

*Derleme Makalesi - Review Article*

# Biyomalzeme Türleri ve Biyouyumlu Metalik Elementler

## Types of Biomaterials and Biocompatible Metallic Elements

Esra Balci<sup>1\*</sup>, Fethi Dağdelen<sup>2</sup>

*Geliş / Received: 23/08/2022*

*Revize / Revised: 22/12/2022*

*Kabul / Accepted: 22/12/2022*

### ÖZ

Makro, mikro ve nano boyutta olan bazı malzemelerin biyomedikal uygulamaları; çeşitli hücre reseptörlerine, metallere bağlanan bir iyon veya moleküllere, yapısal proteinlere ve genetik malzemelere benzerlikleri nedeniyle her yıl katlanarak kullanımları artmaktadır. Çeşitli biyomalzemeler arasında, metalik esaslı implant malzemeleri, insanın hayatını kurtarmak ve uzatmak için ihtiyaç duyulan mükemmel doku/kemik/organ onarımı için yapı iskeleleri görevi sağlayabilir. Bu derleme, metalik biyoimplantlardaki son gelişmeleri vurgulayacak ve biyouyumlu metalik elementler hakkında genel bilgiler sunacaktır.

**Anahtar Kelimeler-** *Biyomalzeme, Biyometal, Biyouyumluluk, Titanyum, Ti-6Al-4V, NiTi.*

### ABSTRACT

The biomedical applications of macro, micro and nanomaterials are increasing more and more every year due to their similarity to various cell receptors, ligands, structural proteins and genetic materials. Among the diverse biomaterials, metallic-based implant materials can ensure scaffolds for the great tissue/bone/organ fixing needed to save and prolong human life. This review will highlight the latest developments in metallic bioimplants and provide an overview of biocompatible metallic elements.

**Keywords-** *Biomaterial, Biometal, Biocompatibility, Titanium, Ti-6Al-4V, NiTi.*

<sup>1\*</sup>Sorumlu yazar iletişim: [eesra0122@gmail.com](mailto:eesra0122@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0003-0127-7602>)

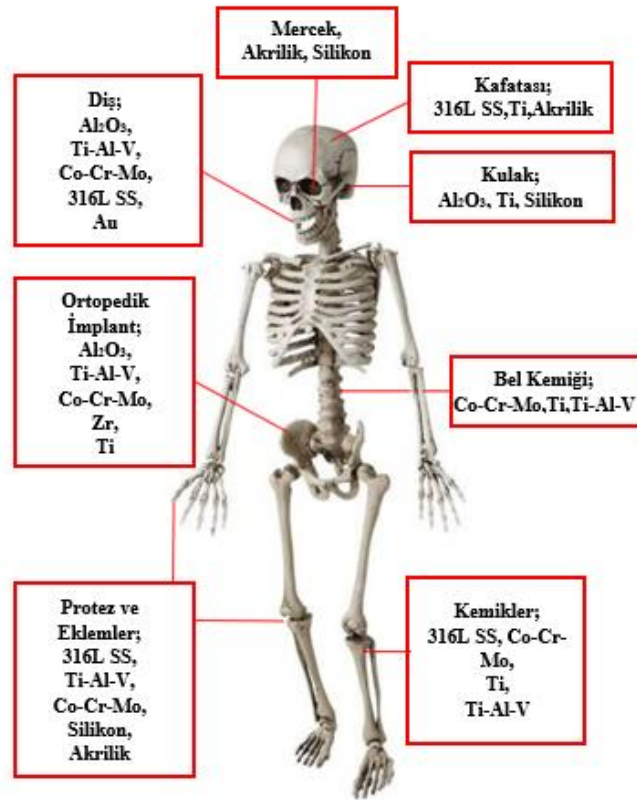
Fizik Bölümü, Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>İletişim: [fdagdelen@firat.edu.tr](mailto:fdagdelen@firat.edu.tr) (<https://orcid.org/0000-0001-9849-590X>)

Fizik Bölümü, Fırat Üniversitesi, Elazığ, Türkiye

## I.GİRİŞ

Biyomalzemelerin implantasyonu, insan hayatını kurtarmak ve uzatmak için en etkili stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir [1]. Bu nedenle biyomalzemelerin kullanımına ihtiyaçlar oldukça artmaktadır. Ancak yine de bu malzemeler mekanik kararsızlık, enfeksiyon ve implante edilmiş biyomalzemelere karşı bağışıklık direncini düşüren reaksiyonlar gibi belirli sınırlamalara neden olma eğiliminde olabilirler [2]. Hastalık durumunda ya da oluşan hasarların tedavilerinde biyoyumlu malzemeler insan vücudunun çeşitli bölgelerinde plaka, diş dolguları, vida, çivi, protez, dikişler, iğneler, yapay kalp kapakları, kemikler, omuz, kalça, bilek gibi implant malzemeleri olarak kullanılabilir [3-7]. İnsan vücudu üzerinde kullanılan bazı biyomalzemeler Şekil 1'de verilmiştir [8].

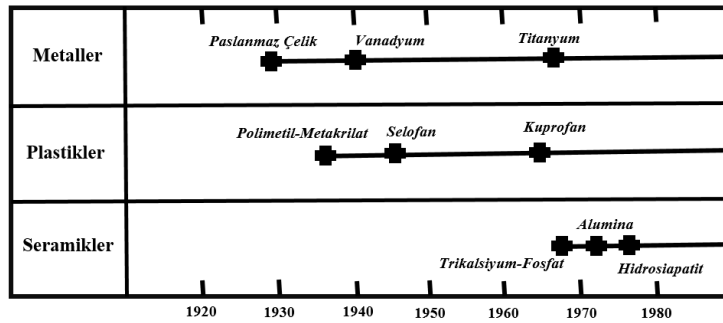


Şekil 1. İnsan vücudu üzerinde kullanılan bazı biyomalzemeler [8]

## II. BİYOMALZEME TÜRLERİ VE UYGULAMA ALANLARI

### A) *Biyomalzeme Türleri*

Biyomalzeme olarak kullanılan implant ya da protezler 7000 yıldan daha da eski bir tarihe dayanmaktadır [9]. Antik çağda, yapay olan bir dişi komşu olan diğer dişlere bağlamak için altın teller temel bir iskele olarak kullanılmıştır. 1900'lerin başında ise kemik plakaları; kemik kırıklarının onarmak ve iyileşmelerini hızlandırmak için başarıyla kullanılmıştır. 1950'ler ve 1960'larda, kalça eklemleri ve yapay kalp kapakçıkları kullanılarak; kan damarı uygulamalarında kullanımları yaygın hale gelmiştir. Şekil 2'de temel olarak kullanılan metal, polimer ve seramik malzemelerin biyomedikal uygulamalardaki tarihini göstermektedir [10].



Şekil 2. Metal, polimer ve seramik malzemelerin biyomedikal uygulamalardaki tarihleri [10]

Yaygın olarak kullanılan bazı biyomalzeme türleri temel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırabilir;

**I. Metaller:** Bir biyomalzeme sınıfı olarak metaller, yük taşıyan implantlar için (eklem ve kalça protezleri gibi) en yaygın olarak bilinen yapı iskelesidir. Örneğin ortopedik ameliyatlardan bazıları metalik implant kullanma seçeneğini elinde ön planda tutar. Bu malzeme grupları; basit teller, vidalar, kırık tespit plakaları, kalça, ayak bilekleri, dizler, omuzlar vb. için birçok eklem protezlerine kadar çeşitlilik gösterir. Dahası kalp damar cerrahisinde, çene cerrahisinde ve diş malzemeleri olarak kullanılan çoğu tıbbi implant uygulamalarında metalik implantlar tercih edilmektedir. Kristal yapılı ve mekanik özellikleri metallerin biyoyumlu malzeme olarak kullanılmasında onlara avantaj kazandırırken, sert ya da yüksek yoğunlukta olmaları kullanımını dezavantaja çevirebilir. Tıbbi cihaz uygulamalarında en yaygın olarak kullanılan metaller ve alaşımlar; paslanmaz çelik (316L SS), titanyum ve alaşımları, kobalt esaslı alaşımlar ve tantal esaslı alaşımlardır [11-17].

**II. Polimerler:** Tıp alanında biyomalzeme olarak çok çeşitli polimerler kullanılmaktadır. Yüzlerce çeşit polimerik malzeme üretilmesine karşılık bunların çok azı medikal uygulamalar (protez, dental, implant, pansuman malzemeleri) için kullanılır. Tek kullanımlıktan başka uzun süreli kullanımlara kadar üretilebilen çeşitleri vardır [18]. Bu tür biyomalzemelerin uygulamalarda sıklıkla Polistiren (PS), Polietilentereftalat (PET), Politetrafluoretilen (PTFE), Poliüretan (PU), Polietilen (PE) gibi malzemeler kullanılmaktadır. Uygulamaları genellikle yüz protezlerinden, kalp bileşenlerine (yapay kalp ve kalp destek cihazları gibi), protezlere, sonda, yapay damar dokuları, kalça ve diz eklemlerine kadar uzanır. Ayrıca, çeşitli işlevler için tıbbi yapıştırıcıların, sızdırmazlık maddelerinin ve kaplamalar üzerine hazırlanmasına polimerik biyomalzemeler de eklenir. Polimerlerin fiziksel davranışı; cilt, tendon, kırık ve damar duvarlarının yanı sıra ilaç dağıtımını vb. için yararlı olan yumuşak doku gibi yapılara yakın bir benzerliğe sahip olmasıdır. Eklem protezlerinin yerine polietilen, kırık tespitinde ise sütür, vida ve plaklarda polikaprolakton kullanımı polimerik biyomalzeme türlerine örnek olarak verilebilir [19, 20].

**III. Seramikler:** Seramikler, polimerler ve metaller günümüzde en çok kullanılan implant malzeme grupları içerisinde yer almaktadır [21]. Genel olarak seramik malzemeler günümüze kadar diş hekimliğinde tedavi edici malzeme olarak kullanılmıştır. Bu malzemeler; kronlardan, çimentolardan ve protezlerden oluşur. Gözlük camları, termometreler ve bazı tıbbi cihazların yapımında kullanılabilirler. Bazı seramikler ise; yapı iskeleleri, kemik onarımı ve eklem değiştirmek için yapısına ve fiziksel davranışlarına uyumlu birçok alanlarda kullanılmıştır [22, 23]. Bununla birlikte, düşük kırılma toklukları bu malzemelerin yük taşıyan uygulamalarda kullanımını sınırlar [24]. Biyoyumlu malzeme olarak kullanılan bazı seramikler alumina ( $Al_2O_3$ ), zirkonya ( $ZrO_2$ ), biyoglass ( $Na_2OCaOP_2O_3-SiO$ ) seramiklerdir [25].

**IV. Kompozitler:** Diş hekimliği alanında kullanılan en başarılı yapılar kompozitlerdir. Bu biyomalzemeler restoratif malzemeler ve dental amalgamlardır. Karbon takviyeli polimer ve karbon-karbon kompozitleri;

metallerin kullanım amaçlarına mekanik ve fiziksel uyumlulukları nedeniyle eklem replasmanı ve kemik onarımı için büyük ilgi görmektedir. Bununla birlikte, kompozit malzemeler; protez uzuvlar için yaygın olarak kullanılmaktadır [26, 27]. Düşük yoğunluk/ağırlık ve yüksek mukavemet kombinasyonları bu tür uygulamalar için üstün yapı iskeleleri olmalarını ön plana çıkartmaktadır [28]. Kompozit malzemelerin bir alt grubu olan nanokompozit malzemeler ise daha yüksek su içerikli malzemeler, çeşitli kompozitler hazırlamak için hücre dostu mikro ortamlar sağlar. Ortopedik protez implantlar için  $TiO_2$  nano kaplamalar kullanılmıştır [29].  $TiO_2$  nanotüp esaslı kompozitlerin aşınma ve yıpranma etkisini kontrol etmek için kalça ve diz eklemlerinin onarımında kullanımları oldukça yaygındır. Protez implantların yüzeyine kaplanmış nano yapı  $TiO_2$ , geliştirilmiş kemik mineralizasyonu üzerinde oldukça güvenlidir[30]. Genellikle yapılan klinik farmakolojik işlemlerde çeşitli manyetik nanoyapılar kullanılmaktadır. Hücrelerin biyokimyasal ve fizyolojik ortamını değiştirerek gelişmiş zar geçirgenliği ile yüklü parçacıkları hücreye taşıma işlevi görürler [31].

**V. Doğal Biyomalzemeler:** Doğada yer alan biyomalzemeler olarak kullanılması düşünülen hayvan ve bitki dünyasından türetilen yeni biyomalzemeler mevcuttur. İmplantlar için doğal malzemeler kullanmanın avantajlarından biri, kullanılan bu malzemelerin vücudumuzda bulunanlara benzer olmasıdır. Bu malzemeler doğal olarak toksin içermez ve kazandırdıkları biyokimyasal reaksiyonlar doku iyileşmesine yardımcı olur. Bu doğal polimerlerin karşılaştığı problem ise, ergime noktası sıcaklığının altında fiziksel ve yapısının üç boyutta değişimleri eğiliminde olmalarıdır. Bu durum, farklı boyut ve şekillerde medikal uygulamaların imalatını ciddi şekilde kısıtlar. Doğal malzemelere; kolajen, cam, tahta, kemik, kitin, mercan, selüloz ve keratin örnek olarak verilebilir [32].

**VI. Nano Biyomalzemeler:** Nano boyuttaki biyomalzemeler, konakda daha iyi hizmet ömrü sunabilen biyomedikal uygulamalar için boyutları 10-100 nm aralığında olması gereken çeşitli vücut proteinlerine, doku ve organların reseptörlerine ve DNA'ya yapısal olarak benzerdir. Bununla birlikte, 10 nm'nin altındaki boyutlarda oldukça toksiktir ve reaktif olarak tanımlanabilir. Bu malzemeler; çeşitli vücut reseptörleri ile serbestçe etkileşime girebilme özelliğinde olup, hücre zarından hızla geçer [33]. Nano biyomalzemeler; nano ilaç dağıtım sistemlerinde [34], gen tedavilerinde [35], kanser tedavilerinde [36], doku mühendisliğinde ve ortopedik implantasyonlarda [37] yaygın olarak kullanılmaktadır.

### **B) Biyomalzemelerin Uygulamaları:**

Konak üzerinde vücut yapısına uygun ve benzer işlevlerde özellik sergilemeleri açısından biyomalzemelerin günümüzde genel olarak kullanılan uygulama alanları aşağıda yer almaktadır [15].

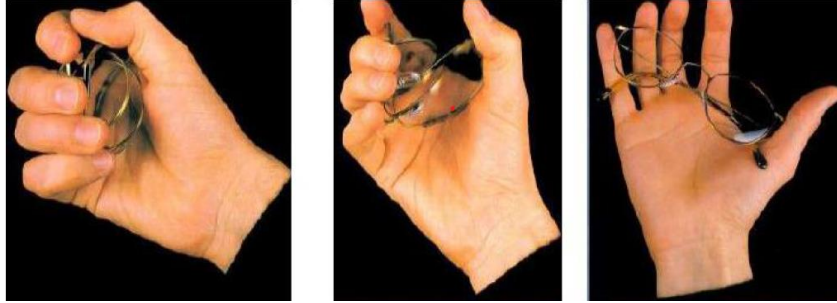
**I. Ortopedi:** Biyomalzemeler için en belirgin uygulama alanlarından ve ana odak noktalarından biri kalça, diz, omuz, ayak bileği ve dirsek gibi ortopedik implant cihazları olmuştur. Kırık tedavisi için kullanılan çelik, vida ve plakalar; V elementi katkılı alaşımlar [38], 316L SS, Ti-6Al-4V, Co-Cr-Mo alaşımları kafatası, eklem ve protezlerde implant malzemeleri olarak kullanılır [39, 40].

**II. Kardiyovasküler Uygulamalar:** Kardiyovasküler veya dolaşım sistemlerinde, biyomalzemeler; kalp kapakçıklarını, endovasküler stentleri, vasküler greftleri, stent greftlerini ve implantlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilen diğer yapay kalp ve kalp destek cihazlarını onarmak için kullanılır. Silikon, kompozitler, poli(üretan), paslanmaz çelik gibi biyomalzemeler doku ve organların yapısında kullanılırken, işlevini yitirmiş kalp pilleri veya elektronik cihazların biyosensör görevinde yer alan Ta ve alaşımları, Ti ve alaşımları kullanılmaktadır [7].

**III. Doku Mühendisliği İskeleleri:** Doku mühendisliği, onarım veya değiştirme uygulamaları için doku elde etmenin en önemli yollarından biridir. Amacı, yeniden üretilebilir, biyoaktif ve biyolojik olarak emilebilir 3D yapı iskelelerini belli özelliklere sahip olarak tasarlanmak ve imal edilmektir. Yük taşıma koşulları altında bile yapılarını ve bütünlüklerini öngörülebilir süre boyunca korurlar. Biyoseramik malzemeler zehirlenme tehlikesi göstermemesi ve hafif olmalarından dolayı tıp teknolojisinde kullanımları artarken, alumina ise kemik olarak farklı protezlerin oluşturulması ya da hasar görmüş kemik onarımlarında, metal olan biyomalzemelerin kaplamalarında kullanılır [41].

**IV. Göz:** Kıırma kusuru ve körlüğe yol açan çeşitli hastalıklara göz organı maruz kalabilir. Diyabetik retinopati, katarakt, yaşa bağlı makula dejenerasyonu göz hastalıklarından bazılarıdır. Bu tür hastalıklardan etkilenen insanların yaşamlarını iyileştirmek için polimer ve minarel(cam:SiO<sub>2</sub>) hammadeli biyomalzemelerden oluşan implantlar vardır. Bu tür tıbbi uygulamalardan bazıları silikon, mercek ya da lensler olarak tercih edilirken sağlığa zarar vermemeleri göz önünde bulundurularak, ultraviyole ışına karşı koruma göstermeleri tercih konusudur. Lens kullanımında tercih edilen malzemeler kullanıcı açısından biyoyumlu olmalıdır. Camların biyolojik çözeltilerdeki reaktivitesinin büyük bir kısmı anlaşılmış olsa da, camların örneğin biyolojik olarak

emilebilir polimerlerle karşılıklı etkileşimi tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenle, yeni tıbbi uygulamalar için biyoaktif cam bileşimlerine yönelik araştırma ve geliştirmeler, bir süre daha gündemde olacaktır[42]. Ayrıca, polimerlerin bir türü olan PMMA (polimetilmetakrilat) optik özelliklerinin üstünlüğünden dolayı göz içi lenslerde kullanılır [43]. Gözlük ve lens seçimlerinde mekanik özelliklerin yanında malzemenin geçirgenlik, yansımaya, soğurma ve kırılma indisleri de kullanıcı biyoyumluluğu açısından önemlidir. Bunlara ek olarak, bu alanlarında günümüz teknolojisinde akıllı ve yenilikçi malzemeler grubu içerisinde yer alan şekil hatırlamalı alaşımlar (örneği Ti ve alaşımları) gözlük çerçeve hammaddesi olarak ta kullanımı oldukça yaygındır. Bu alaşımların şekil hatırlama etkisi ve süper elastiklik özelliklerinden faydalanılır(Şekil 3)[44].



Şekil 3. Optik ve optisyenlik alanında kullanılan süperelastik özelliğine sahip NiTi şekil hatırlamalı alaşımı kullanımı [44].

**V. Diş Uygulamaları:** Ağız içinde hem diş hem de destekleyici diş eti dokuları bakteriler tarafından meydana getirilen hastalıklar ile kolayca tahrip edilebilir. Diş boşlukları, plaktaki metabolik aktivite ile ilişkili dişlerin mineral kaybı ve çözünmesi yoğun diş kayıplarına neden olabilir. Bu malzemeler ile diş kronları ve kökleri değiştirilebilir veya restore edilebilir. Dişçilik uygulamalarında iyileştirici olarak kullanılan bazı biyomalzemelere dolgu malzemelerinde kullanılan dental amalgamlar, sertlik ve dayanıklılık açısından titanyum, tantalum, krom ve alaşımları, altın gibi biyoyumlulukları yüksek malzemeler örnek verilebilir [27]. Seramik diş implantları tükürüğe karşı dirençli olmaları, yüksek basınca karşı dayanıklı olmaları, doğal diş yapısına benzer olmalarından dolayı estetik görünüşleri açısından dişçilik uygulamalarından kullanım alanları geniş olan malzemeler içerisinde yer almaktadır [4].

**VI. Yara İyileştirici Uygulamalar:** İmplant edilebilir biyomalzemelerin en eski kullanımlarından biri, yaranın kapatılması için bu tür iyileştiricilerin kullanılmasına kadar izlenebilir. Bir diğer önemli yara iyileştirme kategorisi ise kırık tespit cihazlarıdır. Bunlara kemik plakaları, vidalar, çiviler, çubuklar, teller ve kırık tedavisi için kullanılan diğer cihazlar dahildir. Bu malzemeler Kompozitler, Ti ve alaşımları, Co-Cr-Mo alaşımları, 316L SS olabilir [43].

**VII. İlaç Dağıtım Sistemleri:** Tıbbi uygulamalarda hızlı bir şekilde büyüyen alanlar içerisine giren ilaç dağıtım sistemleri; ilaçların kontrollü ve hedefli dağıtımına yönelik cihazların oluşturulması olarak tanımlanabilir. Bunlar için çeşitli biyomalzeme türleri kullanılır. Bunlar arasında en önemlileri metal esaslı biyomalzemelerdir. Bazı metalik malzemelerin yüksek mukavemeti ve kırılmaya karşı direnci, uygun işleme, güvenilir uzun vadeli performans için iyi elektriksel iletkenlik sağlayabilir ve bunların tümü implantasyon için mükemmel özellik olarak ön görülebilir [45].

### III. METALİK BİYOMALZEMELER VE BİYOMETAL ELEMENTLER

#### A) Metalik Biyomalzemeler:

Lane, 1895'te kemik kırığı onarımları ve tespitleri için metal bir plakayı ilk kez piyasaya sürmüştür ve metaller yaklaşık 100 yıldan fazla bir süredir implant malzemesi uygulamalarında kullanılmıştır [46]. Geçmişte malzemenin dokuyu değiştirmeden, doku ile bir arada bulunması nedeni (biyo inert) ile gümüş ve altın elementleri çok kullanılmalarına rağmen, gerçekte bu elementler pahalı ve zayıf mekanik özellikler (düşük mukavemet ve düşük sertlik) sergilemektedir. İlerleyen dönemlerde; metal implantların kullanılması sonucunda kemik dokusu üzerinde zayıf korozyon davranışları ve biyoaktif metalik yüzeyler gibi sorunlarla karşı karşıya kalınmıştır [47, 48]. Bu yüzden kemik kırıklarını ve eksikliklerini tedavi etmek için tıbbi implantların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Lister, metalik alaşımların tıbbi implantlar da kullanmasını ve geliştirilmesini sağlamıştır [49]. 1920'ler de başka herhangi duruma karşı çok daha üstün korozyon direncine sahip olan paslanmaz çeliğin piyasaya sürülmesinden kısa bir süre sonra, bu durum klinisyenlerin ilgisini hemen çekmiştir. Bu gelişmeden sonra, metal implantlar yaygın olarak klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu süreçlerin bir adım ileri olarak

geliştirilmiş olan metalik alaşımlar, iyi biyoyumluluğun yanı sıra gelişmiş mekanik özellikleri ve yüksek korozyon dirençleri gibi özellikleri nedeniyle tıbbi implantlarda saf metallerden daha geniş uygulamalar arasında girmiştir [4].

Metaller 17. yüzyıldan beri implantlarda kullanılmaktadır. Metaller, büyük elastik deformasyonlar veya herhangi bir kalıcı deformasyon olmaksızın önemli yükler taşıyabilen yapıların üretilmesi için yüksek elastik modüllere sahiptir. Esneklikler, bu da akma noktasının aşılmasında ani kırılma yerine plastik deformasyon ürettiğini gösterir ve ciddi bütünlük kaybından önce bileşenleri değiştirmek için revizyon ameliyatı gibi düzeltici önlemlere izin verir. Metaller çok sayıda yük boşaltma döngüsüne dayanabilen kemik plakaları veya vücutta büyük yapıları olan kemikler gibi bölgelerde kullanılmalarına ilişkin en çok başvuru alan biyomalzemelerdir. Metalik vidalar ilk kez 18. yüzyılda kullanılmış ve kalça-diz protezleri gibi yük taşıyan sistemlerde ve iç-dış kemik kırıklarının onarılmasına yönelik kullanımları açısından avantajlı olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, kemik desteği ve değişimi için hizmet edecek implantların üretimi için metallerin seçimi tamamen kullanılacak olan biyometallerin çeşitli özelliklerine bağlıdır [20].

Metallerin; mükemmel elektriksel-termal iletkenlik ve mekanik özellikleri de vardır. Bu özelliklerinden dolayı yaygın biyomalzeme olarak kullanılırlar. Bazı elektronlar metallerde serbest haldedir. Böylece bir elektrik yükünü ve termal enerjiyi hızla aktarırlar. Hareketli serbest elektron, pozitif metal iyonlarını bir arada tutan bağlayıcı bir kuvvettir. Çoğu metalin yüksek özgül ağırlık bandında yüksek ergime noktalarına neden olan sıkı paketlenmiş atomik yapıları, çekiciliğin içlerinde güçlü olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Metal iyonlarının konumu, metalik bağ temelde çift yönlü olduğu için; kristal yapıya herhangi bir zarar vermeden değiştirilebilir. Metal iyonlarının bu özelliği, plastik olarak deforme olabilen bir katı ile sonuçlanır. Bu süreçte implant imalatında kullanılan metallere yüksek bir önem verilmektedir [22]. Metalik biyomalzemelerin bazı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir [50].

**Tablo 1.** Metalik biyomalzemelerin bazı özellikleri [50]

Özellikler	Paslanmaz Çelik	Co-Cr-Mo Alaşımları	Ti-6Al-4V Alaşımı	Tantalum
Çekme Dayanımı (Mpa)	485-860	655	860	207-517
Akma Dayanımı (Mpa)	172-690	450	795	138-345
Uzama (%)	12-40	8	10	2-30
Kesit Daralması (%)	-	8	25	-
Yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> )	7,9	8,3	4,5	16,6
Korozyon Dayanımı	Zayıf	Üstün	Üstün	İyi

Ayrıca metaller, yeterli süneklik mevcut olduğunda istenen şekillere dönüştürülmüş metalik biyomalzemeler için biyoyumlu kaplamalar olarak da üretilirler. (Örneğin gözlük çerçeveleri veya diş telleri uygulamalarında kullanılan şekil hatırlamalı alaşım grupları) Böylece tanelerin yeniden düzenlenmesi, bütünlüğü bozmadan gerçekleşir. İmplant sistemlerinin çoğu metal veya alaşımlardan yapılmıştır. İdeal implant malzemelerini göz önüne aldığımızda; biyoyumlu, yeterli tokluk, dayanım, korozyon direnci, aşınma ve kırılma direncine sahip olmalıdırlar [51, 52]. Tablo 2'de bazı biyomalzemeler ve kortizol kemiğe ait özellikleri verilmiştir [50].

**Tablo 2.** Bazı biyomalzemeler ve kortizol kemiğe ait özellikler[50]

Malzeme	Yoğunluk (ρ)	Elastisite Modülü (Gpa)
Kortikal Kemik	~2.0 g.cm <sup>-3</sup>	7-30
Co-Cr Alaşımı	~8.5 g.cm <sup>-3</sup>	230
Paslanmaz Çelik	~8.0 g.cm <sup>-3</sup>	200
Titanyum	~4.5 g.cm <sup>-3</sup>	110
Ti6Al4V	~4.4 g.cm <sup>-3</sup>	106

Kimyasal bileşime veya implante edildiklerinde ortaya çıkardıkları biyolojik tepkilere göre, kullanılan malzemeler kategorize edilebilir [53];

*Birinci Nesil; Biyo inert Malzemeler:* Paslanmaz çelik (316L SS) ve kobalt-krom esaslı alaşımları ortopedik uygulamalarda başarıyla kullanılan ilk metalik malzemeler arasında yer almaktadır. Daha sonra, titanyum ve alaşımları 1940'larda tanıtılmıştır. 1960'larda NiTi şekil hatırlamalı alaşımların (SHA) piyasaya sürülmesiyle, yepyeni bir uygulama yelpazesi ortaya çıkmıştır. Bu geleneksel metalik malzemelerin yanı sıra,

1960'larda şekil hafıza etkisine (ŞHE) sahip NiTi alaşımı keşfedilmiştir. ŞHE, bir malzemenin “plastik” olarak deforme edildikten sonra ısıtıldığında şeklini geri kazanma yeteneğidir. Bu olgu, düşük sıcaklıktaki bir mikro yapıdan yüksek sıcaklıktaki bir mikro yapıya geçişe özgüdür. Süper elastik davranışa sahip gerilme kaynaklı martensit yapılar, diğer birinci nesil metalik malzemelere kıyasla daha fazla yük taşıma uygulamasına sahiptir. Osteotomiler için zımba telleri, kırık onarımı, uzun kemik shaftları için dahili fiksatorler, spinal düzelticiler, vertebral aralayıcılar ve protezlerin sabitlenmesi için kullanılırlar [54]. 316L SS'den yapılan eklem kalça protezi 1950'lerin sonlarında kullanılmıştır. En yaygın olarak kullanılan bu sınıf; 316L SS, nikel veya mangan gibi stabilize edici elementleri içerisinde bulundurmaktadır. Klinik uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan ve kimyasal kompozisyonunda ağırlıkça %0.03 karbon, % 17-20 krom, % 12-14 Ni, % 2-3 molibden ve düşük miktarda nitrojen içeren paslanmaz çelik malzemesidir. Kompozisyonda düşük miktarda mangan, fosfor, silisyum ve kükürt elementleri de bulunabilir. Ortopedik ameliyatlarda plakalar, vida ve kalça çivisi olarak yaygın kullanılır. Yapay disk üretiminde polietilen (PE) ile birlikte kullanılan Co-Cr-Mo alaşımı (ASTM F75, Vitallium) kalça protezlerinde kullanılmaya başlanılmıştır. Benzer şekilde, mükemmel korozyon direnci ve aşınma direnci nedeniyle Co-Cr alaşımları da yapay disk değiştirme sistemlerinde kullanılır [55].

Ti ve alaşımları, orta derecede bir elastik modül ve iyi bir korozyon direnci içeren mükemmel özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalara girmiştir. Bu metal, kemiğe sıkıca entegre olur, böylece gevşeme ve bozulma risklerini azaltır. Ayrıca, Al ve V alaşım elementleri alfa-beta ( $\alpha+\beta$ ) mikro yapısını stabilize eder ve Ti implantların mekanik özelliklerini iyileştirir.

*İkinci Nesil; Biyoaktif ve Biyolojik Olarak Parçalanabilen Malzemeler:* Bu gruba ait metalik biyomalzemeler 1980 ve 2000 yılları arasında keşfedilmiştir; kemik dokusunu, rejenerasyonu ve iyileşmeyi arttıran malzemelerdir. Bu malzemeler mineralizasyon, kemik onarımı ve fiksasyon gibi hücrel tepkileri aktive eder. Yüzey yapılarının iyileştirilmesi için çeşitli yöntemler arasında elektroforetik biriktirme, plazma, radyo frekansı veya iyonik ışın püskürtme, lazer ablasyon veya sıcak izostatik basınç kullanan biyoaktif seramik ile kaplama yer alır. Plazma sprej biriktirme ile Ti ve alaşımları üzerine hidroksiapatit (HA) kaplama şu anda biyomedikal uygulamalar için en yaygın olanıdır. Alternatif olarak, fizyolojik ortamda yoğun bir kemik benzeri apatit tabakası oluşturma kabiliyetine sahip ince bir Ti tabakası gibi yüzeyler geliştirmek için metalik yüzeylerin kimyasal modifikasyonları, termokimyasal işlem ve aşındırma işlemi kullanılır. Kendiliğinden oluşan tek tabakaların bağlanması,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ve  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  çözeltilerine art arda daldırma ile yüzeye polimer zincirlerinin bağlanması, daha sonra hücrel çoğalmayı ve farklılaşmayı kolaylaştıran metal yüzeylerin geliştirilmesine yardımcı olur. Ayrıca, esas olarak glutaraldehit kimyası yoluyla amino ve karboksil yönelimli immobilizasyon kullanılarak silanize edilmiş titanyum oksit yüzeyleri yoluyla polimerlerin ve biyomoleküllerin kovalent kimyasal bağlanması ve fotoaktif bir gruba biyomoleküllere “aşılama” yoluyla fotokimya umut verici metalik biyomalzeme olarak tasarlanmıştır [56].

*Üçüncü Nesil; Moleküler Düzeyde Spesifik Hücrel Tepkileri Uyararak İçin Tasarlanmış Malzemeler:* Bu metalik biyomalzemeler; biyoaktivite, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve biyolojik olarak emilebilirlik gibi dikkate değer özellikleri sayesinde moleküler düzeyde belirli hücrel tepkileri uyarır. Bu tür metal implantların üç boyutlu gözenekliliği, hücrel istilayı, tutunmayı ve çoğalmayı gerçekleştirir. Büyüme faktörleri gibi peptitlerle yüzeylerin işlevselleştirilmesi, hücre farklılaşması, anjiyogenez ve doku oluşumu gibi spesifik hücre yanıtlarını tetikler. Üçüncü nesil metalik yapı iskeleleri; biyoyumluluk, sitotoksikite, biyobozunurluk, yük taşıyan bölgelerde kemik dokusu rejenerasyonu, yeni kemik oluşumunun ilk aşamalarında bütünlük, doku onarımı ile eş zamanlı emilim, gözeneklilik ile bağlantılı ara bağlantı, doku büyümesi gibi istenen özelliklere sahip olmalıdır [57].

Metalik köpükler gibi gözenekli yapılara sahip metalik biyomalzemeler, hem kemik dokusu mühendisliğinde hem de esas olarak Ti ve alaşımlarından oluşan ilaç dağıtımında kullanılır. Metalik biyomalzeme olarak kullanılan temel elementler Tablo 3'te verilmektedir [58].

**Tablo 3.** Biyomalzeme olarak kullanılan temel elementler [58].

Element	Sembol	Atom Numarası	Atom Ağırlığı (u)	Kullanımı
Alüminyum	Al	13	26,98	Alaşım Elementi
Kobalt	Co	27	58,93	Temel Element
Krom	Cr	24	52,0	Alaşım Elementi
İridyum	Ir	77	192,2	Alaşım Elementi
Demir	Fe	26	55,85	Temel Element
Mangan	Mn	25	55,94	Alaşım Elementi
Molibden	Mo	42	95,94	Alaşım Elementi
Nikel	Ni	28	58,71	Alaşım Elementi
Niyobyum	Nb	41	92,91	Alaşım Elementi
Paladyum	Pd	46	106,4	Alaşım Elementi
Platin	Pt	78	195,1	Temel Element
Tantal	Ta	73	181,0	Alaşım Elementi
Titanyum	Ti	22	47,9	Temel Element
Tungsten	W	74	183,9	Alaşım Elementi
Vanadyum	V	23	50,94	Alaşım Elementi
Zirkonyum	Zr	40	91,22	Alaşım Elementi

Bazı temel elementlerin, biyolojik etkilere karşı vücuda vermiş olduğu tepkiler Tablo 4’ de belirtilmiştir [59].

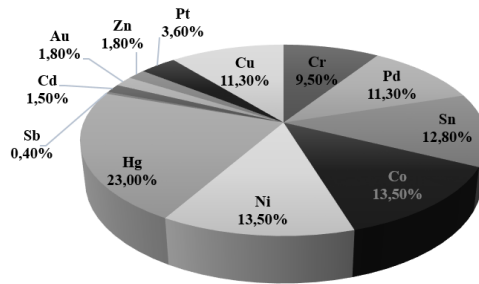
**Tablo 4.** Elementlerin biyolojik etkilere karşı vücuda vermiş olduğu tepkiler [59].

Element	Biyouyumluluk	Kanserojen	Genotoksik	Mutajenik	Sitotoksik	Alerjenik	Korozyona eğilim
Kobalt	X	✓	✓	✓	↑	✓	✓
Çinko	X	X	X	X	↑	X	X
Tantal	✓	X	X	X	↓	X	X
Niyobyum	✓	X	X	X	↓	X	X
Zirkonyum	✓	X	X	X	↓	X	X
Titanyum	✓	X	X	X	↔	X	X
Vanadyum	X	✓	✓	✓	↑	?	X
Molibden	X	?	✓	✓	↓	✓	✓
Altın	✓	X	X	X	↑	X	X
Gümüş	X	X	X	X	↑	✓	X
Krom	X	?	✓	✓	↑	✓	X
Platin	X	✓	✓	✓	↑	✓	X
Mangan	X	X	✓	X	↑	X	✓
Hafniyum	∞	∞	∞	∞	↔	X	X
Kalay	✓	X	X	X	↓	X	X

\* Evet (✓), Hayır (X), Yüksek (↑), Orta (↔), Düşük (↓), Belirsiz (∞), Şüpheli (?)

Şekil 4’de bazı alaşımlama elementi olarak da kullanılan biyometallerin konak üzerindeki metal alerjisi yüzdelerini göstermektedir [10]. Metal protein kompleksleri vücutta aşırı duyarlılık tepkilerini ortaya çıkarır. Metale karşı aşırı duyarlılıkla ilgili Metale karşı alerjik reaksiyonlarla ilgili başlıca görülen hassasiyetler şişlik, kaşıntı ve kızarıklık (dermatit) oluşumu ve hatta bazı durumlarda astımdır. Duyarlastırıcı olarak da bilinen başlıca metal elementleri Şekil 4’de alerjik yüzdelerine göre dairesel grafikte gösterilmiştir.





Şekil 4. Bazı elementlerin metal alerji yüzdeleri [10]

### B) Biyometal Elementler:

Biyomalzeme elementi olarak tercih edilen genel biyometaller ve onlara ait bazı özellikler aşağıda verilmektedir.

**Kobalt (Co):** Kobalt, esasında B12 vitamininin bir bileşeni olarak insan kırmızı kan hücrelerinin olgunlaşmasında bulunan temel bir eser elementtir. Kobalt esaslı alaşımlar ilk olarak 1930'larda tıbbi implantlarda kullanılmıştır [60]. Ancak canlı kemiğe kendiliğinden bağlanmazlar [61, 62]. Co-Cr alaşımlarının korozyon direnci, paslanmaz çeliklerden çok daha fazladır ve mükemmel mekanik özelliklere sahiptirler [63]. Co, Cr ve Ni yüksek toksik elementler olarak sınıflandırılmasına rağmen, CoCrMo alaşımı toksik elementlerin iyon salınımını sınırlayan yüksek korozyon direnci nedeniyle yüksek biyoyumluluk gösterir [64]. Ayrıca, Co esaslı alaşımlar düşük süneklığe, düşük yorulma direncine, yüksek maliyete ve pahalı imalat süreçlerine sahiptir. Ayrıca, yüksek yoğunluklu ( $9,8 \text{ g/cm}^3$ ) alaşımlardır ve toksik metal parçacıkları salabilirler. Bu özelliklerinden dolayı biyoyumlu malzemeler olarak kullanım amaçları sınırlı hale gelmektedir. Bununla birlikte, korozyon direnci davranışları nedeniyle CoCrMo alaşımı hala bağlantılarda kullanılan en popüler alaşımdır [49]. Dişçilik ve ortopedi uygulamalarında çokça kullanımı olan Co esaslı alaşımlarda, atomik olarak ağırlıkça %65 ve daha fazlası Co elementinden meydana gelmektedir [4].

**Çinko (Zn):** Çinko, sağlıklı kemiklerin büyümesi, gelişmesi ve bakımı için gerekli olan en önemli metallere biri olarak kabul edilir. Zn esaslı biyomalzemeler, son zamanlarda ortopedik cihazlara, kardiyovasküler stentlere ve diğer tıbbi uygulamalara uygulanabilen, umut verici yeni biyo-çözünür metal türleri olarak ortaya çıkmıştır. Diğer bozunabilir metalik biyomalzemelerle (Mg veya Fe esaslı) karşılaştırıldığında, Zn biyomalzemeler, hidrojen gazı oluşumu olmaksızın daha uygun bir korozyon hızına sahiptir. Zn uygulaması, sırasıyla kemik kalsifikasyonu ve kemik matris protein oluşumu ile ilgili olan alkalik fosfatada doza bağlı bir artış ve kollajen sentezinin uyarılmasını sağlar. Uygun biyoyumlu çinko taşıyıcıları, kemik oluşumunu teşvik etmek için Zn'yi implanttan yavaşça salma kabiliyetine sahip olması gereken şekilde tasarlanır. Metalik Zn, fizyolojik olarak ilgili bir metaldir ancak henüz biyolojik olarak emilebilir bir tıbbi implant olması tam olarak düşünülmemiştir [65]. Titanyum ve paslanmaz çeliklerle karşılaştırıldığında fiziksel ve mekanik özellikleri insan kemiği ile çok daha uyumludur [66, 67]. Ayrıca,  $\text{Zn}^{+2}$  insanlar için en bol bulunan ikinci elementtir ve esas olarak kaslar ve kemiklerle tutulur ve daha da önemlisi, 600'den fazla enzim, uygun yönlendirme ve işlev için  $\text{Zn}^{+2}$  'ya ihtiyaç duyar [68-71]. Bununla birlikte, tıbbi implantlar olarak Zn biyomalzemeleri üzerine araştırmalar hala sınırlıdır, çoğu çalışma mekanik ve korozyon özelliklerinin *in vitro* analizine odaklanmıştır [72]. Saf Zn, yük taşıyan tıbbi uygulamalar için yeterince güçlü değildir [65]. Mekanik mukavemetini arttırmada, Zn esaslı alaşımlar oluşturmak için Zn'nin diğer elementlerle alaşımlandırılması gerekir. Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar; alüminyum, nadir toprak, neodim ve itriyum gibi elementlerle alaşımlandırmanın Zn alaşımlarının mekanik özelliklerini önemli ölçüde artırabileceğini gösterse de, bu alaşım elementlerinin çoğu potansiyel toksisitelerinden dolayı arzu edilmez [66, 73, 74]. Bu nedenle periyodik tablonun Mg, Ca (kalsiyum) ve Sr (Stronsiyum) gibi IIA grubu besin elementleri insan sağlığı üzerinde önemli mineral takviyeleri oldukları için daha çok tercih edilmektedir [74-76].

**Tantalum (Ta):** Gözenekli tantal, benzersiz bir dizi fiziksel ve mekanik özelliklere sahip bir biyomalzemedir. Ta elementi yüzyıllardır biyoygulama alanında kullanımı olan metalik elementler arasında yer almaktadır. Güvenli ve hızlı kemik büyümesine izin vermek için tamamen birbirine bağlı gözeneklere sahip yüksek hacimli bir gözenekliliğe (%80) sahiptir [77]. Kemik ve yumuşak doku ile entegrasyon için mükemmel bir yüzey görevi gören gözeneklilik ve sertlik açısından süngerimsi kemiğe benzer. Tantal gibi geçiş metalleri biyoyumlu elementler olarak rapor edilmiştir [14, 78] ve bu nedenle, bağlantı yer değiştirmeleri için imalat cihazları ve

yapıları gibi kullanım alanlarına sahiptir. Refrakter bir metal olan Ta, vasküler ligasyon klipslerinde, arteriyel stentlerde, tel örgülerde ve sütürlerde geniş uygulamalara alanlarında yer alır. Ferromanyetik özellikte olmadığı için yumuşak doku ortamında iyi hizmet eder ve Manyetik Rezonans (MR) gibi tanısıl tarama sırasında yer değiştirmez, dönmez veya ısınmaz. Ta kaplamalar, ısıyla sertleşen polimer köpüğün pirolizi veya camı bir karbon iskeletinin yüzeyinde kimyasal buhar biriktirme yoluyla üretilir. Tungsten ve molibden içeren Tantal, *in vivo* koşullarda korozyona karşı oldukça dirençlidir ve mükemmel mekanik özelliklere sahiptir. Cerrahi implantların üretimi için alaşımız Ta plakası, levha, şerit, çubuk ve tel gibi formlarının kullanıldığı iyi bilinmektedir. 100 nm kalınlığında Ta, Nb veya Ti filmi ile yüzeyi kaplanmış silindirik (4 mm çapında) polikarbonat polimer tıkaçlar, argon atmosferinde soğutulmuş (4°C) bir vakum odasında magnetron püskürtme yöntemi kullanılarak elde edilir. Pt, Hf, Ta ve Zr gibi elementlerin mekanik dayanımlarının yüksek olmaması nedeniyle konakda implantasyonları sınırlıdır. Ta elementi, x-ışını bandında yüksek kütle absorpsiyon katsayısına sahiptir, bu da onu vücut sıvılarına karşı pratik olarak tamamen bağışık hale getirir ve tahriş etmez [14]. Ta elementi ve Ta esaslı alaşımlar yüksek yoğunlukları, ergime noktaları, mükemmel şekillendirilebilirlikleri, iyi termal iletkenlikleri, yeterli kırılma toklukları (düşük sıcaklıklarda bile), korozyon direnci ve kaynaklanabilirlikleri ile biyomalzeme olarak giderek daha fazla kullanım alanına erişmiştir [79].

*Niyobyum (Nb)*: Nb, 2468°C ergime noktasına ve iyi termofiziksel özelliklere sahip refrakter bir metaldir [80]. Niyobyum, yeni alaşımlar geliştirmek için bir alaşım elementi olarak biyomedikal alanda büyük ilgi görmüştür ve bu nedenle, bağlantı yer değiştirmeleri için imalat cihazları ve yapıları için uygun kullanım alanları olarak kabul edilir. Kimyasal bileşimdeki değişiklikler nedeniyle, Ti-Nb ve Zr-Nb alaşımları gibi Nb içeren alaşımların, gelişmiş korozyon direncine ve biyoyumluluğa sahip olduğu kanıtlanmıştır [81, 82]. NiTi alaşımına Nb elementinin eklenmesi, NiTiNb alaşımının faz denge sistemini, alaşımın fiziksel özelliklerini etkili bir şekilde iyileştirebilen büyük ölçüde değiştirebilir [80, 83, 84]. Ayrıca, bazı çalışmalar, Nb elementinin dahil edilmesiyle yüzey kimyasındaki değişikliklerin kemik yapısı içerisindeki farklılaşmayı arttırdığını göstermiştir [85].

*Stronsiyum (Sr)*: Stronsiyum, antirezorptif ve anabolik etkileri nedeniyle osteoporoz tedavisinde kullanılır. Ayrıca, vücutta depolanan toplam Sr içeriğinin %98'i, esas olarak yüzey değişimi veya iyonik yer değiştirme ile meydana gelen kemik kristallerine kolayca dahil edildiğinden dolayı iskelet sisteminde bulunabilir. Sr, preosteoblast farklılaşmasında kollajen ve kollajen olmayan protein sentezini destekler; osteoklast farklılaşması ve işlevinde engelleyici bir role sahiptir. Bu biyomalzemeler, 300 mm ile 500 mm arasındaki geniş gözenek boyutu nedeniyle %99 ara bağlantı ile gözenekli olarak işlev görür. Genel gözeneklilik, yük taşıma kapasitesinde kemik büyümesini artıran bir sıkıştırma mukavemetine sahiptir [86].

*Magnezyum (Mg)*: İnsan vücudunda en çok bulunan dördüncü element olan ve %60 oranında kemiklerde bulunan Mg elementi, insan vücudu için çok önemli bir elementtir. Magnezyum ve alaşımları, mükemmel mekanik özellikleri, insan kemiğinkine benzer elastik modülü (45 GPa) [87] ve yüksek biyoyumlulukları nedeniyle biyolojik olarak parçalanabilen malzemeler olarak büyük potansiyel göstermiştir [88]. Yine de, magnezyum alaşımlarının klinik uygulaması, özellikle klorür iyonları dahil agresif ortamlarda, zayıf korozyon dirençleri ile sınırlıdır [88]. Magnezyum alaşımlarının zayıf korozyon direnci, hızlı pH değeri artışına [89], hidrojen salınımına [90] ve mekanik mukavemetin hızlı düşüşüne [91] yol açarak implantasyon başarısızlığına neden olabilir. Magnezyum alaşımlarının korozyon direncini arttırmak için; alaşımlama [92], tane boyutunu inceltme [93], iyon implantasyonu [94], kaplama [95] ve benzeri birçok teknik yaygın olarak kullanılır. Bu teknikler arasında kaplama tekniği, magnezyum alaşımlarının hem korozyon direncini hem de biyoyumluluğunu iyileştirmek için en basit ve en etkili yöntemlerden biridir [96]. Son yıllarda Mg alaşımları, kemik-doku mühendisliğindeki uygulamalar için umut verici biyolojik olarak parçalanabilen malzemeler olarak ün kazanmıştır. Bununla birlikte, biyolojik olarak bozunabilir saf Mg'nin diğer metalik biyomalzemelere kıyasla iyi beklentilerine rağmen, bu malzemenin ortopedik uygulamalar için kullanılmasında çeşitli zorluklar vardır. Zorluklardan biri, vücudun fizyolojik yükünü sürdürmek için yetersiz olan ve dolayısıyla yük taşıyan bir implant olarak kullanımını engelleyen saf Mg'nin düşük mekanik mukavemetidir [97]. Bu nedenle saf Mg'nin çeşitli alaşım elementleri ile güçlendirilmesi gerekmektedir. Mg esaslı yük taşıyan implantların geliştirilmesindeki bir diğer zorluk, fizyolojik ortamda hızlı bozulmalarıdır [98].

*Zirkonyum (Zr)*: 1990'ların başında diş protez cerrahisi için zirkonya (ZrO<sub>2</sub>) kullanıldı. Polimorfik zirkonya yapısı; zirkonyanın monoklinik (M), kübik (K) ve tetragonal (T) olmak üzere üç kristal formunda bulunur. Kristal formlar alaşımların mekanik özellikleri ile yakından ilgilidir. Zirkonya yüksek kırılma tokluğu ve mukavemeti, kimyasal kararlılık, üstün aşınma ve korozyon direnci, yüksek sertlik, düşük ısıl iletkenlik ve biyoyumluluk gibi özellikleri ile biyomalzeme olarak kullanılmaya elverişli bir malzemedir. Zirkonyum oda sıcaklığında monoklinik bir yapı kazanır ve ortalama 1170 °C'de tetragonal faza, ortalama 2370 °C'de kübik faza dönüşür [99]. Zirkonyum elementi esaslı kütleli metalik camlar (bulk metallic glass, BMG), amorf yapıları

nedeniyle yüksek mukavemet ve sertlik, düşük Young modülü, yüksek yorulma limiti, iyi aşınma ve korozyon direnci sergiler ve bu da onları biyomalzeme adayları yapar [99]. Kısmen stabilize edilmiş zirkonya, oksit seramiklerle karşılaştırılabilir özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür ve bu nedenle implant malzemesi olarak dahil edilmesi düşünülmüştür. Tamamen stabilize edilmiş  $ZrO_2$  ile karşılaştırıldığında, bu seramik, polikristal aluminadan iki kat daha fazla bükülme mukavemeti içeren ve malzeme özelliklerinde gözlemlenebilir biyolojik olarak bozunabilir bir değişiklik içermeyen daha uygun mekanik özelliklere sahiptir. Ayrıca, tetragonal partiküllerin monoklinik partiküllere martensitik dönüşümü sırasında enerji absorpsiyon özelliğinden dolayı yüksek kırılma direnci sergiler. Zr elementi; çoğu biyo uygulama alanlarında yer alan paslanmaz çelik gibi konak üzerinde uyumluluğu yüksek, mekanik olarak kararlı ve oldukça radyoopaktır [100]. Zr içerisinde yarılanma ömrü çok uzun olan radyoaktif elementler (uranyum, toryum, vb) de bulunur. Radyoaktif elementleri ayırmak ise oldukça maliyetli ve uzun bir süreç gereken işlemdir. Zirkonyum, titanyum elementi ile katı ergiyik oluşturabilmekte, benzer bir faz geçiş sıcaklığı ile aynı allotropik dönüşüme sahip olduğu için nötr bir element olarak kabul edilir. Zirkonya da, alumina gibi bulunduğu fiziksel ortam üzerinde inert etki gösterir. Çok daha yüksek çatlama ve bükülme direncine sahip olan zirkonya, uyluk kemiği protezlerinde başarıyla kullanılmaktadır [101].

*Titanyum (Ti):* Titanyum elementi, yeryüzünde bulunan element sıralamasında dokuzuncu, metal sıralamasında ise dördüncü sırada yer almaktadır [102]. Mikroyapıların ince ve kaba taneli ya da lamelli ve eşeksiz olması, titanyum ve alaşımlarının mekanik özelliklerini etkiler. Titanyum elementinin yoğunluğu düşük, mukavemeti yüksek olan bir element olarak bilinmektedir. Elastik modülü değeri insan kemiğine yakın, 240-270 Mpa çekme dayanımına sahip, mükemmel korozyon direnci ile biyoyuymuluğu yüksektir [103-105]. Titanyum ve alaşımları biyomalzeme uygulamalarında 1930'lu yılların sonlarına doğru diğer alaşımlara kıyasla hafif olmasından dolayı kullanılmaya başlanmıştır. Üstün biyoyuymuluk, toksik etki oluşturmaması titanyumun en çok kullanılan metallerin arasında gösterilmesine neden olmaktadır. Titanyum; magnetik olmayan, hafif, işlenebilir mekanik özellikler gibi üstün özellikleri olduğu için en çok tercih edilen metalik biyomalzemeler grubu içerisinde yer almaktadır. Titanyum alaşımlarından NiTi alaşımlarının en önemli özelliği sıcaklık ile şekil değiştirebilmeleridir (Şekil hatırlama etkisi). Şekil hatırlamalı bu alaşımlar ortodontik teller, yapay kalplerde kullanılan yapay kaslar, stentler ve ortopedik kelepçelerde kullanılmaktadırlar. Titanyumun maliyetinin yüksek olması bu elementin dezavantajıdır. Bu kapsamda bir diğer parametre ise alaşımlarının kullanım sıcaklığını 600°C ile sınırlı olmasıdır [106]. Titanyum elementi yüzeyinde oksit tabakası bulundurur. Oksit tabaka, titanyumun yüzeyinde korozyona karşı direncini artırır ve biyoyumu sağlar. Titanyum ve alaşımlarının oksit tabakalı yüzeyi, hücre büyümesine geniş olanaklar sunar [107]. İmplantasyon uygulamalarında genellikle titanyum yüzeyi oksitle kaplanır [108, 109]. Titanyum alaşımları farklı element katkılarıyla biyomedikal uygulamalar için geniş kullanım alanı sağlarlar. En çok saf Ti ve Ti-6Al-4V (Ti-6/4 olarak da gösterilir) alaşımları olmak üzere; bunların yanında molibden, paladyum, kalay, vanadyum, alüminyum, niyobyum, tantalum ve zirkonyum gibi elementler katılarak bazı mekanik ve kimyasal özelliklerinin değiştirilmesiyle çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Günümüzde titanyum alaşımları; diş implantları, splintler, kron köprü ve kısmi protez, stentler ve bağlayıcıları, eklem protezi gibi medikal ekipmanların üretiminde kullanılmaktadır [110].

*Vanadyum (V):* Vanadyum, yeryüzünde yaygın olduğu bilinen temel bir elementtir. Yıllardır biyoyapı alanlarında kullanımı mevcut olan V elementi; NiTi bazlı şekil hatırlamalı alaşımların mekanik özelliklerini iyileştirmek için kullanılan elementler içerisinde yer almaktadır [111]. V elementi, Nb elementi ile karşılaştırıldığında düşük ergime noktasına sahiptir ve düşük özgül ağırlıktadır [112]. İnsanlarda kullanılmak için geliştirilen ilk metal alaşımı olan vanadyum çeliği kırık kemiklerin tedavisinde vida ve plaka olarak kullanılmıştır. Vanadyum çeliğinin, *in vivo* testler üzerindeki çalışmalar sonrası korozyon direncinin uygun olmadığını tespit edilmiş ve tıbbi uygulama alanlarında kullanılması sınırlandırılmıştır. Günümüzde biyomalzeme olarak en yaygın kullanılan titanyum alaşımı eser miktarda V elementi içeren, Ti6Al4V'dur. Bu alaşımın üretilmesinde V elementi alaşımda katkı elementi olarak kullanılmaktadır. Yapı içerisindeki Al elementi  $\alpha$  fazını stabilize edip  $\alpha$  fazından  $\beta$  fazına geçiş sıcaklığını artırırken, vanadyum elementi ise  $\beta$  fazını stabilize eder. Bu alaşımlar, korozyonlu ortamlarda yorulmalara karşı oldukça duyarlı olarak geliştirilmişlerdir [113].

*Molibden (Mo):* Periyodik tablonun 6B grubunda yer alan bir geçiş elementidir. Mo gümüşü beyaz bir metaldir, sert ve çok sağlamdır. Yüksek elastik sınırlar içerisinde yer almaktadır. Toksikitesi küçük kabul edilir. Saf Mo, 10,2 g/cm<sup>3</sup> yoğunluğa ve 2617 °C ergime noktasına sahiptir. Mo'nun birincil kullanımı, çelik ve dökme demirde alaşımlama elementi olarak metalurjik uygulamalardadır. Mo, mineral asitlerin neden olduğu korozyona karşı özellikle iyi bir dirence sahiptir [114]. Co-Cr alaşımlarında, daha ince taneler üretmek için Mo elementi eklenir, bu da dökümden sonra daha fazla mukavemet sahip olması anlamı taşır. Bu element, daha güçlü  $\beta$  -

stabilize edici özelliği ile temelinde bir alaşımlandırma elementi olarak seçilmiştir. Kalça yüzey yenileme cerrahisinde protez olarak Co-Cr-Mo alaşımları geliştirmek için son yirmi yılda artan bir eğilim vardır [23].

*Altın (Au):* Altın soy bir metal olarak, biyoyoumluluğu yüksek bir elementtir. Alaşımlama ile mekanik özellikleri yükseltilebilir. Dişçilik uygulamalarında başlıca yapı malzemesi olarak kullanılır. Saf altına kıyasla altın alaşımlarının işlenebilirlik özellikleri daha fazladır. Ömürlerinin uzun olması, yüksek kararlılık ve yüksek korozyon direncine sahip olduklarından dolayı yararlı metaller olarak bilinir. Dişçilik endüstrisinde özellikle kaplama malzemesi olarak kullanılan bu alaşımlar, genel olarak atomik ağırlığı %75 ve üzerinde altın, geri kalanlarını ise soy metaller oluşturmaktadır. Bakır ve platin elementleri ilaveleri ile bu tür alaşım gruplarının dayanıklılıkları artırılırken, alaşıma katılan çinko elementi ilavesi sonucu alaşımın ergime sıcaklığını düşürmede üstün rol oynamaktadır [41].

*Gümüş (Ag):* Atom numarası 74 ve ergime noktası 960.8 °C olan Ag metali özellikle; iyonlarının bakteriyi yok edici etkisinin olduğu ve güçlü bir inhibitör (hastalığın yayılmasını önlemede etkin rol sağlayan parametre) olarak kullanıldığı uzun zamandır bilinmektedir. Bu element %95'den fazla kızılötesi yansıtma özelliğine sahiptir. Gezegen de en çok ısı iletkenliğine ve en çok elektrik iletkenliğine sahip elementtir. Gümüş aynı zamanda, insan vücudunun içinde ve dışında bir antimikrobiyaldir. Az miktarlarda kullanıldığı zaman toksik değildir. Gümüş iyonları antiviral ve antifungal özelliklere de sahiptir ve dokuların yenilenmesinde rol oynayarak oldukça güvenli ve antimikrobiyal biyoyoumlu malzeme olarak kabul edilmektedir [115]. Gümüş elementinin biyomalzeme olarak kullanılmasının canlılar üzerinde bazı dezavantajları da vardır. Örneğin, güneş ışınlarına uzun süre maruz kalan insanlarda deri, göz gibi pigmentleri tahrip edebilir veya vücut içerisinde organlara taşınarak konak üzerindeki doku ve organlara zarar verebilir. Ancak; gümüş diğer metallerle karşılaştırıldığında en az toksik metallerden biridir. İlk antibiyotik maddenin gümüş olduğu düşünülmektedir. Günümüzde ise, bakteriyel enfeksiyon risklerinin olduğu her yerde, bandajlar ya da yanık tedavisinde kullanılan ilaçlara kadar sağlık ürünlerinin çok geniş çaplı alanlarda antimikrobiyal olması açısından gümüş elementinden faydalanılmaktadır [116].

*Krom (Cr):* Kobalt alaşımlı biyomalzemeler genel olarak yüksek aşınma, sıcaklık ve korozyon direncine sahiptirler. Yapı içerisindeki krom elementi yüzdesinin artması, alaşımın çözeltilere karşı olan korozyon direncini de arttırmaktadır bu durum ise onları biyomalzeme olarak kullanılmasını yönünden etkin kılar. Ni-Cr alaşımlarının yüksek asit/alkali direncinin yanı sıra yüksek sıcaklıklarda büyük tokluk ve mukavemet gibi avantajları olmasına rağmen, Ni' ye karşı yaygın aşırı duyarlılık nedeniyle diğer alaşımlardan daha yüksek biyolojik risk oluştururlar [117]. Alaşımlara yüksek yüzdelik oranlarda eklenen Cr elementi, korozyon direncini ve ısıl direnci artırır [118]. Dişçilik ve ortopedi sektöründe kullanım alanları oldukça yaygındır. Co, Cr ve Ni yüksek toksik elementler olarak sınıflandırılmasına rağmen [119], CoCrMo alaşımı toksik elementin iyon salınımını sınırlayan yüksek korozyon direnci nedeniyle yüksek biyoyoumluluk gösterir [64].

*Platin (Pt):* Platin elementinin korozyona olan dirençleri yüksek olmasına rağmen mekanik özellikleri düşüktür bu yüzden; platin ve diğer soy metaller kalpte atınımların başlamasını uyaran otonom merkezde elektrot ya da sinirsel uyarım cihazları olarak kullanılır [120]. Platin, tantal ve zirkonyum gibi elementlerin mekanik dayanımlarının yüksek olmaması nedeniyle implant olarak kullanım alanları sınırlıdır.

#### IV. SONUÇ

Biyomalzeme araştırmaları alanında, kemik onarımı ve implant tercihi için bozunabilir malzemeler aktif olarak aranır ve biyobozunurluk yapıları ikinci bir ameliyattan kaçınmayı ve hastalar için ağrı ve maliyeti azaltmayı sağladığından dolayı çok fazla ilgi görür. Genel olarak biyoygulama alanlarında kullanılabilecek olan malzemelerin; mekanik özellikleri, biyolojik davranışları, biyolojik bozunma mekanizmaları, şekil verilebilirlikleri, üretilebilirlikleri, maliyetleri ve konak üzerinde uzun hizmet ömrü sunabilmesine bağlı olarak geliştirilebilir. Sadece seçilecek olan malzemelerin özellikleri biyomalzemelerin hizmet ömrünü etkilemez aynı zamanda konak üzerinde kullanım yeri ve hizmet edeceği süre oldukça önemlidir. Biyomalzemelerin kullanılmasında kilit faktör biyoyumdur. Konak üzerinde daha uzun ömürlü hizmet süresine sahip olan yeni nesil biyomalzemelerin üretimi ve tasarımları, kullanılacak olan malzemelerin seçimi ile değişecektir. Bu çalışmada, biyoygulama alanlarında kullanılan biyomalzemelerin kullanım alanları ve metalik biyomalzeme olarak kullanılan temel elementler hakkında bilgi verilmiştir.

#### KAYNAKLAR

- [1] Arsiwala A., Desai P. and Patravale V. (2014). Recent advances in micro/nanoscale biomedical implants. *Journal of Controlled Release*. 189, 25-45.
- [2] Lu W., Wei Z., Gu Z.-Y., Liu T.-F., Park J., Park J., Tian J., Zhang M., Zhang Q. and Gentle III T. (2014). Tuning the structure and function of metal-organic frameworks via linker design. *Chemical Society Reviews*. 43(16), 5561-5593.
- [3] Park J. B. and Lakes R. S. (2007). Composites as biomaterials. *Biomaterials*. 207-224.
- [4] Almasry M. G. (2016). *Ortopedik İmplantların Hasta Vücuduna Biraktığı Atıklar Ve Alerjik Etkileri*. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [5] Boretos J. W., Eden M. and Fung Y. (1985). Contemporary biomaterials: material and host response, clinical applications, new technology and legal aspects.
- [6] Bruck S. Blood compatibility of synthetic polymers—An introduction. (1974): Charles C Thomas Springfield.
- [7] Chandran K. B. Cardiovascular biomechanics. (1992). New York University Press.
- [8] McGivney B. A., McGettigan P. A., Browne J. A., Evans A. C., Fonseca R. G., Loftus B. J., Lohan A., MacHugh D. E., Murphy B. A. and Katz L. M. (2010). Characterization of the equine skeletal muscle transcriptome identifies novel functional responses to exercise training. *BMC genomics*. 11(1), 1-17.
- [9] Hildebrand H. F. (2013). Biomaterials—a history of 7000 years. *BioNanoMaterials*. 14(3-4), 119-133.
- [10] Dharmaretnam M., Ahamed R., Devika F. and Niomi T. The Seven Sisters and the Four Eggs. (2001): Loris.
- [11] Ping D. (2014). Review on  $\omega$  phase in body-centered cubic metals and alloys. *Acta Metallurgica Sinica (English letters)*. 27(1), 1-11.
- [12] Hench L. L. (1982). Biomaterials, an interfacial approach. *Biophysics and bioengineering series*. 4, 62-86.
- [13] Balci E., Dagdelen F., Qader I. N. and Kok M. (2021). Effects of substituting Nb with V on thermal analysis and biocompatibility assessment of quaternary NiTiNbV SMA. *The European Physical Journal Plus*. 136(2), 1-13.
- [14] Balci E. and Dagdelen F. (2022). Thermal, Structural Properties and Potential Dynamic Corrosion Study of Ti-27Ni-21Nb-2Ta SMA. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*. 46(1), 353-359.
- [15] Hill D. Design engineering of biomaterials for medical devices. (1998).
- [16] Kawahara H., Mimura Y., Ōki M., Kubo K., Soeda Y. and Nomura Y., editors. Institute of Clinical Materials, Osaka and Asahi University, School of Dentistry. Oral Implantology and Biomaterials: Proceedings of the 3rd International Congress of Implantology and Biomaterials in Stomatology, Osaka, April 27-29, 1988; 1989: Elsevier Science Limited
- [17] King P. H. and Fries R. C. Design of biomedical devices and systems. (2003). Marcel Dekker New York-Basel.
- [18] Knight S. R., Aujla R. and Biswas S. P. (2011). Total Hip Arthroplasty-over 100 years of operative history. *Orthopedic reviews*. 3(2).
- [19] Teo A. J., Mishra A., Park I., Kim Y.-J., Park W.-T. and Yoon Y.-J. (2016). Polymeric biomaterials for medical implants and devices. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2(4), 454-472.
- [20] Wong J. Y. and Bronzino J. D. Biomaterials. (2007). CRC press.

- [21] Bai L., Gong C., Chen X., Sun Y., Zhang J., Cai L., Zhu S. and Xie S. Q. (2019). Additive manufacturing of customized metallic orthopedic implants: Materials, structures, and surface modifications. *Metals*. 9(9), 1004.
- [22] Park J. B. and Lakes R. S. (2007). Metallic implant materials. *Biomaterials*. 99-137.
- [23] Wnek G. E. and Bowlin G. L. Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering. (2008). CRC Press.
- [24] Höland W., Schweiger M., Watzke R., Peschke A. and Kappert H. (2008). Ceramics as biomaterials for dental restoration. *Expert review of medical devices*. 5(6), 729-745.
- [25] Schnitman P. A. (1990). Dental implants: State of the art, state of the science. *International journal of technology assessment in health care*. 6(4), 528-544.
- [26] Gebelein C. and Koblitz F. Biomedical and dental applications of polymers. (2013). Springer Science & Business Media.
- [27] O'brien W. J. (2002). Dental materials and their selection, 2002. *Quintessence*.
- [28] Ariga K., Minami K., Ebara M. and Nakanishi J. (2016). What are the emerging concepts and challenges in NANO? Nanoarchitectonics, hand-operating nanotechnology and mechanobiology. *Polymer Journal*. 48(4), 371-389.
- [29] Heli H. and Rahi A. (2016). Synthesis and applications of nanoflowers. *Recent patents on nanotechnology*. 10(2), 86-115.
- [30] Jain S., Jain A. P., Jain S., Gupta O. N. and Vaidya A. (2013). Nanotechnology: An emerging area in the field of dentistry. *J Dent Sci*. 10, 1-9.
- [31] Balasundaram G., Storey D. M. and Webster T. J. (2014). Novel nano-rough polymers for cartilage tissue engineering. *International journal of nanomedicine*. 9, 1845.
- [32] Ige O. O., Umoru L. E. and Aribu S. (2012). Natural products: a minefield of biomaterials. *International Scholarly Research Notices*. 2012.
- [33] Katz E. and Willner I. (2004). Integrated nanoparticle–biomolecule hybrid systems: synthesis, properties, and applications. *Angewandte Chemie International Edition*. 43(45), 6042-6108.
- [34] He H., Wu Y., He N. and Deng Y. (2015). The latest progress of on-site pathogens detection techniques and instruments based on nucleic acid. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 15(9), 6342-6356.
- [35] Gupta S. K., Kizilbash S. H. and Muanza T. M. Targeted Therapies For Glioblastoma: A Critical Appraisal.
- [36] Zhao C., Rehman F. U., Jiang H., Selke M., Wang X. and Liu C.-Y. (2016). Titanium dioxide-tetra sulphonatophenyl porphyrin nanocomposites for target cellular bio-imaging and treatment of rheumatoid arthritis. *Science China Chemistry*. 59(5), 637-642.
- [37] Yao C. and Webster T. J. (2006). Anodization: a promising nano-modification technique of titanium implants for orthopedic applications. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 6(9-10), 2682-2692.
- [38] Bhat S. V. (2002). Overview of biomaterials. *Biomaterials*. Springer; p. 1-11.
- [39] Mathew M., Runa M., Laurent M., Jacobs J., Rocha L. and Wimmer M. (2011). Tribocorrosion behavior of CoCrMo alloy for hip prosthesis as a function of loads: a comparison between two testing systems. *Wear*. 271(9-10), 1210-1219.
- [40] Black J. (1992). Allergic foreign-body response in biological performance of materials. *Fundamentals of biocompatibility*. New York: Dekker.
- [41] Pasinli A. (2004). Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyomalzemeler. *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*. 4(4), 25-34.
- [42] Hench L. L. and Andersson Ö. (1993). Bioactive glasses. An introduction to bioceramics. World Scientific; p. 41-62.
- [43] Güven Ş. (2014). Biyouyumluluk ve biyomalzemelerin seçimi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*. 2(3), 303-311.
- [44] Ercan E. (2014). Nikelce zengin niti şekil hatırlamalı alaşımın oksidasyon davranışının incelenmesi/Investigation of oxidation behavior at ni-rich niti shape memory alloy. Fen Bilimleri Enstitüsü, Fırat Üniversitesi.
- [45] Williams D. (1990). An introduction to medical and dental materials. Concise Encyclopedia of Medical & Dental Materials. 2nd Edition, The MIT Press, Cambridge.
- [46] Lane W. A. (1895). Some remarks on the treatment of fractures. *British medical journal*. 1(1790), 861.
- [47] Lambtte A. (1909). Technique et indication des prothèses dans le traitement des fractures. *Presse med*. 17, 321.
- [48] Sherman W. (1912). Vanadium steel bone plates and screws. *Surg Gynecol Obstet*. 14, 629-634.
- [49] Chen Q. and Thouas G. A. (2015). Metallic implant biomaterials. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 87, 1-57.

- [50] Savinyg P. and Girovd E. (2002). Metallic Biomaterials. *Kungl Tekniska Högskolan*. 11-15.
- [51] Smith D. C. (1993). Dental implants: materials and design considerations. *International Journal of Prosthodontics*. 6(2).
- [52] Parr G. R., Gardner L. K. and Toth R. W. (1985). Titanium: the mystery metal of implant dentistry. Dental materials aspects. *The Journal of prosthetic dentistry*. 54(3), 410-414.
- [53] Variola F., Brunski J. B., Orsini G., de Oliveira P. T., Wazen R. and Nanci A. (2011). Nanoscale surface modifications of medically relevant metals: state-of-the art and perspectives. *Nanoscale*. 3(2), 335-353.
- [54] Çakır A. (1995). İnsan vücudunda kullanılan metalik implantların dünü ve bugünü. *8th. International Metallurgy and Materials Congrees*. 1131, 1137.
- [55] Brooks A., Clayton C., Doss K. and Lu Y. (1986). On the role of Cr in the passivity of stainless steel. *Journal of the Electrochemical Society*. 133(12), 2459.
- [56] Navarro M., Michiardi A., Castano O. and Planell J. (2008). Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the royal society interface*. 5(27), 1137-1158.
- [57] Agarwal G. C., Berman B. M. and Stark L. (1969). A lumped parameter model of the cerebrospinal fluid system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. (1), 45-53.
- [58] Şimşek İ. (2017). *Toz Metalurjisi İle Üretilen Titanyum Alaşımı Biyomalzemelerin Korozyon ve Aşınma Davranışlarının İncelenmesi*. Doktora Tezi, Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Karabük, 30-44.
- [59] Biesiekierski A., Wang J., Gepreel M. A.-H. and Wen C. (2012). A new look at biomedical Ti-based shape memory alloys. *Acta biomaterialia*. 8(5), 1661-1669.
- [60] Pramanik S., Agarwal A. K. and Rai K. (2005). Chronology of total hip joint replacement and materials development. *Trends in Biomaterials & Artificial Organs*. 19(1), 15-26.
- [61] Van Noort R. (1987). Titanium: the implant material of today. *Journal of Materials Science*. 22(11), 3801-3811.
- [62] Duan K. and Wang R. (2006). Surface modifications of bone implants through wet chemistry. *Journal of Materials Chemistry*. 16(24), 2309-2321.
- [63] Davis J. (2003). Materials for medical devices. *ASM Handbook Series*.
- [64] Evans E. and Thomas I. (1986). The in vitro toxicity of cobalt-chrome-molybdenum alloy and its constituent metals. *Biomaterials*. 7(1), 25-29.
- [65] Zhu D., Cockerill I., Su Y., Zhang Z., Fu J., Lee K.-W., Ma J., Okpokwasili C., Tang L. and Zheng Y. (2019). Mechanical strength, biodegradation, and in vitro and in vivo biocompatibility of Zn biomaterials. *ACS applied materials & interfaces*. 11(7), 6809-6819.
- [66] Bowen P. K., Drelich J. and Goldman J. (2013). Zinc exhibits ideal physiological corrosion behavior for bioabsorbable stents. *Advanced Materials*. 25(18), 2577-2582.
- [67] Bowen P. K., Guillory II R. J., Shearier E. R., Seitz J.-M., Drelich J., Bocks M., Zhao F. and Goldman J. (2015). Metallic zinc exhibits optimal biocompatibility for bioabsorbable endovascular stents. *Materials Science and Engineering: C*. 56, 467-472.
- [68] Guillory R. J., Bowen P. K., Hopkins S. P., Shearier E. R., Earley E. J., Gillette A. A., Aghion E., Bocks M., Drelich J. W. and Goldman J. (2016). Corrosion characteristics dictate the long-term inflammatory profile of degradable zinc arterial implants. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2(12), 2355-2364.
- [69] Ma J., Zhao N. and Zhu D. (2015). Endothelial cellular responses to biodegradable metal zinc. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 1(11), 1174-1182.
- [70] Ma J., Zhao N. and Zhu D. (2016). Bioabsorbable zinc ion induced biphasic cellular responses in vascular smooth muscle cells. *Scientific reports*. 6(1), 1-10.
- [71] Shearier E. R., Bowen P. K., He W., Drelich A., Drelich J., Goldman J. and Zhao F. (2016). In vitro cytotoxicity, adhesion, and proliferation of human vascular cells exposed to zinc. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2(4), 634-642.
- [72] Li H., Xie X., Zheng Y., Cong Y., Zhou F., Qiu K., Wang X., Chen S., Huang L. and Tian L. (2015). Development of biodegradable Zn-1X binary alloys with nutrient alloying elements Mg, Ca and Sr. *Scientific reports*. 5(1), 1-14.
- [73] Li H., Zheng Y. and Qin L. (2014). Progress of biodegradable metals. *Progress in natural science: materials international*. 24(5), 414-422.
- [74] Zheng Y. F., Gu X. N. and Witte F. (2014). Biodegradable metals. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 77, 1-34.
- [75] Feyerabend F., Fischer J., Holtz J., Witte F., Willumeit R., Drücker H., Vogt C. and Hort N. (2010). Evaluation of short-term effects of rare earth and other elements used in magnesium alloys on primary cells and cell lines. *Acta biomaterialia*. 6(5), 1834-1842.

- [76] Zeng R., Dietzel W., Witte F., Hort N. and Blawert C. (2008). Progress and challenge for magnesium alloys as biomaterials. *Advanced Engineering Materials*. 10(8), B3-B14.
- [77] Bobyn J., Stackpool G., Hacking S., Tanzer M. and Krygier J. (1999). Characteristics of bone ingrowth and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*. 81(5), 907-914.
- [78] Balci E. and Dagdelen F. (2022). The comparison of TiNiNbTa and TiNiNbV SMAs in terms of corrosion behavior, microhardness, thermal and structural properties. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 1-7.
- [79] Dagdelen F., Balci E., Qader I., Aydogdu Y. and Saydam S. (2021). Effects of Substituting Nb with Ta on Microstructure and Thermal Properties of Novel Biocompatible TiNiNbTa Shape Memory Alloys. *Physics of Metals and Metallography*. 122(14), 1572-1580.
- [80] Balci E., Dagdelen F., Qader I. N. and Kok M. (2021). Effects of substituting Nb with V on thermal analysis and biocompatibility assessment of quaternary NiTiNbV SMA. *The European Physical Journal Plus*. 136(2), 145.
- [81] Dalstra M., Denes G. and Melsen B. (2000). Titanium- niobium, a new finishing wire alloy. *Clinical orthodontics and research*. 3(1), 6-14.
- [82] Xu J., Weng X.-J., Wang X., Huang J.-Z., Zhang C., Muhammad H., Ma X. and Liao Q.-D. (2013). Potential use of porous titanium–niobium alloy in orthopedic implants: preparation and experimental study of its biocompatibility in vitro. *PloS one*. 8(11), e79289.
- [83] Dagdelen F. and Aydogdu Y. (2019). Transformation behavior in NiTi–20Ta and NiTi–20Nb SMAs. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 136(2), 637-642.
- [84] Dagdelen F., Balci E., Qader I., Ozen E., Kok M., Kanca M., Abdullah S. and Mohammed S. (2020). Influence of the Nb content on the microstructure and phase transformation properties of NiTiNb shape memory alloys. *JOM Journal of the Minerals Metals and Materials Society*. 72(4), 1664-1672.
- [85] Osathanon T., Bepinyowong K., Arksornnukit M., Takahashi H. and Pavasant P. (2006). Ti-6Al-7Nb promotes cell spreading and fibronectin and osteopontin synthesis in osteoblast-like cells. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 17(7), 619-625.
- [86] Zreiqat H., Ramaswamy Y., Wu C., Paschalidis A., Lu Z., James B., Birke O., McDonald M., Little D. and Dunstan C. R. (2010). The incorporation of strontium and zinc into a calcium–silicon ceramic for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 31(12), 3175-3184.
- [87] Zhao D., Witte F., Lu F., Wang J., Li J. and Qin L. (2017). Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: A review from clinical translational perspective. *Biomaterials*. 112, 287-302.
- [88] Yu W., Zhao H., Ding Z., Zhang Z., Sun B., Shen J., Chen S., Zhang B., Yang K. and Liu M. (2017). In vitro and in vivo evaluation of MgF<sub>2</sub> coated AZ31 magnesium alloy porous scaffolds for bone regeneration B Biointerfaces.
- [89] Angrisani N., Reifenrath J., Zimmermann F., Eifler R., Meyer-Lindenberg A., Vano-Herrera K. and Vogt C. (2016). Biocompatibility and degradation of LAE442-based magnesium alloys after implantation of up to 3.5 years in a rabbit model. *Acta biomaterialia*. 44, 355-365.
- [90] Kuhlmann J., Bartsch I., Willbold E., Schuchardt S., Holz O., Hort N., Höche D., Heineman W. R. and Witte F. (2013). Fast escape of hydrogen from gas cavities around corroding magnesium implants. *Acta biomaterialia*. 9(10), 8714-8721.
- [91] Chen Y., Xu Z., Smith C. and Sankar J. (2014). Recent advances on the development of magnesium alloys for biodegradable implants. *Acta biomaterialia*. 10(11), 4561-4573.
- [92] Li H. and Zheng Y. (2016). Recent advances in bulk metallic glasses for biomedical applications. *Acta biomaterialia*. 36, 1-20.
- [93] Davis T., Bichler L., D'Elia F. and Hort N. (2018). Effect of TiBor on the grain refinement and hot tearing susceptibility of AZ91D magnesium alloy. *Journal of Alloys and Compounds*. 759, 70-79.
- [94] Wu H., Wu G. and Chu P. K. (2016). Effects of cerium ion implantation on the corrosion behavior of magnesium in different biological media. *Surface and Coatings Technology*. 306, 6-10.
- [95] Li K., Wang B., Yan B. and Lu W. (2013). Microstructure, in vitro corrosion and cytotoxicity of Ca-P coatings on ZK60 magnesium alloy prepared by simple chemical conversion and heat treatment. *Journal of Biomaterials Applications*. 28(3), 375-384.
- [96] Liu P., Pan X., Yang W., Cai K. and Chen Y. (2012). Improved anticorrosion of magnesium alloy via layer-by-layer self-assembly technique combined with micro-arc oxidation. *Materials Letters*. 75, 118-121.



- [97] Witte F. (2010). The history of biodegradable magnesium implants: a review. *Acta biomaterialia*. 6(5), 1680-1692.
- [98] Coulthard P., Esposito M., Slater M., Worthington H. and Kay E. (2003). Prevention. Part 5: Preventive strategies for patients requiring osseointegrated oral implant treatment. *British dental journal*. 195(4), 187-194.
- [99] Hua N., Huang L., Wang J., Cao Y., He W., Pang S. and Zhang T. (2012). Corrosion behavior and in vitro biocompatibility of Zr–Al–Co–Ag bulk metallic glasses: An experimental case study. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 358(12-13), 1599-1604.
- [100] Black J. Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility. (2005). Crc Press.
- [101] Ong K. L., Lovald S. and Black J. Orthopaedic biomaterials in research and practice. (2014). CRC press.
- [102] Yılmaz Y., Avcı B. and Demirören H. (2019). Biyomalzeme Sektöründe Kullanılan Titanyum ve Alaşımları.
- [103] Yalcin B. M. and Karahan T. F. (2007). Effects of a couple communication program on marital adjustment. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 20(1), 36-44.
- [104] Akdaş Y. F. (2006). *Termal Oksidasyon Yöntemi İle Cp-ti Ve Ti6al4v Alaşımının Yüzey Modifikasyonu*. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [105] Williams D. F., Cahn R. W. and Bever M. B. Concise encyclopedia of medical & dental materials. (1990).
- [106] Lütjering G. and Williams J. C. Titanium matrix composites. (2007). Springer.
- [107] Karal Z. *Biyoyumlu metallerden lazer ablasyon yöntemiyle nanoparçacık üretimi ve karakterizasyonu*. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [108] Kasuga T., Kondo H. and Nogami M. (2002). Apatite formation on TiO<sub>2</sub> in simulated body fluid. *Journal of Crystal Growth*. 235(1-4), 235-240.
- [109] Wang X.-X., Yan W., Hayakawa S., Tsuru K. and Osaka A. (2003). Apatite deposition on thermally and anodically oxidized titanium surfaces in a simulated body fluid. *Biomaterials*. 24(25), 4631-4637.
- [110] Park J. and Lakes R. S. Biomaterials: an introduction. (2007). Springer Science & Business Media.
- [111] Campbell F. C. Phase diagrams: understanding the basics. (2012). ASM international.
- [112] Shi X., Yang H., Mao H., Li Y., Zhang J. and Yin X. (2018). Effect of plastic deformation of V nanowires on the transformation characteristics of NiTiV alloys. *Materials Science and Engineering: A*. 735, 162-165.
- [113] Collings E. (1984). The physical metallurgy of titanium alloys. *Metals Park Ohio*. 3.
- [114] Marcus P. (1994). On some fundamental factors in the effect of alloying elements on passivation of alloys. *Corrosion Science*. 36(12), 2155-2158.
- [115] Kırkıl Ş. (2014). At kestanesi kabuklarından kimyasal aktivasyon yöntemi ile elde edilen aktif karbonlara gümüş adsorpsiyonu.
- [116] Karakaya F. (2021). *Yeşil sentez yöntemiyle Ruscus aculeatus L. bitkisi kullanılarak gümüş nanopartiküllerin sentezi ve antibiyofilm, antimikrobiyal, antikanser aktivitelerinin incelenmesi*. Bartın Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [117] Karaköse E. and Keskin M. (2015). Effect of microstructural evolution and elevated temperature on the mechanical properties of Ni–Cr–Mo alloys. *Journal of Alloys and Compounds*. 619, 82-90.
- [118] Tur K. (2009). Biomaterials and tissue engineering for regenerative repair of articular cartilage defects. *Archives of Rheumatology*. 24(4), 206-217.
- [119] Yamamoto A., Honma R. and Sumita M. (1998). Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials*. 39(2), 331-340.
- [120] Bronzino J. D. and Peterson D. R. The biomedical engineering handbook: Four volume set. (2018). CRC press.