde, 11 mm çapında ve 11 mm boyunda numuneler preslenme sonucunda peletler üretilmiştir.



Şekil 3.3. Kurutma Adımında Kullanılan Carbolite Marka Etüv

Peletleme işleminden önce kullanılan kalıp duvarlarına ağırlıkça % 2 oranında çinko stearat ($\text{Zn}(\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}_2)_2$ ve etil alkolden oluşan karışımı sürülmüştür. Bu sayede, tozlar birbirleri üzerinde daha rahat bir şekilde kayarak homojen basınç oluşturulması ile birlikte; kullanılan kalıbın kullanım ömrüne olumlu etkileri olacaktır [45]. Sinterleme tekniği, bulk HA üretiminin en geleneksel ve temel yöntemidir. Geleneksel sinterlemenin yanı sıra birçok sinterleme yöntemi mevcuttur. Ancak, diğer yöntemlere ziyade, geleneksel sinterleme, programlanabilir sinter fırınlarında pratik ve güvenli çalışmaya elverişlidir; bu sayede proses ve numune korunmaktadır. HA' nın geleneksel sinterlenmesinde karşılaşılan önemli bir handikap, HA' nın sahip olduğu düşük termal iletim ve büzülme davranışı nedeniyle termal ve artık gerilme alanlarının oluşma durumudur. Yaşanabilecek bu handikaplar, makro ölçekte olmak ile birlikte mikro çatlaklar ortaya çıkarabilmektedir. Bu handikap ortadan tamamen kaldırılamasa dahi, minimize etmek için programlanabilir sinter fırınlarında, ulaşılmak istenilen sıcaklık için sıcaklık rampası $+5\text{ }^\circ\text{C} / \text{dk}$ ' nın üzerinde olmamalıdır [46].

Sinterleme adımına başlamadan önce hazırlanan pelet numuneler 24 saat boyunca 105 °C sıcaklığa sabitlenmiş bir etüvde kurutulmuştur. Sinterleme adımı bahsedilen handikaplar ile karşılaşılmaması için sinterleme, atmosferik ortamda +5 °C ve -5 °C' lik ısıtma ve soğutma rejimlerinde gerçekleştirilmiş ve 1100 °C - 1300 °C' lik sıcaklıklar arasında her adımda 100 °C arttırılacak şekilde, Şekil 3.4' te görseli bulunan Nabertherm marka LHT 02/17 model sinter fırınında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.4. Sinter Fırını Nabertherm LHT 02/17

Sinterleme hedef sıcaklığına ulaşmadan önce pelet oluşturmak için kalıp yağlamada kullanmış olunan çinko stearat ve etil alkol' ün herhangi bir şekilde numunede tepkimeye girmesi ya da kontaminasyona sebep olmaması adına +2°C' lik ısıtma rejiminde 300°C' lik sıcaklığa ulaşılmış olup, bu sıcaklıkta 1 süre ile beklenmiştir. Bu adımı programlanabilir sinter fırınımızda sinter rejimi adımı olarak tayin ederek, sinterleme rejimine devam edilmiştir. Sinterleme adımlarında her kompozit grubuna ait 10 adet numune basma mukavemeti, 2 adet sertlik, 2 adet kırılma tokluğu, 5 adet yoğunluk, % porozite verilerinin belirlenmesi için British 7253 standartlarına uygun olarak toplam 20 numune üretilmiştir.

3.2 Mikroyapısal Analizler

Üretim adımından sonra, basma mukavemeti testinde kullanılan numuneler seramik havanda ezilerek toz haline getirilmiştir ve bu numuneler Philips marka X’Pert model XRD cihazında (Şekil 3.4) 10-80° lik 2θ aralığında 0.02° lik ilerleme hızı ile analiz yürütülmüştür. XRD analizi sonucunda oluşan fazların % oranları, Rietveld analizi ile belirlenmiştir.



Şekil 3.5. Philips X’Pert Marka XRD Analiz Cihazı

Sinterleme sıcaklıklarına ve takviye malzemelerinin fazlardaki değişimlerin ve mikroyapısal görüntüleri elde etmek için Şekil 3.5’ te görülen FEI Sirion XL30 marka SEM cihazı kullanılmıştır.



Şekil 3.6. FEI Sirion Marka XL30 Model SEM Cihazı

3.3 Fiziksel ve Mekanik Özelliklerin Belirlenmesi

Sinterleme sonrası her kompozit grubuna ait numunelere; % porozite, yoğunluk, % boyca kısalma, sertlik ve basma dayanımı testleri yapılmıştır. Sinterleme sonrasında Arşimet metodu ile numunelerin görünür yoğunluk ve % porozite oranları hesaplanmıştır. Hem ham yoğunluk hem de sinterlenmiş yoğunluk değerleri, monolitik HA ve hazırlanan tüm kompozitlerin sinterlenmiş yoğunlukları, hesaplanan teorik yoğunluklarına bölünmesi ile kısmi yoğunluk değerleri hesaplanmıştır. % Boyca kısalma hesaplaması, kumpas ile bütün numunelerin sinterleme öncesi ve sonrasında boyu ölçülerek hesaplama kullanılmıştır.

Sertlik ölçümleri için ise, sertlik testi öncesi her kompozit grubuna yönelik ölçüm öncesi her numune sırasıyla maksimum 2500 meshlik zımparalar kullanılarak zımparalanmıştır. Numuneler elmas pasta yardımıyla parlatılmıştır. Bu işlemler Şekil 3.6' daki Mecapol P230 marka cihazda yapılmıştır. Mikrosertlik ölçümleri Şekil 3.7' deki Future Tech FM 300 marka cihaz ile yapılmıştır.



Şekil 3.7. Mecapol P230 Marka Zımpara ve Parlatma Cihazı

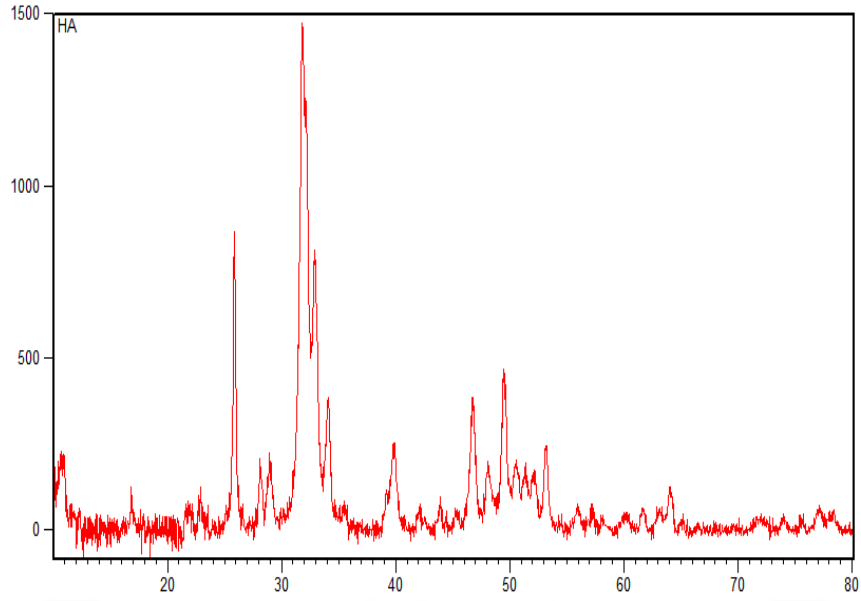


Şekil 3.8. Future Tech FM 300 Marka Mikrosertlik ve Kırılma Tokluğu Ölçüm Cihazı

4. Sonuçlar

Matris materyali olarak kullanmış olduğumuz ticari saflıktaki HA' nın sahip olduğu Ca / P oranı ilgili hesaplamalar ile 2.156 olarak bulunmuştur. Ayrıca, molar oranları hesaplandığında 1.67 olarak bulunmuştur. Bu oran; stoikometrik HA ile uyumludur [47].

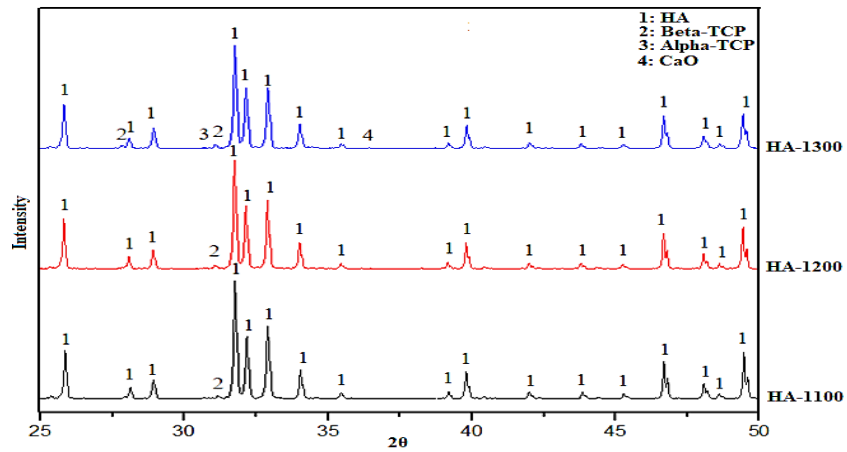
Şekil 4.1' de görüldüğü gibi XRD analizi sonucunda sinterlenmemiş olan HA' da herhangi bir TCP fazı ve diğer ikincil fazlarla karşılaşılmamıştır. En yüksek HA piki 31.792° lik 2θ değerinde tespit edilmiştir.



Şekil 4.1 HA' nın XRD analizi

4.1 Sinterlenmiş Numunelerin Mikroyapısal Özellikleri

Şekil 4.2' de saf HA' nın sinterleme sonrası XRD analiz sonuçları gösterilmektedir.



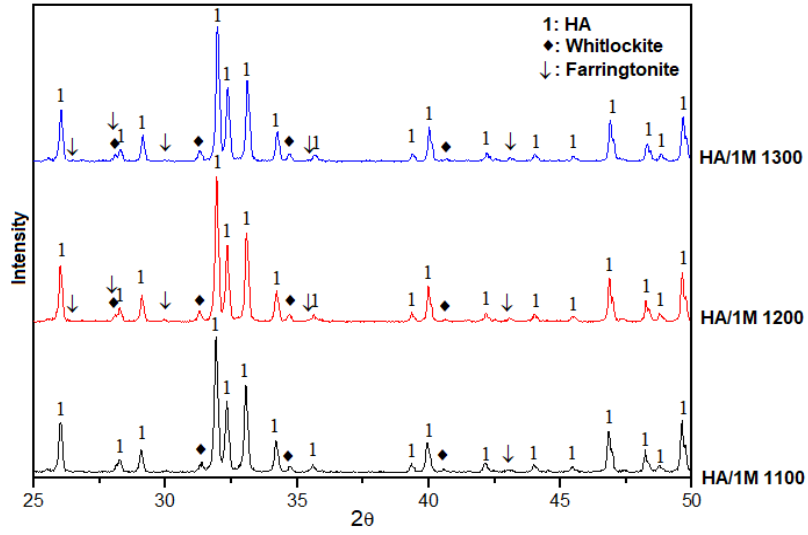
Şekil 4.2 Saf HA' nın Sinterleme Sonrası XRD Sonuçları

XRD analizi sonucunda 1100 °C' den itibaren bozunmaya başladığı ve 2θ değerlerinde, β-TCP fazını ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında bu sıcaklıkta HA' ya ek olarak β-TCP' nin oluşumu Elena I. Dorozhkin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada [48] belirtilmiştir.

1300 °C sıcaklıkta sinterleme sonucunda ise, 1200 °C' de ortaya çıkan HA ve β-TCP fazlarından farklı olarak, 2θ değerinde, α-TCP ve CaO fazları belirlenmiştir.

HA' ya eklenen takviyeler de, HA' nın yapısal stabilitesini etkileyebilmektedir. Aynı zamanda HA' nın bozunmasını hızlandırmaktadır. Bu sebep ile de; HA esaslı biyoseramiklerin yoğunlaşma kabiliyetini azaltabilmektedir.

XRD analizlerinin sonuçları değerlendirildiğinde; 1200 °C' den itibaren HA, bozunmaya başlamıştır. Ancak bu çalışmanın mekanik testler bölümünde bahsedilen sonuçlara bakıldığında, dekompozisyonun meydana gelmiş olduğu saf HA' nın basma mukavemetinin 1100 °C' den itibaren azalmaya başladığı tespit edilmiştir. Geçmiş çalışmalarda yapılmış olan HA-1MgO ikili bileşimlerine ait XRD analizleri Şekil 4.3' te belirtildiği gibidir. Daha önce HA'nın ikili kompozisyonları üzerinde MgO' nun farklı mol %' si veya ağırlıkça %' si ile yapılan birçok çalışma, sinterleme takviye malzemesi olarak ağırlıkça % 1 MgO eklenmesinin HA'nın mekanik özelliklerini artırdığı, aynı zamanda hücre etkinliğinin artışı da ortaya çıkmıştır [49]. Daha önce, HA ile üçlü kompozitlerin termal stabilitesinin ağırlıkça % 1 MgO eklenmesiyle de arttığı gösterilmişti [50]. Ancak, HA üçlü bileşimlerinde ağırlıkça % 1 üzerinde MgO eklenmesinin pozitif etkisini kaybettiğini ve HA ayrıştırma oranında beta ve/veya trikalsiyum fosfat (β ve/veya α-TCP) fazlarına yükselmeye neden olduğunu tespit edilmiştir [51].

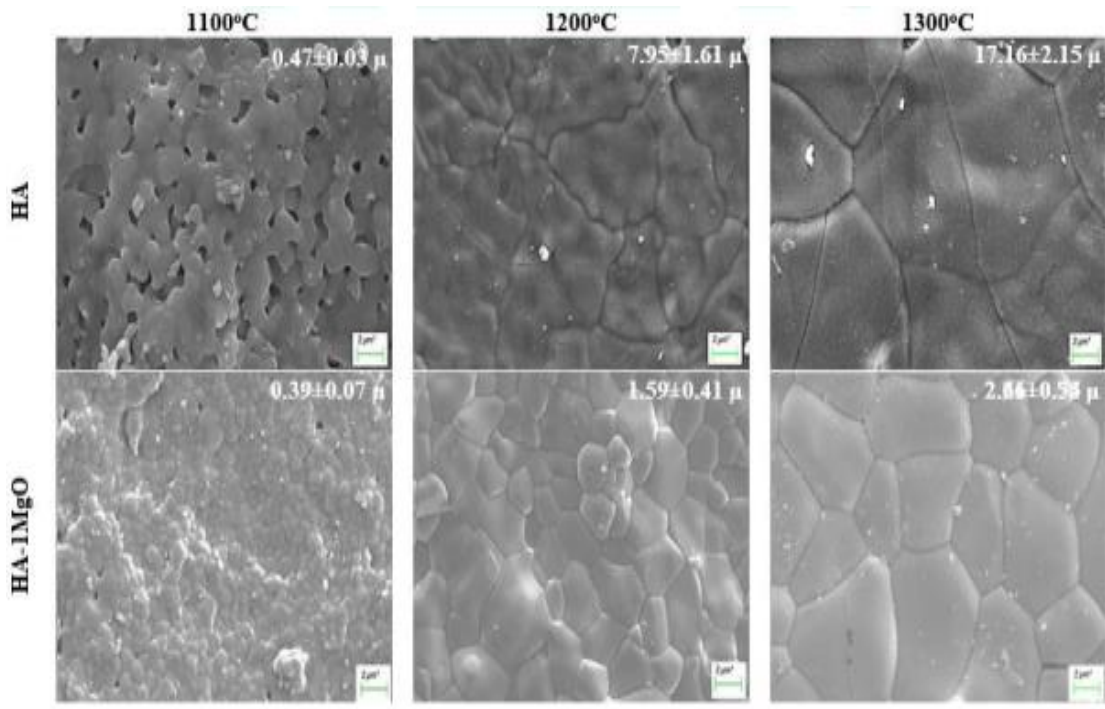


Şekil 4.3 HA-1MgO İkili Kompozitlerine Ait XRD Görüntüsü

HA, ağırlıkça % 1 MgO takviyesi ile, whitlockite ve farringtonite fazları ortaya çıkmıştır. 27.80°, 31.10°, 34.46° ve 41.78°'nin 2θ'deki pik değerleri whitlockite (JCPDS#98-000-0800) ve 25.86°, 29.84°, 37.24° ve 42.51°'lük 2θ'de farringtonite (JCPDS#98-001-7130) atfedilir. Whitlockite, Mg iyonlarının β-TCP'ye yayılması nedeniyle oluşur [52]. Kimyasal bileşimi $(Ca_{2.71}Mg_{0.29}(PO_4)_2)$, altıgen R_3C tipi kristal kafes yapısına sahiptir ve β-TCP fazının stabilizasyonu sağlar. Bu nedenle HA'nın densifikasyonu, biyouyumluluğu ve mekanik özelliklere etkisi olur. Ayrıca, vücuttaki çözünürlüğü β-TCP'den daha düşüktür [53].

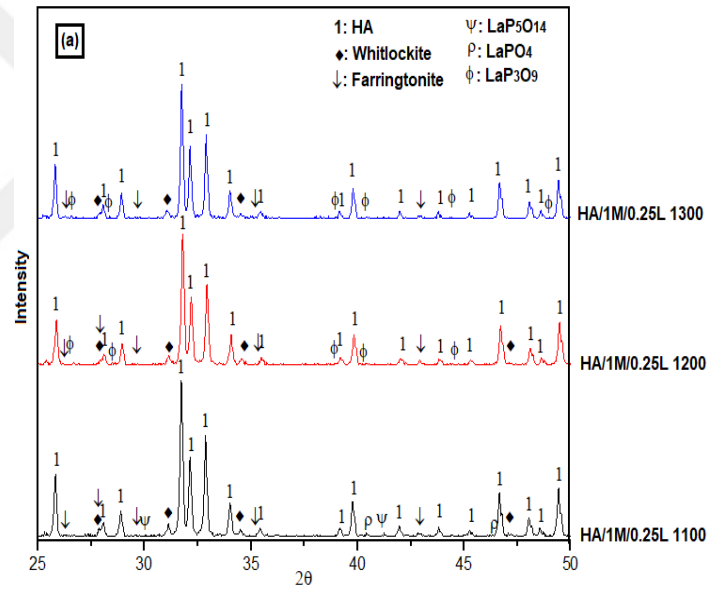
İnsan kemiğinin inorganik kısmının 1 / 3' i, whitlockite tarafından oluşturulur. Whitlockite yapısı, insan kemiği biyolojisinde, osteojenik olarak farklılaşmayı geliştirir ve osteojenik proteinlerin uzaklaşmasına olanak tanıyan negatif yüklü bir yüzey sunar [54]. Bu özellikler nedeniyle HA ve whitlockite fazlarının varlığı, biyouyumluluk ve medikal uygulamalar için istenen artı bir özelliktir.

Ancak, HA-MgO kompozisyonları üzerindeki önceki çalışmalarda HA, β -TCP, α -TCP ve CaO aşamalarına ayrılmaktadır. Bunun nedeni, ilgili çalışmalarda yer alan MgO içeriğinin ağırlıça % 1'in üzerinde olmasıdır. Farringtonite monoklinik kristal kafes yapısına sahiptir [55].

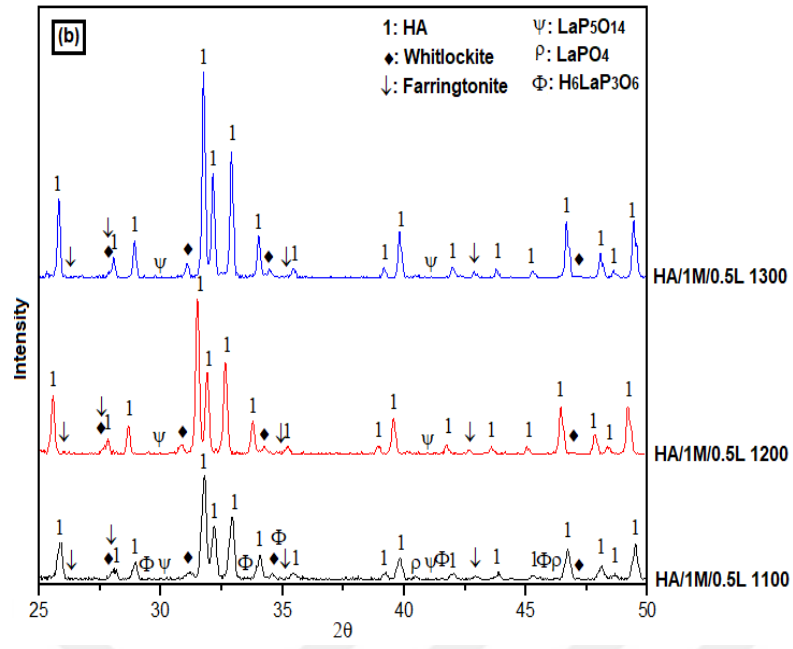


Şekil 4.4 Saf HA ve HA-1MgO Kompozitlerine Ait SEM Görüntüleri

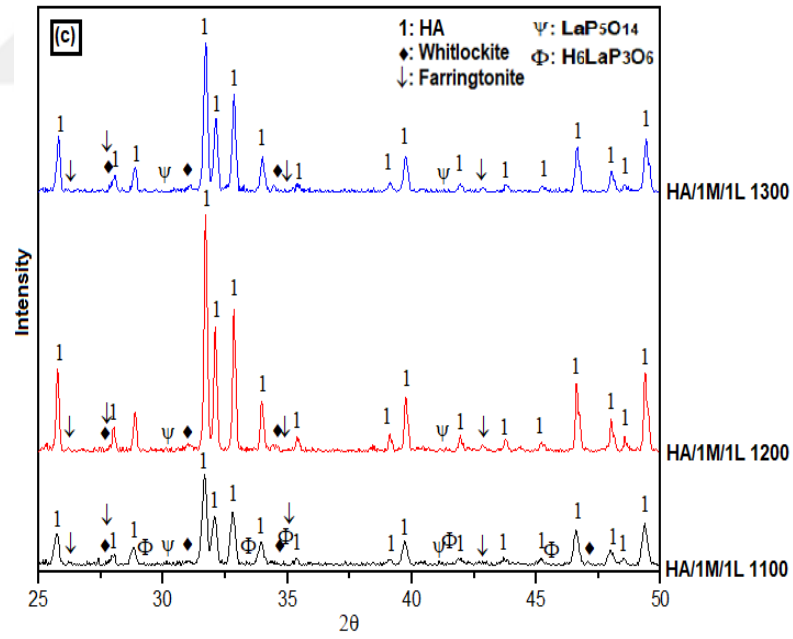
Şekil 4.4’ te gösterildiği gibi; yükselen sinterleme sıcaklık değerlerinin etkisiyle, saf HA’ nın ortalama tane boyutu artmış, fakat 1200 ve 1300 °C sıcaklıklarda bu malzeme için mikro çatlakların meydana geldiği tespit edilmiştir. Mikro çatlak oluşumunun sebebi, yüksek sıcaklıklardan soğutulmaya başlandığında, oda sıcaklığına gelene kadar; diğer HA matrisli malzemelerde görüldüğü gibi ısı gerilmelerin varlığıdır [56]. Termal gerilmelerin oluşması ise, matris materyali olan HA ile katkı maddesi olarak kullanılan tozlarla, reaksiyonların sonucunda ortaya çıkan farklı genleşme katsayılarıdır. Yapı içerisinde bu farklı katsayılar, mekanik anlamda gerilmeler oluşturur [57]. MgO ilavesinin HA üzerindeki en büyük etkisinin; saf HA’ da ortaya çıkan tane büyümelerinin engellenmesi ve MgO’ nun sinterleme ajanı olarak çalışarak, optimum tane büyümesini ve mikro çatlakların minimum olduğu 1100 °C’ de görülmektedir. Çalışmamız çerçevesinde oluşturulan 3’ lü kompozitler için kullanılan La_2O_3 , ZnO ve SiO_2 ağırlıkça % 0.25, 0.50 ve 1 oranlarında kullanılarak sinterlenmiştir. Bu kompozitlere ait XRD ve SEM analiz sonuçları ve değerlendirmeleri aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 4.5. HA – 1MgO – 0,25 La_2O_3 Üçlü Kompozitinin Ait XRD Analiz



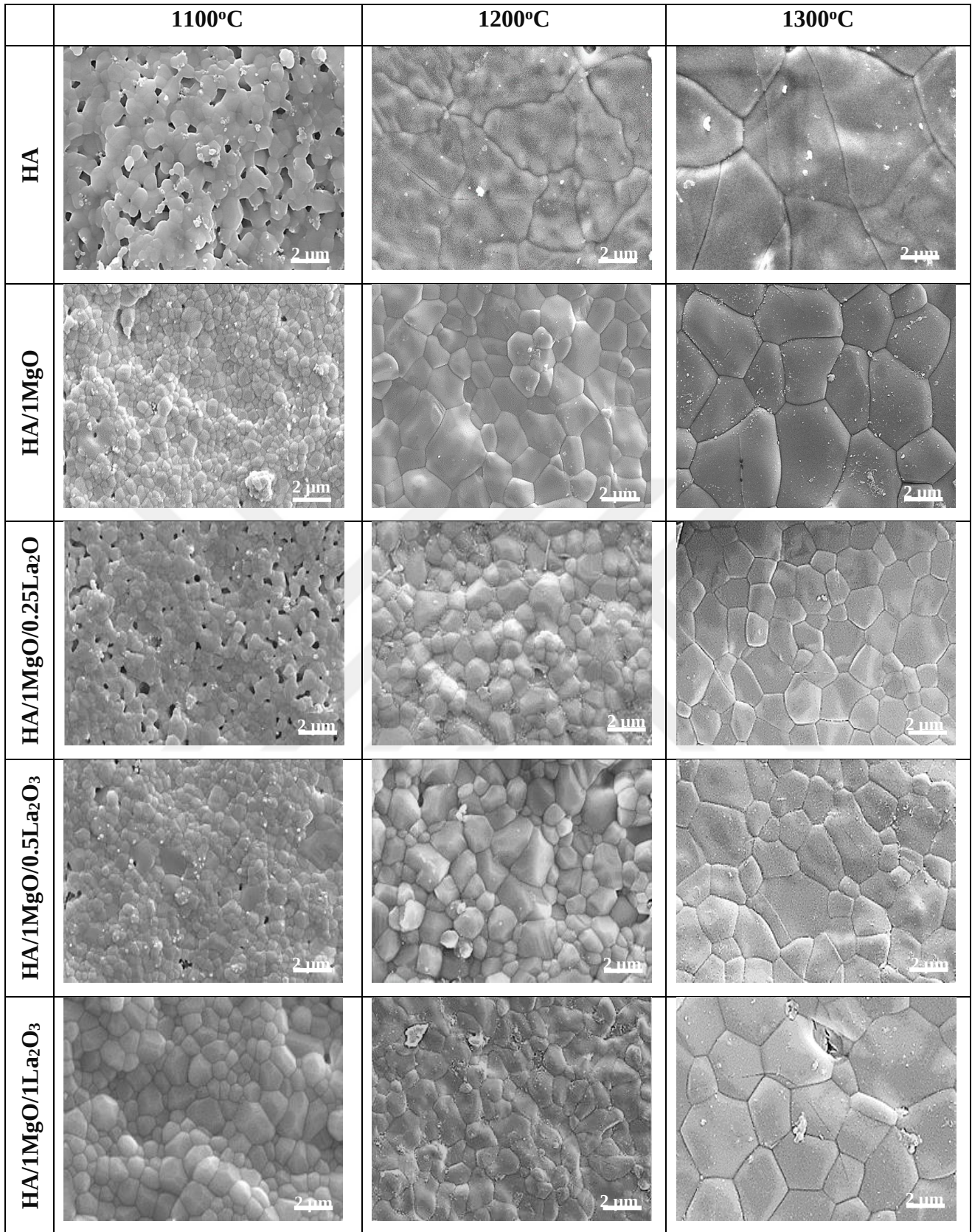
Şekil 4.6. HA – 1MgO – 0,5 La₂O₃ Üçlü Kompozitinin Ait XRD Analiz



Şekil 4.7. HA – 1MgO – 1 La₂O₃ Üçlü Kompozitinin Ait XRD Analiz

Şekil 4. 5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7' de gösterilen HA – 1MgO ikili kompozitine ağırlıkça % 0.25, 0.50 ve 1 oranlarında La_2O_3 ilavesini ile yeni oluşturulan üçlü kompozitlerin 1100, 1200 ve 1300 °C sıcaklıklarda sinterlenmesi sonrası elde edilen XRD sonuçları gösterilmektedir. HA, whitlockite, farringtonite ve bazı La-P tabanlı fazların varlığı tespit edilebilmektedir. Bu fazlar, $\text{H}_6\text{LaP}_3\text{O}_6$ (JCPDS #98-005-3428), LaPO_4 (JCPDS #98-007-8649), LaP_3O_9 (JCPDS #98-004-3800) ve $\text{LaP}_5\text{O}_{14}$ (JCPDS #98-005-6216)' tür. La_2O_3 ' ün HA ile tam olarak reaksiyona girdiğini, ancak MgO ile La_2O_3 arasında başka bir aşama oluşmamış olduğunu görüyoruz. Bunun nedeni, Mg^{2+} (0,72Å [58]) ve La^{3+} (1,16Å [59]) iyonik yarıçapının ve ayrıca Mg-O (1,819Å [60]) ve La-O (2,45Å [61]) arasındaki mesafenin benzersizliğinden kaynaklanmaktadır.

$\text{La}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ ikili faz diyagramında LaPO_4 (ortofosfat), $\text{La}_2\text{P}_4\text{O}_{13}$ (tetrafosfat), LaP_3O_9 (metafosfat/polifosfat) ve $\text{LaP}_5\text{O}_{14}$ (ultra fosfat) olarak adlandırılan dört farklı lantan fosfat fazı vardır [37]. Çalışmamızda, 1300 °C' nin altında bir sıcaklıkta herhangi $\text{La}_2\text{P}_4\text{O}_{13}$ fazı herhangi bir HA - 1Mg – x La_2O_3 numunesinde tespit edilmemiştir. LaP_3O_9 , taban merkezli dik eksenli yapıya sahiptir [62]. LaP_3O_9 ' un varlığı camsı seramiklerin elektrik iletkenliğini artırır ve zarar görmüş dokuların iyileşmesini hızlandırır [63]. Kalsiyum fosfat seramiklerinin işlenebilirliğini artırır. La_2O_3 , Kimyasal stabilitesi, toksisite değerleri düşük ve biyouyumluluk nedeniyle biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir bir malzemedir.



Şekil 4.8 Saf HA, HA-1MgO, ve Ağırlıkça % 0.25, 0.5, 1 ilaveli HA-1MgO-La₂O₃ Kompozitlerine Ait SEM Görüntüleri

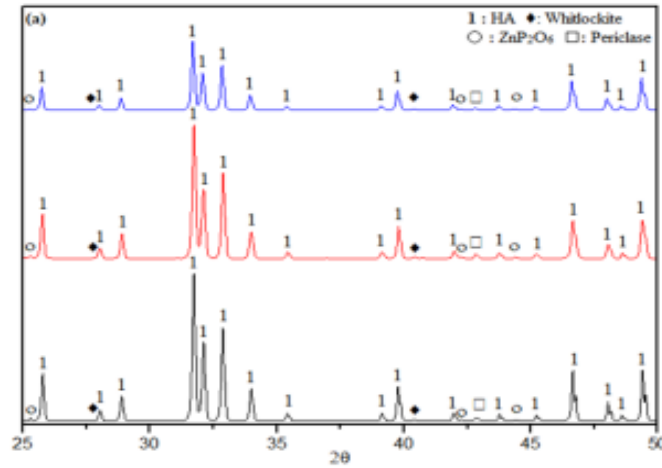
Şekil 4.8' de, HA' nın karşılık gelen ortalama tane boyutlarına sahip ve takviyesiz SEM görüntüleri gösterilmektedir. 1200 °C' nin altında yapılan sinterleme, gözenekli yapılara neden olmasıyla birlikte; yüzeyde 1200 °C' nin üzerinde mikro çatlaklar gözlemlenmiştir. Saf HA' nın ortalama tane boyutu, sırasıyla 1200 ve 1300 °C' de sinterleme sonrasında 7.95 ve 17.16 µm olarak ölçülmüştür. Sırasıyla 1200 ve 1300 °C' de sinterleme sonrasında saf HA' ya kıyasla ağırlıkça %1 MgO eklenerek, %82 ve %84' lik tane büyüklüğünde bir azalma elde edilmiştir. Bu, %0.25 La₂O₃ eklenerek %92 ve %94' e yükselmiştir.

HA seramiklerinin yüzeyindeki mikro çatlaklar üç temel sebeple ilgilidir.

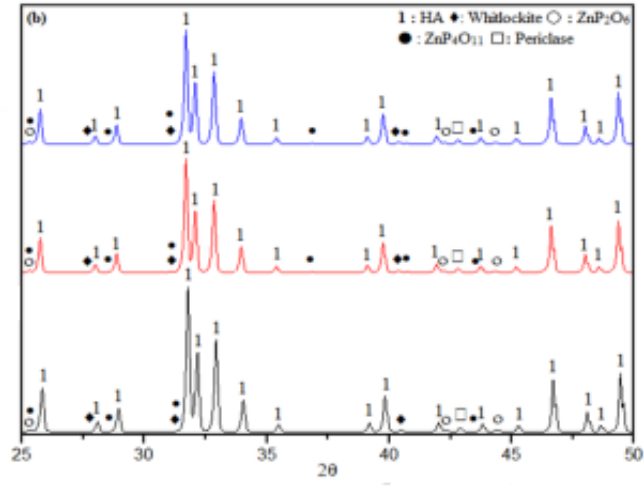
- 1) HA ile takip eden fazlarının termal genleşme katsayısının benzersizliğidir [64].
- 2) Kristal kafes yapısının ve/veya HA ile takip eden fazlarının parametrelerinin benzersizliğidir [65].
- 3) Kritik tane boyutu aşıldığında mikro çatlakların meydana gelmesidir [66].

Sinterleme 1300 °C' de gerçekleştirilirken MgO ilave edilmiş HA ve MgO - La₂O₃ numunelerindeki mikro çatlaklar da gözlemlenmiştir. Ancak, bu numunelerdeki mikro çatlakların yoğunluğu ve boyutu saf HA' dan daha düşüktür. Bunun iki ana nedeni vardır:

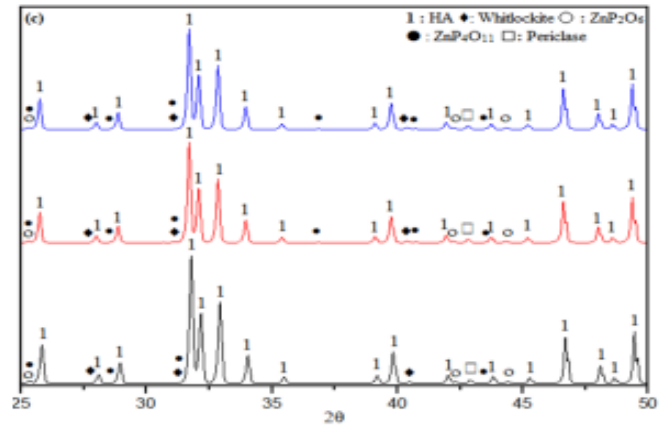
- 1) MgO ve La₂O₃ takviye malzemeleri, aşırı tane büyümesini önler.
- 2) HA - 1MgO ve HA - 1MgO - xL numunelerinde tespit edilen Whitlockite, farringtonite, LaP₅O₁₄ ve LaP₃O₉ fazları, HA' da meydana gelen kafes gerilme üzerindeki etkiyi azaltır.
- 3)



Şekil 4.9. HA – 1MgO – 0.25 ZnO Üçlü Kompozitinin Ait XRD Analiz



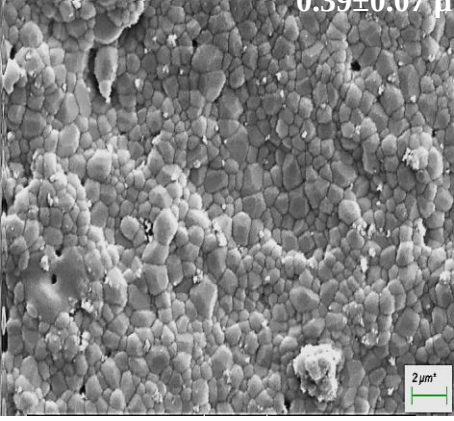
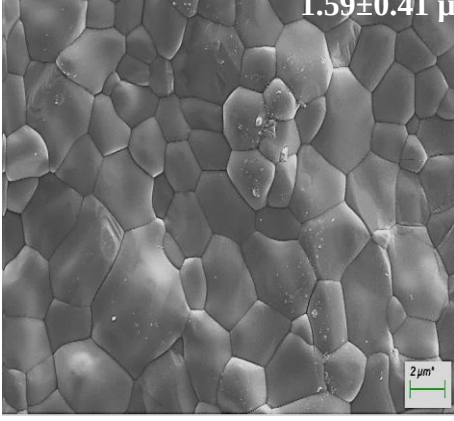
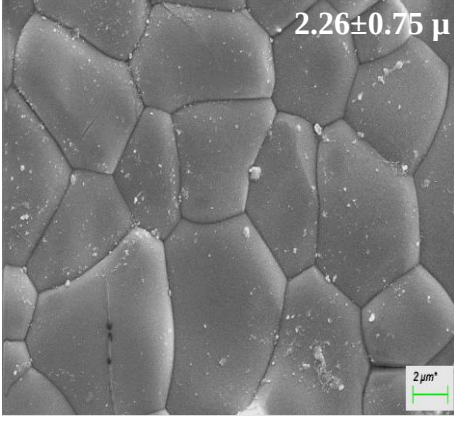
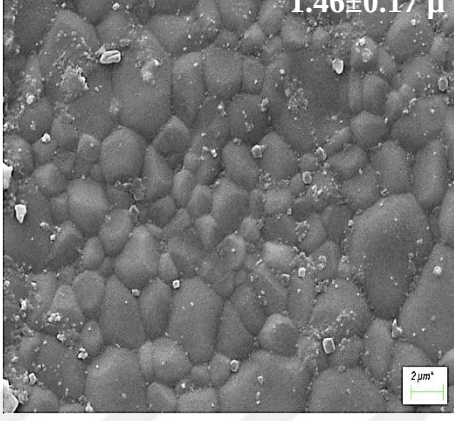
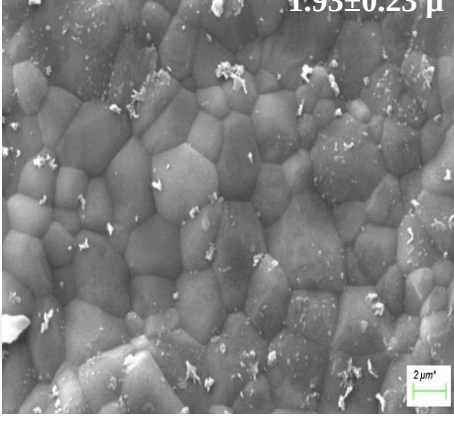
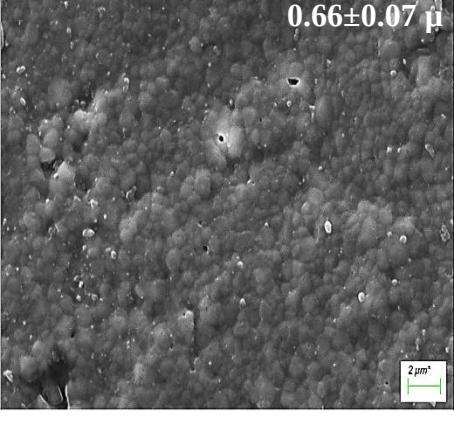
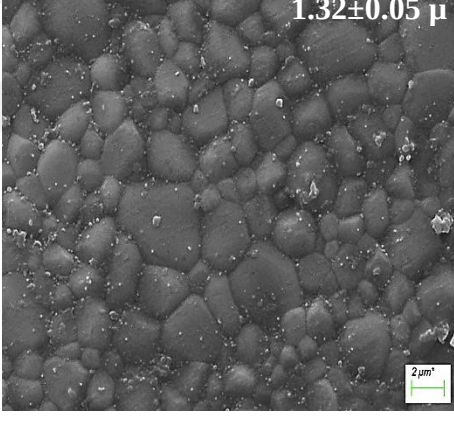
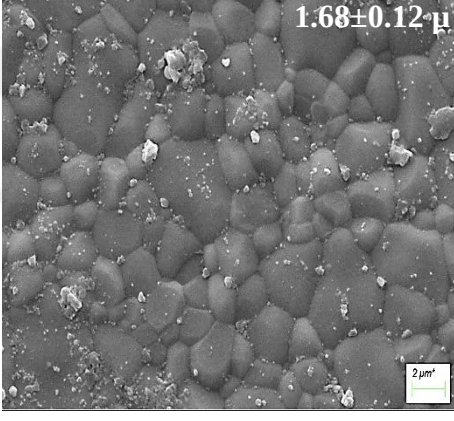
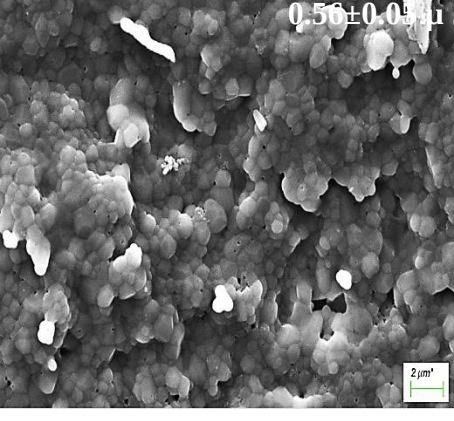
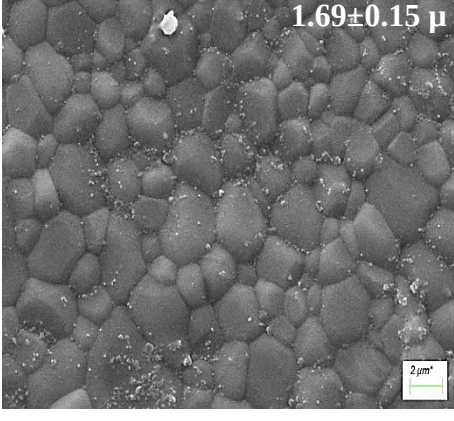
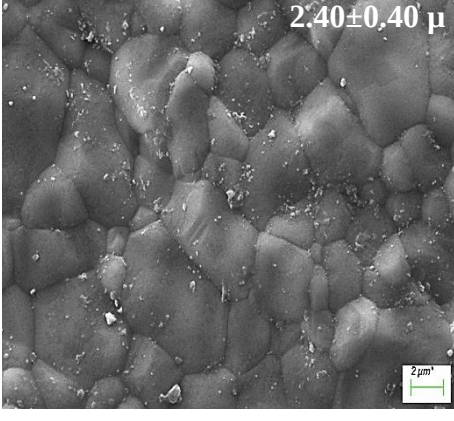
Şekil 4.10.HA – 1MgO – 0.5ZnO Üçlü Kompozitinin Ait XRD Analiz



Şekil 4.11.HA – 1MgO – 1ZnO Üçlü Kompozitinin Ait XRD Analiz

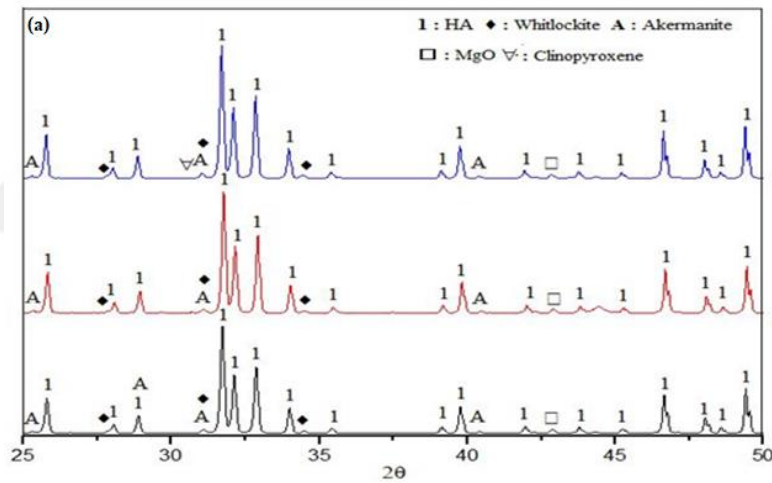
Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’ de görüldüğü üzere, ZnO takviyeli HA -%1MgO üçlü kompozitlerine ait XRD analizlerinden bahsedilmiştir. ZnO ilaveli numunelerin, HA fazına ek olarak, Whitlockite, ZnP_2O_6 , $\text{ZnP}_4\text{O}_{11}$ ve Periclase fazlarından oluştuğu tespit edilmiştir. Fakat, HA-%1MgO ikili kompozitinde tespit edilmiş olan β - ve/veya α -TCP ile birlikte CaO fazlarına rastlanamamıştır. Zn-P-O elementlerini bulunduran, ZnP_2O_6 ve $\text{ZnP}_4\text{O}_{11}$ fazları, sert ve yumuşak doku mühendisliği alanı için geliştirilen ürün, malzeme vb. ve kontrollü ilaç salınımı özelliklerine sahip biyocam malzemelerin üretiminde birer ara bileşen ve biyoaktif özelliklere sahip faz olarak kullanılmaktadırlar [67].



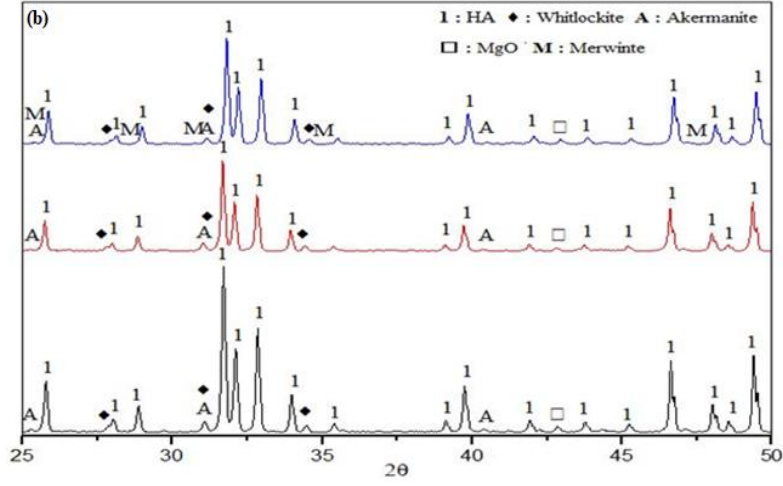
	1100°C	1200°C	1300°C
HA-1MgO			
HA-1MgO-0.25ZnO			
HA-1MgO-0.5ZnO			
HA-1MgO-1ZnO			

Şekil 4.12 HA-1MgO, ve Ağırlıkça % 0.25, 0.5, 1 ilaveli HA-1MgO-ZnO Kompozitlerine Ait SEM Görüntüleri

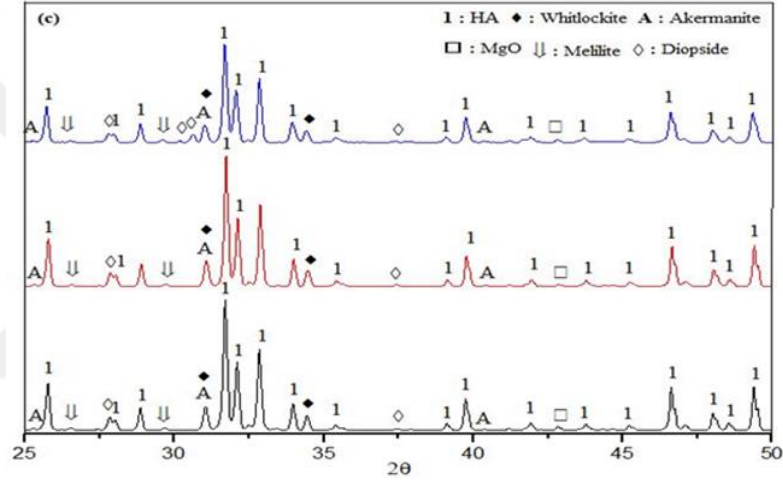
Şekil 4.12’ de verilmiş olan SEM görüntülerine bakıldığı zaman, aynı saf HA ve HA – 1MgO kompozitinde olduğu gibi ZnO takviye edilmiş numunelerin, ortalama tane boyutu değerleri ile sıcaklık artışı arasında doğru orantı vardır. Fakat, 1100 ve 1200 °C sıcaklıklarda sinterleme esnasında, ağırlıkça % 0.5 oranında ZnO eklenmiş olan numunelerde, ortalama tane boyutları diğer numuneler ile kıyaslandığında daha düşük olurken; 1300 °C’ de ağırlıkça % 0.5 oranında ZnO eklenmiş olan numunede, diğer numuneler ile kıyaslandığında ortalama tane boyutu değerleri ölçülmüştür. Ağırlıkça % 0.5 ve % 1.0 oranında ZnO eklenmiş olan numunelerin 1300 °C’ de sinterlenmesi sonucunda mikro çatlakların varlığına sebep olmuştur. Bu durumun sebebi olarak, ayarlanan sıcaklığa çıkarılan ve sinterleme süresi tamamlandıktan sonra toda sıcaklığına soğutulan bu numunelerde bulunan Zn-P-O içeren bileşikler ve Periclase fazlarının bulunması ile birlikte; fazların 1300 °C sıcaklıkta sahip oldukları termal genleşme katsayılarının farklılıklar göstermesidir. Bu termal özelliklerin yanında, kristal kafes yapıları ele alındığında, HA kristal kafes sisteminde değişikliklere yani büyüme veya küçülme etkisinin bir neden olabilmesi sonuçlarına varılmıştır.



Şekil 4.13. HA – 1MgO – 0.25 SiO₂ Üçlü Kompozitinin XRD Analizi

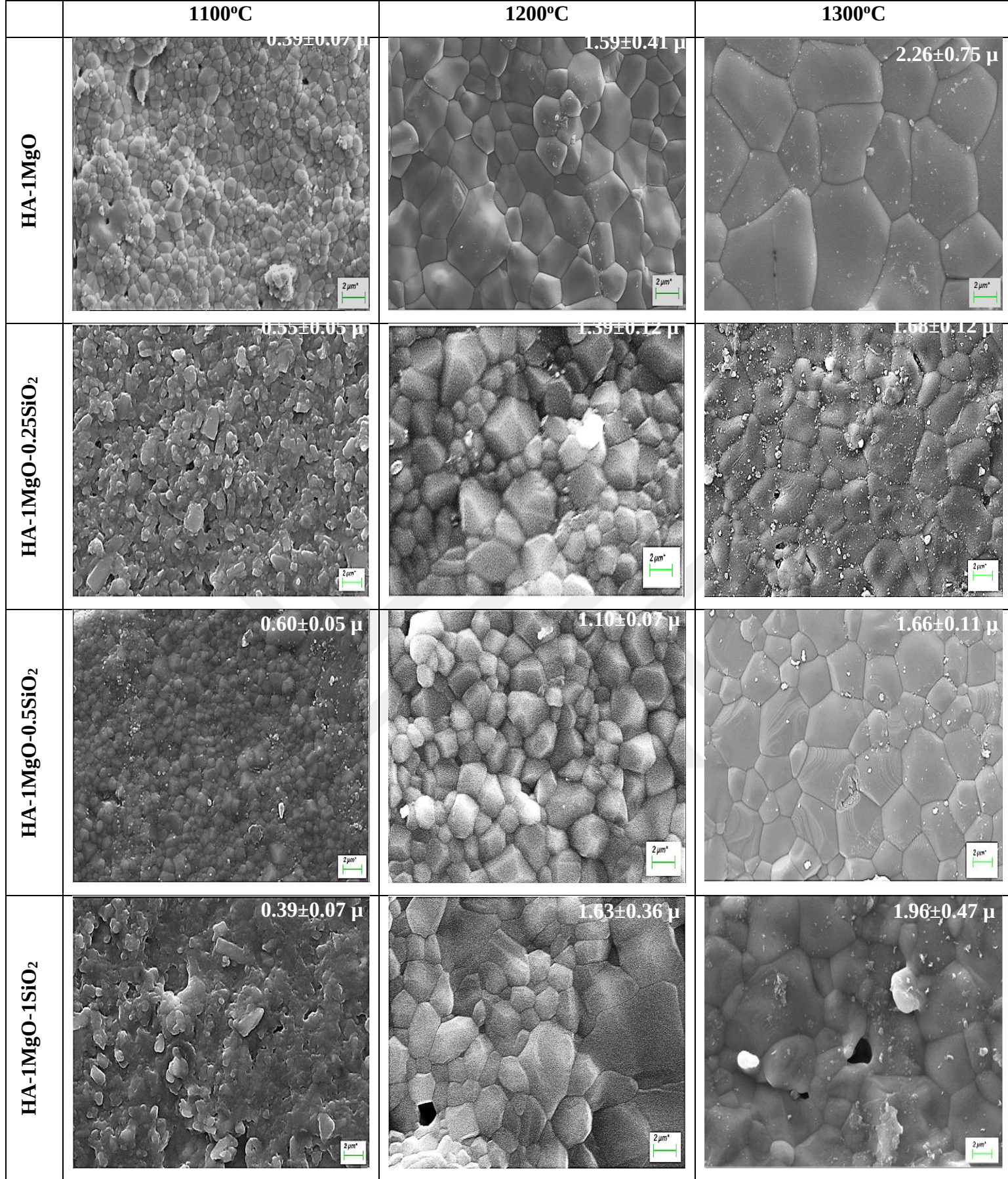


Şekil 4.14. HA – 1MgO – 0.5 SiO₂ Üçlü Kompozitinin XRD Analizi



Şekil 4.15. HA – 1MgO – 1 SiO₂ Üçlü Kompozitinin XRD Analizi

Şekil 4.13, Şekil 4.14 ve Şekil 4.15’ te tespit edilmiş olan XRD verilerine göre, SiO₂ takviyeli HA - 1MgO kompozitlerinde bazı faz farklılıkları ortaya çıkmıştır. Bunlar, farringtonite yerine MgO fazının ve akermanite fazlarının ve bu fazlara ilaveten, farklı oranlardaki SiO₂ takviyeleri ile ilişkili bir şekilde Clinopyroxene (ağırlıkça %0.25 SiO₂), Merwinite (ağırlıkça %0.5 SiO₂) ve Melilite ile Diopside (ağırlıkça %1.0 SiO₂) fazlarının açığa çıktı tespit edilmiştir. Tespit edilmiş olan bütün bu fazların kimyasal bileşimi Ca-Mg-Si-O elementlerinden oluşmaktadır. Belirtilen fazların ortaya çıkış kinetikleri, sıcaklıkları ve aralıkları gibi önemli parametreler, A.D. Pelton ve diğerlerine tarafından yazılmış ve hazırlanmış olan “CaO-MgO-SiO₂ üçlü faz diyagramında” bütün detayları verilerek anlatılmıştır [68].



Şekil 4.16 HA-1MgO, ve Ağırlıkça % 0.25, 0.5, 1 ilaveli HA-1MgO- SiO₂ Kompozitlerine Ait SEM Görüntüleri

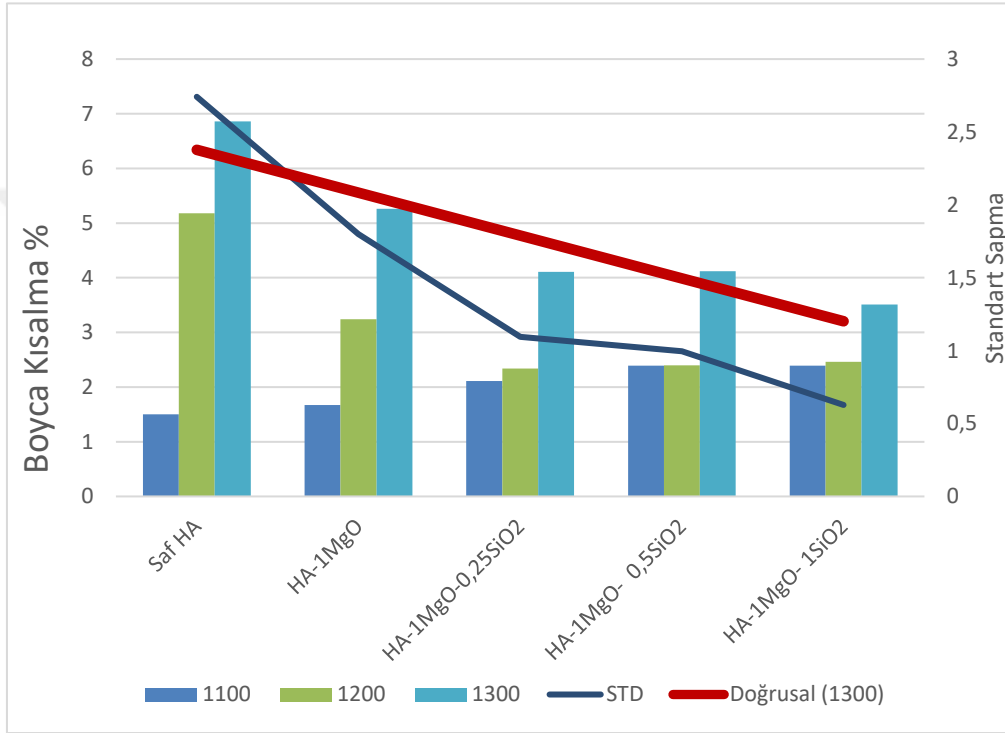
Clinopyroxene ($\text{Ca}_{0.4}\text{Mg}_{1.6}\text{Si}_2\text{O}_6$) fazı, biyomedikal alanından kullanılabilen ve biyocamlar ile yapılan çalışmalarda; biyocamların in-vitro biyoaktivite özelliklerinin artmasına olumlu etkisi olduğu tespit edilmiş bir fazdır [69, 70]. Akermanite ($\text{Ca}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7$), in-vitro ve in-vivo ortamlarında biyoaktivitesi yüksek bir fazdır [71]. Oluşturulmuş olan üçlü kompozitlerimizin in-vitro testlerinde bu fazların etkilerinin olumlu yönde olacağı düşünülmektedir. Şekil 4.10' da bulunan SEM görüntüleri doğrultusunda, HA-1MgO kompozitine ait görüntülerinden görüldüğü üzere, MgO ilavesinin HA' nın tane büyümesinde negatif yönde bir etkiye sebep olduğu, % 0.5 SiO_2 eklenmiş numunelerde ise HA-1MgO' ya tane boyutlarında azalmaların ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Benzer etki, ağırlıkça %1 La_2O_3 takviyesi ile ortaya çıkmıştır. SiO_2 ' nin benzer etkisi yapılmış olan bir başka çalışmada, ağırlıkça %2 eklenmiş HA' da da tespit edilmiştir [72]. Fakat, çalışmamızda ağırlıkça % 0.5 oranında bu etki ortaya çıkması ile birlikte, Ca-Mg-Si-O elementlerini içeren fazların bulunması, bu etkinin ortaya çıkmasına zemin hazırladığı fikrine varılmıştır.

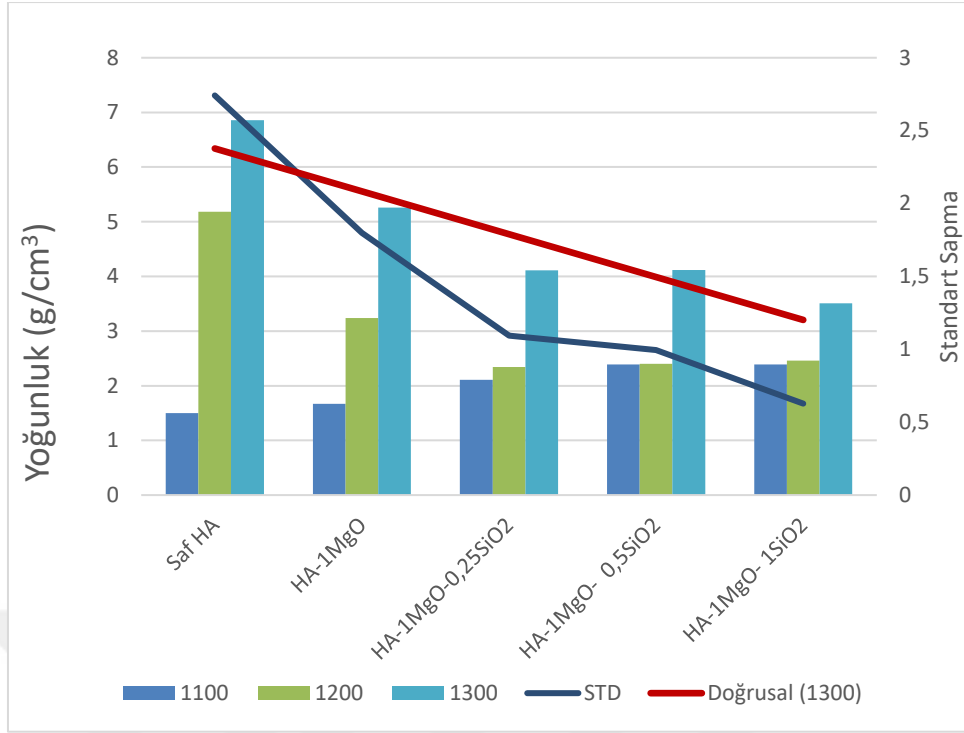
Tablo 4.1 Saf HA, HA – 1MgO – La₂O₃ Kompozitlerine Ait Fiziksel ve Mekanik Özellikler
Tablosu

Özellik	Sıcaklık (°C)	Saf HA	HA-1MgO	HA-1MgO- 0,25La ₂ O ₃	HA-1MgO- 0,5La ₂ O ₃	HA-1MgO- 1La ₂ O ₃
Boyca Kısalma (%)	1100	13,53 ± 0,50	12,82 ± 0,25	12,40 ± 0,32	13,12 ± 0,64	12,63 ± 0,33
	1200	12,73 ± 0,70	18,35 ± 0,73	17,63 ± 0,40	18,28 ± 0,76	18,35 ± 1,15
	1300	18,20 ± 0,62	18,45 ± 0,61	18,02 ± 0,39	18,27 ± 0,55	18,42 ± 0,42
Yoğunluk (g/cm ³)	1100	2,31 ± 0,02	2,58 ± 0,02	2,59 ± 0,03	2,44 ± 0,22	2,50 ± 0,04
	1200	3,02 ± 0,01	3,043 ± 0,00	3,003 ± 0,001	3,04 ± 0,02	3,08 ± 0,01
	1300	3,06 ± 0,02	3,046 ± 0,04	3,13 ± 0,02	3,10 ± 0,004	3,10 ± 0,008
Sertlik (GPa)	1100	154,1 ± 5,40	192,96 ± 10,65	233,53 ± 11,4	222,7 ± 9,31	202,78 ± 14,74
	1200	486,0 ± 16,88	453,00 ± 22,82	516,23 ± 69,52	472,7 ± 11,74	471,35 ± 34,70
	1300	499,27 ± 12,39	447,67 ± 40,68	499,15 ± 36,24	511,76 ± 127,74	485,13 ± 13,46
Porozite (%)	1100	26,58 ± 0,89	15,29 ± 1,43	23,75 ± 1,66	23,77 ± 1,29	21,97 ± 0,75
	1200	4,01 ± 0,59	1,01 ± 0,28	1,24 ± 0,27	4,81 ± 0,61	4,49 ± 0,28
	1300	2,91 ± 0,76	3,13 ± 0,18	5,05 ± 1,03	3,94 ± 0,65	3,50 ± 0,86
Kısmi Yoğunluk (%)	1100	75,36 ± 0,28	81,88 ± 0,82	82,09 ± 0,98	77,34 ± 6,99	78,76 ± 1,45
	1200	97,81 ± 0,46	96,33 ± 0,02	96,10 ± 0,06	96,22 ± 0,84	97,06 ± 0,39
	1300	98,35 ± 0,17	96,45 ± 1,31	98,98 ± 0,64	98,04 ± 0,15	97,91 ± 0,25
Basma Dayanımı (MPa)	1100	130,20 ± 6,22	126,50 ± 20,5	93,00 ± 27,18	111,00 ± 41,24	183,33 ± 8,50
	1200	101,80 ± 5,01	183,25 ± 25,09	146,33 ± 22,62	159,00 ± 29,81	202 ± 14,14
	1300	65,60 ± 5,59	108 ± 17,51	84,00 ± 21,01	98 ± 12,34	93 ± 29,69
Kırılma Tokluğu (MPam ^{1/2})	1100	0,96 ± 0,05	1,16 ± 0,019	1,21 ± 0,18	1,21 ± 0,24	1,23 ± 0,19
	1200	0,92 ± 0,06	1,47 ± 0,041	1,50 ± 0,24	1,66 ± 0,34	2,32 ± 0,67
	1300	0,71 ± 0,13	0,86 ± 0,036	0,89 ± 0,24	0,81 ± 0,16	0,76 ± 0,07
Kırılgenlik İndeksi (μm) ^{-1/2}	1100	1,57 ± 0,05	1,67 ± 0,09	1,64 ± 0,49	1,79 ± 0,95	1,85 ± 0,11
	1200	5,18 ± 0,18	3,24 ± 0,16	3,08 ± 0,34	2,78 ± 0,12	2,18 ± 0,70
	1300	6,86 ± 0,21	5,26 ± 0,46	5,63 ± 0,13	6,04 ± 0,36	6,25 ± 0,13

Tablo 4.1’ te görüldüğü gibi, saf HA’ nın gözenek miktarı, yükselen sıcaklıklar ile ters orantı gösterirken; boyca kısalma, yoğunluk, kısmi yoğunluk ve sertlik değerleri doğru orantılı bir şekilde artmıştır. Fakat, porozite parametresinde olduğu gibi basma mukavemetleri de azalmıştır.

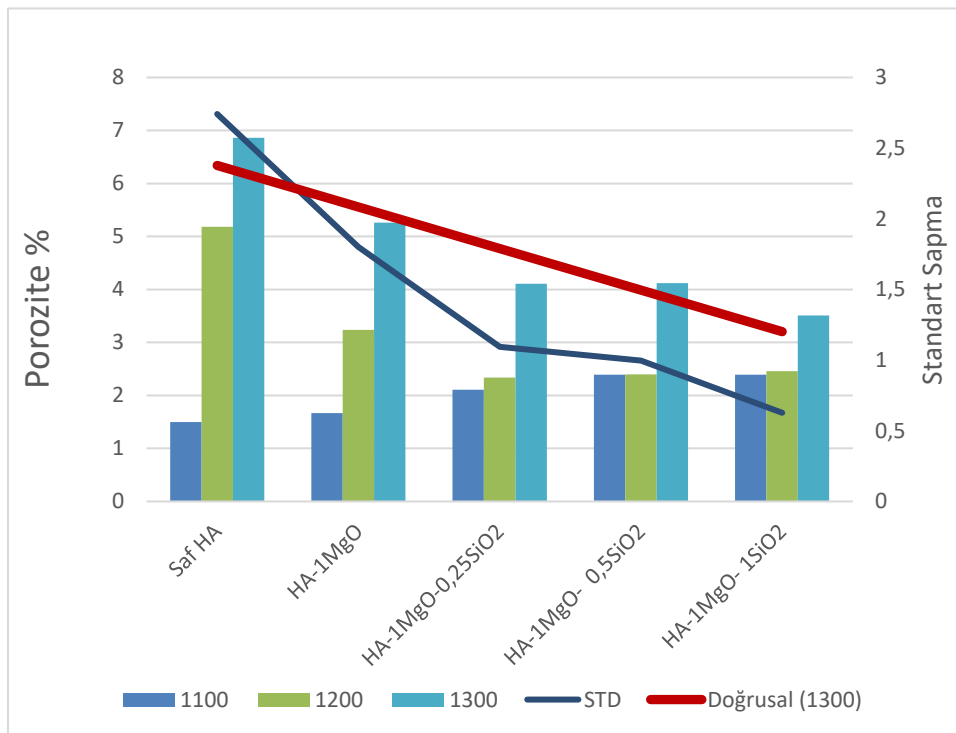
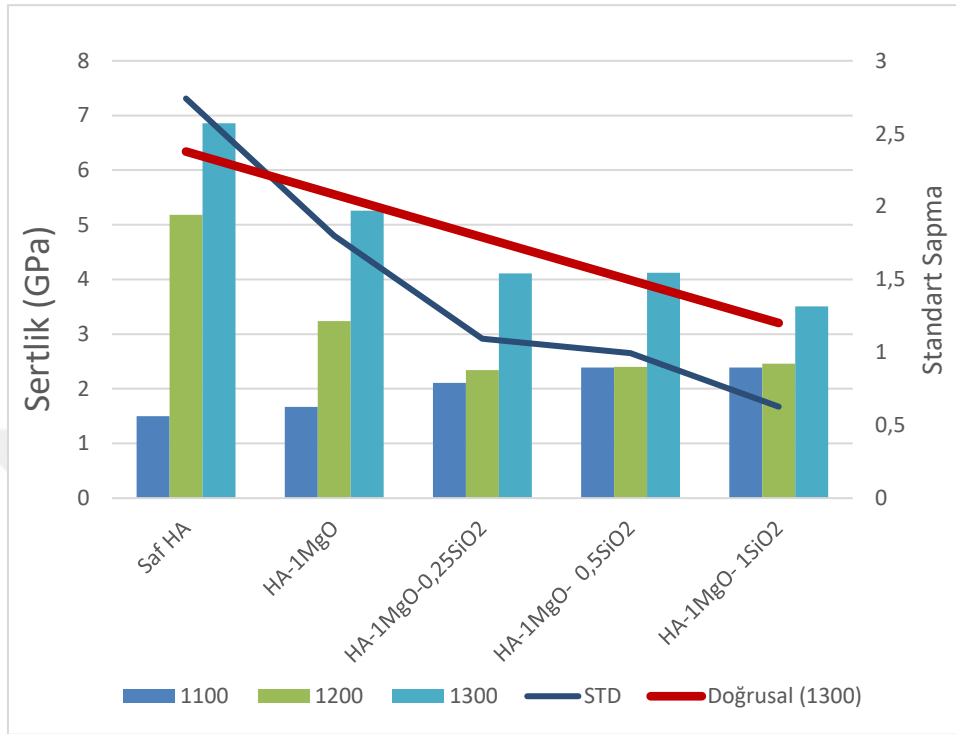
Tablo 4.2. Saf HA, HA – 1MgO – La₂O₃ Kompozitlerine Ait Değişimler; (a)Boyca Kısalma – Sıcaklık İlişkisi , (b) Yoğunluk – Sıcaklık İlişkisi

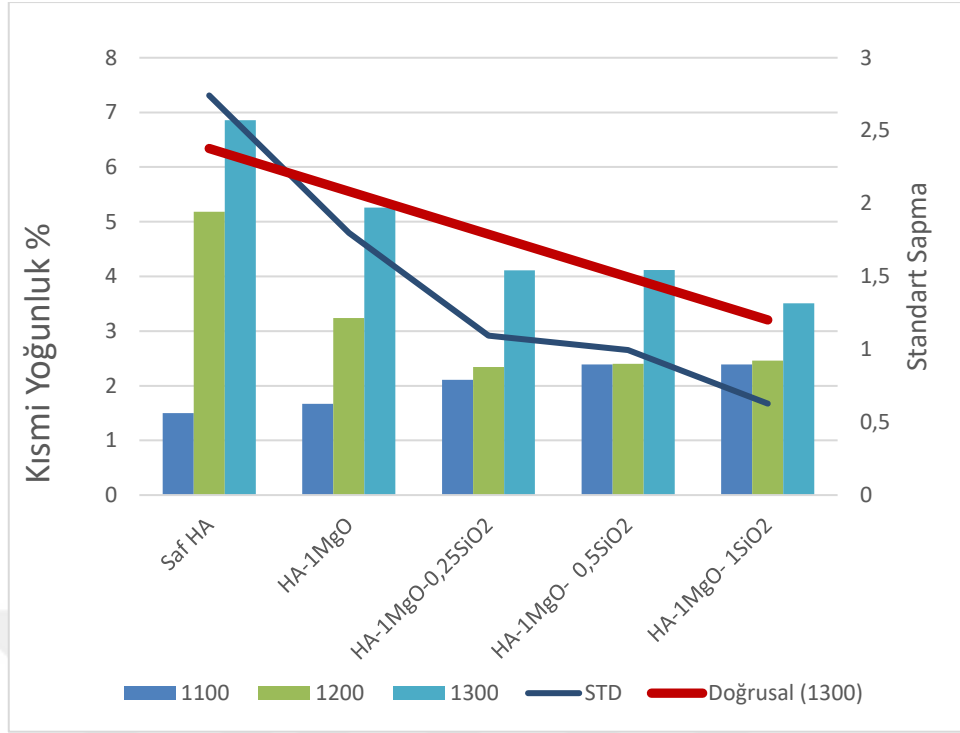




Peletlenmiş malzemenin bileşenleri arasındaki porozlar ters yönde hareket ederler. Bunun sonucunda, sinterlemeye maruz bırakılan malzemenin yoğunluğu artar. İnce taneli partikülleri olan seramik malzemelerde, atomlar çok yüksek hızlarda hareket ettiği için; sinterleme sonrası yeni yoğunluk, kendilerine kıyasla daha iri tane boyutuna sahip malzemelere göre fazladır. Dolayısıyla, literatürde yapılmış çalışmalarda küçük tane boyutuna sahip olan ve ortalama tane dağılımı düşük olan HA tozlarının sahip olduğu yoğunlukların, diğer malzemelere kıyasla daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur.

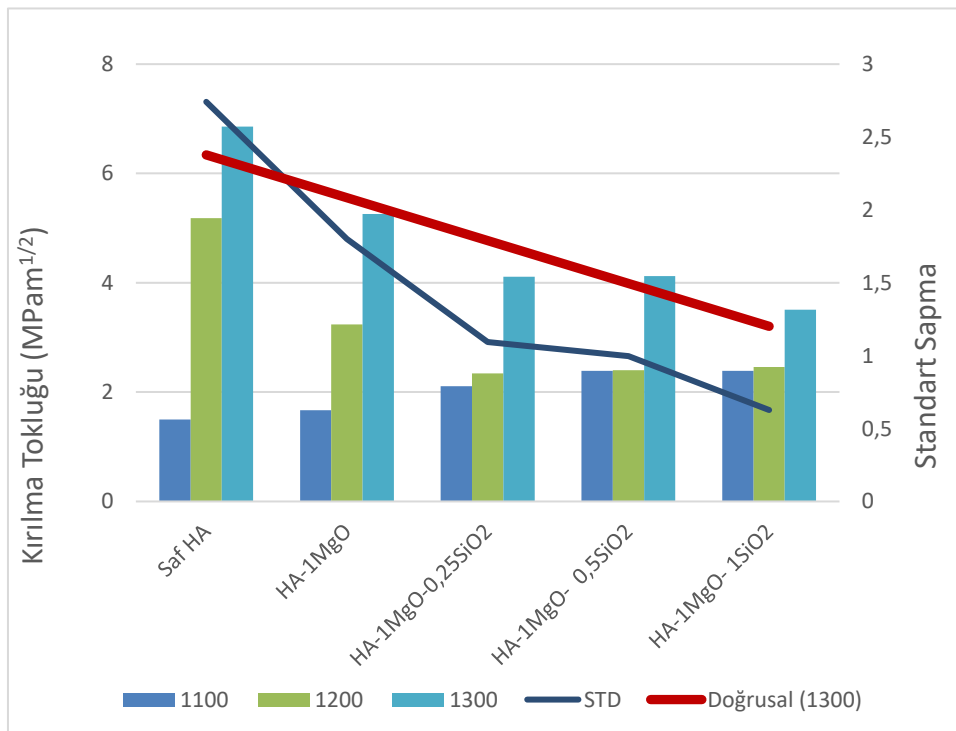
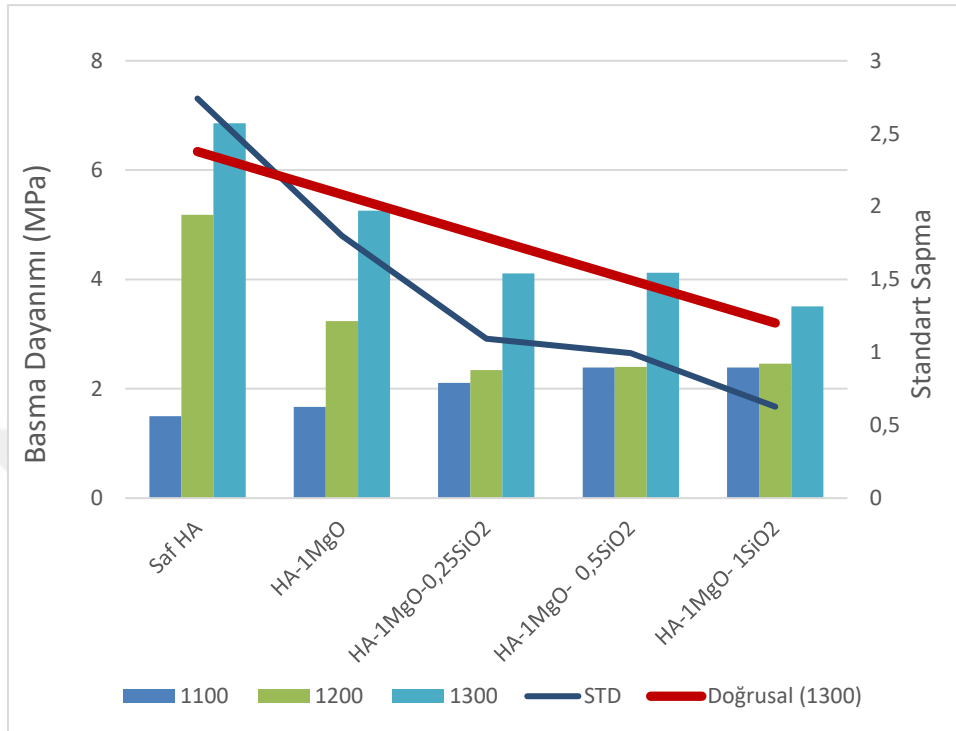
Tablo 4.3. Saf HA, HA – 1MgO – La₂O₃ Kompozitlerine Ait (a)Sertlik – Sıcaklık, (b) Porozite – Sıcaklık, (c) Kısmi Yoğunluk – Sıcaklık Değişimleri

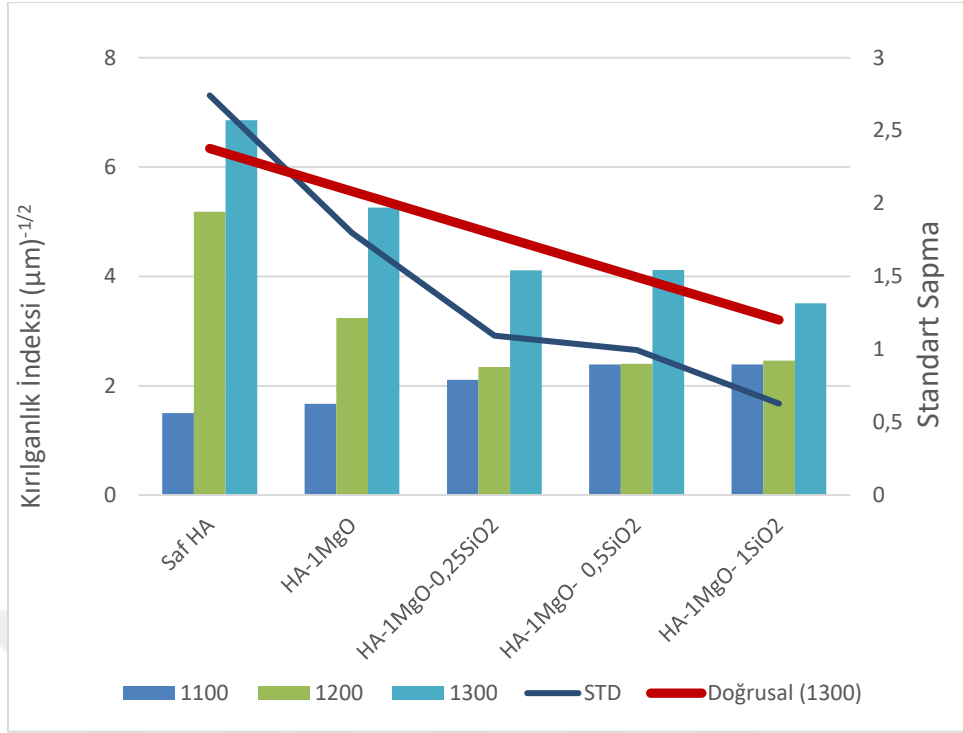




Çalışmamız sonucunda, 1200 °C ve 1300 °C sıcaklıklarda saf HA dekompoze olmuş olsa da, saf HA' nın sertlik değerlerinin artması; β -TCP fazının, saf HA seramiklerinin sertliklerinin artmasına fayda sağlamasındandır [73]. Saf HA' ya ait basma mukavemeti 1100 °C' ye kadar yükselerek, 130 ± 6.22 MPa' ya ulaşmış olup; iki kademeli olarak, 1200 °C' de az bir oran ile azalarak 101.8 ± 5.01 MPa' ya gelmiştir. 1300 °C' de fazla bir oranda azalma ile 65.6 ± 5.59 MPa' ya düşmüştür. Saf HA' nın sahip olduğu bu verilerden anlaşılabacağı gibi; maksimum basma mukavemeti olan 130 ± 6.22 MPa (1100°C), yoğunlaşmanın ise en iyi olarak gerçekleştiği sıcaklık 1200°C-1300°C olduğu kaydedilmiştir.

Tablo 4.4. Saf HA, HA – 1MgO – La₂O₃ Kompozitlerine Ait (a)Basma Dayanımı – Sıcaklık, (b) Kırılma Tokluğu – Sıcaklık, (c) Kırılma İndeksi – Sıcaklık Değişimleri





HA – 1MgO bileşiminin sahip olduğu fiziksel ve mekanik özellikler; farklı oranlarda (0.25, 0.5, 1) La_2O_3 takviyeleri yapılarak arttırılmıştır. Bu duruma katkı sağlayan bir numaralı etkenin $\alpha - \text{La}_2\text{O}_3$ ' ün takviyesi ile, HA-1MgO' nun dekompoze olması ihtimalinin azalmasıdır. Basma dayanımı özellikleri değerlendirildiğinde, 202 MPa' nın elde edildiği HA-1MgO-1 La_2O_3 üçlü bileşimine ait Şekil 4.6' da bulunan SEM mikroyapı görüntülerinden anlaşıldığı üzere, daha homojen dağılımlı mikroyapıların oluştuğu tespit edilmiştir. Bu durum sayesinde, HA-1MgO-1 La_2O_3 bileşiminde en iyi mekanik özelliklerin elde edildiği ön görülmektedir.

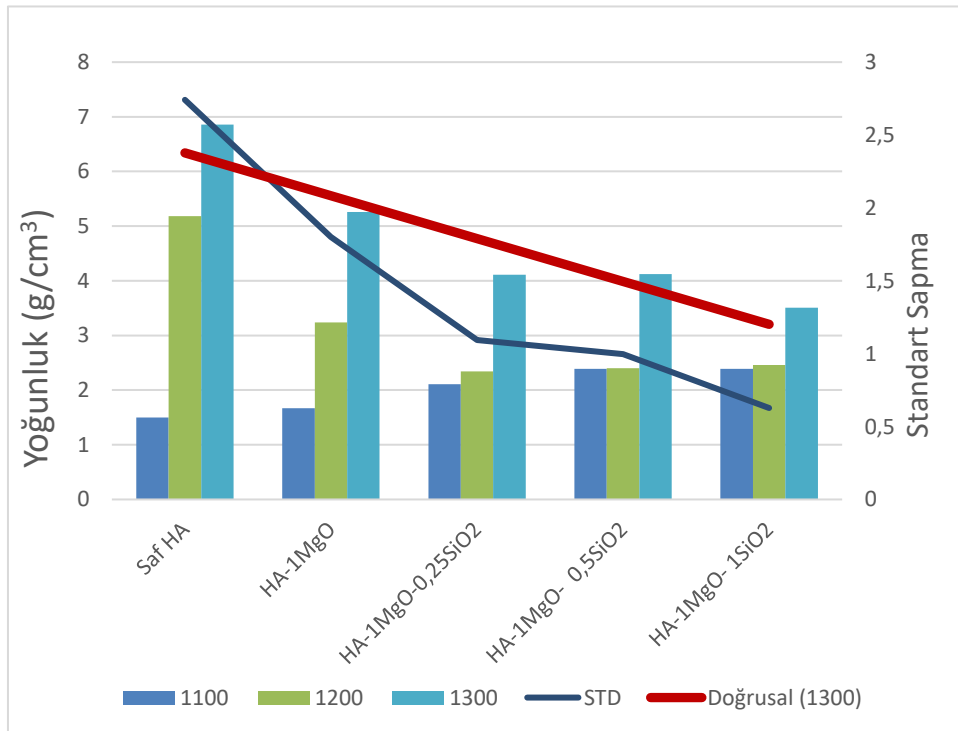
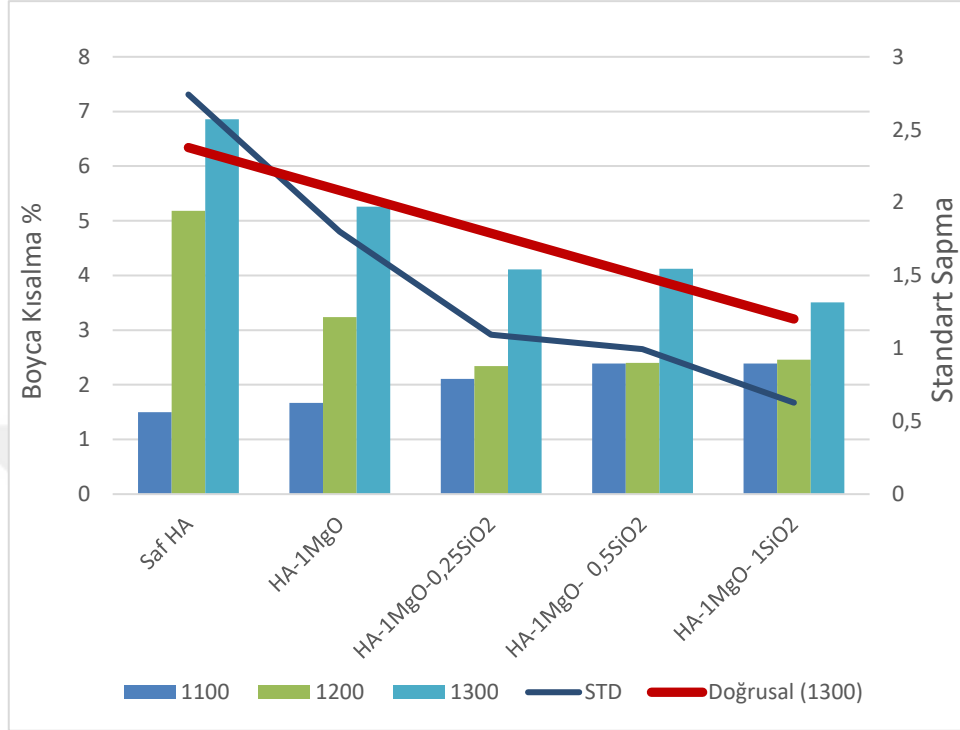
Tablo 4.5 Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait Fiziksel ve Mekanik Özellikler

Özellik	Sıcaklık (°C)	Saf HA	HA-1MgO	HA-1MgO-0,25ZnO	HA-1MgO-0,5ZnO	HA-1MgO-1ZnO
Boyca Kısılma (%)	1100	13,53 ± 0,50	12,82 ± 0,25	18,32 ± 1,17	17,25 ± 1,37	17,31 ± 0,83
	1200	12,73 ± 0,70	18,35 ± 0,73	18,11 ± 1,43	17,45 ± 1,81	17,03 ± 2,11
	1300	18,20 ± 0,62	18,45 ± 0,61	17,43 ± 2,29	17,80 ± 1,50	18,21 ± 0,93
Yoğunluk (g/cm ³)	1100	2,31 ± 0,02	2,58 ± 0,02	2,85 ± 0,014	2,80 ± 0,062	2,74 ± 0,09
	1200	3,02 ± 0,01	3,043 ± 0,00	2,98 ± 0,054	3,01 ± 0,037	2,94 ± 0,14
	1300	3,06 ± 0,02	3,046 ± 0,04	2,96 ± 0,013	3,001 ± 0,017	2,82 ± 0,09
Sertlik (GPa)	1100	154,1 ± 5,40	192,96 ± 10,65	314,28 ± 14,87	284,52 ± 22,89	253,31 ± 17,18
	1200	486,0 ± 16,88	453,00 ± 22,82	489,0 ± 14,92	495,0 ± 20,65	446,74 ± 15,94
	1300	499,27 ± 12,39	447,67 ± 40,68	400,11 ± 15,68	431,08 ± 15,34	389,04 ± 15,08
Porozite (%)	1100	26,58 ± 0,89	15,29 ± 1,43	1,87 ± 0,87	4,48 ± 1,04	7,72 ± 1,53
	1200	4,01 ± 0,59	1,01 ± 0,28	1,49 ± 0,37	1,15 ± 0,14	1,72 ± 0,95
	1300	2,91 ± 0,76	3,13 ± 0,18	1,25 ± 0,93	1,08 ± 0,19	2,00 ± 0,99
Kısmi Yoğunluk (%)	1100	75,36 ± 0,28	81,88 ± 0,82	90,26 ± 0,47	88,46 ± 1,96	86,35 ± 2,88
	1200	97,81 ± 0,46	96,33 ± 0,02	94,27 ± 1,72	94,79 ± 0,54	92,89 ± 2,91
	1300	98,35 ± 0,17	96,45 ± 1,31	93,59 ± 0,41	95,13 ± 1,17	88,89 ± 2,53
Basma Dayanımı (MPa)	1100	130,20 ± 6,22	126,50 ± 20,5	147,62 ± 15,49	141,8 ± 15,01	134,49 ± 12,49
	1200	101,80 ± 5,01	183,25 ± 25,09	191,73 ± 15,94	198,17 ± 15,51	170,32 ± 12,01
	1300	65,60 ± 5,59	108 ± 17,51	112,9 ± 12,63	116,72 ± 12,95	94,51 ± 10,17
Kırılma Tokluğu (MPam ^{1/2})	1100	0,96 ± 0,05	1,16 ± 0,019	1,41 ± 0,16	1,55 ± 0,16	1,46 ± 0,31
	1200	0,92 ± 0,06	1,47 ± 0,041	1,80 ± 0,42	2,15 ± 0,25	1,49 ± 0,35
	1300	0,71 ± 0,13	0,86 ± 0,036	1,20 ± 0,31	1,31 ± 0,39	0,82 ± 0,39
Kırılgenlik İndeksi (µm) ^{-1/2}	1100	1,57 ± 0,05	1,67 ± 0,09	2,15 ± 0,15	1,80 ± 0,11	1,66 ± 0,11
	1200	5,18 ± 0,18	3,24 ± 0,16	2,68 ± 0,16	1,85 ± 0,16	2,92 ± 1,18
	1300	6,86 ± 0,21	5,26 ± 0,46	3,27 ± 0,12	3,21 ± 0,26	3,94 ± 0,24

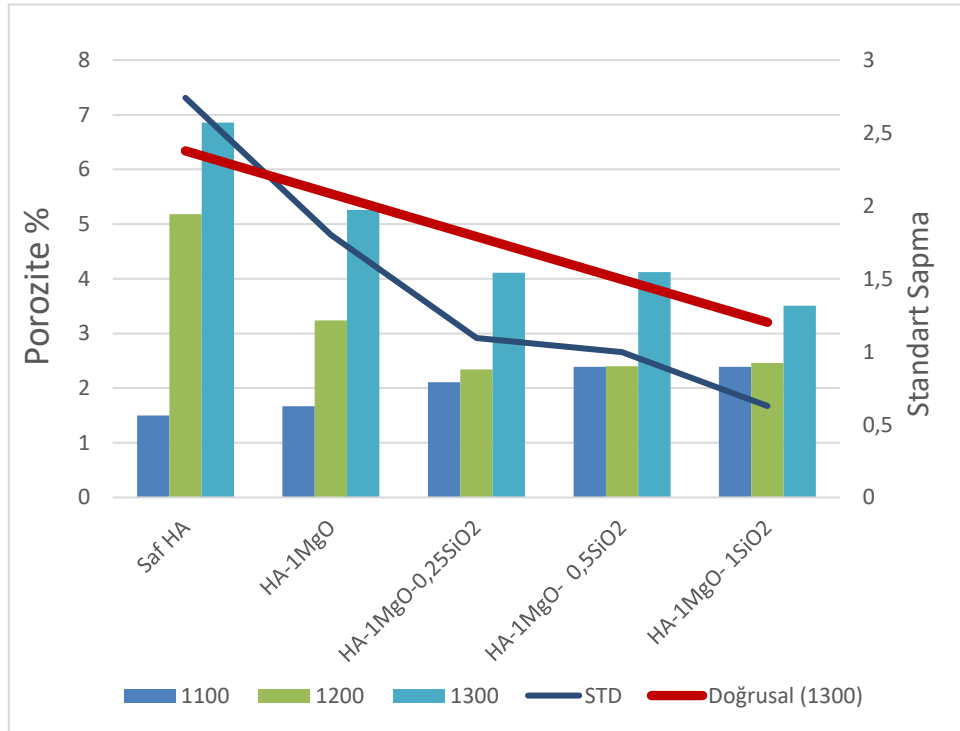
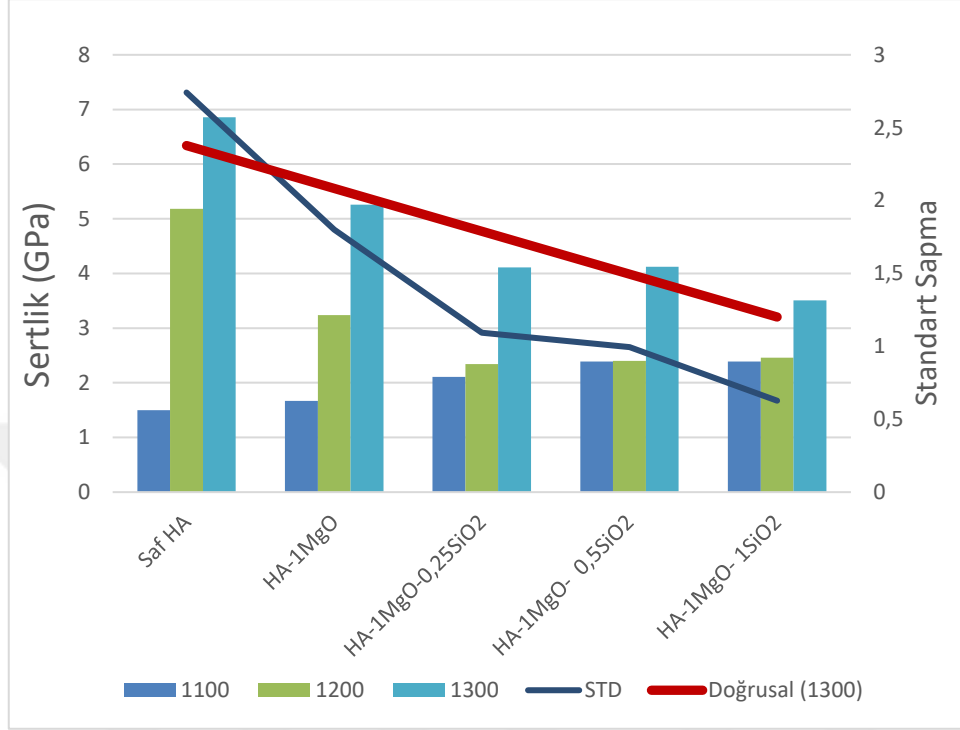
Saf HA için elde edilen en iyi mekanik özellikler, 1100 °C’ de sinterleme ile gerçekleşmiştir. Sıcaklıktaki artış ile, her ne kadar yoğunluk ve sertlik değerleri artsa da; mikro çatlak oluşumu, dekompoze olma oranındaki ve tane boyutundaki artış sebebiyle basma dayanımı azalmıştır. Yoğunluk ve sertlik değerlerindeki artışın nedeni her ne kadar HA’ ya oranla daha düşük teorik yoğunluk değerine sahip olsa da sertliğin de artışa neden olmasından dolayıdır. Benzer sonuçlar Thangamani, N. ve diğerleri tarafından da elde edilirken, desteklenmiştir. [74]. HA’ in dekompoze olmasının ve içerdiği porozite oranlarının MgO ve ZnO ilaveleri ile kısıtlanması sonucunda, yoğunlaşma oranında artış gerçekleşmişti. Dayanım ve Tokluk özelliklerine doğrudan etkisi olmuştur.

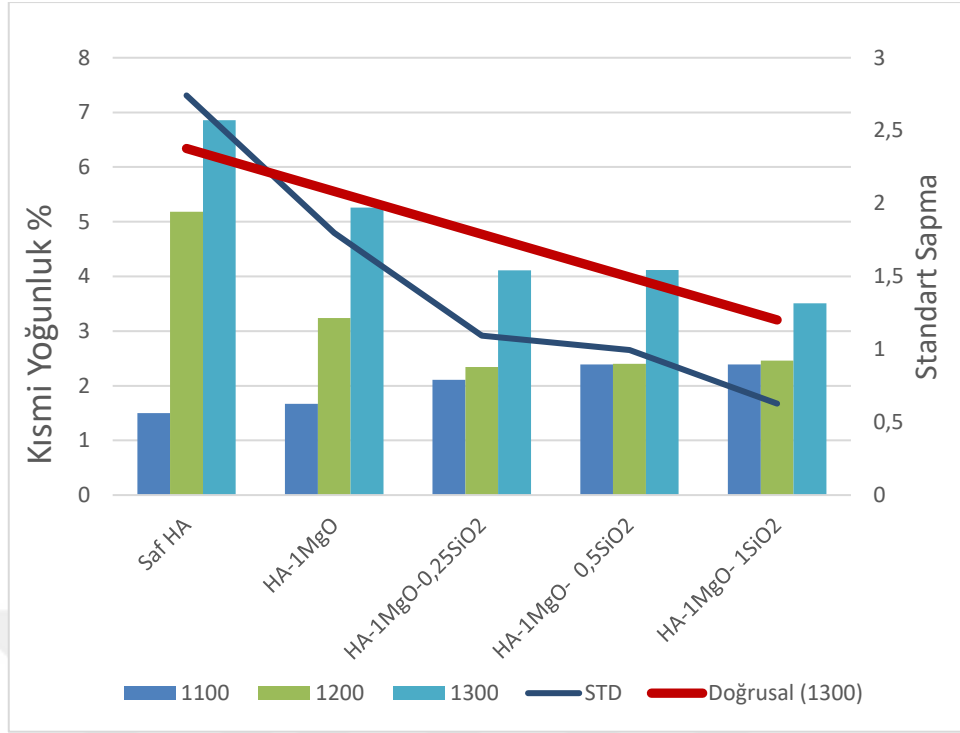


Tablo 4.6. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait Değişimler; (a) Boyca Kısılma – Sıcaklık İlişkisi , (b) Yoğunluk – Sıcaklık İlişkisi



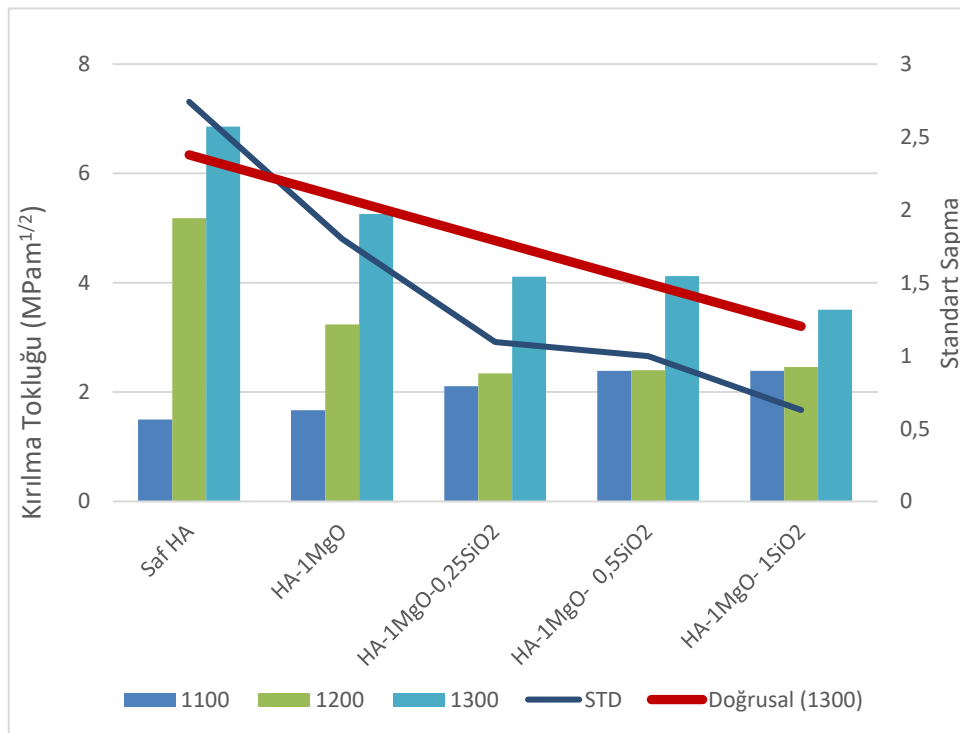
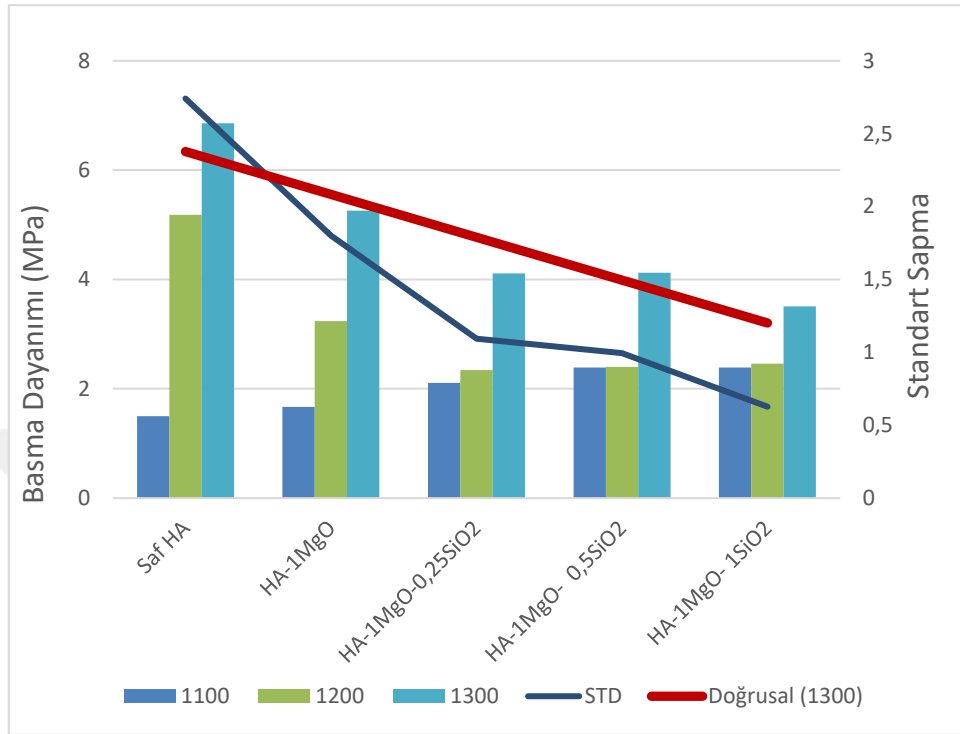
Tablo 4.7. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait (a)Sertlik – Sıcaklık, (b) Porozite – Sıcaklık, (c) Kısmi Yoğunluk – Sıcaklık Değişimleri

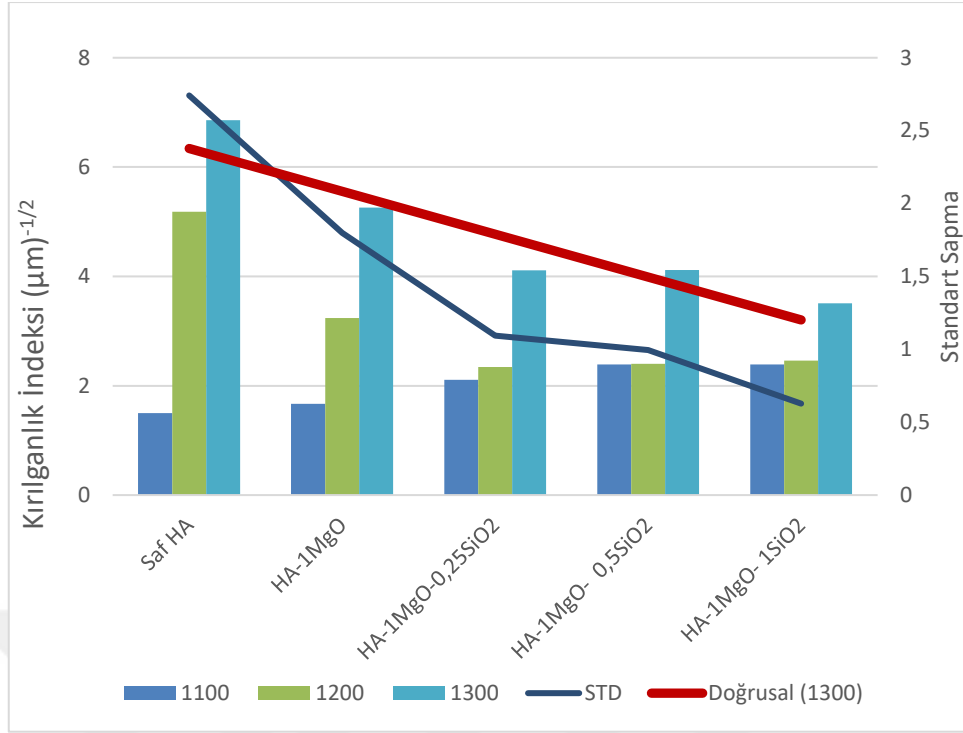




1100 °C’ de sinterlenmiş olan saf HA’ ya ait porozite (%) oranı %25’ den fazla olurken, HA-%1MgO için %15 oranlarında, ZnO ilaveli numunelerde ise %1.8 oranlarına kadar düşmüştür. Bu durumla ilgili olarak, 1100 °C sıcaklık için diğer mekanik özelliklerin de benzer bir davranış gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ağırlıkça % 0.5 oranında ZnO ilavesiyle 1100 °C ve 1200 °C sıcaklıklar sinterlenen numunelerde, en iyi mekanik özellikler tespit edilmiştir. Bu durumun sebebi ise, ZnO takviyeli numunelerde % 0.25 oranında ZnO takviyesinin HA-1MgO bileşiminin sinterlenebilme kabiliyetini belli bir miktar artırdığı gibi; %1 oranında ZnO takviyesinin ise, tüm sinterleme sıcaklıklarında porozite oranlarında artış ile birlikte mekanik özelliklerde de azalmaya neden olmasıdır.

Tablo 4.8. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait (a)Basma Dayanımı – Sıcaklık, (b) Kırılma Tokluğu – Sıcaklık, (c) Kırılma İndeksi – Sıcaklık Değişimleri





Ağırlıkça % 0.5 oranında ZnO takviyesi ile HA-MgO partikülleri arasındaki bağlanmanın artırılmasının sebebi ise, Zn-P-O elementlerini içeren fazların bulunmasıdır. Çünkü bu fazlar özellikle 1200 °C' ye kadar sıvı faz sinterlemesi etkisi yapmaktadırlar [42]. 1300°C sıcaklık için bu etkinin ortaya çıkmamasının sebebi ise, tane büyümelerinin oluşmasıdır. Tane büyümelerinin oluşması, HA-1MgO bileşimindeki gibi, en yüksek basma mukavemetine, 1200°C' lik sıcaklıkta sinterlenme ile ulaşılabilmiştir. Bu durumun sebebi, HA matrisli biyoseramiklerde yoğunluk ve tane boyutundaki eğilimin ortaya çıkması; yoğunlaşmanın yaklaşık olarak %90' lık bir kısmı yoğunluğa kadar olabilecek sınırlı tane büyümesi ile ilerleyerek daha yüksek nispi yoğunluk seviyelerinde tane büyümesinin hızlanmasıdır [65].

Bu numunelerin 1300 °C' de sinterlenmesi, aynı saf HA ve HA-1MgO bileşimlerinde olduğu gibi mikro çatlak oluşumlarına ve tane büyümelerine sebebiyet vermiştir. Tane büyümesinin hızının artışı ile Hall-Petch denkleminin gereği ile dayanım değerlerinde azalma gözlemlenmektedir [75].

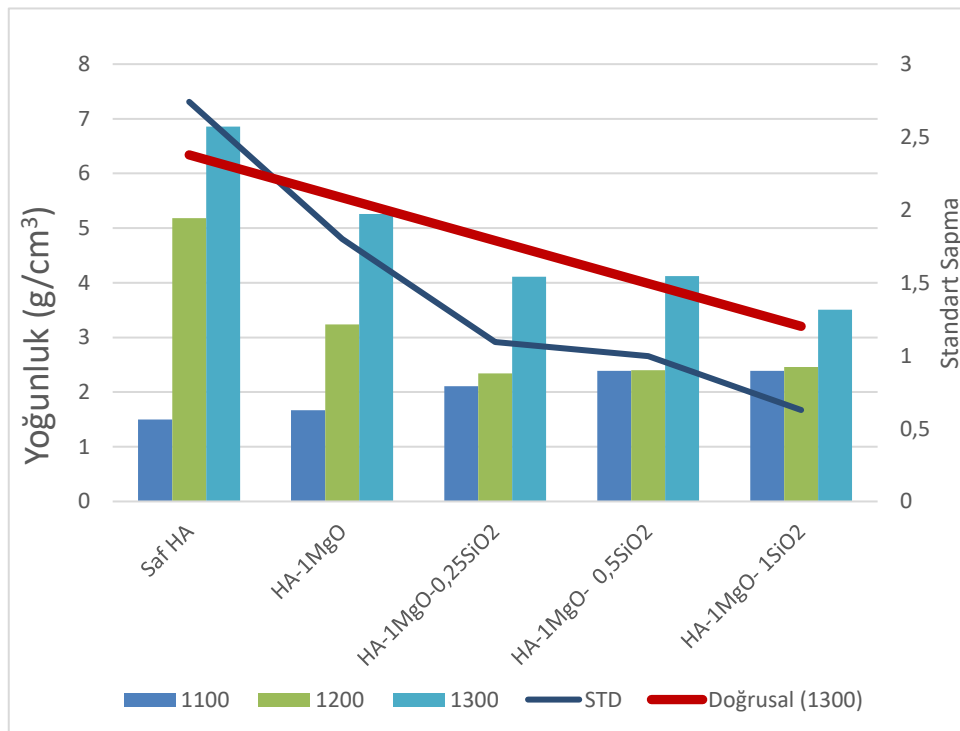
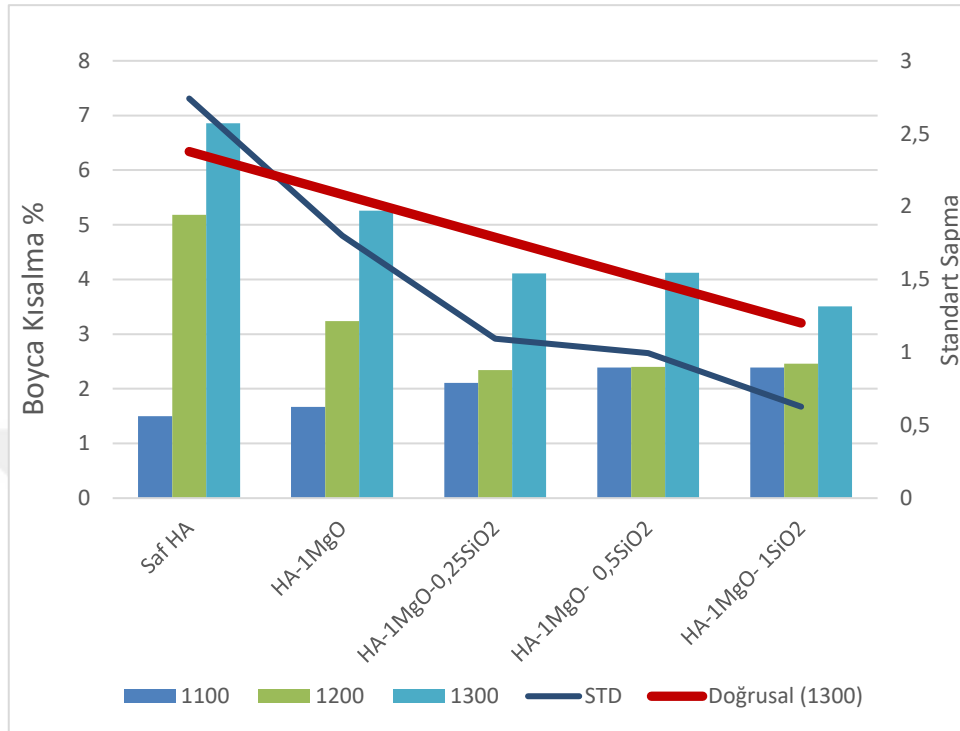
Tablo 4.9 Saf HA, HA – 1MgO – SiO₂ Kompozitlerine Ait Fiziksel ve Mekanik Özellikler

Özellik	Sıcaklık (°C)	Saf HA	HA-1MgO	HA-1MgO- 0,25SiO ₂	HA-1MgO- 0,5SiO ₂	HA-1MgO- 1SiO ₂
Boyca Kısalma (%)	1100	13,53 ± 0,50	12,82 ± 0,25	17,17 ± 1,15	17,00 ± 0,77	16,35 ± 0,95
	1200	12,73 ± 0,70	18,35 ± 0,73	18,005 ± 0,997	18,21 ± 1,35	17,43 ± 0,66
	1300	18,20 ± 0,62	18,45 ± 0,61	18,51 ± 1,31	19,58 ± 1,21	17,16 ± 0,76
Yoğunluk (g/cm ³)	1100	2,31 ± 0,02	2,58 ± 0,02	2,77 ± 0,04	2,80 ± 0,13	2,76 ± 0,04
	1200	3,02 ± 0,01	3,043 ± 0,00	2,89 ± 0,05	2,93 ± 0,05	2,83 ± 0,11
	1300	3,06 ± 0,02	3,046 ± 0,04	2,92 ± 0,07	2,97 ± 0,05	2,97 ± 0,86
Sertlik (GPa)	1100	154,1 ± 5,40	192,96 ± 10,65	300,4 ± 68,6	351,5 ± 52,41	288,68 ± 38,40
	1200	486,0 ± 16,88	453,00 ± 22,82	381,72 ± 35,27	435,78 ± 29,28	325,32 ± 30,26
	1300	499,27 ± 12,39	447,67 ± 40,68	431,7 ± 18,24	445,98 ± 17,10	411,96 ± 24,81
Porozite (%)	1100	26,58 ± 0,89	15,29 ± 1,43	7,68 ± 0,66	5,07 ± 0,90	7,93 ± 1,04
	1200	4,01 ± 0,59	1,01 ± 0,28	1,74, ± 0,46	1,16 ± 0,18	3,11 ± 1,08
	1300	2,91 ± 0,76	3,13 ± 0,18	1,97 ± 0,78	1,12 ± 0,45	1,58 ± 0,96
Kısmi Yoğunluk (%)	1100	75,36 ± 0,28	81,88 ± 0,82	87,70 ± 1,66	88,70 ± 1,78	87,51 ± 1,04
	1200	97,81 ± 0,46	96,33 ± 0,02	91,50 ± 1,29	92,81 ± 1,54	89,73 ± 1,21
	1300	98,35 ± 0,17	96,45 ± 1,31	92,45 ± 0,17	94,08 ± 1,13	94,17 ± 1,45
Basma Dayanımı (MPa)	1100	130,20 ± 6,22	126,50 ± 20,5	135,2 ± 15,42	149,27 ± 16,95	129,83 ± 12,59
	1200	101,80 ± 5,01	183,25 ± 25,09	187,59 ± 16,8	201,53 ± 18,01	166,72 ± 12,84
	1300	65,60 ± 5,59	108 ± 17,51	112,43 ± 13,76	124,61 ± 14,28	110,55 ± 10,76
Kırılma Tokluğu (MPam ^{1/2})	1100	0,96 ± 0,05	1,16 ± 0,019	1,39 ± 0,10	1,44 ± 0,08	1,18 ± 0,02
	1200	0,92 ± 0,06	1,47 ± 0,041	1,60 ± 0,16	1,78 ± 0,22	1,35 ± 0,12
	1300	0,71 ± 0,13	0,86 ± 0,036	1,03 ± 0,11	1,04 ± 0,22	1,002 ± 0,14
Kırılganlık İndeksi (μm) ^{-1/2}	1100	1,57 ± 0,05	1,67 ± 0,09	2,11 ± 0,48	2,39 ± 0,35	2,39 ± 0,31
	1200	5,18 ± 0,18	3,24 ± 0,16	2,34 ± 0,21	2,40 ± 0,16	2,46 ± 0,22
	1300	6,86 ± 0,21	5,26 ± 0,46	4,11 ± 0,17	4,12 ± 0,45	3,51 ± 0,20

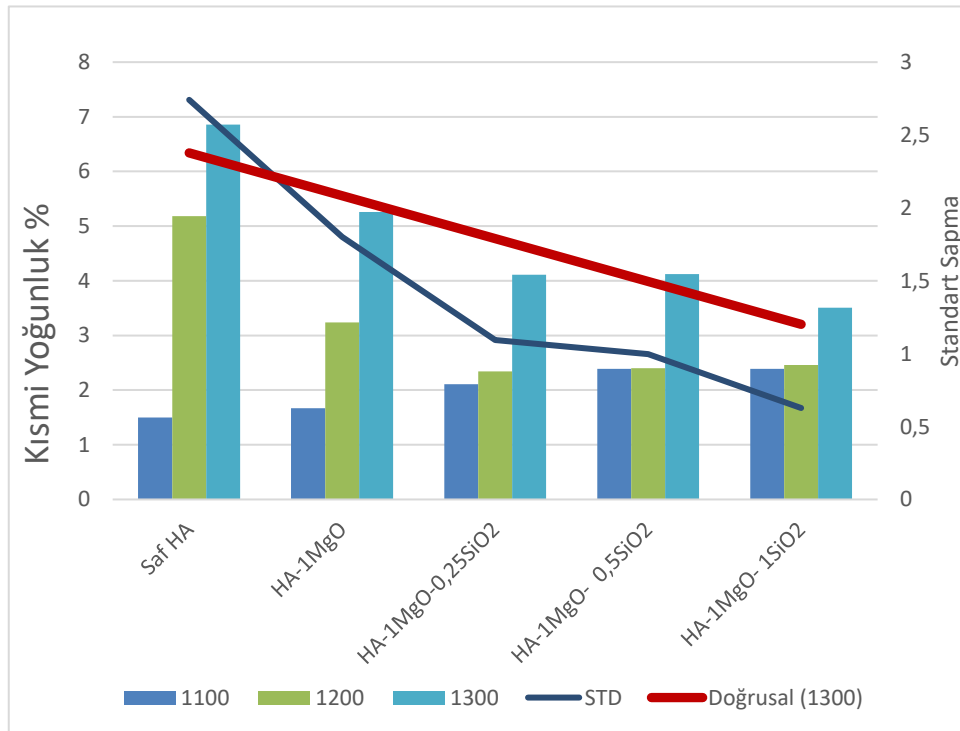
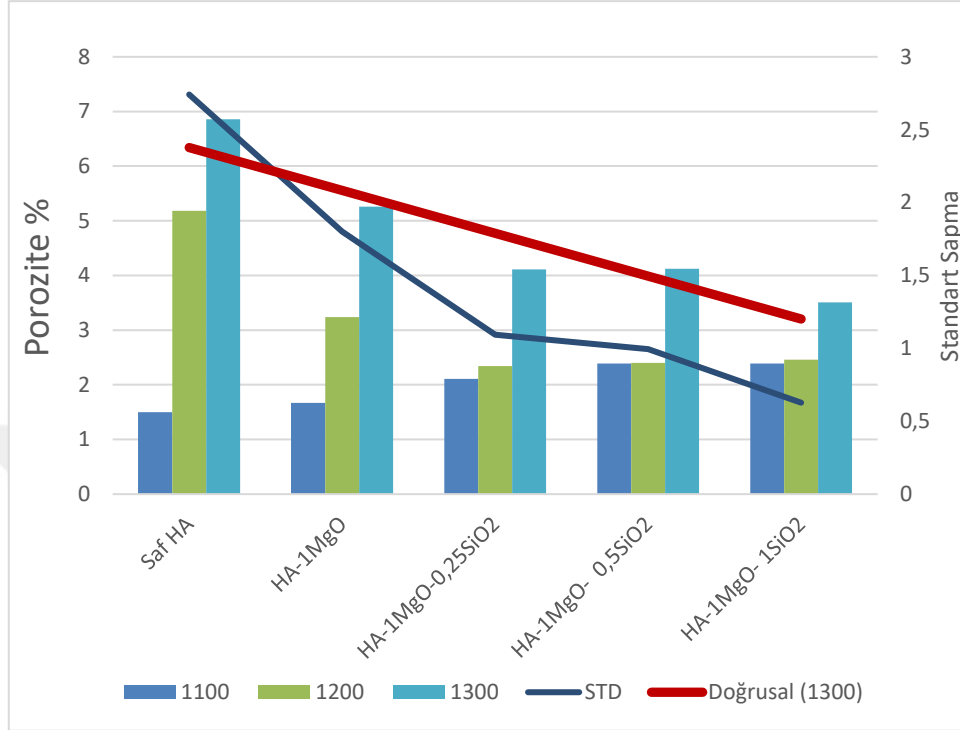
Tablo 4.9’ da belirtildiği gibi, saf HA’ nın kırılma tokluğu dışındaki diğer bütün özellikleri artan sıcaklık ile birlikte artmıştır. Saf HA’ nın sahip olduğu değerler, yükün taşınımı gereksinimi olan uygulamalarda kullanımını daraltan en önemli parametre olurken [76], literatürde yapılmış çalışmalar incelendiğinde basınç olmadan sinterleme yapılan deneylerde, hedef değer ortalama olarak $1 \text{ MPa.m}^{1/2}$ belirtilmektedir [77].



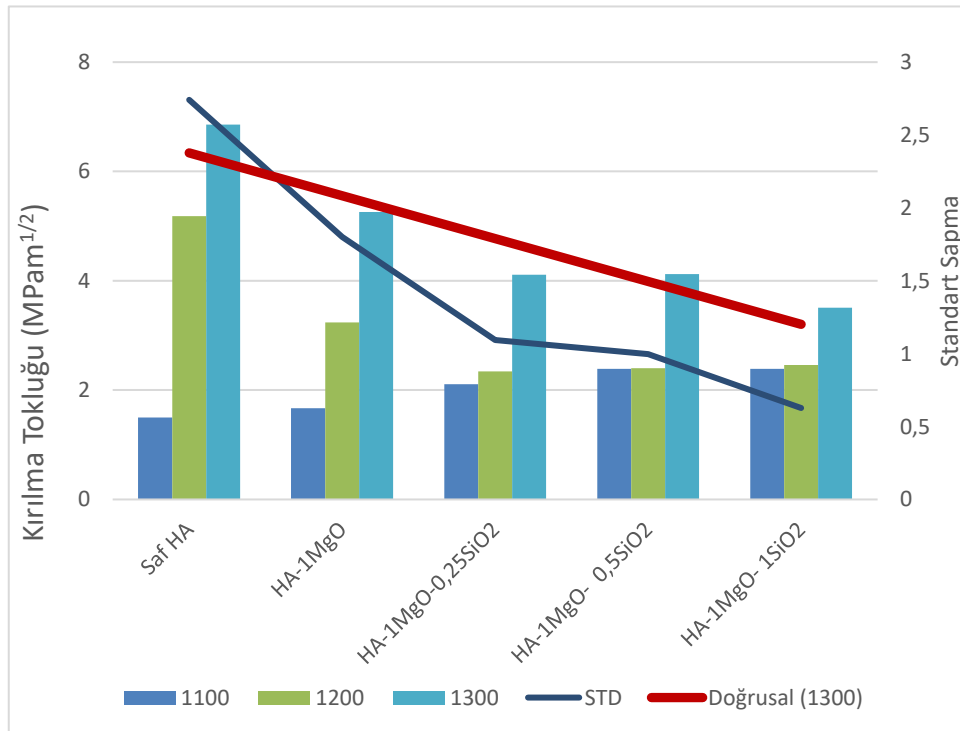
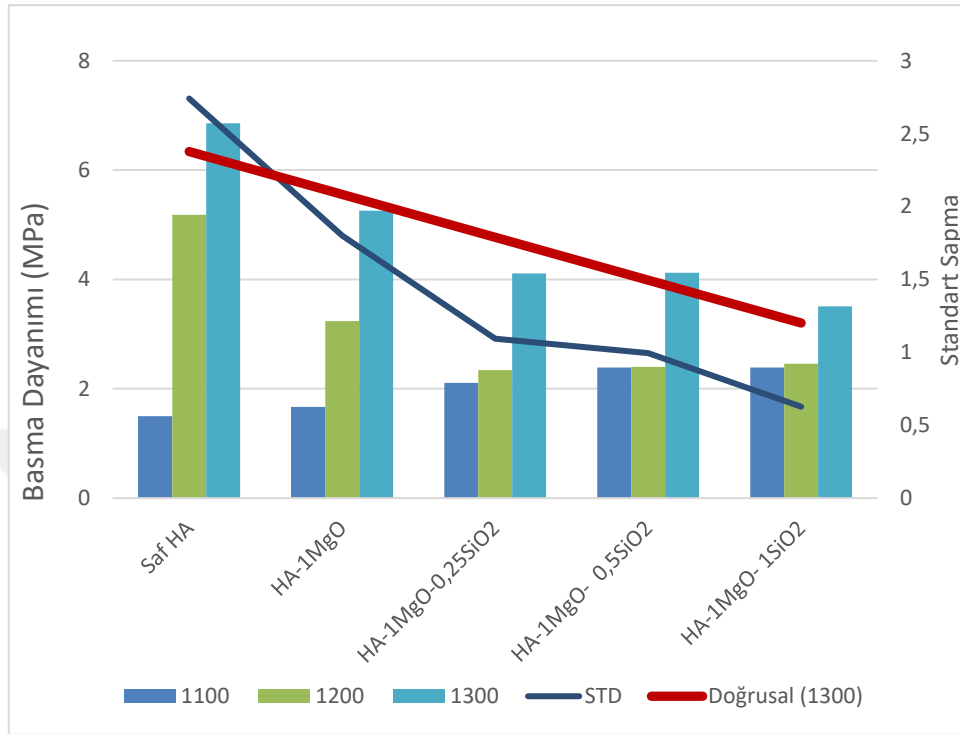
Tablo 4.10. Saf HA, HA – 1MgO – SiO₂ Kompozitlerine Ait Değişimler; (a) Boyca Kısılma – Sıcaklık İlişkisi , (b) Yoğunluk – Sıcaklık İlişkisi

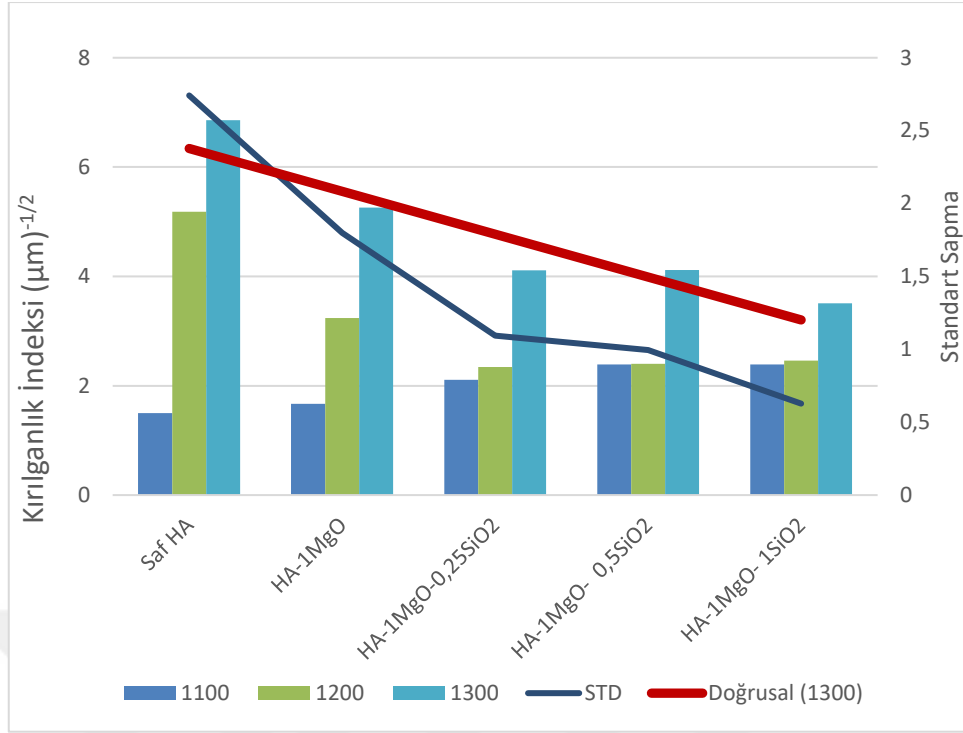


Tablo 4.11. Saf HA, HA – 1MgO – SiO₂ Kompozitlerine Ait (a)Sertlik – Sıcaklık, (b) Porozite – Sıcaklık, (c) Kısmi Yoğunluk – Sıcaklık Değişimleri



Tablo 4.12. Saf HA, HA – 1MgO – ZnO Kompozitlerine Ait (a)Basma Dayanımı – Sıcaklık, (b) Kırılma Tokluğu – Sıcaklık, (c) Kırılma İndeksi – Sıcaklık Değişimleri





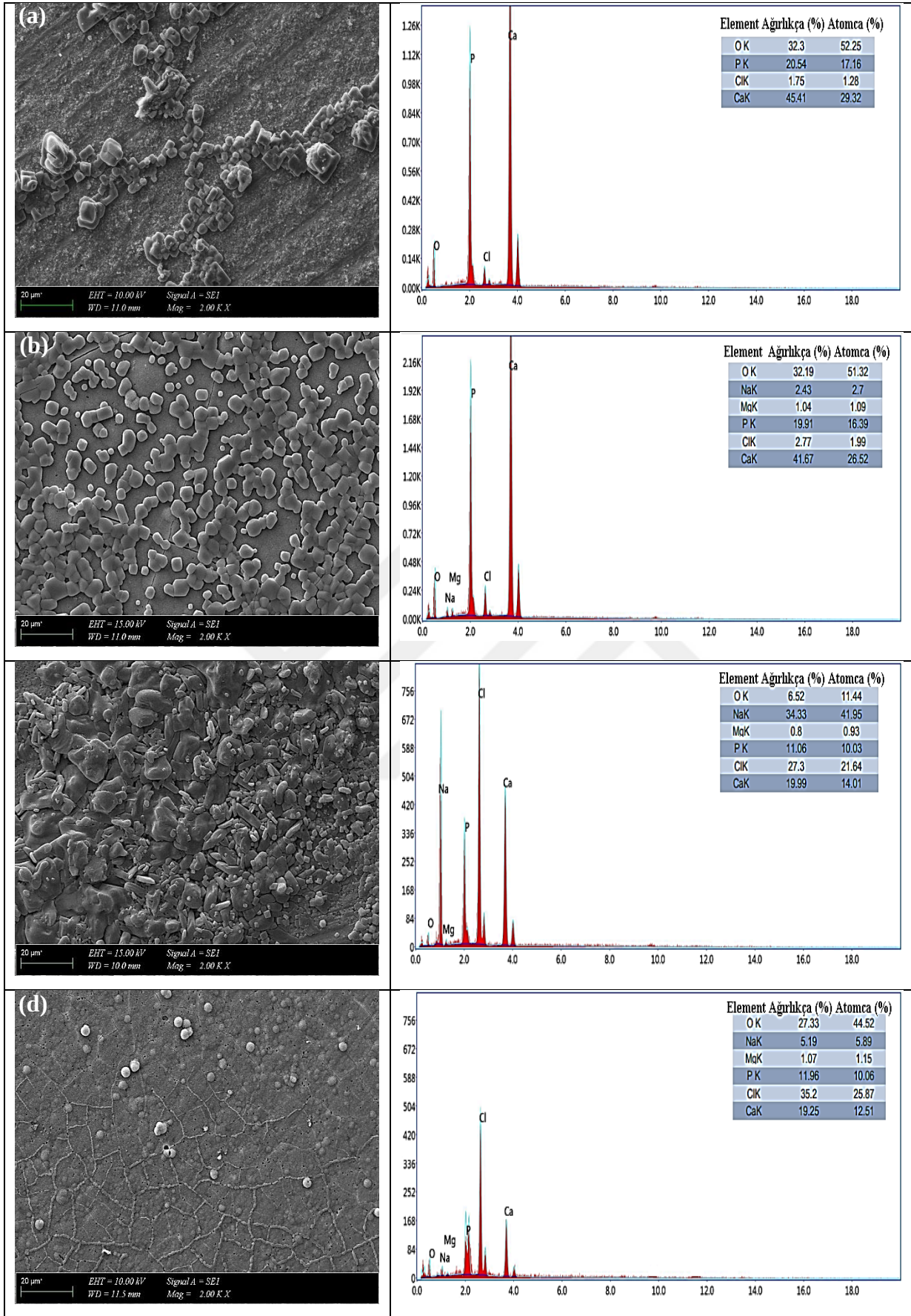
Ağırlıkça % 0.5 SiO₂ takviyeli HA-1MgO bileşimine ait kırılma tokluğunda yaklaşık %21 oranında artışın sağlanabildiği ve bu durumun da bu sıcaklıkta oluşan ve Ca-Mg-Si-O elementlerini içeren fazlardan ve 0.5 oranındaki SiO₂ ilavesinin HA-1MgO' nun tane büyümesini engellenmesinden dolayı gerçekleşmektedir. Bu durumun sebebi ise; daha küçük tane boyutunun, mikroindentasyon testinde girinti sırasında oluşan enerji kaybını iyileştirmesidir [78].

4.2 Vücut Sıvısı Testleri ve Sonuçları

Biyomalzemelerin insan vücudunda kullanılabilmesini sağlayan en önemli parametre in-vitro biyoaktivitedir. Bu biyoaktivite, insan plazması ile benzer özelliklere sahip özelliklere sahip yapay vücut sıvıları (SBF) ile test edilmektedir.

Uluslararası Standardizasyon Örgütü, gerçekleştirilen ön değerlendirmeler neticesinde insan vücudunda kullanılabilir nitelikte mekanik özelliklere sahip malzemelerin, in-vitro biyoaktivite özelliklerinin belirlenmesinde insan plazması ile benzer oranda iyonik konsantrasyona sahip olması nedeniyle yapay vücut sıvısı testinin (SBF) kullanılabileceğini belirtmiştir. Genel olarak, herhangi bir malzemenin biyoaktivite karakteri, SBF çözeltisine daldırıldıktan sonra yüzeyinde apatit benzeri bir tabaka oluşturma kabiliyeti ile ölçülebilir [79]. SBF testinden elde edilen sonuçlar, potansiyeli olan bir biyouyumlu malzemenin, fizyolojik ortamda reaktivitesini önceden kontrol etmek için başvurulacak bir yöntemdir [80] ve SBF testi ile yüzeyinde apatit tabakası olduğu gözlenen biyomalzemeler, kemik ve/veya implante edildiği bölgede bulunan dokularla bağlanabilme özelliğine sahiptir [81].

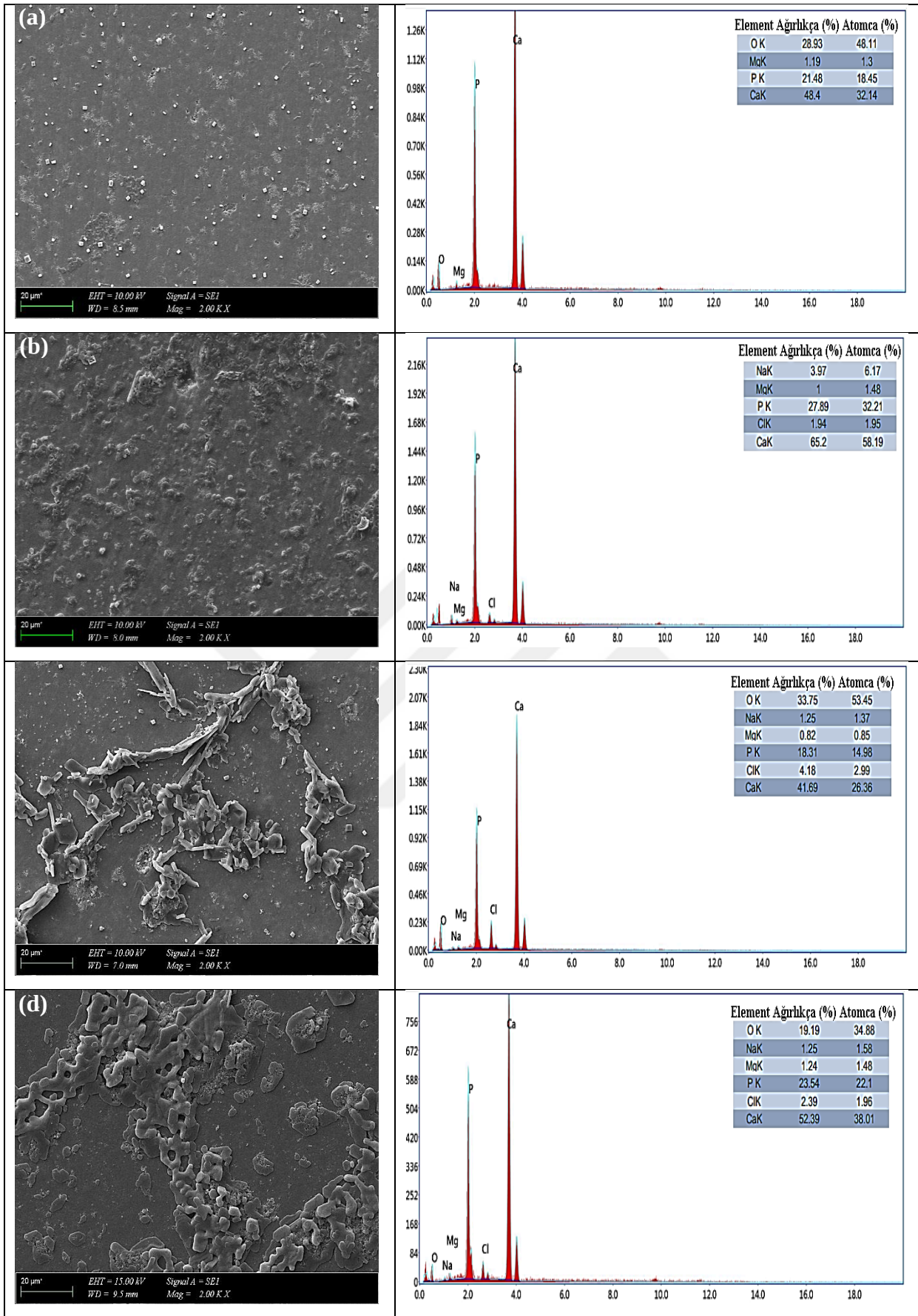
HA matrisli biyomalzemeler ile yapılan SBF testleri sonucunda, bu biyomalzemenin yüzeyinde apatit tabakasının oluşum süresinin kimyasal yapısına, porozite oranına ve ortalama tane boyutuna parametreleri ile ilgilidir. Apatit tabaka oluşum süresi 0.5 ile 28 gün arasında değişmektedir. [82] ve porozların ve küçük çatlakların, spesifik yüzey alanını daha büyük ve geniş bir hale getirdiği literatür çalışmalarında bildirilmiştir. Aynı zamanda, çevre doku ile in-vivo bağlanmayı kolaylaştırdığı, bu şekilde yeni kemik dokusunun oluşması ve büyümesi için biyouyumlu olduğu anlatılmıştır [83].



Şekil 4.11. Saf HA' nın (a) 7, (b) 14, (c) 21 ve (d) 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri

Şekil 4.11’ de görüldüğü üzere; saf HA yüzeyinde 7 günlük SBF testi sonrası küp şeklinde forma sahip olmak üzere apatit tabakası oluşmaya başlamış, artan SBF testi süresi ile saf CSHA’ nın yüzeyinin 28 günlük SBF testi sonrası tamamen apatit tabakası ile kaplanmıştır ve EDS incelemeleri neticesinde Ca / P molar oranı sırasıyla 1.70, 1.61, 1.39 ve 1.24 olarak hesaplanmıştır. Belirtilen bu oranlar literatürde uyum sağlamaktadır ve Ruiz-Aguilar ve diğerleri tarafından bildirildiği üzere [84] kemik rejenerasyonu uygulamalarında kullanılabilecek nitelikte mekanik özelliklere sahip biyomalzemelerin SBF testi sonrası yüzeyinde oluşan apatit tabakasının Ca/P molar oranının 1.2 - 2.0 arasında olması gerekmektedir. Ayrıca saf HA yüzeyinde sodyum ve magnezyum gibi elementlerin varlığı dedekte edilmiş olup, bu durum Saad M. Salman ve diğerlerinin de belirttiği üzere; SBF çözeltisine daldırılan HA seramiklerin yüzeyinde apatit tabakası oluşumu esnasında SBF çözeltisinden magnezyum, sodyum ve klor gibi iyonların çökmesinden dolayıdır [85].

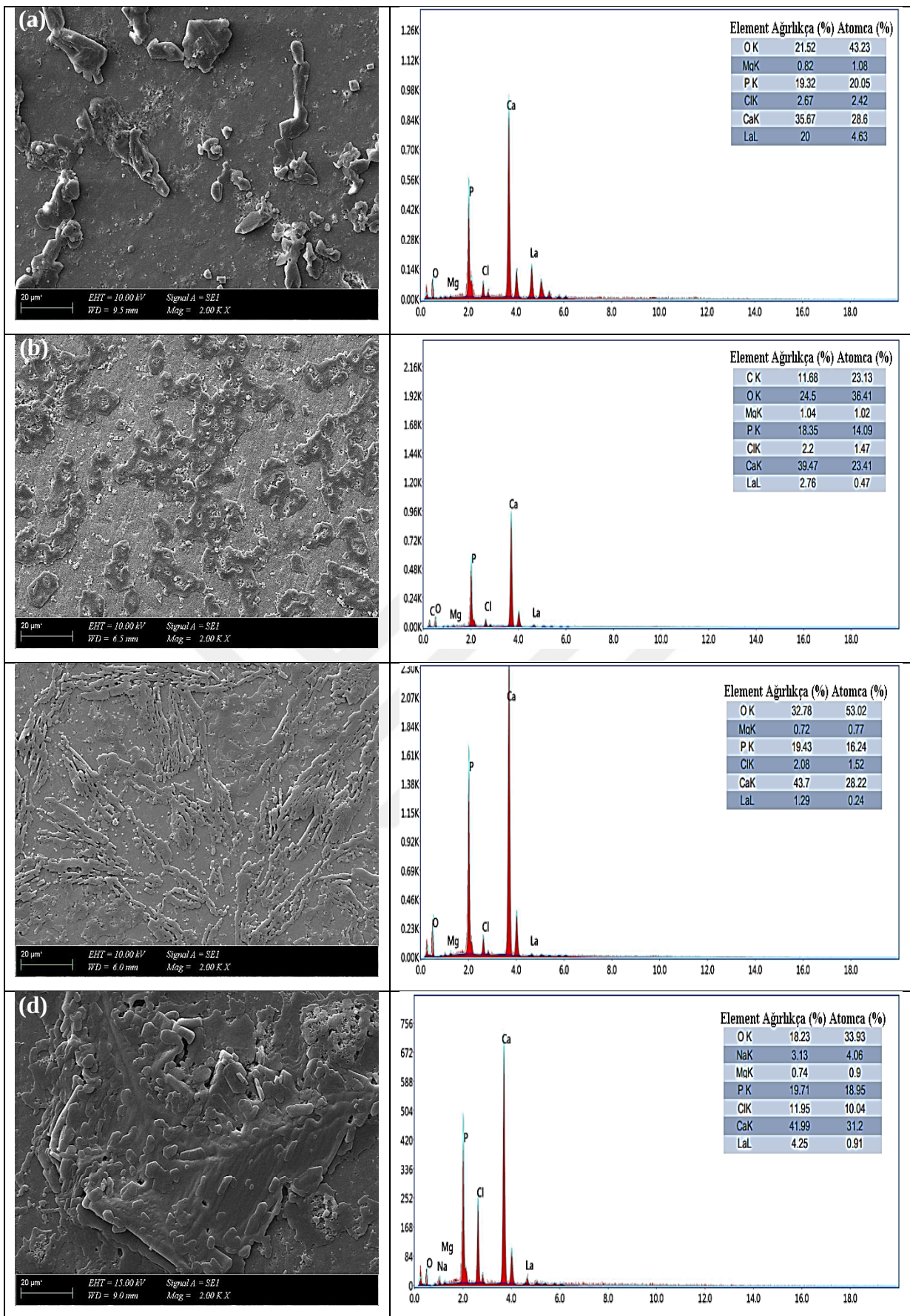




Şekil 4.12. HA-1MgO' nun (a) 7, (b) 14, (c) 21 ve (d) 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri

Şekil 4.12’ de görüleceği üzere; HA - 1MgO kompozitinin yüzeyinde oluşan apatit tabakasının oranının tüm SBF süreleri için HA’ ya kıyasla bir hayli düşüş gösterdiği ve EDS analizi neticesinde HA - 1MgO kompozitinin yüzeyinde oluşan apatit tabakasına ait Ca / P molar oranının sırasıyla 1.74, 1.80, 1.75 ve 1.71 olduğu belirlendi. MgO ilaveli borofosfat biyocamın yüzeyinde oluşan apatit tabakasına ait Ca / P molar oranın ağırlıkça %0.5 MgO için 2.063, %3MgO için ise 2.91olduğu belirtilmiştir [86].

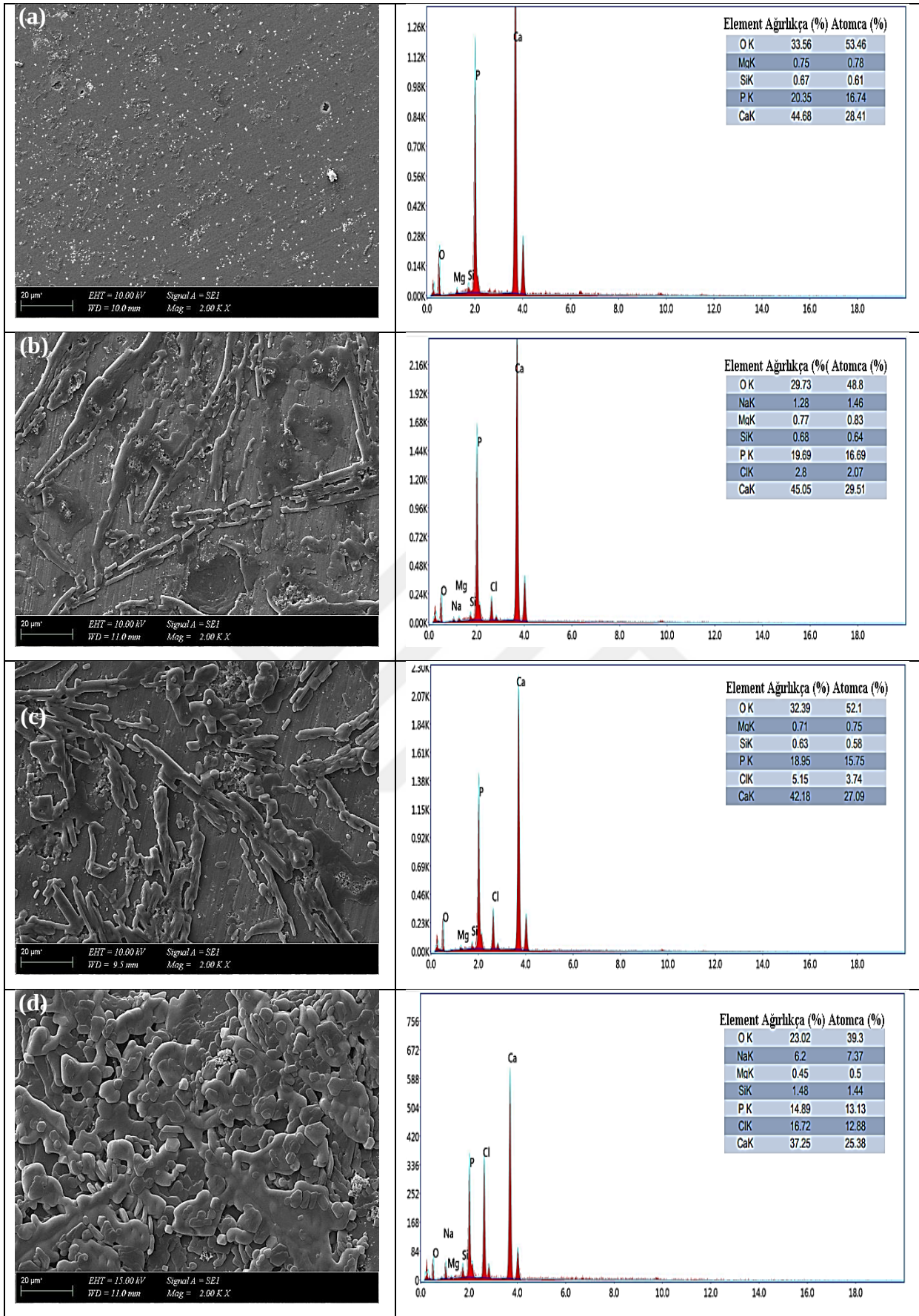




Şekil 4.13. HA-1MgO-1La₂O₃' ün (a) 7, (b) 14, (c) 21 ve (d) 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri

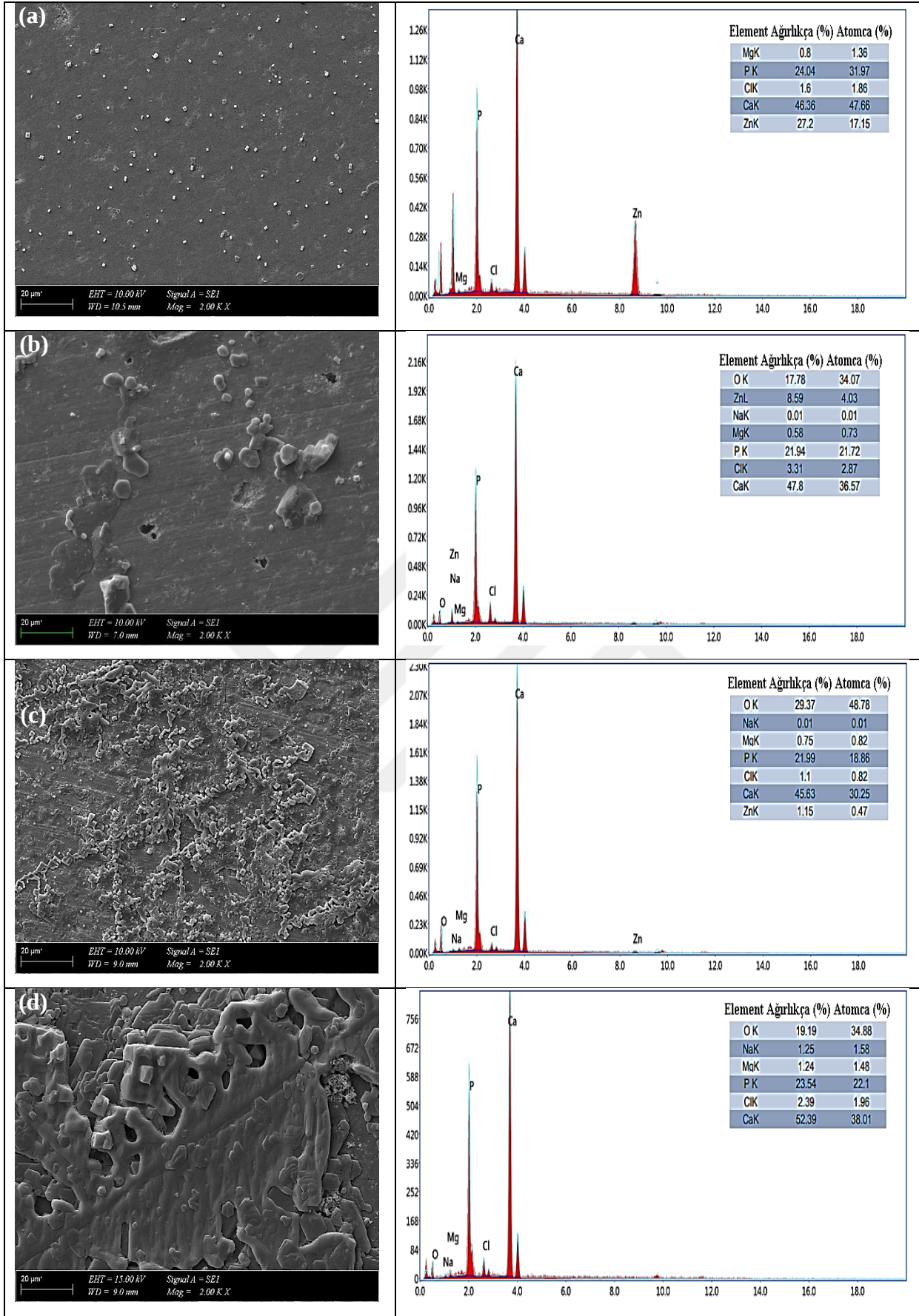
HA - 1MgO kompozitinin in-vitro biyoaktivite özelliğinin La_2O_3 ilavesi ile artırılabilceğı belirlendi. La_2O_3 ilavesi ayrıca HA- Al_2O_3 kompozitinin [87] ve fosfat esaslı biyocamların [88] in-vitro biyoaktivite özelliğini artırdığı belirtilmiştir. Ancak plazma spre y kaplama ile üretilmiş HA- La_2O_3 kompozitlerinde benzer etkiyi gösterememiştir. Bunun nedeni plazma spre y işle mi neticesinde HA' nın β -, α -TCP ve CaO fazlarına dekompoze olması ve CaO fazının gerek in-vitro gerekse in-vivo ortamında HA esaslı biyoseramiklerin biyoaktivite özelliklerinin azalması yönünde davranış sergilemesidir [89].





Şekil 4.14. HA-1MgO-XSiO₂' nin (a) 7, (b) 14, (c) 21 ve (d) 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizleri

SBF testine tabi tutulan HA-1MgO-SiO₂' ye ait SEM mikroyapı görüntülerinden görüleceği üzere; 7. günün sonunda apatit tabakasının kübik formda kristalize olduğu, 14 ve 21 günlük SBF testi neticesinde HA-1MgO kompozitine oranla daha yoğun ve dendritik yapıya sahip olduğu ve 28 günlük SBF testi neticesinde yüzeyinin tamamen apatit tabakası ile kaplandığı, yani HA-1MgO kompozitinin biyoaktivite özelliğinin artmasına katkıda bulunduğu belirlendi. HA-1MgO-SiO₂ kompoziti için gerçekleştirilen EDS analizi neticesinde bu kompozitine yüzeyinde oluşan apatit tabakasının Ca/P molar oranının sırasıyla 1.69, 1.76, 1.72 ve 1.93 olduğu belirlendi. Si, Ca ve P iyonlarını içeren biyoaktif sistemleri üzerine gerçekleştirilen araştırmalar, bu elementleri içeren biyomalzemelerin, geleneksel biyoaktif camlarla karşılaştırıldığında daha iyi in vitro biyoaktif davranışa sahip olduğunu ve bu Si içeren biyomalzemelerin ilaç salınımı ve kemik rejenerasyonu için daha iyi adaylar olabileceğini göstermektedir. Ca, Mg, P iyonlarını içeren sistemlere Si ilavesinin ilgili sistemin biyoaktivitesinin artırdığı belirtilmiştir [90]. SBF testine tabi tutulan HA-1MgO-SiO₂ kompoziti bünyesinde bulunan Akermanite fazı, kemik rejenerasyonundaki mükemmel özellikleri nedeniyle klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir silikat esaslı biyoseramiktir. Olağanüstü bir kemik tamir edici biyoseramik olan TCP ile karşılaştırıldığında Akermanite fazının, yeterli konsantrasyonlarda salınan Mg, Ca ve Si iyonlarının etkilediği makrofajların neden olduğu bağışıklık tepkilerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Ca-P esaslı biyoseramiklerin biyolojik aktivitesi ve malzeme özellikleri, Akermanite ve XRD analizinde tespit Mg-Si-O içerikli fazlarda bulunan Si' nin varlığıyla gelişir, çünkü bu element sağlıklı kemik ve bağ dokularının gelişiminde önemli bir rol oynar ve hızlı magnezyum ve kalsiyum çözünmesi; proton tüketimi ve akermanitten silikanın deprotonasyonu apatit kristallerinin sadece büyümesini değil aynı zamanda çökmesini de tetiklemektedir. Bu nedenle bu kompozitlerin biyoaktivitesi HA-1MgO' ya oranla daha yüksektir [91].



Şekil 4.15. HA-1MgO-xZnO' nun (a) 7, (b) 14, (c) 21 ve (d) 28 günlük sürelerde SBF çözeltisine daldırma sürelerine ait SEM ve EDS analizler

HA-1MgO-ZnO kompozitine ait SBF testi neticesinde ilgili kompozitin yüzeyinde kısmen yoğun formda apatit tabakasının oluşabilmesi için 21 güne ihtiyaç olduğu ancak 28 günlük SBF testi neticesinde CSHA-1MgO' ya oranla daha yüksek oranda apatit tabakası oluşumuna imkân sağladığı ve EDS analizi ile bu kompozitin yüzeyinde oluşan apatit tabakasına ait Ca/P molar oranının sırasıyla 1.49, 1.68, 1.60 ve 1.71 olduğu belirlendi [92].

5. Tartışma

Bu çalışmamızda oluşturulmuş olan HA-1MgO ikili kompozitine, ağırlıkça % 0.25, 0.5 ve 1 La₂O₃, ZnO ve SiO₂ takviyeleri ile 3 farklı temel grupta, üçlü kompozitler üretilmiş olup; mikroyapısal, mekanik, ve biyouyumluluk özellikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre;

- Ticari saflıktaki HA' nın sahip olduğu zayıf mekanik özelliklerin takviye malzemeleri ile iyileştirilmesi,
- MgO takviyesinin, HA üzerinde sinterleme ajanı olarak etki göstermesi ve ilgili fazları ortaya çıkararak; mekanik ve mikroyapısal özelliklerin iyileştirilmesi,
- Ağırlıkça %1 La₂O₃ takviyelendirilerek elde edilmiş üçlü kompozitlerde, MgO ve La₂O₃' in varlığı; HA üzerinde densifikasyonu artırır,
- HA-1MgO-1La₂O₃ üçlü kompozitinin 1200 °C' de sinterlenen numunelerinin biyouyumluluk testlerinde apatit tabakasının istenilen seviyede olması ile birlikte, sahip olduğu mekanik özellikler ile biyomalzeme olarak kullanım potansiyeli,
- Ağırlıkça %0.5 ZnO takviyesi ile 1200 °C' de sinterlenerek üretilmiş olan üçlü kompozit ile birlikte, her ne kadar HA-1MgO kompozitinin saf HA' ya göre daha iyi olan mekanik özellikleri, daha da iyi seviyelere çıkarılmış olup, in-vitro testlerinin sonuçları ile birlikte biyouyumluluğu yüksek, potansiyeli bulunan bir malzeme olduğu,
- HA-1MgO ikili kompozitine ağırlıkça %0.5 SiO₂ takviyesi ile; ikili kompozitin sahip olduğu kırılma tokluğu parametresinin %21 seviyelerinde artışı sağlanarak, SBF testlerinde elde edilen yüksek biyouyumluluk neticeleri ile birlikte, potansiyeli yüksek bir malzeme olduğu kanaatlerine varılmıştır.

Çalışma kapsamında yapılan literatür çalışmaları değerlendirildiğinde, mevcut biyomedikal uygulamalarında kullanılan biyomalzemelerin yerine; potansiyeli yüksek biyomalzemelerin araştırma çalışmalarına bilimsel anlamda katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR / REFERENCES

- [1] Lee, C.A., Einhorn, T.A., Chapter 1 - The Bone Organ System: Form and Function, in: R. Marcus, D. Feldman, J. Kelsey (Eds.), (2001) Osteoporosis. Second Ed., Academic Press, San Diego, Amerika Birleşik Devletleri.
- [2] Kalfas, I.H., (2001) Principles of Bone Healing, Neurosurg. Focus.(10), 1–4.
- [3] Wang, G.C., Lu, Z.F., Zreiqat, H., (2014) 8 - Bioceramics For Skeletal Bone Regeneration, Bone Substitute Biomaterials, Woodhead Publishing, 180–216.
- [4] Morgan, E. F., Barnes, G. L., Einhorn, T. A., (2013) The Bone Organ System. Osteoporosis, 3–20, Amerika Birleşik Devletleri.
- [5] Doblaré, M., García, J. M., & Gómez, M. J., (2004) Modelling Bone Tissue Fracture and Healing: A Review. Engineering Fracture Mechanics, 71(13-14), 1809–1840.
- [6] Fu, Q., Saiz, E., Rahaman, M. N., & Tomsia, A. P., (2011) Bioactive Glass Scaffolds For Bone Tissue Engineering: State of The Art and Future Perspectives Materials Science and Engineering: C, 31(7), 1245–1256.
- [7] Giannoudis, P. V., Einhorn, T. A., & Marsh, D., (2007) Fracture healing: The diamond concept. Injury, 38, S3–S6.
- [8] Calori G.M., Mazza, E., Colombo, M., Ripamonti, C., (2011) The Use of Bone-Graft Substitutes in Large Bone Defects: Any Specific Needs?, Injury. 42, S56–S63.
- [9] Ohbayashi, Y., Miyake, M., Nagahata, S. (2000) A Long-Term Study of Implanted Artificial Hydroxyapatite Particles Surrounding The Carotid Artery in Adult Dogs. Biomaterials, 21, 501-509.
- [10] Ural, E., Kesenci, K., Fambri, L., Migliaresi, C., Piskin, E. (2000) Poly(D,L-Lactide/ε-Caprolactone)/Hydroxyapatite Composites. Biomaterials, 21, 2147-2154.

- [11] Ma, J., Liang, C.H., Kong, L.B., Wang, C. (2003) Colloidal Characterization and Electrophoretic Deposition of Hydroxyapatite on Titanium Substrate. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14, 797-801.
- [12] Miki, T., Masaka, K., Imai, Y., Enomoto, S. (2000) Experience with Freeze-Dried PGLA/HA/rhBMP-2 as a Bone Graft Substitute. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 28, 294-299.
- [13] Joschek, S., Nies, B., Krotz, R., Göpfer A. (2000) Chemical and Physicochemical Characterization of Porous Hydroxyapatite Ceramics Made of Natural Bone. *Biomaterials*, 21, 1645-1658.
- [14] Wong, J. Y., Bronzino, J. D. (2007) *Biomaterials*, CRC Press, Taylor&Francis Group, LLC.
- [15] Ratner, B., D., Hoffman A., S., Schoen, F., J., Lemons, J. (2013) *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, Elsevier Press.
- [16] Gümüşderelioğlu, M. (2002) *Yeni Ufuklara: Biyomalzemeler*, TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi Eki, Ankara.
- [17] Szycher, M. (1988) *Biomaterials*, Academic Press, Massachusetts, Chapter 18.
- [18] Kee, J., Paulanka, B., Polek, C. (2010) *Handbook of Fluids, Electrolytes and Acid Base Imbalances*, Third Edition.
- [19] Kuhn, T.L. (2012) *Biomaterials Introduction to Biomedical Engineering*, Third Edition, Elsevier Press, chapter 5.
- [20] Anderson, JM. (2012) *Biocompatibility*, Elsevier Press, ABD.
- [21] Lutišanová, G., Kuzielová, E., Palou, M.T., Kozánková, J. (2011) Static And Dynamic In Vitro Test Of Bioactivity Of Glass Ceramics, *Ceramics – Silikáty*, 55, 2, 106-113.

- [22] Pasinli, A., Aksoy, R.S. (2010) Yapay Kemik Uygulamaları İçin Hidroksiapatit, BiyoTeknoloji Elektronik Dergisi, 1, 41-51.
- [23] Reid, J.W., Tuck, L., Sayer, M., Fargo, K., Hendry, J.A. (2006) Synthesis and Characterization of Single - Phase Silicon - Substituted α -Tricalcium Phosphate. Biomaterials, 27, 2916-2925.
- [24] Dorozhkin, S.V. (2016) Multiphasic Calcium Orthophosphate (CaPO₄) Bioceramics and Their Biomedical Applications. Ceramics International, 42, 6529-6554.
- [25] Mayer, I., Featherstone, J.D.B. (2000) Dissolution Studies of Zn - Containing Carbonated Hydroxyapatites. Journal of Crystal Growth, 219, 98-101.
- [26] Han, Y., Li, S., Wang, X., Jia, L., He, J. (2007) Preparation of Hydroxyapatite Rod-Like Crystals By Protein Precursor Method. Materials Research Bulletin, 42, 1169-1177.
- [27] Orlovskii, V.P., Komlev, V.S., Barinov, S.M. (2002) Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Ceramics. Inorganic Materials, 38(10), 973-984.
- [28] Pratihari, S.K., Garg, M., Mehra, S., Bhattacharyya, S. (2006) Phase Evolution and Sintering Kinetics of Hydroxyapatite Synthesized by Solution Combustion Technique. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 17, 501-507.
- [29] Dutta, S.R., Passi, D., Singh, P., Bhuibhar, A. (2015) Ceramic and Non-Ceramic Hydroxyapatite as a Bone Graft Material: A Brief Review, Ir. J. Med. Sci. 1971 -. 184 101–106.
- [30] Bernard, S.A. (2005) Influence Of Silicon Dioxide, Magnesium Oxide And Zinc Oxide On Resorbable Tricalcium Phosphate Based Bioceramics, MSc Thesis, Washington State University, ABD.
- [31] Hickey, D.J. (2014) MgO Nanocomposites as Antibacterial Biomaterials for Orthopedic Tissue Engineering, Department of Chemical Engineering Northeastern University.

- [32] Demirkol, N. (2017) Bioactivity Properties and Characterization of Commercial Synthetic Hydroxyapatite – 5 wt.% Niobium (V) Oxide –5 wt.% Magnesium Oxide Composite, *Acta Physica Polonica A*, 10.12693.
- [33] Kobayashi, S., Murakoshi, T. (2014) Effects of MgO Addition On Sintering of Calcium Phosphate Ceramics And Composites. 2014 Japan Society for Composite Materials, Korean Society for Composite Materials and Taylor & Francis, S1, 137–146.
- [34] Demirkol, N. Meydanoğlu, O., Gökçe, H., Oktar, F. N., Kayalı, E. S. (2012) Comparison of Mechanical Properties of Sheep Hydroxyapatite (SHA) and Commercial Synthetic Hydroxyapatite (CSHA)-MgO Composites. *Trans Tech Publications, Switzerland*, 493-494 (2012) pp 588-593.
- [35] Hong, Y. W., Shukor, M. H., Singh, R., Sopyan, I. (2008) Influence Of Magnesium Doping In Hydroxyapatite Ceramics. *IFMBE Proceedings Vol. 21*.
- [36] Tan, C.Y., Ramesh, S., Toulei, R., Sopyan, I., Teng, W. D. (2011) Synthesis of High Fracture Toughness of Hydroxyapatite Bioceramics, *Advanced Materials Research Vols*, pp 1849-1855.
- [37] Bozkurt, Y., Pazarlioglu, S., Gökçe, H., Gurler, I., Salman, S. (2015) Hydroxyapatite Lanthanum Oxide Composites, *ACTA Physica Polonica A Vol. 127*.
- [38] Gautam, C.R., Kumar, S., Kumar, V.M., Biradar, S. (2017) Synthesis, Structural and 3-D Architecture of Lanthanum Oxide Added Hydroxyapatite Composites for Bone Implant Applications: Enhanced Microstructural and Mechanical Properties, *Ceramics International* 43, 14114–14121.
- [39] Oktar, F. N., Özyeğin, L. S., Meydanoğlu O., Aydin H., Agathopoulos, S., Rocha, G., Sennaroglu, B., Kayalı, E. S., (2006) Sintering Effect on Mechanical Properties of Composites of Hydroxyapatite Lanthanum Oxide (HA-La₂O₃), *Key Engineering Materials (Volumes 309-311)*.
- [40] Oktar, F. N., Agathopoulos, S., Özyeğin, L. S., Gündüz, O., Demirkol, N., Bozkurt, Y., Salman, S. (2007) Mechanical Properties Of Bovine Hydroxyapatite (BHA) Composites Doped With SiO₂, MgO, Al₂O₃, and ZrO₂, *Journal of Materials Science Materials in Medicine* 18(11):2137-43.

- [41] Kim, S. R., Lee, H. J., Kim, Y. T., Riu, D. H., Jung, S. J., Lee, Y. J., Chung, S. C., Kim, Y. H. (2003) Synthesis of Si,Mg Substituted Hydroxyapatites and Their Sintering Behaviors, *Biomaterials*, 24(8), 1389–1398.
- [42] Jin, H., Oktar, F. N., Dorozhkin, S., Agathopoulos, S. (2011) Sintering Behavior and Properties of Reinforced Hydroxyapatite/TCP Biphasic Bioceramics with ZnO Whiskers, *Journal of Composite Materials*, 45(13), 1435 – 1445.
- [43] Gündüz, O., Erkan, E. M., Dağlılar, S., Salman, S., Agathopoulos, S., Oktar, F. N. (2008) Composites of Bovine Hydroxyapatite (BHA) and ZnO, *Journal of Materials Science*, 43(8), 2536–2540.
- [44] Saha, N., Keskinbora, K., Suvacı, E., Basu, B. (2010). Sintering, Microstructure, Mechanical, and Antimicrobial Properties of HAp-ZnO Biocomposites, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 95B(2), 430–440.
- [45] British Standard Non-Metallic Materials for Surgical Implants. Part 2: Specifications for Ceramic Materials Based on Alumina, BS 7253: Part 2:1990 ISO 6474-198.
- [46] Zyman, Z.Z, Ivanov, I.G., Glushko, V.I., Kijko, S.M., Surov, Y.N., Onmutov, V.M. (1999) Preparation and Properties of Inhomogeneous Hydroxyapatite Ceramics, *Journal of Biomedical Materials Research*, 46(2), 135-140.
- [47] Kwon, J., Dai, M., Halls, M.D., Langereis, E., Chabal, Y.J., Gordon, R.G. (2009) In Situ Infrared Characterization during Atomic Layer Deposition of Lanthanum Oxide. *Journal of Physical Chemistry C*, 113, 654-660.
- [48] Raynaud, S., Champion, E., Bernache-Assollant, D., Thomas, P. (2002) Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterisation and thermal stability of powders. *Biomaterials*, 23, 1065-1072
- [49] Tan C.Y, Ramesh S, Tolouei R, Sopyan I, Teng W.D. Synthesis of high fracture toughness of hydroxyapatite bioceramics. *Advanced Materials Research*. 2011;264-265;1849-55.

- [50] Bandyopadhyay A, Bernard S, Xue W, Bose S. Calcium phosphate-based resorbable ceramics: Influence of MgO, ZnO, and SiO₂ dopants, *Journal of the American Ceramic Society*. 2006;89(9);2675-88.
- [51] Pazarlıoğlu, S., Algan, O., Işıkoğulları, A., Gökçe, H., The effect of lanthanum oxide additive on the microstructural, physical and mechanical properties of 1 wt% magnesium oxide-hydroxyapatite composite. *Processing and Application of Ceramics* 15. (2021) 226–237.
- [52] Xiaoheng G, Xiao L, Huichang G, Xuetao S, Naru Z, Yingjun W. Hydrothermal growth of whitlockite coating on β -tricalcium phosphate surfaces for enhancing bone repair potential. *Journal of Materials Science and Technology*. 2018;34;1054-59.
- [53] Maroua T, Ibrahim A, Algarni H, Ayed F.B, Yousef E.S. Mechanical and tribological properties of the tricalcium phosphate-magnesium oxide composites. *Materials Science & Engineering C*. 2019;96;716-29.
- [54] Bellucci D, Sola A, Salvatori R, Anesi A, Chiarini L, Cannillo V. Role of magnesium oxide and strontium oxide as modifiers in silicate-based bioactive glasses: Effects on thermal behaviour, mechanical properties and in-vitro bioactivity. *Materials Science & Engineering C*. 2017;72; 566-75.
- [55] Boesenberg J.S, Hewins R.H. An experimental investigation into the metastable formation of phosphoran olivine and pyroxene. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 2010;74,1923-41.
- [56] Ryu, H.S., Youn, H.J., Hong, K.S., Chang, B.S., C.K. Lee, Chung, S.S. (2002) An improvement in sintering property of β -tricalcium phosphate by addition of calcium pyrophosphate. *Biomaterials*, 23, 909-914.
- [57] Jenkins, R. (and others editors) (1987) in “Powder Diffraction File, Inorganic Phases” (JCPDS International Centre for Diffraction Data), Swarthmore.
- [58] Brückner T, Meininger M, Groll J, Kübler A.C, Gbureck U. Magnesium Phosphate Cement as Mineral Bone Adhesive. *Materials*. 2019;12;3819.

- [59] Bhattacharyya R, Das S, Omar S. High ionic conductivity of Mg²⁺-doped non-stoichiometric sodium bismuth titanate. *Acta Materialia*. 2018;159;8-5.
- [60] Madhuri C, Venkataramana K, Shanker J, Reddy C.V. Effect of La³⁺, Pr³⁺, and Sm³⁺ triple-doping on structural, electrical, and thermal properties of ceria solid electrolytes for intermediate temperature solid oxide fuel cells. *Journal of Alloys and Compounds*. 2020;849;1566362.
- [61] Prinka Batra, Ritu Gaba, Upasana Issar, and Rita Kakkar, Structures and Stabilities of Alkaline Earth Metal Oxide Nanoclusters: A DFT Study. *Journal of Theoretical Chemistry*. Volume 2013;Article ID 720794;14 pages.
- [62] Phadkew S.R, Nino J.C. Conductivity Enhancement in Lanthanum Phosphates. *Journal of the American Ceramic Society*. 2011;94(6);1817-23.
- [63] Colomer M.T. Effect of Sr²⁺ doping on sintering behavior, microstructural development and electrical properties of LaPO₄·nH₂O nanorods prepared by dry mechanical milling. *International Journal of Hydrogen Energy*. 2018;43(29); 13462-74.
- [64] Hachani S, Moine B, El-akrmi A, Férid M. Energy transfers between Sm³⁺ and Eu³⁺ in YPO₄, LaP₅O₁₄ and LaP₃O₉ phosphates. Potential quantum cutters for red emitting phosphors. *Journal of Luminescence*. 2010;130;1774-83.
- [65] Case E.D, Smith I.O, Baumann M.J. Microcracking and porosity in calcium phosphates and the implications for bone tissue engineering. *Materials Science & Engineering A*. 2005;390; 246-54.
- [66] Guo H.B, Miao X, Chen Y, Cheang P, Khor K.A. Characterization of hydroxyapatite- and bioglass-316L fibre composites prepared by spark plasma sintering. *Materials Letters*. 2004;58;304-7.
- [67] Crobu, M., Rossi, A., Mangolini, F., Spencer, N.D. Chain-length-Identification Strategy in Zinc Polyphosphate Glasses by Means of XPS and ToF-SIMS, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, March, 403, 2012.

- [68] In-Ho Jung, Sergei A. Decterov, Arthur D. Pelton, Critical thermodynamic evaluation and optimization of the CaO-MgO-SiO₂ system, *Journal of the European Ceramic Society* 25 (2005) 313-333.
- [69] Ashutosh Goel, Essam R. Shaaban, J.B. Oliveira, M.A. Sá, Maria J. Pascual, José M.F. Ferreira, Sintering behavior and devitrification kinetics of iron containing clinopyroxene based magnetic glass-ceramics, *Solid State Ionics* 186 (2011) 59-68.
- [70] Ashutosh Goel, Saurabh Kapoor, Raghu Raman Rajagopal, Maria J. Pascual, Hae-Won Kim, José M.F. Ferreira, Alkali-free bioactive glasses for bone tissue engineering: A preliminary investigation, *Acta Biomaterialia* 8 (2012) 361-372.
- [71] Sharafabadi, A. K, Abdellahi, M., Kazemi, A., Khandan, A., Ozada, N. (2017) A novel and economical route for synthesizing akermanite (Ca₂MgSi₂O₇) nano-bioceramic, *Materials Science and Engineering C* 71, 1072-1078.
- [72] S.R. Kim J.H. Lee, Y.T. Kim, D.H. Riu, S.J. Jung, Y.J. Lee, S.C. Chung, Y.H. Kim, Synthesis of Si, Mg substituted hydroxyapatites and their sintering behaviors, *Biomaterials*, Volume 24, Issue 8, April 2003, Pages 1389-1398.
- [73] Bandyopadhyay, A., Bernard, S., Xue, W., Bose, S. (2006) Calcium Phosphate-Based Resorbable Ceramics: Influence of MgO, ZnO, and SiO₂ Dopants. *Journal of the American Ceramic Society*, 89(9), 2675-2688.
- [74] Thangamani, N., Chinnakali, K., Gnanam, F.D. The Effect of Powder Processing on Densification, Microstructure and Mechanical Properties of Hydroxyapatite, *Ceramics International*, September 28,4, 2002.
- [75] Seo, D.S., Lee, J.K. Dissolution-Resistance of Glass-Added Hydroxyapatite composites. *Metals and Materials International*, May, 15,2, 2009.

- [76] Zhang, Y., Tan, S., Yin, Y. (2003) C-fibre reinforced hydroxyapatite bioceramics. *Ceramics International*, 29, 113-116.
- [77] Clupper, D.C., Hench, L.L., Mecholsky, J.J. (2004) Strength and toughness of tape cast bioactive glass 45S5 following heat treatment. *Journal of European Ceramic Society*, 24, 2929-2934.
- [78] C.Y. Tan, A. Yaghoubi, S. Ramesh, S. Adzila, J. Purbolaksono, M.A. Hassan, M.G. Kuttu, "Sintering and mechanical properties of MgO-doped nanocrystalline hydroxyapatite", *Ceram. Int.*, 39 (2013) 8979-8983.
- [79] Rasha A. Youness, Mohammed A. Taha, Medhat A. Ibrahim, In vitro bioactivity, molecular structure and mechanical properties of zirconia-carbonated hydroxyapatite nanobiocomposites sintered at different temperatures, *Materials Chemistry and Physics* 239 (2020) 122011.
- [80] Damiano Angioni, Roberto Orrù, Giacomo Cao, Sebastiano Garroni, Devis Bellucci, Valeria Cannillo, Bioactivity enhancement by a ball milling treatment in novel bioactive glass-hydroxyapatite composites produced by spark plasma sintering, *Journal of the European Ceramic Society*, 43 (2023) 1220-1229.
- [81] Rasha A. Youness, Mohammed A. Taha, Medhat A. Ibrahim, Effect of sintering temperatures on the in vitro bioactivity, molecular structure and mechanical properties of titanium/carbonated hydroxyapatite nanobiocomposites, *Journal of Molecular Structure* 1150 (2017) 188-195.
- [82] Marjan Safarzadeh, Chin Fei Chee, S. Ramesh, Effect of carbonate content on the in vitro bioactivity of carbonated hydroxyapatite, *Ceramics International* 48 (2022) 18174-18179.
- [83] Sina Khoshshima, Ammar Z. Alshemary, Aysen Tezcaner, Sedat Surdem, Zafer Evis, Impact of B_2O_3 and La_2O_3 addition on structural, mechanical and biological properties of hydroxyapatite, *Processing and Application of Ceramics* 12 [2] (2018) 143-152.
- [84] Criseida Ruiz-Aguilar, Luz Eugenia Alcántara-Quintana, Ena Athenea Aguilar-Reyes, U. Olivares-Pinto, Fabrication, characterization, and in vitro evaluation of β -TCP/ ZrO_2 -phosphate-based bioactive glass scaffolds for bone repair, *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 61[3] 2022 191-202.

- [85] Saad M. Salman, Samia N. Salama, Hany A. Abo-Mosallam, Crystallization and Ability of Hydroxyapatite Formation in Some Trivalent Oxides Containing Na-Ca-Silicate Glass-Ceramics, *Silicon* (2011) 3:199-205.
- [86] Sushil Patel, Raj Kumar Samudrala, Srinath Palakurthy, Bramanandam Manavathi, Raghavendra Gujjala, Abdul Azeem, In vitro evaluation and mechanical studies of MgO added borophosphate glasses for biomedical applications, *Ceramics International* 48 (2022) 12625-12634.
- [87] S. Pazarlioglu, S. Salman, “Effect of lanthanum oxide additive on the sinterability, physical/mechanical, and bioactivity properties of hydroxyapatite-alpha alumina composite”, *J. Aust. Ceram. Soc.*, 55 [4] (2019) 1195-1209.
- [88] Rasha A. Youness, Mohammed A. Taha, Medhat Ibrahim, Amany El-Kheshen, FTIR Spectral Characterization, Mechanical Properties and Antimicrobial Properties of La-Doped Phosphate-Based Bioactive Glasses, *Silicon* (2018) 10:1151–1159.
- [89] Yugeswaran Subramanian, P.V. Ananthapadmanabhan, Konstantinos M. Paraskevopoulos, Akira Kobayashi, Bioactive and Tribological Behaviour of Atmospheric Plasma Sprayed Hydroxyapatite Coatings Reinforced by Lanthanum Oxide, *Front Adv Mat Res*, 1[1] 2019 12-17.
- [90] Pardeep Kaur, K.J. Singh, Ramandeep Kaur, In vitro analysis of SiO₂-MgO-P₂O₅-CaO bioactive material for bone regeneration applications, *MaterialsToday:Proceedings* 68 (2022)799-802.
- [91] María Díaz-Pérez, Lorena Grima, Bibi Malmal Moshtaghioun , José Ignacio Pena, CaO-MgO-SiO₂-P₂O₅-based multiphase bio-ceramics fabricated by directional solidification: Microstructure features and in vitro bioactivity studies, *Ceramics International* 47 (2021) 17041-17048.
- [92] Aurlybekulya, A., Pogrebnjakb, A.D., Sukhodubb, L.F., Sukhodubb, L.B., Kistaubayevac, A.S., Savitskayac, I.S., Shokatayevac, D.H., Bondarb, O.V., Shaimardanova, Zh. K., Plotnikova, S.V., Shaimardanovaa, B.H., Digeld, I. Synthesis, characterization, in vitro biocompatibility and antibacterial properties study of nanocomposite materials based on hydroxyapatitebiphasic ZnO micro- and nanoparticles embedded in Alginate matrix, *Materials Science & Engineering C* (2019) 1099.