



Biyoaktif Cam ve Cam Seramikler

Bioactive Glass and Glass-ceramics

Özge KILINÇ^{1,*} , Nil TOPLAN² 

¹ Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye, **Orcid:** 0000-0003-4051-3970

² Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, Türkiye, **Orcid:** 0000-0003-4130-0002

Derleme

Gönderilme Tarihi : 08/06/2023

Kabul Tarihi : 12/09/2023

Anahtar Kelimeler

Biyoaktif Cam
Biyoaktif Cam-seramik
Biyouyumluluk
Hidroksiapatit,

Özet

Günümüzde aktif gelişmelerin olduğu doku mühendisliği ve biyomalzeme bilimi alanlarında, biyolojik yapılarla uyumlu malzemelerin geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir. Kemik dokusu mühendisliğinde en umut verici biyomalzemelerden bazıları; hidroksiapatit (HA), kalsiyum fosfatlar, biyoaktif camlar ve biyoaktif inorganik malzemeleri biyobozunur polimerlerle birleştiren kompozit malzemeler gibi biyoseramiklerdir. Biyoaktif cam ve cam-seramikler, biyoseramiklerin bir türü olup, cam olanları amorf yapıda iken, cam-seramik olanları amorf yapının içerisinde kristal fazların da bulunduğu malzemelerdir. Biyoaktif camlar, bir grup yüzey reaktif biyomalzeme olup; yüksek biyoaktiviteleri sayesinde yüzeyinde hidroksiapatit benzeri tabaka oluşumuna izin vererek yumuşak ve sert dokuya sıkıca bağlanabilmektedirler. Biyoaktif camların biyouyumlulukları ve biyoaktiviteleri sayesinde insan vücudunda hastalıklı veya hasarlı kemikleri onarmak ve değiştirmek için kullanılmaktadırlar. Uygun bileşimdeki camların, kemik ve dokularla reaksiyona giren polikristal yapı malzemeler olarak kristalleştirilmesiyle üretilenlere “biyoaktif cam-seramik” denir. Mekanik özellikleri, onları kemik rekonstrüksiyonları veya replasmanları gibi yüksek yük taşıyan uygulamalar için daha uygun hale getirir. Bu makalede biyoaktif camların ve cam-seramiklerin çeşitleri, mekanik ve biyouyumluluk özellikleri ve kullanım alanları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Ayrıca biyoaktifliği sağlayan tepkimelerden bahsedilmiş ve çeşitli çalışmalar örnek gösterilmiştir.

Review Paper

Received Date : 08/06/2023

Accepted Date : 12/09/2023

Keywords

Bioactive Glass
Bioactive Glass-ceramic
Biocompatibility
Hydroxyapatite

Abstract

In the fields of tissue engineering and biomaterials science, where there are active developments today, studies are continuing to develop materials compatible with biological structures. Some of the most promising biomaterials in bone tissue engineering include; Bioceramics such as hydroxyapatite (HA), calcium phosphates, bioactive glasses, and composite materials combining bioactive inorganic materials with biodegradable polymers. Bioactive glass and glass-ceramics are a type of bioceramics, glass ones are in amorphous structure, while glass-ceramic ones are materials in which crystal phases are present in amorphous structure. Bioactive glasses are a group of surface reactive biomaterials; Thanks to their high bioactivity, they can be firmly attached to soft and hard tissue by allowing the formation of a hydroxyapatite-like layer on the surface. Thanks to the biocompatibility and bioactivity of bioactive glasses, they are used in the human body to repair and replace diseased or damaged bones. Those produced by crystallization of glasses of appropriate composition as polycrystalline materials that react with bones and tissues are called “bioactive glass-ceramic”. Their mechanical properties make them more suitable for high load-bearing applications such as bone reconstructions or replacements. In this article, the types, mechanical and biocompatibility properties and usage areas of bioactive glasses and glass-ceramics are examined comparatively. In addition, the reactions that provide bioactivity are mentioned and various studies are shown as examples.

1. Giriş

Biyomalzeme; insan vücudunda hasar görmüş organ veya dokuların yerine kullanılarak işlevlerini karşılayabilen dolayısıyla vücut tarafından sorunsuzca

kabul edilebilir malzeme olarak tanımlanabilmektedir [1], [2]. Hidroksiapatit (HA), kalsiyum fosfatlar, biyoaktif cam ve cam-seramikler gibi malzemeler kompozit esaslı biyoseramik malzemelere örnektir [3].

Biyoaktif cam ve cam-seramiklerin cam yapıda olanları amorf yapıda iken, cam-seramik olanları amorf yapının içerisinde kristal fazlar içeren malzemelerdir [4]. Biyoaktif camlar yüksek biyoaktiviteleri ve biyouyumlulukları

* Sorumlu Yazar (Corresponding Author): ozgekilinc1998@gmail.com



sayesinde yüzeyinde hidroksiapatit benzeri tabaka oluşturarak yumuşak ve sert dokuya bağlanabilir ve vücuttaki hastalıklı veya hasarlı kemikleri onarılmasına yardımcı olabilmektedirler [5], [6]. Uygun bileşimdeki camların kristalleştirilmesiyle üretilen biyoaktif cam-seramiklerin mekanik özellikleri, onları kemik rekonstrüksiyonları veya replasmanları gibi yüksek yük taşıyan uygulamalar için daha uygun hale getirir [7]. Biyomalzemeler; metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olarak 4 grupta incelenmektedir [8]. Biyomalzemelerin kullanımı çok eski çağlarda başlamış olup; Mısır mumyalarında bulunan yapay göz, burun ve dişler bunların en iyi örnekleridir. Altının diş hekimliğinde kullanımı 2000 yıl öncesine kadar uzanırken, bronz ve bakır kemik implantlarının kullanımı milattan önceye kadar uzanmaktadır [2]. Biyomalzemelerin insan vücudundaki davranışlarını açıklayan biyouyumluluk kavramı ilk defa RJ Hegyeli ve CA Homsey ve arkadaşları tarafından 1970 yılında gündeme getirilmiştir [9]. Biyomalzemeler vücut içerisinde değişken ortam koşullarında kullanıldığından; biyomalzemelerin sahip olması gereken en önemli özelliklerden birisi biyolojik sistemlerle etkileştiklerinde yan etki oluşturmayarak uyum sağlayabilmeleridir [10].

Vücudun zarar görmüş parçalarının değişimi ve yeniden yapılandırılması amacıyla kullanılan biyoseramikler; korozyona dayanıklı, üstün sürtünme özellikleri olan, alerjik ve kanserojen olmayan, düşük yoğunluklu inorganik maddelerdir. Biyoseramikler, canlı organizma ile biyouyumluluk özelliği gösterirler ve ortopedi, diş hekimliği gibi alanlarda kalça, diz, kas değişimi, çene kemiğinin sabitleştirilmesi, çenenin yeniden yapılandırılması ve omurga kemiği protezlerinde kemik dolgu maddesi olarak kullanılabilirler.

Biyoaktif seramikler, canlı organizmanın yumuşak dokusu ile ya da kemikle kimyasal bağ yapabilmektedirler [11]. Biyoaktif seramikler sınıfındaki biyoaktif camların yüzeyi dokular ile bağ oluşumunu sağlayan, biyoaktif hidroksikarbonapatit (HCA) tabakasından oluşmaktadır ve bu sayede biyoaktif camlar sert dokuya ve bazı hallerde yumuşak dokuya kimyasal olarak bağlanabilmektedir [6].

Biyoaktif camların üç boyutlu vasküler yapı oluşumunu desteklemeleri, kemik doku ile organik bağlarla bağlanmaları ve kemik doku hücrelerinin farklılaşmasına yardımcı olmaları en önemli özellikleri arasında sayılmaktadır [8]. Hench ve ekibi kemiğin yapısındaki kalsiyum ve fosfatın, insan vücudunun camları, seramikleri ve cam seramikleri reddetmeyeceği ve vücut ile uyumlu olabileceğini düşünmüştür ve yürüttükleri çalışmalar sonucunda 45S5- Bioglass® adındaki biyoaktif cam ortaya çıkmıştır. Biyoaktif cam, diğer sentetik kemik aşılama biyomalzemelerinden (örn. hidroksiapatit, bifazik kalsiyum

fosfat, kalsiyum sülfat), anti-enfektif ve anjiyojenik özelliklere sahip olmasıyla ayrılmaktadır [12].

Biyocamların mekanik özelliklerini arttırmanın etkili yöntemlerinden biri, onları kısmi kristalizasyon yoluyla cam-seramiklere dönüştürmek ve biyoaktif cam-seramikler olarak adlandırılan yeni bir tür biyomalzeme oluşturmaktır. Biyoaktif cam-seramikler, hem camın amorf fazını hem de seramiklerin kristal fazını içerir. Bu malzemeler sadece biyocamlara benzer biyoaktiviteye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda gelişmiş mekanik özelliklere de sahip olurlar [13].

Malzemede cam yapının oluşabilmesi, kristalize olmaması için ergime sıcaklığının altına sıvı camın belirli bir kritik hızda soğutmak gerekmektedir. Ergimiş haldeki malzemenin soğutulması esnasında, soğutma hızına bağlı olarak yavaş soğutma ve bundan kaynaklı yapı içinde yer alan atomların gerekli zamanı bularak düzenli bir yapı oluşturması şeklinde iki farklı davranış gözlemlenmektedir. Camlar, kısa mesafeli düzen gösteren amorf yapı malzemeler iken kristalin malzemeler ise tekrarlanan düzenli atomik dizilimdedirler [14].

Cam seramikler, özel bileşime sahip camların kontrollü kristalizasyonu ile üretilir. Kristalizasyon, camdaki kristal fazların çekirdeklenme ve büyümesini sağlayan bir ısıl işlemdir. Cam seramiğin eritilip şekillendirilmesi sırasında çeşitli katkıları kullanılır. En önemlileri; titanyum, krom, zirkonyum ile platin grubu metalleri, diğer asıl metaller ve floritler olan bu katkıları; çekirdeklenme merkezi etkisi göstererek camın kristalizasyonunda etkin rol oynamaktadır [15]. Cam seramikler, amorf yapı camların içerisindeki kristal oluşumlar veya kristalin yapıdaki kalıntı camı fazın da bulunduğu kompozit yapıya sahip malzemelerdir [14]. Bu yapıların camlara tercih edilmesinin en önemli sebepleri, daha iyi darbe direnci, mukavemet, aşınma direnci sağlamalarıdır. Cam seramiklerin çoğunun biyo inert ya da biyouyumlu malzemeler olduğu da bilinmektedir ve biyolojik uygulamalarda özellikle kemik dokuları gibi eğme, darbe ve basma mukavemetinin iyi olması istenen bölgelerde tercih edilmektedirler [16]. Cam-seramikler de içindeki silikat, kalsiyum iyonlarının çözünmesi ve yüzeylerinde oluşan Si-OH grupları sayesinde temas ettiği sıvı ile iyon değişimi yapmakta, hidroksiapatit oluşturarak canlı kemik dokusu ile bağlantı kurmaktadır [17, 18]. Biyoaktif cam ve cam-seramiklerde silika gruplarının bazıları Ca, P veya Na ile yer değiştirerek (CaO, P₂O₅, Na₂O) %50-99 arasında kristal yapıya sahip olabilmektedirler [6].

Cam seramikler, camlar ve seramiklerle karşılaştırıldığında çekme mukavemetleri 100-200 MPa'ya kadar en az 2 kat artırılabilir, çizilme ve aşınmaya karşı oldukça dirençlidirler fakat diğer cam ve seramiklerle birlikte kullanıldıklarında kırılabilirler. Ancak mekanik mukavemetleri geliştirilemez bundan dolayı eklem

implantı olarak kullanılamazlar bunun yerine kemik dolgu malzemesi, diş tedavi ve kaplama malzemesi olarak kullanılabilirler [19]. Bu makale kapsamında biyoaktiflik özelliğine sahip cam ve cam seramiklerin çeşitli mekanik ve biyouyumluluk özellikleri karşılaştırmalı şekilde incelenerek günümüz ve gelecekteki potansiyel kullanım alanlarından bahsedilmiştir.

2. Biyoaktif Cam ve Cam Seramiklerin Tarihi

Biyomalzemelerin kullanımı, 1860'larda J. Lister ile cerrahide pratik olarak bilinir hale geldi. En eski modern başarılı implantlar, kırık kemiğin fiksasyonu denemelerinde kullanıldı. Modern anlamdaki ilk protez vityum (Cr-Co-Mo alaşımı) kabul edilmiş ve üretimi 1930ların sonuna dayanmaktadır [19]. Bu süreçte kırık tespitinde büyük başarılar elde edilmiş ve başarılı eklem değiştirme ameliyatları yapılabilmektedir. Malzemelerdeki ve cerrahi tekniklerdeki daha ileri gelişmeler sayesinde, 1950'lerde kan damarı değiştirmeleri denendi. 1960'larda kalp kapakçığı replasmanı ve çimentolu eklem replasmanı yapılmıştır [20].

Hench, 1968'de kemikte bulunan bir hidroksiapatit kaplaması oluşturamadığı sürece metalik veya polimerik materyali reddeden vücut teorisine dayanan bir öneri hipotezi sunarak geliştirmeye başladı. Biyoaktif camlar ilk olarak 1969 yılında Hench ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. "Bioglass®" adı orijinal 45S5 bileşiminin adı olarak Florida Üniversitesi tarafından geliştirilmiş ticari markadır. Bir $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ faz diyagramı kullanarak, Hench, $\text{SiO}_2-\text{Na}_2\text{O}$ matrisinde büyük miktarda CaO ve P_2O_5 izin vermek için %45 SiO_2 , %24,5 Na_2O , %24,5 CaO ve %6 P_2O_5 bileşimini seçti [12]. Kalsiyum ve fosfat iyonu eksik bir çözeltide yapılan in-vitro deneylerin, daha sonra in-vivo olarak gözlenen hidroksiapatite benzer gelişmiş bir hidroksiapatit tabakası gösterdiğini özetleyen, 1971'de 45S5 biyoaktif cam üzerine ilk makalenin temeliydi.

1972'de zirkonya ve alümina esaslı seramik protezler geliştirilmiş olup bu seramik implantların zayıflığı inert olmalarından ötürü dokuya bağlanamamaları olarak görülmüştür [2]. Amsterdam'daki bilim adamları biyoaktif camdan küpler aldılar ve bunları 1986'da kobayların kaval kemiğine yerleştirdiler [21]. 1980'lerin sonlarında Kokubo tarafından mekanik mukavemetlerini geliştirmek için, biyoaktif cam seramikler olarak bilinen, ısı işlem altında farklı kristal fazların çökmesine maruz kalan çeşitli cam türleri geliştirilmiştir. En iyi bilinen biyoaktif cam seramikler Ceravital®, Bioverit® ve A/W Cerabone®'dur.

CeravitalVR, bir $\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ cam matrisinde apatit $\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$ çökeltilerine sahiptir. A/W Cerabone Apatit ve volastonitin bir $\text{MgO}-\text{CaO}-$

$\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ camında kristalleşmesiyle, BioveritVR, $\text{SiO}_2-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{MgO}-\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{F}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$ sisteminde karmaşık bir bileşime sahip bir silikat-fosfat camından elde edilir [22].

3. Biyoaktif Seramikler

Biyoaktif, vücut dokularıyla ve hücrelerle etkileşerek uyumlu bir yapı oluşturan anlamına geldiğinden; bu malzemeler ise in-vitro (vücut içi) ortamlara yerleştirilen ve burada diğer dokuyla bütünleşen malzemelerin genel adıdır [23]. Seramiklerin insan yaşamında kullanımıyla vücudun işlevini yitiren, zarar gören organlarının onarımı, yeniden yapılandırılması veya yerini alması mümkün olmuş ve bunun için özel tasarımı seramikler geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla kullanılan biyoseramikler biyoaktif cam, polikristalin yapı seramik (hidroksiapatit ve alümina), biyoaktif cam seramikler veya biyoaktif kompozitler (polietilen-hidroksiapatit) şeklinde hazırlanabilmektedir [11]. Biyoseramikler doku ile etkileşimlerine göre; biyoaktif, biyoaktif ve biyobozunur seramikler olmak üzere üç ana grupta incelenmektedir (Tablo 1). Bir biyoseramik, canlı vücuduna implante edildiğinde vücutta malzemeye karşı bir takım reaksiyonlar gelişmekte ve bu davranış biyoseramikler için biyoaktif ve biyoaktif olarak tanımlanmaktadır.

Biyoinert olan malzemeler, doku içerisinde toksik etkiler barındırmaz ve doku ile sıkı kimyasal bağlar oluşturmazken, biyoaktif olanlar kemik dokusuna benzemektedir ve basma mukavemetleri yüksektir [4]. Biyoaktif seramikler; kemik dolgu malzemesi olarak gözenekli, blok ve granül şeklinde kullanılabilir. Ancak, bu malzemelerin mekanik kırılabilirliği ortopedik cerrahi için zayıf noktalarıdır [24]. Biyobozunur seramikler ise biyolojik olarak bozunmaları sonucu zamanla doku ile yer değiştirmektedirler. Bu malzemeler arayüzey kararlılığına bağlı problemlerin çözümü açısından, emilebilen implant kullanımı uygun gözükmektedir [25].

Tablo 1. Doku ile Etkileşimlerine Göre Biyoseramikler [26]

Biyoseramik Tipi	Doku İle Etkileşimi	Örnekler
Biyoinert	Mekanik bağ	Al, Zr, Ti oksitler
Biyoaktif	Kimyasal bağ	HA, biyoaktif cam, cam seramikler
Biyobozunur	Yer değiştirme	TCP (Trikalsiyum fosfat), poroz hidroksiapatit

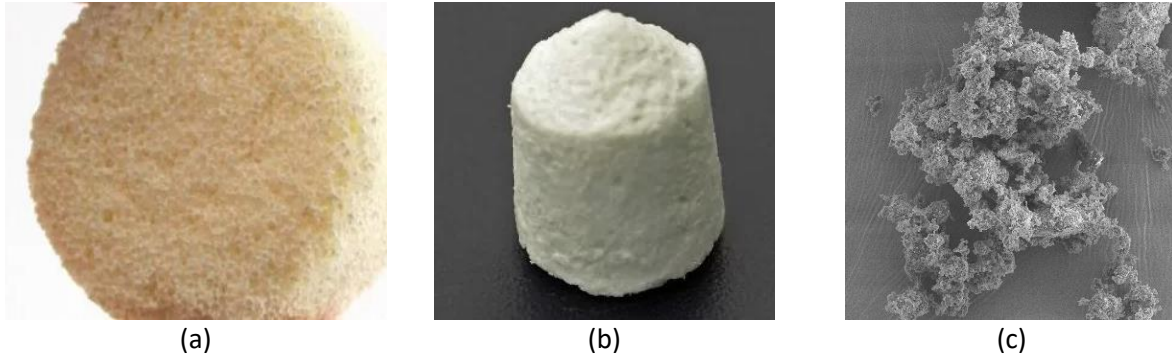
3.1. Biyoaktif Camlar

Camlar, inorganik ve organik esaslı olarak iki grupta incelenir. Polietilen, poliakrilat, polistiren, polikarbonat

gibi polimerik organik bileşikler, organik camı oluşturmaktadır. İnorganik esaslı camlar ise SiO_2 , B_2O_3 , P_2O_5 , SnO_2 , GeO_2 , As_2O_3 oksitleri; Sb_2S_3 , As_2S_3 sülfürleri; ZnCl_2 , AlF_2 , BeF_2 tuzları; $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, KNO_3 nitratları; K_2CO_3 - MgCO_3 karbonatları; Pb_4Si , Au_4Si metalik bileşikleri gibi cam yapma veya camlaşma özelliği gösteren maddelerden oluşmaktadır.

Biyoaktif cam ise, vücut içinde, yapısındaki bazı silika gruplarının fosfor ve kalsiyum ile yer değiştirmesiyle implant ve dokular arasında kimyasal bağlanmanın gerçekleştiği biyomalzemelerdir. Biyoaktif camları, kimyasal bileşim açısından ticari camlardan ayıran en önemli farklılıklar, düşük SiO_2 yüzdesi (% 60'ın altında), yüksek $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ oranıdır ve bu özellikler, sıvı bir ortama yerleştirilen malzemenin yüzeyini reaktif yapmaktadır. Birçok biyoaktif camda temel bileşenler, SiO_2 , CaO , Na_2O , ve P_2O_5 olup ilk ve en iyi sonuç veren biyoaktif cam bileşimi 45S5'tir bu da ağırlıkça % 45 SiO_2 içerdiği ve $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ oranının 5:1 olduğu anlamına gelmektedir. 5:1'den daha düşük $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ oranları ile kemiğe bağlanması mümkün olmamaktadır [11]. Biyoaktif camların yüksek biyoaktiviteye sahip oldukları canlı organizma içinde ve yapay dış ortamda biyoaktiviteleri

ölçüldüğünde, komşu kemik dokularıyla güçlü bağlar oluşturmaları ile gözlemlenmiştir. Fakat, yüksek yoğunluklu (kortikal) kemik ile karşılaştırıldığında, düşük kırılma tokluğuna sahip olmaları kullanım alanlarını, düşük dayanım gerektiren tıbbi uygulamalarla sınırlandırmıştır [11]. Biyocamların kimyasal özellikleri ve dokulara bağlanmalarının kontrol edilebilmesi özelliği onları diğer biyoaktif seramik ve cam-seramiklerden ayırmaktadır. Biyoaktif cam-seramikler heterojen mikroyapıları sebebiyle sınırlı miktarda uygulama alanı bulmaktadırlar [27]. Biyoaktif camlar, canlı yapıya yerleştirildikten sonrasında ve öncesinde göre mekanik özelliklerini daha uzun süre sürdürebildikleri görülmüştür. Hidroksiapatit biyoaktif seramiğe göre biyoaktif camların biyoaktiviteleri kıyasla daha fazladır [11]. Biyoaktif camlar, vücuda implante edildiğinde yüzey reaksiyonuna maruz kalarak hidroksiapatit benzeri sert ve yumuşak dokular ile sert bir kemik dokusu oluşumunu sağlamaktadırlar. Bu malzemeler, vücut sıvısına daldırıldıklarında in-vitro olarak biyoaktif oldukları tespit edilmiştir [28]. Şekil 1 a ve b'de biyoaktif cam örnekleri, c'de ise bir biyoaktif camın elektron mikroskobu görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 1. a. Biyoaktif cam, b. 45S5 biyoaktif cam [23] ve c. biyoaktif cama ait elektron mikroskobu görüntüsü [29].

Biyoaktif camların başlıca dezavantajları; amorf yapıya sahip olmaları, iki yönlü cam ağından kaynaklanan mekanik zayıflıkları ve kırılma dayanımlarıdır. Biyoaktif yaklaşık yoğunlukları $2,45 \text{ g/cm}^3$, mikro sertlikleri 458 kg/mm^2 , bükülme dayanımları $100\text{-}200 \text{ MPa}$ ve kırılma dayanımları $1,2\text{-}2,6 \text{ MPa.m}^{1/2}$ arasındadır [14]. Biyoaktif cam bir dizi kimyasal reaksiyondan geçerek kemiğin yeniden inşası için ideal koşulları yaratır. Na, Si, Ca ve P iyonları serbest bırakılır. Biyoaktif cam yüzeyinde bir silika jel tabakası oluşur. CaP, biyoaktif camın yüzeyinde bir hidroksiapatit tabakası oluşturarak kristalleşir. Hidroksiapatit tabakası oluşturulduğunda, kan proteinleri, büyüme faktörleri ve kolajen ile etkileşime girer. Bu etkileşimli süreci takiben, biyoaktif cam yapıların üzerinde ve arasında yeni kemik büyür. Biyoaktif cam kemiğe bağlanarak yeni kemik oluşumunu kolaylaştırır. Biyoaktif cam S53P4, şu anda piyasada bakteri üremesini etkili bir

şekilde engellediği kanıtlanmış tek biyoaktif camdır [30]. Biyocamların yüzeyinde gerçekleşen kimyasal tepkimeler, kemiğin bağlanabildiği HCA tabakasının oluşumu sonucu meydana gelir. Biyocamların biyoaktifliği şu basamaklardan oluşur. Katı hal tepkimeleri olan; $\equiv\text{Si-OH}$ gruplarının ilk kinetik tepkimede oluşması, cam yüzeyinde SiO_2 jel tabakasının gelişmesi, amorf kalsiyum fosfatın bu tabakada çökmesi ve yüzeyde HCA'nin oluşması olarak sıralanabilir. İlk aşamada cam yüzeyinden H^+ veya H_3O^+ ile Na^+ iyonları ayrılmaktadır. Bu tepkime çok hızlı gerçekleşerek pH'nın 7.4'den fazla değerlere çıkmasına sebep olur. Ağ yapısının çözünmesi ve hidroksil iyonlarının hareketi beraberinde $-\text{Si-O-Si-O-Si}-$ bağlarının kırılması eş zamanlı gerçekleşmektedir. Kırılma bölgesel gerçekleşmekte ve silikanın çözelti içinde silisik asit [$\text{Si}(\text{OH})_4$] olarak serbest kalmasına neden olmaktadır. Oluşan yüzey tabakası

oldukça gözenekli bir yapıya sahiptir. Kalsiyum ve fosfat iyonları cam yüzeyinde amorf kalsiyum fosfat tabakasının oluşmasını sağlamaktadırlar. Kalsiyum fosfat tabakası genellikle silika yapının üstünde yer alır ve çözeltideki α CaP fazından karbonat iyonlarının birleşmesiyle HCA yapısında kristalize olur. Oluşan bu yüzey, kimyasal ve yapısal bakımdan kemiğe çok yakın olduğundan, vücut dokularının yüzeye bağlanması mümkün olmaktadır [11].

3.1.1. Biyoaktif Metalik Cam

Biyoaktif metalik cam, biyoaktif camın bir alt kümesidir, burada dökme malzeme bir metal-cam substrattan (altlık) oluşur ve malzemeyi biyoaktif hale getirmek için biyoaktif cam ile kaplanır. Metalik bazın kullanılmasının arkasındaki mantık, vücuda kalıcı olarak implante edilecek daha az kırılabilir, daha güçlü bir malzeme yaratmaktır. Metalik camlar, biyoaktif camdan daha düşük Young Modülü ve daha yüksek elastik limitlere sahiptir ve bu nedenle, kırılma meydana gelmeden önce malzemenin daha fazla deformasyonuna izin verecektir. Kalıcı bir implantın hastanın vücudunda parçalanmayı önlemesi gerekeceğinden, bu durum oldukça arzu edilir [29].

3.1.2. Silikat Esaslı Biyoaktif Camlar

Ticari ismi Bioglass® olan 45S5 camı silikat esaslı türden bir biyoaktif camdır. Hench ve arkadaşları tarafından 1970'lerin başında geliştirilmiş olan bu malzeme temelinde, $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ sisteminden oluşmaktadır [31]. 45S5 camı, vücut sıvıları ile temas eden cam yüzeyi üzerinde hidroksi karbonat apatit katmanı oluşturarak kemiğe bağlanmasını sağlamaktadır [13]. H^+ iyonları ve Na^+ ve Ca^{2+} gibi ağ modifiye edicilerin arasında meydana gelen hızlı iyon değişim reaksiyonları beraberinde, silika gruplarının hidrolizi ve cam yüzeyinde silanol ($\text{Si}-\text{OH}$) gruplarının oluşumuna neden olur. Silisyumun ise çözünme mekanizmaları camın yüzeyinde SiO_2 bakımından zengin bir tabakanın oluşumuna neden olarak Ca^{2+} ve $(\text{PO}_4)^{3-}$ iyonlarının bu zengin tabakadan geçişi ile katman yüzeyinde amorf bir kalsiyum fosfat katmanı oluşmasına sebep olur. Bu katman CO_3^{2-} ve OH^- iyonları içeren çözeltide çözünerek hidroksi karbonat apatit katmanı oluşumunu sağlamaktadır [13]. Sınırlı bir cam geçiş sıcaklığının üstünde viskoz akışla sinterlenmesi ve cam geçiş sıcaklığı ile kristallenmenin başlangıcı arasında yer alan aralığın dar olması parçacıkları yoğun bir ağa sinterlemede ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu yüzden oluşturulan yapı düşük mukavemete sahiptir [32]. Bir diğer zorluk ise, camın yavaş bozunma hızıdır. Bu da iskelenin bozunma hızı ile yeni doku oluşum hızında farklılıklara

neden olmaktadır [33]. Ayrıca camın hidroksi apatit benzeri bir yapıya dönüşümü eksiktir.

Bioglass diğer camlara göre nispeten yumuşaktır. Tercihen elmas aletlerle işlenebilir veya toz haline getirilebilir [29]. 45S5 camına göre nispeten daha yüksek SiO_2 oranı olan ve daha yavaş bozunan 13-93 isimli başka bir silika esaslı biyoaktif cam da mevcuttur ve bu cam Avrupa'da in-vivo kullanım için onaylanmıştır. Tg ile kristallenmenin başlangıcı arasında yer alan aralığın geniş olması sebebiyle iskelet malzemesi olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır [13].

3.1.3. Fosfat Esaslı Biyoaktif Camlar

Fosfat camı, P_2O_5 camı oluşturan ana ağa dayalı ve CaO , Na_2O gibi değiştiricilerin kullanıldığı bir biyoaktif cam türüdür. Hidroksiapatit (HA) ve Tikalsiyum fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) (TCP) en çok kullanılan fosfat esaslı biyoaktif camlar arasındadır. Hidroksiapatit (HA), Ca^{2+} , PO_4^{3-} ve OH^- temel gruplarının yanında farklı olarak diğer iyonları da içerebilen bir yapıdır [13].

Bir kalsiyum fosfat bileşiği olan Hidroksiapatit, kemik ve dişlerdeki mineral yapılarla aynı bileşimdedir. Kimyasal özelliklerinden dolayı HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) vücuda yerleştirildiği zaman, mükemmel şekilde uyum sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu, özellikle dolgu malzemesi olarak kullanılan saf HA malzemesi oldukça başarılı olmuştur. Hidroksiapatitin son zamanlardaki yaygın ve başarılı kullanımı, yüksek oranda ince ve yüzey reaktif kaplamaların çeşitli protezlere ve implantlara uygulanmasından ibarettir. Hidroksiapatit seramiklerin bir başka kullanım alanı da iskelet sisteminde meydana gelen santimetre ölçeğinde boşluklar şeklinde adlandırılan büyük kemiklerdeki hasarların tedavisidir [33].

Biyoseramiklerin önemli bir problemi olan yüksek mekanik özelliğin sağlanması için uygun matris malzemesi geliştirmek için bu tür malzemeler kullanılmaktadır. 1980'li yıllarda Bonfield ve arkadaşları, HA'nın mekanik özelliklerini iyileştirmek için HAPEX® isimli polimer (polietilen) matrisli kalsiyum fosfat takviyeli olan kompozit bir biyoaktif malzemeyi geliştirmişlerdir. Bu polimer ve seramikten oluşan kompozitte polimer faz, malzemenin tokluğunu ve rijitliğini geliştirirken; seramik faz da kemikle kimyasal bağ oluşmasını sağlayarak malzemenin dokuya güçlü şekilde bağlanmasını sağlamaktadır [34].

3.1.4. Alkali İçermeyen Biyoaktif Camlar

Alkali içermeyen biyoaktif cam bileşimleri, diyopsit, florapatit, volastonit ve trikalsiyum fosfat gibi biyoyumlu ve biyoaktif minerallerin farklı kombinasyon ve

oranlardaki bileşimlerine dayanıyordu. Florapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)–diopsit ($\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) (FA-Di) değişen FA/Di oranlarıyla birleştirilmiştir. FA içeriği (ağ. %10-25) içinde olan camların/cam-seramiklerin sinterleme kabiliyeti ve apatit oluşturma kabiliyeti önemli ölçüde arttırılmıştır [34].

3.2. Biyoaktif Cam-seramikler

Cam, genellikle, amorf bir malzeme olarak kabul edilir. Buna karşılık, bazı cam türlerine belirli ısıl işlemler uygulanarak bunlara kristal yapı kazandırmak, yani cam atomlarını termal etkilerle hareket ettirerek malzeme yapısında belirli bir periyodik diziliş düzeni çerçevesinde tekrar yerleştirmek mümkündür. Cam-seramikler kristal yapıdaki bağların güçlülüğü nedeniyle, mekanik mukavemet, sertlik ve termal genleşme gibi özellikler bakımından amorf cama kıyasla çok daha üstün niteliklere sahiptir. Cam-seramik, kristallenmeye uygun camların kontrollü kristallenmesi ile üretilen çok kristalli bir malzemedir. Tıbbi amaçla kullanılmak için tasarlanan ve doku veya kemiklerle reaksiyona girerek kuvvetli bağlar oluşturan özel kullanım alanına sahip cam-seramiklere biyoaktif cam-seramikler denilmektedir. Tıp seramikleri olarak yaygın uygulama alanı bulan ilk cam-seramik örnekleri Cerabone® adı altında ticari olarak pazarlanan ürünlerdir [35, 36].

Biyoaktif cam seramikler, kristal yapıdaki bağların güçlülüğü nedeniyle mekanik mukavemet, termal genleşme, sertlik gibi özellikleriyle amorf cama kıyasla daha üstün özelliklere sahiptir [4]. En iyi bilinen biyoaktif cam seramikler Ceravital®, Bioverit® ve A/W Cerabone®'dur. Ceravital® camsı bir faz, devitrit ve apatit kristallerinden oluşur. Bu cam seramiğin ana uygulaması, orta kulaktaki kemikçik zincirinin yerini almasıdır. Camsı faza ek olarak Bioverit®, mükemmel işlenebilirliğinden sorumlu olan apatit ve mika kristallerinden oluşur. Bioverit® parçaları, 1992'ye kadar spinal ayırıcılar ve baş ve boyun cerrahisi gibi 850'den fazla ortopedik ameliyatta implante edilmiştir. A/W Cerabone® cam seramiği, tüm biyoaktif cam seramikler arasında en yüksek değer olan $2 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$ 'lik bir kırılma tokluğu sağlayan iğne benzeri wollastonit kristalleri ile güçlendirilmiş bir apatit matrisinden oluşur. Özetle üç cam seramiğin tümü, Bioglass® 45S5'ten çok daha az çözünür olan apatit benzeri kristal fazdan oluşur. Bu cam-seramikler herhangi bir camdan daha iyi mekanik performans sergilemelerine rağmen, biyoaktivite seviyeleri nispeten düşüktür [12].

Cam-seramik malzeme, artık camsı matris içinde belirli kristal fazların çekirdeklenme ve büyümesiyle sonuçlanan, camın uygun bir ısıl işlemi kullanılarak elde edilen malzeme olduğundan, genellikle çok az kalıntı gözenek içeren veya hiç içermeyen çok ince bir mikro yapıya

sahiptirler ve bu özellikler son üründe geliştirilmiş mekanik özellikler sağlamaktadır.

Kristal çekirdeklerin birim zamandaki büyüme hızı, genellikle likidüs sıcaklığının 100°C altında maksimum bir değer sergilemekte ve sıcaklık düşüktüçe artan viskozitenin etkisiyle çok düşük değerlere düşmektedir. Kristaller önemli oranda büyüye bile çekirdeklenmenin olmadığı geniş bir sıcaklık aralığı mevcuttur. Camsı malzeme oda sıcaklığında olduğunda, optimum çekirdeklenme sıcaklığında ısıtılır. Yavaş ısıtma, artık camdaki viskoz akış yoluyla bu tür stresin bastırılmasını kolaylaştırır, kristal fraksiyonu arttıkça malzeme giderek daha sert hale gelir. Büyüme sıcaklığına ulaşıldığında, istenen kristallik derecesini elde etmek için gereken süre boyunca tutulan cam-seramik ürün oda sıcaklığına soğutulur. Biyomedikal uygulamalar için de cam seramik alanında kullanılan P_2O_5 , TiO_2 çekirdekleyiciler aynı çekirdeklenme özelliklerine sahiptir [37].

Özetle biyoaktif cam seramiklerin genel özellikleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

- Yüzeyin dokularla bağ oluşumunu sağlayan biyoaktif HCA tabakasından oluşurlar ve çevre sert dokuya kimyasal olarak bağlanabilirler.
- Enzimatik faaliyetleri vardır.
- Üç boyutlu vasküler yapı oluşumunu desteklerler.
- Kemik dokudaki mezenkimal hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olurlar ve kemik dokuyla organik bağlarla bağlanırlar [18].

Çoğu biyomedikal cam-seramik, Hench'in biyoaktif camlarına (Bioglass®) benzer bileşimlere dayanır, ancak hepsinin alkali oksit içeriği çok düşüktür.

3.2.1. Ceravital

Klinik kullanımın en eski cam-seramik materyali 1973'te Brömer ve Pfeil tarafından geliştirilmiş ve Ceravital® olarak adlandırılmıştır. Mekanik özellikleri, optimum bileşimler için bile, insan kortikal kemiğinin (160 MPa) altındadır ve sinterlenmiş yoğun hidroksiapatitin (115 MPa) özelliklerine benzerdir. Gross ve arkadaşları, çeşitli metaller kullanarak çözünürlüğü azaltılan iyileştirilmiş bileşimler geliştirmiştir. Ceravital®'in biyoaktivitesi, Bioglass® 45S5'in kabaca yarısı kadardır (12,5'a karşı 5,6). Şu anda Ceravital® implantları, yüklerin minimum olduğu ve bu malzemenin mekanik özelliklerinin fazlasıyla yeterli olduğu orta kulaktaki kemikçik zincirini değiştirmek için özel olarak kullanılmaktadır [37].

3.2.2. Cerabone A/W

Klinik başarı sağlayan cam seramiklerden biri, oksiflorapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{O},\text{F}_2)$ ve wollastonit ($\beta\text{-CaSiO}_3$)

olarak iki kristal fazdan ve artık camı fazdan oluşan Cerabone A/W olarak adlandırılan bir cam-seramiktir. Monolitik bir camdan veya toz camdan $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{-CaSiO}_3\text{-MgCa}(\text{SiO}_3)_2$ A/W cam-seramik sistemini üretmek için ortalama 5 μm partikül boyutuna kadar öğütülen camlar, 200 MPa'da izostatik olarak presle şekillendirilerek üretilmektedir. Sinterleme sonrası oluşan oksiflorapatit ve β -wollastonit fazları sayesinde çatlak ve gözenek içermeyen çok ince bir mikroyapıya sahip bir cam-seramiktir. Bu cam seramiğin özel mikroyapısı ona en iyi mekanik özellikleri sağlar; bu nedenle, eğilme mukavemeti (220 MPa) yoğun hidroksiapatitin (115 MPa) neredeyse iki katıdır ve insan kortikal kemiğinkinden (160 MPa) yüksektir. Vickers sertliği yaklaşık 680 HV'dir. Aynı şekilde biyoaktif camlarda, simüle edilmiş vücut sıvısında cam-seramik A/W yüzeyinde bir apatit tabakası oluşur ve bu tabakaya kemik dokuya eklenme kapasitesi de atfedilir. Bu karbohidroksiapatit (CHA) kemik dokusuna benzer kimyasal ve yapısal özelliklerinden dolayı, kemik ile arayüzde osteoblastları tercihen fibroblastlara doğru çoğaltması beklenir. Bununla birlikte, biyoaktif camların aksine, CHA ile A/W cam-seramikler arasında amorf silika tabakası, yüksek çözünürlüklü elektron mikroskobu ile bile gözlenmemiştir. Kokubo ve çalışma arkadaşları, cam-seramik yüzeyde oluşan silanol gruplarının, çekirdeklenmesi ve büyümesi için gerekli olan uygun yerlerin CHA tabakasının oluşumu ile sağlandığını düşünmüşlerdir [37]. Cerabone insan tıbbında kemik replasmanı için en yaygın ve en başarılı şekilde kullanılan biyoaktif cam-seramiktir. Nippon Electrical Glass Şirketi Cerabone A-W markası altında apatit-wollastonite cam-seramik üretmiştir [38].

3.2.3 Bioverit

1983 yılında Holand ve arkadaşları, Bioverit® I olarak adlandırdıkları yeni bir biyoaktif cam-seramik serisi geliştirmiştir. Bioverit® cam seramikler standart aletlerle kolayca işlenebilir ve hatta ameliyathanede rötuşlanabilir. Bu malzemeler, $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-MgO-Na}_2\text{O-K}_2\text{O-F-CaO-P}_2\text{O}_5$ sistemindeki karmaşık bileşimli bir silikat-fosfat camından elde edilmiştir. Prosedür, kontrollü çekirdeklenme ve ardından kristal fazların 1050°C'de ısı ile işleme büyütülmesi yoluyla camda faz ayrımının oluşturulmasını içerir. Elde edilen ürün artık cam, malzemenin işlenmesini kolaylaştıran apatit kristalleri (1-2 μm boyutunda) ve floroflogopite benzer mika ($\text{Na/KMg}_3[\text{AlSi}_3\text{O}_{10}\text{F}_2]$) karışımından oluşur. Bioverit® II olarak adlandırılan, kolayca işlenmiş cam-seramiklerden oluşan başka bir aile daha geliştirdiler. Tablo 2'den görülebileceği gibi, yeni malzemeler Bioverit® I'e göre çok az P_2O_5 içermektedir. Bioverit® II de floroflogopit benzeri mika içerir. Vogel ve

Hölland, silika içermeyen bir fosfat camından Bioverit® III adlı başka bir cam-seramik ailesi geliştirdi. Bu amaçla mono- ve difosfat yapı birimlerinden oluşan $\text{P}_2\text{O}_5\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-CaO-Na}_2\text{O}$ sisteminde ters fosfat camı kullanmışlar ve Fe_2O_3 veya ZrO_2 ile katkılamışlardır. Nihai ürün, apatit, berlinit (AlPO_4) ve varulit benzeri tipteki fosfatların karmaşık yapılarının (Na-Ca-Fe fosfat) yanı sıra atık camdan oluşmuştur [37].

Tablo 2. Biyoaktif Cam Seramiklerin Biyocamlara Kıyasla Kompozisyon ve Özellikleri [22, 37]

Bileşim (ağ.%)	Bioverit I	Bioverit II	Bioverit III
SiO_2	29,5-50	43-50	-
Al_2O_3	0-19,5	26-30	6-18
MgO	6-28	11-15	-
$\text{Na}_2\text{O/K}_2\text{O}$	5,5-9,5	7-10,5	11-18
F	2,5-7	3,3-4,8	-
Cl	-	0,01-0,6	-
CaO	13-28	0,1-3	13-19
P_2O_5	8-18	0,1-5	45-55
$\text{MeO/Me}_2\text{O}_5/\text{MeO}_2$	-	-	1,5-10
Yoğunluk (g/cm^3)	2,8	2,5	2,7-2,9
Eğilme Mukavemeti (MPa)	140-180	90-140	60-90
Tokluk (KIC) ($\text{MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$)	1,2-2,1	1,2-1,8	0,6
Young Modülü (GPa)	70-88	70	45
Basma Dayanımı (MPa)	500	450	-
Vickers Sertliği (HV_{10})	500	>8000	-

Bioverit II, biyouyumlu bir cam-seramik olup Bioverit I'den daha düşük biyo-reaktiviteye sahiptir. Bioverit I ve II'nin başarılı olan testleri cam-seramiklerin insan vücudunda kemik yerine biyomalzeme olarak uygulanmasına izin vermiştir [39].

4. Biyoaktif Cam ve Cam-Seramiklerin Kullanım Alanları

4.1. Biyoaktif Camların Kullanımı

45S5 biyoaktif cam materyali FDA (Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanmasından itibaren, günümüzde biyomedikal uygulamalarda, periodontal hastalıkların klinik tedavisinde, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanlarında uygulama alanı bulmaktadır. Hem mikron hem de nano boyutlu cam partikülleri klinik uygulamalarda göz önünde bulundurulmaktadır, ayrıca biyodegradable polimerler ve biyoaktif camların kombinasyonu birleşik materyallerin üretimi amaçlanmaktadır [8]. Kullanım alanları şöyle sıralanabilir:

Değişik kemik defetlerinde doldurucu olarak (Şekil 2) [29]

İmplant yüzeylerinin kaplanmasında [29]

Doku tamiri ve rejenerasyonunda [23]

Sentetik kemik greft materyali olarak (Şekil 3) [23]

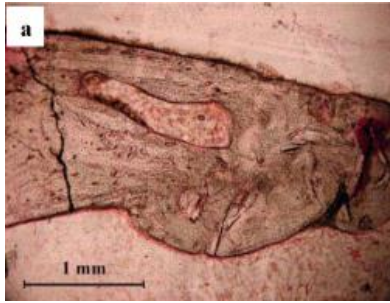
Koklear implant materyali olarak [23]

Kemik doku mühendisliğinde yapı iskelesi olarak [29]

Dental uygulamalarda, [23]

Yumuşak doku uygulamaları üzerine araştırmalar devam etmektedir [23].

850 üzerinde implant ortopedik cerrahide, özellikle farklı tipte aralayıcılarda [39], baş ve boyun cerrahisinde ve orta kulak implantlarında başarıyla uygulanmıştır [40].



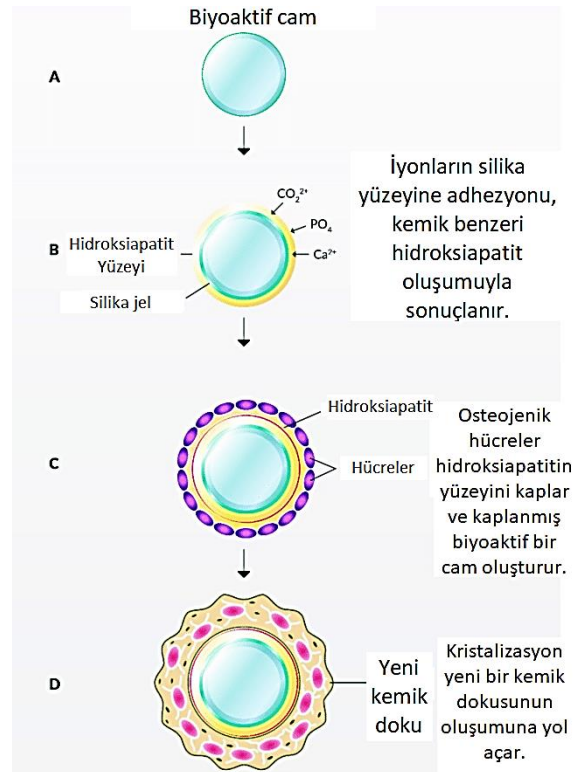
Şekil 2. Kortikal kemiğin yenilediğini gösteren biyoaktif cam bazlı materyalin 6 aylık implantasyonundan sonra kemik defektlerinin histolojik kesitlerinden alınan optik mikroskop [3]



Şekil 3. Diz eklem kırıkdağı lezyonu için tasarlanmış doku grefti [41]

4S5 tipi biyocam bileşimi (% mol) 46,1 SiO₂, 24,4 Na₂O, 26,9 CaO ve 2,6 P₂O₅ doku mühendisliği uygulamaları için sıklıkla tercih edilen malzeme olarak kabul edilmiştir. Kontrollü mekanik ve biyolojik özelliklere sahip gözenekli biyoaktif camların elde edilmesinin sinterleme koşullarının optimizasyonunu gerektirmektedir [42]. Biyoaktif camlar osteokondüktif özellikte oldukları ve yüzeyde iyon salınımıyla apatit tabakası oluşturması sonucu kemik dokuya şekil 2'deki şekilde kimyasal olarak bağlanmaktadır. Bu sebeple biyoaktif camların diş hekimliğinde mineralizasyon sağlayan ajanlar olarak kullanılmaları üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. In-vitro çalışmalarda mikropartiküllü biyoaktif camın dentin disk yüzeylerinde mineralizasyonu

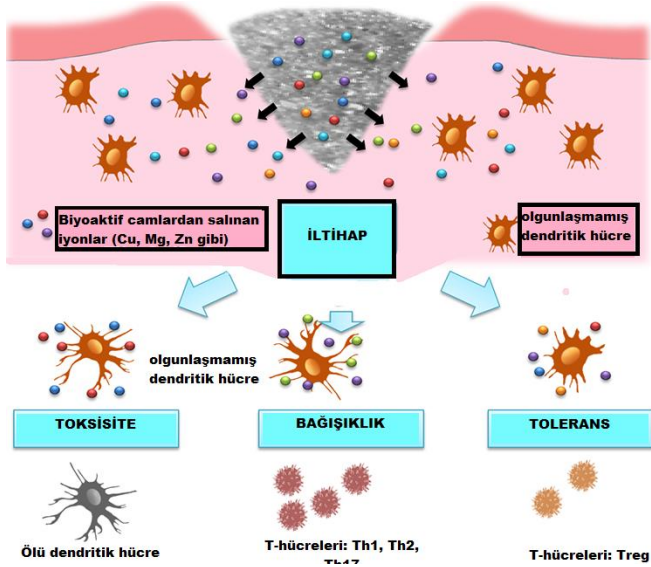
artırdığı ve çevreye daha fazla iyon salınımı yaptığı gözlenmiştir [8]. Dolayısı ile biyoaktif cam içeren bir ajanın reformülasyonu; remineralizasyonu artırabilir, demineralizasyonu önleyebilir ve anti-çürük aktiviteyi fluroidli diş macunlarından daha etkili bir şekilde kontrol edebilir [43]. Bu materyaller vücut sıvılarıyla etkileşime girerek hidroksikarbonat apatit birikimini sağlar, bu mineral kimyasal olarak doğal diş minerallerine benzemektedir [8]. Son yapılan çalışmalarda, küçük partiküllü biyoaktif cam (<90µm) diş yüzeyi temizleyici bir ajana katıldığında karbonize apatit tabakası oluşturup dentin tübüllerini tıkaması sonucu klinik olarak diş hassasiyetini azaltabildiği gösterilmiştir [44]. Kalıcı implant ihtiyacını ortadan kaldıran kemik doku mühendisliğindeki amaç, kemik yapısına benzeyen, kemiğe bağlanabilen ve kemik gelişimini sağlayan doku iskeleleriyle kemik yenilenmesini sağlamaktır. Doku iskelesi üretiminde kullanılan malzemelerde biyoaktif camlar biyoyumluluğu, biyoaktivitesi, kemik üretkenliğine yatkın olması gibi özelliklerinden dolayı caziptir. Bu malzemeler, canlı vücuda yerleştirildiğinde çevredeki kemik dokuya bağlanarak yüzeyleri üzerinde kemik doku oluşumunu teşvik etmektedirler [45] (Şekil 4).



Şekil 4. Biyoaktif camların yüzey reaksiyonu [46]

Yapılan bir çalışmada çinko katkılı biyoaktif camların dentritik hücreler üzerinde olumlu etkiler sağlamış olduğu görülmüştür. Bu dendritik hücreler, bir tür lenfosit olan T hücrelerini antijenlere karşı harekete geçmeleri için uyarma kapasitesini arttırmıştır. Bakır katkılı biyoaktif

camların ise bağışıklık reaksiyonunun bakırın konsantrasyonunu ve salınımını değiştirerek ayarlanabilmekte olduğu görülmüştür. Yüksek bakır iyonu konsantrasyonları dendritik hücre yüzey işaretleyicilerinin sayısını azaltarak T hücrelerinin çoğalma kapasitesi azaltmıştır. Bu çalışma fare hücrelerinde gerçekleştirildiğinden sonuçların insanlarda yara tedavisi kapsamında uygulanması için çalışmalara devam etmek gereklidir. Şekil 5’de biyoaktif camların çözünmesi sırasında salınan iyonların, bağışıklık sisteminde önemli role sahip olan dendritik özel hücrelerini nasıl etkilediği gösterilmiştir [47].

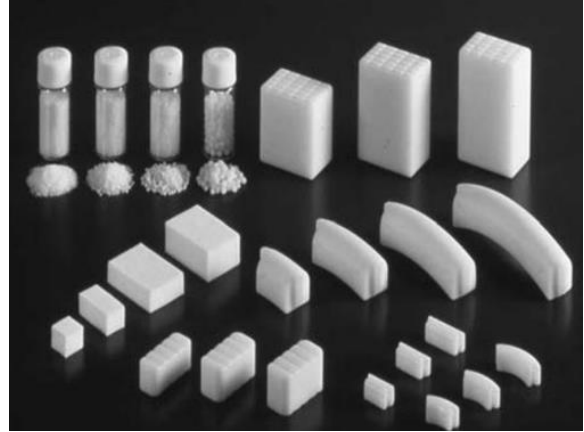


Şekil 5. Bağışıklık sisteminin biyoaktif cam tarafından salınan iyonlara reaksiyonu [47]

4.2. Biyoaktif Cam-Seramiklerin Kullanımı

Biyouyumluluğa ve biyoaktifliğe sahip cam-seramiklerin gelişimi incelenirken malzemeler, implantasyonda ve diş hekimliğinde kullanılan malzemeler olarak iki farklı grup altında toplanabilir. Eğer tıbbi amaçlarla kullanılacaksa kompozitlerin gerilme dayanımı ve kırılma dayanımı artırılırken, elastisite modülünün azaltılması gerekmektedir. Cam-seramik malzemeler; oldukça gelişmiş ısıl, mekanik ve elektriksel özelliklere sahiptir. Cam-seramiklerin özellikleri, kimyasal bileşimleri, kristalografik konumları ve mikroyapıları ile doğrudan ilişkilidir. Bu faktörler üzerinde değişiklikler yapılarak cam-seramiklere istenilen özellikler kazandırılabilir [11]. Ceravital olarak bilinen düşük alkali oranına sahip (ağ. %0-5) silika cam-seramikler, on yıldan fazla bir süredir kronik iltihaba bağlı olarak zedelene orta kulak kemiklerinin yerine kullanılmaktadır. Ceravital’in gerilme dayanımı, yük dayanımı gerektiren uygulamalar için düşük kalmaktadır. Japonya’da üretilen ve apatit-

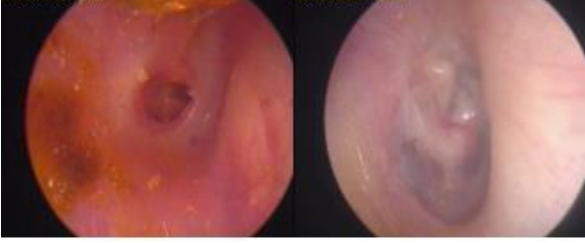
vollastonit cam-seramik olarak bilinen iki fazlı silika fosfat malzeme, bir apatit, vollastonit ve artık camsı matristen oluşmaktadır. A/W seramik, pelvis kemiği parçalarının değiştirilmesinde ve omurga cerrahisinde birçok hastada başarılı sonuçlar vermiştir. Şekil 6’da apatit-vollastonit cam seramiğin çeşitli şekillerdeki kemik ikameleri görülmektedir.



Şekil 6. Apatit-vollastonit cam seramiğin çeşitli şekillerdeki kemik ikameleri [48].

Almanya’da ise flogopit ve apatit kristalleri içeren ve kolaylıkla işlenebilen silika-fosfat cam-seramik geliştirilmiştir. Diş hekimliğinde kullanılan malzemeler, ağız ortamına biyolojik anlamda uygun olmalı ve bu malzemelerin yüzeyi biyoaktif olmamalıdır. Cam-seramiğin yüzeyi gerçek bir dişin yüzeyi gibi gözükmeli ve cam-seramik bir dişte olduğu gibi şeffaflık, doğru renk tonu, sağlamlık ve gerekli aşınma özelliklerine sahip olmalıdır. Diş teknisyenleri, doğal diş görünümünde yüksek kaliteli ürünleri, biyoaktif cam ve cam-seramikleri kalıba dökme, presleme, santrifüjleme ve sinterleme yöntemiyle üretmektedirler [42]. Araştırmacılar, biyoaktif cam-seramik kompozisyonlarının çürük yapıcı patojenler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bir diş macunıyla kombine edildiklerinde, kalsiyum sodyum fosfosilikat partikülleri dentin yüzeyine çökelir ve mekanik olarak dentin tübüllerini tıkayarak çürümeyi durdurucu etki yapar ve diş hassasiyetini azaltır. 2009 yılında yapılan bir çalışmada 90 µm den küçük partiküllü biyoaktif cam-seramiğin (Novamin), florid içeren ticari bir diş macunuyla karşılaştırıldığında erken dönem çürük lezyonlarında daha yüksek derecede remineralizasyon sağladığı sonucuna varılmıştır [8]. Novaminin diğer adı kalsiyum sodyum fosfosilikattır. Diş yüzeyine kaplanıp su ve tükürkle etkileşime geçtiğinde, ortamdaki H⁺ iyonlarıyla kendi sodyum, kalsiyum ve fosfat iyonlarını değiştirir. Oluşan kalsiyum fosfat tabakası şekillenip kristallenerek hidroksiapatit formuna dönüşür. Bir başka uygulama alanı kulak implantıdır. Kokleaya

biyoaktif cam-seramikten yapılmış implant yerleştirilerek, kulak dışına takılan elektronik sistem sayesinde bu implantın duyma sinirini uyarması sağlanır ve iç kulağın fonksiyonu taklit edilmiş olur. Şekil 7’de solda yırtık kulak zarı, sağda ise biyoaktif cam seramikle hasarlı kısmın başarılı bir şekilde onarıldığı görülmektedir [19].



Şekil 7. Yırtık kulak zarının biyoaktif cam seramikle başarılı şekilde onarılması [19]

Tablo 3’te biyoaktif cam ve cam-seramiklerin formları ve klinik uygulamaları mevcuttur.

Tablo 3. Biyoaktif cam ve cam-seramiklerin klinik uygulamaları [37, 48]

	Materyal	Klinik Uygulama
Yoğun Malzemeler	Biyocamlar	Çene-yüz ve orta kulak rekonstrüksiyonu Omurların birleştiği yer Diş implantları
	Cam-Seramikler	Diş implantları Çene-yüz rekonstrüksiyonu Vertebral protez cihazları (Şekil 8) İlik kemiği protezi
Gözenekli Malzemeler	Biyocamlar (Gözenekli yüzeyler)	-
Kaplama	Alüminyum oksit üzerinde biyocamlar (Yüksek yoğunluk)	Çene-yüz rekonstrüksiyonu Orta kulak rekonstrüksiyonu Omurların birleştiği yer



Şekil 8. Koyunların üçüncü ve dördüncü omur gövdelerinin yerini alan apatit-vollastonit cam seramik omurga protezi [48]

5. Biyoaktif Cam ve Cam-Seramik Üretimi

5.1. Biyoaktif Cam Üretimi

Biyoaktif camlar ergitme yöntemi, sol-jel yöntemi, mikrodalga sentezi, robocasting ve elektrospin yöntemi olmak üzere 5 farklı yöntem ile üretilebilirler. Ergitme yöntemi yüksek sıcaklıklarda kimyasal tozlarının ergitilmesi ile gerçekleşirken, sol-jel yöntemi daha düşük sıcaklıklarda sinterleme işlemi ile gerçekleştirilir. Biyoaktif camlar yumuşak ve kolay işlenebilir olmaları sebebiyle, kolay şekil verilen malzemelerdir. Eğer kumlanmış ya da toz halinde malzeme gerekiyorsa, eriyik suda soğutulabilir. Öğütme ve eleme işlemlerinden önce, eriyik havada soğutulabilmektedir [33]. Sol-jel yöntemiyle üretilen cam tozlarından cam-seramik üretiminde; presleme+sinterleme +ısı işlem, presleme+sinterleme veya sıcak presleme yollarından birisi izlenir [6]. Biyoaktif camların üretimi ve işlenmesi için 3D baskı, püskürtmeli kaplama ve kimyasal buhar biriktirme gibi daha ileri yöntemler geliştirilmektedir [49].

5.1.1. Ergitme (Eriyik Söndürme) Yöntemi

Biyoaktif camların üretilmesinde ilk kullanılan yöntem ergitme veya eriyik söndürme yöntemidir. Bu yöntemde homojen bir eriyik elde etmek için hammadde seçimi, tartılması, bileşenlerin uygun oranda karıştırılması ve yabancı maddelerin uzaklaştırılması basamakları mevcuttur. Biyoaktif camların yüksek kaliteli bir tıbbi cihaz olarak elde edilebilmesi için toz halinde hazırlanan başlangıç malzemeleri 1300-1500°C arasında belirlenen bir sıcaklıkta eritilerek homojenleştirildikten sonra çeşitli ara işlemlerin ve uygun eritme prosedürlerinin (ısıtma hızı, bekleme süresi gibi) uygulanmasının ardından kalıplara dökülerek şekillendirilmektedir. Bu yöntemde kullanılan başlangıç malzemeleri saf olmalıdır. Çok yüksek sıcaklıklarda çalışıldığı için bu yöntemde platin potaların kullanılması uygundur [49].

Profesör Larry Hench tarafından 1970'lerde yapılan ilk biyoaktif cam, eriterek söndürme yöntemiyle yapılmıştır. Buluşun arkasındaki fikir, kemiği taklit etmek olduğundan ve kemik hidroksiapatit [$Ca_5(PO_4)_3OH$] içerdiğinden, implante edildiğinde yüzeyinde bir hidroksiapatit tabakası oluşturabilen ve konakçıyla canlı bir bağ geliştirebilen bir implant malzemesi yapmaktı. Soda-kireç camlarına kıyasla düşük silika içeriği, implantın yüzeyinde bir silika ve amorf kalsiyum fosfat tabakası oluşturur.

Bir camın sulu çözeltilerdeki reaktivitesi büyük ölçüde camın bileşimine bağlıdır ve dolayısıyla bileşimin seçimi çok önemlidir. Cam bileşiminin sınırlı aralığı biyoaktivite gösterdiğinden, cam bileşiminin mevcut yöntemlerle eritilip istenilen şekillere dönüştürülebilecek şekilde seçilmesi gerekmektedir. Hammaddeler rollerine göre cam oluşturucu, flux, değiştirici, renklendirici ve inceltici madde olarak 5 kategoriye ayrılabilir. Cam oluşturucular, cam yapısının matrisini oluşturdukları için camın en önemli bileşenleridir. Silika (SiO_2), borik asit (B_2O_3) ve fosforik asit (P_2O_5), normalde oksit camda bulunan en yaygın cam oluşturucu türleridir. Bunlar arasında silis yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak silikanın erime sıcaklığı çok yüksek (1600–1725 °C) olduğu için karışımın erime sıcaklığını azaltmak için Na_2O ve PbO gibi farklı türdeki bileşikler kullanılabilir. Bileşiğin eklenmesi camın özelliklerini bozduğu durumda bor, sodyum, magnezyum, titanyum ve kalsiyum gibi ara maddelerin eklenmesiyle sorun çözülebilmektedir. Renklendiriciler nihai ürünün rengi kontrol etmek için kullanılmaktadır. Hammaddelerin fırın içinde eritilmesi sırasında birbirleriyle reaksiyona girmesi sebebiyle karbondioksit ve su buharı emisyonu meydana gelerek kabarcık oluşumuna neden olur. Eriyikteki kabarcıkları gidermek için ise arsenik, antimon oksitler, potasyum ve sodyum nitratlar gibi inceltici maddeler ham maddelere

eklenmektedir. Cam şekillendirme, camın eritilmesi ve tavlama arasında bir ara aşamadır.

Bir camı eritirken hatırlanması gereken önemli faktörler viskozite, termal genişleme ve kristalleşme özellikleridir. Düşük viskozite, eriyiğin kabarcıksız ve homojen olmasına yardımcı olur ve platin kaptan kolay elimine edilmesini kolaylaştırır. Belirli bir bileşim için en iyi prosedürün belirlenmesi önemlidir [5].

5.1.2. Sol-Jel Yöntemi

Sol-jel ismi “solution-gelation” sözcüklerinin birinci hecelerinin birleştirilmesinden oluşmuş; çözeltiye alma-pelteleştirme (jelleştirme) yöntemidir. Sol-jel işlemi, nihai ürünün fiziksel ve kimyasal kontrolünü (tane boyutları, şekil ve yüzey alanı gibi) mümkün kılarak elde edilmesini sağladığı için diğer üretim yöntemlerine göre daha avantajlıdır. Çeşitli metal-alkoksitler, metal tuzları, alkol, karbon içeren (organik) çözücüler ve suyun kullanıldığı bu yöntem, toz şeklinde kullanılacak seramikler için uygun üretim yöntemlerinden biridir. Tozların içerdikleri kristal fazlarının boyutları nanometre seviyelerinde tutulabilmektedir. Üretim oda sıcaklığında gerçekleşebildiğinden soğuk metot olarak da tanımlanmaktadır. [4, 43].

Biyoaktif camların sol-jel üretimi öncül çözeltilerin (sol) hazırlanması, solun jelleştirilmesi ve aynı zamanda yapısal stabilizasyonla sonuçlanan bir termal işlem yoluyla çözücülerin ve tuzların uzaklaştırılması olarak üç ana adıma sahiptir.

Elde edilmek istenen cam kompozisyonunun oksit bileşenleri belli oranlarda karıştırılarak yüksek sıcaklıklarda homojen eriyik oluşturulur ve bu eriyik soğutulur cam elde edilmektedir. Vücut içinde kullanılan çeşitli malzemelerde olduğu gibi biyoaktif camlarda da yüksek saflık önemli bir unsurdur bu nedenle, üretim sırasında meydana gelecek kirlenmeleri engellemek amacıyla platin veya platin alaşımlarından imal edilmiş potalar kullanılır [43].

Hammadde seçimi malzeme özellikleri açısından büyük bir öneme sahiptir, bu nedenle saflıklarından emin olunmalıdır. Üretimde kristalize su içeren başlangıç malzemeleri kullanılması camların daha kolay kristallemesine neden olmaktadır. Bunun sebebi cam yapısındaki OH^- iyonlarının çözünmesi ve azalan viskozite değerleridir. Bunun yanında tercihli buharlaşma da, oluşan camın kompozisyonunu etkileyerek, camın viskozitesini ve kristalleşme eğilimini de değiştirebilmektedir [43]. Standart biyoaktif cam formülü 45S5'tir ve bu formül ağ.ça %45 SiO_2 , %24,5 Na_2O ve CaO ve %6 P_2O_5 içermektedir [42, 43]. Jelden türetilen camlar veya jel camlar, istenen biyolojik etkiye (anjyogenez,

antibakteriyel veya antiinflamatuvar etkiler veya ilaç dağıtım uygulamaları) dayalı olarak terapötik inorganik iyonların eklenmesiyle kolayca katkılanabilmektedir. Bir bileşimin katkılanması, sol-jel işlemi yoluyla eritme işleminden çok daha kolay olmaktadır [4]. Biyoaktif cam modifiye edilirken SiO₂ bileşeni çeşitlendirilirken, P₂O₅ bileşeni sabit tutulur [42]. Materyal üretilirken ise CaO/P₂O₅ oranı yüksek tutulurken silika oranının ağ.ça %60'ın altında tutulması materyalin yüksek reaktif özellikte bir yüzeye sahip olmasını sağlamaktadır [20]. Ayrıca üretim süreci sonrasında cam partiküllerinin boyutları nano seviyelere düşürülerek partiküllerin reaktifliği, performansı artırılarak yeni uygulama alanları kazandırılabilir. Sol-jel türevli malzemelerin yüksek biyoaktivitesi, jellerin mikroyapısal özellikleri, yani geniş yüzey alanı, daha yüksek çözünme hızı ve negatif yüzey yükü ile ilişkili tane ve gözenek boyutu ile ilgilidir. Ayrıca, mükemmel bozunma/resorpsiyon özellikleri, daha hızlı kemik bağlanması, gelişmiş homojenlik ve saflık ve daha yüksek apatit tabaka oluşumu oranı sergiledikleri için, sol-jel türevli biyoaktif cam, eritme ve söndürme yöntemleriyle üretilen camlara alternatif olarak önerilir [50-52].

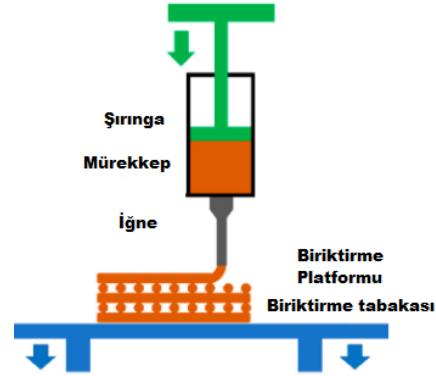
Sol-jel işleminin son ürünü, monolitler, gözenekli yapı iskeleleri, fiberler, kaplamalar veya granüller dahil olmak üzere birçok farklı morfolojide olabilir. Bazıları, sol-jel ve kendiliğinden birleşme süreçlerine özgü mezo-gözenekli doku ile karakterize edilir. Bu sol-jel malzemeler ayrıca kemik patolojilerinin tedavisinde, kanser tedavisinde veya tıbbi görüntüleme uygulamalarında ilaç yükleme ve salınımı için ilaç dağıtım taşıyıcıları olarak kullanılacak nanopartiküllerin üretilmesinde de kullanılabilir [4].

5.1.3. Mikrodalga Sentezi

Son zamanlarda mikrodalga destekli sentez, kısa sürede reaksiyona yardımcı olması ve nano fazlı tozlar üretmek için reaksiyon ortamını değiştirebilmesi nedeniyle dikkat çekmektedir. Tozlar için hızlı ve düşük maliyetli bir toz sentez yöntemidir. Sentezi için öncül maddeler deiyonize suda çözülerek ultrasonik banyoya aktarılır. Mikrodalga enerjisi, karışımdaki polar moleküller tarafından hızla emilir ve lokal ısınmaya yol açar. İstenilen cam bileşimini ve özelliklerini elde etmek için hassas sıcaklık kontrolü gereklidir. Camın amorf yapısını korumak için hızlı soğutma veya söndürme gerekebilir. Spesifik uygulamaya bağlı olarak, sentezlenen biyoaktif cam, istenen şekil ve özellikleri elde etmek için öğütme, frezeleme veya sinterleme gibi ek işlemlere tabi tutulabilir [5].

5.1.4. Doğrudan Mürekkeple Yazma (Robocasting) Yöntemi

Robocasting olarak da bilinen doğrudan mürekkeple yazma (DIW) yöntemi, malzeme ekstrüzyonuna dayanan bir teknolojidir. Şekil 9'da gösterildiği gibi, DIW işleminde kullanılan hammaddenin, bir nozül aracılığıyla ekstrüde edilen ve katman katman malzeme ilavesi için önceden ekstrüde edilmiş viskoz bir mürekkeptir.



Şekil 9. Robocasting yöntemi akış şeması [53]

Fabrikasyon halindeki yarı katı modeli birleştirilmiş bir nesneye dönüştürmek için üretim sonrası işlemler genellikle solvent buharlaştırma, solvent ekstraksiyonu, termal çapraz bağlama, fotopolimerizasyon ve kimyasal çapraz bağlama gibi yöntemlerdir. Mürekkebin, nozülde tıkanma olmaksızın, nozülden düzgün ve eşit bir şekilde akması için biyoaktif cam parçacıklarının büyük kümeler oluşturmadan mürekkep içinde eşit şekilde dağıtılması gereklidir. Ekstrüzyona tabi tutulan malzemenin boşluklar boyunca uzanması ve bir katıya dönüştürülmeden önce çökmeden önceki şeklini koruması gerekir. Bu sebeplerden dolayı mürekkebin reolojik ve viskoelastik özellikleri belirleyici bir rol oynamaktadır. Yüksek bir kesme hızı altında nozul kılcalında akan mürekkeplerin viskozitesinin düşük olacak şekilde için kesmeyle incilmesi ekstrüzyonu kolaylaştırmak için temel bir gerekliliktir. Biriktirme ve kesme hızındaki azalmanın ardından mürekkebin viskozitesi, şeklini koruyacak kadar yüksek olmalıdır. Çoğu durumda mürekkebin viskozitesi tipik olarak biyoaktif cam ilavesiyle artar. Aljinat bazlı mürekkepler için, Ca²⁺'nin biyoaktif camdan salınması aljinatın iyonik çapraz bağlanmasını daha da indükleyerek mürekkebin viskozitesini arttırmaktadır. Bununla birlikte, kompozit mürekkebin viskozitesi, mürekkeplerin çözülmüş polimer ağından ve biyoaktif cam ile polimer arasındaki yetersiz bağlanma gücünden dolayı, mürekkepteki biyoaktif cam oranının artmasıyla da azalabilmektedir. Bu nedenle, biyoaktif cam içeren mürekkeplerin reolojik davranışının, mürekkep içindeki uygun biyoaktif cam

içeriğinin yanı sıra DIW işleminin parametrelerini belirlemek için incelenmesi de gerekmektedir.

Eriyik ekstrüzyonla karşılaştırıldığında DIW yönteminin büyük bir avantajı, besleme stoğunun sıvılaştırılması için yüksek sıcaklığın gerekli olmamasıdır. Bu şekilde, organik bileşiklerin termal ayrışma veya denatürasyona uğraması önlenir ve bu da DIW'yi doğal polimerler, ilaçlar ve proteinden oluşan BG/polimer kompozit yapı üretmek için uygun bir teknoloji haline getirmektedir [53].

5.1.4. Elektrospinning Yöntemi

Elektrospinning yöntemini kullanarak biyoaktif camların üretilmesi, biyoaktif cam malzemeleri içeren bir öncül çözeltiden nanofiber yapılar oluşturmak için elektrospinning kullanılmasını içermektedir. Bu yöntem, doku mühendisliği ve ilaç dağıtım gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılabilen nano ölçekli elyafların üretilmesine olanak tanır.

Hammadde seçimi: Seçilecek biyoaktif cam malzemeler, biyolojik etkileşimlere uygun olması açısından uygun kimyasal bileşime ve biyoaktiviteye sahip olmalıdır.

Çözelti hazırlama: Biyoaktif cam nanopartiküller veya tozlar çözelti oluşturmak üzere bir çözücü içinde dağıtılır. Bu çözeltinin elektrospinning için doğru viskoziteye ve özelliklere sahip olması gerekir. Etanol ve dimetilformamid (DMF) yaygın kullanılan çözücüler arasındadır.

Elektrospinning kurulumu: Bir elektrospinning kurulumu, yüksek voltajlı bir güç kaynağı, şırınga veya meme, topraklanmış bir toplayıcı ve bir şırınga pompasından oluşur. Şırınga başlangıç çözeltisiyle doldurulur.

Elektroegirme süreci: Şırınga pompası, öncü çözeltinin akış hızını kontrol etmek için kullanılır. Düzeye yüksek bir voltaj uygulanarak bir elektrik alanı oluşturulur. Çözelti püskürtme memesinden çıkarıldığında, elektrostatik kuvvetler yüzey gerilimini yenerek bir çözelti jeti oluşturur. Jet, elektrostatik itme nedeniyle topraklanmış toplayıcıya doğru ilerledikçe gerilir ve nano elyaflara doğru uzar. Çözücü buharlaşarak toplayıcıda katı nanofiberleri geride bırakır.

Toplama: Elektrospinning nanolifler, dokunmamış bir mat şeklinde topraklanmış bir toplayıcı üzerinde toplanır. Toplayıcı, dönen bir tambur, sabit bir plaka veya başka bir uygun yüzey olabilir.

Tavlama veya sinterleme: Toplanan nano elyaflı mat, nano elyafları bir araya getirmek ve yapıyı yoğunlaştırmak için bir tavlama veya sinterleme işlemine tabi tutulabilir.

Bu adım, öncü fiberleri biyoaktif cam seramiklere dönüştürmek için gereklidir.

Uygulama: Biyoaktif cam seramik nano elyaflar veya matlar, malzemenin spesifik özelliklerine ve tasarımına bağlı olarak doku iskeleleri, ilaç dağıtım sistemleri, yara iyileştirme veya diş implantları gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir. Elektrospinning yöntemi, fiber çapı, gözeneklilik ve morfoloji üzerinde hassas kontrole izin vererek nano ölçekli özellikler ve yüksek yüzey alanı gerektiren uygulamalar için uygun hale getirir.

Son zamanlarda içi boş biyoaktif cam lifleri sol-jel yöntemi ve elektrospinning yönteminin birleştirilmesiyle hazırlanmıştır. Ancak hazırlık sürecinde hala bazı zorluklar mevcut; örneğin, bu yöntem karmaşık çekirdek-kabuk düzesini ve hem iç hem de dış akışkanların eğirme parametrelerinin hassas kontrolünü gerektirmektedir [54]. Literatürde elektrospinning biyoaktif cam nanoliflerin hazırlanmasına yönelik bazı çalışmalar bulunmasına rağmen, sol-jel türevli 45S5 biyoaktif camın elektrospinning tekniği ile nanoölçekli bir lif olarak hazırlanması henüz bildirilmemiştir [55].

5.2. Biyoaktif Cam-Seramik Üretimi

5.2.1. Cam Ergitme Yöntemi

Biyoaktif cam ergitme yöntemi ile üretilirken, istenen yapıya sahip bir ergimiş bileşim hızlı şekilde soğutulur. Bundan sonrasında bir dizi ısı işlem prosesi kullanılarak malzeme kristalizasyon sıcaklığına çıkarılarak yapının cam-seramiğe dönüşümü sağlanabilir. Eğer malzeme iskele görevinde kullanılacaksa, cam partiküller ya da cam fiberler oluşturulup sinterlenerek dokunun içerisinde büyüyebileceği gözenekli bir yapı oluşturulabilmektedir [6]. HCA oluşum oranının, cam ergitme yöntemiyle üretilmiş 45S5 için normalden daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir [13]. Apatit vollastonit (AW) biyoaktif cam-seramikler, apatit ve vollastonit tozları, toz metalurjisi işlem proselerini takiben sentezlendikten sonra uygun yöntem ile preslenip, uygun sıcaklıkta sinterlenerek üretileceği gibi cam ergitme yöntemi ile, hızlı soğumayla ergimiş yapıdan cam yapının üretimi ve tercihen ısı işlem ile kristallendirilerek cam-seramik şeklinde üretimi de yapılabilmektedir [13].

5.2.2. Sol-jel Yöntemi

Sol-jel tekniği ile hazırlanan çözeltiden kondenzasyon ve hidroliz tepkimeleri sonucunda jel elde edilir ve bu jele ısı işlem uygulandığında amorf tozlar elde edilir. Tozlar presleme ile şekillendirildikten sonra sinterlenerek cam-seramik malzeme üretimi gerçekleştirilir. Bu tekniğin en

büyük dezavantajları: büyük ölçülere sahip camların üretiminin zor olması ve çözelti hazırlama, jelleşme proseslerinden sonra meydana gelen organik kalıntıların uzaklaştırılması amacıyla yapılan kurutma işleminde yapıda meydana gelebilen çatlaklardır. Tekniğin avantajı, çok düşük sıcaklıklarda cam üretilmesi ve çözelti hazırlama sürecinde saf malzemeler kullanılarak moleküler olarak saf ve temiz cam elde edilmesidir. Bu üretim yöntemiyle fiber takviyeli, yüksek derecede gözenekli yapıli seramik ve iskeleler, parçacıklar, lifler, köpükler, kaplamalar ve biyo uyumlu cam-seramik malzemeler üretilebilir ve ergitme yöntemiyle elde edilen camlara göre daha biyoaktif camların sentezi mümkün olmaktadır. Cam seramikler, kristalleşme için termodinamik engellerin üstesinden gelmeye yetecek enerjiyi sağlayan, dikkatli bir şekilde kontrol edilen termal işlemlerle üretilir. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) gibi termal karakterizasyon teknikleri, bu ısıl işlemler için uygun sıcaklıkları belirlemelidir. Ergitme ve sol-jel yöntemlerinin yanında 3D basım, robocasting, elektrospin yöntemleri de uygulanan metotlar arasındadır [4, 13, 39, 52].

6. Biyoaktif Cam, Cam-seramik ve Kompozitlerin Özellikleri

6.1. Mekanik Özellikleri

Ortopedik malzemeler hareketleri sırasında milyonlarca yüklemeye çevrimine maruz kaldıkları için ortopedik uygulamalarda kullanılacak olan biyomalzemelerin mekanik ve yorulma dayanımları önemlidir [9]. Biyoaktif camların hızlıca dokuya bağlanmasını sağlayan yüksek yüzey reaksiyon hızı ve elastik modülü değerlerinin (30–35 GPa) kortikal kemiğinkine yakın olması en önemli avantajları olmasının yanında iki boyutlu amorf cam yapısından kaynaklanan, mekanik zayıflık ve düşük kırılma tokluğu ise dezavantajlarındandır. Birçok biyoaktif cam kompozisyonunun gerilme mukavemeti 40–60 MPa aralığında olduğundan bu camlar yük taşımalarını gerektirecek uygulamalarda kullanılmaya uygun değildirler. Mekanik özelliklerinin zayıf olması sebebiyle biyoaktif camlar daha çok düşük yük altındaki uygulamalar için veya basma şeklinde yüklendikleri bölgelerde kullanılırlar. Yük taşımaları gereken durumlarda da

metallerin üzerine kaplanarak kullanılırlar ve burada sınırlayıcı etken metal altlık ile kaplama arasındaki arayüzey gerilimidir. Biyoaktif camların gömülü implantlarda, düşük yüklü veya baskılı yüklü cihazlarda, toz halinde veya bir kompozitin içindeki biyoaktif faz olarak kullanıldığı durumlarda düşük mukavemetin bir etkisi olmadığı görülmüştür [23]. Seramiklerin basma mukavemetlerinin yüksek oluşu onların karakteristik bir özelliğidir. Klinik uygulamalar için geliştirilen biyoaktif implantlar, konak dokunun mekanik özelliklerine uyumlu ve yumuşak veya sert dokularla güçlü arayüzey bağları oluşturmalıdırlar. Kristal fazlar, bir amorf matrisin içine gömülmüş kristal fazlara sahip olup bu kristal fazla cam-seramiklerin dayanımını arttırır ve ana cama kıyasla daha yüksek kırılma tokluğu sağlar. Örneğin CaO-Al₂O₃-P₂O₅ camları için elde edilen kırılma tokluğu değerleri, doğal kemiğin kırılma tokluğuna benzer aralıktadır. Cam seramik Cerabone® apatit-wollastonit'in (ağ. % 34 SiO₂, 16,2 P₂O₅, 44,7 CaO, 0,5 CaF₂, 4,6 MgO), 45S5 camı ve hidroksiapatitten daha yüksek mekanik özelliklere sahiptir ve bu sebeple önemli basma dayanımı gerektiren kemik doku uygulamalarında tercih edilir. Kısmen kristalize camların kullanımındaki en büyük sorun, implant yüzeyi ile biyolojik sıvılar arasındaki ara yüzeyde iyon değişim mekanizmasının kalıntı camsı faz sebebiyle, biyolojik aktivitedeki azalmalardır [13]. İmplant malzeme, üzerine uygulanacak yüklemeyi karşılayacak özellikte olmalıdır. Biyoaktif seramiklerin mukavemetleri, biyo inert malzemelere göre oldukça düşüktür. En yüksek basma mukavemetini HA biyoaktif seramik ve A/W biyoaktif cam-seramik malzemeler sergilemesine rağmen, eğme mukavemeti ve kırılma tokluğu açısından, bu malzemelerden daha üstün özelliklere sahip, biyoaktif ZrO₂ seramikler üretilebilmektedir. Yüksek çekme mukavemeti ve düşük young modülüne sahip elastikiyeti kemiğinkine yakın biyomalzemeler üretmek için ise biyoaktif seramik-biyopolimer kompozit sistemlerden yararlanılabilmektedir [11].

Çoğu biyomedikal cam-seramik, Hench'in biyoaktif camlarına (Bioglass®) benzer bileşimlere dayanır, ancak hepsinin alkali oksit içeriği çok düşüktür. Tablo 4, klinik alanda kullanılan biyoaktif cam-seramiklerin özelliklerini Bioglass® 45S5 ve insan kemiğine kıyasla özetlemektedir.

Tablo 4. Biyoaktif Cam Seramiklerin Biyocamlara Kıyasla Kompozisyon ve Özellikleri [3, 22, 37-39, 56]

Kompozisyon (ağ.%)	İnsan Kemiği	Biyoaktif Cam ve cam-seramikler				
		Biyocam 45S5	Ceravital	Cerabone A/W	Ilmaplant	Bioverit
Na ₂ O	Organik (tip I	24,5	5-10	0	4,6	3-8
K ₂ O	kolajen, kolajen	0	0,5-3,0	0	0,2	0
MgO	olmayan proteinler	0	2,5-5	4,6	2,8	2-21
CaO	ve hücreler) ve	24,5	30-35	44,7	31,9	10-34
Al ₂ O ₃	inorganik	0	0	0	0	8-15
SiO ₂	(kalsiyum, fosfat,	45,0	40-50	34,0	44,3	19-54
P ₂ O ₅	HA ve diğer	6,0	10-50	6,2	11,2	2-10
CaF ₂	mineraller ve CO ₃ gibi anyonlar)	0	0	0,5	5,0	3-23
Faz Yapısı	Apatit, kolajen	Cam	Apatit, Cam	Apatit, β-Wollastonit, Cam	Apatit, β-Wollastonit, Cam	Apatit, flogopit, Cam
Eğilme Mukavemeti (MPa)	160	42	100-150	220	170	100-160
Basma gerilimi (MPa)	130-200	-	500	1060	-	500
Young modülü (GPa)	7-30	35	-	117	-	70-88
Kırılma Tokluğu (MPa.m ^{1/2})	2-12	0,8	1,2	2,0	2,0	1,2-2,1

Biyoaktif camların ve cam-seramiklerin daha geniş kullanımı üzerindeki en büyük kısıtlama, mekanik yük altındaki bölgelerde, nispeten zayıf mekanik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Sorunun çözümü olarak, yüksek mekanik dayanıma sahip malzemeler için kaplama olarak biyoaktif camların kullanılmasıdır. Bu yöntem, yoğun alümina, çeşitli paslanmaz çelik türleri, titanyum alaşımları ve kobalt-krom alaşımları gibi bir dizi alt tabaka ile kullanılmıştır. Bu son alaşım, yüksek mukavemeti, düşük elastisite modülü ve iyi biyoyumluluğu nedeniyle özellikle ilgi çekicidir. Biyoaktif camların bir diğer uygulaması, biyoaktif camın ikinci bir aşama ile takviye edilmesiyle kompozit üretimidir. Bu şekilde elde edilen malzemeler arasında “biyofiber cam” ve alümina, organik polimerler veya metal lifler bulunur. İlki, dokulara zarar veren büyük miktarlarda alümina tozu saldırdığı için cazip değildir. Metal liflerle güçlendirilmiş malzemeler en güçlü potansiyele sahip olanlardır. Bu malzemeleri üretmek için en yaygın kullanılan prosedür sıcak preslemedir. Ducheyne ve Hench [8], Bioglass® 45S5 ve AISI 316L paslanmaz çelik metal fiberlerden oluşan bir kompozit malzemeyi metal lifleri erimiş cama daldırarak hazırlamıştır. Bu malzeme, insan kortikal bağıyla karşılaştırılabilir bir Young modülüne ek olarak gelişmiş mekanik mukavemet ve süneklik özelliği sergilemiştir.

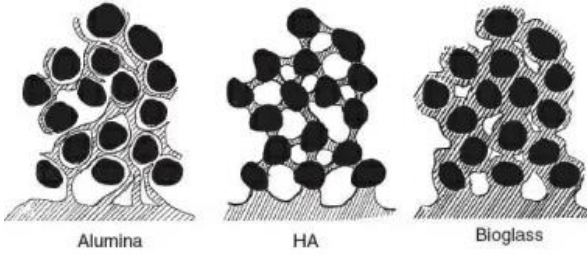
Diğer cam esaslı kompozit malzemeler arasında titanyum partikülleri ile güçlendirilmiş Ceravital® ve kısmen stabilize zirkonya veya polietilen ile güçlendirilmiş apatit/wollastonit cam-seramik bulunmaktadır. Bu

kompozit malzemelerin dental implantlar olarak veya ortopedik uygulamalarda kullanışlı olması için temel gereksinimler, düşük elastisite modülü, iyi şekil değiştirebilirlik, iyi gerilme mukavemeti ve iyi darbe direnci ve kolay işlenebilmesidir [37].

6.2. Biyoyumlulukları

Biyomalzemelerden olan biyoaktif camlar ve cam-seramikler biyoyumluluk özelliğinden dolayı çok fazla tercih edilmektedir. Biyoaktif camlar ve cam-seramiklerin çoğu kemiğe göre daha az eğme mukavemeti ve kırılma tokluğuna sahip olmasına rağmen; apatit – wollastonit, bu konuda bir istisnadır. Elastik modülleri ise kortikal ve süngerimsi kemikten daha büyüktür [57]. Yüksek reaktifliği sayesinde vücut içerisinde, implantı çevreleyen dokularla daha çabuk bağ yapılmasını sağlar ve biyoaktif camların reaktiflikleri göreceli olarak hidroksiapatitinkinden fazladır. Biyoaktif cam kaplanmış implantların klinik uygulamalarında lokal ya da sistemik toksik etkilere, yabancı madde tepkisine veya iltihaplanmaya rastlanmamıştır. Biyoaktif cam yüzeyindeki bağlanma hızının kontrol edilebilmesi sonucu spesifik uygulamalar için özel tasarımlar yapılabilmektedir [23]. Biyocam materyali uygulandığı anda yüzeysel reaksiyonlar başlar ve bu reaksiyonlar kationların erimesi ve değişimi, SiO₂ dağılımı, kalsiyum ve fosfatın çökerek apatit tabakası oluşturması şeklinde 3 ana fazda incelenebilmektedir [43]. Yaklaşık olarak 3-6 saat aralığında kalsiyum fosfat tabakası hidroksikarbonat apatit

tabakasına kristalize olmaktadır ve bu tabaka kimyasal bağlantı için zorunlu olan “bağlanma tabakası”dır. Bu yüzey kimyasal ve yapısal olarak doğal kemikteki mineral faza eşdeğer özellik gösterdiği için vücut dokuları bu yapıya direkt olarak bağlanabilmektedir. Tepkime devamında bu tabaka yaklaşık 100-150 µm kalınlığa ulaşabilmektedir. Kalsiyum sodyum fosfosilikat yüksek oranda biyouyumluluk gösteren biyoaktif bir camdır ilk olarak kemik-rejeneratif materyal olarak geliştirilmiştir [8]. Şekil 10’da çeşitli biyoseramik türlerinin kemik dokusu tepkileri gösterilmektedir.



Şekil 10. Çeşitli biyoseramik türlerinin kemik dokusu tepkilerinin gösterimleri [23]

Çeşitli biyoseramikleri biyoaktiviteleri karşılaştırmak amacıyla, bir tavşanın kalça kemiğinin ucuna alümina, hidroksiapatit ve Bioglass © granülleri yerleştirilmiştir. Alümina granülleri ile oluşan yeni kemik dokusunun arasında doğrudan bir temas olmadığı, aralarında boşluklar olduğu birkaç hafta sonra gözlenmiştir. Diğer yandan, hidroksiapatit granülleri ile oluşan kemik dokusunun doğrudan bağlandığı ancak granüller arasındaki mesafenin 100 mikrometrenin üzerinde olması halinde aralarda boşluklar kaldığı gözlenmiştir. Bioglass© granülleri etrafında ise daha yoğun ve çabuk oluşan bir kemik dokusu meydana gelmiştir. Dolayısıyla Bioglass ©’ın kemik iletimi ve biyouyumluluğunun hidroksiapatite göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir [23].

6.3. Gözenekliliği

Biyoaktif cam seramikler, canlı dokulara bağlanma kabiliyetine sahip olan ve onları çeşitli tıbbi ve dişçilik uygulamalarında faydalı kılan bir malzeme sınıfıdır. Biyoaktif cam seramiklerde gözenekli yapı, başta tıp ve biyomateryal uygulamalarında olmak üzere aşağıdaki durumlar için performansı arttırmaktadır:

Kemik büyümesi: Gözenekli biyoaktif cam seramikler kemik büyümesi için bir iskele sağlamaktadır. Vücuda implante edildiğinde gözenekler, hücrelerin ve kan damarlarının malzemeye sızmasına izin vererek doku yenilenmesini ve osseointegrasyonu (implant ile kemik arasında güçlü bir bağ oluşumu) teşvik etmektedir.

Biyoaktivite için yüzey alanı: Gözenekli yapının sağladığı artan yüzey alanı malzemenin biyoaktivitesini arttırmaktadır. Biyoaktif cam seramikler vücut sıvılarıyla temas ettiğinde yüzeylerinde hidroksiapatit (kemik benzeri bir mineral) oluşturur. Dolayısıyla daha geniş yüzey alanı hızlı biyoaktif tepkiye olanak tanıyarak daha hızlı iyileşme ve konakçı dokuyla entegrasyonu sağlamaktadır.

Mekanik uyumluluk: Gözenekli biyoaktif cam seramikler, doğal kemiğine yakın bir mekanik dayanıma ve gözenekliliğe sahip olacak şekilde tasarlanabilir. Bu mekanik uyumluluk, stres korumasını (implantın çok fazla yük taşıdığı ve kemik kaybına neden olduğu bir durum) azaltır ve mekanik kuvvetlerin daha eşit şekilde dağıtılmasına yardımcı olarak implant başarısızlığı riskini azaltır.

İlaç dağıtımı: Gözenekli yapı, ilaç dağıtımı için taşıyıcı olarak kullanılabilir. Biyoaktif cam seramikler, ilaçlar veya büyüme faktörleriyle yüklenebilir ve daha sonra yaralanma veya ameliyat bölgesine implante edilebilir. Gözenekli yapı, terapötik ajanların kontrollü salınımına izin vererek doku yenilenmesine yardımcı olur ve ek invazif prosedürlere olan ihtiyacı azaltır.

Oksijen ve besin difüzyonu: Biyoaktif cam seramiklerdeki gözenekler, oksijen ve besinlerin malzeme içindeki hücrelere difüzyonuna izin verir. Bu, özellikle doku iyileşmesi ve entegrasyonunun erken aşamalarında, implant içindeki hücrelerin hayatta kalması ve metabolik aktivitesi için çok önemli olmaktadır.

Biyobozunurluk: Tasarıma bağlı olarak gözenekli biyoaktif cam seramikler, yeni doku formları olarak zamanla bozunacak şekilde özelleştirilebilir. Bu özellik, iyileşme sırasında yapısal destek sağlaması gereken ancak sonunda doğal doku ile değiştirilmesi gereken geçici implantlar için özellikle faydalıdır.

Dolayısıyla biyoaktif cam seramiklerdeki gözenekli yapı, biyouyumluluğu, biyoaktiviteyi, mekanik özellikleri ve doku yenilenmesini destekleyerek yeteneklerini arttırmada kritik bir rol oynamaktadır. Bu özellikler ise onları kemik greftleri, diş implantları ve doku mühendisliği dahil olmak üzere çeşitli tıbbi uygulamalarda değerli malzemeler haline getirir [3, 58, 59].

Ayrıca jel türevi camların mikro gözenekliliği ve yüksek spesifik yüzey alanı, yüksek yüzey alanı ve mikro/nano gözenekliliğin bir sonucu olarak cam yüzeyinde hızlı çözünmeyi ve hızlandırılmış hidroksiapatit oluşumunu teşvik eder [49]. Doku mühendisliği, konakçı vücutta hasar görmüş veya yaralanmış dokunun rejenerasyonunu indüklemek için biyouyumlu doğal veya sentetik malzemeden yapılmış bir iskele kullanır. İdeal olarak, yapı iskeleleri oldukça gözenekli olmalı, hücreleri desteklemeli/beslemeli, geçici olarak mekanik destek sağlamalı ve doku rejenerasyonuna uygun oranlarda bozunma, yani büyüme ile eşleşmelidir [43]. Biyoaktif

camlar, birbirine bağlı gözenekliliği ile sert doku protezlerinde avantajlar sağlamıştır. Orgaz ve arkadaşları birbirine bağlı gözenekliliğe sahip yeni biyoaktif amorf cam-cam kompozit yapı iskeleleri geliştirdiler [5]. Ju-Ha ve arkadaşları oda sıcaklığında gözenekli cam-seramikler üretmişlerdir. Tamamen yoğun cam-seramik duvarlara ve %53 gözenek kanallarına sahip numuneler SBF'ye daldırıldığında, yüzeylerinde mükemmel biyoaktiviteye sahip olduklarını gösteren sürekli apatit tabakaları oluşmuştur [57]. Bu ürünler kemik dolgu malzemesi olarak da kullanılabilir.

7. Biyoaktif Cam ve Cam-Seramik Çalışmaları

Biyoseramiklerin kullanımını bazı klinik uygulamalarda yavaş ilerleyen çatlaklar, kırılmalık, düşük mekanik dayanım ve işlemenin zor olması gibi nedenler sınırlandırmıştır. Bu olumsuzlukları önlemek için biyoaktif kompozitler ve biyoaktif seramiklerle yapılan kaplamalar çalışılmaktadır [18]. Biyoaktif cam ve cam-seramiklerin uygulanması son yirmi yılda geniş çapta görülmesine karşın yüksek modül ve düşük kırılma tokluğu onları klinik, yük taşıma, uygulamalar için daha az uygulanabilir hale getirmektedir. Bu malzemeler için emilmeyen polietilen ve polisülfon matrislerinin geliştirilmesi mekanik özellikleri iyileştirmesine rağmen kompozitlerin biyoaktivitesinin azaltılıp azaltılmayacağı konusundaki endişe hala çözülmemiştir [57]. Bununla ilgili olarak Vitale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, büyük gözenekli cam-seramik iskeleler, tek eksenli presleme ve cam tozları sinterlenerek ısı işlem yoluyla üretilmiştir. Gözenekler yoğun ve yapı iskelelerinin basınç dayanımı yaklaşık olarak süngerimsi kemiğin gücü kadardı. Tüm iskelelerde geniş bir mikro gözeneklilik mevcuttu ve bu durum hücre yapışma fenomenini olumlu yönde etkileyebilir. Çeşitli miktarlarda farklı polietilen parçacıklarının kullanılması, gözenek boyutunun ve miktarının istenen ölçüde ayarlanmasında etkili bir yol olduğu gösterildi. Yapı iskeleleri, β -vollastonit kristallerinin varlığı, K^+ iyonları etkisi ve yüksek spesifik yüzey alanları nedeniyle büyük bir in-vitro biyoaktivite gösterdi. Hazırlanan iskeleler, kemik ikameleri olarak önerilebilir veya doku mühendisliği uygulamaları için osteoblastlar, kollajen veya diğer biyolojik türleri taşımak için kullanılabilir [60].

Kontrollü ve iki aşamalı faz ayrımının ardından Na_2O - K_2O - MgO - Al_2O_3 - SiO_2 - CaO - P_2O_5 -F sisteminin tavlanmasıyla floroflogopit ve apatit kristallenmesi meydana gelmektedir. Flogopit mika kristalleri malzemenin işlenmesini sağlarken, apatit kristallerinin de biyoaktiviteyi sağladığı görülmüş olup yapılan hayvan

testleriyle implantla kemik arasında iç içe büyüme gerçekleşmiştir [21].

Bir tez çalışmasında üretilen biyoaktif camlarda ticari silika ve biyosilika kaynakları kullanılarak biyosilikanın içerdiği faydalı safsızlıklara ilave olarak biyoaktif camlara %0,5, %1, %2 ve %4 oranında stronsiyum ve molibden eklenmiştir. Mo ve Sr katkılı biyosilikalı biyoaktif camların, Mo ve Sr katkılı ticari silikalı biyoaktif camlara kıyasla mekanik özellikleri, biyobozunurluk davranışları ve biyoaktiviteleri açısından daha üstün oldukları görülmüştür [6].

Yapılan bir çalışmada, üstün özelliklerden dolayı biyoyumlu cam yapıda apatit wollastonit malzemesinin üretilmesi ve karakterizasyonu çalışılmıştır. Hazırlanan bileşimler, cam yapısı elde edebilmek için alümina potada ergitilerek hızla soğutulmuştur. Azot koruyucu atmosferinde üretilen cam yapıdaki apatit wollastonitin, mekanik özelliklerin geliştirilmesi için temperleme ve kristalizasyon ısı işlemleri uygulanmıştır [14]. Biyoaktif cam nano partiküllerinin diğer bir avantajı ise küçük partikül boyutu sayesinde materyalin vücut sınırları içerisinde daha küçük alanlara geçiş sağlayabilmesidir. Efflandt ve ark.ları çalışmalarında distile su ile biyoaktif cam tozu karıştırarak bir pat elde etmişlerdir. Nitel sonuçlar; uygulanan patın, kimyasal değişiklikler veya mineralizasyon reaksiyonu yoluyla, doğal doku ile yapısal bütünlük sağladığını göstermiştir. Efflandt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vücut ısısında biyoaktif camın yapay tükürük ortamında apatit tabakası oluşturduğu gözlemlenmiştir [8]. Saranti ve arkadaşları $xB_2O_3(1-x)[yCaOP_2O_5]$, ($x=0, 0,1, 0,2, 0,3, y= 2, 2,6, 3, 4, 5$) sistemindeki camları hazırlamış ve borun camdaki biyoaktiflik özelliğine olan etkisini incelemişlerdir. Camın bileşimindeki bor varlığı, biyo inert kalsiyum fosfat camlarının biyoaktivitelerinin arttırmıştır. Biyoaktif cam ve cam-seramiklerin kimyasal bileşimlerine kemik hücrelerini uyarıcı iyonlar katılarak kemik oluşum ve gelişiminin artırılabilirliği düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda 45S5 Biyocam'ın yapısına katılan stronsiyumun, iyonik çap ve yük yapısı kalsiyuma benzer olduğundan kemiğin iyileşme süresini hızlandırması ve anti bakteriyel özelliğe sahip olmasıyla bilinmektedir. Dolayısı ile stronsiyum, biyoaktif camların kimyasal bileşimine kalsiyumun yerine katılarak kemik yapısı içinde kalsiyuma benzer bir rol oynayabilmektedir [61].

Fiume ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hem eriyik söndürme hem de sol-jel yöntemiyle üretilen biyoaktif cam ve cam seramiklerin fiziksel özellikleri karşılaştırılmıştır. Jel camların, eriyik camlardan 2-4 kat daha büyük ve jel-biyoaktif cam seramiklerden daha az spesifik bir yüzey alanına sahip olduğu görülmüştür. Jelden üretilen cam seramiklerin kontrollü kristalizasyonu, monolit veya toz halindeki kalsine edilmiş jeller üzerinde

kontrollü ısı işlem ile mümkündür ancak önce jel camların üretilmesi ek aşaması gereklidir [49].

Yapılan bir çalışmada biyoaktif camın nanopartiküllerinden ve uygun reolojik davranışa sahip bir polimer matrisinden oluşan mürekkep ile biyoaktif cam/polimer kompozitleri üretmek için robocasting işlemi gerçekleştirilmiş ve daha sonra organik fazın termal ayrışması ve artık camın sinterleme yoğunlaştırılması için ısı işlemine tabi tutulmuştur [53].

Kim ve ark. ilk kez elektrospınleme prosesini kullanarak biyoaktif cam nanofiberleri üretti. Sonuçlar, liflerin in vitro olarak yüksek biyoaktiviteye ve osteojenik potansiyele sahip olduğunu gösterdi. Benzer şekilde Xia ve ark. elektrospınleme parametrelerinin biyoaktif cam biyoaktif cam nanofiberlerin çapı ve morfolojisi ile bunların in vitro biyomineralizasyonu üzerindeki etkisini inceledi [55].

Bir başka çalışma, vollastonit tipi camların kristallenmeye karşı daha kararlı olduğunu göstermiştir [62]. Yapılan başka bir çalışmada, ergitme yöntemiyle üretilmiş olan apatit vollastonit biyoaktif malzeme hızlı soğutulmuş cam formuna getirilmiş ve kristalizasyon ısı işlemine tabi tutularak cam-seramik haline getirilmek suretiyle kırılma tokluğu geliştirilmeye çalışılmıştır. Amorf yapıdan kristalleşen numunenin sertliğinde artış gözlemlenmiştir. Bununla birlikte seramik yapı malzemelerin kullanımını arttıran bir özellik olan kırılma tokluğu, kristalizasyon işlemiyle oluşan tanelerle yapıdan etkilenerek yaklaşık %75'lik bir kırılma tokluğu değerinde artış gözlemlenmiştir [4]. Biyoaktif silika (SiO_2) içeren cam ve cam-seramikler için yapılan araştırmaların sonuçlarında, kristal faz halinde bulunan veya amorf SiO_2 'nin çözünabilir olması sebebiyle fosfor ve kalsiyum bakımından zengin yüzey tabakanın oluşumunu artırdığı görülmüştür [20].

Lin ve arkadaşları, bileşimleri % 45 SiO_2 , % 24,5 Na_2O , % 24,5 CaO ve % 6 P_2O_5 (45S5) ve % 55 SiO_2 , % 19,5 Na_2O , % 19,5 CaO ve % 6 P_2O_5 olan iki ayrı karışımdan biyoaktif cam numuneleri hazırlayarak yaptıkları analizler sonucunda; Na_2O ve CaO miktarı fazla, SiO_2 miktarı az olan cam numunesinin, yapay kemik malzemesi olarak kullanımının daha uygun olduğunu tespit etmişlerdir [63].

Bir başka çalışmada sığır hidroksiapatite %5-15 arasında Cp (klinoptilolit) ve Al_2O_3 karıştırılarak üçlü kompozit üretilmiştir. Üretilen kompozitler mekanik, fiziksel ve mikroyapısal özelliklerine göre incelendiğinde: numunelerin 1000°C 'den 1300°C 'ye sinterleme sıcaklığının artması ile yoğunluğunun ve basma dayanımının arttığı görülmüştür. Numunelerin mikrosertlik değerleri sıcaklık artışı ile artmış olup en yüksek değer 305HV değerine sahip olan 1300°C 'de sinterlenmiş

ağırlıkça %15 Cp ve %15 Al_2O_3 içeren numunede gözlenmiştir [64].

Çeşitli çalışmalarla biyoaktif cam tozunun 3D baskılı polimerlere, enjekte edilebilir hidrojellere ve çimentolara gömülmesi, cihazların biyoaktivitesini artırarak daha fazla osteointegrasyon ve işlenebilirlik sağladığı görülmüştür [49].

Vyas ve arkadaşlarının yapmış olduğu NiO katkılı biyoaktif cam-seramik çalışmasında, NiO içeriği artırıldığında, eğme ve basma dayanımının, knoop mikro sertlik değerlerinin arttığı görülmüştür. Mekanik özelliklerdeki artışın nedeni, silikat ağında (cam faz yapısı) Ni-O-Si bağlarının oluşması ve sodyum kalsiyum silikat fazlarının (seramik faz yapısı) kristalleşmesinden kaynaklanmaktadır [14]. Ferraris ve arkadaşları araştırmalarında, polifenoller (kırmızı üzüm kabuklarından ve yeşil çay yapraklarından ekstrakte edilen gallik asit veya doğal polifenoller) ve bir gümüş nitrat sulu çözeltisinden yerinde indirgeme yoluyla biriktirilen gümüş nanoparçacıklar ile iki biyoaktif camı çift yüzey işlevselleştirdiler. Samudrala ve arkadaşları TiO_2 katkılı kalsiyum borosilikat camın biyoyoumlu bir malzeme olarak rejeneratif ortopedik uygulamalarını aydınlatmıştır. Yaygın olarak bildirildiği üzere kristalizasyon, 45S5'in biyoaktivitesini sınırlayan ve bu materyalin daha geniş kullanımını engelleyen ana nedendir [65].

Regina ve arkadaşları, bileşimleri %44,97-58,47 SiO_2 , %17,79-24,49 CaO , %17,76-24,55 Na_2O , %5,98-5,99 P_2O_5 arasında değişmekte olan biyoaktif cam malzemeler üretmişlerdir. Yapılan biyoaktivite testlerinde yapay vücut sıvısı çözeltisinde bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının, amorf kalsiyum-fosfat tabakasının oluşmasını ve amorf kalsiyum-fosfatın hidroksikarbonat apatit kristallenmesini hızlandırdığı görülürken; magnezyum iyonlarının ise, amorf kalsiyum-fosfat tabakası oluşumunu ve hidroksikarbonat apatitin kristallenmesini yavaşlattığı görülmüştür. Cerruti ve arkadaşları, farklı pH ve derişimlerdeki Tris çözeltisinde 45S5 biyocam tozlarının davranışını incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda, çözelti pH'ı 8 iken, yüzeyde kalsiyum fosfatça zengin bir tabaka oluştuğu görülmüştür [11].

8. Sonuçlar

“Biyomateryal” kelimesi kapsamlıdır ve yaklaşık üç yüz bin sağlık ürününün bir kısmını tanımlar [2]. Bunlar, doku veya organ gibi vücudun herhangi bir işlevini tedavi etmek, büyütme veya değiştirmek için biyolojik sistemlerle doğrudan etkileşime giren malzemelerdir [3]. Biyocam çok yönlü bir ikame malzemedir, çünkü birden fazla formda mevcuttur ve ayrıca kullanıcının ihtiyacına göre istenilen formlarda kalıplanabilir. Yirmi yıllık

kullanımdan sonra, en çarpıcı olanı, bioglass'ın vücutta kullanıldığında herhangi bir olumsuz tepki bildirmemesidir. Biyocam, sert kemik dokusu ile bağ oluşturarak dokuya uygun biyolojik tepkiye neden olan biyoaktif bir malzemedir. Bu bileşikler esas olarak hasarlı kemik dokularının onarılması ve değiştirilmesinde kullanılır. Biyocamlar ve diğer biyoaktif seramikler arasında fark yaratan benzersiz özellik, bu bileşiklerin kimyasal kontrolüdür. Biyoaktif cam seramikler başlangıçta biyoaktif camların belirgin bir zayıflığının, yani kırılma dayanımının üstesinden gelmek için geliştirilmekle birlikte, ticari cam seramiklerin (1–2 MPa.m^{1/2}) ve kortikal kemiğin (2–12 MPa.m^{1/2}) kırılma tokluğunun kısa bir karşılaştırması, bu özelliğin hala önemli ölçüde iyileştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, ilaç dağıtımı veya yumuşak doku mühendisliğinde bozulmayı yavaşlatan ve doku sağlığını koruyan önleyici tedaviler için yüksek düzeyde biyoaktif camlar ve yeterli mekanik ve biyolojik özelliklere sahip cam-seramikler geliştirilmelidir. Bu iki genel amaca, cam-seramiklerin bileşimlerini bileşim aralıklarını genişletmek için kimya tabanlı işlemlerle, işleme yöntemleri ve ısıl işlemlerle, hiyerarşik nanoyapılı biyoaktif cam-seramiklerin geliştirilmesi için, nano boyutlu kristallerin boyutu, şekli, dağılımı, gözenek boyutu ve bileşimi kontrol edilerek ulaşılabilir. Bununla birlikte, kontrollü kristalizasyon ile bozunma oranların kontrol edilebilir ve mekanik özellikler geliştirebilmektedir.

Etik Standartlar Beyanı

Bu makalenin yazarları, bu çalışmada kullanılan materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve / veya yasal-özel izin gerektirmediğini beyan etmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalede bildirilen çalışmayı etkilemiş gibi görünebilecek, bilinen rakip mali çıkarları veya kişisel ilişkileri olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkı Beyanı

Yazar 1: Metodoloji (Fikrin oluşması), tasarımın yapılması, makalenin kontrol edilmesi

Yazar 2: Veri düzenlemesi, elde edilen sonuçların değerlendirilmesi, makalenin kontrol edilmesi

Kaynaklar

[1] Yazıcı, T. 2003. Plazma Sprey Yöntemiyle Üretilmiş Biyocam Kaplamaların Karakterizasyonu. Yüksek

lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- [2] Gümüşderelioğlu, M. 2002. “Biyomalzemeler.” Bilim ve Teknik Dergisi, TÜBİTAK, Temmuz özel sayısı.
- [3] Gerhardt, L. C., Boccaccini, A. R. 2010. Bioactive glass and glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Materials*, 3(7), 3867-3910.
- [4] İbrahimoglu, E., Tatlı, Z., Çalışkan, F. 2019. Apatit-Wollastonit Biyoaktif Cam Seramiklerde Kristalizasyonun Kırılma Tokluğu Üzerine Etkisi. *Academic Perspective Procedia*, 2(3), 1319-1324.
- [5] Karasu, B., Yanar, A. O., Koçak, A., Kisacik, Ö. 2017. Biyoaktif Camlar. *El-Cezeri*, 4(3), 436-471.
- [6] Karakuzu, B. 2015. Yapay kemik olarak kullanılabilen biyosilikalı Sr ve Mo katkılı 45S5 biyoaktif camların üretimi, Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [7] Oral, C. 2020. Sol-gel synthesized 45S5 bioactive powder and glass ceramics, Yüksek lisans tezi, Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.
- [8] Kulan, M., Ulukapı, İ. 2011. Dişhekimliğinde biyoaktif camlar. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 45(1), 65-70.
- [9] Güven, Ş. 2014. Biyoyumumluluk ve biyomalzemelerin seçimi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi*, 2(3), 303-311.
- [10] Karakaya, C. 2019. Stronsiyum katkısının biyocam doku iskelesinin özelliklerine olan etkisinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- [11] Kükürtcü, B. 2008. Biyoaktif cam ve cam-seramik malzemelerin üretimi ve yapay vücut sıvısı içerisindeki davranımlarının incelenmesi, Doktora tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [12] InWikipedia. 2023, Bioactive Glass, 18 Şubat 2017 tarihinde Erişim Adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/Bioactive_glass adresinden alındı
- [13] Crovace, M. C., Souza, M. T., Chinaglia, C. R., Peitl, O., Zanotto, E. D. 2015. Biosilicate®-A multipurpose, highly bioactive glass-ceramic. In vitro, in vivo and clinical trials. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 432, 90-110

- [14] İbrahimoglu, E. 2020. Apatit wollastonit esaslı cam seramik malzemelerin üretimi ve mekanik özelliklerinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya
- [15] Selçuk, S. 2017, Biyoaktif Cam Seramikler, 18 Mart 2017 tarihinde Erişim Adresi: <https://baixardoc.com/preview/byoaktif-cam-seramikler-5cd730cb0f9b9> adresinden alındı
- [16] Yılmaz, Ş. 1997. Volkanik Bazalt Kayaçlarından Cam-Seramik Malzeme Üretim Koşullarının Araştırılması ve Özelliklerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İTÜ, İstanbul
- [17] Uludağ, A. 2009. Antimikrobia, hidroksiapatit kaplı eksternal fiksator pinlerin etkinliğinin değerlendirilmesi, hayvanlarda deneysel çalışma, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.
- [18] Kokubo, T. 1991. Bioactive glass ceramics: properties and applications. *Biomaterials*, 12(2), 155–163.
- [19] Evcin, A. 2016, Cam Seramikler ve Biyoaktif Camlar, 18 Şubat 2017 tarihinde Erişim Adresi: <https://blog.aku.edu.tr/evcin/files/2020/10/1-biyomalzemeler-giris.pdf> adresinden alındı
- [20] El-Damrawi, G. 2014. 6. Bioactive glasses and glass-ceramics, In J. Davim (Ed.), *Biomedical Composites: Materials, Manufacturing and Engineering* (89-106), Berlin, Boston: De Gruyter.
- [21] Vogel, W., Höland, W., Naumann, K., Gummel, J. 1986. Development of machineable bioactive glass ceramics for medical uses. *Journal of Non-Crystalline Solids. International Symposium on Glass Proceedings of the Second Beijing Symposium on Glass*. 80(1), 34–51.
- [22] Montazerian, M., Zanotto, E. 2016. History and Trends of Bioactive Glass-ceramics. *Journal of biomedical materials research*. 104(5), 1231-1249.
- [23] Metalurjik. 2018, Biyoaktif Cam, 18 Şubat 2017 tarihinde Erişim Adresi: <https://www.metalurjik.com/biyoaktif-cam> adresinden alındı.
- [24] Geçer, A. 2004. Kitin Kalsiyum Fosfat Biyoseramik Kompozitinin Hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [25] Uyan, P. 2019, Biyomalzemeler Ders Notu, 18 Nisan 2023 tarihinde Erişim Adresi: <http://w3.bilecik.edu.tr/metalurjivemalzeme/wp-content/uploads/sites/30/2019/02/B%C4%B0YOMA>
- LZEMELER-1.DERS-PINAR-UYAN-.pdf adresinden alındı.
- [26] Dubok, V. A. 2000. Bioceramics-Yesterday, Today, Tomorrow, *Powder Metallurgy and Metal Ceramics*, 39, 381-394.
- [27] Genç Y. 2003. Use of Factorial Design Experiments in the Development of Zirconia Toughened Hydroxyapatite Composites, Doktora tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [28] Rahaman, M.N., Day, D., Bal, S. et al. 2011. Bioactive glass in tissue engineering, *Acta Biomaterialia* 7, pp. 2355–2373.
- [29] Leppäranta, O., Vaahtio, M., Peltola, T., Zhang, D. Hupa, L., Hupa, M., Ylänen, H., Salonen, J. I., Viljanen, M. K., Eerola, E. 2008. Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 19(2), 547–551.
- [30] Greenlee Jr., T. K., Beckham, C. A., Crebo Jr., A. R. and Malmborg, J. C., *Glass ceramic bone implants*. 1972. *J. Biomed. Mater. Res.*, 6(3), 235–244.
- [31] Chen ZQ, Thompson ID, Boccaccini AR. 2006. 45S5 Bioglass-derived glass-ceramic scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27(11), 2414–2425.
- [32] Huang W., Day D., Kittiratanapiboon K., Rahaman M. N. 2006. Kinetics and mechanisms of the conversion of silicate (45S5), borate, and borosilicate glasses to hydroxyapatite in dilute phosphate solution. *J Mater Sci Mater Med.*, 17, 583–96.
- [33] Pantano Jr., C. G., Clark Jr., A. E. and Hench, L. L. 1974. Multilayer corrosion films on glass surfaces. *J. Am. Ceram. Soc.*, 57(9), 412–413.
- [34] Fernandes, H. R., Gaddam, A., Rebelo, A., Brazete, D., Stan, G. E., & Ferreira, J. M. 2018. Bioactive glasses and glass-ceramics for healthcare applications in bone regeneration and tissue engineering. *Materials*, 11(12), 1-54.
- [35] Timuçin, M., et al. 2008. Apatit Wollastonit Biyoaktif Seramiklerin Üretimi ve Karakterizasyonu. Tübitak Projesi, Ankara, Mayıs.
- [36] Montazerian, M., Gonçalves, G. V. S., Barreto, M. E. V., Lima, E. P. N., Cerqueira, G. R. C., Sousa, J. A., Malek Khachatourian, A., Souza, M. K. S., Silva, S. M. L., Fook, M. V. L., Baino, F. 2022. Radiopaque Crystalline, Non-Crystalline and Nanostructured Bioceramics. *Materials*, 15(21), 1-34.

- [37] Moya, A., De Aza, P., Pena, P., Pendas, S. 1999. Bioactive glasses and glass-ceramics. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 46(2), 45-55.
- [38] Önen, U. 2020. Vermikülitten Üretilen Cam-Seramik Malzemelerin Karakterizasyonu ve İşlenebilirlik Özellikleri, Doktora tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- [39] Beleites, E., Rechenbach, G. 1992. Implantologie in der Kopf-Hals-Chirurgie — gegenwärtiger Stand. In: Ganz, H., Schätzle, W. (eds) *HNO Praxis Heute*. HNO Praxis Heute (169-199), Springer.
- [40] Boccaccini, A. R., Chen, Q., Lefebvre, L., Gremillard, L., & Chevalier, J. 2007. Sintering, crystallisation and biodegradation behaviour of Bioglass®-derived glass-ceramics. *Faraday discussions*, 136, 27-44.
- [41] Consultqd. 2015, Biological Solutions Show Promise for Damaged Articular Cartilage, 1 Ekim 2023 tarihinde Erişim Adresi: <https://consultqd.clevelandclinic.org/biological-solutions-show-promise-for-damaged-articular-cartilage/>
- [42] Alauddin, S. S. 2004. In vitro remineralization of human enamel with bioactive glass containing dentifrice using confocal microscopy and nanoindentation analysis for early caries defense, Doctoral dissertation, University of Florida.
- [43] Burwell A.K, Litkowski L.J, Greenspan D.C. 2009. Calcium Sodium Phosphosilicate (Novamin®): Remineralization potential. *Adv Dent Res.*, 21(1), 35-39.
- [44] Zhu, Y., Kaskel, S. 2009. Comparison of the in vitro bioactivity and drug release property of mesoporous bioactive glasses (MBGs) and bioactive glasses (BGs) scaffolds, *Microporous and Mesoporous Materials*, 118(1), 176- 182.
- [45] Mansur, H.S., Costa, H.S. 2008. Nanostructured poly(vinyl alcohol)/bioactive glass and poly(vinyl alcohol)/chitosan/bioactive glass hybrid scaffolds for biomedical applications, *Chemical Engineering Journal*, 137, 72-83
- [46] Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Zawadzka-Knefel, A., Lubojański, A., Dobrzyński, W., Janecki, M., Rybak, Z. 2021. Nanomaterials application in endodontics. *Materials*, 14(18), 5296.
- [47] Schuhladen, K., Stich, L., Schmidt, J., Steinkasserer, A., Boccaccini, A. R., Zinser, E. 2020. Cu, Zn doped borate bioactive glasses: Antibacterial efficacy and dose-dependent in vitro modulation of murine dendritic cells. *Biomaterials science*, 8(8), 2143-2155.
- [48] Yamamuro, T. 2008. Clinical application of bioactive glass-ceramics. *Bioceramics and Their Clinical Applications*, 583–605.
- [49] Shearer, A., Montazerian, M., Mauro, J. C. 2023. Modern definition of bioactive glasses and glass-ceramics. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 608, 1-20.
- [50] Partridge, G. 1992. Glass-Ceramics in Biomedical Applications, *Adv. Mater.*, 4(5), 364-367.
- [51] Ceyhan, T., Günay, V., Çapoğlu, A., Sayrak, H., & Karaca, Ç. 2007. Bir cam-seramik biyomalzemenin üretimi, tanımlanması ve biyolojik etkilerinin canlı-dışı ve canlı-içi ortamda değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 41(4), 307-313.
- [52] Ducheyne, P., Hench, L.L. 1982. The processing of static mechanical properties of metal fibre-reinforced Bioglass. *J. Mater. Sci.*, 17, 595-606.
- [53] He L., Yin, J., Gao, X. 2023. Additive Manufacturing of Bioactive Glass and Its Polymer Composites as Bone Tissue Engineering Scaffolds: A Review. *Bioengineering*, 10(6), 1-39.
- [54] Song, B., Wu, L., Wu, C., Chang, J. 2015. Preparation of hollow bioactive glass nanofibers by a facile electrospinning method. *Biomedical glasses*, 1(1), 136-139.
- [55] Deliormanlı, A. M. 2015. Preparation and in vitro characterization of electrospun 45S5 bioactive glass nanofibers. *Ceramics International*, 41(1), 417-425.
- [56] Chen, Q., Zhu, C., Thouas, G. A. 2012. Progress and challenges in biomaterials used for bone tissue engineering: bioactive glasses and elastomeric composites. *Progress in Biomaterials*, 1(2), 1-22.
- [57] Song, J., Koh, Y. H., Kim, H. J., Li, L., Bahn, H. J. 2006. Fabrication of Porous Bioactive Glass-Ceramic Using Room-Temperature Freeze Casting. *Journal of the American Ceramic Society*. 89(8), 2649 - 2653.
- [58] Amini, A., Laurencin, C., Nukavarapu, S. 2012. Bone tissue engineering: recent advances and challenges, *Crit Rev Biomed Eng*.40(5), 363-408.
- [59] Bandyopadhyay, A., Mitra, I., Goodman, S. B., Kumar, M. Bose, S. 2023. Improving biocompatibility for next generation of metallic implants, *Progress in Materials Science*. 133, 1-36.

- [60] Thompson, I. D., & Hench, L. L. 1998. Mechanical properties of bioactive glasses, glass-ceramics and composites. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 212(2), 127-136.
- [61] Saranti, A., Koutselas, I., Karakassides, M.A. 2006. Bioactive Glasses in the System CaO-B₂O₃-P₂O₅: Preparation, Structural Study and In Vitro Evaluation, Journal of Non-Crystalline Solids, 352, 390-398.
- [62] Guida, A., Towler, M.R., Wall, J.G., Hill, R.G., Eramo, S. 2003. Preliminary work on the antibacterial effect of strontium in glass ionomer cements, Journal of Material Science Letters, 22, 1401-1403
- [63] Lin, F., Hon, M. 1988. A Study on Bioglass-Ceramics in the Na₂O-CaOSiO₂-P₂O₅ System, J. Mater. Sci., 23, 4295-4299.
- [64] Kalkandelen, C. 2016. Hidroksiapatit Esaslı Biyoseramik Malzemelerin Karakterizasyonu, İstanbul Üniversitesi, Doktora tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- [65] Ferraris, S., Miola, M., Cochis, A., Azzimonti, B., Rimondini, L., Prenesti, E., Vernè, E. 2017. In situ Reduction of Antibacterial Silver Ions to Metallic Silver Nanoparticles on Bioactive Glasses Functionalized with Polyphenols. Applied Surface Science, 396, 461-470