

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**



**BİYOMALZEME AMAÇLI POLİMERİK
NANOKOMPOZİTLERİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HACER ELGİT

BALIKESİR, OCAK - 2016

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**



**BİYOMALZEME AMAÇLI POLİMERİK
NANOKOMPOZİTLERİN HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HACER ELGİT

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Yasemin TURHAN (Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Mahir ALKAN

Yrd. Doç. Dr. Aydın TÜRKYILMAZ

BALIKESİR, OCAK – 2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

Hacer ELGİT tarafından hazırlanan “BİYOMALZEME AMAÇLI POLİMERİK NANOKOMPOZİTLERİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 26.01.2016 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

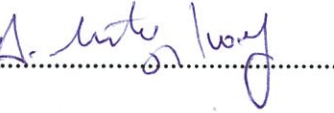
Danışman
Doç. Dr. Yasemin TURHAN



Üye
Prof. Dr. Mahir ALKAN



Üye
Yrd. Doç. Dr. Aydın TÜRKYILMAZ



Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Doç. Dr. Necati ÖZDEMİR

.....

Bu tez çalışması TÜBİTAK tarafından 2210-C Öncelikli Alanlara/Sanayiye Yönelik Yurt İçi Yüksek Lisans Programı 2014/3 ve Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP.2015.0001 nolu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

**BİYOMALZEME AMAÇLI POLİMERİK NANOKOMPOZİTLERİN
HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
HACER ELGİT
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. YASEMİN TURHAN)

BALIKESİR, OCAK - 2016

Gelişen teknolojiye rağmen bir türlü engellenemeyen kazaların, kalıtsal olayların ve hastalıkların sonucu oluşan doku hasarlarının tedavisi için sentezlenen biyonomkompozit örnekler sağlık ve biyomedikal endüstri tarafından kullanılmaktadır. Ancak belirtilen amaçlarla kullanılan ürünlerin sentezinde nanotaneçiklerin oldukça sınırlı olarak tercih edildiği yapılan literatür araştırmasından görülmüştür. Bu çalışmada hazırlanan biyoyumlu nanokompozitlerin mevcut kullanılan malzemelere alternatif olması beklenmektedir. Ayrıca matrikse nano hidroksiapatitin eklenmesiyle, polimer hidrojellerin jel dayanımı konusundaki eksikliğini gidermede yeni bir yaklaşım ortaya koyacaktır. Bu çalışmada; n-HAp'ın dolgu malzemesi, polivinil alkol (PVA) ve polivinil pirolidon (PVP) polimerlerinin matriks olarak kullanıldığı ve çözelti ortamında etkileştirme yöntemiyle polimer/n-HAp nanokompozitleri sentezlenmiştir. Aynı zamanda saf n-HAp örneğinin yüzey modifikasyonu çeşitli silan bileşikleri ((3-aminopropil)trioksi-silan, 3-(kloropropil)-trimetoksisilan, N¹-[3(trimetoksi)-propil]diptilen triamin) ile gerçekleştirilerek farklı nanokompozitler de hazırlanmıştır. Nanokompozitlerin yapı karakterizasyonu; X-ışını kırınımı (XRD), Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre (FTIR), termogravimetrik analizi (TGA), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), geçirimli elektron mikroskobu (HRTEM), taramalı elektron mikroskobu (SEM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve yüzey alanı ölçümleri ile gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan nanokompozitlerin hemouyumlulukları incelenmiş olup ayrıca hazırlanan biyomalzemelerin temas açıları da belirlenmiştir. Bu analizler ile polimer/n-HAp nanokompozitlerinin biyomalzeme olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Biyomazleme, Biyoyumluluk, Hidroksiapatit, Polivinil alkol (PVA), Polivinil pirolidon (PVP), Nanokompozit.

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF POLYMERIC NANOCOMPOSITE MATERIALS

MSC THESIS

HACER ELGIT

BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

CHEMISTRY

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. YASEMİN TURHAN)

BALIKESİR, JANUARY 2016

Examples of bio-synthesized nanocomposites for the treatment of tissue damage as a result of diseases, inherited events and despite developing a kind of technology can not prevent accidents are used by health and biomedical industries. In the research of literature showed that the nanoparticles used as very limited in the synthesis of products used for the purposes identified. In this study, prepared biocompatible nanocomposites will be an alternative to currently used materials and it will contribute to knowledge on the preparation and characterization of similar material. Moreover, this study could reveal a new approach to polymer gel strength is considered as the lack of hydrogel with the addition of the nano hydroxyapatite. In this study, polymer/n-HAp nanocomposites were synthesized via solvent blending method with n-HAp as filling material and polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone polymers as matrix. Also surface modification of pristine n-HAp sample was made with silane compounds ((3-aminopropyl) trimethoxysilane, 3-(chloropropyl)-trimetoxysilane, N¹-[3-(trimethoxy)-propyl] diethylenetriamine)) and new nanocomposites were prepared. In the structural characterization of polymer/n-HAp nanocomposites were made with X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectrometer (FTIR), thermogravymetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), high-resolution transmission electron microscopy (HRTEM), scanning electron microscopy (SEM), atomic force microscopy (AFM) and surface area measurement. Hemocompatibility of nanocomposites were investigated. In addition, contact angles of biomaterials were also determined. Result of these analysis were shown that polymer/n-HAp nanocomposites are used as a biomaterials.

KEYWORDS: Biomaterials, Biocompatibility, Hydroxyapatite, Polyvinyl alcohol (PVA), Polyvinyl pyrrolidone (PVP), Nanocomposite.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	viii
SEMBOL LİSTESİ	ix
ÖNSÖZ	x
1. GİRİŞ	1
1.1	Biyomalzemeler ve Biyouyumluluk 2
1.2	Biyouyumlu Malzemelerin Sınıflandırılması 2
1.2.1	Metalik biyomalzemeler 3
1.2.2	Seramik Biyomalzemeler 4
1.2.2.1	Kalsiyum Fosfatlar 5
1.2.2.1.1	Hidroksiapatit (HAp) 5
1.2.2.1.1.1	HAp'ın Biyouyumluluğu 6
1.2.3	Polimerik Biyomalzemeler 7
1.2.3.1	Hidrojeller 7
1.2.3.2	Polivinil alkol (PVA) 9
1.2.3.3	Polivinil pirolidon (PVP) 10
1.2.4	Kompozit Biyomalzemeler 10
1.3	Hemouyumluluk 11
1.4	Nanokompozitler 12
1.4.1	Nanokompozit Hazırlama Yöntemleri 12
1.4.1.1	Polimerizasyon Yöntemi 13
1.4.1.2	Eritme Yöntemi 13
1.4.1.3	Çözelti Ortamında Etkileştirme Yöntemi 14
1.4.2	Nanokompozitleri Üstün Kılan Özellikler 14
1.5	Modifikasyon 15
1.6	Polimerlerin Çözünürlüğü ve Uygun Çözücü Seçimi 15
1.7	Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Karakterizasyonu 16
1.8	Literatür Özeti 16
1.9	Amaç ve Kapsam 17
2. MATERYAL VE METOD	19
2.1	Materyal 19
2.1.1	Nano hidroksiapatit/Organo Bileşik Modifikasyon İşlemleri 19
2.1.1.1	Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Hazırlanması 19
2.1.2	Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Karakterizasyonu 20
2.1.3	XRD Analizleri 20
2.1.4	FTIR-ATR Analizleri 20
2.1.5	Termal Gravimetrik Analizleri 21
2.1.6	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizleri 21
2.1.7	TEM Analizleri 21
2.1.8	SEM Analizleri 21
2.1.9	AFM Analizleri 22
2.1.10	n-HAp ve Modifiye n-HAp'ların BET Analizleri 22

2.1.11	Hemouyumluluk Testi	22
2.1.12	Optik Temas Açısı Analizleri	23
3.	BULGULAR	24
3.1	n-HAp'ın Modifikasyonu	24
3.1.1	XRD Analizleri	24
3.1.2	FTIR-ATR Spektrumları	27
3.1.3	Termal Gravimetrik (TG) Analizleri	30
3.1.4	Taramalı Elektron Mikroskobu Analizleri (SEM)	31
3.1.5	BET Analizleri	32
3.1.6	AFM Görüntüleri	33
3.1.7	Optik Temas Açısı Analizleri	34
3.2	Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Karakterizasyonu	35
3.2.1	XRD Analizleri	35
3.2.2	FTIR-ATR Spektrumları	38
3.2.3	Termal Gravimetrik (TG) Analizleri	40
3.2.4	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizler	44
3.2.5	Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizleri (TEM)	44
3.2.6	Taramalı Elektron Mikroskobu Analizleri (SEM)	46
3.2.7	AFM Görüntüleri	47
3.2.8	Hemouyumluluk Testi	51
3.2.9	Optik Temas Açısı Analizleri	54
4.	SONUÇ VE TARTIŞMA	58
4.1	Nano Hidroksiapatit ve Modifiye Nano Hidroksiapatitlerin Karakterizasyonu	58
4.2	Nanokompozitlerin Karakterizasyonu	63
4.2.1	PVA/n-HAp Nanokompozitlerinin Karakterizasyonu	64
4.2.2	PVP/n-HAp Nanokompozitlerinin Karakterizasyonu	67
4.3	Sonuçlar	69
5.	KAYNAKLAR	71
6.	EKLER	81
EK 1	Etik Kurul Raporu	82
EK 1.1	Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	83

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1:	Metalik malzemelerin kullanım alanları [1]. 3
Şekil 1.2:	HAp'ın kristal yapısı. 5
Şekil 1.3:	Hidrojlilerin ilaç salınım modeli [20]. 8
Şekil 1.4:	PVA'nin kimyasal yapısı. 9
Şekil 1.5:	PVP'nin kimyasal yapısı. 10
Şekil 1.6:	Nanokompozit türleri. 12
Şekil 1.7:	Polimerizasyon yöntemi ile nanokompozit sentezi. 13
Şekil 1.8:	Eritme yöntemine göre nanokompozit sentezi. 13
Şekil 1.9:	Çözelti ortamında etkileştirme yöntemi ile nanokompozit sentezi. 14
Şekil 3.1:	n-HAp'ın XRD deseni. 24
Şekil 3.2:	n-HAp_3apts' nin XRD deseni. 25
Şekil 3.3:	n-HAp_3cptms'nin XRD deseni. 26
Şekil 3.4:	n-HAp_N3tmpdeta'nın XRD deseni. 27
Şekil 3.5:	n-HAp'ın FTIR-ATR spektrumu. 28
Şekil 3.6:	apts ve n-HAp_3apts'nin FTIR-ATR spektrumları. 28
Şekil 3.7:	3cptms ve n-HAp_3cptms'nin FTIR-ATR spektrumları. 29
Şekil 3.8:	N3tmpdeta ve n-HAp_N3tmpdeta'nin FTIR-ATR spektrumları. 29
Şekil 3.9:	n-HAp'ın TG ve d[TG] eğrisi. 30
Şekil 3.10:	n-HAp_3apts'nin TG ve d[TG] eğrisi. 30
Şekil 3.11:	n-HAp_3cptms'nin TG ve d[TG] eğrisi. 31
Şekil 3.12:	n-HAp_N3tmpdeta'nın TG ve d[TG] eğrisi. 31
Şekil 3.13:	n-HAp örneğine ait SEM fotoğrafı. 32
Şekil 3.14:	n-HAp_3apts örneğine ait SEM fotoğrafı. 32
Şekil 3.15:	n-HAp_3cptms örneğine ait SEM fotoğrafı. 32
Şekil 3.16:	n-HAp_N3tmpdeta örneğine ait SEM fotoğrafı. 32
Şekil 3.17:	n-HAp' a ait AFM görüntüsü. 33
Şekil 3.18:	n-HAp_3apts örneğine ait AFM görüntüsü. 33
Şekil 3.19:	n-HAp_3cptms' e ait AFM görüntüsü. 34
Şekil 3.20:	n-HAp_N3tmpdeta' a ait AFM görüntüsü. 34
Şekil 3.21:	(a) n-HAp, (b) n-HAp_3apts, (c) n-HAp_3cptms, (d) n-HAp_N3tmpdeta örneklerine ait optik temas açısı ölçümlerine ait fotoğraflar. 35
Şekil 3.22:	PVA/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleri. 36
Şekil 3.23:	PVP/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleri. 36
Şekil 3.24:	PVP/n-HAp (etanol) nanokompozitlerine ait XRD desenleri. 37
Şekil 3.25:	PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleri. 37
Şekil 3.26:	PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleri. 38
Şekil 3.27:	PVA/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları. 38

Şekil 3.28:	PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.	39
Şekil 3.29:	PVP/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.	39
Şekil 3.30:	PVP/n-HAp (etanol) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.	40
Şekil 3.31:	PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.	40
Şekil 3.32:	PVA film (su) ve nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.	41
Şekil 3.33:	PVA film (su) ve modifiye edilmiş n-HAp ile hazırlanan PVA nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.	41
Şekil 3.34:	PVP film (su) ve nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.	42
Şekil 3.35:	PVP film (etanol) ve nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.	43
Şekil 3.36:	PVP film (su) ve modifiye edilmiş n-HAp ile hazırlanan PVP nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.	43
Şekil 3.37:	PVA/n-HAp %2.5 (su)'a ait TEM fotoğrafı.	45
Şekil 3.38:	PVP/n-HAp %2.5 (su)'a ait TEM fotoğrafı.	45
Şekil 3.39:	PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)'a ait TEM fotoğrafı.	45
Şekil 3.40:	PVA/n-HAp %2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	46
Şekil 3.41:	PVP/n-HAp % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	46
Şekil 3.42:	PVA/n-HAp_3apts % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	46
Şekil 3.43:	PVA/n-HAp_3cptms % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	46
Şekil 3.44:	PVA/n-HAp_N3tmpdeta % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	47
Şekil 3.45:	PVP/n-HAp_3apts % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	47
Şekil 3.46:	PVP/n-HAp_3cptms % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	47
Şekil 3.47:	PVP/n-HAp_N3tmpdeta % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.	47
Şekil 3.48:	PVA/n-HAp %2.5 (su)' ye ait AFM görüntüsü.	48
Şekil 3.49:	PVP/n-HAp %2.5 (su)' ye ait AFM görüntüsü.	48
Şekil 3.50:	PVP/n-HAp %2.5 (etanol)'e ait AFM görüntüsü.	48
Şekil 3.51:	PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)' e ait AFM görüntüsü.	49
Şekil 3.52:	PVA/n-HAp_3cptms %2.5 (su)' e ait AFM görüntüsü.	49
Şekil 3.53:	PVA/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)'e ait AFM görüntüsü.	49
Şekil 3.54:	PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su)' ait AFM görüntüsü.	50
Şekil 3.55:	PVP/n-HAp_3cptms %2.5 (su)' e ait AFM görüntüsü.	50
Şekil 3.56:	PVP/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)'e ait AFM görüntüsü.	50
Şekil 3.57:	PVA/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.	52
Şekil 3.58:	PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumluluk sütun grafiği.	52
Şekil 3.59:	PVP/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.	52
Şekil 3.60:	PVP/n-HAp (etanol) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.	53
Şekil 3.61:	PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumluluk sütun grafiği.	53

Şekil 3.62:	PVA/n-HAp (su) ya ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVA film (su), (b) PVA/n-HAp %1 (su), (c) PVA/n-HAp %2.5 (su) ve (d) PVA/n-HAp %5 (su).	55
Şekil 3.63:	PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su), (b) PVA/n-HAp_3cptms %2.5 (su), (c) PVA/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su).	55
Şekil 3.64:	PVP/n-HAp (su) ya ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVP film (su), (b) PVP/n-HAp %1 (su), (c) PVP/n-HAp %2.5 (su) ve (d) PVP/n-HAp %5 (su).	56
Şekil 3.65:	PVP/n-HAp (etanol) ya ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVP film (etanol), (b) PVP/n-HAp (etanol), (c) PVP/n-HAp %2.5 (etanol) ve (d) PVP/n-HAp %5(etanol).	57
Şekil 3.66:	%2.5 (su).PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su), (b) PVP/n-HAp_3cptms (su), (c) PVP/n-HAp_N3tmpdeta	57
Şekil 4.1:	n-HAp'ın 3apts ile modifikasyonu.	62
Şekil 4.2:	n-HAp'ın 3cptms ile modifikasyonu.	62
Şekil 4.3:	N ¹ -[3-(trimetoksisililpropil)]dietiltriainin ile modifikasyonu.	63
Şekil 4.4:	PVA ile n-HAp arasındaki olası etkileşim.	65
Şekil 4.5:	Polivinil alkolün degradasyon mekanizması.	66
Şekil 4.6:	PVP ile n-HAp arasındaki olası etkileşim.	68
Şekil 4.7:	Polivinil pirolidona ait degradasyon mekanizması.	69

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1: HAp'in fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri [11].	6
Tablo 2.1: Polimer ve çözücülerinin çözünürlük parametreleri [31-48].	20
Tablo 3.1: n-HAp'ın XRD deseninden elde edilen veriler.	25
Tablo 3.2: n-HAp_3apts' nin XRD deseninden elde edilen veriler.	25
Tablo 3.3: n-HAp_3cptms'nin XRD deseninden elde edilen veriler.	26
Tablo 3.4: n-HAp_N3tmpdeta'nın XRD deseninden elde edilen veriler.	27
Tablo 3.5: n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin Bet yüzey alanı ölçüm sonuçları.	32
Tablo 3.6: n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin tanecik boyutlarına ait veriler.	34
Tablo 3.7: n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin optik temas açısı verileri.	35
Tablo 3.8: PVA ile hazırlanan nanokompozitlerin TG eğrilerinden elde edilen veriler.	42
Tablo 3.9: PVP ile hazırlanan nanokompozitlerin TG eğrilerinden elde edilen veriler.	44
Tablo 3.10: Belirli bir oranda n-HAp ile sentezlenen PVA, PVP ve modifiye n-HAp ile hazırlanmış nanokompozitlerin tanecik boyutlarına ait veriler.	51
Tablo 3.11: PVA/n-HAp ve PVA/ modifiye n-HAp nanokompozitlerine ait hemoliz yüzdeleri.	51
Tablo 3.12: PVP/n-HAp (su) ve PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemoliz yüzdeleri.	54
Tablo 3.13: PVA/n-HAp (su) ve PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerinin optik temas açısı ölçümlerine ait veriler.	56
Tablo 3.14: PVP/n-HAp (su), PVP/n-HAp (etanol) ve PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerinin optik temas açısı ölçümlerine ait veriler.	58

SEMBOL LİSTESİ

HAp	: Hidroksiapatit
n-HAp	: Nano Hidroksiapatit
PVA	: Polivinil alkol
PVP	: Polivinil pirolidon
3apts	: (3-Aminopropil)trietoksi-silan
3cptms	: 3-(kloropropil)-trimetoksisilan
N3tmpdeta	: N ¹ -[3(trimetoksi)-propil]dietilentriamin
n-HAp_3apts	: 3apts ile modifiye edilmiş n-HAp
n-HAp_3cptms	: 3cptms ile modifiye edilmiş n-HAp
n-HAp_N3tmpdeta	: N3tmpdeta ile modifiye edilmiş n-HAp
XRD	: X-Işını Kırınımı
FTIR	: Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektrofotometre
TG	: Termogravimetre
DTG	: Diferansiyel Termogravimetre
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
TEM	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
AFM	: Atomik Kuvvet Mikroskobu
T_g	: Camı Geçiş Sıcaklığı
\bar{M}_w	: Ortalama Molekül Ağırlığı
KEY	: Kohezif Enerji Yoğunluğu
δ	: Çözünürlük parametresi

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmamı 2014/3 döneminde 2210-C Öncelikli Alanlara/Sanayiye Yönelik Yurt İçi Yüksek Lisans Programı kapsamında destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu TÜBİTAK'a ve BAP.2015.0001 nolu proje ile desteklerinden dolayı Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans öğrenimimin en başından itibaren destek ve yardımlarını benden esirgemeyen, tez çalışmam süresince değerli bilgi ve görüşlerini benimle paylaşan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Yasemin TURHAN'a en içten dileklerle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans öğrenimim süresince ellerinden gelen her türlü imkanı bana sağlayan ve tez çalışmam esnasında değerli bilgi ve görüşleriyle beni aydınlatan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Mahir ALKAN ve Sayın Prof. Dr. Mehmet DOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hem tez çalışmam süresince bana yardımcı olan Uzman Berna KIZILDUMAN; Uzman Zeliha Gamze AYANOĞLU; Arş. Gör. Begümhan YILMAZ'a; Uzman Mehmet Emin DİKEN'e, laboratuvar arkadaşlarım Anıl KARAAĞAÇ ve Füsun Melis GEYLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca üniversite hayatım boyunca bana hem bir hoca hem de bir abi olan tüm değerli bilgi, görüş ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARAHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Öğrenim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, karşılaştığım her zorlukta bana güçlü olmamı öğreten ve sabırla maddi manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canımdan çok sevdiğim sevgili annem Adile ELGİT, babam Yusuf ELGİT, ablam Nagihan ÖZENÇ, eniştem Salim ÖZENÇ, nişanlım Burak SAYIT ve bana yaşam enerjisi veren yeğenim biricik Ali Sami ÖZENÇ'e tüm varlığımla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hacer ELGİT

Balıkesir, 2016

Ablalarım Ayşe ve Fatma Elgit'in anısına...

GİRİŞ

Biyomalzeme bilimi çağımızda büyük ilerlemelerin kaydedildiği bilim dallarından biridir. Eski dönemlere bakıldığında ahşap, yapıştırıcı ve lastik, altın, demir, cam ve çinko gibi malzemelerden üretilmiş olan doğal malzemeler, canlı dokulara yeni yaşam formu kazandırmak için biyomalzeme amaçlı kullanılmıştır. Son 30 yıl içinde ise, malzemenin biyolojik sistemlerle etkileşiminin anlaşılması için yeni malzemelerin geliştirilmesi ile ilgili ciddi bir ilerleme kaydedilmiştir [1]. Biyomalzemeler, insan vücudundaki işlevini yitirmiş canlı dokuların fonksiyonelliğini arttırmak ya da desteklemek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik kökenli malzemelerdir [2].

Kalıtımsal olaylar, engellenemeyen kazalar ve hastalıklarla karşı karşıya kalındığında, insan vücudundaki doku ve organlar hasara uğrayabilir. Bu nedenle de hasarlı doku ve organların yenilenmesi veya değiştirilmesi gerekebilmektedir. Bu hasarlı bölgelerin tedavisinde kullanılan biyomalzemelerin biyoyumlu, mekanik dayanımlı olması, vücut sıvılarını bünyelerine alıp şişmemeleri, alerjik reaksiyonlara neden olmamaları, zehirli ürünler salgulamamaları gibi özellikler taşıması gerekmektedir.

İnsan vücudunun, değişken ortam koşullarında kullanılan biyomalzemelerin bulunduğu bölgelerle verdikleri tepkiler farklıdır. Ayrıca insan vücudunun bu ortam koşullarına karşı dayanıklı olması gerekir. Biyomalzeme için ilk ve en önemli şart insan vücudu tarafından kabul edilebilirliğidir yani biyoyumlu olmasıdır [1]. Biyoyumlu olan malzemeler, biyomalzeme olarak adlandırılmış ve biyoyumluluk ise uygulama esnasında ve sonrasında malzemenin vücut sistemine uygun cevap verebilme yeteneği olarak tanımlanmıştır [3].

Biyomalzemeler, yalnızca implant olarak değil, vücut dışına yerleştirilen fakat biyolojik sistemlerle etkileşim halinde bulunan tıbbi cihazlarda kullanılan cansız malzemeler olarakta tanımlanabilir [4].

Biyomalzemeler temel olarak tıbbi uygulamalarda kullanılmalarına karşın, biyoteknolojik alandaki kullanımları da göz ardı edilmemelidir. Bunlar arasında hücre teknolojisinde hücre ve hücresel ürün üretiminde destek malzeme olarak, atık su arıtımında adsorban malzeme olarak, biyosensörlerde, biyoayırma işlemlerinde,

enzim, doku, hücre gibi biyoaktif maddelerin immobilizasyonunda ve biyoçiplerdeki kullanımları sayılabilir [2].





Doku mühendisliği ve gen tedavisi biyomalzemelerden kaynaklı bazı aşılammış sorunlara çözüm sunmaktadır. Bu anlamda özellikle nanokompozit biyomalzemelerin tasarımındaki kemik ve kırıldak onarımı için mevcut nanokompozitlerin ve sentetik biyomalzemelerin hücrelerin biyolojik etkisiyle birlikte doğal dokunun özelliklerinin ve yapılarının iyileştirilmesine yönelik üstün özellikli biyomalzemelerin geliştirilmesi hedeflenmektedir [4].

1.1 Biyomalzemeler ve Biyouyumluluk

Araştırmacılar malzemelerin biyolojik performanslarını tanımlayabilmek için “biyomalzeme ve biyouyumluluk” terimlerini geliştirmişler [1,6]. Biyouyumluluk terimi biyomalzemelerle yalnızca implantasyon ve hasarlı bölge arasında insan vücuduyla nasıl bir etkileşim halinde olduğunu açıklamaktadır [1]. Biyomalzemeler ise doku veya vücut sıvılarıyla etkileşim halinde olan tedavi edici ya da teşhis sistemlerinde kullanılan malzemelerdir [6]. İmplant olarak kullanılan biyomalzemelerin uzun süreli kullanımı için biyouyumluluklarının yanı sıra bazı önemli özelliklere sahip olması gereklidir [1,2]. Biyomalzemelerin toksik olmaması, kansorejen etki göstermemesi, kimyasal açıdan inert, stabil ve ömür boyu tekrarlanabilen hareketlere karşı mekaniksel olarak güçlü olması, kullanılan malzemenin en önemli ve temel özellikleri arasındadır [1].

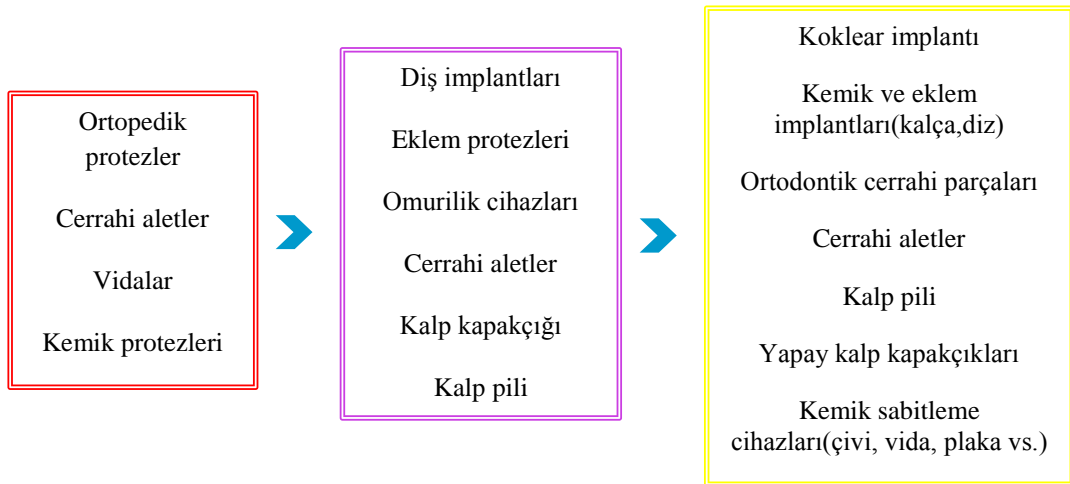
1.2 Biyouyumlu Malzemelerin Sınıflandırılması

Biyomalzeme olarak en yaygın kullanılan malzeme sınıfı aşağıdaki gibi sıralanmaktadır [1];

-  Metalik Biyomalzemeler
-  Seramik Biyomalzemeler
-  Polimerik Biyomalzemeler
-  Kompozit Biyomalzemeler

1.2.1 Metalik biyomalzemeler

Metal ve metal alaşımlarının, özellikle işlevini yitirmiş veya yitirmekte olan sert dokuların yerine, sahip oldukları güçlü metalik bağlar ve kristal yapıları nedeniyle biyomalzeme olarak kullanımı oldukça yaygındır. Örneğin, metalik biyomalzemeler, ortopedik uygulamalarda yapay kalça eklemleri, yapay diz eklemleri, kemik yenilenmesi olarak kullanılırken, kalp-damar cerrahisinde yapay kalp kapakçıkları, kateterler ve vana ya da yüz-çene cerrahisinde diş implantları olarak kron, köprü ve protez tedavisinde kullanılmaktadır. Metallerin, teşhis ve tedavi amaçlı cihazlarda metalik aksamalarını oluşturmak için biyomalzeme olarak kullanımı yaygındır. Metalik biyomalzeme olarak demir (Fe), krom (Cr), kobalt (Co) ve kobalt-bazlı alaşımlarının, nikel (Ni), titanyum (Ti) ve alaşımlarının, tantalum (Ta), niyobyum (Nb), molibden (Mo), tungsten (W) ve magnezyumun (Mg) belirli bir süre vücut içerisinde kullanımı uygundur [7]. Bu malzemelerin mekaniksel özellikleri gibi birçok avantajları olmasının yanı sıra, vücut içerisinde kısa vadede kullanımı esnasında iltihaplanma; uzun vadede kullanımı esnasında ise kromozomal bozukluk, toksisite, kanserojenisite, mekaniksel dayanımın zayıf olması nedeniyle implantın dayanıksızlığı, alerjik doku reaksiyonlarına neden olabilecek metal iyonu salınımı ve kemik ile implant arasındaki elastisite modülü uyumsuzluğu gibi dezavantajları vardır [8].



Şekil 1.1: Metalik malzemelerin kullanım alanları [1].

1.2.2 Seramik Biyomalzemeler

Seramik malzemeler polikristal yapılı, sert ve kırılğan, korozyana karşı dayanıklı, düşük yoğunluklu, elektriksel ve termal olarak yalıtkan malzemelerdir. Yüksek sıcaklıklara karşı dayanıklı olması avantaj sağlamasına rağmen metal ve polimer malzemelere oranla daha az tercih edilmektedir [1]. Biyoseramikler; doku ile etkileşimlerine göre biyoinert (Alümina (Al_2O_3), Zirkonya (ZrO_2), Pirolitik karbon), biyoaktif (biyocam ve cam seramikler) ve biyobozunur (kalsiyum fosfat seramikler) olarak üç grupta sınıflandırılabilir. Biyonert malzemeler, doku ile etkileşimi metalik bağ şeklinde olup implatasyon sonrası vücut yapısını muhafaza eden ve hiç bir konakçı doku ile immünolojik reaksiyon vermeyen malzemelerdir. Biyoaktif malzemeler ise kemik ya da canlı organizma yumuşak dokusuyla direk olarak kimyasal bağ ile etkileşirler. Biyobozunur malzemelerde ise heterolitik parçalanma sonucu biyolojik olarak bozunurak zamanla doku ile yer değiştirmektedir [1,9].

Biyoseramikler arasında en yaygın kullanılan malzemeler şunlardır [1];

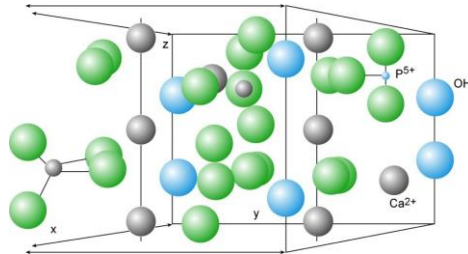
- ❖ Alümina (Al_2O_3),
- ❖ Zirkonya (ZrO_2),
- ❖ Pirolitik karbon,
- ❖ Cam seramikler,
- ❖ Kalsiyum fosfatlar.
 1. Tetrakalsiyum fosfat ($Ca_4P_2O_9$),
 2. Amorf kalsiyum fosfat,
 3. Trikalsiyum fosfat ($Ca_3(PO_4)_2$),
 4. Hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$),

1.2.2.1 Kalsiyum Fosfatlar

Kalsiyum fosfat esaslı biyomalzemelerin çeşitli fiziksel özellikleri vardır. Bunların en önemli karakteristik özelliği ise gözenekli yapıda olmalarıdır. Bu nedenle de kalsiyum fosfatlar, kemik yapısında bulunan mineral ile yapı ve bileşim olarak çok benzerdir. Kalsiyum fosfat esaslı bu seramikler diş implantları, periodontal tedavi, ortopedi, çene cerrahisi ve kulak burun boğaz tedavisinde tıp ve diş hekimliği alanında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır [1].

1.2.2.1.1 Hidroksiapatit (HAp)

Kemik, diş ve diş minesinin inorganik yapısını oluşturan kalsiyum fosfat esaslı hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$); tıp ve dişçilikte kullanılan bir biyoseramik malzeme olup, biyouyumluluğu nedeniyle yapay kemik olarak çeşitli protezlerin yapımında, çatlak ve kırık kemiklerin onarımında ve metalik biyomalzemelerin kaplanmasında kullanılmaktadır. Saf hidroksiapatit kristalinin diğer kalsiyum fosfatlı bileşiklere göre çözünürlüğü daha azdır, daha fazla kararlı bir yapı ve daha yüksek dayanıma sahiptir [10]. Hidroksiapatit, mükemmel biyouyumluluğu ve biyoaktifliği nedeni ile, saf kemik dokusuyla güçlü bir kimyasal bağ kurarak kemik oluşumunu hızlandırır ve bu yüzden tıp alanında kaplama malzemesi olarak tercih edilmektedir [11]. Bunun yanı sıra, biyobozunur ve osteokondüktif özellikleri sayesinde, biyomedikal implant uygulamaları ve doku rejenerasyonu içinde kullanımı yaygındır [12].



Şekil 1.2: HAp'nin kristal yapısı.

Tablo 1.1: HAp' ın fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özellikleri [11].

Özellikler	Deneysel veri
Molekül formülü	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂
Ca/P oranı	1.67
Kristal yapı	Hegzagonal
Space grup	P6 ₃ /m
Hücre boyutları (Å)	a=b=9.42, c=6.88
Young modülü (GPa)	80 – 110
Elastiklik modülü (GPa)	114
Baskı dayanımı (MPa)	400 – 900
Gerilme dayanımı (MPa)	115 – 200
Yoğunluk (g.cm ⁻³)	3.16
Bağıl yoğunluk (%)	95 – 99.5
Kırılma dayanımı (MPa.m ^{1/2})	0.7 – 1.2
Sertlik (HV)	600
Bozunma sıcaklığı (°C)	> 1000
Erime noktası (°C)	1614
Dielektrik sabiti	7.40-10.47
Isıl iletkenlik (W.cm ⁻¹ .K ⁻¹)	0.013
Biyoaktiflik	Yüksek
Biyoygunluk	Yüksek
Biyobozunma	Düşük
Hücresel uygunluk	Yüksek
Osteokondüktif	Yüksek

1.2.2.1.1.1 HAp'ın Biyoyumluluğu

Dolgu malzemesi olarak kullanılan HAp; morfolojik yapısı ve doğal kemiğin inorganik yapısını oluşturmasından dolayı tercih edilmektedir. Aynı zamanda mükemmel biyoyumluluk ve biyoaktivite gibi özelliklere sahip olduğundan osteokondüksiyon, protein adezyonu ve osteoblast çoğalması için elverişli bir ortam sağlamaktadır [13]. Ayrıca HAp'ın lokal büyüme faktörlerine, özellikle kemik proteinlerine karşı kuvvetli kimyasal bağlanma eğilimi olduğu belirlenmiştir [14]. Gözenekli bir yapıya sahip olan HAp; hücrelerin, bu gözeneklerin içine doğru büyümesinden dolayı, dokuların implantla etkileşimini sağlamaktadır. Bunun yanı sıra HAp'ın yapısında bulunan bu gözeneklerin en büyük avantajı, vücutta bulunan diğer kanallar gibi davranıp, kemikli yapılara kanın

ve diğler önemli vücut sıvılarının ulaşmasını sağlar. Yürütölen deneysel çalışmalarda HAp implantlarının, ilk önce fibrovasköler doku ile kaplandığı ve zamanla bu dokudaki olgun lamellerin, kemiğe dönüştüğü tespit edilmiştir [15]. HAp'nın toksik olmayan özelliklere sahip olması nedeniyle de vücutta beklenilmedik yan reaksiyonlar verme ihtimali minimumdur [16].

1.2.3 Polimerik Biyomalzemeler

Çok sayıda aynı veya farklı atomik grupların kimyasal bağlarla az veya düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli veya dallanmış yapıda yüksek molekül ağırlıklı bileşikler, polimerler olarak adlandırılır [17]. Bu uzun zincirler çapraz bağlar, Van der Waals bağları, hidrojen bağları veya primer kovalent bağ kuvvetleriyle bir arada tutulurlar [18].

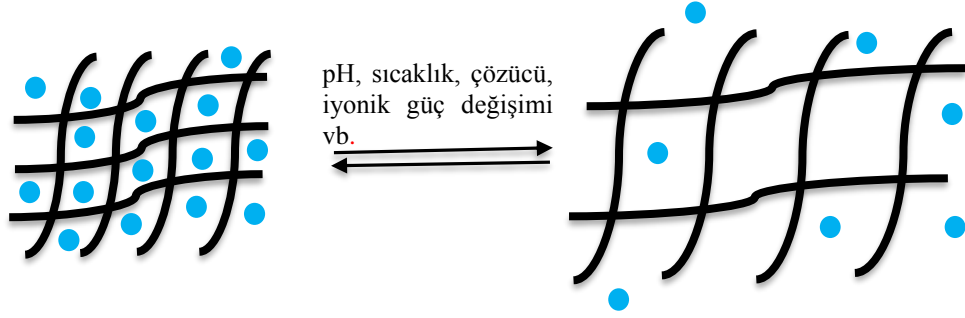
Polimerlerin özellikleri yapı taşları olan monomerlerine göre büyük farklılık gösterir. Bu nedenle, uygulama alanına yönelik uygun biyomalzeme seçimi dikkatlice yapılmalıdır.

Nişasta, selöloz, doğal kauçuk, albümin, jelatin ve DNA (genetik materyal) doğal polimerler grubuna girerler [19]. Günümüzde çok sayıda sentetik polimer de bulunmaktadır.

1.2.3.1 Hidrojeller

Hidrojeller, suda şişebilen, çapraz bağlı polimerik yapılardan oluşan, üç boyutlu, yüksek molekül ağırlıklı, fizyolojik sıcaklık ve pH değerinde su içinde çözünmeyen polimerik malzemelerdir. Ortam koşullara göre (pH, iyon gücü, sıcaklık ve elektrik akımı gibi) tepki veren jeller 'akıllı jel' veya 'uyarıcı yanıt veren jel' olarak da bilinmektedir. Bu üç boyutlu hidrofilik ağ yapılı jeller, bünyelerinde yüksek miktarlarda suyu muhafaza etmelerinin yanı sıra, yapısal bütünlüğünü ve esnekliğini de belirli ölçüde korurlar. -OH, -COOH, -CONH₂ ve SO₃H⁻ gibi hidrofilik fonksiyonel gruplar içeren bu hidrojeller, çözünmeden suyu emerek

şişerler. Hidrojeller doğal ya da sentetik polimerlerden hazırlanabilirler. Doğal polimerlerden elde edilen hidrojeller kısmen mekanik mukavemet sağlarken, hastalıklara neden olabilecek mikroorganizmalar içerebilir ve inflamasyon/bağışıklık gibi etkenleri de tetikleyebilirler. Sentetik hidrojeller, ise biyoaktif özelliklere sahip değildirler [20].

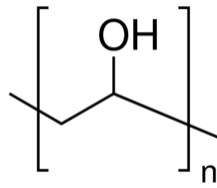


Şekil 1.3: Hidrojellerin ilaç salınım modeli [20].

Hidrojeller, biyolojik reaksiyonlarda inert, bozunmaya karşı oldukça dirençli, vücut tarafından emilmez, ısıyla steril edilebilir özellikte, çok değişik form ve şekillerde hazırlanabilirler. Hidrojellerin yüksek oksijen geçirgenliğine sahip olması, mekanik kararlılıklarının iyi olması ve uygun kırınım indisine sahip olmaları nedeniyle ilk uygulaması kontakt lenslerde ortaya çıkmıştır. Diğer uygulama alanları ise; yara iyileşmesinde biyoyapışkan madde, yapay böbrek zarı, yapay deri, estetik cerrahide biyomalzeme olarak sıralanabilir. Son yıllardaki en önemli uygulamalardan biri ise eczacılık alanında ki kontrollü ilaç salınım sistemlerindeki kullanımınıdır. Bu uygulamaya örnek olarak insulin salınımı verilebilir. İnsulin salınımının kontrolü, glikoz seviyesinde artma olduğunda daha fazla insulin salabilen pH'a karşı duyarlı akıllı hidrojellerin yardımıyla başarılabilmektedir. Hidrojellerin ileri uygulamalarından bir diğeri de yapay kasların geliştirilmesidir. Elektrokimyasal uyarıları mekanik işe çeviren akıllı hidrojeller, insan kas dokusu işlevi görebilir. Bu özellikten yararlanarak yapay kaslar yapılmaktadır. Biyoteknolojik uygulamalarda da, özellikle biyoaktif proteinlerin ayrılmasında hidrojellerden faydalanılmaktadır [21].

1.2.3.2 Polivinil alkol (PVA)

Polivinil alkol hidrofilik, çok sayıda hidroksil grubu içeren ve serbest su molekülleriyle kolayca hidrojen bağı oluşturabilen yarı kristal, sentetik bir polimerdir [22]. Şekil 1.4'te PVA'nın kimyasal yapısı gösterilmiştir. PVA kokusuz, tatsız, saydam, beyaz renkli granüldür. Su içerisinde rahatlıkla çözünebilir. Organik çözücülerde çözünmemesine rağmen etil alkol içerisinde yavaşça çözünmektedir. Erime sıcaklığı 180°C-190°C arasındadır. Molekül ağırlığı 26300 ve 30000 arasında olup hidroliz derecesi %86.5'ten %89'a kadardır. PVA üretiminde kullanılan primer ham madde vinil asetat monomeridir ve vinil asetatın polimerizasyonu ile elde edilir [23]. PVA hidrojellerinin çeşitli biyomedikal uygulamalarda iskelet malzemesi olarak kullanılması umut vaat etmektedir. Ancak protein adsorpsiyonu ve hücre adezyonu direnci sebebiyle doku mühendisliğinin uygulama alanlarında dezavantaj yaratmaktadır [24]. PVA'nın biyoinert bir polimer olması kıkırdak doku yüzeyi için önemli bir karakteristik özelliktir. Çünkü protein adsorpsiyonun yağlayıcı işlevini olumsuz yönde etkilemektedir [25]. Bunların yanı sıra mükemmel biyoyumluluk ve mekaniksel güce sahip PVA hidrojelleri iyi bir film oluşumu, uzun vadeli sıcaklık kararlılığı ve insan vücudu için toksik olmayan özelliklere de sahiptir [26]. PVA hidrojelleri biyoyumluluğu ve fiziksel özellikleri nedeniyle biyomedikal ve ilaç endüstrisinde oldukça fazla tercih edilmektedir [22].

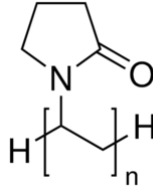


Şekil 1.4: PVA'nın kimyasal yapısı.

1.2.3.3 Polivinil pirolidon (PVP)

Polivinil pirolidon (PVP); polividon veya povidon olarak bilinen lineer 1-vinil-2-pirrolidon gruplarından oluşan sentetik bir polimerdir. Şekil 1.5'te PVP'nin açık yapısı gösterilmiştir. PVP su ve birçok organik çözücüde (metanol, etanol, kloroform) çözünebilir, toksik olmayan, biyoyumlu, kimyasal açıdan inert, ısıya

ve pH'a karşı dayanıklı, iyonik değildir. Ortalama molekül ağırlığı (\bar{M}_w), camsı geçiş sıcaklığına (T_g) bağlı olarak 100°C için $\bar{M}_w=2.5 \times 10^3 \text{g/mol}^{-1}$ ile 175°C için $\bar{M}_w=10^6 \text{g/mol}^{-1}$ arasındadır. PVP, mükemmel biyouyumluluğu, toksit olmaması ve yüksek kapasiteli kopolimer kompleksleri oluşturması nedeniyle biyomedikal ve medikal olmayan (ilaç endüstrisi ve tıp, optik ve elektrik uygulamaları, menbranlar, yapıştırıcılar, seramik, kâğıt, boya ve mürekkep, litografi ve fotoğraf, lifler ve tekstil, çevre uygulamaları) farklı uygulama alanlarında da oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. PVP, kan prototeinlerinin aşırı miktarda adsorpsiyonunu önlemek için diyaliz membranların da hidrofilyze edici madde olarak da eklenmektedir. Ayrıca elektriksel özelliklerinin iyi olması nedeniyle ekranlar, baskılı devre kartları, katot ışın tüpleri, enerji depolama aygıtları ve güneş pilleri gibi çeşitli elektriksel ve optik uygulama alanlarında da tercih edilmektedir [27].



Şekil 1.5: PVP'nin kimyasal yapısı.

1.2.4 Kompozit Biyomalzemeler

Kompozit malzemeler, belirli bir amaca yönelik morfolojik ve fiziksel özellikleri farklı, en az iki maddenin makroskobik düzeyde bir araya getirilmesiyle oluşan malzemelerdir. Kompozit malzemelerin avantajı, bir araya gelen malzemelerin kendi özelliklerini kaybedip malzemeye yeni özellikler kazandırmasıdır [28]. Kompozit malzemeler, reçine (matriks) ve dolgu bileşenlerinden (reinforcement) oluşur. Bu bileşenler birbirleri içinde çözünmezler. Böylece kompozit malzeme, kendisini oluşturan bileşenlerden, birinin tek başına sahip olmadığı özelliklere sahiptir. Kompozit malzeme, 'matriks' olarak adlandırılan bir malzeme içerisine çeşitli güçlendirici malzemelerin katılmasıyla hazırlanmaktadır. Matriks olarak çeşitli polimerler, güçlendirici olarakta çoğunlukla cam karbon ya da polimer lifler, bazen de mika ve çeşitli toz seramikler kullanılmaktadır.

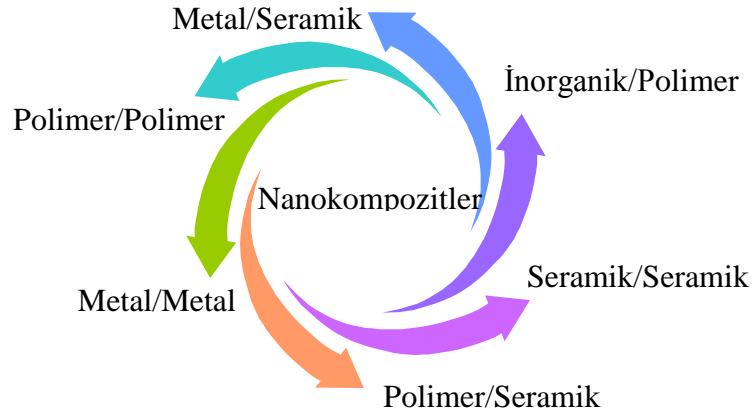
Metaller ve seramiklerin 'elastik modül' ile tanımlanan sertlik dereceleri, insan vücudundaki sert dokulara oranla 10-20 kat daha fazladır. Ortopedik cerrahide karşılaşılan en önemli problemlerden biri, kemik ile metal ya da seramik implantın sertlik derecesinin uyumsuz olmasıdır. Kemik ve implanta binen yükün paylaşılması doğrudan bu malzemelerin sertliğiyle ilgilidir. İmplantın sertlik derecesinin, temasta olduğu dokularla aynı olacak şekilde ayarlanması, kemikte oluşacak deformasyonları engeller. Kullanımdaki tüm bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak amacıyla, liflerle güçlendirilmiş polimerik malzemeler, yani polimer kompozitler alternatif olarak sunulmaktadır[29].

1.3 Hemouyumluluk

Hemokompatibilite; kan maddeleri ile malzemelerin uyumluluğu olarak tanımlanır. Genel olarak tüm biyomedikal implantlar özellikle de kan ile temas halinde bulunan cihazlar, kanın içinde bulunan bir çok bileşimden en az biriyle etkileşim haline girmektedir. Bunun yanı sıra, nano partiküller; terapotik (tedavi edici) ve görüntüleme maddesi olarak kullanılırken doğrudan damar sistemi ile etkileşim halindedir [30]. Terapotik nanopartiküllerin gelecekteki uygulamalarının önemi intravenöz/oral uygulamaya bağlı olarak insan kan bileşenleri ile etkileşimidir. Bu kan bileşenleri üzerine biyomedikal nanopartiküllerinin hemolitik etkisi değerlendirilmektedir [31].

1.4 Nanokompozitler

Nanokompoziter, bir matriks içinde bulunan maddelerden en az birinin bir boyutu nano düzeyde ($1\text{nm}=10^{-9}\text{m}$) olan kompozit malzemelerdir [32]. Bu tür nanotanecikler, daha yüksek yüzey alanı ve düşük dolgu oranından ve nanotanecik ile polimer arasındaki iyileştirilmiş adezyon kuvvetinden dolayı dolay dolay makro veya mikro taneciklere göre büyük avantajlar sunmaktadır. Nanokompozitler dolgu maddesi ve matriks bileşenlerine bağlı olarak altı sınıfa ayrılabilirler. Bu nanokompozit türleri Şekil 1.6'da gösterilmektedir. Nanokompozit türleri içerisinde polimerik nanokompozitler çok geniş uygulama sahası bulmaktadır [33].



Şekil 1.6: Nanokompozit türleri.

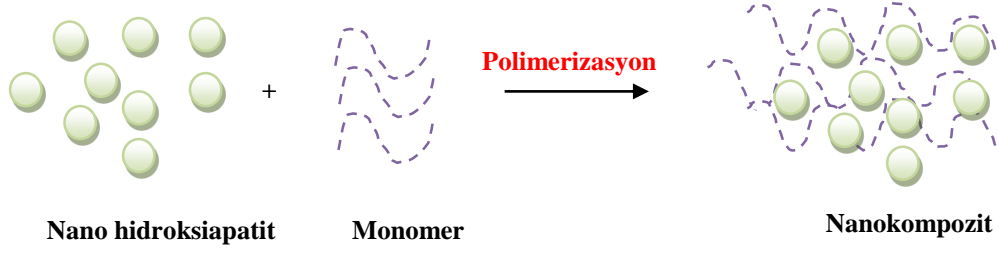
1.4.1 Nanokompozit Hazırlama Yöntemleri

Polimer nanokompozitlerini hazırlamak için genellikle 3 yöntem kullanılmaktadır. Bunlar [34];

1. Polimerizasyon yöntemi
2. Eritme yöntemi
3. Çözelti ortamında etkileştirme yöntemidir.

1.4.1.1 Polimerizasyon Yöntemi

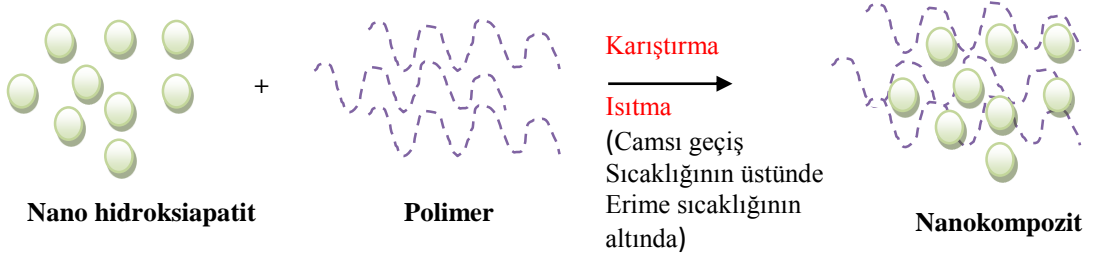
Polimerizasyon yönteminde monomer/monomerler ısı veya uygun bir başlatıcı ile polimerizasyonu başlatılarak dolgu maddeleri arasına difüzyonu sağlanır. Böylece zincir büyüme reaksiyonlarıyla elde edilen polimer içerisinde dolgu maddesinin tamamen disperse olması sonucu nanokompozit oluşur. Şekil 1.7'de polimerizasyon yöntemi ile nanokompozit sentezi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.7: Polimerizasyon yöntemi ile nanokompozit sentezi.

1.4.1.2 Eritme Yöntemi

Eritme yönteminde dolgu maddesi doğrudan erimiş polimerle karıştırılarak nanokompozit sentezlenir. Karıştırma işlemi polimerin camsı geçiş sıcaklığı üzerinde ve erime sıcaklığının altında bir sıcaklıkta yapılır ve polimerin ısıtılıp soğutulmasıyla ürün elde edilir. Ayrıca bu yöntemde hem çözücüye gerek yoktur hem de ekstrüzyon şartlarında ürün hazırlanmaktadır. Şeki 1.8’de eritme yöntemine göre nanokompozit sentezi şematik olarak gösterilmiştir [35].

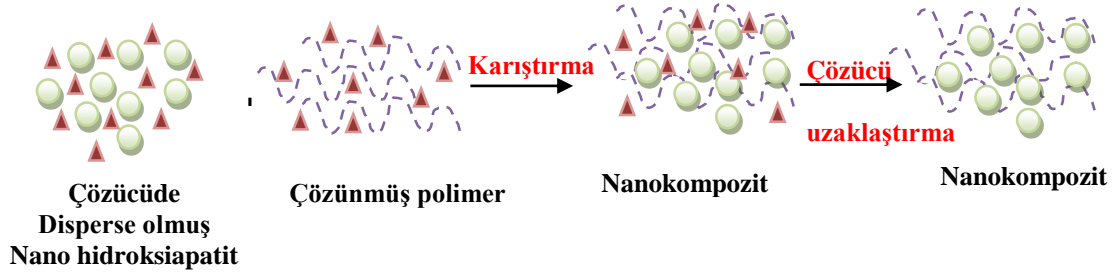


Şekil 1.8: Eritme yöntemine göre nanokompozit sentezi.

1.4.1.3 Çözelti Ortamında Etkileştirme Yöntemi

Çözelti ortamında etkileştirme yönteminde, çözücü veya çözücü karışımı dolgu maddesi disperse etmek ve polimer matrisini çözmek için kullanılır. Bu yöntemde ilk adım dolgu maddesini çözücü içerisinde tamamen disperse etmektir. Daha sonra uygun bir çözücüde çözülmüş polimer bu süspansiyona ilave edilerek polimer zincirlerinin dolgu maddesi arasında dağılması sağlanır. Son adım ise çözücünün uzaklaştırılması ile nanokompozitin oluşumudur. Şekil 1.9’da çözelti

ortamında etkileştirme yöntemi ile nanokompozit sentezi şematik olarak gösterilmiştir [33].



Şekil 1.9: Çözelti ortamında etkileştirme yöntemi ile nanokompozit sentezi.

1.4.2 Nanokompozitleri Üstün Kılan Özellikler

Nano boyutlu malzemeler, büyük boyutlu malzemelerle mekaniksel, elektriksel, ısı, optik ve kimyasal özelliklerine göre kıyaslandığında üstün niteliklere sahiptir. Bunun yanı sıra nanokompozitlerin birçok avantajları vardır. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- ❖ Daha düşük maliyetlerle elde edilirler,
- ❖ Taşımada büyük yakıt ve enerji kazanımı sağlarlar,
- ❖ Yüksek gerilme modülü ve boyut stabilitesi gibi mekanik özellikler gösterirler,
- ❖ Nanokompozitlerin yapısında bulunan su ve hidrokarbonlardan dolayı, gaz geçirgenliği azalır,
- ❖ Termal stabiliteyi artırır ve ısı bozulma sıcaklığını yükseltirler,
- ❖ Kimyasal etkenlere dayanıklılıkları yüksektir,
- ❖ Elektrik iletkenlikleri daha fazladır,
- ❖ Konvansiyonel dolgulu polimerlerle kıyaslandığında optik geçirgenlik özellikleri daha iyidir.

Bu iyileşen ve gelişen özellikler, dolgu maddesi ve polimer arasındaki nanoyapısal konfigürasyon ve iç yüzey bağlanmasından dolayıdır [36].

1.5 Modifikasyon

Modifikasyon, örnek yüzeylerinin farklı yöntemlerle değişime maruz bırakılmasıdır [37]. Kimyasal yüzey modifikasyonu, kontrollü olarak örneğin kimyasal ve fiziksel özelliklerini değiştirmek için yüzeye molekül ve molekül parçalarının kimyasal bağlanması olarak tanımlanabilir. Kimyasal modifikasyon hem laboratuvar hem de endüstri alanında ki çalışmalarda önemli ölçüde artışa yol açmıştır [38]. Örneğin; kimyasal modifikasyonda organik silanlı bileşikler tercih edilebilir ve bunun nedeni polimer matriksi ara yüzünü değiştirmek ve matriks ara hidroksil gruplarının sayısının azaltılmak, ara yüzey kohezyon gücünü arttırmaktır [39].

1.6 Polimerlerin Çözünürlüğü ve Uygun Çözücü Seçimi

Çözelti ortamında etkileştirme yönteminin belirli polimer-çözücü çiftleri arasında meydana gelmesinden dolayı uygun çözücünün bulunması bu yöntem için bir avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle, çözelti ortamında etkileştirme yönteminde kullanılan çözücü, polimer nanokompozitlerin özelliklerini belirlemede önemlidir.

1936 yılında, Joel H. Hildebrand, çözücülerin karışılabilirliğinin davranışının sistemik açıklanmasını sağlayacak “çözünürlük parametresi” tanımı önermiştir. Çözünürlük parametresi; kohezif enerji yoğunluğunun (KEY) kare kökü olarak tanımlanır. KEY ise; birim hacimdeki sıvının buharlaşma enerjisidir [40].

$$\delta = \sqrt{KEY} \quad (1.1)$$

Burada; KEY ; $(\Delta H_v - RT)/V_M$ olarak ve ΔH_v ; $v_1 v_2 (\delta_1 - \delta_2)^2$ buharlaşma ısısını belirtirken v , hacim kesrini; 1 ve 2 çözücü ve polimeri gösterir. KEY , polimer ve çözücü için hesaplanabilir. $(\delta_1 - \delta_2)$ arasındaki fark 1.7-2.0'dan daha küçükse karışımın olacağı kabul edilebilir. Hidrojen bağı söz konusu değilse ve fark 2'nin üzerindeyse karışma mümkün değildir [33].

1.7 Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Karakterizasyonu

Polimer/seramik nanokompozitlerinin yapısını karakterize etmek için kullanılan başlıca iki teknik (XRD) ve elektron mikroskopu (TEM)'dir. X-ışınları difraksiyonunda dolgu maddesi ve polimer arasındaki dispersiyon ve etkileşim en iyi şekilde incelenebilmektedir. Ayrıca nanokompozit yapısı hakkında yorumlar yapılabilir. Elektron mikroskopu analizleride nano taneciklerin dispersiyonu hakkında net bir bilgi verir ve XRD'nin tamamlayıcısıdır.

1.8 Literatür Özeti

Literatürde hidroksiapatit ve PVA-PVP polimerinin etkileştirilerek nanokompozit elde edildiğini gösteren oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan polimerler ve nano hidroksiapatitin kullanılmasıyla elde edilen herhangi bir nanokompozit çalışmasına rastlanmamıştır. Aşağıda konu ile ilgili olduğunu düşünülen çalışmaların kısa bir özeti verilmektedir.

Shin ve arkadaşları, yapay göz çukuru için kullanılacak olan nanokompozitlerin biyouyumluluğunu *In vivo* deneylerle incelemişler, en biyouyumlu olanın poly ϵ -caprolactone polimerini içeren nanokompozitin olduğunu gözlemlədiler [41]. Jansen ve arkadaşları, sert ve yumuşak doku implantlarının biyouyumluluğunun belirlenmesi için kullanılabilecek yeni ve basit histolojik belirleme yöntemlerini açıklamışlardır [42]. Dimitrevska ve arkadaşları, hidroksiapatitin biyoaktivitesine ve polietilenterafitalatın mükemmel mekaniksel ve biyouyumluluk performansına bağlı olarak nano saflıkta hidroksiapatit ve polietilenterafitalattan hazırlanmış kompozit mikrofiberleri, biyolojik kemik yapısını oluşturmak için sentezlemişlerdir [43]. Sionkowska ve arkadaşları, yapay karaciğer uygulamalarına örnek olarak yapılan çalışmada kollajen-kitosan matrikslerini geliştirmiş ve sonuçta orta mekanik dayanıklılık, iyi bir hepatosit uyumu ve mükemmel biyouyumluluk sağlandığını rapor etmişlerdir [44]. J.Chen ve arkadaşları, kollajen-kitosan karışımlarının korneal uygulamalar için yaptıkları bu ilk çalışmada tavşan kornea hücre ve dokularına karşı kullanımına ilişkin sitotoksik olmadığını göstermişlerdir [45]. Fisher J ve arkadaşları, kıkırdak doku

mühendisliği çalışmalarında kullanmak için sentezledikleri oligo (poli(etilen glikol) fumarat)'tan yola çıkarak hidrojeller hazırlamışlar ve yaptıkları *In vitro* deneylerde tavşan mezenkimal kök hücrelerinin yaşıyor olduğunu tespit etmişlerdir. Buna göre hazırladıkları bu hidrojellerin kıkırdak doku yenilenmesinde hücre sağlama ve büyüme faktörü olarak gelecek vadeden malzemeler olduğunu ifade etmişlerdir [46]. Oreffo ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen biyobozunur ve gözenekli poli(dl-Laktik-ko-glikolik asit) fiberleri insan kemik ve ilik stromal hücreleri olan HBMSC ile birleştirilip *In vivo* çalışmalarında incelenmiştir [47].

1.9 Amaç ve Kapsam

Biyomateryaller, insan vücudundaki canlı dokuların işlevlerini yerine getirmek ya da bulunduğu dokuya destek vermek amacıyla kullanılan doğal ya da sentetik malzemelerdir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan biyomalzemeler metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olmak üzere 4 ana gruba ayrılırlar. Her malzemenin kendine ait uygulama alanı vardır. Ancak bu malzemeler doğal yapılarından dolayı kırılma olmaları, işlenmelerindeki zorluklar, yavaş bozunma hızları, korozif olmaları, reaksiyon ürünlerinin toksik olması gibi bir takım dezavantajlara sahiptirler. Geçmişte ve halen de kullanılmakta olan homojen özellik gösteren ve kullanım açısından dezavantajlara sahip olan tüm bu malzeme gruplarına alternatif olarak da bir matriks ve nano boyutlu bir dolgu malzemesinden meydana gelen nanokompozit malzemeler geliştirilmiştir [48].

Hidrojeller mükemmel doku uyumu, kullanım kolaylığı ve çözünen geçirgenliği özellikleri ile ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesine büyük katkı sağlamaktadır. Göz boşluğumuzu dolduran sıvı, kan damarlarının duvarları, iskeletteki eklemlere hareket olanağı sağlayan akışkan sıvı da jel yapısındadır ve hidrojeller bu amaçla da kullanılmaktadır. Ayrıca kilo kontrolü sağlamada hidrojeller kullanılarak, karın boşluğunda anlamlı bir alan kaplanır. Böylece iştah bastırılarak diğer besinler için yer azaltılmış olur. Hidroksiapatit biyomalzeme üretiminde sıkça kullanılan bir biyoseramik malzemedir ve en önemli özelliği biyoyumlu olması ve toksik olmamasıdır [49].

Bu çalışmanın amacı; ilaç salınım sistemlerinde, göz içi lenslerde ve yara örtüsü olarak kullanılan hidrojeller içerisine nano hidroksiapatit katılmasıyla özellikleri iyileştirilecek olan nanokompozitlerin hazırlanması ve karakterize edilmesidir. Bu bilgiler ışığında gerçekleştirilecek nano boyuttaki hidroksiapatitin hidrojel matrisi içerisine dağıtılmasıyla nanokompozitlerin hazırlanması ve hazırlanan malzemenin karakterize edilerek biyomalzeme olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Hazırlanan nanokompozitleri karakterize etmek için XRD, FTIR_ATR, termal özelliklerini belirlemek için DTA/TG ve DSC, yüzey morfolojisini belirlemek için TEM, SEM ve AFM, yüzey alanı ve gözenek hacmini belirlemek için BET yüzey alanı tayin cihazı, ve homoyumluluklarını belirlemek için 96 oyuklu plakalı spektrofotometre kullanılmıştır.

2. MATERİYAL VE METOD

2.1 Materyal

Çalışmada kullanılan nano hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), (3-aminopropil)trietoksi-silan (3apts), N^1 -[3(trimetoksi)-propil]dietilentriamin (N3tmpdeta), ve etil alkol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) Sigma-Aldrich, sodyum klorür (NaCl) ve 3-(kloropropil)-trimetoksisilan (3cptms) Merck firmasından satın alınmıştır. Polivinil alkol (PVA) ACROS ($M_A=86000\text{g/mol}$) ve polivinil piroolidon (PVP) Fluka ($M_A=360000\text{g/mol}$) firmasından temin edilmiş olup tüm kimyasallar analitik saflıktadır.

2.1.1 Nano hidroksiapatit/Organo Bileşik Modifikasyon İşlemleri

Modifikasyon için 100 mL toluen içerisine, 1 gram nano hidroksiapatit tartılarak konulduktan sonra disperse olması için bir süre karıştırılmıştır. Karışımın üzerine 10 mmol'lık 10 mL organik silanlı bileşik ilave edilerek reaksiyon karışımı 6 saat boyunca reflüks edilerek karıştırılmıştır. Reflüksden sonra karışım 1.25 μm boyutundaki filtre kâğıdından süzölmüştür. Bu işlem ile n-HAp'a bağlanamayan ve yüzeyde adsorplanan modifiyerin ortamdan tamamen uzaklaşması için, sırasıyla toluen ve dietil eter ile yıkanarak giderilmiştir. Yıkama işlemi sonunda modifiye n-HAp kurutulmak üzere 24 °C vakumlu etüvde bekletilmiştir [37].

2.1.1.1 Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Hazırlanması

250 mL'lik reaksiyon kabı içerisinde bulunan %1, %2.5 ve %5 oranında nano hidroksiapatit tanecikleri üzerine 50 mL çözücü eklenerek bu süspansiyon 20 dakika ultrasonik banyoda karıştırılmıştır. Aynı anda başka bir reaksiyon kabı içerisine 50 mL çözücü ve 1 gram polimer ilave edilmiş ve polimerin tamamen çözünmesi için 2 saat magnetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Polimer tamamen

çözündükten sonra, polimer çözeltisi ve hidroksiapatit süspansiyonu birleştirilmiştir. 24 saat PVA polimeri çözeltisi reflüks düzeneğinde 70°C ve PVP polimeri çözeltisi ise oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı üzerinde karıştırılmıştır. Örnekler cinslerine göre cam ya da teflon petri kaplarına alınarak 40-50°C arasında etüvde çözücüleri uzaklaştırılmıştır ve sonuçta polimer/hidroksiapatit nanokompozit örnekleri elde edilmiştir. Örnekler, 7 gün vakumlu etüvde bekletilerek çözücülerinin tamamen uzaklaşması sağlanmıştır. Çalışmada kullanılan polimerler ve çözücüleri, Tablo 2.1’de polimer ve çözücülerinin çözünürlük parametreleri verilmektedir.

Tablo 2.1: Polimer ve çözücülerinin çözünürlük parametreleri [33,50].

Çözücüler	δ (cal/cm ³) ^{1/2}	Polimerler	δ (cal/cm ³) ^{1/2}
su	23.4	Polivinil alkol	11.6
su	23.4	Polivinil pirolidon	12.5

2.1.2 Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Karakterizasyonu

Polivinil alkol ve polivinil pirolidon polimerleri ve dolgu malzemesi olarak nano hidroksiapatit kullanarak hazırlanan nanokompozit örneklerinin karakterizasyonu aşağıdaki cihazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.1.3 XRD Analizleri

XRD ölçümleri oda sıcaklığında Analytical Philips X’Pert-Pro X-ray diffraktometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Monokromatör olarak dalga boyu $\lambda=1,54$ nm olan bakır katot kullanılan cihazda 2°/dk tarama hızıyla 30 mA ve 40 kV’de 5-50° arasında analiz yapılmıştır.

2.1.4 FTIR-ATR Analizleri

Örneklerin FTIR-ATR spektrumları, Perkin Elmer Spektrum 100 spektrofotometresi ile 4000-650 cm⁻¹ dalga boyu aralığında geçirgenlik modunda alınmıştır.

2.1.5 Termal Gravimetrik Analizleri

Termogravimetrik analizler, Perkin Elmer Diamond simultane DTA/TG cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nanokompozit örneklerinin termogramları oda sıcaklığından 600 °C'ye kadar dakikada 10 °C'lik artışlarla ve n-HAp, modifiye n-HAp örneklerinin termogramları ise oda sıcaklığından 800 °C'ye kadar dakikada 20 °C'lik artışlarla azot atmosferinde alınmıştır.

2.1.6 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizleri

Polimerler ve nanokompozitlerin camsı geçiş sıcaklıklarının belirlenmesi için Perkin Elmer Diamond DSC 4000 cihazı kullanılmıştır. Analizler azot atmosferinde 5 °C'lik sıcaklık artışları ile yapılmıştır.

2.1.7 TEM Analizleri

Belirli bileşimde dolgu maddesi içeren nanokompozit örneklerinin geçirimli elektron mikroskobu görüntüleri JEOL TEM-1400-EDX marka cihazla incelenmiştir. Nanokompozit örnekleri karbon grit üzerinde hazırlanarak görüntüleri alınmıştır.

2.1.8 SEM Analizleri

Nanokompozitlerin morfolojisi Zeiss EVO LS 10 taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analiz edilmiştir. SEM analizleri için örnekler, karbon bant üzerine yapıştırılmış nanokompozit malzemelerin 10 mA akım altında 30 sn tutularak, Au-Pd kaplaması ile hazırlanmıştır.

2.1.9 AFM Analizleri

n-HAP, modifiye n-HAP, PVA/n-HAp ve PVP/n-HAp nanokompozitleri ve türevlerinin atomik kuvvet mikroskobu görüntüleri NanosurfEasyScan 2 STM marka AFM cihazı ile incelenmiştir. Örneklerin AFM analizleri 40 mV sabit genlik ve 190 kHz frekans ile “tapping” mod probu kullanılarak oda şartlarında gerçekleştirilmiştir. AFM ile 512*512 piksel kalitede alınan polimer nanokompozit görüntülerinde, n-HAp ve modifiye n-HAP parçacıklarının büyüklükleri yükseklik baz alınarak belirlenmiştir.

2.1.10 n-HAp ve Modifiye n-HAp' ların BET Analizleri

Örneklerin yüzey alanları, NOVA 2200e (Quantachrome Instruments) BET yüzey alanı tayin cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm öncesinde numuneler yaklaşık 100°C'de 24 saat degaz edilmiştir. Adsorblayıcı gaz olarak saf N₂ gazı kullanılmıştır.

2.1.11 Hemouyumluluk Testi

Bu çalışmada kullanılan kan numuneleri Ek-1'de bulunan Etik Kurul Raporuna göre, sağlıklı kişilerden (en az 10 kişiden), koagülyasyondan sakınmak için sitratlı tüpler içerisine alınmıştır. Gönüllülerden kan alımı bu konuda uzman olan kişi tarafından gerçekleştirilmiştir. Kan numuneleri Etik Kurul Raporu

Nanokompozit örnekleri 0.5 cm² olacak şekilde kesilerek % 70'lik etil alkol ile sterilize edilerek kullanılmıştır. 400 µL antikoagülanlı kan 20 mL %0.9'luk NaCl çözeltisinde seyreltilmiş ve 2 mL'lik ependorf tüpleri içerisine konularak üzerlerine 1 mL seyreltilmiş kandan eklenmiştir. Pozitif kontrol elde etmek için 200 µL antikoagülanlı kan 10 mL steril ultra saf su içerisinde seyreltilmiş ve bunun içerisinden 1 mL alınarak pozitif kontrol olarak belirlenen boş bir tüpe ilave edilmiştir. Negatif kontrol olarak belirlenen bir tüpe ise içerisine nanokompozit konulmadan, tuz çözeltisinde seyreltilmiş kandan 1 mL ilave edilmiştir. Hazırlanan tüm tüpler 2 saat boyunca 37°C' de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda alınan

örnekler 1000rpm’de 10 dk santrifüj edilmiştir ve supernatant kısmı alınarak 96 oyuklu plakanın her bir oyuğuna 200 µL olacak şekilde eklenerek mikropilaka okuyuculu spektrofotometrede 545 nm’de absorbans ölçümü yapılmıştır. Gerekli hemoliz yüzdesi aşağıdaki formül ile belirlenmiştir [51].

$$\% \text{Hemoliz} = \frac{[\text{Absorbans}_{\text{Test Polimeri}} - \text{Absorbans}_{\text{Negatif Kontrol}}]}{[\text{Absorbans}_{\text{Pozitif Kontrol}}]} \times 100 \quad (2.1)$$

Hemoliz yüzdesi, % 5’den az ise hemouyumlu olduğu kabul edilmiştir [52].

2.1.12 Optik Temas Açısı Analizleri

Çözücü uzaklaştırma yöntemi ile sentezlenen polimer/seramik nanokompozit filmlerinin temas açısı ölçümleri Attension Theta Lite cihazı kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Ölçümler mikrosiringa ile saf su kullanılarak yapılmıştır ve durağan damla hacmi yaklaşık 10 µl’dir. Temas açısı ölçümleri $\pm 1^\circ$ hassasiyetle saniyede 45-60 kayıt yapılarak tek bir damla için belirli zaman aralıklarında gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

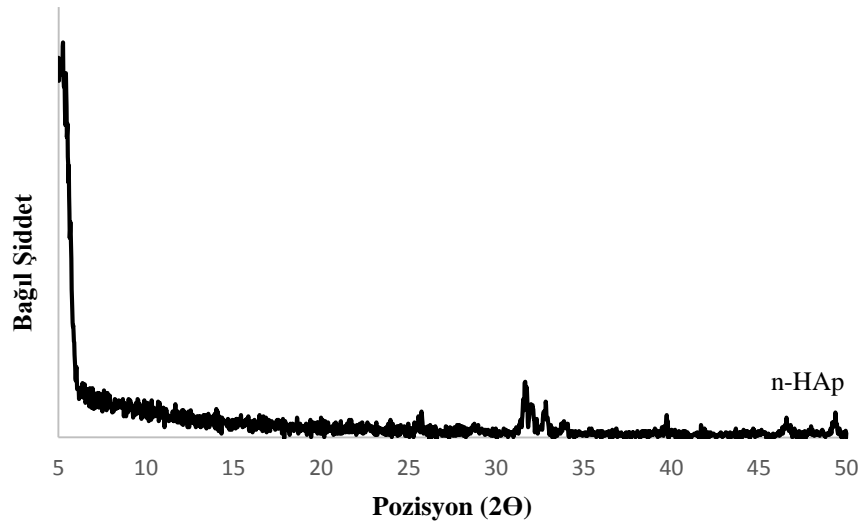
Çalışmada kullanılan nano hidroksiapatit ve nano hidroksiapatitlerin modifikasyonu sonucu yapılarında meydana gelen değişimler ve bu örneklerin polivinil alkol ve polivinil pirolidon polimerleri ile sentezlenen nanokompozit ürünlerinin karakterizasyonuna ait deneysel veriler bu bölümde verilmiştir.

3.1 n-HAp'ın Modifikasyonu

3apts, 3cptms ve N3tmpdeta bileşikleri ile modifiye edilen n-HAp örneklerinin karakterizasyonu; bu bölümde verilen analizler ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.1 XRD Analizleri

Nano hidroksiapatite ait XRD deseni Şekil 3.1'de gösterilmiştir, bu desene ait XRD verileri ise Tablo 3.1'de verilmiştir.

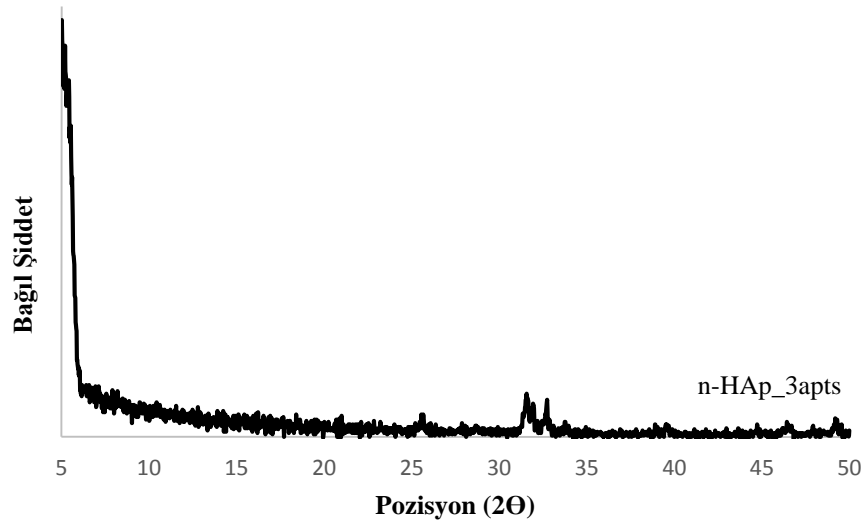


Şekil 3.1: n-HAp'ın XRD deseni.

Tablo 3.1: n-HAp'ın XRD deseninden elde edilen veriler.

Poz. [$^{\circ}2\theta$.]	d-uzaklığı[Å]	Rel. Int. [%]
5.54	15.94	100.00
25.73	3.46	8.81
31.71	3.40	20.21
32.07	2.79	12.44
32.78	2.73	9.33
39.77	2.26	4.66
46.60	1.90	2.07

3apts bileşiği kullanarak modifiye edilen n-HAp'a ait XRD deseni ve bu desenden elde edilen veriler sırasıyla Şekil 3.2 ve Tablo 3.2'de verilmiştir.

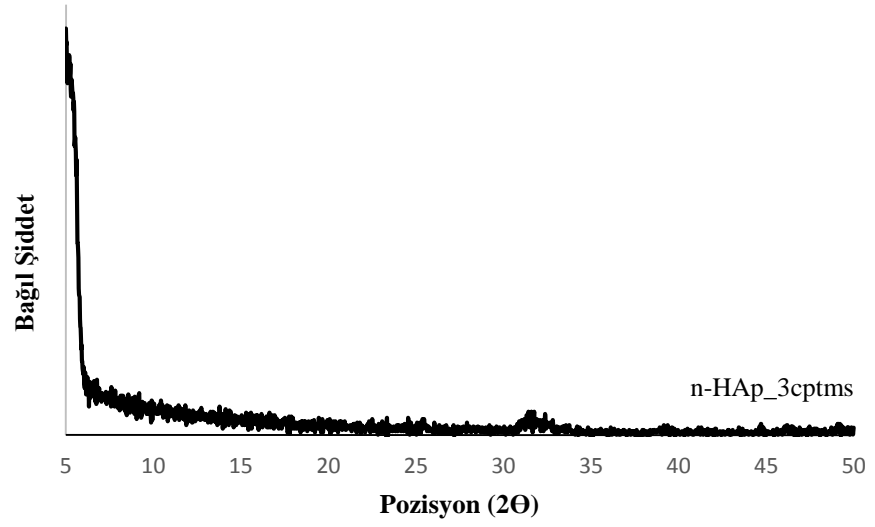


Şekil 3.2: n-HAp_3apts' nin XRD deseni.

Tablo 3.2: n-HAp_3apts' nin XRD deseninden elde edilen veriler.

Poz. [$^{\circ}2\theta$.]	d-uzaklığı[Å]	Rel. Int. [%]
5.48	16.10	100.00
31.58	2.83	12.79
31.94	2.80	11.42
32.72	2.73	12.79
33.75	33.75	33.75
49.24	1.85	5.94

3cptms bileşigi kullanarak modifiye edilen n-HAp'a ait XRD deseni Şekil 3.3'te verilmiştir. Bu desene ait veriler ise Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

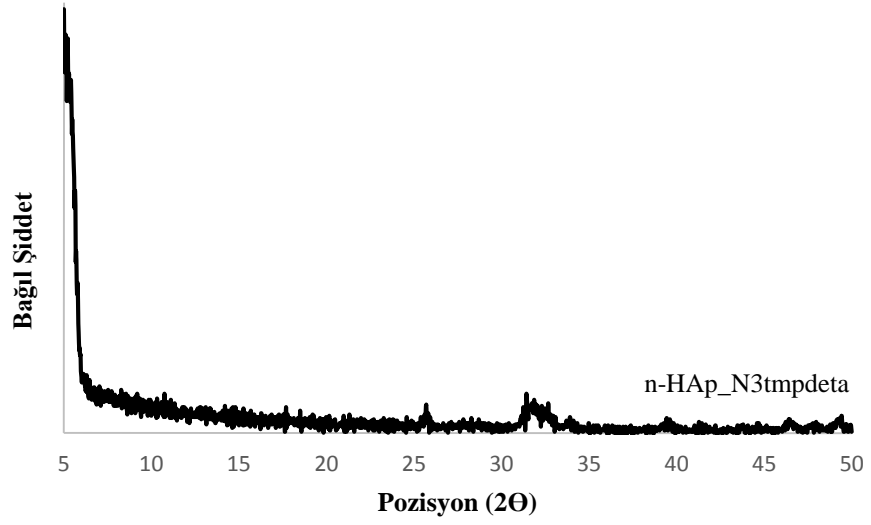


Şekil 3.3: n-HAp_3cptms'nin XRD deseni.

Tablo 3.3: n-HAp_3cptms'nin XRD deseninden elde edilen veriler.

Poz. [°2Th.]	d-uzaklığı[Å]	Rel. Int. [%]
5.60	15.77	100.00
24.57	3.62	5.06
25.48	3.49	5.62
31.46	2.84	7.30
39.38	2.29	3.93
44.69	2.03	4.49

N3tmpdeta bileşiği kullanılarak modifiye edilen n-HAp'ın XRD deseni Şekil 3.4'te ve bu desene ait veriler Tablo 3.4'te verilmiştir.



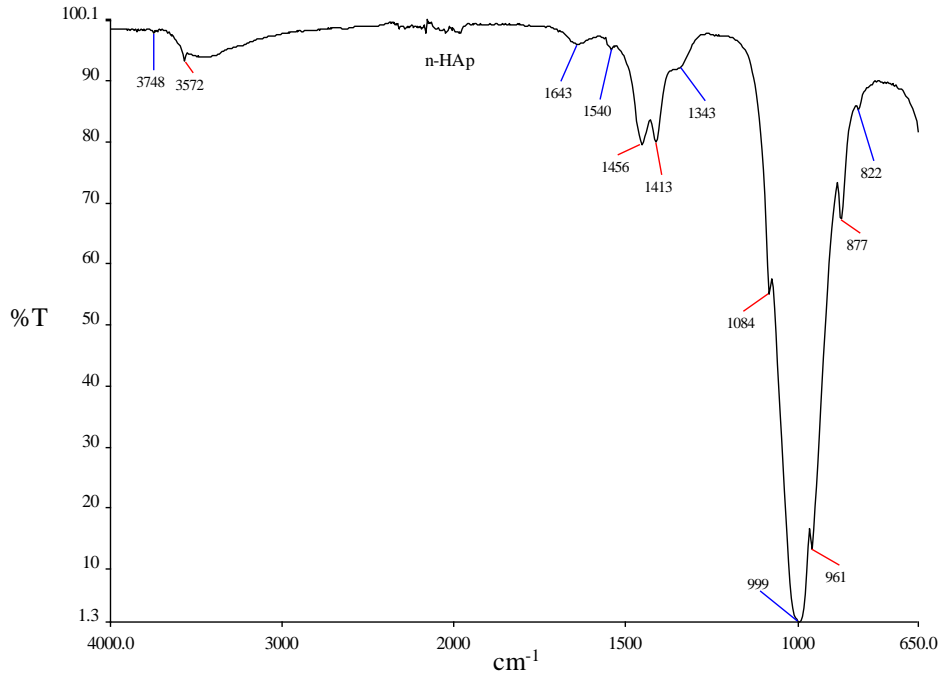
Şekil 3.4: n-HAp_N3tmpdeta'nın XRD deseni.

Tablo 3.4: n-HAp_N3tmpdeta'nın XRD deseninden elde edilen veriler.

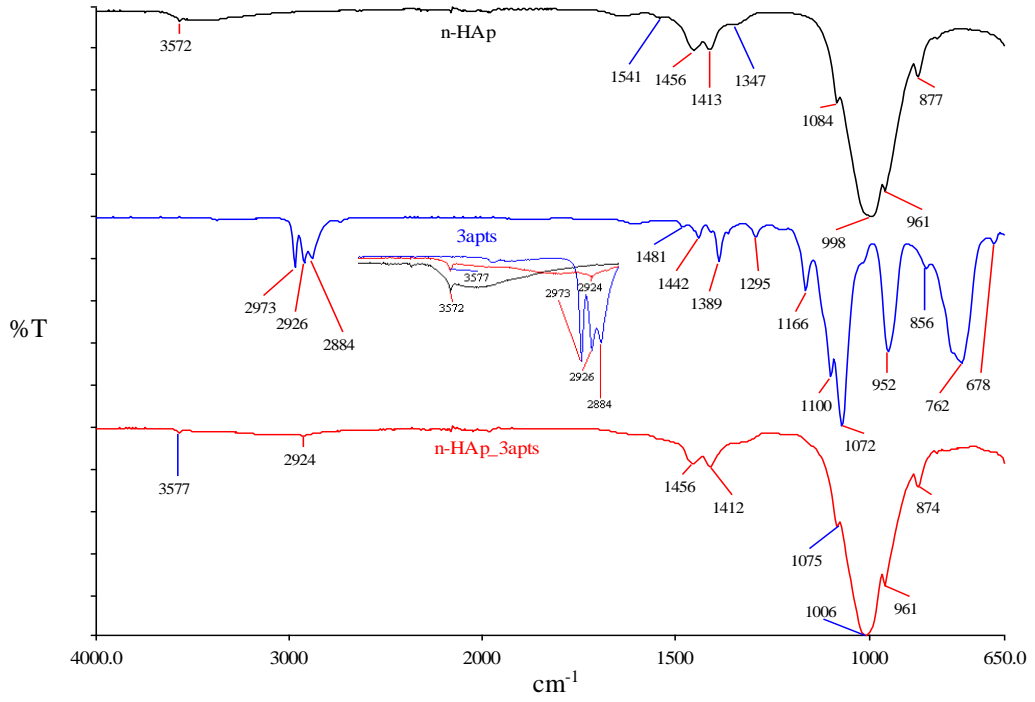
Poz. [°2Th.]	d-uzaklığı[Å]	Rel. Int. [%]
5.55	15.91	100.00
17.70	5.09	5.94
18.51	4.79	4.95
25.72	3.46	8.91
31.45	2.84	12.38
32.57	2.75	5.94
41.27	2.19	3.96
46.46	1.95	4.95
49.31	1.85	4.95

3.1.2 FTIR-ATR Spektrumları

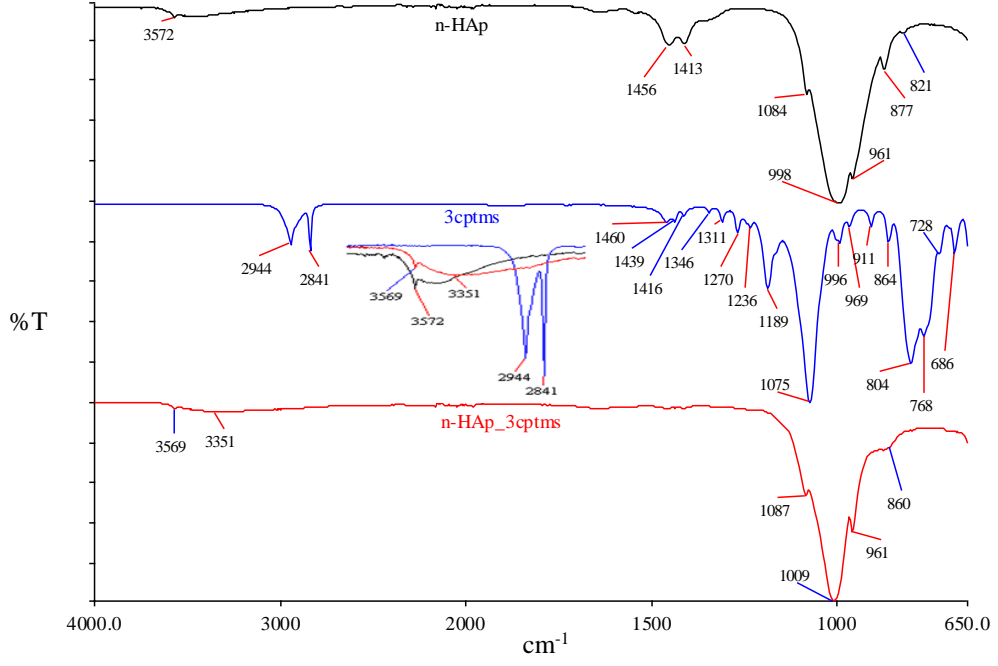
n-HAp, modifiye edilmiş n-HAp'lara ve modifiyer bileşiklere ait FTIR-ATR spektrumları Şekil 3.5 ve 3.8'da verilmiştir.



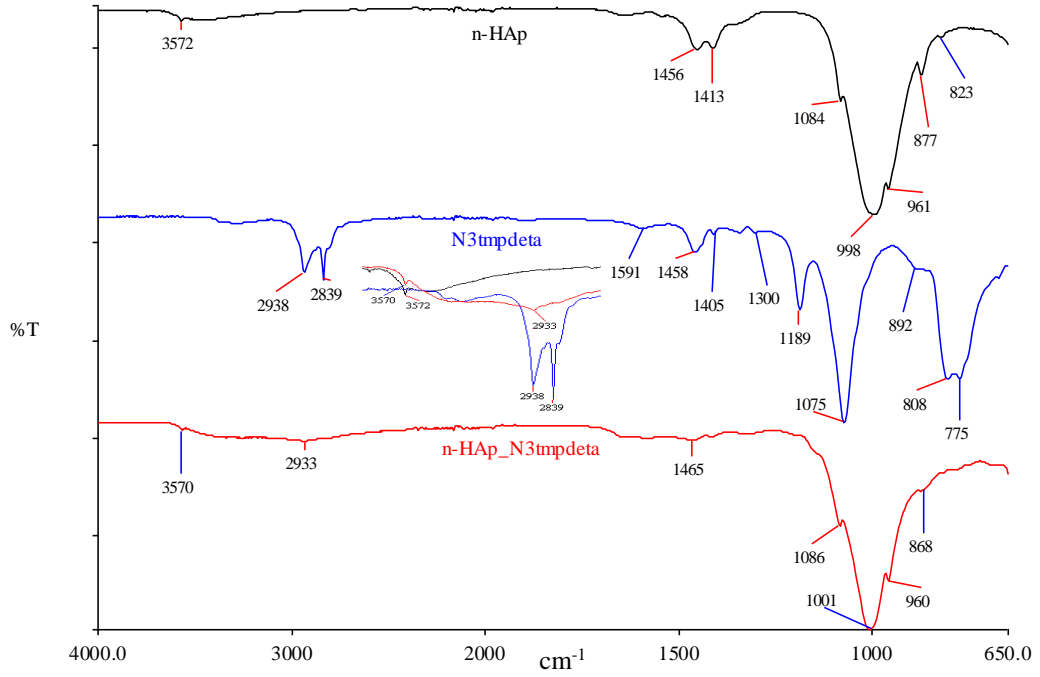
Şekil 3.5: n-HAp'ın FTIR-ATR spektrumu.



Şekil 3.6: 3apts ve n-HAp_3apts'nin FTIR-ATR spektrumları.



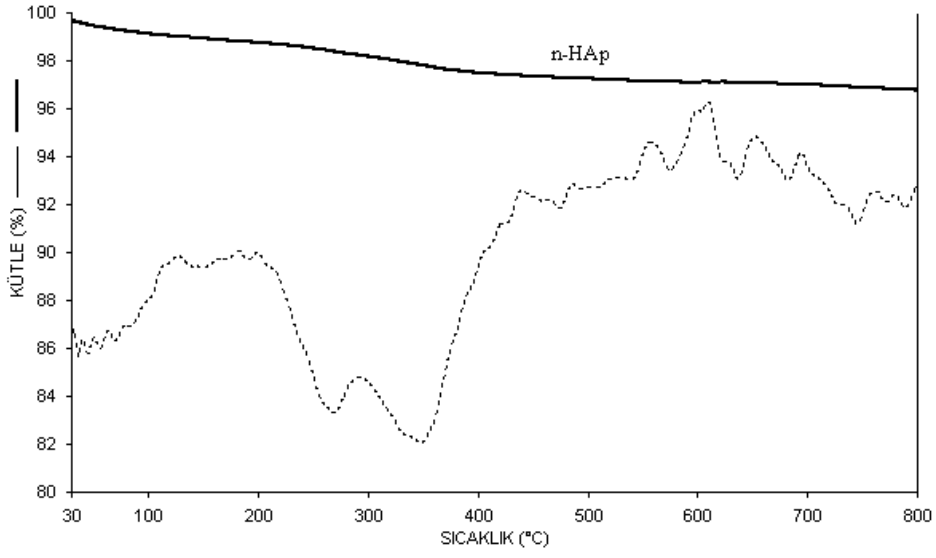
Şekil 3.7: 3cptms ve n-HAp_3cptms'nin FTIR-ATR spektrumları.



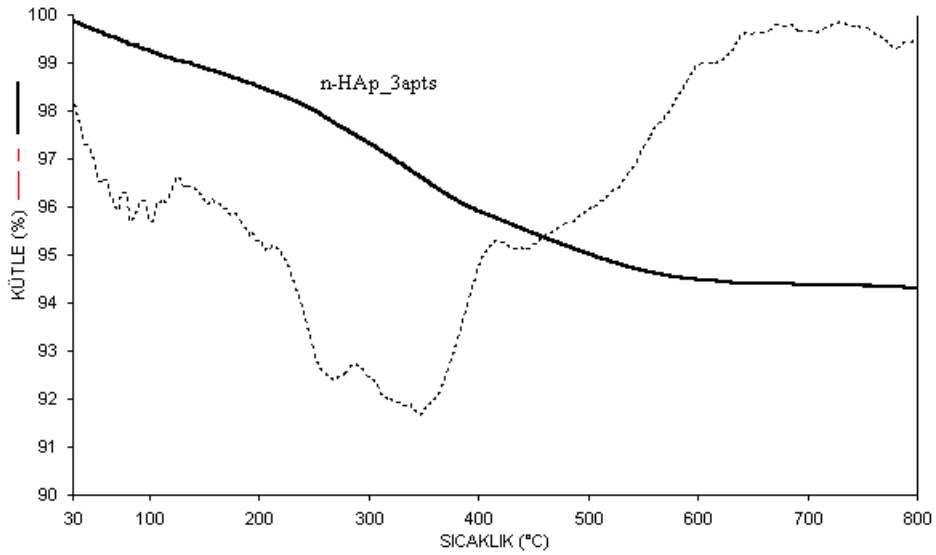
Şekil 3.8: N3tmpdeta ve n-HAp_N3tmpdeta'nin FTIR-ATR spektrumları.

3.1.3 Termal Gravimetrik (TG) Analizleri

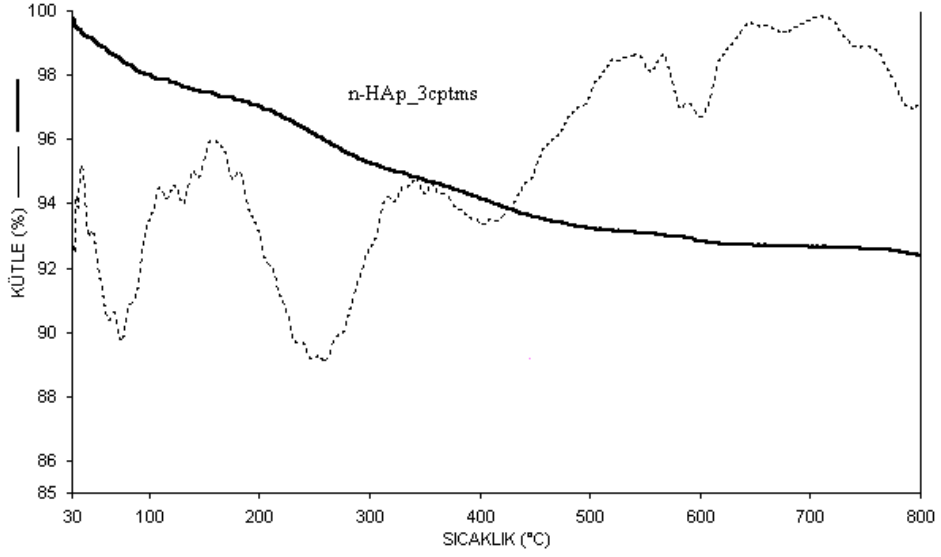
n-HAp ve modifiye edilmiş n-HAp örneklerinin termal özelliklerinin belirlenmesi için termogravimetrik analizleri yapılmış ve bu örneklere ait termogramlar (TG ve d[TG]) Şekil 3.9-3.12’te verilmiştir.



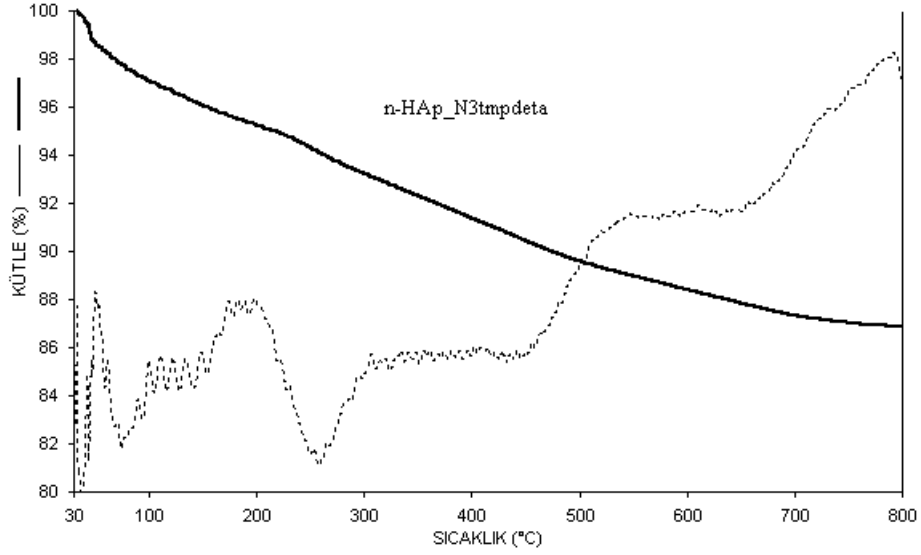
Şekil 3.9: n-HAp’ın TG ve d[TG] eğrisi.



Şekil 3.10: n-HAp_3apts’nin TG ve d[TG] eğrisi.



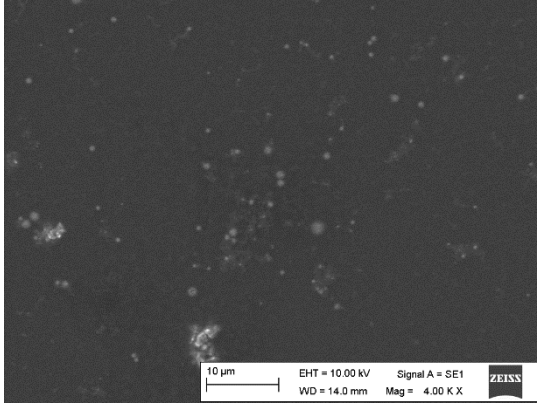
Şekil 3.11: n-HAp_3cptms'nin TG ve d[TG] eğrisi.



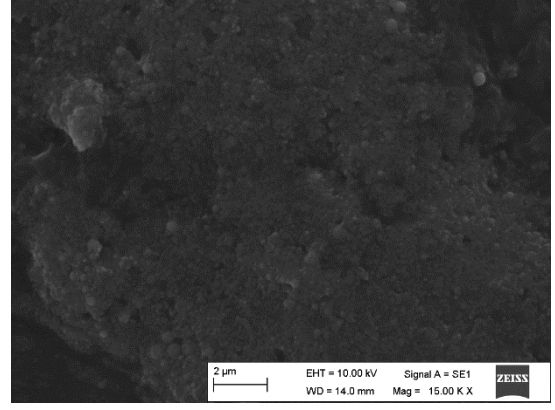
Şekil 3.12: n-HAp_N3tmpdeta'nın TG ve d[TG] eğrisi.

3.1.4 Taramalı Elektron Mikroskobu Analizleri (SEM)

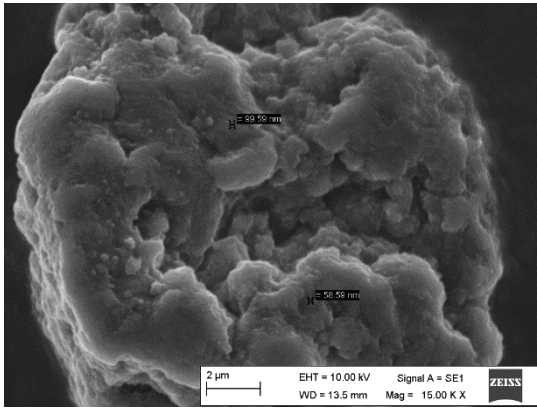
Şekil 3.13 ve 3.16'te n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerine ait SEM fotoğrafları verilmiştir.



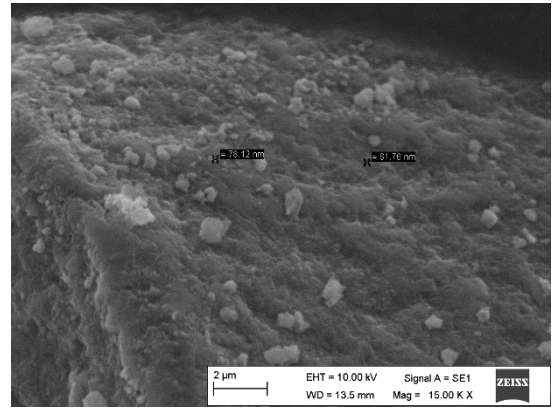
Şekil 3.13: n-HAp örneğine ait SEM fotoğrafı.



Şekil 3.14: n-HAp_3apts örneğine ait SEM fotoğrafı.



Şekil 3.15: n-HAp_3cptms örneğine ait SEM fotoğrafı.



Şekil 3.16: n-HAp_N3tmpdeta örneğine ait SEM fotoğrafı.

3.1.5 BET Analizleri

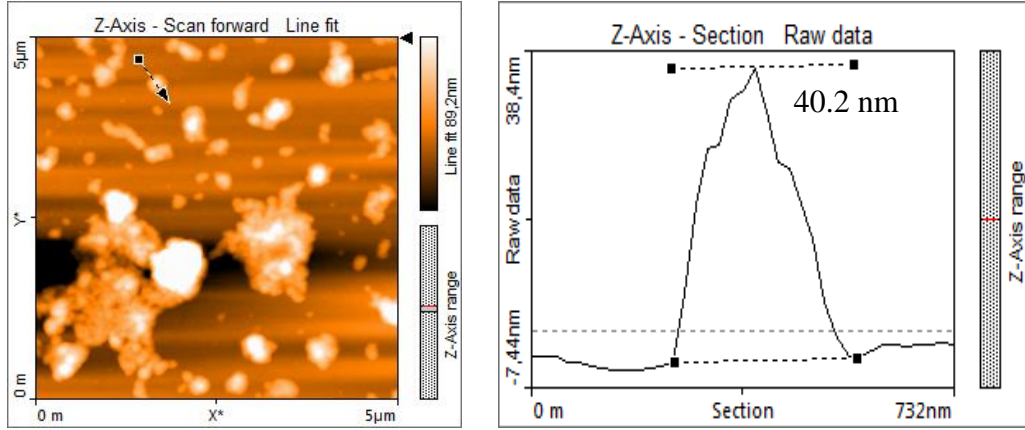
n-HAp ve modifiye edilmiş n-HAp örneklerinin yüzey alanının belirlenmesi için yüzey alan analizleri yapılmış ve bu analiz sonuçlarına ait veriler Tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.5: n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin Bet yüzey alanı ölçüm sonuçları.

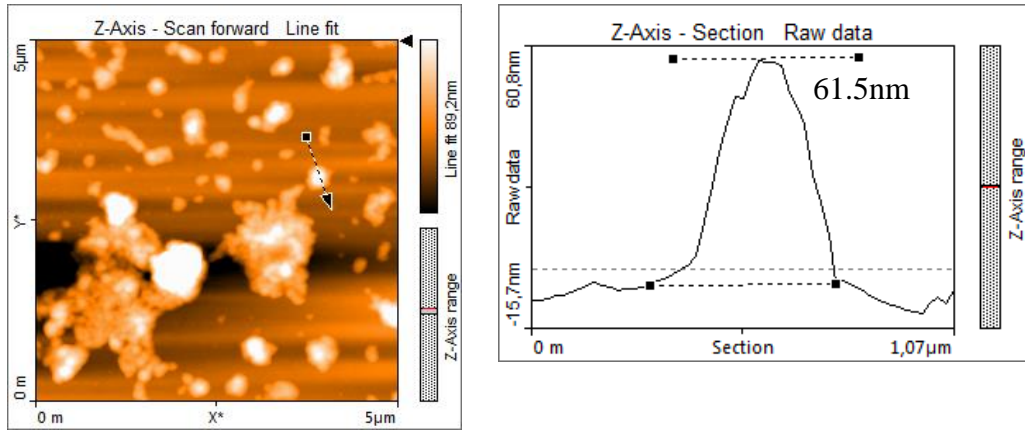
Örnek	Yüzey Alanı (m ² /g)
n-HAp	20
n-HAp_3apts	43
n-HAp_3cptms	49
n-HAp_N3tmpdeta	90

3.1.6 AFM Görüntüleri

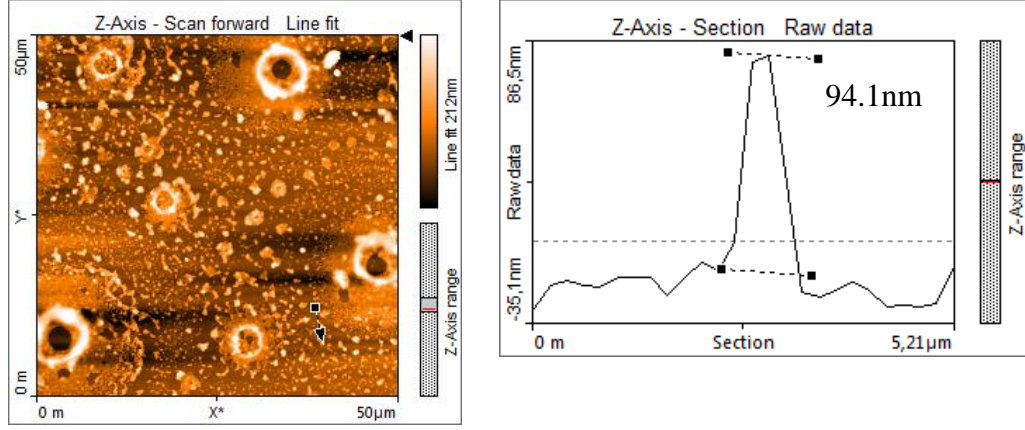
n-HAP ve modifiye n-HAP örneklerine ait AFM görüntüleri Şekil 3.17-3.20’ de, bu örneklerin tanecik boyutu ölçümlerine ait veriler ise Tablo 3.6’de verilmiştir.



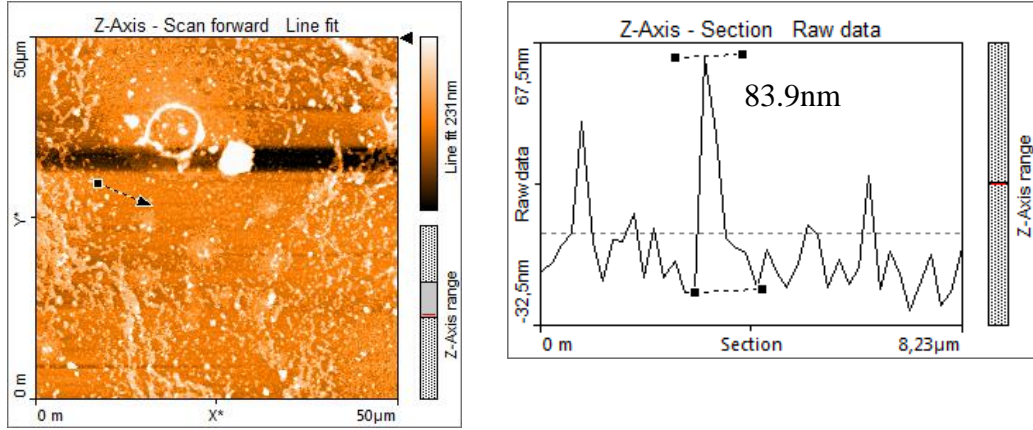
Şekil 3.17: n-HAP' a ait AFM görüntüsü.



Şekil 3.18: n-HAP_3apts örneğine ait AFM görüntüsü.



Şekil 3.19: n-HAp_3cptms' e ait AFM görüntüsü.



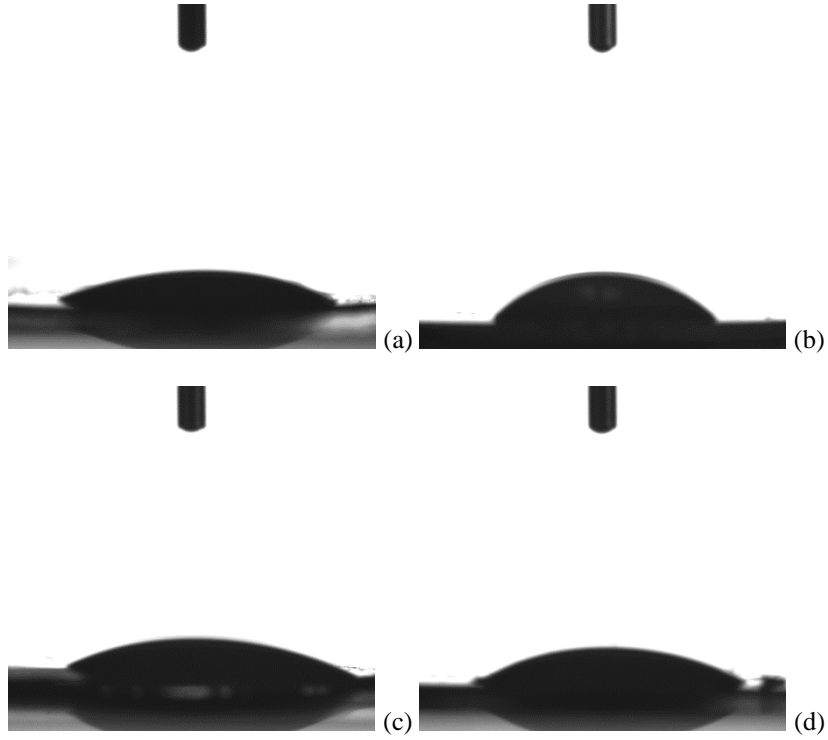
Şekil 3.20: n-HAp_N3tmpdeta' a ait AFM görüntüsü.

Tablo 3.6: n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin tanecik boyutlarına ait veriler.

Örnekler	Tanecik Boyutu (nm)
n-HAp	40.2
n-HAp_3apts	61.5
n-HAp_3cptms	94.1
n-HAp_N3tmpdeta	83.9

3.1.7 Optik Temas Açısı Analizleri

Şekil 3.21'de n-HAp ve modifiye edilmiş n-HAp'ların yüzey özelliklerinin belirlenmesi için çekilen optik temas açılarının fotoğrafları verilmiştir. Bu örneklerin temas açısı ölçümlerine ait veriler Tablo 3.7'de gösterilmiştir.



Şekil 3.21: (a) n-HAp, (b) n-HAp_3apts, (c) n-HAp_3cptms, (d) n-HAp_N3tmpdeta örneklerine ait optik temas açısı ölçümlerine ait fotoğraflar.

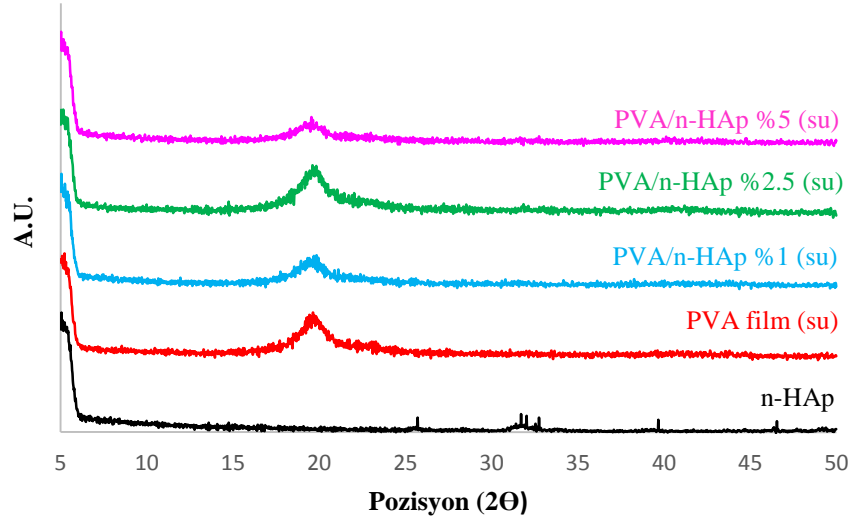
Tablo 3.7: n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin optik temas açısı verileri.

Örnekler	Temas Açıları(°)
n-HAp	37.24
n-HAp_3apts	31.13
n-HAp_3cptms	27.93
n-HAp_N3tmpdeta	24.19

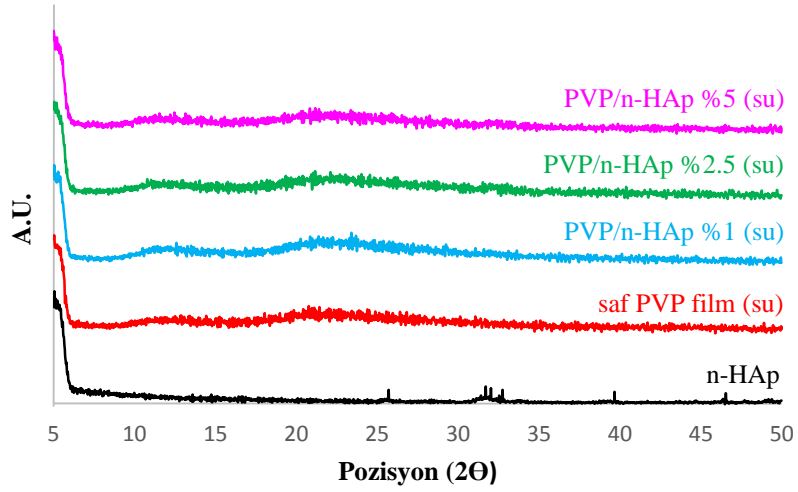
3.2 Polimer/Seramik Nanokompozitlerin Karakterizasyonu

3.2.1 XRD Analizleri

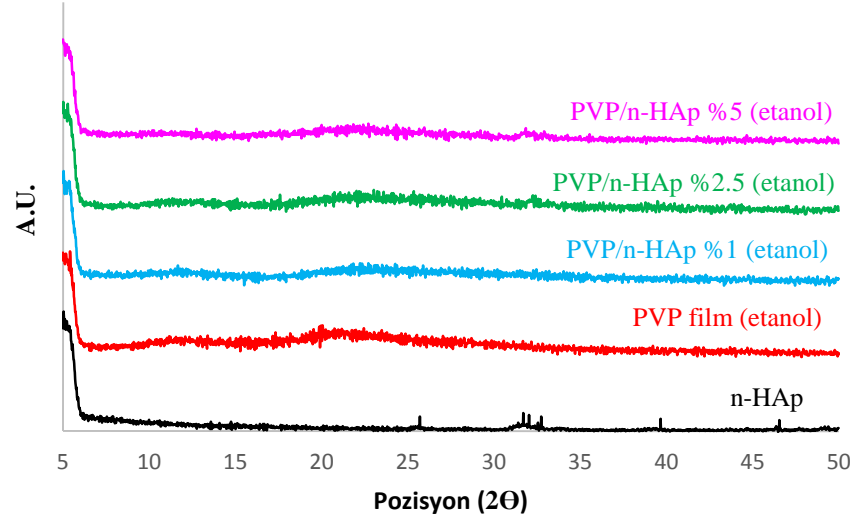
Farklı çözücü kullanarak hazırlanan çeşitli oranlarda dolgu maddesi içeren PVA, PVP nanokompozitlerine ve belirli oranlarda modifiye edilmiş n-HAp ile hazırlanan PVA, PVP nanokompozitlerine ait XRD desenleri Şekil 3.22-3.26' da verilmiştir.



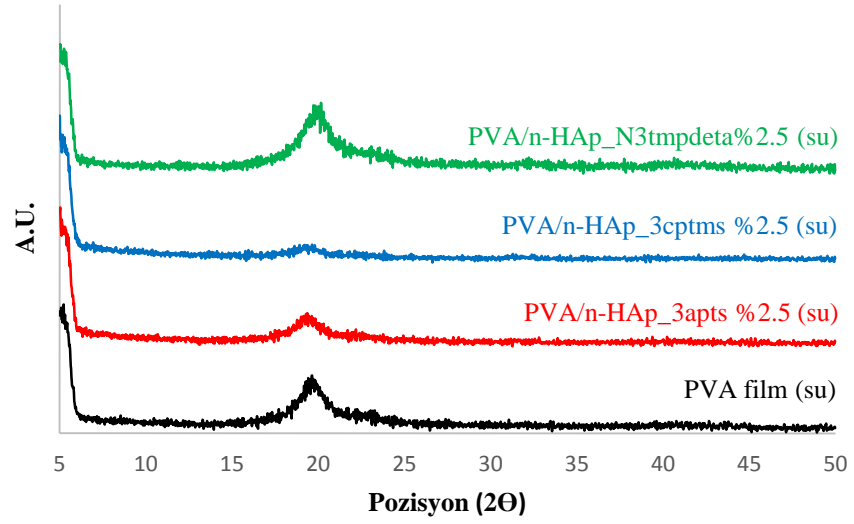
Şekil 3.22: PVA/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleri.



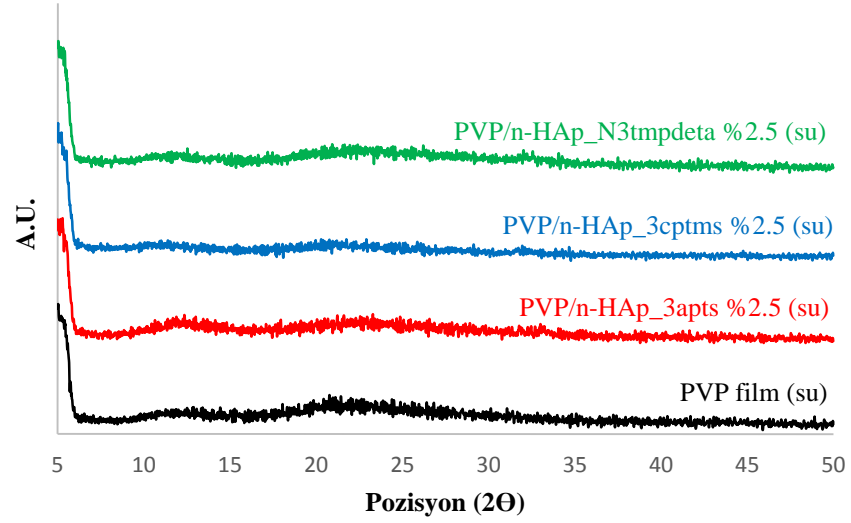
Şekil 3.23: PVP/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleleri.



Şekil 3.24: PVP/n-HAp (etanol) nanokompozitlerine ait XRD desenleri.



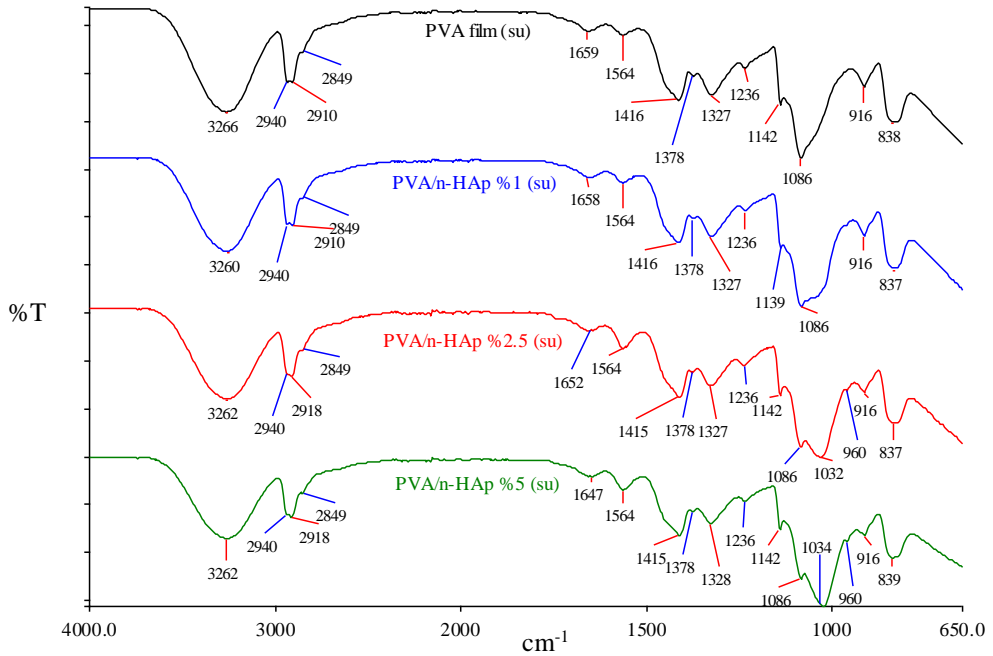
Şekil 3.25: PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleri.



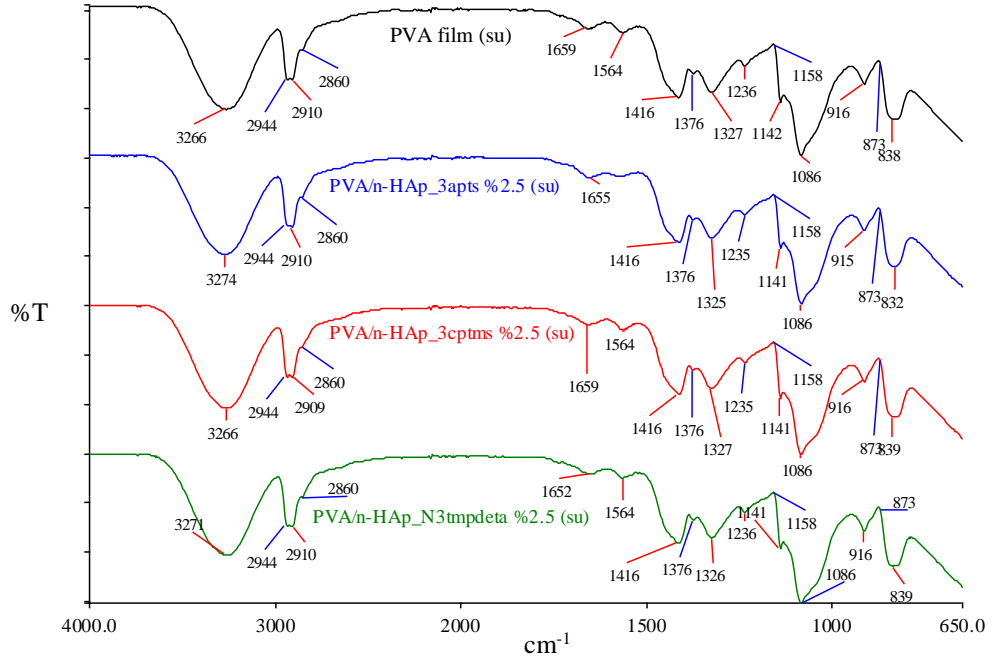
Şekil 3.26: PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait XRD desenleri.

3.2.2 FTIR-ATR Spektrumları

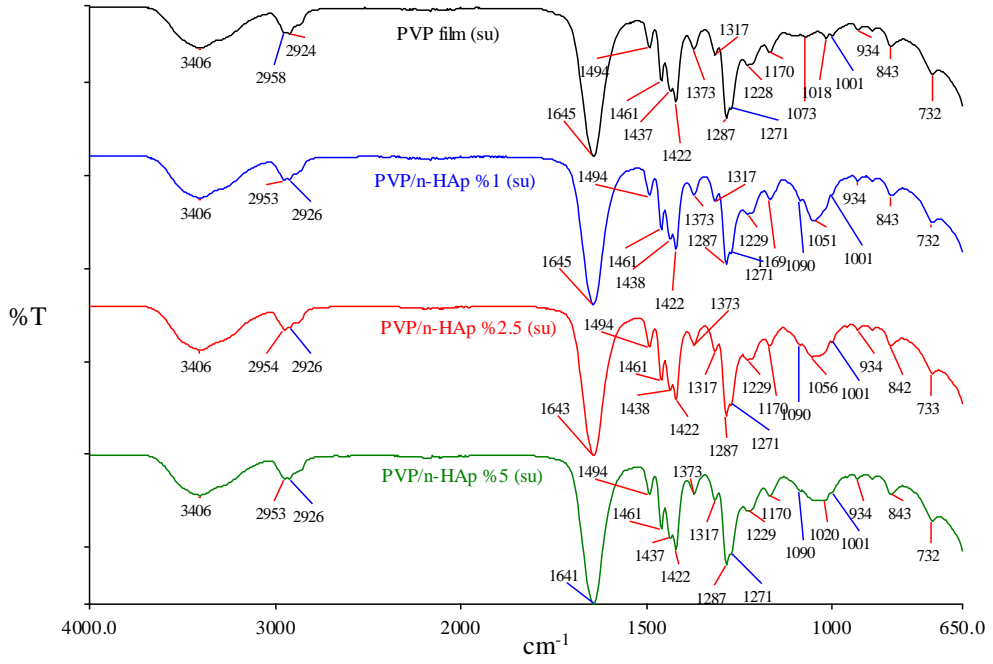
Farklı çözücü ortamında matris olarak PVA ve PVP kullanarak elde edilen nanokompozitlerin FTIR-ATR spektrumları Şekil 3.27-3.31’te verilmiştir.



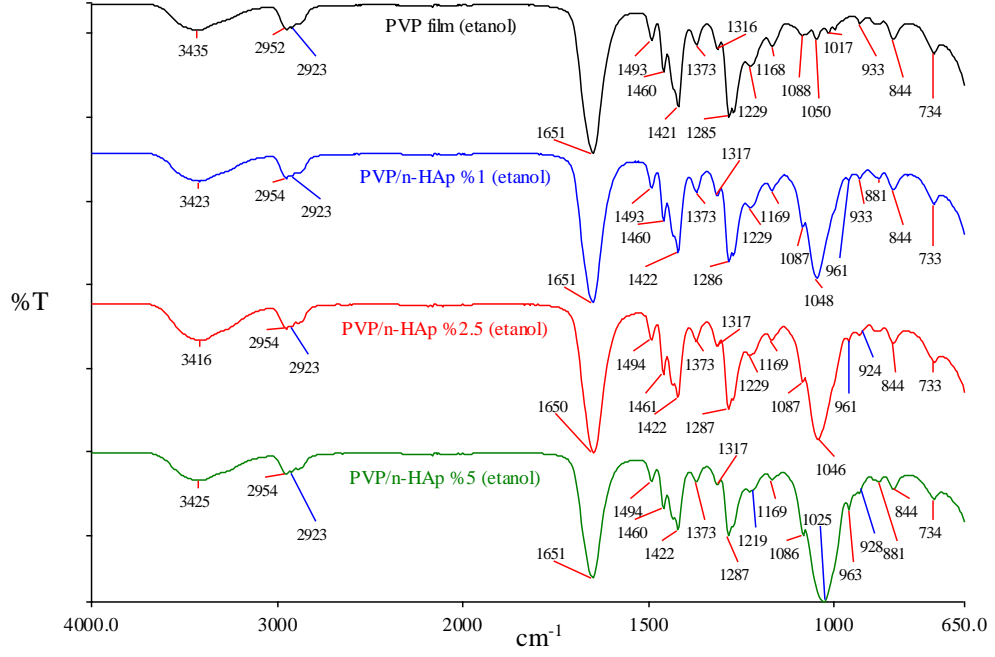
Şekil 3.27: PVA/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.



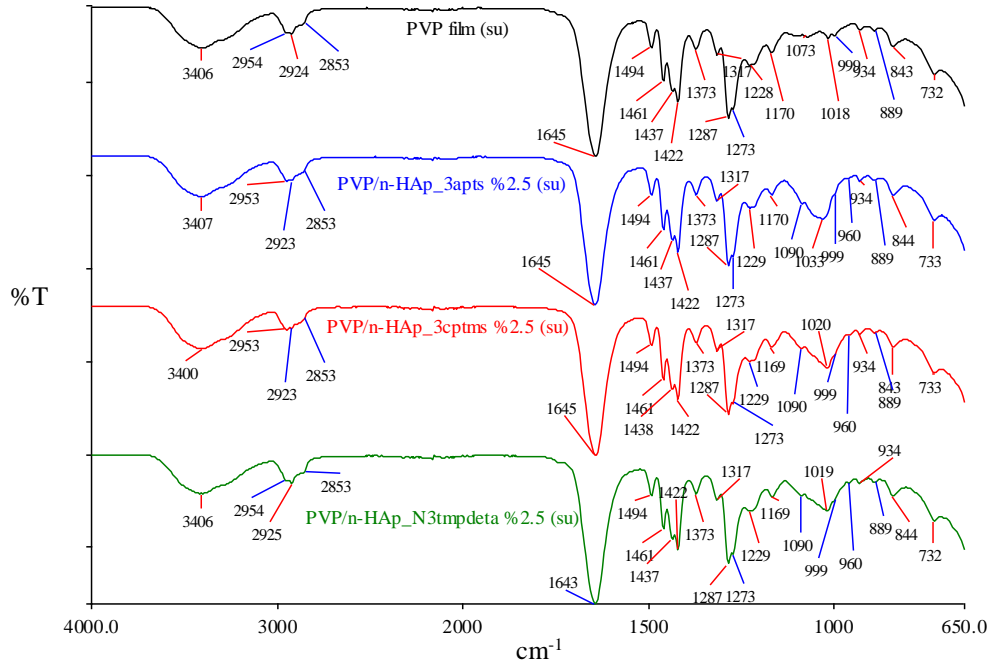
Şekil 3.28: PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.



Şekil 3.29: PVP/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.



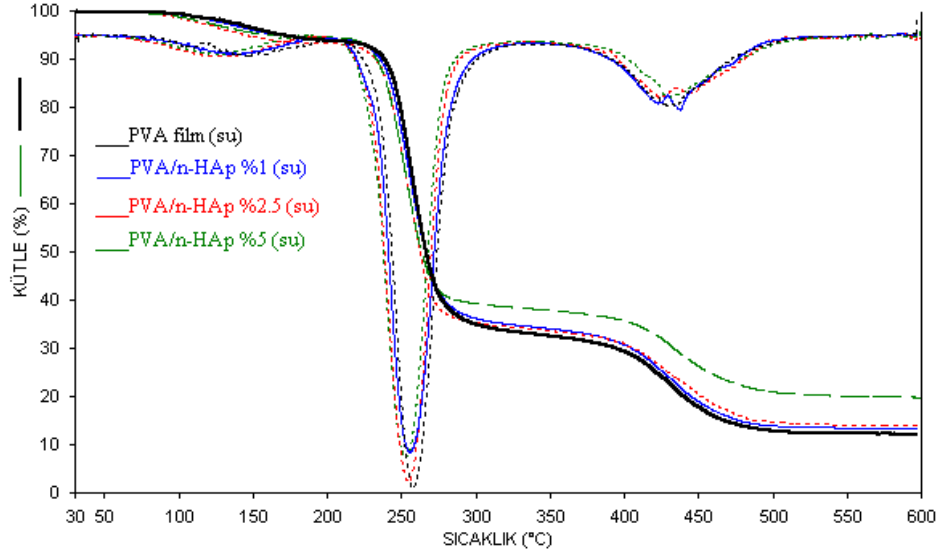
Şekil 3.30: PVP/n-HAp (etanol) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.



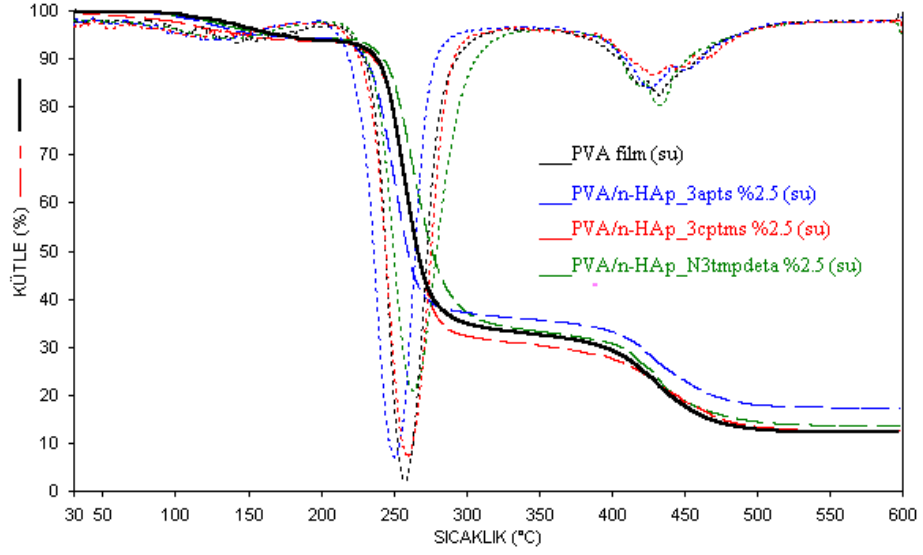
Şekil 3.31: PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumları.

3.2.3 Termal Gravimetrik (TG) Analizleri

PVA/n-HAp ve PVP/n-HAp nanokompozitlerinin 30°C ve 600°C arasında ısıya karşı dayanım analizi gerçekleştirilen TG ve d[TG] grafikleri Şekil 3.32-3.36'da verilmiştir. Bu grafiklere ait veriler Tablo 3.8 ve 3.9'da verilmiştir.



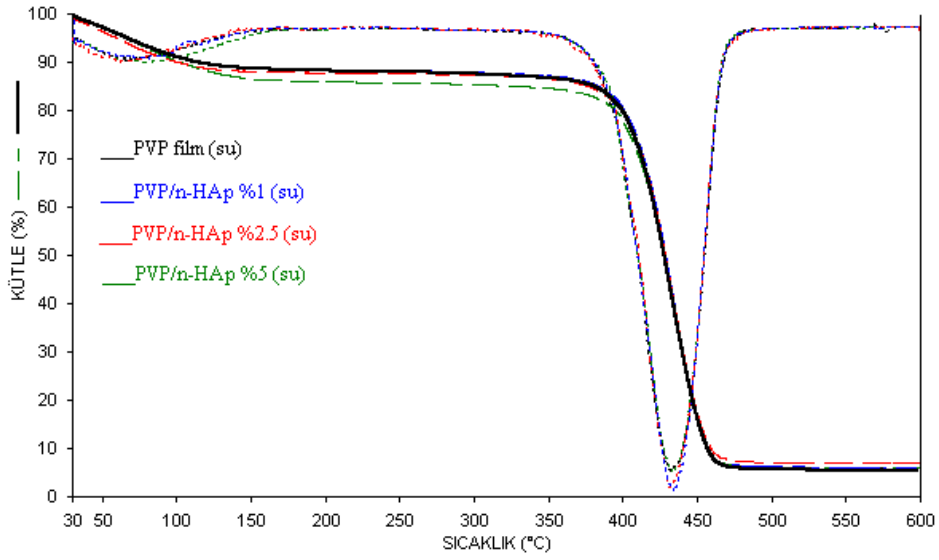
Şekil 3.32: PVA film (su) ve nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.



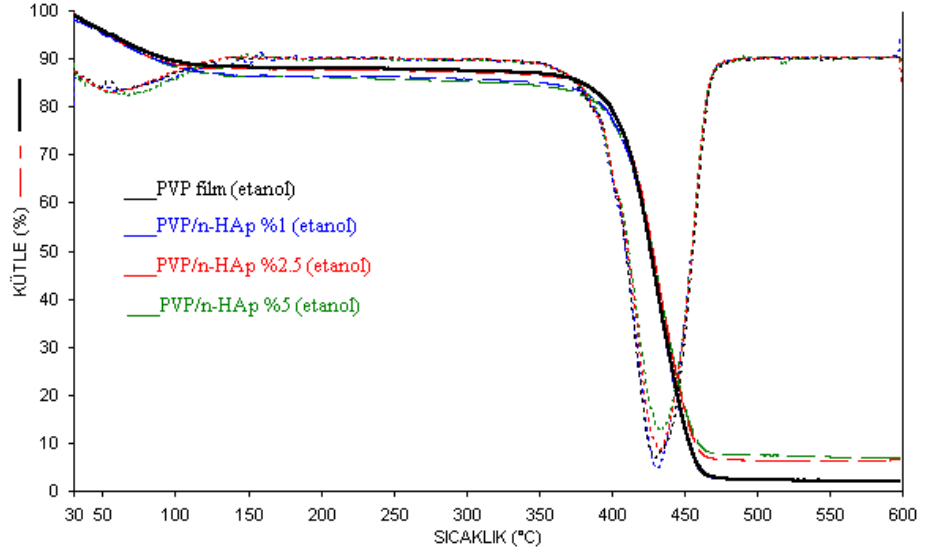
Şekil 3.33: PVA film (su) ve modifiye edilmiş n-HAp ile hazırlanan PVA nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.

Tablo 3.8: PVA ile hazırlanan nanokompozitlerin TG eğrilerinden elde edilen veriler.

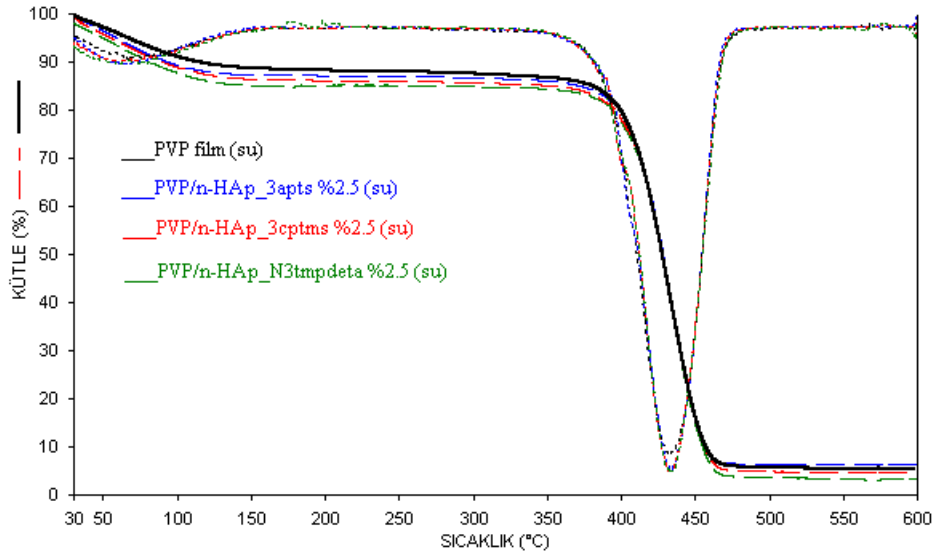
Örnekler	T ₅ (°C)	T ₁₀ (°C)	T ₅₀ (°C)	T _{max1} (°C)	T _{max2} (°C)	Rezidü	T _g
PVA film (su)	170	238	267	257	430	12.15	48
PVA/n-HAp %1 (su)	167	235	265	253	435	26.86	46
PVA/n-HAp %2.5 (su)	144	232	262	254	444	13.96	52
PVA/n-HAp %5 (su)	162	233	263	253	429	19.83	43
PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)	157	230	260	252	426	17.27	50
PVA/ n-HAp_3cptms %2.5 (su)	146	236	267	259	448	12.47	55
PVA/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	165	243	276	263	433	13.47	53



Şekil 3.34: PVP film (su) ve nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.



Şekil 3.35: PVP film (etanol) ve nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.



Şekil 3.36: PVP film (su) ve modifiye edilmiş n-HAp ile hazırlanan PVP nanokompozitlerine ait TG/d[TG] eğrileri.

Tablo 3.9: PVP ile hazırlanan nanokompozitlerin TG eğrilerinden elde edilen veriler.

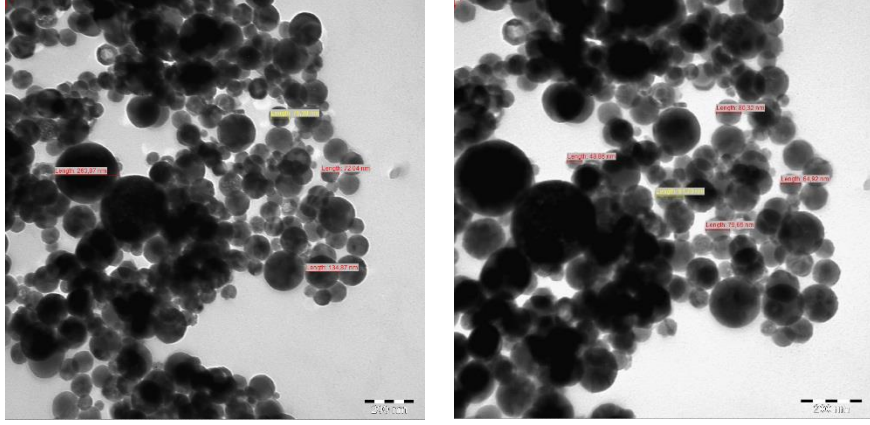
Örnekler	T ₅ (°C)	T ₁₀ (°C)	T ₅₀ (°C)	T _{maz} (°C)	Rezidü	T _g
PVP film (su)	66	113	428	435	5.40	173
PVP/n-HAp %1 (su)	67	116	429	431	6.09	177
PVP/n-HAp %2.5 (su)	59	101	428	432	6.88	178
PVP/n-HAp %5 (su)	66	102	427	434	6.88	178
PVP film (etanol)	56	93	427	428	2.00	163
PVP/n-HAp %1 (etanol)	51	85	426	431	2.30	171
PVP/n-HAp %2.5 (etanol)	55	85	428	429	7.01	179
PVP/n-HAp %5 (etanol)	53	86	428	432	6.5	180
PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su)	59	93	428	429	6.30	184
PVP/ n-HAp_3cptms %2.5 (su)	55	90	428	432	4.72	180
PVP/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	49	81	427	433	3.17	176

3.2.4 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizler

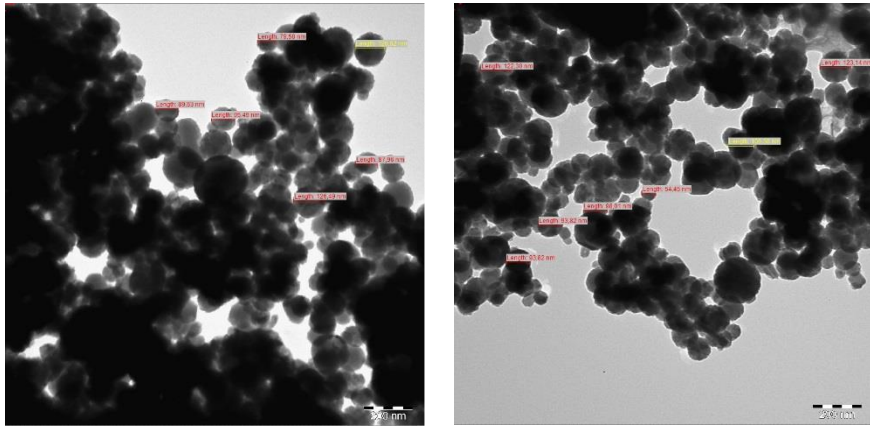
PVA, PVP ve modifiye n-HAp ile hazırlanan nanokompozitlerine ait diferansiyel taramalı kalorimetre cihazından elde edilen camsı geçiş sıcaklığı T_g değerleri Tablo 3.8 ve 3.9’da sırasıyla verilmiştir.

3.2.5 Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizleri (TEM)

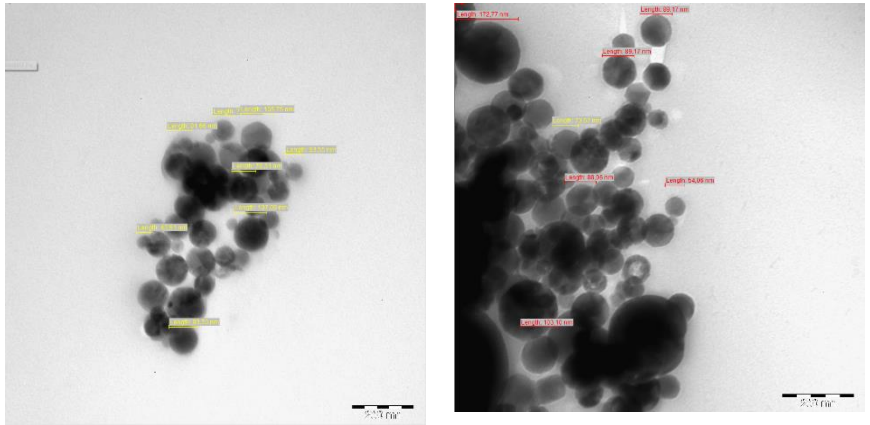
Belirli oranlarda dolgu maddesi içeren PVA, PVP ve modifiye n-HAp ile hazırlanmış PVA, PVP nanokompozitlerine ait TEM fotoğrafları Şekil 3.37-3.39’de verilmiştir.



Şekil 3.37: PVA/n-HAp %2.5 (su)'a ait TEM fotoğrafı.



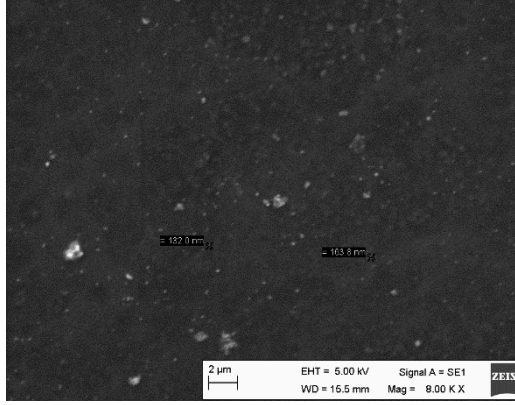
Şekil 3.38: PVP/n-HAp %2.5 (su)'a ait TEM fotoğrafı.



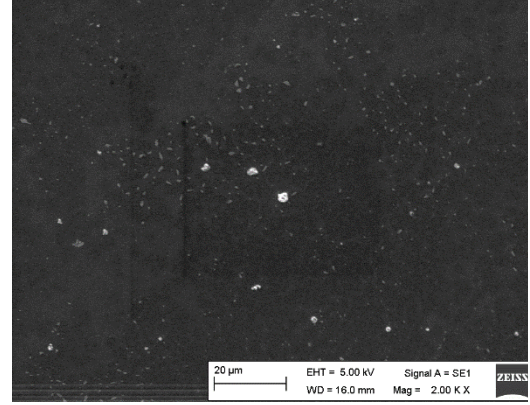
Şekil 3.39: PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)'a ait TEM fotoğrafı.

3.2.6 Taramalı Elektron Mikroskobu Analizleri (SEM)

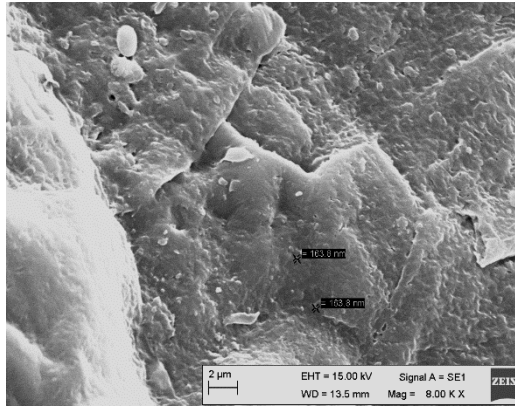
Belirli oranlarda n-HAp içeren PVA, PVP ve modifiye n-HAp ile hazırlanmış nanokompozitlerine ait SEM görüntüleri Şekil 3.40-3.47'da verilmiştir.



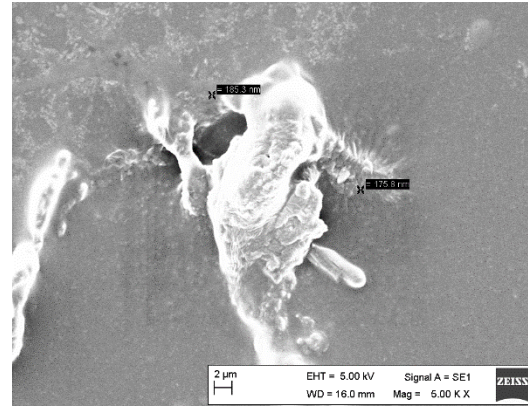
Şekil 3.40: PVA/n-HAp %2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.



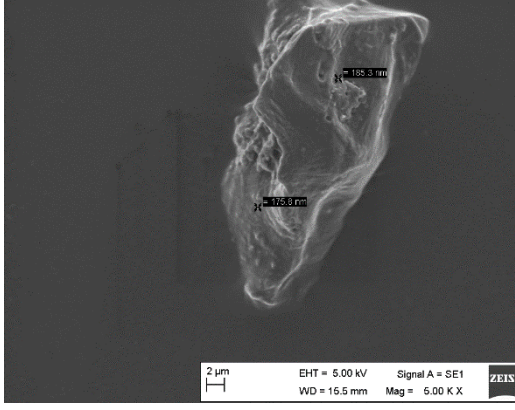
Şekil 3.41: PVP/n-HAp % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.



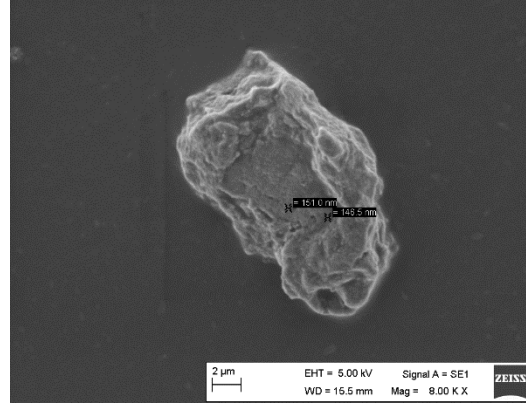
Şekil 3.42: PVA/n-HAp_3apts % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.



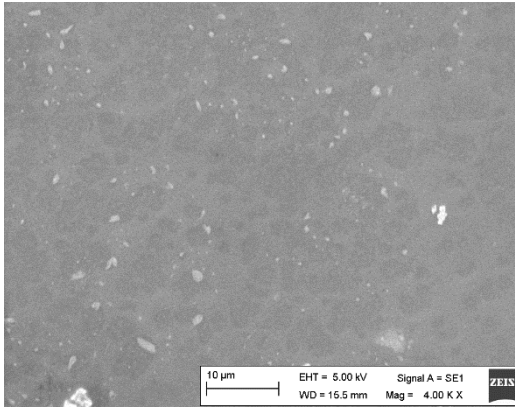
Şekil 3.43: PVA/n-HAp_3cptms % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.



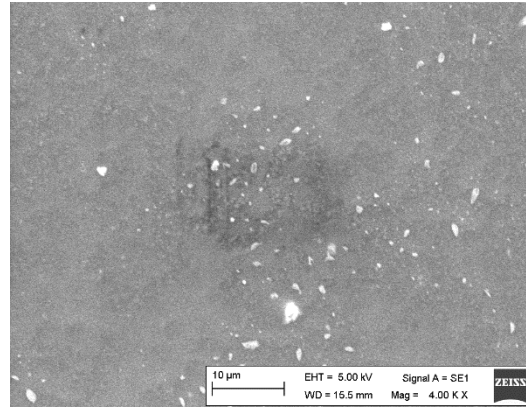
Şekil 3.44: PVA/n-HAp_N3tmpdeta % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.



Şekil 3.45: PVP/n-HAp_3apts % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.



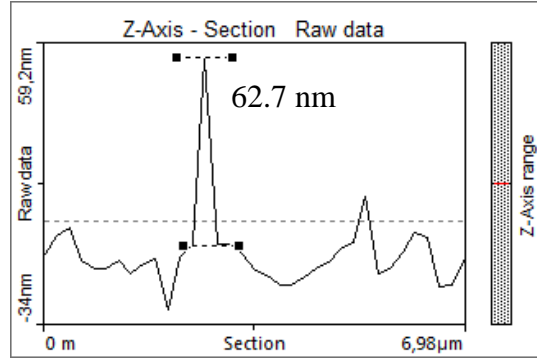
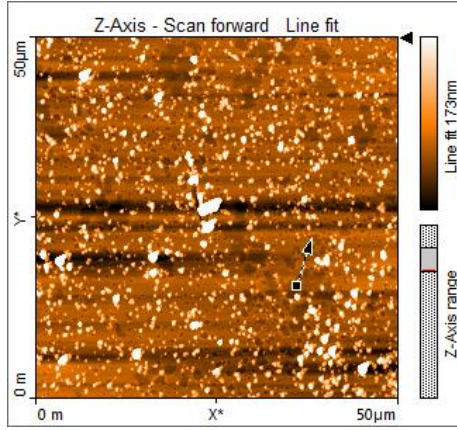
Şekil 3.46: PVP/n-HAp_3cptms % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.



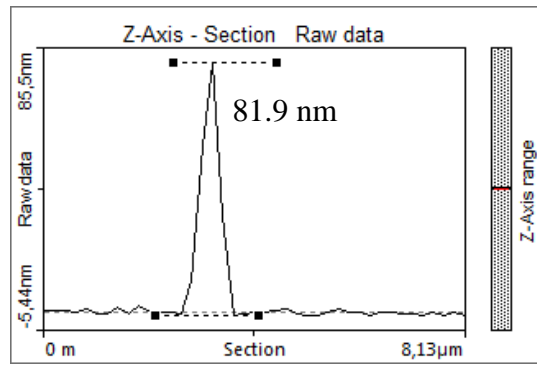
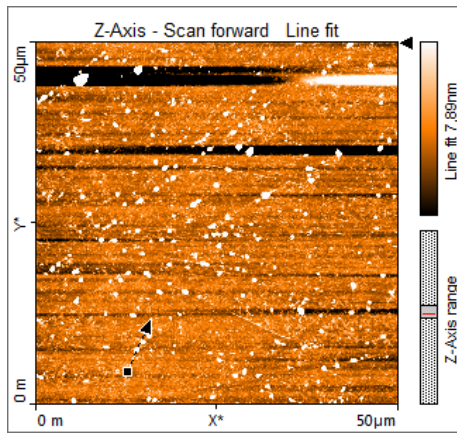
Şekil 3.47: PVP/n-HAp_N3tmpdeta % 2.5 (su) örneğine ait SEM fotoğrafı.

3.2.7 AFM Görüntüleri

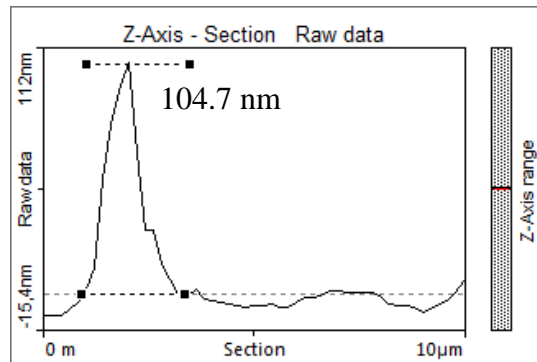
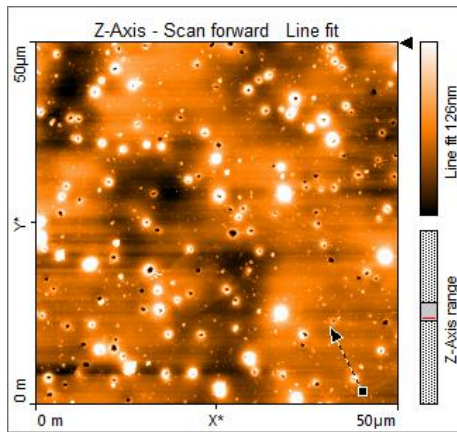
Çözücü uzaklaştırma yöntemi ile belirli bir oranda n-HAp ile sentezlenen PVA, PVP ve modifiye n-HAp ile hazırlanmış nanokompozitlerine ait AFM görüntüleri Şekil 3.48-3.56’te verilmiştir. Belirli bir oranda n-HAp ile sentezlenen PVA, PVP ve modifiye n-HAp ile hazırlanmış nanokompozitlerin tanecik boyutlarına ait veriler Tablo 3.10’da verilmiştir.



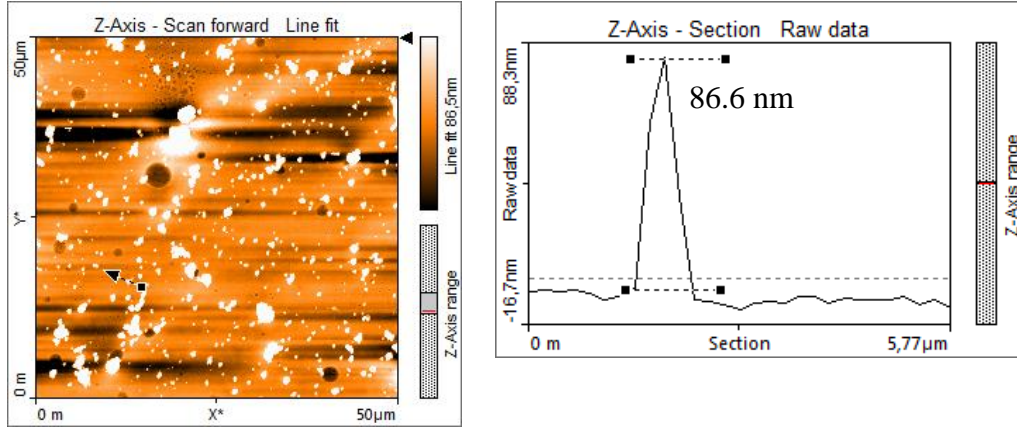
Şekil 3.48: PVA/n-HAp %2.5 (su)' ye ait AFM görüntüsü.



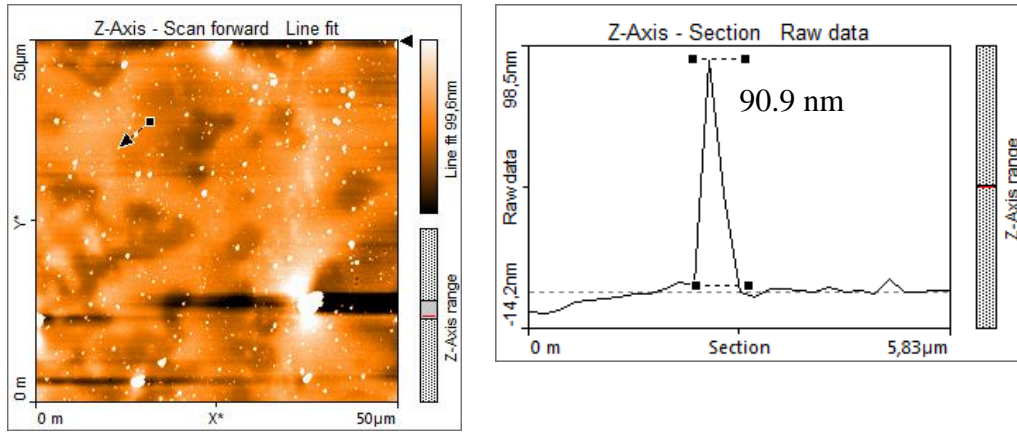
Şekil 3.49: PVP/n-HAp %2.5 (su)' ye ait AFM görüntüsü.



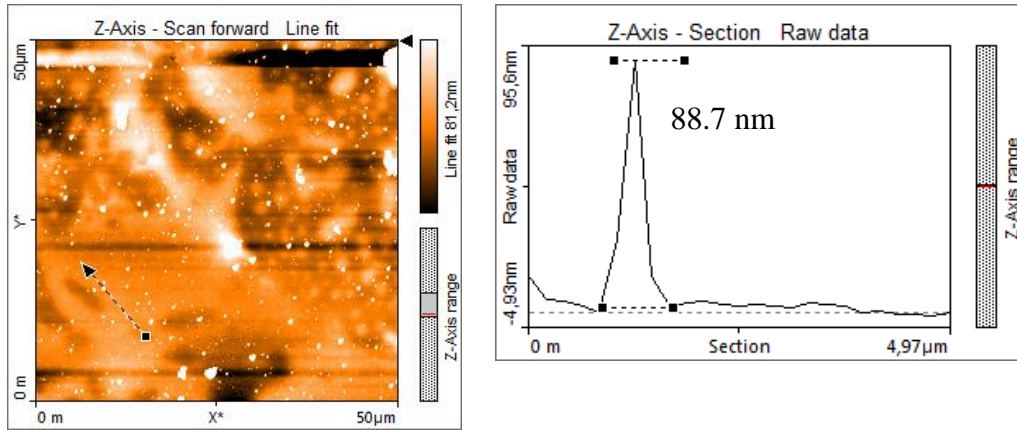
Şekil 3.50: PVP/n-HAp %2.5 (etanol)'e ait AFM görüntüsü.



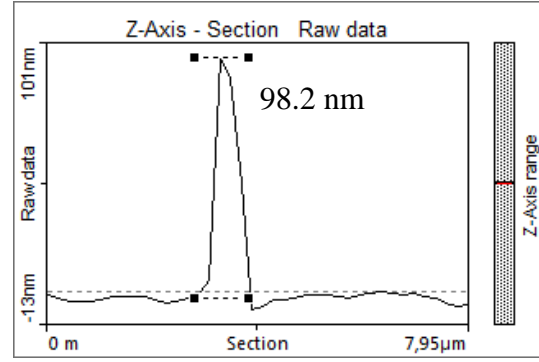
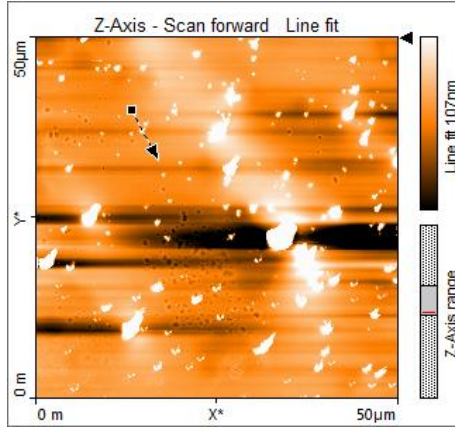
Şekil 3.51: PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)' e ait AFM görüntüsü.



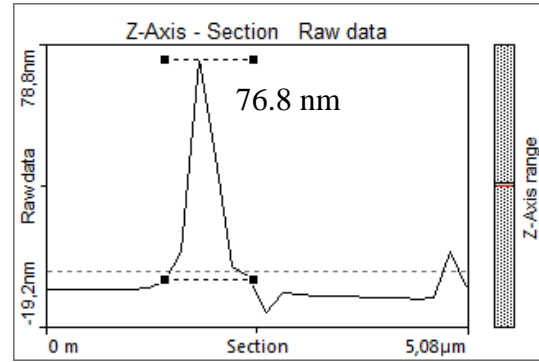
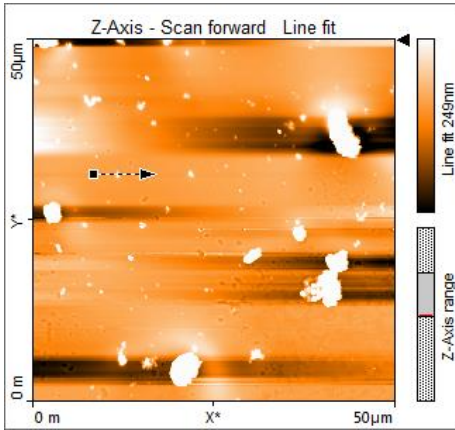
Şekil 3.52: PVA/n-HAp_3cptms %2.5 (su)' e ait AFM görüntüsü.



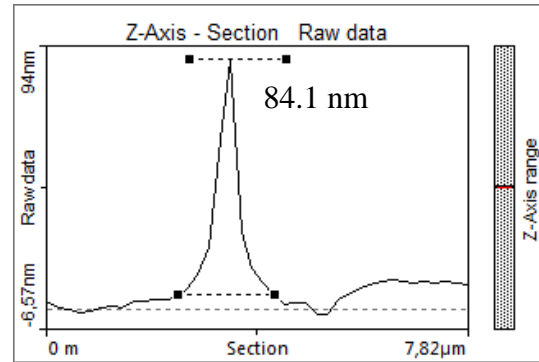
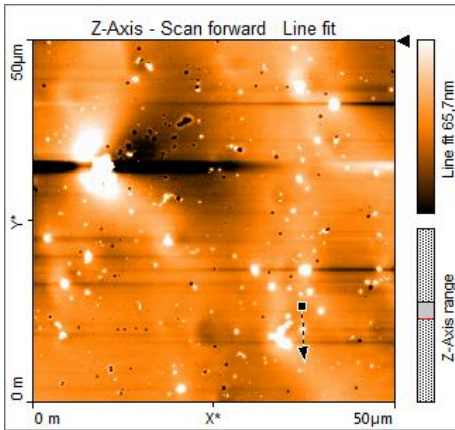
Şekil 3.53: PVA/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)' e ait AFM görüntüsü.



Şekil 3.54: PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su)' ait AFM görüntüsü.



Şekil 3.55: PVP/n-HAp_3cptms %2.5 (su)' e ait AFM görüntüsü.



Şekil 3.56: PVP/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)'e ait AFM görüntüsü.

Tablo 3.10: Belirli bir oranda n-HAp ile sentezlenen PVA, PVP ve modifiye n-HAp ile hazırlanmış nanokompozitlerin tanecik boyutlarına ait veriler.

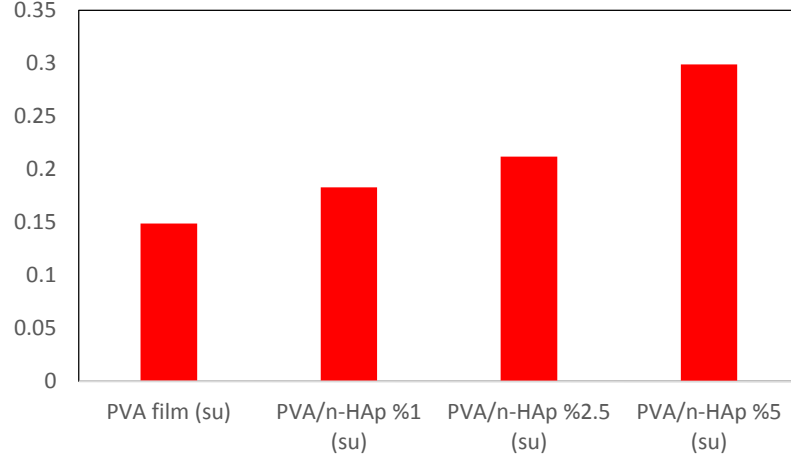
Örnekler	Tanecik Boyutu (nm)
PVA/n-HAp %2.5 (su)	62.7
PVP/n-HAp %2.5 (su)	81.9
PVP/n-HAp %2.5 (etanol)	104.7
PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)	86.6
PVA/n-HAp_3cptms %2.5 (su)	90.9
PVA/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	88.7
PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su)	98.2
PVP/n-HAp_3cptms %2.5 (su)	76.8
PVP/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	84.1

3.2.8 Hemouyumluluk Testi

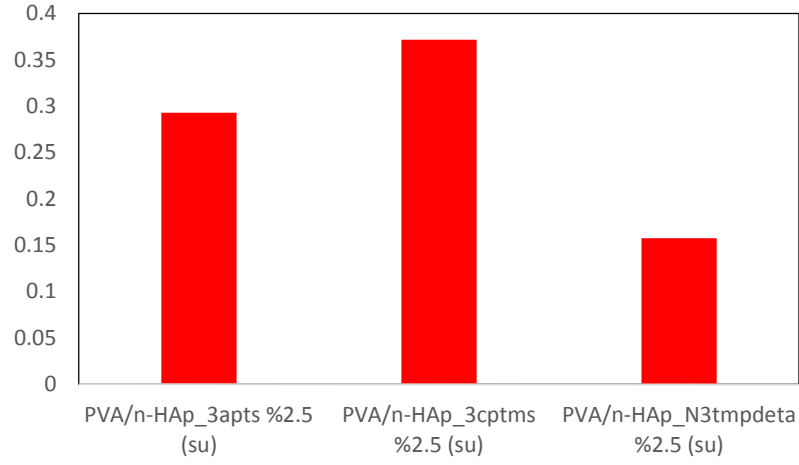
n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin dolgu maddesi, matriks olarak PVA ve PVP kullanılan nanokompozitlerin hemouyumluluk testi sonucunda hesaplanan % Hemoliz değerleri Tablo 3.11 ve 3.12’de verilmiştir. Şekil 3.57-3.62’ de ise bu hemoliz yüzdelerini gösteren sütun grafikleri verilmiştir.

Tablo 3.11: PVA/n-HAp ve PVA/ modifiye n-HAp nanokompozitlerine ait hemoliz yüzdeleri.

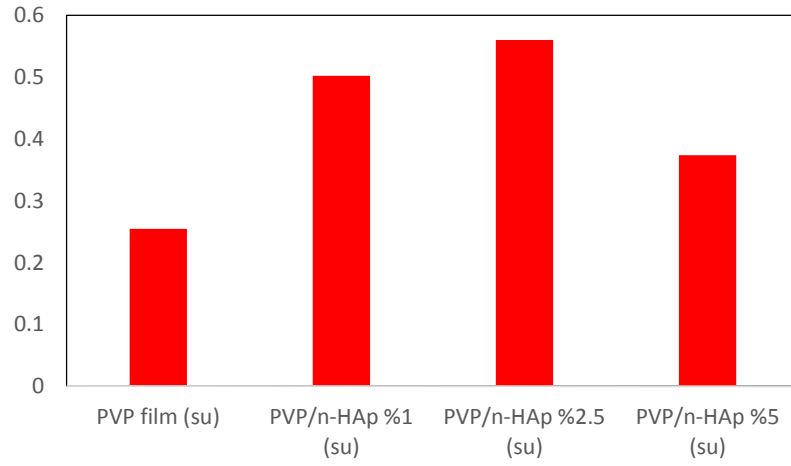
Örnekler	%Hemoliz
PVA film (su)	0.15
PVA/n-HAp %1 (su)	0.18
PVA/n-HAp %2.5 (su)	0.21
PVA/n-HAp %5 (su)	0.30
PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)	0.29
PVA/ n-HAp_3cptms %2.5 (su)	0.37
PVA/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	0.16



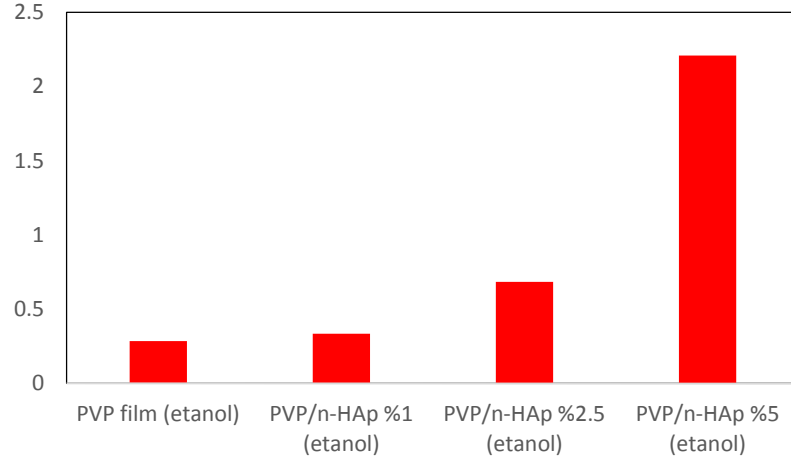
Şekil 3.57: PVA/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.



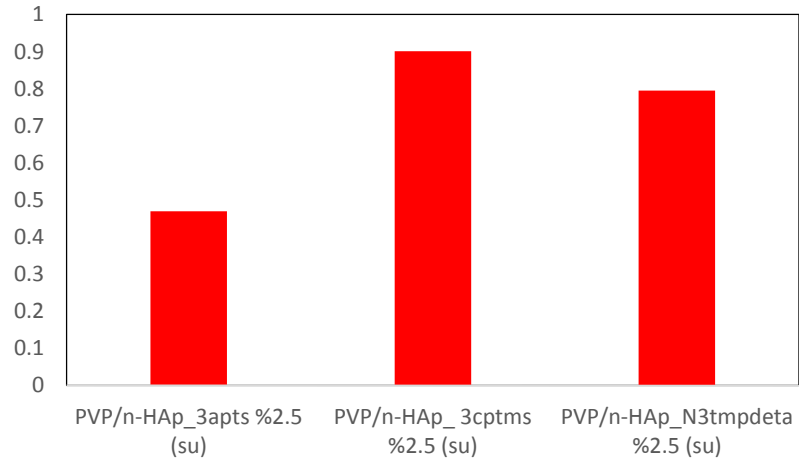
Şekil 3.58: PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.



Şekil 3.59: PVP/n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.



Şekil 3.60: PVP/n-HAp (etanol) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.



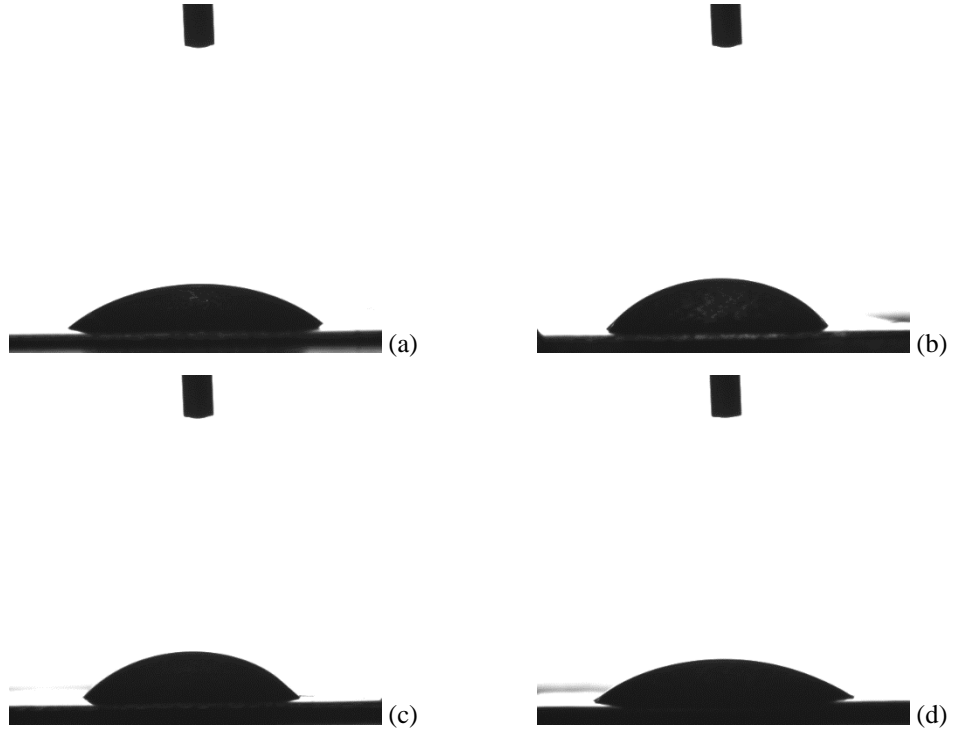
Şekil 3.61: PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemouyumuluk sütun grafiği.

Tablo 3.12: PVP/n-HAp (su) ve PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait hemoliz yüzdeleri.

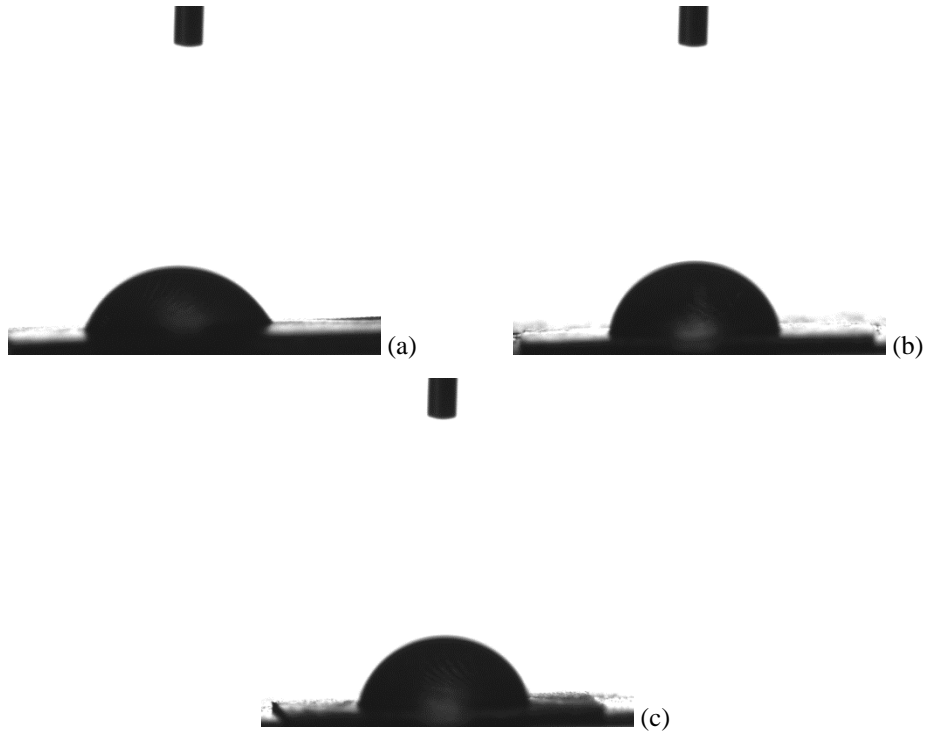
Örnekler	%Hemoliz
PVP film (su)	0.25
PVP/n-HAp %1 (su)	0.50
PVP/n-HAp %2.5 (su)	0.56
PVP/n-HAp %5 (su)	0.37
PVP film (etanol)	0.29
PVP/n-HAp %1 (etanol)	0.34
PVP/n-HAp %2.5 (etanol)	0.69
PVP/n-HAp %5 (etanol)	2.21
PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su)	0.47
PVP/ n-HAp_3cptms %2.5 (su)	0.90
PVP/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	0.80

3.2.9 Optik Temas Açısı Analizleri

Şekil 3.63-3.66'de PVA/n-HAp, PVP/n-HAp ve modifiye n-HAp ile hazırlanmış PVA ve PVP' nin yüzey özelliklerinin belirlenmesi için çekilen optik temas açılarının fotoğrafları verilmiştir. Örneklerin temas açısı ölçümlerine ait veriler Tablo 3.13 ve 3.14'de verilmiştir.



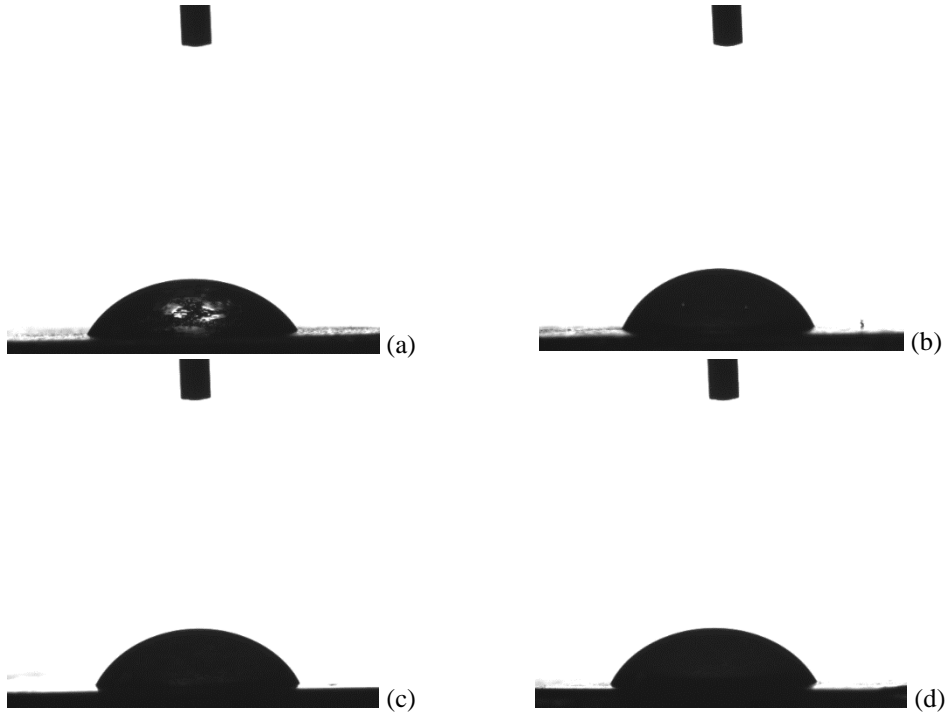
Şekil 3.62: PVA/n-HAp (su) ya ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVA film (su), (b) PVA/n-HAp %1 (su), (c) PVA/n-HAp %2.5 (su) ve (d) PVA/n-HAp %5 (su).



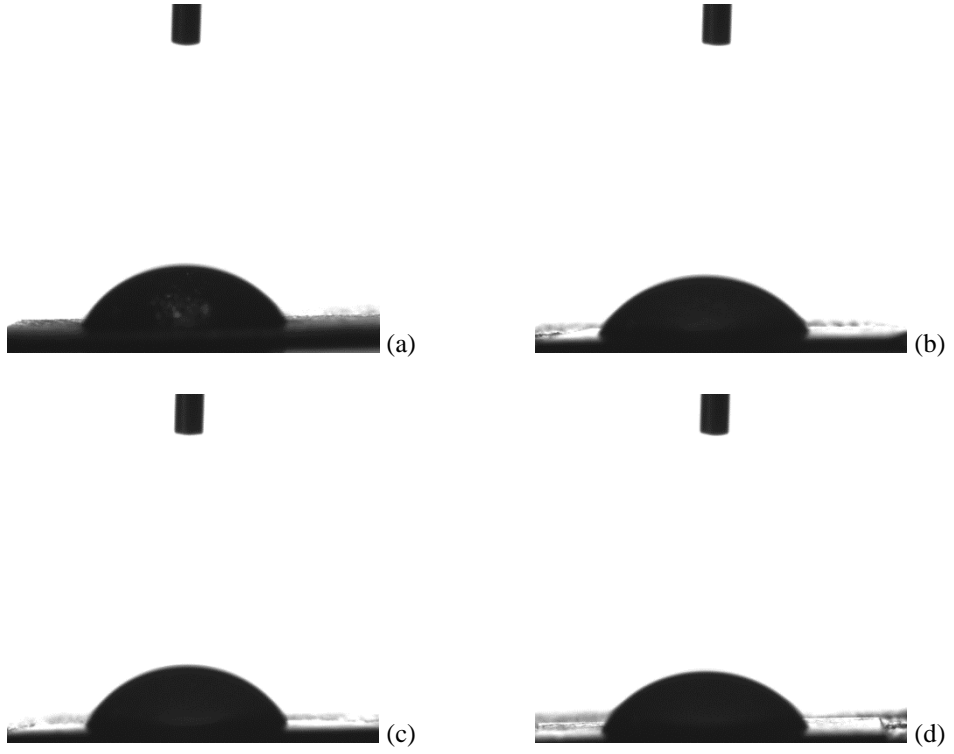
Şekil 3.63: PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su), (b) PVA/n-HAp_3cptms %2.5 (su), (c) PVA/n HAp_N3tmpdeta %2.5 (su).

Tablo 3.13: PVA/n-HAp (su) ve PVA/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerinin optik temas açısı ölçümlerine ait veriler.

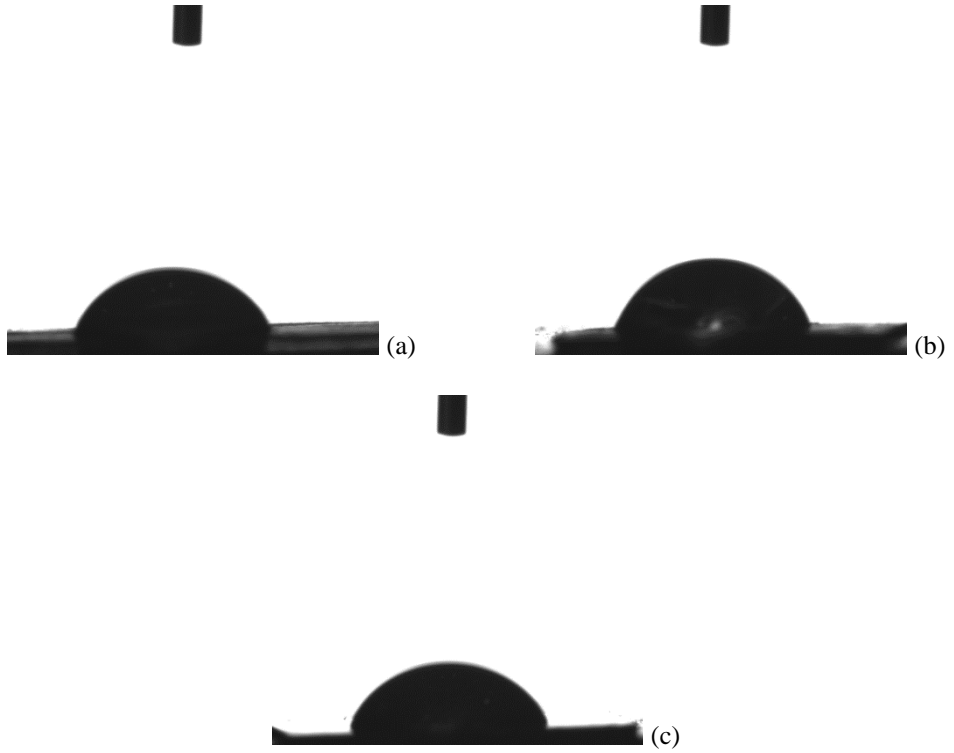
Örnekler	Temas Açısı (°)
PVA film (su)	74.43
PVA/n-HAp %1 (su)	60.19
PVA/n-HAp %2.5 (su)	52.09
PVA/n-HAp %5 (su)	42.93
PVA/n-HAp_3apts %2.5 (su)	68.08
PVA/ n-HAp_3cptms %2.5 (su)	84.70
PVA/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	74.63



Şekil 3.64: PVP/n-HAp (su) ya ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVP film (su), (b) PVP/n-HAp %1 (su), (c) PVP/n-HAp %2.5 (su) ve (d) PVP/n-HAp %5 (su).



Şekil 3.65: PVP/n-HAp (etanol) ya ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVP film (etanol), (b) PVP/n-HAp (etanol), (c) PVP/n-HAp %2.5 (etanol) ve (d) PVP/n-HAp %5(etanol).



Şekil 3.66: PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ait temas açısı ölçüm fotoğrafları; (a) PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su), (b) PVP/n-HAp_3cptms (su), (c) PVP/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su).

Tablo 3.14: PVP/n-HAp (su), PVP/n-HAp (etanol) ve PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerinin optik temas açısı ölçümlerine ait veriler.

Örnekler	Temas Açısı (°)
PVP film (su)	67.77
PVP/n-HAp %1 (su)	67.86
PVP/n-HAp %2.5 (su)	69.32
PVP/n-HAp %5 (su)	70.92
PVP film (etanol)	61.42
PVP/n-HAp %1 (etanol)	64.36
PVP/n-HAp %2.5 (etanol)	67.92
PVP/n-HAp %5 (etanol)	68.66
PVP/n-HAp_3apts %2.5 (su)	64.16
PVP/ n-HAp_3eptms %2.5 (su)	72.12
PVP/n-HAp_N3tmpdeta %2.5 (su)	77.10

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu bölümde silan bileşikleriyle modifiye edilen n-hidroksiapatit/polivinil alkol ve polivinil piroolidon nanokompozitlerinin karakterizasyonlarına ve çeşitli biyolojik özelliklerine ait elde edilen bulgular tartışılmıştır.

4.1 Nano Hidroksiapatit ve Modifiye Nano Hidroksiapatitlerin Karakterizasyonu

Bu çalışmada polimerik nanokompozitlerin hazırlanması için seçilen dolgu maddesi, nano hidroksiapatit, saf halde ve modifiye edilerek kullanılmıştır. Modifikasyon işlemleri için 3apts, 3cptms ve N3tmpdeta bileşikleri tercih edilmiştir. Nano hidroksiapatite ve modifiye nano hidroksiapatitlere ait XRD desenleri sırasıyla Şekil 3.1-3.4'de gösterilmiştir. Bu desenler ve desenlere ait pik verilerini içeren Tablo 3.1-3.4 incelendiğinde nano hidroksiapatite ait $2\theta=25.73^\circ$, 31.71° , 32.07° , 32.78° , 39.77° , 46.60° karakteristik pikler görülmektedir. Benzer pikler Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da gösterilmektedir. Literatürdeki bu çalışmada kendi sentezledikleri hidroksiapatitin karakteristik piklerini XRD desenleri ile göstererek HAp oluşumunu doğrulamışlardır. Bu HAp dolgu maddesini kullanarak biyomimetik nanokompozit lifleri sentezlemişlerdir [53].

Saf nano hidroksiapatit parçacıkları ve 3apts ile modifiye nano hidroksiapatit parçacıklarının kristal yapısı X-ışını kırınımı (Şekil 3.2) ile tespit edilmiştir. Bu desene ait veriler ise Tablo 3.2'dedir. Saf nano hidroksiapatit parçacıkların kırınım pikleri deseninin (Toz X-ışını difraksiyon Kırınım Standartları Ortak Komitesi saf hidroksiapatit için standart verileri: 09-0432) indeksli olduğu bulunmuştur. 3apts ile modifikasyondan, asetilasyon ve aminlerin karboksilasyonundan sonra XRD desenlerinin saf nanohidroksiapatit parçacıklarının desenine benzediği açıktır. Bu durum 3apts ile modifikasyon n-HAp'ın orijinal kristal yapısı üzerinde herhangi kayda değer bir etkiye sahip

olmadığını göstermektedir [54]. Ancak FTIR-ATR'ye ait sonuçlar değerlendirildiğinde yüzeyde modifikasyonun meydana geldiği ve n-HAp'ın yüzey modifikasyonunun gerçekleştiği ilerleyen bölümde anlatılacaktır.

Benzer durum 3cptms ile modifiye edilen nano hidroksiapatit tanecikleri içinde geçerlidir. Şekil 3.3'deki XRD deseni ve bu desene ait tablo birlikte incelendiğinde modifiye yapıya ait piklerin 2θ değerleri sırasıyla 25.48° , 31.46° , 39.38° 'dir ve bu değerlerin karşılık geldiği kristal düzlemler (002), (211) ve (310)'dir. XRD desenleri seramik taneciklerin modifikasyon ile kristal yapısının değişmediğini göstermektedir [55]. $2\theta=24.56^\circ$ ve $2\theta=44.69^\circ$ 'de çıkan pikler (002) ve (0310) düzlemlerinin yarılmalarına ait olabilir.

N3tmpdeta ile nano hidroksiapatitin modifikasyonuna ait XRD deseni Şekil 3.4'te verilmektedir. Desende, görüldüğü gibi yeni pikler yer almaktadır. Yeni piklere ve saf nano hidroksiapatitle örtüşen piklere ait bağıl şiddet değerlerinin de verildiği Tablo 3.4'te 2θ değerleri sırasıyla 17.7° , 18.51° , 25.72° , 31.45° , 32.57° , 41.27° , 46.45° , 49.31° 'dir. Yeni piklerin çıkmasına rağmen bu modifiyer ile n-HAp'ın kristal yapısının değişmediği görülmektedir.

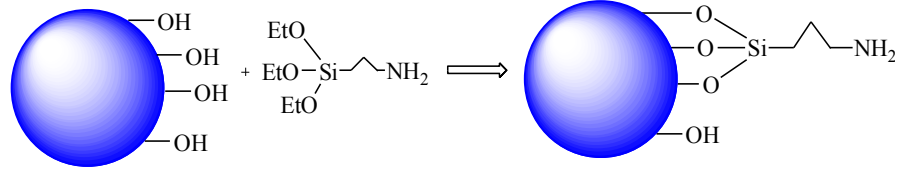
Şekil 3.5 Nano hidroksiapatit dolgu maddesine ait FTIR-ATR spektrumunu göstermektedir. Bu spektrumdan da görüldüğü gibi 3572 cm^{-1} bandı -OH grubuna, 1456 cm^{-1} bandı C-H alifatik gerilmeye aittir. 1413 cm^{-1} 'de gözlenen bant ise CO_3^{2-} fonksiyonel grubuna atfedilirken $1055,961$ ve 822 cm^{-1} 'deki bantlar ise fosfat, 877 cm^{-1} 'deki bant HPO_4^{3-} grubuna aittir [56].

Modifikasyon, çeşitli yöntemler ile örnek yüzeyinin özelliklerinin değişmesi demektir. Dolgu maddesi yüzeyinde meydana gelen kimyasal değişiklikler, kimyasal modifikasyon olarak adlandırılır. Burada modifiyer maddenin FTIR-ATR spektrumu modifiyerdan kaynaklanan piklerin n-HAp ile karşılaştırılıp, modifikasyon esnasında çıkacak olan ekstra pikler ve modifikasyonla modifiyerde kaybolan piklerin yorumlanması amacıyla alınmıştır. Modifiye n-HAp örneğinin FTIR-ATR analizleri ise modifiyer ve n-HAp spektrumlarıyla karşılaştırma yapmak, modifiyerdan kaynaklanan piklerin çıkıp çıkmadığını ve n-HAp yüzeyindeki değişikliklere karar vermek amacıyla yapılmıştır.

Hidrolizin sonucu olarak oksit yüzeyindeki hidroksil grupları, modifikasyon reaksiyonlarında aktif nokta olarak davranırlar. Modifikasyon prosesinde modifiyerin yüzeye kimyasal bağlarla tutunduğu ve mineral yüzeyinde bir monomoleküler tabaka veya oligomer film şeklinde adsorbe olduğu farz edilir [57]. Bununla birlikte adsorbe olmuş organik tabaka çoğu zaman bileşik oluşturma sırasında çözücüyle yer değiştirir. Kimyasal bağlanma sonucunda yüzey ile modifiyer madde arasında bir köprü oluşur [58]. Mineral yapısındaki fonksiyonel grupların band değişmelerine bağlı olan infrared spektrum ölçümleri, kimyasal bağlanmanın olup olmadığını belirlemede kullanılabilir.

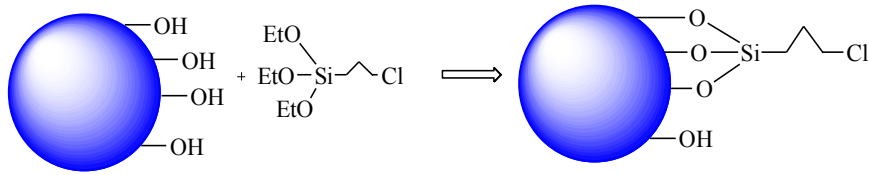
Saf ve modifiye edilmiş örneklerden elde edilen bantlar karşılaştırıldığında, modifikasyon sırasında modifiye yapı üzerinde değişimlerin meydana geldiği görülebilir. Örneğin, modifikasyon sonrasında modifiyereden gelen metoksi gruplarının piklerinin kaybolması bize net olarak n-HAp'ın -OH grupları ile metoksi grupları arasında modifikasyonun gerçekleştiğini gösterir. Metoksi pik şiddetindeki azalma bir veya iki metoksinin kaybolmasına ve modifiyer ve n-HAP arasındaki reaksiyon türüne bağlanabilir.

Nano hidroksiapatitin 3-trietoksisililpropilamin ile modifikasyonunun gerçekleştiği Şekil 3.6'daki FTIR spektrumlarından anlaşılmaktadır. Çoğu zaman 2900 cm^{-1} civarında doğrudan modifiyereden kaynaklanan uzun alkil zincirinin gözükmesi ve alkoksi hidrojeninin kaybolması modifikasyonun işareti olarak kabul edilir [59,60]. Frekans kaymaları hidroksiapatitteki hidroksil grupları ve organosilan molekülleri arasında yeni hidrojen bağlarının oluşumunu gösterebilir. Modifikasyon süresince ortama etanol olarak salıverilen 2973 cm^{-1} 'deki etoksi grubu pikinin kaybolması ve Şekil 3.6'da görüldüğü gibi yaklaşık 2924 cm^{-1} 'de propil zincirine ait pikin gözükmesi modifikasyon olayının gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca modifiyerdeki 1400 cm^{-1} civarında çıkan C-N piki modifikasyon sonrasında 1456 cm^{-1} değerine kaymıştır. Yukarıdaki açıklamalara göre nano hidroksiapatitteki hidroksil grupları ile modifiyerin etoksi grupları arasındaki reaksiyon şu şekilde yazılabilir:



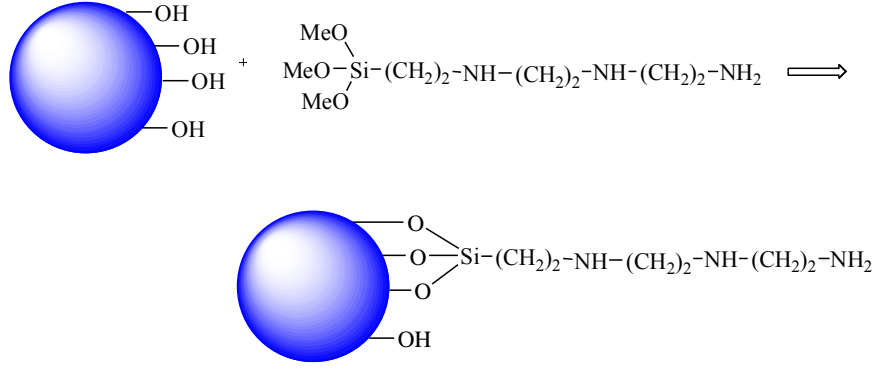
Şekil 4.1: n-HAp'ın 3apts ile modifikasyonu.

Nano hidroksiapatitin 3-kloropropiltrimetoksisilan ile modifikasyonunun gerçekleştiği Şekil 3.7'deki FTIR-ATR spektrumlarından anlaşılmaktadır. Modifiyerde 2841 cm^{-1} 'de MeO'dan kaynaklanan pik modifikasyon sonunda yok olmuştur. Bu da modifikasyonun fiziksel bir tutunma değil de kimyasal bir reaksiyon olduğunu göstermiştir. Yine modifiyerdeki C-H titreşiminden kaynaklanan 2944 cm^{-1} de bulunan pik modifikasyon sonrasında kaybolmuştur. Yukarıdaki açıklamalara göre modifiyer ve nano hidroksiapatit arasındaki tepkime şu şekilde yazılabilir:



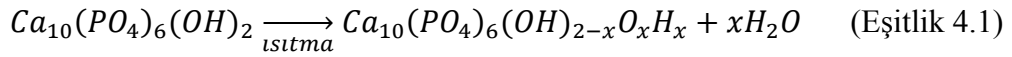
Şekil 4.2: n-HAp'ın 3cptms ile modifikasyonu.

Nano hidroksiapatitin N^1 -[3-(trimetoksisililpropil)]diethyltriamin ile modifikasyonunun gerçekleştiği Şekil 3.8'deki FTIR spektrumlarından anlaşılmaktadır. Modifiyerin alkil gruplarından kaynaklanan 2938 cm^{-1} 'deki pik modifiye madde de 2933 cm^{-1} de çıkmıştır. Ayrıca modifiyerin 1458 cm^{-1} de çıkan C-N piki modifikasyon sonrasında 1465 cm^{-1} ve 1189 cm^{-1} de çıkan piki modifikasyon sonrasında 1086 cm^{-1} 'ye kaymıştır. Yukarıdaki açıklamalara göre modifiyer ve hidroksiapatit arasındaki tepkime şu şekilde yazılabilir:



Şekil 4.3: n-HAp'ın N¹-[3-(trimetoksisililpropil)]diethyltriamin ile modifikasyonu.

Şekil 3.9-3.12 n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerine ait TG ve d[TG] eğrilerini göstermektedir. Oda sıcaklığı ile 800 °C sıcaklık aralığında analizi gerçekleştirilen n-HAp taneciklerine ait termogram değerlendirildiğinde 30-175 °C sıcaklık aralığındaki ilk kütle kaybı dehidratasyondan yani n-HAp taneciklerinin fiziksel olarak adsorbe olmuş su moleküllerinin uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır ve %0.822'lik bir kütle kaybı gerçekleşmiştir. 175-520 °C sıcaklık aralığında %1.632, 520-800 °C sıcaklık aralığında %0.025'lik bir kütle kaybı gerçekleşmiş olup 800 °C'deki rezidü miktarı %96.764'dür. Buradaki kütle kayıpları dehidroksilasyondan kaynaklanmaktadır [61]. Bu kütle kayıpları sonucunda aşağıdaki eşitlik yazılabilir. (Eşitlik 4.1)



3apts ile modifikasyonu yapılan n-HAp nano taneciklerine ait Şekil 3.10'daki termograma bakıldığında benzer kütle kayıplarının olduğu açıktır. Adsorplanmış su molekülleri 200 °C'ye kadar %1.331'lik bir kayıpla ayrılırken porlarda hapsolmuş su moleküllerinin çıkışı ise 450 °C'ye kadarki sıcaklıklarda meydana gelmiştir. 500-800 °C sıcaklık aralığında da yapı suyunun ayrılmasıyla sonuçta %94.306'lik bir kütle kalmıştır [62]. 3cptms ile modifiye edilen n-HAp dolgu maddelerine ait TG ve d[TG] eğrileri Şekil 3.11'de verilmektedir. 30 °C-160 °C sıcaklık aralığında %2.364, 160 °C-350 °C sıcaklık aralığında %2.542, 350 °C-550 °C sıcaklık aralığında %1.585, 550 °C -800 °C sıcaklık aralığında ise %0.731'lik kütle kayıpları meydana gelmiştir ve rezidü miktarı ise %92.377'dir. N3tmpdeta ile modifiye edilen n-HAp dolgu maddelerine ait TG ve d[TG] eğrileri Şekil 3.12'de verilmektedir. Termogravimetrik analiz sonucu ayrılan nem suyu, porlardaki su ve

yapı suyundan sonra kalan miktar %86.868'dir. Görüldüğü gibi tanecikler organik maddeler ile modifiye edildiğinde daha fazla kütle kayıpları gerçekleşmiştir.

n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin SEM fotoğrafları Şekil 3.13'te verilmektedir. Fotoğraflardan görüldüğü gibi hidroksiapatit örnekleri nano seviyesiyle ifade edilen çapa sahip taneciklerdir.

Tablo 3.5'te n-HAp ve modifiye n-HAp örneklerinin saf azot gazı atmosferinde gerçekleştirilen analizlerle elde edilen yüzey alanı sonuçları bulunmaktadır. Modifikasyon ile nano hidroksiapatitin yüzey alanı değerlerinin değiştiği görülmektedir. Kullanılan modifiyer maddelerin her biri primer amin, sekonder amin ve halojen gibi farklı fonksiyonel gruplar içermektedir. Bu fonksiyonel grupların yüzey aktiviteleri birbirinden farklı olduğundan nano hidroksiapatit taneciklerinin yüzey alanları da modifikasyon ile değişiklik göstermektedir [63]. En yüksek yüzey alanına N3tmpdeta ile modifiye edilen tanecikler sahiptir.

n-HAp ve silanlı bileşikler ile modifiye edilmiş n-HAp parçacıkların yüzey özelliklerinin belirlenmesi için gerçekleştirilen optik temas açılarının fotoğrafları Şekil 3.14'da verilmiştir. Örneklerin temas açısı ölçümlerine ait verileri içeren Tablo 3.6'dan görüldüğü gibi modifikasyon ile 26.14° olan temas açısı 20.72°'ye kadar düşmüştür. Bu durum modifikasyon ile yüzeyin hidrofilik özelliğinin arttığını göstermektedir [64].

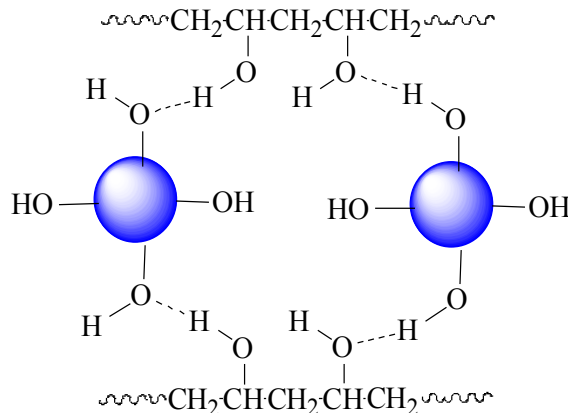
4.2 Nanokompozitlerin Karakterizasyonu

n-HAp ve modifiye edilmiş n-HAp parçacıklarının dolgu maddesi ve PVA, PVP polimerlerinin matris olarak kullanıldığı nanokompozitlerin karakterizasyonu için XRD, FTIR-ATR, TG, DSC, TEM, SEM, AFM, BET, optik temas açısı ve 96 oyuklu plakalı spektrofotometre cihazları kullanılmıştır. Analizlerden elde edilen veriler bulgularda verilmiş olup bu bölümde bu verilere ait sonuçlar tartışılacaktır.

4.2.1 PVA/n-HAp Nanokompozitlerinin Karakterizasyonu

PVA/n-HAp nanokompozitlerine ait XRD deseni Şekil 3.22’de verilmektedir. Nanokompozitlere ait desenler PVA polimerine benzemektedir. Bu durum nanokompozitlere ait desenlerde n-HAp örneklerine ait $2\theta=25.73^\circ$, 31.70° ’lerdeki difraksiyon piklerine rastlanmadığını, polimer matrikste taneciklerin homojen bir şekilde disperse olduğunu göstermektedir ve nanokompozit oluşumunun doğruladığını göstermektedir.

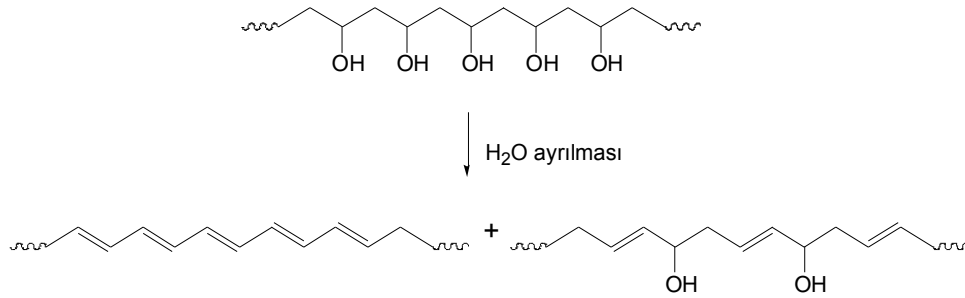
Şekil 3.27 aynı nanokompozitlere ve polivinil alkol’e ait FTIR-ATR spektrumlarını göstermektedir. Yu ve arkadaşları PVA’ya ait karakteristik titreşim bandlarını 3420 cm^{-1} (-OH), 2943 cm^{-1} (-CH₃), 2891 cm^{-1} (-CH₂), 1450 cm^{-1} (O=C-OR), 1110 cm^{-1} (C-O-C) ve 862 cm^{-1} (-CH) olarak bildirmişlerdir [65]. Bu bandlar mol ağırlığına göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin bu çalışmada kullanılan 86000 g/mol ağırlığına sahip PVA’nın -OH titreşim bandı 3266 cm^{-1} ’de çıkmaktadır. Nanokompozit oluşumu söz konusu olduğunda matrikse ait bu bandların kayma göstermesi yada yeni bandların oluşumu gerçekleşmelidir [33]. PVA/n-HAp nanokompozitlerinde bu -OH bandı 3260 ve 3262 cm^{-1} ’e kaymıştır. Yine alifatik -CH gruplarına ait 2910 cm^{-1} ’de çıkan bandlar 2918 cm^{-1} ’e kaymıştır ve nanokompozit oluşumu doğrulanmıştır. PVA ile n-HAp arasındaki olası etkileşim Şekil 4.4’de verilmektedir.



Şekil 4.4: PVA ile n-HAp arasındaki olası etkileşim.

Şekil 3.32 ve 3.33 PVA/n-HAp ve PVA/modifiye n-HAp nanokompozitlerinin TG d[TG] eğrilerini göstermektedir. Tablo 3.8 ise bu

analizlerden ve DSC analizlerinden elde edilen verileri göstermektedir. PVA iki basamakta bozunmaktadır. Maksimum kütle kaybının meydana geldiği sıcaklıklar 257 ve 430 °C'dir. PVA'nın bozunma mekanizmasını Peng ve Kong rapor etmişlerdir ve bu mekanizma Şekil 4.5'te verilmektedir. PVA/SiO₂ nanokompozitleri önemli ölçüde termal direnç göstermektedir. Saf PVA ile karşılaştırıldığında, nanokompozitlerin termal bozunma sıcaklığı farklı bozunma basamaklarında bozunma oranları belirgin bir şekilde yüksektir. Buna bağlı olarak, nanokompozitlerin termal bozunması yüksek, reaksiyon bozunma ve reaksiyon düzeni önemli ölçüde düşüktür. Benzer şekilde saf PVA, PVA/SiO₂ nanokompozitlerinin termal bozunması yaklaşık iki basamakta bozunma olarak kabul edilebilir. Ancak PVA matrisi içine SiO₂ ilavesiyle saf PVA'nın bozunma mekanizmasında değişikliğe yol açar. İlk bozunma basamağında, H₂O ve asetat gruplarının oluşturduğu su, eşlenmeyen polienler ve asetik asit elimine olur. PVA/SiO₂ nanokompozitleri saf PVA'dan farklı degrade oldukça zincir bölünme reaksiyonları asetaldehit, aseton, furan oluşumu bu basamakta olur. İkinci bozunma basamağında reaksiyon zincir bölünmeleri hakimdir. Böyle siklizasyon reaksiyonları ve atık asetat gruplarının sürekli bozunması gibi bazı yan reaksiyonlarda katılmaktadır. Bu aşamanın ana bozunma ürünleri asetaldehit, düşük molekül ağırlıklı polienleri, benzoid türevleri, furan, aseton ve asetik asittir [66].



Şekil 4.5: Polivinil alkol'ün degradasyon mekanizması.

PVA matrisine n-HAp taneciklerinin eklenmesiyle termal kararlılıkta değişiklikler meydana gelmektedir. Alkan ve Benlikaya PVA/sepiyolit nanokompozitlerinin termal kararlılıklarının saf polimerle kıyaslandığında bir düşme kaydetmişlerdir [67]. Benzer duruma bu çalışmada da rastlanmıştır. Polimer matrisine eklenen dolgu maddeleri nanokompozit içerisinde polimer zincirlerinin hareketini yavaşlatır. Çünkü bir çapraz bağlayıcı görevi görürler [33]. Bu nedenle

nanokompozitler ile PVA polimerine ait maksimum kütle kayıplarının meydana geldiği sıcaklıklar kıyaslandığında; nanokompozit değerlerinin genel anlamda daha büyük olduğu ve dolgu maddesi miktarı arttıkça rezidü miktarının da arttığı tespit edilmiştir. Örneğin saf PVA filmine ait rezidü değeri % 12.15 iken, %5 oranında n-HAp içeren PVA nanokompozitinin rezidü değeri %19.83'tür.

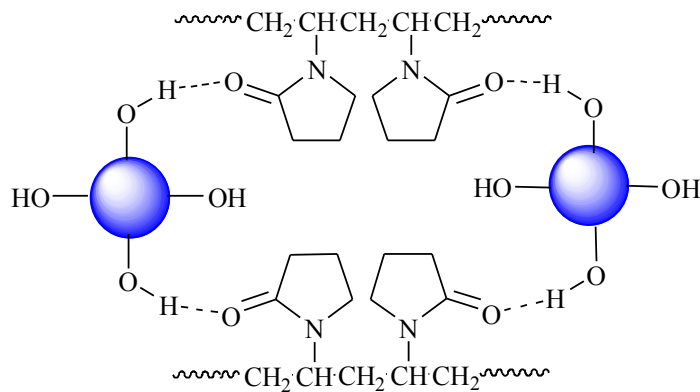
Geçirimli elektron mikroskopu nanokompozit örnekleri içerisinde dolgu maddelerinin dispersiyonunu ve matrikste dağılan dolgu maddelerinin boyutları hakkında en iyi bilgiyi verir. Son 20 yıl geçmişte kalsiyum hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_3(OH)_2$, HAp) bazlı biyoaktif maddeler, kimyasal bileşimi, yapısı ve mineral bileşenlerinden dolayı kemik gibi tıbbi uygulamalarda kullanılan maddelerdendir [68]. Hidroksiapatit tanecikli bir morfoloji yapısına sahiptir ve TEM fotoğraflarından da bu durum doğrulanmaktadır. Şekil 3.37 PVA/n-HAp nanokompozitlerinden %2.5'lik dolgu oranına sahip örneğe, Şekil 3.39 ise aynı dolgu oranında PVA/n-HAp-3apts örneğine ait TEM fotoğraflarını göstermektedir. En büyüğü 263 nm olmak üzere n-HAp taneciklerinin PVA matriksi içerisinde nano seviyede homojen bir şekilde dağıldığını göstermektedir.

AFM ölçümleri için örnekler, literatürden alınan yöntem uygun olarak seyreltilmiş polimer/n-HAp süspansiyonundan mika yüzeye damlatma ve oda koşullarında kurutma yöntemi ile hazırlanmıştır [69]. Atomik kuvvet mikroskobu (AFM), atomik boyutlara kadar sivriltilmiş bir iğne ucu yardımıyla yüzeyin yüksek çözünürlükte, üç boyutlu görüntülenmesini sağlar. AFM ile 512*512 piksel kalitede alınan polimer nanokompozit görüntülerinde, n-HAp ve modifiye n-HAp parçacıklarının büyüklükleri yükseklik baz alınarak belirlenmiştir. Şekil 3.48-3.59 n-HAp ve modifiye n-HAp ile sentezlenen PVA ve PVP nanokompozitlerinin AFM görüntülerini göstermektedir. Her bir nanokompozite ait elde edilen görüntülerden kesitler alınarak PVA ve PVP polimer matriksleri içerisinde homojen bir biçimde dağılan dolgu maddelerinin tane boyutları incelenmiştir ve elde edilen bulgular Tablo 3.10'da verilmiştir. Verilen tane boyutları genel olarak 62.7-104.7 nm aralığında değişmektedir. Nanokompozitlerin AFM görüntülerinden elde edilen sonuçlarda polimer matriksi içerisinde n-HAp ve modifiye n-HAp tanelerinin nano boyutta homojen bir biçimde dağıldığını göstermekte olup ve bu sonuçlar TEM ve XRD sonuçlarını doğrulamaktadır.

4.2.2 PVP/n-HAp Nanokompozitlerinin Karakterizasyonu

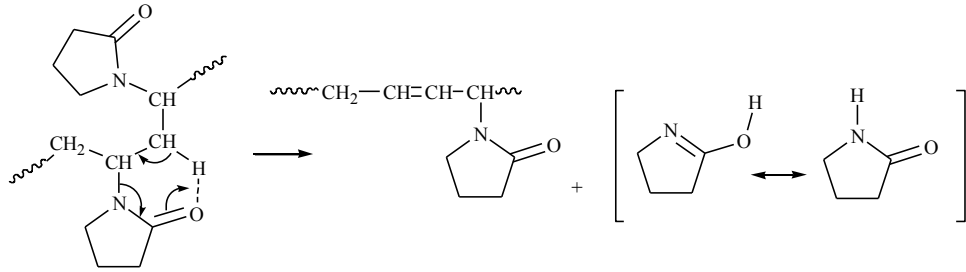
Su ve etanol kullanarak çeşitli oranlarda dolgu maddesi içeren ve çözelti ortamında etkileştirme yöntemi ile hazırlanan PVP nanokompozitlerine ait XRD desenleri Şekil 3.23 ve 3.24’de verilmektedir. Belirli bileşimde modifiye edilmiş n-HAp ile su ortamında hazırlanan PVP nanokompozitlerine ait XRD desenleri ise Şekil 3.26’ da verilmektedir. Tüm PVP nanokompozitlerine ait bu XRD desenlerinden görüldüğü gibi nano hidroksiapatite ait herhangi bir difraksiyon pikine rastlanmamıştır. Bunun nedeni de n-HAp taneciklerinin bir araya toplanmaması ve PVP matrisi içinde dağılmasıdır.

Şekil 3.29, 3.30 ve 3.31 PVP’nin saf n-HAp ve modifiye n-HAp tanecikleri ile su ve etanol ortamında hazırlanan nanokompozitlerine ait FTIR-ATR spektrumlarını göstermektedir. PVP’ye ait spektrumda; 3406 cm^{-1} ’de $-\text{OH}$, 2924 cm^{-1} ’de alifatik CH_2 , 1645 cm^{-1} ’de $\text{C}=\text{O}$ gerilmesi, $1420\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ ’de CH_3 makaslama, 1370 cm^{-1} ’de C-C halka gerilmesi ve 1287 cm^{-1} ’de C-N gerilmesi bandları görülmektedir [70]. n-HAp dolgu maddesi ile hazırlanmış PVP nanokompozitlerin FTIR-ATR spektrumlarında bu bandlara ait sağa yada sola kaymalar nanokompozit oluşumunun doğrulanmasında kullanılmıştır. Buna göre alifatik $-\text{CH}_2$ gruplarına ait bandlar su ortamında 2953 ve 2926 cm^{-1} ’e, etanol ortamında 2954 ve 2923 cm^{-1} ’e karbonil gruplarına ait su ortamında 1645 cm^{-1} ’de, etanol ortamında 1651 cm^{-1} ’de çıkan band sırasıyla 1641 ve 1650 cm^{-1} değerine kaymıştır. Bu nedenle polimer ile n-HAp arasındaki olası etkileşim Şekil 4.6’da verilmektedir [33].



Şekil 4.6: PVP ile n-HAp arasındaki olası etkileşim.

Şekil 3.34, 3.35 ve 3.36 sırasıyla PVP/saf n-HAp (su), PVP/saf n-HAp (etanol) ve PVP/modifiye n-HAp (su) nanokompozitlerine ve PVP filmine ait termogramları göstermektedir. PVP filmi su yada etanol ortamında çözünerek hazırlanmasından dolayı ilk kütle kaybı çözücülerin uzaklaşması ile başlamaktadır. PVP tek basamakta gerçekleşen bir bozunma mekanizmasına sahiptir. Büyük bir kütle kaybının meydana geldiği T_{max} sıcaklığı 400-450 °C sıcaklık arasıdır ve bu değer Silva ve çalışma grubunun literatüre kazandırdığı makale ile de benzerlik göstermektedir [71]. Termogramlar, diferansiyel taramalı kalorimetreden ve termal gravimetrik analizden elde edilen verilerin yer aldığı Tablo 3.9 birlikte değerlendirildiğinde PVP matrisine hidroksiapatit eklenmesiyle PVP'nin bozunma mekanizmasının değişmediğini ancak camsı geçiş sıcaklıklarında bir artış meydana geldiği görülmektedir. PVP polimerinin bozunma mekanizması Şekil 4.7'de verilmektedir. Görüldüğü gibi polimer pirolidon ve polienil gruplarına parçalanmaktadır. Yüksek sıcaklıklarda bu grupların kararsız olmalarından dolayı hidrokarbon bileşiklerine dönüşümü söz konusudur [72]. Dolgu maddesi miktarı değiştikçe ve modifiyerlerin farklılaşmasıyla nanokompozitlerdeki rezidü miktarları da değişiklik göstermektedir.



Şekil 4.7: Polivinil pirolidon'a ait degradasyon mekanizması.

Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) nanometre ölçeği altındaki yapıları incelemek için güçlü bir tekniktir. Bu nedenle dolgu maddelerinin matris içerisindeki organizasyonu hakkında XRD ile elde edilen sonuçları doğrulamak için kullanılabilir. Bu nano yapıların gözlemi için yaklaşık 0.2 nm hassasiyet ve olağanüstü çözünürlük sağlar. Bu nedenle, bu teknik polimer nanokompozitleri karakterize etmek için yaygın olarak kullanılır [73]. Şekil 3.38 PVP/n-HAp nanokompozitlerine ait TEM fotoğraflarını göstermektedir. Üç boyutlu küresel yapıya sahip n-HAp taneciklerinin PVP içinde disperse olduğu ve bu dispersiyonun

nano seviyede olduğu bu fotoğraflardan görülmektedir. Dağılan en küçük tanecik 54 nm iken en büyüğü yaklaşık 200 nm civarındadır.

Hidroksiapatit (HAp) biyouyumlu, biyolojik aktiviteye sahip, osteokondüktif, toksik olmayan, çeşitli ilaç salınım uygulamalarında yararlanılabilir hidroksiapatit içindeki ultra ince yapıda iltihaplanmaya ve immünojenlik etkiye neden olmama gibi çeşitli yararlı özellikleri olan kalsiyum fosfat tuzudur [74]. Bazı kalsiyum HAp-bazlı ilaç salınım sistemlerinde antibiyotikler (siprofloksasin) ve antikanser ajanları için literatürde rapor edilmiştir [75,76]. PVA ve nano hidroksiapatit ile hazırlanan nanokompozitlerinin hemouyumluluk sonuçları Tablo 3.11 ve Şekil 3.57 nano hidroksiapatit ile hazırlanan nanokompozitlerini ve Şekil 3.58’de modifiye nano hidroksiapatit ile hazırlanan nanokompozitlerinin hemoliz yüzdelerini gösteren sütun grafikleri verilmektedir. PVA toksik özellik göstermeyen bir hidrojeldir. Ortama hidroksiapatit eklenmesi polimerin bu özelliğine herhangi bir zarar vermemiş olup hemoliz değerlerine bakıldığında polimer gibi nanokompozitlerinin de hemouyumlu olduğu görülmektedir. Bu durum sentezlenen nanokompozitlerin vücut içerisinde rahatlıkla kullanılabileceğini söylemektedir. Hazırlanan biyomalzemeler vücut içerisine implante edildiğinde, doku ile kan ile doğrudan temas ettiğinden hemouyumluluk sonuçlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır [77]. PVP ve nanokompozitlerine ait Tablo 3.12, Şekil 3.59-3.61 şekilleri incelendiğinde hemoliz yüzdelerinin %5’in altında olduğu görülmektedir. Literatürden elde edilen bilgilere göre %10’dan daha az hemoliz yüzdesine sahip örnekler biyouyumlu, %5’ten daha az değere sahip örnekler ise hemouyumlu kabul edilmektedir [36,78,79]. Bu bilgiler ışığında sentezlenen tüm nanokompozitler hemouyumlu olup vücut içerisinde kullanılabilir niteliktedir.

4.3 Sonuçlar

PVA ve PVP polimerlerinin n-HAp ve 3apts, 3cpmts ve N3tmpdeta organik bileşikleriyle modifiye edilen ara bileşiklerin kullanılmasıyla çözücü uzaklaştırma yöntemine göre sentezlenmiş ve nanokompozit ürünleri XRD, FTIR, SEM, TEM, TGA ve DSC cihazlarıyla karakterize edilmiştir ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- XRD analizlerinden genel olarak PVA ve PVP matrikslerinde n-HAP ve ara bileşiklerinin homojen olarak dağıldığı,
- FTIR-ATR analizlerinden matriksler ile n-HAP ve ara bileşikleri arasında etkileşimlerin meydana geldiği,
- Nanokompozitlerin ve saf polimerlerin DSC analizlerinden elde edilen Tg sonuçları, polimer matriksine n-HAp ve arabileşiklerinin ilavesinin polimerlerin camsı geçiş sıcaklıklarını yükselttiği,
- SEM ve TEM analizlerinin XRD analizlerini doğruladığı, nHAp ve arabileşiklerinin nano boyutta tanecikli bir yapıya sahip olduğu ve bu küresel taneciklerin polimer matriksinde dağıldığı,
- İn vitro olarak gerçekleştirilen hemouyumuluk analizlerinden sentezlenen tüm nanokompozitlerin biyomalzeme olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

- [1] Patel, N. R., and Gohil, P. P., “A Review on Biomaterials: Scope, Applications & Human Anatomy Significance”, *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2, 4, 91-101, (2012).
- [2] Black, J., and Dekker, M., *Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility*, New York, (1992).
- [3] Pasinli, A., “Biyomedikal Alanlarda Kullanılan Biyomalzemeler”, *Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4, 25-34, (2004).
- [4] Williams, D. F., (Ed.), *Definitions in Biomaterials: Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials*, Elsevier, Amsterdam, (1987).
- [5] Recum, V., (Ed.), and Taylor and Francis, P. A., *Handbook of Biomaterials Evaluation, Scientific, Technical and Clinical Testing of Implant Materials*, 915, (1999).
- [6] Langer, R., and Peppas, N. A., “Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology”, 49, 12, 2990-3006, (2003).
- [7] Nunomi, M., “Recent Metallic Materials for Biomedical Applications”, *Metallurgical and Materials Transaction.*, 33, 3, 474-486, (2002).
- [8] Geetha, M., Singh, A. K., Asokamani R., and Gogia, A. K., “Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants–A review”, *Progress in Materials Science*, 54, 3, 397–425, (2009).
- [9] Dubok, V. A., “Powder Metallurgy and Metal Ceramics”, 39 (7-8), 381-394 (2000).
- [10] Billotte, W.G., *Ceramic Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook: Second Ed. CRC Press LLC*, (2000).
- [11] Murugan, R. and Ramakrishna, S., “Development of nanocomposites for bone grafting”, *Composites Science and Technology* 65, 2385-2406, (2005).

- [12] Chen, F., Wang, Z., and Lin, C., “Preparation and characterization of nano-sized hydroxyapatite particles and hydroxyapatite/chitosan nanocomposite for use in biomedical materials”, *State Key Lab for Physical Chemistry of Solid Surfaces, Department of Chemistry and Department of Materials Science and Engineering*, 57, 858–861, (2002).
- [13] Fu, S., Ni, P., Wang, B., Chu, B., Peng, J., Zheng, L., et al. “In vivo biocompatibility and osteogenesis of electrospun poly(ϵ -caprolactone)epoly(ethylene glycol)epoly(ϵ -caprolactone)/nanohydroxyapatite composite scaffold”, *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 33, 33, 8363-8371, (2012).
- [14] Bajpai, P.K., and Fuchs, C.M., “Development of a hydroxyapatite bone grout. In: proceedings of the first annual scientific session of the academy of surgical research”, San Antonio, Texas, Hall, C.W. Ed. *Pergamon Pres*, New York, NY, 50-54, (1985).
- [15] Yetkin, H., “Ortopedi ve Travmatolojide Biomateryaller”, *8th Biomedical Science and Technology Symposium (BDOMED8)*, IL02, METU Ankara/Turkey, (2001).
- [16] Capello, W.N., D'Antonio, J.A., Finberg, J.R., and Manley, M.T., “HA-coated total hip femoral components in patients less than fifty years old”, *Jour. of Bone Joint Surg.*, 79A, 1023-1029, (1997).
- [17] Baysal, B. *Polimer Kimyası Cilt 1*, İTÜ yayınları, (1981).
- [18] Lee, B., Khang, H., and Lee, G. L., J. Ed Bronzino, J. D., *Polymeric Biomaterials, The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition*, (2000).
- [19] Toddywala, R., Chien, Y. W., and Williams, d. F., Ed., *Polymers for Controlled Drug Delivery” Concise Encyclopedia of Medical and Dental Materials*, Pergamon Press and The MIT Press, 280–289, (1990).
- [20] Bajpai, A. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., and Kankane, S., “Responsive polymers in controlled drug delivery”, *Progress in Polymer Science (Oxford)*, 33, 11, 1088-1118, (2008).

- [21] Gümüşderelioğlu, M., “Biyomalzemeler”, *Bilim ve Teknik Dergisi*, 2-4, 23, TÜBİTAK, (2002).
- [22] Părpăriță, E., Cheaburu, N. C., Pațachia, S. F., and Vasile, C., “Polyvinyl alcohol/chitosan/montmorillonite nanocomposites preparation by freeze/thaw cycles and characterization”, *Acta Chemica Iasi*, 22, 2, 75-96, (2014).
- [23] Saxena, S., K., “Polyvinyl alcohol (PVA) ”, *Chemical and Technical Assessment*, 1, 3, 3-5, (2004).
- [24] Nilasaroya, A., Poole-Warren, A. L., Whitelock, J. M., and Martens, P. J., “Structural and functional characterisation of poly(vinyl alcohol) and heparin hydrogels”, *Biomaterials*, 29, 35, 4658-4664, (2008).
- [25] Matsumura, K., Hayami, K., Hyon, S., and Tsutsumi, S., “Control of proliferation and differentiation of osteoblasts on apatite-coated poly(vinyl alcohol) hydrogel as an artificial articular cartilage material”, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 1226-1231, (2009).
- [26] Chun, H. J., Lee S. B., Nam, S. Y., Ryu, S. H., Jung, S. Y., Shin, S. H., et alls. “Preparation and Swelling Behavior of Thermally Cross-linked Poly(vinyl alcohol) and Poly(acrylic acid) Hydrojel”, *J. Ind. Eng. Chem.*, 11, 4, 556-560, (2005).
- [27] Teodorescu, M., and Bercea, M., “Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications”, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 54, 9, 923-943, (2015).
- [28] Migliaresi, C., and Salernitano, E., “Composite materials for biomedical applications: a review”, *J Appl Biomat & Biomech*, 1, 3-18, (2003).
- [29] SARSILMAZ, F., ve SARSILMAZ, C., “Ortopedide kullanılan polimer esesi kompozit malzemeler”, *Doğu Anadolu Bölgesi araştırmaları*, 3, (2003).
- [30] Koziara, J. M., (Oh, J. J., Akers, W. S., Ferraris, S. P., and Mumper, R., “Blood compatibility of cetyl alcohol/polysorbate-based nanoparticles”, 22, 11 ,1821-1828, (2005).

- [31] Mocan, T., “Hemolysis as Expression of Nanoparticles-Induced Cytotoxicity in Red Blood Cells”, *Biotechnology, molecular biology and nanomedicine*, 1, 1, 7-12, (2013).
- [32] Camargo, P. H. C., Satyanarayana, K. G., and Wypych, F., “Nanocomposites: Synthesis, Structure, Properties and New Application Opportunities”, *Materials Research*, 12, 1, 1-39, (2009).
- [33] Turhan, Y., “Kil/Polivinil Türevleri Nanokompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu”, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2010).
- [34] Kornmann, X., “Synthesis and Characterisation of Thermoset-Clay Nanocomposites”, *Introduction, Lulea Tekniska Universite*, 1-29, (1999).
- [35] Koçer, B., “AL-Montmorillonit/Poli(metil metakrilat) Nanokompozit Sentezi ve Karakterizasyonu”, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2013).
- [36] Özcan, T., “Biyomplantların Biyouyumluluğu”, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, (2010).
- [37] Diken, E. M., “Bazı Biyonanokompozitlerin Sentezi ve Biyouyumlulukları”, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, (2015).
- [38] Vasant, E. F., Voort, V. D., and Vrancken, K. C., “Characterization and Chemical Modification of the Silica Surface”, *Elsevier Science B. V.*, (1995).
- [39] Rachini, A., Troedec, M. L., Peyratout, C., and Smith, A., “Chemical Modification of Hemp Fibers by Silane Coupling Agents”, *Journal of Applied Physics*, 113, 1763-1772, (2009).
- [40] Belmares, M., Blanco, M., Goddard, W. A., Ross, R. B., Caldwell, G., Chou, S., et al. “Hildebrand and Hansen Solubility Parameters from Molecular Dynamics with Applications to Electronic Nose Polymer Sensors”, *Journal of Computational Chemistry*, 25, 15, 1814-1826, (2004).

- [41] Shin, Y. J., Lee, H., Kim, M. K., Wee, W. R., Lee, J. H., Koh, J. H., Lee, H. J., Lee, J. L., Min, B. M., Sohn, Y. S., Kim, H. Y., “Biocompatibility of Nanocomposites Used for Artificial Conjunctiva: In Vivo Experiments”, *Current Eye Research*, 32: 1-10, (2007).
- [42] Wahl, D. A. and Czernuszka, J. T., “Collagen-Hydroxyapatite Composites For Hard Tissue Repair”, *European Cells and Materials* 11: 43-56, (2006).
- [43] Dimitrevska, S., Petit, A., Aji, A., Bureau, M. N., Yahia, L., “Biocompatibility of novel polymer-apatite nanocomposite fibers”, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 44-53, (2007).
- [44] Sionkowska, A. Wisniewski, M. Skopinska, J. Kennedy, C.J. and Wess, T.J., “Molecular interactions in collagen and chitosan blends. Biomaterials”, 25, 795–801, (2004).
- [45] Chen, J. Li, Q. Xu, J. Huang, Y. Ding, Y. and Deng, H., “Study on biocompatibility of complexes of collagen–chitosan–sodium hyaluronate and cornea”, *Artif Organs*, 29(2), 104–13, (2005).
- [46] Fisher, J. P., Dean, D., and Mikos, A. G., “Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly(propylene fumarate) biomaterial”, *Biomat* 23, 4333-4343, (2002).
- [47] Morgan, S. M, Tilley S, Perera S, Ellis M.J, Kanczler J, Chaudhuri J.B, et al., “Expansion of human bone marrow stromal cells on poly(DLLactide-co-glycolide) hollow fibres designed for use in skeletal tissue engineering”, *Biomat*, 28, 5332-5343, (2007).
- [48] Roman, A. Perez, Jong-Eun, W., Jonathan, C. Knowles., and Hae-Won, K., “Naturally and synthetic smart composite biomaterials for tissue regeneration”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, (2012).
- [49] LI, Zhi-hong., L., WU, Ji-min., LI, Rui-xin, XU., Yuan-yuan, ZHANG., Xi-zheng., “Advances in nano-hydroxyapatite and its composite”, *Institute of Medical Equipment, Academy of Military Medical Sciences, Tianjin 300161, China, Chinese Medical Equipment Journal*, (2007).

- [50] Evani, S. J., Hemocompatibility of Nanomaterials (Nanobiomaterials handbook), *University of San Antonio*, (2010).
- [51] Motlagh, D., Allen, J., Hoshi, R., Yang, J., Lui, K., and Ameer, G., “Hemocompatibility evaluation of poly(diols citrate) in vitro for vascular tissue engineering”, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 908-916, (2007).
- [52] Venkatesan, P., Puvvada, N., Dash, R., Kumar B. N. P., Sarkar, D., Azab, B., et al., “The potential of celecoxib-loaded hydroxyapatite-chitosan nanocomposite for the treatment of colon cancer”, *Biomaterials*, 32, 15, 3794-3806, (2011).
- [53] Zhang, Y., Venugopal, J. R., El-Turki, A., Ramakrishna, S., and Su, B., “Electrospun biomimetic nanocomposite nanofibers of hydroxyapatite/chitosan for bone tissue engineering”, *Chwee Teck Lim. Biomaterials*, 29, 4314–4322, (2008).
- [54] Wang, S., Wen, S., Shen, M., Guo, R., Cao, X., Wang, J., and Shi, X., “Aminopropyltriethoxysilane-mediated surface functionalization of hydroxyapatite nanoparticles: synthesis, characterization, and in vitro toxicity assay”, *International Journal of Nanomedicine*, 6, 3449–3459, (2011).
- [55] Cao, X. T., Showkat, A. M., Park, C., Gal, Y. S., and Lim, K. T., “Synthesis of Poly(ϵ -caprolactone) Grafted Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Functionalized Hydroxyapatite by RAFT and ROP. *Mol. Cryst. Liq. Cryst*”, 618, 103–110, (2015).
- [56] Gheisari, H., Karamian, E. and Abdollahi, M., “A novel hydroxyapatite–hardystonite nanocomposite ceramic,” *Ceram. Int.*, vol. 41, no. 4, pp. 5967–5975, 2015.
- [57] ROMAN, G. T., and Culbertson, C. T., “Surface engineering of poly(dimethylsiloxane) microfluidic devices using transition metal sol-gel chemistry”, *Langmuir*, 22, 4445-4451, (2006).
- [58] McKENZIE, M.T., Culler, S. R., and Koenig J. L., “Applications of diffuse reflectance FTIR to the characterization of an E-glass fiber/ γ -APS coupling agent system”, *Appl. Spectrosc*, 38 (6), 786-790, (1984).

- [59] SMITH, B. M., Lappi, S. E., Brewer, S. H., Dembowy, S., Belyea, J., and Franzen, S., "Covalent attachment of a nickel nitrilotriacetic acid group to a germanium attenuated total reflectance element", *Langmuir*, 20(4), 1184-1188, (2004).
- [60] Li, L., and Shi, J. L., "In situ reduction and nitrification method for the synthesis of Ga and GaN quantum dots in the channels of mesoporous silicon materials", *Nanotechnology*, 17 (1), 344-348, (2006).
- [61] Eslami, H., Solati-Hashjin, M., and Tahriri, M., "Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Nanocrystals via Chemical Precipitation Technique", *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (2), 127-134, (2008).
- [62] Gross, K. A., Gross, V., and C.Berndt, C., "Thermal Analysis of Amorphous Phases in Hydroxyapatite Coatings", *J. Am. Ceram. Soc.*, 81 [I], 106-12, (1998).
- [63] Vasiliev, N. A., Zlotnikov, E., and Johannes, G., "Khinasta and Richard E. Riman. Chemisorption of silane compounds on hydroxyapatites of various morphologies. Scripta Materialia", 58, 1039–1042, (2008).
- [64] Tredwin, C. J., Young, A. M., Georgiou, G., Shin, S. H., Kim, H. W., and Knowles, J.C., "Hydroxyapatite, fluor-hydroxyapatite and fluorapatite produced via the sol-gel method", *Optimisation, characterisation and rheology*, 29 (2), 166-73, (2013).
- [65] Yu, Y., Lin, C., Yeh, J., and Lin, W., "Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)–clay nanocomposite materials *Polymer*", 44, 3553–3560, (2003).
- [66] Peng, Z., Kon, L. X., "A thermal degradation mechanism of polyvinyl alcohol/silica nanocomposites", *Polymer Degradation and Stability*; 92, 1061-1071, (2007).
- [67] Alkan, M., and Benlikaya, R., "Poly(vinyl alcohol) Nanocomposites with Sepiolite and Heat-Treated Sepiolites". *Journal of Applied Polymer Science*, 112, 3764–3774 (2009).

- [68] Kurgan, N., Karbivskyy, V., and Kasyanenko, V., “Morphology and electronic structure of nanoscale powders of calcium hydroxyapatite”, *Nanoscale Research Letters*, 10-41, (2015).
- [69] Piner, R.D., Xu T.T., Fisher, F.T., Qiao, Y. and Ruoff, R.S., “Atomic force microscopy study of clay nanoplatelets and their impurities, *Langmuir*”, 19, 7995-8001, (2003).
- [70] Koo, C. M., Ham, H. T., Choi, M. H., Kim, O., and Chung, I. J., “Characteristics of polyvinylpyrrolidone-layered silicate nanocomposites prepared by attrition ball millin”, *Polymer*, 44, 681, (2003).
- [71] Silva, M. F., Da Silva, C. A., Fogo, F. C., Pineda, E. A., Anita, G., and Hechenleitner, A. W., “Thermal And Ftr Study Of Polyvinylpyrrolidone/Lignin Blends Journal Of Thermal Analysis And Calorimetry”, 79, 367, (2005).
- [72] Peniche, C., Zaldivar, D., Pazos, M., Paz, S., Bulay, J., and Roman, S. J., “Study Of The Thermal Degradation Of Poly (N-Vinyl-2-Pyrrolidone) By Thermogravimetry-FTIR”, *Appl. Polym.Sci.*, 50, 485, (1993).
- [73] Usuki, A., Kawasumi, M., Kojima, Y., Okada, A., Kurauchi, T., and Kamigaito, O., “Swelling behaviour of montmorillonite cation-exchanged for w-amino acids by e-caprolactam”, *J. Mater. Res.*, 8, 1174-1178 (1993).
- [74] Mateus, A. Y., Barrias, C. C., Ribeiro, C., Ferraz, M. P., and Monteiro, F. J., “Comparative study of nanohydroxyapatite microspheres for medical applications”, *J Biomed Mater Res*, 86, 483-93, (2008).
- [75] Pham, H. H., Luo, P., Genin, F., and Dash, A. K., “Synthesis and characterization of hydroxyapatite-ciprofloxacin delivery systems by precipitation and spray drying technique”, *AAPS PharmSciTech*, 3, E1, (2002).
- [76] Li, J. J., Yin, Y. J., Yao, F. L., Zhang, L. L., and Yao, K. D., “Effect of nano- and micro-hydroxyapatite/chitosan-gelatin network film on human gastric cancer cells”, *Mater Lett*, 62, 3220-3, (2008).

- [77] Liu, Y., Cai, D., Yang, J., Wang, Y., Zhang, X. and Yin, S., "In vitro hemocompatibility evaluation of poly (4-hydroxybutyrate) scaffold," *Int. J. ClinExp. Med.*, 7, 5, 1233–1233, (2014).
- [78] Marois, Y. and Be, M. C., "Studies of primary reference materials low-density polyethylene and polydimethylsiloxane : A Review," *Journal of Biomedical materials*, 467-477, (2001).
- [79] Chang, P. C., Liu, B. Y., Liu, C. M., Chou, H. H., Ho, M. H., Liu, H. C., Wang, D. M. and Hou, L. T., "Bone tissue engineering with novel rhBMP2-PLLA composite scaffolds.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, 81, 771–780, (2007).

EKLER

6. EKLER

EK 1



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2015 / 20
Konu : Etik Kurul Karar Formu

30/04/2015

Sayın ; Doç.Dr. Yasemin TURHAN

“Biyomalzeme Amaçlı Polimerik Nanokompozitlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu” başlıklı çalışma hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden oluşturduğu görüş, ekteki karar formunda belirtilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Fuat EREL
Kurul Başkanı

EK:
Karar Formu (1 Adet)

EK 1.1

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİV. TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Çağış Yerleşkesi, Uşak yolu üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	0266 612 14 61/1112
	FAKS	0266 612 14 59
	E-POSTA	etik_bautip@gmail.com

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyomalzeme Amaçlı Polimerik Nanokompozitlerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu		
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Yasemin TURHAN	
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kimya Bölümü	
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi	
	DESTEKLEYİCİ	BAP	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/11	Tarih: 29/04/2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları	Balıkesir Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Gülten ERKEN	Fizyoloji	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. İsmail YAMAN	Genel Cerrahi	Balıkesir Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. A. Adil HİŞMİOĞULLARI	Tıbbi Biyokimya	Balıkesir Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. F. Bahar SUNAY	Histoloji ve Embriyoloji	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr. Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr. Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı	Balıkesir KEAS Organize Sanayii	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Mustafa Tuğrul MENÇE	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Y.Müh. Nejdet ERDOĞAN	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan	Balıkesir B.Şehir Belediyesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının:

Unvanı, Adı Soyadı: Doç.Dr. Fuat EREL

İmza: