

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SOL-JEL YÖNTEMİ İLE Na_2O - B_2O_3 - P_2O_5 - SiO_2 - CaO
BİYOAKTİF CAMLARININ ÜRETİMİ

Cem KESGİN

DOKTORA TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Prof. Dr. Sevil YÜCEL

Temmuz, 2021

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SOL-JEL YÖNTEMİ İLE Na_2O - B_2O_3 - P_2O_5 - SiO_2 - CaO BİYOAKTİF
CAMLARININ ÜRETİMİ**

Cem KESGİN tarafından hazırlanan tez çalışması 30.07.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sevil YÜCEL
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Sevil YÜCEL, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Serap ACAR DERMAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Yeşim Müge ŞAHİN, Üye
İstanbul Arel Üniversitesi

Doç. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Oğuzhan GÜNDÜZ, Üye
Marmara Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. Sevil YÜCEL sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Sol-jel Yöntemi ile $\text{Na}_2\text{O}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2-\text{CaO}$ Biyoaktif Camlarının Üretimi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Cem KESGİN

İmza



Aileme
ve
biricik eşime

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile daima öğretici, yol gösterici olan, hoşgörüsünü, anlayış ve desteğini hiç esirgemeyen çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sevil YÜCEL'e

Tez çalışmalarım, analizlerim sırasında bilgi ve becerileriyle yanımda olan yardımlarını eksik etmeyen arkadaşlarım Ali Can ÖZARSLAN ve Burcu KARAKUZU'ya

Hayatımın her anında ve her alanında sevgi ve desteklerini hissettığım sevgili aileme ve sevgili eşim Gökçe KESGİN'e

En içten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Cem KESGİN

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ	vii
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	1
1.3 Hipotez	2
2 KEMİK DOKU	3
2.1 Kemik Yapısı	3
3 BİYOMALZEMELER	6
3.1 Biyomalzemelerin Özellikleri	6
3.2 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması ve Kullanım Alanları	7
4 BİYOAKTİF CAMLAR	13
4.1 Biyoaktif Cam Yapısı.....	14
4.2 Biyoaktif Camın Kemiğe Bağlanma Mekanizması	15
4.3 Biyoaktif Cam İçeriğindeki İyon Katkıları	17
4.4 Biyoaktif Cam Üretim Yöntemleri	19
4.5 Biyoaktif Camın Yıllara Göre Kullanımına İlişkin Gelişmeler	21
5 BOR	24
5.1 Türkiye’de Bor Rezervleri ve Kullanım Alanları	24
5.2 Borun İnsan Vücudundaki Önemi.....	25
5.3 Bor Katkılı Biyoaktif Camlar ve Biyoseramikler	26
6 DENEYSEL YÖNTEM	31
6.1 Kullanılan Kimyasallar	31
6.2 Sol-Jel Yöntemi ile Bor Katkılı Biyoaktif Cam Numunelerin Hazırlanması	32

6.3	Deneyler	34
6.4	<i>In-vitro</i> Çalışmalar	39
6.5	Numunelerin Karakterizasyonu ve Kullanılan Cihazlar	42
7	ANALİZ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	44
7.1	Biyoaktif Toz Numunelerin TG-DTA Analizi.....	44
7.2	Brunauer–Emmett–Teller (BET) Analizi.....	48
7.3	Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) ve X Işını Floresans (XRF) Spektrometre Analizleri	48
7.4	Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (FTIR) Analizleri.....	51
7.5	SEM-EDS Analizleri.....	54
7.6	X-Işını Kırınımı (XRD) Analizleri	62
7.7	TRIS Çözeltisinde Bekletme Analizi.....	66
8	SONUÇ VE ÖNERİLER	68
	KAYNAKÇA	70
	TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	81

SİMGE LİSTESİ

g	Gram
µg	Mikrogram
M	Molarite
°C	Santigrat derece



KISALTMA LİSTESİ

ASTM	American Society for Testing and Materials
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BG	Bioglass
ECM	Ekstraselüler Matriks
EDS	Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi
FTIR	Fourier Kızılötesi Dönüşüm Spektroskopisi
HA	Hidroksiapatit
HCA	Hidroksikarbon
pHEMA	Polihidroksietil metakrilat
PE	Polietilen
PMMA	Polimetil metakrilat
PTFE	Politetrafloroetilen
PVC	Polivinil klorür
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TCP	Trikalsiyum fosfat
TGA	Termogravimetrik Analiz
XRD	X-Işınları Difraksiyonu
YVS	Yapay Vücut Sıvısı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Kemiğin makrodan nanoya yapısı.....	3
Şekil 2.2 Kemik rejenerasyonu.....	5
Şekil 3.1 Biyoinert seramiklerin doku ile etkileşimi.....	9
Şekil 3.2 HA molekül yapısı.....	10
Şekil 3.3 Doku-implant etkileşimi.....	11
Şekil 3.4 Biyoseramiklerin tıptaki uygulama alanları.....	12
Şekil 4.1 Alkali silikat camının atom yapısı.....	14
Şekil 4.2 Biyoaktif cam-kemik bağlanması için kompozisyonel diyagram.....	15
Şekil 4.3 Biyoaktif cam yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonlar.....	16
Şekil 4.4 Sol-jel yönteminde jel oluşumu.....	20
Şekil 6.1 Sol-jel yöntemi basamakları.....	32
Şekil 6.2 Çalışmalar sonucunda elde edilen jelin görüntüsü.....	35
Şekil 7.1 1 no'lu numunenin TG-DTA grafiği.....	45
Şekil 7.2 2 no'lu numunenin TG-DTA grafiği.....	45
Şekil 7.3 3 no'lu numunenin TG-DTA grafiği.....	46
Şekil 7.4 4 no'lu numunenin TG-DTA grafiği.....	46
Şekil 7.5 5 no'lu numunenin TG-DTA grafiği.....	47
Şekil 7.6 6 no'lu numunenin TG-DTA grafiği.....	47
Şekil 7.7 1 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler).....	51
Şekil 7.8 2 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler).....	52
Şekil 7.9 3 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler).....	52
Şekil 7.10 4 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler).....	53
Şekil 7.11 5 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler).....	53
Şekil 7.12 6 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler).....	54
Şekil 7.13 ICDD kartları standartlarına (09-4-0432) göre HA pikleri.....	62
Şekil 7.14 1 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu.....	63
Şekil 7.15 2 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu.....	63
Şekil 7.16 3 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu.....	64
Şekil 7.17 4 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu.....	64
Şekil 7.18 5 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu.....	65
Şekil 7.19 6 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu.....	65
Şekil 7.20 Zamana göre pH değişim grafiği.....	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Biyoaktif camların kullanımlarına göre kronolojik gelişmeler.....	21
Tablo 5.1 Organ ve fizyolojik sıvıların Bor konsantrasyonları.....	25
Tablo 6.1 Kullanılan kimyasallar.....	31
Tablo 6.2 Deney değişkenleri özet tablosu.....	33
Tablo 6.3 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri.....	34
Tablo 6.4 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri.....	35
Tablo 6.5 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri.....	36
Tablo 6.6 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri.....	37
Tablo 6.7 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri.....	38
Tablo 6.8 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri.....	38
Tablo 6.9 İnsan plazması ve YVS iyon konsantrasyonu.....	40
Tablo 6.10 YVS kimyasallarının çözeltiye eklenme sırası ve miktarları.....	41
Tablo 7.1 Biyoaktif toz numunelerin BET analizi sonuçları.....	48
Tablo 7.2 Kalsiyum fosfat türevleri.....	49
Tablo 7.3 AAS ve XRF analizleri sonucuna göre bileşenlerin yüzde bileşimleri.....	50
Tablo 7.4 1 no'lu numunenin SEM görüntüleri.....	56
Tablo 7.5 1 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları.....	56
Tablo 7.6 2 no'lu numunenin SEM görüntüleri.....	57
Tablo 7.7 2 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları.....	57
Tablo 7.8 3 no'lu numunenin SEM görüntüleri.....	58
Tablo 7.9 3 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları.....	58
Tablo 7.10 4 no'lu numunenin SEM görüntüleri.....	59
Tablo 7.11 4 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları.....	59
Tablo 7.12 5 no'lu Numunenin SEM görüntüleri.....	60
Tablo 7.13 5 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları.....	60
Tablo 7.14 6 no'lu numunenin SEM görüntüleri.....	61
Tablo 7.15 6 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları.....	61
Tablo 7.16 Zamana göre pH değişimleri.....	66

Sol-Jel Yöntemi ile $\text{Na}_2\text{O-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-CaO}$ Biyoaktif Camlarının Üretimi

Cem KESGİN

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Sevil YÜCEL

Biyoaktif camlar kemik kırıklarının veya çatlaklarının tedavisinde kemik dolgu malzemesi olarak kullanılan, yüksek biyoaktivitesi sayesinde yüzeyinde hidroksiapatit benzeri tabaka oluşturarak yumuşak ve sert dokuya sıkı bağlanma özelliğine sahip biyouyumlu malzemelerdir. Bu çalışmanın amacı, bor kaynağı olarak sodyum tetraborat, sodyum kaynağı olarak sodyum silikat çözeltisi kullanarak sol-jel yöntemi ile $\text{Na}_2\text{O-B}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-CaO}$ bileşenlerinden meydana gelen biyoaktif cam özelliğine sahip bir biyomalzeme üretmektir. Yapılan çalışmalarda asidik çözelti üzerine bazik çözeltinin eklenmesi, bazik çözelti üzerine asidik çözelti eklenmesi, bileşen yüzdelerinde değişkenlik, çözelti hacimlerinde değişkenlik, bor içeriğinde değişkenlik parametrelerini irdeleyen altı farklı deney düzeneği ele alınmıştır. Elde edilen biyoaktif cam numunelerinin yapı, kimyasal bağ ve yüzey bileşimlerinin analizi için X-Işınları Floresans Spektrometresi (XRF), Atomik Absorpsiyon Spektrometresi (AAS), Brunauer-Emmett-Teller (BET), Taramalı Elektron Mikroskopisi-Enerji Dağılımı Spektrometresi (SEM-EDS), X-Işınları Difraksiyonu (XRD), Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrometresi (FTIR) yapılmıştır. Ayrıca bu cam yapılar, Tris tampon çözeltisinde 1, 2, 3 saat, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9 gün bekletilerek pH ölçümleri yapılmış ve biyobozunurluk davranışları izlenmiştir. Buna ek olarak 1, 7 ve 14 gün boyunca yapay vücut sıvısında bekletilerek biyoaktivite özellikleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre bu yapıların

Tris çözeltilerinde çözünürlüklerinin zamanla arttığı, 1, 7 ve 14 günlerinin her birinde tüm biyoaktif cam numunelerinde hidroksiapatit yapının oluştuğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, bor yüzdesinin belirli %3,13-5,76 aralığında katılabildiği %5,76'dan fazlasının yapı içeriğine giremediği, çözelti oluşumunda asidiklik veya baziklik sıralamasının sonuca anlamlı etkisinin olmadığı, biyoaktif camda silis kaynağı olarak sodyum silikat çözeltisinin ve bor kaynağı olarak da sodyum tetraborat kullanılabileceği sonuçlarına ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Biyoaktif cam, hidroksiapatit, sol-jel yöntemi, sodyum tetraborat



Production of Na₂O-B₂O₃-P₂O₅-SiO₂-CaO Bioactive Glasses by Sol-Gel Method

Cem KESGİN

Department of Bioengineering

Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Sevil YÜCEL

Bioactive glasses are biocompatible materials that are used as bone filling material in the treatment of bone fractures or cracks, forming a hydroxyapatite-like layer on their surface thanks to their high bioactivity and have the property of tight binding to soft and hard tissue. The aim of this study is to produce a bioactive glass-like biomaterial composed of Na₂O-B₂O₃-P₂O₅-SiO₂-CaO components by sol-gel method using sodium tetraborate as a boron source and sodium silicate solution as a sodium source. In the studies conducted, six different experimental setups that examine the parameters of adding basic solution on acidic solution, adding acidic solution on basic solution, variation in component percentages, variation in solution volumes, variability in boron content were discussed. Chemical bond and surface compositions of the bioactive glass samples were analyzed by X-Ray Fluorescence (XRF), Atomic Absorption Spectroscopy (AAS), Brunauer-Emmett-Teller (BET), Scanning Electron Microscopy and Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (SEM-EDS), X-ray Diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). In addition, these glass structures were kept in Tris buffer solution for 1, 2, 3 hours, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9 days and their solubilities were monitored by measuring pH and were also kept in simulated body fluid for 1, 7 and 14 days. According to the results, the solubility of these structures in Tris solutions increased over time, and the formation of hydroxyapatite structure in all bioactive glass samples was observed on days

1, 7 and 14. As a result, it is concluded that the boron percentage cannot enter the structure content after %5,76 that can be added to the glass structure up to %3,13-5,76 level, acidity or basicity order does not affect the result in solution formation, sodium silicate solution can be used as a source of silica and sodium tetraborate can be used as a source of boron in bioactive glass has been reached.

Keywords: Bioactive glass, hydroxyapatite, sol-gel method, sodium tetraborate



1.1 Literatür Özeti

Kemik kırık/çatlak veya hasarlarının tedavisinde kemik dolgu materyali olarak kullanılmakta olan biyoaktif camlar, doku ile cam arasında bir hidroksiapatit ara yüzey tabakası oluşturabilen vücut içerisinde sert ve yumuşak dokular ile kimyasal bağ kurabilen biyoaktif malzemelerdir.

Hench ve ekibinin başarılı çalışmaları sayesinde biyoaktif camlara duyulan ilgi oldukça artmış ve bu durum klinik çalışmalara yansımıştır. Hench ve ekibinin sıçanlar ile yaptıkları deney sonuçlarına göre kemiğin silika içerikli cam yapılarına bağlandığı gözlemlenmiştir. Bu cam yapılar daha sonraları biyoaktif cam olarak ifade edilmiştir. Birçok biyoaktif camda temel bileşenler, SiO_2 , Na_2O , CaO ve P_2O_5 'tir. ilk ve en iyi sonuç veren biyoaktif cam bileşimi 45S5' tir. Ağırlıkça %45 silika içermesi ve $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ mol oranının 5 olmasından dolayı 45S5 biyoaktif cam olarak adlandırılmaktadır [1].

Farklı kompozisyon ve farklı oranlardaki bileşenlerden elde edilen biyoaktif camların mekanik dayanımlarının ve biyoaktivitelerinin artırılması üzerine çalışmalar devam etmektedir. Yapılan bu çalışmalardaki ortak anlayış, elde edilen nihai ürünün hücre ve diğer dokular için toksik etki oluşturmaması, yük dayanımlı olması, korozyona dayanıklı olması, biyoyumlu ve biyobozunur özellikte olmasıdır.

Literatür incelendiğinde temel bileşenlere ek olarak farklı birçok iyon katkısının hidroksiapatit yapısına etkisinin araştırıldığı görülmüştür. Bu çalışmalara ek olarak son zamanlarda hidroksiapatite bor katkısının etkileri incelenmektedir. Ancak literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

1.2 Tezin Amacı

- Sodyum tetraborat ve sodyum silikat çözeltilerini kullanarak kullanarak sol-gel yöntemi ile 5 li bir sistem olan $\text{Na}_2\text{O}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2-\text{CaO}$ üretmek,
- Elde edilen bor katkılı biyoaktif camların biyoaktivite ve biyobozunurluk çalışmalarını gerçekleştirmek,

- Dünya bor rezervlerinin %73'üne sahip olan ülkemizde Bor'un biyolojik proseslere katılımının sağlanarak değerlendirilmesi ile mevcut değerinin üstüne çıkarılması hedeflenmektedir.

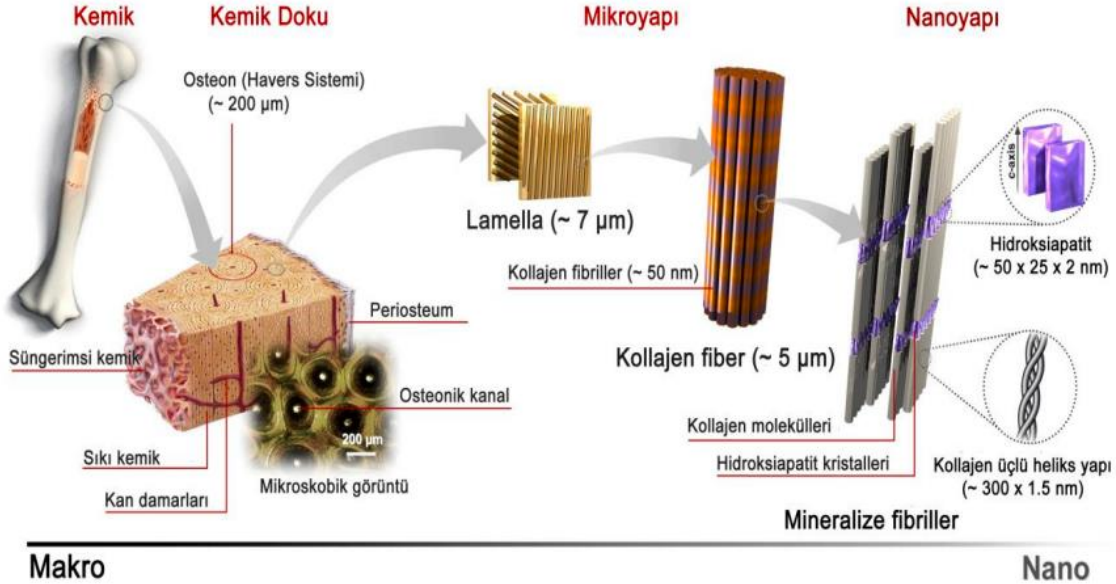
1.3 Hipotez

Sol-jel yöntemi ile bor içeren 5 komponentli bir cam yapının sodyum silikat çözeltisi ve sodyum tetraborat kullanılarak üretilebileceği ve aynı zamanda üretilen bu camların iyi bir biyoaktivite özelliğine sahip olacağı öngörülmektedir.



2.1 Kemik Yapısı

Vücudun diğer organ ve dokularına benzer şekilde kemik dokusunun da makro boyuttan ano boyuta değişiklik gösteren bileşenleri için hiyerarşik bir yapı mevcuttur Bkz (Şekil 2.1). Kemik dokusunda ekstra selüler matris ve kollajen (Tip 1) gibi organik yapı ve organik olmayan apatit yapıları bulunur. Kemiğe sağlamlık ve elastiklik sağlayan kemik hücre dışı matrisi içeriğinde glikoproteinler, proteoglikanlar, sialoproteinler, osteokalsin, osteopontin gibi çok sayıda matris proteini yer alır [2]. İnorganik matris içerisinde ise %93 oranında hidroksiapatit, geri kalan kısmında ise sodyum klorür, magnezyum fosfat, kalsiyum florür ve az miktarda su bulunmaktadır [3]. Diğer bir deyişle kemik dokusu, genetik, metabolik ve mekanik faktörlerden etkilenen kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesiyle güçlenmiş bir organik matristen meydana gelen mineralize bir dokudur [4].



Şekil 2.1 Kemiğin makrodan nanoya yapısı [5]

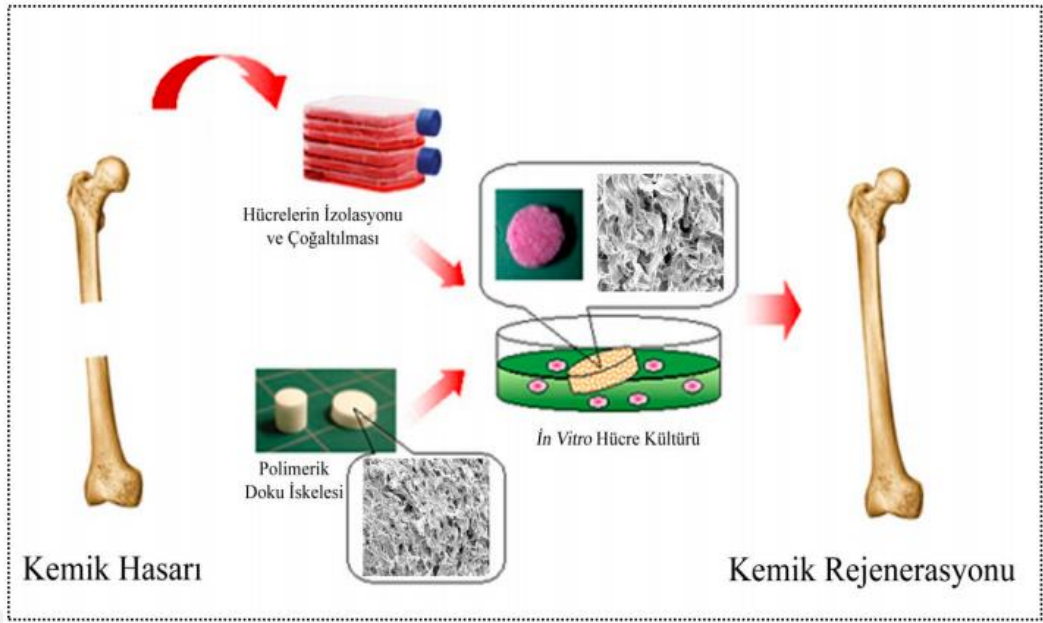
2.1.1 Kemik Doku Mühendisliği

Kemik tümörleri, travmalar ve anormal kemik gelişimleri sonucunda meydana gelen kemik hasarları tedavi gerektiren ciddi sağlık problemleridir. Kemiğin kendi kendini

yenileyebilme ve iyileşme kabiliyetine rağmen, kemik tümörlerinin cerrahi işlemler ile çıkarılması sırasında büyük kemik kayıpları ve hasarlarının onarımında bu mekanizma yetersiz kalabilmektedir [6]. Bu gibi kemik hasarlarının tedavisinde kemik greftleri, seramik malzemeler veya sentetik polimerler kullanılmaktadır. Kemik greftleri hastanın kendisinden elde ediliyorsa bu işlem otogreft, başka bir vericiden elde ediliyorsa allogreft, farklı bir tür canlıdan elde ediliyorsa da zenogreft olarak adlandırılır [7].

Günümüzde kemik onarımında uygulanan en önemli prosedürlerin başında otolog kemik nakli gelmektedir [8]. Fakat bu işlem esnasında alıcıya ikinci bir operasyon yapılmasına ihtiyaç duyulması ve hasar gören alanın büyük boyutta olması sebebiyle, yeteri kadar greftin alınamaması bu yöntemin dezavantajlarından. Patojen riskleri ve bağışıklık sisteminin aktivasyonu gibi yan etkileri ile birlikte allogreft ve zenogreftler osteoindüktif olmaları sebebiyle otogreftlere alternatif olan diğer greft çeşitleridir [9]. Bahsedilen bu greft uygulamalarının dezavantajlarını elimine etmek amacıyla kemik hasarlarının onarımı veya hasarlı olan dokunun tekrar modellenmesi için doku iskeleleri yani scaffoldlar, büyüme faktörleri, hücreler birlikte veya tek başlarına kullanılmaktadır [10].

Şekil 2.2’de bu mühendislik yaklaşımı şematize edilmiştir. Bu yöntemde hücre dışı matrisi taklit edilerek kemik dokusunu yeniden oluşturmak üzere çok çeşitli doku iskeleleri tasarlanmıştır [11]. Hastadan ya da bir donörden alınan sağlıklı ve uygun kemik hücreleri, *in vitro* ortamda çoğatıldıktan sonra scaffoldlara ekilerek dokunun oluşması sağlanır. Biyobozunur özellikte olan bu doku iskelesi eş zamanlı bir şekilde bozunmaya uğrayarak yerine gerçek doku oluşur. Sentezlenen kemik dokusu hasarlı olan bölgeye yerleştirilerek proses tamamlanır.



Şekil 2.2 Kemik rejenerasyonu

3

BİYOMALZEMELER

Biyomalzemeler vücut sıvısı ile temas halinde olup hasarlı dokuların işlevini yeniden kazandıran ya da hasarlı doku ile etkileşim halindeyken yer değiştirebilen malzemeler olarak adlandırılır [12].

Biyomalzemelerin ortaya çıkışı antik Mısır mumyalarında yapay göz, burun, diş kullanımına kadar dayanmaktadır. Biyomalzeme bilimindeki dikkate değer gelişme dönemi 19. Yüzyıl ortaları ile başlar. Bu yıllarda yabancı malzemelerin vücut içerisinde kullanımına başlanmıştır [13].

Biyomalzemelerin kullanıldığı ve olumlu sonuçların alındığı ilk tıbbi uygulamalar, kemik kırıklarının tedavisinde kullanılan kemikten yapılan levhalar, yapay kalp damarları, kalça protezleridir. Biyomalzemeler bu tıbbi uygulamaların dışında, atık su arıtmada adsorban olarak, biyosensörlerde, biyoçiplerde, biyoayırma proseslerinde, enzim, doku ve hücrelerin immobilizasyonunda, hücre ve hücresel ürünlerin üretiminde destek malzeme olarak kullanılırlar [14].

Biyomalzemeler günümüz itibariyle tıbbi uygulamalarda, diş uygulamalarında, cerrahide ve ilaç salımında kullanılmaktadır [15].

3.1 Biyomalzemelerin Özellikleri

Bir biyomalzeme doku ile temas halinde olacak şekilde tasarlanıyor ise göz önüne alınması gereken bazı özelliklere sahip olması gerekir. Bunlar:

- Non-toksik olmalı,
- Karsinojenik olmamalı,
- Biyouyumlu olmalı,
- İkame edeceği bölgeye uygun şekilde mekanik dayanıma sahip olmalı,
- Ağırlık ve yoğunluğu uyumlu olmalı,

- Uzun ve yoğun bir yaşama uygun olmalı,
- İnert ve kararlı yapıda olmalı,
- Korozyon olmamalı,
- Büyük ölçekli üretime elverişli olmalı ve fabrikasyon kolaylığı sağlayarak maliyeti düşük olmalıdır [16].

Bir biyomalzemede aranan en önemli özellik olan biyouyumluluk, vücut ile uyumlu, kendisini çevreleyen doğal dokuların değişimine etki etmeyen, dokuda iltihaplanma, pıhtı vb tepkiler meydana getirmeyen anlamına gelir.

Biyouyumlu olan bir biyomalzeme, etkileşim halinde olacağı kemik, yumuşak doku, plazma, hücre içi ve dışı matriks yapılarında olumsuz bir etkiye sebep olmamalıdır [17].

Malzeme kullanılacağı yere uygun olacak şekilde işlevsel olmalıdır. Kemiz protezi olarak tasarlanacak ise kemiğe yakın elastik ve mekanik özelliklere sahip olması, diz eklemi olarak kullanılacak ise sürekli harekete imkan sağlayacak şekilde dayanımlı olması beklenir. Lens implantı olarak kullanılacak ise optimum ışık geçirgenliğine sahip olmalı, kulak içi implantı olarak ise ses geçirgenliğine imkan tanınmalıdır. Yani bir biyomalzeme yerini alacağı doku veya organın işlevlerini maksimum düzeyde devam ettirebilecek tasarıma ve fonksiyona sahip olmalıdır [18].

3.2 Biyomalzemelerin Sınıflandırılması ve Kullanım Alanları

Biyomalzemeler polimerler, metaller-alaşımlar, biyoseramikler ve kompozitler şeklinde 4 ayrı sınıfta incelenmektedir.

3.2.1 Polimerler

Biyomalzeme olarak çok yaygın kullanım alanına sahip olan polimerler, lens (pHEMA), kalça protezi (PMMA ve PE), damar protezi (PTFE), kan nakilleri, diyaliz ve beslenme gibi tıbbi uygulamalarda tüp formunda (PVC) kullanılmaktadır.

3.2.2 Metaller-Alaşımlar

Yapısal anlamda güçlü mekanik bağlar sayesinde yüksek mukavemet sağlayan metal ve alaşımlar biyomalzeme üretiminde sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle ortopedi alanında eklem protezleri, kemik yenileyici malzemesi olarak, ağız yüz ve çene

cerrahisinde, diş implantlarında, kalp damar cerrahisinde yapay kalp, kalp kapakçığı, kateter olarak kullanılmaktadır.

Bir metalin veya alaşımın biyoyumluluğu vücut sıvısı içerisinde korozif etkiye sebep olamaması ile doğru orantılıdır. Korozif etki yaratmayan ve kullanılmakta olan başlıca metalik biyomalzemeler ASTM 316 ve 316 L paslanmaz çelik, Co-Cr alaşımları, Ti alaşımları, altın, platin malzemeleridir.

3.2.3 Kompozitler

Kimyasal yapıları birbirinden farklı olan iki veya daha fazla bileşenden meydana gelen ve bu bileşenlerinin özelliklerini kaybetmeden oluşturdukları çok fazlı yapılardır.

Kompozit malzemelerin tercih edilmelerinin temel sebebi, tek başlarına istenilen özelliği sağlayamayan fakat başka bir malzeme ile birlikte kullanıldığında elde edilen malzemeye kullanım amacına uygun özellikleri verebilmeleridir (dayanıklılık, elastikiyet, hafiflik, maliyet vb). Bu sayede kendisini oluşturan bileşenlerinin tek başına sahip olmadığı özelliklere sahiptirler. Kompozit malzemeler matris ve güçlendirici olmak üzere iki kısımdan meydana gelir.

Matris olarak çeşitli polimerler, güçlendirici olaraksa çoğunlukla cam, karbon ya da polimer lifler, bazen de mika ve çeşitli toz seramikler kullanılır. Kompozitlerde toz seramiklerin tercih edilmesinin sebebi, seramik malzemelerin biyoyumluluğunun yüksek seviyede olmasıdır [19], [20].

3.2.4 Biyoseramikler

Biyoseramikler yüksek biyoyumlu, non-toksik, alerjen ve kanserojen olmayan, aşınmaya karşı dirençli, korozif özelliği olmayan, oldukça hafif tıpta yaygın kullanımı olan inorganik malzemelerdir [21].

Biyoseramiklerin vücut içerisindeki başlıca kullanım alanları Şekil 1’de gösterilmiştir. Vücut dışında ise gözlük camlarında, teşhis için kullanılan tıbbi cihazlarda, kromatografi kolonlarında, gözlüklerde, teşhise ait cihazlarda, kimyasal mamullerde, termometrelerde, doku kültürü şişelerinde, kromatografi kollarında, lazerler ve fiber optik endoskopi aletleri geniş piyasası olan endüstriyel ürünlerdir.

Biyoseramikler doku cevabına göre üç grupta incelenirler. Bunlar:

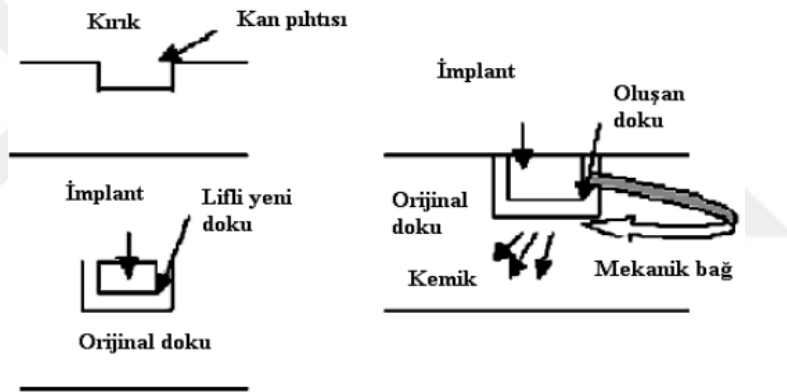
- Biyoinert

- Biyoaktif
- Biyobozunur

Biyoinert seramikler, doku ile mekanik bir bağ yaparlar (Örn: Zr, Al, Ti oksitleri). Canlı dokuyu değiştirmezler. Biyoaktif seramikler ise kemik veya yumuşak doku ile kimyasal bağ yaparlar (Örn: Hidroksiapatit, biyoaktif cam, cam seramikler). Biyobozunur seramikler ise, biyolojik olarak bozunarak doku ile yer değiştirmektedirler (Örn: Trikalsiyum fosfat) [22].

3.2.4.1 Biyoinert Seramikler

Biyoinert seramikler vücut içerisinde uzun zaman aralığında çok az veya hiç kimyasal değişim göstermezler. Kimyasal/mekanik bozunma göstermeleri durumunda metabolizmanın doğal düzenleyici mekanizması tarafından kontrol altına alınır [23]. Şekil 3.1’de biyoinert seramiklerin doku ile etkileşimi şematik olarak ifade edilmiştir.

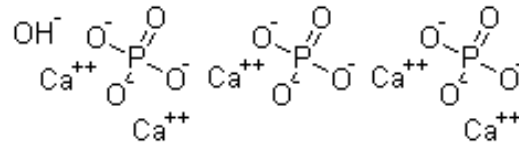


Şekil 3.1 Biyoinert seramiklerin doku ile etkileşimi

Kemiğin kırık kısmındaki boşluğa kan pıhtısı birikir. Bu boşluğa implant konulduğunda implantın etrafında lifli yeni bir doku meydana gelir. Oluşan doku orijinal dokudan implantı ayırır ve kemiğin içine gelişerek, kemik ile mekanik bir bağ oluşturur [24].

3.2.4.2 Biyoaktif Seramikler

Kemik ve dişlerdeki mineral yapı ile aynı kompozisyona sahip olan hidroksiapatitler (HA) biyoaktif seramiklere örnek olarak verilebilir. Hegzagonal kristal yapısına sahip ve formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ şeklindedir.



Şekil 3.2 HA Molekül Yapısı [25]

HA vücuda yerleştirildiğinde meydana gelen kimyasal bağlar neticesinde kemik ve HA implantı arasında güçlü bir bağ oluşur. HA, blok, gözenekli ve granül şeklindedir ve literatürdeki çalışmalara göre kemik dolgu malzemesi olarak kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir [26].

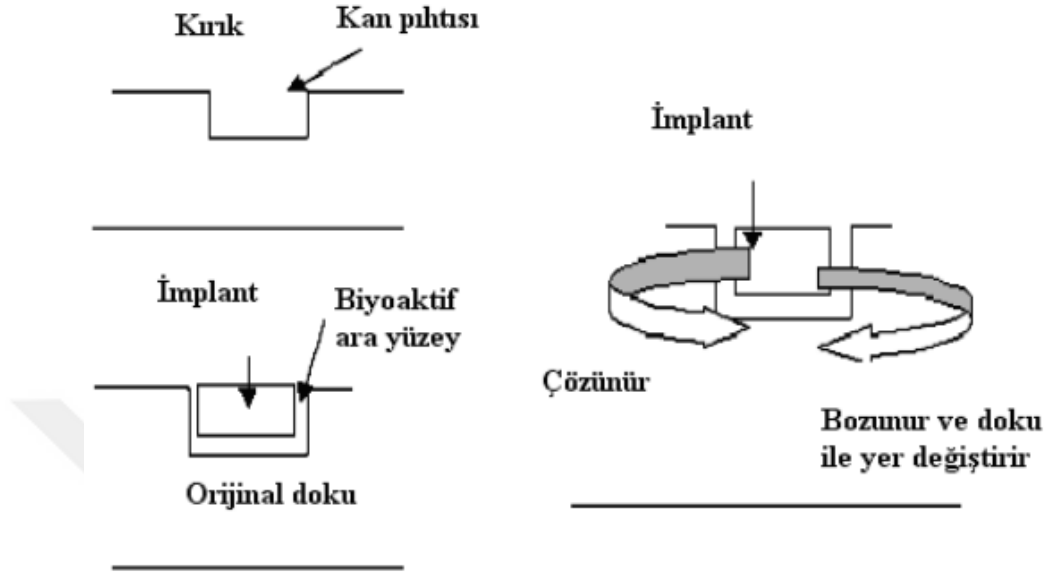
HA seramiklerinin önemli bir kullanım alanı ise iskelet sistemindeki santimetre mertebesindeki hasarların meydan getirdiği boşlukların tedavisidir [27].

1920 yılında tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada trikalsiyum fosfat (TCP) uygulaması ile kemik hasarının iyileşme süresi 41 günden 31 güne kısaltılmıştır. 1963 yılında epoksi reçine ile doyurulmuş poroz alümina seramikten kemik yerine kullanılabilen Cerosium adı verilen bir biyomalzeme ürünü geliştirilmiştir [28]. Bu ürün ile birlikte biyoseramiklere ilgi oldukça artmıştır. 1963-1970 yılları arasında kemik yerine Cerosium'un kullanıldığı uygulamalar artmıştır. Çoğunluğu Hulbert ve ekibinin çalışmalarının sonucu olmak üzere oksit seramiklerin vücut fizyolojisine uyumlu oldukları görülmüştür [29], [30]. Hench ve ekibi ise biyoaktif cam gibi yüzey reaktif biyoseramiklerin gelişiminde 45S5 cam modeli ile önemli bir rol oynamışlardır [31].

3.2.4.3 Biyobozunur Seramikler

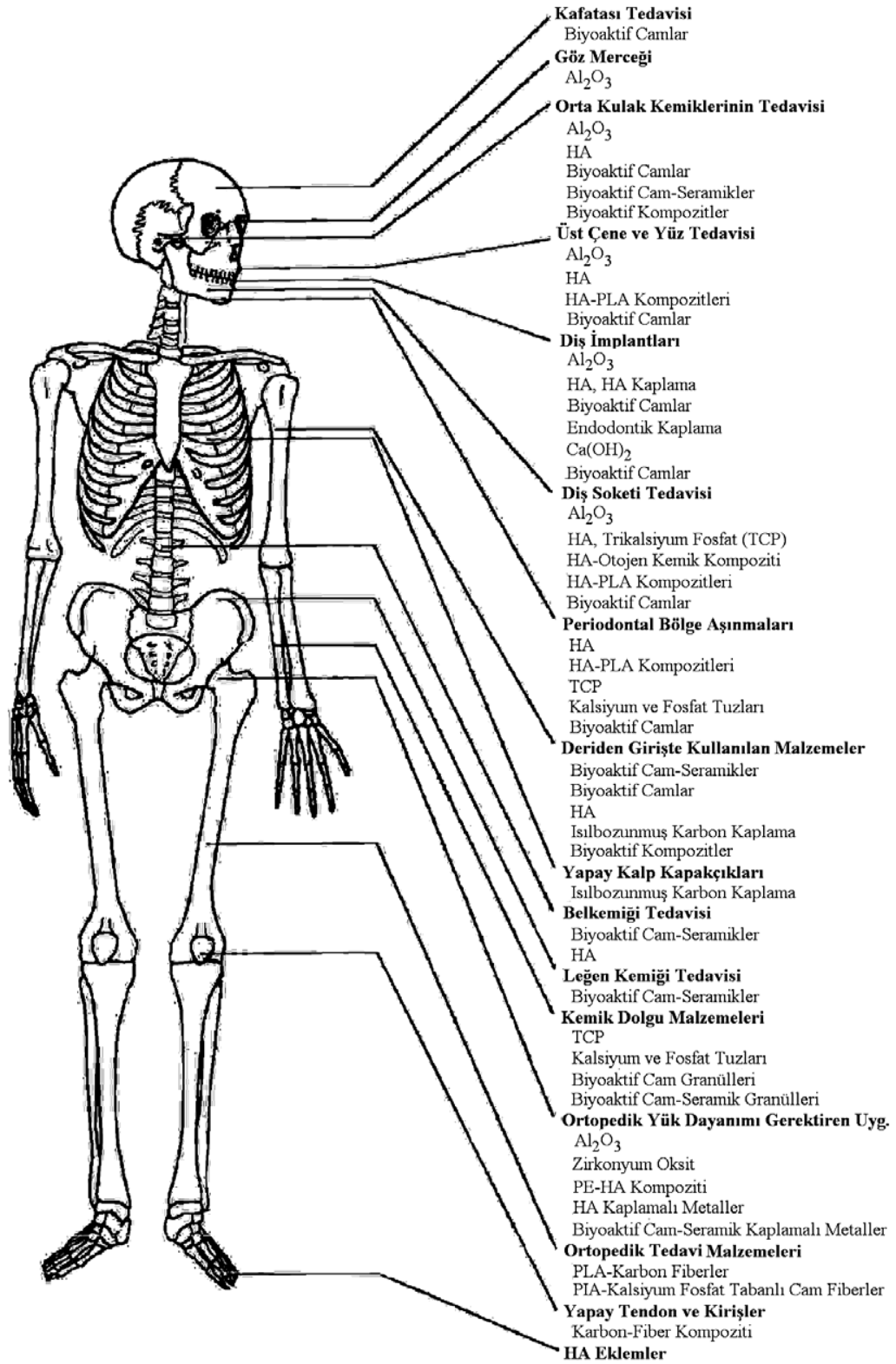
Biyobozunur seramikler, zaman içerisinde biyolojik olarak bozunmaya uğrayarak yerini implante edildikleri dokuya bırakırlar. Bu seramiklere örnek olarak trikalsiyum fosfat (TCP) [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$] verilebilir. TCP ortopedik protez kaplamalarında, diş implantlarında,

yüz ve kulak kemiklerinde, kalça ve diz protezlerinde kemik tozu olarak kullanılmaktadır [32].



Şekil 3.3 Doku-implant etkileşimi [33]

Kemiğin kırık kısmındaki boşluğa kan pıhtısı birikir. Bu boşluğa implant konulduğunda doku ile implant arasında biyoaktif bir ara yüzey meydana gelir. Biyoaktif ara yüzey zamanla orjinal dokuya dönüşerek değişir. Bu değişim ile birlikte implant bozunur/çözünür ve doku ile yer değiştirir [33].



Şekil 3.4 Biyoseramiklerin tıptaki uygulama alanları [34]

Si, Ca, Na, ve P gibi minerallerden meydana gelen biyoaktif cam malzemeler çok bileşenli inorganik yapılardır [35], [36].

Biyoaktif camlarda yapısındaki silika gruplarının, Ca ve P ile yer değiştirmesi ile doku ve implant arasında kimyasal bağlar oluşur [37]. Biyoaktif cam yüzeyinde dokular ile bağ oluşumunu sağlayan hidroksikarbonapatit (HCA) meydana gelir. Bu karakteristik özellik sayesinde biyoaktif cam etrafındaki sert ve yumuşak dokularla kimyasal bağ kurabilmektedir [38]. Biyoaktif camın kemik dokusu mühendisliğinde önemli özelliklerinden biri, neovaskülarizasyonu, enzim aktivitesini, osteoblast yapışmasını desteklemesi ve osteoprogenitör hücrelerin ve kök hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olmasıdır [39].

Biyoaktif camlar, kemiğe mükemmel yapışması nedeniyle günümüzde popüler bir malzeme olan hidroksi-apatite alternatif bir kaplama malzemesi olarak tercih edilmektedir. Profesör Hench, bir otobüs yolculuğunda bir ABD Ordusu albayıyla yaptığı konuşmanın ardından, kemiğe bağlanabilecek malzeme bulmak için çalışmaya başladı. Vietnam savaşından yeni dönen albay, profesöre olayda insan vücudunu kurtarmak için materyal geliştirilip geliştirilemeyeceğini sordu. O sırada mevcut olan tüm malzemelerle ilgili başlıca sorun; biyoinert olarak tasarlanmış metaller ve polimerler, doku ile arayüz oluşturmak için veya doku ile arayüz oluşturmak yerine implantasyondan sonra fibröz kapsüllemeyi tetiklemesi üzerine tasarlanmıştı. Profesör Hench; kalsiyum içeren Na_2O - CaO - SiO_2 diyagramında ötektik üçlü bileşimi ile Na_2O - CaO - SiO_2 - P_2O_5 sistemi ile parçalanabilir cam üretmeye karar vermiştir. Yaptığı çalışmalar sonucunda biyoaktif camlar ilk olarak Hench tarafından "45S5 Bioglass patentli" olarak elde edilmiştir.

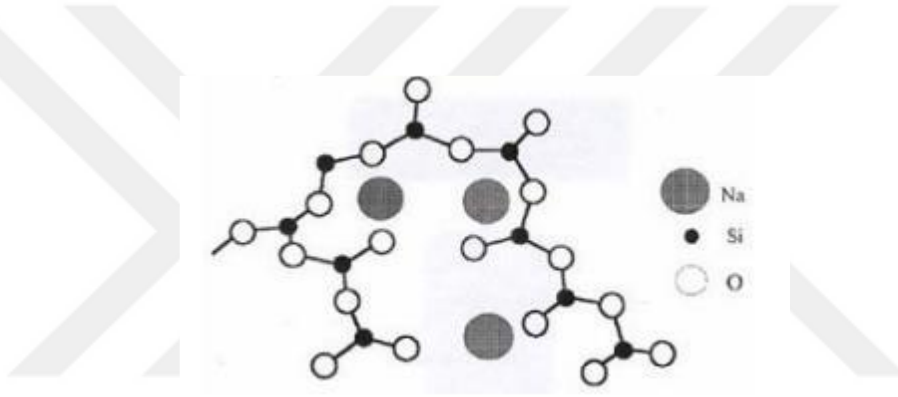
Son 30 yılda çeşitli biyoaktif malzemeler geliştirilmiştir. Osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklerinden dolayı, cam seramikler ve biyoaktif camlar tıbbi uygulamalarda ilgi odağı olmuştur [40], [41].

Biyoseramiğin en önemli alt sınıflarından biri olan biyoaktif camlar, rejeneratif tıp alanında dental uygulamalarda dolgu malzemesi, biyoaktif kaplamalar, BG / polimer kompozitlerde dolgu malzemesi veya 3 boyutlu gözenekli iskele olarak uygulamalara sahiptir.

Biyoaktif camların dezavantajları ise amorf yapıda olmaları, mekanik zayıflıkları ve kırılma tokluklarıdır.

4.1 Biyoaktif Cam Yapısı

Biyoaktif camların atom dizilimine göre iç yapıları evlerde kullanılan pencere camlarının atom yapısına benzer. Şekil 2’de şematize edilen bu yapıda Si ve O atomlarına bağlı olmadan serbest halde kalan Na⁺ iyonları camın biyoaktif özellik göstermesini sağlar [42].

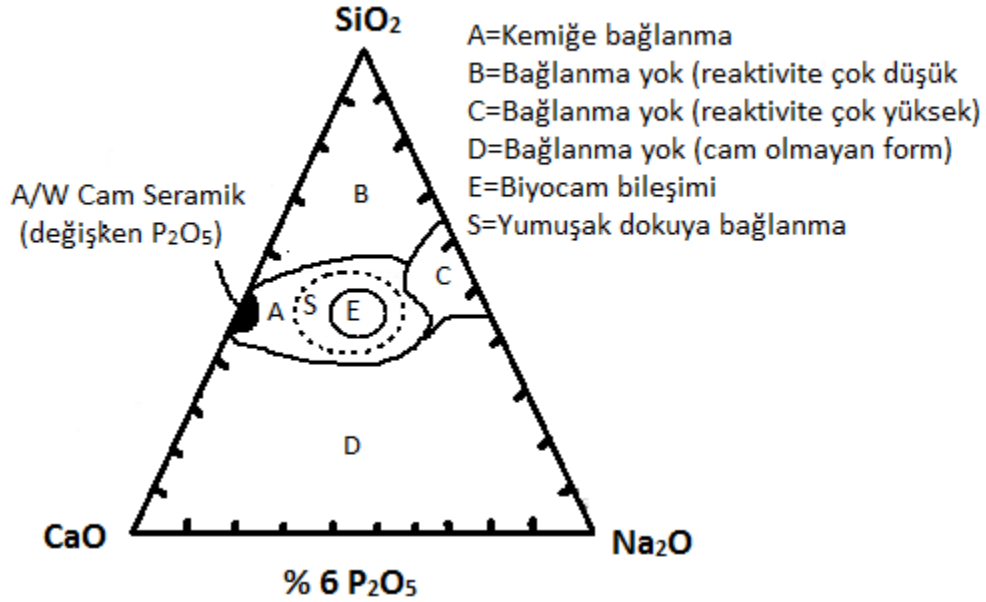


Şekil 4.1 Alkali silikat camının atom yapısı [32]

Biyoaktif camların biyoaktiviteleri içeriğindeki SiO₂ yüzdesine bağlıdır [43]. Biyomedikal alanda en yaygın kullanımı olan 45S5 biyoaktif cam yapısında ağırlıkça %45 SiO₂, %24.5 Na₂O, %24.5 CaO ve %6 P₂O₅ bulunmaktadır. Farklı bileşim oranlarında biyoaktif camın sentezinde SiO₂ bileşeni %60’ın altında tutulması, CaO/P₂O₅ oranının yüksek olması, P₂O₅ bileşeninin ise sabit tutulması elde edilecek biyoaktif camın reaktivitesini artıracaktır [44].

Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda elde edilen veriler ışığında biyoaktif camın kemik ile ne oranda bağ yapabileceğini ifade eden bir diyagram oluşturulmuştur (Bkz Şekil 3) Diyagram A, B, C, D, E ve S olmak üzere 6 farklı alana ayrılmıştır. Bağlanma kabiliyeti ve biyoaktivitesi yüksek biyoaktif camlar diyagramın E alanında yer almaktadır. A alanında %45-52 SiO₂ ve %6 P₂O₅ bileşimine sahip biyoaktif camlar bulunur. A

alanındaki tüm yapılar, kemik ile güçlü bağ yapabilen yüksek biyoaktif yapılarıdır. B alanında, kemik ile bağ yapmayan biyoinert cam yapıları yer almaktadır [45], [46], [47].



Şekil 4.2 Biyoaktif cam-kemik bağlanması için kompozisyonel diyagram

Biyoaktif camların kemige bağlanma kabiliyeti yüksek olmasına mekanik dayanımlarının zayıf olması sebebiyle ağır yüklere maruz kalan vücut bölgelerindeki uygulamaları sınırlıdır.

Literatürde yapılan son dönem araştırmalar sonucunda biyoaktif camların antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Diş çürüklerine sebep olan patojen bakteriler üzerinde antimikrobiyal özellik gösterdiği görülmüştür. Bu da dental uygulamalarda tercih edilmesini sağlamıştır [48], [49].

Başka bir çalışma ile biyoaktif camların kök hücrelerin diferansiyasyonunu indüklediği ve laboratuvar şartlarında osteoblast hücrelerinin çoğalmasını ve beslenmesini desteklediği anlaşılmıştır [50].

4.2 Biyoaktif Camın Kemige Bağlanma Mekanizması

Biyoaktif camın bir Ca-P ara yüzey tabakası oluşturarak kemige kimyasal bağlar ile bağlandığı bildirilmiştir [51]. Biyoaktif cam ile kemik arasındaki kimyasal bağlar, vücut sıvısı ile temas halinde olan implant yüzeyinden katyon salınımı ile başlayan ve ardından

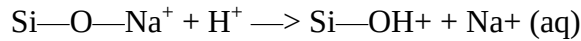
birbirini izleyen bir dizi kimyasal tepkimelerin sonucunda kurulabilmektedir [52], [53], [54].

Biyoaktif cam yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonlar Şekil 4.3'te gösterilmiştir [55], [56], [57].

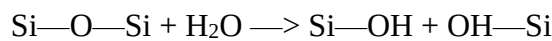
<u>Artan zaman</u>	<u>Aşama</u>	<u>Tepkime</u>
 log t	11	Matrisin kristallenmesi
	10	Matrisin oluşumu
	9	Gövde hücrelerinin değişimi
	8	Gövde hücrelerinin değişimi
	7	Makrofajların hareketi
	6	Biyolojik taneciklerin tutulması
	5	Kalsiyum fosfatın HCA'ya çekirdeklenmesi ve krsitallenmesi
	4	Amorf kalsiyum fosfatın çökmesi
	3	Yüzeydeki silikanın çözünmesi
	1-2	SiOH bağlarının oluşumu
	0	Biyoaktif cam

Şekil 4.3 Biyoaktif cam yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonlar [55],[56],[57]

1.Aşama: İlk olarak cam yüzeyden K^+ , Na^+ , Ca^{+2} iyonları ile vücut sıvısındaki H^+ / H_3O^+ iyonları arasında iyon değişimi reaksiyonu ile Si-OH grupları meydana gelir. H^+ iyonlarının tepkimeye girerek miktarının azalması ile vücut sıvısının pH değeri artar [58].



2.Aşama: vücut sıvısının pH değerinin artmasıyla SiO_2 çözünmesi hızlanır ve silika silisik ait yapısında vücut sıvısına geçer. Bu esnada cam yüzeyde silanol gruplarının oluşumu devam eder.



3.Aşama: Na^+ ve Ca^{+2} iyonlarının tükenmesi ile 1-2 μm kalınlığındaki, SiO_2 bakımından zengin amorf tabakanın cam yüzeyinde kondenzasyonu ve polimerizasyonu meydana gelir.

4.Aşama: İçeriğinde cam yapının çözünmesi ile salınmış olan ve vücut sıvısından ileri gelen kalsiyum ve fosfat iyonlarını bulunduran SiO_2 içeriği yüksek bir tabaka oluşumu gözlenir. Oluşmuş olan yüzey tabakası oldukça gözenekli bir yapıya sahiptir. Ca^{+2} ve $(\text{PO}_4)^{-3}$ iyonları cam yüzeyde amorf kalsiyum fosfat tabakasını oluştururlar.

5.Aşama: Cam çözündükçe amorf kalsiyum fosfat tabakası vücut sıvısındaki OH^- ve $(\text{CO}_3)^{-2}$ iyonları ile etkileşime girer ve hidroksikarbonapatit tabakası olarak kristalize olurlar [59].

6.Aşama: Hidroksikarbonapatit (HCA) tabakasının oluşması ile büyüme faktörlerinin adsorpsiyonu ve desorpsiyonu artmaktadır.

7.Aşama: makrofajların implant bölgesindeki doku onarımını hazırlamak için ihtiyaç duydukları süredir.

8.Aşama: Cam ile kemik arasında bağın kurulması

9.Aşama: Osteoblastların çoğalması ve farklılaşması

10.Aşama: Matrisin oluşması

11.Aşama: Matris yapının mineralizasyonu ve olgun osteositlerin oluşması.

4.3 Biyoaktif Cam İçeriğindeki İyon Katkıları

Biyoaktif camların hem yumuşak dokulara hem de sert dokulara bağlanabilmesi, osteojenik faktörler olmadan yeni kemik oluşumunu başlatabilme yeteneği, vücut sıvısı ile temas halinde olması halinde HCA tabakasını oluşturabilmeleri doku mühendisliğinde tercih edilmelerinin başlıca sebepleridir.

Oluşturulan HCA katmanı, biyoaktif cam ile kemik arasındaki bağın kurulmasında aktif görev alır [59]. Yapılan son çalışmalarda biyoaktif silika camlardan salınan Si, Ca, P gibi iyonlarının osteoblast hücrelerinde gen ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür [60]. Bunların haricinde biyoaktif camların *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda anjiyogenezi tetiklediği tespit edilmiştir [61], [62], [63]. Kemik üzerine anabolik etkisi olduğu bilinen Sr, Zn, Co, Cu gibi iyonlarının doku iskelesinin onarımında ve biyokativiteyi arttırmada

kullanılan iyon katkıları olması yeni perspektiflerin öne sürülmesini sağlamıştır [64], [65]. Vücut içerisinde biyoaktif camdan salınan bu iyonlar hücrelerde osteogenez ve anjiyogenezi uyaran etki oluşturarak biyoaktivitenin artmasına yardımcı olur. Bu doğrultuda araştırmalarda bu iyonlar CaP, biyoaktif cam ve fosfat camı gibi biyomalzemelerin yapılarına katılmış ve çözünürlükleri takip edilerek bu katkıların biyoaktiviteyi artırdıkları görülmüştür.

4.3.1 İyonların Kemik Metabolizmasındaki Etkileri

Normal kemik dokusunda denge halinde bulunan osteoblast ve osteoklast hücreleri yaşam boyunca kemiğin yeniden şekillenebilmesini sağlayan vasküler dinamik bir yapılardır [66]. Kemik dokusu sentezinde ve yıkımında rol oynayan büyüme faktörleri, hormonların, bölgesel ve sistematik düzenleyici ajanların işlevi sonucunda vücut tarafından oluşturulmaktadır [67], [68].

Ca, P, Si, St, Zn, B, V, Co, Se ve Mg gibi iyonların kemik metabolizması üzerindeki olumlu yönde etkileri bilinmektedir. İyon halinde salınmış durumda iken kemik dokunun mineralizasyonunda, büyümesinde ve anjiyogenezinde işlevsel bir rol üstlenirler [69], [70]. Metal iyonları, enzimlerin tepkimeleri katalize etmesine yardım eden kofaktörler gibi çalışarak sinyal yollarını etkiler ve kemik dokusunun oluşumu esnasında meydana gelen metabolik etkileri uyarır. Yarattıkları bu etki sayesinde metal iyonlarının doku mühendisliğinde iyileştirici ajan olarak kullanımı yaygınlaşmıştır [71], [72], [73].

Ca ve P metal iyonları kemiğin apatit yapısındaki ana bileşenlerinden olması nedeniyle ile kemiğin oluşumunda ve yeniden şekillenmesinde aktif bir rol oynar. Ayrıca apatit yapısı Ca ve P iyonlarının yanı sıra düşük miktarlarda Zn, Mg, B, Cu, Si, Sr gibi farklı elementleri içermektedir. Bu sebeple bu iyonlar, implant ve doku matrisinde kemik oluşumunu arttırıcı ajanlar olarak kullanılırlar [74].

Si, kemik dokunun oluşumu ve kalsifikasyonundaki metabolik proseste rol oynayan ana elementtir [75], [76]. SiO₂'nin hidroksiapatitin çökmesini arttırdığı görülürken, kemik matriks kalsifikasyonunun erken evrelerinde yüksek Si içeriğine rastlanmıştır [77]. Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda Silisyumun kemik mineral yoğunluğunu artırdığı [78], Kalsiyum eksikliğinde silisyumun kemik erimesini azalttığı, kemik gelişim sürecinde ise biyokimyasal etki sağladığı gözlenmiştir [79], [80].

Stronsiyum katkısı sayesinde biyoaktif camın network yapısını oluşturan silisyum elementinin çözünmesi hızlandırarak Ca ve P iyon çökmesini ve birikimini arttırmaktadır ve böylece çözünme hızına bağlı olarak biyoaktif camın biyoaktivite özellikleri gelişmektedir [81], [82].

Bir diğer çalışmada ise biyoaktif cam yapı iskelesine stronsiyumun katılması ile biyoaktivitenin arttığı, uygun biyobozunurluğun sağlandığı gözlenmiştir [83].

Mg, Ca, Cu, Zn katkılı biyoaktif cam yapısının, katkısız cam yapısına kıyasla biyobozunurluğunun daha kararlı ve daha iyi olduğu tespit edilmiştir [84].

Ticari silikaya alternatif olarak, pirinç kabuğu külünden ekstrakte edilen silika kullanılarak ergitme yöntemi ile 45S5 biyoaktif cam yapısı elde edilmiştir [85]. Pirinç kabuğu külünden elde edilen silika bazlı biyoaktif cam (biyojenik) yapısına Al ve Mg ilavesinin biyoaktivite ve biyobozunurluk üzerine negatif bir etkisinin olmadığı, silika bazlı ticari biyoaktif camın ve biyojenik biyoaktif camın sertliğini artırdığı görülmüştür. Ayrıca silika bazlı ticari biyoaktif cama Mg ilavesiyle biyobozunurluğun ve biyoaktivitenin arttığı gözlenmiştir [86].

Ergitme yöntemi ile elde edilen SeO_2 katkılı biyoaktif cam yapılarında Se katkısının yapıyı güçlendirdiği, Vickers sertliğini artırdığı, minerilizasyon prosesini iyileştirdiği sonuçlarına ulaşılmıştır [87].

Bir başka çalışmada ise kemik defektlerini iyileştirici bir biyomateryal olarak “kollajen/jelatin/bor katkılı biyoaktif cam” kullanılmış ve biyokompozit bir doku iskelesi elde edilmiştir [88].

4.4 Biyoaktif Cam Üretim Yöntemleri

Biyoaktif camlar yüksek sıcaklıklarda ergitme yöntemi ile veya sol-jel yöntemi ile üretilmektedir.

4.4.1 Ergitme Yöntemi

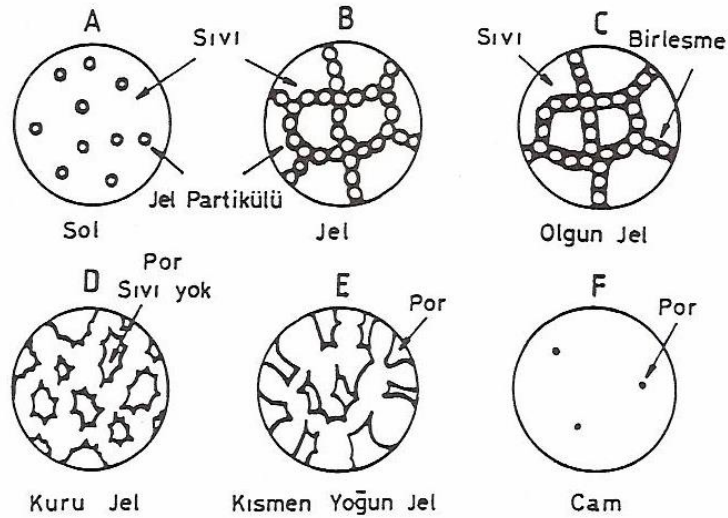
Bu yöntemin sol-jel yönteminden en önemli farkı prosesin yüksek sıcaklıkta gerçekleştirilmesidir. Biyoaktif cam yapısını oluşturmak için toz formundaki başlatıcı malzemeler (SiO_2 , CaCO_3 , Na_2CO_3 ve P_2O_5 gibi) birbiriyle karıştırıldıktan sonra 1300-1500 °C aralığında belirlenmiş olan bir sıcaklık değerinde ergitilerek homojen hale

getirilir. Ergitme sıcaklığı, hazırlanacak cam bileşimindeki bileşenlerin yüzdesine bağlıdır. Yüksek SiO_2 ve CaO içeren bileşimler yüksek ergitme sıcaklığı gerektirir. Homojen bir biyoaktif cam yapısı elde edilebilmek amacıyla proses kendi içinde aşamalara bölünebilir [89]. Yüksek ısı işlem sonrası kalıplara alınarak şekillendirilen biyoaktif cam malzemesi 500-600 °C aralığındaki daha düşük sıcaklıklarda tavlanarak soğuma esnasında meydana gelebilecek mikro çatlakların oluşumunun önüne geçilir.

4.4.2 Sol-jel Yöntemi

Solution-gelation sözcüklerinin ilk hecelerinden kısaca ifade edilen sol-jel ismi çözeltiye alma-jelleştirme anlamına gelmektedir. Toz formunda kullanımı ön görülen yüzey reaktifli seramikler için en uygun prostestir [90].

Üretimin oda sıcaklıklarında gerçekleştirilebilmesi sebebiyle soğuk metot olarak da adlandırılmaktadır. Su, asit veya alkol ile karıştırılarak elde edilen homojen çözeltilerin hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları sonucu jel oluşumu meydana gelir (Bkz Şekil 4.4). Elde edilen bu jel yapısı ısı işlem uygulanarak cam yapısına dönüştürülür.



Şekil 4.4 – Sol-jel yönteminde jel oluşumu [91]

Sol-jel yöntemi ile elde edilen biyoaktif camların ergitme yöntemiyle elde edilen biyoaktif camlara kıyasla birçok avantajı bulunmaktadır:

- Ergitme yöntemine göre çok daha düşük sıcaklıklarda çok daha homojen bir biyoaktif cam yapısının elde edilebilmesi,
- Tane boyutlarının, şekil ve yüzey alanının kontrol edilebilmesi,

- Daha yüksek saflıkta biyoaktif cam yapının üretilebilmesi,
- Düşük sıcaklıklarda ürün elde edebilmesi sayesinde daha düşük enerji sarfıyatı, buharlaşma yoluyla materyal kaybının daha az olması ve hava kirliliğinin çok daha az olması,
- Jel yapısının özelliği sebebiyle daha iyi biyoaktif cam ürünlerinin elde edilebilmesi,
- Sol-jel yönteminin birçok farklı bileşimden oluşan cam yapılarına uygulanabilmesi ve faz ayrımının ve kristalizasyonun gerçekleşmesi ile ergitme yoluyla üretilemeyen bileşimlerin üretilebilmesi,
- Film yapısında ince oluşumlu özel ürünlerin üretimine imkan sağlaması.

Dezavantajları ise:

- Yüksek hammadde maliyeti,
- Proses sırasında istenmeyen büzölmelerin meydana gelebilmesi,
- Olması gerekenden fazla gözenekli yapının oluşumu,
- Prosesin uzunluğu,
- Çözeltiyi jel yapısı oluşumu esnasında sabit viskozitede tutmanın zorluğu [92].

4.5 Biyoaktif Camın Yıllara Göre Kullanımına İlişkin Gelişmeler

Tablo 4.1 Biyoaktif camların kullanımlarına göre kronolojik gelişmeler

Yıl	Biyoaktif Camın Klinik Ürün Gelişimi Kronolojisi
1969	Florida Üniversitesi'nde 45S5 Bioglass'a kemik bağlanması keşfi (ABD Ordusu Tıbbi Ar-Ge Komutanlığı Raporu)
1971	Kemiğin biyoaktif camlara ve cam seramiklere bağlanmasıyla ilgili ilk hakemli yayınlar [93], [94].
1972	Maymunlarda biyocam kemik segmentlerinin ve kaplanmış femoral gövdelerin bağlanması [95],[96]

Tablo 4.1 Biyoaktif camların kullanımlarına göre kronolojik gelişmeler (devamı)

1975	Koyun kalça implantlarına biyocam kaplı alümina kemiği bağlanması (Almanya) [97].
1977	Kobay domuzun orta kulağına biyocam implantın yerleştirilmesi. Metaller ve alümina seramikler üzerindeki biyocam kaplamalar için yapılmış patent başvuruları [98].
1981	45S5 Biyocamına yumuşak bağ dokusunun bağlanmasının keşfi. Biyocam ürünlerinin FDA uygunluğu için toksikoloji, biyouyumluluk çalışmalarının yapılması(<i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i>) [99].
1985	FDA tarafından onaylanan ilk tıbbi ürün (Biyoglass Osiküler Rekonstrüksiyon Protezi) (MEP) [100], [101], [102].
1987	Periodontal kusurların onarımında biyoglas partikül kullanımı ile osteostimülasyonun keşfi [103], [104], [105].
1988	Biyocam sırt kemiği implantının FDA tarafından onaylanması [103], [106], [107], [108], [109].
1991	Biyoaktif cam yapı bileşimlerini çeşitlendirebilmek amacıyla sol-jel metodunun geliştirilmesi [110], [111].
1993	Kemik içi periodontal defektlerinde Perioglas kemik greft materyalinin kullanımının FDA tarafından onaylanması [103]
1995	Perioglas kemik graftının Avrupa'da CE işareti alması [103]
1996	Üst / alt çene kemiklerinde diş oyuklarının bulunduğu çıkıntılara, diş çekimi bölgelerine perioglas kemik graftının kullanımının FDA tarafından onaylanması [102], [103], [104].
1999	Ortopedik kemik grefti için 45S5 partiküllerinin Avrupa'da kullanımı (Nova Bone) [103], [112], [113].

Tablo 4.1 Biyoaktif camların kullanımlarına göre kronolojik gelişmeler (devamı)

2000	Yük taşımayan bölgelerde, genel ortopedik kemik greftlemede Nova Bone kullanımının FDA tarafından onaylanması [103], [112], [113].
2000	Sentetik HA ve A / W cam-seramiğe karşı biyoglas granüllerin varlığında trabeküler kemik oluşum hızının kantitatif karşılaştırması [114].
2000	Osteoblast hücre döngülerini kontrol etmek için 45S5 Bioglass iyonik çözünme ürünlerinin kullanımının analizi [115], [116].
2001	Osteogenezi artırmak için 45S5 Bioglass iyonik çözünme ürünlerinin gen ekspresyonu profili [117], [118].
2004	Dentin hipersensitivite tedavisinde 45S5 partikülü (NovaMin) kullanımı için FDA onayının alınması [103], [119].
2005	Çeşitli diş bakım ürünlerinin geliştirilmesi (NovaMin) [120],[121]
2009	1 milyon doz NovaBone kemik grefti ürününün ve 1 milyon tüp NovaMin diş macununun yıldönümü
2011	NovaMin Teknoloji firmasının İngiliz Glaxo-Smith-Kline tarafından satın alınması ve Sensodyne'in diş hassasiyeti ve diş eti iltihabının önlenmesi için Sensodyne Repair and Protect diş macununun tüm dünyada lansmanını yapması

Beslenme yoluyla vücuda alınan bor, canlılar için önemli bir elementtir. Canlı metabolizmasında enzimlerin aktivitesine etki etmesinin yanında steroid hormonların, Ca, Mg, D vitamini gibi birçok yapının metabolizmasına da etki etmektedir [122]. İnsanlık tarihinde Bor ve Bor türevlerinin kullanım alanı oldukça geniş olmuştur. Babiller değerli eşyalarını ergitmede, antik Mısır'da mumyalamada, antik Yunan ve Roma'da ise arena zemininin temizliğinde kullanılmıştır. 9. Yüzyılda Araplar tarafından ilk kez bor tuzlarından ilaç yapılmıştır [123]. Bor bileşikleri uzun yıllar boyunca bilinip kullanılmasına rağmen borun elementel haldeki keşfi 1808 yılında İngiliz kimyager SirHumphry ve Fransız kimyager GayLussac tarafından gerçekleştirilmiştir [124].

5.1 Türkiye’de Bor Rezervleri ve Kullanım Alanları

Türkiye Dünya Bor rezervlerinin %73’üne sahiptir. Bu rezervler Eskişehir, Kütahya, Balıkesir, Bursa’da bulunmaktadır. Rezerv bakımından en çok sahip olunan bor mineralleri tinkal, kolemanit ve üleksittir. Üretim, işletme ve pazarlama faaliyetleri devletin bir kurumu olan Eti Maden İşletmeleri tarafından yürütülmektedir. En yüksek Bor rezervine sahip Türkiye’yi Rusya, Güney Amerika ve ABD izlemektedir. Bor ürünleri, Türkiye’de %36 cam sanayisinde, %31 seramik, %9 temizlik- deterjan, %7 tarım, %4 tutkal ve %14 ise diğer alanlarda kullanılmaktadır [125].

Cam sanayide bor, eriyik haldeki cam yarı ürününe katılarak viskoziteyi yükselterek camın yüzey sertliğini ve dayanıklılığını artırır. Bu şekilde elde edilen cam ürünleri ısı izolasyonunda kullanılmaktadır [126]. Seramik sırtı ve emaye yapımında ısıya karşı, kimyasal ve fiziksel etmenlere karşı ürünler elde etmek için bor kullanılmaktadır [127]. Temizlik sanayiide Bor, sabunlarda ve deterjanlarda temizleyici, beyazlatıcı, mikrop öldürücü, su yumuşatıcı olarak kullanılmaktadır [128]. İnşaat- yapı sanayisinde bor katkılı çimentolar dayanıklılık artırıcı ve izolasyon sağlayıcı özelliktedir. Borlu çimentolar genellikle baraj, dayanıklı karayolu yapımlarında, dayanıklılık ve sağlamlık gerektiren yapılarda kullanılmaktadır [129]. Borun erime noktasının $2200 \pm 100^{\circ}\text{C}$ gibi

yüksek seviyelerde olması sebebiyle Bor, yanma geciktirici, yanma önleyici malzemelerde kullanılmaktadır [130]. Tarımda bor, sodyum klorat ve bromosol gibi bileşiklerle yabancı otların temizlenmesinde, toprağın bitki yetiştirmeye elverişli hale gelmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca bakterisit ve fungusitlerde küf önleyici olarak, yavaş eriyen gübrelerde de kullanılmaktadır [131].

5.2 Borun İnsan Vücudundaki Önemi

Meyve ve sebzelerde, baklagiller, kabuklu kuruyemişlerde bor oldukça fazla bulunur. DSÖ'nün verilerine göre insan metabolizamsına günlük bor alımı 0.44 mikrogram hava ile, 0,2 ile 0,6 mikrogram arası içilen sulardan ve 1.2 mikrogram ise gıdalardan alınır. İnsan vücudundaki bor konsantrasyonları Tablo 5.1'de belirtilmiştir.

Tablo 5.1 Organ ve fizyolojik sıvıların Bor konsantrasyonları [132]

Doku Tipi	Bor Derişimi (µg/g)
Kalp*	0,59
Beyin*	0,87
Dalak*	3,95
Böbrek*	1,27
Karaciğer*	2,25
Pankreas*	0,51
Tırnak^	15,00
Kemik^	1,60
Saç^	1,05
Tükürük^	4,40
Sereprospinal sıvı^	1,15
Sinovyal sıvı^	30,00
*: Kuru halde ağırlık ^: Yaş halde ağırlık	

Doku ve fizyolojik sıvılarda bor, H_3BO_3 asidi halinde ve eser miktarda $B(OH)_4^-$ anyonları halinde bulunmaktadır [133].

Vücuda alınan bor elementinin %90'ından fazlası 1 gün içerisinde idrar ile metabolizmadan atılır. Borun kalan miktarı kemik, karaciğer, dalak, kıl, tırnak gibi yapılarda birikir. Yapılan araştırmalara göre borun toksisitesinin oldukça düşük olduğu görülmüştür. Borun sağlık riski oluşturacak ani etkisi 15-30 g boraksın ya da 2-5 g borik asidin vücuda doğrudan alınmasıyla ortaya çıkabilir [132].

5.3 Bor Katkılı Biyoaktif Camlar ve Biyoseramikler

Bor içeren ilk kalsiyum apatit malzemeler Ito A. ve ark. tarafından 1988 yılında sentezlenmiştir [134]. Bu çalışmanın sonucunda Ca-B-apatit yapılarda, BO_2^- ve BO_3^- grupları var olmasına rağmen BO_4 grubunun olmadığı ifade edilmiştir.

Bor katkısının biyoaktivite üzerindeki etkisi üzerine yapılan çalışmada B katkıli hidroksiapatitin *in vitro* da biyoaktivitesi araştırılmış ve Bor içermeyen hidroksiapatitlere nazaran apatit sentez kabiliyetinin daha iyi olduğu gözlenmiştir [135].

Borun fibroblast hücrelerde RNA sentezini etkilediği [136], tavşanlar ile yapılan çalışmalarda borun kemik oluşumunu uyardığı [137], farelerle yapılan çalışmalarda ise borun çarpma kuvvetlerine karşı omurgasal direnci artırdığı görülmüştür [138].

Kuru ortam reaksiyonu ile elde edilen B katkıli hidroksiapatitin analizleri yapılmış, bu analizler sonucunda apatitin yapısına B eklendiğinde PO_4^{2-} ve OH^- gruplarının borat gruplarıyla kısmen yer değiştirdiği ve kalsiyum borohidroksiapatitin olduğu belirlenmiştir. Çalışmada fosforun bora oranı 7,22 olması durumunda, bor atomlarının apatitik kafes yapısına tamamen katıldığı, bu oran 7,22 ile 11 arasında olduğunda ise iki fazlı yapının meydana geldiği, 7,22'den küçük olduğunda ise üç fazlı bir yapının olduğu belirlenmiştir [139].

Borlu apatit malzemenin kemik erimesinin engellenmesinde etkin bir tedavi edici malzeme olabileceği varsayımı ile üç değişik kuru ortam reaksiyonu ile sentezlenen ürünlerin içerisinde Ca_3B_2O grubunun mevcut olduğu, fakat FTIR analizlere göre OH^- grubunun mevcut olmadığı, bu sebeple ürünlerin tümünün Kalsiyum-Bor-apatit yapısında olduğu, Kalsiyum-Bor yapısında olmadığı kanaatine varılmıştır [140].

Bir borat bileşiği olan kolemanit ($2\text{CaO} \cdot 3\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ve diamonyum fosfat ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) bileşiklerinin kuru ortam reaksiyonu sonucunda sentezlenen ürünlerin yapıları incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda 1200°C derecede sentezlenen ürünün B içeren hidroksiapatit yapıda olduğunu, 850°C derecede sentezlenen ürünün ise CaB_2O_4 ve BPO_4 yapıda olduğu sonucuna varmışlardır.

Yapılan bu araştırmaya ilave olarak sentez reaksiyonları, aynı başlangıç kimyasalları kullanılarak, aynı metodla 700°C dereceden 1200°C derece aralıklarında değişen sıcaklık değerlerinde 12 saat süre ile ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak 700°C derecede BPO_4 , CaB_2O_4 ve $\text{Ca}(\text{BPO}_5)$ fazlarının, 1000°C 'de $\text{Ca}(\text{BPO}_5)$ ve $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ fazlarının, 1200°C derecede ise sadece kalsiyum boroHAp yapısının oluştuğunu belirlemişlerdir [141], [142].

Başka bir çalışmada, Borlu HAp sentezi 700 ile 1200°C derece arası değişen sıcaklıklarda ısıtılarak gerçekleştirilmiştir ve bor katkısının mikroyapıya olan etkisi değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, 700°C derece üzerindeki sıcaklık değerlerinde hidroksiapatitin β TCP'ye termal bozunmasının indüklendiği görülürken, 900°C derece üstünde ise β TCP oluşumunun yanısıra hidroksiapatitin H_3BO_3 ile reaksiyonu sonucunda bor katkılı hidroksiapatit partiküllerinin oluştuğu görülmüştür [143].

Yüksek sıcaklık değerlerinde kuru ortam reaksiyonu ile sentezlenen borlu HAp'in yapısındaki değişiklikler NMR (nükleer manyetik rezonans) analizi ile incelenmiş ve borat bileşiklerinin değişim bölgesinde bozunmalara neden olduğu belirtilmiştir [144].

In vitro biyobozunma araştırmaları kapsamında Beta HAp'in, HAp ve β TCP'den daha önce bozunduğu, biyoaktivite çalışmaları kapsamında ise B-HAp'in Ap oluşturma yeteneğini artırdığı gösterilmiştir [145].

$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (kalsiyum nitrat tetra hidrat), $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (diamonyum hidrojen fosfat) ve B_2O_3 (Bor trioksit, ağırlıkça % 10 ve % 20) kullanılarak elde edilen numuneler peletlendikten sonra sinterlenmiştir. Yapılan analizler neticesinde, B_2O_3 içeren

numunelerin yoğunluk, sertlik değerlerinde düşüş olduğu; ancak çekme dayanımı ile B_2O_3 miktarında artış olduğu belirtilmiştir [146].

$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ (kalsiyum nitrat tetra hidrat), $(NH_4)_2HPO_4$ (diamonyum hidrojen fosfat) ve ağırlıkça % 0,4 Bor içerecek şekilde H_3BO_3 (borik asit) kullanılarak sentezleme yapılmış ve sonrasında yüksek sıcaklıklarda uygulanan ısıl işlemin bor katkısı ve faz oluşumu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Deneyler neticesinde, hidroksiapatit ile H_3BO_3 arasındaki reaksiyon sonucunda borlu HAp oluşumunun meydana geldiği belirtilmiştir [147].

Bor katkılı HAp üretiminde ağırlıkça %5, %10 ve %15 H_3BO_3 (borik asit) kullanılarak sentezlenen tozlar yüksek basınç altında peletlendikten sonra yüksek sıcaklıklarda sinterlenmiştir. Bu işlemler sonrasında yapısal ve mekaniksel analiz yapılmıştır. Sonuç olarak ağırlıkça %5 ve % 15 H_3BO_3 (borik asit) katkısının mukavemeti arttırdığı, % 10 H_3BO_3 katkısının ise düşürdüğü belirtilmiştir; fakat XRD (X ışınları difraksiyonu) analizlerinin FTIR (Fourier Kızılötesi Dönüşüm Spektrometresi) analizlerini desteklememesinden dolayı, HAp ile H_3BO_3 arasında kimyasal bir yapı oluşmadığı belirtilmiştir [148].

Bor katkılı biyoaktif camlar ile ilgili Laczka ve ark. $CaO-P_2O_5-SiO_2$ sistemine Bor ilave ederek elde edilen jel türevli camların kristalizasyon yeteneklerini ve biyoaktif davranışını incelemiştir. Ergitme yöntemi ile bor ilavesiz $CaO-P_2O_5-SiO_2$ sistemi amorf bir HA yapısı meydana getirirken, sol-jel yöntemi ile kristal yapı elde edilmiştir. Sol-jel yöntemi ile bu sisteme %5 mol bor ilave edildiğinde ise kristal kalsiyum silikat (Ca_2SiO_4) varlığında daha düşük derecede kristalleşme gözlemlenmiştir [149].

Du ve ark. $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$ camına %0.7 mol-%3.7mol aralığında B_2O_3 ilave ettikleri çalışmada camsı geçiş sıcaklığında (T_g) bir miktar artış olmuştur. Na_2O 'nun yerine B_2O_3 'nün geçmesiyle, köprü oluşturmayan oksijenlerin sayısında bir azalma olmuş ve bu durum da T_g sıcaklığında bir artışa neden olmuştur. %2.7 mol B_2O_3 içeriğine kadar cam daha güçlü hale gelmiş ancak bor içeriğinin daha da artmasıyla cam daha kırılğan hale gelmiştir. %2,7 mol oranına kadar $[\text{BO}_3]$ yapı birimlerinin oluşmasıyla daha çapraz bağlı ve rijit bir cam yapısı elde edilirken, B_2O_3 içeriğindeki artışla (%2.7 mol'den yüksek) $[\text{BO}_4]$ birimleri oluşmuş ve metaboratın penta-borata dönüşmesiyle meydana gelen cam yapı daha gevşek ve çarpık bir yapıda olup cam kırılğanlığında artışa neden olmuştur [150].

Gharbi ve ark. bor içeriğindeki artışla birlikte borosilikat sistemindeki camların termal stabilitesinde artış ve erime sıcaklığında düşüş olduğunu bildirmiştir [151].

Rodriguez ve ark. artan miktarlarda TiO_2 (titanium dioksit) ile silikat ve borat camlarının ($\text{SiO}_2\text{-B}_2\text{O}_3\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-Na}_2\text{O-ZnO}$ sisteminin) sentezini içeren bir çalışma ile borat camlarının silikat camlara göre daha geniş işlem alanına sahip olduğunu ve bu özelliği ile metalik implantları kaplamak için daha uygun olduklarını ve doku iskeleleri imal etmek için potansiyel olarak yararlı olduklarını belirtmiştir [152].

O'Connell ve ark., $\text{B}_2\text{O}_3\text{-SrO-Na}_2\text{O-La}_2\text{O}_3$ sisteminin beş kuaterner borat camını sentezleyerek La gibi nadir toprak elementlerinin borat cam yapısı üzerindeki rolünü incelemiştir. La'nın karışık katyon kümelenmesine neden olduğu ve $\text{La}_2\text{O}_3\text{:Na}_2\text{O}$ oranındaki artışla birlikte, La'nın O^{2-} iyonları oluşturmak için köprü yapmayan oksijen atomlarını ağdan çıkardığı ve böylece ağı stabilize ettiği bulunmuştur. Yüksek miktarda bor içeren cam sistemlerinde Na yerine La ikamesi ile ağdan sürekli bir stronsiyum iyonları salınımının sağlandığını görülmüştür. Bu yaklaşım, terapötik metal iyonlarının sürekli iletimini sağlayan, kontrol edilebilir fonksiyonel implant uygulamaları için bor içeren camlar üretme fırsatını vermiştir [153].

Lu ve ark. cam yoğunlukları ile ilgili yaptıkları bir çalışmada bir dizi $\text{B}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ ikameli 55S4,3 biyoaktif camda bor içeriği ile cam yoğunluğunun ters orantılı olduğunu bildirmişlerdir [154].

Deilmann ve ark. sol-jel yöntemi ile bir yapı yönlendirici ajan olarak P123 blok kopolimeri kullanılarak B_2O_3 katkılı (%0.5–15 mol) %80 SiO_2 –%15 CaO –%5 P_2O_5

mezogözenekli biyoaktif cam bileşimleri sentezlemişlerdir. Bor katılımı ile camların hem hacim modülünün hem de sertliğinin arttığı sonucuna varmışlardır. *In vitro* biyoaktivite testleri ile Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonlarının hızlı salınımlarının ardından birkaç saat içinde hidroksiapatit karbonat oluşumunu tespit etmişlerdir [155].



6

DENEYSEL YÖNTEM

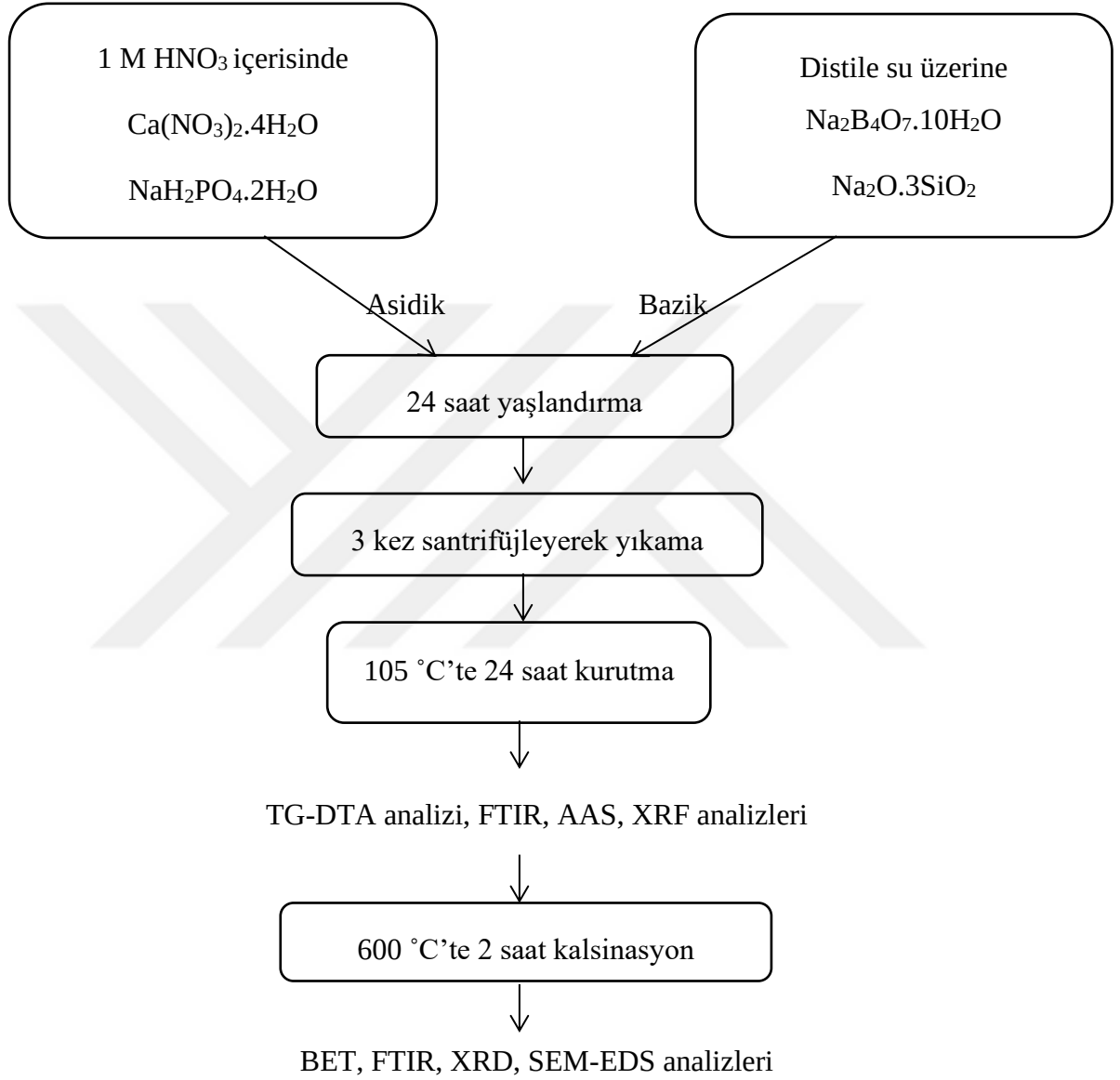
6.1 Kullanılan Kimyasallar

Biyoaktif cam yapısını oluşturmak için deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar:

Tablo 6.1 Kullanılan kimyasallar

Kimyasal Adı	Marka	Molekül Ağırlığı
Kalsiyum nitrat tetrahidrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)	Merck	236,15 g/mol
di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	Merck	177,99 g/mol
Sodyum tetra borat dekahidrat ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)	Sigma	381,37 g/mol
Sodyum silikat ($\text{Na}_2\text{O} \cdot 3\text{SiO}_2$)	Merck	112,06 g/mol
Nitrik asit (HNO_3) %65	Merck	1.39 g/cm ³

6.2 Sol-Jel Yöntemi ile Bor Katkılı Biyoaktif Cam Numunelerin Hazırlanması



Şekil 6.1 Sol-jel yöntemi basamakları

Yukarıdaki şema ile açıklanan sol-jel yöntemi kullanılarak 4 farklı deney değişkeni üzerinde durulmuştur. Bunlar:

- Bazik çözelti üzerine asidik çözelti,
(Bazik çözelti: 1 M HNO_3 içerisinde $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} + \text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
(Asidik çözelti: Distile su üzerine $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{O} \cdot 3\text{SiO}_2$)
- Asidik çözelti üzerine bazik çözelti,
- Bileşen yüzdelerinin değişimi,
- Kullanılan distile suyun hacimlerinde değişiklik, (Bkz. Tablo 6.2 Deney değişkenleri özet tablosu).

Tablo 6.2 Deney değişkenleri özet tablosu

Deney No	Çözeltilerin Karışma Sırası	Bazik Çözeltideki Su Hacmi	SiO_2 (% ağı.)	CaO (% ağı.)	Na_2O (% ağı.)	P_2O_5 (% ağı.)	B_2O_3 (% ağı.)
1	Bazik üzerine asidik	100 mL	35,0	31,8	13,2	10,0	10,0
2	Bazik üzerine asidik	150 mL	35,0	31,8	13,2	10,0	10,0
3	Asidik üzerine bazik	100 mL	35,0	31,8	13,2	10,0	10,0
4	Bazik üzerine asidik	150 mL	35,0	19,8	15,2	15,0	15,0
5	Bazik üzerine asidik	100 mL	45,0	24,5	24,5	6,0	0,0
6	Bazik üzerine asidik	170 mL	35,0	10,0	15,0	10,0	30,0

6.3 Deneyler

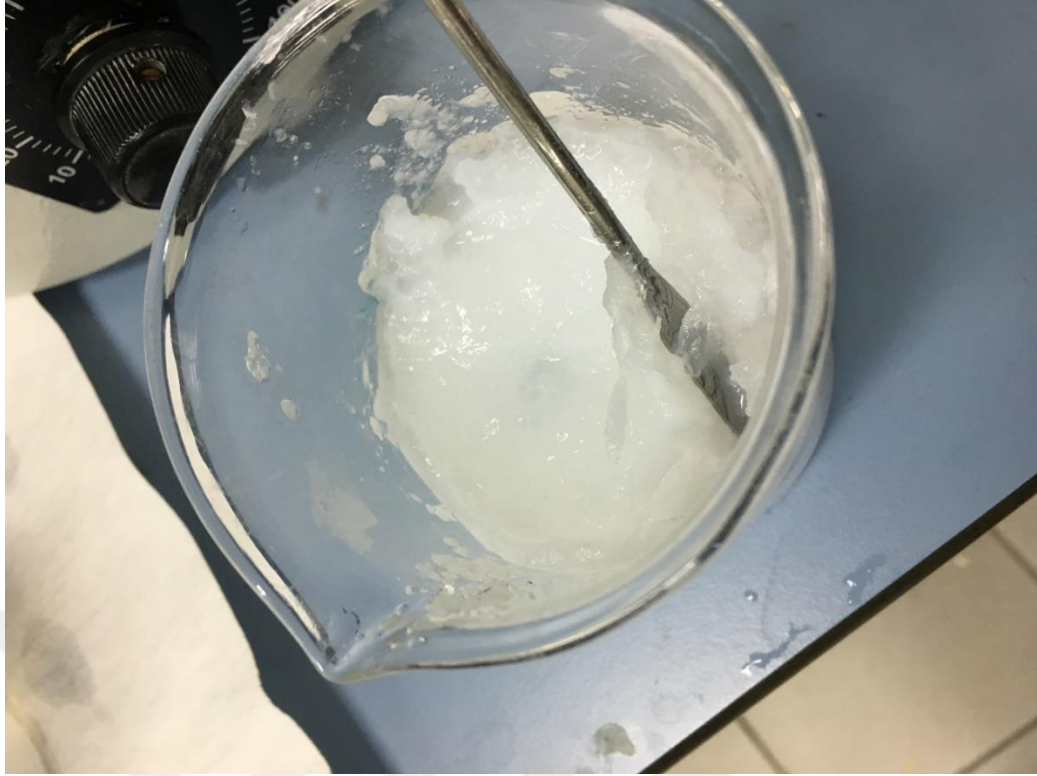
6.3.1 Deney No 1

Tablo 6.3 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri

SiO ₂ (%)	CaO (%)	Na ₂ O (%)	P ₂ O ₅ (%)	B ₂ O ₃ (%)
35,0	31,8	13,2	10,0	10,0

Yukarda verilen biyoaktif cam bileşimine sahip olabilmek için hesaplamalar yapıldı. Bu amaçla 100 mL saf su içerisine 2,873 g Na₂B₄O₇.10H₂O konarak karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında homojen çözünmesi sağlandı. Elde edilen bu homojen çözelti üzerine yine karıştırıcı üzerinde 10 mL Na₂O.3SiO₂ eklendi. Homojen bir görünüm elde edilene kadar karıştırmaya devam edildi. pH ölçümü yapıldı (pH= 10.8).

30 mL 1M HNO₃ içerisine 14,065 g Ca(NO₃)₂.4H₂O ve 2,631 g NaH₂PO₄.2H₂O homojen çözünme sağlanana kadar karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Hazırlanmış olan bu asidik çözeltinin tamamı bazik çözelti üzerine pasteur pipet ile damla damla karıştırıcı üzerinde damlatıldı. pH ölçümü yapıldı (pH=7.32). Damlatılan her damla sonrası çözeltide çökeltme oluşumu gözlemlendi. Çökelti halinde elde edilen bu çözelti 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi (yaşlandırma). 24 saatin ardından çözelti santrifüjlendi. Santrifüj tüpünün dibinde kalan çökelti üzerine saf su eklendi ve cam bagetle karıştırılarak yıkama işlemi yapıldı. Her defasında üst faz dekante edilerek yapılan bu santrifüjleme-yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı. Yıkama işlemi sonrası santrifüj tüpünden alınan çökelti bir saat camının üzerine alınarak 105 °C’te 24 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma sonrası saat camı üzerinden alınan kurumuş çökelti bir havana alınarak dövüldü. Tartıldı. Son ağırlık 7,63 g olarak tartıldı. Elde edilen toz numunenin bir kısmı BOREN enstitüsüne AAS analizi yapılması için gönderildi. Geri kalan kısmı ise 600 °C’te fırında 2 saat kalsine edildi. Kalsinasyon sonrası elde edilen numunelerle FTIR, SEM ve BET analizi yapıldı.



Şekil 6.2 Çalışmalar sonucunda elde edilen jelin görüntüsü

6.3.2 Deney No 2

Tablo 6.4 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri

SiO₂ (%)	CaO (%)	Na₂O (%)	P₂O₅ (%)	B₂O₃ (%)
35,0	31,8	13,2	10,0	10,0

Yukarda verilen biyoaktif cam bileşimine sahip olabilmek için hesaplamalar yapıldı. Bu amaçla 150 mL saf su içerisine 2,873 g Na₂B₄O₇.10H₂O konarak karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında homojen çözünmesi sağlandı. Elde edilen bu homojen çözelti üzerine yine karıştırıcı üzerinde 10 mL Na₂O.3SiO₂ eklendi. Homojen bir görünüm elde edilene kadar karıştırmaya devam edildi. pH ölçümü yapıldı (pH= 10.6).

30 mL 1M HNO₃ içerisine 14,065 g Ca(NO₃)₂.4H₂O ve 2,631 g NaH₂PO₄.2H₂O homojen çözünme sağlanana kadar karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Hazırlanmış olan bu asidik çözeltinin tamamı bazik çözelti üzerine pasteur pipet ile damla damla karıştırıcı üzerinde damlatıldı. pH ölçümü yapıldı (pH=7.0). Damlatılan her damla sonrası çözeltide çökeltme

oluşumu gözlemlendi. Çökelti halinde elde edilen bu çözelti 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi (yaşlandırma). 24 saatin ardından çözelti santrifüjlendi. Santrifüj tüpünün dibinde kalan çökelti üzerine saf su eklendi ve cam bagetle karıştırılarak yıkama işlemi yapıldı. Her defasında üst faz dekante edilerek yapılan bu santrifüjleme-yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı. Yıkama işlemi sonrası santrifüj tüpünden alınan çökelti bir saat camının üzerine alınarak 105 °C’te 24 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma sonrası saat camı üzerinden alınan kurumuş çökelti bir havana alınarak dövüldü. Tartıldı. Son ağırlık 7,44 g olarak tartıldı. Elde edilen toz numunenin bir kısmı BOREN enstitüsüne AAS analizi yapılması için gönderildi. Geri kalan kısmı ise 600 °C’te fırında 2 saat kalsine edildi. Kalsinasyon sonrası elde edilen numunelerle FTIR, SEM ve BET analizi yapıldı.

6.3.3 Deney No 3

Tablo 6.5 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri

SiO ₂ (%)	CaO (%)	Na ₂ O (%)	P ₂ O ₅ (%)	B ₂ O ₃ (%)
35,0	31,8	13,2	10,0	10,0

Yukarda verilen biyoaktif cam bileşimine sahip olabilmek için hesaplamalar yapıldı. Bu amaçla 100 mL saf su içerisine 2,873 g Na₂B₄O₇.10H₂O konarak karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında homojen çözünmesi sağlandı. Elde edilen bu homojen çözelti üzerine yine karıştırıcı üzerinde 10 mL Na₂O.3SiO₂ eklendi. Homojen bir görünüm elde edilene kadar karıştırmaya devam edildi.

30 mL 1M HNO₃ içerisine 14,065 g Ca(NO₃)₂.4H₂O ve 2,631 g NaH₂PO₄.2H₂O homojen çözünme sağlanana kadar karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. pH ölçümü yapıldı (pH= 0.5).

Hazırlanmış olan Na₂B₄O₇.10H₂O+Na₂O.3SiO₂ bazik çözeltinin tamamı asidik çözelti üzerine pasteur pipet ile damla damla karıştırıcı üzerinde damlatıldı. pH ölçümü yapıldı (pH=7.57). Damlatılan her damla sonrası çözeltide çökeltme oluşumu gözlemlendi. Çökelti halinde elde edilen bu çözelti 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi (yaşlandırma). 24 saatin ardından çözelti santrifüjlendi. Santrifüj tüpünün dibinde kalan çökelti üzerine saf su eklendi ve cam bagetle karıştırılarak yıkama işlemi yapıldı. Her defasında üst faz dekante edilerek yapılan bu santrifüjleme-yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı. Yıkama işlemi

sonrası santrifüj tüpünden alınan çökelti bir saat camının üzerine alınarak 105 °C’te 24 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma sonrası saat camı üzerinden alınan kurumuş çökelti bir havana alınarak dövüldü. Tartıldı. Son ağırlık 7,22 g olarak tartıldı. Elde edilen toz numunenin bir kısmı BOREN enstitüsüne AAS analizi yapılması için gönderildi. Geri kalan kısmı ise 600 °C’te fırında 2 saat kalsine edildi. Kalsinasyon sonrası elde edilen numunelerle FTIR, SEM ve BET analizi yapıldı.

6.3.4 Deney No 4

Tablo 6.6 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri

SiO ₂ (%)	CaO (%)	Na ₂ O (%)	P ₂ O ₅ (%)	B ₂ O ₃ (%)
35,0	15,2	19,8	15,0	15,0

Yukarda verilen biyoaktif cam bileşimine sahip olabilmek için hesaplamalar yapıldı. Bu amaçla 150 mL saf su içerisine 4,310 g Na₂B₄O₇.10H₂O konarak karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında homojen çözünmesi sağlandı. Elde edilen bu homojen çözelti üzerine yine karıştırıcı üzerinde 10 mL Na₂O.3SiO₂ eklendi. Homojen bir görünüm elde edilene kadar karıştırmaya devam edildi. pH ölçümü yapıldı (pH= 10.24).

35 mL 1M HNO₃ içerisine 6,728 g Ca(NO₃)₂.4H₂O ve 3,946 g NaH₂PO₄.2H₂O homojen çözünme sağlanana kadar karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Hazırlanmış olan bu asidik çözeltinin tamamı bazik çözelti üzerine pasteur pipet ile damla damla karıştırıcı üzerinde damlatıldı. pH ölçümü yapıldı (pH=6.65). Damlatılan her damla sonrası çözeltide çökeltme oluşumu gözlemlendi. Çökelti halinde elde edilen bu çözelti 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi (yaşlandırma). 24 saatin ardından çözelti santrifüjlendi. Santrifüj tüpünün dibinde kalan çökelti üzerine saf su eklendi ve cam bagetle karıştırılarak yıkama işlemi yapıldı. Her defasında üst faz dekanete edilerek yapılan bu santrifüjleme-yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı. Yıkama işlemi sonrası santrifüj tüpünden alınan çökelti bir saat camının üzerine alınarak 105 °C’te 24 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma sonrası saat camı üzerinden alınan kurumuş çökelti bir havana alınarak dövüldü. Tartıldı. Son ağırlık 7,60 g olarak tartıldı. Elde edilen toz numunenin bir kısmı BOREN enstitüsüne AAS analizi yapılması için gönderildi. Geri kalan kısmı ise 600 °C’te fırında 2 saat kalsine edildi. Kalsinasyon sonrası elde edilen numunelerle FTIR, SEM ve BET analizi yapıldı.

6.3.5 Deney No 5

Tablo 6.7 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri

SiO ₂ (%)	CaO (%)	Na ₂ O (%)	P ₂ O ₅ (%)	B ₂ O ₃ (%)
45,0	24,5	24,5	6,0	% 0

Yukarda verilen biyoaktif cam bileşimine sahip olabilmek için hesaplamalar yapıldı. Bu amaçla 100 mL saf su içerisine karıştırıcı üzerinde 10 mL Na₂O.3SiO₂ eklendi. pH ölçümü yapıldı (pH= 11.09). 30 mL 1M HNO₃ içerisine 8,4189 g Ca(NO₃)₂.4H₂O ve 1,228 g NaH₂PO₄.2H₂O homojen çözünme sağlanana kadar karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Hazırlanmış olan bu asidik çözeltinin tamamı bazik çözelti üzerine pasteur pipet ile damla damla karıştırıcı üzerinde damlatıldı. pH ölçümü yapıldı (pH=6.40). Damlatılan her damla sonrası çözeltide çökeltme oluşumu gözlendi. Çökelti halinde elde edilen bu çözelti 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi (yaşlandırma). 24 saatin ardından çözelti santrifüjlendi. Santrifüj tüpünün dibinde kalan çökelti üzerine saf su eklendi ve cam bagetle karıştırılarak yıkama işlemi yapıldı. Her defasında üst faz dekante edilerek yapılan bu santrifüjleme-yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı. Yıkama işlemi sonrası santrifüj tüpünden alınan çökelti bir saat camının üzerine alınarak 105 °C’te 24 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma sonrası saat camı üzerinden alınan kurumuş çökelti bir havana alınarak dövüldü. Tartıldı. Son ağırlık 4,04 g olarak tartıldı. Elde edilen toz numunenin bir kısmı BOREN enstitüsüne AAS analizi yapılması için gönderildi. Geri kalan kısmı ise 600 °C’te fırında 2 saat kalsine edildi. Kalsinasyon sonrası elde edilen numunelerle FTIR, SEM ve BET analizi yapıldı.

6.3.6 Deney No 6

Tablo 6.8 Elde edilmesi hedeflenen ağırlıkça bileşen yüzdeleri

SiO ₂ (%)	CaO (%)	Na ₂ O (%)	P ₂ O ₅ (%)	B ₂ O ₃ (%)
35,0	10,0	15,0	10,0	30,0

Yukarda verilen biyoaktif cam bileşimine sahip olabilmek için hesaplamalar yapıldı. Bu amaçla 170 mL saf su içerisine 8,621 g $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ konarak karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında homojen çözünmesi sağlandı. Elde edilen bu homojen çözelti üzerine yine karıştırıcı üzerinde 10 mL $\text{Na}_2\text{O} \cdot 3\text{SiO}_2$ eklendi. Homojen bir görünüm elde edilene kadar karıştırmaya devam edildi. pH ölçümü yapıldı (pH= 13).

30 mL 1M HNO_3 içerisine 4,418 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve 2,631 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ homojen çözünme sağlanana kadar karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Hazırlanmış olan bu asidik çözeltinin tamamı bazik çözelti üzerine pasteur pipet ile damla damla karıştırıcı üzerinde damlatıldı. pH ölçümü yapıldı (pH=8.96). Damlatılan her damla sonrası çözeltide çökeltme oluşumu gözlemlendi. Çökelti halinde elde edilen bu çözelti 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi (yaşlandırma). 24 saatin ardından çözelti santrifüjlendi. Santrifüj tüpünün dibinde kalan çökelti üzerine saf su eklendi ve cam bagetle karıştırılarak yıkama işlemi yapıldı. Her defasında üst faz dekante edilerek yapılan bu santrifüjleme-yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı. Yıkama işlemi sonrası santrifüj tüpünden alınan çökelti bir saat camının üzerine alınarak 105 °C’te 24 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma sonrası saat camı üzerinden alınan kurumuş çökelti bir havana alınarak dövüldü. Tartıldı. Son ağırlık 6,48 g olarak tartıldı. Elde edilen toz numunenin bir kısmı BOREN enstitüsüne AAS analizi yapılması için gönderildi. Geri kalan kısmı ise 600 °C’te fırında 2 saat kalsine edildi. Kalsinasyon sonrası elde edilen numunelerle FTIR, SEM ve BET analizi yapıldı.

6.4 In-vitro Çalışmalar

Elde edilen biyokaktif cam numuneleri yapay vücut sıvısında bekletilerek hidroksiapatit yapılarının oluşup oluşmaması yönünden incelenmiştir. Ayrıca TRIS çözeltisi hazırlanarak numuneler TRIS çözeltisinde bekletilmiş ve çözünürlük özellikleri analiz edilmiştir.

6.4.1 Yapay Vücut Sıvısının (YVS) Hazırlanışı

Kokubo ve ekibi insan kan plazmasındaki iyon konsantrasyonlarına neredeyse eşit olan simüle bir sıvı geliştirmiştir [156]. Bu sıvı yapay vücut sıvısı (YVS) ya da Kokubo çözeltisi olarak da bilinir. YVS ile insan plazmasının iyon konsantrasyonları tablo 6.9’da gösterilmiştir.

Tablo 6.9 İnsan plazması ve YVS iyon konsantrasyonu [156]

İyon	YVS (Mm)	Plazma (Mm)
Na ⁺	142.0	142.0
K ⁺	5.0	5.0
Cl ⁻	147.8	103.0
Mg ⁺²	1.5	1.5
Ca ⁺²	2.5	2.5
HCO ⁻³	4.2	27.0
HPO ₄ ⁻²	1.0	1.0
SO ₄ ⁻²	0.5	0.5

Yapay vücut sıvısının hazırlanmasında Tablo 6.10'daki kimyasallar belirtilen miktarlarda kullanılmıştır. Bir beher içerisine alınan 750 mL saf su sıcaklığı 36.5 °C olarak ayarlanan manyetik karıştırıcı üzerine alınır. Tablodan belirtilen kimyasallar saf su içerisine eklenme sırasına uygun şekilde eklenir. Çözelti pH'sının hızlı değişmemesi (CH₂OH)₃CNH₂ kimyasalı çözelti içerisine yavaş yavaş eklenmelidir. Son durumda çözeltinin pH'sı 7.4 olacak şekilde 1 M HCl ile ayarlanır. Son olarak 36.5 °C sıcaklıktaki saf su ile çözelti hacmi 1000 ml'ye tamamlanır.

Tablo 6.10 YVS kimyasallarının çözeltiye eklenme sırası ve miktarları [156]

Çözeltiye Eklenme Sırası	Kimyasal	Miktar
0	Saf su	750 mL
1	NaCl	7.996 g
2	NaHCO ₃	0.350 g
3	KCl	0.224 g
4	K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0.228 g
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	0,305 g
6	1 M HCl	40 ml
7	CaCl ₂	0.278 g
8	Na ₂ SO ₄	0.071 g
9	(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂	6.057 g
10	1 M HCl	pH ayarı için gereken miktarda

6.4.2 TRIS Çözeltisinin Hazırlanışı

İn vitro ortamda numunelerin bozunurluklarının incelenmesi için TRIS çözeltisi hazırlanmıştır. TRIS tampon çözeltisi serbest iyon içermediğinden, görece olarak sabit bir pH'ın gerekli olduğu biyoaktif camlar için maksimum çözünmenin sağlanacağı bir çözeltidir. TRIS çözeltisinin hazırlanışında 6.1 g TRIS (hidroksimetil) aminometan 1000 mL distile su içerisinde çözünür. Çözeltinin sıcaklığı 37°C'ye, pH değeri ise 1 M HCl ile titre edilerek 7.4'e ayarlanır.

6.5 Numunelerin Karakterizasyonu ve Kullanılan Cihazlar

Biyoaktif cam toz numunelerin sıcaklık artışına bağlı olarak yapılarındaki değişimlerin gözlemlenmesi ve kalsinasyon sıcaklığının belirlenmesi için TG-DTA analizi yapılmıştır. TG-DTA analizi SII nanoteknoloji SII6000 Exstar TG / DTA 6300 cihazı ile 25-1215 °C sıcaklık aralığında ve 20 °C / dak ısıtma hızında yapılmıştır.

Biyoaktif cam numunelerindeki bileşenlerin ağırlıkça yüzdeleri için, X-ışını floresan (XRF) analizi yapılmıştır. 50W / 60 kV X-ray tüplü SPECTRO XEPOS cihazı kullanılmıştır.

Numunelerde Borun kantitatif yüzde bileşimi için ise Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi analizi yapılmıştır. Bunun için dalga boyu aralığı 190-870 nm olan Perkin Elmer / PinAAcle 900 T cihazı kullanılmıştır.

Biyoaktif cam tozlarının morfolojik özelliklerinin ve yarı kantitatif elementel içeriklerinin belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu ve Enerji Dispersiv X-Işını Spektrum (SEM-EDS) analizleri yapılmıştır. SEM analizi için Zeiss EVO® LS 10 cihazı, EDS analizi için EDAX marka EDS ünitesi kullanılmıştır. Görüntüleme için numuneler Emitech marka altın kaplama cihazında altın ile kaplanmıştır.

Numunelerin amorf ve kristal yapılarını belirleyebilmek amacıyla X-ışını kırınımı (XRD) analizi yapılmıştır. Bu analiz için PANalytical X'Pert PRO cihazı kullanılmıştır. CuK α anot tüpünden 45 kV voltajda 40 mA akım geçirilerek X ışınları üretilmiştir. Grafik paternleri 2° / dakika hız, 5-90° aralığındaki 2 θ kırınım açısı değerleri ile tarama yapılarak çizilmiştir.

Biyoaktif cam toz numunelerin kimyasal bağ yapılarının tanımlanması amacıyla Fourier Kızılötesi Dönüşümü Spektroskopisi (FTIR) analizi yapılmıştır. Spektrumlar oda sıcaklığında 640-4000 cm⁻¹ aralığındaki absorbans değerlerinde, 0,5 cm⁻¹ çözünürlük ve 42000: 1 sinyal / gürültü oranı ile çizilmiştir.

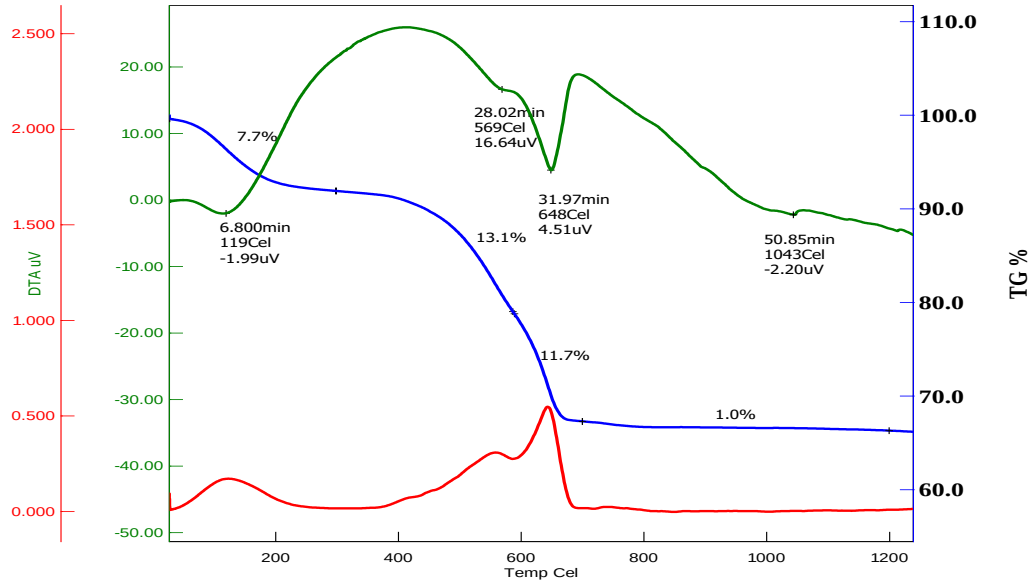
Biyoaktif cam toz numunelerinin spesifik yüzey alanları, toplam gözenek hacimler ve ortalama gözenek çapları gibi yüzey karakterizasyonları için Micromeritics TriStar II 3020 cihazında belirlenmiştir. Brunauer–Emmett–Teller (BET) metoduna göre uygulanan analiz için toz materyalin üzerinde adsorbe edilmesi için azot gazı

kullanılmıştır. Ölçüm öncesindeki degas koşulları 90°C’ de 1 saat, 250°C’ de 2 saat olarak belirlenmiştir.

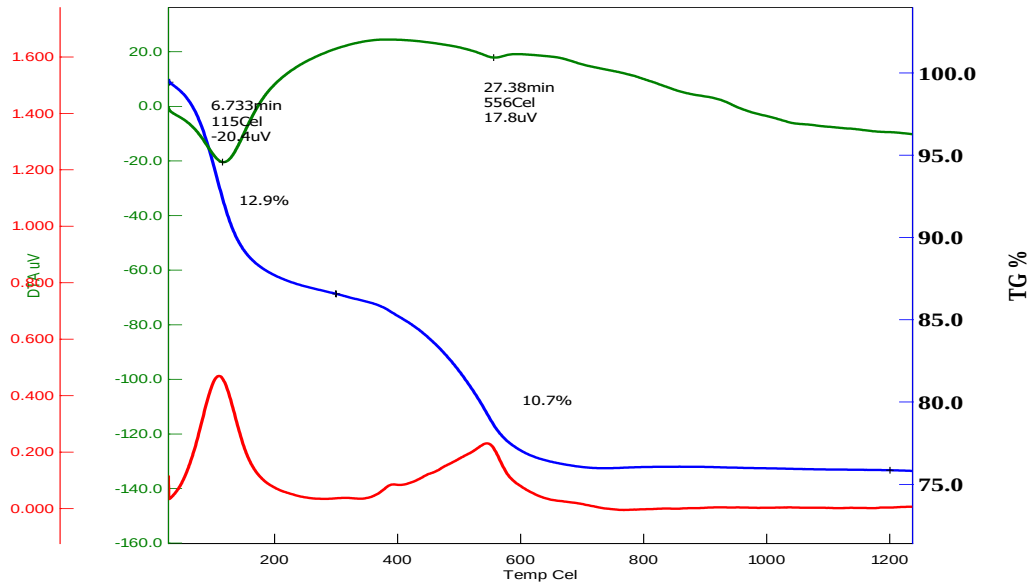


7.1 Biyoaktif Toz Numunelerin TG-DTA Analizi

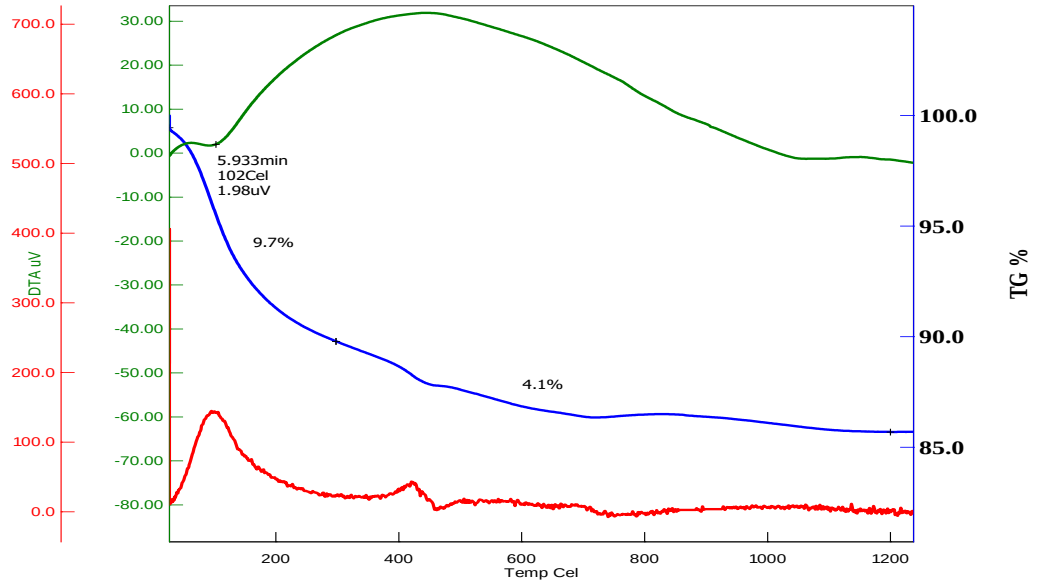
Kalsinasyon işleminin amacı malzemeye kimyasal olarak bağlı suyun uzaklaştırmaktır. Bu doğrultuda kalsinasyon sıcaklığını belirleyebilmek amacıyla kondenzasyon sonucunda suyun açığa çıkacağı sıcaklık değerlerini tespit etmek gerekmektedir. Numunelere TG-DTA analizi uygulanarak Şekil 7.1’den 7.6’ya kadar analizler sonucunda oluşan grafikler çizilmiştir. Bu grafiklere göre biyoaktif cam toz numunelerinin sıcaklık artışına bağlı olarak % ağırlık kayıpları, T_g (camsı geçiş sıcaklığı), T_c (kristalizasyon sıcaklığı) belirlenmiştir. Toz numunelerin ani kütle kayıpları fiziksel olarak adsorblanmış suyun silika yüzeyinden uzaklaşmasından ileri gelmektedir. Grafikler incelendiğinde tüm numuneler için bu sıcaklık değerleri 100-119 °C arasında değişmektedir. Sonrasında gerçekleşen yavaş ve düzenli kütle kayıpları ise silanol gruplarının kondenzasyonu sonucu açığa çıkan su moleküllerinin uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır. Tüm numuneler için bu sıcaklık aralığı ise 556-569 °C arasında değişmektedir. 600 °C’nin üzerindeki sıcaklıklarda tüm numunelerde önemli miktarda kütle kayıplarının meydana gelmemesi sebebiyle kalsinasyon sıcaklığı 600 °C olarak belirlenmiştir.



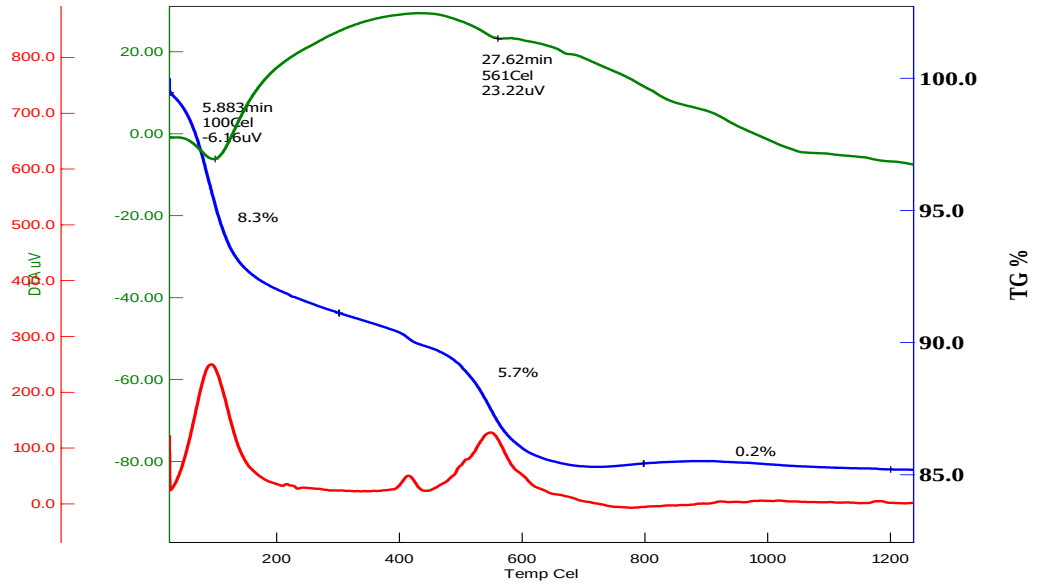
Şekil 7.1 1 no'lu numunenin TG-DTA grafiği



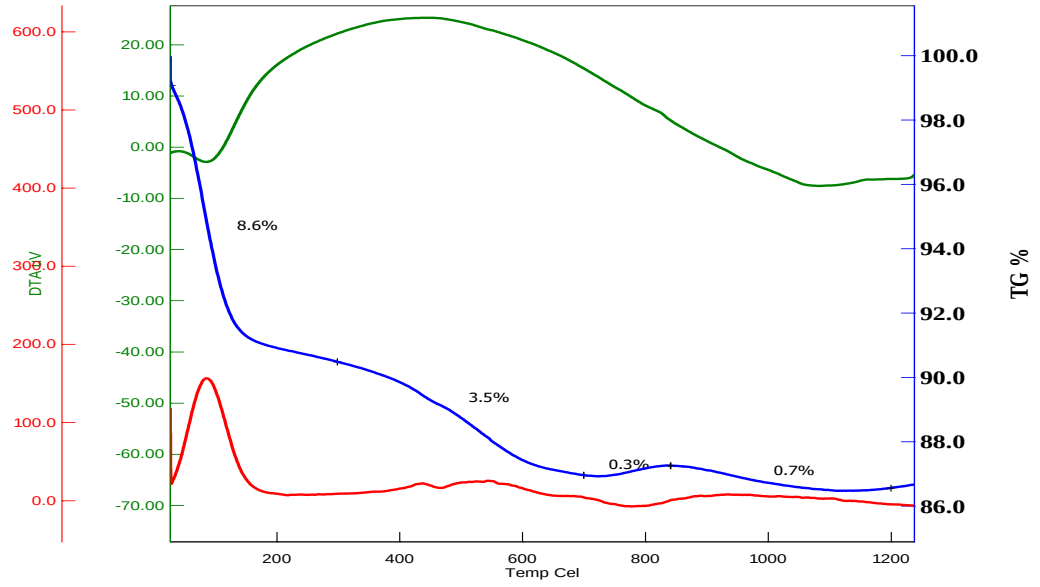
Şekil 7.2 2 no'lu numunenin TG-DTA grafiği



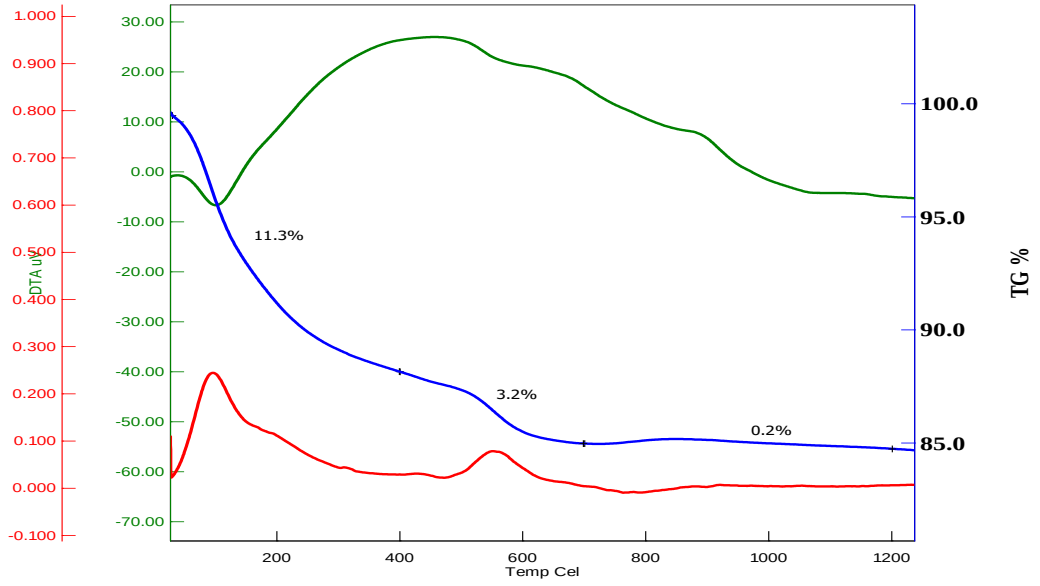
Şekil 7.3 3 no'lu numunenin TG-DTA grafiği



Şekil 7.4 4 no'lu numunenin TG-DTA grafiği



Şekil 7.5 5 no'lu numunenin TG-DTA grafiği



Şekil 7.6 6 no'lu numunenin TG-DTA grafiği

7.2 Brunauer–Emmett–Teller (BET) Analizi

Toz numunelerin BET cihazında gerçekleştirilen N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon analizleri sonucunda spesifik yüzey alanları, gözenek çapları ve gözenek hacimleri belirlenmiş ve sonuçlar Tablo 7.1’de verilmiştir.

Tablo 7.1 Biyoaktif toz numunelerin BET analizi sonuçları

Numune No	Spesifik Yüzey Alanı (m ² /g)	Gözenek Çapı (nm)	Gözenek hacmi (cm ³ /g)
1	157,2	7,56	0,297
2	151,7	7,59	0,288
3	165,0	6,56	0,271
4	163,9	8,23	0,337
5	166,8	6,57	0,277
6	99,7	10,39	0,259

Mükemmel biyoaktivite, biyoyumluluk ve osteokondüktiviteye sahip bir biyoaktif camın mezogözenekli yapıda olması beklenir. Mezogözenekli yapı, kemik dokusu rejenerasyonunda önemli bir rol oynamaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre üretilen biyoaktif toz numunelerin yüksek yüzey alanı ve gözenek hacmine sahip olduğu, gözenek çaplarının ise 2-50 nm arasında olması sebebiyle mezogözenekli yapıda oldukları görülmüştür (Mezogözenekli malzeme: IUPAC terminolojisine göre çapları 2 ila 50 nm arasında olan gözenekler içeren malzemelerdir).

7.3 Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) ve X Işını Floresans (XRF) Spektrometre Analizleri

Biyoaktif toz numunelerin elementel kompozisyonlarının kantitatif analizi için Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) ve X Işını Floresans (XRF) Spektrometre analizleri gerçekleştirilmiştir. Bor elementel yüzde içeriği BOREN Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü tarafından AAS cihazı ile, silisyum, kalsiyum, sodyum, fosfor elementel yüzdeleri ise BES Mühendislik San. ve Tic. A.Ş. tarafından XRF cihazı kullanılarak belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar oksit bileşikleri cinsinden yüzde ağırlık ve mol oranları şeklinde Tablo 7.3'te verilmiştir.

Tabloda gösterilen bir başka veri ise hedef bileşen yüzde oranlarıdır. Analizler sonucunda hedeflenen değerlerden farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Bunun sebebi, teorikte hesaplanan hedef miktarlardaki bileşenin, biyoaktif cam yapısında kimyasal bağ kuramaması ve yapıya katılamamasındandır. Hedef miktarlara ulaşamaması camın biyoaktiflik özelliklerinin araştırılmasına engel olarak görülmemiş ve analizlerde elde edilen bileşen oranları baz alınarak çalışmalar bu doğrultuda devam ettirilmiştir.

Tablo 7.2 Kalsiyum fosfat türevleri

Kalsiyum Fosfat Türevleri	Formül	Ca/P
Kalsiyum metafosfat (α,β,γ) (CMP)	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	0.50
Monokalsiyum fosfat monohidrat (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.50
Monokalsiyum fosfat anhidrat (MCPA)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.50
Tetrakalsiyum dihidrojen fosfat (TDHP)	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{22}$	0.67
Heptakalsiyum fosfat (HCP)	$\text{Ca}_7(\text{P}_5\text{O}_{16})_2$	0.70
Kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0
Kalsiyum pirofosfat (CPP)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	1.0
Dikalsiyum fosfat (DCP)	CaHPO_4	1.0
Kalsiyum monohidrojen fosfat (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.0
Oktakalsiyum fosfat (OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33
Trikalsiyum fosfat (α,β,γ) (TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5
Amorf kalsiyum fosfatlar (ACP)	$\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n(\text{H}_2\text{O})$ $n=3-4,5$ $15-20\% \text{ H}_2\text{O}$	1.2-2.2
Kalsiyumca-eksik hidroksiapatit	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ $(0 < x < 1)$	1.5-1.67
Hidroksiapatit	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67
Tetrakalsiyum fosfat (TTCP)	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	2.0

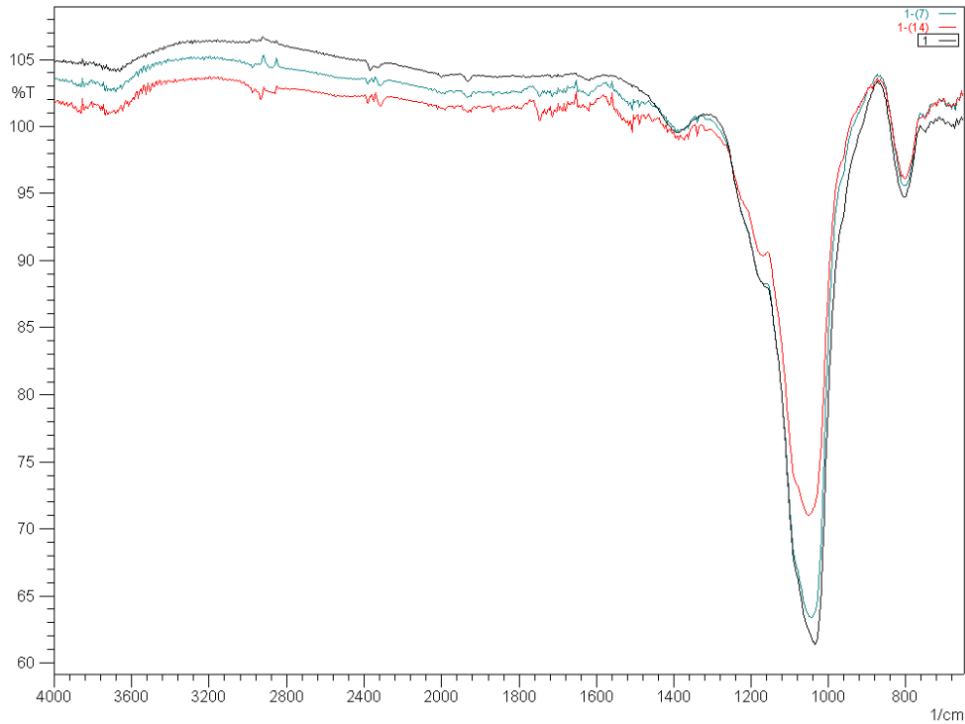
Tablo 7.3 AAS ve XRF analizleri sonucuna göre bileşenlerin yüzde bileşimleri

Numune No	SiO ₂			CaO			Na ₂ O			P ₂ O ₅			B ₂ O ₃			CaO/ P ₂ O ₅
	(%) Hedef	(% ağı.)	(% mol)	(%) Hedef	(% ağı.)	(% mol)	(%) Hedef	(% ağı.)	(% mol)	(%) Hedef	(% ağı.)	(% mol)	(%) Hedef	(% ağı.)	(% mol)	Ca/ P mol oranı
1	35	53,42	59,08	31,82	24,1	28,56	13,18	1,29	1,38	10	15,43	7,22	10	5,76	3,77	3,95
2	35	55,71	61,17	31,82	23,41	27,54	13,18	1,54	1,64	10	15,71	7,30	10	3,63	2,36	3,77
3	35	56,01	61,97	31,82	22,19	26,30	13,18	1,10	1,18	10	16,11	7,54	10	4,59	3,00	3,49
4	35	50,14	56,82	15,23	20,07	24,37	19,77	6,00	6,59	15	19,53	9,37	15	4,26	2,85	2,60
5	45	75,9	79,63	24,5	13,5	15,18	24,5	0,84	0,85	6	9,76	4,34	0	0	0,00	3,50
6	35	58,33	63,22	10	16,53	19,20	15	9,26	9,73	10	12,75	5,85	30	3,13	2,01	3,28

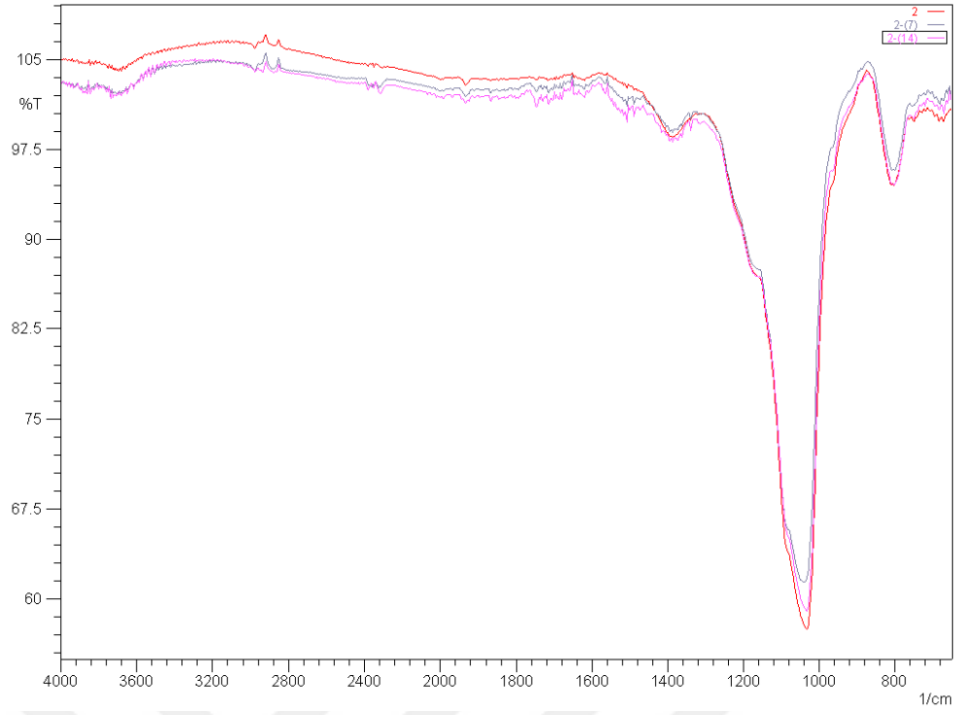
7.4 Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (FTIR) Analizleri

Şekilde biyoaktif camların YVS öncesi ve sonrası FTIR analizleri verilmiştir. FTIR spektrumları incelendiğinde biyoaktif camların yapısında olması muhtemel Si-O-Si grupları 1020 cm^{-1} dalga boylarında görülmektedir. 850 cm^{-1} dalga boyunda görülen pik ise SiO_4 tetrahedron yapısında olan iki adet köprü yapmamış O içeren Si-OH gruplarını göstermektedir. 1020 cm^{-1} civarında ayrılmamış olan pik ise genel olarak 980 cm^{-1} 'de görülen pik $(\text{PO}_4)^{3-}$ gruplarını temsil etmektedir. 1648 cm^{-1} ve 3000 cm^{-1} civarındaki pikler ise OH^- gruplarını temsil etmektedir.

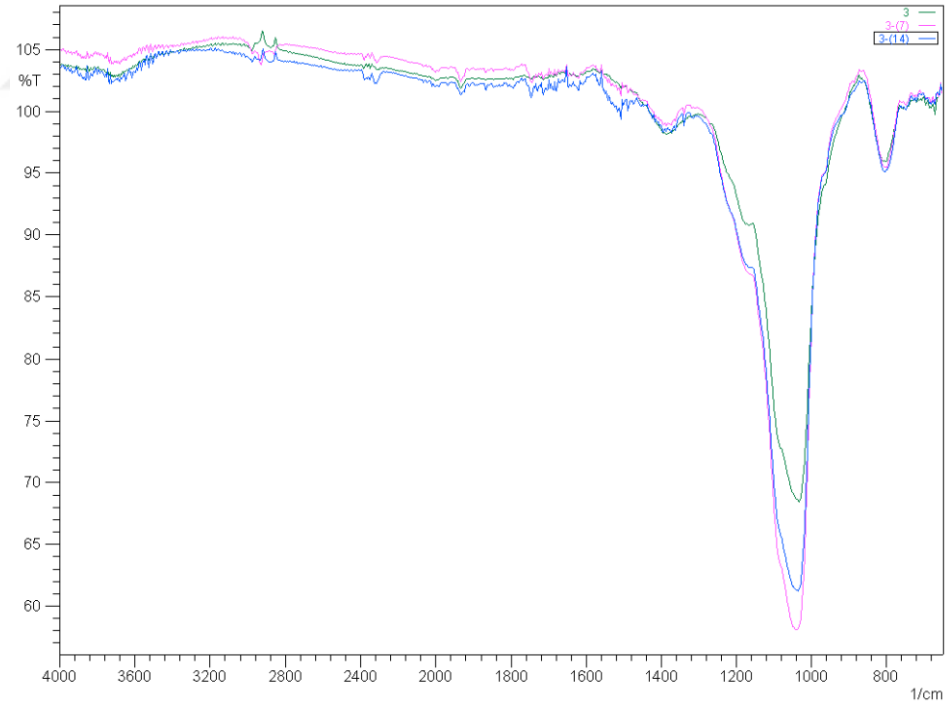
Biyoaktif camların 1, 7, 14 gün YVS içerisinde bekletildikten sonra HA oluşumuna bağlı olarak Si-O-Si pikinin 1, 7, 14 günlük inkübasyon sonunda azaldığı, Si-OH ve $(\text{PO}_4)^{3-}$ gruplarına ait pik değerlerinin ise arttığı tespit edilmiştir.



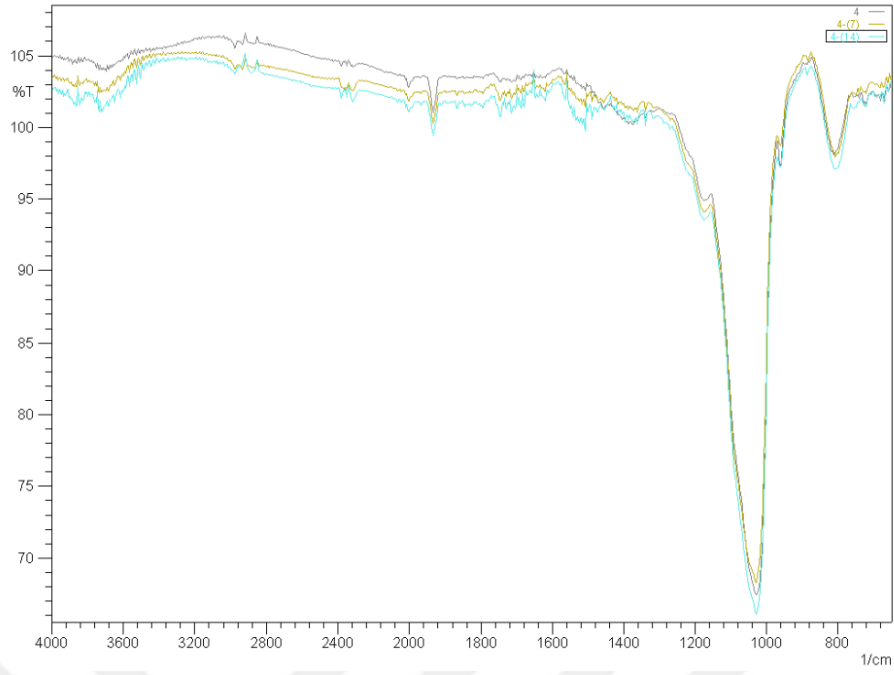
Şekil 7.7 1 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler)



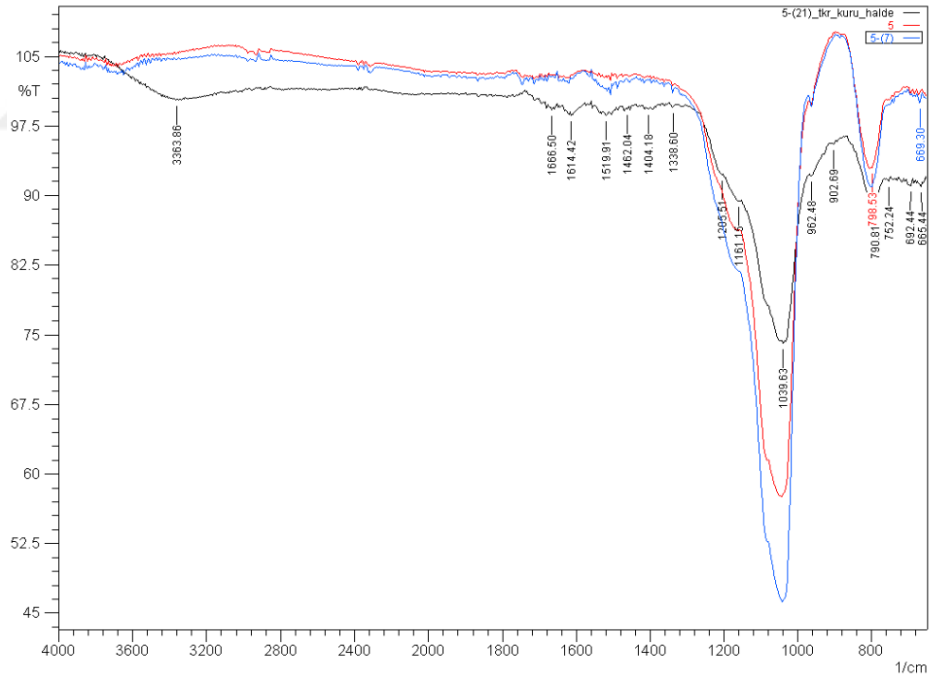
Şekil 7.8 2 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler)



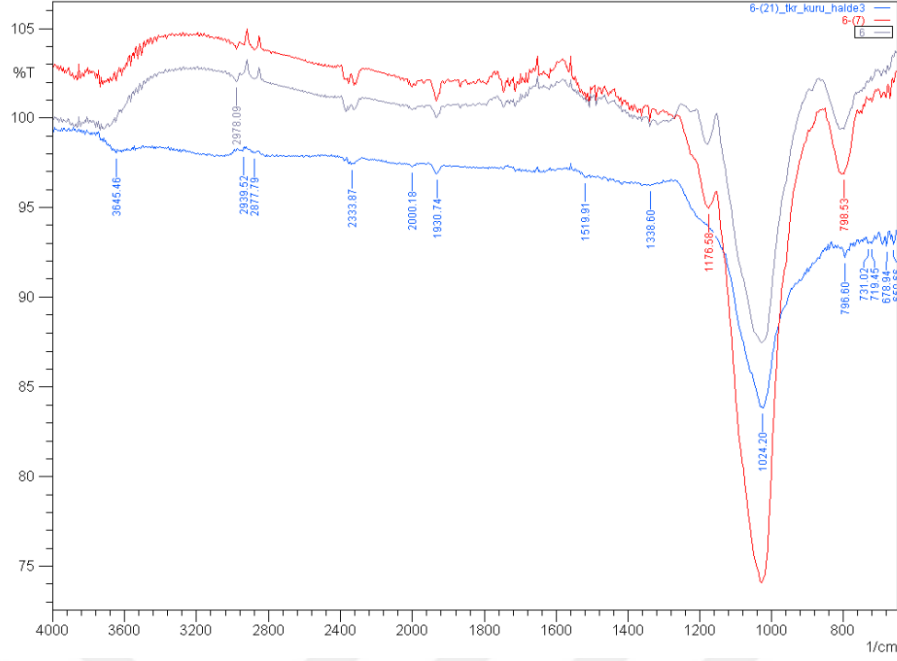
Şekil 7.9 3 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler)



Şekil 7.10 4 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler)



Şekil 7.11 5 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler)



Şekil 7.12 6 no'lu numunenin FTIR grafiği (1., 7., 14. günler)

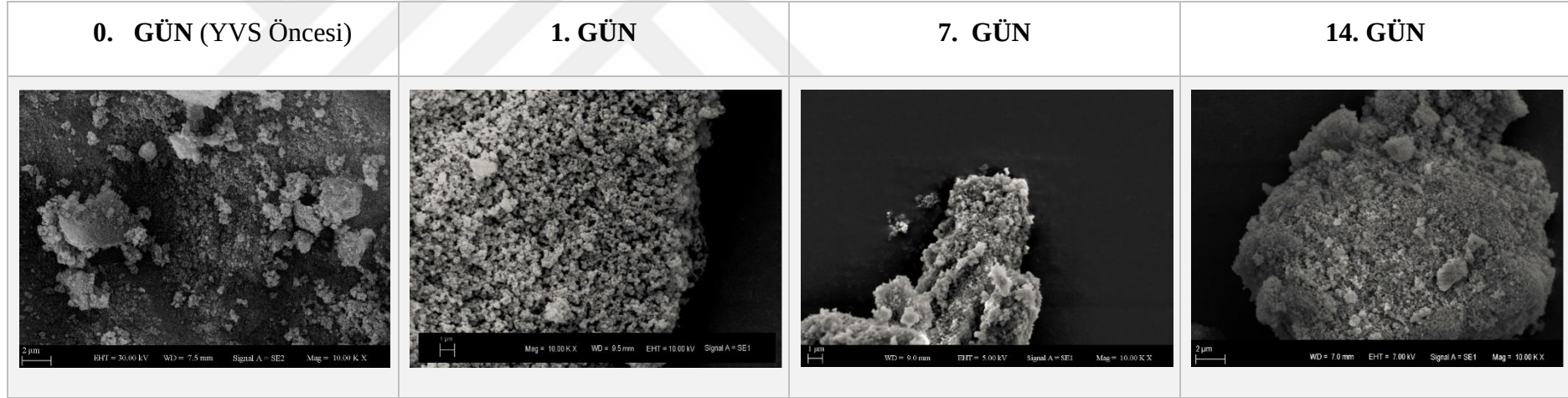
7.5 SEM-EDS Analizleri

Kalsinasyon sonrasında tüm biyoaktif toz numunelerin dış yüzey morfolojisinin incelenmesi için SEM görüntülemesi, yarı kantitatif elementel içeriklerinin belirlenmesi için EDS analizi gerçekleştirilmiştir. Aynı analizler, numuneler YVS içerisinde 37 °C’te inkübe edildikten sonra 1., 7., 14. günlerde tekrarlanarak apatit oluşumları bakımından değerlendirilmiştir. SEM-EDS analizleri Y.T.Ü. Merkez Laboratuvar’ında yapılmıştır. Standart EDS cihazları atom numarası 11’den büyük olan elementleri tespit edebildiğinden bor (Atom No:5) elementinin EDS analizi yapılamamıştır.

Farklı bileşen yüzdelerinde hazırlanan numunelerin YVS öncesi (0. Gün) ve YVS sonrası (1., 7. ve 14. Günler) SEM görüntüleri incelendiğinde, numunelerin üzerinde HA oluşumu ve HA birikimi gözlemlenmiştir. Ayrıca YVS içerisinde bekletilen numunelerin EDS analizleri sonuçlarına göre numune yüzeyinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar sonucunda yüzey üzerindeki elementel değişimler de HA oluşumunu kanıtlar niteliktedir. Bu durum biyoaktif cam ile YVS etkileşimine bağlı olarak zamanla SiO₂’den zengin tabaka üzerine HA oluşumu sonucu Ca-P çökmesinin gerçekleşmesinden kaynaklanmaktadır. HA bileşeninin Ca/P oranı 1.67’dir. Ca/P oranı 1.50-1.67 aralığında ise

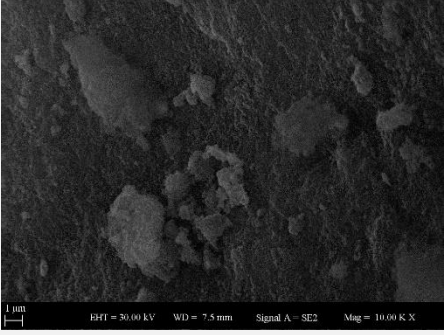
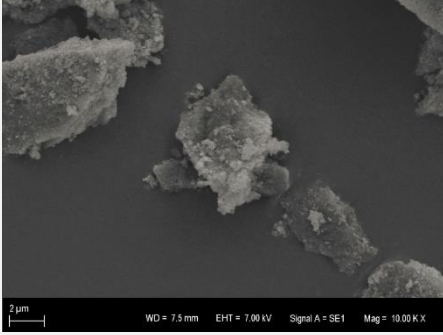
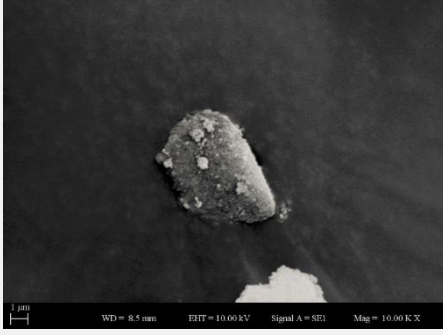
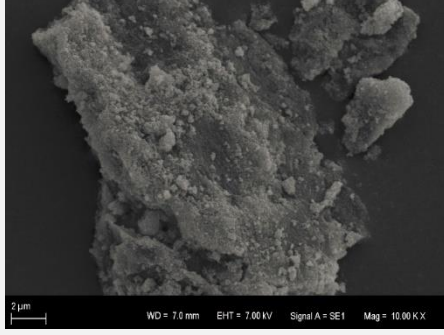
kalsiyumca eksik hidroksiapatit yapısı söz konusudur. Ca/P oranı 1.67'den büyük olduğuunda ise kalsiyumca zengin HA yapısı mevcuttur (Bkz. Tablo 7.2) .



Tablo 7.4 1 no'lu numunenin SEM görüntüleri**Tablo 7.5** 1 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları

	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Na	2,6	1,2	0,8
Si	40,7	33,4	43,4
P	2,0	4,6	3,6
Ca	4,6	7,3	6,4
Ca/P	2,30	1,587	1,778

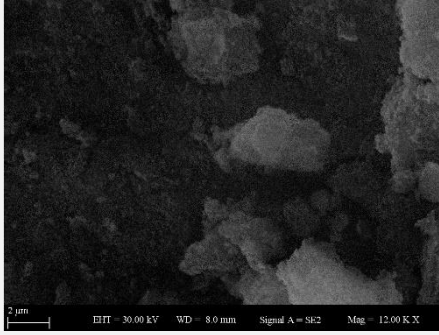
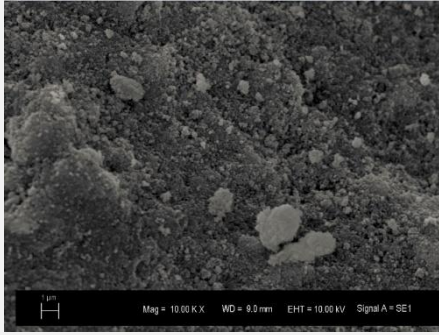
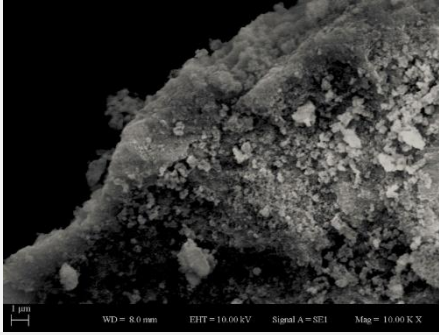
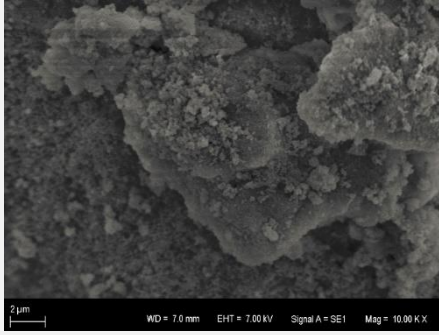
Tablo 7.6 2 no'lu numunenin SEM görüntüleri

0. GÜN (YVS Öncesi)	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN
			

Tablo 7.7 2 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları

	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Na	2,7	1,2	0,3
Si	26,0	36,2	21,2
P	11,0	5,4	10,4
Ca	18,1	10,2	21,7
Ca/P	1,645	1,889	2,087

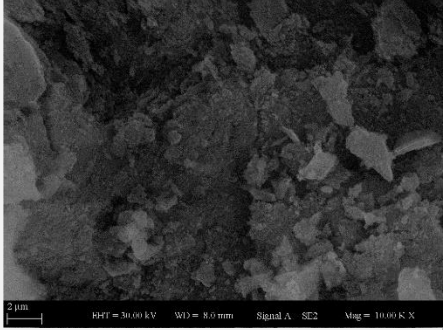
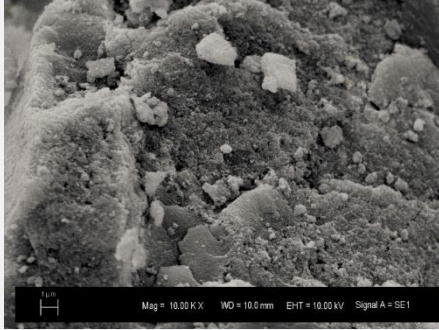
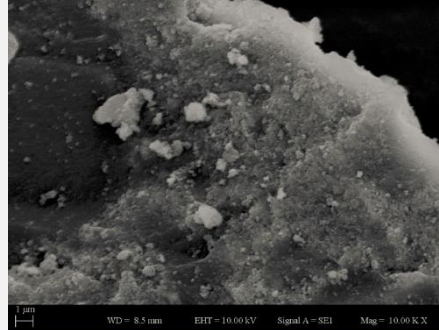
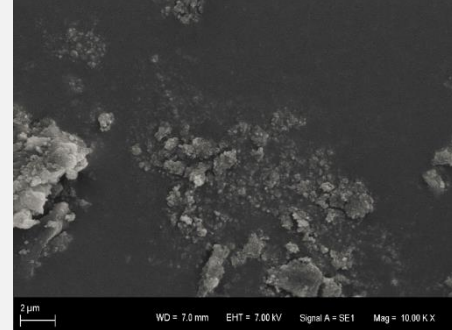
Tablo 7.8 3 no'lu numunenin SEM görüntüleri

0. GÜN (YVS Öncesi)	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN
			

Tablo 7.9 3 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları

	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Na	1,1	0,7	2,1
Si	33,2	34,6	29,3
P	8,3	4,2	8,3
Ca	14,2	7,8	15,0
Ca/P	1,711	1,857	1,807

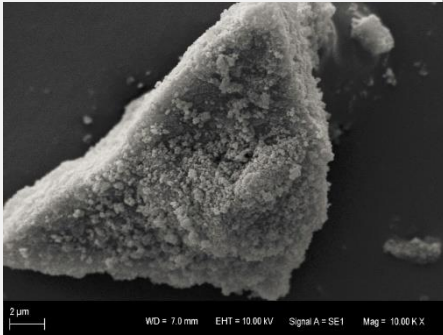
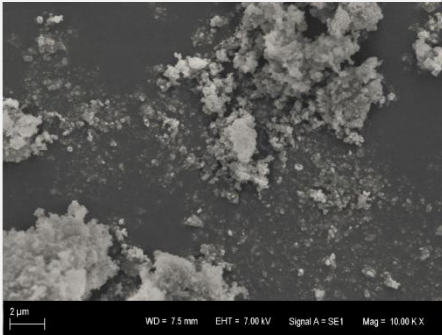
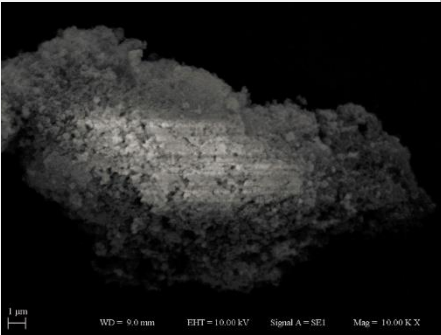
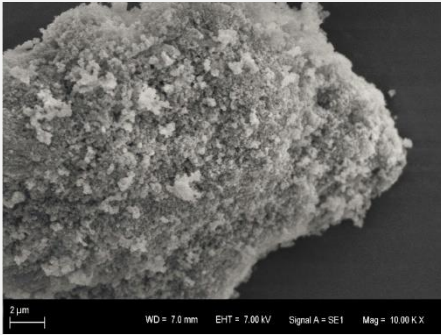
Tablo 7.10 4 no'lu numunenin SEM görüntüleri

0. GÜN (YVS Öncesi)	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN
			

Tablo 7.11 4 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları

	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Na	2,3	1,8	1,9
Si	33,5	28,7	20,9
P	7,7	9,6	13,5
Ca	11,1	20,3	24,1
Ca/P	1,442	2,115	1,785

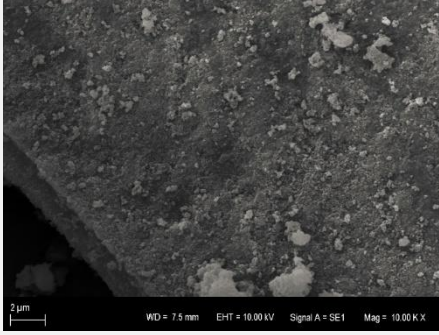
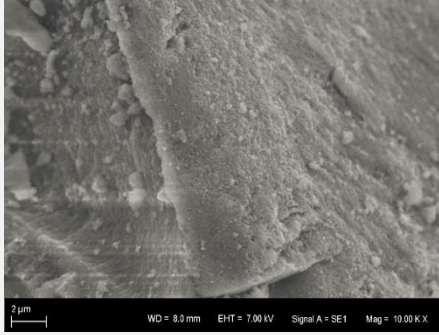
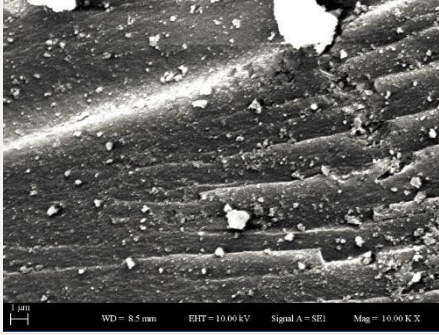
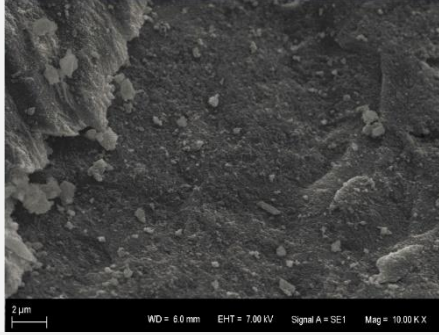
Tablo 7.12 5 no'lu numunenin SEM görüntüleri

0. GÜN (YVS Öncesi)	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN
			

Tablo 7.13 5 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları

	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Na	1,0	1,2	1,5
Si	31,2	38,8	29,6
P	6,3	5,4	9,2
Ca	12,8	10,7	16,3
Ca/P	2,032	1,981	1,772

Tablo 7.14 6 no'lu numunenin SEM görüntüleri

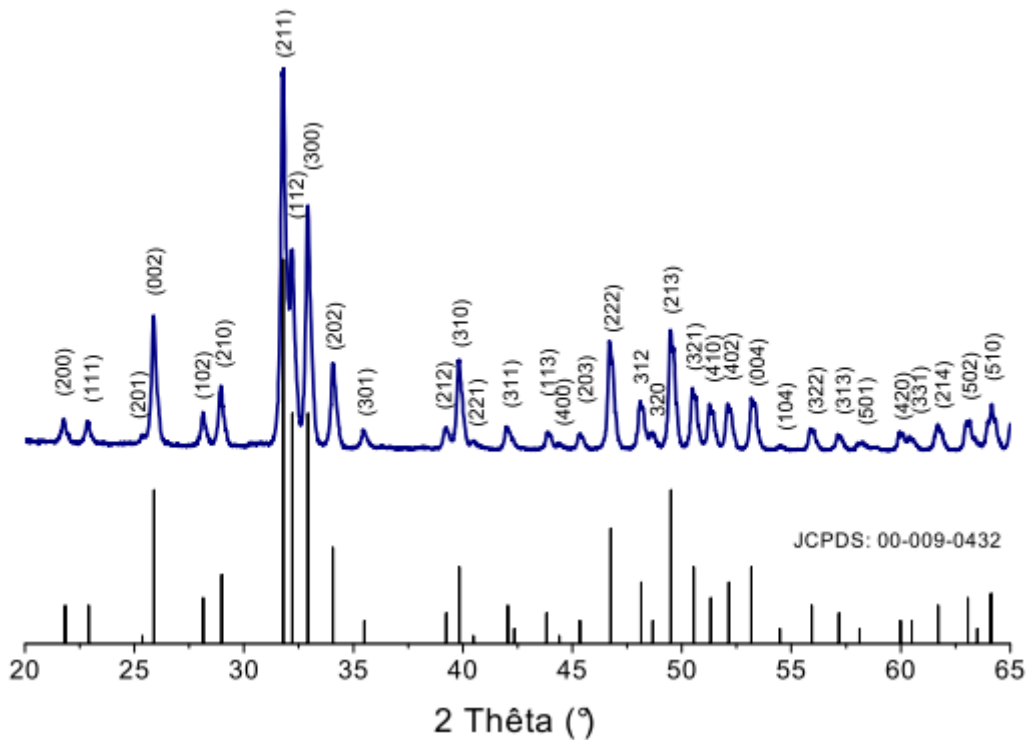
0. GÜN (YVS Öncesi)	1. GÜN	7. GÜN	14. GÜN
			

Tablo 7.15 6 no'lu numunenin EDS analizi sonuçları

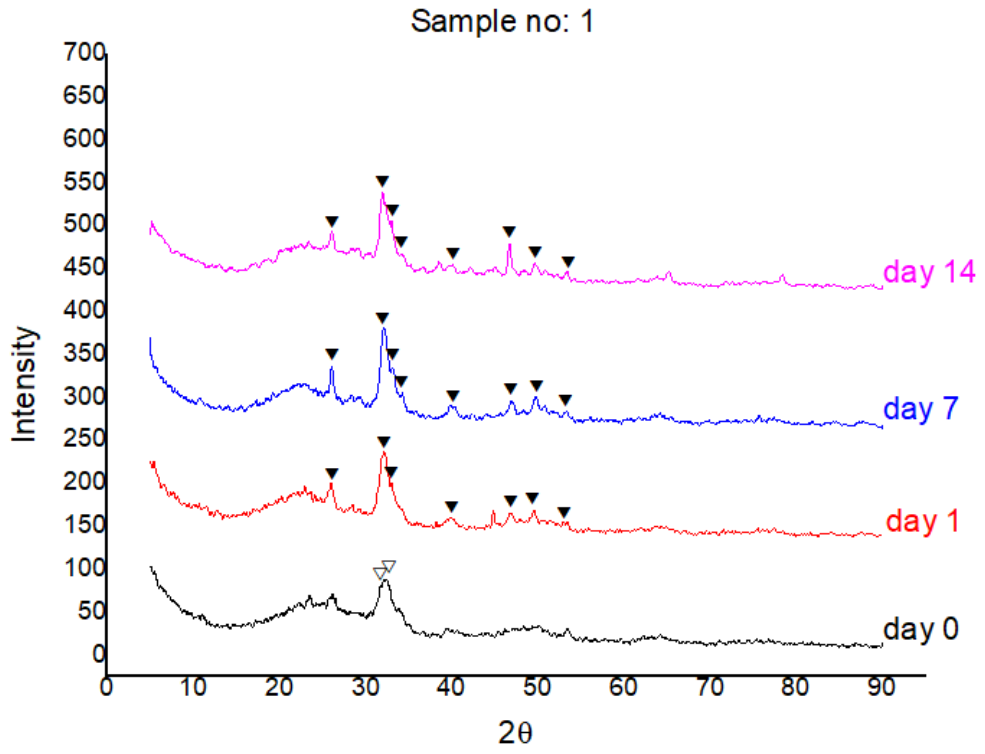
	1.GÜN	7.GÜN	14.GÜN
Na	1,9	2,8	2,6
Si	44,8	24,7	32,7
P	6,7	11,8	6,2
Ca	10,6	25,7	10,2
Ca/P	1,582	2,178	1,645

7.6 X-Işını Kırınımı (XRD) Analizleri

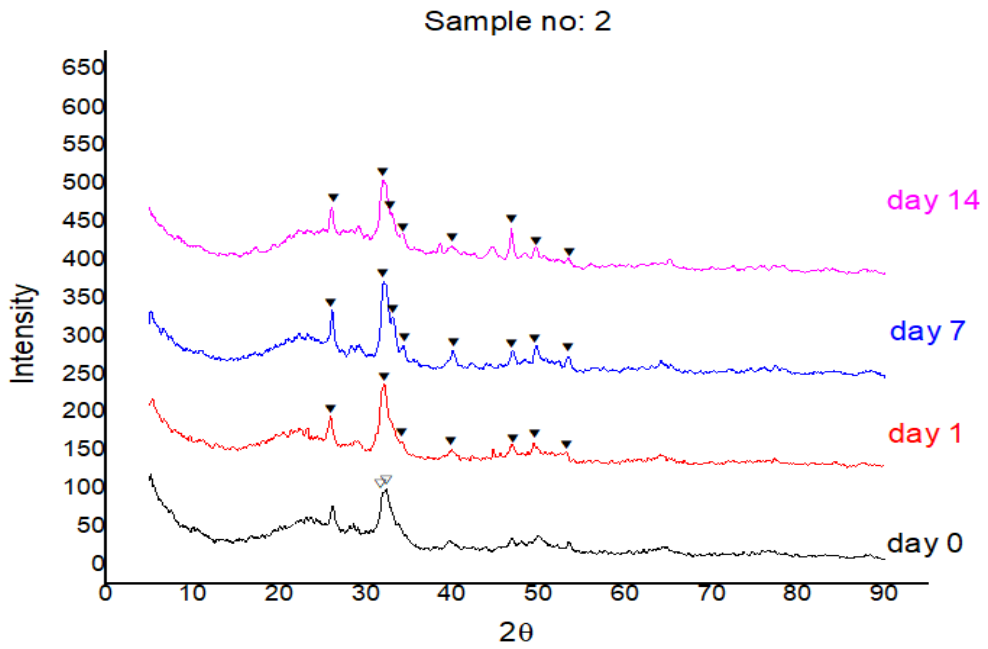
XRD-Işınları Kırınımı analizleri biyoaktif cam numunelerinde oluşan HA tabakalarını tespit edebilmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Şekil 7.7’de HA’nın $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ International Centre for Diffraction Data (ICDD) veri bankasındaki 00-009-0432 referans numaralı pikleri gösterilmektedir. Numunelere YVS öncesinde (0. Gün) ve YVS sonrasında (1, 7 v3 14. Günler) uygulanan XRD analizi sonucunda elde edilen pikler bu referans pikler ile kıyaslanarak HA oluşumları Şekil 7.15 Şekil 7.20 arasında incelenmiştir. Bu şekillerde YVS’de bekletmeden önce 0.günü temsil eden pikler üzerindeki “▽” simgesi işareti° amorf kalsiyum fosfat $[Ca_4O(PO_4)_2]$ (ACP) yapısını göstermektedir. ACP yapısını (1 3 2), (2 1 2) ve (1 0 3) koordinatlarında ve $2\theta = 29.4^\circ$, 31.8° ve 32.8° açılarındaki pikler tanımlamaktadır. “▼” simgesi ile belirtien pikler ise HA yapısını temsil etmektedir.



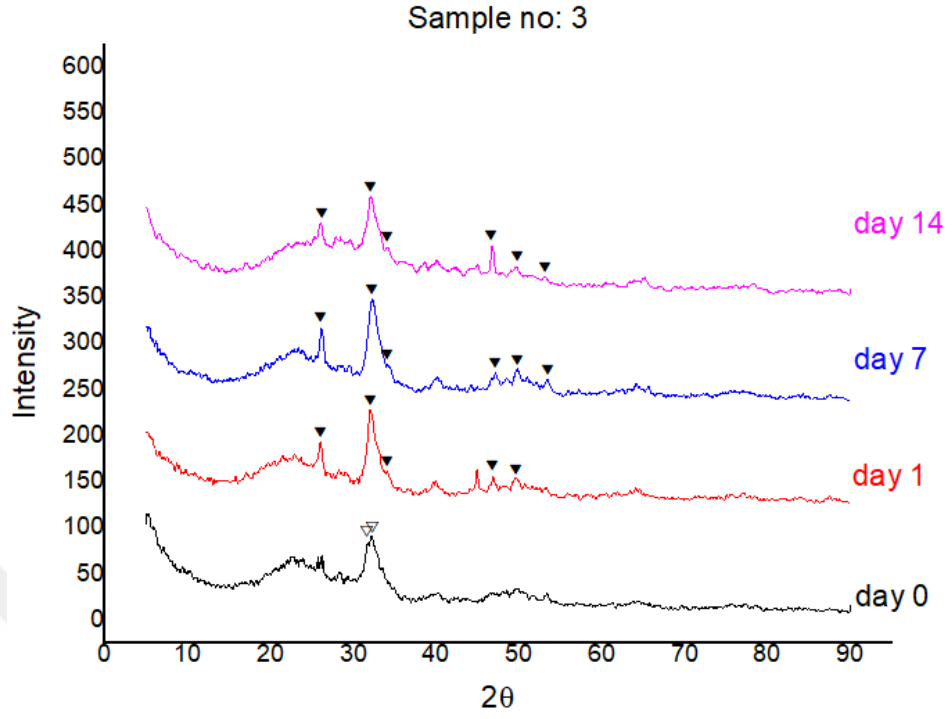
Şekil 7.13 ICDD kartları standartlarına (09-4-0432) göre HA pikleri



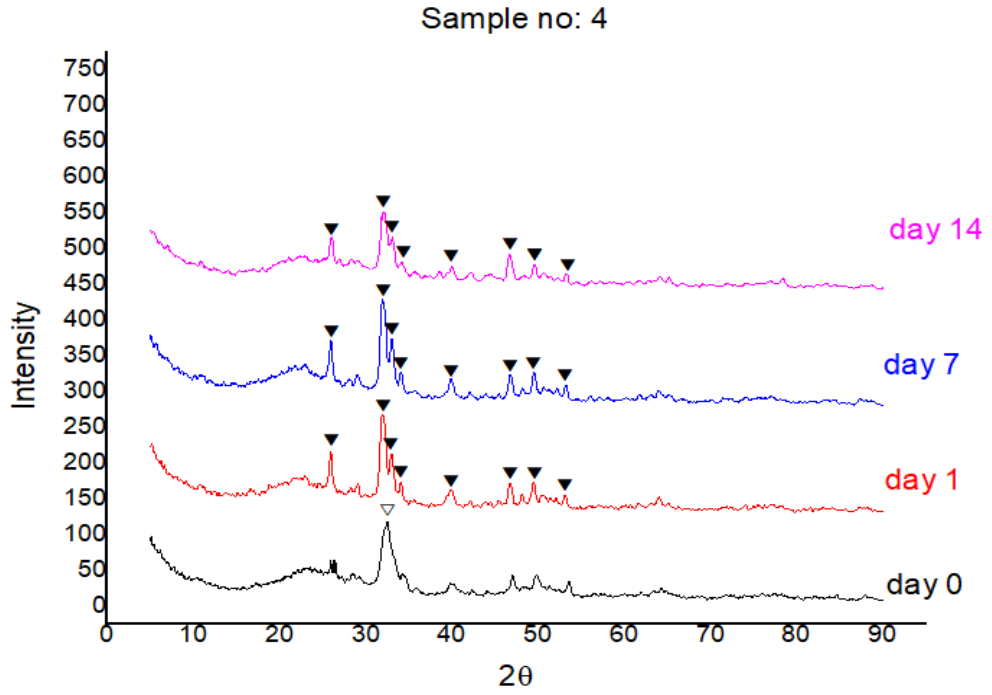
Şekil 7.14 1 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu



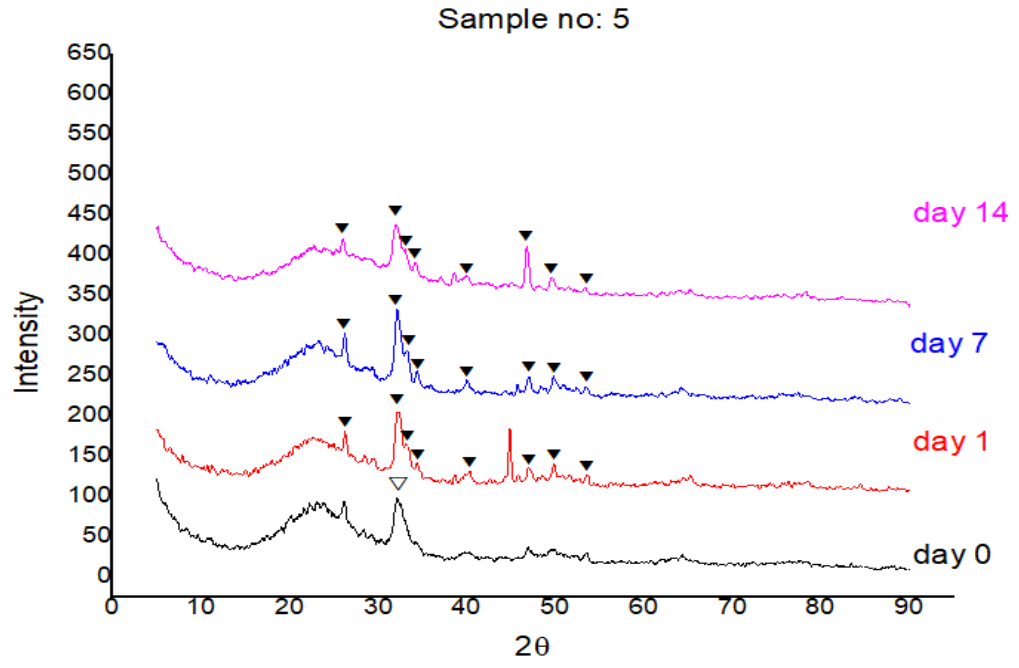
Şekil 7.15 2 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu



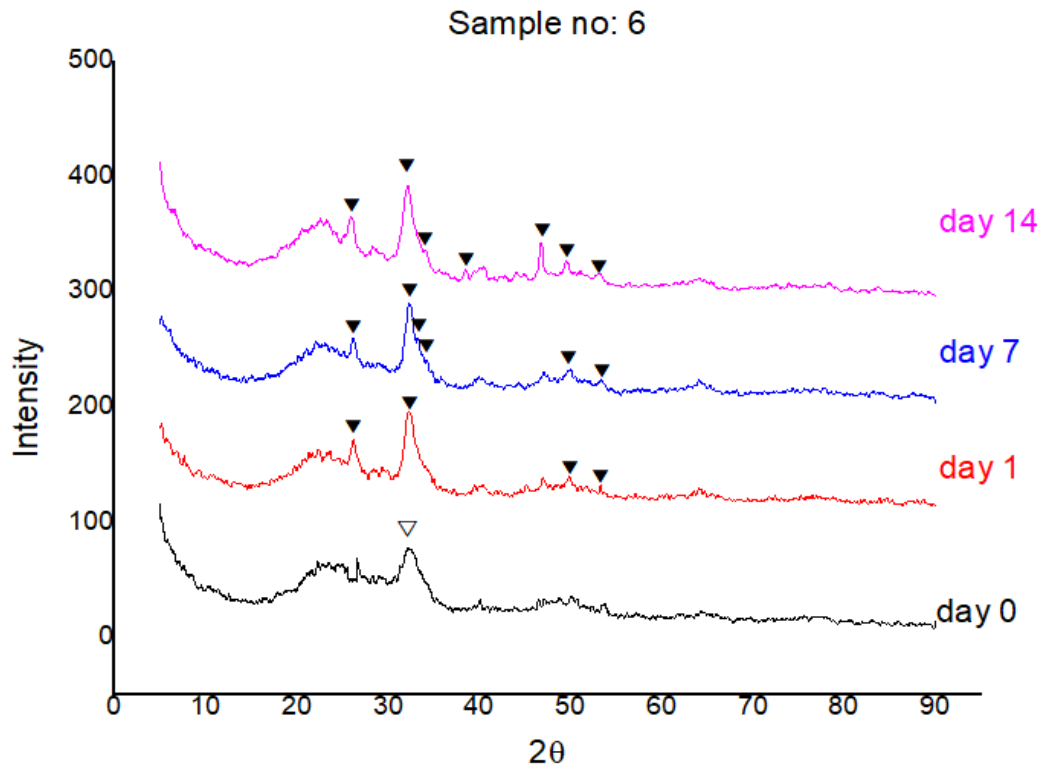
Şekil 7.16 3 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu



Şekil 7.17 4 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu



Şekil 7.18 5 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu



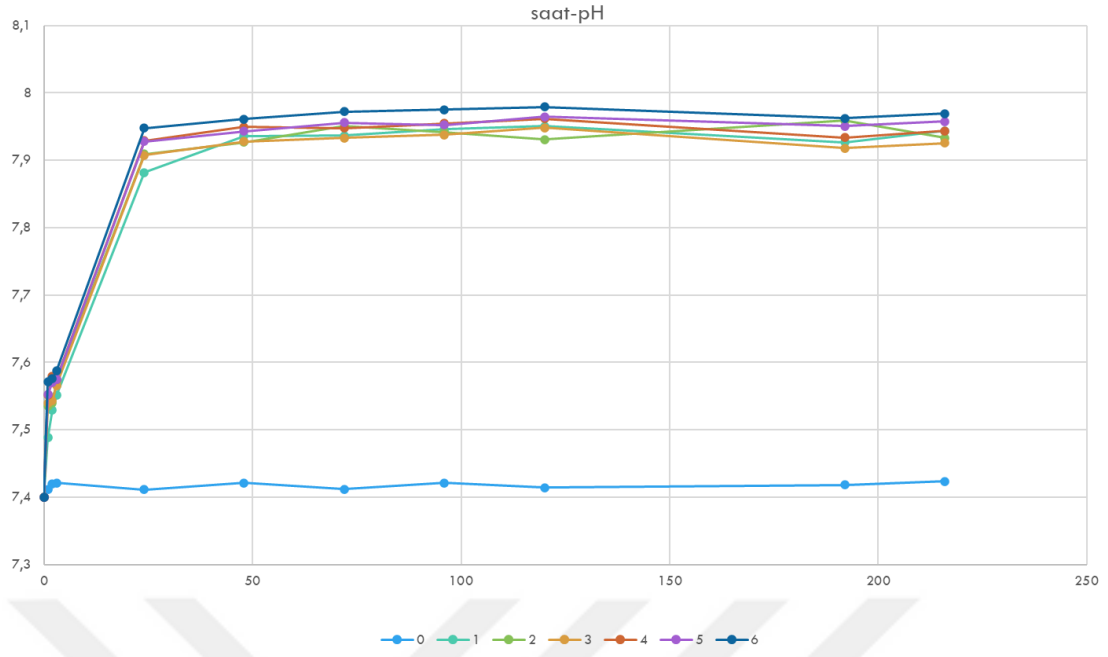
Şekil 7.19 6 no'lu numunenin YVS'de bekletme sürelerine göre XRD spektrumu

7.7 TRIS Çözeltilisinde Bekletme Analizi

Biyoaktif cam numuneleri 45 mL TRIS çözeltisi içerisinde inkübe edilerek 1. saat, 2. saat, 3. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 8. gün ve 9. günlerde pH ölçümleri yapılır. pH değerindeki değişimler aşağıdaki tablo ve grafikte gösterilmiştir. Biyoaktif camların sulu çözeltiler içerisinde inkübasyonu sonucunda iyon salımı gerçekleşir. pH değişimleri incelendiğinde tüm numunelerde ilk 24 saatte hızlı bir şekilde pH'ların arttığı bu da iyon salınımlarının hızlı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. İlk 24 saat sonrasında 9. güne kadar ise tüm numunelerde pH değerleri küçük artışlar göstermiştir. Bu durum iyon salınımının hızlı olduğunu göstermektedir. Hızlı iyon salınımının hidroksiapatit oluşumunu hızlandığı bilinmektedir[157]. Sonuçlar, iyon salınımının düşük pH değerlerinde daha hızlı gerçekleştiğini ve bunun da daha hızlı apatit oluşumuyla sonuçlandığını göstermektedir.

Tablo 7.16 Zamana göre pH değişimleri

	0.saat	1. saat	2.saat	3.saat	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	8.gün	9.gün
0	7,4	7,412	7,42	7,4211	7,411	7,421	7,412	7,4213	7,4142	7,4184	7,4236
1	7,4	7,4882	7,5296	7,5512	7,8816	7,936	7,9364	7,946	7,9504	7,9268	7,9436
2	7,4	7,5348	7,5394	7,571	7,9092	7,9264	7,9504	7,942	7,9304	7,9588	7,9332
3	7,4	7,5392	7,5432	7,5658	7,9076	7,9276	7,9332	7,9376	7,9482	7,9176	7,9252
4	7,4	7,551	7,579	7,575	7,9292	7,9492	7,9476	7,9548	7,9616	7,9336	7,9436
5	7,4	7,5522	7,5704	7,5746	7,928	7,9432	7,956	7,952	7,9644	7,9504	7,9576
6	7,4	7,5716	7,5762	7,5874	7,9476	7,9608	7,972	7,9748	7,9788	7,962	7,9692



Şekil 7.20 Zamana göre pH değişim grafiği

Bu tez çalışması kapsamında sodyum tetraborat ve sodyum silikat çözeltileri kullanılarak sol-gel yöntemi ile multikomponentli bir sistem olan $\text{Na}_2\text{O}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2-\text{CaO}$ biyoaktif cam yapısı üretilmiştir.

Dört farklı deney parametresi incelenmiş ve bu parametrelerin sonuca etkisi üzerinde durulmuştur. Bunlar:

- Bazık üzerine asidik çözelti eklenmesi,
- Asidik çözelti üzerine bazık çözelti eklenmesi,
- Bileşen yüzdelerinin değişiminin yapıya etkisi,
- Kullanılan distile suyun hacimlerinde değişiklik,

Elde edilen sonuçlara göre:

- 1- Bor yüzdesinin %3,13-5,76 aralığında yapıya katılabildiği %5,76'dan fazlasının yapı içeriğine giremediği görülmüştür.
- 2- Çözelti oluşumunda asidiklik veya baziklik sıralamasının sonuca anlamlı etkisinin olmadığı hemen hemen benzer yapıda ve birbirine yakın bor içeriğine sahip biyoaktif camlar elde edilmiştir.
- 3- Çözeltideki distile su hacminin biyoaktif camların kimyasal kompozisyonuna olan etkisi incelenmiş, elde edilen sonuçlar neticesinde su hacminin artırılmasının kimyasal bileşime önemli bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Cam yapıdaki bileşenlerin yüzdece bileşim oranlarını belirlemek üzere XRF analizi, yüzdece bor içeriklerini belirlemek için ise AAS analizi yapılmıştır.

Deneyler sonucunda elde edilen numunelere TG-DTA analizi yapılmış ve kalsinasyon sıcaklığı 600 °C olarak belirlenmiştir. Kalsinasyon sıcaklığı belirlendikten sonra numunelerdeki kimyasal bağlı suyun uzaklaştırılması için 600 °C'te 2 saat boyunca kalsinasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

Yapılan FTIR analizlerine göre HA oluşumuna bağlı olarak Si-O-Si pikinin 1, 7, 14 günlük inkübasyon sonunda azaldığı, Si-OH ve $(PO_4)^{-3}$ gruplarına ait pik değerlerinin ise arttığı gözlenmiştir.

Numunelerin spesifik yüzey alanları, gözenek çapları ve gözenek hacimleri BET analizi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre üretilen biyoaktif toz numunelerin yüksek yüzey alanı ve gözenek hacmine sahip olduğu, gözenek çaplarının ise 2-50 nm arasında olması sebebiyle mezogözenekli yapıda oldukları görülmüştür. Yüzey alanları ise 99,7-166,7 m²/g aralıkta değişmektedir. Sodyum içeriği yüzde 6'dan yüzde 9,26'ya çıktığında yüzey alanı azalmıştır.

Biyobozunurluk çalışmaları için biyoaktif cam numuneleri 45 mL TRIS çözeltisi içerisinde inkübe edilerek 1. saat, 2. saat, 3. saat, 1. gün, 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün, 8. gün ve 9. günlerde pH ölçümleri yapılmıştır. Tüm numunelerde ilk 24 saatte pH değerleri hızlı bir şekilde artmış, 24 saatten sonraki ölçümlerde pH değerleri küçük artışlar göstermiştir. Bu durum iyon salınımının hızlı olduğunu göstermektedir. Hızlı iyon salınımının HA oluşumunu hızlandığı bilinmektedir. Sonuçlar, iyon salınımının düşük pH'da önemli ölçüde daha hızlı gerçekleştiğini ve bunun da önemli ölçüde daha hızlı apatit oluşumuyla sonuçlandığını göstermektedir.

XRD analizi sonucunda elde edilen pikler referans pikler ile kıyaslanmış HA oluşumları tüm numunelerde tespit edilmiştir. 4 no'lu numunede gözlenen HA pik şiddetlerinin diğer numunelere oranla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Öneriler:

- Biyoaktif camların biyolojik etkilerinin incelenmesi amacıyla hücre kültür çalışmalarının yapılması, bu yapıların osteosit hücreler üzerine etkilerinin araştırılması faydalı olacaktır.
- Elde edilen biyoaktif cam yapıların antibakteriyel etki testlerinin yapılması klinik çalışmalar için büyük önem taşımaktadır.

- [1] L. L. Hench, “ Bioceramics: From concept to clinic,” J. Am. Ceram. Soc., 74, 1487-510, 1991.
- [2] Stevens, M.M., Biomaterials for bone tissue engineering, Materials Today, 11, 18-25, 2008.
- [3] Tran, A. ve Webster, J.T., (2009). “Nanotechnology for Bone Materials”, Nanomed Nanobiotechnol (1): 336-351.
- [4] Barrere, F., Van Blitterswijk, C.A., de Groot, K., Bone regeneration: Molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics, International Journal of Nanomedicine, 1, 317-332, 2006.
- [5] Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi, A. (2013). Synthesis Methods for Nanosized Hydroxyapatite with Diverse Structures, Acta Biomaterialia 9: 7591-7621.
- [6] Huri, P.Y., Hasirci, N., Hasirci, V., Bone tissue engineering, Archives Medical Review Journal, 19, 206-219, 2010.
- [7] Yaszemski, M.J., Biomaterials in orthopedics, 2. Baskı, Taylor & Francis, 2003.
- [8] Healy, K., Guldberg, R., Bone tissue engineering, Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions, 7, 328, 2007.
- [9] Yaszemski, M.J., Biomaterials in orthopedics, 2. Baskı, Taylor & Francis, 2003.
- [10] Ratner, B.D., Hoffman, A.S., Schoen, F.J., Lemons, J.E., Biomaterials science: An introduction to materials in medicine, 3. Baskı, Elsevier Science, 2012.
- [11] Healy, K., Guldberg, R., Bone tissue engineering, Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions, 7, 328, 2007.
- [12] Agrawal, C.M., (1998). “Reconstructing the Human Body Using Biomaterials”, JOM 50(1):31-35.
- [13] Pasinli, A., (2004). “Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler”, Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi, (4): 25-34.
- [14] Gümüşderelioğlu, M., (2002). “Biyomalzemeler”, Bilim ve Teknik Dergisi, TÜBİTAK, Temmuz özel sayısı.
- [15] Tathe, M., Ghodke, M. ve Nikalje, A.P., (2010). “A Brief Review: Biomaterials and Their Application”, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, ISSN- 0975-1491.
- [16] Özalp, N. ve Özdemir, Y., “Biyomateryaller ve Biyouyumluluk”, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- [17] Zenz, C. R., (2008). Conference on Biomaterials WS2008, For Genomics and Bioinformatics, 2008 Graz.
- [18] Zenz, C. R., (2008). Conference on Biomaterials WS2008, For Genomics and Bioinformatics, 2008 Graz.

- [19]Biyomalzemler,<http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bdergi/yeniufuk/icerik/biyomalzemeler.pdf>, 05/02/2008.
- [20] Hench, L.L., 1991. Bioceramics: From Concept to Clinic, *Journal of American Ceramic Society*, 74, 1487-1510.
- [21] Pasinli, A., (2004). "Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler", *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, (4): 25-34.
- [22] Dubok, V. A., 2000. Bioceramics-Yesterday, Today, Tomorrow, *Powder Metallurgy and Metal Ceramics*, 39; 381-394.
- [23] Toykan, D., Eylül 2003. Biyomedikal Uygulamalar İçin Titanyum Takviyeli Hidroksiapatit Kompozitlerinin Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [24] Fu, L., Khor, K.A. and Lim, V.J.P., 2000. Characterization of Plasma Sprayed HA/ZrO₂ Composite Coatings. *Bioceramics: Materials and 94 Applications III*, *Ceramic Transactions*, 110, 145,146,155. (Edinildiği Kaynak: Geçer, A., 2004. Kitin Kalsiyum Fosfat Biyoseramik Kompozitinin Hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi.
- [25] LookChem, <http://www.lookchem.com/Hydroxyapatite/>, 18 Mayıs 2021.
- [26] Anzabi O., 2003. Plazma Püskürtme İle Hidroksiapatit-Zirkonya Kompozit Kaplanmış Titanyum İmplantlar, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Protetik Diş Tedavisi Ana Bilim Dalı.
- [27] Younger, E.M. and Chapman, M.W., 1989. Morbidity at bone graft donor sites. *J. Orthopaedic Trauma*, 3, 192-199.
- [28] Smith, L. (1963). Ceramic-Plastic Material as A Bone Substitutue, *AMA Arch.Surg*, 87, 653-661.
- [29] Hulbert, S., F., Young, F., A., Mathews, R., S., Klawitter, J., J., Talbert, C., D., Stelling, F., H. (1970). Potential of Ceramic Materials as Permanently Implantable Skeletal Prostheses, *Journal of Biomedical Material Research*, 4, 433-456.
- [30] Klawitter, J., J. (1970). Ph.D. Thesis, 1969, Clemson University, Clemson, South Carolina.
- [31] Hench, L., L., Splinter, R., J., Allen, W., C., Greenlee, T., K., Jr. (1972). Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials, *J. Biomed. Mater. Res.*,2-1, 117-141.
- [32] <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bdergi/yeniufuk/icerik/biyomalzemeler.pdf> (2008)
- [33] Geçer, A., 2004. Kitin Kalsiyum Fosfat Biyoseramik Kompozitinin Hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara Üniversitesi.
- [34] Nicolodi, L., Sjölander, E. and Olsson, K., 2004. Biocompatible Ceramics-An Overview of Applications and Novel Materials, <http://www.imit.kth.se/info/SSD/KMF/Bioceramics.doc> (2008)
- [35] Hench, L.L., (2006). "The story of bioglass", *The Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17: 967-978.

- [36] Hench, L.L., (1988). "Bioactive ceramics", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 523: 54-71.
- [37] Bioactive Glasses Mechanisms of Bioactive Bonding, <http://www.bg.ic.ac.uk/>.
- [38] Ceyhan, T., Günay, V., Çapoğlu, A., Soyрак, H., Karaca, Ç. (2007). Production and Characterization of a glass-ceramic biomaterial and invitro and invivo evaulation of its biological effects. *Acta orthop Traumatal Turc*, 41, 307-313
- [39] G. Kaur, O. P. Pandey, K. Singh, D. Homa, B. Scott, and G. Pickrell, "A review of bioactive glasses: their structure, properties, fabrication and apatite formation," *J. Biomed. Mater. Res. Part A An Off. J. Soc. Biomater. Japanese Soc. Biomater. Aust. Soc. Biomater. Korean Soc. Biomater.*, 102 (1) 254–274 (2014).
- [40] L. L. Hench, "Bioceramics, a clinical success," *Am. Ceram. Soc. Bull.*, 77 (7) 67–74 (1998).
- [41] T. Kokubo, "Surface chemistry of bioactive glass-ceramics," *J. Non. Cryst. Solids*, 120 (1–3) 138–151 (1990).
- [42] Timuçin, M., Öztürk, A., Korkusuz, F., Korkusuz, P., Durucan, C., Koç, N., Park, J., Vakıfahmetoğlu, Ç. ve Tan, C. (2008). Apatit-wollastonit biyoaktif seramiklerin üretimi ve karakterizasyonu, TÜBİTAK Mühendislik Araştırma Destek Grubu, Proje no: 104M400.
- [43] Kasuga, T., (2005). "Bioactive calcium pyrophosphate glasses and glass-ceramics", *Acta Biomaterialia*, 1: 55-64.
- [44] Alauddin, S., (2010). In vitro Remineralization of Human Enamel with Bioactive Glass Containing Dentifrice Using Confocal Microscopy and Nonidentatin Analysis for Early Caries Defence. Abstract of thesis presented to the graduate school of the university Florida. http://etd.fcla.edu/UF/UFE0007162/alauddin_s.pdf.
- [45] Hench, L.L., (2006). "The story of bioglass", *The Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17: 967-978.
- [46] Hench, L.L., (1988). "Bioactive ceramics", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 523: 54-71.
- [47] Lee, E.-J., Kim, H.-W., ve Knowles, J.C., (2014). "Ceramic biomaterials as tissue scaffolds", *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*, 163-174.
- [48] Hench, L. L., ve Wilson, J., (1993). "An Introduction to Bioceramics", *World Scientific Publishing*, 1, Singapur.
- [49] Kulan, M., ve Ulukapı, I., (2011). "Dişhekimliğinde Biyoaktif Camlar/Bioactive Glasses In Dentistry", *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 45(1):65-70.
- [50] Hoppe, A., Güldal, N. S. ve Boccaccini, A. R., (2011). "A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics", *Biomaterials*, 32(11): 2757-2774.
- [51] Hench, L., L., and Paschall, H.A. (1974). Histochemical responses at a biomaterial's interface, *Journal of Biomedical Materials Research*, 8, 49-64.
- [52] Hench, L., L. (2006). The story of Bioglass, *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, 17, 967-978.

- [53] Nandi, S., K., Kundu, B., Datta, S., De, D.K. and Basu, D. (2009). The repair of segmental bone defects with porous bioglass: An experimental study in goat, *Research in Veterinary Science*, 86, 162-173.
- [54] Murphy, S., Boyd, D., Moane, S., and Bennett, M. (2009). The effect of composition on ion release from Ca-Sr-Na-Zn-Si glass bone grafts, *Journal of Material Science: Materials in Medicine*, 20, 2207-2214.
- [55] Hench, L.L. and Andersson, O.H., 1993. An Introduction to Bioceramics, In: *Advanced Series in Ceramics*, 1: 41–62, Eds., Hench L.L. and Wilson J., Scientific Publishing Co Ltd, Singapore.
- [56] Levitt, G.E., Crayton, P.H. and Monroe, E.A., 1969. Forming Methods For Apatite Prostheses, *J. Biomed. Mater. Res.*, 3, 683-684.
- [57] Kokubo, T., Ito, S., Huang, Z.T., Hyashi, T., Sakka, S., Kitsugi, T. And Yamamuro, T., 1990. Ca,P-Rich Layer Formed on Highstrength Bioactive Glass-Ceramic A-W., *J. Biomed. Mater. Res.*, 24, 331-343.
- [58] Rahaman, M. N., Day, D. E., Bal, B. S., Fu, Q., Jung, S. B., Bonewald, L. F., ve Tomsia, A. P. (2011). “Bioactive Glass in Tissue Engineering”. *Acta Biomaterialia*, 7(6): 2355-2373.
- [59] Hench, L. L. (1991). “Bioceramics: From Concept to Clinic”, *Journal of the American Ceramic Society*, 74(7): 1487-1510. [53] Kokubo, T. (1998). “Apatite Formation on Surfaces of Ceramics, Metals and Polymers in Body Environment”, *Acta Materialia*, 46(7): 2519-2527.
- [60] Xynos, I. D., Edgar, A. J., Buttery, L. D., Hench, L. L., ve Polak, J. M. (2001). “Gene-Expression Profiling of Human Osteoblasts Following Treatment with The Ionic Products of Bioglass® 45S5 Dissolution”, *Journal of biomedical materials research*, 55(2): 151-157.
- [61] Day, R. M. (2005). “Bioactive Glass Stimulates the Secretion of Angiogenic Growth Factors and Angiogenesis *in vitro*”, *Tissue engineering*, 11(5-6): 768-777.
- [62] Gorustovich, A. A., Roether, J. A., ve Boccaccini, A. R. (2009). “Effect of Bioactive Glasses on Angiogenesis: A Review of *in vitro* and *in vivo* Evidences”, *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 16(2): 199-207.
- [63] Leu, A., ve Leach, J. K. (2008). “Proangiogenic Potential of a Collagen/Bioactive Glass Substrate”, *Pharmaceutical research*, 25(5): 1222-1229.
- [64] Saltman, P. D., ve Strause, L. G. (1993). “The role of trace minerals in osteoporosis”, *Journal of the American College of Nutrition*, 12(4): 384-389.
- [65] Nielsen, F. H. (1990). “New essential trace elements for the life sciences”, *Biological trace element research*, 26(1): 599-611.
- [66] Cortizo, A. M., Molinuevo, M. S., Barrio, D. A., ve Bruzzone, L. (2006). “Osteogenic activity of vanadyl (IV)–ascorbate complex: Evaluation of its mechanism of action”, *The international journal of biochemistry & cell biology*, 38(7): 1171-1180.

- [67] Marie, P. J., Ammann, P., Boivin, G., ve Rey, C. (2001). "Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone", *Calcified tissue international*, 69(3): 121-129.
- [67] Yamaguchi, M. (1998). "Role of zinc in bone formation and bone resorption", *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 11(2-3): 119-135.
- [69] Marie, P. J., Ammann, P., Boivin, G., ve Rey, C. (2001). "Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone", *Calcified tissue international*, 69(3): 121-129.
- [70] Yamaguchi, M. (1998). "Role of zinc in bone formation and bone resorption", *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 11(2-3): 119-135.
- [71] Saltman, P. D., ve Strause, L. G. (1993). "The role of trace minerals in osteoporosis", *Journal of the American College of Nutrition*, 12(4): 384-389.
- [72] Sun, Z. L., Wataha, J. C., ve Hanks, C. T. (1997). "Effects of metal ions on osteoblast-like cell metabolism and differentiation". *J Biomed Mater Res*, 34(1): 29-37.
- [73] Mouriño, V., ve Boccaccini, A. R. (2010). "Bone tissue engineering therapeutics: controlled drug delivery in three-dimensional scaffolds", *Journal of the Royal Society Interface*, 7(43): 209-227.
- [74] Hoppe, A., Güldal, N. S., ve Boccaccini, A. R. (2011). "A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics", *Biomaterials*, 32(11): 2757-2774.
- [75] Carlisle, E. M. (1981). "Silicon: a requirement in bone formation independent of vitamin D1", *Calcified tissue international*, 33(1): 27-34.
- [76] Carlisle, E. M. (1970). "Silicon: a possible factor in bone calcification", *Science*, 167(3916): 279-280.
- [77] Damen, J. J. M., ve Ten Cate, J. M. (1992). "Silica-induced precipitation of calcium phosphate in the presence of inhibitors of hydroxyapatite formation", *Journal of dental Research*, 71(3): 453-457.
- [78] Jugdaohsingh, R., Tucker, K. L., Qiao, N., Cupples, L. A., Kiel, D. P., ve Powell, J. J. (2004). "Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort", *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(2): 297-307.
- [79] Kim, M. H., Bae, Y. J., Choi, M. K., ve Chung, Y. S. (2009). "Silicon supplementation improves the bone mineral density of calcium-deficient ovariectomized rats by reducing bone resorption", *Biological trace element research*, 128(3): 239-247.
- [80] Nielsen, F. H., ve Poellot, R. (2004). "Dietary silicon affects bone turnover differently in ovariectomized and sham-operated growing rats", *The journal of trace elements in experimental medicine*, 17(3): 137-149.
- [81] Yangın K., Özarslan A.C., Çevlik C. B., Karakuzu İkizler B., Yücel S., "Production Of Strontium Doped Rice Hull Ash Silica Based Bioactive Glass– Alginate

- Composite Scaffolds And *In vitro* Simulated Body Fluid Behaviour”, New Materials, Compounds and Applications, Vol.2, No.2, , pp.111-122, 2018.
- [82] Yücel, S., Terzioğlu, P., Sinirlioğlu, Z. A., Tekerek, B. S., & Elalmis, Y. B. (2015). Synthesis, Characterization, *in vitro* Degradability And Bioactivity Of Strontium Substituted Rice Hull Ash Silica Based Melt Derived 45S5 Bioactive Glass. Sigma: Journal of Engineering & Natural Sciences/Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, 33(1).
- [83] Özarslan, A. C., Yücel, S. (2016), “Fabrication And Characterization Of Strontium Incorporated 3-D Bioactive Glass Scaffolds For Bone Tissue From Biosilica”, Materials Science and Engineering: C, 68:350-357. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.004>
- [84] Cevlik C. B., Ozarslan A. C., Karakuzu- İkizler B., Basaran Elalmis Y., Yucel S., “Mg, K, Cu, Zn doped S53P4 bioactive glass *in vitro* studies; bioactivity and biodegradability Features”J. Indian Chem. Soc.,Vol. 96, pp. 1131-1136, 2019.]
- [85] Yücel, S., Özçimen, D., Terzioğlu, P., Acar, S., Yaman, C.,” Preperation of Melt Derived 45S5 Bioactive Glass from Rice Hull Ash and Its Characterization”, Advanced Science Letters, Vol.19, Number 12, 3477-3481, 2013. <https://doi.org/10.1166/asl.2013.5228>.
- [86] Karakuzu İkizler B., Terzioğlu P., Elalmış Y. , Tekerek B. S. , Yücel S. “Role of magnesium and aluminum substitution on the structural properties and bioactivity of bioglasses synthesized from biogenic silica”, Bioactive Materials, Vol.,5, pp.66-73, 2020.
- [87] Karakuzu-İkizler B., Terzioğlu P., Oduncu-Tekerek B. S. , Yücel S., “Effect of selenium incorporation on the structure and *in vitro* bioactivity of 45S5 bioglass” Journal of the Australian Ceramic Society, cilt.56, ss.697-709, 2020.]
- [88] Güney E., Keçeciler C., Altan D., Yücel S., “Development of biocomposite tissue scaffolds of collagen/gelatin/borondoped bioactive glass prepared through solvent casting/particulate leaching method for bone tissue engineering” Journal of Indian Chemical Society, Vol. 97, 10(C), 2020]
- [89] Rahaman, M.N., Day, D.E., Bal, B.S., Fu, Q., Jung, S.B., Bonewald, L.F., ve Tomsia, A.P., (2011). "Bioactive glass in tissue engineering", Acta Biomaterialia, 7: 2355-2373.
- [90] Oliveira, J. M., Correia, R. N., ve Fernandes, M. H. (1995). “Surface modifications of a glass and a glass-ceramic of the $MgO-3CaO \cdot P_2O_5-SiO_2$ system in a simulated body fluid”, Biomaterials, 16(11): 849-854.
- [91] Akıncı, V.H., 1995. Nadir Element Katkılı Seramik Malzemenin Sol-Jel Daldırma Yöntemiyle Cam Üzerine Kaplanması İncelenmesi, Doktora Tezi, İ.T.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [92] Brinker, C.J., 1990. Sol-gel science : the physics and chemistry of sol-gel processing, Eds., Brinker, C.J. and Scherer, G.W., Academic Press, Boston.
- [93] Hench, L. L., Splinter, R. J., Allen, W. C., Greenlee, T. K., “Bonding Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials”, J. Biomed. Mater. Res. Symp., 1971, 2, 117–141.

- [94] Greenlee, Jr. T. K., Beckham, C. A., Crebo, A. R. and Malmborg, J. C., "Glass Ceramic Bone Implants", *Journal of Biomedical Materials Research*, 1972, Vol. 6, No. 3, pp. 235–244.
- [95] Piotrowski, G., Hench, L. L., Allen, W. C. and Miller, G. J., "Mechanical Studies of the Bone–Bioglass Interfacial Bond", *Journal of Biomedical Materials Research*, 1975, Vol. 9, No. 4, pp. 47–61.
- [96] Hench, L. L., Paschall, H. A., Allen, W. C. and Piotrowski, G., "Interfacial Behavior of Ceramics Implants", *National Bureau of Standards Special Publication*, 1975, Vol. 415, pp. 19–35.
- [97] Griss, P., Greenspan, D. C., Heimke, G., Krempien, B., Buchinger, R., Hench, L. L. and Jentschura, G., "Evaluation of a Bioglass Coated Al₂O₃ Total Hip Prosthesis in Sheep", *Journal of Biomedical Materials Research*, 1976, Vol. 10, No. 4, pp. 511–518.
- [98] Hench, L. L., June, W. and Greenspan, D. C., "Bioglass: A Short History and Bibliography", *Journal of the Australian Ceramic Society*, 2004, Vol. 40, No.1, pp. 1–42.
- [99] Wilson, J., Pigott, G. H., Schoen, F. J. and Hench, L. L., "Toxicology and Biocompatibility of Bioglass", *Journal of Biomedical Materials Research*, 1981, Vol. 15, No. 6, pp. 805.
- [100] Merwin, G. E., Atkins, J. S., Wilson, J. and Hench, L. L., "Comparison of Ossicular Replacement Materials in a Mouse Ear Model", *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 1982, Vol. 90, No. 4, pp. 461–469.
- [101] Merwin, G. E., "Bioglass® Middle Ear Prosthesis: Preliminary Report", *The Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*, 1986, Vol. 5, No. 1, Part 1, pp. 78–82.
- [102] LeGeros, R. Z., "Properties of Osteoconductive Biomaterials: Calcium Phosphates", *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2002, 395: 81–98.
- [103] Hench, L. L., June, W. and Greenspan, D. C., "Bioglass: A Short History and Bibliography", *Journal of the Australian Ceramic Society*, 2004, Vol. 40, No. 1, pp. 1–42.
- [104] Wilson, J., Low, S., Fetner, A. and Hench, L. L., "Bioactive Materials for Periodontal Treatment: A Comparative Study", In: A. Pizzoferrato, P. G. Marchetti, A. Ravaglioli and A. J. C. Lee, Eds., *Biomaterials and Clinical Applications*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1987, pp. 223–228.
- [105] Wilson, J. and Low, S. B., "Bioactive Ceramics for Periodontal Treatment: Comparative Studies in the Patas Monkey", *Journal of Applied Biomaterials*, 1992, Vol. 3, No. 2, pp. 123–169.
- [106] Stanley, H. R., Hench, L. L., Going, R., Bennett, C., Chellemi, S. J., King, C., Ingersoll, N., Ethridge, E. and Kreutziger, K., "The Implantation of Natural Tooth Form Bioglasses in Baboons", *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1976, Vol. 45, No. 5, pp. 339–356.
- [107] Stanley, H. R., Hench, L. L., Bennett, Jr. C. G., Chellemi, S. J., King III, C. J., Going, R. E., Ingersoll, N. J., Ethridge, E. C., Kreutziger, K. L., Loeb, L. and Clark,

- A. E., "The Implantation of Natural Tooth Form Bioglass® in Baboons—Long Term Results", *The International Journal of Oral Implantology*, 1981, Vol. 2, No. 2, pp. 26–36.
- [108] Hall, M. B., Stanley, H. R., King, C., Colaizzi, F., Spilman, D. and Hench, L. L., "Early Clinical Trials of 45S5 Bioglass® for Endosseous Ridge Maintenance with a New Endosseous Implant Material", *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 1987, Vol. 58, No. 5, pp. 607–613.
- [109] Stanley, H. R., Hall, M. B., Colaizzi, F. and Clark, A. E., "Residual Alveolar Ridge Maintenance with a New Endosseous Implant Material", *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1987, Vol. 58, No. 5, pp. 607–613.
- [110] Hench, L. L., West, J. K., "The Sol–Gel Process", *Chemical Reviews*, 1990, 90(1): 33–72.
- [111] Li, R., Clark, A. E. and Hench, L. L., "An Investigation of Bioactive Glass Powders by Sol-Gel Processing", *Journal of Applied Biomaterials*, 1991, Vol. 2, No. 4, pp. 231–239.
- [112] Karlan, M. S., Hench, L. L., Madden, M. and Ogino, M., "A Bone–Bonding Bioactive Material Implant in the Head and Neck: Bioglass", *Surgical Forum*, 1979, Vol. 39, pp. 575–577.
- [113] Wilson, J. and Merwin, G., E., "Biomaterials for Facial Bone Augmentation: Comparative Studies", *Journal of Biomedical Materials Research*, 1988, Vol. 22, Suppl. A2, pp. 159–177.
- [114] Oonishi, H., Hench, L. L., Wilson, J., Sugihara, F., Tsuji, E., Matsuwura, M., Kin, S., Yamamoto, T. and Mizokawa, S., "Quantitative Comparison of Bone Growth Behaviour in Granules in Bioglass®, A–W Glass–Ceramic, and Hydroxyapatite", *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000, Vol. 51, No. 1, pp. 37–46.
- [115] Kim, C. Y., Clark, A. E. and Hench, L. L., "Early Stages of Calcium–Phosphate Layer Formation in Bioglass", *Journal of Non–Crystalline Solids*, 1989, Vol. 113, No. 2–3, pp. 195–202.
- [116] Hench, L. L., Polak, J. M., Xynos, I. D. and Buttery, L. D. K., "Bioactive Materials to Control Cell Cycle", *Material Research Innovations*, 2000, Vol. 3, No. 6, pp. 313–323.
- [117] Xynos, I. D., Edgar, A. J., Buttery, L. D. K., Hench, L. L. and Polak, J. M., "Ionic Dissolution Products of Bioactive Glass Increase Proliferation of Human Osteoblasts and Induce Insulin–Like Growth Factor II mRNA Expression and Protein Synthesis", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, Vol. 276, No. 2, pp. 461–465.
- [118] Xynos, I. D., Edgar, A. J., Buttery, L. D. K., Hench, L. L. and Polak, J. M., "Gene Expression Profiling of Human Osteoblasts Following Treatment with the Ionic Dissolution Products of Bioglass® 45S5 Dissolution", *Journal of Biomedical Materials Research*, 2001, Vol. 55, No. 2, pp. 151–157.
- [119] Hench, L. L., Ed., "An Introduction to Bioceramics", Chapters 6-12 & 31, 2nd Edition, Imperial College Press, London, 2013.

- [120] L. L. Hench, June W. Hench and D. C. Greenspan, "Bioglass: A Short History and Bibliography," Journal of the Australian Ceramic Society, Vol. 40, No. 1, 2004, pp. 1-42.
- [121] L. L. Hench, Ed., "An Introduction to Bioceramics," Chapters 6-12 & 31, 2nd Edition, Imperial College Press, London, 2013.
- [122] Devirian, T.A., Volpe, S.L., The physiological effects of dietary boron, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 43, 219-231, 2003.
- [123] Eti Maden İşletmeleri Genel Müdürlüğü, <http://www.etimaden.gov.tr/bor-turkiye-tarihcesi-74s.Htm> (Temmuz, 2013)
- [124] Bilgiç M., D.M., Borun özellikleri ve tekstil endüstrisinde kullanımıyla sağladığı avantajlar, Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi, 7, 27-37, 2013.
- [125] Eti Maden İşletmeleri Genel Müdürlüğü, <https://www.etimaden.gov.tr/turkiyede-bor>
- [126] Devlet Planlama Teşkilatı, Yedinci beş yıllık kalkınma planı, Ankara, 1995
- [127] Yenialaca, Ç., Bor ve kullanım alanları, Yüksek Lisans Tezi, T.C Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Ankara, 2009.
- [128] Devlet Planlama Teşkilatı, Yedinci beş yıllık kalkınma planı, Ankara, 1995.
- [129] Kaya, S., Bor: Geleceğin Enerji Kaynağı, İzmir Ticaret Odası: AR&GE Bülten, 2009.
- [130] Yenialaca, Ç., Bor ve kullanım alanları, Yüksek Lisans Tezi, T.C Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Ankara, 2009.
- [131] Demirtaş, A., Bor bileşikleri ve tarımda kullanımı, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 37, 111-115, 2006.
- [132] Demirtaş, A., Bor'un İnsan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 41, 75-80, 2010.
- [133] Bakirdere, S., Oerenay, S., Korkmaz, M., Effect of boron on human health, Open Mineral Processing Journal, 3, 54-59, 2010.
- [134] Ito, A., H.A., Akao, M., Miura, M., Otsuka, R., Tsutsumi, S., Structure of Borate Groups in Boron-Containing Apatite, Journal of The Ceramic Society of Japan, 96, 707-709, 1988.
- [135] Barheine S., Hayakawa S., Jager C., Shirosaki Y., Osaka A., Effect of disordered structure of boron containing calcium phosphates on their in vitro biodegradability, J. Am. Ceram. Soc., 94 (8), 2656-2662, 2011.
- [136] Dzondo-Gadet, M., Mayap-Nzietchueng, R., Hess, K., Nabet, P., Belleville, F., ve Dousset, B. (2002). "Action of boron at the molecular level", Biological trace element research, 85(1): 23-33.
- [137] Uysal, T., Ustdal, A., Sonmez, M. F., ve Ozturk, F. (2009). "Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits", The Angle orthodontist, 79(5): 984-990.

- [138] Chapin, R. E., Ku, W. W., Kenney, M. A., McCoy, H., Gladen, B., Wine, R. N., ve Elwell, M. R. (1997). "The effects of dietary boron on bone strength in rats", *Toxicological Sciences*, 35(2): 205-215.
- [139] Ternane, R., Cohen-Adad, M.T., Panczer, G., Goutaudier, C., KbirAriguib, N., Trabelsi-Ayedi, M., Florian, P., Massiot, D., Introduction of boron in hydroxyapatite: Synthesis and structural characterization, *Journal of Alloys and Compounds*, 333, 62-71, 2002.
- [140] Baykal, A., Kızılyallı, M., Bor ihtiva eden apatit yapıların sentezi ve karakterizasyonu, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5, 153-160, 2003.
- [141] Güler, H., Gündoğmaz, G., Kurtuluş, F., Çelik, G., Gacanoğlu, ğ., Solid state synthesis of calcium borohydroxyapatite, *Solid State Sciences*, 13, 1916-1920, 2011.
- [142] Gündoğmaz, G., Güler, H., Kolemanit ve diamonyum fosfatın farklı yüksek sıcaklıklarda oluşturduğu ürünlerin yapılarının karakterizasyonu, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10, 3-18, 2008.
- [143] Kawabata, K., Tsuru, K., Hayakawa, S., Osaka, A., Jaeger, C., Fujii, E., Sakai, A., Preparation and characterization of boron-containing hydroxyapatite, *Key Engineering Materials*, 361, 191-194, 2008.
- [144] Hayakawa, S., Osaka, A., Jaeger, C., Barheine, S., A NMR investigation of borate incorporation in apatitic biomaterials, *Key Engineering Materials*, 396, 205-208, 2009.], [Barheine, S., Hayakawa, S., Osaka, A., Jaeger, C., Surface, interface, and bulk structure of borate containing apatitic biomaterials, *Chemistry of Materials*, 21, 3102-3109, 2009.
- [145] Barheine, S., Hayakawa, S., Jäger, C., Shirotsaki, Y., Osaka, A., Effect of disordered structure of boron-containing calcium phosphates on their *in vitro* biodegradability, *Journal of the American Ceramic Society*, 94, 2656-2662, 2011.
- [146] Khoshshima S., A study on development of machinable calcium phosphate based bio-composites with zirconia, boron oxide and lanthanum oxide, *MSc Thesis*, Middle East Technical University, Graduate School of Natural and Applied Sciences, Ankara, 2015.
- [147] Hayakawa S., Sakai A., Tsuru K., Osaka A., Fujii E., Kawabata K., Jager C., Preparation and characterization of boron containing hydroxyapatite, *Key Eng. Mater.*, 361-363 (9), 191-194, 2008.
- [148] Özzaman S., Evcin A., Ersoy B., Kavas T., Küçük A., Synthesis and characterization of boron containing hydroxyapatite bioceramics, *Seres2014: III. Uluslararası Seramik Cam Emaye Sır ve Boya Kongresi, Eskişehir-Türkiye*, 15-17 Ekim, 2014][Özzaman S., Borik asit katkılı hidroksiapatit üretimi ve karakterizasyonu, *Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Uygulama Raporu*, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü, Afyonkarahisar, 2012.
- [149] M. Laczka, K. Cholewa-Kowalska, A. Laczka-Osyczka, M. Tworzydło, B. Turyna, "Gel-derived materials of CaO-P₂O₅-SiO₂ system modified by boron sodium,

- magnesium, aluminum and fluorine compounds, J. Biomed. Mater. Res. 52(2000) 601-612.
- [150] F. Du, K. Kuraoka, T. Akai, T. Yazawa, Study of Al₂O₃ effect on structural change and phase separation in Na₂O-B₂O₃-SiO₂ glass by NMR, J. Mater. Sci. 35(2000) 4865–4871.
- [151] Gharbi Amina O.H., El Fekia H, “Novel alkali borosilicate glasses: preparation structural investigation and thermal study”, Korean, J. Chem. Eng., 33(2016) 1456-1461.
- [152] O. Rodriguez, D.J. Curran, M. Papini, L.M. Placek, A.W. Wren, E.H. Schemitsch, et al., Characterization of silica-based and borate-based, titanium-containing bioactive glasses for coating metallic implants, J. Non. Cryst. Solids 433 (2016) 95–102.
- [153] K. O’Connell, M. Hanson, H. O’Shea, D. Boyd, Linear release of strontium ions from high borate glasses via lanthanide/alkali substitutions, J. Non. Cryst. Solids 430(2015) 1–8.
- [154] X. Lu, L. Deng, P.H. Kuo, M. Ren, I. Buterbaugh, J. Du, Effects of boron oxide substitution on the structure and bioactivity of SrO-containing bioactive glasses, J. Mater. Sci. (2017) 1–19.
- [155] Deilmann L., Winter O., Cerrutti B., Bradtmüller H., Herzig C., Limbeck A., Lahayne O., Hellmich C., Eckert H., Eder D., “Effect of boron incorporation on the bioactivity, structure and mechanical properties of ordered mesoporous bioactive glasses”, J. Mater. Chem. B, 8(2020), 1456-1465.
- [156] Kokubo, T. ve Takadama, H. (2006). “How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity?”, Biomaterials, 27:2907-2915.
- [157] Bingel L., Groh D., Karpukhina N., Delia S.B., “Influence of dissolution medium pH on ion release and apatite formation of Bioglass® 45S5”, Materials Letters, 143:279-282, 2015.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Kesgin, C., Yücel, S., “Sol-Jel Yöntemi ile Bor Katkılı Biyoseramiklerin Üretimi”9. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi, Aralık 2020, Online.

