

768423

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİETİLMETAKRİLAT VE
HİDROKSİAPATİT BİLEŞENLERİNE DAYALI
BİYOKOMPOZİTLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Biyolog Sezen CANIM

F.B.E Kimya Ana Bilim Dalı Biyokimya Programında Hazırlanan

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Mustafaev AKDESTE (YTÜ)

Prof. Dr. M. Mustafaev Akdeste

Doç. Dr. İnci Arısan-Akay

İSTANBUL, 2005

Prof. Dr. F. Saitoğlu

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÇİZELGE LİSTESİ	vii
ÖNSÖZ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. TEORİK BİLGİ	2
2.1. Doğal ve Sentetik Biyokompozitler.....	2
2.1.1 Doğal Biyokompozitler.....	2
2.1.2 Sentetik Biyokompozitler	3
2.2. Dental Restoratif Malzemeler ve Geliştirilmesi	6
2.2.1 Dental Dolgu Malzemeleri.....	9
2.2.1.1 Dental Dolgu Malzemelerinin Sınıflandırılması.....	10
2.3. Dental Kompozitler.....	12
2.3.1 Dental Kompozitlerin Sınıflandırılması.....	13
2.3.2 Dental Kompozitlerin Özellikleri	15
2.3.2.1 Kompozitlerin Sertleşme Özellikleri	15
2.3.2.2 Kompozitlerin Mekanik Özellikleri.....	17
2.3.2.3 Kompozitlerin Yüzey Özellikleri.....	18
2.3.2.4 Kompozitlerin Dış Görünüş Özellikleri.....	19
2.4. Polimer Esaslı Dental Kompozitlerin Aktivasyonu.....	19
2.5. Kompozit Malzemelerin Biyouyumluluğu	21
3. RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE DOLGU ÜRETİMİ AMACIYLA KULLANILAN PHEMA POLİMER MATRİKSİNİN ÖZELLİKLERİ	22
4. POLİMER-METAL KOMPLEKSLERİ	26
5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	29
5.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler.....	29
5.1.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar	29
5.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
5.2 PAA-Ca ²⁺ İkili Kompleksi İçin Yapılan Hesaplar.....	31
5.2.1 PAA'in Konsantrasyonunun Hesaplanması (C _{PAA})	31
5.2.2 C _{Ca(NO₃)₂} Hesabı.....	31

5.3	Poliakrilik asit-Ca ²⁺ Komplekslerinin Absorbanslarının İncelenmesi.....	32
5.3.1	Kullanılan Çözeltiler.....	32
5.3.2	Absorbans Ölçümü için Numunelerin Hazırlanması.....	32
5.4	PAA-Ca ²⁺ İkili Komplekslerinin Di-amonyum Hidrojen Fosfat ile Etkileşimi İçin Yapılan Hesaplar.....	33
5.4.1	(NH ₄) ₂ HPO ₄ Bileşiğinin Konsantrasyonunun Hesaplanması.....	33
5.5	PAA-Ca ²⁺ İkili Komplekslerine Farklı Konsantrasyonlarda (NH ₄) ₂ HPO ₄ İlavesi ile Değişen Absorbanslarının İncelenmesi.....	33
5.5.1	Kullanılan Çözeltiler.....	33
5.5.2	Absorbans Ölçümü için Numunelerin Hazırlanması.....	34
5.6	Poliakrilik asit-Ca ²⁺ Komplekslerinin Boyut Dağılımının (ZetaSizer NanoZS) Analizi.....	34
5.6.1	Kullanılan Çözeltiler.....	34
5.6.2	Boyut Dağılımı (ZetaSizer NanoZS) Ölçümü için Numunelerin Hazırlanması....	35
5.7	Karboksil Grubu İçeren pHEMA Sentezinin İncelenmesi.....	35
5.7.1	Kullanılan Çözeltiler.....	35
5.7.2	Deneyin Yapılışı.....	35
5.8	Polihidroksi(karboksi) etil metakrilat kopolimerlerinin farklı HA tipleri ile Etkileşiminin İncelenmesi.....	36
5.8.1	Nötr Ortamdaki (pH=7) Etkileşimin İncelenmesi.....	36
5.8.1.1	Kullanılan Çözeltiler.....	36
5.8.1.2	Deneyin Yapılışı.....	36
5.8.2	Farklı pH Değerlerinde Oluşan Etkileşimin İncelenmesi.....	38
5.8.2.1	Kullanılan Çözeltiler.....	38
5.8.2.2	Deneyin Yapılışı.....	38
5.9	Polimerik Jeller ve HA içeren Polimerik Jeller.....	40
5.9.1	Kullanılan Çözeltiler.....	40
5.9.2	Deneyin Yapılışı.....	40
5.10	ZHA İçeren ve Karboksil Grubu Taşıyan Polimerik Jellerin RGDS Peptidi ile Etkileşiminin İncelenmesi.....	42
5.10.1	Kullanılan Çözeltiler.....	42
5.10.2	Deneyin Yapılışı.....	42
6.	DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR.....	44
6.1	PAA-Ca ²⁺ Kompleksleri.....	44
6.1.1.	PAA'nın Kalsiyum Nitrat Tuzları ile Titrasyonu.....	44
6.2	PAA-Ca ²⁺ İkili Komplekslerinin Di-Amonyum Hidrojen Fosfat ile Etkileşimi....	49
6.3	Karboksil Grupları İçeren Polimerlerin Sentezi.....	52
6.4	Polihidroksi(karboksi) etil metakrilat kopolimerlerinin farklı Hidroksiapatitler ile Etkileşimi.....	53
6.4.1	Farklı pH Değerlerindeki Etkileşim.....	53
6.5	Polimerik Jeller ve Hidroksiapatit İçeren Polimerik Jeller.....	60
6.6	RGDS Peptidi İçeren Biyokompozitlerin Sentezi.....	64
	KAYNAKLAR.....	67
	ÖZGEÇMİŞ.....	75

KISALTIMA LİSTESİ

HA	Hidroksiapatit
pHEMA	Poli-2-hidroksietilmetakrilat
HEMA	Hidroksietilmetakrilat
TCP	Trikalsiyum fosfat
PMMA	Polimetilmetakrilat
PE	Polietilen
PAA	Poliakrilik Asit
BrAA	Bromo asetik asit
SHA	Silanlı hidroksiapatit
ZHA	Zirkonyumlu hidroksiapatit
NHA	Nano boyutlu hidroksiapatit
PSHA	Silanlı hidroksiapatit içeren polimer
PZHA	Zirkonyumlu hidroksiapatit içeren polimer
PNHA	Nano boyutlu hidroksiapatit içeren polimer
PAAm	Poliakrilamid
PEG	Polietilenglikol
PBT	Polibutilentetraftalat
AlkP	Alkalın fosfataz
Bis-GMA	Bisglisid metakrilat
TEGDMA	Trietilenglikoldimetakrilat
UDMA	Üretandimetakrilat
MPa	Mega Paskal
GPa	Giga Paskal
VHN	Vicker Hardness
YAM	Yüzey aktif madde
FT-IR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Kollajenin yapısının şematik gösterimi [8,9].....	2
Şekil 2.2	Hidroksiapaptitin üç boyutlu atomik yapısının şematik gösterimi [11].....	3
Şekil 2.3	İnsan vücudunda bulunan sentetik kompozitlerin şematik gösterimi [10].....	5
Şekil 2.4	Bazı rezin monomerlerinin kimyasal yapıları (A) Bis-GMA, (B) UDMA, (C) TEGDMA (Dayangaç, 2000).	14
Şekil 2.5	Kompozit rezinlerin üç farklı tipinde dolgu malzemesi olarak kullanılan parçacık boyutlarının şematik gösterimi (McCabe ve Walls, 1998).....	20
Şekil 3.1	pHEMA'nın kimyasal yapısı.....	22
Şekil 4.1	Suda çözünen PE-YAM komplekslerinin çeşitli [YAM] / [PE] oranlarında oluşan yapısı (Mustafaev, 1996).	26
Şekil 4.2	Polimer-metal komplekslerinin $[Me]/[PE] \leq 1$ (I) ve $[Me]/[PE] \geq 1$ (II) oranlarında oluşan yapısı (Mustafaev, 1996).	27
Şekil 5.1	Polimerik jelin peptidle etkileşimi için kurulan düzeneğin şematik gösterimi	42
Şekil 6.1	Kalsiyumun farklı molar konsantrasyonlarının boyut dağılımı (1) ve optik yoğunluğa (%) (2) etkisi.....	45
Şekil 6.2	%0.1'lik PAA çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $Ca(NO_3)_2$ ilavesinin UV spektrumları. $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[AA]}$; (1) 0.143; (2) 0.286; (3) 0.429; (4) 0.572; (5) 0.715; (6) 0.858; (7) 1.001; (8) 1.144; (9) 1.287.....	46
Şekil 6.3	%0.1'lik PAA çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $Ca(NO_3)_2$ ilavesinin boyut dağılımı (1) 0.1 % PAA (pH=7); $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[AA]}$; (2) 0.286; (3) 0.572; (4) 0.715; (5) 1.144.	47
Şekil 6.4	Makromolekül içi polimer-metal kompleks oluşumu	48
Şekil 6.5	Moleküller arası polimer-metal kompleks oluşumu	48
Şekil 6.6	Optimum konsantrasyonlu PAA- Ca^{2+} ikili komplekslerine farklı konsantrasyonlarda $(NH_4)_2HPO_4$ ilavesinin pH=7 değerindeki UV spektrumları. $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[AA]}$: (1) 0.715; $n_{[(NH_4)_2HPO_4]} / n_{[AA]}$: (2) 0.01; (3) 0.02; (4) 0.03; (5) 0.04.	49
Şekil 6.7	Optimum konsantrasyonlu PAA- Ca^{2+} ikili komplekslerine farklı konsantrasyonlarda $(NH_4)_2HPO_4$ ilavesinin pH=9 değerindeki UV spektrumları. $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[AA]}$: (1) 0.715; $n_{[(NH_4)_2HPO_4]} / n_{[PAA]}$: (2) 0.01; (3) 0.02; (4) 0.03; (5) 0.04.	50
Şekil 6.8	Saf su içeren optimum konsantrasyonlu $Ca(NO_3)_2$ çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $(NH_4)_2HPO_4$ ilavesinin pH=7 değerindeki UV spektrumları. $[Ca^{2+}]$: (1) 1,63; $[(NH_4)_2HPO_4]$: (2) 0.0915; (3) 0.183; (4) 0.2745; (5) 0.366.	51
Şekil 6.9	Saf su içeren optimum konsantrasyonlu $Ca(NO_3)_2$ çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $(NH_4)_2HPO_4$ ilavesinin pH=9 değerindeki UV spektrumları $[Ca^{2+}]$: (1) 1,63; $[(NH_4)_2HPO_4]$: (2) 0.0915; (3) 0.183; (4) 0.2745; (5) 0.366.	51
Şekil 6.10	Farklı konsantrasyonda $C_2H_3BrO_2$ içeren pHEMA ve pHEMA'nın tek olarak FT-IR spektrumları: (1) pHEMA; $n_{[C_2H_3BrO_2]} / n_{[pHEMA]}$: (2) 1; (3) 0,5; (4) 0,25; (5) 0,125.	52
Şekil 6.11	pHEMA'da bulunan hidroksil gruplarının karboksil gruplarına dönüşümünün şematik gösterimi	53
Şekil 6.12	pHEMA-BrAA1 çözeltisinin farklı HA'lar ile etkileşiminde üst fazların UV spektrumları: (A) SHA, (B) ZHA ve (C) NHA'li karışımlar.	54
Şekil 6.13	Karboksil grubu içeren polimerin (pHEMA-BrAA1) FT-IR spektrumu.....	55
Şekil 6.14	HA'lerin FT-IR spektrumları. (1) SHA; (2) ZHA ve (3)NHA.	55
Şekil 6.15	pHEMA-BrAA1 çözeltisinin farklı HA'lar ile etkileşiminin pH=7 değerindeki	

	FT-IR spektrumları. (1) SHA; (2) ZHA ve (3) NHA'li karışımlar.	56
Şekil 6.16	Farklı konsantrasyonlarda SHA kolloid çözeltisine pHEMA-BrAA ilavesinin UV spektrumları. $n_{[SHA]}/n_{[pHEMA-BrAA]}$: (1) 1; (2) 0,5; (3) 0,1; (5) 0,05.....	57
Şekil 6.17	Farklı konsantrasyonlarda SHA kolloid çözeltisinin polimersiz ortamdaki UV spektrumları. [SHA]: (1) 1; (2) 0,5; (3) 0,1; (5) 0,05.....	57
Şekil 6.18	pHEMA-BrAA1 çözeltisinin SHA ile farklı pH değerlerindeki etkileşimlerinin üst fazlarının UV spektrumları. (1) pH 3; (2) pH 5; (3) pH 9; (4) pH 11.	58
Şekil 6.19	pHEMA-BrAA1 çözeltisinin ZHA ile farklı pH değerlerindeki etkileşimlerinin üst fazlarının UV spektrumları. (1) pH 3; (2) pH 5; (3) pH 9; (4) pH 11.	59
Şekil 6.20	pHEMA-BrAA1 çözeltisinin SHA ile etkileşiminin farklı pH değerlerindeki FT-IR Spektrumları: (1) pH=3; (2) pH=5; (3) pH=9; (4) pH=11.	59
Şekil 6.21	pHEMA-BrAA1 çözeltisinin ZHA ile etkileşiminin farklı pH değerlerindeki FT-IR Spektrumları: (1) pH=3; (2) pH=5; (3) pH=9; (4) pH=11.	60
Şekil 6.22	HEMA monomer ve EGDMA ile polimerik jelin oluşumunun şematik gösterimi.....	61
Şekil 6.23	HA'lerin polimer içindeki immobilizasyonunun şematik gösterimi.....	61
Şekil 6.24	Farklı HA'lerin immobilizasyonu ile sentezlenen polimerlerin FT-IR spektrumları. (1) PSHA; (2) PZHA ve (3)PNHA.	62
Şekil 6.25	Farklı HA yapıları olan ve karboksil grupları içeren polimerlerin FT-IR spektrumları. (1) PSHA-BrAA1; (2) PZHA-BrAA1 ve (3)PNHA-BrAA1.....	63
Şekil 6.26	HA içermeyen saf polimer jelinin FT-IR spektrumu.	63
Şekil 6.27	RGDS peptidinin kimyasal yapısı.	64
Şekil 6.28	PZHA-BrAA (1) ve bu polimerin peptidle etkileşiminin (2) FT-IR spektrumları.....	65
Şekil 6.29	Peptid molekülünün polimere bağlanmasının şematik gösterimi.	66

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1 Dental Kompozitlerin sınıflandırılması (Dayangaç, 2000).	15
Çizelge 2.2 Dental kompozitlerin mekanik özellikleri (McCabe ve Walls, 1998).....	18
Çizelge 5.1 Deneyde kullanılan sarf maddeler.	30
Çizelge 5.2 Farklı HA'ler için deney süresince ölçülen pH değerleri.	37
Çizelge 5.3 SHA'in polimer ve su içeren ortamlarda yapılmış deneyleri süresince ölçülmüş pH değerleri.....	37
Çizelge 5.4 SHA ve ZHA içeren örneklerin deney süresince ölçülmüş pH değerleri.....	39



ÖNSÖZ

Bilim dünyasına katkıda bulunacağına inandığımız tez çalışmamı derin bilgi ve tecrübesiyle yönlendiren, benden yardımlarını, desteklerini ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Mustafaev Akdeste'ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Biyomühendislik laboratuvarlarında bana deneysel çalışmalarında yardım eden ve bilgisini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Zeynep Akdeste'ye ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Binnaz Hazar'a,

Desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Banu Mansour, Arş. Gör. Kadriye Atıcı, Arş. Gör. Zafer Ömer Özdemir ve Arş. Gör. Eray Dalgakıran'a,

Manevi destekleri ve yardımları ile hep yanımda olan değerli arkadaşlarım Tolga Akanlar, Nagehan Aksoy, Ayşenur Erginbaş'a,

Ayrıca öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen sevgili aileme içtenlikle teşekkür ederim.



ÖZET

Diş restorasyon malzemesi olarak geliştirilen sentetik kompozitlerin mineral bileşeni olarak genelde hidroksiapatit (HA) kullanılırken, poli(2-hidroksietil metakrilat) (pHEMA) ise yaygın bir biçimde sentetik kompozitin ikinci bileşeni olarak kullanılmaktadır. pHEMA, birçok özelliğe sahip olduğu için biyomedikal literatürde büyük ilgi görmektedir. Yüksek derecede biyoyumludur ve kompliment sistemi aktive etmez; primer alkol fonksiyonel gruplarından dolayı yüksek hidrofilik özelliğe sahip olmaları, hidrojeller oluşturmalarını sağlar. Bu da hücrelerin, biyoaktif moleküllerin (enzim, vb.) ve farmakolojik bileşiklerin immobilizasyonuna izin verir. Bununla birlikte pHEMA'nın yapısındaki alkol grupları, hücrelerin yayılmasını ve adezyonunu önlediğinden önemli bir dezavantajdır. Bu da pHEMA'nın osteoblast ve adherent hücreler tarafından zayıf olarak tanınmasını sağlar.

Tezin amacı; pHEMA'ya dayalı polimerik matrikslerin hazırlanması ve kalsiyum fosfat tuzları ile (Ca^{2+} ve hidroksiapatit) modifikasyonu sonucu diş hekimliğinde uygulanabilir biyomedikal malzemelerin (biyokompozitlerin) geliştirilmesi alanında araştırmalar yapmaktır. Sentezlenen lineer ve polimerik jel yapılı saf pHEMA ve pHEMA-HA karışımlarında polimer modifikasyonu yapılarak hidroksil grupları karboksil gruplarına çevrilmiş ve yapısında farklı $-OH/-COOH$ oranı olan kompozitler sentezlenmiştir. Poliakrilik asit (PAA), pHEMA'nın karboksil grupları içeren polimerik bir modeli gibi kullanılarak, Ca^{2+} iyonları ile kompleks oluşumunun mekanizması incelenmiş ve PAA- $Ca_3(PO_4)_2$ ikili sistemleri geliştirilmiştir. HA içeren polimerik biyokompozitlerin hazırlanması, modifikasyonu ve diş restorasyon malzemesi olarak kullanabilen biyoyumlu sistemlerin geliştirilmesi, bu tez çalışması ile bir başlangıç aşamasındadır. Gelecekte biyomateryallerdeki hücre adezyonunu ve kireçlenme prosesini düzenlemek için enzim ve peptid içeren biyohibrid polimer-HA kompozitlerinin hazırlanması düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Biyokompozitler, Biyoyumluluk, Polimer, Hidroksiapatit, Peptid, Diş Restorasyon Malzemeleri.

ABSTRACT

Hydroxyapatite (HA) is the mineral component of the synthetic composites for dental restoration materials. The second polymeric based organic component of synthetic composites is poly(2-hydroxyethyl metacrylate) (pHEMA). Considerable interest has been paid to pHEMA in the biomedical literature. It is highly biocompatible and does not activate the component system; it has a high hydrophilicity due to the pending primary alcohol function that allows the preparation of hydrogels and the immobilization of cells, bioactive molecules (e.g. enzymes) or pharmacological compounds. However, pHEMA suffers from a major disadvantage: the alcohol groups prevent adhesion and spreading of the cells, making pHEMA poorly recognized by osteoblasts and adherent cells.

The aim of this thesis is the preparation of polymeric matrix on the basis of pHEMA and the modification result with calcium phosphate salts (Ca^{2+} and hydroxyapatite) to do researches for the development field of biomedical materials (biocomposites) for dental applications. The synthesized gel structured linear and polymeric pure pHEMA and pHEMA-HA mixtures have done polymer modification that hydroxyl groups turn to carboxyl groups and composites which has different rate of $-\text{OH}/-\text{COOH}$ on its structure are synthesized. PAA is used like a polymeric model that contains pHEMA's carboxyl groups and its complex formation mechanism with Ca^{2+} ions was researched and development PAA- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ dual systems. The preparation and modification of polymeric biocomposites containing HA and development of biocompatible systems for using on dental materials are in the beginning stage with this thesis study. At the future for an order the calcification process and cell adhesion on biomaterials is thinking the preparation enzyme and peptide containing biohybrid polymer-HA composites.

Keywords: Biocomposites, Biocompatibility, Polymer, Hydroxyapatite, Peptide, Dental Restorative Materials.

1. GİRİŞ

Kemik onarımı, insan sağlığı açısından yoğun olarak araştırılan bir alanı kapsamaktadır. Kemiklerin ve dişlerin sentetik benzerlerinin geliştirilmesi günümüzde devamlı olarak hedeflenmektedir. Kemikler ve dişler, organik ve inorganik bileşenler içeren mikro yapıli komplekslerdir. Bu sert dokular için genel bileşenler; hidroksiapatit ve kollajendir. Bu nedenle sentetik kompozit için hidroksiapatitin mineral bileşen olarak seçilmesi uygun olmaktadır. Sentetik apatitin biyoyumluluğu tamamen belgelendirildiğinden, biyomalzeme olarak önemi ortaya konulmuştur. Sert dokuların fiziksel özellikleri kompozit yapı ile benzeştiğinden tek bir mineral bileşenle oluşturulamazlar. Bundan dolayı sentetik malzemenin yapısında ikinci bir bileşen olarak seramik veya polimerik bileşen talep edilmektedir (Bajpai ve Benghuzzi, 1988; Doyel, 1990; Tanner, 1990; Labella, 1994; Guicheux vd., 1997; Calvert ve Mann, 1998; Liu, 1998; Gautier vd., 2000; Krajwski vd., 2000).

Kompozitler; farklı malzemelerin avantajlarını bir araya getirebilmeleri, biyoyumlu olmaları ve kemik yapıştıracı özellikleri nedenleri ile çok büyük ilgi görmektedirler. Pek çok kompozit yapılar, biyomedikal uygulama için geliştirilmiş olup polimerik matriks içinde seramik yapıları içermektedirler. Doğada inorganik yapıyla bağlanmış organik matriksten oluşan farklı biyokompozitler bulunmaktadır. Bu kompozitler; iskelet, diş veya vücut hücrelerinin görevlerini yapmaları için gerekli mekanik özellikleri içermektedir. Son yıllarda kemik yerini alabilen yeni malzemelerin geliştirilmesine yönelik çok fazla çalışma yapılmıştır. Bunların arasında, hidroksiapatit/polimer kompozitlerini gösterebiliriz. Hidroksiapatit (HA), trikalsiyum fosfat (TCP) ve biyocam gibi biyoseramiklerin; kemik implantları olarak klinik uygulamalarda da kullanılması için uğraşmıştır. HA tanecikleri, klinikte kemik kusurlarının giderilmesinde eklem parçalarının yerine kullanılmaktadır. Ayrıca çeşitli substratların HA kaplanması ile düzenli bir kemik yapışkanlığı ve doku uyumluluğu sağlamaktadır. Bu kaplamalar ortopedi ve diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. HA; biyoyumlu, toksik olmayan, tekrar emilebilen, mükemmel kemik geçirgenliğine sahip olan, kemik mineraline yapı benzerliği içeren ve kemik ile doğrudan doğruya bağlanabilen bir malzemedir. HA'in kullanımı, iltihaplandırıcı ve immünolojik (vücudun yabancı cisimlere karşı veya uyarıcı yanıtı) olmadığından çok daha avantajlıdır. Fakat doku büyümesi başlamadan önce partiküllerin ayrı ayrı implant yerinden göçü mümkün olabilir. Düzenli olmayan kemik kusurlarının yüzeyinin doldurulması, toz veya blok formda HA implant kullanımı ile kemiğin tüm şeklini yeniden yapmakta zorluklar oluşmaktadır.

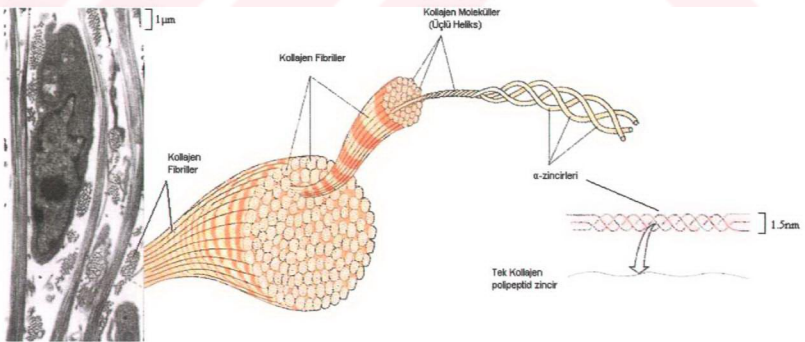
2. TEORİK BİLGİ

2.1. Doğal ve Sentetik Biyokompozitler

Bir kompozit malzeme, sürekli bir faz ile bu faz içinde dağılmış iki veya daha fazla sayıda fazdan oluşmaktadır (Berger vd., 2000 ve Enderle vd., 2000). Sürekli faz, ana malzeme hacmini oluşturur ve uygulanan kuvvetleri dağılmış faza aktarır. Dağılmış olan destekleyici (güçlendirici) faz ise genelde kompozitin bir çok önemli özelliklerinin artırılmasından sorumludur.

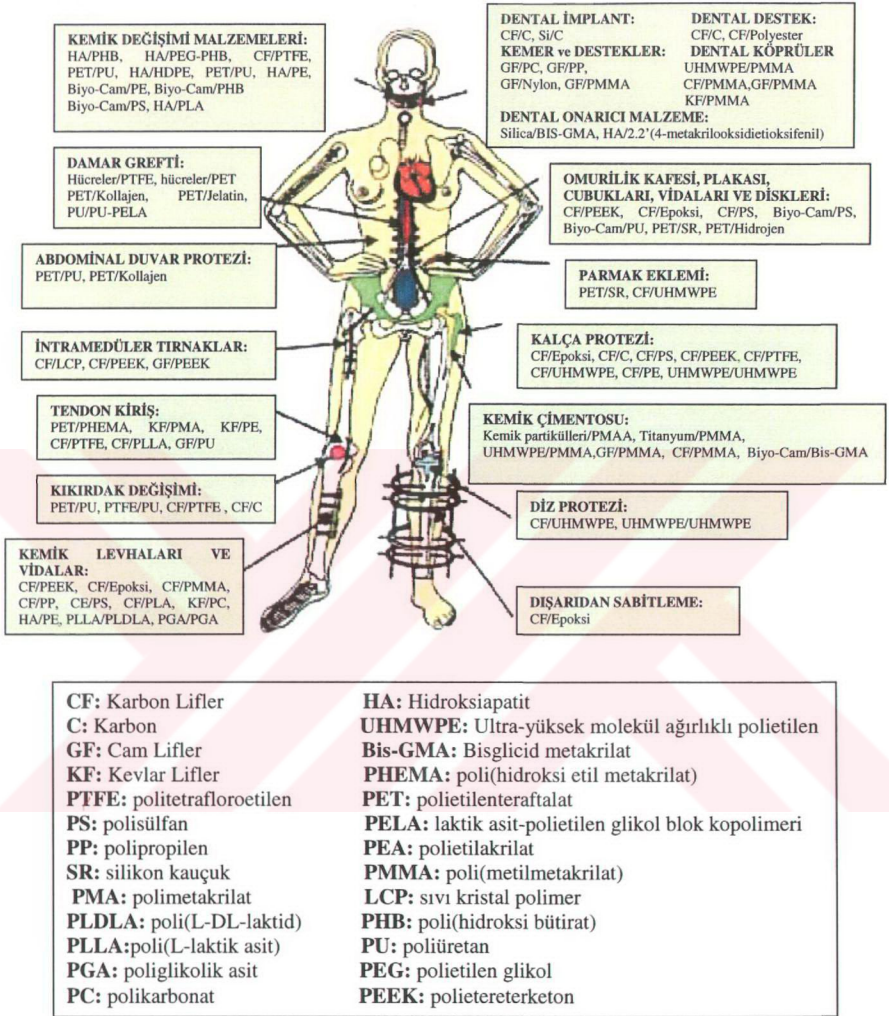
2.1.1 Doğal Biyokompozitler

Biyokompozit malzeme; biyolojik ortam ile geçimli (biyoyumlu), biyoaktif, doğal yada yapay (sentetik) kompozit malzemelerdir. Doğal biyokompozitler, vücudun doğal yapısında bulunan kompozitlerdir. Örneğin kemik dokusundan oluşan diş; sürekli fazı kollajenden ve destekleyici fazı da hidroksiapatitten oluşan doğal bir biyokompozittir. Doğal kemik; mineral ve organik bileşenlerin oluşturduğu nanokompozit yapı nedeniyle mekanik direnci yüksek bir yapıdır. Kemikte, apatit kristallerinin küçük boyutlarından ayrı olarak, dikkate alınacak değerde diğer bir yapı ise stokiyometrik olmayan Ca/P oranına sahip yapılardır. Bunlar kristal yapılarında varolan kusurlar nedeniyle, malzemeye reaksiyona girme yeteneği ve geri emilim olanakları sağlarlar. Bundan dolayı gerçek kemik yapısını taklit edebilen kalsiyum fosfat yapıtlı biyomedikal kompozitlerin üretimi, önemli araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır (Barbucci, 2002 ve Bohner, 2000).



Şekil 2.1 Kollajenin yapısının şematik gösterimi [8,9]

Kompozitlerin bir çoğu sertlik ve yüke dayanım gibi mekaniksel özelliklerin artırılmasını hedeflemektedir. Elektrik, ısı ve yoğunluk gibi fiziksel özellikleri de uygulamalarda önem taşımaktadır. Atomsal ve mikro yapısal seviyeler göz önüne alınarak kompozitlerin yapısal özellikleri iki yönde dizayn edilebilmektedir. Metal alaşımlardan ve polimerik malzemelerden oluşan kompozitler, ayrı ayrı yerleşmiş farklı atomik gruplardan ve farklı optik özellikli mikro yapılardan oluşmaktadırlar. Kompozitlerin özellikleri genel olarak bunları oluşturan malzemelerin özellikleri, dağılımları ve aralarındaki etkileşimler ile belirlenmektedir (Ratner vd., 1996). Biyomedikal kompozitlerin bileşimlerine ek olarak, performanslarını etkileyebilen birçok özellikleri vardır. Diğer tüm biyomalzemelerde olduğu gibi biyoyoumluluk, bu özelliklerin arasında en önemli yere sahiptir. Kompozitler, iki farklı bileşen içermeleri nedeniyle istenmeyen doku reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Aynı zamanda kompozitlerin; hücre ölçülerine yakın ölçülerde olan bileşenlerinden birinin (takviye edici) hücre parçalayıcı enzimler veya lenf sistemleri ile taşınan partiküllerin, hücre tarafından yutulmasına sebep oldukları bilinmektedir. Diğer çeşit kompozitler, emilebilir kompozitler olup, bunların bozunma hızlarının kinetiği, matriksin takviye edici faz ile bağlanması ve bozunma ürünlerinin biyoyoumluluğu için ek işlemler gerektirirler. Biyomedikal kompozitlerde esas takviye edici malzeme olarak karbon lifler, polimer lifler, seramikler ve camlar kullanılmaktadır (Ratner vd., 1996, Ramakrishna vd., 2001). Matriks olarak ise yaygın bir şekilde doğal ve sentetik polimerler ile kalsiyum tuzları tercih edilmektedir (Frazza ve Schmitt, 1971). Bugüne kadar yüksek geliştirme maliyeti ve düşük pazarlama olanaklarından dolayı özellikle biyomedikal uygulamalar için çok az malzeme dizayn edilmiştir. Ancak, biyomedikal kompozitler, bunlara duyulan ihtiyaçtan dolayı yalnız implantasyon maksatlı kullanım için ilk sırada geliştirilecek biyomalzeme tipidir.



Şekil 2.3 İnsan vücudunda bulunan sentetik kompozitlerin şematik gösterimi [10].

2.2. Dental Restoratif Malzemeler ve Geliştirilmesi

Günümüzde kemiklerin ve dişlerin restorasyonunda kullanılan malzemelerin sentetik olarak geliştirilmesi üzerinde sürekli olarak çalışmalar yapılmaktadır. Fiziksel ve estetik özelliklerinden dolayı 1960'lı yıllardan beri kompozit reçine malzemeleri diş hekimliğinde restoratif dolgu malzemesi olarak kullanılmaktadır (Anusavice, 1996, Mano vd., 2004). Bu amaçla geliştirilen kompozit reçine restorasyonlar üç ayrı fazdan oluşmaktadır: organik polimer matriks fazı (sürekli faz), inorganik faz (dağılmış faz) ve ara faz (silan bağlama maddesi) (Anusavice, 1996, Craig, 1996, Ferracane, 2001 ve Whitters vd., 1999). Çok sayıda yapılmış olan araştırmalar ile olumlu gelişmelere elde edilmesine rağmen ideal bir maddeden söz etmek olanaksızdır (Mano vd., 2004, Ramakrishna, 2001, Park vd., 1998, Greish vd., 2000, Munack vd., 2001, Geurtsen vd., 1999, Sales vd., 2003, Marks vd., 2000 ve Yap vd., 2002). Restoratif malzemenin fiziksel, kimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklerinin diş dokusuna yakın olması sağlanarak, olumsuzluklar en aza indirilmektedir (Anusavice, 1996, Craig, 1996 ve Ferracane, 2001). Kompozit reçineler; inorganik dolgu partiküllerinin büyüklüğüne, ağırlık yada hacim olarak yüzdesine ve polimer matrikse ekleniş biçimlerine ve viskozitelerine göre sınıflandırılabilirler (Craig, 1996 ve Ferracane, 2001). İnorganik faz olarak hidroksiapatitin kullanımı ile malzemenin radyoopozite, yüzey özellikleri, aşınma direnci ve sertliği geliştirilmektedir. Diş yapısındaki hidroksiapatite benzerliğinden dolayı da restorasyon malzemeleri için büyük avantaj sağlamaktadır. Apatitler içerisinde en yaygın olanı hidroksiapatittir $[HA:Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. HA; biyoyumlu, toksik olmayan, tekrar emilebilen, mükemmel kemik geçirgenliğine sahip ve kemik ile doğrudan doğruya bağlanabilen bir inorganik malzemedir. İltihaplandırıcı ve immünojenik etkilerinin de olmadığı bilinmektedir. Fakat doku büyümesi başlamadan önce ayrı ayrı partiküllerin implant yerinden göçü, geri emilimi ve biyobozunumu mümkün olabilir. Malzemenin çözünürlük davranışına ve lokal pH çevresine bağlı olarak fiziko-kimyasal çözünme, yeni faz oluşumu, fagositoz gibi biyolojik faktörlerin etkisi gözlenebilir. Biyobozunurluk derecesinin; yüzey alanının artması, kristalliğin azalması ve yapıdaki iyonik değişimlerle arttığı deneysel olarak kanıtlanmıştır. Son yıllarda, bu sorunların aşılması için bir çok biyoaktif kemik simanları geliştirilmiştir. Sentetik HA'lere doğal veya sentetik polimerler eklenerek üretilen kompozitlerin kullanılması ile uygulamalarda önemli sonuçlar elde edilmiştir. Kollajen, fibrin, jelatin, kitozan ve alginat gibi doğal biyopolimerlerin inorganik tozlarla oluşturulmuş kompozitlerine dayalı kemik dolgu malzemeleri de geliştirilmiştir (Attin vd., 1995).

Sentetik polimerlerden özellikle PMMA implantların kemik etrafında yerleştirilmesinde ve kemiklerin hasarlı yerlerinin onarılmasında dolgu maddesi olarak kemik pastası biçiminde yoğun olarak kullanılmaktadır (Ramakrishna, 2001). Fakat, PMMA yeterli derecede kemiğe kimyasal bağlanma yeteneği göstermediğinden, biyoaktifliği uzun vadelere olumsuz etkilenmektedir. Diş hekimliğinde kullanılan yüksek dayanımlı diğer polimerik kompozit malzemeler; dimetakrilat monomerlerinin fotopolimerizasyonu ile üretilmektedir (Anusavice, 1996, Craig, 1996, Ferracane, 2001 ve Ramakrishna, 2001). Bu yöntemin dezavantajı; polimerleşmemiş monomerin pasta yüzeyinde çözünerek apatit tabakası altında düşük yoğunlukta tabaka oluşturmasıdır. Düşük yoğunluklu tabaka; daha az kararlı olduğundan dolayı pastanın kalitesini düşürmektedir. Diğer taraftan, polimerik diş kompozitlerinin boyutsal kararlılıklarının yetersiz olması uzun süreli kullanımlarda başarıyı azaltmaktadır. Yerinde polimerizasyon sırasında monomerin polimere dönüşmesi sonucu oluşan büzülme, diş ve malzeme arasında süresiz yapışmaya neden olur. Bu durum kendini dişte boşluklar şeklinde gösterir, bu boşluklar sıvıların ve dolayısıyla enfeksiyona neden olan bakterilerin dişe içine kolaylıkla girmesine yol açar (Anusavice, 1996, Craig, 1996 ve Ramakrishna, 2001). Polimerizasyon büzülmesini azaltmak için pek çok yaklaşım geliştirilmektedir. Polimerizasyon esnasında genişleyen bir seri yeni monomerlerle çalışmalar yapılmaktadır. Halka açılması, sıvı kristalin, dallanma ve dendritik monomerler, polimerizasyon büzülmesini en aza indirebilecek polimer örneklerinin öncüsüdürler (Watts vd., 2000, Hinoura vd., 1992 ve Arcis, 2002). Bu tip özel monomerlerin kullanımı, biyomalzemenin kararlılığını ve biyouyumluluğunu hala istenilen düzeye getiremediğinden dolayı düzenli olarak kullanılamamaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı monomerler ve yüksek dolgu içeriği kullanan çalışmalar, minimum büzülme sağlayan en başarılı yöntemler olup, ticari olarak hızla kabul görmektedirler.

Polimerik kompozitlerin geliştirilmesinde, HA ile polimer matriksi arasındaki etkileşim önemli faktörlerdendir. Dalby ve arkadaşları (Dalby 2001 ve Tanner, 1990), polietilen-hidroksiapatit (PE-HA) kompozitinin bileşenlerini mekanik karıştırma yöntemini kullanarak geliştirmişlerdir. Kompozitin kolay kırılmadığını fakat dayanıklılığının apatit dolgu maddesinin miktarının artması ile azaldığını bulmuşlardır. Bu olayın, PE ve HA arasındaki yeterli etkileşimin olmamasından meydana geldiği açıklanmıştır. İnorganik apatit ve organik polimer arasındaki etkileşimi artırmak için hidrofobik polimerlere fosfat, karboksil ve hidroksil gibi hidrofil gruplar eklenmiş ve bir seri araştırmalar yapılmıştır. Cam-iyonomer olarak adlandırılan yapıştırıcılar, bu denemelere örnek oluşturmaktadırlar (Nicholson, 1998, McCabe, 1998 ve Nicholson, 2000). Bunlar; cam tozu ($\text{Ca-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2\text{-CaF}_2$) ve poliakrilik

asit (PAA) çözeltisi ile elde edilirler. Karışımda Ca^{2+} ve Al^{3+} iyonları PAA ile etkileşim sonucu katı tuz jeli oluştururlar. Araştırmalar; cam-iyonomer yapıştırıcı ile kemik arasında kuvvetli bağlanma olmadığını göstermektedir. Diğer bir araştırmacı, HA içeren polimerik yapıştırıcıları, apatit partiküllerini poli-metilmetakrilat, poli-n-butilmetakrilat ve poli-2-hidroksietilmetakrilat matrikslerine kovalent bağlarla bağlayarak geliştirmişlerdir (Nicholson, 1998). Taguchi ve arkadaşları (Taguchi vd., 2001), yeni bir alternatif daldırma (soaking) yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntemle, polimerik matriks üzerinde kalsiyum nitrat ve fosforik asit arasındaki reaksiyon sonucu hidroksiapatit oluşumu gerçekleşmektedir. Üç boyutlu yapılanmış organik hidrojel matriksinde, kemik benzeri apatit oluştuğunu göstermişlerdir. Daha sonraki araştırmalarda ise apatit kaplamalar, hidrofilik polimerlerle (PAA ve PAAm) aşılınmış PE filmleri üzerinde gerçekleştirilmiştir (Taguchi vd., 2001 ve Deschamps vd., 2001). Hidrofil PEG ve hidrofobik PBT bloklar içeren kopolimerlerle yapılan çalışmalarda, PEG bölümlerinin artışının kireçlenme hızını arttırdığı ve kemik bağlanmasını hızlandırdığı görülmüştür (Deschamps vd., 2004, Bezemer vd., 2000 ve Apostolov vd., 1994). Yumuşak PEG blokların artışının, eşzamanlı olarak mekanik özelliği azaltması ve kopolimerin bozunma hızını arttırması kompozitin kullanımında dezavantajlar oluşturmaktadır. Bundan dolayı, diğer araştırmacılar kireçlenme hızını arttırmak için PEG/PBT oranını değiştirmeden çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalara örnek olarak, polimerlerin nanoyapılı apatitlerle kompozitlerinin geliştirilmesi verilebilir (Liu vd., 1998). Ayrıca, alkalın fosfataz (AlkP) enziminin, PHEMA matriksine kovalent bağlanması, polimer yüzeyinde HA oluşumunu (mineralleşme) uyaran önemli bulgulardandır (Filmon vd., 2002a; 2002b).

Biyoseramikler

Seramikler, camlar ve cam-seramikler çeşitli inorganik/metalik olmayan bileşenler içermektedirler. Bu tip malzemeler; tıp endüstrisinde gözlükler, tanı cihazları, kimyasallar, termometreler, doku kültür balonları ve endoskoplarda kullanılan lif optiklerin temelini oluşturmaktadırlar. Enzim, antikor ve antijen taşıyıcısı olarak kullanılan çözünmez ve gözenekli camların özellikleri; enfeksiyon ajanlarının etkilerine, pH değişimlerine, çözelti özelliklerine, sıcaklık değişimleri gibi olaylara dayanımına karşı geliştirilmiştir (Hench ve Ethridge, 1982). Ayrıca seramikler; diş hekimliğinde; altın-porselen kronlarında, cam-katkılı iyonomer simanlarda ve sentetik dişlerde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Genel olarak bu sınıf biyomalzemeler; sert bağlayıcı dokuların tamiri ve yenilenmesinde uygulama potansiyeline sahip malzemelerdir. Seramikler genelde canlı dokular ile çok iyi uyum sağlayabilmekte ve bütünleşebilmektedirler. Ayrıca önemli derecede toksisite göstermeyip,

canlı dokularla üç çeşit biyolojik etkileşim oluşturmaktadırlar: biyo inert, biyoaktif ve biyoemilim (Barbucci, 2002, Phillips, 1991, Kokubo, 1991). İ inert biyoseramikler dokularla karşılıklı olarak etkileşmezler. En çok kullanılanlar: alumina (Al_2O_3), zirkonya (ZrO_2), sert porselen, kordiyerit, silimanit vb.'dir. Bunlardan farklı olarak, biyoaktif seramikler genelde kalsiyum fosfat yapısında olup dokularla etkileşime girerler. En çok kullanılan kalsiyum fosfat seramikler; hidroksiapatit (HA): $Ca_5(PO_4)_3OH$ ve trikalsiyum fosfat (TCP): $Ca_3(PO_4)_2$ 'dir. Esas uygulama alanı, kimyasal yapısı HA ile aynı olan mineral bileşeni içermesinden dolayı kemiklerdir. Fonksiyonları ise genelde kemiğin tamirini veya büyümesini sağlamaktır. Bu fonksiyonlar doku-malzeme ara yüzeyi etkileşimi sonucu doku bağlanması ile gerçekleşmektedir. Bir ara yüzey yanıtı olan bu olaya biyoaktiflik denir ve malzemenin biyoaktifliği; kemikte osteoindüksiyon (biyolojik ortamda serbest iyonlar aracılığı ile hücre sel ve/veya dokusal tamir-büyüme etkinliğinin osteogenetik biyostimulasyonu) ve osteointegrasyon (kemiğin malzeme yüzeyine uyumlu olabilmesi için yönlendirilme işlemi) gibi iki önemli olayla gerçekleşmektedir. Biyoaktif ; biyoemilim (biyolojik ortam tarafından malzemenin biyobozunması için hareketlendirmesi) ve biyokararlılık (malzemenin biyolojik ortamda değişimlere dayanım yeteneği) gibi farklı özellikler gösterebilirler. Örneğin; sentetik hidroksiapatit, kemik bileşimindeki hidroksiapatit ile aynı yapıda olması nedeniyle gerek fizyolojik gerekse kemik içi termodinamik kararlılığı nedeniyle biyokararlılık sağlar. Ancak, TCP bu koşullarda düşük hızda biyoemilime uğramaktadır. Biyoemilebilir seramikler, yüzeye iyi bağlanma ve yapışma nedeniyle yüksek osteointegrasyon (doku ve malzeme arasında sırasıyla mekaniksel ve kimyasal bağlanma oluşumu) yeteneğine sahiptirler. HA; hem doku tarafından kabul gördüğü hem de kemiğin büyümesine doğrudan etkide bulunduğu için yaygın olarak uygulamada önerilen biyoaktif bir malzeme olmuştur (Barbucci, 2002, Kokubo, 1990 ile LeGeros, R. Z.ve LeGeros, J. P., 2003).

2.2.1 Dental Dolgu Malzemeleri

Günümüzde kullanılan dolgu maddelerinin çoğu sadece dişe tutunur, yapışmaz. Bu nedenle diş hekimleri dolgu yaparken bazı tutucu önlemler alırlar. Bu önlemler özel tutucu oyukların hazırlanmasıyla mümkün olur. Dolgu yaparken ana kural olarak iyi bir kavite (oyuk) hazırlanır ve uygulanacak dolguyla dişe çürümeden önceki doğal biçimi tekrar verilmeye çalışılır. Dolgu maddesini seçerken diş hekimleri maddenin arka dişlerde çiğneme basıncına dayanabilmesini; ön dişlerde mümkün olduğunca fark edilmemesini; dişe ve diş özüne zarar vermemesini göz önüne alırlar [2]

Dolgu maddesinin çeşidi, yoğunluğu, tanecik boyutu ve dağılımı maddenin özelliklerini belirleyen etkenlerdir. Dolgu malzemeleri kuartz, çeşitli camlar (alüminasilika ve borsilika) ve baryumoksit içerir. İlk nesil kompozit malzemelerin, ağırlığının %60 -80' i kadarını, tanecik boyutu 1-50µm arasında olan kuartz veya cam oluşturmaktadır. Bu tip tanecikli dolgu maddesine “**basit kompozit**” denir. Rezinle karışmadan önce rezin ve dolgu maddesinin arasında oluşacak bağları çoğaltmak ve geliştirmek amacı ile ön işleme tabi tutulurlar (McCabe ve Walls, 1998).

Kompozit dolgu malzemeleri, 1960'ların ortalarında kullanılmaya başladığı sıralarda küçük boyutlu taneleri içeren dolgu maddelerinin kullanımı söz konusudur. Çok küçük silika tanecikleri içeren ürünlerin kullanımı bu alanda kaydedilen gelişmelerden biridir [3]. Bu malzemeler, “**mikro dolgulu kompozit**” olarak adlandırılmıştır. 0,1–0,01µm boyut aralığında silika tanecikleri içerirler. Küçük tanecik boyutu, dolgu maddesi hacmi için uygun bir alan yaratılmasını sağlar. Üçüncü tip kompozit malzemeler, hem basit (klasik) cam veya kuartz tanecikleri, hem de çok küçük silika tanecikleri içeren türdendir. Bu türe “**hibrit kompozitler**” denir. Bazı hibrit kompozitler, en az üç farklı tanecik boyutu olan dolgu maddelerinden oluşurlar. Bu özellik, dolgu maddesinin en küçük hacimlere girebilmesini sağlar. Bu tür kompozitler, hem kimyasal olarak hem de ışıkla etkinleşen ürünlerdir. ISO standartları rezin bazlı restoratif malzemeleri üç gruba ayırır.

1. Sınıf: Bir başlatıcı ve etkinleştiricinin karışması ile etkinleşen, kendiliğinden sertleşebilen malzemeler,
2. Sınıf: Mavi ışık yada sıcaklık gibi dış etkenlerin uygulanmasıyla sertleşen malzemeler,
3. Sınıf: Kimyasal etkiler ve dış enerji uygulamasıyla etkileşen çift kademeli sertleşebilen (dual-cure) malzemelerdir.

2.2.1.1 Dental Dolgu Malzemelerinin Sınıflandırılması

Ağız ortamında yaşayan bakterilerin oluşturduğu bakteri plağı; şekerli ve unlu yiyeceklerin ağızda kalan artıkları nedeni ile asit oluşturabilmektedir. Bu asitler, dişlerin mineral dokusunu çözerek dişin minesinin bozulmasına, diş çürüğünün başlamasına ve diş hekimlerinin kavite dedikleri oyuklara neden olmaktadır. Diş çürükleri daha çok koyu renklerle birlikte görülen oyuklar olarak algılanmaktadır. Önlenebilir bir hastalık olmasına karşın dünyada diş çürüğü deneyimi yaşamayan çok az insan vardır [5]. Diş çürüklerine karşı geliştirilen dolgu malzemeleri iki çeşittir:

Estetik Olmayan Dolgu Malzemeleri (Amalgam Dolgular)

Çok dayanıklı ve ekonomik olan fakat görünümü estetik olmayan dolgulardır. Amalgam, içinde %70 gümüş, %23 kalay, az miktarda bakır ve çinko bulunan tozun, civa ile karıştırılması ile hazırlanır [2]. Gümüş dolgular olarak da tanımlanırlar. Karışımın %45-50'sini oluşturan civa, metalleri birbirine bağlayarak dayanıklı bir dolgu malzemesi oluşturulur. 150 yıldan beri geliştirilerek kullanılmakta olan amalgam dolgular, çok sayıda dişin korunarak ağızda kalmasına hizmet etmiştir. Amalgam en zararsız, en uzun ömürlü ve en ucuz dolgu maddesi olduğundan diş hekimleri amalgamı tercih ederler. Diğer dolgu maddelerine oranla çok daha kısa zamanda ve kolay uygulanabilirler. Porselen, altın ve beyaz dolgular gibi dolgu malzemeleri hem daha pahalıdır hem de daha çok zaman ve dikkat isterler. Ayrıca altın dolgunun dışındakiler amalgam kadar uzun ömürlü değildir. Çok sağlam olduğu için tercih edilir. Fakat zamanla kararabilir ve estetik olmayan bir görüntü ortaya çıkarabilir. Bunun nedeni, içeriğindeki bazı metal alaşımlarının (gümüş gibi) korozyona uğramasıdır. Günümüzde özellikle azı dişleri için en iyi dolgu malzemesidir. Dolgu yapıldıktan sonra bir miktar büzülebilir. Bu durum soğuk hassasiyetine ve gelecekte çürüğe neden olabilir. Estetik olmayan dolguların değişik çeşitleri vardır. Metal alaşımının içeriğine, metallerin yüzde oranlarına göre farklı özelliklere sahiptirler. Bu nedenle değişik amalgam dolguların uygulanması sonucunda farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu dolguların dişe tutunmaları mekanik bir şekilde gerçekleşir. Bu nedenle dişte boşluk açma işleminin iyi bir şekilde ve fazlaca yapılması gerekir. Bu da dişte madde kaybının fazla olmasına neden olmaktadır [6].

Estetik olan Dolgu Malzemeleri (Kompozit Dolgular)

Kompozit reçineler olarak da adlandırılırlar. Kompozit reçine, içinde silisyum dioksit parçacıkları olan bir plastik karışımdır. Diş renginde olduğu için beyaz dolgu olarak tanımlanırlar. Akrilik esaslı ve porselen dolgulardır. 1960'larda yalnızca ön dişlerde kullanıldıkları halde, materyalin ileri derecede geliştirilmesiyle çiğneme basınçlarına dayanıklı ve daha az aşınan bir dolgu maddesi olarak arka dişlerde de başarılı olarak uygulanabilmektedirler. Kompozit dolgular, hazırlanmış kavitelere tabaka tabaka yerleştirilir ve her tabaka özel bir ışık ile sertleştirilir. Bu işlem bitince kompozit dolgular dişe göre şekillendirilir ve düzeltilir. Işınla sertleşen kompozit dolguların klasik, flor salgılayan ve porselen partikülleri içeren kompozitler gibi çeşitli tipleri mevcuttur. Estetik dolgular, diş renginde olduğu için tercih edilmektedir. Klasik tip kompozitler zamanla aşınabilir veya kırılabilir. En son çıkan kompozit tipleri (özellikle içeriğinde porselen partikülleri olanlar) çok

dayanıklıdır, aşınma veya kırılma görülmemektedir. Kompozitlerde dolgu sonrasında büzülme daha azdır. Bu da dolgu sonrasında sıcak-soğuk hassasiyetini azaltır. İçeriğinde flor salgılayan maddeler bulunan kompozitler (cam iyonomer) dişte koruyucu ve çürükleri önleyici etki yaparlar. Bu dolguların dişe tutunmaları, mikro mekanik veya kimyasal yolla gerçekleştiğinden dişte daha az boşluk açılabilir. Bu da dişte madde kaybını azaltmaktadır [6].

Kompozit dolguların en büyük avantajları estetik olmalarıdır. Ayrıca kompozit dolgular, dişlere iyice bağlandığı için diş dokularını destekler, kırılmalarını ve ısı iletimini engellerler. Kompozitler, yalnızca çürükleri restore etmek için değil, dişlerin renginin ve biçiminin değiştirilmesinde estetik amaçlı olarak da kullanılabilirler. En önemli dezavantajları işlem sonrası duyarlılıkların olmasıdır. Dolguların renkleri, kahve, çay gibi boyayıcı yiyeceklerle hafifçe değişebilmektedir. [3]

Son yıllarda estetik dolgu malzemeleri ve teknikleri çok başarılı sonuçlar verdiği için amalgam dolguların kullanımını gittikçe azalmaktadır [7]

2.3. Dental Kompozitler

Farklı yapıda ve özelliklerdeki bileşenlerin birbirine karışmasıyla oluşan, bileşenlerin tek tek sahip olduklarından daha üstün özelliklere sahip iki yada daha fazla farklı fazdan meydana gelen ürünlere “**kompozit malzeme**” denir. Kompozit malzeme arayışının sebebi, hiçbir bileşenin kendi başına başaramayacağı özellikte bir malzeme üretme fikrinden ortaya çıkmıştır (McCabe ve Walls, 1998). Doğal kompozit malzemelere örnekler; diş minesini ve diş kemiğidir. Bu kompozitlerin her ikisinde de dolgu parçacıkları hidroksiapatit kristallerinden oluşur. İki malzemeyi birbirinden ayıran özellik, dolgu malzemesi oranlarının farklı oluşudur (Anusavice, 1996).

Modern dental kompozit malzemelerin ortaya çıkışı, 1950’ler ve 1960’lara dayanır. Modern kompozit malzemeler farklı bileşenler içerir. Kompozit dolgu malzemenin iki ana bileşeni; rezin (reçine) fazı ve güçlendirici dolgu maddesidir (McCabe ve Walls, 1998, Anusavice, 1996). Bu iki bileşenin dışında malzemenin dayanıklılığını ve verimliliğini arttırmak için başka bileşenler de gerekir. Bağlayıcı malzeme, inorganik dolgu parçacıklarıyla rezin matrisi arasında bağ oluşmasını sağlar. Başlatıcı malzeme ise rezini polimerize etmek için kullanılmaktadır (Anusavice, 1996).

Mine ve dentin dokusuna adezyon ile bağlanan kompozit rezinler, 1962 yılında Dr. Ray Bowen tarafından tanıtılmış ve günümüze kadar önemli gelişmeler göstermiştir. Rezinin

kompozit malzemeye kazandırdığı yararlı özellikler, oda sıcaklığında şekil verilebilmesi ve kısa sürede polimerizasyon reaksiyonunun oluşması ile dişe yerleştirilmesidir. Güçlendirici dolgu maddesinin getirileri ise rijitlik, sertlik, mukavemet, ısıl genleşme katsayısının düşüklüğüdür. Güçlendirici dolgu maddesinin etkisi; çeşidine, şekline, boyutuna ve miktarına göre, ayrıca da rezinle verimli bağ yapma (uyumuna) derecesine göre belirlenir. Elastisite modülü de aşınma dayanımında olduğu gibi, güçlendirici dolgu maddesi eklenmesiyle artar. Eklenen güçlendirici dolgu maddesi yarısaydam ise rezinin görsel özellikleri gelişir ve dolgunun daha gerçeğe yakın bir görünümüne ulaşmasını sağlar (McCabe ve Walls, 1998). Kompozit malzemelerde kullanılan rezin her zaman metakrilat monomer yapısındadır. Ancak günümüzde birçok malzemede dimetakrilatlar kullanılmaktadır. Dimetakrilat monomerler, sertleşme sırasında küçük bir büzölmeye uğrar ve polimetilmetakrilatlardan genellikle daha iyi özelliklerde, çapraz bağlı üç boyutlu bir ağ yapısı oluşturur (McCabe ve Walls, 1998; Dayangaç, 2000; [3]).

2.3.1 Dental Kompozitlerin Sınıflandırılması

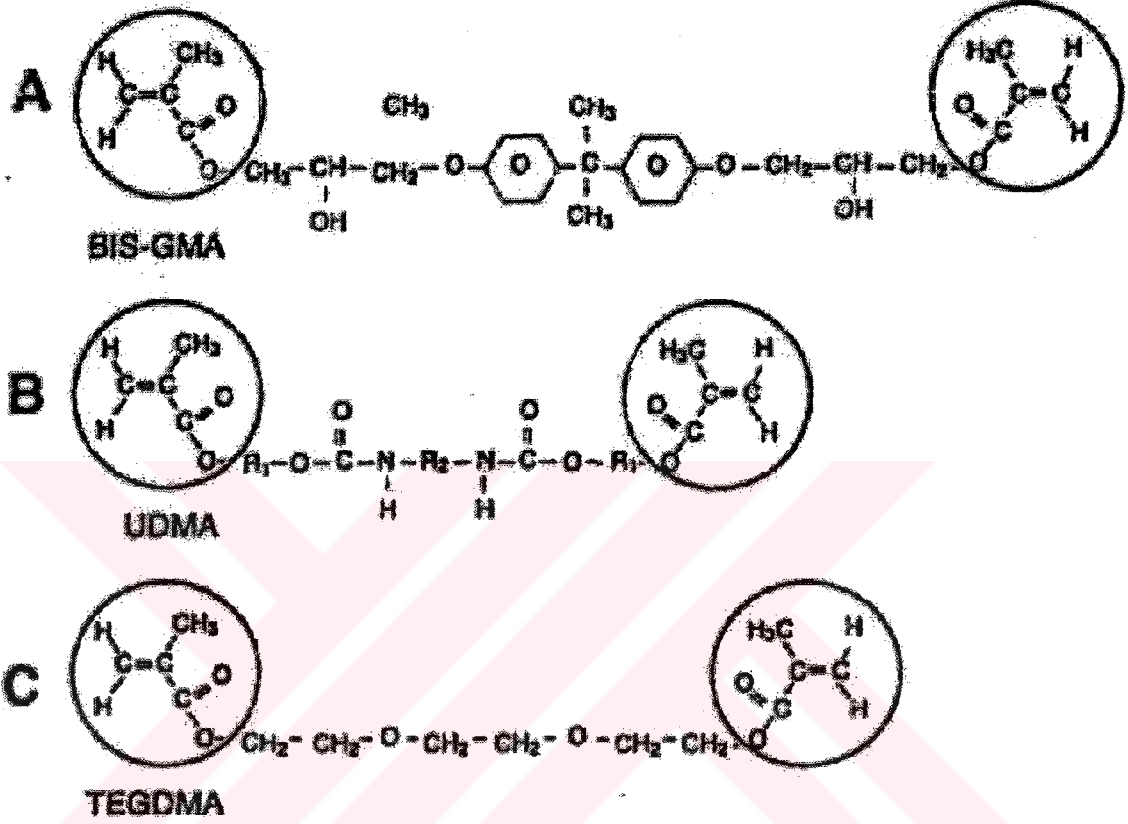
Bütün dental kompozitler, rezin ve inorganik dolgu maddesinden oluşur. Malzemelerin tanımlanması için kullanılan yöntemler, rezinin polimerizasyonunu etkin hale getirmek ve dolgu maddesinin tane büyüklüğü dağılımını belirlemek için kullanılan metoda dayanır.

Rezinler, modifiye edilmiş metakrilat ya da akrilatlar içerirler. En çok kullanılan monomerlerden biri olan Bis-GMA, Bisfenol A ve glisidimetakrilatların reaksiyonu ile oluşmuş çift fonksiyonlu bir metakrilatdır. İki fenol grubu içerir ve bu gruplar, moleküle belli bir derecede rijitlik verirler. Hidroksil gruplarının da moleküller arası hidrojen bağı yaptığı düşünülmektedir. Dolgu malzemesi parçalarının Bis-GMA gibi kararlı bir malzeme ile karışması zordur. Bu yüzden imalatçılar, normalde viskoziteyi düşürmek için daha akışkan (trietilenglikoldimetakrilat gibi) monomerleri kullanmayı tercih ederler. Üretandimetakrilat monomerler, alifatik yada aromatik olabilirler. Bu tip monomerler göreceli olarak daha düşük viskoziteye sahiptirler.

Bis-GMA ve UDMA esas rezin olarak kullanılmaktadır. TEGDMA ise, esas rezinlerin viskozitelerini düşürmek için seyreltici olarak kullanılmaktadır (Anusavice, 1996). Bu yüzden de akışkanlığı arttıran monomere gerek duymazlar. Aromatik üretandimetakrilat monomer gruplar, daha karmaşık bir yapıya sahip olduğundan daha viskozduurlar.

Polimerleşen grubun cam geçiş sıcaklığı, oda sıcaklığına yaklaştıkça, difüzyon oranı düşer. Daha ileri reaksiyonlar için, malzeme oda sıcaklığının çok üzerine ısıtılarak reaktif grupların

hareketliliği sağlanabilir. Kompozit dolgu malzemeleri için bu yöntem olanaklı değildir.



Şekil 2.4 Bazı resin monomerlerinin kimyasal yapıları (A) Bis-GMA, (B) UDMA, (C) TEGDMA (Dayangaç, 2000).

Çizelge 2.1 Dental Kompozitlerin sınıflandırılması (Dayangaç, 2000).

İnorganik doldurucu partikül büyüklük ve yüzdelerine göre:		
Kompozit Resin	İnorganik doldurucu partikül büyüklüğü (µm)	İnorganik doldurucu partikül yüzdesi (%) (Ağırlıkça)
Megafil (Megafill)	50-100 µm	
Makrofil (Macrofill)	10-100 µm	%70-80
Midifil (Midifill)	1-10 µm	%70-80
Minifil (Minifill)	0,1-1 µm	%75-85
Mikrofil (Microfill)	0,01-0,1 µm	%35-60
Hibrit (Hybrid)	0,04-1 µm	%75-80
Nanofil (Nanofill)	0,005-0,01 µm	

Polymerizasyon yöntemlerine göre:

Kimyasal olarak polimerize olan kompozit rezinler (Chemical-cured)

Işık ile polimerize olan kompozit rezinler (Light-cured)

Hem kimyasal hem de ışık ile polimerize olan kompozit rezinler (Dual-cured)

Viskozitelerine göre:

Kondense olabilen kompozit rezinler (Condensable) (Packable)

Akışkan kompozit rezinler (Flowable)

2.3.2 Dental Kompozitlerin Özellikleri

Kompozit rezinlerin fiziksel ve mekaniksel özellikleri, polimerizasyon yöntemlerinden ya da polimerizasyon sırasındaki monomer polimer değişimlerinden önemli ölçüde etkilenir. Restoratif resin bazlı malzemelerin özelliklerinin ISO standartlarına uygun olması gerekir. (ISO 4049):

- 1) Çalışma ve sertleşme süresi
- 2) Ortam ışığına duyarlık ve sertleşme derinliği
- 3) Kırılma mukavemeti, renk kararlılığı, su emilimi, şekil, radyoopozite, çözünürlük.

2.3.2.1 Kompozitlerin Sertleşme Özellikleri

Kimyasal yolla aktive olan malzemelerde sertleşme, iki bileşenin karıştırılması ile hemen başlar. Malzeme içinde aynı olan sertleşme oranı, oda sıcaklığında viskozitede kademeli bir artışa sebep olur. Bu nedenle malzeme kullanım süresi kısıtlıdır ve kullanımı zorlaşmadan hazırlanmış oyuklara koyulmalıdır. Bu süre, ISO 4049 standartlarına göre en az 90 saniye olmalıdır. Malzeme, oyuk bölgeye koyulduktan sonra bir plastik şeritle baskı altında tutulmalıdır. Sertleşme normalde iki veya üç dakika içinde tamamlanır. Sertleşme malzemenin her yerinde homojen olarak gerçekleştiğinden, yüzeyi sert olan malzemenin

oyuğun tabanına doğru derinleştiği kabul edilir. Işıkla aktive olan malzemede, malzemenin viskozitesi ışık kaynağına maruz kalmadan önce oldukça küçük değerlerde artış gösterir. Bu özellik uygulamayı yapan kişiye daha uzun bir çalışma süresi tanımaktadır. Fakat bu malzemeler, yoğun olarak görülebilir ışığa maruz kalırsa, yavaş yavaş ışık etkisinde sertleşmeye başlarlar. Bu sebeple, malzemenin oyuğa yerleştirilmesi gereğinden fazla geciktirilmemelidir. Matriks şeritle kaplanan malzeme ışığa maruz kalır kalmaz, hızlı bir şekilde, polimerizasyona uğrar.

Işıkla sertleştirilen malzemelerde sertleşme patterni, malzemede ışık yoğunluğunun en fazla olduğu katmanların yüzeylerinde gerçekleşmektedir. Aktivasyon potansiyeli, dolgunun yüzeyine olan mesafenin bir fonksiyonu olarak eksponansiyel (üstel) olarak düşer. Sertleşmenin gerçekleşebilmesi için belli bir seviyede ışık yoğunluğu gerektiğinden, ışıkla sertleşen malzemelerde sınırlı sertleşme derinliği vardır. Yapıştırıcıların yüksek viskoziteleri, etkin serbest radikallerin difüzyonunu geciktirir. İlk başta etkinleşmeyen malzemeler sertleşmeden kalabilir yada sertleşmesi uzun zaman alabilir. Sertleşmenin derinliğini ölçmek için ISO 4049'da belirtilen sıyırma testi kullanılır. Işıkla etkinleşen kompozitleri üreten firmalar, sertleşme derinliğini, ışık penetrasyonuna daha kolay izin verecek şekilde kontrol ederler. Ayrıca, belirli bir kür derinliği sağlamak için, uygun şiddette bir ışık kaynağı kullanılabilir ve ışığa maruz kalma süresi uzatılabilir. Koyu ve daha opak tonlu malzemeler, diğerleri ile aynı kürleşme derinliğine sahip değildir. Malzeme yüzeyi ile ışık kaynağı arasındaki mesafe önemlidir. Kürleşme derinliği uzaklık arttıkça belirgin şekilde düşer.

Doğada kompozit malzemelerin sertleşmesine sebep olan polimerizasyon reaksiyonları ısı veren reaksiyonlardır. Kimyasal ve ışıkla etkinleşen malzemelerin reaksiyon ısıları, yaklaşık olarak aynı büyüklükteyken son ısıları değişken olarak artabilmektedir. Polimerizasyon sıcaklığının daha dar bir zaman aralığında, ışıkla sertleşen kompozit malzemelerdeki sıcaklık artışı daha fazladır. Ayrıca ışıkla etkinleşen birimin ısıtma etkisi, daha fazla aydınlatıldığında kompozit malzeme sıcaklığını daha da arttırmaktadır. Üreticiler, bu etkiyi azaltmak için ışık etkinleşme birimlerine filtreler eklemiştir. Bunlar, beyaz ışığın daha sıcak olan kısmını uzaklaştırmak için dizayn edilmişlerdir (McCabe ve Walls, 1998).

Kompozit malzemelerde kullanılan monomerler, potansiyel olarak öze zararlı olarak düşünülse de sertleşmeden sonra, genellikle yüksek çapraz bağlı ağ yapıda güçlü bağ yaparlar. Buna rağmen, kompozit yenilemeye girmeden, boşluklara astar çekmek genel bir uygulamadır. Malzeme olarak genelde kalsiyum hidroksit tercih edilir. Rezin bazlı malzemelerin diş kemiğine bağlanmasındaki son gelişmeler astar kullanımına gerek olup

olmadığı konusunda tartışmalara yol açmıştır (Anusavice, 1996; McCabe ve Walls, 1998).

2.3.2.2 Kompozitlerin Mekanik Özellikleri

Kompozit malzemelerin mekanik özellikleri, dolgu içeriğine, dolgu maddesinin cinsine, rezin-dolgu bağlanma verimliliğine ve gözeneklilik derecesine bağlıdır. Işıkla etkinleşen kompozitler macun olarak hazırlanırlar. Doğru bir şekilde ışıkla etkinleşen, geleneksel kompozit malzemeler, 260 MPa'lık bir sıkıştırma gerilimine sahiptir. % 3 gözenekliliğe sahip buna denk kimyasal yolla etkinleşen kompozitlerde ise bu değer 210 MPa civarındadır. Gözeneklilik aynı zamanda belirgin şekilde, kompozit malzemedeki yorulma dayanımını da etkiler. Gözeneksiz malzemelerde yorulma limiti daha yüksek değerlerde olup, yorulma dayanımı da gözenekli olanlara göre daha uzundur. Yoğun olarak doldurulmuş geleneksel kompozit malzemelerin kırılma eğilimleri vardır. Dolgu içeriği azaltıldığında daha az kırılma eğilimi gözlemlenmiştir. Ağırlıkça %50 veya altında dolgu maddesi içeren mikro dolgulu kompozitler, kırık oluşumu için gereken zorlamadan daha düşük bir noktada verimlilik sergilerler.

Hibrit kompozitler, geleneksel kompozitlere benzer mekanik özellikler sergilerler. Dayanım ve modül değerleri, geleneksel kompozitlere göre daha fazladır.

Geçmişte basma dayanımına önem verilirken, günümüzde daha çok gerilme ve burulma dayanımlarına önem verilmeye başlanmıştır. Bu şekilde oluşan kırıklar, klinik açıdan daha anlamlıdır. Hibrit kompozitlerde gerilme ve burulma dayanımı, mikro dolgulu kompozitlerden daha iyidir. Ticari olarak uygun malzemelerin dayanım değerleri standartlarla belirlenen minimum değerlerin üstündedir. Elastisite modülü belirgin şekilde düşük değerlerde olan mikro dolgulu malzemeler, klinik açıdan daha önemlidir. Bu tip malzemeler, herhangi bir zorlama altında deforme olabilmektedir.

Kırılma sertliği testi, mekanik dayanıklılığı ölçmek için gittikçe daha fazla kullanılmaktadır. Testlerin sonuçları, kritik zorlama şiddetini belirtir. Bu da elastik zorlamanın bir çatlak yakınında dağılımını göstermektedir. Eğer yeterli büyüklükte bir kuvvet uygulanacak olursa, kırık oluşumuna sebep olabilir. Geleneksel kompozit malzemelerde kırılma sertliği değeri, yaklaşık olarak $1.2 \text{ MNm}^{-1.5}$ civarındadır. Yoğun dolgulu hibrit kompozitlerde bu değer, $2.0 \text{ MNm}^{-1.5}$ lere kadar ulaşmaktadır (McCabe ve Walls, 1998).

Çizelge 2.2 Dental kompozitlerin mekanik özellikleri (McCabe ve Walls, 1998).

	Geleneksel Kompozitler	Mikro Dolgulu Kompozitler	Hibrit Kompozitler
Basma Dayanımı (MPa)	260	260	260
Akma Dayanımı (MPa)	260	160	300
Çekme Dayanımı (MPa)	45	40	45
Eğme Dayanımı (MPa)	110	80	150
Elastisite Modülü (GPa)	12	6	14
Sertlik (VHN)	60	30	90

2.3.2.3 Kompozitlerin Yüzey Özellikleri

Yüzey sertliği ve aşınım dayanımı, dolgu içeriğine ve partikül boyutlarına bağlı özelliklerdir. Kompozit malzemelerin yüzeyi, başlangıçta matriks şeridine olan temasa bağlı olarak çok pürüzsüz ve parlaktır. Yüzey katmanı, başta malzeme yığına göre rezince zengindir. Ancak, herhangi bir aşınma süreci sonucunda, yüzeydeki rezinin azalmasıyla yüzey pürüzlenmesi meydana gelir. Buna karşın mikro dolgulu malzemelerin avantajı, aşınma sonrası pürüzsüz bir yüzey sağlayabilmesidir. Bunun nedeni de sert inorganik parçacıklarının çok küçük olmasıdır. Yüzey pürüzlülüğüne katkıda bulunan bir diğer etken de, gözenek boşluklarının aşınmaya maruz kalmasıdır. Bu durum, tüm kimyasal yolla etkinleşen kompozitlerde gözlemlenebilir. Yüzey pürüzlüğünün diğer bir nedeni de, kullanım sırasında örneğin yiyecekler yada diş macunu ile etkileşiminde, meydana gelen aşınmadır. Ayrıca pürüzlenme; kontürlleme ve parlatma sırasında da olabilir. Bütün parlatma prosedürleri, matriks yüzeye göre, pürüzlenmede önemli bir artış yaratır. Pürüzlenmiş yüzeyin kayganlaştırılması şeffaf bir sır, kullanarak sağlanabilir. Bu şeffaf sır dolgu parçacıkları bulundurmeyen rezinlerdir. Şeffaf sır, kompozitlerin yüzeyine uygulanır ve 100µm kalınlığında kaygan bir yüzey oluşturmasını sağlar. Ancak bu malzeme çok yumuşak olduğundan, kolayca aşınmaya maruz kalır ve yine kompozitin yüzeyi ortaya çıkar (McCabe ve Walls, 1998).

2.3.2.4 Kompozitlerin Dış Görünüş Özellikleri

Gerçek diş görünümünü vermesi için, dental kompozitlerin görsel renklendirmeye ve yarı şeffaflaşmaya sahip olmaları gerekir; ancak bu sayede gerçek diş yapısını taklit edebilirler. Kompozit malzemeler konuldukları çevredeki diş materyalleri ile iyi bir eşleşme göstermelidirler. Kullanılabilecek tonlardaki çeşitlilik dolgu malzemesinin sağlayacağı yarı saydamlık derecesi ile birleşince, diş hekimleri, hastalarını memnun edecek sonuçlara ulaşabilmektedirler. Mikro dolgulu malzemeler, geleneksel ve hibrit kompozitlere göre daha pürüzsüz bir yüzey sağlarlar. Doğal olarak rezinde bulunan yada etkin sabitleyicilere sahip bu malzemeler, yüzey lekelenmelerine karşı dayanıklıdır (McCabe ve Walls, 1998, Anusavice, 1996)

Renklendirme, farklı pigmentlerin eklenmesiyle sağlanabilir. Bu pigmentler genellikle çeşitli metal oksitleridir. Yarı şeffaflık, diş minesi ve diş kemiğinin benzetilmesiyle sağlanabilir. Bütün görsel değiştiriciler, kompozitin ışık geçirgenlik özelliğini etkiler. Bunun nedeni, bütün kompozitlerin ışıkla etkinleştirilmiş olmasına bağlıdır. Farklı renk tonları ve şeffaflık derecelerinin, farklı sertleşme derinlikleri olacaktır (Anusavice, 1996).

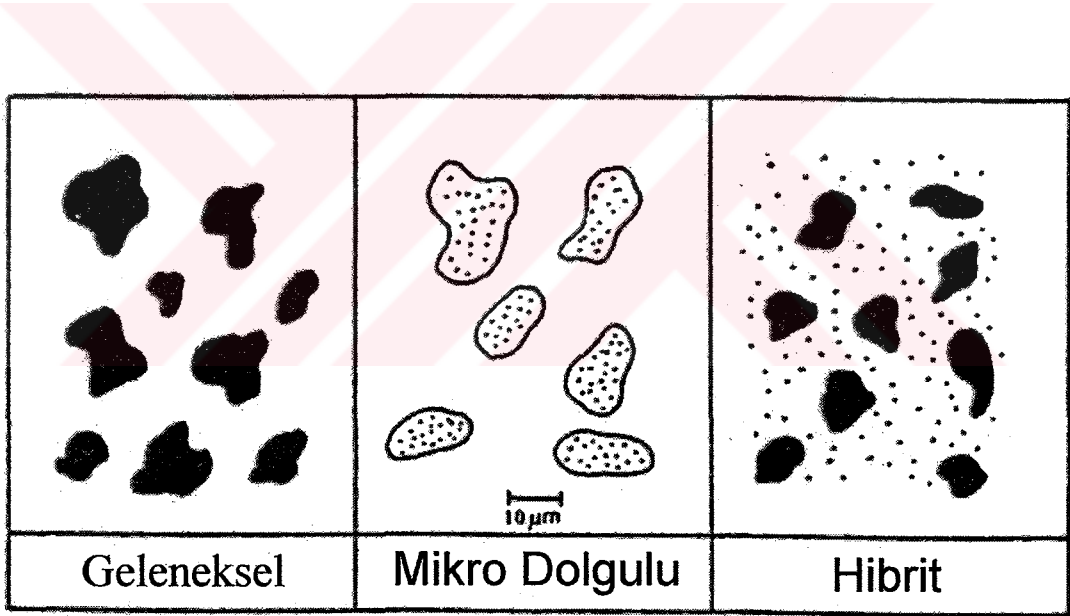
2.4. Polimer Esaslı Dental Kompozitlerin Aktivasyonu

Polimerizasyon kimyasal olarak gerçekleştirilebilir. Bunu yapmanın yolu, biri başlatıcı (initiator) diğeri de etkinleştirici (activator) içeren iki bileşeni karıştırmak ya da bir (UV veya görünür) ışık kaynağı kullanmaktır. Kimyasal aktivasyonun en popüler metodu “**çift kademeli sertleştirme**” sistemidir. Her yapıştırma rezin ve dolgu maddesi bileşeni içerir. Diğer kimyasal aktivasyon yöntemleri ise şunlardır:

- 1) **Toz/Sıvı Sistemleri:** Toz; dolgu tanecikleri ve peroksit başlatıcı içerir. Sıvı ise monomer, komonomer ve kimyasal etkinleştirici içerir.
- 2) **Pasta/Sıvı Sistemler:** Pasta; monomerler, komonomerler, dolgu maddesi ve peroksit içerir. Sıvı ise monomerler ve kimyasal etkinleştirici içerir.
- 3) **Kapsül Sistemler:** Dolgu maddesi peroksit ile karıştırılmış olarak kimyasal etkinleştirici içeren monomer ve komonomerlerden bir kapsül içinde ayrılmıştır (McCabe ve Walls, 1998).

Rezin matriksin dolgu parçacıklarına bağlanması önemlidir. Bu bağlar, zorlamaların daha katı dolgu taneciklerine aktarımına izin veren esnek bir polimer matriks sağlar. Kompozitlerin iki fazı arasındaki bağ; bağlayıcı tarafından gerçekleştirilir. Düzgün biçimde uygulanan bağlayıcı, gelişmiş fiziksel ve mekanik özellikler gösterir ve dolgu-rezin ara yüzeyine su geçişini engelleyerek hidrolitik kararlılık sağlar (Anusavice, 1996).

Işıkla etkinleştirilen malzemeler, tek yapıştırıcılı olarak üretilir. Bunlar UV veya güçlü görülebilir ışıkların varlığında değişken olan monomerler, komonomerler, dolgu maddeleri ve başlatıcı içerir. En çok kullanılan başlatıcı, benzoin metileter'dir. Belli dalga uzunluklarında, bu molekül radyasyon soğurur ve serbest radikaller oluşturarak heterolitik ayrışmaya uğrar. Bu radikaller, polimerizasyonu başlatır. UV ile etkinleşen malzemelerin kullanımı, uzun süre yüksek ultraviyole radyasyonuna maruz kalmanın oluşturacağı tehlikeleri azaltır. Kullanılmayan yapıştırma malzemelerinin saklanmasında (depolama), malzemelerin güneş ışığından ve cerrahi operasyonlarda kullanılan ışıklardan uzak tutulması önemlidir.



Şekil 2.5 Kompozit rezinlerin üç farklı tipinde dolgu malzemesi olarak kullanılan parçacık boyutlarının şematik gösterimi (McCabe ve Walls, 1998).

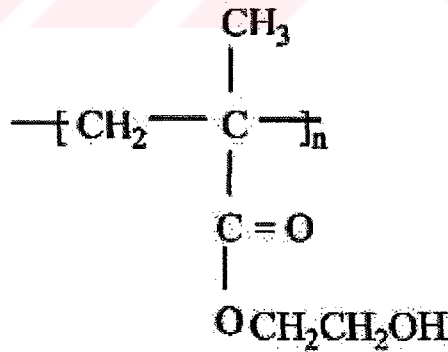
2.5. Kompozit Malzemelerin Biyouyumluluğu

Güçlendirici maddelerin biyouyumluluğundaki temel sorunlar genellikle iki konuya dayanır: malzemenin kimyasal zehirliliği ve marjinal sızıntı. Kompozitlerden öze yapılan kimyasal saldırı, ancak bileşenler malzemededen yayılırsa ve öze ulaşırsa mümkündür. Tam anlamıyla polimerize olmuş kompozitler daha biyouyumludur, çünkü en az düzeyde çözünürlük gösterirler ve tepkimeyen türler küçük miktarlar halinde filtrelenirler. Zehirlilik açısından bakıldığında bu miktarlar, zehirli reaksiyona girmek için fazla küçüktürler. Ancak bağışıklık açısından bakıldığında çok az rastlanır olmasına rağmen bazı hastalar, bu malzemelere alerjik cevap verebilirler.

Başka bir biyolojik sorun polimerizasyon sırasında kompozitlerin büzüşmesi ve bunu takip eden marjinal sızıntı ile ilgilidir. Marjinal sızıntıların sebep olabileceği belli başlı sorunlar şunlardır: bakteriyel üreme, mikro organizmaların yol açabileceği ikincil diş çürükleri ve öz tepkimeleridir. Güçlendirici prosedür, bu anlamda, polimerizasyon büzülmesini ve marjinal sızıntıyı en aza indirgeyecek biçimde olmalıdır (Anusavice, 1996, [4]).

3. RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE DOLGU ÜRETİMİ AMACIYLA KULLANILAN pHEMA POLİMER MATRİKSİNİN ÖZELLİKLERİ

Poli-2-hidroksietilmetakrilat, polimetilmetakrilamid ve bunların farklı kopolimerleri tıbbi malzemelerin geliştirilmesinde geniş ölçüde kullanılmaktadırlar. Antikanser, antitrombojen gibi ilaç taşıyıcı ve salınım sistemlerini, uygulamalara örnek olarak gösterebiliriz. pHEMA ve farklı modifikasyonları (mikroküreler, nanopartiküller, homo- ve ko-polimerler) diş restorasyon biyomalzemesi geliştirilmesinde sürekli olarak kullanılan polimerlerdir. Bu polimerler biyouyumlu, hücre veya biyoaktif moleküllerle bağlanabilen ve kemikle kıyaslanabilir sertliğe sahip malzeme oluşturabilmektedirler. pHEMA polimerlerinin yüksek hidrofilliği ve hidrojel oluşturabilme özellikleri bunların, kontakt veya intraoküler lensler gibi yumuşak doku yenilenmesinde, doğum kontrolü tekniklerinde ve damar protezi olarak biyomedikal malzeme gibi kullanılmalarına olanak sağlamıştır. Uzun süreli implantasyon deneylerinden alınan sonuçlar, pHEMA jellerinin (özellikle makro gözeneklilerinin) kemik yenilenmesinde, kemik dolgusu ve diş hasarlarının giderilmesinde kullanılmalarını sağlamıştır (Liu, Q. vd., 1997; Bouillaguet, S. vd., 2000; Burg, K.J.L., vd., 2000; Greish, H. A., ve Brown, P. W., 2000b; 2001; Stigter, M. vd., 2000; Taguchi, T. vd., 2001; Kamitakahara, M. vd., 2001; Ramakrishna, S. vd., 2001; Park, J. H. vd., 2002; Yap, A. U. J. vd., 2002; Hitmi, L. vd., 2002; Filmon, R. vd., 2002b).



Şekil 3.1 pHEMA'nın kimyasal yapısı

pHEMA çok geniş bir alanda implant malzeme gibi kullanılma potansiyeline sahiptir. Fakat pHEMA'nın başlıca kusuru, yapısındaki alkol gruplarının hücrelerin adezyonunu ve yayılmasını engellemesiyle birlikte, kemik dokusu meydana getiren hücreler ve yapışkan hücreler tarafından tanınmamasıdır. Bu sorunların giderilmesi için alkalın fosfataz enziminin

pHEMA'ya bağlama çalışmaları yapılmış ve polimer-enzim konjugatının varlığında HA'in kaplanması gerçekleştirilmiştir (Filmon, R. vd., 2002a; 2002b) Ayrıca, HA partiküllerinin yapı özelliklerinin, polimer karışımında kireçlenme prosesine etkisi ve oluşan kompozitin yapı-işlev ilişkisi sistematik olarak araştırılmamıştır. Doğal kollajen-apatit sisteminde nanometre seviyesindeki HA kristallerinin nükleasyonu, faz, morfoloji ve büyüme dinamiği biyopolimerlerce kontrol edilmektedir. Kemik ve dişlerde görüldüğü gibi, mineralize olmuş dokular; protein, polisakkarit ve lipitler gibi kompleks organik biyomakromoleküllerin bileşiminden oluşmaktadır. Bu sistemlerin sentetik polimerlerle yapılan sistemlerde taklit edilebilmesi önemli yaklaşımlardandır. Polimerik kompozitlerin oluşumunda kireçleme olayının başlatılması ve hızlandırılması için enzimatik etkiye gerek olduğu ve alkalın fosfataz enziminin kireçlemede tetikçi rolünü üstlendiği bilinmektedir. Polimer matriksinin içine ve dışına bağlanmış enzim mineralleşmeyi uyarıcı özellik göstermiştir. In vitro araştırmalar, osteoblast gibi hücrelerin seçimli olarak polimer yüzeyinde geliştirilmiş ufak düğümlere yapıştığını göstermiştir. Vücutta bulunan bir seri negatif yüklü proteinlerin de kireçlenmeyi uyurabileceği göz önüne alınarak, pHEMA'da varolan hidroksil grupları negatif yüklü karboksilik gruplara çevrilerek (karboksimetilleşme) araştırmalar yapılmıştır. Mineralleşmenin bu sistemde çok daha uygun olduğu ve hücrelerin tercihen HA kristalleri gelişmiş polimer yüzeyine yapıştığı gösterilmiştir. Böylece alkalın fosfataz enziminin, kompozitin yapısına yerleştirilmesinin önemi açıklanmıştır.

Biyokompozitlerin biyouyumluluğu bunların önemli derece hücre adezyonunu oluşturabilmelerini talep etmektedir. pHEMA'nın kimyasal yapısının hücre bağlama yönünde modifikasyonu, ayrıca kompozitin yapısına hücre-hedefleyici peptidlerin eklenmesi diş restorasyon malzemesi geliştirmede önemli olacağı düşünülebilir.

pHEMA polimeri matriksinde, HA kaplaması çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir. Uygun monomerlerin, HA varlığında polimerizasyonu ile mineralin mikroküre veya jel kafeslerine hapsedilmesi veya polimer örneklerine kimyasal bağlanması sağlanabilmektedir. Yöntemin seçiminde ana kriter, kompozit malzemenin biyomalzeme görevini üstlenmesi için gerekli yüzey ve hacim özelliklerine sahip olmasıdır. Hacim özelliği malzemenin mekanik özelliğini, yüzey özelliği ise malzemenin biyolojik ortamla temasta olduğu biyomolekül, hücre ve dokularla etkileşimini belirlemektedir. Bu tür kompozitlerin oluşturulmasında, polimer-metal etkileşim mekanizmalarının belirlenmesi temel fizikokimyasal sorunlardan olup, bu alanda birçok araştırmalar yapılmıştır (Filmon, R. vd., 2002b; Schiraldi, C. vd., 2004). Gerek kompoziti oluşturan polimer ve kalsiyum fosfat tuzlarının etkileşiminde, gerekse polimerin

metallerle kompleks oluşturmasında interpolimer-metal komplekslerinin oluşum mekanizmasının belirlenmesi önemli rol oynamaktadır. Bu etkileşimlerle ilgili bir çok araştırmalar yapılmıştır (Mustafaev, M.I. ve Kabanov, V.A., 1981; Mustafaev, M.I. vd., 1988;1996a; 1996b; 1996c; 1996d; 1998a; 1998b; Mustafaev, M.I. ve Norimov, A.S., 1990; Norimov, A.S. vd., 1991; Saraç, A.S. vd., 1995; Saraç, A.S. vd., 1997; Filenko, A. vd., 2000a; 2000b; Yücel, F. vd., 2001; Karahan, M., 2001; Başalp, A. vd., 2002). Ortopedik ve dental cerrahide doku mühendisliği geliştirilmesinde iki araştırma alanı çok önem taşımaktadır; kemik-tetikleyici faktörlerin implant malzeme ile bağlanması ve osteojenik gövde hücrelerinin bu malzemelerle bağlanması. Hücre yapışması; embriyogenez, doku yapılarının muhafazası, yara iyileşmesi, immün yanıt, metastaz ve biyomalzemenin dokuya integrasyonu gibi farklı doğal fenomenleri içermektedir. Biyomalzemelerin biyouyumluluğu, hücrelerin bunlarla etkileşimindeki durumu ve ayrıca hücrenin yüzeye yapışması ile çok sıkı bağlantılıdır. Malzemenin yüzey özellikleri, topografisi, kimyasal veya yüzey enerjisi, biyomalzeme yüzeyinde kemik dokusu meydana getiren hücrelerin (osteoblast) yapışmasında çok önemli rol oynamaktadır. Bundan dolayı, hücre/malzeme etkileşiminin birinci fazına ait olan bağlanma, yapışma ve yayılma ve bu birinci fazın niteliği, implant ile malzemenin temasında hücrelerin bölünme yeteneğine ve kendiliğinden bölünmesine etki göstermektedir. Ortopedik ve dental implantların istenen sonucu verebilme yeteneği, malzeme yüzeyi ve lifli olmayan doku yüzeyi arasında tamamen erime için mekanik olarak katı yüzeyi yerleştirme çok büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, ortopedik araştırmalar alanında doku mühendisliğindeki son gelişmeler hücre yapışmasını tetikleyebilen malzeme-hücre veya malzeme-protein kompleksler oluşturmanın önemli olduğunu göstermiştir. Bu yöntemle dayanarak kemik hücre geçirgenlikli ve “melez (hibrit) malzemeler” geliştirilmiştir. Hücre yapışmasının mükemmel anlaşılması ve ayrıca, malzeme yüzeyine osteoblastların adhezyonu kemik/biyomalzeme yüzeyinin optimizasyonu için önemli bilgiler verdiği kanıtlanmıştır. Biyomalzeme yüzeyine hücre adhezyonunun incelenmesi proteinlerle (hücre dışı matris proteinleri, hücre membran proteinleri ve hücre iskelet proteinleri) ve hücrenin kendisi ile biyomalzeme arasındaki etkileşimlerinin incelenmesini talep etmektedir. Ayrıca, kemik dokusu meydana getiren hücrelerin malzeme yüzeyindeki morfolojik konumları, yapışması, bölünmesi ve büyümesi gibi faktörlerin de analizi biyomalzemenin biyouyumluluk testleri arasına girmektedir. Sentetik peptidlerin biyomalzemelerin hücre yüzeyine hedeflenmesini gerçekteşirebilme özellikleri içerdikleri birkaç polimerik sistemde kanıtlanmıştır. Literatür analizi, diş restorasyon malzemesi geliştirilmesinde polimer-HA kompozit yapısının büyük önem taşıdığını, fakat bu alanda bir çok sorunun da varolduğunu göstermektedir (Könönen, M.

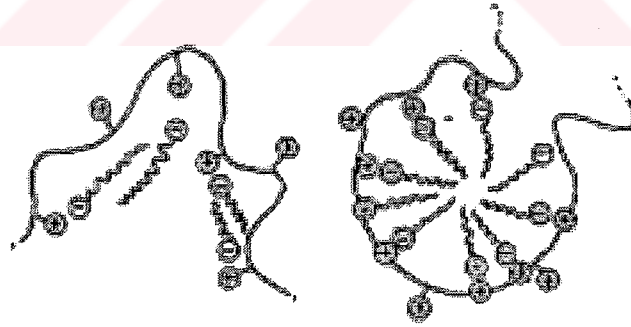
vd., 1992; Puleo, D. A. ve Bizios, R., 1992; Yasko, A. W. vd., 1992; Iuliano, D. J. vd., 1993; Puleo, D. A. vd., 1993; Steele, J. G. vd., 1993; Altankov, G. ve Groth, T., 1994; Howlett, C. R. vd., 1994; Chesmel, K. D. vd., 1995; Martin, J. Y. vd., 1995; Dee, K. C. ve Bizios, R., 1996; Dee, K. C. vd., 1996; Oliva, A. vd., 1996; Quian, J. J. ve Bhatnagar, R. S., 1996; Ishaug, S. L. vd., 1997; Thomas, C. H. vd., 1997; Burmeister, J. S. vd., 1998; Garcia, A. J. vd., 1998a; 1998b; Shelton, S. R. M. vd., 1998; Anselme, K. vd., 2000; Sübay, R. K. vd., 2000; Dalby, M. J. vd., 2001; Risbud, M. vd., 2001; Filmon, R. vd., 2002a; Hitmi, L. vd., 2002; Murray, P. E. vd., 2002).



4. POLİMER-METAL KOMPLEKSLERİ

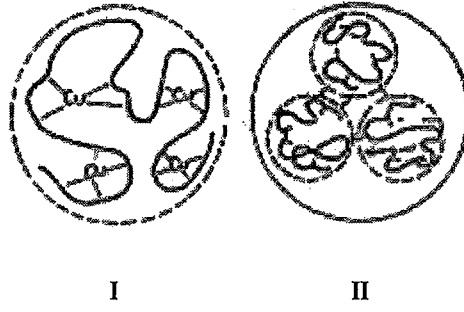
Metal iyonlarının biyolojik proseslerde çok önemli rolleri vardır (Manko vd., 1991; Kendrich vd., 1992). Polimer-metal komplekslerinin benzersiz özellikleri, onların fizikokimyasal özelliklerinin tek başına polimer ve metalden daha farklı olmalarına dayanır. Son zamanlarda çıkan birçok yayın, metal bağlantılı komplekslerden oluşmuş ilaç yapısı, doğal polielektrolit ve antijenlerin biyokonjugatları üzerinedir. Bu modellerin kullanılması ile doğal polimerin mekanizması ve metal iyonları varlığındaki davranışları ile ilgili daha fazla bilgi edinilmiştir. Polimer-metal kompleksleri çok geniş çeşitlilikte biyomedikal malzemelerin yapımında kullanılmıştır. Geçiş metal iyonları, düşük molekül ağırlıklı bileşikler gibi, nötral veya zayıf yüklenmiş suda çözünen polimerleri kendilerine bağlama özelliğine sahiptirler. Böylece polimer bileşenleri yüzeylerle kompleks oluşturma özelliği kazanmış olur.

Polimer-metal komplekslerine büyük ilgi her şeyden önce, metal iyonlarının sentetik polielektrolitlerin fizyolojik aktifliğine etkisiyle büyük önem kazanmaktadır. PE moleküllerinin sulu ortamlarda supramoleküler yapısını değiştirmenin yolu bunların hidrofoblaşmasıdır. Yani poliyon zincirlerinin polar olmayan radikallerle (yüzey aktif maddelerle) yüklenmesi gerekir. Bu polimer molekülünü, YAM'ler ile kovalent birleştirerek ya da YAM'ler ile PE arasında hareketli elektrostatik bağlarla kompleks oluşturarak elde etmek mümkündür.



Şekil 4.1 Suda çözünen PE-YAM komplekslerinin çeşitli [YAM] / [PE] oranlarında oluşan yapısı (Mustafaev, 1996).

Supramoleküler yapıyı değiştirmenin başka yolu ise, PE'lerin geçiş metal iyonları ile kompleks oluşturmalarıdır. Böyle iyonlar az yüklü veya nötral polimer molekülleri ile birleşerek polimer zincirlerinin çözültide konformasyonunu düzenleme imkanı vermektedir (Mustafaev, 1996).



Şekil 4.2 Polimer-metal komplekslerinin $[Me]/[PE] \leq 1$ (I) ve $[Me]/[PE] \geq 1$ (II) oranlarında oluşan yapısı (Mustafaev, 1996).

Bu örnek araştırmacılara yardımcı olabilir (iki polimeri metalle bağlayıp agregasyon oluşturabilirler) ve ayrıca polimer ile antijen bağlanıp metal varlığında agregasyonları oluşturularak (yapının çapı ve yüzeyi artar) immunojenliği artırılabilir. Literatürdeki bazı yayınlar, ilaç oluşumunda doğal polielektrolit ve antijenlerin metal merkezli komplekslerinin yer aldığı düşüncesine sadık kalmaktadır (Mustafaev, 1996).

Bileşen oranının sabit olduğu değerlerde oluşan PE komplekslerinin yapısı, polielektrolitin çözeltideki başlangıç konsantrasyonuna bağlıdır. Fazla seyreltilmiş çözeltilerde polimer-metal kompleksleri kompakt yapıda oluşurlar. Polimerin başlangıç konsantrasyonu arttıkça, metal iyonları ile makromolekül arasında çapraz bağlar oluşur ve asosiye olmuş partiküller meydana gelir. Ancak hidrofob sistemlerde durum farklıdır. Düşük başlangıç konsantrasyonunda polimer yumağa benzer yapıdadır ve konsantrasyon arttıkça yan hidrofob fragmentlerin agregasyonuna göre polimer molekülü belirli miktarlarda çözünürlüğünü yitirmektedir.

Polimer-metal komplekslerine ait literatür araştırması metal iyonlarının polielektrolitlerin fonksiyonel grupları seviyesinde karşılıklı etkileşimi ile sınırlandırılmıştır. Çözünen ve çözünmeyen komplekslerin oluşumu metal iyonlarının yüksek konsantrasyonlarında incelenmiştir. Aynı zamanda bağlanma mekanizmasını anlamak ve makromolekül yapısındaki değişimleri izlemek için metal iyonlarının makromoleküller arasındaki dağılımını incelemek çok önemlidir. Karşılıklı etkileşim düşük metal iyonu konsantrasyonunda araştırıldığında, yapısında az miktarda metal olan polimer metal komplekslerin sentezi için önemli rol oynadığı görülmektedir. Bu tip polimer metal komplekslerde polielektrolitin yapısı değişmemekte ve biyolojik aktifliği korunmaktadır.

Son yıllarda, çeşitli sentetik PE'lerin geçiş metalleri ile metal iyonlarının çok düşük konsantrasyonlarında ($[Me^{+n}]/[PE] \ll 1$) suda çözünen polimer metal kompleksler

sentezlenmiş ve oluşma mekanizması incelenmiştir. Düşük yüklü kopolimerler-polibazlar metal iyonları ile kompleks oluşumunda sistemdeki metal iyonları, makromoleküller arasında heterojen olarak dağılırlar. Yani birkaç makromolekül tüm iyonları bağlar, diğerleri ise serbest olarak kalır (Mustafaev vd.,1992).

Çok komponentli sistemlerde oluşan makromoleküller arasındaki çarpışma reaksiyonları, canlı organizmada büyük önem taşır. Bu yüzden böyle sistemlerde makromoleküller arasındaki reaksiyonlar ve bu reaksiyon ürünlerinin-polikomplekslerin incelenmesi canlı organizmaya polielektrolitlerin yardımıyla etki etmeye imkan verebilir.

Metal iyonları, biyopolimerlerin fonksiyonel etkilerine aktif olarak tesir ederek bunlara yeni ve karakteristik olmayan biyolojik özellikler kazandırabilirler.



5. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

5.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

5.1.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar

- Magnetik Karıştırıcı (Heidolph MR 3001)
- UV/VIS Spektrofotometre (Jasco V-530)
- Vakumlu Etüv (Binder VD53)
- Etüv (Binder ED115)
- pH Metre (İnolab WTW Level 1)
- Hassas Terazî (Precisa XB 220A)
- Kaba Terazî (Precisa BJ 6100D)
- Çalkalamalı Su Banyosu (Memmert WB)
- Santrifüj (Hettich ZENTRIFUGEN-EBA 20)
- Vorteks (Heidolph REAX top)
- Liyofilizatör (Telstar Cryodos)
- Su Saflaştırma Sistemi (MILLIPORE MilliQ Elix 5)
- FT-IR Spektrometre (Pelkin Elmer Spectrum One)
- Rotary Evaporatör (Büchi Rotavapor R-200)

5.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 5.1 Deneyde kullanılan sarf maddeler.

MADDE ADI	ÜRETİCİ FİRMA	KATALOG NO
Poliakrilik Asit [PAA]	Aldrich	523925
Kalsiyum nitrat-4-hidrat [$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$]	Riedel de Haën	12040
Di-amonyum hidrojen fosfat [$(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$]	Merck	685206
Sodyum hidroksit [NaOH]	Riedel de Haën	06203
Hidro klorik asit [HCl]	Merck	100314
Poli-2-hidroksietilmetakrilat [pHEMA]	Sigma	P-3932
Hidroksietilmetakrilat [HEMA]	Sigma	H-8633
Bromoasetik Asit [$\text{C}_2\text{H}_3\text{BrO}_2$]	Merck	8.02260
Azot Gazı [N_2]	BOS	-
Etil Asetat [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$]	Riedel de Haën	27227
Di-etil Eter [$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$]	Fluka Chemika	31700
Sodyum bi karbonat [NaHCO_3]	Merck	106329
Kloroform [CHCl_3]	Riedel de Haën	24216
Etilen glikol-di-metakrilat [EGDMA]	Across	409922500
N,N di-metil-p-toludin	Aldrich	D18,900-6
Nano boyutlu hidroksiapatite [NHA]	YTÜ Kimya Mühendisliği Bölümünden temin edilmiştir (Doğan Ö. ve Öner M., 2004).	
Silanlı hidroksiapatit [SHA]	MÜ Endüstri Mühendisliği Bölümünden temin edilmiştir (Genç, Y. vd., 2004).	
Zirkonyumlu hidroksiapatit [ZHA]	MÜ Endüstri Mühendisliği Bölümünden temin edilmiştir (Genç, Y. vd., 2004).	
RGDS	Sigma	-
N,N Dimetil formamid [DMF]	Fluka Chemika	15440
Potasyum hidroksit [KOH]	Riedel de Haën	06009
Tiyonül klorür [SOCl_2]	Fluka Chemika	88952

5.2 PAA-Ca²⁺ İkili Kompleksi İçin Yapılan Hesaplar

5.2.1 PAA'in Konsantrasyonunun Hesaplanması (C_{PAA})

%35'lik (g/ml ya da mg/μl) PAA kullanıldığından; 100 ml'de 35 g PAA ya da 100 μl'de 35 mg (0,035 g) PAA bulunacaktır.

Buna göre %0.1'lik PAA hazırlamak için:

35ml suya 100μl PAA konuyor.

Yani

35ml suda 0.035g varsa

100ml'de X=0.1g olur

$$C_{PAA} = X = \frac{100 \times 0.035}{35} = 0.1 \text{ g/mol}$$

5.2.2 C_{Ca(NO₃)₂} Hesabı

$n_{[Ca^{2+}]} / n_{[PAA]} = 1$ olması isteniyor ve $n = \frac{C \times N_A}{M}$ olduğundan;

C=Konsantrasyon

$$M_{PAA} = 72$$

$N_A = \text{Avagadro Sayısı} = 6.023 \times 10^{23}$

$$M_{Ca(NO_3)_2} = 164$$

M=Molekül Ağırlığı

$$C_{PAA} = 0.1$$

$$n_{[Ca^{2+}]} / n_{[PAA]} = \frac{\frac{C_{Ca(NO_3)_2} \times \cancel{N_A}}{M_{Ca(NO_3)_2}}}{\frac{C_{PAA} \times \cancel{N_A}}{M_{PAA}}} = \frac{C_{Ca(NO_3)_2} \times M_{PAA}}{C_{PAA} \times M_{Ca(NO_3)_2}} = 1$$

$$n_{[Ca^{2+}]} / n_{[PAA]} = \frac{C_{Ca(NO_3)_2} \times 72}{0.1 \times 164} = 1 \Rightarrow C_{Ca(NO_3)_2} = 0.227 \text{ g/mol}$$

$$M_{Ca(NO_3)_2} = 64$$

$$M_{Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O} = 236$$

236g/mol $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ Bileşğinin

64g/mol'ü $Ca(NO_3)_2$ ise

$$X = 0.326g$$

$$0.227g/mol \text{ } Ca(NO_3)_2$$

$$C_{Ca(NO_3)_2} = X = \frac{236 \times 0.227}{64} = 0.326g/mol$$

5.3 Poliakrilik asit- Ca^{2+} Komplekslerinin Absorbanslarının İncelenmesi

5.3.1 Kullanılan Çözeltiler

A-) Kalsiyum Nitrat Çözeltisi

3.26 g $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ 100 ml suda çözüldürüldükten sonra pH=7'ye ayarlandı.

B-) Poliakrilik Asit Polimer Çözeltisi

%0.1'lik polimer çözeltisi hazırlamak için 100 μ l (Finnpipette ThermoLabsystems 10-100 μ l) otomatik pipetle alınan poliakrilik asit 35ml suda çözüldürüldü. pH:7'ye ayarlandı. .

5.3.2 Absorbans Ölçümü için Numunelerin Hazırlanması

PAA çözeltisinin miktarı (5ml) sabit tutularak, 50 μ l'den başlayan 10 farklı oranda kalsiyum çözeltisi ilavesiyle karışımlar hazırlandı. Her karışımın pH'ı 7'ye ayarlandıktan sonra her çözeltinin ayrı ayrı UV-visible spektrofotometrede absorbans değerleri okundu.

5.4 PAA-Ca²⁺ İkili Komplekslerinin Di-amonyum Hidrojen Fosfat ile Etkileşimi İçin Yapılan Hesaplar

5.4.1 (NH₄)₂HPO₄ Bileşiğinin Konsantrasyonunun Hesaplanması

$$n_{[\text{NH}_4]}/n_{[\text{PAA}]} = 1 \quad \text{olması isteniyor} \quad \text{ve} \quad n = \frac{C \times N_A}{M} \quad \text{olduğundan;}$$

C=Konsantrasyon

$$M_{\text{PAA}} = 72$$

N_A=Avagadro Sayısı=6.023x10²³

$$M_{(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4} = 132$$

M=Molekül Ağırlığı

$$C_{\text{PAA}} = 0.1$$

$$n_{[\text{Ca}^{2+}]} / n_{[\text{PAA}]} = \frac{\frac{C_{(\text{NH}_4)\text{HPO}_4} \times \cancel{N_A}}{M_{(\text{NH}_4)\text{HPO}_4}}}{\frac{C_{\text{PAA}} \times \cancel{N_A}}{M_{\text{PAA}}}} = \frac{C_{(\text{NH}_4)\text{HPO}_4} \times M_{\text{PAA}}}{C_{\text{PAA}} \times M_{(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4}} = 1$$

$$n_{[\text{Ca}^{2+}]} / n_{[\text{PAA}]} = \frac{C_{(\text{NH}_4)\text{HPO}_4} \times 72}{0.1 \times 132} = 1 \Rightarrow C_{(\text{NH}_4)\text{HPO}_4} = 0.183 \text{g/mol}$$

0.2

5.5 PAA-Ca²⁺ İkili Komplekslerine Farklı Konsantrasyonlarda (NH₄)₂HPO₄ İlavesi ile Değişen Absorbanslarının İncelenmesi

5.5.1 Kullanılan Çözeltiler

A-) Kalsiyum Nitrat Çözeltisi

5.3.1'de tanımlanan çözeltinin aynısı kullanıldı.

B-) Poliakrilik Asit Polimer Çözeltisi

5.3.2'de tanımlanan çözeltinin aynısı kullanıldı.

C-) Di-Amonyum Hidrojen Fosfat Çözeltisi

183 mg $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, 100 ml suda çözüldürüldükten sonra pH=7'ye ayarlandı.

5.5.2 Absorbans Ölçümü için Numunelerin Hazırlanması

Bu deneyde önceden yapılan deneyler sonucunda tespit edilen en uygun PAA- Ca^{2+} ikili kompleks çözeltisine farklı oranlarda $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisinden eklenmiştir. Yani 5ml PAA çözeltisine 250 μl $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ eklenmesi ile hazırlanan çözeltilere 50 μl 'den başlayarak dört farklı miktarda $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisinden eklenmiştir. Hazırlanan her karışımın pH'ı 7'ye ayarlanmıştır. Her çözeltinin UV-visible spektrofotometresinde absorbans değerleri okunmuştur (200-700nm). Bu deney pH=9 değerinde tekrarlanmıştır.

Kontrol Numunelerin Hazırlanması:

Polimer varlığında yapılan deneyin aynısı uygulanmıştır. Sadece burada PAA yerine aynı oranda saf su kullanılmıştır. Yani 5ml saf suya 250 μl $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ eklenmesi ile hazırlanan çözeltilere 50 μl 'den başlayarak dört farklı miktarda $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ çözeltisinden eklenmiştir. Hazırlanan her karışımın pH'ı 7'ye ayarlanmıştır. Her çözeltinin ayrı ayrı UV-visible spektrofotometresinde absorbans değerleri okunmuştur (200-700nm). Kontrol deneyi de pH=9 değerinde tekrarlanmıştır.

5.6 Poliakrilik asit- Ca^{2+} Komplekslerinin Boyut Dağılımının (ZetaSizer NanoZS) Analizi

5.6.1 Kullanılan Çözeltiler

A-) Kalsiyum Nitrat Çözeltisi

3.26 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 100 ml ultra saf suda çözüldükten sonra pH=7'ye ayarlandı. Böylece kalsiyum nitrat çözeltisi hazırlanmış oldu. NanoZS analizi yapılacağından çözelti 0.22 μm 'lik filtreden (Schleicher ve Schuell marka) geçirilmiştir.

B-) Poliakrilik Asit Polimer Çözeltisi

%0.1'lik PAA çözeltisi hazırlamak için 100 μl polimer 35 ml ultra saf suda çözüldürüldü. pH=7'ye ayarlandı. NanoZS analizi yapılacağından çözelti 0.22 μm 'lik filtreden (Schleicher ve Schuell marka) geçirilmiştir.

5.6.2 Boyut Dağılımı (ZetaSizer NanoZS) Ölçümü için Numunelerin Hazırlanması

5ml PAA çözeltisinin miktarı (5ml) sabit tutularak, 50 µl'den başlayan 10 farklı oranda kalsiyum çözeltisi ilavesiyle karışımlar hazırlanmıştır. Her karışımın pH'ı 7'ye ayarlanmıştır. PAA-Kalsiyum çözeltilerinin boyut dağılım ve optik yoğunluk (intensity %) değerleri ölçülmüştür. Zetasizer Nano ZS cihazı, boyut dağılımı (ortalama şiddet dağılımı) ölçümünü dinamik ışık saçılması yöntemiyle yapmaktadır. Işık kaynağı olarak 632,8 nm dalga boylu HeNe lazeri kullanılmaktadır. Elde edilen deneysel verilerden, negatif olmayan en küçük kareler metodu analiziyle farklı boyutlardaki partiküllerin translasyonel difüzyonlarının translasyonel katsayıları bulunur. Çözelti içindeki farklı boyutlardaki bu partiküllere ait eşdeğer hidrodinamik kürelerin çap dağılımı, bu translasyonel difüzyon katsayılarından hesaplanır.

5.7 Karboksil Grubu İçeren pHEMA Sentezinin İncelenmesi

5.7.1 Kullanılan Çözeltiler

A-) NaOH Çözeltisi

2 molar NaOH çözeltisi hazırlamak amacıyla 4g NaOH 50ml suda 1 saat süresince karıştırılarak çözüldürüldü. Bu karışım 10ml'lik 4 ayrı behere ayrıldı.

5.7.2 Deneyin Yapılışı

100 mg pHEMA hassas terazide tartıldı ve beherlerdeki NaOH çözeltilerine ayrı ayrı eklendi. Bu beherler, 3 saat karıştırıldı. Daha sonra 106,9 mg'dan başlanarak $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, ve $\frac{1}{8}$ oranlarında artılan bromo asetik asit (BrAA) çözeltisi, karışımlara ayrı ayrı ilave edildi. Son karışımlar 1 gece boyunca karıştırıldı ve etil asetat ilavesi ile çöktürüldü. Dekantasyon sonucu oluşan madde, vakum etüvünde kurutulularak, farklı bromoasetik asit oranlı polimerler oluşturuldu.

Her polimer örneğinin FT-IR yöntemi ile ölçümü yapıldı ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda daha sonraki deneyler için 1/1 oranına sahip karışımın kullanılmasına karar verildi. pHEMA ve 1/1 oranına sahip bromoasetik asitin oluşturduğu polimer, pHEMA-BrAA1 olarak adlandırıldı.

5.8 Polihidroksi(karboksi) etil metakrilat kopolimerlerinin farklı HA tipleri ile Etkileşiminin İncelenmesi

5.8.1 Nötr Ortamdaki (pH=7) Etkileşimin İncelenmesi

5.8.1.1 Kullanılan Çözeltiler

A-) HA Çözeltileri

Silanlı hidroksiapatit (SHA), Zirkonyumlu hidroksiapatit (ZHA) ve Nano boyutlu hidroksiapatit (NHA) olmak üzere üç farklı HA kullanılacağından; her üç HA'dan 40'ar mg tartıldı ve ayrı ayrı 4 ml suda çözündürüldü. Homojen çözünmenin sağlanması amacı ile karıştırılma süreleri her bir HA için farklı olmuştur.

B-) pHEMA-BrAA1 Çözeltileri

Üç farklı HA için pHEMA-BrAA1 çözeltisinden 10'ar mg tartıldı ve 1 ml suda çözündürüldü (pH=7,53).

5.8.1.2 Deneyin Yapılışı

Çift boyunlu bir cam balon, karıştırıcı üzerine yerleştirilip, içerisine pHEMA-BrAA1 çözeltisinden 1 ml konuldu. Boyun kısmının içinde 4 ml HA çözeltisi içeren bir damlalık bağlandı. Karıştırma işlemiyle birlikte damla damla HA çözeltisi ilave edildi. Karışım tamamlandıktan sonra damlalık alındı ve ağızlar kapatıldı. Fakat balondaki karışım uzun süre karıştırılmaya devam edildi. Bu işlem; SHA, ZHA ve NHA içeren karışımlar için ayrı ayrı yapıldı.

Hazırlanan her karışımın pH'ı 7'ye ayarlandıktan sonra örnekler santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan üst fazların tekrar pH ölçümü yapıldı. Üst fazların UV-visible spektrofotometrede 200-700 nm aralığında absorban değerleri okundu.

Santrifüj sonrası çöken kısımlar etüvde kurutulduktan sonra ve FT-IR analizleri yapıldı.

Çözeltilerin Adlandırılması:

A Serisi: SHA içeren çözeltiler

B Serisi: ZHA içeren çözeltiler

C Serisi: NHA içeren çözeltiler

Çizelge 5.2 Farklı HA'ler için deney süresince ölçülen pH değerleri.

HA Tipi	pH Değerleri			
	İlk	pHEMA-BrAA1 ilavesi sonrası ölçülen	Belirlenen (pH=7)	Santrifüj sonrası ölçülen
SHA (A)	5,78	8,36	7,08	7,10
ZHA (B)	9,12	8,78	7,14	7,40
NHA (C)	6,92	7,30	7,30	7,13

Bu deneye ek olarak; SHA'nın farklı konsantrasyonlu karışımlarına pHEMA-BrAA1 çözeltisi ilave edilerek de deneyler yapılmıştır. Santrifüj tüplerine hazırlanan karışımlara 10 mg'dan başlayarak 1/2, 1/10, ve 1/20 oranlarında tartılan SHA'ler 1ml suda çözüldürdükten sonra her bir tüpe ayrı ayrı 1mg/ml pHEMA-BrAA çözeltisi ilave edilmiştir. Her örneğin pH'ı ayrı ayrı 7'ye ayarlandı. Kontrol amacıyla bu deney, polimer yerine su kullanılarak tekrarlanmıştır.

Çizelge 5.3 SHA'in polimer ve su içeren ortamlarda yapılmış deneyleri süresince ölçülmüş pH değerleri.

Örnekler	pH Değerleri		
	İlk	pHEMA-BrAA1 ilavesi sonrası ölçülen	Santrifüj Sonrası Ölçülen
SHA/Polimer (1)	5,78	7,20	7,50
SHA/Polimer (2)	6,53	7,05	7,36
SHA/Polimer (3)	6,90	7,10	7,23
SHA/Polimer (4)	6,95	7,02	7,35
Kontroller			
SHA/Su (1)	7,45	7,70	7,37
SHA/Su (2)	6,30	6,40	7,25
SHA/Su (3)	7,08	6,98	7,20
SHA/Su (4)	6,80	7,05	7,22

5.8.2 Farklı pH Değerlerinde Oluşan Etkileşimin İncelenmesi

5.8.2.1 Kullanılan Çözeltiler

A-) HA Çözeltileri

3, 5, 9 ve 11 pH değerlerinde incelemeler yapılmıştır. SHA ve ZHA kullanılacağından, her dört örnek için SHA ve ZHA'dan 40'ar mg tartıldı ve 4 ml suda çözündürüldü. Homojen çözünmenin sağlanması amacı ile karıştırılma süreleri her bir HA için farklı olmuştur.

B-) pHEMA-BrAA1 Çözeltileri

Örnekler için toplam 80 mg pHEMA-BrAA1 tartıldı ve 8ml suda çözündürüldü (pH=7,62).

5.8.2.2 Deneyin Yapılışı

Çift boyunlu bir balon karıştırıcı üzerine yerleştirilip, içerisine her örnek için 1ml pHEMA-BrAA1 çözeltisi konuldu. Yan boyuna 4 ml HA çözeltisi içeren bir damlalık bağlandı. Karıştırma işlemiyle birlikte damla damla HA çözeltisi ilave edildi. Karıştırma sonrası damlalık alındı ve ağızlar kapatıldı. Fakat balondaki karışım uzun süre karıştırılmaya devam edildi. Bu işlem, ZHA ve NHA'lı karışımların 3, 5, 9 ve 11 pH değerleri için ayrı ayrı yapıldı.

Hazırlanan her karışımın pH'ı 3, 5, 9 ve 11'e ayarlandıktan sonra örnekler santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan üst fazlarının tekrar pH ölçümü yapıldı. Üst fazların UV-visible spektrofotometrede 200-700 nm arasında absorbans değerleri okundu.

Santrifüj sonrası çöken kısımlar etüvde kurutulduktan sonra ve FT-IR analizleri yapıldı.

Çizelge 5.4 SHA ve ZHA içeren örneklerin deney süresince ölçülmüş pH değerleri.

SHA ve ZHA içeren Örnek ler	pH Değerleri			
	İlk	pHEMA-BrAA1 ilavesi sonrası ölçülen	Belirlenen	Santrifüj Sonrası ölçülen
SHA (A3)	5,60	5,82	3,25	3,50
SHA (A5)	5,63	5,82	5,52	5,77
SHA (A9)	5,63	5,81	9,24	8,93
SHA (A11)	5,62	5,81	11,17	10,15
ZHA (B3)	9,55	8,55	3,45	3,73
ZHA (B5)	9,66	8,77	5,53	5,58
ZHA (B9)	9,53	8,60	9,40	9,07
ZHA (B11)	9,77	8,80	11,07	3,75

A3 pH=3 B3 pH=3
A5 pH=5 B5 pH=5
A7 pH=7 B7 pH=7
A9 pH=9 B9 pH=9

5.9 Polimerik Jeller ve HA İÇEREN Polimerik Jeller

5.9.1 Kullanılan Çözeltiler

A-) HEMA Monomerinin Saflaştırılması

HEMA'nın saflaştırılmasında aşağıdaki proses uygulanmıştır (Filmon, 2000).

HEMA; distile suda %3'lük (w/v) NaHCO₃ ile çalkalandı (NaHCO₃; metakrilik asit ve 4-metoksifenol ile suda çözünebilir kompleksler oluşturur). Su; büyük miktarlarda CHCl₃ ile ekstrakte edildi ve çözücünün büyük bir kısmı vakum altında dönel (rotary) evaporasyon sistemi ile ayrıldı. HEMA; ana fraksiyonun (K.N.: 75° C, 3mmHg) distilasyonu ile kloroformdan arındırıldı. Vida başlıklı şişelerde, -20°C'de ve karanlık ortamda saklandı.

B-) HA çözeltileri

pHEMA'nın polimerizasyonunda üç farklı HA kullanılmıştır (NHA, SHA, ZHA).

Her bir HA'den 100'er mg tartıldı ve 10 ml suda çözündürüldü. HA'in homojen olarak çözünmesi amacı ile farklı karıştırma süreleri kullanıldı.

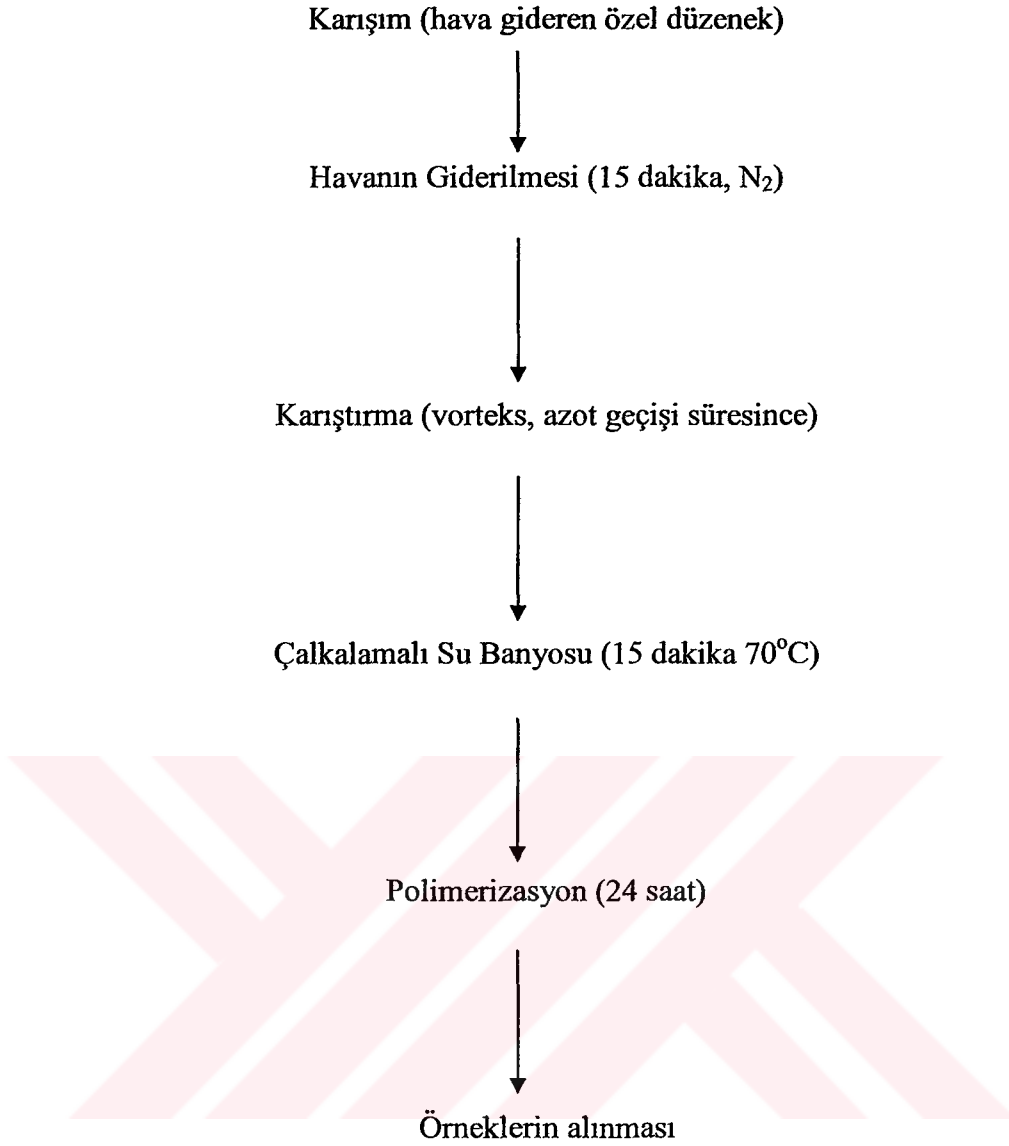
C-) EGDMA ve N,N Di-Metil-p-Toludin

Her iki kimyasal madde, üretildiği şekliyle reaksiyonlarda kullanılmıştır.

5.9.2 Deneyin Yapılışı

Hazırlanan HA çözeltilerinden otomatik pipetle (Finnpipette ThermoLabsystems 1-10ml) 2ml alındı. Üç farklı (venoject marka) tüpe kondu.

Tüpteki HA çözeltilerinin her birine ayrı ayrı önce 400 µl HEMA (Finnpipette ThermoLabsystems 100-1000 µl) ilave edildi. Sonra 3µl EGDMA otomatik pipetle (Finnpipette ThermoLabsystems 3-30 µl) ilave edildi. Son aşamada başlatıcı olarak 3 µl N,N di-metil-p-toludin karışıma eklendi. Bu aşamadan sonra uygulanan polimerizasyon prosesinin kademeleri aşağıda verilmektedir:



Bu işlemler; her üç tüp için de uygulandı. Oluşan polimerler, istenmeyen maddelerden temizlenmesi amacıyla yıkama işlemine tabi tutuldu. Yıkama işlemi beherlere aktarılan polimerlerin üzerine su eklenerek ve bir gece karıştırma yapılarak gerçekleştirildi. Yıkama 4 kez tekrarlandıktan sonra, 4 gün sonunda örnekler liyofilizatörde kurutuldu. Kurumuş polimer tozlarının FT-IR spektrumları alındı.

Polimerlerdeki hidroksil gruplarının bir kısmını karboksil grubuna çevirmek amacıyla bu polimerler ayrı ayrı bromo asetik asit ile muamele edildi. Deney aynen pHEMA'nın BrAA1 ile muamelesinde olduğu gibi yapılmıştır (Bölüm 5.7). Fakat burada pHEMA yerine PSHA, PZHA ve PNHA kullanılmıştır. Oluşan polimerlerin FT-IR spektrumları alınmıştır.

Son olarak, sadece HEMA monomerini içeren örneğe polimerizasyon işlemi kontrol amaçlı uygulanmıştır.

5.10 ZHA İçeren ve Karboksil Grubu Taşıyan Polimerik Jellerin RGDS Peptidi ile Etkileşiminin İncelenmesi

5.10.1 Kullanılan Çözeltiler

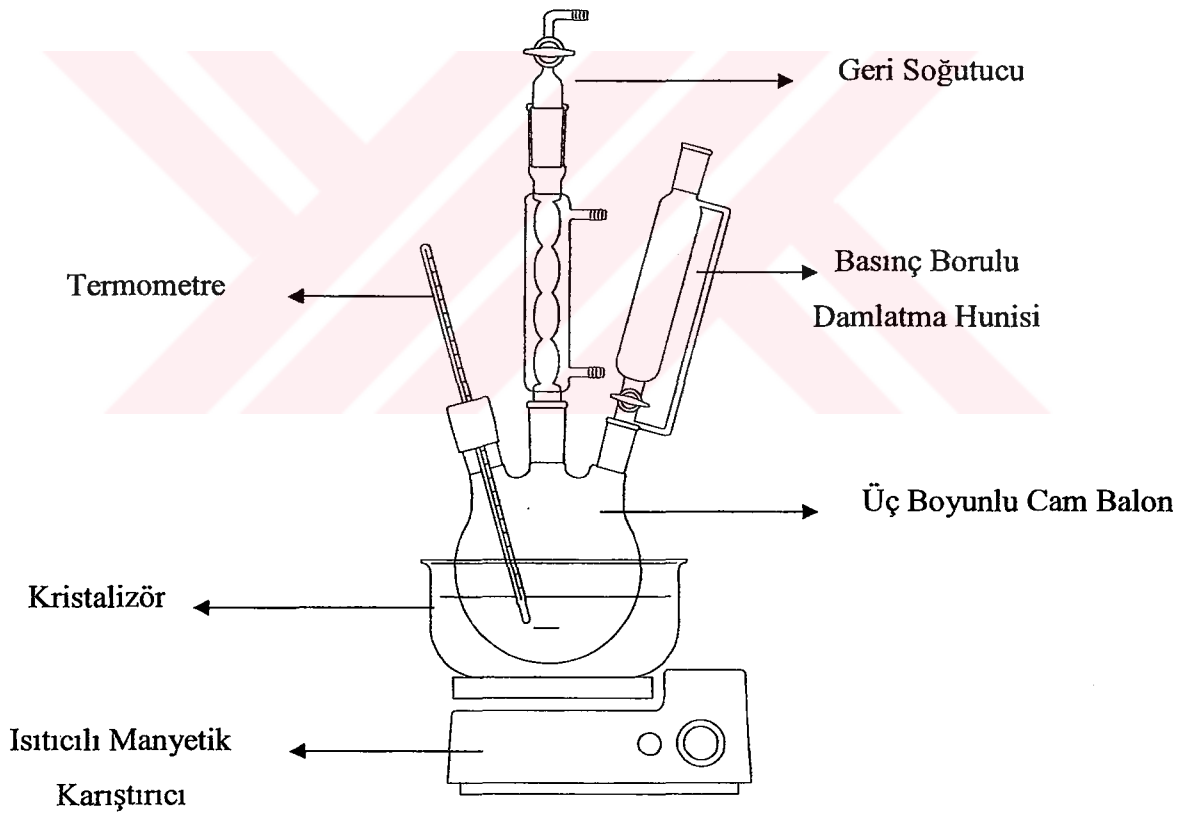
A-) PZHA-BrAA1 Çözeltisi

500 mg PZHA-BrAA1 10 ml DMF'de çözündürüldü ve 50°C'de 3 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 1 gece boyunca karıştırılmaya devam edildi.

B-) RGDS Çözeltisi

15mg RGDS peptidi 1ml DMF'de çözündürüldü.

5.10.2 Deneyin Yapılışı



Şekil 5.1 Polimerik jelin peptidle etkileşimi için kurulan düzeneğin şematik gösterimi

Yukarıda gösterildiği gibi bir düzenek oluşturuldu. Hazırlanan karışım, 50ml'lik 3 boyunlu cam balona konulmadan önce balondan 1 saat N_2 gazı geçirildi. Daha sonra 1ml $SOCl_2$ karışıma damla damla eklendi. Ekzotermik reaksiyon oluşacağından ekleme işlemi sırasında balon; bir kristalizatöre buz konulması ile önceden soğutuldu. Bu işlemden yarım saat sonra

karışımın sıcaklığı 60°C'ye yükseltildi. 2 saat bu sıcaklıkta karıştırma yapıldıktan sonra karışım oda sıcaklığında bir gece karıştırıcıda bırakıldı. Ertesi gün hazırlanan peptid çözeltisi, karışımına eklendi. Eter ve etil asetat kullanılarak yapılan dekantasyonlar ile madde, vakumlu etüvde 30°C'de kurutuldu. Kuruyan örneğin FT-IR spektrumu alındı.



6. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

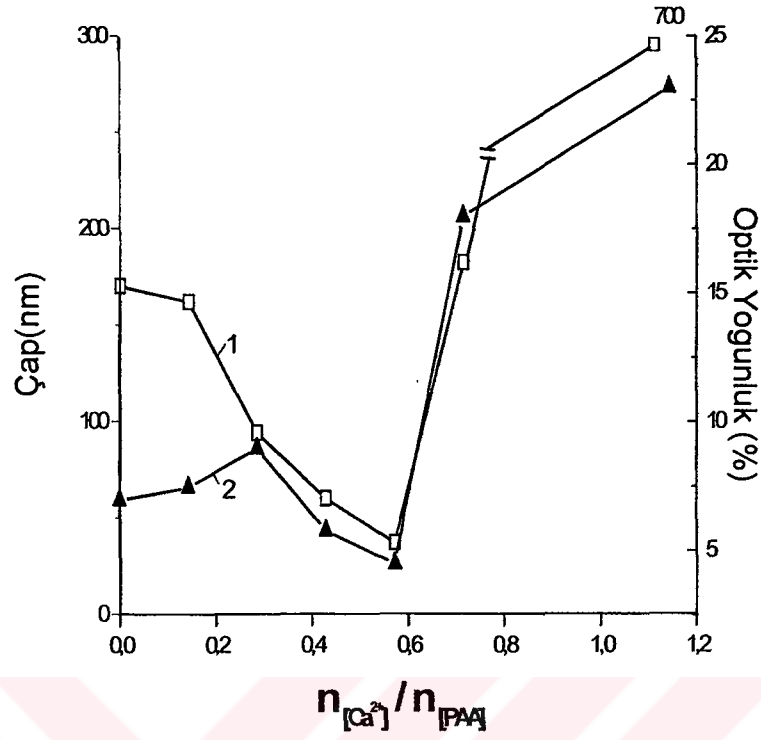
6.1 PAA-Ca²⁺ Kompleksleri

Polimerik biyokompozit geliştirme aşamasında HEMA yapısında varolan hidroksil gruplarının bir kısmının, karboksil gruplarına dönüştürülmesi düşünülmektedir. Bu yöntemle —OH/—COOH oranının değişmesi ile malzemenin biyouyumluluk özellikleri düzenlenecektir. Polimer-HA karışımında polimerin yapısındaki karboksil grupları ile HA'nın yapısındaki metal iyonları arasında iyonik bir etkileşimin varolduğu göz önüne alınarak, bu etkileşimin daha basit bir sistemde incelenmesinin yapı oluşturma açısından yararlı olacağı düşünülmüştür. Bunun için önce çok basit bir yapıya sahip olan polimerik bir asit olan poliakrilik asit (PAA) ile Ca²⁺ iyonları arasındaki etkileşim incelenmiştir. Genelde polimer-metal komplekslerinin oluşumu ile ilgili çok sayıda araştırmalar literatürde mevcuttur. Ancak bizim bu araştırmamızda ise farklı bir yöntem ve farklı bir yaklaşım gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde; önce kalsiyum nitrat ile PAA arasında polikompleks oluşumu araştırılmış, sonra da polimerin karboksil grupları ile bağlanmış olan Ca²⁺ iyonlarının zıt iyonları olan nitrat grubunun fosfat grubuna çevrilmesi ve böyle bir yaklaşımla poliiyona bağlı olan HA modeli sentezinin gerçekleştirilmesi denenmiştir.

6.1.1. PAA'nın Kalsiyum Nitrat Tuzları ile Titrasyonu

Karışımın optik yoğunluğunun (intensity %) $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[PAA]}$ oranına bağlı değişim grafiği Şekil6.1'de verilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[PAA]} = 0,572$ oranına kadar sistemin optik yoğunluğunun düştüğü, bu değerden sonra keskin bir artış olduğu görülmektedir.

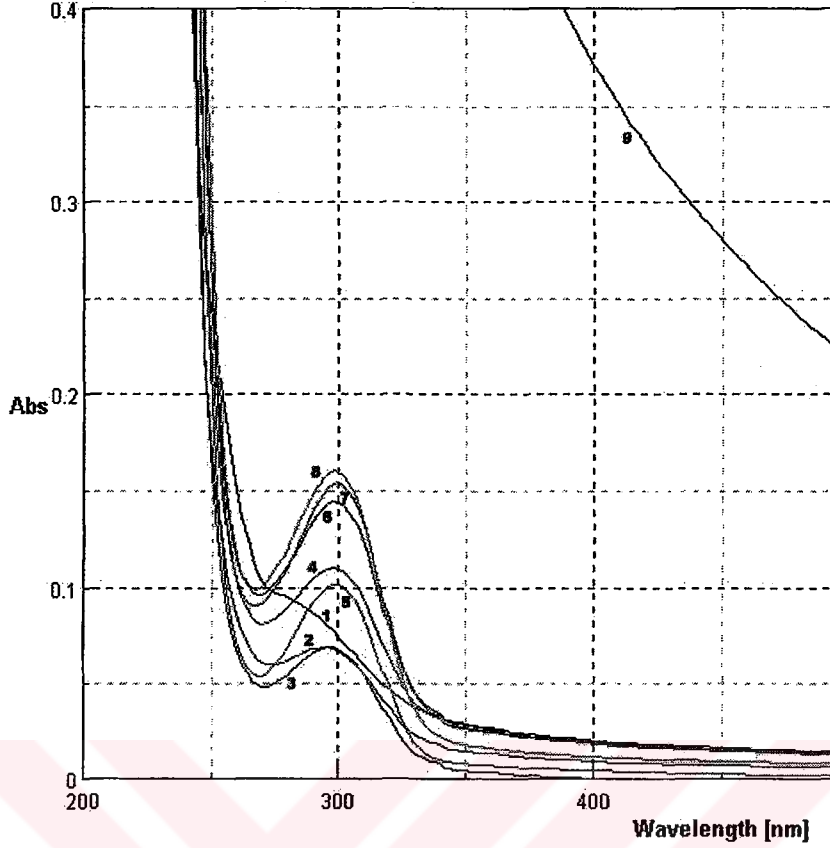
Bu tür bağımlılık eğrisi sistemde iki tür kompleks oluştuğunu göstermektedir. $0 \leq n \leq 0.572$ oranı aralığında suda çözünen polimer-metal kompleksleri ve $n \geq 0.572$ olduğunda ise suda çözünmeyen polimer-metal kompleksleri oluşmaktadır.



Şekil 6.1 Kalsiyumun farklı molar konsantrasyonlarının boyut dağılımı (1) ve optik yoğunluğa (%) (2) etkisi

Bu sistemlerin UV-visible spektrometre ile elde edilmiş değerleri şekil 6.2'de verilmiştir.

Elde edilmiş olan spektrumlarda 300 nm değerinde bir pik görünmektedir ve absorpsiyon değeri, karışımdaki kalsiyum nitrat konsantrasyonu arttıkça artmaktadır. Suda çözünmeyen ürünler içeren karışımların UV ölçüm değerleri, çok yüksek seviyededir ve sistemde agregasyonun oluştuğunu göstermektedir.

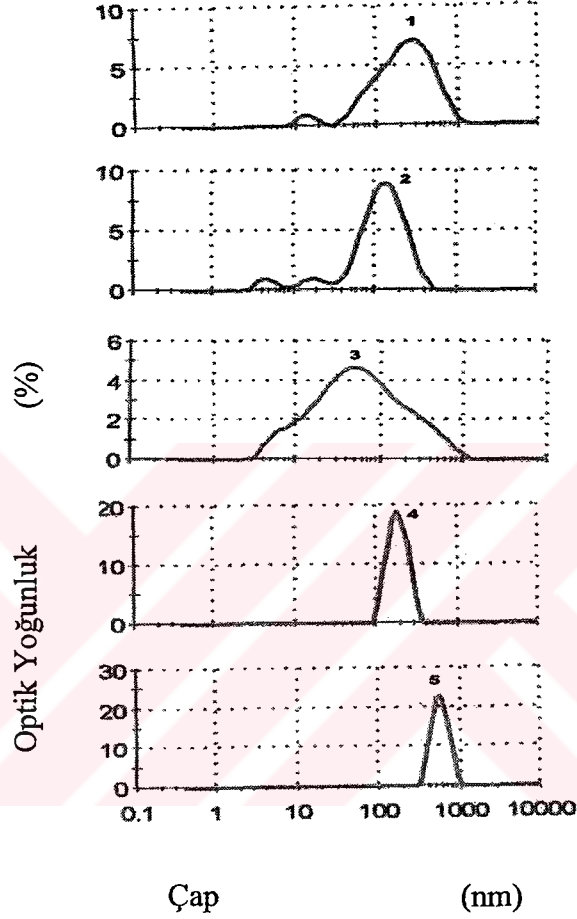


Şekil 6.2 %0.1'lik PAA çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ilavesinin UV spektrumları. $n_{[\text{Ca}^{2+}]} / n_{[\text{AA}]}$; (1) 0.143; (2) 0.286; (3) 0.429; (4) 0.572; (5) 0.715; (6) 0.858; (7) 1.001; (8) 1.144; (9) 1.287.

Elde edilen bu sonuçlar; (+) yüklü kalsiyum iyonlarının, polimerin yapısında bulunan (-) yüklü karboksil grupları ile etkileşime girdiğini ve iyonik bağ oluşturarak PAA- Ca^{2+} kompleksini oluşturduğunu söyleyebiliriz.

PAA-kalsiyum nitrat ikili karışımlarının farklı metal iyonu/polimer oranlarında zetasizer nanoZS analiz sonuçları şekil 6.3'de verilmiştir. Bu diyagramlarda karışımın optik yoğunluğunun, oluşan partikülün boyutuna bağlı olarak değişimi gözlenmektedir. Şekilden de görüldüğü gibi suda çözünen ve çözünmeyen karışımlar, partikül boyut dağılımına göre keskin değişiklikler gösterirler. Metalin düşük konsantrasyonlarında yani $[n]$ 'in düşük değerlerinde suda çözünen polimer-metal kompleks partiküllerinin, boyuta göre dağılımları çok heterojen bir karakter taşımaktadır. Aynı örnekte farklı çaplara sahip partiküller oluşmakta ve bir arada bulunmaktadır. Ancak sistemde metal iyonlarının konsantrasyonu arttıkça (metal/polimer oranının büyük değerleri), sistemin optik değerlerinin oluşan polimer-

metal kompleks partiküllerinin çapları ile değişimi dar bir aralıkta gerçekleşmektedir. Yani sistemdeki partiküllerin çap değerleri birbirine çok yakındır. Bu sonuçlara dayanarak sistemde oluşan polimer-metal komplekslerinin birbirleri ile etkileşime girerek agregasyon oluşturduklarını varsayabiliriz.



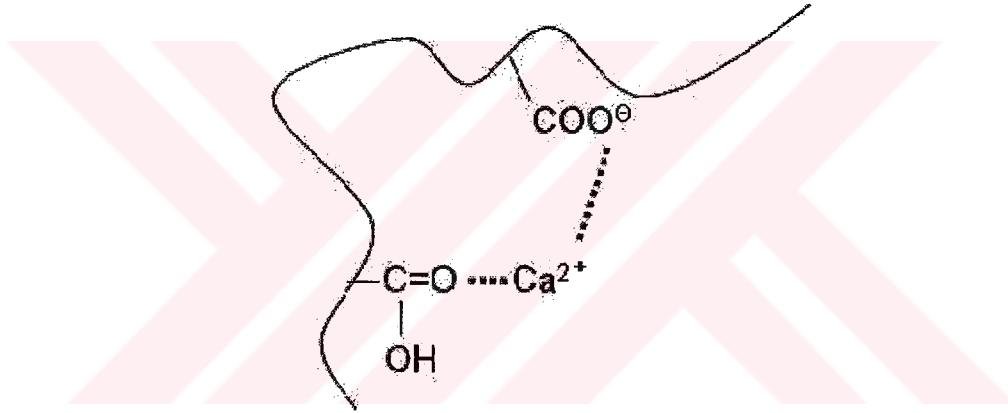
Şekil 6.3 %0.1'lik PAA çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ilavesinin boyut dağılımı (1) 0.1 % PAA (pH=7); $n_{[\text{Ca}^{2+}]} / n_{[\text{AA}]}$; (2) 0.286; (3) 0.572; (4) 0.715; (5) 1.144.

Bu sonuçlara dayanarak;

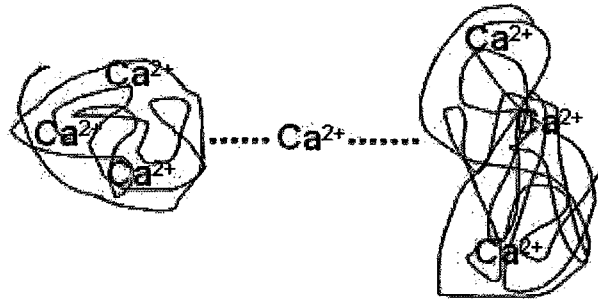
1-Sistemde oluşan kompleks partikülünün boyutu, gerek kalsiyum nitrattan gerekse serbest polimerden farklı olup, bu sonuç farklı bir polimer-metal kompleksinin oluştuğunu göstermektedir.

2-Analiz edilmiş oranların hepsinde bütün pikler, tek model (unimodel) pikten oluşmaktadır. Bu sonuç, kompleks oluşumu sırasında kalsiyum iyonlarının polimer zincirlerinin arasında rasgele dağılım olduğunu göstermektedir.

3-Polimer çapındaki artış ile $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[PAA]}$ oranı arasındaki değişim grafiği şekil 6.1'de verilmektedir. Görüldüğü gibi kalsiyum iyonlarının miktarının artması ile kompleksin çapı azalmakta, faz geçiş oranı ve üzerindeki değerlerde keskin bir artış göstermektedir. Bu sonuçlar kompleks oluşumu sırasında iki reaksiyon mekanizmasının var olduğunu göstermektedir. Suda çözünen polimer-metal komplekslerinde kalsiyum iyonlarının, bir polimer zincirinde var olan karboksil grupları ile reaksiyona girdiğini (intramolecular interactions) ve bundan dolayı polimer yumaklarının daha kompakt hale geçtiğini göstermektedir. Sistemde faz geçişi gözlenen oranlarda ve üzerindeki değerlerde kalsiyum iyonlarının fazlasının, oluşmuş polimer-metal komplekslerini de birbirine bağladığı ve bu nedenle sistemde bir agregasyonun olduğunu söyleyebiliriz. Bu ise oluşan kompleksin boyutunu arttırmaktadır (intermolecular interactions). Oluşan polimer-metal komplekslerinin şematik yapısı şekil 6.4 ve 6.5'de verilmiştir.



Şekil 6.4 Makromolekül içi polimer-metal kompleks oluşumu



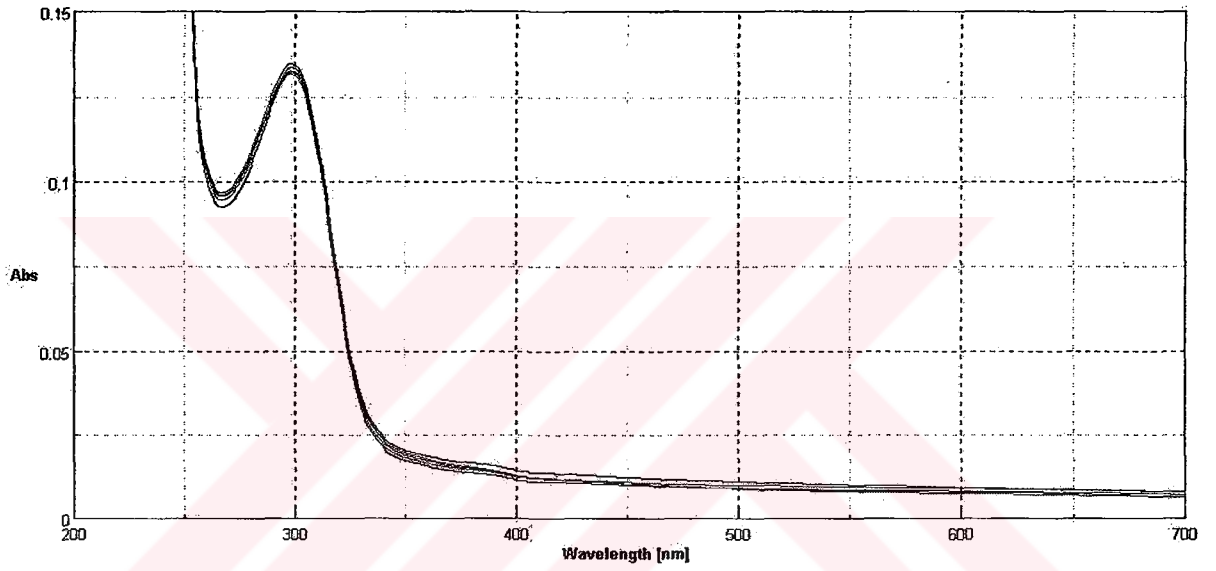
Şekil 6.5 Moleküller arası polimer-metal kompleks oluşumu

6.2 PAA-Ca²⁺ İkili Komplekslerinin Di-Amonyum Hidrojen Fosfat ile Etkileşimi

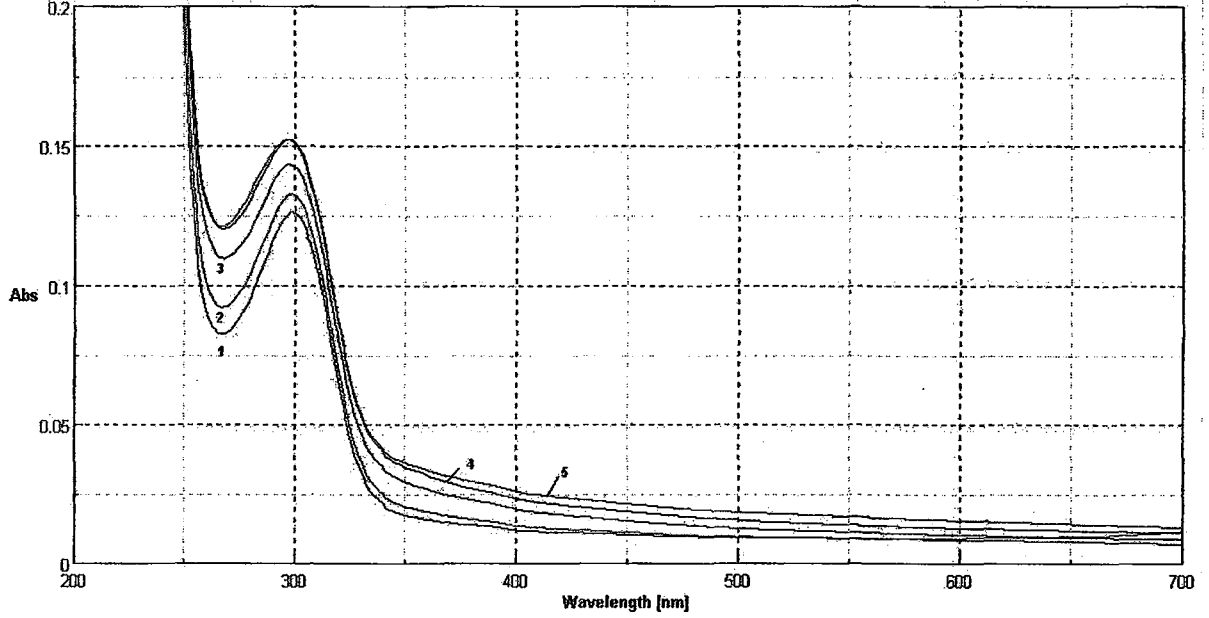
Hidroksiapatitin oluşumu, aşağıda verilen reaksiyonu ile gerçekleşmektedir:



Bu reaksiyonun PAA varlığında gerçekleştirmekle polimer matriksinde HA oluşumu incelenmiştir. Bu amaçla PAA-Ca²⁺ ikili polimer-metal kompleks çözeltisine farklı pH değerlerinde (pH 7 ve 9) di-amonyum hidrojen fosfat ilave edilmiştir. Şekil 6.6 ve 6.7'de bu sistemlerin UV-visible spektrofotometre analiz sonuçları verilmiştir.

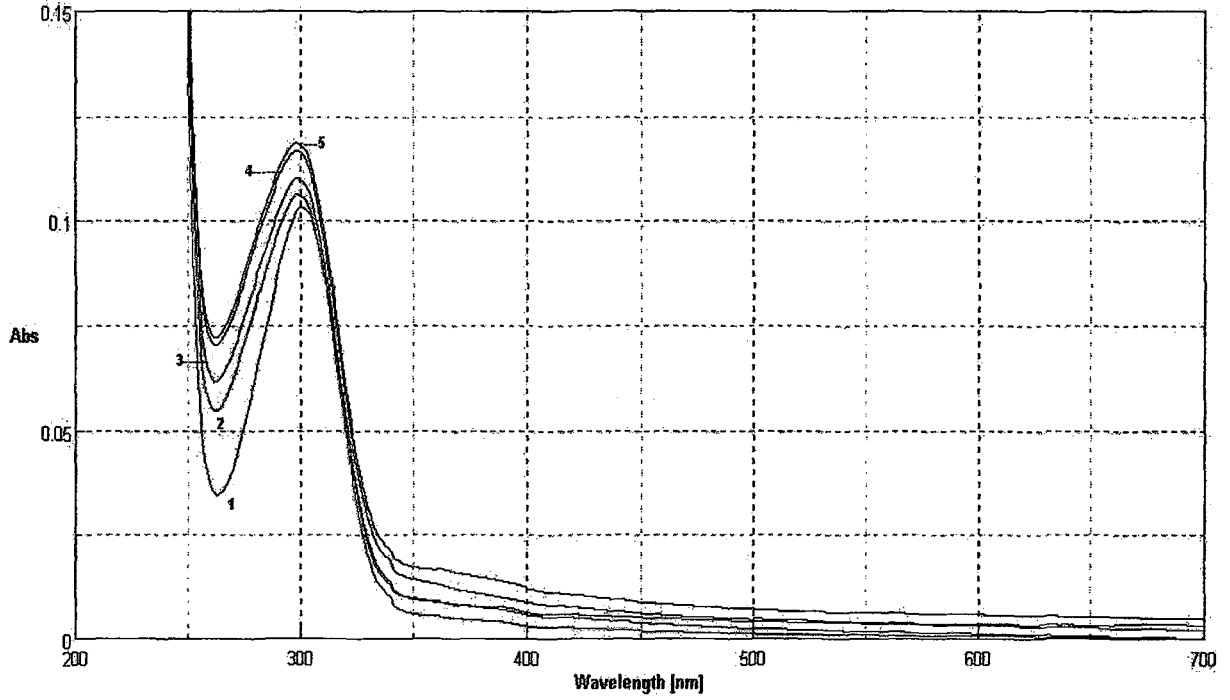


Şekil 6.6 Optimum konsantrasyonlu PAA-Ca²⁺ ikili komplekslerine farklı konsantrasyonlarda (NH₄)₂HPO₄ ilavesinin pH=7 değerindeki UV spektrumları. n_{[Ca²⁺]/n_[PAA]: (1) 0.715; n_{[(NH₄)₂HPO₄]/n_[PAA]: (2) 0.01; (3) 0.02; (4) 0.03; (5) 0.04.}}

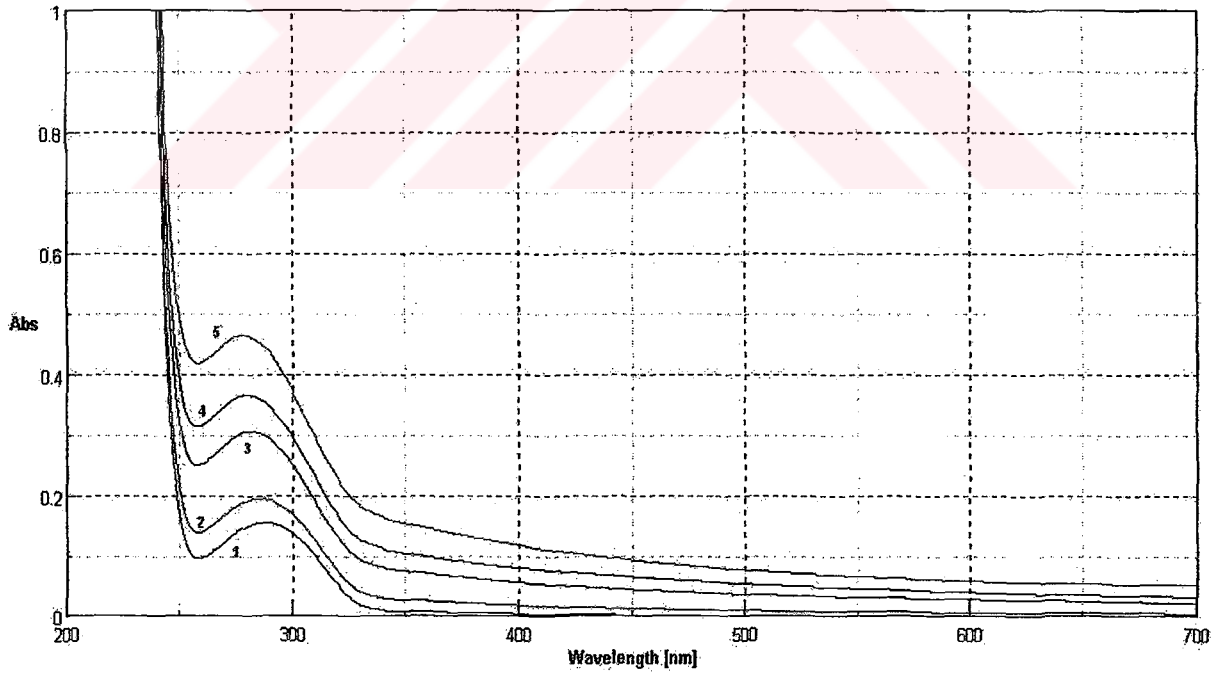


Şekil 6.7 Optimum konsantrasyonlu PAA-Ca²⁺ ikili komplekslerine farklı konsantrasyonlarda (NH₄)₂HPO₄ ilavesinin pH=9 değerindeki UV spektrumları. $n_{[Ca^{2+}]} / n_{[PAA]}$: (1) 0.715: $n_{[(NH_4)_2HPO_4]} / n_{[PAA]}$: (2) 0.01: (3) 0.02: (4) 0.03: (5) 0.04.

Polimer matriksinin rolünün anlaşılması için aynı şartlarda polimer içermeyen karışımların titrasyon deneyleri de yapılmış ve sonuçlar şekil 6.8 ile 6.9'da verilmiştir. Şekillerden de görüldüğü gibi, pH=7'de suda ve polimer varlığında $Ca(NO_3)_2 + (NH_4)_2HPO_4$ reaksiyonu UV-visible sonuçlarına göre önemli farklılıklar göstermemektedirler. Her iki durumda da, di-amonyum hidrojen fosfat miktarının artışı ile absorbans değerlerinin de paralel olarak arttığı görülmektedir. Ancak pH=9 değerinde su veya polimer ortamında $Ca(NO_3)_2 + (NH_4)_2HPO_4$ reaksiyonu önemli derecede farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni; su ortamında kalsiyum nitratın di-amonyum hidrojen fosfat ile reaksiyonu sırasında 280 nm'de bir pik görülmektedir ve bu pikin maksimum değeri (NH₄)₂HPO₄ konsantrasyonunun artışı ile mavi shift vermektedir. Aynı şartlarda (NH₄)₂HPO₄ kendisinin verdiği UV piki 264 nm'dir. Ancak polimer varlığında di-amonyum hidrojen fosfatın konsantrasyonunun yüksek olduğu sistemde 300 nm civarında bir pik görülmektedir. Bu sonuçlar gerçekten de kalsiyum iyonlarının polimerle bağlanmış bir durumda olduğunu ve di-amonyum hidrojen fosfat ile titrasyonunun polimer matriksinde gerçekleştiğini göstermektedir.

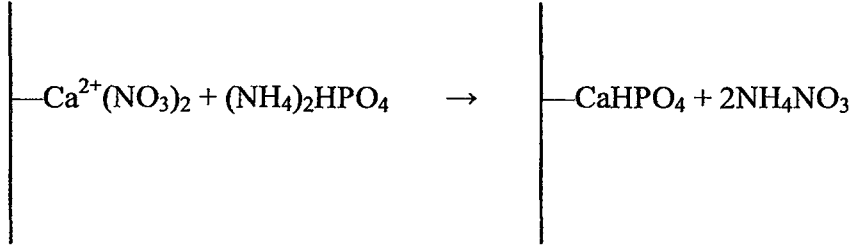


Şekil 6.8 Saf su içeren optimum konsantrasyonlu $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ilavesinin pH=7 değerindeki UV spektrumları. $[\text{Ca}^{2+}]$: (1) 1,63; $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$: (2) 0.0915; (3) 0.183; (4) 0.2745; (5) 0.366.



Şekil 6.9 Saf su içeren optimum konsantrasyonlu $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ çözeltisine farklı konsantrasyonlarda $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ilavesinin pH=9 değerindeki UV spektrumları $[\text{Ca}^{2+}]$: (1) 1,63; $[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$: (2) 0.0915; (3) 0.183; (4) 0.2745; (5) 0.366.

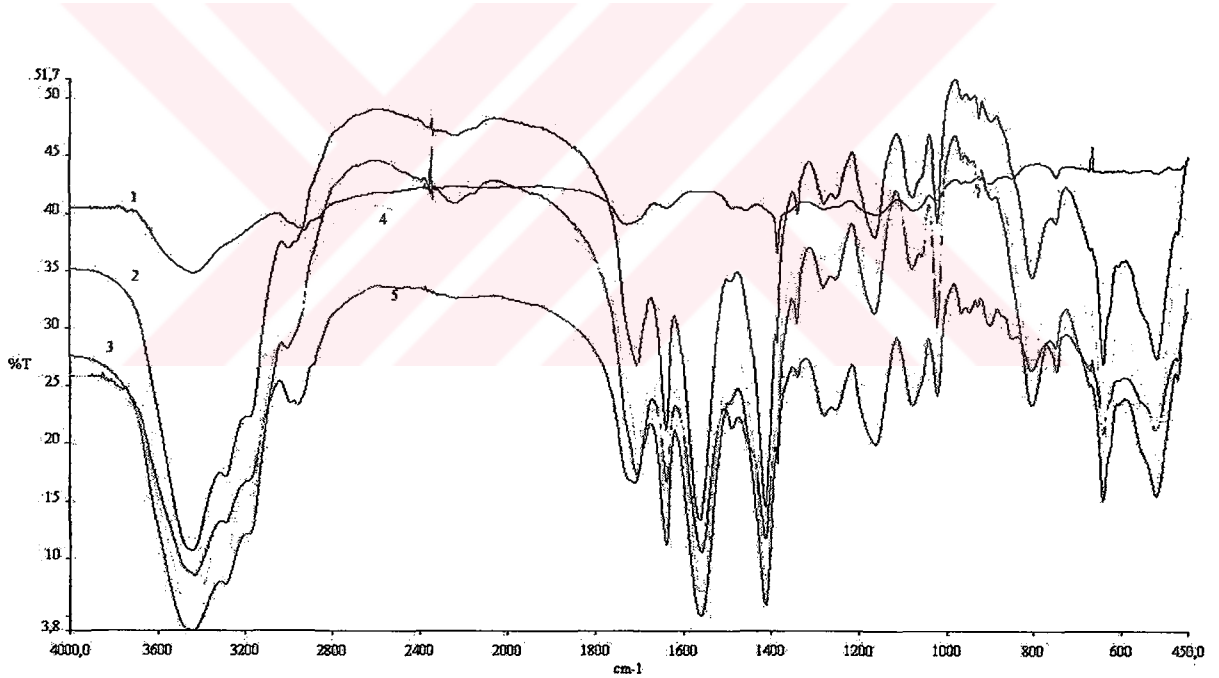
Bu sonuçlar aşağıdaki reaksiyonların gidişi hakkında bilgi vermektedir.



Bu alandaki çalışmalarımız gelecekte farklı bir yönde devam edecektir.

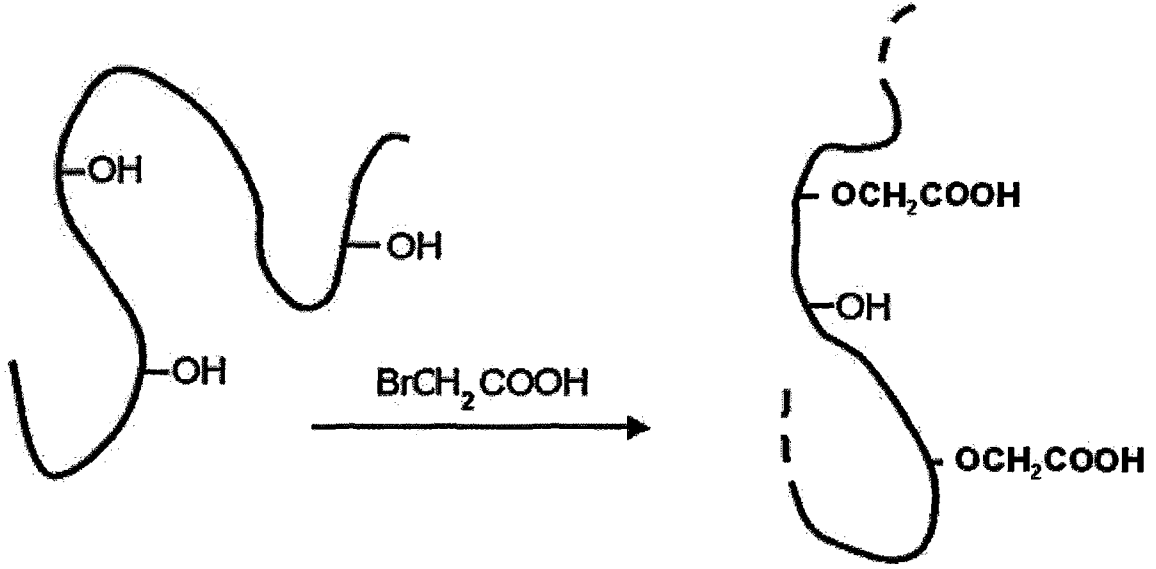
6.3 Karboksil Grupları İçeren Polimerlerin Sentezi

Öncelikle pHEMA homopolimerinin bromo asetik asit ile etkileşimi incelenmiştir. Şekil 6.11'de sadece pHEMA (1) ve sırasıyla pHEMA'ya 1:1 (2), 1:½ (3), 1:¼ (4), ve 1:⅛ (5) oranlarında ilave edilmiş bromoasetik asit içeren örneklerin FT-IR sonuçları gösterilmektedir.



Şekil 6.10 Farklı konsantrasyonda $\text{C}_2\text{H}_3\text{BrO}_2$ içeren pHEMA ve pHEMA'nın tek olarak FT-IR spektrumları: (1) pHEMA; $n_{[\text{C}_2\text{H}_3\text{BrO}_2]}/n_{[\text{pHEMA}]}$: (2) 1; (3) 0,5; (4) 0,25; (5) 0,125.

Şekil 6.10'dan görüldüğü gibi pHEMA'nın bromo asetik asit ile muamelesinden sonra FT-IR sonuçlarında 1400-1800 cm^{-1} aralığında ilave pikler görünmektedir. Bu piklerin genellikle karboksil grupları ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı pHEMA'nın bir sıra hidroksil gruplarının şematik olarak aşağıda gösterildiği gibi reaksiyona girdiğini ve polimerin yapısında karboksil gruplarının olduğunu söyleyebiliriz.



Şekil 6.11 pHEMA’da bulunan hidroksil gruplarının karboksil gruplarına dönüşümünün şematik gösterimi

6.4 Polihidroksi(karboksi) etil metakrilat kopolimerlerinin farklı Hidroksiapatitler ile Etkileşimi

6.4.1 Farklı pH Değerlerindeki Etkileşim

pH=7 Değerindeki Etkileşim

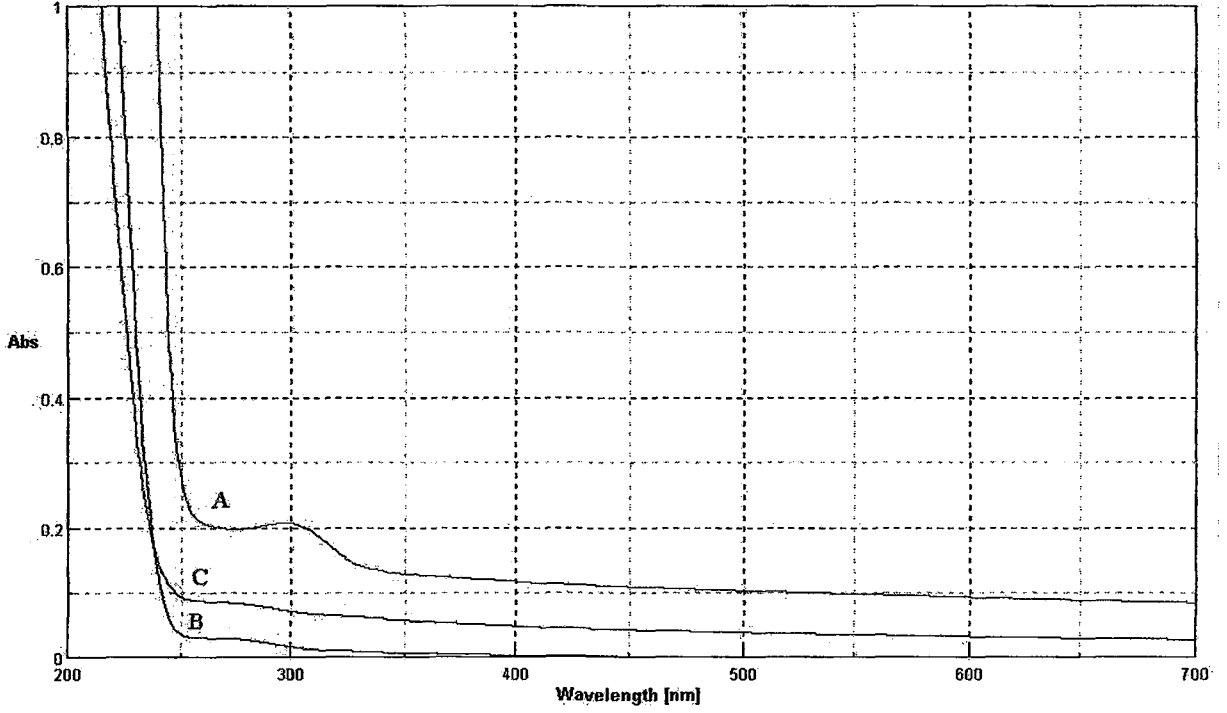
Sentezlenmiş polihidroksi(karboksi) etil metakrilat kopolimerlerinin üç farklı HA örneği ile etkileşimi nötral su ortamında (pH=7) incelenmiştir. Öncelikle;

A- Silanlı hidroksiapatit (SHA)

B- Zirkonyumlu hidroksiapatit (ZHA)

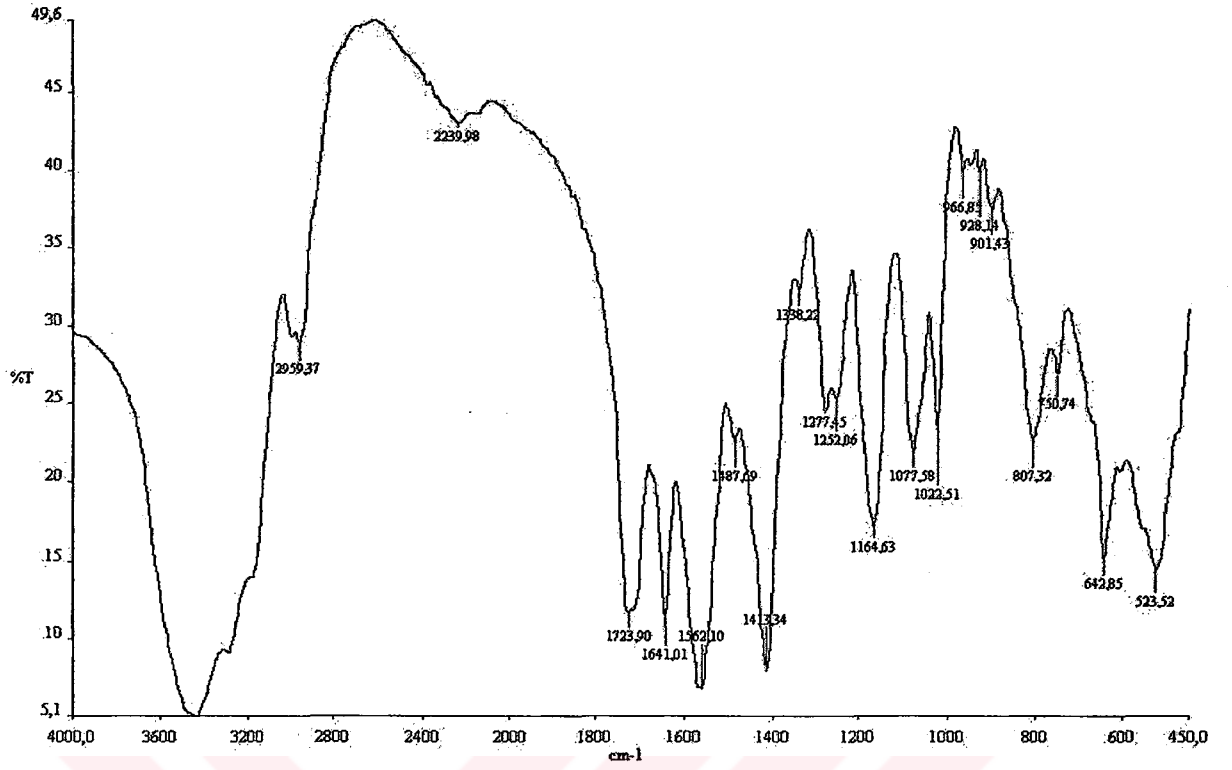
C- Nano boyutlu hidroksiapatit (NHA)’lerin suda kolloid çözeltileri hazırlanmıştır.

Daha sonra polimer çözeltisi ile karıştırılmışlardır. Bu karışımların optik değerleri tespit edildikten sonra reaksiyonun gidişi hakkında bilgi edinmek için karışımlar santrifüj edilmiş ve sonra süpernatant (üst faz) kısımlarının UV-visible spektrumlarına bakılmıştır.

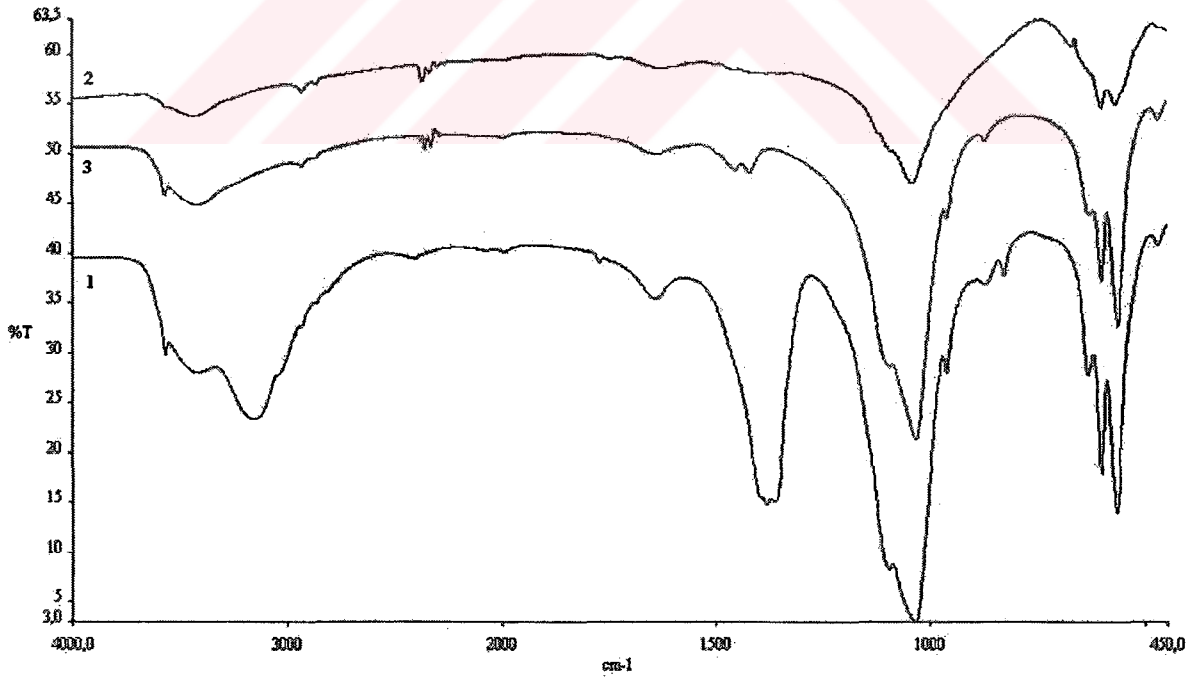


Şekil 6.12 pHEMA-BrAA1 çözeltisinin farklı HA'lar ile etkileşiminde üst fazların UV spektrumları: (A) SHA, (B) ZHA ve (C) NHA'li karışımlar.

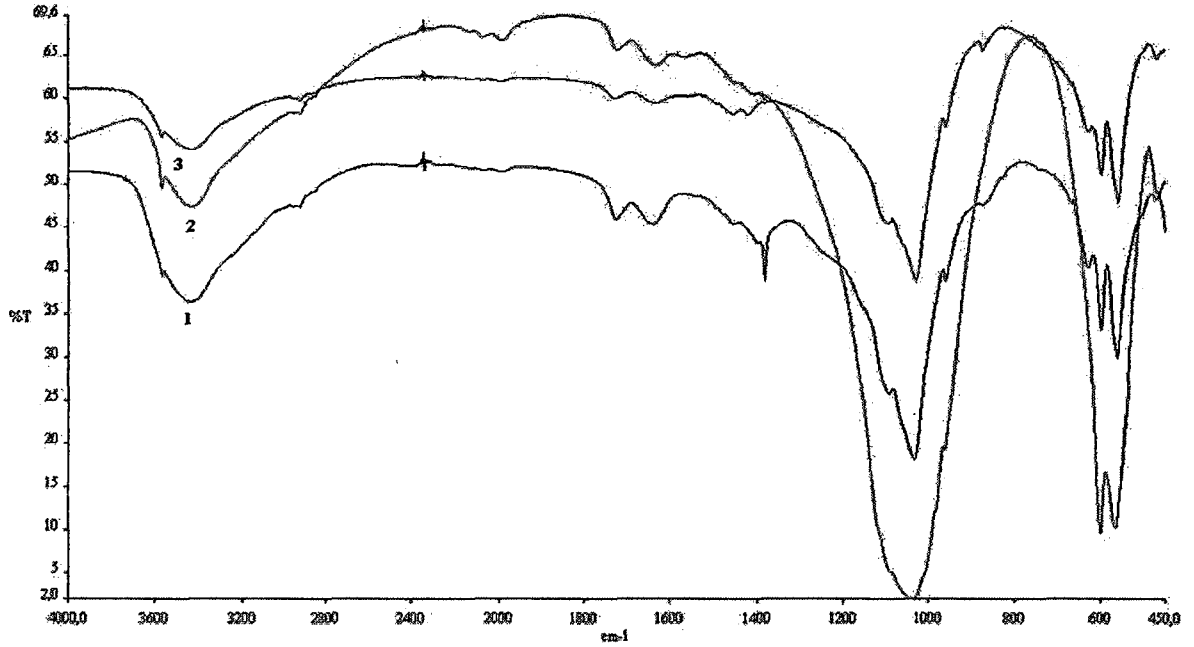
Şekil 6.12'de farklı HA kolloid karışımlarının polimer varlığındaki süpernatant kısımlarının UV değerleri gösterilmektedir. Ayrıca alt fazlar kurutulmuş ve FT-IR sonuçları alınmıştır. Şekil 6.13'de saf polimerin (pHEMA-BrAA1), şekil 6.14'de sadece üç tip HA'nın ve şekil 6.15'de de bunların karışımının FT-IR sonuçları gösterilmektedir.



Şekil 6.13 Karboksil grubu içeren polimerin (pHEMA-BrAA1) FT-IR spektrumu



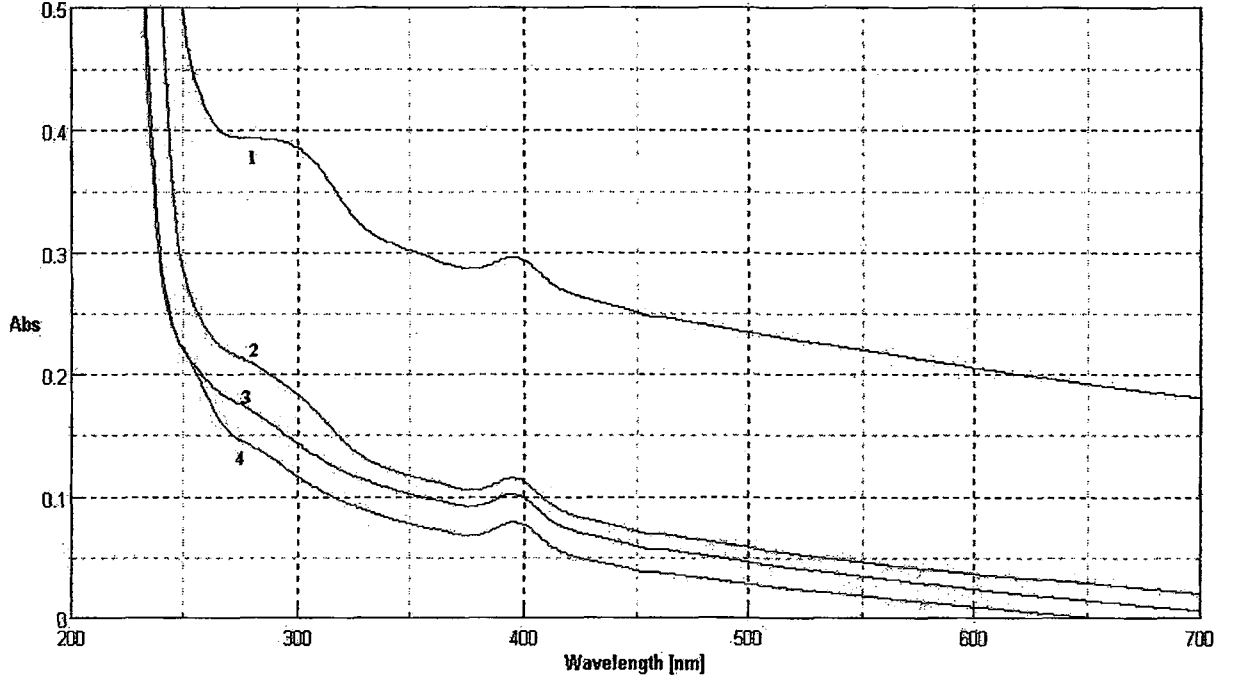
Şekil 6.14 HA'lerin FT-IR spektrumları. (1) SHA; (2) ZHA ve (3)NHA.



Şekil 6.15 pHEMA-BrAA1 çözeltisinin farklı HA'lar ile etkileşiminin pH=7 değerindeki FT-IR spektrumları. (1) SHA; (2) ZHA ve (3) NHA'li karışımlar.

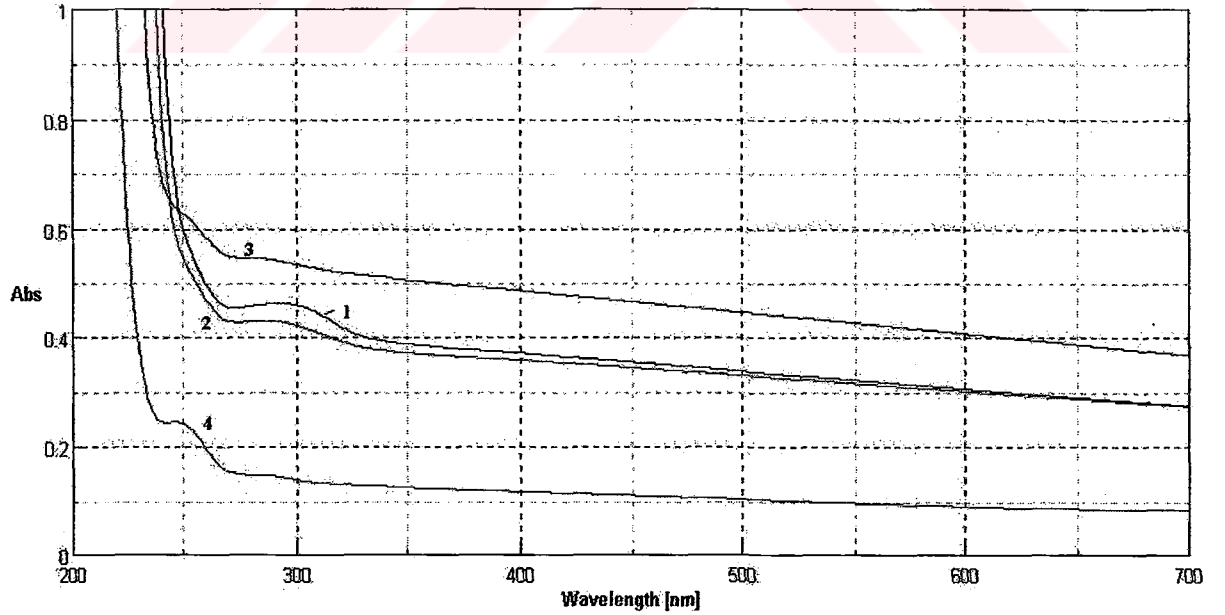
FT-IR sonuçları birarada değerlendirildiğinde hem polimerin fonksiyonel gruplarına hem de hidroksiapatitlere uygun olan spektrumlar görülmüştür. Polimerde bulunan hidroksil gruplarına uygun gelen pikler 3500 cm^{-1} 'de görülenlerdir. 1650 ve 1750 cm^{-1} 'dekiler ise polimerde varolan karboksil gruplarının pikleridir. 1100 ve 450 cm^{-1} 'de de hidroksiapatite ait pikler görülmektedir.

Polimerin HA ile etkileşimini net olarak değerlendirmek amacıyla, farklı konsantrasyonlarda SHA kolloid çözeltisinin polimer varlığındaki süpernatant kısımlarının UV değerleri alınmıştır (şekil 6.16).



Şekil 6.16 Farklı konsantrasyonlarda SHA kolloid çözeltisine pHEMA-BrAA ilavesinin UV spektrumları. $n_{[SHA]}/n_{[pHEMA-BrAA]}$: (1) 1; (2) 0,5; (3) 0,1; (5) 0,05.

Kontrol olarak, farklı konsantrasyonlarda SHA kolloid çözeltisinin polimersiz su ortamındaki karışımları da hazırlanmıştır. Bu karışımların santrifüj sonrası süpernatan kısımlarının UV değerleri Şekil 6.17’de verilmektedir.



Şekil 6.17 Farklı konsantrasyonlarda SHA kolloid çözeltisinin polimersiz ortamdaki UV spektrumları. [SHA]: (1) 1; (2) 0,5; (3) 0,1; (5) 0,05.

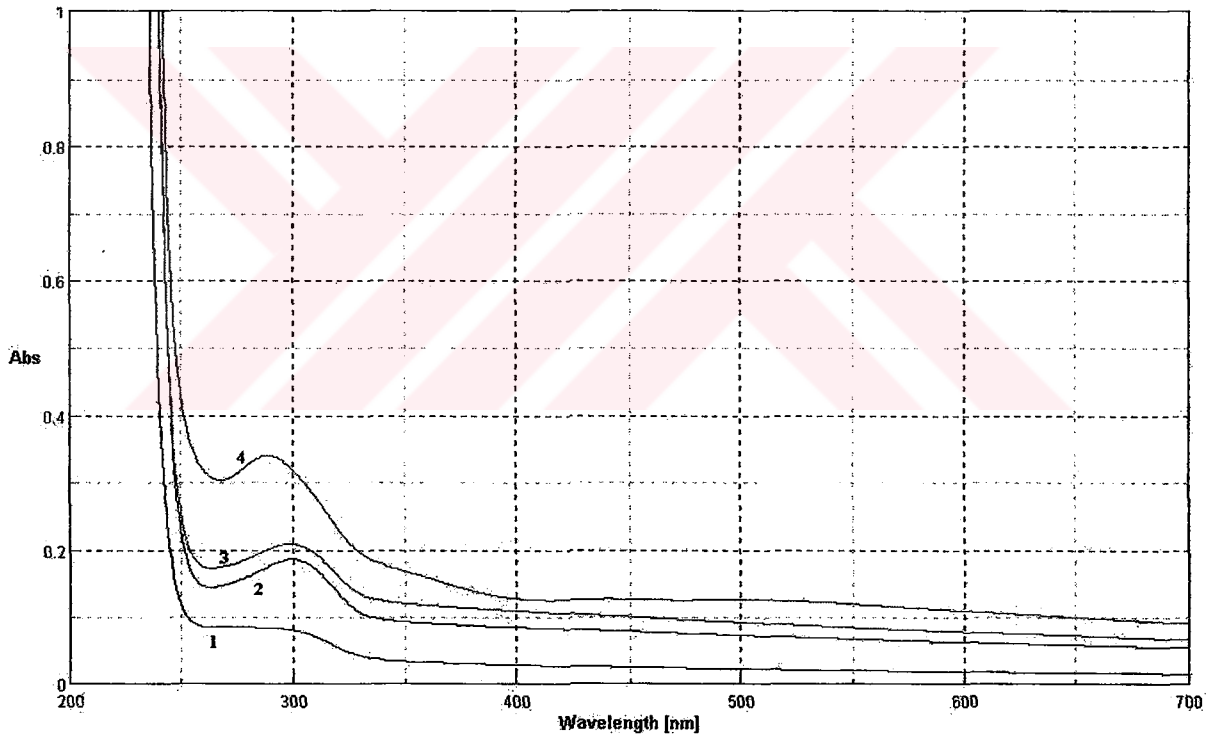
Şekillerden SHA'nın fazla miktarının çöküntü fazına geçtiği ve üst fazda az miktarda kaldığı görülmektedir.

pH=3, 5, 9 ve 11 Değerlerindeki Etkileşim

Sentezlenmiş polihidroksi(karboksi)etilmetakrilat kopolimerlerinin SHA ve ZHA ile etkileşimi, farklı pH değerlerinde (pH=3,5,9 ve 11) incelenmiştir. Öncelikle hidroksiapatitler;

A- Silanlı hidroksiapatit (SHA)

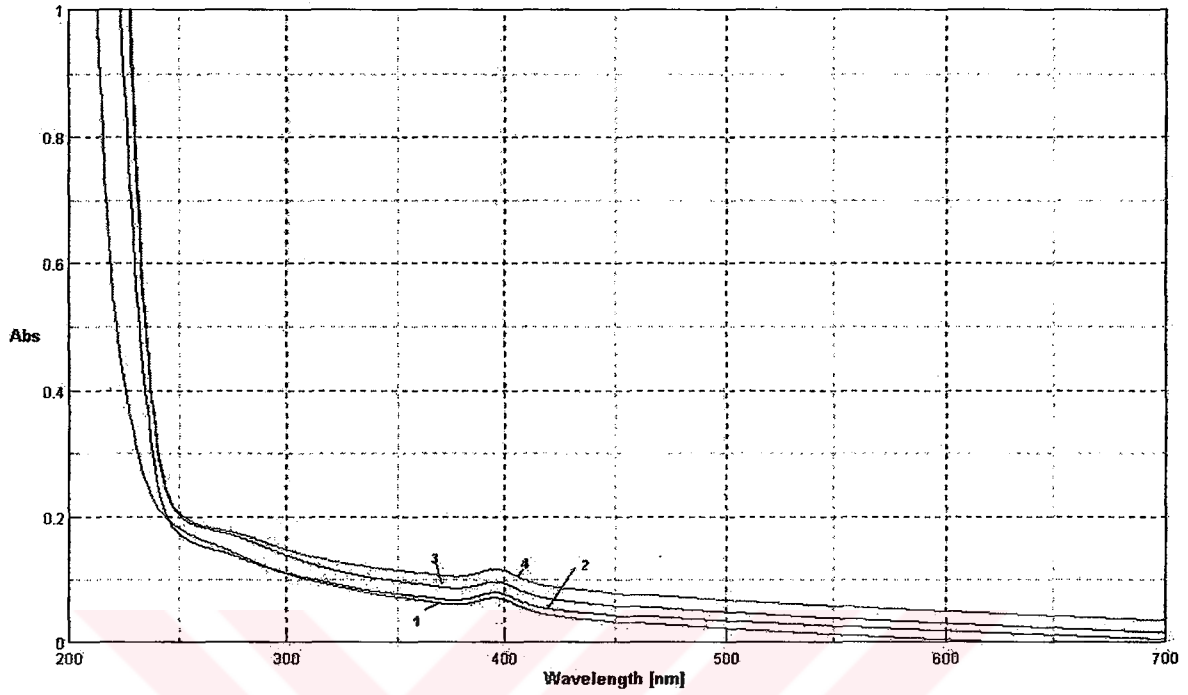
B- Zirkonyumlu hidroksiapatit (ZHA)'lerin suda kolloid çözeltileri hazırlanmış ve polimer çözeltisi ile karıştırılmıştır. Bu karışımların optik değerleri tespit edildikten sonra reaksiyonun gidişi hakkında bilgi edinmek için karışımlar santrifüj edildikten sonra süpernatant kısımlarının UV spektrumlarına bakılmıştır.



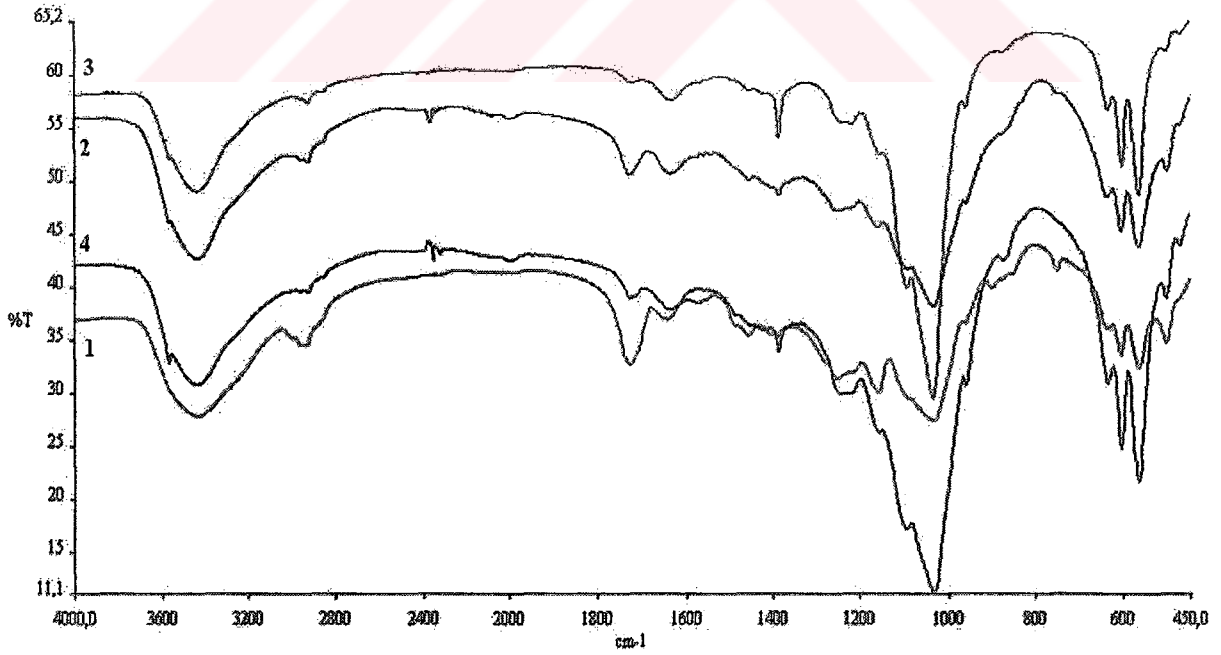
Şekil 6.18 pHEMA-BrAA1 çözeltisinin SHA ile farklı pH değerlerindeki etkileşimlerinin üst fazlarının UV spektrumları. (1) pH 3; (2) pH 5; (3) pH 9; (4) pH 11.

Şekil 6.18, silanlı hidroksiapatitle ve 6.19'de zirkonyumlu hidroksiapatitle hazırlanmış karışımların matris çözeltilerinin UV spektrumları verilmektedir. UV sonuçlarından, karışımın pH'sının artmasıyla matris çözeltisinde daha fazla miktarda suda çözünür interpolimer kompleks miktarının arttığı görülmektedir. Ayrıca bu sistemlerde suda

çözünmeyen interpolimer kompleksinin oluşumu net olarak bütün pH değerlerinde her iki hidroksiapatit için görünmektedir.

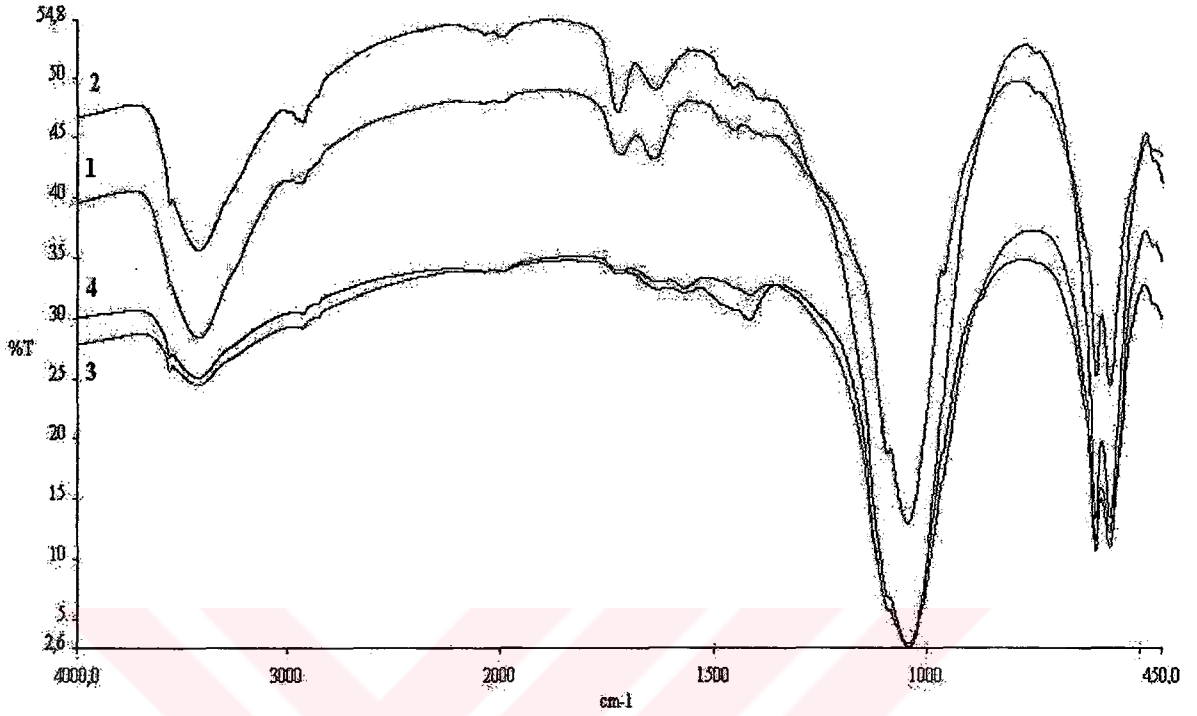


Şekil 6.19 pHEMA-BrAA1 çözeltisinin ZHA ile farklı pH değerlerindeki etkileşimlerinin üst fazlarının UV spektrumları. (1) pH 3; (2) pH 5; (3) pH 9; (4) pH 11.



Şekil 6.20 pHEMA-BrAA1 çözeltisinin SHA ile etkileşiminin farklı pH değerlerindeki FT-IR Spektrumları: (1) pH=3; (2) pH=5; (3) pH=9; (4) pH=11.

Hem SHA hem de ZHA ile hazırlanan karışımların çöken alt fazları kurutulmuş ve FT-IR sonuçları alınmıştır (Şekil 6.20 ve 6.21).

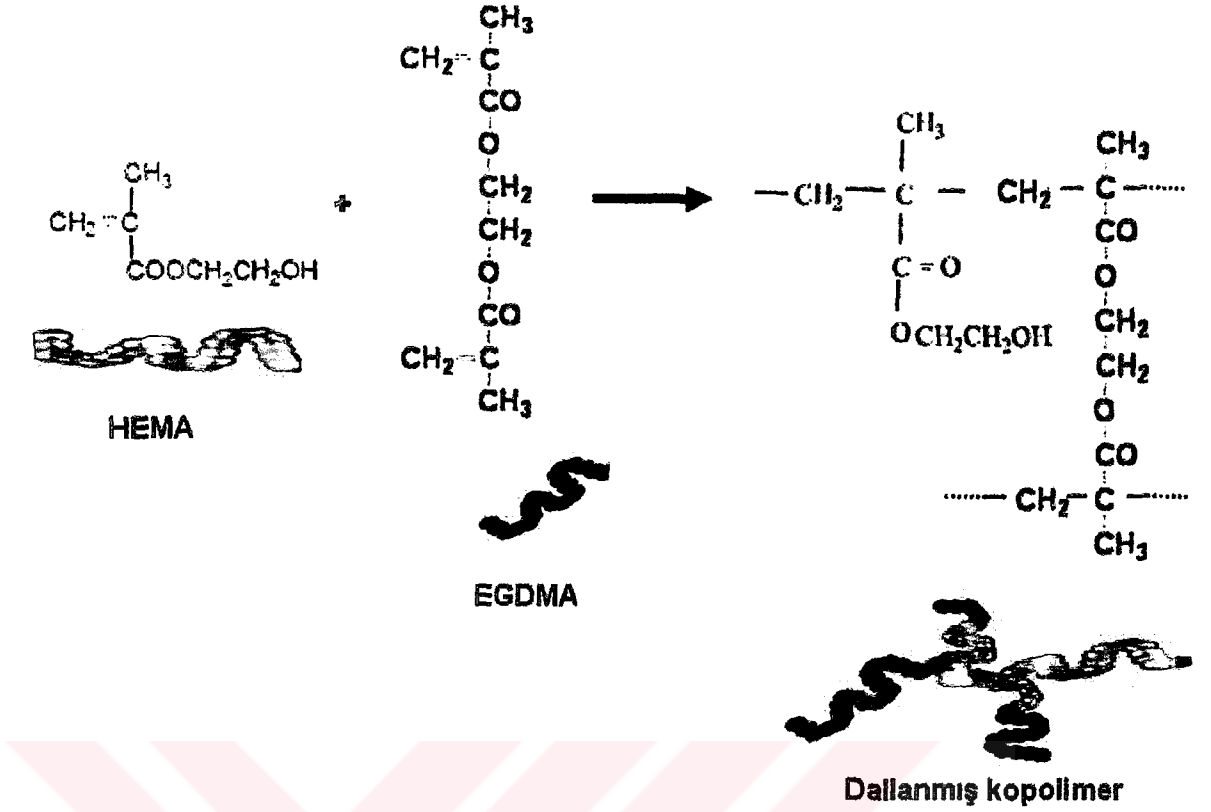


Şekil 6.21 pHEMA-BrAA1 çözeltisinin ZHA ile etkileşiminin farklı pH değerlerindeki FT-IR Spektrumları: (1) pH=3; (2) pH=5; (3) pH=9; (4) pH=11.

Tüm bu sonuçlar; HA'lerin polimerle etkileşime girdiğini ve suda çözünmeyen polikompleks oluşturduğunu göstermektedir.

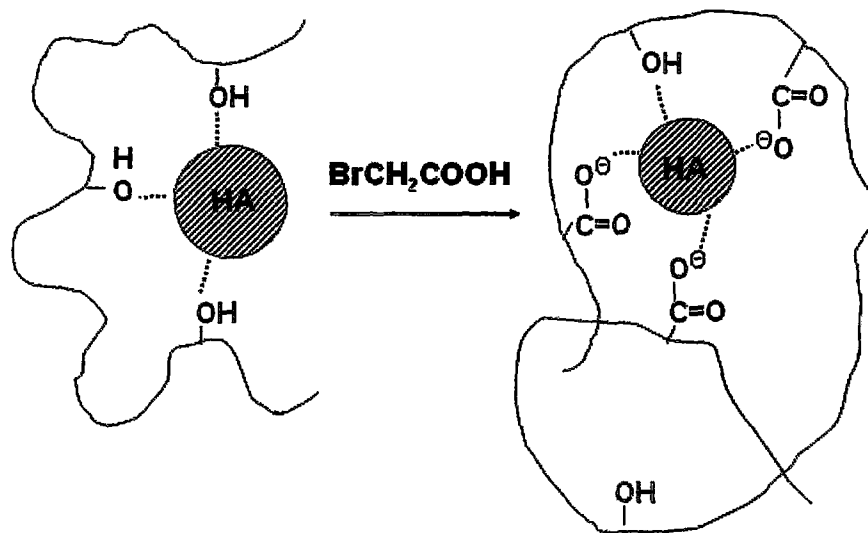
6.5 Polimerik Jeller ve Hidroksiapatit İçeren Polimerik Jeller

Tezin ikinci kısmı diş hekimliğinde uygulanabilir jel yapılı biyomedikal malzemelerin geliştirilmesi ile bağlantılıdır. Birinci bölümdeki sonuçlara dayanarak polimerik jellerin oluşturulması için, yapılarındaki hidroksil gruplarının bir kısmının karboksil gruplarına çevrilmesi ve sonra da HA içeren karışımlar kullanılarak karboksil gruplarının peptid molekülleri ile bağlanması gerçekleştirilmiştir. Farklı HA ve HEMA monomeri içeren karışımlar hazırlanmış ve sırasıyla EGDMA ve N,N di-metil-p-toludin ilavesiyle polimerler sentezlenmiştir.



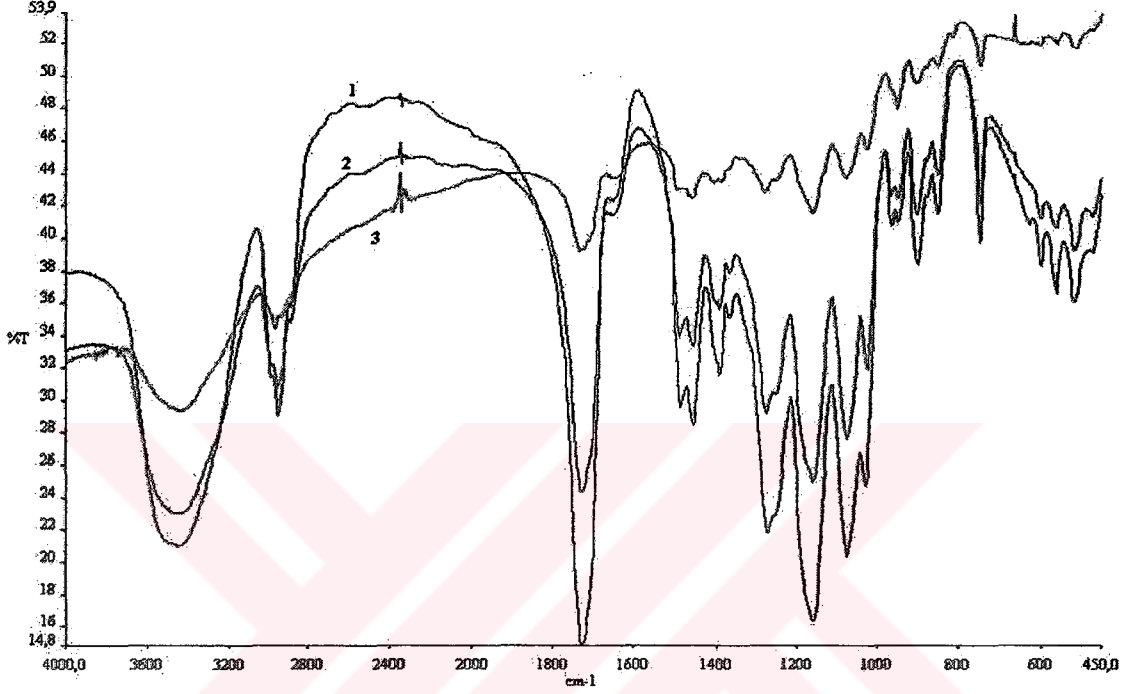
Şekil 6.22 HEMA monomer ve EGDMA ile polimerik jelin oluşumunun şematik gösterimi

Polimerizasyon sonucu; her üç HA'nın ayrı ayrı kullanılması ile üç farklı polimerler elde edildi. Bu polimerler liyofilizatörde kurutulmuş ve FT-IR spektrumları alınmıştır (şekil 6.24).



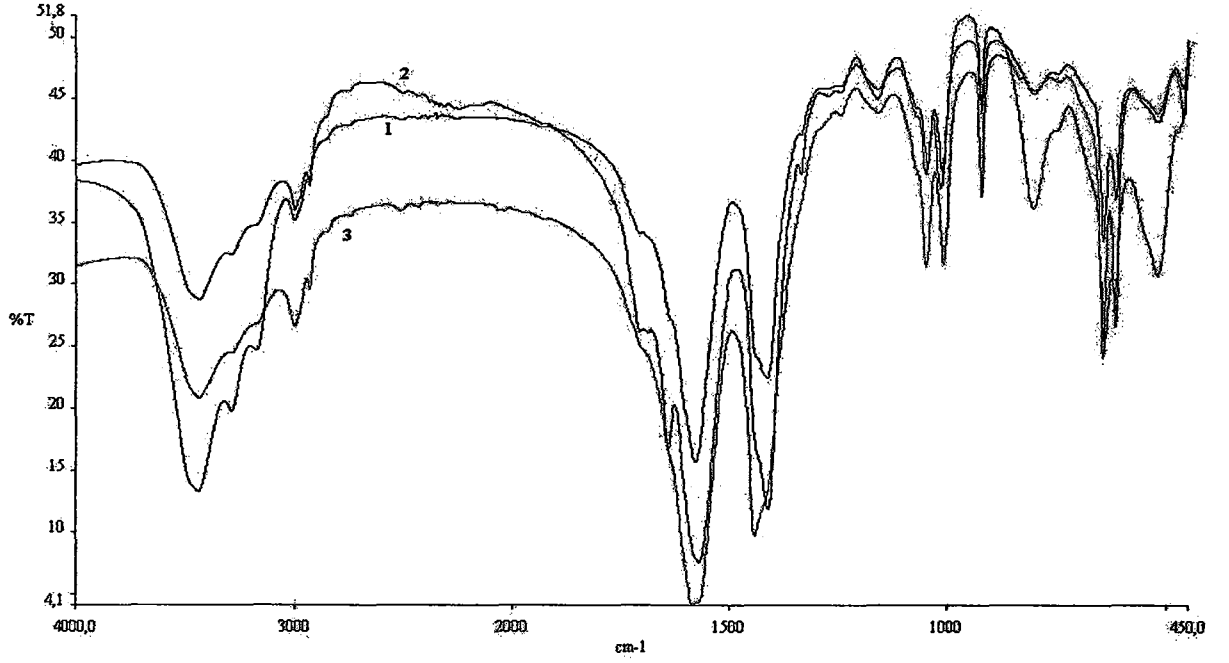
Şekil 6.23 HA'lerin polimer içindeki immobilizasyonunun şematik gösterimi

Bu polimerler içerdikleri HA tipine göre, PSHA, PZHA ve PNHA olarak adlandırılmıştır ve bundan sonraki kısımlarda da bu şekilde kullanılacaktır. PSHA, PZHA ve PNHA polimerlerindeki hidroksil gruplarının bir kısmının karboksil gruplarına çevrilmesi amacıyla bu polimerler de pHEMA'da olduğu gibi BrAA ile muamele edilmiştir.



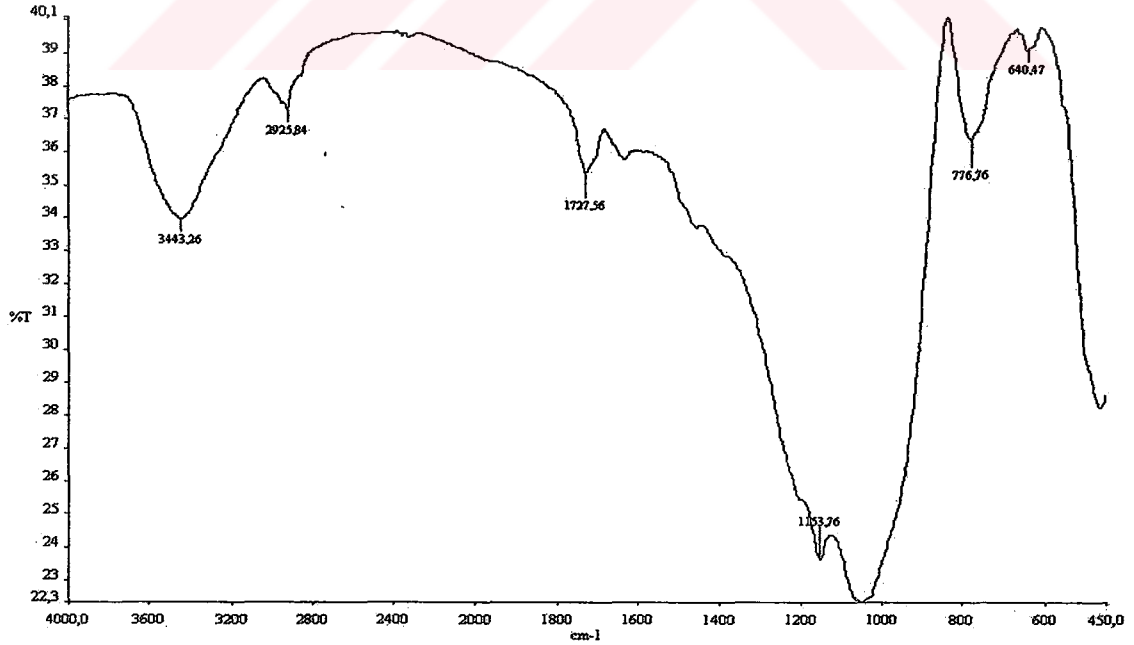
Şekil 6.24 Farklı HA'lerin immobilizasyonu ile sentezlenen polimerlerin FT-IR spektrumları.
(1) PSHA; (2) PZHA ve (3)PNHA.

Her üç polimerin BrAA1 ile muamelesi sonucu karboksil grubu içeren örneklerinin FT-IR spektrumları şekil 6.25'de verilmiştir.

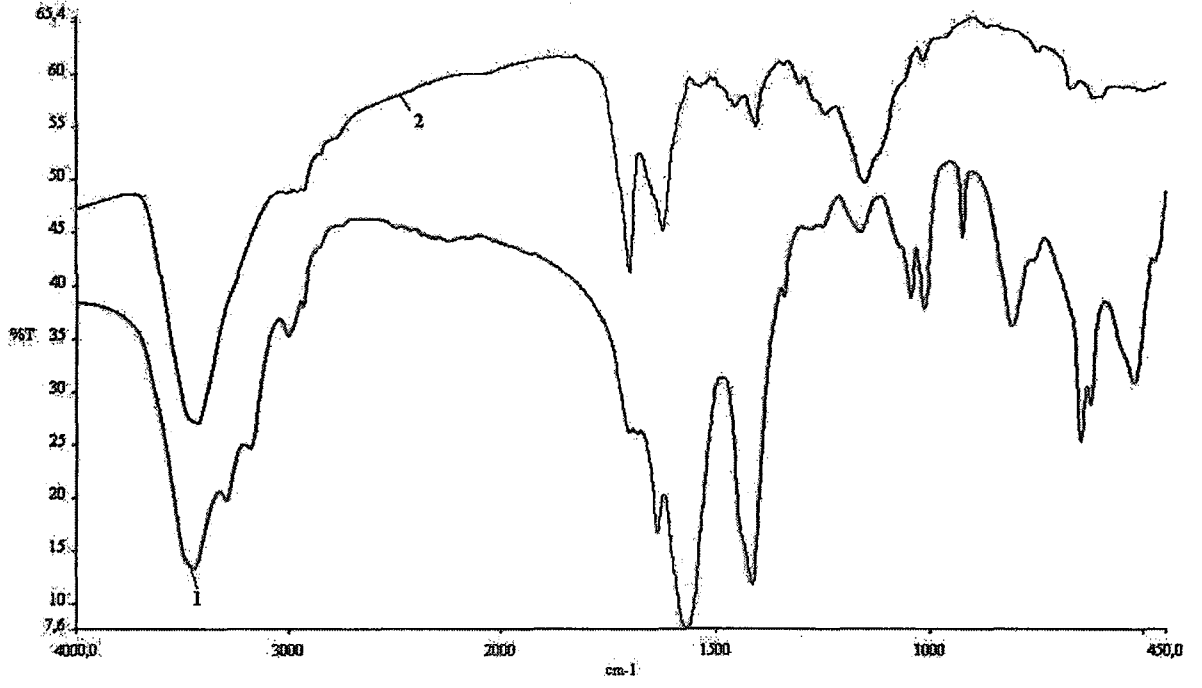


Şekil 6.25 Farklı HA yapıları olan ve karboksil grupları içeren polimerlerin FT-IR spektrumları. (1) PSHA-BrAA1; (2) PZHA-BrAA1 ve (3)PNHA-BrAA1.

Bu polimerlere ek olarak kontrol amaçlı, sadece HEMA monomerini içeren polimerizasyon işlemi de yapılmıştır. Şekil 6.26'da HA içermeyen bu polimer jelinin FT-IR spektrumu verilmiştir. Bu spektrumdan polimerizasyonun gerçekleştiğini görebiliriz.

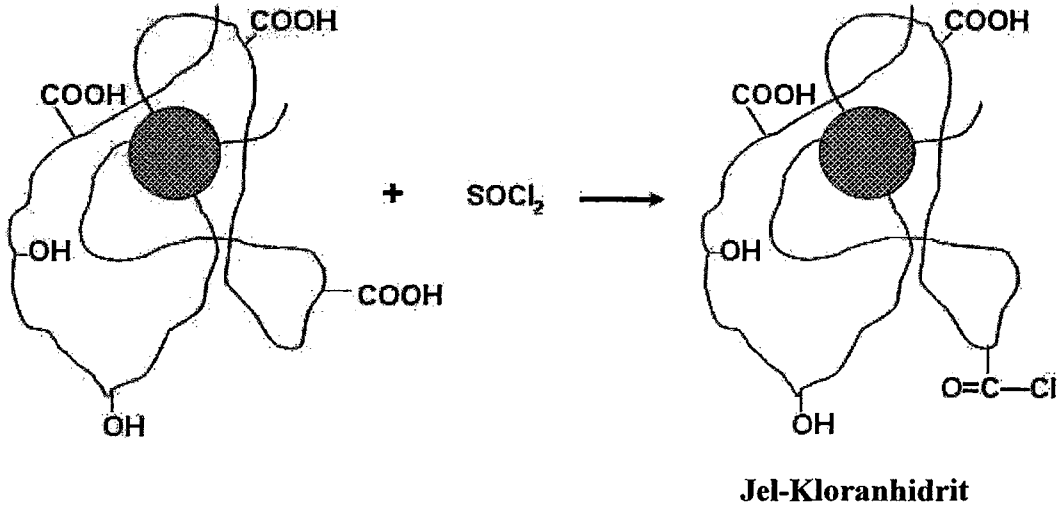


Şekil 6.26 HA içermeyen saf polimer jelinin FT-IR spektrumu.

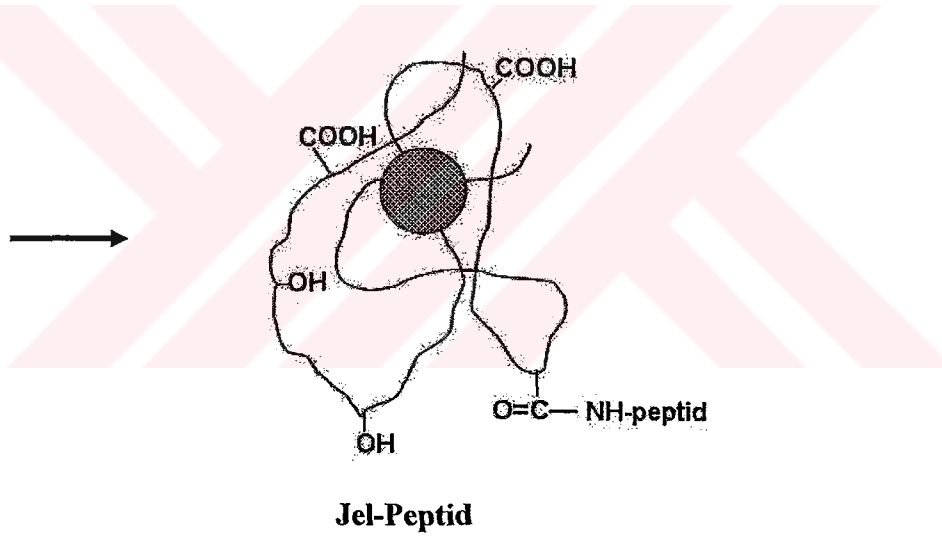


Şekil 6.28 PZHA-BrAA (1) ve bu polimerin peptidle etkileşiminin (2) FT-IR spektrumları.

Bu spektrumlarla reaksiyon sonucu çok büyük değişikliklerin olduğu ve peptid molekülünün kompozitin yapısına bağlandığı görülmüştür. Reaksiyonun yapısını şematik olarak aşağıdaki gibi gösterebiliriz.



→ **Jel-Kloranhidrit + Peptid (RGDS)**



Şekil 6.29 Peptid molekülünün polimere bağlanmasının şematik gösterimi.

KAYNAKLAR

- Altankov, G. ve Groth, T., (1994), "Reorganization of Substratum-Bound Fibronectin on Hydrophilic and Hydrophobic Materials is Related to Biocompatibility", *J. Mater Science Mater Med.*, 5:732-7.
- Anselme, K., Bigerelle, M. ve Noel, B., vd., (2000), "Qualitative and Quantitative Study of Human Osteoblast Adhesion on Materials with Various Surface Roughness", *J. Biomed Mater Res.*, 49:155-66.
- Anusavice, K.J., (1996), *Phillips' Science of Dental Materials*, W.B. Saunders Comp., Philadelphia.
- Apostolov, A.A., vd., (1994) "Structural and Mechanical Studies of A Blend of poly(butylene terephthalate) and poly(ether ester) Based on poly(butylene terephthalate) and poly(ethylene glycol)", *Polymer*, 35:24, 5247-5255.
- Arcis, R.W., (2002) "Mechanical Properties of Visible Light-Cured Resin Reinforced with Hydroxyapatite for Dental Restoration", *Dental Materials*, 18:49-57.
- Attin, T. vd., (1995), "Curing Shrinkage and Volumetric Changes of Resin-Modified Glass-Ionomer Restorative Materials", *Dental Materials*, 11:359-362.
- Bajpai P.K. ve Benghuzzi, H.A., (1988), "Ceramic Systems for Long-Term Delivery of Chemicals and Biologicals", *Journal of Biomedical Materials Research*, 22:1245.
- Barbucci, R.(Ed.), (2002), *Integrated Biomaterials Science*, Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Başalp, A., Mustafaeva, Z. ve Mustafaev, M.I., (2002), "Immunogenic Cu²⁺ induced Biopolymer Systems Comprising A Steroid Hormone, Protein Antigen and Synthetic Polyelectrolytes", *Hybridoma and Hybridomics*, v.21, N1:45-51.
- Berger, S. A., Goldsmith, W. ve Lewis, E.R. (Eds.), (2000), *Introduction to Bioengineering, Chapter 9: The Interaction of Biomaterials and Biomechanics*, Oxford University Press Inc.
- Bezemer, J.M., vd., (2000), "Zero-order Release of Lysozyme from poly(ethyleneglycol)/poly(butylene terephthalate) Matrices", *Journal of Controlled Release*, 64: 1-3, 179-192.
- Bigi, A. vd., (1998), "Hydroxyapatite-Gelatine Films: A Structural and Mechanical Characterization", *Biomaterials*, 19: 739-744.
- Bohner, M., (2000), "Calcium Orthophosphates in Medicine: from Ceramics to Calcium Phosphate Cements", *Int. J. Injury Care* 31:37-40.
- Bouillaguet, S. vd., (2000), "Effect of Sub-Lethal Concentrations of HEMA (2-hydroxyethyl methacrylate) on THP-1 Human Monocyte-Macrophages, in vitro", *Dental Materials*, 16:213-217.
- Burg, K.J.L., Porter, S. ve Kellam, J.F., (2000), "Biomaterial Development for Tissue Engineering", *Biomaterials*, 21: 2347-2359.

- Burmeister, J. S., Olivier, L. A., Reichert, W. M. ve Turuskey, G. A. (1998), "Application of Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy to Study Cell Adhesion to Biomaterials", *Biomaterials*, 19: 307-25.
- Calvert, P. ve Mann, S. (1998), "Synthetic and Biological Composites Formed by in-situ Precipitation", *Journal of Materials Science*, 23:3801.
- Chesmel, K. D., Clark, C. C., Brighton, C. T. ve Black, J. (1995), "Cellular Responses to Chemical and Morphologic Aspects of Biomaterial Surfaces. II. The Biosynthetic and Migratory Response of Bone Cell Populations", *J. Biomed Mater Res.*, 29: 1101-10.
- Craig, R.G. (Ed.), (1996), *Restorative Dental Materials*, Mosby-Year Book Inc, St.Louis.
- Dalby, M.J., Di Silvio, L., Harper, E. J. ve Bonfield, W. (2001), "Initial Interaction of Osteoblasts with The Surface of A Hydroxyapatite-poly(methylmethacrylate) Cement", *Biomaterials*, vol. 22, 13: 1739-1747.
- Dayangaç, G.B., (2000), *Kompozit Rezin Restorasyonlar*, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
- Dee, K. C. ve Bizios, R. (1996). "Mini-review : Proactive Biomaterials and Bone Tissue Engineering", *Biotechnol. Bioeng.*, 50 :438-42.
- Dee, K. C., Rueger, D. C., Andersen, T. T. ve Bizios, R. (1996), "Conditions Which Promote Mineralization at The Bone-Implant Interface: A Model in-vitro Study", *Biomaterials*, 17: 209-15.
- Deschamps A. A., et. al. , (2004), "In vivo and in vitro degradation of poly(ether ester) block copolymers based on poly(ethylene glycol) and poly(butylene terephthalate)", *Biomaterials*, 25: 2, 247-258.
- Deschamps A. A., vd., (2001), "Poly(ethylene oxide)/poly(butylene terephthalate) Segmented Block Copolymers: The Effect of Copolymer Composition on Physical Properties and Degradation Behavior", *Polymer*, 42: 23, 9335-9345.
- Doğan Ö. ve Öner M., (2004), "Effect of Polyelectrolytes on The Synthesis of Hydroxyapatite Crystals", *International Workshop on Bioengineering; Problems and Perspectives*, 20-23 Oct. 2004, İstanbul.
- Doyel, C. (1990), *Bioactive Composites in Orthopedics*. In T. Yamamuro, L. L. Hench & J. Wilson, *Handbook of bioactive ceramics* (p.195). Vol.2. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Enderle, J., Blanchard, S. ve Bronzino, J. (Eds.), (2000), "Introduction to Biomedical Engineering", Chapter 11: *Biomaterials*, Academic Press.
- Ferracane, J.L. (Ed.), (2001), *Materials in Dentistry: Principles and Applications*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Filenko, A., Demchenko, M., Mustafaeva, Z. ve Mustafaev, M. (2000a), "Ternary Complexes of Proteins with Synthetic Polyanions : BSA+Cu²⁺ Copolymer of Acrylic Acid with N-isopropylacrylamide (fluorescent approach)", *Physics of the alive*, 8, 2, pp.72-81.
- Filenko, A., Demchenko, M., Mustafaeva, Z., Osada, Y. ve Mustafaev, M. (2000b). "Fluorescence Study of Cu²⁺ Induced Interaction between Albumin and Anionic Polyelectrolytes", *Biomacromolecules*, 7:7-2.

Filmon, R., Baslé, M. F., Atmani, H. ve Chappard, D., (2002a), "Adherence of Osteoblast-like Cells on Calcospherites Developed on A Biomaterial Combining Poly(2-hydroxyethyl) Methacrylate and Alkaline Phosphatase", *Bone*, 30:1, 152-158.

Filmon, R., Baslé, M. F., Barbier, A. ve Chappard, D., (2000), "Poly(2-hydroxy ethyl methacrylate)-alkaline phosphatase: A Composite Biomaterial Allowing in vitro Studies of Bisphosphonates on The Mineralization Process", *J. Biomaterial Science Polymer Edition*, Vol. 11; No.8:849-868.

Filmon, R., Grizon, F., Baslé, M. F. ve Chappard, D., (2002b), "Effects of Negatively Charged Groups (carboxymethyl) on The Calcification of poly(2-hydroxyethyl methacrylate)", *Biomaterials*, 23: 3053-3059.

Frazza, E. J. ve Schmitt, E.E., (1971), "A New Absorbable Suture", *J. Biomedical Material Res.*, 1: 43.

Garcia, A. J., Ducheyne, P. ve Boettiger, D., (1998a), "Effects of Surface Reaction Stage on Fibronectin-mediated Adhesion of Osteoblast-like Cells to Bioactive Glass", *J. Biomedical Material Res.*, 40 : 48-56.

Garcia, A. J., Ducheyne, P. ve Boettiger, D., (1998b), "Quantification of Cell Adhesion Using A Spinning Disc Device and Application to Surface-reactive Materials", *Biomaterials*, 18:1091-8.

Gautier, H., Caillon, J., Le Ray, A.M., Daculsi, G. ve Merle, C., (2000), "Influence of Isostatic Compression on The Stability of Vancomycin Loaded with A Calcium Phosphate Implantable Drug Delivery Device", *Journal of Biomedical Materials Research*, 52:308.

Genç, Y., Oktar, F.N., Erkmen, E. Z., Göller, G., Toykan, D., Haybat, H., (2004), "Sintering Effect on Mechanical Properties of Enamel Derived and Synthetic Hydroxyapatite-Zirconia Composites", *Key Engineering Materials Vols. 264-268 pp. 1961-1964 Trans Tech Publications, Switzerland*

Geurtsen, W., Leyhausen, G. ve Garcia-Godoy, F., (1999) "Effect of Storage Media on The Fluoride Release and Surface Microhardness of Four Polyacid-modified Composite Resins (compomers)", *Dental Materials*, 15, 196-2001.

Greish, E. Y. ve Brown, P. W., (2001), "Chemically Formed HAp-Ca poly(vinyl phosphonate) Composites", *Biomaterials*, 22: 807-816.

Greish, E.Y. ve Brown, P. W., (2000a), "An Evaluation of Mechanical Property and Microstructural Development in HAP-Ca Polycarboxylate Biocomposites Prepared by Hot Pressing", *Appl Biomater*, 53, 421-429.

Greish, H. A. ve Brown, P. W., (2000b), "Characterization of Bioactive Glass-reinforced HAP-polymer Composites", *Journal of Biomedical Materials Research*, 52:687.

Guicheux, J., Grimandi, G., Trecant, M., Faivre, A., Takahashi, S. ve Daculsi, G., (1997), "Apatite as Carrier for Growth Hormone : in-vitro Characterization of Loading and Release", *Journal of Biomedical Materials Research*, 34:165.

Hench, L. L. ve Ethridge, E. C., (1982), *Biomaterials: An Interfacial Approach*, Academic Press, New York.

- Hinoura, K., vd., (1982), "Volumetric Change of Light-cure Glass-ionomer Cements", *J. Dent. Res.*, 71, Abst. no: 938.
- Hitmi, L., Bouter, D. ve Degrange, M. (2002). "Influence of Drying and HEMA Treatment on Dentine Wettability", *Dental Materials*, 18:503-511.
- Howlett, C. R., Evans, M. D. M., Walsh, W. R., Johnson, G. ve Steele, J. G., (1994), "Mechanism of Initial Attachment of Cells Derived from Human Bone to Commonly Used Prosthetic Materials During Cell Culture", *Biomaterials*, 15 :213-22.
- Ishaug, S. L., Cran, G. M., Miller, M. J., Yasko, A. W., Yaszemski, M. J. ve Mikos, A. G., (1997), "Bone Formation by Three-dimensional Stromal Osteoblast Culture in Biodegradable Polymer Scaffolds", *J. Biomed Mater Res*, 36:17-28.
- Itoh, S., et al., (2002), "Development of An Artificial Vertebral Body Using A Novel Biomaterial, Hydroxyapatite/Collagen Composite", *Biomaterials*, 23:3919-3926.
- Iuliano, D. J., Saavedra, S. S. ve Turuskey, G. A., (1993), "Effect of The Confrontation and Orientation of Absorbed Fibronectin on Endothelial Cell Spreading and The Straight of Adhesion", *J. Biomed Mater Res.*, 27:1103-13.
- Jones, F. H., (2001), "Teeth and Bones: Applications of Surface Science to Dental Materials and Related Biomaterials", *Surface Science Reports* 42, 72-205.
- Kamitakahara, M., Kawashita, M., Kokubo, T. ve Nakamura, T., (2001), "Effect of Polyacrylic Acid on The Apatite Formation of A Bioactive Ceramic in A Simulated Body Fluid: Fundamental Examination of The Possibility of Optaining Bioactive Glass-ionomer Cements for Orthopaedic Use", *Biomaterials*, 22:3191-3196.
- Karahan, M., Demchenko, M., Vural, P., Mustafaeva, Z. ve Mustafaev, M., (2001), "Polysaccharide-protein Bioconjugates Obtained by Covalent Crosslinking and Via Transient Metal Ions", *Proceedings of SPIE*, subm.
- Kokubo, T., (1990), "Surface Chemistry of Bioactive Glass-Ceramics", *J. Non-Cryst. Solids* 120,138.
- Kendrich, M. J., May, M. T., Philshica M. J. ve Dobinson, K. D., (1992), "Metal in biological systems", Ellis Harwood, N. Y.
- Kokubo, T., (1991), "Bioactive Glass Ceramics: Properties and Applications", *Biomaterials* 12, 155-163.
- Könönen, M., Hormia, M., Kivilahti, J., Hautaniemi, J. ve Thesleff, I., (1992), "Effect of Surface Processing on The Attachment Orientation, and Proliferation of Human Gingival Fibroblasts on Titanium", *J. Biomed Mater Res.*, 26 : 1325-41.
- Krajwski, A., Ravaglio, A., Roncari, E. ve Pinasco, P., (2000), "Porous Ceramic Bodies for Drug Delivery", *Journal of Biomedical Materials Science : Materials Medicine*, 12, 763.
- Labella, R., Braden, M. ve Deb, S., (1994), "Novel Hydroxyapatite Based Dental Composites", *Biomaterials*, 15,1197.
- LeGeros, R. Z. ve LeGeros, J. P., (2003), *Calcium Phosphate Bioceramics: Past, Present and Future*, Key Engineering Materials Vols.: 240-242, Trans Tech. Publications, Switzerland, 3-

10.

Liu, Q., de Wijn, J. R. ve Van Blitterswijk, C. A., (1997), "Nano-apatite/polymer Composites: Mechanical and Physicochemical Characteristics", *Biomaterials*, 18:1263-1270.

Liu, Q., de Wijn, J. R. ve Van Blitterswijk, C. A., (1998), "A Study on The Grafting Reaction of Isocyanates with Hydroxyapatite Particles", *Journal of Biomedical Materials Research*, 40, 358.

Manko, B. M., Sokolava, E. A., Gajiev, P. J. ve Mustafaev, M. I., (1991), "The Role of Two Types of Supramolecular Structure of Polyelectrolyte Complexes in Their Immunomodulating Activity", *Immunologiya*, 1: 75.

Mano, J.F., vd., (2004), "Bioinert, Biodegradable and Injectable Polymeric Matrix Composites for Hard Tissue Replacement: State of The Art and Recent Developments", *Composites and Science Technology*, 64:789-817.

Marks, A.M.L., vd., (2000), "Effect of Maturation on The Fluoride Release of Resin-modified Glass-ionomer and Polyacid-modified Composite Resin Cements", *Biomaterials*, 21:1373-1378.

Martin, J. Y., Schwartz, Z., Hummert, T. W. vd., (1995), "Effect of Titanium Surface Roughness on Proliferation, Differentiation, and Protein Synthesis of Human Osteoblast-like Cells (MG63)", *J. Biomed Mater Res.*, 29 :389-401.

McCabe, J.F., (1998), "Resin-modified Glass-ionomers", *Biomaterials*, 19, 521-527.

Munack, J., Haubert, H., Dogan, S. ve Geurtsen, W., (2001), "Effects of Various Storage media on surface hardness and structure of four polyacid-modified composite resins ("compomers")", *Clin Oral Invest*, 5, 254-259.

Murray, P. E., Kitasako, Y., Tagami, J., Windsor, L. J. ve Smith, A. J., (2002), "Hierarchy of Variables Correlated to Odontoblast-like Cell Numbers Following Pulp Capping", *Journal of Dentistry*, 30:297-304.

Mustafaev, M.I. ve Kabanov, V.A., (1981), "A Water-soluble Ternary poly-4-vinylpyridine, Bovine Serum Albumin and Cu^{+2} Complex", *Vysokomol. Soed. (Highpolym. Comp.)* 23(A), N2, 1171-1175.

Mustafaev, M.I. ve Norimov, A.Sh., (1990), "Polymer-metal Complexes of Protein Antigens A New Highly Effective Immunogens", *Biomed.Sci.* 1(3), :274-278.

Mustafaev, M.I., Mustafaeva, Z., Bermek, E. ve Osada, Y., (1998b), "New Amphiphilic Immunogens by Cu^{2+} -mediated Complexes of Water-born poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) and Bovine Serum Albumin", *J.of Bioactive and Compat. Polymers*, 13, 33-49.

Mustafaev, M.I., Norimov, A.Sh., Goncarov, V.V., ve Zavgorodny, S.G., (1988), "On The Role of Low Molecular Weight "Additives" in The Immunomodulating Activity of Synthetic Polyelectrolytes. Polymer-metal Complexes: Effective Stimulators", *Immunologiya (Immunology)*, 6, 13-17.

Mustafaev, M.I., Osada, Y., Başalp, A., Mustafaeva, Z., Çırakoğlu, B. ve Bermek, E., (1998a), Review "New Temperature-responsive Immunogens by poly(N-isopropyl-acryamide)-modified Bovine Serum Albumin", *Recent Advances in Peptide and Protein Delivery*, Editions de Sante, Paris, pp: 145-162.

- Mustafaev, M., (1996), "Biyopolimerler", TUBITAK-Marmara Araştırma Merkezi, Gebze.
- Mustafaev, M.I., Saraç, A.S., Çırakoğlu, B., Öztürk, S, Yücel, F. ve Bermek, E., (1996a), "Soluble and Insoluble Ternary Complexes of Serum Proteins with Polyanions in The Presence of Cu^{+2} in Water", *J.Appl. Polym. Sci.*, Vol.62:99-109.
- Mustafaev, M.I., Saraç, A.S., Erkol, A.Y., Bayülken, S., Dinçer, B. ve Sezer, E., (1996b), "Effects of Cu^{+2} on Stability of Water Soluble Ternary Polyacrylic Acid- Cu^{+2} -Protein Complexes against radiation damage", *Polymer Bull*, Vol.36.:623-627.
- Mustafaev, M.I., Yücel, F., Çırakoğlu, B. ve Bermek, E., (1996c), "Immune Response to Progesteron Involved in Cu^{+2} -mediated Polyanion-protein Complex-antigen Specificity and Affinity of Hybridoma Clones", *Immunology Letters*, Vol.52, No.2-3:63-68,
- Mustafaev, M.I., Yücel, F., Öztürk, S., Çırakoğlu, B. ve Bermek, E., (1996d), " Cu^{+2} -mediated Complex Formation between Polyacrylic Acid (PAA) and Bovine Serum Albumin", *J.of Immunol.Methods*, Vol. 197:31-37.
- Nicholson, J.W., (1998), "Chemistry of Glass-ionomer Cements: A Review", *Biomaterials*, 19: 485-494.
- Nicholson, J.W., (2000), "Adhesive Dental Materials and Their Durability", *International Journal of Adhesion & Adhesives*, 20:11-16.
- Norimov, A., Mustafaev, M.I., Romanova, R. ve Abramenko, TV., (1991), "Polymer-metal Complexes of The Mycobacterium Protein Antigen Prevent The Dissemination of Postvaccinal İnfection in The T-Deficiency state", *Biull Eksp Biol Med*, ,111 (2) : 180-1.
- Oliva, A., Ragione, D. F., Salerno, A., Riccio, V., Tartaro, G., Cozzolino, A., D'Amato, S., Pontoni, G. ve Zappia, V., (1996), "Biocompatibility Studies on Glass-ionomer Cements by Primary Cultures of Human Osteoblasts", *Biomaterials*, Volume 17, Issue 13:1351-1356.
- Park, J. H., Cho, Y. W., Kwon, I. C., Jeong, S. Y. ve Bae, Y. H., (2002), "Assessment of PEO/PTMO Multiblock Copolymer/Segmented Polyurethane Blends as Coating Materials for Urinary Catheters : in-vitro Bacterials Adhesion and Encrustation Behaviour", *Biomaterials*, 23,:3991-4000.
- Park, M.S., Eanes, E.D., Antonucci, J.M. ve Skrtic, D. (1998), "Mechanical Properties of Bioactive Amorphous Calcium Phosphate/Methacrylate Composites", *Dent Mater*, 14, 137-141.
- Phillips, R. W., (1991), *Skinner's Science of Dental Materials*, 9 th. Ed., Ralph W. Phillips, ed. Saunders, Philadelphia.
- Puleo, D. A. ve Bizios, R., (1992), "Formation of Focal Contacts by Osteoblasts Cultured on Orthopaedic Biomaterials", *J. Biomed Mater Res.*, 26 : 291-301.
- Puleo, D. A., Preston, K. E., Shaffer, J. B. ve Bizios, R., (1993), "Examination of Osteoblast-orthopaedic Biomaterial Interaction Using Molecular Techiques", *Biomaterials*, 14:111-4.
- Quian, J. J. ve Bhatnagar, R. S., (1996), "Enhanced Cell Attachment to Anorganic Bone Mineral in The Presence of A Synthetic Peptide Related to Collagen", *J. Biomed Mater Res.*, 31 : 545-54.
- Ramakrishna, S., Mayer, J., Wintermantel, E. ve W. Leong, K., (2001), "Biomedical Applications of Polymer-composite Materials: A Review", *Composites Science and*

Technology, 61: 1189-1224.

Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E., (1996), *Biomaterials Science*, ISBN:0-12-582460-2, Academic press.

Risbud, M., Saheb, D.N., Jog, J. ve Bhonde, R., (2001), "Preparation, Characterization and in vitro Biocompatibility Evaluation of poly(butylene terephthalate)/wollastonite Composites", *Biomaterials*, Vol. 22, Issue 12:1591-1597.

Sales, D., Sae-Lee, D., Matsuya, S. ve Ana, I.D., (2003), "Short-term Fluoride and Cations Release from Polyacid-modified Composites in A Distilled Water, and An Acidic Lactate Buffer", *Biomaterials*, 24, 1687-1696.

Saraç, A.S., Özeroğlu, C. ve Mustafaev, M.I., (1995), "Derivatives in The Presence of Copper Ions in Neutral Water", *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, Vol.10:121-134.

Saraç, A.S., Yavuz, Ö., Sezer, E. ve Mustafaev, M.I., (1997), "Spectrophotometric Study of Cu²⁺-mediated Complex Formation of Bovine Serum Albumin with Copolymers of Acrylic Acid and Vinyl Pyrrolidone", *Polymer News*, 22:258-261.

Schiraldi, C., vd., (2004), "Development of Hybrid Materials Based on Hydroxyethylmethacrylate as Supports for Improving Cell Adhesion and Proliferation", *Biomaterials*, 25, 3645-3653.

Shelton, S. R. M., Rasmussen, A. C. ve Davies, J. E., (1998), "Protein Adsorption at The Interface between Charged Polymer Substrate and Migrating Osteoblasts", *Biomaterials*, 9: 24-9.

Steele, J. G., McFarland, C., Dalton, B. A. vd., (1993), "Attachment of Human Bone Cells to Tissue Culture Polystyrene and to Unmodified Polystyrene : The Effect of Surface Chemistry upon Initial Cell Attachment", *J. Biomater Sci. Polym. Ed.*, 5:245-57.

Stigter, M., de Groot, K. ve Layrolle, P., (2002), "Incorporation of Tobramycin into Biomimetic Hydroxyapatite Coating on Titanium", *Biomaterials*, 23:4143-4153.

Sübay, R. K., Cox, C. F., Kaya, H., Tarim, B., Sübay, A. A. ve Nayır, M., (2000), "Human Pulp Reaction to Dentine Bonded Amalgam Restorations: A Histologic Study", *Journal of Dentistry*, 28, 327-332.

Taguchi, T., Muraoka, Y., Matsuyama, H., Kishida, A. ve Akashi, M., (2001), "Apatite Coating on Hydrophilic Polymer-grafted poly(ethylene) Films Using An Alternate Soaking Process", *Biomaterials*, 22: 53-58.

Tanner, K.E., Doyle, C. ve Bonfield, W., (1990), "The Straight of The Interface Developed between Biomaterials and Bone", in *Clinic Implant Materials: Advanced in Biomaterials*, Heinke, G. et al. (eds.), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Vol. 9:149-154.

Thomas, C. H., McFarland, C. D., Jenkins, M. L., Rezanian, A., Steele, J. G. ve Healy, K. E., (1997), "The Role of Vitronectin in The Attachment and Apatial Distribution of Bone-derived Cells on Materials with Patterned Surface Chemistry", *J. Biomed Mater Res.*, 37: 81-93.

Villacampa, A.I. ve Garcia-Ruiz, J.M., (2000), "Synthesis of A New Hydroxyapatite-silica Composite Materials", *J. Crystal Growth* 211, 111-115.

Watts, D.C., Kisumbi, B.K. ve Toworfe G.K., (2000), "Dimensional Changes of Resin/Ionomer Restoratives in Aqueous and Neutral Media", *Dental Materials*, 16:89-96.

Whitters, C.J., et al., (1999), "Dental materials: 1997 Literature Review", *Journal of Dentistry*, 27:401-435.

Yap, A. U. J., Pek, Y. S., Kumar, R. A., Cheang, P. ve Khor, K. A., (2002), "Experimental Studies on A New Bioactive Material : HA Ionomer Cements", *Biomaterials*, 23: 955-962.

Yasko, A. W., Lane, J. M., Fellingner, E. J., Rosen, V., Wozney, J. M. ve Wang, E. A., (1992), "The Healing of Segmental Bone Effects, Induced by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein (rhBMP-2)", *J Bone Jt Surg*, 74-A : 659-70.

Yücel, F., Çırakoğlu, B, Mustafaeva, Z. ve Mustafaev, M.I., (2001), "Immune Response to Progesterone Immobilizing on Cu-induced Polymer Protein Complexes", *Hybridoma*, Vol.20, Num.1:11, 15.

INTERNET KAYNAKLARI

[1] http://www.hekimim.com/genel/genel_bilgi.htm#yapi

[2] http://www.hekimim.com/merak_ettikleriniz/dolgu/dolgu.htm

[3] <http://www.dentrium.com/disrengidolgu.htm>

[4] <http://www.sarpdental.com.tr/Hawe/hawe.htm>

[5] http://saglik.tr.net/dis_sagligi_dis_curugu.shtml

[6] <http://dth1.sitemynet.com/10.htm>

[7] <http://www.prodent.com.tr/tr/services.asp>

[8] <http://pbm.ct.utwente.nl/dopdrachten/yang.htm>

[9] <http://faculty.uca.edu/~johnc/collagen.jpg>

[10] <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/postervekitapciklar/kitapciklar/biyomalzemeler.pdf>

[11] http://www.innovations-report.com/html/reports/life_sciences/report-33984.html

ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi 28.06.1979

Doğum yeri Almanya/Konstanz

Lise 1994-1998 Haydarpaşa Lisesi

Lisans 1998-2002 İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans 2002- Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya Programı

Çalıştığı kurumlar

2002-2003

İstanbul Bilgi Üniversitesi

2003-

YTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Araştırma Görevlisi

