



**BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN KOBALT/
BOR EŞ KATKILI 45S BİYOCAMIN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Hatice GÜRDAL

**2022
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ**

**Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Ammar Zeidan Ghailan ALSHEMARY
Dr.Öğr.Üyesi Daver ALİ**

**BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN KOBALT/ BOR EŞ KATKILI 45S
BİYOCAMIN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

Hatice GÜRDAL

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Ammar Zeidan Ghailan ALSHEMARY
Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ**

**KARABÜK
Nisan 2022**

Hatice GÜRDAL tarafından hazırlanan “BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN KOBALT/BOR EŞ KATKILI 45S BİYOCAMIN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Ammar Zeidan Ghailan ALSHEMARY
Tez Danışmanı, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ
2. Tez Danışmanı, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 21/04/2022

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu) İmzası

Başkan : Prof.Dr. İdris KABALCI (UÜ) Çevrimiçi

Üye : Doç.Dr. Erkan KOÇ (KBÜ)

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Hacı Mehmet KAYILI (KBÜ)

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Ammar Zeidan Ghailan ALSHEMARY (KBÜ)

Üye : Dr.Öğr.Üyesi Daver ALİ (KBÜ)

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Hatice GÜRDAL

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN KOBALT/ BOR EŞ KATKILI 45S BİYOCAMIN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Hatice GÜRDAL

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Ammar Zeidan Ghailan ALSHEMARY

2. Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ

Nisan 2022, 74 sayfa

Biyoaktif silikat bileşimli camlar, fizyolojik ortamda kemiğe bağlanabilen bir grup yüzey reaktif materyali temsil eder. Biyomedikal uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan biyoaktif camlar, farklı nispi oranlarda sodyum, kalsiyum ve fosfor içeren bir silikat ağından oluşur. Bu çalışmada, Boron (B) ve Kobalt (Co) katkılı 45S5 biyocamlar (BG) sol-jel yöntemi kullanılarak üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretilen biyoaktif cam numunelerin yüzey ve fiziksel özelliklerini incelemek için çeşitli karakterizasyon işlemleri uygulanmıştır. Hazırlanmış olan numunelerin karakterizasyonları için SEM (Taramalı elektron mikroskobu), XRD (X-ışınları difraksiyonu), FTIR (Fourier kızılötesi dönüşüm spektroskopisi), TGA (Termogravimetrik analiz), BET (Yüzey alanı ölçüm analizi), ICP-OES (Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi) cihazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizine göre 45S biyoaktif cam numunelere B ve Co

dahil edildiğinde numunelerin kristal yapılarının $\text{Na}_2\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$, $\text{Na}_4\text{Ca}_4(\text{Si}_6\text{O}_{18})$ (combeite) fazlarını içerdiği belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen biyoaktif cam-seramik numunelerinin XRD grafikleri incelendiğinde kristalitesinin arttığı belirlenmiştir. FT-IR analizinde spekturum üzerinde dikkate değer bir etkisi olduğu görülmektedir. Pik aralarında daralma ve daha belirgin pikler görülmüştür. Bu görülen pik aralarının daralması XRD analizinde gözlenen kristallikteki artmaya bağlanmalıdır. Belirli eşdeğer oranlarda 45S5 biyocam malzemeye B ve Co eklenmesi ile elde edilen içerikli biyoaktif cam malzemelerin farklı uyarıcıların sonucunda kimyasal elementlerin molar oranlarının eşit şekilde korunduğu tespit edilmiştir. Biyokütlelerin bozunması üç bölgede olmuştur ve belirli oranlarda kütle kayıpları tespit edilmiştir. ICP-OES analizi ile kullanılan bütün elementlerin varlığı ve elde edilen elementlerin hazırlanmış olan numunelerde belirli eşdeğer oranlarda olduğu tespit edilmiştir. BET analizinde ise BJH yöntemi ile belirlenen gözenek boyut dağılımları (desorpsiyon verilerinden) incelendiğinde gözenek boyut dağılımlarının düzenli bir şekilde değiştiği görülmektedir. Analizler sonucunda karakteristik olarak biyoaktifliği ve kristalitesi artırılmış, mezogözenekli biyoaktif cam malzemeler elde edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen malzemeler, in- vitro ve in-vivo çalışmalarında olumlu sonuçlar elde etmemizde ümit vericidirler. Ayrıca çeşitli çalışmalarda kullanılma potansiyellerine sahiptirler.

Anahtar Kelimeler: Biyo-Cam, Sol-jel Yöntemi, 45S5, Biyomateryal

Bilim Kodu : 92503

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF COBALT/BORON CO-ADDED 45S5 BIOGLASSES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Hatice GÜRDAL

Karabük University

Institute of Graduate Programs

Department of Biomedical Engineering

Thesis Advisor:

Assist. Prof. Dr. Ammar Zeidan Ghailan ALSHEMERY

2. Thesis Advisor:

Assist. Prof. Dr. Daver ALI

April 2022, 74 pages

Glasses with bioactive silicate composition represent a group of surface-reactive materials that can bind to the bone in the physiological environment. Bioactive glasses, most commonly used in biomedical applications, consist of a silicate network with different relative sodium, calcium, and phosphorus ratios. In this study, Boron (B) and Cobalt (Co) added 45S5 bioglasses (BG) were produced using the sol-gel method. Various characterization processes were applied to examine the surface and physical properties of the produced bioactive glass samples. For the characterization of the prepared samples, SEM (Scanning electron microscope), XRD (X-ray diffraction), FTIR (Fourier infrared conversion spectroscopy), TGA (Thermogravimetric analysis), BET (Surface area measurement analysis), ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometer) devices were used. The results showed that when B and Co are included in 45S5 bioactive glass samples, the crystal structures of the

samples, $\text{Na}_2\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{SiO}_4$, $\text{Na}_4\text{Ca}_4(\text{Si}_6\text{O}_{18})$ (combeite) phases. In addition, when the XRD graphics of the obtained bioactive glass-ceramic samples were examined, it was determined that the crystallinity increased. It appears to have a remarkable effect on the spectrum in FT-IR analysis. Narrowing and more prominent peaks were observed between the peaks. This narrowing of the observed peak intervals should be attributed to the increase in crystallinity observed in the XRD analysis. It has been determined that the molar ratios of the chemical elements are equally preserved as a result of different stimuli of the bioactive glass materials obtained by adding B and Co to the 45S5 bioglass material in certain equivalent ratios. Degradation of biomass occurred in three regions, and mass losses were detected at specific rates. It has been determined that the presence of all the elements used and the obtained elements are in certain equivalent ratios in the prepared samples by ICP-OES analysis. In the BET analysis, when the pore size distributions (from the desorption data) determined by the BJH method are examined, it is seen that the pore size distributions change regularly. As a result of the analysis, mesoporous bioactive glass materials with increased bioactivity and crystallinity were obtained. The materials obtained in this study are promising in getting positive results in in-vitro and in-vivo studies. They also have the potential to be used in various studies.

Key word : Bio-Glass, Sol-gel Method, 45S5, Biomaterial

Science Code : 92503

TEŞEKKÜR

Çalışma boyunca desteklerini esirgemeyen, bu çalışmanın ortaya çıkmasında büyük katkı sağlayan danışman hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ammar Zeidan Ghailan ALSHEMARY ve Dr. Öğr. Üyesi Daver ALİ'ye tez sürecim boyunca vermiş oldukları destek, katkı ve yardımlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Laboratuvarında deneyler sırasındaki güzel anılarla dolu samimi bir ortamda çalışmış olduğumuz tüm laboratuvar arkadaşlarıma değerli yardımları için ve ayrıca deney sonuçlarımı analiz aşamalarında yardımcı olan değerli hocalarımda teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı FYL-2020-2203 numaralı proje kapsamında finansal olarak destekleyen Karabük Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Her aşamasında vermiş olduğu desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman her konuda hep yanımda olan sevgili eşim Hüseyin GÜRDAL'a çok teşekkür ederim. Bu süreçte biraz zorluklar çıkarsalarda hayatımıza renk veren dünyalar tatlısı kızım Zeynep Erva GÜRDAL ve oğlum Mustafa Taha GÜRDAL'a sevgilerimi sunuyorum ve onları çok seviyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
1.1. GENEL BAKIŞ	1
1.1.1. Biyoaktif Camlar	3
1.1.2. Boron (B).....	3
1.1.3. Kobalt (Co).....	4
1.1.4. Sol-Jel Yöntemi ile Biyoaktif Cam Malzemenin Üretimi	4
1.2. PROBLEM AÇIKLAMALARI	6
1.3. TEZİN AMAÇLARI	6
1.4. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ.....	7
BÖLÜM 2	8
LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	8
2.1. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI.....	8
2.1.1. Metaller ve Alaşımlar	8
2.1.2. Polimerler	10
2.1.3. Kompozitler	10
2.1.4. Biyoseramikler.....	11

	<u>Sayfa</u>
2.2. BİYOAKTİF CAMLAR VE ÖZELLİKLERİ	13
2.2.1. Silikat Biyoaktif Cam	17
2.2.2. Borat Biyoaktif Cam.....	20
2.2.3. Kobalt Biyoaktif Cam.....	25
2.3. SOL-JEL YÖNTEMİNİN ÖZELLİKLERİ	29
2.4. SOL- JEL YÖNTEMİNİN UYGULANMASI	30
2.4.1. Çözeltiyi Oluşturan Başlangıç Malzemeleri.....	30
2.4.2. Hidroliz ve Kondenzasyon	32
2.4.3. Jelleşme	33
2.4.4. Yaşlanma	34
2.4.5. Kurutma	35
2.4.6. Sinterleme	36
BÖLÜM 3	37
MALZEMELER VE YÖNTEMLERİ	37
3.1. MALZEMELER.....	37
3.2. YÖNTEMLERİ	38
3.2.1. Biyoaktif Cam Üretimi	38
3.3. ÜRETİLEN BİYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN KARAKTERİZASYONU	41
3.3.1. X-ışınları Difraktometresi (XRD) Analizleri	41
3.3.2. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi (FTIR) Analizleri.....	41
3.3.3. Mikroyapı (SEM) Analizleri	42
3.3.4. X-ışınları Flüoresans (XRF) Analizleri	42
3.3.5. Termogravimetrik (TGA) Analizleri	43
3.3.6. Yüzel Alanı Ölçüm (BET) Analizi	43
3.3.7. Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) Analizi	44
BÖLÜM 4	45
DENEYSEL ÇALIŞMANIN SONUÇLARI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	45

Sayfa

4.1. ÜRETİLEN BIYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN X-IŞINLARI DİFRAKTOMETRESİ (XRD) ANALİZLERİ SONUÇLARI.....	45
4.2. ÜRETİLEN BIYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN FOURİER DÖNÜŞÜMLÜ KIZIL ÖTESİ SPEKTROMETRESİ (FTİR) ANALİZLERİ SONUÇLARI.....	47
4.3. ÜRETİLEN BIYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN MİKROYAPI (SEM) ANALİZLERİ SONUÇLARI	49
4.4. ÜRETİLEN BIYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN X-IŞINLARI FLÜORESANS (XRF) ANALİZLERİ SONUÇLARI.....	51
4.5. ÜRETİLEN BIYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN TERMOGRAVİMETRİK (TGA) ANALİZLERİ SONUÇLARI	54
4.6. ÜRETİLEN BIYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN YÜZEL ALANI ÖLÇÜM (BET) ANALİZİ SONUÇLARI.....	57
4.7. ÜRETİLEN BIYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN ENDÜKTİF EŞLEŞMİŞ PLAZMA OPTİK EMİSYON SPEKTROMETRESİ (ICP-OES) ANALİZİ SONUÇLARI.....	60
BÖLÜM 5	63
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
5.1. SONUÇLAR	63
5.2. ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Sol- jel yöntemi genel olarak oluşum basamakları	5
Şekil 2.1. Kalça eklemine kullanılan implantın şematik ve röntgen görüntüsü.....	9
Şekil 2.2. Kalça eklemi implantının kısımları.....	9
Şekil 2.3. Jelleşme mekanizmaları	34
Şekil 3.1. Deney Özeti	40
Şekil 4.1. BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin XRD analizi..	46
Şekil 4.2. BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin FTIR spektrumları	48
Şekil 4.3. BG (45S) ve B-BG biyoaktif cam numunesinin SEM/EDX analizi.....	49
Şekil 4.4. BG (45S), B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin SEM/MAP analizi	50
Şekil 4.5. 45S biyoaktif cam numunesinin TGA grafiği.....	56
Şekil 4.6. BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunelerin adsorpsiyonu ve desorpsiyonu (izoterm) BET grafikleri .	58

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Tıbbi ve dental uygulamalar için klinik olarak kullanılan biyoaktif camların ve cam seramiklerin bileşimi ve özellikleri	14
Çizelge 3.1. Araştırma projesinde kullanılacak malzemeler.....	37
Çizelge 3.2. Kobalt/ Boron katkılı 45S Biyocam.....	38
Çizelge 4.1. BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin XRF analiz sonuçları	52
Çizelge 4.2. BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin özgül yüzey alanı ve ortalama parçacık boyutu.....	57
Çizelge 4.3. BJH yöntemi gözenek boyut dağılımları	59
Çizelge 4.4. Biyoaktif Cam Numunelerinin ICP-OES Analizi Sonuçları	61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

45S	: %45 SiO ₂ -%24.5 CaO-%24.5 Na ₂ O- %6 P ₂ O ₅ (% ağırlıkça) Biyoaktifcam
Co	: Kobalt
Si	: Silisyum
B	: Bor
BG	: Biyoglass
SiO ₂	: Silika
Na ₂ O	: Sodyum Oksit
CaO	: Kalsiyum Oksit
P ₂ O ₅	: Fosfor Pentoksit
BO	: Bor Oksit
B ₂ O ₃	: Borik Asit
TCP	: Trikalsiyum Fosfat
TEOS	: Tetraetilmetoilikat
Si (OC ₂ H ₅) ₄	: Tetraethyl Orthosilicate
Si (OCH ₃) ₄	: Tetrametil Ortosilikat

KISALTMALAR

SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
XRD	: X-ışınları Difraksiyonu
XRF	: X-ışınları Flüoresans
TGA	: Termogravimetrik Analiz
BET	: Yüzey Alanı Ölçüm Analizi
FTIR	: Fourier Kızılötesi Dönüşüm Spektroskopisi
UV-VIS	: Spektrofotometri
ICP-OES	: Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1. GENEL BAKIŞ

Günümüzde büyük bir ilerleme gösteren bilim dallarından birisi olan “biyomalzeme bilimi”nde, biyolojik sistemlerin etkileşiminde uyumlu olabilecek yeni malzemelerin geliştirilmesinde yoğun bir çaba harcanmaktadır. Biyomalzemeler, insan vücudundaki canlı dokuları desteklemek ya da işlevlerini yerine getirmek amacıyla kullanılan sentetik ya da doğal malzemeler olup, belli aralıklarla veya sürekli olarak vücut akışkanları ile (örneğin kan) temas ederler [1]. Araştırmacılar, malzemelerin biyolojik olarak performanslarını belirtebilmek için “biyomalzeme” ve “biyoyumluluk” terimlerini kullanmışlardır. Biyoyumlu olan malzemeler, biyomalzeme olarak adlandırılmış ve biyoyumluluk; uygulama sırasında malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Biyoyumluluk, bir biyomalzemenin en önemli özelliğidir. Biyoyumlu biyomalzeme, kendisini çevreleyen canlı dokuların normal değişimlerini engellemeyen ve dokuda istenmeyen tepkiler (pıhtı oluşumu, iltihaplanma vb) meydana getirmeyen malzemedir [2].

Biyomalzemeler, metalik biyomalzemeler, seramik biyomalzemeler, polimerik biyomalzemeler, ve kompozit biyomalzemeler olarak dört ana grupta incelenebilirler [3]. Bilimsel anlamda yapılan yeni bir çalışma alanı olmasına rağmen, biyomalzeme kullanımı uygulama açısından çok eski tarihi zamanlara kadar uzanmaktadır. Günümüze kadar gelen Mısır mumyalarının incelenmesi neticesinde ulaşılan dişler, burun ve yapay göz bunun en iyi örnekleridir [4]. Diş hekimliğinde altın’ın kullanımı, Milattan 2000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. Aynı şekilde bakır ve bronz kemik protezlerinin kullanımı, milattan önceye kadar dayanmaktadır. Bakır iyonunun vücudu zehirleyici etkisine rağmen 19. yüzyıl ortalarına kadar daha uygun bir malzemenin

bulunamaması neden ile bu protezlerin kullanımına devam edilmiştir. Vücut içerisinde yabancı malzemelerin kullanımına yönelik 19. yüzyıl ortasından itibaren ciddi ilerlemeler olmuştur [5]. 1938 yılında ilk metal protez (vitalyum) üretilmiştir. Fakat bu protez daha sonraları, ciddi ölçüde korozyona uğramış ve bu korozyon sebebiyle canlı organizmalar için tehlikeli olduğu tespit edilmiştir [6]. 1972 yılında zirkonya ve alumina isimli seramik yapılar herhangi bir biyolojik olumsuzluk yaratmaksızın kullanılmaya başlanmış, fakat inert yapıya sahip olan bu seramikler dokuya bağlanamadıkları için çok çabuk zayıflamışlar. Hench tarafından aynı yıllarda geliştirilen biyoaktif seramikler, (örneğin hidroksiapatit ve biyocam) ile bu sorun çözülmüştür [1]. 1950' li yıllarda yapay kalp vanaları ve kan damarlarının değişimi, 1960'lı yıllarda kalça protezleri, 1970'li yıllarda ise sentetik ameliyat ipliği gibi birçok malzeme kullanılmaya başlanmıştır [3]. Böylece Poliglikolik asit ilk defa kullanılarak zaman içinde vücutta bozunarak zararlı atık bırakmayan sentetik ameliyat iplikleri üretilmiştir [4].

Kalp ile ilgili cihazlarda esnek yapıya sahip sentetik bir polimer olan poliüretan kullanılırken, kalça protezleri için geçmişte paslanmaz çelik malzemeler tercih edilmiştir. İlk olarak başarılı olan sentetik implantlar, iskelette bulunan kırıkları tedavi etmek için kullanılan kemik plakalarıdır [3]. Bunun yanı sıra, ilk olarak 1937 yılında diş hekimliğinde kullanılmaya başlanan yüksek molekül ağırlıklı polietilen ve Polimetilmetakrilat (PMMA) de kalça protezi olarak kullanılmıştır. Poliamid, II. Dünya Savaşından sonra damar protezlerinde kullanılmıştır. 1970'li yıllarda Poliglikolikasit'den, bozunur yapıdaki ilk sentetik ameliyat ipliği üretilmiştir. Kısacası, son 30 yılda 40'ı aşkın seramik, polimer ve metal vücutun 40'tan fazla farklı dokuların onarımı için kullanılmıştır [5]. Biyomalzemeler geçmişten bugüne incelendiğinde, polimer ve metal malzemelerin seramiklere göre tıbbi uygulamalarda çok daha geniş bir kullanım alanı buldukları görülmektedir. Kompozitler ise günümüze kadar daha sınırlı bir kullanım alanı bulmuşlardır [7].

Biyoaktif camlar, hidroksiapatit (HA) camseramikler ve alüminyum oksit esaslı seramikler biyoseramik malzemelere örnek olarak verilebilir. Biyomalzeme olarak kullanılan alaşımlar ve metaller ise, tantal, altın, titanyum alaşımları ve paslanmaz çeliklerdir. Poliüretan (PU), polietilen (PE), politetrafloroetilen (PTFE),

polimetilmetakrilat (PMMA), poliasetat (PA), silikon kauçuk (SR), polietilenteraftalat (PET), poliglikolik asit (PGA) ve polilaktik asit (PLA) gibi çok sayıda polimer, tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Polimerler, çok değişik şekillerde ve bileşimlerde (film, lif, boncuk, nanopartikül, jel) hazırlanabilmeleri nedeni ile biyomalzeme olarak geniş bir kullanım alanına sahiptirler [2].

1.1.1. Biyoaktif Camlar

Biyoaktif camlar, insan vücudunda bulunan canlı biyolojik dokuların işlevlerini desteklemek veya düzenlemek için kullanılan bileşenler olarak sodyum, kalsiyum ve fosfor içeren silikat camlar olarak bilinir. Biyoaktif camların fiziksel ve mekanik özelliklerdeki avantajları, radyasyondan korunma amaçlı kullanılmasını sağlar. Biyoaktif camların icadından sonraki son birkaç on yılı takiben, osteokondüksiyon, anti-inflamatuar, antibakteriyel, osteoindüksiyon ve anjiyogen sis gibi benzersiz biyolojik özellikleri nedeni ile çok sayıda kapsamlı bilimsel araştırma bulunmaktadır. Farklı tekniklerle üretilebilen bu cam malzemeler, yumuşak ve sert dokulara bağlanabilen ve daha fazla çözünen yeni dokuların ortaya çıkmasına katkıda bulunan oksit bazlı biyoyumlu seramiklerin uygun bir alt kümesidir [8]. BG'ler, SiO₂, CaO, Na₂O ve P₂O₅'e dayalı tipik silikat bileşimine sahip biyoyumlu yüzey reaktif inorganik malzemelerdir [9].

1.1.2. Boron (B)

Bor (B, atom numarası 5), Grup IIIA'daki ilk element ve ailedeki tek ametaldir. Hem metallerin hem de ametallerin bağlanma ve yapısal özelliklerini gösterir. Doğada bor elementel halde bulunmaz. Oksijenle reaksiyona girerek borik asit (H₃BO₃) oluşturur. Bor, borik asidin esterleri veya tuzları olan boraks gibi boratlar şeklinde doğal olarak bulunur ve borik oksit (B₂O₃) içeren veya sağlayan bileşiklerdir [10]. Bitki büyümesi için bor gereksinimi ilk olarak 1920'lerin başında gösterildi ve o zamandan beri bor, tüm vasküler bitkiler için temel bir mikro besin maddesi olarak belirlendi [11]. Bor aynı zamanda insan sağlığı için temel olarak yara iyileştirme fonksiyonları ve kemik sağlığı için önemli bir element olarak kabul edilmektedir. Bor, üreme ve embriyogenez üzerindeki etkileri, yaraları iyileştirme ve buna yanıt verme gibi birçok biyolojik etkiye

sahiptir. Yaralanma veya enfeksiyon, kalsiyum ve kemik metabolizmalarının modifikasyonları merkezi sinir fonksiyonu üzerinde faydalı etkiler, D vitamini ve tiroid hormonu, insülin, östrojen ve hormonlar dahil hormonların varlığı veya işlevi üzerindeki etkiler [10].

Bor dünya çapında birçok kullanım alanına sahiptir. Bor bileşiklerinin başlıca endüstriyel kullanımları, fiberglas izolasyon, borosilikat cam ve deterjan üretimindedir. Diğer kullanım alanları arasında gübreler, metalurji ve nükleer koruyucu yer alır Bor, mekanik özelliklerinden dolayı cam elyafı ve cam endüstrilerinde kullanılmaktadır. Bor oksit, camdaki genleşme katsayısını düşürür ve bu nedenle borosilikat camın artan bir şok direnci vardır. Bor ayrıca cama artan mekanik mukavemet ve artan çekme kalitesi verir, bu da özellikle cam elyafı imalatında faydalıdır. Bor, deterjan ve ağartıcı imalatında da kullanılmaktadır [12].

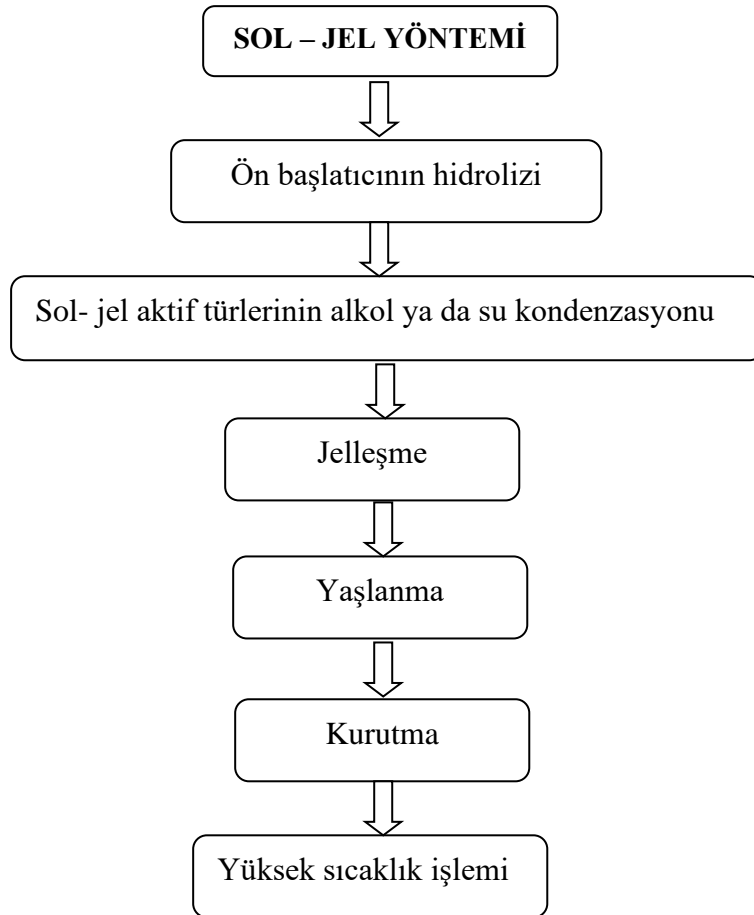
1.1.3. Kobalt (Co)

Kobalt, periyodik tabloda demir ve nikel arasında yer alan bir geçiş metalidir [13]. Kobalt doğal olarak oluşan bir elementtir ve kayalarda, toprakta, suda ve bitki örtüsünde yaygın olarak bulunur. Genellikle nikel ile birlikte bulunur [14]. Kobalt iki oksidasyon (Co_2^+ ve Co_3^+) durumunda oluşur [13,14]. B12 vitaminine bağımlı enzimlerde önemli bir kofaktördür [13]. Kobalt, B12 vitamini kompleksinin ayrılmaz bir bileşeni olduğu için insanlar ve diğer memeliler için belirli miktarlarda gereklidir. [14] Metal, aletler, araç motorları, mıknatıslar ve ortopedik ve diğer tıbbi cihazlar gibi yüksek mukavemet ve dayanıklılık gerektiren çelikte yaygın olarak bir alaşım olarak kullanılır. Ayrıca bir dizi başka metal eşyada, seramik, çimento ve diğer inşaat malzemelerinde, deri tabaklamada ve bazı plastiklerde bulunmaktadır [15].

1.1.4. Sol-Jel Yöntemi ile Biyoaktif Cam Malzemenin Üretimi

Tıbbi amaçlar için tasarlanan biyoaktif camlar hem geleneksel eriyik söndürme işlemi hem de sol-jel yolu ile yapılabilir [34]. Hench tarafından geliştirilen orijinal biyoaktif cam, % 45 SiO_2 , % 24.5 Na_2O , % 24.5 CaO ve % 6 P_2O_5 bileşimine sahiptir ve geleneksel bir yüksek sıcaklıkta eritme işlemiyle, yani bir arada karıştırılan oksitlerin

erilmesiyle hazırlanmıştır. 1300°C'den fazla, bir söndürme adımı nanoparçacıkların elde edilmesine her zaman izin vermese de, bu işlemin ardından yüksek sıcaklık sentezleri ile istenilen ölçüde nanoparçacıklar elde edilebilir. Biyoaktif cam nanoparçacıkları üretmek için alev püskürtme sentezi kullanılmıştır. Metal-organik öncüler karıştırılmış ve bir alev reaktörüne beslenmiştir ve nanoparçacıklar alevin üzerindeki bir filtre üzerinde toplanmıştır. Bu sıcaklık söndürme, 20-80 nm şekilsiz parçacıkların oluşumuna izin vermiştir [16]. Li ve ark. 1990'ların başında sol-jel yöntemi ile hem seramik hem de cam malzemelerin geleneksel üretim sürecine göre daha düşük sıcaklıklarda üretimi elde ettiler [17]. Son zamanlarda, sol-gel işlemi diğer geleneksel işlemlere göre içsel avantajları nedeniyle seramiklerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Kurutulmuş jellerin yüksek yüzey alanı, düşük işlem sıcaklığına izin veren yüksek reaktivite ile sonuçlanır. Son olarak, sol-gel işlem, HA ve BG nanopartiküllerinin homojen bir karışımının hazırlanmasına izin verir [18].



Şekil 1.1. Sol- jel yöntemi genel olarak oluşum basamakları [19].

Bu proses sayesinde, istenilen özelliklere (optik transparanlık, sertlik, kimyasal dayanıklılık, kimyasal direnç ve gözeneklilik vb.) sahip homojen inorganik oksit malzemeler, inorganik camlara dönüşüm için gerekli olan yüksek erime sıcaklığına ihtiyaç duyulmadan, oda sıcaklığında elde edilebilmektedirler [19].

1.2. PROBLEM AÇIKLAMALARI

Biyomalzemeler vücutta hasar görmüş olan dokunun işlevlerini tamamen veya kısmen yerine getirmek için kullanılmaktadırlar. Bu biyomalzemelerin çok değişken koşullarda hem vücut sıvısıyla hem de vücutla birlikte temas halinde olmaları nedeniyle bazı özelliklere sahip olmaları gerekmektedir. Bu malzemelerde olması istenen en önemli özellikler; yeterli dayanıklılığa sahip olması, biyolojik açıdan uyumlu olması, uygun ağırlık ve yoğunlukta olması, zehirlenme etkisinin olmaması, korozyon dayanımının yüksek olması, üretiminin kolay, ekonomik ve uygun tasarım gibi birçok özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bu özelliklere sahip olmaması durumunda kullanılan biyomalzemelerin, vücutta kullanılan yerlerde alerjik reaksiyonlar ve enfeksiyonlara yol açma tehlikesi oluşturabilir.

1.3. TEZİN AMAÇLARI

Bu tezin amacı, genel olarak kullanılan 45S biyoaktif cam malzemelerin karakteristik olarak daha aktif ve kristalitesi artırılmış biyoaktif cam malzemeler üretmek.

Bu çalışma şunları amaçlamaktadır.

1. 45S5 biyoaktif cam malzeme ve Boron (B), Kobalt (Co) katkılı 45S5 biyoaktif cam bileşenlerini hazırlamak.
2. Daha sonra X-ışını Toz Kırınım (XRD), Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FTIR), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Brunauer Emmet-Teller (BET), Termogravimetrik Analiz (TGA), X-ışınları flüoresans (XRF) ve Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) teknikleri kullanılarak karakterize edilecek.
3. Yapılan karakteristik analizler incelenerek hazırlanan biyocam malzemelerin karakteristik özellikleri karşılaştırılıp değerlendirilecek.

1.4. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ

Biyoaktif cam malzemeler dokularda ve kemik dokusunda önemli bir rol oynar. Bu proje yeni biyomalzemeler üretmeyi hedefliyor. Yapılan çalışmada maliyeti daha düşük, karakteristik özellikleri daha iyi olarak elde edilen biyoaktifliği yüksek biyocam malzemeler elde edilmiştir. Bu katkılı biyocam malzemeler in- vitro ve in- vivo çalışmalarında kullanılarak daha verimli sonuçlar alabilmemiz için biyomedikal endüstrisinde umut verici malzemelerdir.

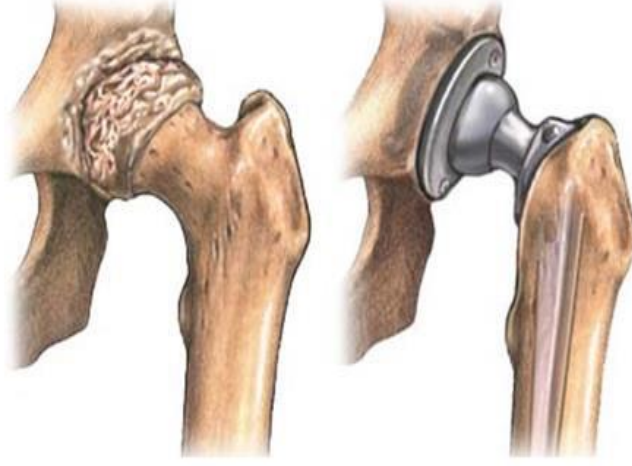
BÖLÜM 2

LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI

2.1.1. Metaller ve Alaşımlar

Metaller biyolojik ortama uygun olmayıp vücut içerisinde korozyona uğrayabilmektedirler. Korozyon, metallerin çevreleriyle istenmeyen bir kimyasal reaksiyona girerek hidroksit, oksijen ve diğer başka bileşikler oluşturarak bozunmasıdır. Malzeme, korozyon sonucunda zayıflar, daha da önemlisi korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar verirler. Soy metaller diğer metallere göre korozyona karşı daha dirençlidir [1]. Metalik biyomalzemelerin korozyona uğramaları, biyoyumluluklarının düşük olması, dokulara göre çok sert olmaları, alerjik doku reaksiyonlarına neden olabilecek metal iyonu salımı ve yüksek yoğunluklara sahip olmaları gibi dezavantajları vardır. Ancak bu dezavantajlara rağmen çok güçlü metalik bağları ve kristal yapıları ile üstün mekanik özellikler taşıyan metal ve alaşımları; kas-iskelet sistemlerin mekanik koşullarına en iyi uyum gösteren malzemelerin başında gelmektedir [20]. Başlıca metalik biyomalzemeler: titanyum (Ti-6Al-4V), Co-Cr alaşımlar (CoCrMo) ve paslanmaz çelik (316L) olarak sayılabilir. Doğası gereği sert ve aşınmaya dayanıklı yapısından dolayı metalik biyomalzemeler özellikle diz, kalça gibi yük taşıyan eklem parçalarında ve diş implantlarında kullanılmaktadır. Şekiller 2.1-2.2'de çeşitli implant resimleri ve kullanılan Co-Cr alaşımların gösterilmektedir [21].



Şekil 2.1. Kalça ekleminde kullanılan implantın şematik ve röntgen görüntüsü.



Acetabular Cup:

CoCr alaşımlar
Alumina

Acetabular Cup (destek):

CoCr alaşımlar
veya yok

Femoral ball:

Alumina
Zirkonia

Femoral Stem:

CoCr alaşımlar
316 L (artık kullanılmıyor)

Şekil 2.2. Kalça eklemi implantının kısımları.

2.1.2. Polimerler

Polimer, tekrarlanabilir, küçük birimlerin meydana getirdiği uzun-zincirli moleküllere verilen addır. “mer” tekrarlanan birimler olarak adlandırılır. Senteze başlarken kullanılan küçük molekül ağırlıklı birimler ise “monomer” olarak adlandırılır [1]. Monomer adındaki bu küçük moleküllerin birbirlerine tekrarlar halinde eklenmesiyle çok uzun zincirli moleküller polimerleri oluşturur. Polimerler yapay eklemlerde metallerle birlikte yaygın olarak kullanılan malzemelerdir [22]. Polimerler genel olarak kolay fabrikasyonları, elastik özellikleri ve çok farklı özelliklere göre modifiye edilebilmeleri sebebiyle biyomalzemeler için uygun malzemelerdir. Fakat göreceli olarak mekanik özelliklerinin düşük olması, zamanla deforme olabilmeleri gibi dezavantajları taşımaktadırlar [23].

2.1.3. Kompozitler

“Kompozit”, iki ya da daha fazla sayıda farklı kimyasal yapıdaki malzemenin, özelliklerini ve sınırlarını koruyarak oluşturduğu çok fazlı malzemelerdir. Dolayısıyla kompozit malzeme, kendisini meydana getiren bileşenlerden birinin tek başına sahip olmadığı özelliklere sahip olur [1]. Kullanımdaki bütün bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak amacıyla, liflerle güçlendirilmiş polimerik malzemeler, yani polimer kompozitler alternatif olarak sunulmaktadır [24]. Kompozit malzemeler, düşük elastisite modülüne ve yüksek dayanıma sahip, özellikle ortopedik uygulamalar için öngörülmektedir. Ayrıca, kompozit malzemelerin bileşimi değiştirilerek, implantın vücuttaki kullanım alanlarına göre, fizyolojik ve mekanik şartlara uyum sağlamaları kolaylaştırılabilir. Kompozit malzemelerin sağlayabileceği diğer üstünlükler; korozyona direnç, metal iyonları salımının ve metal yorulmasının görülmemesi ve de kırılma özelliğinin azalmasıdır [25]. Biyomedikal kompozitlerdeki önemli bileşenler arasında biyoaktif cam, hidroksiapatit, biyobozunur polimerler, titanyum ve karbon bulunur [22].

2.1.4. Biyoseramikler

Biyoseramik, vücudun aşınmış, hastalıklı veya hasarlı kısımlarında kullanılmak için tasarlanan ve üretilen seramikler olarak adlandırılır [4]. Biyomalzemelerin önemli bir bölümünü oluşturan seramikler canlı doku ile ilişkileri yönünden yüzey-tepkili (reaktif) (cam-seramik, cam), emilenler (resorbe olanlar) (Ca_3PO_4 , hidroksiapatit) ve eylemsiz (inert) (Al_2O_3) olanlar şeklinde sınıflandırılabilir [26].

Biyoinert olan seramikler vücuttaki doku ile temas ettikleri zaman neredeyse yok denecek kadar az reaksiyona neden olmalarına karşın zamanla onlarda mekanik aşınmaya ve degradasyona (kimyasal çözünme) maruz kalırlar. Saflığa ve yüksek yoğunluğa sahip olan alümina, iyi biyoyumluluk, yüksek dayanımı ve korozyon direnci özelliklerinden dolayı, diş implantları ve kalça protezlerinin yapımında yaygın olarak kullanım alanına sahiptir [4]. Zirkonya ve alümina seramikler, çoğunlukla biyoinert olarak kabul edilirler. Alümina, aşınma katsayısı ve düşük sürtünme nedeniyle yaklaşık 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Zirkonya, medikal kullanıma uygun en yüksek dayanıma sahip seramik materyallerden biridir. Aşınmaya ve korozyona karşı direncinin yüksek olması ve biyoyumlulukları avantaj oluştururken, esnek olmamaları, işlenmelerinin zor olması ve kırılma olmaları en önemli dezavantajlarıdır [27].

Emilebilir seramikler ise zamanla dokunun yerini alırlar. Zaman içerisinde etrafını saran vücut dokularına yerini bırakır. Trikalsiyum fosfat (TCP), hidroksiapatit ve alümina kalsiyum fosfat bunlara örnek olarak verilebilir [4]. Kalsiyum fosfatlar, biyoseramikler içinde en çok dikkat çekenlerdir. Çünkü kalsiyum fosfatların element kompozisyonu, diş ve kemikte bulunan minerallerle büyük benzerlikleri vardır. Kalsiyum fosfatların mekanik özelliklerinin zayıflığından veya kırılma tokluklarının düşük olmaları sebebiyle aşırı yüklerle karşı dayanıklı değildir. Bu özelliklerinden dolayı yük taşınması gerekmeyen bölgelerde kullanılmaları daha uygun olmaktadır. Vücudun içerisinde kalsiyum fosfatlar yüksek oranda biyoyumluluk göstermektedirler. Üç-kalsiyum fosfat (TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) ve hidroksiapatit (HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) malzemeler ise kalsiyum fosfatlar içerisinde en öne çıkanlardır. TCP vücut içindeki yüksek bozunma hızından ve HA ise yavaş bozunması, yüksek

biyoyumluluğu ve kimyasal yapısının kemik mineraline en çok benzerlik göstermesinden dolayı önemlidir. HA'nın kimyasal yapısında Ca ve P elementleri yer almaktadır. Bunlar diş ve kemiğin inorganik kısmında yer alan elementlerdir. Bu malzeme için, kompozisyonunda aynı elementleri içerdiğinden, vücudun yabancı malzemelere karşı gösterdiği tepkiler çok daha az olmakta ve genç kemik hücreleri HA yüzeyine yapışabilmekte ve çoğalabilmektedirler. Hatta HA'nın biyoaktivitesi yüksek olmasından dolayı kemikle malzeme ara yüzeyinde çok kuvvetli bağlar oluşabilmektedir. Bazen bu oluşan bağların kuvveti o kadar yüksektir ki, ortopedi alanında kullanılan kaplama yapılmış olan implant metaller üzerine HA'lara genç kemik hücreleri kuvvetli bir şekilde yapışır bunun sonucunda HA kaplamayı metal yüzeyinden söker alır. Enfeksiyonlara yol açma tehlikesi oluşabilecek bir durum ortaya çıkabilir. Ek olarak kaplamalara, HA'lar direkt bir şekilde kullanıldığında mekanik özellikleri açısından zayıf kalmaktadır. Ayrıca doğal kemiğe göre sentetik HA, mekanik açıdan daha zayıftır ve biyoaktivitesinde de farklılıklar vardır. Sentetik HA'ya göre doğal kemikte bulunan HA, biyolojik olarak daha aktiftir [5]. Nanotanecek boyutlarına sahip HA üretimi kemikte bulunan HA'ya daha çok benzerlik gösterecektir [28].

Biyoaktif seramikler sınıfına giren biyoaktif camlar osteokondüktiftir, kemik oluşturan bir hücre ile temas ettiğinde, orada kemik şekillenir. Biyoaktif camın sadece kemiğe temas ettiği yerde değil, tüm yüzeyinde kemik yapımı görülür. Biyoaktif camları incelediğimizde kemiğe bağlanma özellikleri yüksek reaktivitesinden kaynaklanır. Biyoaktif cam malzemeler yerleştirildiği yerlerdeki çevre sert dokuya ve bazı durumlarda da yumuşak dokuya kimyasal olarak bağlanabilirler [29]. Biyoaktif seramikler üstün biyoyumluluk özelliğine sahip olan camlardır. Camlar silika (SiO_2) bazlı malzemelerdir. Zayıf mekanik özelliklerine sahip olduklarından dolayı yük taşıyan mekanizmalar için tercih edilmezler [4]. Biyoaktif camlar, büyük miktarlarda üretim için genellikle kolay ve en uygun yöntem olan klasik ergitme yöntemi kullanılarak üretilmektedirler. Sol-jel yöntemi, gözenekliliği kontrol edilebilen ve kimyasal olarak homojen olan cam malzeme üretimini sağlamaktadır. Bu sol-jel yönteminde, bileşimdeki oksitlerin üretilmesinde yüksek saflıkta olan sıvı organik başlatıcılar karıştırılmakta ve tepkimeye girmeleri sağlanmaktadır. Tepkime sonucunda, gözenekli cam malzeme elde edilmektedir [2].

2.2. BİYOAKTİF CAMLAR VE ÖZELLİKLERİ

Kemik defektleri dünya çapında en önemli sağlık sorunları arasındadır. Bozulmuş ve kusurlu kemiğin rekonstrüksiyonu doku modern tıbbi uygulamanın bir parçasıdır [30]. Biyoaktif camlar ve cam seramikler, canlı kemiğe bir bağ oluşturma yetenekleri nedeniyle kemik greftleri veya dolgu maddeleri olarak uygulama için kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [31]. Biyoaktif camlar, kemik benzeri hidroksiapatit tabakalarının oluşumu ve kollajenin malzeme ile biyolojik etkileşimi yoluyla kemiğe inatçı bağlar oluşturmak için fizyolojik sınırlarla reaksiyona girebilen inorganik biyoaktif maddelerin bir alt kümesidir. Biyoaktif cam yüzeyler üzerindeki reaksiyonların, çözünebilir Si, Ca, P ve Na iyonlarının kritik konsantrasyonlarının salınmasına yol açtığı bulunmuştur [32]. Bu çözünme mekanizması, sodyum ve kalsiyum gibi ağ değiştiricilerin varlığı sayesinde SiO₂ ağının düşük bağlanabilirliği ile güçlendirilir ve köprülemeyen silikon-oksijenler bağlarının oluşumuna yol açar [33].

Canlı kemiğe bağlanan biyoaktif camlar ilk defa 1969'da keşf edildi..En önemli keşif, Hench, Splinter, Allen ve Greenlee'nin bazı Na₂O–CaO–P₂O₅–SiO₂ cam bileşimlerinin kemiğe yapışarak güçlü bir bağ oluşturduğu gözlenmesiydi. Bu biyomalzemeler, yapay bir materyal ile canlı doku arasında bir bağ oluşturmak üzere fizyolojik ortamda reaksiyona giren “biyoaktif” olarak bilinir hale gelmiştir [34]. Daha sonraki çalışmalarda biyoaktif camların ve cam seramiklerin kemiğe bağlanma mekanizmalarını ve sınırlarını belirleyen in vitro ve in vivo testleri geliştirildi. İn vitro testler, 45S5 Bioglass kompozisyonunun test çözeltilerinde bir HA tabakası geliştirdiğini gösterdi. İmplantların yüzeyinde geliştirilen bu in vitro hidroksiapatit (HA) fazı, Greenlee'nin yapmış olduğu çalışmalarda bağlı arayüzünde iletim elektron mikrografları tarafından gözlemlenen arayüzey in vivo HA kristallerine eşdeğer olduğu tespit edildi. HA tabakasının kollajene kimyasal bağlanması, güçlü bağlanmış bir arayüz oluşturmuştur [34]. Biyoaktif cam ile yapılan bu testler sonucunda kimyasal olarak hücre aracılı reaksiyonlar yoluyla izin veren bir eksik kalsiyumlu oluşan bu arayüz, karbonatlanmış kalsiyum fosfat yüzey tabakası geliştirir ve konak kemiğe bağlanır [35]. Fosfatın rolü sadece yüzeyde apatitin çekirdeklenmesine yardımcı olmaktır [34]. Bu kemik bağlama davranışı biyoaktivite olarak adlandırılır ve implante

edildiğinde veya biyolojik sıvılarla temas ettiğinde cam yüzeyinde karbonatlı bir hidroksiapatit tabakasının oluşumu ile ilişkilendirilir [33]. Klinik olarak kullanılan biyoaktif camların ve cam seramiklerin bileşimi ve özellikleri çizelge 2.1’de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Tıbbi ve dental uygulamalar için klinik olarak kullanılan biyoaktif camların ve cam seramiklerin bileşimi ve özellikleri [34].

Composition (wt. %)	45S5 Bioglass (NovaBone, Perioglass, NovaMinBiogram)	S53P4 (AbminDent1, BonAlive)
Na ₂ O	24.5	23
CaO	24.5	20
CaF ₂	0	0
MgO	0	0
P ₂ O ₅	6	4
SiO ₂	45	53

Hidroksiapatit, periodontal defektlerde kullanılan en kapsamlı araştırma malzemesidir. Sentetik HA, biyouyumlu, toksik olmayan, yavaş emilen, osteokondüktif, osteofilik bir malzemedir ve kemik mineralleri gibi yakın yapısal ve kimyasal özelliklere sahiptir, ancak biyoaktifcamla aynı değildir. Biyoaktif cam, karbonatlı hidroksiapatit yüzey tabakasının geliştirilmesi yoluyla canlı sert dokularla kimyasal bir bağ oluşturabilir [36]. Biyoaktif camların ayrıca osteoblast yapışmasını, büyümesini ve farklılaşmasını teşvik eden enzim aktivitesinin vaskülarizasyonunu desteklediğini; mezenkimal hücrelerin osteoblastlara ve osteokondüktiviteye farklılaşmasını indüklemektedir [33]. Hidroksiapatit takviyesine ilişkin deneysel çalışmalarda, camların CaO-SiO₂-P₂O₅ sistemine eklenmesinin, özelliklerini geliştirmek için uygun bir seçim olduğu gözlenmiştir. Hidroksiapatit ve biyoaktif cam içeren kompozitlerin, araya giren lifli bir tabaka olmadan hem yumuşak hem de sert dokuya yapışabildiği ve bunun sonucunda ticari hidroksiapatitten daha büyük biyolojik aktiviteler sergilediği gözlemlenmiştir [37].

Doku değiştirme veya doku rejenerasyonu için kullanılan biyoaktif malzemeler, yara onarımında meydana gelen hücresel değişikliklerin sekansı ile senkronize olan kontrollü kimyasal salım kinetiğine sahip olmalıdır. Çözünme hızları çok hızlıysa,

iyonik konsantrasyonlar etkili olamayacak kadar yüksektir. Oranlar çok yavaşsa, konsantrasyonlar hücresel çoğalmayı ve farklılaşmayı uyarmak için çok düşüktür. Oonishi ve ark. ve Wheeler ve ark. yaptıkları çalışmalarda in vivo kemik rejenerasyonu ve kemik onarımının oranlarındaki büyük farklılıklarını iki sınıf biyoaktif madde olduğunu belirtmektedirler [38]. Bu belirlenen biyoaktif malzemeler A sınıfı biyoaktivite ve B sınıfı biyoaktivite olarak sınıflarına ayrılmıştır.

A sınıfı biyoaktivite (örneğin 45S5), biyoaktif cam yüzeyi üzerindeki hızlı reaksiyonların bir sonucu olarak hem osteokondüksiyon hem de osteoprodüksiyona yol açar. Yüzey reaksiyonları Si, Ca, P ve Na iyonlarının kritik konsantrasyonlarının iyonik çözünmesini içerir. Bu yüzey reaksiyonları camın fizyolojik ortamıyla ara yüzeyinde hem hücre içi hem de hücre dışı tepkilere yol açarak çözünür [38]. Hidroksikarbonapatit (HCA) katmanı birkaç saat içinde oluşur [32]. B Sınıfı biyoaktivite (örneğin 5S4.3 veya Ceravital) sadece osteokondüksiyon mevcut olduğunda ortaya çıkar; yani yavaş yüzey reaksiyonları, minimal iyonik salım ve arayüzde sadece hücre dışı yanıtlar nedeniyle bir arayüz boyunca kemik göçü meydana gelir [38]. Hidroksikarbonapatit (HCA) katmanının oluşturulması bir ila birkaç gün sürer [34].

Bir camın biyoaktivite elde etmesi için gereken temel bileşenler, Hench ve Anderson'a göre ayırt edilebilen özellik SiO_2 , Na_2O , CaO ve P_2O_5 'tir; SiO_2 miktarı ağırlıkça % 45 ila % 60 arasında, Na_2O ve CaO içeriği ve $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5$ oranı yüksek olmalıdır. Daha yüksek SiO_2 içeriği, cam iyonlarının yüzeyden çözünme hızını azaltır ve biyoaktivitenin azalmasına neden olur. Çok düşük silika içeriğide tamamen çözülebilir monomerik SiO_4 ünitelerine yol açar [35]. Biyoaktif camların partikül boyutlarının nano seviyelere düşürülmesi ise materyalin performansını artırmakta ve yeni uygulama alanları kazandırmaktadır. Ayrıca cam partiküllerin yüksek protein adsorbsiyonunu ve yüzeyinden daha hızlı iyon salınımını gerçekleştirmektedir [39]. Biyoaktif cam 45S5 granülleri beş maddesi ağırlıkça% 45 SiO_2 , % 6 P_2O_3 , % 24.5 CaO ve % 24.5 Na_2O içerir [40]. Uygun silikon yüzdesi ve uygun bir Ca / P oranı, dikkate değer biyolojik performans ve aktif bir yüzey gibi bazı avantajları vardır [36]. Biyocamlar farklı formülasyonlara sahiptir. Bazı biyocamlar hem yumuşak dokulara hem de kemiğe bağlanırken (örneğin 45S5), bazıları sadece kemiğe (örneğin 5S4.3

veya Ceravital) bağlanır. Bunların arasından bazı biyocamlar hiç bir bağ oluşturmaz ve implantasyondan sonra yapışmayan lifli doku ile kapsülendir. Daha sonra birkaç hafta içinde tamamen emilir [30].

Biyoaktif cam, özellikle 45S5 mükemmel biyoyumluluk, osteojenik yetenek ve osteointegratif özellikleri nedeniyle klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [36]. Bu nedenle yüzey modifikasyonu yaklaşımları sürekli olarak araştırılmaktadır. Çok fonksiyonlu gelişmiş biyomalzemeler yeni doku oluşumunu hızlandırabilir. Kemik mekanik gerilmelere maruz kaldığında deformasyonu elektrik sinyallerine (piezoelektrik etki) yol açar, bu kemik yenilenmesine ve kırık iyileşmesine katkıda bulunabilir [41]. Genel bir bakış açısından, biyoaktif camların bileşimi, son derece esnek bir şekilde ayarlanabilir, böylece sonuç olarak geniş bir tıbbi uygulama gereksinimlerini karşılamak mümkün hale getirerek malzeme için belirli özellikler kazandırır [17].

Silisyum (Si) ve bor (B) kimyasal ve biyokimyasal olarak birçok benzerliği paylaşır. Her ikisi de amorf ve kristalli halde bulunabilen ve Si \ O veya B \ O bağları içeren organo bileşikleri oluşturan metal olmayan ve yarı iletkenlerdir. Her ikisi de su içinde tamamen değişime uğrayan ve dolayısıyla fizyolojik pH'larda nötr olarak yüklenen zayıf asitler oluşturur. Si veya B eksikliği, diatomlarda hücre döngüsü durmasına neden olur ve böylece normal büyümeyi etkiler. Bor tükenmesinin, kurbaçalarda ve zebra balığında yaşam döngüsünün (embriyo sağkalımı) tamamlanmasını engellediğini ve ayrıca kurbaçalarda uzuv gelişimini önlediği gösterilmiştir. Si ile benzer çalışmalar rapor edilmemiştir. Yüksek Si veya B yoksunluğunun hayvanlarda normal büyümeyi ve kemik gelişimini bozduğu bildirilmektedir. Si veya B eksikliğinin büyüme plakası olgunlaşmasını etkilediği ve büyüme plakası kapanmasını bozduğu bildirilmektedir. Daha yüksek Si veya Si takviyesi alımı, kemikte daha yüksek mineral yoğunluğu ve daha iyi trabeküler oluşmasını sağlar. Bor takviyesinde benzer şekilde, trabekülerin oluşmasını ve kemik gücünü artırmaktadır. Bununla birlikte Si veya B'nin kemik sağlığındaki kesin rolü bilinmemektedir. B'nin D vitamininin etkinliğini veya kullanımını artırabileceği yönünde bir öneri vardır. Gerçekten de B'nin D vitamini eksikliğini hafifletebileceği bildirilmiştir. Borun ayrıca metabolizmalarını etkileyerek serumdaki steroid hormon düzeylerini (örn. Östrojen ve testosteron) arttırdığı

bildirilmiştir. Silikon eksikliği, sadece kemiği değil diğer bağ dokularının normal gelişimini de etkiler ve bu nedenle Si'nin kolajen matrisinin sentezine ve stabilizasyonuna dahil olabileceği ileri sürülmüştür [42].

2.2.1. Silikat Biyoaktif Cam

Silisyum (Si), oksijenden sonra yeryüzünde en fazla rastlanan ve insan vücudunun da önemli olan bir elementtir. Ayrıca Si, biyo–mineral oluşumunda önemli rol oynar. Sert dokuların onarımında kullanılan malzemelerin biyolojik performansının geliştirilmesinde etkili bir biyoaktif elementtir. Si, insan vücudunda özellikle soluk borusu, aort, ciltteki bağ dokuları ve kemiklerde yüksek oranda bulunur ayrıca kemik büyümesi için önemlidir. Pek çok in vivo ve in vitro çalışma, Si'un kemik metabolizmasında kalsiyum ile ilişkili olduğunu ve kemik dokusu yapısı için faydalı olduğunu göstermiştir. İnsan vücudunda pek çok biyolojik işleve sahiptir ve kemiğin iyileşme sürecini hızlandırır. Si, insan vücudunda osteoblast benzeri hücrelerin (HOBs) çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar [43].

Kemik bağlama özelliklerinin yaklaşık 40 yıl önce raporundan bu yana, bazen ticari adı Bioglass olarak anılan 45S5 olarak adlandırılan biyoaktif cam, biyomedikal uygulamalar için en çok araştırılan cam olmuştur. 45S5 camının biyoaktivitesinden sorumlu temel kompozisyon özellikleri düşük SiO_2 (kimyasal olarak daha dayanıklı silikat camlarla karşılaştırıldığında), yüksek Na_2O ve CaO (cam ağ değiştiricileri) içeriği ve yüksek $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5$ oranı içeriğidir. Silikat camlar, her biri iki Si tarafından paylaşılan oksijen (BO) atomlarının köprülenmesi ile birbirine bağlanan bir kovalent SiO_4 tetrahedral yapı blokları ağı ile karakterize edilen amorf katılardır. Tetrahedranın içindeki kısa aralıklı düzen kristalin muadillerine benzerken, uzun aralıklı bir düzen mevcut değildir; bağlantılı tetrahedra ve nispi yönelimleri arasındaki açıda yüksek esneklik, kısa aralığın ötesinde yüksek derecede yapısal bozukluğu belirler. Amorf SiO_2 , BO'larla her dört tetrahedron dört komşu tetrahedra ile bağlanan, üç boyutta tamamen birbirine bağlı sürekli bir ağ ile karakterize edilir. Alkali veya alkali toprak metal kationlarının ('değiştirici' kationlar) eklenmesi, Si – BO – Si bağlarını, NBO'nun BO ile yer değiştirerek bir olmayan Si – NBO silikat ağını kırar. NBO'lar ve değiştirici kationlar arasındaki iyonik bağlar, lokal şarj dengesini ve toplam şarj

nötrlüğünü sağlar; kovalent Si-O bağlarından daha zayıf olmakla birlikte, NBO'lar ve değiştiriciler arasındaki iyonik etkileşim, biyoaktif camlar gibi düşük silika miktarları içeren 'ters' camları stabilize etmek için son derece önemlidir. Örneğin, 45S5 bileşimi, % 45 SiO₂, % 6 P₂O₅ ve % 24.5 Na₂O ve CaO (ağırlıkça%) ve oksijen atomlarının üçte birinden daha azı BO içerir. Düşük silika miktarı nedeniyle, modifiye edici-NBO etkileşimi, bazen birbirine bağlı olan zincir benzeri fragmanların hakim olduğu sabit bir cam oluşumu için çok önemlidir [35].

Anbalagan Balamurugan ve ark. Biyocam numuneleri üzerinde kültürlenmiş osteoblastların hücre sayıları incelenmiş ve polistiren plakalarla karşılaştırılmıştır. Biyocamın diskler üzerinde kültürlenmiş hücreler, polistiren plakalar veya baz CaO-P₂O₅-SiO₂ biyocamında kültürlenmiş hücrelere kıyasla sürekli olarak daha yüksek bir alkalik fosfataz aktivitesi ve hücre sayımı gösterdi. Bunun nedeni hücre çoğalması ve çinko ile süstitüe edilmiş biyo-cam tarafından teşvik edilen farklılaşma idi [44]. M. Vallet-Regı ve ark. CaO-MgO-SiO₂-P₂O₅ sistemindeki, yüksek silika içeriğine (sırasıyla%80 mol SiO₂) ve%0, 3 ve%7 MgO değerine sahip üç biyocam sol-jel yöntemi ile hazırlanmıştır. Camdaki MgO'nun yeni oluşturulan tabaka üzerinde: (i) tabakanın oluşum hızını yavaşlattığı, (ii) tabakanın kalınlığını arttırdığı ve (iii) beyaz bir kilit benzeri faz fizyolojik çözeltilere maruz kaldığında biyoaktif maddelerin yüzeyinde oluşan apatit benzeri faz oluşturduğu tespit edildi [45]. S. Adibnia ve ark. bu çalışmalarındaki temel amaç, ağırlıkça %-10 biyocam (BG) hidroksiapatit (HA) kompozit nanopowderler oluşturmak, biyoaktivitesini hazırlamak ve karakterize etmektir. Sonuçlar, HA-BG kompozit nanopowderlerin hidroksiapatitin ayrışması olmadan başarıyla hazırlandığını göstermektedir. Kalsinasyon için uygun sıcaklık 600°C'dir ve hidroksiapatitin parçacık boyutu yaklaşık 40-70 nm'dir. Apatit fazı, numunelerin SBF'ye daldırılmasından 14 gün sonra oluşur. Bu işlemin, sert doku onarımı ve biyomedikal uygulamalar için çok ihtiyaç duyulan geliştirilmiş biyoaktiviteye sahip HA-BG kompozit nanopowderleri sentezlemek için kullanılabileceği sonucuna varılabilir [46]. A. A. R. de Oliveira ve ark. Bu çalışmada, sentez pH'ındaki değişiklikler ve farklı nötralizasyon çözeltilerinin kullanılmasıyla hibritlerin asitliğini ve toksisitesini kontrol etmek için farklı yöntemler değerlendirilmiştir. Elde edilen köpükler birbirine bağlı yapı ile % 60-85 gözeneklilik ve 100-500 lm gözenek çapları sergilemiştir. Nötr bir pH sol-jel yolu ile elde edilen

karışımlar daha zayıftı ve daha yüksek sentez sürelerine sahipti. Bu yol, nötr hibrid köpüklerin üretimi için alternatif bir sentez yolu olarak atılmıştır. FTIR ve Raman spektrumları analizinden, biyoaktif cam / PVA hibritlerinin üç boyutlu ağının yapısı için bir model önermek mümkün olmuştur. Kalsiyum asetat alkollü çözelti en iyi nötralizasyon yöntemi olduğu ve en son pH'ı yaklaşık 7 olan ve PVA kaybının % 5 ile % 10 olduğu sonucunu verdi. Köpüklerin görünür gözenekliliği nötralizasyondan sonra % 2 ile % 5 arasında azaldı [47]. Julian Bejarano ve ark. Sol-jel işlemi kullanılarak sentezlenen üçlü $60\text{SiO}_2\text{-}36\text{CaO-}4\text{P}_2\text{O}_5$ (58S) ve kuaterner $60\text{SiO}_2\text{-}25\text{CaO-}11\text{Na}_2\text{O-}4\text{P}_2\text{O}_5$ (NaBG) mol bileşimlerine dayanan biyoaktif camların metal katkısı analiz edildi. Sonuçlarımız, cam bileşimini değiştirerek ve cam bileşime Cu veya Zn ekleyerek oluşan yeni bileşimin farklı dokulara, biyoaktiviteye ve sito uyumluluğa sahip biyoaktif maddelerin sentezlenebileceğini göstermektedir [48]. Hermes S. Costa ve ark., bu çalışmada polivinil alkol (PVA) / biyoaktif camın melez makro gözenekli iskelesinin sol-jel yöntemi ile hazırlanması ve karakterizasyonu rapor edilmektedir. Sonuçları, birbirine bağlı makro gözenekli 3D yapıya sahip polivinil alkol / biyoaktif camın (PVA / BG) melez köpüklerinin başarıyla üretildiğini açıkça gösterildi. Test edilen tüm PVA / BG hibritleri potansiyel biyolojik uygulamalar için yeterli hücre canlılığı özellikleri gösterildi [49]. Gisela M Luz ve ark. Hem üçlü ($\text{SiO}_2\text{-CaO-}\text{P}_2\text{O}_5$) hem de ikili ($\text{SiO}_2\text{-CaO}$) sistemlere dayanan biyoaktif cam nanopartiküller (BG-NP'ler) optimize edilmiş bir sol-jel yöntemi ile hazırlanmıştır. Hücre metabolik aktivitesi üzerindeki BG-NP etkisi, L929 hücrelerini sızıntıları ile tohumlayarak ve materyallerin sitotoksitesini kanıtlayarak değerlendirildi. Son olarak geliştirilen en biyoaktif BG-NP'ler (pH 11.5'te hazırlanan ve 700°C'de tedavi edilen üçlü sistem), güdümlü doku rejenerasyonunda kullanılabilme potansiyeline sahip olabilecek biyomimetik nanokompozit osteokondüktif membranların üretiminde kitosan ile başarılı bir şekilde birleştirildi [50]. Renato Luiz Siqueira ve ark. Mevcut çalışmada, kuaterner $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-}\text{P}_2\text{O}_5$ sisteminin biyoaktif tozları, bir sol-jel yöntemi ile sentezlenmiştir. Jellerin seramiklere dönüştürülmesi sırasında, iki numune grubunun mineralleşme davranışı farklıydı, ancak elde edilen tüm materyaller biyoaktifti. Fosforik asit kullanılarak hazırlanan numuneler en iyi in vitro biyoaktiviteyi sergiledi. Bu sonuç, özellikle 700 ve 800°C'de ısı işlemlere tabi tutulan numunelerde, trietilfosfat kullanılarak hazırlanan örneklerde gözlenemeyen biyoaktif sodyum kalsiyum silikat $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ kristallerinin tercihli oluşumuna bağlandı [51]. Qi-Zhi

Chen ve ark. yaptıkları çalışmada, Na₂O içeren biyoaktif cam seramiklerin üretimi için potansiyel olarak tıbbi implantasyon materyalleri olarak kullanılmalarını sağlayan yeni bir sol-jel işleme rapor etmektedir. 45S5 (Na₂O içeren bir bileşim) cam seramiğinin ince tozları ilk kez ortam koşulları altında sulu çözelti içinde sol-jel tekniği kullanılarak ortalama partikül boyutu 5 µm olacak şekilde başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Sonuç olarak, sol-jel türevi Na₂O-içeren cam seramikler, ilgili Na₂O içermeyen malzemelere göre önemli avantajlara bulunmaktadır ayrıca mekanik kapasitenin ve biyolojik emilimin büyük ölçüde geliştirilmiş bir kombinasyonuna sahiptir [52]. Masoud Hafezi-Ardakani ve ark. Bu çalışmada nanokristalin merwinit (2SiO₂-3CaO-MgO) biyoaktif seramik sentezi sol-gel yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Ezmeden sonra, elde edilen sol-jel türevi biyoseramik toz, silindirik benzeri topraklar üretmek için tek eksenli olarak preslenmiş, ardından 1300⁰C'de sinterlenmiştir. Merwinitin kristalleşme sıcaklığı termal analiz ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, ıslanmanın ilk günü içinde apatit tabakasının oluşumunu teyit etmiştir. Buna göre, merwinitin biyoaktif olduğu ve implante edilebilir biyomalzemelerin hazırlanmasında kullanılabileceği sonucuna varılabilir [30].

2.2.2. Borat Biyoaktif Cam

Borun kemik oluşumundaki ve tamirindeki faydalı etkilerin bilinmesi, bor içerikli bir biyoaktif camınların geliştirilmesine öncü olmuştur. Biyoaktif cam, doğal kemik rejenerasyonu ve kemik doku mühendisliği için bir doku iskelesi olarak kullanılır. Bor, 45S5 biyocam malzemeye eklenerek yeni bir biyocam elde edildiğinde kemik oluşumunu artırdığı görülmüştür [53]. Borun, kandaki magnezyum miktarını artırırken fosfor miktarını azalttığı gözlenmiştir [54]. Borun kemiğe olan etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, borun D vitamini metabolizmasını dengelediği, kemik mineral yoğunluğunu olumlu yönde etkilediği, diyet yolu ile uygulandığında kemiğin dayanımını ve mekanik kuvvetini artırdığı, bölgesel uygulamalarda ise yeni kemik oluşumunu desteklediği bildirilmiştir [55]. Bor, kemik gücünü artırır ve kemik yapısındaki mineral bileşimini değiştirir [54]. Klinik çalışmalarda, bor uygulamasının kadınların menopoz sonrası serumlarındaki osteokalsin seviyesini artırdığı sonucu elde edilmiştir [54,55]. Kemikler üzerindeki olumlu etkileri olduğu bilinen borun, antibakteriyel özellikleri olduğuda bilinmektedir [55].

Daha yakın tarihli çalışmalar, borat cam gibi diğer cam oluşturuvcu sistemlerde bulunan bazı bileşimlerin de biyoaktif olduğunu göstermiştir. Düşük kimyasal dayanıklılıkları nedeniyle, bazı borat biyoaktif camlar silikat 45S5 veya 13-93 cam ile karşılaştırıldığında daha hızlı bozulur ve HA benzeri bir malzemeye dönüşür [35]. Yapılan çalışmalarda borat camın reaksiyon kinetiğinin silikat camından yaklaşık beş kat daha büyük olduğunu tespit edildi. Ayrıca borat camı, camın reaksiyonu tamamlanana kadar kontrollü ve sürekli bir şekilde reaksiyona girerken, silikat bazlı 45S5, hidroksiapatit dönüşüm reaksiyonunun mekanizmasının değiştiği ve reaksiyon kinetiğinin önemli ölçüde azaldığı sonucuna ulaşıldı [56]. Borat biyoaktif camlarının, hücre çoğalmasını ve in vitro farklılaşmayı ve in vivo doku infiltrasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Borat biyoaktif camlarının ayrıca kemik enfeksiyonunun tedavisinde ilaç salımı için bir substrat görevi gördüğü gösterilmiştir. Borat biyoaktif camıyla ilgili bir endişe, borat iyonları olarak çözeltiye salınan borun toksisitesidir (BO_3). Geleneksel “statik” in vitro kültür koşullarında, bazı borat camların hücreler için toksik olduğu gözlenmiştir, ancak “dinamik” kültür koşullarında toksisite azalmıştır. 13-93B3 olarak adlandırılan bir borat biyoaktif camın iskelelerinin, 13-93 camdaki tüm SiO_2 'nin B_2O_3 ile değiştirilmesiyle elde edilen bir kompozisyonla in vitro murin MLO – A5 osteojenik hücrelerine toksik olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, aynı iskeleler in vivo hücrelere toksisite göstermemiştir ve sıçanlara deri altına implante edildiğinde yeni doku infiltrasyonunu desteklemiştir. Son çalışmalar biyoaktif camın bozulma oranını, bileşimini manipüle ederek kontrol etme yeteneğini göstermiştir. Örneğin, silikat 45S5 veya 13-93 cam içindeki SiO_2 'nin kısmen B_2O_3 ile değiştirilmesi (bir borosilikat biyoaktif cam verir) veya SiO_2 'nin B_2O_3 ile tamamen değiştirilmesi (bir borat biyoaktif cam üretilmesi), üretilmiş olan camların bozunma hızını geniş bir değer aralığında değiştirebilir. Bu durum borat bazlı camların üretiminde kolaylık, bozunma hızını kontrol edebilmek ve özellikle kemikleri rejenerasyonunu teşvik etmek için bize kolaylık sağlar. Cam bileşimini kontrol ederek, borat bazlı biyoaktif camın bozunma hızını kemik rejenerasyon hızıyla eşleştirmek mümkün olmalıdır. Başka bir olasılık da, camın bileşim esnekliğinden faydalanmaktır, böylece Zn, Cu, F, Mn, Sr ve B gibi kemik büyümesini desteklediği bilinen bu küçük elementlerin çoğu canlı ortamda biyolojik olarak kabul edilebilir bir oranda salınır [35].

M.M. Erol ve ark. Yapmış oldukları çalışmanın amacı, bakır iyonları ile çapraz bağlı aljinat ile kaplanmış yeni bor içeren biyoaktif cam bazlı yapı iskelelerini sentezlemek ve karakterize etmektir. Nominal bileşim (ağırlıkça %) 65 SiO₂, 15 CaO, 18.4 Na₂O, 0.1 MgO ve 1.5 B₂O₃ ile yakın zamanda geliştirilen biyoaktif bir cam tozu, köpük replika yöntemiyle gözenekli yapı iskeleleri olarak üretildi. Sinterleme işleminden sonra iskele yapısının şekilsiz kaldığı ve aljinat kaplamanın iskele biyoaktivitesini ve mekanik özelliklerini iyileştirdiği doğrulandı. Bakır salım çalışmaları, aljinat kaplı yapı iskelelerinin bakır iyonlarının kontrollü salımına izin verdiğini göstermiştir [57]. Xianyan Yang ve ark. bu çalışmada, potansiyel olarak BGC'lerin mekanik özelliklerini düşük sıcaklıkta ortaklaşa geliştirmek için bor bakımından zengin, fosfor düşük CaO-SiO₂-P₂O₅-B₂O₃ biyoaktif camları (BG-Bx, X= 0, 10, 20) geliştirmeyi amaçlamıştır. Sırasıyla 850-950°C'de termal olarak işlenmiş BG-B20, volastonit ve kalsiyum borata dönüştürüldü ve kristalizasyon kinetiği azalttı, ancak simüle edilmiş vücut sıvısına daldırıldığında toz ve disk yüzeyinde hidroksiapatit gelişimini engellemedi. Tris tamponundaki in vitro bozunma, BG-Bx'deki bor içeriğinin artmasıyla bozunma hızının belirgin şekilde arttığını doğruladı. 850°C'de sinterlenen %10 BG-B20 ile güçlendirilmiş 45S5 gözenekli BGC'nin basınç mukavemeti ve eğilme mukavemeti, 45S5 gözenekli yapılarınkinden yaklaşık dört kat daha fazlaydı [58]. Lunguo Xia ve ark. bu çalışmada, kemik rejenerasyonu için B BG/PCL kompozitlerinin potansiyel uygulamalarını değerlendirmede, bor içeren biyoaktif cam (B-BG) malzemelerinin ilavesi ile PCL polimerinin mekanik özellikleri ve biyolojik performansı üzerine etkileri, farklı B-BG içerikleri (ağırlıkça % 0, 10, 20, 30 ve 40) ile araştırılmıştır. Sonuçlar, B-BG/PCL kompozitlerinin, saf PCL polimerlerine kıyasla daha iyi gerilme mukavemetine, insan nötr pH değerine ve hızlı bozunmaya sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca, B-BG'nin dahil edilmesi, saf PCL polimerlerine kıyasla sıçan kemik iliği stromal hücreleri (rBMSC'ler) için proliferasyonu, osteojenik farklılaşmayı ve anjiyojenik faktör ekspresyonunu artırabilir. Önemli olarak, B-BG ayrıca insan göbek damarı endotel hücreleri (HUVEC'ler) için anjiyojenik farklılaşmayı da teşvik etti. Bu geliştirilmiş etkiler, B-BG içeriğinin konsantrasyon bağımlılığına sahipken, ağırlıkça %30 B-BG/PCL kompozitleri en büyük uyarıcı etkiyi elde etti [59]. Qingbo Yang ve ark. üç biyoaktif cam nano-/mikro fiber, silikat bazlı 45S5, borat bazlı 13-93B3 ve 1605 (ayrıca bakır oksit ve çinko oksit katkılı), ilk olarak in vitro ıslatma/dönüştürme oranları açısından karşılaştırdı. Yapılan çalışma sonucu özetle, in vitro reolojik

modülümüz, *in vivo* ortamını yakından simüle etti. Borat bazlı cam elyaflarla potansiyel olarak iyileştirilmiş bir yara iyileştirme etkisi olduğunu kanıtladı [60]. Sisi Chen ve ark. dinamik akış kültür modülleri, yara iyileşme bölgelerinde vasküler tükenme ve hiperplazi alanının yakınındaki mikro ortamı simüle etmek için borat bazlı cam malzemelerin biyouyumluluğunun ve işlevselliğinin altında yatan mekanizmaları daha iyi araştırmak için silikat bazlı cam 45S5 ile birlikte (1605) veya CuO ve ZnO içermeyen (13-93B3) katkılı iki tip borat camı incelenmiştir. Sonuç olarak, iyonların (bor, sodyum ve potasyum) salınmasına ve bir kalsiyum fosfat fazının birikmesine yol açan hücre kültürü ortamında önemli lif çözünmesi gözlemlendi. Bu üç cam elyafa maruz kalan hücrelerden farklı seviyelerde vasküler endotelial büyüme faktörü salgılanması gözlemlendi ve bakır/çinko içeren borat 1605 elyafları en olumlu etkiyi sergiledi [61]. Hui Wang ve ark. Bakır katkılı borosilikat camlar (BG-Cu), bakır iyonlarının katkılanmasıyla borosilikat cam matrisinin yapısında ortaya çıkan değişiklikleri araştırdı. Sonuçlar, Cu iyonlarının, Raman spektrumları ile gösterildiği gibi, BO₄ gruplarının B-O bağıını 980 cm⁻¹'de önemli ölçüde artırdığını, 1440-1470 cm⁻¹'de BO₂O- gruplarınınkini azalttığını gösterdi. 11B ve 29Si NMR spektrumlarından negatif bir kayma gözlemlendi. 11B NMR spektrumu, Cu iyonlarının aglutinasyon etkisi ve cam ağındaki aglomeranın yük dengesi nedeniyle BO₃'ten BO₄ gruplarına net bir dönüşüm sergileyerek, bozunmada daha kararlı bir cam ağı ve daha düşük iyon salım hızına yol açtı. Ayrıca, BG-Cu iskeleleri, implantasyondan 8 hafta sonra sıçan kalvarial defektlerinde kan damarı oluşumunu önemli ölçüde arttırdığı tespit edildi [62]. Yifei Gu ve ark. bu çalışmada, iki farklı biyoaktif camın (silikat 13-93 ve borat 13-93B3) karışımından oluşan yapı iskeleleri oluşturulmuş ve osteojenik MLO-A5 hücrelerine *in vitro* yanıtları ve sıçan alvarialinde kemiği yenileme kapasiteleri değerlendirilmiştir. Silikat 13-93 yapı iskeleleri, hücre proliferasyonunu ve alkalın fosfataz aktivitesini desteklemek için borat 13-93B3 lifleri içeren yapı iskelelerinden daha iyi bir kapasite gösterdi. 13-93 lifleri 12 haftada sadece kısmen hidroksiapatite dönüştürülürken, 13-93B3 lifleri tamamen dönüştürülmüş ve boru şeklinde bir morfoloji oluşturmuştur. Optimize edilmiş bir silikat ve borat biyoaktif cam karışımından oluşan yapı iskeleleri, kemik ve doku iyileşmesi için faydalı olabilecek kontrol edilebilir bir bozunma hızı ile birlikte kemik rejenerasyonunu yönlendirmek için gerekli mimariyi sağlayabilir [63].

Marcela Arango-Ospina ve ark. bu çalışma, ICIE16 bileşimine dayanan bir bor katkılı biyoaktif cam ailesinin çözünme çalışmalarını bildirmektedir. Camlar, statik koşullara kıyasla dinamik çözünme konfigürasyonu altında daha hızlı biyoaktivite sergilemiştir. Ayrıca, asidik koşullarda cam çözünme hızı, SBF veya Tris çözeltilerinden daha hızlıydı. Artan bor içeriğinde camın çözünmesinin daha hızlı olduğu bulunmuştur [64]. Julietta V. Rau ve ark. Silikat (13-93) ve borat (13-93-B3) biyoaktif cam kaplamalar, nanosaniye Darbeli Lazer Biriktirme tekniği kullanılarak titanyum üzerine başarıyla uygulandı. Sitouyumluluk ve osteojenik farklılaşma testleri, ince filmlerin sırasıyla hedef silikat ve borat camın biyoyoumluluk özelliklerini koruduğunu göstermiştir. Öte yandan, borat cam filmlerinin antibakteriyel aktivitesinin gözlemlenmemesi, borat cam ince filmlerin yüzeyinde bakteri üremesini engellemek için iyon dopinginin önerildiğini düşündürmektedir [65]. Kai Zheng ve ark. Yaptıkları çalışmada sol-jel yaklaşımı kullanılarak Mezogözenekli biyoaktif cam nanopartiküller (MBG)'ye bor konsantrasyonu dahil edilmiştir. Dahil edilen bor konsantrasyonu, bor öncüsü miktarı ayarlanarak kontrol edilebilir. İki tip bor katkılı MBG, yani 10B- ve 15B-MBG (sırasıyla B₂O₃'ün %5.8 ve 6.5 mol'ü) sentezlenir. Bor katılımı, partikül morfolojisini önemli ölçüde etkilemez. Sentezlenen tüm parçacıklar, 100 ila 300 nm arasında değişen bir boyuta sahip küre benzeri bir şekil sergiler. 10B- ve 15B-MBG, geniş spesifik yüzey alanı (sırasıyla 346 ve 320 m² g⁻¹) ve gözenek hacmi göstermektedir. Her iki bor katkılı MBG, dikkate değer in vitro biyoaktivite ve sitotoksiste göstermez. Bor eklenmesinin, proinflamatuvar genlerin aşağı regüle edilmiş ekspresyonu ile belirtildiği gibi makrofajlara bağlı inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, pro-osteojenik genlerin aşağı regüle edilmiş ekspresyonunun gösterdiği gibi, bor eklenmesi osteoblastlarda osteojenik farklılaşmayı geciktirir [66]. Leonie Deilmann ve ark. B₂O₃ katkılı (%0.5–15 mol) düzenli mezogözenekli biyoaktif camlar (MBG) bileşimi ile %80 SiO₂–%15 CaO–%5 P₂O₅, blok-kopolimer kullanılarak sol-jel bazlı buharlaşma kaynaklı kendi kendine montaj işlemiyle sentezledi. Bor katılımı, camların hem yığın modülünü hem de sertliğini artırır. In vitro biyoaktivite testleri, Ca₂⁺ ve PO₄³⁻ iyonlarının hızlı bir ilk salınımını ve ardından birkaç saat içinde hidroksiapatit karbonat oluşumunu ortaya koymaktadır. Al katkılı MBG'lerde Al'in sıkı bir şekilde dahil edilmesinin aksine, borat türlerinin simüle edilmiş vücut sıvısına hızlı salınımı, mezoporların iç yüzeylerinde lokalize gevşek bağlı türler olduğunu gösterir. Yük dengeleme ihtiyacı, yüksek bor içeriği için fosfat türlerinin ortalama

polimerizasyon derecesinde bir artışa yol açar. $11B\{31P\}$ rotasyonel eko çift rezonans NMR sonuçları, B–O–P bağlantılarının olmadığını ortaya koyuyor. Bu yapısal model, boratın hızlı salınımını ve Ca_2^+ ve fosfat türlerinin gelişmiş çözünme kinetiğini açıklar [67].

2.2.3. Kobalt Biyoaktif Cam

Kobalt, kayalarda ve genellikle Co_2^+ olarak bulunduğu topraklarda yaygın olarak bulunan doğal olarak oluşan bir elementtir [14]. Doğal olarak oluşan iki oksidasyon durumuna (Co_2^+ ve Co_3^+) sahiptir [13,14]. Ancak $\pm I$ ile $+IV$ arasında oksidasyon durumları sergileyebilir [13]. Bununla birlikte, belirli kompleksler dışında, Co_3^+ tipik redoks ve pH koşulları altında termodinamik olarak kararsızdır [14]. B12 vitamininde bağımlı enzimlerde önemli bir kofaktördür. Ayrıca B12 koenzimi, eksenel bir Co (III)-alkil (50-deoksiadenosin veya metil) grubuna sahiptir [13]. İnsanlardaki kobalt eksikliği, anemi semptomları ve sinir sistemi sorunları ile B12 vitamini eksikliğine neden olur. Yetişkinler için günde 0.1 μm Co kadar az B12 vitaminine ihtiyaç vardır ve günlük olarak 10 ila 1800 μm aralığında toplam Co alımı insan sağlığına zarar vermeden günlük olarak tüketilebilir. Co temel bir besin maddesi olmasına rağmen, aşırı oral dozlar çeşitli olumsuz tepkilere neden olur. Daha yüksek konsantrasyonlarda Co, insanlar, bitkiler ve karasal ve su hayvanları için toksiktir. En iyi karakterize edilen toksik tepkiler, kırmızı kan hücresi sayımlarındaki artışlar (polisitemi), kardiyomiyopati ve erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerdir. Yüksek düzeyde Co'ya maruz kalmak ayrıca astıma, zatürreye ve hırıltılı solunuma neden olabilir [14]. Kobalt, yapısal özelliklerle (Co_2^+ ve Co_3^+ için gözlemlenen koordinasyon sayıları gibi) ilişkili karakteristik spektrumlara sahip olduğundan, metalloenzimlerde spektroskopik bir inceleme yapılmıştır [13]. Kobalt iyonları, hipoksi koşullarını indüklediklerinden ve hipoksi ile indüklenebilir stabil faktör haline geldikleri için kemik fizyolojisinde önemli olarak kabul edilirler [68]. Co_2^+ 'nın HIF-1 α ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) genlerinin primer osteoblastlarda ve osteoblastik hücre dizilerinde yukarı regülasyonu yoluyla hipoksiyi indüklediği daha önce belgelenmiştir [69]. Kobalt iyonları, proteinin oksijen seviyelerinden bağımsız olarak bozulmasını bloke ederek HIF-1 α 'yı yapay olarak stabilize eder [70]. Bu arada, HIF-1 yollarının anjiyogenezi, kök hücre farklılaşmasını ve kırık onarımını artırarak kemik

rejenerasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir [71,68]. Sonuç olarak, Co_2^+ salan biyoaktif camların daha sonra anjiyogenez ile ilgili genlerin aktivasyonu için kullanılan hipoksik bir durumu simüle edebileceği [68,71] ve böylece kemik dokusu rejenerasyonunu teşvik edebileceği öne sürülmüştür [68]. Kobalt ile yapılan çalışmalarda, demir ve kobaltın karşılıklı olarak rekabet ettiğini ve her birinin diğerinin emilimini engellediğini göstermiştir. Demir eksikliği, idiyopatik hemokromatozis ve sideroblastik anemi, insanda kobalt emilimini artırır. Bununla birlikte aşırı demir yüklenmesinin kobalt emilimi üzerinde hiçbir etkisi yoktur, bu da kobalt emiliminin demir emilimini artıran uyarılara yanıt verdiğini, ancak inhibisyona neden olan uyarılara yanıt vermediğini düşündürür [72].

Juan Carlos Ortiz ve ark. Bir kobalt bazlı alaşım (ASTM F-75) üzerinde biyoaktiviteyi teşvik etmek amacıyla, döküm halindeki substratlar biyoaktif malzeme ile temas halinde ısıtılma tabi tutuldu. Bu, ısıtılma işlem görmüş malzemenin, yüksek yüklü koşullar altında kemik replasmanı ve doku rejenerasyonu için potansiyel olarak yararlı olduğunu gösterebilir. HA-BG karışımı, ısıtılma işleminden sonra kısmen β -trikalsiyum fosfata (β -TCP) dönüştü [73]. Breno R. Barrioni ve ark. kobalt nitrat ve kobalt klorürü öncü maddeler olarak karşılaştırarak sol-jel yöntemiyle birlikte salınan biyoaktif camlar elde edildi. Farklı Co öncüllerinin kullanılmasının sol-jel sentezine ve elde edilen biyoaktif cam yapısı, kimyasal bileşim, morfoloji, çözünme davranışı, hidroksikarbonat apatit (HCA) tabakası oluşumuna etkisi araştırıldı. Co öncüsü olarak klorür tuzu kullanıldığında Co_3^+ türlerinin varlığı ile birlikte kristalli kobalt (II, III) oksit (Co_3O_4) fazı oluşumunun kanıtı bulundu. Co_2^+ türlerini içeren amorf bir cam elde edildi. Kristal fazın mevcudiyeti, nihai camın yüzey alanını ve gözenek hacmini azaltmış, dolayısıyla Co-salın oranını düşürmüştür. Farklı öncüler kullanıldığında, simüle edilmiş vücut sıvısına (SBF) daldırıldıktan sonra HCA tabakası oluşumu tespit edilmiştir [74]. Mohammad Reza Bafandeh ve ark. Bu çalışmada, ağırlıkça %10, 15 ve %20 NBG'li kobalt bazlı alaşım/nano biyoaktif cam (NBG) kompozitleri hazırlanmış ve 1 ila 4 hafta boyunca simüle edilmiş vücut sıvısına (SBF) daldırıldıktan sonra biyoaktiviteleri incelenmiştir. NBG miktarının artmasıyla kompozit numunelerin yoğunluğunun azaldığını göstermiştir. SBF'ye 1 hafta daldırıldıktan sonra kompozit numunelerin yüzeyinde az miktarda kalsiyum fosfat fazlarının çökeldiğini ortaya çıkardı. 2 haftalık daldırmadan sonra, kompozitlerin yüzeyinde önemli miktarda

karnabahar benzeri şekilli çökeltiiler görüldü. Bu çökeltiiler esas olarak Ca, P ve Si'den oluşuyordu. Analizler sonucunda SBF'ye daldırma sırasında kompozit numunelerin yüzeyinde hidroksiapatit tabakası gözlemlendi. Sonuçlar, kobalt bazlı alaşımdan farklı olarak hazırlanan kompozitlerin biyoaktif olduğunu tespit edildi [75]. Vikash Kumar Vyas ve ark. kobalt oksit katkılı 45S5 biyoaktif camın hazırlanmasını bildirmektedir. Ağırlıkça %0-2.0 CoO'dan Co_2^{+} iyonunun katkılanması, Si_4^{+} iyonunun yerini almak ve yüksüz dengeli bir biyocam elde etmek için yapıldı. Yapılan analiz sonuçlarına göre, 45S5 biyoaktif cam ve cam seramiklerde CoO katkısının yoğunluğunu, sıkıştırma, eğilme mukavemetini ve elastik özelliklerini geliştirdiğini gösterdi [76]. Quinlan, E. ve ark. Burada, kemik dokusu mühendisliği için optimize edilmiş biyoaktif cam-kollajen glikozaminoglikan yapı iskeleleri oluşturmak için cam ağına dahil edilmiş kobalt iyonları ile emilebilir biyoaktif cam partikülleri (38 um ve 100 um) kullandı. Biyoaktif camın dahil edilmesi, yüksek gözeneklilik derecelerini (> %97) korurken elde edilen kompozit yapı iskelelerinin sıkıştırma modülünü iyileştirdi. Özetle, kemik dokusu rejenerasyonunu teşvik edebilecek ve doku mühendisliği alanında yaygın olarak görülen greftlerin yetersiz vaskülarizasyonu sorununun üstesinden gelebilecek, pro-anjiyojenik ve pro-osteojenik yeteneklere sahip, hipoksiyi taklit eden doku mühendisliği yapılmış bir iskele geliştirdik [77]. Josefina Ballarre ve ark. Bu çalışma, simüle edilmiş vücut sıvılarında özelliklerini değerlendirmek için sol-jel ile hazırlanan ve in vivo değerlendirme için Lew sıçanlarına implante edilen iki SiO_2 kaplama tabakasıyla kaplanmış CrCoMo cerrahi alaşımlarının (F75) tellerinin elektrokimyasal ve biyolojik tepkisini açıklamaktadır. Yapılan analiz sonuçlarına göre hiçbir telin inflamatuvar yanıt oluşturmadığı gözlemlendi. Ayrıca kaplanmış teller, damarsal gelişim gösteren kollajenden yapılmış örneklerin çevresinde neo-şekilli kemik geliştirmiştir. Örtülü olmayan teller yeni histonik yapı geliştirmede [78]. Bu çalışmanın temel amacı stronsiyum (Sr)- ve kobalt (Co)-katkılı MBG'ler hazırlamaktır; stronsiyum şu anda osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır ve kobaltın pro-anjiyojenik etkiler gösterdiği bilinmektedir. Sr- ve Co katkılı mezo gözenekli camlar ilk kez çok bileşenli bir silikat sisteminde sol-jel yöntemiyle yapı düzenleyici bir ajan olarak P123 kullanılarak sentezlendi. Sr ve Co katkılı malzemelerin camsı durumu, SBF'ye daldırılmadan önce XRD ile doğrulanırken, daldırma sonrasında numunelerin yüzeyinde apatit benzeri bir tabaka tespit edildi. Tüm numunelerin sito-uyumluluğunu ve bunların osteoblast benzeri hücre dizisi MG-63 üzerindeki olumlu etkilerini

gösterdi. Sonuç olarak, hazırlanan materyaller biyoaktifti, in vitro osteoblast hücre fonksiyonunu geliştirme yeteneği gösterdi [79].

Yapılan literatür taramalarda Co ve B katkılı biyoaktif cam malzemelerde araştırılmıştır. Si Chen ve ark. Bu çalışmada, B ve Co katkılı biyoaktif cam nanopartiküller (BCo.BGN'ler) ile gömülü polikaprolakton (PCL) fiber matlar, anjiyogenezi teşvik etmek için tasarlanmış bir doku rejenerasyon iskelesi olarak üretildi. BCo.NBG'ler, bir sol-jel yöntemi kullanılarak iyi tanımlanmış küresel şekil ile başarılı bir şekilde hazırlandı. Yüksek B ve Co içeriğine sahip BCo.BGN'leri içeren PCL fiber matları, vasküler endotelyal büyüme faktörünün salgılanmasını, nispeten düşük B ve Co içeriğine sahip PCL fiber matlarından daha fazla teşvik etti. Bu da ikili iyon salınımının (B ve Co) yumuşak doku mühendisliğinde anjiyogenezi geliştirmek için biyoaktif camların potansiyelini gösteriyor [80]. Si Chen ve ark. Bu çalışmada, B ve Co katkılı 45S5 biyoaktif cam (BG), geleneksel eriyik söndürme yöntemi ile hazırlanmıştır. Sonuçlar, tüm numunelerin bileşimlerinin tasarım bileşimleriyle tutarlı olduğunu ve tüm elementlerin dökme camda homojen olarak dağıldığını gösterdi. B ve Co'nun farklı içerikleri, bu elementlerin farklı salım oranlarına yol açtı. Tüm numuneler, katkılı B ve Co miktarına bakılmaksızın, simüle edilmiş vücut sıvısına daldırıldıktan sonra biyoaktivite gösterdi. Tüm numunelerin %1 ve %0,1'lik ekstraktları, MG-63 ve ST-2 hücrelerine herhangi bir sitotoksikite göstermedi. Tek B veya Co dopingi ile karşılaştırıldığında, B ve Co ikili katkılı numune, ST-2 hücrelerinden vasküler endotelyal büyüme faktörünün salgılanmasında daha güçlü bir artışa yol açtı [81]. Bu çalışmada, sıçanların kritik boyutlu kraniyal defekt bölgesinde kemik doku onarımı ve kan damarı oluşumu için kobalt katkılı biyoaktif borosilikat ($36\text{B}_2\text{O}_3$, 22CaO , 18SiO_2 , 8MgO , $8\text{K}_2\text{O}$, $6\text{Na}_2\text{O}$, $2\text{P}_2\text{O}_5$; mol%) cam iskelelerin mekanizması ve in vitro hBMSC'ler üzerindeki etkileri araştırıldı. İskeleler, CO_2^+ iyonlarının salınımını kontrol edebilir ve simülatif vücut sıvılarında (SBF) hidroksiapatite ıslanmaya dönüşebilir. Sitotoksik içermeyen imal edilmiş yapı iskeleleri, HIF-1a oluşumunu, VEGF protein salgılanmasını, ALP aktivitesini güçlü bir şekilde iyileştirir ve hBMSC'lerde osteoblast ve anjiyojenik nispi genlerin ekspresyonunu yukarı doğru düzenler. İmplantasyondan sekiz hafta sonra, ağırlıkça %3 CoO içeren biyoaktif cam iskeleler, kusurlu bölgede kemik rejenerasyonunu ve kan damarlı ağı önemli ölçüde geliştirir. Sonuç olarak, kemik defektleri için bir greft

materyali olarak, düşük oksijenli simüle edilmiş kobalt katkılı biyoaktif cam iskele umut vericidir [82].

2.3. SOL-JEL YÖNTEMİ VE ÖZELLİKLERİ

Günümüze kadar, geleneksel eriyik söndürme, mikrodalga ışıması, alev sentezi ve sol-jel yöntemi olmak üzere biyocam ve kompozitlerinin sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda biyocam kompozitlerinin sol-gel sentezi, doku mühendisliği uygulamaları için oldukça verimli bir tekniktir [31]. Tıbbi amaçlar için tasarlanan camlar hem geleneksel eriyik söndürme işlemi hem de sol-jel yolu ile yapılabilir. Sol-jel yöntemine Li ve ark. 1990'ların başında hem seramik hem de cam malzemelerin geleneksel üretim sürecine göre daha düşük sıcaklıklarda üretmişlerdir. Sol jel yönteminde, silika nanoparçacıkları oda sıcaklığında oluşur ve birleştirilir, bu da daha sonra termal olarak işlenen camsı bir matris üretmek için, kovalent olarak bağlanmış silisli ıslak inorganik bir ağ şeklinde jelin oluşturulmasına yol açar. Bu yöntemle elde edilen biyoaktif camların bileşimi, son derece esnek bir şekilde ayarlanabilir olması geniş bir tıbbi uygulama gereksinimlerini karşılamak amacı ile malzemelere belirli özellikler kazandırılır [17].

Diğer kaplama yöntemlerine göre sol-jel yöntemi, birtakım avantajlara sahip olduğu için tercih edilmektedir. Saf ve homojen filmlerin düşük derecede ısılarda hazırlanabiliyor olması ve enerji tasarrufu sağlanabilmesi, kirliliğe neden olmaması, değişik şekildedeki geometrilere sahip olan parçaların bu metot sayesinde homojen bir biçimde kaplanabilmesi sol-jel yönteminin avantajlarından. Kimyasallarla alakalı bir sorun bulunmadığı sürece bu yöntem tehlikeli değildir. Sol-jel yönteminin birtakım avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da vardır. Sol-jel yöntemi kullanılarak yapılan kaplama işlemi sırasında malzeme kaybının çok fazla olması bu dezavantajların başında gelir. Kullanılan malzeme zor bulunan bir kimyasal ise maliyet artar, karbon çözültüsü filmlerde kalır, kullanılan kimyasalların sağlığa zararlı olması gibi dezavantajlarını söyleyebiliriz [83].

2.4. SOL-JEL YÖNTEMİNİN UYGULAMASI

Geleneksel cam ve seramik teknolojisi yüksek derecedeki sıcaklıkta oluşan proseslerdir. Cam için, yüksek sıcaklıkta ergitmeyle üç boyutlu ağ yapısı oluşturulur ve oluşturulan bu üç boyutlu ağ yapısı, eriyiğin çok hızlı bir şekilde soğutulmasıyla kristalizasyon olmaksızın korunur [84]. İsminden de anlaşılacağı gibi “Sol-jel” prosesi koloidal süspansiyonun oluşumu yoluyla inorganik matrislerin üretimi ve oluşturulmak istenen bir grup jel için solün jelleşmesi ve kurutma sonrası bu jelin xerogel (kuru jel) şekline dönüşmesini içerir [19].

2.4.1. Çözeltiyi Oluşturan Başlangıç Malzemeleri

Metal oksitlerin sol-jel sentezi, R'nin genellikle bir alkil grubu ($R = CH_3, C_2H_5, \dots$) ve z'nin oksidasyon durumu metal atomu M^{z+} olduğu metal alkoksitlerin $M(OR)_z$ polikondenzasyonuna dayanır [85]. Tipik öncüler, çeşitli hidroliz ve polikondenzasyon reaksiyonlarına giren metal alkoksitler ve metal klorürlerdir [86]. Metal klorürlerin alkol ile reaksiyonu yoluyla aşağıdaki gibi sentezlenebilirler.



Metal klorürlerin alkole karşı kimyasal reaktivitesi, metalin elektronegatifliği ile azalır. Bu nedenle geçiş metal klorürlerinin çoğu sadece kısmi alkolizden geçer ve reaksiyonun amonyak gibi bir baz eklenerek tamamlanması gerekir. Sol-jel kimyası iki adımı içerir:

(i) reaktif M-OH grubunun hidroliz oluşumu için



(ii) ve köprü oksijen oluşumuna yol açan yoğunlaşma



veya



Metal alkoksitler su ile karışmazlar ve hidrolizden önce şu anda ana alkol olan bir yardımcı çözücü içinde çözümleri gerekir [85]. ROH yan ürün olarak meydana gelen alifatik alkoldür ve ortamdan buharlaştırılarak uzaklaştırılabilir. İkisi dışındaki (fosfor ve silisyum), metal alkoksitlerin tümü anında hidrokside ya da okside hidroliz olur. Silisyum alkoksitlerin hidrolizi için baz veya asit katalizörüne gerek duyulmaktadır. Ancak, tepkime yine de yavaş olur [87].

Geçiş metali alkoksitleri genellikle hidrolize karşı oldukça reaktiftir ve susuz koşullar altında ele alınmaları gerekir. Bu nedenle, biriktirme işlemi sırasında kontrolsüz çökelmeyi önlemek için alkoksit çözeltilerinin genellikle stabilize edilmesi gerekir. Bu, uygun bir şekilde kimyasal modifikasyon veya kompleksleştirme yoluyla gerçekleştirilebilir. Metal alkoksitler, aşağıdaki gibi kompleksler oluşturmak üzere karboksilik asitler veya -diketonlar gibi birçok hidroksillenmiş XOH bileşiği ile reaksiyona girer.



Bu reaktifler, metalin koordinasyon sayısını N artıran iki dişli (köprü oluşturan veya şelatlayıcı) ligandlar gibi davranır. Alkoksi gruplarından daha güçlü bağlanırlar ve daha az hidrolize edilebilirler. Kimyasal reaktiviteleri güçlü bir şekilde modifiye edilmiştir ve kompleks alkoksitler hidrolize ve yoğunlaşmaya karşı çok daha az hassastır [85].

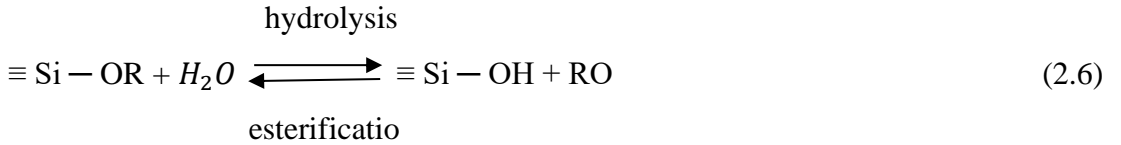
Sonuçta polimerik ürünler çökelme ya da çapraz bağlanma nedeniyle çözünemez. Özellikle hidroliz aşamasında, tepkime hızındaki değişim, oluşturulan ürünün homojenliğinin bozulmasına sebep olabilir. Örnek olarak, içerisinde silisyum bulunan sistemlerde, silisyum alkoksit düşük hidroliz hıza sahip olduğundan dolayı ortama su katılmak suretiyle tepkime hızı artırıldığı zaman, tepkime içindeki diğer maddeler oksit halinde çökmeye başladığında silisyum tepkimeye girmemiş durumda ortamda bulunur ve bunun sonucunda ürün sahip olduğu homojenliğini kaybeder. Hidroliz hızı yavaşlatılarak bu durum önlenir. Uygun olan bir çözücüde hazırlanan alkoksit karışımı, daha sonra ortamda bulunan nem ile jelleşmesi beklenir ya da içeriğinde bazik veya asidik katalizör bulunan sulu alkol çözeltisi, alkoksit çözeltisine eklenir.

Her iki durumda da çözünebilen polimerize ürünler oluşur ve ardından viskozite artışıyla birlikte jelleşme meydana gelir [87].

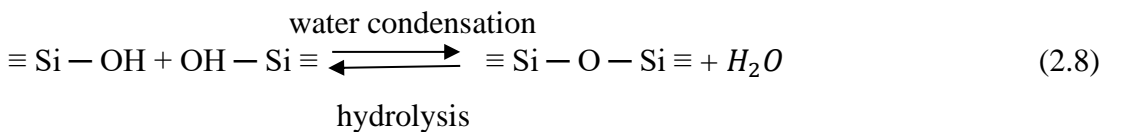
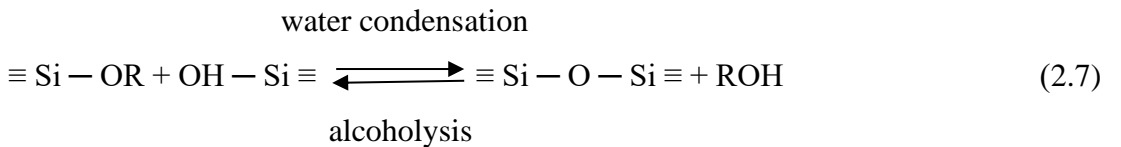
2.4.2. Hidroliz ve Kondenzasyon

Sol-jel alanındaki çoğu çalışma, çoğu durumda yaygın organik çözücülerde, özellikle alkollerde çözünen monomerler oluşturan öncüler olarak metal alkoksitler ve metal klorürler kullanılarak yapılmıştır [88]. Silika jelleri genellikle bir asit veya baz olabilen katalizörlerin etkisi altında alkoksit öncüllerinin hidrolizlenmesi yoluyla elde edilir. En yaygın olarak kullanılan ağ oluşturuçular, genel kimyasal formül Si (OR)_n ile tetra fonksiyonel monomerik alkoksitlerdir; "Heteroalkilfilitil", tetraetilmetoilikat (TEOS, $\text{Si (OC}_2\text{H}_5)_4$) içindeki etil grubu (C_2H_5) ve tetrametoksisilan (TMOS, $\text{Si (OCH}_3)_4$) içindeki metil grubu CH_3 gibi alkil grubudur. Sol-jel sentezinde yer alan hidroliz ve poli-yoğuşma süreçlerini tanımlayan kimyasal reaksiyonlar aşağıda bildirilmektedir [17].

1. Hidroliz, reaksiyona göre OR grubunun OH grubu yerine kullanılması bir nükleofilik saldırı olarak tanımlanabilir:



2. Yoğuşma, aşağıdaki reaksiyonlara göre siloksan bağları su veya alkol oluşumuna yol açar:



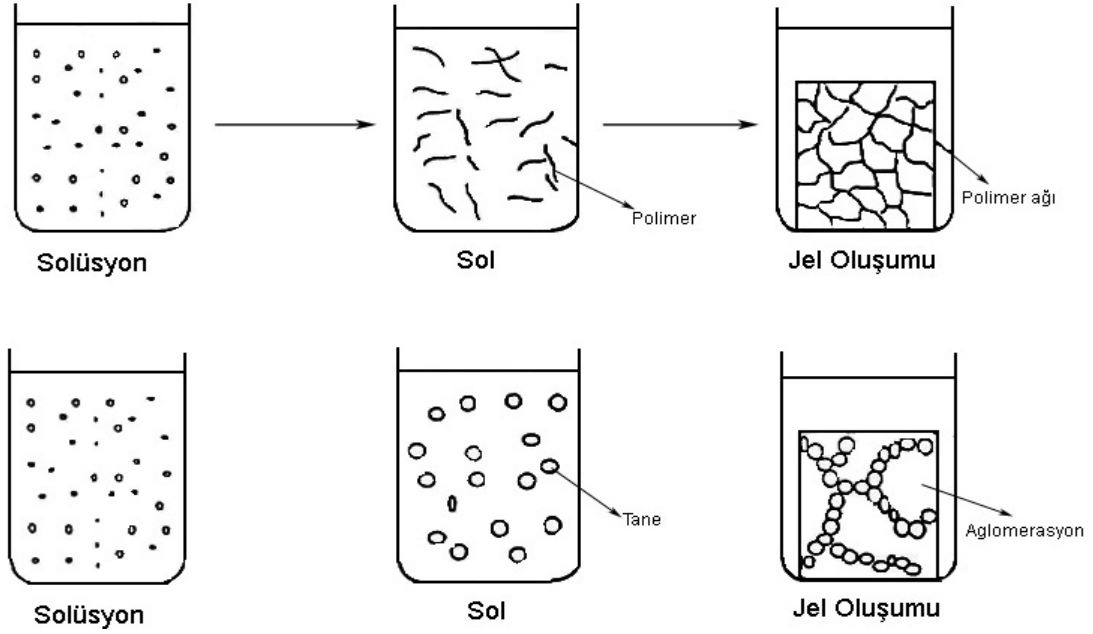
burada R, alkil fonksiyonel grubunu temsil eder: C_xH_{2x+1} [17,88].

Ayrıntılı reaksiyon koşullarına bağlı olarak, hidroliz tamamlanmadan yoğunlaşma başlayabilir [89]. TEOS su içinde karışmaz olduğundan, genellikle karıştırma sırasında (aşama 1), bir faz ayrılmasının meydana geldiğini gözlemlemek mümkündür [17]. Bu problem, homojenizasyonunu kolaylaştırmak için çözeltiliye bir çözücü (genellikle alkol) ilave edilerek aşılabilir [17,89]. Hem hidroliz hem de poli-yoğunlaşma reaksiyon kinetiği, jelin en son yapısının belirlenmesinde önemli bir rol oynar ve sonuç olarak, kendi hız sabitlerinin oranını dikkate almak önemlidir. Hem asitler hem de bazlar gibi katalizörlerin etkisi, hidroliz ve poli-yoğunlaşma reaksiyonlarının daha hızlı evrimine yol açan aktivasyon enerjisini azaltmayı amaçlamaktadır [17]. Sol-jel prosesindeki en önemli parametrelerden biri başlangıç solüsyonunun pH'ıdır. Elektron hareketliliğinin ve yüzey yükünün sıfır olduğu silikanın izoelektrik noktası yaklaşık olarak $pH = 2$ 'de meydana gelir. Bu pH değeri, polimerizasyon işleminin asit katalizi ($pH < 2$) ile baz katalizi ($pH > 2$) arasındaki sınırı oluşturur. Asit katalizi, hızlı hidroliz hızları ve nispeten uzun jel süreleri ile ilişkilidir, oysa bazik koşullar altında hidroliz yavaşlar ve yoğunlaşma hızları daha hızlıdır, bu da daha kısa jel sürelerine yol açar. Düşük pH (< 2) ve düşük R ($R < 2$) sınırında, jel, gözenek boyutları < 2 nm olan zayıf dallı mikro gözenekli bir yapı olarak gelişir. $pH > 2$ ve $R > 2$ koşulları altında, daha büyük gözeneklere sahip bir partikül jel oluşur. R değerinin artırılması, belirli bir pH değeri için hidroliz hızını artırır [89]. Bu nedenle yoğunlaşma reaksiyonunun ileri aşamalarına ulaşmadan önce tam hidrolizin elde edilmesini sağladığı gösterilmiştir [17]. Sol-jel camların detaylı mikro yapısı, çok sayıda işleme parametresine bağlıdır. Yukarıda bahsedilen pH ve R değerleri dışında yapıyı etkileyen diğer önemli parametreler öncül tipi, katalizörün doğası, yaşlandırma süresi, yaşlandırma sıcaklığı, kuruma süresi ve kuruma sıcaklığıdır [89].

2.4.3. Jelleşme

Çözelti hazırlandıktan sonra akışkanlığının aniden kaybolup elastik yapıda bir katı görünüme geçer. Donma sürecini anımsatan bu olay jelleşme olarak tanımlanabilir. Kondenzasyon ve hidroliz reaksiyonları sonucunda kümeler büyüyerek birbirine bağlanıp jeli oluştururlar. Katı faz bağlarının bağlanışının kalıcı (irreversible) ya da

geri dönüşümlü (reversible) olup olmamasına göre jeller “zayıf ya da güçlü” olarak adlandırılırlar [19]. Kolloidal partiküller ve yoğunlaşan metal türleri büyürler. Daha sonra makro-partiküller oluşturmak için geniş demetler halinde birbirlerine bağlanırlar. Geline bu son durum, çözeltinin jele dönüşmesini gösterir ve çözeltinin viskozitesindeki birdenbire artışla kolay bir şekilde fark edilir. Sol-jel yönteminde jelleşmenin oluşması şekil 2.3’te gösterilmektedir [90].



Şekil 2.3. Jelleşme mekanizmaları [90].

2.4.4. Yaşlanma

Kondenzasyon ve hidroliz reaksiyonlarıyla sol yapıdan jelin oluşturulması aşamasından sonraki adım yaşlandırma aşamasıdır. Islak jelin uzun bir süre saklanıp içerisindeki kimyasalların oluşturduğu reaksiyonlarla kararlı bir yapı haline gelmek için beklenen süreye yaşlandırma prosesi denir [19]. Bu olgunlaşma işleminde reaksiyon, daha sert, daha güçlü ve çözelti içinde büzüşen jel dokusunun oluşumundan meydana gelir. Hala katı ve topaklı parçacıklar içeren sıvı faz reaksiyona girmeye devam edecek ve jel kurduğunda yoğunlaşacaktır. Jel, yanındaki yoğunlaşan dal grupları nedeniyle daha kalın olacaktır. Bu, jelde bulunan sıvının dal grupları tarafından emilmesine neden olur, böylece jel büzülür. Bu işlem jeldeki esneklik olduğu sürece devam edecektir [91]. Kristalizasyonun oluşumunu sağlayan aşama

yaşlandırma aşamadır. Yaşlandırmada yapının ayrışıp tekrar çökmesiyle yapı tekrar organize olur ve kristal formda ürünler oluşur. Yaşlandırılmayan jel amorf formda kalmaktadır. Dönüşümlerin hızlandırılması için yaşlandırma aşamasında hidrotermal koşullar kullanılmaktadır. Yaşlandırma kristalizasyonu sağladığı gibi sol-jel prosesinin kurutma aşamasına da etki etmektedir. Yaşlandırma aşamasındaki faz dönüşümü maddenin kalsinasyon aşamasına da etki etmektedir. Yaşlandırma zamanı, faz transformasyonu, faz kristalizasyonu, kristal boyutuna bağlı olarak da yüzey alanı üstünde önemli etkileri vardır [19].

2.4.5. Kurutma

Jel oluşumunun ardından, jelin çatlak oluşumuna fırsat vermeden kurutulması en önemli adımdır. Kurutma işleminde, jel gözenekleri içindeki kapiler kuvvetlerin ve hacim değişimi neticesinde oluşacak gerilmelerin en alt seviyede olması gerekmektedir. Jellerde kurutma, çözücünün (su, alkol) fazlalığının giderilmesidir. Kurutma esnasında jel büzülür ve ortaya çıkan katı yüksek ölçüde gözeneklilik içerir. Kurutma prosesi gözenekli malzemelerde birkaç aşamaya ayrılabilir. İlk aşama, katı jel içerisindeki buharlaşan sıvının hacmine eşit miktarda büzülür ve buhar-sıvı ara yüzeyi katı jelin dış yüzeyinde kalır. İkinci aşama, katı jel büzümeyecek kadar sertleştiğinde ve yüzeyde havayla dolu gözenekler bırakacak şekilde sıvı içeri doğru çekildiğinde başlar. Gözeneklerin içerisine hava dolarken bile, dışarıya doğru sürekli bir sıvı film akışı olur. Böylece katı jel yüzeyinden buharlaşma gerçekleşmeye devam eder. Kuruma, katı jelin içerisindeki sıvının buharlaşmasıyla ve buharın dışarıya difüzyonuyla devam eder. Tanecik boyutu ile kurutma hızı birbirine bağlıdır. Kurutma esnasında oluşan kırılmalar, kapiler kuvvetler sebebiyle meydana gelmektedir. Jel nanometre boyutunda gözenek çaplarına sahip isegözenek içerisindeki sıvının hidrostatik basıncı çok yüksek olacaktır. Jelin, ısıtma hızının çok düşük olması ve uzun bir bekleme sürelerinde çok yavaş şekilde kurutulması ile oluşabilecek kırılmalar önlenebilir [87].

2.4.6. Sinterleme

Sinterleme ara yüzey enerjisi ile yürüyen bir yoğunlaşma prosesidir. Materyalin ara yüzeyinde katı-buhar alanı azalarak ve gözeneklilik kaybolacak şekilde viskoz akış ya da difüzyonla hareket eder. Bu alan jellerde çok büyüktür, bu yüzden itici güç, çok fazla düşük sıcaklıklarda (taşıma prosesi oldukça yavaş olan) sinterleme üretmek için yeterince büyüktür. Jellerin yoğunlaşma kinetikleri dehidroksilasyon ve yapısal gevşeme proseslerinin eş zamanlılığı ile komplikedir. Bu, hızlı ısıtmanın düşük bir sıcaklıkta tamamlanan yoğunlaşmaya izin vermesi olarak dikkate değer sonuçlara neden olur. Kristalin jeller için faz transformasyonu ve tanecik büyümesi karışıklıklarından başkaları da söz konusudur. Bilgilerden yararlanarak ortaya çıkan sonuç, jelin önce sinterlenmesi kristalizasyonunda bir avantaj sağlamaktadır. Alkoksit türevli xerogel'lerde yapıdaki değişiklik ve sinterleme sürecinde hidroksil-hidroksil içeriğiyle eş zamanlıdır, bundan dolayı kinetikleri çok karmaşıktır. Xerogellerin yapıları hidroliz esnasında hâkim olan şartlara fazlasıyla bağlıdır. Baz katalizör içerikli yapılar organik materyali daha az tutan ve tanecikli tekstürde jeller üretirler. Asit katalizörü, tanecikli olmayan konsantre bir yapıda, nispeten çizgisel ve hafif çapraz bağlanmış polimerik gruplar içeren ince jellere sebep olur. Asit katalizör içerikli jellerin çözeltide tamamen hidrolize olmasına rağmen, kuru jeller kurutma işlemi esnasındaki re-esterleşmeden nedeniyle büyük bir sayıda kimyasal olarak bağlı alkoksi gruplarını içerebilirler. Jeller ısıtıldığında, hidroksil ve alkoksi grupları kondenzasyon reaksiyonlarıyla uzaklaşırlar, bu durum büyük bir ağırlık kaybına sebep olur. Bu reaksiyonlar sertleşmiş ve yeni çapraz bağlanmış yapı üretirler. Bir xerogel' i ısıtma esnasında ortaya çıkan piroliz ve kondenzasyon reaksiyonları büyük bir hacime sahip gazı serbest bırakır, bu olay ağdaki küçük gözeneklerin düşük geçirgenliği nedeniyle yüksek bir basınç oluşturabilir. Sonuç olarak; oda sıcaklığı ve ~400°C arasında ısıtıldığında xerogeller çatlayabilir, genellikle bu durum birkaç basamakta ısıtma ya da yavaş ısıtma hızıyla önlenir. Aerogel ve dumanlı silikadan (fumed silica) oluşmuş partiküllü jellerin ısıtılması sırasında daha az sorun ile karşılaşılır, çünkü daha küçük hacime sahip gaz üretilir ve büyük gözeneklerde akış göreceli olarak daha kolaydır. Sinterleme sıcaklığı, ortamı ve hızı son ürünün yapısı üstünde önemli etkileri vardır [44].

BÖLÜM 3

MALZEMELER VE YÖNTEMLERİ

3.1. MALZEMELER

Bu tezde saf BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemeleri hazırlamak için kullanılan malzemeler çizelge 3.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Araştırma projesinde kullanılacak malzemeler.

BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG malzemelerin hazırlanması		
Malzeme	Kimyasal Formül	Şirket
Tetraethyl orthosilicate (TEOS)	$(C_2H_5O)_4Si$	Merck (USA)
Triethyl phosphate (TEP)	$(C_2H_5O)_3PO$	Merck (USA)
Nitric acid	HNO_3	Merck (USA)
Tetrahydrate calcium nitrate	$Ca(NO_3)_2$	Merck (USA)
Nitrate sodium	$NaNO_3$	Merck (USA)
Boric acid	H_3BO_3	Sigma-Aldrich (USA)
Ethanol	C_2H_6O	Sigma-Aldrich (USA)
Cobalt (II) nitrate hexahydrate	$(Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O)$	Merck-Germany

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Biyoaktif Cam Üretimi

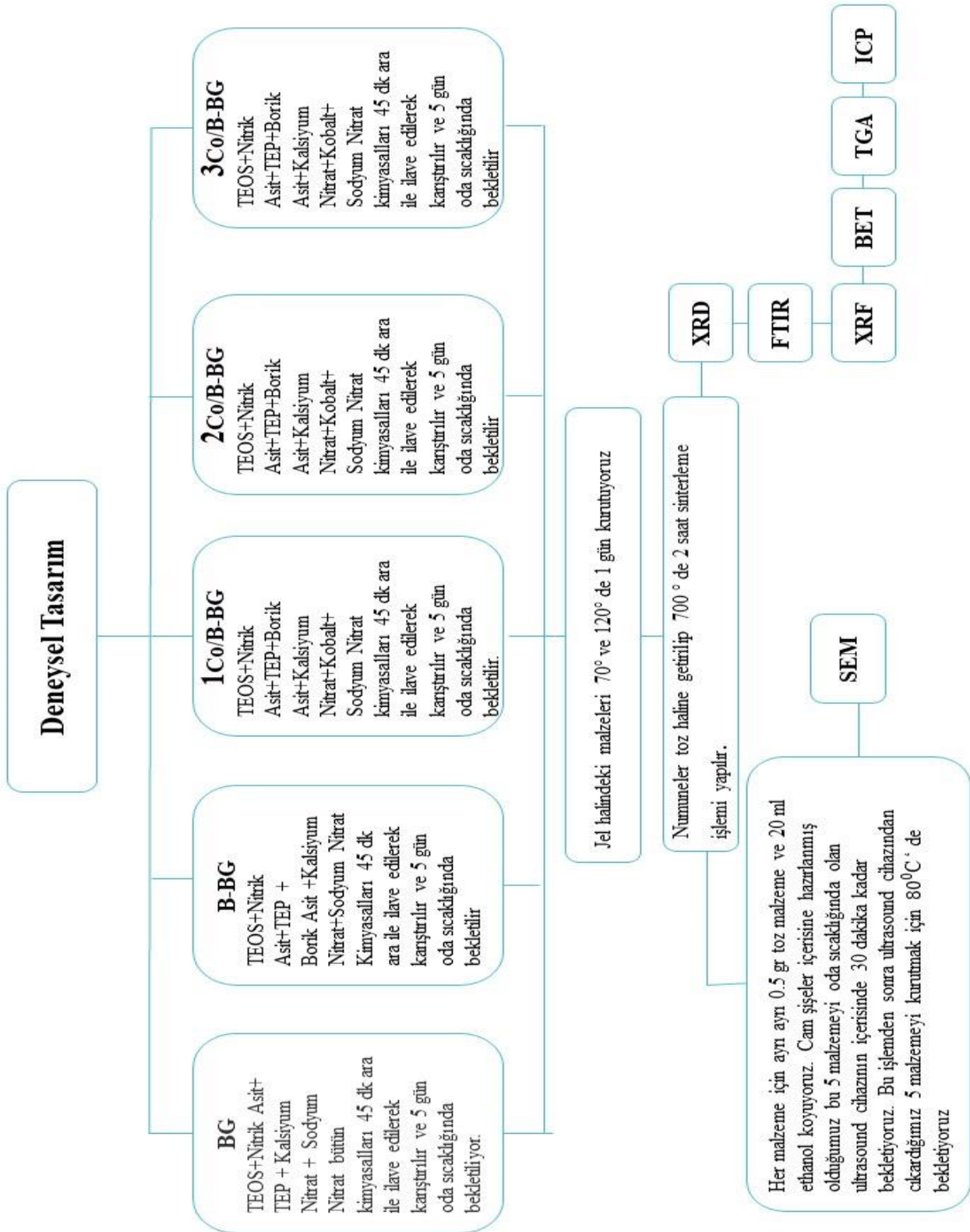
Bu çalışmada çizelge 3.2’de gösterilen kobalt/ boron katkılı 5 adet 45S biyocam elde edeceğiz. Bu hazırlamış olduğumuz biyocam malzemelerin X- ışınları Difraktometresi (XRD), Fourier Dönüşümlü Kıızıl Ötesi Spektrometresi (FTIR), Mikroyapı (SEM), X-ışınları Flüoresans (XRF), Termogravimetrik (TGA), Yüzel Alanı Ölçüm (BET), Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) analizleri yapılacaktır.

Çizelge 3.2. Kobalt/ Boron katkılı 45S Biyocam.

Sample ID	TEOS (Si) (mL)	Boron (B) (Gram)	TEP (P) (mL)	Ca (gram)	Co (gram)	Na (gram)
45S (BG)	33.5	0.0	2.9	20.13	0.0	13.52
B-BG	29.9	0.93	2.9	20.13	0.0	13.52
1Co/B-BG	29.9	0.93	2.9	19.48	0.73	13.52
2Co/B-BG	29.9	0.93	2.9	18.65	1.75	13.52
3Co/B-BG	29.9	0.93	2.9	18.07	2.47	13.52

Biyoaktif cam 45S (SiO_2 : Na_2O : CaO : P_2O_5) (%46.1: %24.4: %26.9: %2.6 mol)'den oluşmaktadır. İlk olarak hazırlıyacağımız 45S biyoaktif cam malzemeyi (33.5 ml) tetraetil ortosilikat (TEOS), (48,6 ml) saf su ve (2,25 ml) Nitrik Asit (HNO_3) ilave edilerek karışım elde edildi. Hazırlanan öncü karışımı hidrolize etmek için 60 dk karıştırılarak reaksiyona girilmesi sağlandı. Karışıma sırayla (2,9ml) TEP (Triethyl Phosphate), (20,13 gr) tetrahidrat kalsiyum nitrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) ve (13, 52 gr) Sodyum Nitrat (NaNO_3) 45 dk aralar ile ayrı ayrı sırayla reaksiyona sokularak şeffaf bir sıvı karışım elde edildi. Hazırlanan bu şeffaf sıvıyı jelleşmesi için kapalı bir kap içinde oda sıcaklığında 5 gün kadar bekletildi. Bundan sonra jel, kapalı bir kavanozda 70°C 'de 1 gün ve ardından 120°C 'de 1 gün kurutma fırınında kurutuldu. Hazırlanan malzeme porselen havanda döverek toz haline getirildi. Toz haline gelen bu malzemeyi numune kaplarına koyarak 700°C de 2 saat sinterleme işlemi (ışıl işlemi) yapıldı. Diğer

hazırlıyacağımız B-BG, 1Co/ B-BG, 2Co/ B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemelerin sentezlenmesine yönelik prosedürler, yukarıda ayrıntıları verilenlerle aynıydı. B-BG biyoaktif cam malzemenin hazırlanmasında (29,9 ml) tetraetil ortosilikat (TEOS) bir miktar azaltılarak yerine (0,93 gr) boron (B) ilave edildi. 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemelerin hazırlanmasında B-BG biyoaktif cam malzemesinin hazırlanmasında kullanılan malzemeler aynı oranda kullanıldı. Fakat 1Co/B-BG için (19,48 gr) tetrahidrat kalsiyum nitrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) bir miktar azaltılıp yerine (0,73 gr) kobalt (Co), 2Co/B-BG için (18,65 gr) tetrahidrat kalsiyum nitrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) bir miktar azaltılıp (1,75gr) kobalt (Co), 3Co/ B-BG için (18,07gr) tetrahidrat kalsiyum nitrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) bir miktar azaltılıp yerine (2,47 gr) kobalt (Co) ilave edildi. Sinterleme işleminden sonra SEM analizine gönderilecek malzeme örneklerine bir işlem daha uygulandı. Havanda döverek toz haline getirmiş olduğumuz malzemeleri cam şişelerin içine her malzeme için ayrı ayrı 0.5 gr toz malzeme ve 20 ml ethanol koyuldu. Cam şişeler içerisine hazırlanmış olduğumuz bu 5 malzemeyi oda sıcaklığında olan ultrasound cihazının içerisinde 30 dakika kadar bekletildi. Bu işlemden sonra ultrasound cihazından çıkardığımız 5 malzemeyi kurutmak için 80°C 'de bekletildi. Malzemelerimizin kurutma işlemi bittikten sonra her malzemeyi ayrı ayrı analiz için kablara koyarak analizleri yapıp analiz sonuçları değerlendirildi.



Şekil 3.1. Deney Özeti.

3.3. ÜRETİLEN BİYOAKTİF CAM NUMUNELERİNİN KARAKTERİZASYONU

3.3.1. X- ışınları Difraktometresi (XRD) Analizleri

X-Işını Kırınım yöntemi (XRD), kristal faz kendisine has bir atomik dizilişlere sahiptir. X-ışınlarını buna duruma bağlı olarak karakteristik bir düzen içerisinde kırınımına uğramaktadır. Bu kırınım profilleri her bir kristal fazın parmak izi gibi o kristali tanımlamaktadır. X-Işını Kırınım analizi yapılırken numuneye zarar vermez ve çok az miktardaki olan numunelerin dahi analizleri yapılabilir. X-Işını Kırınım cihazıyla ince filmlerin, kristalin malzemelerin, kayaların ve polimerlerin kantitatif ve kalitatif incelemeleri yapılabilir. Birçok alanda kullanılan sistem ile küçük açı X-ışını saçınımı (SAXS) ve reflektivite (yansıma) ölçümleri, yüzeyin pürüzlülüğü tekstür, ince film kalınlığı ve stres analizleri yapılabilir [92]. XRD analizi BG, B-BG, 1Co/ B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG kristal fazları etmek için kullanıldı. Bir X-ışını kaynağı olan Cu Ka radyasyonu (30kV/20mA), 2θ açı aralığı ile 5- 90 adım sürelerince uygulanmıştır.

3.3.2. Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi Spektrometresi (FTIR) Analizleri

Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), titreşim spektroskopisi olarak tanımlanabilir. FTIR ayrıca matematiksel Fourier dönüşümü yöntemiyle ışığın infrared yoğunluğuna karşı dalga sayısını ölçen bir kimyasal analitik yöntemdir. Elektromanyetik ışık dizisinin kızıl ötesi bölgesi 14000 cm^{-1} ile 10 cm^{-1} arasındadır ve yakın dalga boylu kızıl ötesi (NIR; $4000\sim 14000\text{ cm}^{-1}$), orta dalga boylu kızıl ötesi (MIR; $400\sim 4000\text{ cm}^{-1}$) ve uzak dalga boylu kızıl ötesi (FIR; $4\sim 400\text{ cm}^{-1}$) olmak üzere üç ana bölgeden meydana gelmektedir. IR ışınları molekülün titreşim hareketleri tarafından soğurulmaktadır. Işıma şiddeti matematiksel Fourier dönüşümü spektroskopisinde, zamanın bir fonksiyonu olarak alınır. Her boyunu ayrı ayrı tarama yapılmadan yüksek ve hızlı çözünürlükte spektrumlar elde edilebilir. Bu yöntemle, molekülerin içeriğindeki bağ karakterizasyonu yapılarak; katı, sıvı, gaz veya iki bileşiğin aynı olup olmadığı, çözelti halinde olan organik bileşiklerin yapısında bulunan fonksiyonel gruplar, yapıların içerisindeki bağların durumu, yapının aromatik

ve bağlanma yerleri ya da alifatik olup olmadığı belirlenebilir [92]. FTIR analizi BG, B-BG, 1Co/ B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG fonksiyonel grupları belirlemek ve partiküllerindeki kovalent bağları karakterize etmek için yapıldı. Moleküllerdeki kimyasal bağlar, bir kızılötesi absorpsiyon spektrumu oluşturularak belirlendi. Spektrumlar, 400 ile 4000 cm^{-1} arasındaki orta kızıl ötesi bölgede yansıtma modunda elde edilmiştir.

3.3.3. Mikroyapı (SEM) Analizleri

Taramalı Elektron Mikroskopunda (SEM) görüntü, yüksek voltajla hızlandırılmış olan elektronların numunenin üstüne odaklanması, bu elektron demetinin numune yüzeyinde taratılması esnasında elektron ve numune atomlarında oluşan çeşitli girişimler neticesinde ortaya çıkan etkilerin uygun algılayıcılarda toplanması ve sinyal güçlendiricilerinden geçirilmesinin ardından bir katot ısınları tüpünün ekranına aktarılması ile elde edilir. Modern sistemlerde bu algılayıcılarda elde edilen sinyaller dijital sinyallere çevrilerek bilgisayar monitörüne verilmektedir. Gerek odak derinliği (depth of focus), gerek ayırım gücü (resolution), gerekse analizi birleştirebilme ve görüntü özelliği, taramalı elektron mikroskopunun kullanım alanını genişletmektedir [92]. BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif camların yapılarının morfolojisi, SEM /EDAX ve SEM /MAP analizleri inceleyerek değerlendirildi.

3.3.4. X- ışınları Flüoresans (XRF) Analizleri

Atom X ışınları gibi yüksek enerjili radyasyon ile uyarılırsa, uygulanan bu yüksek enerji girişi atomun yakın yörüngelerde bulunan elektronları daha yüksek bir enerji düzeyine çıkarır. Uyarılan bu elektronlar ilk enerji düzeylerine döndüklerinde kazandıkları bu fazla enerjiyi dalga boyu 0,1-50 Å olan X ışınları olarak geri verirler. Bu ikincil X ışınları yayımına floresans ışımaya denir. Elementlerin geri verdiği bu ışımaların dalga boyu element için farklı ve ayırtmandır. Başka bir ifade ile bu ışımalar elementin parmak izi gibidir. Elementin cinsi (nitel), ışımının dalga boyunun saptanmasıyla, element konsantrasyonu (nicel) ise ışımının yoğunluğunun ölçülmesi ile belirlenmektedir [93]. Yapmış olduğumuz çalışmada BG, B-BG ve Co/B-BG katkı

biyoaktif camların partiküllerinde bulunan elementler, X-ışını floresansı (XRF) ile birlikte incelenmiştir.

3.3.5. Termogravimetrik (TGA) Analizleri

Termogravimetri, sıcaklığın veya zamanın bir fonksiyonu olarak malzemelerde oluşan kütle kazanım ve/veya kayıplarının belirlenmesinde kullanılır. Deney numunesi, sabit bir ısıtma hızında ısıtılır ve numunenin kütledeki değişimi sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülerek kaydedilir. Alternatif olarak, numunenin, uygun olan bir sabit sıcaklıkta, belirli bir zaman aralığında meydana gelen kütle değişimi zamanın bir fonksiyonu olarak ölçülüp kaydedilir. Genel olarak, malzemenin kütledeki değişimine sebep olan reaksiyonlar; yükseltgenme veya bozunma reaksiyonlarının dışında bir bileşenin buharlaşmasında olabilir. Kütlede sıcaklığa veya zamana karşı çizilen grafiğe TG eğrisi denir. Sıcaklığın fonksiyonu olarak bir malzemenin kütlede meydana gelen değişim ve bu değişimin yayıldığı aralık o malzemenin termal olarak kararlılığını göstermektedir [93]. Hazırlanmış olduğumuz BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif camların termogravimetrik eğriler incelenerek, biyokütlelerin bozunması değerlendirilmiştir.

3.3.6. Yüzey Alanı Ölçüm (BET) Analizi

Katılardaki atomlara, komşu atomlar tarafından etki eden elektriksel çekim kuvvetleri bu atomların sabit konumda yerleşmesini esbep olur. Ancak katı maddelerin yüzeyindeki atomlarda, kendilerinden daha altta olanlara göre daha az sayıda komşu atomlar bulunmaktadır. Yüzey atomları oluşan bu elektriksel kuvvet dengesizliğini giderebilmek için, çevrede meydana gelen gaz atomlarını çekmeye çalışırlar. Bu durum katıların karakterizasyonu analiz edebilmemiz için yararlı bilgiler sağlayan adsorpsiyon (tutunum) oluşmasına neden olmaktadır. Fiziksel adsorpsiyon çalışmaları, bir örneğin gözenek şeklinin, gözenek boyutu dağılımının ve yüzey alanının elde edilmesi amacıyla yapılmaktadır [93]. Hazırlanmış olduğumuz toz numunelerin spesifik yüzey alanı ve gözenekliliği nitrojen adsorpsiyon tekniği ile belirlenmiştir. Tozların gözenekliliğini ve gözenekli yapı tipini değerlendirmek için adsorpsiyon ve desorpsiyon izoterm eğrileri de ölçülmüştür.

3.3.7. Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) Analizi

ICP-OES yöntemi birçok numune tipinde eser elementlerini analiz edebilmek için kullanılan tekniklerden biridir. Numunenin yaklaşık olarak 6000 – 10000 °C sıcaklıkta bulunan plazmaya püskürtülmesiyle gaz fazına geçerek uyarılan atomların yapmış oldukları emisyonun ölçümüne dayanır. Gaz ve sıvı numuneler doğrudan ölçülebilir iken katı numuneler için parçalama veya ekstraksiyon işlemi gerekmektedir. ICP-OES cihazı ile canlı dokular, gıda ürünleri, tarımsal ürünler, çevresel numuneler, jeolojik numuneler ve su numunelerinde eser element analizi yapabilmek mümkündür [94]. Hazırlanmış olduğumuz biyoaktif cam malzemelerde elde edilen elementler belirli eşdeğer oranlarda birbiri üzerindeki etkileri incelenmiştir.

BÖLÜM 4

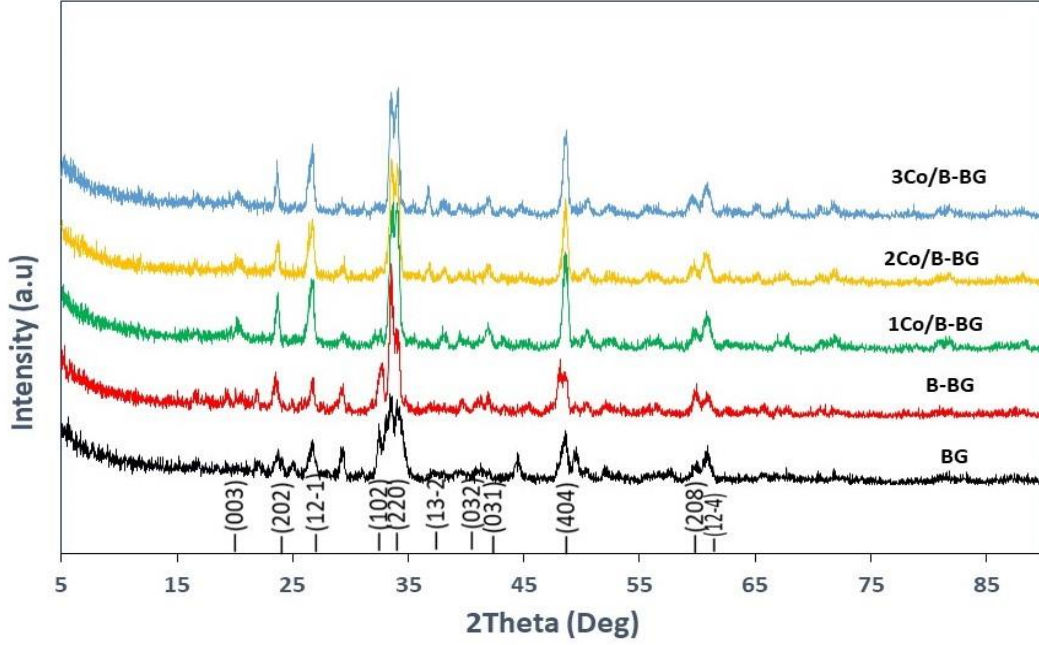
DENEYSEL ÇALIŞMANIN SONUÇLARI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1. NUMUNELERİN X-IŞINLARI DİFRAKTOMETRESİ (XRD)

ANALİZLERİ SONUÇLARI

X-ışınları difraksiyon analizleri, biyoaktif cam-seramik numunelerinin kristal yapılarını tespit edebilmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.1’de verilen grafikler, BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin 2 Theta 5 – 90⁰ aralığında X-ray 30 kV/ 20 mA şiddetinde bir değerde XRD difraktogramlarını analiz edilip gösterilmektedir. BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin kristal yapılarının Na₂Ca₄(PO₄)₂SiO₄, Na₄Ca₄(Si₆O₁₈) (combeite) fazlarını içerdiği belirlenmiştir. Hamidreza Pirayesh ve ark. hazırlamış oldukları biyoaktif numunede Sodyum Nitrat stabilizasyon öncesi 600°C'ye kadar olan sıcaklıklarda mevcuttur. 600°C'de kristal faz Na₂Ca₂Si₃O₉ (combeite) ve sodyum nitrat oluşmaya başlar ve sonuç olarak matriste amorf, fosfor açısından zengin bir faz bırakır. Toplam cam bileşiminden CaO'nun tükenmesi nedeniyle potansiyel olarak oluşabilecek maksimum yakım miktarı ~%80 mol'dür ve ~700°C'de oluşur. Numuneyi 800°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda uzun süre tutmak, kristalin apatit benzeri fosfor açısından zengin faz Na₂Ca₄(PO₄)₂SiO₄ sodyum nitrat oluşumuna yol açar. Önceki çalışmalarda, katı çözeltide fosfor varlığının ve ardından apatit benzeri faz oluşumunun biyoaktiviteyi azalttığını göstermiştir. Bu apatit faz oluşumunu önlemek ve kristalleşmeyi azaltmak için stabilizasyon sıcaklığı düşürülmelidir [95]. 45S5 ve 45S5 temelli boron ve kobalt katkılı camın ısı işlem görmesi sonucunda elde edilen cam-seramikte combeite fazı oluşmuştur. Bu sonuç, BG (45S), B-BG ve Co/B-BG katkılı tüm biyoaktif cam-seramik numunelerinin XRD grafiklerinde incelendiğinde B ve Co eklendiğinde kırınım tepelerin yoğunluğunun arttığı, genişlikleri daraldığı ve tepe noktaların daha keskinleşen şekillerin ortaya çıktığı tespit edildi. Bu durum kristalit boyutunda ve

kristallik derecelerinde bir artmaya yol açmıştır. Tüm numunelerde elde edilen en şiddetli pik $32 - 35^\circ 2\theta$ aralığında görülmektedir.



Şekil 4.1. BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin XRD analizi.

Co-BG ile yapılan çalışmada kobalt oksit konsantrasyonu artışının 2θ 'de 25° ile 35° arasında daha yoğun hale geldiği gözlemlendi. Bunun nedeni, silika ağını genişleten Co_2^+ olabileceği düşünülmektedir [96]. Anu K. Solanki ve ark. Hazırlamış oldukları tüm camlar başlangıçta amorf yapıya sahipti. Ancak 2Co-B tanımlanamayan bazı küçük kristalli tepe noktaları gösterdi. Kalsiti temsil eden çok daha keskin piklerin yanı sıra HCA oluşumuna tekabül eden 26 ve $32^\circ 2\theta$ 'de 2Co-B dışında tüm camlar geniş pikler göstererek SBF'ye daldırıldıktan sonra amorf yapılarını korudukları belirlendi [98]. 45S5 biyoaktif cam ve CoO katkılı camların XRD analizini değerlendiren Vikash Kumar Vyas ve ark. araştırmış oldukları camların amorf yapıya sahip olduğunu ve kristal fazların varlığına dair bir girinti olmadığını tespit etmişler. Ayrıca, CoO'nun cam matriste tamamen çözüldüğünü açıkça belirtmişler. Hazırlamış oldukları katkılı ve katkısız cam seramiklerin XRD desenleri, sodyum kalsiyum silikatın, $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ (kart no: PDF#01-10782 PDF#02-0961) kristal fazının varlığını göstermektedir. Cam seramiklerde CoO'nun varlığının CoO'yu ayrı bir kristal faz

olarak göstermediği XRD sonuçlarından açıkça görülebilir. Bu, biyoaktif cam bileşimindeki nispeten düşük içerikleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir [76].

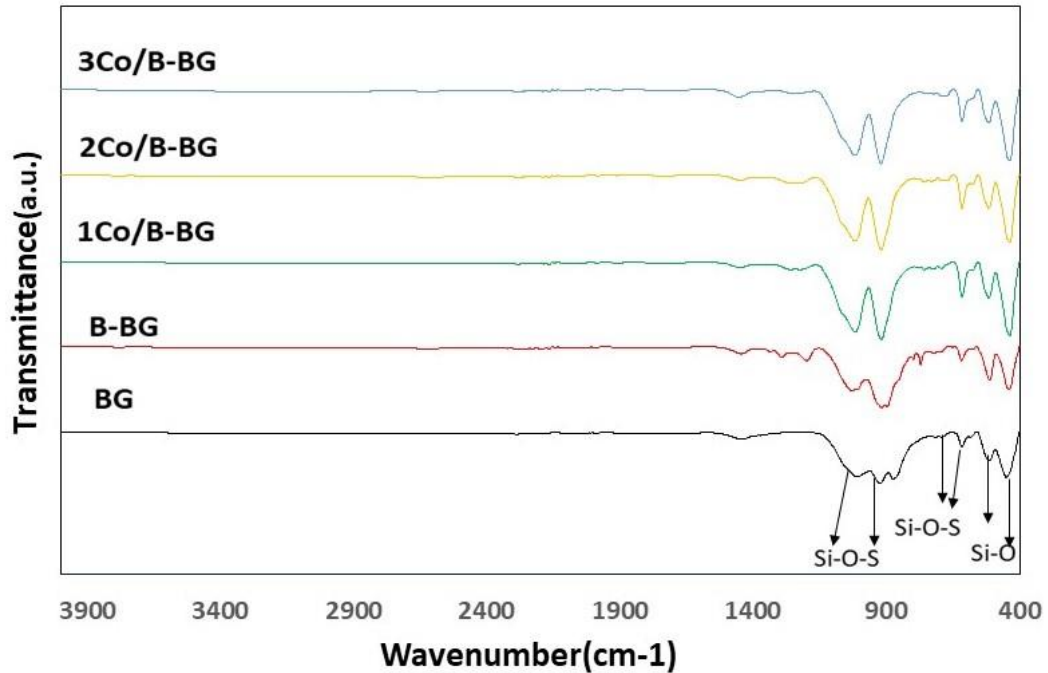
4.2. NUMUNELERİN FOURIER DÖNÜŞÜMLÜ KIZIL ÖTESİ SPEKTROMETRESİ (FTIR) ANALİZLERİ SONUÇLARI

Bu çalışmada üretilen biyoaktif cam numunelerinin FTIR analizi ile 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedilen absorptans değerleri incelenerek, camların yapılarındaki fonksiyonel gruplar belirlendi. Şekil 4.2’de BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin FTIR grafikleri gösterilmektedir. Tüm biyoaktif cam numuneler için de 850-1050 cm^{-1} dalga boyu aralığında görülen yoğun bantlar Si-O-Si silikatın absorpsiyon bandına ait asimetrik gerilimini, 610-800 cm^{-1} dalga boyları arasında görülen pikler ise simetrik Si-O-Si gerilme titreşimlerini temsil etmektedir. FTIR spektrumları incelendiğinde biyoaktif camların yapısında olması muhtemel Si-O-Si grupları 1020 cm^{-1} dalga boylarında görülmektedir. Ayrıca 430-520 cm^{-1} değişen dalga boyları arasında bulunan pikler Si-O bükülme bandını göstermektedir. 1190-1460 cm^{-1} değişen dalga boyu aralığındaki pikler ise başlangıç karışımından gelen karbonat gruplarını, 2000-3000 cm^{-1} civarındaki pikler ise OH- gruplarını temsil etmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda BCo-BG’lerin spektrumlarında, 479 cm^{-1} ’deki tepe ve 1100-900 cm^{-1} aralığındaki geniş bant, Si-O-Si bağlarının eğilme ve gerilme titreşimlerini vermektedir. 1396 cm^{-1} ve 1188 cm^{-1} ’deki tepe noktaları sırasıyla trigonal (BO_3) ve tetrahedral (BO_4) birimlerinin BO germe titreşimini temsil eder. 732 cm^{-1} ’deki tepe noktası O-P-O eğilme titreşimine atanırken, 686 cm^{-1} ’deki başka bir tepe noktası SiO_6 oktahedranın Si-O-P eğilme hareketini vermektedir [81]. Co-BG biyoaktif cam malzemelerde yapılan çalışmada 482 cm^{-1} ’de ortaya çıkan IR spektrumu Si-O-Si simetrik bükme modu ile ilişkilidir. 721 cm^{-1} ’deki bant ise tetrahedraller arasında köprü oluşturmayan oksijen atomlarının Si-O-Si simetrik gerilmesine karşılık gelir. Yaklaşık 1028 cm^{-1} ’deki ana bant Si-O-Si gerilmesine, 1465 cm^{-1} ’deki küçük bant ise C-O titreşim moduna bağlanabilir. Si-O-Si ağının kopması nedeniyle kobalt oksit konsantrasyonu arttıkça IR tepe noktasının yoğunluğunun arttığı fark edildi [93]. BCo-BGN’lerin FTIR spektrumlarını göstermektedir. 443 ve 803 cm^{-1} ’deki tepe noktaları ve 1100-900 cm^{-1} aralığındaki geniş bant, Si-O-Si bağlarının eğilme ve

gerilme titreşimlerine karşılık gelirken, 1388 cm^{-1} 'deki tepe noktası, trigonalin (BO_3) B-O germe titreşimini temsil etmektedir. Bu tepe noktasının nispi yoğunluğu, B içeriğinin artmasıyla arttı [80]. Anu K. Solanki çalışmalarındaki cam malzemelerin FTIR spektrumları yaklaşık olarak 1000, 910, 740 ve 440 cm^{-1} 'de görüldü, bu da köprü oluşturmeyen oksijenlerle ilişkili titreşimleri sırasıyla Si-O (gerilme), Si-O (gerilme) ve iki Si-O'ya (viraj) karşılık geldiği belirlendi. SBF'de inkübasyondan sonra Si-O-NBO (gerilme) ile ilişkili bantlar azalırken, 1000 cm^{-1} 'deki Si-O (uzatma) ile ilgili bant daha belirgin hale geldiği ve yaklaşık 740 cm^{-1} 'deki geniş bant, inkübasyondan sonra yaklaşık 790 cm^{-1} 'e kaymış ve Si-O (bükülme) titreşimleri tespit edilmiştir [98].

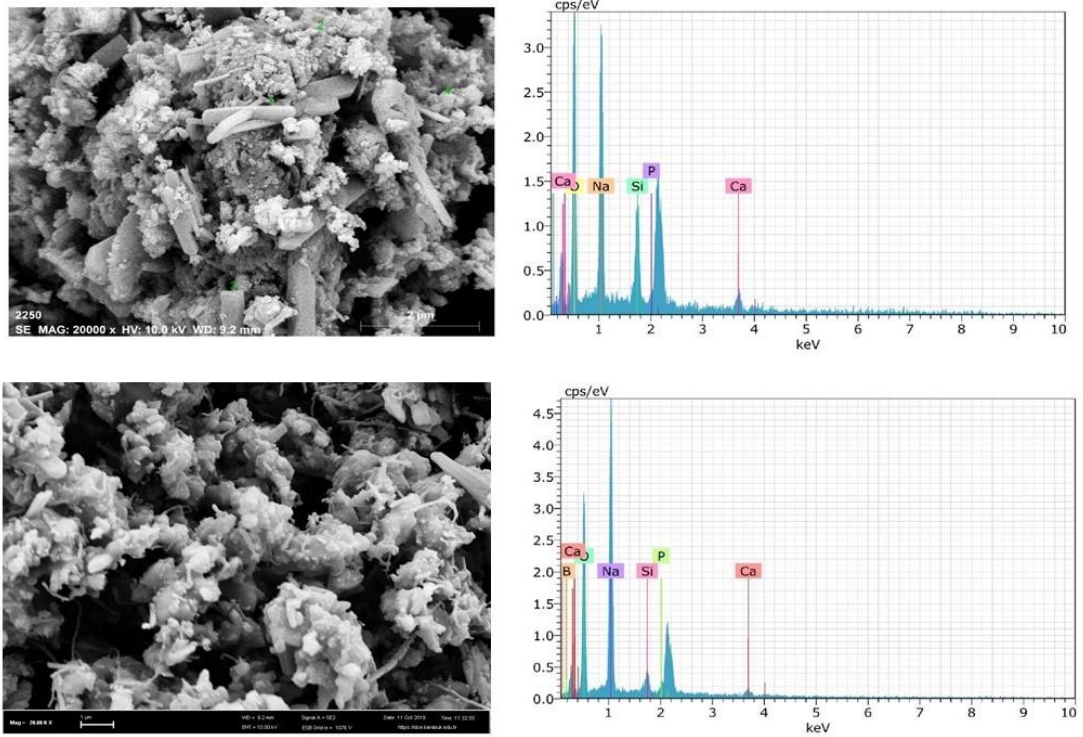
Boron ve kobalt eklendiğinde FTIR spektrumu üzerinde dikkate değer bir etkisi olduğu görülmektedir. Pik aralarında daralma ve daha belirgin pikler görülmeye başlamıştır. Bu görülen pik aralarının daralması XRD analizinde gözlenen kristallikteki artmaya bağlanmalıdır. 45S biyocam malzemeye boron ve kobalt eklendiğinde bant yoğunluğunun güçlendiği gözlemlendi. Analiz sonuçları ile birlikte literatürde yer alan diğer çalışmalara ait FTIR spektrum sonuçları incelendiğinde, boron ve kobalt katkısının numunelerin kimyasal bağ yapılarını ve camsı yapıyı bozmadığı tespit edildi.



Şekil 4.2. BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin FTIR Spektrumları.

4.3. NUMUNELERİN MİKROYAPI (SEM) ANALİZLERİ SONUÇLARI

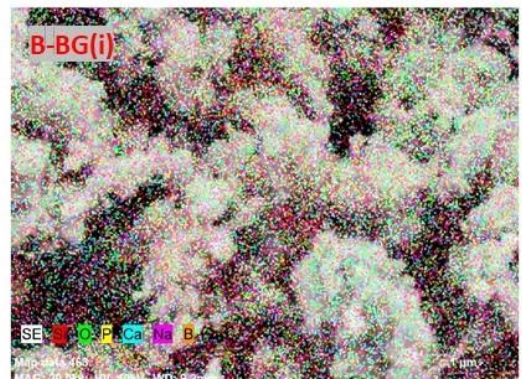
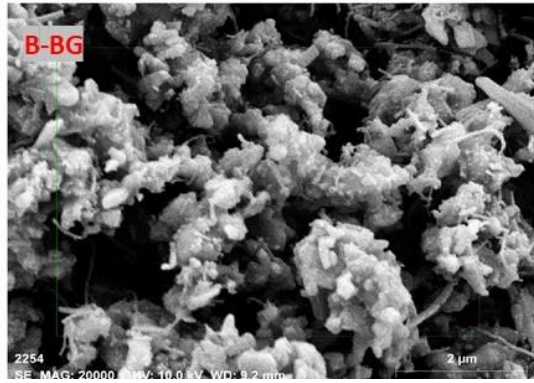
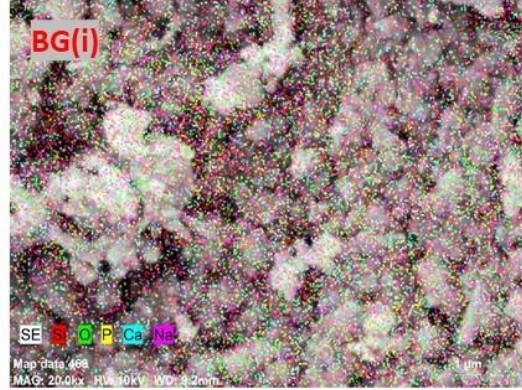
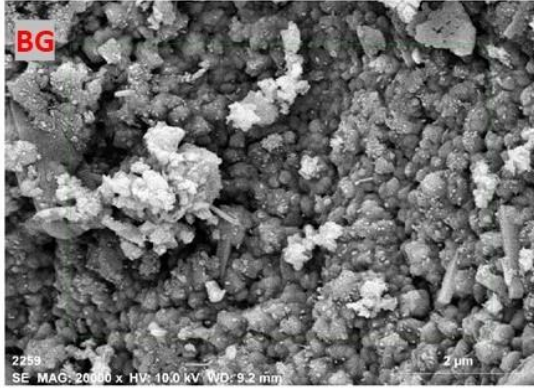
Biyoaktif cam malzemelerin morfolojisi, Taramalı elektron mikroskobu (SEM) (ULTRA PLUS-ZEISS) kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen BG (45S), B-BG ve Co/B-BG biyoaktif camların yapılarının morfolojisi, şekil 4.3'de görüldüğü gibi farklı çubuk yapı tipleri ve biyoaktif cam numunelerinin asimetrik tanecikleri tespit edildi. Cam yapıya Kobalt ve Boron bileşimleri katkı yapıldığında, yüzey kristal yapısı şekil 4.4'de açıkça görülmektedir. Boron ve Kobalt katkılı biyoaktif cam malzemelerin homojen olarak dağılımlarının başarılı bir şekilde olduğu Si, P, O, Ca, Na, B ve Co elementlerinin element haritaları olan SEM /EDAX ve SEM /MAP analizleri inceleyerek doğrulandı.

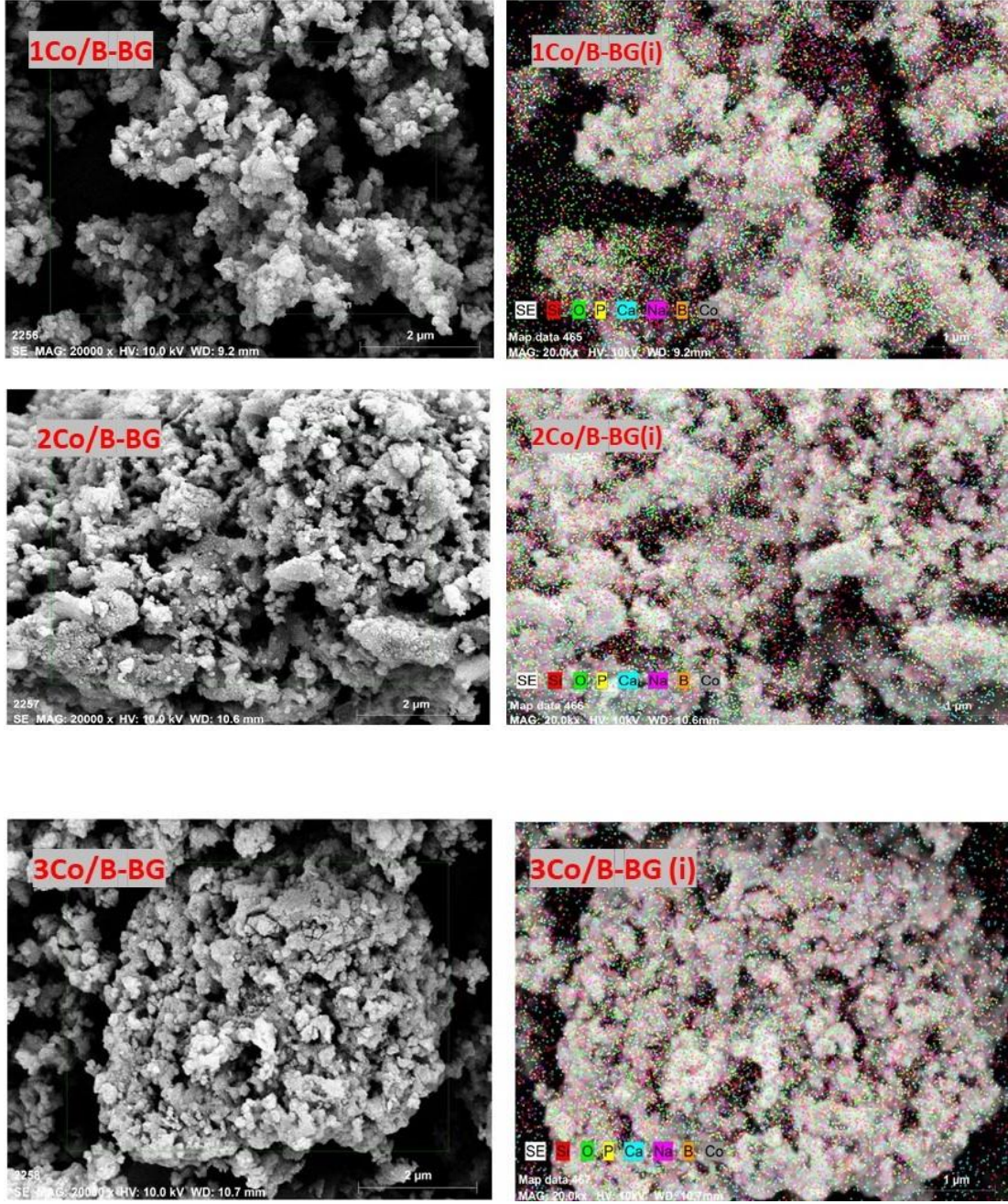


Şekil 4.3. BG (45S) ve B-BG biyoaktif cam numunesinin SEM / EDX analizi.

Yapılan 45S5 biyoaktif cam ve kobalt oksit katkılı cam numunelerinin SEM mikrografları, farklı çubuk yapı tipleri ve biyoaktif cam numunelerinin asimetrik tanecikleri ile sonuçlar gösterilmektedir [96]. Chih-Ling Huang ve ark. BG ve B katkılı biyoaktif cam malzemede yaptıkları araştırmalarda BG'nin (BG_B100, BG_B75, BG_B50 ve BG_B25) mikro yapılarını incelendiğinde sol-jel sentezi prosesi ile elde

edilen BG partiküllerinin, partikül boyutu 100 nm'den küçük olan küçük boyutlu tozlar olduğu gösterilmektedir. B katkılı BG'nin mikro yapıları, BG'ninkinden açıkça farklıdır. Daha az B katkılı BG'nin mikro yapıları BG gibi değildir; daha kaba ve daha gözeneklidirler. Nano ölçekli gözenekler yüzeyde dağılmıştır ve BG_B100'de daha pürüzlü yapılar gösterilmiştir [101].





Şekil 4.4. BG (45S), B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin SEM / MAP analizi.

4.4. NUMUNELERİN X-IŞINLARI FLÜORESANS (XRF) ANALİZLERİ SONUÇLARI

XRF spektrometresi genellikle sol-jel yöntemi ile toz haline getirilerek hazırlanmış biyoaktif cam malzemelerin ön sentezini elde etmek için uygulanmıştır. Çizelge 4.1’de

kobalt ve boron katkılı biyoaktif cam materyallerin ön yapısal analizleri gösterilmektedir. Farklı kombinasyonlar ile elde edilen biyoaktif cam malzemelerin ışıl işlem sürecinin tamamlanmasının ardından analizindeki yapısal değişiklikler açıklanır. BG ve B-BG biyoaktif camların Si, Ca ve P, oksitlerinden, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif camların ise Si, Ca, P ve Co oksitlerden oluştuğu tabloda gösterilmektedir. XRF analizinin sonuçlarına göre belirli eşdeğer oranlarda hazırlanan boron ve kobalt içerikli biyoaktif cam malzemelerin farklı uyarıcıların sonucunda kimyasal elementlerin molar oranlarının eşit şekilde korunduğu gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin XRF analiz sonuçları.

BG	Component	Result mass%	Det. limit	El. line	Intensity	w/o normal	Analyzing depth (mm)
	Si	32.8562	0.17419	Si-KA	9.8772	10.5600	0.0126
	P	3.4873	0.06801	P-KA	1.9593	1.1208	0.0089
	Ca	63.6565	0.11310	Ca-KA	20.7043	20.4593	0.0429
B-BG	Component	Result mass%	Det. limit	El. line	Intensity	w/o normal	Analyzing depth (mm)
	Si	24.5438	0.12138	Si-KA	7.5307	8.1115	0.0128
	P	2.1737	0.06085	P-KA	1.4235	0.7184	0.0104
	Ca	73.2825	0.11643	Ca-KA	26.4804	24.2191	0.0504
1Co/B-BG	Component	Result mass%	Det. limit	El. line	Intensity	w/o normal	Analyzing depth (mm)
	Si	30.2775	0.15216	Si-KA	10.5000	11.8872	0.0114
	P	4.5258	0.06879	P-KA	3.1147	1.7768	0.0086
	Ca	60.5492	0.11208	Ca-KA	24.2205	23.7720	0.0406

	Co	4.6476	0.05356	Co-KA	4.1425	1.8247	0.0687
2Co/B-BG	Component	Result mass%	Det. Limit	El. Line	Intensity	w/o normal	Analyzing depth (mm)
	Si	28.9233	0.14708	Si-KA	9.5434	11.5531	0.0101
	P	3.4425	0.07639	P-KA	2.3681	1.3751	0.0080
	Ca	57.2196	0.12502	Ca-KA	23.7375	22.8558	0.0384
	Co	10.4146	0.05502	Co-KA	9.5866	4.1600	0.0672
3Co/B-BG	Component	Result mass%	Det. Limit	El. Line	Intensity	w/o normal	Analyzing depth (mm)
	Si	30.1634	0.13672	Si-KA	10.6377	13.2077	0.0096
	P	3.5271	0.07696	P-KA	2.5745	1.5444	0.0076
	Ca	53.4743	0.10266	Ca-KA	24.0911	23.4149	0.0362
	Co	12.8352	0.05318	Co-KA	13.2833	5.6202	0.0671

Mahboobe Saqaei ve ark. hazırladıkları biyoaktif cam partiküllerinde bulunan elementler, X-ışını floresansı (XRF) ile birlikte incelenmiştir. Sonuçlar, hazırlanan biyoaktif camların, sol-jel prosesi dizileri sırasında bileşimin etkilenmediğini gösteren, tahmin edildiği gibi bileşimi sunduğunu doğrulamaktadır. XRF analizi, diğer araştırmalar tarafından bildirilen sonuçlarla tutarlı olarak biyoaktif cam parçacıklarının Si, Ca ve P oksitlerden oluştuğunu ortaya koymaktadır [102]. Ali Doostmohammadi ve ark. hazırlanmış oldukları biyoaktif cam partiküllerinde var olan elementler ve X-ışını floresansı (XRF) ile ölçülen tahmini kompozisyon incelenmiştir. Oksitlerin molar yüzdesi ifade edilmiştir. Element analizleri dikkate alınarak tüm elementlerin oksidik formda olduğu varsayılmaktadır. Biyoaktif cam partiküllerdeki (beklendiği gibi) üç ana elementin Si, Ca ve P olduğunu göstermiştir ve XRF analizi ile partiküllerin Si, Ca ve P oksitlerden oluştuğunu tespit edilmiştir. Bu elementlerin molar yüzdeleri, hazırlanan biyoaktif camdaki oksitlerinin molar yüzdelere yaklaşık

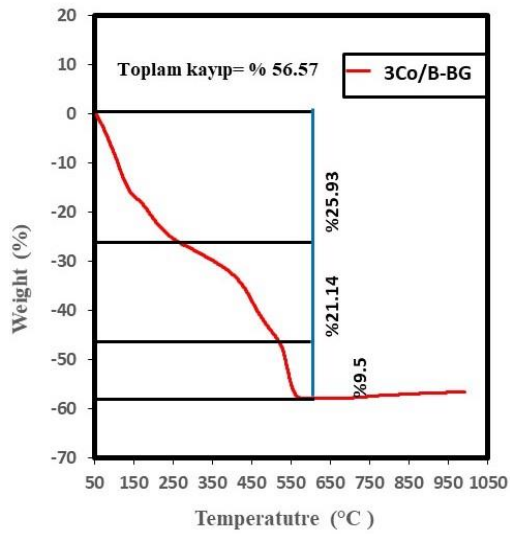
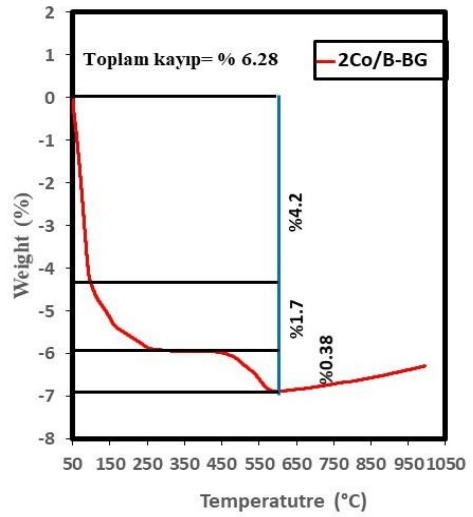
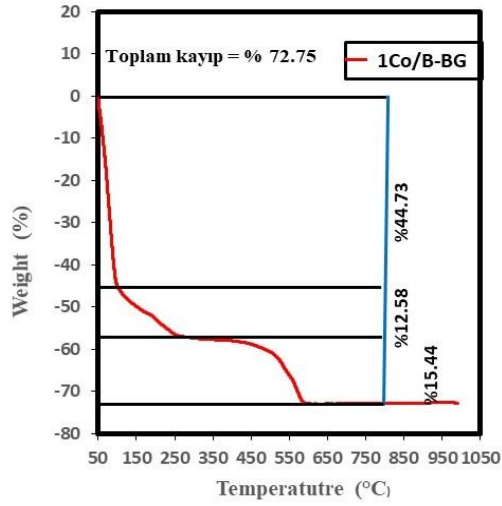
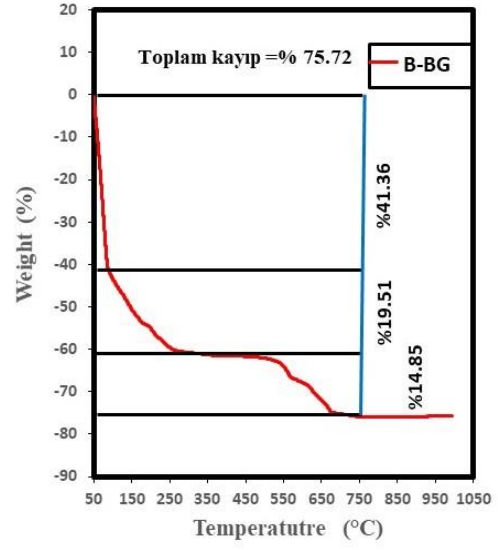
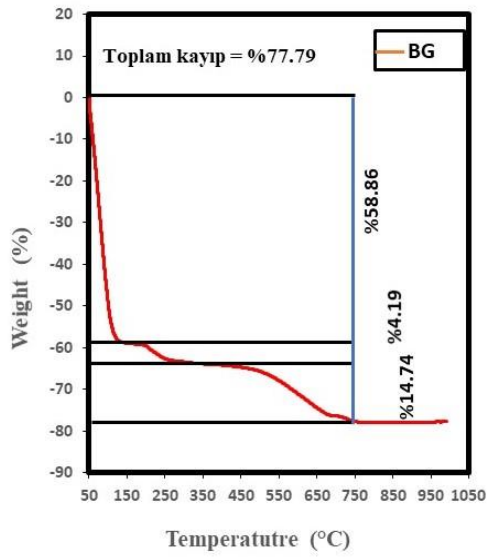
olarak uygundur. Bu sonuçlar, hazırlanan biyoaktif camın bileşiminin, sol-gel biyoaktif cam için belgelenmiş bileşim ile iyi bir uyum içinde olduğunu göstermiştir [103].

4.5. NUMUNELERİN TERMOGRAVİMETRİK (TGA) ANALİZLERİ SONUÇLARI

Biyokütlelerin, 45S biyoaktif cam, boron ve kobalt katkılı biyoaktif cam malzemelerin ısıl bozunmaları termogravimetrik analizleri yapılarak incelenmiştir. Analiz, oda sıcaklığından 1000°C'ye ısıtılarak 5 °C/dk ısıtma hızında çalışılarak uygulanmıştır. Karışımların bozunması ile elde edilen TGA eğrileri şekil 4.5'de verilmektedir. Hamidreza Pirayesh and John A. Nychka sol-jel yöntemiyle üretmiş oldukları 45S5 biyoaktif cam malzemeyinin dönüşüm sıcaklıklarını ve kütle kayıplarını belirlemek için DSC eğrisinin hem endotermik hem de ekzotermik tepe noktaları içerdiği bulundu. İlk endotermik tepe noktası yaklaşık 60°C–150°C'dedir ve TGA grafiği bu tepe noktası çevresinde yaklaşık %10 ağırlık kaybı gösterir; bu nedenle, bu pikin, kurutulmuş jeldeki emilen suyun ve silanollerin çıkarılmasına karşılık geldiği sonucuna varılabilir. %12 ağırlık kaybıyla 230°C'deki diğer tepe noktası, öncüllerin ve katalizörlerin daha fazla yoğunlaştırılmasından uzaklaştırılan sudan kaynaklanmaktadır. Yaklaşık 1300°C'de endotermik tepe noktaları, camın bu sıcaklık civarında erimesine karşılık geldiğini tespit ettiler. Ayrıca 600°C–750°C aralığında iki endotermik ve iki ekzotermik mikrofön tepe noktası sergiler, bu da jelden türetilen 45S5'in kristalizasyonunda önemli rol oynar. TGA eğrisi, bu sıcaklık aralığında yüksek miktarda ağırlık kaybı (~%30) gösterir. Endotermik pikler, sodyum nitrit ve diğer nitrojen içeren bileşimlerin çıkarılmasına karşılık gelir. Öte yandan, ekzotermik tepeler, faz dönüşümünü ve kristal oluşumları temsil eder. Sol-jel yöntemiyle 45S5'in hazırlanması yoluyla kristalizasyon ve sodyum nitrat giderme sıcaklıklarının örtüşüğünü göstermektedir. Azot bakımından zengin tüm bileşikler numuneden çıkarmak için 700°C'den yüksek sıcaklıklarda stabilizasyonun gerekli olduğunu gösterir [95].

Termogravimetrik eğriler incelendiğinde, biyokütlelerin bozunması üç bölgede olmuştur. BG (45S) biyoaktif cam malzeme ilk ağırlık kaybı 57-100°C sıcaklık

aralığında hammaddenin yapısında absorbe olan nemin ve hafif uçucuların uzaklaşması sonucunda, ikinci ağırlık kaybı ana piroliz bölgesi olarak belirlenen yaklaşık olarak 190-210°C sıcaklık aralığında uçucu bileşiklerin uzaklaşmasından ve son aşamasında üçüncü kütle kaybı ise yaklaşık olarak 490-570°C sıcaklık aralığında sonucu meydana geldiği belirlenmiştir. BG (45S) biyoaktif cam malzemenin yaklaşık olarak % 77.79 'lık kütle kaybı meydana geldiği tespit edildi. B-BG biyoaktif cam malzemenin ilk ağırlık kaybı yaklaşık 57-100°C sıcaklık aralığında, ikinci kütle kaybı ise yaklaşık olarak 510- 550°C sıcaklık aralığında ve üçüncü kütle kaybı ise 600-650°C sıcaklık aralığında bozunduğu belirlendi. B-BG biyoaktif cam malzemenin ise yaklaşık % 75.72 'lık kütle kaybı meydana geldiği tespit edildi. 1Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ilk ağırlık kaybı yaklaşık 57-100°C sıcaklık aralığında, ikinci kütle kaybı ise yaklaşık 190-220°C sıcaklık aralığında ve üçüncü kütle kaybı ise 450-570°C sıcaklık aralığında bozunduğu tespit edildi. 1Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ise yaklaşık %72.75 'lük kütle kaybı olduğu belirlendi. 2Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ilk ağırlık kaybı yaklaşık 57-90°C sıcaklık aralığında, ikinci kütle kaybı ise yaklaşık olarak 180-210°C sıcaklık aralığında ve üçüncü kütle kaybı ise yaklaşık olarak 470-560°C sıcaklık aralığında bozunduğu belirlendi. 2Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ise yaklaşık olarak % 6.28 'lık kütle kaybı olduğu tespit edildi. 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ilk ağırlık kaybı yaklaşık 57-120°C sıcaklık aralığında, ikinci kütle kaybı ise yaklaşık olarak 150-200°C sıcaklık aralığında ve üçüncü kütle kaybı ise yaklaşık 350-530°C sıcaklık aralığında bozunduğu belirlendi. 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ise yaklaşık olarak % 56.57 'lık kütle kaybı meydana geldiği tespit edildi.



Şekil 4.5. BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin TGA analiz sonuçları.

Yapılan BG çalışmalarda BG-1, BG-2 ve BG-3 için 300 °C'ye kadar sırasıyla %5,60, %5,24 ve %2,6 ağırlık kaybı vardır, bu da adsorbe edilmiş su ve etanol moleküllerinin buharlaşmasından kaynaklanır. BG-1'in yüksek gözenekliliği vardır ve bu üç numune arasında en yüksek ağırlık kaybının nedeni olabilir. Bundan sonra, 300 ila 700°C arasında, ağırlık kaybı BG-1, BG-2 ve BG-3 için sırasıyla %2.81, %1.86 ve %2,09'dur. Bunun nedeni, öncünün ayrışması ve numunelerden nitratın çıkarılması olabilir. Ayrıca numuneler sırasıyla %0.57, %0.72 ve %0.79 BG-1, BG-2 ve BG-3 ağırlık kaybıyla 1400°C'ye kadar ısıtılır. (700 ila 1400°C) arasındaki ağırlık kaybı, karbonatın bozunmasından ve numunede kristal fazların oluşumundan kaynaklanabilir. Her üç numune de 1400 °C'ye kadar kararlı bir termal tepki gösterdiği tespit edilmiştir [99].

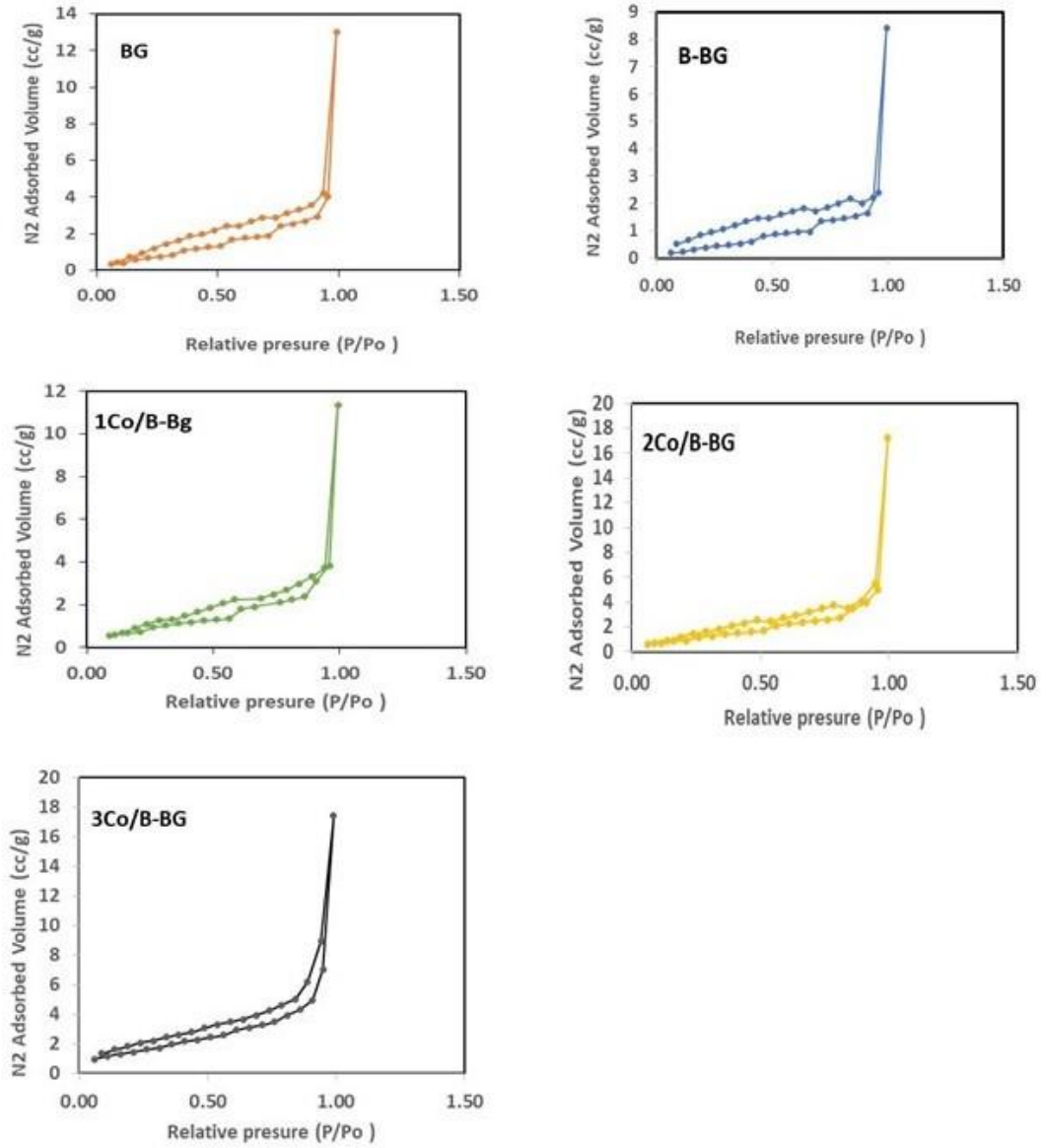
4.6. NUMUNELERİN YÜZEY ALANI ÖLÇÜM (BET) ANALİZİ SONUÇLARI

Sol-jel yöntemi ile 45S biyoaktif cam malzeme ile boron ve kobalt katkılı biyoaktif cam malzemeler hazırlanmıştır. Hazırlanmış ve toz haline getirilmiş olan biyoaktif cam malzemelerin karakterizasyonu partikül boyutu dağılımı, spesifik yüzey alanı, gözeneklilik özellikleri incelendi. Biyoaktif cam numunelerinin Özgül yüzey alanı ve ortalama parçacık boyutu çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2. BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunelerinin özgül yüzey alanı ve ortalama parçacık boyutu.

Numuneler	Yüzey Alanı (m ² /g)	Gözenek Seviyesi (cm ³ /g)	Gözenek büyüklüğü (nm)
BG	9.763	2.270	2.129
B-BG	5.647	1.455	1.879
1Co/B-BG	6.969	1.930	1.881
2Co/B-BG	9.256	2.925	2.128
3Co/B-BG	9.606	2.800	1.631

Tozların spesifik yüzey alanı ve gözenekliliği nitrojen adsorpsiyon tekniği ile belirlenmiştir. Tozların gözenekliliğini ve gözenekli yapı tipini değerlendirmek için adsorpsiyon ve desorpsiyon izoterm eğrileri de ölçülmüştür. Cam numunesinin adsorpsiyonu ve desorpsiyonu eğrileri şekil 4.6’da verilmiştir.



Şekil 4.6. BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam numunelerin adsorpsiyonu ve desorpsiyonu (izoterm) BET grafikleri.

Çizelge 4.3. BJH yöntemi gözenek boyut dağılımları.

Gözenek boyutları	Gözenek Genişlikleri
Mikro Gözenekler	< 2 nm
Mezo Gözenekler	2–50 nm
Makro Gözenekler	50 nm üzeri

Ortalama gözenek boyutu, özgül gözenek hacmi (adsorbe edilen azot) ile BET arasındaki oran kullanılarak BJH yöntemine göre yüzey alanları hesaplandı. Gözenekler boyutlarına göre mikro gözenekler (< 2 nm), mezo gözenekler (2–50 nm) ve makro gözenekler (50 nm) olarak sınıflandırılır. BJH, mezogözenekli aralıktaki gözenek boyutlarını değerlendirmek için yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir [97]. Veriler dikkate alınarak incelendiğinde yüzey alanlarının ve gözenek boyut dağılımlarının düzenli bir şekilde değiştiği görülmektedir. Şekil 4.6’da biyoaktif cam numunelerinin BJH yöntemi ile belirlenen gözenek boyut dağılımları (desorpsiyon verilerinden) verilmiştir. BG(45S) biyoaktif cam numunesinin BJH yöntemiyle ölçülen ortalama gözenek boyutu 2.129 nm (yüzey alanı 9.763 m²/g), B-BG biyoaktif cam numunesinin BJH yöntemiyle ölçülen ortalama gözenek boyutu 1.87 nm (yüzey alanı 5.647 m²/g), 1Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin BJH yöntemiyle ölçülen ortalama gözenek boyutu 1.88 nm (yüzey alanı 6.969 m²/g), 2Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin BJH yöntemiyle ölçülen ortalama gözenek boyutu 2.128 nm (yüzey alanı 9.256 m²/g), 3Co/B-BG biyoaktif cam numunesinin BJH yöntemiyle ölçülen ortalama gözenek boyutu 1.63 nm (yüzey alanı 9.606 m²/g) olarak ölçüldü. Ortalama değerlere baktığımızda BG ile 2CO/B-BG mezogözenekler içermektedir. Bu malzemelerin gözenekli yapısı, jelin oluşturulma şeklinden kaynaklanmaktadır. Yüzey alanları değerlendirildiğinde B eklendiğinde yüzey alanında bir azalma görülürken, farklı miktarlarda Co eklendiğinde buna bağlı olarak değişken geniş bir yüzey alanı ortaya çıkarmaktadır. Alkoksit öncüleri su ile kolayca reaksiyona girer ve hidrolize türler, monomer dört fonksiyonlu [Si (OH)₄] olduğu için üç boyutlu bir polimerik ağ oluşturabilen bir yoğunlaşma reaksiyonunda birbirine bağlanır. Sürece katılan sıvı çözücüler yapının kılcal damarlarında tutulur ve kuruduktan sonra sürekli gözenekliliğe sahip katı bir ağ oluşur. Gözeneklerin boyutu işleme koşullarına ve

stabilizasyon sıcaklığına bağlı olarak birbirine bağlı veya tamamen kapalı olabilir [97]. Yapılan Co ve Sr katkı malzemelerin 7 K'de BET analizinin sonuçlarına göre tüm cam numunelerde bir histerezis döngüsü açıkça gözlemlenebilir. Ayrıca Sr ve Co ile iyon katkısı, ana cama kıyasla spesifik yüzey alanını azaltmada bir etkiye sahip gibi görünmektedir; eşzamanlı olarak, gözenek boyutu aralığı, mezogözenek boyutunun daha yüksek değerlerine hareket eder [79]. İzotermilerin incelemesi yapıldığında, bağlı basıncın 0'a yakın olduğu durumda adsorplanan miktarda dikey bir artış görülmektedir. İzoterm eğrileri, bağlı basınç arttıkça platoya ulaşmaksızın artmaktadır. Ayrıca histeresis halkaları oluşmaktadır. Bu tür izoterm mikrogozenekler ve mezogözenekler içeren katılar için elde edilmektedir. İzoterm üzerinde histeresis halkasının biraz daha geniş ve desorpsiyon kolunun daha basamaklı bir yapı görüldüğünde, bu tür histeresis halkaları içten bağlı mezogözenekler (2-50 nm) içeren katılarda tespit edilmektedir. Tüm örnekler kendi aralarında karşılaştırıldığında ısı işlem sıcaklığı arttığında azot adsorpsiyon kapasiteleri genellikle azalmıştır. Bu durumdan hem mezogözenek hem de mikrogozenek yapısında sıcaklığa bağlı bozulmaların olduğu sonucunu çıkarılabilir [100]. N₂ adsorpsiyon-desorpsiyon izotermi iki numune için incelendiğinde numunelerin mezogözeneklerinin, bir histerezis halkası oluşturmak üzere kılcal yoğunlaşmayı indüklediği gösterilmiştir. Bu, mezogözenekli yapıların hem BG hem de B katkı BG'de bulunduğunu gösterir. BG mezogözeneklerinin yaklaşık 5-50 nm gözenek çaplarına sahiptir. Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) terminolojisine göre, mezo gözenekli malzemelerin yapı çapları 2 ila 50 nm arasında değişen bazı olağanüstü özelliklere sahiptir. B katkı BG (BG_B100) iki gözenek boyutu dağılımı gösterir: ilki 5 ila 30 nm ve ikincisi 30 ila 100 nm arasındadır. Bu özel gözenek boyutu dağılımı özelliği, mezo gözenekli ve makro gözenekli (>50 nm) özelliklerle birleştirilmiştir [101].

4.7. NUMUNELERİN ICP-OES ANALİZİ SONUÇLARI

Bu çalışmada üretilen BG (45S) biyoaktif cam, boron katkı biyoaktif cam ile boron ve Kobalt katkı biyoaktif cam numunelerin Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) yöntemi ile analizi yapılmıştır. Bu yapılan analiz sonuçlarına göre hazırladığımız numunelerin Si, Ca, Na, P, B ve Co elementleri seçilmiştir. Seçilen elementler çizelge 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Biyoaktif Cam Numunelerinin ICP-OES Analizi Sonuçları.

Numune	Si%	Ca%	Na%	P%	B%	Co%
BG	18,3±0.3	15.0±0.4	13.5±0.6	1.6±0.1	-	-
B-BG	17.7±0.1	16.0±0.2	12.1±0.3	2.2±0.2	0.84±0.01	-
1Co/B-BG	17.1±0.3	15.2±0.3	12.9±0.2	2.2±0.1	0.74±0.01	0.69±0.02
2Co/B-BG	17.2±0.2	14.5±0.1	12.9±0.2	1.7±0.1	0.78±0.01	1.6±0.1
3Co/B-BG	16.6±0.2	14.0±0.3	12.6±0.4	1.9±0.1	0.75±0.02	2.3±0.1

Hazırlanmış olduğumuz malzemelerde belirli oranlarda elementler eklenmiştir. BG biyoaktif cam malzemeye bir miktar Si azaltılıp onun yerine ilk olarak B ekleniyor. Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) analizi ile tespit edilenlere göre BG biyoaktif cam malzemeye eklenen B diğer elementler üzerinde etkisi Ca elementinin etkisini artırırken, Na elementinin etkisini azaltmıştır. Daha sonra BG biyoaktif cam malzemeye birlikte eklenen Co ve B elementleri ile 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG olmak üzere biyoaktif cam malzemeler elde edilmiştir. Bu biyoaktif cam malzemeleri incelediğimizde Co eklendiğinde 1Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemelerde belirli oranlarda Si ve B elementlerinin etkisinin bir miktar azaldığı, 2Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ise Si ve B elementlerinin etkisinin bir miktar arttığı gözlenmektedir. Endüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi (ICP-OES) analizi göre bu hazırlanmış olduğumuz biyoaktif cam malzemelerde elde edilen elementler belirli eşdeğer oranlarda bir biri üzerinde bir miktar etkili olduğu tespit edildi.

Marcela Arango-Ospina ve ark. yaptıkları çalışmada camların çözünme işlemi sırasında iyon konsantrasyonlarını ICP-OES ile analiz ettiler. Camların statik koşullar altında 2 hafta daldırılmasına kadar Si, Na, Ca, K, P ve B'nin çözünme belirlendi. Sonuçlar, camdaki bor içeriği arttıkça SBF süpernatantlarındaki silikon, kalsiyum, sodyum, potasyum ve bor içeriğinin arttığını, fosfor konsantrasyonunun ise azaldığını göstermektedir. SBF'ye daldırma 3 güne kadar zamanla artan silikon konsantrasyonları, daha sonra konsantrasyon sabitti ve 3 günlük daldırma sonrasında meydana gelen silika ağının parçalandığını gösterir. Fosfor konsantrasyonunun azalması, cam üzerinde CaP tabakasının oluşumunu ima eder, fosfor

konsantrasyonunun azaldığı ilk hızın, 8B ICIE16 için cam bor içeriğinin daha yüksek olmasına bağlı olduğu gözlemlenmiştir [64]. B ve Co, sol-jel yöntemi kullanılarak biyoaktif cam nanoparçacıklara başarıyla katıldı. Bununla birlikte, gerçek bileşimlerin listelenen BCo.BGN'lerin öngörülen (nominal) bileşimlerinden önemli ölçüde farklı olduğuna dikkat edilmelidir. Bununla birlikte, gerçek B ve Co içerikleri açısından, konsantrasyonlar öngörülen nominal bileşimlerle tutarlı bir şekilde değişir [80].

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. SONUÇLAR

Bu çalışmada katkılı ve katkısız biyocam malzemeler elde edilip farklı özellikleri incelenmiştir. Bu malzemeler belli oranlarda kobalt ve boron katkılı geleneksel sol-jel yöntemi ile hazırlanmıştır. Çalışmanın bulguları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Biyoaktif cam yapılandırıcılar üzerindeki etkisini karşılaştırmak için öncü olarak 45S biyocam üretildi.
2. BG (45S) biyoaktif cam esas alınarak sol-jel prosesi ile boron (B) ve kobalt (Co) kullanılarak BG, B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemeler başarılı bir şekilde elde edildi.
3. Boron (B) ve Kobalt (Co) eklenmesinden sonra BG (45S)' nin yüzey ve fiziksel özellikleri iyileştirildi. Numunelerin XRD grafikleri incelendiğinde B ve Co eklenmesinden sonra kırınım tepelerin yoğunluğunun atığı, genişliklerinin daraldığı ve tepe noktaların ise daha keskinleşen şekillerin ortaya çıktığı tespit edildi. Bu durum kristalit boyutunda ve kristallik derecelerinde bir artmaya yol açmıştır.
4. FTIR analizinde 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedilen absorpsiyon değerleri incelenmiş, camların yapılarındaki fonksiyonel gruplar belirlendi. Analiz sonuçları ile birlikte literatürde yer alan diğer çalışmalara ait FTIR spektrum sonuçları incelendiğinde, B ve Co eklendiğinde FTIR spektrumunu üzerinde dikkate değer bir etkisi olduğu görülmektedir. Pik aralarında daralma ve daha belirgin pikler görülmeye başlanmıştır. Bu görülen pik aralarının daralması XRD analizinde gözlenen kristallikteki artmaya bağlanmalıdır. Ayrıca bant yoğunluğunun güçlendiği gözlenmektedir.

5. SEM analizinde BG (45S), B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif camların yapılarının farklı çubuk yapı tipleri ve biyoaktif cam numunelerinin asimetric tanecikleri testip edildi. SEM analizlerine paralel olarak, numunelerin EDS/MAP ölçümleri yapılarak elde edilen biyoaktif cam malzemelerde homojen bir dağılım olduğu belirlendi.
6. XRF analizinin sonuçlarına göre belirli eşdeğer oranlarda hazırlanan B ve Co içerikli biyoaktif cam malzemelerin farklı uyarıcıların sonucunda kimyasal elementlerin molar oranlarının eşit şekilde korunduğu gösterilmektedir.
7. TGA eğriler incelendiğinde, BG (45S) biyoaktif cam malzemenin yaklaşık olarak % 77.79'lik kütle kaybı meydana gelmişken B ve Co eklendiğinde kütle kaybı belirli oranlarda azalma göstermiştir.
8. ICP-OES analizin sonuçlarına göre hazırladığımız numunelerin Si, Ca, Na, P, B ve Co elementleri tayin edildi. Co eklendiğinde 1Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemelerde belirli oranlarda Si ve B elementlerinin etkisinin bir miktar azaldığı, 2Co/B-BG biyoaktif cam malzemenin ise Si ve B elementlerinin etkisinin bir miktar arttığı gözlenmektedir.
9. BET analizinin sonuçlarına baktığımızda biyoaktif cam malzemelerin karakterizasyonu partikül boyutu dağılımı, spesifik yüzey alanı, gözeneklilik özellikleri incelendi. BJH yöntemi ile belirlenen gözenek boyut dağılımları (desorpsiyon verilerinden) incelendiğinde gözenek boyut dağılımlarının düzenli bir şekilde değiştiği tespit edildi. BJH yöntemiyle malzemelerimizin ortalama gözenek değerleri baktığımızda 45S ile 2CO/B-BG mezogözenekler içermektedir. B-BG, 1Co/B-BG, 2Co/B-BG ve 3Co/B-BG biyoaktif cam malzemelerimizin gözenek değerleri 2 nm değerinden küçük değerler tespit edildiği için mikro gözenekler içermektedir. Gözenekli bir yapıya sahip olan cam malzeme yüzeyinde daha fazla yüksek derecede hidroksilasyonunu destekler. Sol-jel yöntemi ile elde edilen cam malzemelerin büyük gözenekliliğe sahip olması sabit bir hacme sıkıştırılma yeteneklerini azaltır, bu da bir boşluğu doldurmak için küçük bir malzeme kütesinin gerekli olduğu anlamına gelmektedir. Hazırlamış olduğumuz bu biyocam malzemelerin bütün bu analiz sonuçlarına baktığımızda fiziksel ve kimyasal özelliklerinde olumlu sonuçlar elde ettiğimiz biyoaktifliği yüksek malzemeler olarak değerlendirebiliriz.

5.2. ÖNERİLER

1. Üretilen biyoaktif cam numunelerinin kullanım alanlarının daha detaylı belirlenebilmesi için, kırılma tokluğu, sertlik, eğilme mukavemeti, elastisite modülü, kimyasallara karşı direnç, ısıl genleşme katsayısı ve su emme gibi özelliklerinin incelenmesi yararlı olacaktır.
2. Yapay vücut sıvısı analizleri yapılarak, bekleme süreleri belirlenerek elde edilen biyomalzemelerin biyobozunurluğu ölçülebilir.
3. Canlı vücut ortamında hazırlamış olduğumuz numunelerin yapısında oluşabilecek değişimlerin incelenebilmesi için malzemeleri canlı dokuya yerleştirilerek in-vivo deneyleri yapılarak değerlendirilebilir.
4. Üretilen biyoaktif cam malzemelerin mekanik özellikleri iyi olan ancak biyoaktiflik özelliği olmayan malzemelerin üzerine kaplamada kullanılarak kompozit malzeme üretiminde kullanılabilirliği araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gümüşdereliöglü, M, “Biyomalzemeler”, *Hacettepe Üniversitesi - Kimya Mühendisliği Bölümü*, Ankara, (2002).
2. Çelebican, Ö. “Sol-Jel yöntemleriyle biyoaktif cam malzemelerin üretimi”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, (2009).
3. Yılmaz, M. “Zirkonyo ile toklaştırılmış alümina (zta) biyo seramik implant malzemelerin üretimi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kocaeli, (2016).
4. Tüylek, Z. “Biyometaryeller ve sağlıkta kullanımı”, *Bozok Tıp Derg*, (4):80-9 (2017).
5. Pasinli, A. “Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler “, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, (4) 25-34 (2004).
6. Güven, Ş. Y. “Biyouyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi “, *Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 2(3), ÖS: BiyoMekanik, 303-311 (2014).
7. Kükürtcü, B. “Biyoaktif cam ve cam-seramik malzemelerin üretimi ve yapay vücut sıvısı içerisinde davranımlarının incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, (2008).
8. Tekin, H.O. “An extensive investigation on gamma-ray and neutron attenuation parameters of cobalt oxide and nickel oxide substituted bioactive glasses “0272-8842 (2019).
9. Moura, D. “Development of a bioactive glass-polymer composite for wound healing applications” *Materials Science and Engineering C* 76 224–232 (2017).
10. Yılmaz, B. and Evis, Z. “Boron-substituted bioceramics: A review”, *Middle East Technical University, Department of Biomedical Engineering*, 06800 Ankara, Turkey, 6 - 14, (2016).
11. Bolaños, L. “Why boron?” *Plant Physiology and Biochemistry* 42 907–912 (2004).
12. Paks, J. and Edwards, M. “Boron in the environment “, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 35:81–114, (2005).

13. Kobayashi, M. and Shimizu, S. “Cobalt proteins”, *Eur. J. Biochem* 261, 1-9 (1999).
14. Gál, J. “Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: Data review and research gaps to support risk assessment “, *Environment International* 34 821–838 (2008).
15. Fowler, J. and Jr, MD “Cobalt”, *Dermatitis*, Vol 27 (2016).
16. Vichery, C. and Nedelec, J. “Bioactive glass nanoparticles: From synthesis to materials design for biomedical applications “, *Materials*, 9, 288 (2016).
17. Baino, F. “Bioactive sol-gel glasses: Processing, properties, and applications”, *Int J Appl Ceram Technol.*;15:841–860 (2018).
18. Adibnia, S. “Synthesis and characterization of sol-gel derived hydroxyapatite-bioglass composite nanopowders for biomedical applications”, *Journal of Biomimetics, Biomaterials & Tissue Engineering* Vol.12 pp 51-57 (2011).
19. Toygun, Ş. “General principles of sol-jel “, *Sigma* 31, 456-476, (2013).
20. Elden, E. “Metalik biyomalzemelerin vakum ark ergitme yöntemi ile üretimi ve özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir, (2016).
21. Çoşkun, M.İ. “Metalik biyomalzemelerin elektrokaplama yöntemi ile hidroksiapatit kaplanması, karakterizasyonu, modelleme ve yapay zeka uygulamaları” Doktora Tezi, *Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Hatay, (2016).
22. Güner, A.T. ve Meran, C. “Ortopedik implantlarda kullanılan biyomalzemeler”, *Pamukkale Univ Muh Bilim Derg*, 26(1), 54-67, (2020).
23. Bucak, S. “Polimerik kalp stentleri “, *Bilim ve Teknik*, Ekim (2010).
24. Sarsılmaz, F ve Sarsılmaz, C. “Ortopedide kullanılan polimer esaslı kompozit malzemeler”, *Fırat Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi, Metal Bölümü*, Elazığ (2003).
25. Güven, Ş. Y. “Ortopedik malzemelerin biyouyumlulukları ve mekanik özelliklerine göre seçimi “, *Süleyman Demirel Üniversitesi, Makine Mühendisliği Bölümü*, Isparta (2010).
26. Ceyhan, T. “Bir cam-seramik biyomalzemenin üretimi, tanımlanması ve biyolojik etkilerinin canlı-dışı ve canlı-içi ortamda değerlendirilmesi”, *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği*, (2007).
27. Köse, N. “Biyomalzemeler ve implantlara biyolojik yanıt “, *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği*, (2013).

28. Evis, Z. “Çeşitli iyonlar eklenmiş nano-hidroksiapatitler: üretim yöntemleri, iç yapı, mekanik ve biyouyumluluk özellikleri yönlerinden incelenmesi”, *International Journal of Research and Development*, Vol.3, No.1, (2011).
29. Fırat Öztöpalan, D. ve Durmuş, A.S. “Biyoaktif cam ile mineralize ve demineralize kemik matriksinin kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin radyolojik olarak karşılaştırılması”, *F.Ü. Sađ. Bil. Vet. Derg.*, 32 (1): 01 – 05 (2018).
30. Hafezi-Ardakani, “Synthesis and characterization of nanocrystalline merwinite (Ca₃Mg (SiO₄)₂) via sol–gel method “, *Ceramics International*, 37 175–180 (2011).
31. Oki, A. “Preparation and in vitro bioactivity of zinc containing sol-gel–derived bioglass materials “, *Wiley Periodicals*, Inc (2004).
32. Saravanapavan, P. “Bioactivity of gel– glass powders in the CaO-SiO₂ system: A comparison with ternary (CaO-P₂O₅-SiO₂) and quaternary glasses (SiO₂-CaO-P₂O₅-Na₂O)”, *Wiley Periodicals*, Inc. (2003).
33. Chen, Q. “Tissue engineering scaffolds from bioactive glass and composite materials”, *Topics in Tissue Engineering*, Vol. 4. Eds. N Ashammakhi, R Reis, & F Chiellini, (2008).
34. Chen, Q. “Bioglass-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering”, *Department of Materials Imperial College of Science, Technology and Medicine*, SW7 2AZ (2006).
35. Karasu, B.” Bioactive glasses”, *El-Cezeri Journal of Science and Engineering* Vol: 4, No: 3, (436-471) (2017).
36. Prasad, S. “Crystallization and mechanical properties of (45S5–HA) biocomposite for biomedical implantation” *Ceramics Silikaty*, Vol: 61, No:4, (378-384) (2017).
37. Sebdan, M.M. “Evaluation of hydroxyapatite-forsterite-bioactive glass composite nanopowder prepared via sol-gel method”, *International Journal of Modern Physics: Conference Series* Vol. 5 510–518 (2012).
38. Hench, L.L. “The story of bioglass”, *J Mater Sci: Mater Med* 17:967–978 (2006).
39. Kulan, M. ve Ulukapı, I. “Dişhekimliğinde biyoaktif camlar”, *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* Cilt: 45, Sayı: 1 Sayfa: 65-70, (2011).
40. Katz, R.N. “Environmental degradation of advanced ceramics and glasses”, *Handbook of Environmental Degradation of Materials (Third Edition)*, 207-223 (2018).
41. Porwal, H. “Processing and bioactivity of 45S5 bioglass-graphene nanoplatelets composites”, *J Mater Sci: Mater Med* 25:1403–1413, (2014).

42. Jugdaohsingh, R.” Silicon and boron differ in their localization and loading in bone “, *Bone Reports* 1 9–15 (2015).
43. Ergöz GÜngör, F. ve Karasu, B. “Biyo–Seramik bileşimine silisyum katkısının osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklere etkisi”, *El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi* Cilt: 7, No: 2, (724-742) (2020).
44. Balamurugan, A. “Development and in vitro characterization of sol–gel derived CaO–P₂O₅–SiO₂–ZnO bioglass”, *Acta Biomaterialia* 3 255–262 (2007).
45. Vallet-Regi, M. “Effect of magnesium content on the in vitro bioactivity of CaO–MgO– SiO₂ –P₂ O₅ sol–gel glasses”, *J. Mater. Chem.*, 9, 515–518 (1999).
46. Adibnia, S.” Synthesis and characterization of sol-gel derived hydroxyapatite–bioglass composite nanopowders for biomedical applications”, *Journal of Biomimetics, Biomaterials&Tissue Engineering* Vol. 12 pp 51-57 (2011).
47. de Oliveira, A.A.R. “Acid character control of bioactive glass/polyvinyl alcohol hybrid foams produced by sol–gel”, *J Sol-Gel Sci Technol.* 10.1007/s10971-008-1777-1 (2008).
48. Bejarano1, J. “Sol–gel synthesis and in vitro bioactivity of copper and zinc-doped silicate bioactive glasses and glass-ceramics” *Biomed. Mater.* 10 025001 (2015).
49. Costa, H.S. “Sol–gel derived composite from bioactive glass–polyvinyl alcohol”, *J Mater Sci.* 43:494–502 (2008).
50. Luz, G.M. and Mano, J.F. “Preparation and characterization of bioactive glass nanoparticles prepared by sol–gel for biomedical applications”, *Nanotechnology* 22 494014 (11pp) (2011).
51. Siqueira, R.L. “Gel-derived SiO₂–CaO–Na₂O–P₂O₅ bioactive powders: Synthesis and in vitro bioactivity”, *Materials Science and Engineering C* 31 983–991(2011).
52. Chen, Q.” A new sol–gel process for producing Na₂O-containing bioactive glass ceramics”, *Acta Biomaterialia* 6 4143–4153 (2010).
53. Sağlam, M.” Periodontolojide bor “, *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 22(1) 70-75, (2013).
54. Söğüt, Ö. ve Acar, O. “Bor ve sağlık”, *J Lit Pharm Sci.*;9(1):11-7 (2020).
55. Çiftci Dede, E. “İmplant ile ilişkili osteomyelitin önlenmesinde bor katkılı nano-hidroksiapatit kompozit uygulamaları”, *TOTBİD Dergisi*;19:774–779 (2020).

56. Jung, S.B. “Borate based bioactive glass scaffolds for hard and soft tissue engineering”, Doctoral Dissertations, *Missouri University of Science and Technology*, (2010).
57. Erol, M.M. “Copper-releasing, boron-containing bioactive glass-based scaffolds coated with alginate for bone tissue engineering”, *Acta Biomaterialia* **8** 792–801 (2012).
58. Yang, X. “Incorporation of B₂O₃ in CaO-SiO₂-P₂O₅ bioactive glass system for improving strength of low-temperature co-fired porous glass ceramics”, *Journal of Non-Crystalline Solids* **358** 1171–1179 (2012).
59. Xia, L. “Stimulatory effects of boron containing bioactive glass on osteogenesis and angiogenesis of polycaprolactone: In vitro study “, *BioMed Research International Volume*, Article ID 8961409, 12 pages (2019).
60. Yang, Q. “In vitro study of improved wound-healing effect of bioactive borate-based glass nano-/micro-fibers”, *Materials Science and Engineering C* **55**, 105–117 (2015).
61. Chen, S. “In vitro stimulation of vascular endothelial growth factor by borate-based glass fibers under dynamic flow conditions”, *Materials Science and Engineering C* **73** 447–455 (2017).
62. Wang, H. “Influence of Cu doping in borosilicate bioactive glass and the properties of its derived scaffolds”, *Materials Science and Engineering C* **58** 194–203 (2016).
63. Gu, Y. “Bone regeneration in rat calvarial defects implanted with fibrous scaffolds composed of a mixture of silicate and borate bioactive glasses”, *Acta Biomaterialia* **9** 9126–9136 (2013).
64. Arango-Ospina, M. “Bioactivity and dissolution behavior of boron-containing bioactive glasses under static and dynamic conditions in different media”, *Biomed. Glasses*; **5**:124–139 (2019).
65. Rau, J.V.” Borate and silicate bioactive glass coatings prepared by nanosecond pulsed laser deposition”, *Coatings*, **10**, 1105 (2020).
66. Zheng, K. “Incorporation of Boron in Mesoporous Bioactive Glass Nanoparticles Reduces Inflammatory Response and Delays Osteogenic Differentiation”, *Part. Part. Syst. Charact.* **37**, 2000054 (2020).
67. Deilmann, L. “Effect of boron incorporation on the bioactivity, structure, and mechanical properties of ordered mesoporous bioactive glasses”, *J. Mater. Chem. B*, **8**, 1456-1465 (2020).
68. Yadav, S.K. “Destructive and non-destructive properties of cobalt oxide substituted 1393 bioactive glass”, *Rasayan J. Chem.*, **10**(3), 935-943(2017).

69. Wu, C. “Hypoxia-mimicking mesoporous bioactive glass scaffolds with controllable cobalt ion release for bone tissue engineering”, *Biomaterials*, 33(7), pp. 2076-2085 (2011).
70. Littmann, E. “Cobalt-containing bioactive glasses reduce human mesenchymal stem cell chondrogenic differentiation despite HIF-1 α stabilization”, *Journal of the European Ceramic Society*, 38 877–886 (2018).
71. Kargozar, S. “Synthesis, physico-chemical and biological characterization of strontium and cobalt substituted bioactive glasses for bone tissue engineering”, *Tehran University of Medical Sciences*, Tehran, Iran, (2016).
72. Taylor, A. “Cobalt: a review”, *Journal of Human Nutrition* 32, 165-177 (1978).
73. Ortiz, J.C. “A heat treatment method for obtaining a bioactive cobalt base alloy”, *Materials Letters* 62 1270–1274 (2008).
74. Barrioni, B.R. “The influence of cobalt incorporation and cobalt precursor selection on the structure and bioactivity of sol-gel-derived bioactive glass”, *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 88, 309-321 (2018).
75. Bafandeh, M.R. “Characterization of fabricated cobalt-based alloy/nano bioactive glass composites”, *Materials Science and Engineering C* 69 692–699 (2016).
76. Vyas, V.K. “Effect of cobalt oxide substitution on mechanical behaviour and elastic properties of bioactive glass and glass-ceramics”, *Trans. Ind. Ceram. Soc.*, vol. 75, no. 1, pp. 1-8 (2016).
77. Quinlan, E.”Hypoxia-Mimicking bioactive glass/collagen glycosaminoglycan composite scaffolds to enhance angiogenesis and bone repair”, *Volume 52* , Pages 358-366 (2015).
78. Ballarre, J. “In vivo and in vitro evaluation of vitreous coatings on cobalt base alloys for prosthetic devices”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 304 278–285 (2002).
79. Kermani, F. “Strontium- and cobalt-doped multicomponent mesoporous bioactive glasses (MBGs) for potential use in bone tissue engineering applications “, *Materials*, 13(6), 1348 (2020).
80. Chen, S.” Electrospun PCL fiber mats incorporating multi-targeted B and Co Co-doped bioactive glass nanoparticles for angiogenesis”, *Materials*, 13, 4010 (2020).
81. Chen, S. “Multi-targeted B and Co co-doped 45S5 bioactive glasses with angiogenic potential for bone regeneration”, *Materials Science & Engineering, C* 112 110909 (2020).

82. Deng, Z. “Hypoxia-mimicking cobalt-doped borosilicate bioactive glass scaffolds with enhanced angiogenic and osteogenic capacity for bone regeneration”, *Int J Biol Sci.* 15(6): 1113–1124 (2019).
83. Tosun, N. “Sol-Jel Yöntemiyle TiO₂ ve HAP Kaplanan Ti6Al7Nb Alaşımının Mikroyapı ve Aşınma Davranışı” *DÜMF Mühendislik Dergisi*, 11:2: pp. 653-662 (2020).
84. Rabinovich, E.M.” Sol gel processing – general principles “, *The Springer International Series in Engineering and Computer Science*, vol 259. Springer, Boston, MA. (1994).
85. Livage, J. and Ganguli, D. “Sol-gel electrochromic coatings and devices: A review “, *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 68 365 - 381(2001).
86. Tseng, T.K. “A review of photocatalysts prepared by sol-gel method for VOCs removal”, *Int. J. Mol. Sci.* 11, 2336-2361 (2010).
87. Çelebican, Ö. “Sol-jel yöntemiyle biyoaktif cam malzemelerin üretimi”, Yüksek Lisans Tezi, *Istanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul (2009).
88. Milea, C.A. “The influence of parameters in silica sol-gel process”, *Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series I: Engineering Sciences İ*, Vol. 4 (53) No. 1 (2011).
89. McDonagh, C.” Characterisation of sol-gel-derived silica films”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 194 72-77(1996).
90. Özler, F.B. “Titanyum ve alaşımlarının sol-jel daldırma yöntemiyle yüzey modifikasyonu “Yüksek Lisans Tezi, *Istanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul (2007).
91. Liza, M.Y. “Sol gel: principle and technique (a review) “, *INA- Rxiv*. (2018).
92. İnternet: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, “Karadeniz İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi”, <https://kitam.omu.edu.tr/>
93. İnternet: Orta Doğu Teknik Üniversitesi, “Merkezi Laboratuvar”, <http://merlab.metu.edu.tr/tr>
94. İnternet: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, “Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi”, <http://merlab.idari.erdogan.edu.tr/>
95. Pirayesh, H. “Sol–Gel synthesis of bioactive glass-ceramic 45S5 and its in vitro dissolution and mineralization behavior”, *J. Am. Ceram. Soc.*, 96 [5] 1643–1650 (2013).

96. Vyas, V. K. “Bioactivity and mechanical behaviour of cobalt oxide-doped bioactive glass”, *Bull. Mater. Sci.*, Vol. 38, No. 4, pp. 957–964 (2015).
97. Sepulveda, P. “Characterization of melt-derived 45S5 and sol-gel-derived 58S bioactive glasses”, *John Wiley & Sons, Inc. J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 58: 734–740, (2001).
98. Anu K. Solanki, A.K. “Bioactive glasses and electrospun composites that release cobalt to stimulate the HIF pathway for wound healing applications”, *Biomaterials Research* 25:1 (2021).
99. Anand, V. “Evaluation of zinc and magnesium doped 45S5 mesoporous bioactive glass system for the growth of hydroxyl apatite layer”, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 406 88–94 (2014).
100. Tümsek, F. ve Demir, S. “Kil-karbon kompozitlerin azot ve fenol adsorpsiyon kapasitelerinin belirlenmesi”, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Dergisi* 27(2), 100 - 109, (2019).
101. Huang, C. L. “Bioactive glass as a nanoporous drug delivery system for teicoplanin”, *Appl. Sci*, 10, 2595. (2020).
102. Saqaei, M. “Preparation and biocompatibility evaluation of bioactive glass–forsterite nanocomposite powder for oral bone defects treatment applications”, *Materials Science and Engineering*, C 56 409–416 (2015).
103. Doostmohammadi, A. “Bioactive glass nanoparticles with negative zeta potential”, *Ceramics International*, 37 2311–2316 (2011).

ÖZGEÇMİŞ

Hatice GÜRDAL, ilkokul eğitimini Salih Alp Tekin İlkokulunda, ortaokul eğitimini Dedeman Ortaokulunda ve lise eğitimini Sokullu Mehmet Paşa Lisesinde tamamladı. Erciyes Üniversitesi Fizik bölümünden 2012 yılında mezun oldu. 2013 yılında C sınıfı İş Güvenliği Uzmanlığı sertifikasını aldı. 2017 yılında ise Karabük Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü'nde Yüksek Lisans Programına başladı.