

Biyouyumlu Kemik imentosu Formülasyonlarının Hazırlanması

Proje No: 104M432

Prof. Dr. Nesrin HASIRCI

ŞUBAT 2009

ANKARA

ÖNSÖZ

Bu proje, ortopediye yönelik biyouyumlu kemik çimentosu formülasyonlarının geliştirilmesine yönelik bir çalışma olup TÜBİTAK tarafından 104M432 proje koduyla 31 Aralık 2005 – 31 Aralık 2008 tarihleri arasında desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
GİRİŞ.....	1
1.1 Kemik Çimentosu.....	1
1.2 Kemik Çimentosunun Kompozisyonu.....	3
1.3 Kemik Çimentosunun Hazırlanması ve Uygulanması.....	5
1.4 Polimerizasyon Reaksiyonu.....	6
1.5 Kemik Çimentosunun Dezavantajları.....	9
1.6 Kemik Çimentosunun Mekanik Özellikleri.....	11
1.7 Kemik Çimentosunun Sertleşme Özellikleri.....	12
1.8 Kemik Çimentosunun Isıl Özellikleri.....	14
1.9 Katkı Maddeleri.....	15
1.9.1 Radyopak Maddeler.....	15
1.9.2 Hidroksiapatit (HA).....	16
1.9.3 Antibiyotikler.....	18
1.9.4 Doğal Polimerler.....	18
1.10 Plazma Modifikasyonu.....	19
1.11 Çalışmanın Amacı.....	20
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
2.1 Malzemeler.....	22
2.2 Poli(metil metakrilat) Partiküllerinin Hazırlanması.....	22
2.3 Poli(metil metakrilat) Mikroküre Hazırlanışı.....	23
2.4 PMMA Mikrokürelerin Karakterizasyonu.....	24
2.4.1 Fourier Transform Infrared Spektrometresi.....	24
2.4.2 Taramalı Elektron Mikroskobu.....	24
2.5 Partikül Boyutu Analizi.....	24
2.6 Akrilik Bazlı Kemik Çimentosunun Hazırlanması.....	25

2.6 Kemik Çimentolarının Karakterizasyonu	26
2.6.1 Çekme Deneyleri	26
2.6.2 Basma Deneyleri.....	27
2.6.3 Isıl Analizler.....	28
2.7 Sitotoksosite Deneyleri.....	29
2.8 İn-vivo Deneyleer.....	30
SONUÇLAR	31
3.1 Fourier Transform Infrared Spektrometresi	31
3.2 Taramalı Elektron Mikroskoku	32
3.3 Partikül Boyutu Analizi	33
3.4 Hidroksiapatit İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri	34
3.4.1 I. Grup Kemik Çimentoları.....	34
3.4.2 II. Grup Kemik Çimentoları.....	36
3.4 Oksijen Plazma Uygulanan Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri.....	39
3.4.1 I. Grup Kemik Çimentoları	40
3.4.2 II. Grup Kemik Çimentoları.....	42
3.4.3 III. Grup Kemik Çimentoları	45
3.5 Zincir Durdurucu ve Amonyum Nitrat İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri.....	48
3.5.1 I. Grup Kemik Çimentoları	48
3.5.2 II. Grup Kemik Çimentoları.....	51
3.5.3 III. Grup Kemik Çimentosu	55
3.6 Zeolit İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri.....	58
3.6.1 I. Grup Kemik Çimentoları	58
3.6.2 II. Grup Kemik Çimentoları.....	61
3.6.3 III. Grup Kemik Çimentosu	65
3.7 Kitosan İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri	68
3.7.1 I. Grup Kemik Çimentoları	69
3.7.2 II. Grup Kemik Çimentoları.....	71
3.7.3 III. Grup Kemik Çimentosu	73
3.8 Sitotoksosite Deneyleri.....	76
3.8.1 Malzeme Ekstraktları İle Muamele Edilen Hücre Morfolojileri.....	76
3.8.2 MTT Analizi İle Hücre Canlılığının Tayini.....	78

3.8.3 In Vitro Mikronükleus Testi	79
3.9 In-vivo Deney Sonuçları.....	81
TARTIŞMA	84
KAYNAKLAR.....	87
EK A.....	95

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.1 Bazı ticari kemik çimentolarının kompozisyonları.....	4
Tablo 1.2 Kemik çimentosu kompozisyonu.....	5
Tablo 1.3 Kemik çimentosu için gereklilikler.....	10
Tablo 2.1 Kimyasallar	22
Tablo 2.2 PMMA partikülleri ve boyutları	23
Tablo 2.3 Polimerizasyon sırasında kullanılan malzeme miktarları	24
Tablo 3.1 Hidroksiapatit içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları	34
Tablo 3.2 Hidroksiapatit içeren I. Gruba ait mekanik sonuçları	35
Tablo 3.3 Hidroksiapatit içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	36
Tablo 3.4 Hidroksiapatit içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları	37
Tablo 3.5 Hidroksiapatit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri.....	37
Tablo 3.6 Hidroksiapatit içeren II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	38
Tablo 3.7 Oksijen plazma uygulanan I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları	40
Tablo 3.8 Oksijen plazma uygulanan I. Gruba ait mekanik sonuçları	41
Tablo 3.9 Oksijen plazma uygulanan I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	42
Tablo 3.10 Oksijen plazma uygulanan II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları.....	43
Tablo 3.11 Oksijen plazma uygulanan II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri	43
Tablo 3.12 Oksijen plazma uygulanan II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	44
Tablo 3.13 Oksijen plazma uygulanan III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları.....	45
Tablo 3.14 Oksijen plazma uygulanan III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri	46
Tablo 3.15 Oksijen plazma uygulanan III. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	47
Tablo 3.16 Zincir durdurucu ve ısı absorblayıcı içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları.....	48
Tablo 3.17 Zincir durdurucu ve ısı absorblayıcı içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik özellikleri.....	49
Tablo 3.18 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri	51
Tablo 3.19 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları.....	52

Tablo 3.20 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri	53
Tablo 3.21 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri	54
Tablo 3.22 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları.....	55
Tablo 3.23 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri	56
Tablo 3.24 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri	57
Tablo 3.25 Zeolit içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları.....	59
Tablo 3.26 Zeolit içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik özellikleri.....	60
Tablo 3.27 Zeolit içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri	61
Tablo 3.28 Zeolit içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları*	62
Tablo 3.29 Zeolit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri	63
Tablo 3.30 Zeolit içeren II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	64
Tablo 3.31 Zeolit içeren III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları*	65
Tablo 3.32 Zeolit içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri.....	66
Tablo 3.33 Zeolit içeren III. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	67
Tablo 3.34 Kitosan içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları	69
Tablo 3.35 Kitosan içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik özellikleri.....	69
Tablo 3.36 Kitosan içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri	70
Tablo 3.37 Kitosan içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları.....	71
Tablo 3.38 Kitosan içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri	72
Tablo 3.39 Kitosan içeren II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri	73
Tablo 3.40 Kitosan içeren III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları	73
Tablo 3.41 Kitosan içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri.....	74
Tablo 3.42 Kitosan içeren III. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	75
Tablo 3.43 Polimerik malzemelerle muamele sonucu MN sayısı.....	80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Hasar görmüş femura protezin yerleştirilmesi	2
Şekil 1.2 PMMA, BPO, MMA ve DMPT'nin kimyasal yapıları.....	3
Şekil 1.3 Kalça protezi	6
Şekil 1.4 BPO ve DMPT arasındaki redoks reaksiyonu	7
Şekil 1.5 Radikal oluşumu	7
Şekil 1.6 MMA polimerizasyonunun başlama aşaması	8
Şekil 1.7 MMA polimerizasyonunun ilerleme aşaması	8
Şekil 1.8 MMA polimerizasyonunun sonlanma aşaması	8
Şekil 1.9 Hamurlaşma, çalısma ve sertleşme sürelerinin gösterimi	13
Şekil 2.1 Hazırlanan çekme deneyi numunesi ve çekme deneyi düzeneği.....	27
Şekil 2.2 Basma kalıbı ve deney düzeneği.....	27
Şekil 2.3 Sıcaklık deneyi düzeneği	28
Şekil 2.4 Sıcaklık-zaman grafiği	29
Şekil 3.1 PMMA mikrokürelerin FTIR spektrumu.....	32
Şekil 3.2 PMMA mikrokürelerin taramalı elektron mikrografları.....	32
Şekil 3.3 HA tanecik büyüklüğü dağılımı.....	33
Şekil 3.4 BaSO ₄ tanecik büyüklüğü dağılımı	33
Şekil 3.5 Hidroksiapatit içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları	35
Şekil 3.6 Hidroksiapatit içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri.....	36
Şekil 3.7 Hidroksiapatit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları	38
Şekil 3.8 Hidroksiapatit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının ısıl özellikleri.....	39
Şekil 3.9 Oksijen plazma uygulanan I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları	41
Şekil 3.10 Oksijen plazma uygulanan I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri	42
Şekil 3.11 Oksijen plazma uygulanan II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları	44
Şekil 3.12 Oksijen plazma uygulanan II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri	45

Şekil 3.13 Oksijen plazma uygulanan III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları	46
Şekil 3.14 Oksijen plazma uygulanan III. Gruba ait kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	47
Şekil 3.15 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları	50
Şekil 3.16 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri	51
Şekil 3.17 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları.....	53
Şekil 3.18 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri	54
Şekil 3.19 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları.....	56
Şekil 3.20 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının ısı özellikleri	57
Şekil 3.21 Zeolit içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları.....	60
Şekil 3.22 Zeolit içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri.....	61
Şekil 3.23 Zeolit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları	63
Şekil 3.24 Zeolit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri.....	64
Şekil 3.25 Zeolit içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları	66
Şekil 3.26 Zeolit içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının ısı özellikleri.....	67
Şekil 3.27 Kitosan içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları.....	70
Şekil 3.28 Kitosan içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri.....	71
Şekil 3.29 Kitosan içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları	72
Şekil 3.30 Kitosan içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri.....	73

Şekil 3.31 Kitosan içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları	74
Şekil 3.32 Kitosan içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının ısıl özellikleri	75
Şekil 3.33 Malzeme ekstraktları ile muamele edilen hücre morfolojileri (Büyütme x200)	77
Şekil 3.34 Malzeme ekstraktları ile muamele edilen hücre morfolojileri	78
Şekil 3.35 Polimerik malzemelerle 24 saat muamele sonucu sitotoksosite sonuçları	79
Şekil 3.36 Mikronükleuslu hücrelerin Giemsa boyaması	79
Şekil 3.37 Mikronükleuslu hücrelerin DAPI boyaması	80
Şekil 3.38 Kontrol grubunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E x40)	81
Şekil 3.39 HA içeren kemik çimentosu uygulanan dokunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E (A) x40, (B) x100).....	82
Şekil 3.40 Kitosan-HA içeren kemik çimentosu uygulanan dokunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E x200, x200)	82
Şekil 3.41 CMW1 kemik çimentosu uygulanan dokunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E x100)	83

ÖZET

Biyouyumlu Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Hazırlanması

Kemik çimentoları ortopedik cerrahide ve diş hekimliğinde kullanılmakta olup günümüzde ticari olarak en yaygın kullanılanlar polimetilmetakrilat (PMMA) temellidir. Ortopedik cerrahide kemik çimentosu, kemikteki hasarlı bölgelerin onarımında dolgu maddesi olarak; metal protez kullanımında kemik ile metal arasında mekanik bağlantıyı oluşturarak protezin stabilize edilmesini ve bu sayede kemik üzerindeki vücut yükünün homojen dağıtılmasını sağlamak amacıyla kullanılır. Akrilik kemik çimentoları iki kısımdan oluşmaktadır. Katı kısım PMMA partikülleri ve polimer başlatıcısı, sıvı kısım metilmetakrilat (MMA) monomeri ve polimerizasyon hızlandırıcısı içerir. PMMA kullanımında karşılaşılan en önemli problemler; çimentonun zaman içinde gevşemesi, mekanik dayanım yetersizliği dolayısıyla kırılması, ve sertleşme sırasında ekzotermik polimerizasyon sonucu yükselen sıcaklığın (~80°C) çevre dokuya zarar vermesidir.

Kemik çimentosunun uzun süre kullanımı sırasında kırılmaması, kemik ile protez arasında oluşturduğu bağlantının gevşememesi ve polimerizasyon sırasında ortaya çıkan ısının dokularda hasara neden olmaması gerekir. Kemik çimentolarında tüm bu özellikleri etkileyen bazı parametreler vardır. Polimer/monomer oranı, PMMA partiküllerin boyutları, eklenen başlatıcı ve hızlandırıcının diğer maddelere oranları, formülasyona eklenen diğer katkı maddeleri bu parametrelerden bazılarıdır.

Bu proje kapsamında; değişik kompozisyonlarda akrilik kemik çimentoları hazırlanmış, kompozisyona eklenen partiküllerin yüzeyleri oksijen plazma ile değiştirilerek ve yapıya biyouyumluluğu artırmak amacıyla hidroksiapatit (HA) ve/veya kitosan eklenerek ısı, mekanik dayanım ve biyouyumluluk özellikleri iyileştirilmeye ve ticari olarak üretime gidebilecek ürün yapımına çalışılmıştır. Polimerizasyon sırasında oluşan ısı, bazı endotermik maddeler eklenerek ısının yayılması önlenmeye çalışılmıştır. Hazırlanan kompozisyonlarda, ısı ve mekanik değişimler incelenip optimize edildikten sonra in vitro biyouyumluluk testleri

yapılmıştır. Çalışmalarımızda, ticari olarak bulunan ve kullanılmakta olan CMW1 kemik çimentosu kontrol grubu olarak seçilmiştir. Laboratuvarımızda yapılan deneylerle CMW1 kemik çimentosunun kür sıcaklığı oldukça yüksek olarak 96°C, basma ve çekme dayanımı sırasıyla 100 MPa ve 20 MPa olarak bulunmuştur. Laboratuvarımızda hazırlanan formülasyonlarda hidroksiapatit eklenip 50 W 5 dakika oksijen plazma uygulanan kemik çimentosunun basma dayanımı ve çekme dayanımı sırasıyla 94 MPa ve 27 MPa, kür sıcaklığı ise 76°C olarak bulunmuştur. Bu kompozisyona mekanik dayanımı arttırmak için kitosan ve zeolit eklendiğinde ise basma dayanımı 98 MPa'a kadar çıkmıştır.

Sonuç olarak, laboratuvarlarımızda mekanik özellikleri ticari ürün olan CMW1'e benzer olan ve ısıl özellikleri CMW1'den çok daha iyi olan yeni kemik çimentosu formülasyonları hazırlanmıştır. Hücre kültür deneyleri ve in vivo uygulamalar da yeni sentezlenen kemik çimentolarının biyolojik ortam ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Kitosan içeren kemik çimentoları farelere uygulanmış ve uygulamadan dört hafta sonra defektli kemik bölgesinde yeni osteoid yapımı gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kemik çimentosu, biyouyumluluk, hidroksiapatit, kitosan, kür sıcaklığı, mekanik dayanım

ABSTRACT

Preparation of Biocompatible Acrylic Bone Cement Formulations

Bone cements are used in orthopaedic surgery and dentistry, and the commonly used commercial ones are prepared from poly (methyl methacrylate) (PMMA). In orthopaedic surgery bone cements are used as filling agents for the treatment of damaged tissues and they are used to stabilize the prosthesis by providing the mechanical interlock between bone and metal during the use of metal prosthesis and to provide the homogeneous distribution of applied load. Acrylic bone cements are two-component systems. Powder part consists of poly (methyl methacrylate) particles and polymer initiator; liquid part consists of methyl methacrylate (MMA) monomer and polymerization accelerator. In the use of PMMA the most serious problems are the fracture of the bone cement due to insufficient mechanical strength and the local temperature increase ($\sim 80^{\circ}\text{C}$) due to highly exothermic polymerization which causes tissue necrosis.

It is necessary to avoid the fracture of bone cements during long term usage, aseptic loosening of the interlock between bone and prosthesis and tissue necrosis caused by the local temperature increase due to highly exothermic polymerization. Some parameters affect the properties of bone cements. Polymer/monomer ratio, particle size of PMMA particles, the ratio of initiator and accelerator with respect to other components and other additives are some examples of these parameters.

In this project; different acrylic bone cement formulations were prepared, surface of the particles was modified with oxygen plasma, hydroxyapatite (HA) and/or chitosan were added to improve biocompatibility, thermal and mechanical properties and studies were carried out in order to produce a new bone cement of commercial quality. Heat absorbers were added to give endothermic reactions to avoid the diffusion of heat produced during exothermic polymerization. After the examination of thermal and mechanical properties of

prepared cements the optimum composition was chosen and in vitro biocompatibility tests were performed. CMW1, which is widely used as commercial cement, was selected as the control. The experiments performed in our laboratory, the curing temperature of CMW1 was found quite high as 96°C and compressive and tensile strength were found as 100 MPa and 20 MPa, respectively. Compressive strength, tensile strength and curing temperature of formulations prepared by the addition of hydroxyapatite and application of 50 W 5 minutes oxygen plasma were found as 94 MPa, 27 MPa and 76°C, respectively. When chitosan and zeolit were added to increase mechanical strength, compressive strength was increased up to 98 MPa.

As a conclusion, when compared to commercial CMW1, bone cement formulations having similar mechanical strength but better thermal properties were prepared. Cell culture and in vivo applications also demonstrated that the newly synthesized bone cements are biocompatible with biological media. Bone cements were applied to rats and new osteoid formation was observed after four weeks of application in the defected area.

Keywords: Bone cement, biocompatibility, hydroxyapatite, chitosan, curing temperature, mechanical strength

GİRİŞ

1.1 Kemik Çimentosu

Kemik çimentoları ortopedik cerrahide ve diş hekimliğinde 30 yılı aşkın bir süredir yaygın olarak kullanılmakta olup, şu anda ticari olarak en yaygın kullanılanlar polimetilmetakrilatdan (PMMA) hazırlanmaktadır. Akriolik bazlı kemik çimentoları gerek ortopedi gerekse ortodontide hasarlı sert dokuyu tamir etmek veya metalik implantları doku içine yerleştirip stabilize etmek amacıyla çok yaygın olarak kullanılmaktadır (ROEMHILDT, 2002). İmplant yerleşiminde kemik çimentosu, kemik ile metal arasında mekanik bağlantıyı oluşturarak protezin yer değiştirmemesini ve sabit kalmasını sağlamak amacıyla kullanılır. Kemik çimentosu, vücut tarafından uygulanan yükü kemik üzerine dağıtır, protez ile kemik arasındaki mekanik bağ yardımıyla ‘protez-çimento-kemik’ sisteminin yük taşıma kapasitesini artırır (LEWIS, 1997). Kemik çimentosunun yapıştırma özelliği yoktur ve bir yapıştırıcı olarak düşünülemez.

PMMA polimerik plakalar kafatası defektlerini kapatmak amacıyla 1930’ların sonlarına doğru ilk kez medikal bir uygulamada kullanılırken (PARK, 1992), kemik çimentosu ilk kez 1960’ların başlarında İngiliz ortopedist Dr. John Charnley tarafından total kalça değişimi ameliyatı için kullanılmıştır (PARK, 2003). Kalça protezi ameliyatlarının yaklaşık %80’inde, diz protezi ameliyatlarının %90’ında kemik çimentosu kullanılmaktadır (www.azom.com, 2005).

PMMA biyouyumlu bir polimer olup kolay şekil alabilir. Bu özelliklerinden dolayı kan pompası, intraoküler lens ve kontak lens gibi biyomedikal cihazlarda kullanılmaktadır.

Eklemler travma veya dejeneratif hastalıklar gibi nedenlerden dolayı ciddi biçimde hasar görebilir ve bu gibi durumlarda eklem değiştirme ameliyatı kaçınılmaz hale gelir. Örneğin kalça protezine genelde kalça kireçlenmesi, kalça kırıkları, çıkıkları ve avasküler nekroz (damarlanma bozukluğu) gibi durumlarda ihtiyaç duyulur. Total kalça protezi, kalça eklemi

ileri derecede harap olmuş hastalarda, hasarlı eklem yapay bir eklemle değiştirilmesi ameliyatıdır. Kalça eklemi, top ve yuva şeklinde oluşmuş eklem kapsülü ve etrafındaki kuvvetli bağlar vasıtasıyla stabilitesi sağlanan bir eklemdir. Kalça protezi kobalt, krom veya titanyumdan imal edilen ana parçalar ile bunların eklemle birleştiği yerde kullanılan plastik, metal veya seramik ara parçalardan oluşur. Bu protezler, femur başı kırıklarında hastanın çabuk ayağa kalkmasını sağlar veya hastalık sebebiyle bozulmuş kemik dokusunun yerini alır. Protez kemiğe iki şekilde tutturulabilir. Kemik kalitesi çok iyi olmayan ileri yaştaki hastalarda, protez kemik çimentosu adı verilen dolgu maddesi ile kemiğe tespit edilir. Kemik kalitesi iyi olan daha genç hastalarda ise, üzeri gözenekli bir madde ile kaplanmış olan protezler, kemiğin içine çok sıkı bir şekilde yerleştirilir ve sonrasında doğal kemiğin, protez üzerindeki gözeneklerin içine ilerleyerek protez ile kaynaşması sağlanır. Bu tip protezlere ‘çimentosuz protez’ adı verilir.

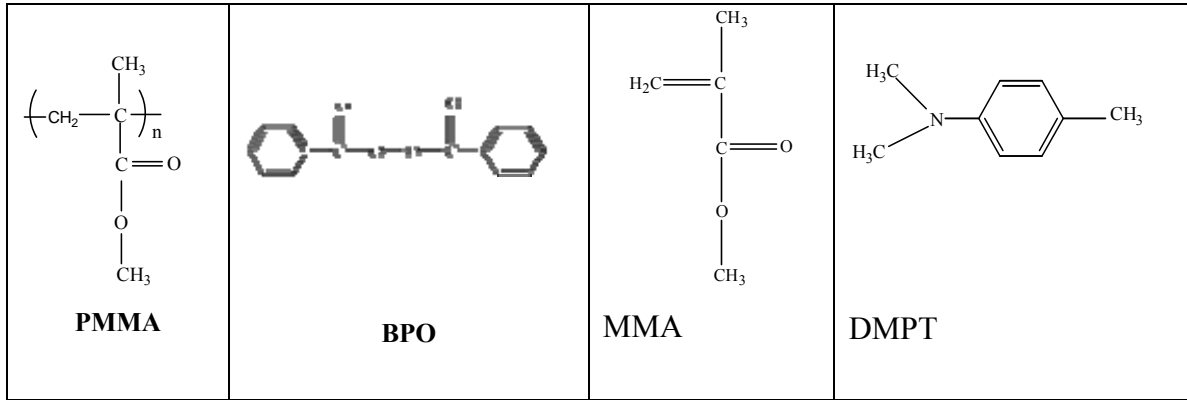
Çimentolu protezler bugün için başarı ile kullanılmaya devam edilmektedir. Özellikle ileri yaş osteoporotik hastalarda tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedirler. Kalça eklemi değişimi ameliyatı sırasında, cerrah protezin yerleştirileceği kemiğin orta kısmını deler, oyuğun içinde kalan artık parçaları temizler, oyuğu yumuşak hamur halindeki kemik çimentosu ile doldurur ve hazırlanan yere metalik protezi yerleştirir. Birkaç dakika içerisinde kemik çimentosu hamuru ekzotermik bir polimerizasyon reaksiyonu ile sertleşir ve protezi sabit bir pozisyonda oynamayacak şekilde tutar. Hasar görmüş bir kalçaya protezin yerleştirilmesi Şekil 1.1’de gösterilmiştir.



Şekil 1.1 Hasar görmüş femura protezin yerleştirilmesi

1.2 Kemik Çimentosunun Kompozisyonu

Ticari olarak satılan akrilik kemik çimentoları; toz kısmı içeren bir paket ve sıvı kısmı içeren cam bir ampül olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Katı kısım PMMA partikülleri ve polimer başlatıcısı olarak benzoil peroksit, sıvı kısım metilmetakrilat (MMA) monomeri ve polimerizasyon hızlandırıcısı olarak N,N-dimetil-paratoluidin (DMPT) içerir. PMMA, BPO, MMA ve DMPT'nin kimyasal yapıları Şekil 1.2'de verilmiştir.



Şekil 1.2 PMMA, BPO, MMA ve DMPT'nin kimyasal yapıları

Benzoil peroksit başlatıcısı toksik bir madde değildir, kansere ya da tümör oluşumuna neden olmaz ancak 5000 mg/kg düzeyinde kullanıldığında deri iritasyonuna neden olabilir (BRAUER, 1986). Benzoil peroksit kemik çimentosunda kullanılan tek başlatıcı değildir. Örneğin, Bonemite® kemik çimentosu başlatıcı olarak tri-n-bütilboran içermektedir.

Kemik çimentolarında, N,N-dimetil-paratoluidin (DMPT), oda sıcaklığında metil metakrilatın (MMA) polimerizasyonunu aktive etmek için hızlandırıcı olarak kullanılır. Serbest radikalleri oluşturmak için oda sıcaklığında benzoil peroksiti parçalar.

Ticari olarak piyasada çeşitli akrilik kemik çimentoları bulunmaktadır. Bunlardan CMWTM-1 ve CMWTM-3 (Wright Medical Technology), temelde PMMA ve MMA den hazırlanmakla birlikte, Palacos® R (Smith & Nephew Orthopaedics) yapısında PMMA yerine metilakrilat ile kopolimerini P(MMA/MA) içermekte, Simplex P (Howmedica, Inc) ise hem PMMA hem de sitiren kopolimerini P(MMA/ST) içermektedir. Ayrıca, röntgen filmlerinde gözlenebilmesi amacıyla opak görüntünün sağlanması için kompozisyonlara %10 civarında baryum sülfat

(BaSO₄), zirkonyum dioksit (ZrO₂) veya benzer inorganik malzemeler eklenmektedir. Sıvı kısım esasen metil metakrilat monomeri, N,N-dimetil-4-toluidin (DMPT) ve inhibitör olarak hidrokinon (HQ) içerir. İnhibitörün varlığı depolama sırasında ısıya ya da ışığa maruz kaldığında monomerin polimerleşmesini önlemektedir. Bazı ticari kemik çimentolarının kompozisyonları Tablo 1.1’de verilmiştir.

Tablo 1.1 Bazı ticari kemik çimentolarının kompozisyonları

İçerik	Formülasyon						
	CMW-1	CMW-3	Palacos R	Simplex-P	Zimmer Regular	Zimmer LCV	
Katı kısım (kütlece %)							
BPO	2.6	2.2	0.5-1.6	1.19	0.75	0.75	
BaSO ₄	9.1	10	-	10	10	10	
ZrO ₂	-	-	14.85	-	-	-	
Klorofil (ppm)	-	-	200	-	-	-	
PMMA	88.3	87.8	-	16.55	89.25	89.25	
P(MMA/MA)	-	-	83.55-84.65	-	-	-	
P(MMA/ST)	-	-	-	82.26	-	-	
Sıvı Kısım (kütlece %)							
N,N-DMPT	0.4	0.99	2.13	2.48	2.73	2.75	
Hidrokinon (ppm)	15-20	15-20	64	75	75	75	
MMA	98.66	98.07	97.87	97.51	97.27	97.25	
Etanol	0.92	0.92	-	-	-	-	
Askorbik asit	0.02	0.02	-	-	-	-	
Klorofil (ppm)	-	-	267	-	-	-	

Ticari kemik çimentolarının çoğunluğunda polimer/monomer oranı kütlece 2/1 olarak kullanılmakta; 40 g katı ve 20 mL sıvı şeklinde satılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda bu oran arttığında kemik çimentosu vizkositesinin arttığı ve işlenebilirliğinin zorlaştığı belirtilmiştir. Diğer taraftan bu oran azaldığında ise çevre dokulara monomer salımı fazlalaşmakta ve sertleşme sıcaklığı artmaktadır (PASCUAL, 1999).

Uygun bir kemik çimentosu elde etmek için bütün kimyasallar çok hassas oranlarda eklenmelidir. Herhangi bir kimyasalın çok az miktarda değişimi çimentonun tüm özelliklerini değiştirebilir. Kemik çimentosu formülasyonlarının kompozisyon aralığı Tablo 1.2’de verilmiştir (MILNER, 2004).

Tablo 1.2 Kemik çimentosu kompozisyonu

Malzeme	Tipik aralık
Katı kısım	
Polimer	84-100 %
Radyopak malzeme	0-15 %
Benzoil peroksit	0.5-2.5 %
Sıvı kısım	
Metil metakrilat	77-98 %
Hidrokinon	20-75 ppm
N,N-dimetil-p-toluidin	0.7-2.5 %

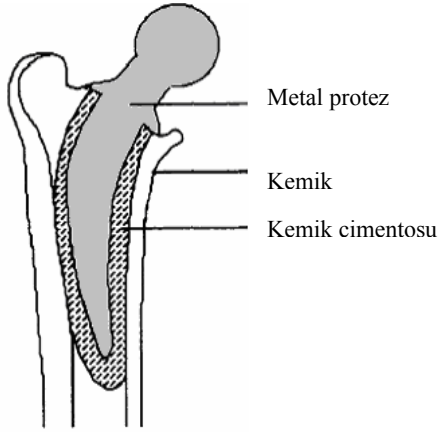
1.3 Kemik Çimentosunun Hazırlanması ve Uygulanması

Kemik çimentosu hazırlamak için katı ve sıvı kısım steril bir kap içerisine dökülerek bir spatül yardımıyla yaklaşık 1-3 dakika karıştırılmalıdır. Katı ve sıvı kısım karıştırıldıktan sonra polimer ve BPO başlatıcısının sıvı içerisinde çözülmesi, sıvı kısmın katı kısma difüzyonu, katı fazdan sıvı faza polimer difüzyonu ve monomerin buharlaşması gibi bazı fiziksel olaylar gerçekleşir (PASCUAL, 1996).

Bazı ameliyathanelerde sıvı ve katı kısım karıştırıldıktan sonra oluşan karışıma ortamdaki gaz kabarcıklarını ve dolayısıyla kemik çimentosunda oluşan gözenekleri azaltmak amacıyla vakum uygulanmaktadır. Ayrıca elle karıştırma, vakum altında karıştırma ve santrifüjleme gibi karıştırma yöntemleri kullanılabilir. Katı ve sıvı kısım karıştırıldıktan sonra polimerleşme ile birlikte bir hamur oluşur, vizkositesi yeterince arttığında bu hamur protez alanına konular ve ardından protez yerleştirilir, hamur ekzotermik bir reaksiyon ile tamamen polimerleşir ve protezin çevresinde sertleşerek protezi sabitler.

Kemik çimentosu, uygulanacak alana el ile, bir şırınga yardımıyla veya çimento tabancası ile yerleştirilebilir. Şırınga veya çimento tabancası kullanıldığında femoral kanala ulaşmak daha kolay olabilir ve basınç uygulanması çimentonun kemiğin içine girişini kolaylaştırarak gözenek oluşumunu azaltabilir (FARRAR, 2001). Polimerizasyon reaksiyonu çok hızlı ve ekzotermik olup yaklaşık 10-15 dakika içerisinde tamamlanır ve bu sürede çimento sertleşir (MILNER, 2004).

Doğal kemik, polimerik kemik çimentosu ve metal kalça protezinin yerleşmiş hali Şekil 1.3'te verilmiştir. Kemik çimentosu, kemik ve metal protez arasında ince bir tabaka halinde yerleştirilmiştir.



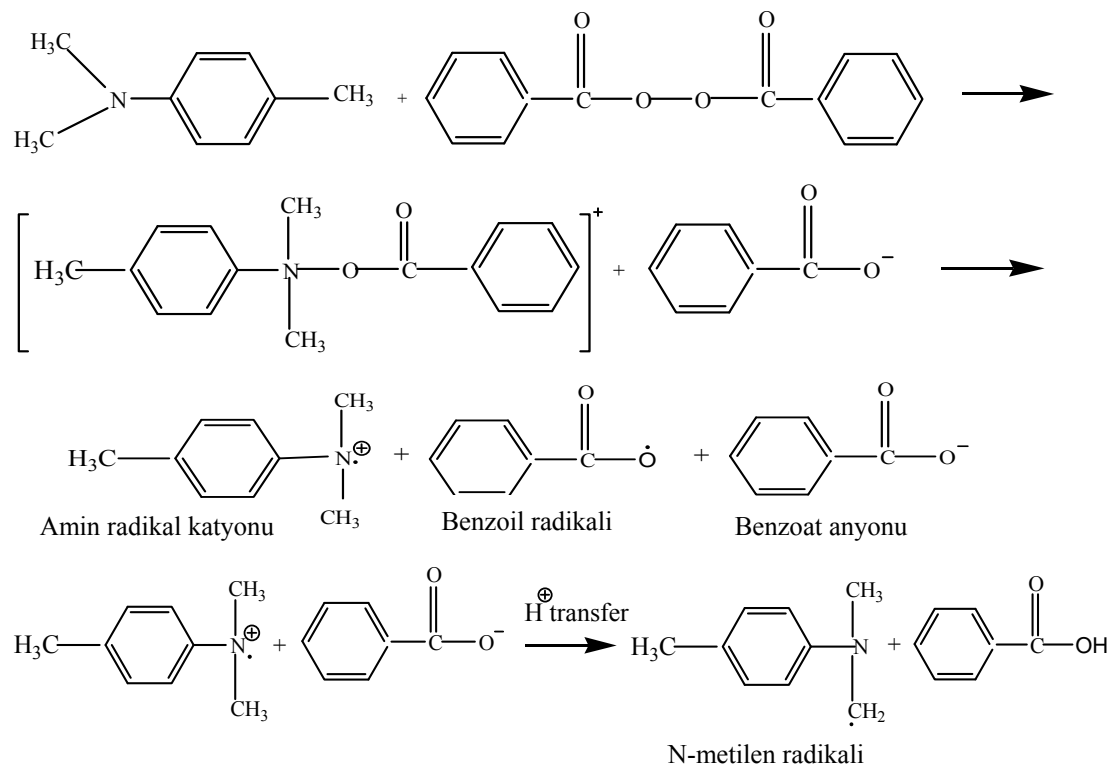
Şekil 1.3 Kalça protezi

1.4 Polimerizasyon Reaksiyonu

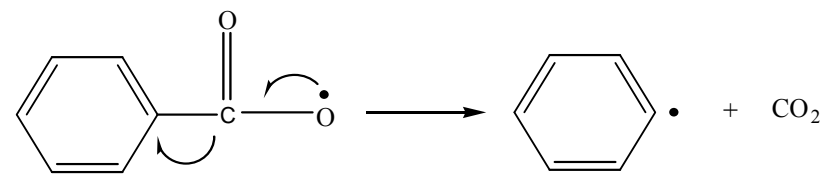
Metil metakrilat, zincir (serbest radikal) polimerizasyonu reaksiyonu ile makromolekül oluşturan bir vinil monomerdur. Zincir polimerizasyonu; başlama, ilerleme ve sonlanma aşamalarından oluşur. Serbest radikalleri oluşturmak için bir başlatıcıya ihtiyaç vardır, daha sonra bu serbest radikaller diğer monomer molekülleriyle reaksiyona girerek zincir büyümesini sağlar. Serbest radikaller, BPO ve DMPT'nin yükseltgenme-indirgenme reaksiyonu sonucu oluşur. Brauer ve arkadaşları serbest radikallerin oluşumu için Şekil 1.4'te gösterilen mekanizmayı öne sürmüşlerdir (BRAUER, 1956). Öncelikle nitrojenin paylaşılmamış elektronu peroksit transfer edilir, sonra benzolat anyonu amin katyonundan bir proton koparır. Karbondan nitrojene bir elektron transferi sonucunda da serbest radikaller

oluşur. Oluşan benzoil radikali, karbondioksit çıkışı ile benzil radikaline de dönüşebilir ve her iki tip radikal de polimerleşmeyi başlatabilir (Şekil 1.5). Amin katyonu etkili bir başlatıcı olmayıp bilinmeyen yan reaksiyonlarla ortadan kaybolur.

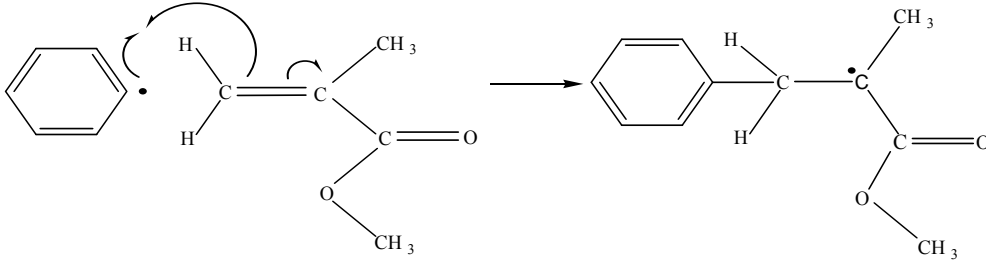
Benzoil serbest radikali kendisini MMA monomerine ekleyebilir ve daha sonra BPO/MMA bileşiğindeki elektronlar yeniden düzenlenir ve monomerde kendini başka bir MMA monomerine ekleyebilecek yeni bir serbest radikal oluşturur. Bu kısım zincir polimerizasyonunun başlama aşamasıdır (Şekil 1.6).



Şekil 1.4 BPO ve DMPT arasındaki redoks reaksiyonu

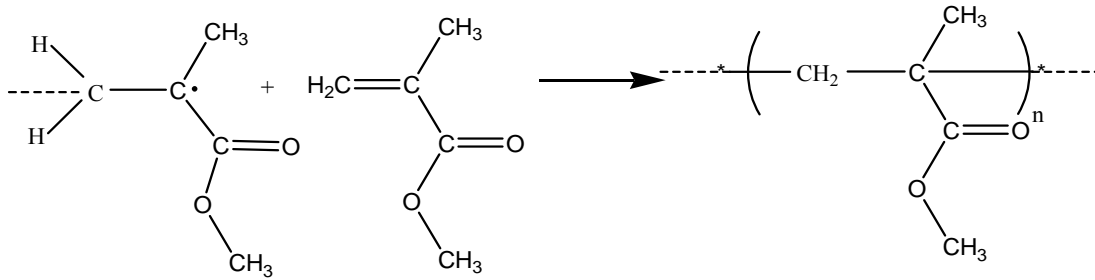


Şekil 1.5 Radikal oluşumu



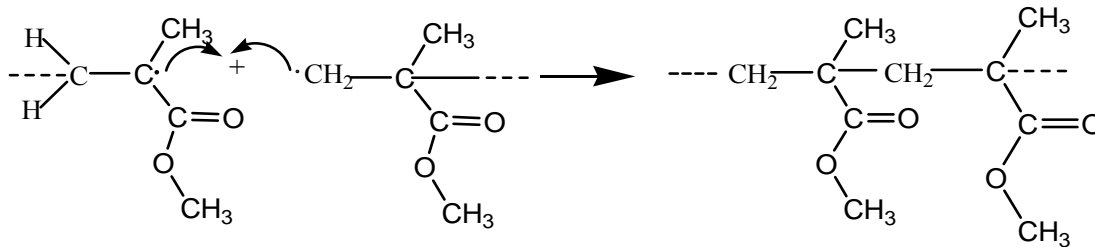
Şekil 1.6 MMA polimerizasyonunun başlama aşaması

Polimerizasyonun ikinci aşaması ilerleme olup bu aşamada MMA monomerinin oluşturduğu serbest radikal diğer monomer molekülleri ile reaksiyona girer ve zincir büyür. Bu reaksiyonlar sonucu, sayıları 20'den 20000'e kadar değişen monomer birimine sahip zincirler oluşabilir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7 MMA polimerizasyonunun ilerleme aşaması

Polimerizasyonun üçüncü aşaması zincir büyümesinin sonlanmasıdır. Bu aşamada; zincirin serbest radikali, serbest radikallerin veya iyonların birleşmesi ile yeni yüksüz bir bağ oluşturarak sonlanır (Şekil 1.8).



Şekil 1.8 MMA polimerizasyonunun sonlanma aşaması

Serbest radikal polimerizasyonunda reaksiyon ilerlerken polimerizasyonun ilerlemesi nedeniyle ortamda monomer konsantrasyonu azalacağı için, reaksiyon hızında yavaşlama beklenir. Oysa durum beklenenin tam tersidir ve polimerizasyonun ilerlemesi ile reaksiyon hızının arttığı görülür. Reaksiyon hızındaki artış ile birlikte polimerin molekül ağırlığında da artış meydana gelir. Hızdaki bu artış ortamın artan vizkozitesinden kaynaklanır. Bu olaya ‘Jelleşme Etkisi’ (Trommsdorf veya Norrish-Smith olayı) denir (BILLMEYER, 1984). Polimerizasyonun başlama ve ilerleme aşamalarında yalnızca monomerin aktif merkeze erişmesi gerektiğinden difüzyon kontrollü değildir. Sonlanma basamağında ise iki polimer zincirinin önce yan yana gelmesi zorunludur. Daha sonra bu iki zincirin aktif uçları karşı karşıya gelmesi ve tepkimeyi gerçekleştirmesi gerekir. Jel olayı ile birlikte ortamın vizkozitesinin yükselmesiyle birlikte aktif merkezlerin karşı karşıya gelmesi veya sonlanmaların gerçekleşmesi zorlaşır. Jel olayı, sıcaklığa ve başlatıcı miktarına bağlı olarak, monomer dönüşümünün % 20-40 olması ile gözlenebilir.

MMA monomerinin polimerleşmesi sırasında, MMA monomerindeki karbon çift bağı kırılır yerine tek bağ oluşur. Her kırılan bağ için 544 J/g ısı açığa çıkar (PASCUAL, 1996). Bu yüzden MMA polimerizasyonu ekzotermik bir reaksiyodur ve ortamda sıcaklık artışına neden olur. Sıcaklık artışı çimentonun kütlesine, kalınlığına, ortam sıcaklığına ve ısı kaybına bağlıdır. Wang ve arkadaşları vücut içerisinde çimentonun orta kısmının sıcaklığının kompozisyona bağlı olarak 67-124°C arasında değiştiğini göstermişlerdir (WANG, 1995). Literatürdeki veriler, kemik-çimentosunun yüzeyindeki sıcaklığın; çimento tabakasının inceliği, ortamın ıslak olması, ve metalik protez varlığı gibi nedenlerden dolayı ısı transferine uğradığını ve dolayısıyla çimentonun orta kısmındaki sıcaklıktan daha düşük olduğunu belirtmektedir (WIXSON, 1998).

1.5 Kemik Çimentosunun Dezavantajları

Protez sabitlenmesi için ve boşluk doldurma malzemesi olarak ortopedide uzun zamandır kullanılmasına rağmen akrilik kemik çimentolarının bazı dezavantajları vardır. Bunlar; yetersiz mekanik dayanım, yüksek polimerizasyon sıcaklığı, çimentodan çevre dokulara monomer salımı, protez gevşemesi ve alerjik reaksiyonlardır.

Uygun bir kemik çimentosunun biyoyumlu olması, vücutta herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmaması, uygulama sırasında doktora kolaylık sağlaması amacıyla iyi işlenebilirlik özelliklerinde, günlük aktiviteler sırasında uygulanan yüklere dayanabilmesi için yüksek mekanik dayanımda ve çevre dokulara zarar vermemesi için düşük polimerizasyon sıcaklığında olması gerekmektedir.

MMA monomerinin kemik dokusuna toksik bir etkisi vardır. MMA'nın kan dolaşımına salınması kan basıncının düşmesine ve ölümcül tehlikeye neden olur, bu yüzden ameliyat esnasında kan basıncına dikkat edilmelidir.

Kemik çimentosunun özellikleri birçok parametreden etkilenmekte olup; katı kısmın kompozisyonu ve partikül boyutu, sıvı kısmın kompozisyonu, polimer/monomer oranı, başlatıcı ve hızlandırıcı miktarı, karıştırma metodu, sıvı ve katı kısmın sıcaklıkları bunlardan bazılarıdır. Kemik çimentosu için ASTM F-451 tarafından belirlenen gereklilikler Tablo 1.3'te verilmiştir.

Tablo 1.3 Kemik çimentosu için gereklilikler

Çalışma süresi	Maksimum 5 dakika
Sertleşme süresi	5-15 dakika
Dayanım	Minimum 70 MPa
Çözünürlük	Maksimum 0.05 mg/cm ³
Sıcaklık artışı	Maksimum 90°C
Intrüzyon (içeri girme)	Minimum 2.0 mm

PMMA kemik çimentosunun hastaya uygulanmasından belirli bir süre geçtikten sonra çimentonun polimerleşme özelliğinden dolayı, hacimde küçülme ve dolayısıyla çimentoda çekme davranışı gözlenir. Bu durumda, çimento ile kemik yüzeyi arasında boşluk meydana gelecektir ve protez hareket etmeye başlayacaktır. Aseptik gevşeme, protezin kemik ile fiksasyonunun mekanik nedenlerle sona ermesidir. Aseptik gevşeme total kalça protezinin en sık karşılaşılan ve en önemli uzun dönem komplikasyonudur ve bu durumda ikinci bir ameliyat ile protezin değiştirilmesi gerekir.

1.6 Kemik Çimentosunun Mekanik Özellikleri

Kemik çimentoları; vücutta çekme, basma ve kayma kuvvetlerine maruz kalırlar bu nedenle uygun bir kemik çimentosunun günlük aktiviteler sırasında uygulanan bu yüklere dayanabilmesi için yüksek mekanik dayanıma sahip olması ve bu yükleri protezden çevredeki kemiklere homojen bir biçimde dağıtması gerekir. Çimentonun kırılması ya da başarısızlığı kemik çimentosunun ömrünü kısaltır ve protezin değiştirilmesine neden olur.

PMMA'nın mekanik özellikleri sıcaklık, ortam, gözeneklilik, karıştırma işlemi, gerilme oranı, çimento formülasyonu ile değişebilir. Ayrıca; monomer/polimer oranı da mekanik özellikleri etkiler, bu oran arttıkça polimer miktarı ve polimerin kuvvetlendirici etkisi azalır. Belkoff ve arkadaşları monomer/polimer oranının basma dayanımı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Polimer miktarının artmasıyla basma dayanımının arttığını gözlemlemişlerdir. 1:2 monomer/polimer oranı kullandıklarında basma dayanımı 68,6 MPa iken bu oranı 1:1 olarak değiştirdiklerinde basma dayanımının 51,2 MPa'a düştüğünü belirtmişlerdir (BELKOFF, 2002). PMMA camsı, amorf, viskoelastik, termoplastik bir polimerdir ve vücut sıcaklığında kırılabilir olduğu bilinmektedir. PMMA'nın çekme ve kayma dayanımına kıyasla basma dayanımı daha yüksektir. PMMA kemik çimentosunun tipik mekanik değerleri aşağıdaki gibidir (ROEMHILDT, 2002):

- Elastik modülü: 2,2-3,7 GPa
- Basma dayanımı: 78-120 MPa
- Çekme dayanımı: 13,2-48,2 MPa

Akrilik kemik çimentolarının kırılabilir, çekme ve yorulma dayanımının düşük olduğu bilinmektedir. Mekanik özelliklerini geliştirmek için çimentoya paslanmaz çelik, titanyum tel, poli(etilen), karbon, kevlar ve PMMA gibi polimerik fiberler eklenmiştir (CERVANTES, 2005). Ancak bu gibi malzemelerle güçlendirilmiş çimentolar henüz klinik uygulamalarda kabul görmemiştir çünkü fiberlerin eklenmesi viskoziteyi arttırmış ve cerrah tarafından işlenebilirliğini olumsuz yönde etkilemiştir.

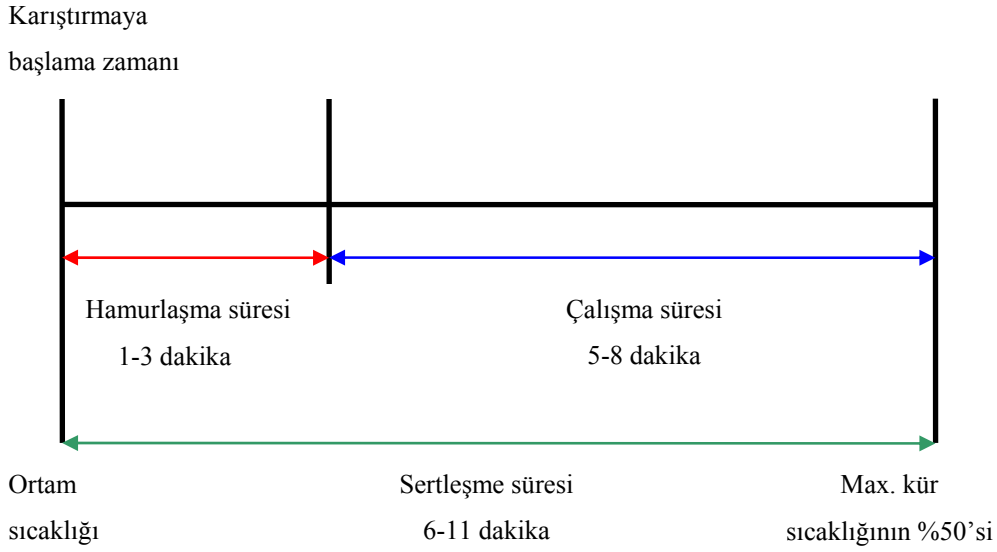
Bir protez implantının ortalama kullanım süresi 15-20 yıldır. Total eklem protezinin başarısızlığının en yaygın sebebi aseptik gevşemedir ve bu durumda gevşemiş protezin değiştirilmesi gerekir. Aseptik gevşeme; kimyasal bağın zayıflığı, çimentonun mekanik olarak

dayaneksızlığı, doku nekrozu sonucu fibröz doku oluşumu ve kemik erimesi sonucu ortaya çıkar (ROEMHILDT, 2002). Gevşeme protez-çimento, çimento-çimento, kemik-çimento ara yüzeylerinde oluşabilir.

Gözeneklilik kemik çimentosunun mekanik dayanımını düşüren bir başka faktördür. Gözenekler gerilim kaynağı olarak davranıp çatlak oluşumunu başlatır. Kemik çimentolarında makrogözenek (gözenek çapı $> 1\text{mm}$) ve mikrogözenekler (gözenek çapı $\sim 0,1-1\text{ mm}$) olmak üzere iki çeşit gözenek tipi vardır. Gözenekler; başlangıçta katı kısımda bulunan hava, karıştırma ve kemik çimentosunun implant bölgesine yerleştirilmesi sırasında sıkışan hava, polimerizasyon sırasında malzemelerin büzüşmesi, polimerin sertleşmesi sırasında monomerin buharlaşması yüzünden oluşabilir. Literatürde gözenek oluşumunu azaltmak amacıyla daha önceden karıştırılmış malzeme örneğın monomer içerisinde hazırlanmış polimer çözeltilisi kullanılmıştır. Ayrıca elle karıştırma yöntemiyle kıyaslandığında vakum altında karıştırma yönteminin gözenekliliği azaltabileceği belirtilmiştir (LEWIS, 1997, HOEY, 2009).

1.7 Kemik Çimentosunun Sertleşme Özellikleri

Kemik çimentolarının hazırlanışı sırasında katı ve sıvı kısım homojen bir hamur oluşana kadar karıştırılır. Karıştırmaya başlanmasından hamur sertleşene kadar geçen sürede bazı aşamalar vardır. Bu aşamalar; hamurlaşma süresi, çalışma süresi ve sertleşme süresidir ve kemik çimentosunun sertleşme özelliklerini karakterize etmek için kullanılır. Hamurlaşma süresi; karıştırmaya başlanılan zaman ile kemik çimentosunun pudrasız ameliyat eldivenine yapışmayacağı zamana kadar geçen süredir. Hamurlaşma süresi çoğu PMMA bazlı kemik çimentosu için karıştırmaya başladıktan yaklaşık 2-3 dakika sonraki zamandır. Hamurlaşma zamanı polimerin yüzey alanına bağlıdır, toplam yüzey alanı arttıkça hamurlaşma süresi kısalır (ANUTA, 1982). Çalışma süresi; hamurlaşma süresinin bitiminden çimento elle işlenemeyecek kadar sertleşene kadar geçen zamandır. Hamurlaşma süresi ve sertleşme süresi arasında kalan zamandır ve genellikle 5-8 dakika sürer. Sertleşme süresi; karıştırmaya başlanılan zamandan hamurun yüzey sıcaklığının en yüksek değerinin yarısı kadar olduğu zamana kadar ölçülen süredir. Hamurlaşma ve çalışma sürelerinin toplamı olup yaklaşık 6-11 dakikadır. Sertleşme süresinde hamur artık elle şekillendirilemez. Sertleşme süresi katı/sıvı oranına, çimentonun sıcaklığına, ortam sıcaklığına bağlıdır (MEYER, 1973). Hamurlaşma, çalışma ve sertleşme süreleri Şekil 1.9'da gösterilmiştir.



Şekil 1.9 Hamurlaşma, çalışma ve sertleşme sürelerinin gösterimi

PMMA'nın sertleşmesini etkileyen bazı faktörler vardır. Örneğin hızlı karıştırma hamurlaşma süresini kısaltır, yüksek oda sıcaklığı hamurlaşma ve sertleşme sürelerini kısaltır ve yüksek nem oranı sertleşme süresini kısaltır. Shulin ve arkadaşları vakum altında karıştırmanın karıştırıcıdaki oksijen miktarını azalttığı için kemik çimentosunun sertleşme süresini azalttığını belirtmişlerdir. Karışımdaki oksijen miktarının çok önemli olduğunu, oksijenin radikal toplayıcı olarak davrandığını, serbest radikaller ile MMA'ya kıyasla daha çabuk reaksiyona girip serbest radikal konsantrasyonunu düşürdüğünü ve dolayısıyla sertleşme zamanını uzattığını belirtmişlerdir. Oksijen miktarının hamurlaşma süresi ve maksimum sertleşme sıcaklığı üzerinde herhangi bir etkisini görmemişlerdir (SHULIN, 2003).

Milner sertleşme süresi, ortam sıcaklığı, başlatıcı ve hızlandırıcı arasında teorik bir bağlantı kurmuştur. Hamurlaşma süresinin DMPT hızlandırıcı ve BPO başlatıcı miktarına bağlı olmadığını, monomerin polimer parçacıklarının içine difüzyonuna bağlı olduğunu rapor etmiştir. Başlatıcı ve hızlandırıcı miktarları arttıkça polimerizasyon hızı, ısı oluşumu ve maksimum sertleşme sıcaklığının arttığını belirtmiştir. Polimerizasyon, polimer partiküllerinin şişme ve çözünmesi gibi sertleşme süresini etkileyen faktörler sıcaklık ile değiştiği için sertleşme süresi de sıcaklıkla değişmektedir (MILNER, 2004).

Meyer ve arkadaşları çimento kalınlığı, katı/sıvı oranı ve ortam sıcaklığının Simplex-P akrilik kemik çimentosunun sertleşme sıcaklığına etkisini incelemişlerdir. Kemik-çimento yüzeyinde maksimum sertleşme sıcaklığının 70°C'ye ulaştığı, çimento kalınlığı arttıkça ve katı/sıvı oranı azaldıkça maksimum sertleşme sıcaklığının ve sertleşme süresinin arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca; ortam sıcaklığı arttığında hamurlaşma ve çalışma süreleri azalırken maksimum sertleşme sıcaklığı artmıştır. Katı/sıvı oranındaki değişim çalışma süresini etkilememiş ama ortam sıcaklığındaki ve çimento kütleindeki artış çalışma süresini azaltmıştır (MEYER, 1973).

1.8 Kemik Çimentosunun Isıl Özellikleri

Akrilik kemik çimentosu ekzotermik polimerizasyon reaksiyonu ile sertleşir. Maksimum sertleşme sıcaklığı; polimerizasyon reaksiyonu sonucu oluşan toplam ısı miktarına, ısı oluşma hızına, kemik, protez ve çimentonun ısıl iletkenliği ve ısı kapasitesine bağlıdır.

Çimento tarafından üretilen ısı miktarı kullanılan monomer miktarı ve çimentonun kalınlığına bağlıdır. Monomer/polimer oranı azaldıkça çimentonun viskozitesi artacak, polimerleşen monomer miktarı azalacak, dolayısıyla polimerizasyon miktarı ve ortaya çıkan ısı azalacaktır. Viskozitenin artması çalışılabilirliği azaltır ve çimentonun uygulanabilirliğini zorlaştırır. Kalça protezi ameliyatlarında kemik çimentosu kalınlığının yaklaşık 2-5 milimetre bazı alanlarda ise 10 milimetreye kadar kalınlaştığı belirtilmiştir. Meyer ve arkadaşları 10 mm ve 3 mm kalınlığındaki çimentonun maksimum sertleşme sıcaklığının sırasıyla 107°C ve 60°C olduğunu belirtmişlerdir (MEYER, 1973). Sih ve arkadaşları 1 mm, 5 mm ve 6-7 mm kalınlığındaki çimentonun maksimum sertleşme sıcaklıklarının sırasıyla 41°C, 56°C ve 60°C olduğunu rapor etmişlerdir (SIH, 1980).

Isı oluşma hızı, çimentonun sıcaklığına ve çimentonun çevresinin ısı dağıtımına bağlı olan reaksiyon hızı ile değişir. Isıl iletkenlik ve ısı kapasitesi implant olarak kullanılan malzemeye göre değişir. Kemik'in ısıl iletkenliği ve ısı kapasitesi kemiğin yoğunluğuna bağlıdır. Büyük küre şeklindeki kemik çimentosu, polimerlerin düşük ısıl iletkenliğinden dolayı, ince tabaka halindeki kemik çimentosuna kıyasla daha yüksek sıcaklıklara ulaşır (MEYER, 1973).

Kemik çimentosunun sertleşme sıcaklığını düşürmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. DiPisa ve arkadaşları ameliyattan önce asetabular soketi (eklem yuvası) -84°C 'ye soğutarak kemik-çimento arayüzeyindeki sıcaklığı 70°C 'den 49°C 'ye düşürmüştür (DIPISA, 1976). Daha önce belirtildiği gibi sertleşme sıcaklığı ortam sıcaklığına bağlıdır ve Dunne 4°C 'lik ortam sıcaklığında maksimum kür sıcaklığını 53°C , ortam sıcaklığı 37°C olduğunda ise 125°C bulmuştur (DUNNE, 2002).

Ek olarak zincir durdurucu maddenin varlığı kemik çimentosunun maksimum sertleşme sıcaklığını etkilemektedir. Yeterli miktardaki zincir durdurucu madde akrilik monomerin polimerizasyonu sırasında uzun zincirli yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin oluşmasını engelleyerek ve çimentonun sertleşmesini kontrol ederek çimentonun yüksek sıcaklıklara ulaşmasını engeller (EVRARD, 1984).

PMMA'nın partikül boyutu sertleşme sıcaklığını etkileyen diğer bir faktördür. Literatürde ortalama $60\ \mu\text{m}$ çapa sahip PMMA tozunun kullanıldığı kemik çimentolarında daha küçük partikül boyutuna sahip PMMA'nın kullanıldığı kemik çimentolarına kıyasla maksimum kür sıcaklığının daha düşük olduğu belirtilmiştir (PASCUAL, 1996).

1.9 Katkı Maddeleri

1.9.1 Radyopak Maddeler

Akrilik kemik çimentolarının ortopedik cerrahide implantları sabitlemek için kullanıldığı daha önce belirtilmişti, ameliyattan sonra iyileşme sürecini kontrol etmek için implantın izlenmesi gerekir. Kemik çimentosu radyolusen olup X-ışınlarına karşı geçirgendir. Ticari kemik çimentolarının radyopaklığı, ağırlıkça % 8-13 oranında baryum sülfat (BaSO_4) veya % 9-15 oranında zirkonyum dioksit (ZrO_2) eklenmesiyle sağlanır.

İnorganik radyopaklık veren maddeler kemik çimentosunun mekanik ve biyolojik özelliklerini etkilemektedir. Yaklaşık olarak % 10 oranda BaSO_4 eklenmesinin yorulmaya bağlı çatlak yayılmasına karşı direnci arttırdığı belirtilmiştir. Diğer yandan, BaSO_4 eklenmesi çekme dayanımını düşürmektedir (GINEBRA, 2002).

Radyopaklık veren maddeler polimer malzemeden daha yüksek bir yoğunluğa ve polariteye sahip olup bir araya toplanarak kemik çimentosunda yığın veya topak oluşturma eğilimi gösterirler. Bu topakların stres yoğunlaştırıcı bölgeler olarak görev gördüğü ve çimentonun kopma dayanımını yanısıra esneklik dayanımını, basma dayanımını ve yorulma dayanımını düşürdüğü gösterilmiştir. Demian ve arkadaşları, kemik çimentosu bileşiminin toz kısmına ekmeden önce radyopaklık veren maddeyi kemik çimentosuna uyumlu bir malzemeyle mikrokapsül içerisine hapsetmişlerdir. Toz kısım sıvı monomerle birleştirildiğinde kemik çimentosuyla uyumlu malzemenin çözüldüğü ve radyopaklık veren maddeyi saldığı belirtilmiştir. Böylelikle, radyopaklık veren maddenin çimento içerisinde topak oluşturmaları önlenmekte ve radyopaklık veren tanecikler çimento içerisinde homojen dağılarak çimentonun yorulma ömrünü uzatmaktadır (DEMIAN, 1998).

Caravia ve arkadaşları, radyopak maddelerin eklem boşluklarına girdiklerinde, polietilen aşınma kalıntılarının oluşmasında önemli bir artışa neden olabileceğini ve eklemli yüzeylere zarar verebileceğini ve zirkonyum dioksitin aşındırıcı özelliklerinden dolayı baryum sülfattan daha zararlı olduğunu belirtmişlerdir (CARAVIA, 1990). Bazı çalışmalar, kemik çimentosu içerisindeki inorganik radyopak taneciklerin makrofaj-osteoklast farklılaşmasını arttırdığını ve böylelikle kemik erimesine ve aseptik gevşemeye yol açtığını göstermiştir (SABOKBAR, 1997).

İnorganik radyopak taneciklerle polimer anayapısı arasında tutunmanın olmaması, çimentonun mekanik dayanımının azalmasına neden olabilir. Arayüzey, anayapıdan dolgu maddelere etkili bir stres transferi sağlanması açısından çok önemlidir (SHELDON, 1982). Araştırmacılar, kemik çimentosunun sıvı fazı içerisinde metakrilat içeren x-ray opak iyodin kullanarak radyopasite sağlamaya çalışmışlardır. 2,5-diiyodo-8-kinolil metakrilat (IHQM) yeni radyopak madde olarak sunulmuştur. Bu monomerin ulaşılan en yüksek kür sıcaklığında azalmaya ve sertleşme süresinde hafif bir artışa yol açtığı bildirilmiştir (VAZQUEZ, 1999).

1.9.2 Hidroksiapatit (HA)

Kalsiyum fosfat yapısında, kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) oranı (Ca:P oranı) 1/2 dir. Hidroksiapatit, Ca:P oranının 1,63 olduğu kristal yapıdır ve doğal kemik yapısına benzeyen biyouyumlu seramik yapısıdır. Saf HA'nın kimyasal yapısı $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 'dir. Yüzeyi

oldukça reaktif olup uygun tutunma ve osteokondüktif ve osteoindüktif etkilerinden dolayı biyoaktivite yaratmaktadır (ROEMHILDT, 2002). Bu nedenle, HA eklenmesinin, kemik çimentosunun özellikleri üzerindeki etkisine yönelik araştırmalar yoğun olarak devam etmektedir (PANZAVOLTA, 2009, HERNANDEZ; 2009, GUO, 2009).

Hidroksiapatit oldukça biyoaktif olmasına karşın, sonuçta elde edilen gözenekli çimentonun kırılabilirliği, in vivo ortamda sertleşme zorluğu, implant edilen çimento hamurunun dışarı çıkması ve nispeten düşük dayanım gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır (ROEMHILDT, 2002). HA'nın biyouyumluluğu ile PMMA çimentonun dayanım ve sertleşme özelliklerine sahip olması, bu iki maddenin varlığında hazırlanan kemik çimentoları için avantaj oluşturur.

2004'te McGee ve arkadaşları anyon verici hızlandırıcılar içeren kalsiyum aluminatlar gibi kalsiyum fosfat ve bir veya daha fazla biyouyumlu çimentonun da dahil olduğu biyouyumlu, hızlı sertleşen, dayanıklı, uzun ömürlü kemik çimentosu kompozisyonları bulmuşlardır. Bu tür biyouyumlu çimentoları sağlayan kalsiyum fosfatın kemik çimentosunun dayanımını arttırdığı bildirilmiştir. Kalsiyum fosfat-kalsiyum aluminat çimento bileşenlerinin enerjiyi çabucak açığa çıkarmadığı ve çimentonun sertleşmesi sırasında sıcaklık artışının yaklaşık 45°C olduğu belirtilmiştir. Bu çimentolar için kalsiyum fosfat miktarı arttıkça dayanımın azaldığı rapor edilmiştir (MCGEE, 2004).

Moursi ve arkadaşları HA'nın PMMA anayapıya eklenmesinin, sadece PMMA'ye kıyasla osteoblast (kemik hücresi) hücrelerinin biyolojik cevabı üzerinde etkilerinin olumlu olduğunu bildirmişlerdir (MOURSI, 2002).

PMMA-HA kompozitlerinin mekanik özellikleri birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Kemik çimentosuna ağırlıkça %40'a kadar HA eklenmesinin kırılma dayanımını ve esneklik modülüsünü arttırdığı; çekme ve basma dayanımlarında bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. İlave olarak, HA'nın açığa çıkan ısıyı emerek ısı azaltıcı görevi gördüğü ve sonuç olarak sertleşme sıcaklığını düşürdüğü belirtilmiştir (DALBY, 2002).

Vallo ve arkadaşları, farklı miktarda polikristalin hidroksiapatit ekleyerek ticari akrilik kemik çimentosunu değiştirmişler ve mekanik özelliklerini araştırmışlardır. Esneklik modülüsünde

ve kopma dayanımında daha yüksek değerler elde etmek amacıyla en fazla %15 HA eklenebileceğini rapor etmişlerdir. Daha fazla HA eklenmesi, işlenebilirlik özelliklerini de oldukça düşürmüştür (VALLO, 1999).

Serbetçi ve arkadaşları farklı miktarlarda HA ekleyerek akrilik kemik çimentoları hazırlamışlardır. %10'a kadar HA eklenmesi ile ulaşılan en yüksek sıcaklığın, 111°C'tan 87°C'a düştüğünü rapor etmişlerdir (SERBETCI, 2004).

1.9.3 Antibiyotikler

Eklem ameliyatlarından sonra, dokuda ısı yayılması, monomer toksisitesi ve cerrahiye bağlı kemik dokusu harabiyetinden dolayı enfeksiyon gelişebilir. Bu nedenle, enfeksiyon oluşumunu engellemek amacıyla antibiyotik yüklü kemik çimentoları kullanılabilir. Buchholz ve Engelbrecht, ilk defa gentamicin antibiyotiğini geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi, suda iyi çözünürlüğü, ısı dayanıklılığı ve düşük alerjiklik özelliğinden dolayı enfeksiyonun profilaktik tedavisi için standart kemik çimentosuna eklemişlerdir (BUCHHOLZ, 1970). Passuti ve arkadaşları, gentamicin yüklü kemik çimentolarının, ameliyat sonrası enfeksiyon oranını %6'dan %1,6'ya düşüğünü rapor etmişlerdir (PASSUTI, 2003). Isıya dayanıklı tobramycin, erythromycin, vancomycin, clindamycin gibi diğer antibiyotikler de toz halinde çimentoya eklenebilir. Antibiyotik eklenmesinin çimentonun mekanik özellikleri üzerinde etki göstermediği bildirilmiştir (HENDRIKS, 2004).

1.9.4 Doğal Polimerler

Kalsiyum fosfat kemik çimentoları klinik uygulamada tercih edilen özelliklerine rağmen düşük kırılma dayanımından dolayı problem oluşturmaktadır. Son yıllarda kitosan (YOKOYAMA, 2002, ZHANG, 2005, ZOU, 2008, XU, 2008, LIAN, 2008), jelatin (FUJISHIRO, 2001, BIGI, 2004, HABRAKEN, 2008, TAN, 2008) ve aljinat (TAJIMA, 2004) gibi doğal polimerlerin kemik çimentolarının işlenebilirliğini ve biyouyumluluğunu arttırmak amacıyla çimento formülasyonlarına eklendiği çalışmalar yapılmıştır.

Karides ve yengeç kabuklarının doğal bileşeni olan kitinin bazik ortamda deasetilasyonu ile elde edilen bir amino-polisakkarit olan kitosan, biyouyumlu, biyobozunur ve osteoaktif bir polimerdir (MUZZARELLI, 1993). Biyolojik aktivitesi ve antibakteriyel özelliklerinden

dolayı biyomalzeme olarak büyük bir potansiyele sahiptir (RABEA, 2003, NO, 2002, HUH, 2001) Aynı zamanda molekül içi hidrojen bağlarından dolayı ısıya karşı yüksek dayanımı vardır (ONISHI, 1999). Biyoyumluluğu, biyobozunurluğu ve iyileştirici özelliklerinden dolayı ortopedik uygulamalarda, kemik hücresinin çimento içerisine doğru büyümesini sağlayacak geçici mekanik destek olarak önerilmiştir.

Kitosanın, özellikle HA gibi diğer biyoaktif inorganik seramiklerle birlikte kullanılmasının kompozit çimentoların biyoaktivitesini ve kemik dokusuna bağlanma yeteneğini arttıracakları ileri sürülmüştür (WANG, 2002). Bu nedenle, araştırmacılar, farklı oranlardaki kitosan/HA içeren kompozitlerin kemik dokusunun tamir edilmesi üzerindeki etkilerini incelemişlerdir (SPENCE, 1997, QIAOLING, 2004)

Zhilong Shi ve arkadaşları, kemik çimentosu formülasyonuna kitosan nanoparçacıkları eklemişler ve bu nanoparçacıkların *S. Aureus* ve *S. Epidermidis* bakterilerine karşı antibakteriyel etki oluşturduğunu göstermişlerdir (ZHILONG, 2006).

Seok Bong Kim ve arkadaşları, ortopedik cerrahide kullanılmak üzere doğal HA kemik tozu, toz kitosan ve ticari PMMA'dan oluşan bir kompozisyon geliştirmişler ve malzemeyi in vitro ortamda ve hayvanlarda kullanarak klinik uygulama potansiyelini araştırmışlardır. Taramalı elektron mikroskopuyla incelediklerinde, hazırlanan kemik çimentosundaki kitosanın çözüldükten sonra gözenekli bir yapı oluşturduğu gözlenmiştir. Kemik çimentosundaki gözenekli yapı, kemik dokusunun çimentonun içine doğru büyümesine imkân vermekte, böylelikle daha dayanıklı olmasını sağlamaktadır (SEOK, 2004).

1.10 Plazma Modifikasyonu

Plazma elektriksel boşaltım tekniği, malzeme yüzeyini sadece birkaç nanometre derinliğinde değiştirdiği için yüzey modifikasyonlarında uygun bir yöntemdir. Plazma ortam sıcaklığında vakum altında oluşturulmaktadır. Yüzeyinde modifikasyon yapılacak örnek reaksiyon haznesine yerleştirilir, sisteme vakum uygulanır, daha sonra kullanılacak gaz ortama verilir ve belirli bir radyo frekansı uygulanarak elektriksel deşarj oluşturulur. Plazma uygulaması sonucunda gaz tipi, çalışma basıncı, uygulanan güç ve deşarj süresi gibi parametrelere bağlı

olarak, malzeme yüzeyinde aşındırma, degradasyon, çapraz bağlama veya kaplama gibi çeşitli reaksiyonlar oluşur (ÖZCAN, 2007, ÖZCAN 2008).

Akrilik kemik çimentolarının nispeten düşük mekanik dayanımı ve yüksek sertleşme sıcaklıklarından dolayı, protez çevresindeki dokunun ölümü ve hatta implantın gevşemesi gibi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Çimentonun her komponentinin birbiri ile uyumlu olması ve homojen dağılım göstermesi çimentonun mekanik dayanımını artıracaktır. Bu proje kapsamında, hazırlanan kemik çimentosunun biyoaktivitesini arttırmak amacıyla bileşim içerisine HA ve/veya kitosan eklenmiştir. Bu biyoaktif maddelerin ana malzeme PMMA ile daha güçlü kimyasal bağlar oluşturması, dolayısıyla elde edilecek çimentonun mekanik dayanımını arttırmak amacıyla toz halindeki çimento karışımına, plazma elektriksel boşaltım tekniği ile 50-100 watt gibi değişen güçlerin 5 dakika uygulanması ile yüzey modifikasyonu uygulanmıştır.

Plazma uygulamasının amacı, malzemenin yüzey katmanındaki kimyasal ve fiziksel yapılarını değiştirerek bulk mekanik özelliklerini etkilemeden bağ dayanımını arttırmaktır. Kompozit malzemelerde dayanımı arttırmak amacıyla yapılara eklenen fiber yapıların yüzeyi plazma ile aktif hale getirilerek fiber-polimer ana yapı arasındaki bağ kuvveti artırılmaktadır (GOMATHI, 2008, SANTOS, 2006, KUEHN, 2005, ÇÖKELİLER, 2007). Oksijen plazma ile değiştirilen birçok polimer yüzeyin, farklı uygulamalara yönelik diğer bir polimer malzemeye (OZEKI, 2007, BUBENDORFER, 2007) veya protein yapılara (SCHMALENBERG, 2004) daha iyi tutunma sağladığı literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir

1.11 Çalışmanın Amacı

Daha önce laboratuvarlarımızda yürütülen çalışmaların ışığında devam eden bu araştırmada amaç, mekanik, ısı ve biyolojik uyum özellikleri yüksek olan yeni akrilik bazlı kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasıdır. Bu proje kapsamında; değişik kompozisyonlarda akrilik kemik çimentoları hazırlanmış, kompozisyona eklenen partiküllerin yüzeyleri oksijen plazma ile değiştirilmiş, yapıya biyouyumluluğu arttırmak amacıyla hidroksiapatit (HA) ve/veya kitosan eklenerek ısı, mekanik dayanım ve biyouyumluluk özellikleri iyileştirilmeye çalışılmıştır. Polimerizasyon sırasında oluşan ısının çevre dokuya

yayılmasını engellemek amacıyla, ortama ısı tutucu maddelerin eklenmesi ile kür sıcaklığı düşürülmeye çalışılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının ısı ve mekanik özellikleri incelenmiş, ısı ve mekanik değişimlere göre seçilen optimum kompozisyonların toksisiteleri hücre kültür deneyleri ile incelenmiştir. Ayrıca seçilen bazı çimento örnekleri ile sıçanlarda in-vivo uygulamalar yapılmış ve elde edilen sonuçlar ticari olarak bulunan ve kullanılan bir kemik çimentosu ile karşılaştırılmıştır. Nihai hedef, kemik çimentolarının ülkemizde ticari üretime dönebilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Malzemeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar ve bu kimyasalların alındığı firmalar Tablo 2.1’de verilmiştir. Metil metakrilat (MMA) dışındaki bütün kimyasallar alındığı gibi kullanılmıştır. MMA içerisinde erken polimerleşmeyi önlemek amacıyla inhibitör olarak hidrokinon bulunmaktadır. Bu sebeple, mikroküre sentezinden önce ortamdaki inhibitörü uzaklaştırmak amacıyla MMA, %10’luk sodyum hidroksit çözeltisi ile yıkanmıştır.

Tablo 2.1 Kimyasallar

KİMYASAL	FİRMA
Poli(metil metakrilat) (PMMA)	Sigma-Aldrich Chemie (Germany)
Metil metakrilat (MMA)	Acros Organics (USA)
N,N-dimetil-p-toluidin (DMPT)	Sigma-Aldrich Chemie (Germany)
Benzoil peroksit (BPO)	Sigma-Aldrich Chemie (Germany)
Hidroksiapatit (HA)	Riedel-de Haën A.G. (Germany)
Sodyum hidroksit (NaOH)	J. T. Baker (Holland)
Baryum sülfat (BaSO ₄)	Merck (Germany)
Poli(vinil alkol) (PVA)	Acros Organics (USA)
Kitosan (düşük viskoziteli) (CH)	Fluka (Germany)
Zeolit (ZSM-5)	Acros Organics (USA)
Amonyum nitrat (NH ₄ NO ₃)	Acros Organics (USA)
Dodesil merkaptan (DDM)	Acros Organics (USA)

2.2 Poli(metil metakrilat) Partiküllerinin Hazırlanması

Bu çalışmada kullanılacak olan PMMA iki yöntemle hazırlanmıştır: a) Birinci yöntemde, ticari olarak satın alınan polimetil metakrilat (Molekül ağırlığı (M.A.)=120,000 g/mol) su soğutmalı analitik öğütücü kullanılarak öğütülmüş ve elde edilen partiküller 50 µm ve 150 µm

boyutundaki eleklerden geçirilerek boyutları 50 µm'dan az ve boyutları 50-150 µm aralığında olan iki gruba ayrılmış ve değişik partikül boyutuna sahip bu PMMA örnekleri çimento hazırlanmasında kullanılmıştır. PMMA partiküllerinin ortalama tanecik büyüklüğü ve dağılımı, partikül boyut ölçer (MASTERSIZER) kullanılarak belirlenmiştir. Birinci ve ikinci grup olarak hazırlanan kemik çimentolarında, ticari olarak satın alınan, öğütülüp elenen PMMA toz kısmı için kullanılmıştır. b) İkinci yöntemde ise, süspansiyon polimerizasyonu ile PMMA mikroküreler sentezlenmiş ve çimento hazırlanışında bu mikroküreler kullanılmıştır.

Birinci grup kemik çimentolarında <50 µm PMMA partikülleri, ikinci grup kemik çimentolarında ise 50-150 µm arası PMMA partikülleri kullanılmıştır. Üçüncü grup olarak hazırlanan kemik çimentolarında ise süspansiyon tekniği ile sentezlenen PMMA mikroküreler kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılan PMMA partikülleri ve boyutları Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2 PMMA partikülleri ve boyutları

Örnek	PMMA	Boyut	Ortalama boyut*
I. Grup	Sigma (M.A.=120,000 g/mol)	<50 µm altı	21,14 - 38,43 µm
II. Grup	Sigma (M.A.=120,000 g/mol)	50-150 µm arası	66,58 - 107,16 µm
III. Grup	Mikroküre	1 µm	1 µm

*Partikül boyut analiz sonuçları Ek A'da verilmiştir.

2.3 Poli(metil metakrilat) Mikroküre Hazırlanışı

PMMA mikroküreler süspansiyon polimerizasyonu yöntemiyle sentezlenmiştir. Bu amaçla, etanol/su karışımı içine metil metakrilat (MMA) monomeri konulmuş, stabilizatör olarak poli vinil alkol (PVA) çözeltisi ve başlatıcısı olarak benzoil peroksit (BPO) eklenmiş ve reaksiyon 70°C'de yapılmıştır. Polimerizasyon altı saat sürmüştür ve reaksiyon süresince ortamdan azot geçirilmiştir. Sentezlenen mikroküreler filtre edilip, su ve alkol ile yıkanmış ve vakum fırınında kurutulmuştur. Sentez sırasında kullanılan malzemeler ve miktarları Tablo 2.3'de verilmiştir. Polimerizasyon için verim %90'ın üzerinde bulunmuştur.

Tablo 2.3 Polimerizasyon sırasında kullanılan malzeme miktarları

Malzemeler	Miktar (mL)	Miktar (g)	% kütlece
MMA	16	15,04	8,2
Etanol	80	63,2	34,4
H ₂ O	104	104	56,6
PVA ^a	-	1,2	0,7
BPO	-	0,16	0,1

^a PVA, Molekül ağırlığı = 88,000 g/mol

2.4 PMMA Mikrokürelerin Karakterizasyonu

Sentezlenen PMMA mikrokürelerin kimyasal yapısı Fourier Transform Infrared Spektrometresi ile, mikrokürelerin şekilleri ve partikül boyutu Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM) ile incelenmiştir.

2.4.1 Fourier Transform Infrared Spektrometresi

PMMA mikrokürelerin FTIR spektrumları potasyum bromür (KBr) pelet hazırlayarak FTIR spektrometresi (FTIR, Perkin Elmer 1600 Series) yardımıyla 400-4000 cm⁻¹ dalgaboyları arasında elde edilmiştir.

2.4.2 Taramalı Elektron Mikroskopi

PMMA mikrokürelerin şekilleri ve partikül boyutları Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM, JEOL, JSM-6400, NORAN Instruments, Tokyo, Japan) ile incelenmiştir.

2.5 Partikül Boyutu Analizi

Poli(metil metakrilat), hidroksiapatit ve baryum sülfat partiküllerinin ortalama tanecik büyüklüğü ve dağılımı, partikül boyut ölçer (MASTERSIZER) kullanılarak belirlenmiştir.

2.6 Akrilik Bazlı Kemik Çimentosunun Hazırlanması

Kemik çimentosu iki bileşenli bir olup katı ve sıvı kısımların karıştırılması ile hazırlanır. Önce katı kısımda kullanılacak malzemeler tartılıp poli(propilen) bir kaptaki homojen olacak şekilde karıştırılmıştır. Sıvı kısım ayrıca hazırlanarak kullanılınca kadar cam şişede muhafaza edilmiştir. Deneylelerden önce bütün malzemeler en az 1 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir. Kemik çimentosu hamurunu hazırlamak için sıvı kısım katı kısma ilave edilmiş ve bir spatül yardımıyla homojen bir hamur elde edilene kadar 2-3 dakika karıştırılmıştır. Bütün hamurlar bu şekilde el ile karıştırılarak hazırlanmıştır.

Kemik çimentosu için PMMA, BaSO₄ ve BPO'dan oluşan katı kısım homojen olarak hazırlandıktan sonra MMA ve N,N-dimetil-p-toluidinden (DMPT) oluşan sıvı kısım ile karıştırılmıştır. Birinci ve ikinci grup formülasyonlarda, katı kısım için 4 g PMMA, 45 mg BPO ve 604 mg BaSO₄; ve sıvı kısım için 2 mL MMA ve 56 µL DMPT kullanılmıştır ve bu miktarlar sabit tutulmuştur. Üçüncü grupta hazırlanan kemik çimentolarında 2 mL MMA, polimerik mikroküreleri ıslatmak için yeterli gelmediği için oran değiştirilmiş ve 6 mL MMA kullanılmıştır. Katkı maddelerinin etkilerini incelemek için katı kısma değişik miktarlarda hidroksiapatit, amonyum nitrat, zeolit ve kitosan, sıvı kısma ise zincir durdurucu olarak dodesil merkaptan eklenmiştir. Ayrıca katı kısım elektriksel boşaltım metodu ile aktive edilip HA ile PMMA arasındaki maddesel uyum artırılmaya çalışılmıştır.

Biyoyumluluğu arttırmak amacıyla katı kısma %2, %4 ve %6 oranında HA eklenmiştir. Ortama eklenen HA için belli bir kritik oran bulunmaktadır. HA eklenmesinin bu kritik orandan az veya çok olduğu durumlarda mekanik dayanım olumsuz yönde etkilenmektedir. Belli bir oranın üzerinde hidroksiapatit eklenmesi kemik çimentosu hamurunun homojenliğini bozmakta ve işleme özelliklerini zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla farklı HA miktarları denenerek optimum HA miktarı belirlenmiştir. Optimum seçilen bu formülasyonlarda, mekanik dayanımı arttırmak amacıyla çimento karışımının katı kısmına, plazma elektriksel boşaltım tekniği ile 50 watt (W) ve 100 watt (W) gibi değişen güçlerin 5 dakika uygulanması ile yüzey modifikasyonu uygulanmıştır. Burada amaç yüzeyde oluşacak aktif fonksiyonel grupların kemik çimentosu yapısında daha güçlü kimyasal bağlar oluşturması ve mekanik dayanımı artırması ve bu işlemin HA ile PMMA arasında maddesel uyumu olumlu yönde

etkilemesi ve komponentlerin homojen karışım sağlayarak iki ayrı faz halinde kalmasını engellemesidir.

Toz halindeki çimento kompozisyonlarına 50 W gücünde 5 dakika boyunca oksijen plazma ile yüzey modifikasyonu uygulanmıştır. Hazırlanan kompozisyonlarda, polimerizasyon sıcaklığını düşürmek amacıyla sıvı kısma monomer miktarının %1, %2 ve %3'ü kadar dodesil merkaptan (zincir durdurucu) ve katı kısma 4 g PMMA için 0,5 g amonyum nitrat eklenmiştir.

Ayrıca, çimento kompozisyonlarında, katı kısma 4 g PMMA için 200 mg ve 400 mg zeolit eklenerek mekanik ve ısıl özellikler üzerinde zeolit varlığının etkisi incelenmiştir.

Ayrıca, yine katı kısma 4 g PMMA için 200 mg ve 400 mg doğal polimer olan kitosan eklenmiş, mekanik ve ısıl özellikler ölçülmüş ve birbiri ile kıyaslanmıştır. Toz mikroküre PMMA, kemik çimentosu BC3 ve hidroksiapatit içeren BC3-%4HA kemik çimentosunun in vitro sitotoksosite ve genotoksosite testleri hücre kültürü deneyleri ile incelenmiştir.

Optimize edilen bazı kompozisyonların in-vivo uygulamaları fareler üzerinde yapılmıştır. Bu deneyler etik kurul raporu alındıktan sonra Yeditepe Üniversitesi tarafından yürütülmüştür.

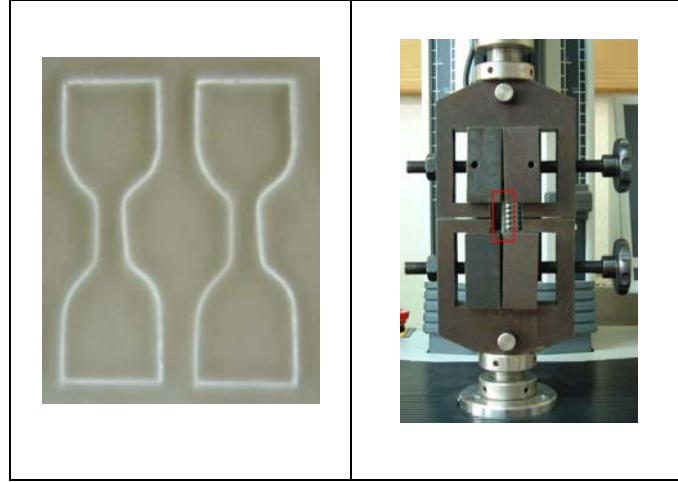
2.6 Kemik Çimentolarının Karakterizasyonu

Hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri çekme ve basma deneyleri yapılarak incelenmiştir. Mekanik deneyler oda sıcaklığında LLoyd LRX 5K (LLoyd Instruments Limited, Fareham, Hampshire, UK) mekanik ölçüm cihazı ile yapılmıştır.

2.6.1 Çekme Deneyleri

Hazırlanan kemik çimentosu hamuru bir silindir yardımıyla poli(etilen) bir yüzeyde açılmıştır. Hamur hala yumuşak iken köpek kemiği şeklindeki kalıpla kesilerek çekme deneyi numuneleri hazırlanmıştır. Hamurun sertleşmesi için 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra vücut ortamını simüle etmek amacıyla serum fizyolojik içerisinde 24 saat 37±1°C sıcaklıkta bekletilmiştir. Hazırlanan çekme numuneleri LLoyd LRX 5K mekanik ölçüm

cihazında 1 mm/dk hızla çekilip elastik modulus (E) ve çekme kuvveti (UTS) hesaplanmıştır. Her bir örnek için en az beş numune test edilip ortalaması alınmıştır. Çekme deneyi numunesi ve deney düzeneği Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Hazırlanan çekme deneyi numunesi ve çekme deneyi düzeneği

2.6.2 Basma Deneyleri

Basma numunelerini hazırlamak için ASTM F451-95 standardına uygun paslanmaz çelik basma kalıbı kullanılmıştır. Basma deneyi numunesi ve deney düzeneği Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Basma kalıbı ve deney düzeneği

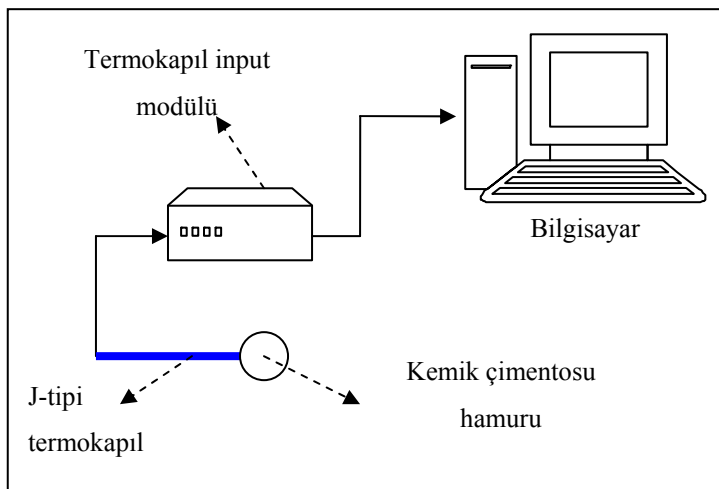
Kalıp 84 mm çapı 12 mm yüksekliği olan üç silindirik plakadan oluşmaktadır. Ortadaki plakada herbiri 6 mm çapa sahip 52 tane delik vardır. Hazırlanan hamur hala yumuşak iken bu kalıba yerleştirilip mengene yardımıyla sıkıştırılmıştır. 1 saat oda sıcaklığında sertleşmesi beklendikten sonra kalıptan çıkarılarak serum fizyolojik içerisinde 24 saat $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta bekletilmiştir. Hazırlanan basma numuneleri LLoyd LRX 5K mekanik ölçüm cihazında 25 mm/dk hızla basılıp elastik modulus (E) ve basma kuvveti (UCS) hesaplanmıştır. Her bir örnek için en az sekiz numune test edilip ortalaması alınmıştır.

2.6.3 Isıl Analizler

Isıl ölçümler küre şeklinde (yaklaşık 15 mm çapında) hazırlanan kemik çimentosunun merkezine J-tipi termokapıl teli yerleştirilerek yapılmıştır. Polimerizasyon sırasında ortaya çıkan ısının neden olduğu sıcaklık artışı ‘SuperLogics 8018 Thermocouple Input Modul’ yardımıyla bilgisayara aktarılıp sıcaklık-zaman grafiği elde edilmiştir. Deney düzeneği Şekil 2.3’de verilmiştir. Bu grafiklerden kür süresi ve ulaşılan maksimum kür sıcaklığı belirlenmiştir. Sıcaklık deneyleri oda sıcaklığında, ortalama $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ ’de yapılmıştır.

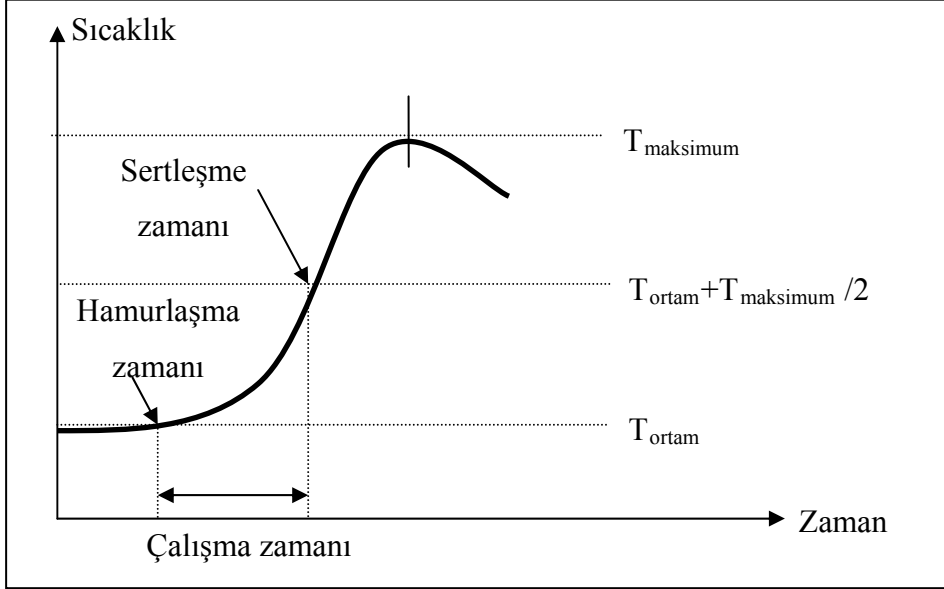
Maksimum sertleşme sıcaklığı polimerizasyon sırasında ulaşılan en yüksek sıcaklıktır. Sertleşme zamanı; sıcaklık artışının maksimum sıcaklık ve ortam sıcaklığının orta noktasına ulaştığı süre olarak tanımlanmıştır (LI, 2004). Sertleşme sıcaklığı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$T_{\text{sertleşme}} = T_{\text{ortam}} + T_{\text{maksimum}} / 2$$



Şekil 2.3 Sıcaklık deneyi düzeneği

Kemik çimentosu sertleşirken gözlemlenen ekzotermik sıcaklık değişimini gösteren tipik sıcaklık-zaman grafiği Şekil 2.4’de verilmiştir.



Şekil 2.4 Sıcaklık-zaman grafiği

2.7 Sitotoksisite Deneyleri

Toz PMMA mikrokürelerin, BC3 kemik çimentosu ve hidroksiapatit içeren kemik çimentosundan (BC3-%4HA) oluşan üç farklı kompozisyonun in vitro sitotoksisite ve genotoksisitesi ISO ve OECD deney protokollerine uygun olarak Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü tarafından yapılmıştır. Sitotoksik etkiler ve mikronükleus oluşumu polimerik ekstraktlar ile muamele edilen L929 fare fibroblast hücrelerinde test edilmiştir. Üç farklı kompozisyonda hazırlanan malzeme üzerindeki hücre tutunma özellikleri de taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile analiz edilmiştir. Sitotoksisite ve mikronükleus testlerinde materyal ekstraktlarını hazırlamak için test örnekleri 72 saat serumsuz besi ortamı içerisinde bekletilmiştir. Sitotoksisite testi için L929 hücreleri orjinal ekstraktların farklı seyreltileri ile 24 saat muamele edilmiştir. Hücre canlılığı MTT analiziyle ölçülmüştür. Genotoksisite testinde, insan periferel kan lenfositleri orjinal ekstraktların farklı seyreltileri ile muamele edilmiş ve mikronükleus oluşumu tayin edilmiştir.

2.8 İn-vivo Deneyler

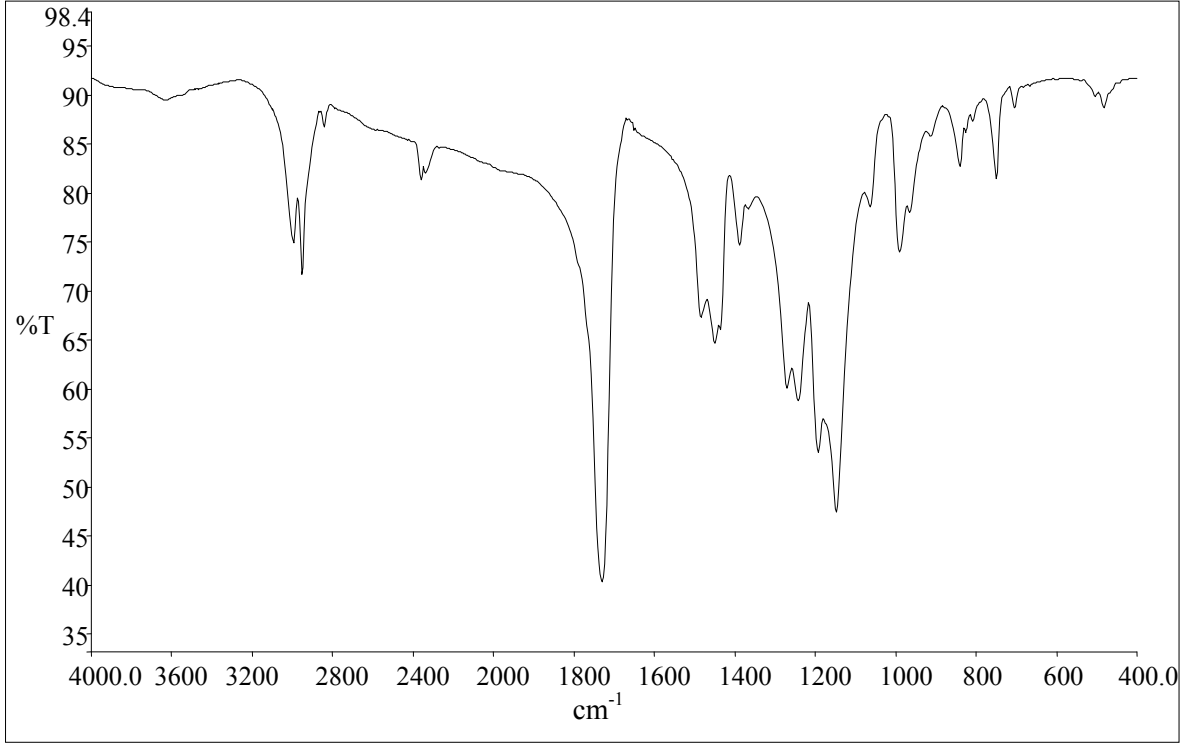
İn-vivo uygulamalarda, deney fareleri intramasküler olarak ketamine/xylazine enjekte edilerek uyutulduktan sonra, traşlanıp ve steril solüsyon ile silindikten sonra her iki dizleri steril olarak örtülmüştür. Her iki dize anterior longitudinal insizyonla girilmiş, medial parapatellar kesi ile devam edilip, patella laterale devrilmiştir. Femur kondilleri ortaya konulup trokar ile interkondiler çentikte her iki dizde defekt oluşturulmuştur. İki dizde de defekt oluşturulduktan hemen sonra kemik çimentosunun toz ve sıvı kısımları karıştırılıp hamur haline getirilerek defektlere yerleştirilmiştir. Sağ dizdeki defekt çimento ile doldurulurken, sol diz kontrol tarafı olarak boş bırakılmıştır. Çimentonun donmasını takiben, katlar anatomisine uygun olarak kapatılmıştır ve farelerin profilaktik antibiyotikleri yapılmıştır. Farelerin dizlerindeki kemik çimentoları implantasyondan dört hafta sonra çıkarılarak histolojik inceleme yapılmıştır. Örnekler çevre dokuyla birlikte kesilip çıkarılmış, %10'luk nötral formalin solüsyonu içinde fikslenmiş, dekalsifiye edilmiş ve parafin içinde konulmuştur. Alınan dokular 5 µm kalınlıkta kesilmiş, hematoksilin ve eosin (H&E) ile boyanmış ve ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

SONUÇLAR

Ortopedik uygulamalarda, özellikle protez implantlarında, metal protez ile doğal kemik arasında tutucu olarak genellikle akrilat bazlı olan kemik çimentoları kullanılmaktadır. İyi bir kemik çimentosunun biyoyumlu olması, mekanik dayanımının yüksek, kür sıcaklığının mümkün olduğunca düşük olması ve uygulanan yükü homojen olarak kemiğe iletmesi beklenir. Bu çalışmada, akrilat bazlı çimento formülasyonları hazırlanmış ve gerek mekanik dayanım, gerek ısıl özellikler ve gerekse biyoyumluluğu artırmak amacı ile formülasyonlara, hidroksiapatit, zeolit, amonyum nitrat, dodesil merkaptan ve kitosan eklenerek modifikasyonlar yapılmıştır. Hazırlanan çimentoların mekanik, ısıl, sitotoksikite ve in-vivo biyoyumluluk özellikleri incelenmiştir ve sonuçlar aşağıda verilmektedir.

3.1 Fourier Transform Infrared Spektrometresi

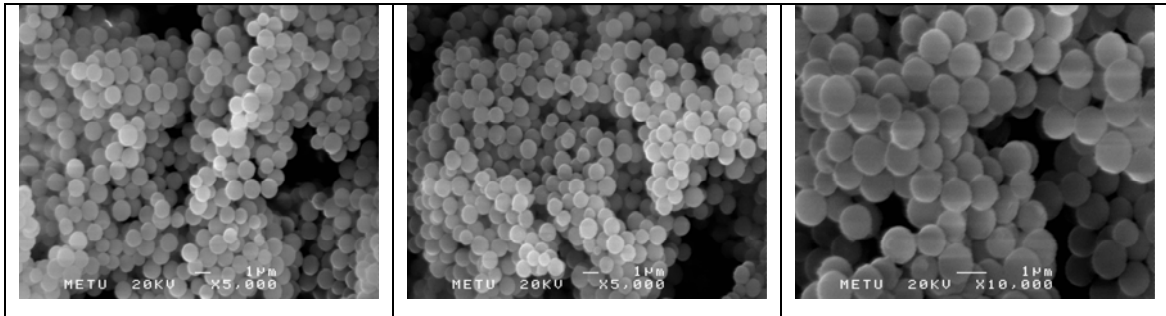
Süspansiyon polimerizasyonu ile hazırlanan PMMA mikrokürelerin FTIR spektrumu Şekil 3.1'de verilmiştir. 1731 cm^{-1} 'de görülen yoğun pik PMMA'nın $-\text{COOCH}_3$ grubundaki $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimine aittir. $1500\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ arasında görülen absorpsiyon bantları; $\text{C}-\text{O}$ (ester bağı) gerilme titreşimi ($1064\text{-}1242\text{ cm}^{-1}$), $\text{C}-\text{H}$ bükülüm titreşimi ($1450\text{-}1388\text{ cm}^{-1}$) ve CH_2 sallanma titreşiminden (810 and 752 cm^{-1}) kaynaklanmaktadır. 2845 cm^{-1} 'den 2998 cm^{-1} 'e kadar gözlenen geniş pik $\text{C}-\text{H}$ gerilim titreşimidir. Sonuç olarak spektrumda PMMA polimerinin karakteristik pikleri görülmektedir. 1650 cm^{-1} 'deki MMA'nın metilen gruplarına ait pikin kaybolması da vinil grubunun polimerleştiğinin bir kanıtıdır.



Şekil 3.1 PMMA mikrokürelerin FTIR spektrumu

3.2 Taramalı Elektron Mikroskopi

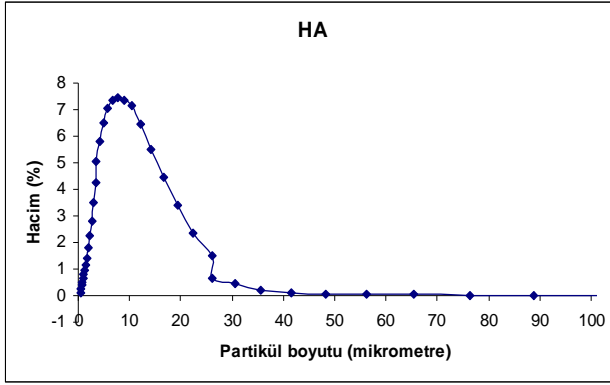
Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi ile hazırlanan PMMA mikrokürelerin taramalı elektron mikrografları Şekil 3.2’de verilmiştir. PMMA mikrokürelerin ortalama partikül boyutu 1 μm ’dir. Mikrokürelerin mükemmel homojenlikte ve tek dağılımlı olduğu görülmektedir.



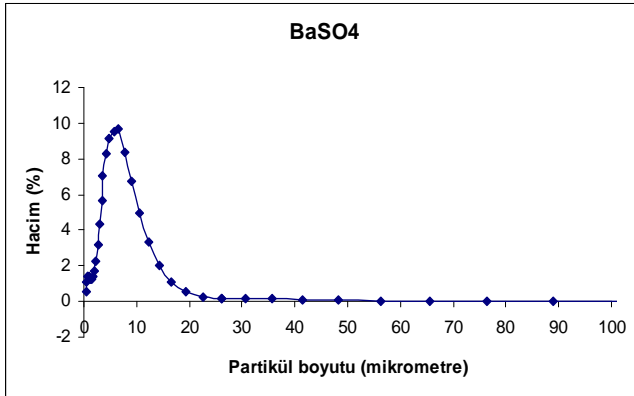
Şekil 3.2 PMMA mikrokürelerin taramalı elektron mikrografları

3.3 Partikül Boyutu Analizi

Bu çalışmada kullanılan HA ve BaSO₄ partiküllerinin ortalama tanecik büyüklüğü HA için 10,85 µm ve BaSO₄ için 7,37 µm olarak bulunmuştur. HA ve BaSO₄ partiküllerinin tanecik büyüklüğü dağılımı grafikleri Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'te verilmiştir. Ticari olarak satın alınan ve öğütülen PMMA 50 mikrometre ve 150 mikrometrelik eleklerden geçirilerek I. Grup için 50 mikrometre altındaki (ortalama 28,30 µm), II. Grup için ise 50-150 mikrometre arası (ortalama 72,61 µm) PMMA partikülleri kullanılmıştır. PMMA partiküllerinin tanecik büyüklüğü dağılımı grafikleri Ek A'da verilmiştir.



Şekil 3.3 HA tanecik büyüklüğü dağılımı



Şekil 3.4 BaSO₄ tanecik büyüklüğü dağılımı

3.4 Hidroksiapatit İçeren Kemik imentosu Formülasyonlarının zellikleri

3.4.1 I. Grup Kemik imentoları

Bu grupta hazırlanan kemik çimentolarında, ticari olarak alınan ve gtlerek 50 μm 'lik elekten geçirilerek ayrılan PMMA kullanılmıştır. Bu şekilde hazırlanan PMMA taneciklerin ortalama boyutu 28,30 μm olarak bulunmuştur. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.1'de verilmiştir. PMMA, HA ve BPO'dan oluşan toz kısım homojen olarak hazırlandıktan sonra MMA ve DMPT'den oluşan sıvı kısım ile karıştırılmıştır. Örneklere opak özellik katmak için BaSO_4 eklenmiştir. Örnekler polimer/monomer kütle oranı 2,0'de sabit tutularak kütlece %0, %2, %4 ve %6 hidroksiapatit eklenerek 4 farklı kompozisyon hazırlanmıştır.

Tablo 3.1 Hidroksiapatit içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	Polimer/Monomer (kütle oranı)	HA (% kütlece)	BaSO₄ (% kütlece)
BC1-%0HA	2,0	0	10
BC1-%2HA	2,0	2	10
BC1-%4HA	2,0	4	10
BC1-%6HA	2,0	6	10

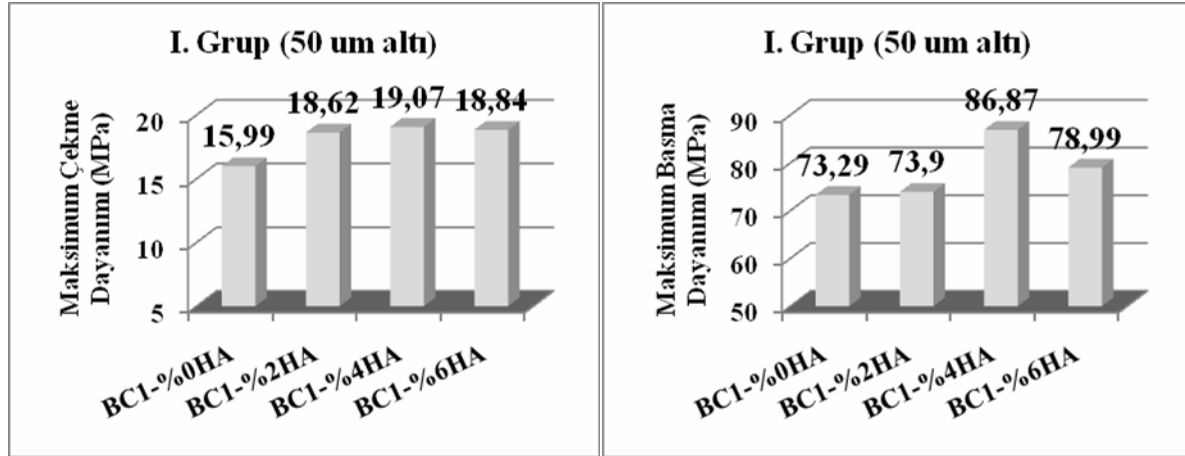
Hazırlanan bütün örneklere polimer/monomer oranı, BaSO_4 , BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

Hazırlanan kemik çimentolarının mekanik zellikleri Tablo 3.2'de verilmiştir. Hazırlanan kemik çimentolarının hepsi minimum basma dayanımı şartını (70 MPa) karşılamıştır. Kemik imentosu kompozisyonlarına %4 HA eklenmesi, çekme dayanımını 15,99 MPa'dan 19,07 MPa'a, basma dayanımını ise 73,29 MPa'dan 86,87 MPa'a arttırmıştır. Bu artışı HA'nın yük taşıyıcı özelliği ile açıklayabiliriz. %6 HA eklenmesi ile çekme modülüsü 0,42 GPa'dan 0,45 GPa'a, basma modülüsü ise 0,51 GPa'dan 0,59 GPa'a arttırmıştır. %6 HA içeren kompozisyonlar %4 HA içeren rneklele karşılaştırıldığında çekme ve basma dayanımlarında düşüş gözlenmiştir. Toz kısmın daha fazla olduğu %6 HA içeren örneklere monomer miktarının yetersiz kalmasından dolayı homojen bir hamur elde edilmesi güçleşmiş ve faz ayrımı meydana gelmiş olabilir. Bu nedenden dolayı mekanik direncin azaldığı yorumu

yapılabilir. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim Şekil 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.2 Hidroksiapatit içeren I. Gruba ait mekanik sonuçları

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC1-%0HA	15,99 ± 1,33	0,42 ± 0,03	73,29 ± 8,32	0,51 ± 0,04
BC1-%2HA	18,62 ± 3,69	0,42 ± 0,04	73,90 ± 11,66	0,50 ± 0,07
BC1-%4HA	19,07 ± 3,16	0,44 ± 0,09	86,87 ± 4,14	0,59 ± 0,03
BC1-%6HA	18,84 ± 2,44	0,45 ± 0,05	78,99 ± 3,05	0,59 ± 0,03

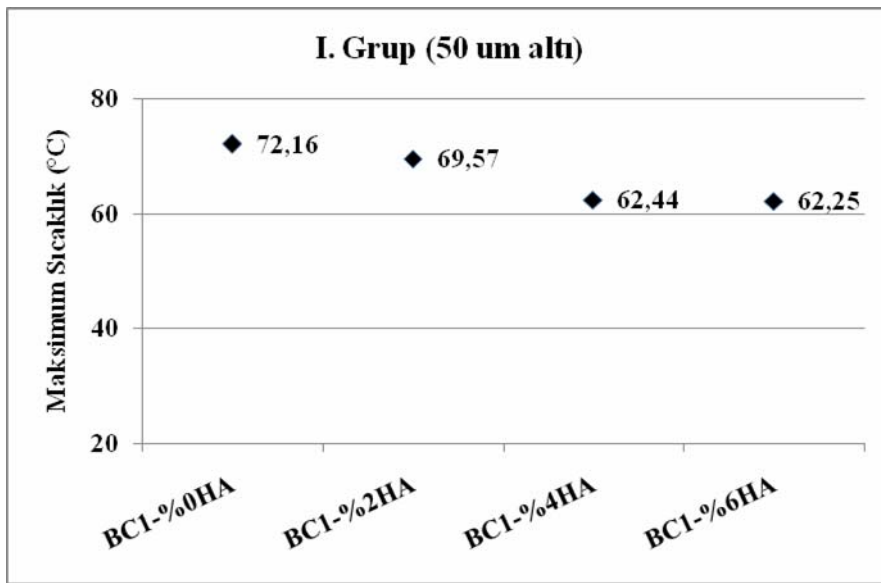


Şekil 3.5 Hidroksiapatit içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.3'de verilmiştir. Kompozisyonlara %2, %4 ve %6 oranında HA eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 72,16°C'dan sırasıyla 69,57°C, 62,44°C ve 62,25°C'a düşürmüştür. Ortama eklenen hidroksiapatit ısı absorblayıcı görevi görmüştür. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.6'da verilmiştir. Diğer taraftan, ortamdaki HA miktarının artması sertleşme süresini 190 saniyeden 231 saniyeye kadar yaklaşık 41 saniye arttırmıştır. Süredeki bu uzama çalışma süresini uzattığı için olumlu bir etki olarak yorumlanabilir.

Tablo 3.3 Hidroksiapatit içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC1-%0HA	72,16	190
BC1-%2HA	69,57	179
BC1-%4HA	62,44	224
BC1-%6HA	62,25	231



Şekil 3.6 Hidroksiapatit içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

Hazırlanan kemik çimentolarının hepsi minimum basma dayanımı şartını (70 MPa) karşılamıştır. Hidroksiapatit eklendiğinde mekanik dayanımın arttığı, polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığın 10 derece civarında azaldığı gözlenmiştir. I. Grupta hazırlanan kemik çimentosu formülasyonları arasında BC1-%4 HA optimum kompozisyon olarak seçilebilir.

3.4.2 II. Grup Kemik Çimentoları

İkinci grupta hazırlanan kemik çimentolarında, ortalama partikül boyutu 72,61 µm olan PMMA partikülleri kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo

3.4’de verilmiştir. Bu grupta hazırlanan kemik çimentolarında da katı/sıvı oranı 2,0’de sabit tutularak kütlece %0, %2, %4 ve %6 hidroksiapatit eklenerek 4 farklı kompozisyon hazırlanmıştır.

Tablo 3.4 Hidroksiapatit içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

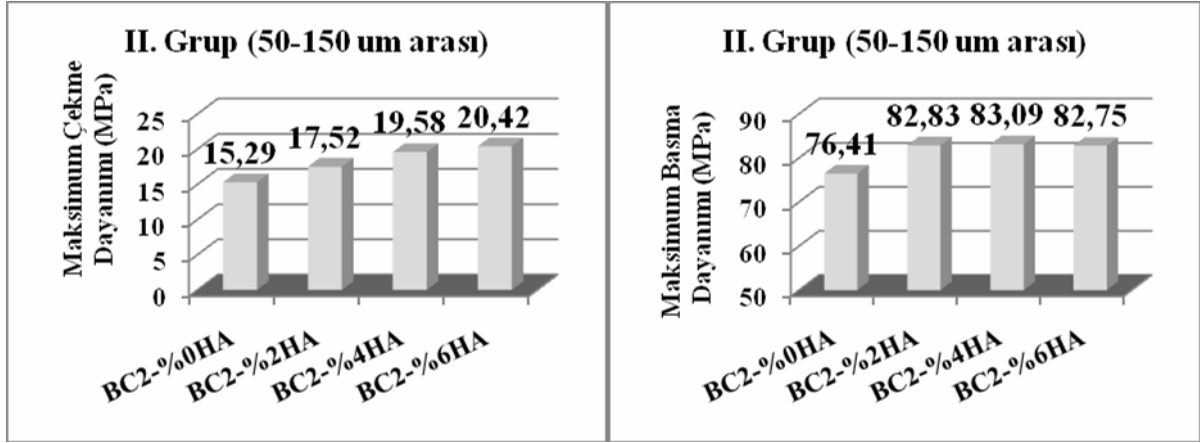
ÖRNEKLER	Katı/Sıvı (kütle oranı)	HA (% kütlece)	BaSO₄ (% kütlece)
BC2-%0HA	2,0	0	10
BC2-%2HA	2,0	2	10
BC2-%4HA	2,0	4	10
BC2-%6HA	2,0	6	10

Hazırlanan bütün örneklerde katı/sıvı oranı, BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

Bu grupta hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.5’de verilmiştir. %4 HA eklenmesi çekme dayanımını 15,29 MPa’dan 19,58 MPa’a arttırmıştır. Aynı şekilde %4 HA eklenmesi ile basma dayanımı da 76,41 MPa’dan 83,09 MPa’a artmıştır. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.7’de verilmiştir.

Tablo 3.5 Hidroksiapatit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E_T (GPa)	UCS (MPa)	E_C (GPa)
BC2-%0HA	15,29 ± 5,33	0,39 ± 0,05	76,41 ± 7,09	0,53 ± 0,06
BC2-%2HA	17,52 ± 3,81	0,43 ± 0,04	82,83 ± 1,91	0,58 ± 0,03
BC2-%4HA	19,58 ± 3,78	0,39 ± 0,05	83,09 ± 1,21	0,59 ± 0,02
BC2-%6HA	20,42 ± 3,59	0,45 ± 0,09	82,75 ± 4,62	0,60 ± 0,22



Şekil 3.7 Hidroksiapatit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

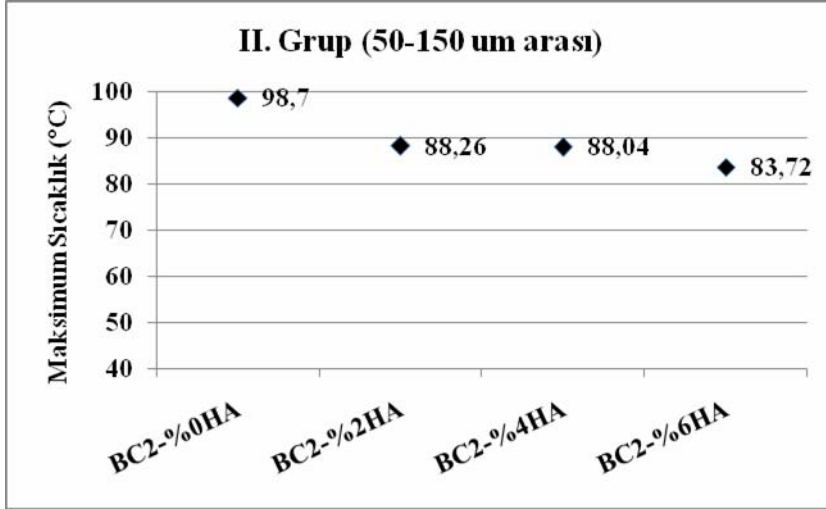
Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.6’da verilmiştir. Kompozisyonlara %2, %4 ve %6 oranında HA eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 98,7°C’den sırasıyla 88,26°C, 88,04°C ve 83,72°C’a düşürmüştür. II. Grupta hazırlanan kompozisyonların maksimum kür sıcaklığı değerleri I. Grupta hazırlananlara kıyasla daha yüksek çıkmıştır. Formülasyonlar arasındaki tek fark PMMA partiküllerinin boyutudur. I. Grupta 28,30 µm olan ortalama partikül boyutu II. Grupta 72,61 µm’dir. Bu boyut değişiminin, I. Grupta BC1-%0HA örneği için 72°C olan maksimum kür sıcaklığını II. Grupta BC2-%0HA örneği için 99°C’a yükseltmesi ilginçtir.

Tablo 3.6 Hidroksiapatit içeren II. Grup kemik çimentolarının ısıl özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC2-%0HA	98,70	193
BC2-%2HA	88,26	190
BC2-%4HA	88,04	200
BC2-%6HA	83,72	202

Bu artış, monomerin daha az polimer yüzeyi ile temas ettiği için ısıyı daha az transfer ettiği ve dolayısıyla kendi içinde artışa neden olduğu şeklinde açıklanabilir. Diğer taraftan, sertleşme süreleri 190-202 saniye arasında değişim göstermiştir. HA eklenmesi sertleşme süresini 8-9

saniye uzatmıştır. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.8’de verilmiştir.



Şekil 3.8 Hidroksiapatit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının ısı özellikleri

Çalışma kapsamında şu ana kadar hazırlanan kompozisyonlar karşılaştırıldığında %4 oranına kadar eklenen hidroksiapatitin mekanik ve ısı özellikleri olumlu yönde etkilediği, daha fazla HA eklenmesi durumunda mekanik özelliklere fazla bir etkisi olmadığı veya düşüşe yol açtığı gözlenmiştir. Diğer taraftan, hazırlanan çimento hamurunun, %4 HA’lı örneklerde daha homojen olduğu ve daha kolay işlenebildiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak hazırlanan kompozisyonlara %4 HA eklenmesi uygun bulunmuştur. 50-150 µm arası PMMA partikülleri ile hazırlanan II. Grup kompozisyonlarda, işlenebilirliği I. Gruba göre daha iyi olan hamur elde edilmiştir. Bunun nedeni partikül boyutunun artması ile partikül yüzey alanının azalması, dolayısıyla taneciklerin monomer ile daha iyi ıslanabilmesi ve polimerin monomer içerisinde daha az çözülmesi olarak açıklanabilir.

3.4 Oksijen Plazma Uygulanan Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri

Farklı boyutlarda (partikül ve küre şeklinde) PMMA kullanılarak; polimer/monomer oranlarını ve diğer bileşenlerin (başlatıcı, hızlandırıcı, HA) miktarları değiştirilerek hazırlanan formülasyonlar karşılaştırıldığında, %4 HA eklenen formülasyonlar optimum olarak seçilmiş ve bu örnekler ile diğer çalışmalar devam ettirilmiştir. Optimum seçilen bu formülasyonların mekanik dayanımını arttırmak amacıyla toz halindeki çimento karışımına, plazma elektriksel

boşaltım tekniği ile 50-100 Watt (W) gibi değişen güçlerin 5 dakika uygulanması ile yüzey modifikasyonu uygulanmıştır. Burada amaç, yüzeyde oluşacak aktif fonksiyonel grupların kemik çimentosu yapısında daha güçlü kimyasal bağlar oluşturması ve mekanik dayanımı arttırması ve bu işlemin HA ile PMMA arasında maddesel uyumu olumlu yönde etkilemesi ve komponentlerin iki ayrı faz halinde kalmasını engellemesidir.

3.4.1 I. Grup Kemik Çimentoları

İlk grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 21,14 µm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.7’de verilmiştir. PMMA, HA ve BPO’dan oluşan toz kısım homojen olarak hazırlandıktan sonra MMA ve DMPT oluşan sıvı ile karıştırılmıştır. Örneklere opak özellik katmak için BaSO₄ eklenmiştir. Polimer/monomer oranı 2,0’de sabit tutularak kütlece %4 HA eklenmesiyle hazırlanan kompozisyonların toz kısımları 5 dakika boyunca 50 W ve 100 W’lık oksijen plazmasına tabi tutulmuştur. Toz kısma plazma uygulanmasından hemen sonra, toz kısım sıvı kısım ile karıştırılarak kemik çimentoları hazırlanmıştır.

Tablo 3.7 Oksijen plazma uygulanan I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	Polimer/Monomer (kütle oranı)	BaSO ₄ (% kütlece)	Oksijen Plazma (W, 5 dakika)
BC1-%4HA	2.0	10	-
BC1-%4HA-P50	2.0	10	50
BC1-%4HA-P100	2.0	10	100

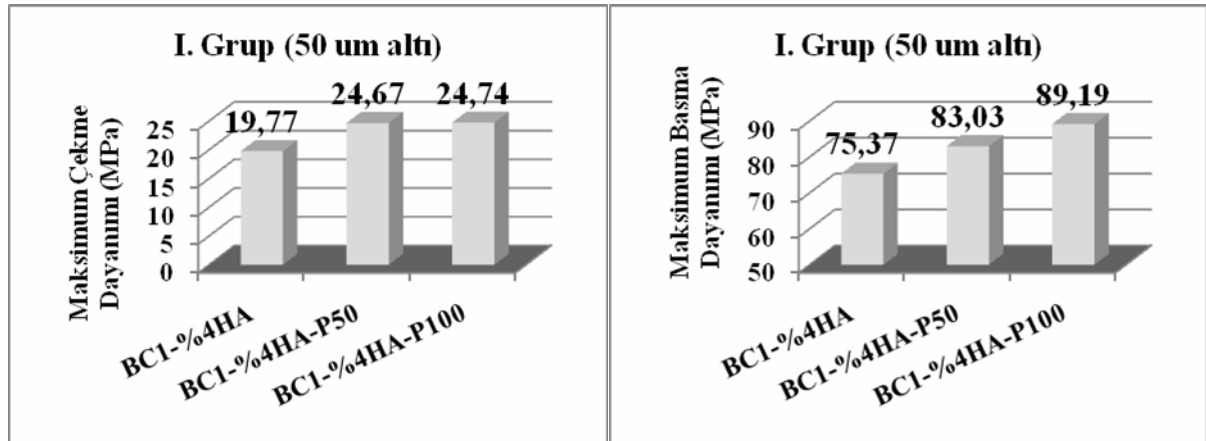
Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı, BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

Plazma ile yüzeyi aktifleştirilmiş PMMA partikülleri kullanılarak hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.8’de verilmiştir. Plazma uygulanmadan hazırlanan kemik çimentosu kompozisyonunun çekme dayanımı plazma uygulaması sonucu 19,77 MPa’dan 24,67 MPa (50 W) ve 24,74 MPa’ya (100 W), basma dayanımı ise 75,37 MPa’dan 83,03 MPa (50 W) ve 89,19 MPa (100 W) değerlerine artış göstermiştir. Oksijen plazma elektriksel boşaltım sonucu, toz taneciklerin yüzeyinde oluşan oksijen radikalleri yapı içerisindeki zincirlerin birbiriyle ve MMA monomeri ile daha sıkı etkileşimine yol açmış, dolayısıyla mekanik dayanımı arttırmış olabilir. Hazırlanan kemik çimentolarının hepsi

minimum basma dayanımı şartını (70 MPa) karşılamıştır ve BC1-%4HA-P100 örneği için bu değer 89,19 MPa olarak bulunmuştur. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim Şekil 3.9’da verilmiştir.

Tablo 3.8 Oksijen plazma uygulanan I. Gruba ait mekanik sonuçları

ÖRNEKLER	Oksijen Plazma (W, 5 dk)	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
		UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC1-%4HA	-	19,77 ± 1,78	0,39 ± 0,04	75,37 ± 7,47	0,48 ± 0,05
BC1-%4HA-P50	50	24,67 ± 5,22	0,46 ± 0,05	83,03 ± 6,77	0,51 ± 0,07
BC1-%4HA-P100	100	24,74 ± 2,66	0,43 ± 0,04	89,19 ± 4,92	0,55 ± 0,06



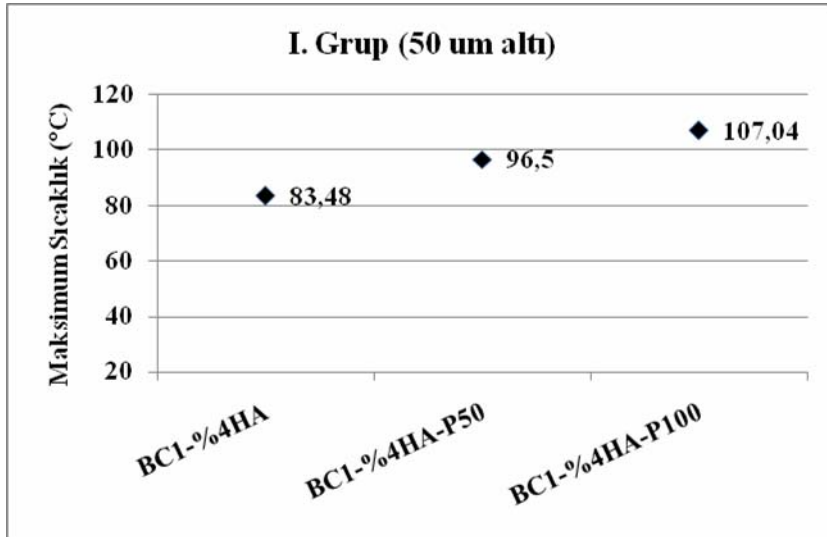
Şekil 3.9 Oksijen plazma uygulanan I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.9’da verilmiştir. Kompozisyonlara uygulanan 50 W ve 100 W gücündeki oksijen plazma polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 83,48°C’den sırasıyla 96,5°C ve 107,04°C’a çıkarmıştır. Plazma uygulaması sonucu oluşan oksijen radikalleri polimerizasyonu hızlandırarak sıcaklık artışına yol açmıştır. Polimerizasyon hızının artması nedeniyle sertleşme süresi 190 saniyeden 156 saniyeye düşmüştür. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.10’da verilmiştir. Özet olarak, birinci grupta oksijen plazması uygulanması ile mekanik

dayanımın olumlu yönde arttığı ancak polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığın olumsuz yönde yükseldiği gözlenmiştir.

Tablo 3.9 Oksijen plazma uygulanan I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Oksijen Plazma (W, 5 dak)	Isıl Özellikler	
		T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC1-%4HA	-	83,48	190
BC1-%4HA-P50	50	96,50	178
BC1-%4HA-P100	100	107,04	156



Şekil 3.10 Oksijen plazma uygulanan I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

3.4.2 II. Grup Kemik Çimentoları

İkinci grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 76,84 µm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmış ve hazırlanan kompozisyonların toz kısımları 5 dakika boyunca 50 W ve 100 W'lık oksijen plazmasına tabi tutulmuştur. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.10'da verilmiştir.

Tablo 3.10 Oksijen plazma uygulanan II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

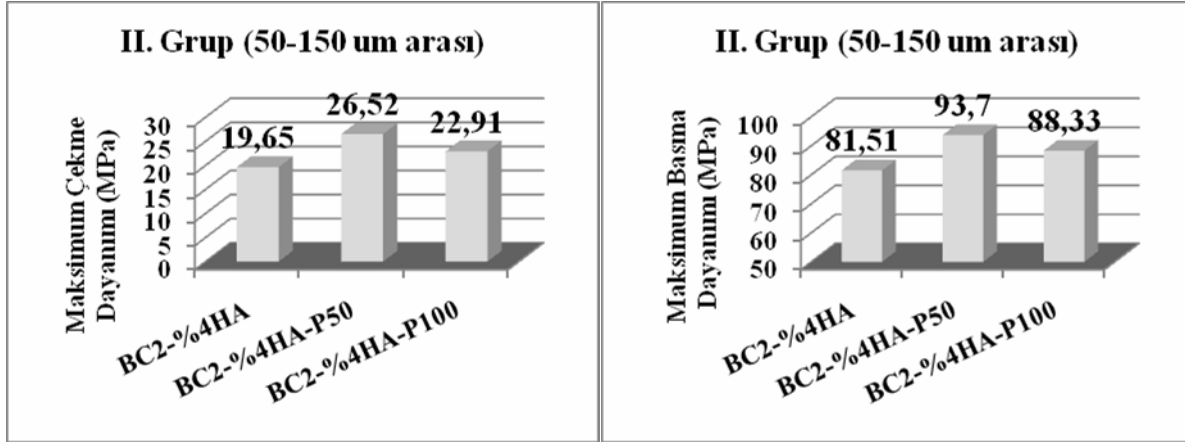
ÖRNEKLER	Polimer/Monomer (kütlece)	HA (% kütlece)	BaSO₄ (% kütlece)	Oksijen Plazma (W, 5 dakika)
BC2-%4HA	2.0	4	10	-
BC2-%4HA-P50	2.0	4	10	50
BC2-%4HA-P100	2.0	4	10	100

Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı, BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

II. Grupta hazırlanan kemik çimentolarının çekme ve basma dayanımı değerleri Tablo 3.11’de verilmiştir. Plazma uygulanmadan hazırlanan kemik çimentosu kompozisyonunun çekme dayanımı 19,65 MPa iken, plazma uygulaması sonucu 26,52 MPa (50 W) ve 22,91 MPa’a (100 W), basma dayanımı ise 81,51 MPa’dan 93,70 MPa (50 W) ve 88,33 MPa (100 W) değerlerine artış göstermiştir. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.11’de verilmiştir. Plazmanın 50 W değerinden 100 W’a çıkması, I. Grup örneklerin mekanik özelliklerinde artış gösterirken, II. Grup örneklerde azalmaya neden olmuştur. Bu sonuçlar, küçük tanecikleri yüzey alanlarının daha geniş olması ve taneciklerin gerek birbirleri gerekse monomer ile etkileşiminin daha iyi olması ile açıklanabilir.

Tablo 3.11 Oksijen plazma uygulanan II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Oksijen Plazma (W, 5 dak)	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
		UTS (MPa)	E_T (GPa)	UCS (MPa)	E_C (GPa)
BC2-%4HA	-	19,65 ± 2,70	0,40 ± 0,02	81,51 ± 3,43	0,57± 0,04
BC2-%4HA-P50	50	26,52 ± 2,89	0,47 ± 0,07	93,70 ± 6,45	0,57 ± 0,04
BC2-%4HA-P100	100	22,91 ± 3,40	0,43 ± 0,05	88,33 ± 1,99	0,59 ± 0,05

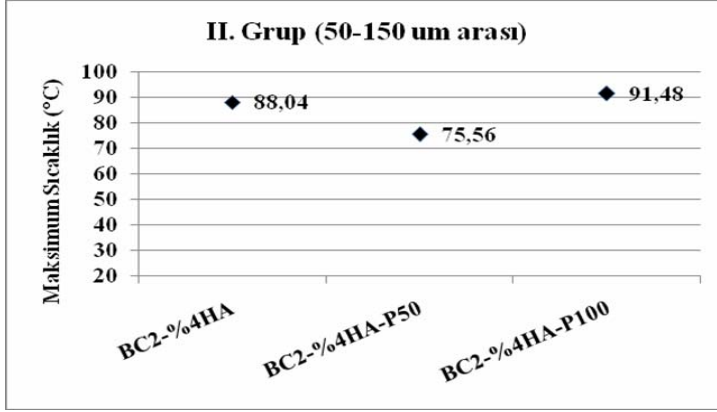


Şekil 3.11 Oksijen plazma uygulanan II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.12’de verilmiştir. Kompozisyonlara uygulanan 50 W ve 100 W gücündeki oksijen plazma, polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 88,04°C’den sırasıyla 75,56°C ve 91,48°C’ye değiştirmiştir. Birinci grupta olduğu gibi, plazma uygulaması sonucu oluşan oksijen radikalleri polimerizasyonu hızlandırarak sıcaklık artışına yol açmıştır. Sertleşme süresi ise 200 saniyeden 50 W plazma uygulamasında 368 saniyeye artmış 100 W’da ise 279 saniyeye değişmiştir. Açığa çıkan sıcaklık birinci grupta hazırlananlara kıyasla daha düşük çıkmıştır. Bunun nedeni bu grupta kullanılan PMMA partikülleri daha büyük tanecik boyutuna sahip olduğundan monomer içerisinde çözülmeden kalan partiküller polimerizasyon sonucu açığa çıkan ısıyı absorblayarak sıcaklık düşüşünü sağlamış olabilir. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.12’de verilmiştir.

Tablo 3.12 Oksijen plazma uygulanan II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Oksijen Plazma (W, 5 dakika)	Isıl Özellikler	
		T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC2-%4HA	-	88,04	200
BC2-%4HA-P50	50	75,56	368
BC2-%4HA-P100	100	91,48	279



Şekil 3.12 Oksijen plazma uygulanan II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

3.4.3 III. Grup Kemik Çimentoları

Üçüncü grup kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasında ortalama 1 µm partikül boyutuna sahip olan ve süspansiyon polimerizasyonu ile hazırlanan PMMA mikroküreler kullanılmıştır. Daha önce sağlanmış olan %4 HA, bu formülasyonlara da eklenmiştir. Ayrıca, toz kısma 5 dakika boyunca 50 W ve 100 W oksijen plazma uygulaması da yapılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.13’de verilmiştir. Bu grupta hazırlanan kompozisyonlarda monomer miktarı toz kısmı tam olarak ısıtamadığı için monomer oranı artırılmış ve polimer/monomer oranı 2/3 olarak sabit tutulmuştur.

Tablo 3.13 Oksijen plazma uygulanan III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	Polimer/Monomer (kütlece)	HA (% kütlece)	BaSO ₄ (% kütlece)	Oksijen Plazma (W, 5 dak)
BC3-%4HA	2/3	4	10	-
BC3-%4HA-P50	2/3	4	10	50
BC3-%4HA-P100	2/3	4	10	100

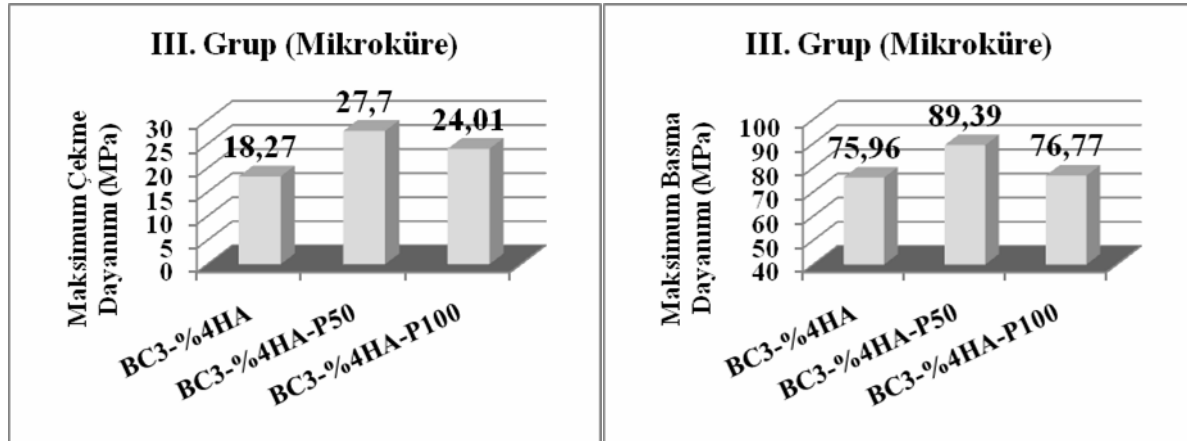
Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı, BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

Üçüncü grupta hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.14’de verilmiştir. Plazma uygulanmadan hazırlanan kemik çimentosu kompozisyonunun çekme dayanımı

plazma uygulaması sonucu 18,27 MPa'dan 27,7 MPa (50 W) ve 24,01 MPa'a (100 W), basma dayanımı ise 75,96 MPa'dan 89,39 MPa (50 W) ve 76,77 MPa'a (100 W) değişim göstermiştir. Bu değerler, I. Grup ve II. Grup örnekler ile karşılaştırıldığında çokta farklı büyük değişiklik göstermemiştir. Örneklere ait maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.13'de verilmiştir.

Tablo 3.14 Oksijen plazma uygulanan III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Oksijen Plazma (W, 5 dak)	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
		UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC3-%4HA	-	18,27 ± 5,14	0,38 ± 0,04	75,96 ± 2,21	0,53 ± 0,03
BC3-%4HA-P50	50	27,70 ± 3,08	0,47 ± 0,06	89,39 ± 7,64	0,53 ± 0,08
BC3-%4HA-P100	100	24,01 ± 3,06	0,43 ± 0,02	76,77 ± 6,05	0,53 ± 0,04



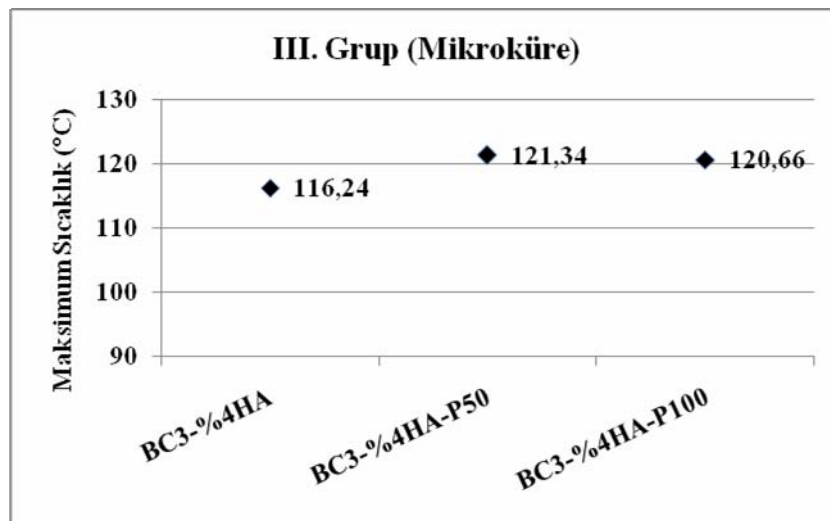
Şekil 3.13 Oksijen plazma uygulanan III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.15'de verilmiştir. Üçüncü gruptaki örneklerde polimerizasyon sıcaklıkları, birinci ve ikinci gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Kompozisyonlara uygulanan 50 W ve 100 W gücündeki oksijen plazma polimerizasyon

sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 116,24°C'dan sırasıyla 121,34°C ve 120,66°C'a çıkarmıştır. Plazma uygulaması önemli bir sıcaklık artışına yol açmamıştır. Kr sıcaklığının bu kadar yükselmesinin sebebi arttırılan monomer miktarıdır. Zira monomerin fazla olması polimerleşme ve jelleşmeyi de fazlalaştırmış olabilir. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.14'de verilmiştir.

Tablo 3.15 Oksijen plazma uygulanan III. Grup kemik çimentolarının ısııl özellikleri

ÖRNEKLER	Oksijen Plazma (W, 5 dakika)	Isıl zellikler	
		T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC3-%4HA	-	116,24	406
BC3-%4HA-P50	50	121,34	472
BC3-%4HA-P100	100	120,66	456



Şekil 3.14 Oksijen plazma uygulanan III. Gruba ait kemik çimentolarının ısııl zellikleri

Daha önce yapılan çalışmada %4 oranına kadar eklenen hidroksiapatitin mekanik ve ısııl özellikleri olumlu yönde etkilediği görülmüştü. Çalışmanın bu kısmında, %4 HA ile hazırlanan tüm kompozisyonlarda, mekanik dayanımı arttırmak amacıyla formülasyonların toz kısmına elektriksel boşaltım yöntemi ile oksijen plazma uygulanmıştır. 50 W ile 100 W oksijen plazma uygulanan örneklerin mekanik dayanımlarında bir miktar olumlu fark

göstermiş ancak çok büyük bir artış görülmemiştir. Bu örneklerde plazma uygulanması ısı özellikleri olumsuz yönde etkilemiştir.

3.5 Zincir Durdurucu ve Amonyum Nitrat İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri

Çalışmanın bu kısmında, bütün kemik çimentosu kompozisyonlarının toz kısmına 50 W gücünde 5 dakika boyunca oksijen plazma ile yüzey modifikasyonu uygulanmıştır. Hazırlanan kompozisyonlara polimerizasyon sıcaklığını düşürmek amacıyla farklı oranlarda dodesil merkaptan (zincir durdurucu) ve amonyum nitrat eklenmiştir.

3.5.1 I. Grup Kemik Çimentoları

İlk grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 35,59 µm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.16'da verilmiştir.

Tablo 3.16 Zincir durdurucu ve ısı absorblayıcı içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	HA (% kütlece)	BaSO ₄ (% kütlece)	DDM (% monomer)	NH ₄ NO ₃ (g)
BC1-%4HA-P50-%1DDM	4	10	1	-
BC1-%4HA-P50-%2DDM	4	10	2	-
BC1-%4HA-P50-%3DDM	4	10	3	-
BC1-%4HA-P50- NH ₄ NO ₃	4	10	-	0.5 g/4 g PMMA

Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı, BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

PMMA, HA ve BPO'dan oluşan toz kısım homojen olarak hazırlandıktan sonra MMA, DMPT, DDM'den oluşan sıvı ile karıştırılmıştır. Örneklerle opak özellik katmak için BaSO₄ eklenmiştir. Ayrıca bir kompozisyonun toz kısmına, hazırlık sırasında amonyum nitrat eklenmiştir. Polimer/monomer oranı 2,0'de sabit tutularak kütlece %4 hidroksiapatit eklenmesiyle hazırlanan kompozisyonların toz kısmına, karışım öncesi 5 dakika boyunca 50 W

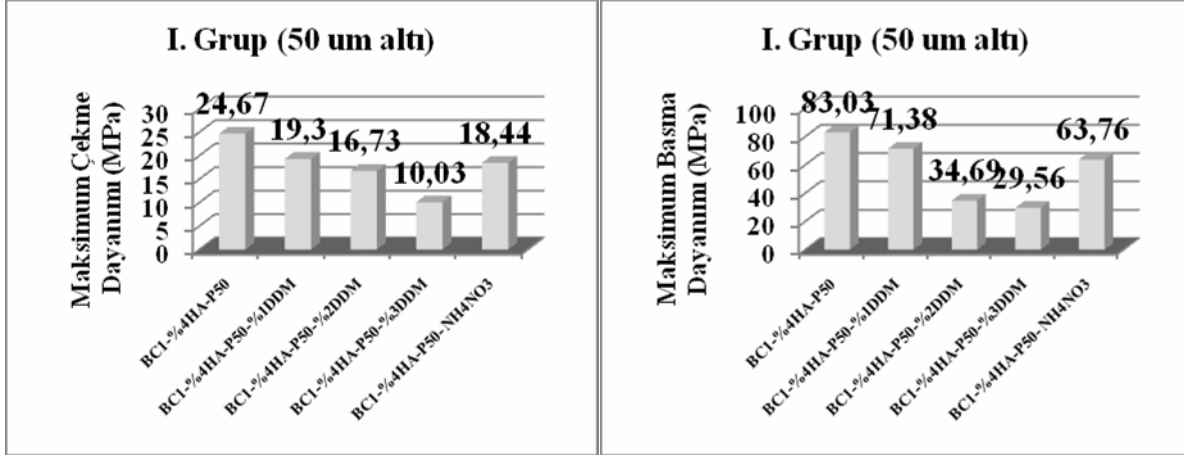
oksijen plazmasına tabi tutulmuştur. Hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.17’de verilmiştir.

Optimum formülasyon olarak seçilen %4 HA içeren ve 5 dakika 50 W oksijen plazma uygulanan kemik çimentosu kompozisyonuna, kütlece %1, %2 ve %3 DDM eklendiğinde, çekme dayanımı 24,67 MPa’dan sırasıyla 19,3 MPa, 16,73 MPa ve 10,03 MPa’a kadar düşüş göstermiştir. DDM, polimerizasyonu durdurucu özelliğe sahiptir, bu nedenle polimerizasyonun tamamlanmasını engellemiş ve polimer zincirlerinin uzamasını önlemiştir ve dolayısıyla çimentonun mekanik dayanımı çok büyük oranda düşmüştür. Aynı şekilde, basma dayanımı da %1, %2 ve %3 DDM eklendiğinde 83,03 MPa’dan sırasıyla 71,38 MPa, 34,69 MPa ve 29,56 MPa’a düşmüştür. Sonuçlar, DDM miktarının çok etkin olduğunu ve az miktarlarda bile mekanik özellikleri olumsuz etkilediğini göstermiştir.

Tablo 3.17 Zincir durdurucu ve ısı absorblayıcı içeren I. Grup kemik çimentolarının mekanik özellikleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC1-%4HA-P50	24,67 ± 5,22	0,46 ± 0,05	83,03 ± 6,77	0,51 ± 0,07
BC1-%4HA-P50- %1DDM	19,30 ± 2,22	0,81 ± 0,09	71,38 ± 12,28	0,46 ± 0,07
BC1-%4HA-P50- %2DDM	16,73 ± 1,02	0,62 ± 0,07	34,69 ± 1,43	0,25 ± 0,08
BC1-%4HA-P50- %3DDM	10,03 ± 1,61	1,02 ± 1,19	29,56 ± 1,51	0,29 ± 0,02
BC1-%4HA-P50- NH ₄ NO ₃	18,44 ± 1,49	0,83 ± 0,07	63,76 ± 11,92	0,45 ± 0,05

Diğer taraftan, amonyum nitrat eklendiğinde çekme dayanımı 24,67 MPa’dan 18,44 MPa’a, basma dayanımı ise 83,03 MPa’dan 63,76 MPa’a düşmüştür. Mekanik özelliklerin, olumsuz yönde bu kadar fazla etkilenmesi ile çimento standard altına (UCS minimum 70 MPa) düşmüştür. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.15’de verilmiştir.



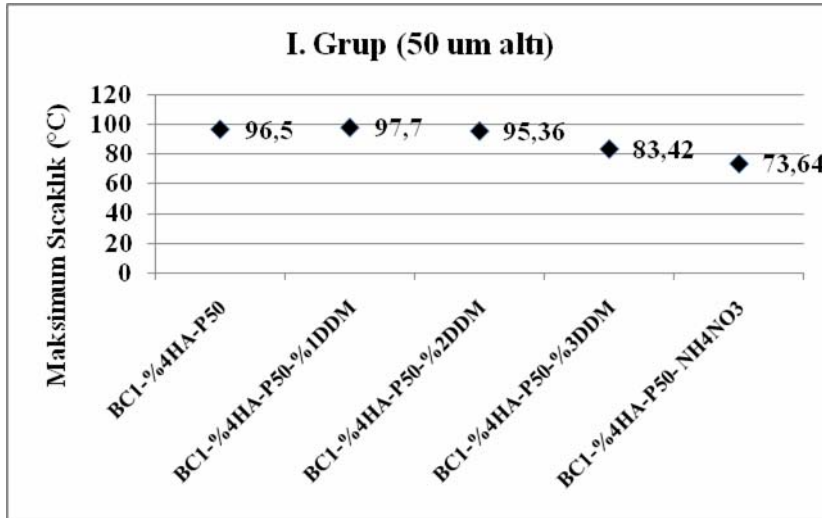
Şekil 3.15 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.18’de verilmiştir. Kompozisyonlara %1 DDM eklenmesi ile maksimum kür sıcaklığı, 96,50°C’den 97,7°C doğru önemsiz bir artış göstermişse de, daha fazla DDM eklenmesi beklendiği gibi polimerleşme sıcaklığında düşmeyi sağlamıştır. Sırasıyla %2 ve %3 DDM eklenmesi, polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 96,50°C’den 95,36°C ve 83,42°C’ye çokta önemli olmayan derecede düşürmüştür. Amonyum nitrat eklenmesi ise, kür sıcaklığını 73,64°C’a düşürmüştür. DDM zincir durdurucu olduğu için zincirlerin sonlanmasına, yapıda oligomer zincirlerinin oluşumuna neden olmuş ve polimerizasyon sıcaklığını azda olsa düşürmüştür. Amonyum nitrat, sulu ortamda endotermik reaksiyon veren inorganik bir madde olduğu için polimerizasyon sıcaklığında düşüşe neden olmuştur. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim Şekil 3.16’da verilmiştir.

Özet olarak, birinci grupta DDM ve amonyum nitrat eklenmesi ile mekanik dayanımın arzu edilmeyen yönde çok olumsuz etkilendiği ve azaldığı ve polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığın istenilen yönde azaldığı fakat yine de çok iyi değerlere ulaşmadığı gözlenmiştir.

Tablo 3.18 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC1-%4HA-P50	96,50	178
BC1-%4HA-P50-%1DDM	97,70	82
BC1-%4HA-P50-%2DDM	95,36	168
BC1-%4HA-P50-%3DDM	83,42	87
BC1-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	73,64	69



Şekil 3.16 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

3.5.2 II. Grup Kemik Çimentoları

İkinci grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 107,16 µm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Hazırlanan kompozisyonların toz kısmı, karışım öncesi 5 dakika boyunca 50 W oksijen plazmasına tabi tutulmuş, polimerizasyon sıcaklığını düşürmek için zincir durdurucu ve ısı absorblayıcı madde ilave edilmiştir. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.19'da verilmiştir.

II. Grupta hazırlanan kemik çimentolarının çekme ve basma dayanımı değerleri Tablo 3.20’de verilmiştir. Kemik çimentosu kompozisyonuna %1, %2, %3 DDM ve amonyum nitrat eklendiğinde maksimum çekme dayanımı 26,52 MPa’dan sırasıyla 18,19 MPa, 13,85 MPa, 12,67 MPa ve 13,79 MPa’ya, maksimum basma dayanımı ise 93,70 MPa’dan sırasıyla 54,40 MPa, 43,92 MPa, 21,53 MPa ve 72,22 MPa’ya düşmüştür. Formülasyonlara DDM ve amonyum nitrat eklenmesi, tüm mekanik özellikleri çok olumsuz yönde etkilemiştir. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.17’de verilmiştir.

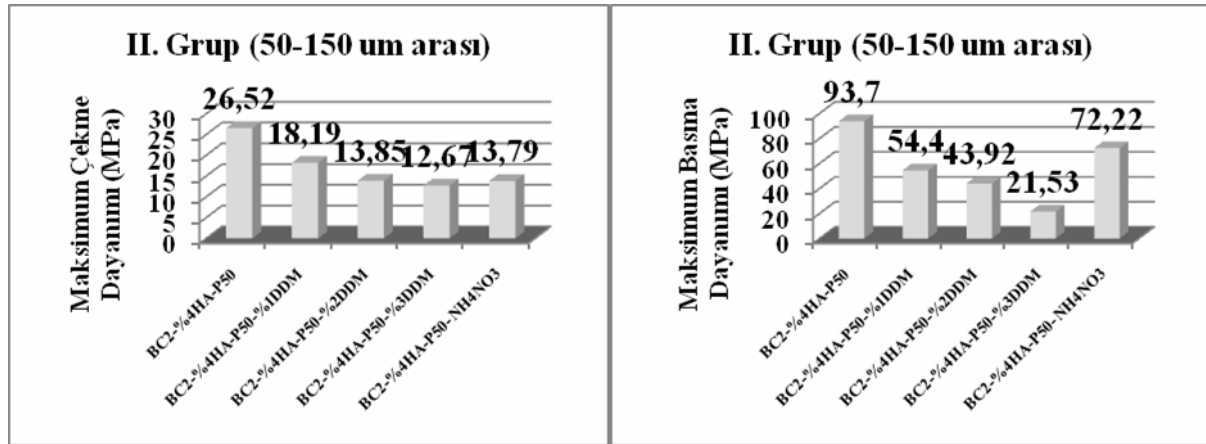
Tablo 3.19 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	HA (% kütlece)	BaSO₄ (% kütlece)	DDM (% monomer)	NH₄NO₃ (g)
BC2-%4HA- P50-%1DDM	4	10	1	-
BC2-%4HA- P50-%2DDM	4	10	2	-
BC2-%4HA- P50-%3DDM	4	10	3	-
BC2-%4HA- P50-NH₄NO₃	4	10	-	0.5g/ 4g PMMA

Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı, BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

Tablo 3.20 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC2-%4HA-P50	26,52 ± 2,89	0,47 ± 0,07	93,70 ± 6,45	0,57 ± 0,04
BC2-%4HA-P50-%1DDM	18,19 ± 4,19	1,12 ± 0,46	54,40 ± 8,12	0,49 ± 0,09
BC2-%4HA-P50-%2DDM	13,85 ± 0,52	0,79 ± 0,06	43,92 ± 6,11	0,32 ± 0,10
BC2-%4HA-P50-%3DDM	12,67 ± 1,38	0,53 ± 0,31	21,53 ± 6,54	0,53 ± 0,10
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	13,79 ± 1,27	0,71 ± 0,07	72,22 ± 6,96	0,36 ± 0,08



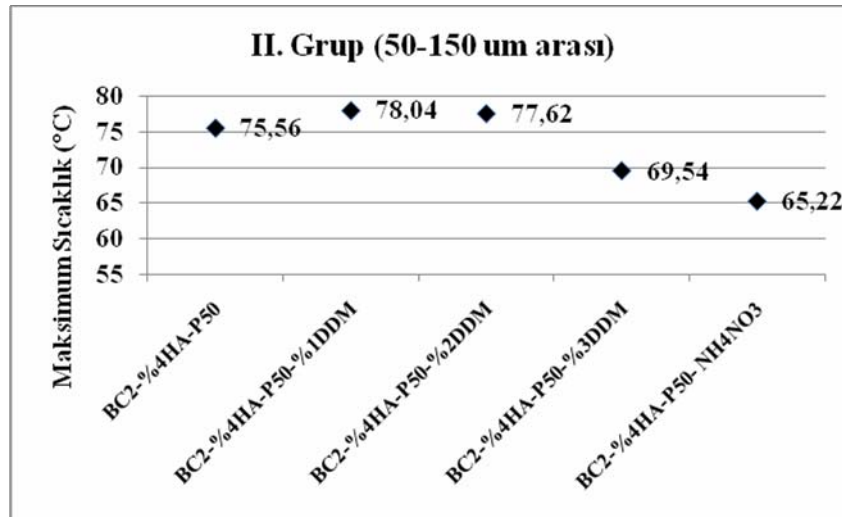
Şekil 3.17 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.21’de verilmiştir. Kompozisyonlara %1, %2, %3 DDM ve amonyum nitrat eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 75,56°C’den sırasıyla 78,04°C, 77,62°C, 69,54°C ve 65,22°C’a düşürmüştür. Sertleşme süresi de 368 saniyeden önce 106 saniyeye kısalma göstermiş, daha

sonra 286 saniyeye kadar uzamıştır. Amonyum nitrat bu süreyi 129 saniyeye kadar kısaltmıştır. DDM ve amonyum nitrat eklenmesi beklendiği gibi kür sıcaklıklarında büyük bir iyileşme göstermemiş, ayrıca mekanik özellikleri çok kötü etkilemiştir. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.18’de verilmiştir.

Tablo 3.21 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC2-%4HA-P50	75,56	368
BC2-%4HA-P50-%1DDM	78,04	106
BC2-%4HA-P50-%2DDM	77,62	206
BC2-%4HA-P50-%3DDM	69,54	286
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	65,22	129



Şekil 3.18 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

3.5.3 III. Grup Kemik Çimentosu

Üçüncü grup kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasında 1 µm partikül boyutuna sahip süspansiyon polimerizasyonu ile sentezlenen PMMA mikroküreler kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.22’de verilmiştir. Bu grupta hazırlanan kompozisyonlarda monomer miktarı toz kısmı tam olarak ıslatamadığı için monomer oranı artırılmış ve polimer/monomer oranı 2/3 olarak sabit tutulmuştur.

Tablo 3.22 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

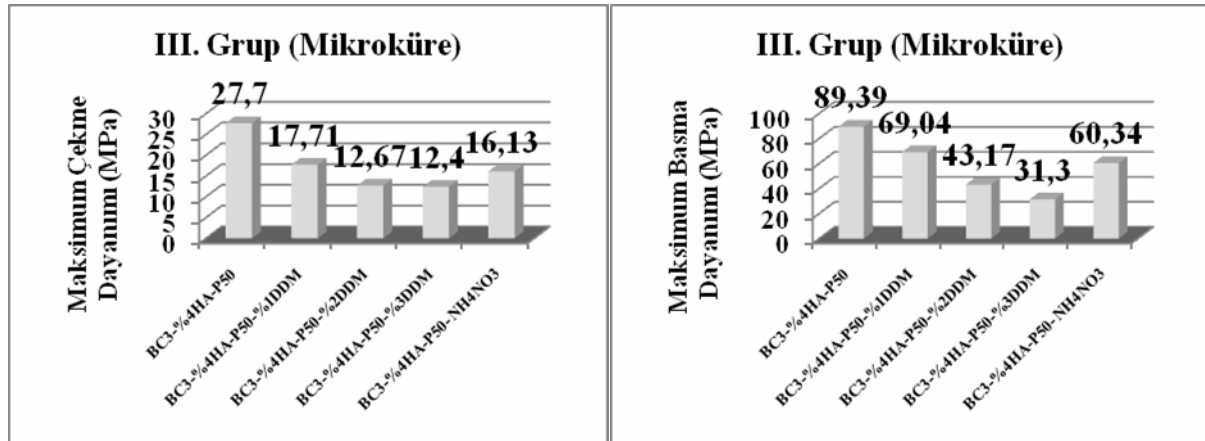
ÖRNEKLER	HA (% kütlece)	BaSO₄ (% kütlece)	DDM (% monomer)	NH₄NO₃ (g)
BC3-%4HA-P50- %4HA-%1DDM	4	10	1	-
BC3-%4HA-P50- %2DDM	4	10	2	-
BC3-%4HA-P50- %3DDM	4	10	3	-
BC3-%4HA-P50- NH₄NO₃	4	10	-	0.5g/4g PMMA

Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı (2/3), BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

Üçüncü grupta hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.23’de verilmiştir. Kemik çimentosu kompozisyonuna %1, %2, %3 DDM ve amonyum nitrat eklendiğinde maksimum çekme dayanımı 27,7 MPa’dan sırasıyla 17,71 MPa, 12,67 MPa, 12,40 MPa ve 16,13MPa’a, maksimum basma dayanımı ise 89,39 MPa’dan sırasıyla 69,04 MPa, 43,17 MPa, 31,30 MPa ve 60,34 MPa’a düşmüştür. Ortama eklenen DDM ve amonyum nitratın mekanik ve ısıl özelliklere olumsuz etkisi III. Grup örneklerde de gözlenmiştir. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.19’da verilmiştir.

Tablo 3.23 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC3-%4HA-P50	27,70 ± 3,08	0,47± 0,06	89,39 ± 7,64	0,53 ± 0,08
BC3-%4HA-P50-%1DDM	17,71 ± 2,85	0,72 ± 0,06	69,04 ± 13,26	0,37 ± 0,10
BC3-%4HA-P50-%2DDM	12,67 ± 0,51	0,67 ± 0,04	43,17 ± 7,68	0,36 ± 0,12
BC3-%4HA-P50-%3DDM	12,40 ± 0,43	0,60 ± 0,04	31,30 ± 5,68	0,20 ± 0,06
BC3-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	16,13 ± 3,18	0,61 ± 0,21	60,34 ± 8,16	0,34 ± 0,11



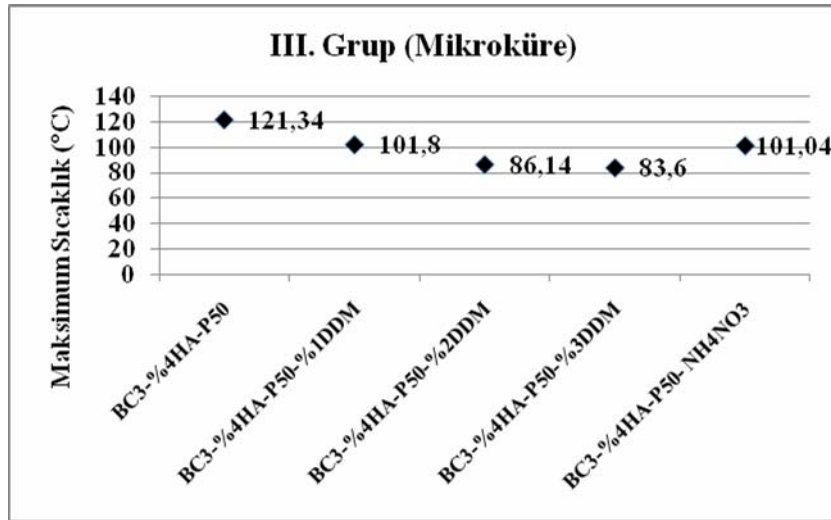
Şekil 3.19 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.24’de verilmiştir. Kompozisyonlara %1, %2, %3 DDM ve amonyum nitrat eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 121,34°C’den sırasıyla 101,8°C, 86,14°C, 83,6°C ve 101,04°C’a düşürmüştür. Üçüncü gruptaki polimerizasyon sıcaklıkları, monomer miktarı diğer gruplara

göre daha fazla olduğu için birinci ve ikinci gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim Şekil 3.20’de verilmiştir.

Tablo 3.24 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC3-%4HA-P50	121,34	472
BC3-%4HA-P50-%1DDM	101,8	239
BC3-%4HA-P50-%2DDM	86,14	412
BC3-%4HA-P50-%3DDM	83,60	442
BC3-%4HA-P50- NH ₄ NO ₃	101,04	182



Şekil 3.20 Zincir durdurucu ve amonyum nitrat içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının ısı özellikleri

Daha önce yapılan çalışmada %4 oranına kadar eklenen hidroksiapatitin mekanik ve ısı özellikleri olumlu yönde etkilediği görülmüştü. %4 HA ile hazırlanan tüm kompozisyonların toz kısmına mekanik dayanımı arttırmak amacıyla elektriksel boşaltım yöntemi ile oksijen plazma uygulanmış ve plazmanın PMMA toz tanecikleri ile MMA monomer molekülleri arasında etkileşimi aktive ederek mekanik özellikleri artırması beklenmişti. Plazma,

polimerizasyon hızını arttırmış ve polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklık da dolayısıyla artmıştır. Dolayısıyla, polimerizasyon kür sıcaklığını düşürmek amacıyla kompozisyonlara zincir durdurucu DDM ve sulu ortamda endotermik reaksiyon veren amonyum nitrat eklenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda DDM ve amonyum nitrat eklenmesinin sıcaklığı düşürdüğü fakat aynı zamanda mekanik dayanımı da düşürdüğü gözlenmiştir.

Sıcaklığın düşmesi arzu edilen bir özellik olmakla birlikte, mekanik dayanımında etkilenmemesi en azından azalmaması beklenmektedir. Dolayısıyla, mekanik dayanımı artıracak yönde formülasyonlar geliştirmek amacıyla, ortama zeolit eklenmiştir.

3.6 Zeolit İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri

Kemik çimentosu formülasyonları üç farklı partikül boyutu aralığındaki PMMA kullanılarak hazırlanmıştır. Kompozisyonlar hazırlanırken biyouyumluluğu arttırmak amacıyla %4 oranında HA eklenmiş ve mekanik dayanımı arttırmak için kemik çimentosu formülasyonlarının katı kısmı 5 dakika 50 W oksijen plazmasına tabi tutulmuştur. Polimerizasyon sıcaklığını düşürmek için zincir durdurucu ve ısı absorblayıcı madde eklenmiş fakat ısıl özelliklerin yanı sıra mekanik özelliklerin de düştüğü gözlenmiştir. Çalışmanın bu kısmında kemik çimentosu kompozisyonlarına zeolit eklenerek ısıl ve mekanik özellikler üzerindeki etkisi incelenmiştir.

3.6.1 I. Grup Kemik Çimentoları

İlk grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 38,43 μm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.25’de verilmiştir. PMMA, HA ve BPO’dan oluşan toz kısım homojen olarak hazırlandıktan sonra MMA, DMPT, DDM’den oluşan sıvı ile karıştırılmıştır. Örneklere opak özellik katmak için BaSO_4 eklenmiştir. Ayrıca bir kompozisyon da toz kısma amonyum nitrat eklenerek hazırlanmıştır. Polimer/monomer oranı 2,0’de sabit tutularak kütlece %4 hidroksiapatit eklenmesiyle hazırlanan kompozisyonlar 5 dakika boyunca 50 W oksijen plazmasına tabi tutulmuştur. Hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.26’da verilmiştir.

Tablo 3.25 Zeolit içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

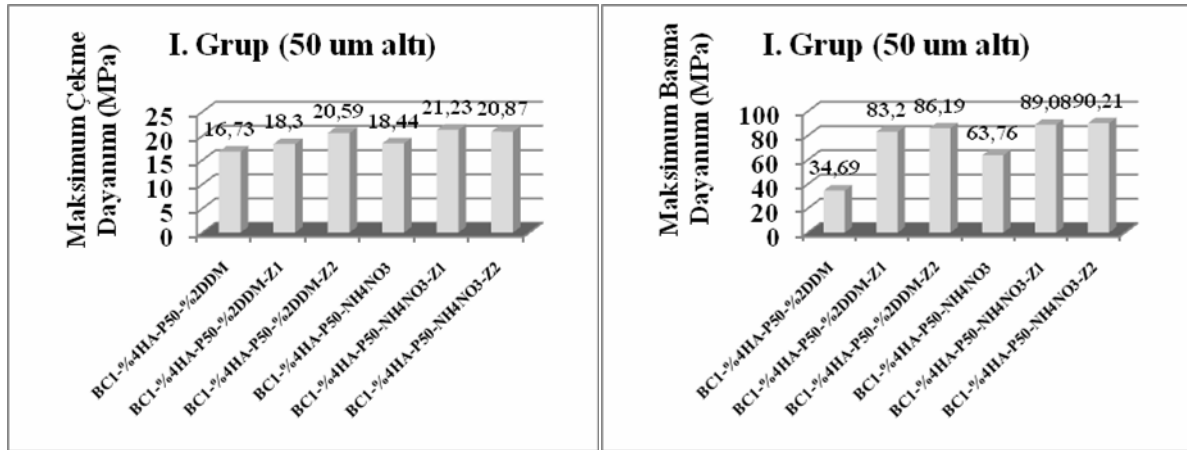
ÖRNEKLER	HA (%kütlece)	BaSO₄ (%kütlece)	DDM (%monomer)	NH₄NO₃ (g)	Zeolit (g)
BC1-%4HA- P50-%2DDM- Z1	4	10	2	-	100 mg/4 g PMMA
BC1-%4HA- P50-%2DDM- Z2	4	10	2	-	300 mg/4 g PMMA
BC1-%4HA- P50-NH₄NO₃- Z1	4	10	-	0.5 g/4 g PMMA	100 mg/4 g PMMA
BC1-%4HA- P50-NH₄NO₃- Z2	4	10	-	0.5 g/4 g PMMA	300 mg/4 g PMMA

* Bütün formülasyonlar 50 W 5 dakika oksijen plazmasına tabi tutulmuştur.

Daha önceki sonuçlara bakılarak optimum seçilen % 4 HA ve % 2 DDM içeren ve 5 dakika 50 W oksijen plazma uygulanan kemik çimentosu kompozisyonuna, 4 g PMMA için 100 mg zeolit (BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z1) ve 300 mg zeolit (BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z2) eklendiğinde, çekme dayanımı 16,73 MPa'dan sırasıyla 18,30 MPa ve 20,59 MPa'a artmıştır. Kemik çimentosuna eklenen zeolit çekme dayanımında bir artışa neden olmuştur. Aynı şekilde, basma dayanımı da 4 g PMMA için 100 mg zeolit (BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z1) ve 300 mg (BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z2) eklendiğinde 34,69 MPa'dan sırasıyla 83,20 MPa ve 86,19 MPa'a artmıştır. Amonyum nitrat içeren kemik çimentosuna 4 g PMMA için 100 mg zeolit (BC1-%4HA-P50-NH₄NO₃-Z1) ve 300 mg (BC1-%4HA-P50-NH₄NO₃-Z2) eklendiğinde çekme dayanımı 18,44 MPa'dan sırasıyla 21,23 MPa ve 20,87 MPa'a, basma dayanımı ise 63,76 MPa'dan sırasıyla 89,08 MPa ve 90,21 MPa'a artmıştır. Zeolitin yük taşıyıcı görevi yaparak basma dayanımını önemli derecede arttırdığı gözlenmiştir. Bu kadar büyük artışlar mekanik olarak olumlu gelişme göstermektedir. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.21'de verilmiştir.

Tablo 3.26 Zeolit içeren I. Grup kemik çimentolarının mekanik özellikleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC1-%4HA-P50-%2DDM	16,73 ± 1,02	0,62 ± 0,07	34,69 ± 1,43	0,25 ± 0,08
BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z1	18,30 ± 1,38	0,49 ± 0,02	83,20 ± 5,43	0,58 ± 0,06
BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z2	20,59 ± 3,02	0,59 ± 0,12	86,19 ± 7,73	0,54 ± 0,06
BC1-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	18,44 ± 1,49	0,83 ± 0,07	63,76 ± 11,92	0,45 ± 0,05
BC1-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z1	21,23 ± 4,40	0,52 ± 0,07	89,08 ± 5,97	0,58 ± 0,04
BC1-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z2	20,87 ± 3,45	0,51 ± 0,05	90,21 ± 6,81	0,56 ± 0,02

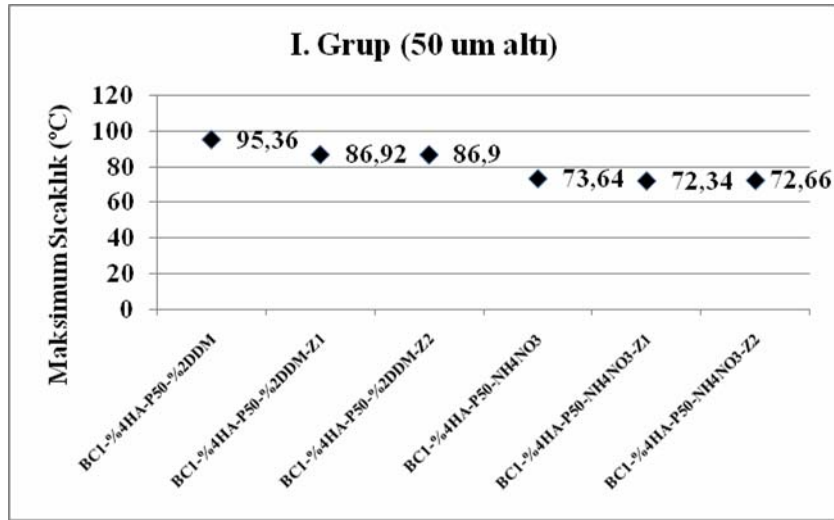


Şekil 3.21 Zeolit içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.27’de verilmiştir. %2 DDM içeren kemik çimentosu kompozisyonuna 100 mg ve 300 mg zeolit eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 95,36°C’den sırasıyla 86,92°C ve 86,90°C’ye düşürmüştür. Amonyum nitrat içeren formülasyonlara zeolit eklenmesi maksimum sıcaklığı etkilememiştir ve kür sıcaklığı 72°C olarak bulunmuştur. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.22’de verilmiştir.

Tablo 3.27 Zeolit içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC1-%4HA-P50-%2DDM	95,36	168
BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z1	86,92	271
BC1-%4HA-P50-%2DDM-Z2	86,90	221
BC1-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	73,64	69
BC1-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z1	72,34	179
BC1-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z2	72,66	336



Şekil 3.22 Zeolit içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

Özet olarak, birinci grupta zeolit eklenmesinin maksimum çekme değeri üzerinde önemli bir etkisinin olmamasına karşı maksimum basma dayanımının çok fazla miktarda artışına neden olduğu gözlenmiştir. Zeolit varlığının ısıl özellikler üzerinde de olumlu etkisi gözlenmiştir.

3.6.2 II. Grup Kemik Çimentoları

İkinci grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 66,58 µm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.28'de verilmiştir.

Tablo 3.28 Zeolit içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları*

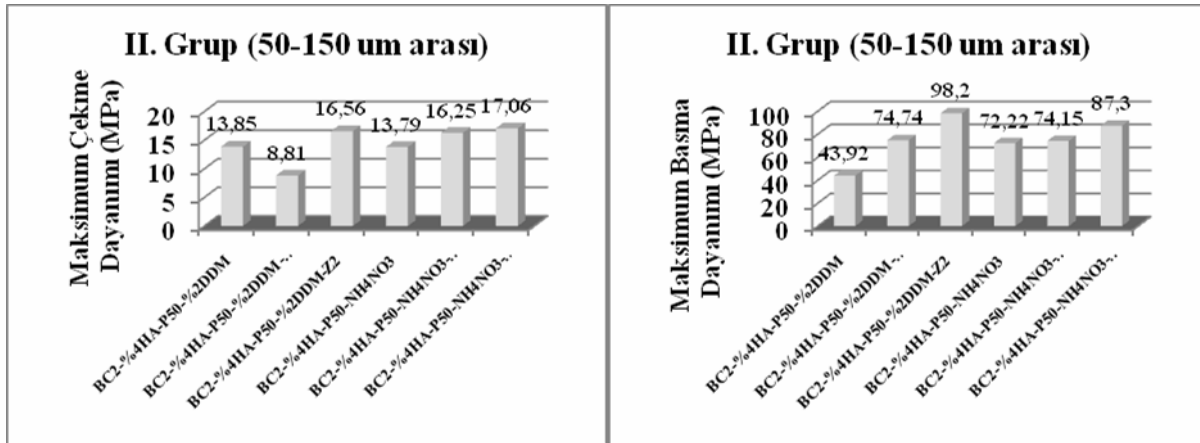
ÖRNEKLER	HA (%kütlece)	BaSO₄ (%kütlece)	DDM (%monomer)	NH₄NO₃ (g)	Zeolit (g)
BC2-%4HA- P50-%2DDM- Z1	4	10	2	-	100 mg/4 g PMMA
BC2-%4HA- P50-%2DDM- Z2	4	10	2	-	300 mg/4 g PMMA
BC2-%4HA- P50- NH₄NO₃- Z1	4	10	-	0.5 g/4 g PMMA	100 mg/4 g PMMA
BC2-%4HA- P50-NH₄NO₃- Z2	4	10	-	0.5 g/4 g PMMA	300 mg/4 g PMMA

* Bütün formülasyonlar 50 W 5 dakika oksijen plazmasına tabi tutulmuştur.

II. Grupta hazırlanan kemik çimentolarının çekme ve basma dayanımı değerleri Tablo 3.29’da verilmiştir. Maksimum çekme dayanımı DDM içeren kemik çimentosuna 100 mg zeolit eklenmesi ile 13,85 MPa’dan 8,81 MPa’a düşmüş, 300 mg zeolit eklenmesi ile 16,56 MPa’a artmıştır. Maksimum basma dayanımı da 4 g PMMA için 100 mg zeolit ve 300 mg eklendiğinde 43,92 MPa’dan sırasıyla 74,74 MPa ve 98,20 MPa’a artmıştır. Amonyum nitrat içeren kemik çimentosuna 4 g PMMA için 100 mg zeolit ve 300 mg zeolit eklendiğinde çekme dayanımı 13,79 MPa’dan sırasıyla 16,25 MPa ve 17,06 MPa’a, basma dayanımı ise 72,22 MPa’dan sırasıyla 74,15 MPa ve 87,30 MPa’a artmıştır. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.23’de verilmiştir.

Tablo 3.29 Zeolit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC2-%4HA-P50-%2DDM	13,85 ± 0,52	0,79 ± 0,06	43,92 ± 6,11	0,32 ± 0,10
BC2-%4HA-P50-%2DDM -Z1	8,81 ± 1,57	0,42 ± 0,10	74,74 ± 11,97	0,52 ± 0,05
BC2-%4HA-P50-%2DDM-Z2	16,56 ± 3,53	0,52 ± 0,09	98,20 ± 9,15	0,58 ± 0,05
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	13,79 ± 1,27	0,71 ± 0,07	72,22 ± 6,96	0,36 ± 0,08
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z1	16,25 ± 3,75	0,48 ± 0,07	74,15 ± 10,61	0,55 ± 0,03
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z2	17,06 ± 3,01	0,48 ± 0,06	87,30 ± 5,42	0,51 ± 0,06



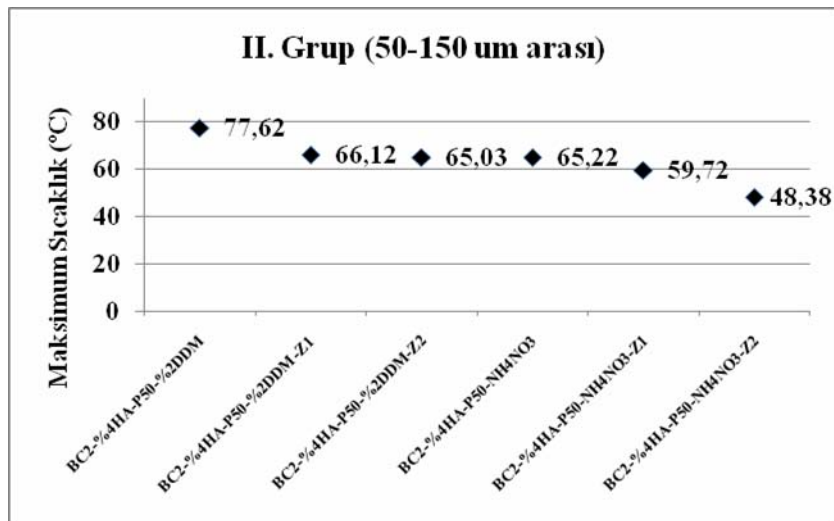
Şekil 3.23 Zeolit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.30'da verilmiştir. %2 DDM içeren kemik çimentosu kompozisyonuna 100 mg ve 300 mg zeolit eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 77,62°C'den sırasıyla 66,12°C ve 65,03°C'ye

düşürmüştür. Amonyum nitrat içeren formülasyonlara zeolit eklenmesi de maksimum sıcaklığı 65,22°C'den 48,38°C'ye düşürmüştür. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim Şekil 3.24'de verilmiştir.

Tablo 3.30 Zeolit içeren II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC2-%4HA-P50-%2DDM	77,62	206
BC2-%4HA-P50-%2DDM-Z1	66,12	330
BC2-%4HA-P50-%2DDM-Z2	65,03	256
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	65,22	129
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z1	59,72	167
BC2-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z2	48,38	121



Şekil 3.24 Zeolit içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

Özet olarak, zeolit eklenmesi ile tüm örneklerde UCS değerleri minimum değer olan 70 MPa'ın üstüne çıkmıştır. Kür sıcaklığının da en düşük 48°C'a düşmüş olması çok olumlu bir sonuçtur.

3.6.3 III. Grup Kemik Çimentosu

Üçüncü grup kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasında ortalama 1 µm partikül boyutuna sahip PMMA mikroküreler kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.31’de verilmiştir. Bu grupta hazırlanan kompozisyonlarda monomer miktarı toz kısmı tam olarak ıslatamadığı için monomer oranı arttırılmış ve polimer/monomer oranı 2/3 olarak sabit tutulmuştur.

Tablo 3.31 Zeolit içeren III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları*

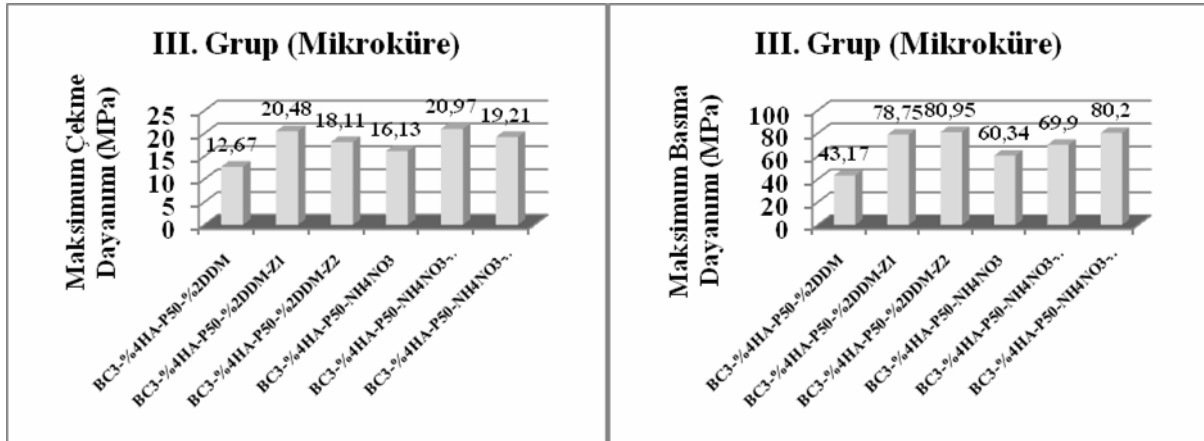
ÖRNEKLER	DDM (%monomer)	NH ₄ NO ₃ (g)	Zeolit (g)
BC3-%4HA-P50-%2DDM- Z1	2	-	100 mg/4 g PMMA
BC3-%4HA-P50-%2DDM- Z2	2	-	300 mg/4 g PMMA
BC3-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ - Z1	-	0.5 g/4 g PMMA	100 mg/4 g PMMA
BC3-%4HA-P50 NH ₄ NO ₃ - Z2	-	0.5 g/4 g PMMA	300 mg/4 g PMMA

* Bütün formülasyonlar 50 W 5 dakika oksijen plazmasına tabi tutulmuştur.

Üçüncü grupta hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.32’de verilmiştir. Maksimum çekme dayanımı DDM içeren kemik çimentosuna 100 mg ve 300 mg zeolit eklenmesi ile 12,67 MPa’dan sırasıyla 20,48 MPa ve 18,11 MPa’a artmıştır. Maksimum basma dayanımı da 4 g PMMA için 100 mg zeolit ve 300 mg eklendiğinde 43,17 MPa’dan sırasıyla 78,75 MPa ve 80,95 MPa’a artmıştır. Amonyum nitrat içeren kemik çimentosuna 4 g PMMA için 100 mg zeolit ve 300 mg eklendiğinde çekme dayanımı 16,13 MPa’dan sırasıyla 20,97 MPa ve 19,21 MPa’a, basma dayanımı ise 60,34 MPa’dan sırasıyla 69,90 MPa ve 80,20 MPa’a artmıştır. Bu formülasyonlarda zeolit olumlu etkileri gözlemlenirken amonyum nitratın etkisinin çok da belirgin olmadığı söylenebilir. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.25’de verilmiştir.

Tablo 3.32 Zeolit içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC3-%4HA-P50- %2DDM	12,67 ± 0,51	0,67 ± 0,04	43,17 ± 7,68	0,36 ± 0,12
BC3-%4HA-P50- %2DDM-Z1	20,48 ± 5,72	0,45 ± 0,06	78,75 ± 7,24	0,50 ± 0,11
BC3-%4HA-P50- %2DDM-Z2	18,11 ± 4,49	0,46 ± 0,08	80,95 ± 13,53	0,58 ± 0,03
BC3-%4HA-P50- NH ₄ NO ₃	16,13 ± 3,18	0,61 ± 0,21	60,34 ± 8,16	0,34 ± 0,11
BC3-%4HA-P50- NH ₄ NO ₃ -Z1	20,97 ± 4,32	0,46 ± 0,10	69,90 ± 4,71	0,53 ± 0,06
BC3-%4HA-P50- NH ₄ NO ₃ -Z2	19,21 ± 1,99	0,42 ± 0,06	80,20 ± 4,62	0,52 ± 0,04



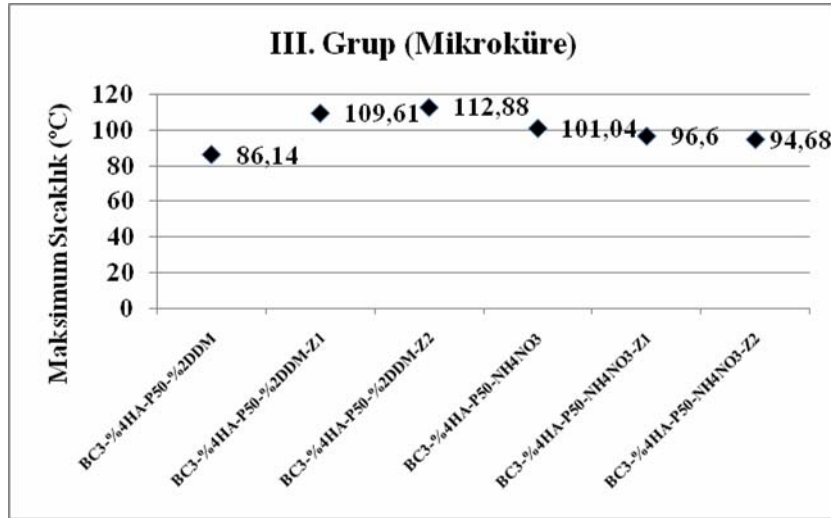
Şekil 3.25 Zeolit içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.33’de verilmiştir. Üçüncü gruptaki polimerizasyon sıcaklıkları, monomer miktarı diğer gruplara göre daha fazla olduğu için birinci ve ikinci gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Diğer gruplardan farklı olarak DDM içeren PMMA mikrokürelerle hazırlanan formülasyonlara zeolit eklendiğinde maksimum sıcaklık

86,14°C'dan 109,61°C ve 112,88°C'ye artış göstermiştir. Amonyum nitrat içeren kemik çimentolarına zeolit eklendiğinde sıcaklık 101,04°C'dan 96,6°C ve 94,68°C'ye sadece 6°C'lik bir düşüş göstermiştir. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.26'da verilmiştir.

Tablo 3.33 Zeolit içeren III. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC3-%4HA-P50-%2DDM	86,14	412
BC3-%4HA-P50-%2DDM-Z1	109,61	263
BC3-%4HA-P50-%2DDM-Z2	112,88	300
BC3-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃	101,04	182
BC3-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z1	96,6	137
BC3-%4HA-P50-NH ₄ NO ₃ -Z2	94,68	100



Şekil 3.26 Zeolit içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının ısı özellikleri

Çalışmanın ilk aşamasında, %4 oranına kadar eklenen hidroksiapatitin mekanik ve ısı özellikleri olumlu yönde etkilediği görülmüştü. Çalışmanın ikinci kısmında, %4 HA ile hazırlanan tüm kompozisyonların toz kısmına mekanik dayanımı arttırmak amacıyla elektriksel boşaltım yöntemi ile oksijen plazma uygulanmıştı. Uygulanan oksijen plazma, PMMA toz tanecikleri ile MMA monomer molekülleri arasında etkileşimi aktive ederek

polimerizasyon hızını arttırmış ve polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklık da dolayısıyla artmıştır. Daha sonra polimerizasyon sıcaklığını düşürmek amacıyla kompozisyonlara zincir durdurucu DDM ve sulu ortamda endotermik reaksiyon veren amonyum nitrat eklenmişti. Yapılan deneyler sonucunda DDM ve amonyum nitrat eklenmesinin sıcaklığı düşürdüğü fakat aynı zamanda mekanik dayanımı da çok etkilediği ve olumsuz yönde düşürdüğü gözlenmiştir. Mekanik dayanımı artırmak amacıyla kemik çimentosu formülasyonlarına zeolit eklenmiştir. Mikro gözenekli yapıya sahip bir mineral olan zeolit yük taşıyıcı olarak davranıp kemik çimentolarının maksimum basma dayanımını önemli ölçüde arttırmıştır. Zeolitin çekme dayanımı üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Ayrıca zeolit varlığı, PMMA mikroküreler ile hazırlanan ve DDM içeren kemik çimentoları hariç diğer kompozisyonlarda maksimum polimerizasyon sıcaklığını en fazla 10 dereceye kadar düşürmüştür.

3.7 Kitosan İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Özellikleri

Formülasyonlara biyoyumlu ve biyobozunur, mekanik dayanımı yüksek doğal bir polimer olan kitosan eklenerek bu malzemenin mekanik dayanım ve polimerizasyon sıcaklığı üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Kitosan kitinden deasetilasyon yoluyla elde edilen bir polimerdir. Bir aminopolisakkarit olan kitin ise, yengeç ve karides gibi kabuklu deniz ürünlerinin dış iskeletlerinde, kelebeklerin kanatlarında, mantarların hücre duvarlarında bulunan doğal bir polimerdir. Kitosan biyobozunur, biyoyumlu ve antimikrobiyal özelliklerinden dolayı ilaç, kozmetik, tıp ve tarım gibi çeşitli alanlarda yaygın kullanıma sahiptir. Yapılan çalışmalarda kitosanın antimikrobiyal etkisi olduğu gösterilmiştir. Literatürde kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasında biyo-uyumluluğu ve mekanik dayanımını arttırmak amacıyla kitosan ve jelatin gibi doğal biyobozunur polimerlerin kullanıldığı birkaç çalışma bulunmaktadır (ZOU, 2008, LIAN, 2008, XU, 2008, BIGI, 2004). Doğal biyobozunur polimer, enzimatik parçalanma ile vücut içerisinde erirken yeni oluşmakta olan kemik dokusu kitosanın emilip kaybolduğu kanalları doldurarak kemik ve çimento arasında kuvvetli bir bağ oluşturur.

3.7.1 I. Grup Kemik Çimentoları

İlk grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 35,80 µm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.34’de verilmiştir.

Tablo 3.34 Kitosan içeren I. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	HA (%kütlece)	BaSO₄ (%kütlece)	Kitosan (mg)
BC1-%4HA	4	10	-
BC1-%4HA-CH1	4	10	200 mg/4 g PMMA
BC1-%4HA-CH2	4	10	400 mg/4 g PMMA

Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı, BaSO₄ BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

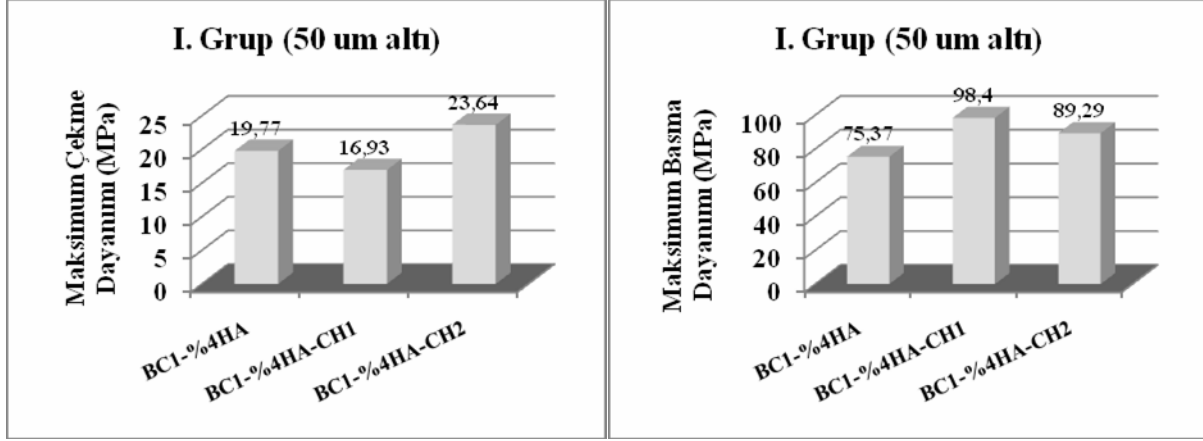
PMMA, HA ve BPO’dan oluşan toz kısım homojen olarak hazırlandıktan sonra MMA ve DMPT’den oluşan sıvı ile karıştırılmıştır. Örneklere opak özellik katmak için BaSO₄ eklenmiştir. Polimer/monomer oranı 2,0’de sabit tutulmuştur. Hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.35’te verilmiştir.

Tablo 3.35 Kitosan içeren I. Grup kemik çimentolarının mekanik özellikleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E_T (GPa)	UCS (MPa)	E_C (GPa)
BC1-%4HA	19,77 ± 1,78	0,39 ± 0,04	75,37 ± 7,47	0,48 ± 0,05
BC1-%4HA-CH1	16,93 ± 1,50	0,40 ± 0,04	98,40 ± 6,02	0,55 ± 0,06
BC1-%4HA-CH2	23,64 ± 3,81	0,47 ± 0,03	89,29 ± 7,89	0,57 ± 0,02

Örneklerin hazırlanmasında, 4 g PMMA için 200 mg kitosan eklendiğinde çekme dayanımı 19,77 MPa’dan 16,93 MPa’a düşmüş, 400 mg kitosan eklendiğinde ise 23,64 MPa’a artmıştır. Kemik çimentosuna eklenen kitosan maksimum çekme dayanımında, eklenen miktara bağlı olarak önce düşme sonra artma göstermiştir. Çekme modulusü 400 mg kitosan eklendiğinde 0,39 GPa’dan 0,47 GPa’a değişerek %20,5 oranında artış göstermiştir.

Maksimum basma dayanımı 4 g PMMA için 200 mg ve 400 mg kitosan eklendiğinde 75,37 MPa'dan sırasıyla 98,40 MPa ve 89,29 MPa'ya artmıştır. Basma modülüsü 0,48 GPa'dan 0,57 GPa'a artmıştır. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.27'de verilmiştir.



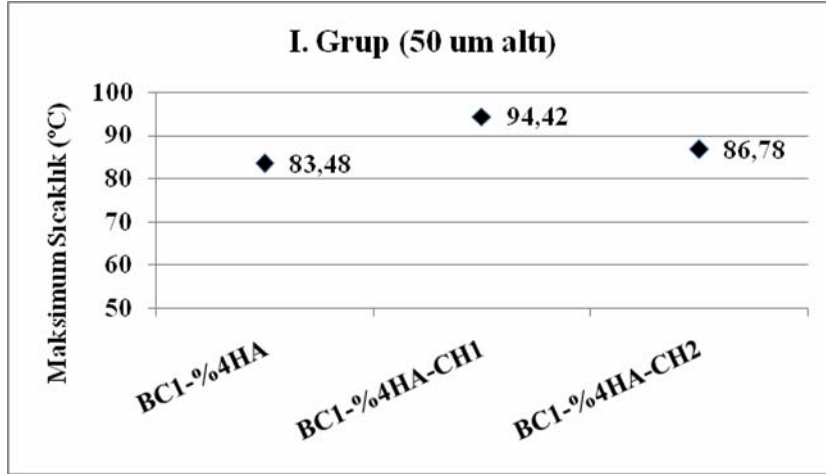
Şekil 3.27 Kitosan içeren I. Gruba ait maksimum çekme ve basma dayanımları

Mekanik özelliklerde, basma ve çekme arasında gözlenen fark, büyük olasılıkla kitosanın kristal domainler oluşturması ve çekme sırasında faz farkı gösterirken basma sırasında matriks yapıyı güçlendirici özellik göstermesinden kaynaklanmaktadır.

Kompozisyona 200 mg kitosan eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı 83,48°C'den 94,42°C'ye arttırmış, 400 mg kitosan eklenmesi ise maksimum sıcaklık 86,78°C olarak gözlemlenmiştir. Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.36'da, maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.28'de verilmiştir. Kitosan eklenmesi sertleşme süresinde 10 saniyelik bir azalmaya neden olmuştur.

Tablo 3.36 Kitosan içeren I. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC1-%4HA	83,48	190
BC1-%4HA-CH1	94,42	174
BC1-%4HA-CH2	86,78	180



Şekil 3.28 Kitosan içeren I. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

Özet olarak, birinci grupta kitosan eklenmesinin maksimum çekme dayanımı değeri üzerinde çok önemli bir etkisinin olmamasına karşı maksimum basma dayanımında olumlu olarak artışa neden olduğu gözlenmiştir. Ancak maksimum kür sıcaklığı da olumsuz yönde artmıştır.

3.7.2 II. Grup Kemik Çimentoları

İkinci grupta hazırlanan kemik çimentolarında ortalama 77,68 µm partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.37’de verilmiştir.

Tablo 3.37 Kitosan içeren II. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	HA (%kütlece)	BaSO ₄ (%kütlece)	Kitosan (mg)
BC2-%4HA	4	10	-
BC2-%4HA-CH1	4	10	200 mg/4 g PMMA
BC2-%4HA-CH2	4	10	400 mg/4 g PMMA

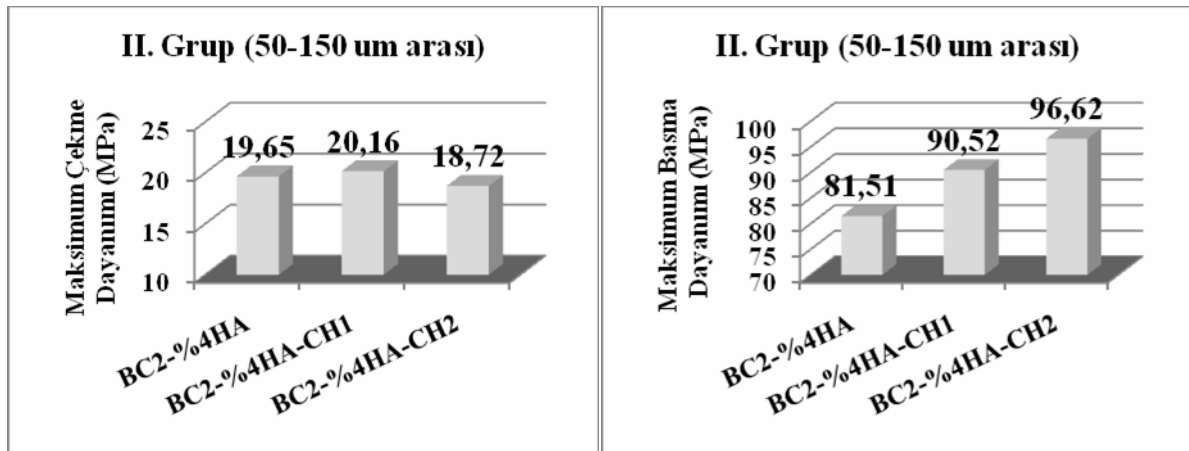
Hazırlanan bütün örneklerde polimer/monomer oranı, BaSO₄ BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

II. Grupta hazırlanan kemik çimentolarının çekme ve basma dayanımı değerleri Tablo 3.38’de verilmiştir. Kompozisyona 4 g PMMA için 200 mg kitosan eklendiğinde çekme dayanımı 19,65 MPa’dan 20,16 MPa’a artmış, 400 mg kitosan eklendiğinde ise 18,72 MPa’a düşmüştür. Kemik çimentosuna eklenen kitosan birinci grupta olduğu gibi bu grupta da

maksimum çekme dayanımında çok önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Maksimum basma dayanımı 4 g PMMA için 200 mg ve 400 mg kitosan eklendiğinde 81,51 MPa'dan sırasıyla 90,52 MPa ve 96,62 MPa'a artmıştır. Bu değişimler yine kitosanın kristal domainler oluşturması ve yapıda bir taraftan faz ayırımına neden olurken diğer taraftan basma gücünü taşıyan kısımlar meydana getirmesi olarak açıklanabilir. Maksimum çekme ve basma dayanımı değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.29'da verilmiştir.

Tablo 3.38 Kitosan içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC2-%4HA	19,65 ± 2,70	0,40 ± 0,02	81,51 ± 3,43	0,57 ± 0,04
BC2-%4HA-CH1	20,16 ± 2,58	0,46 ± 0,02	90,52 ± 6,09	0,55 ± 0,05
BC2-%4HA-CH2	18,72 ± 4,17	0,46 ± 0,07	96,62 ± 4,70	0,58 ± 0,04

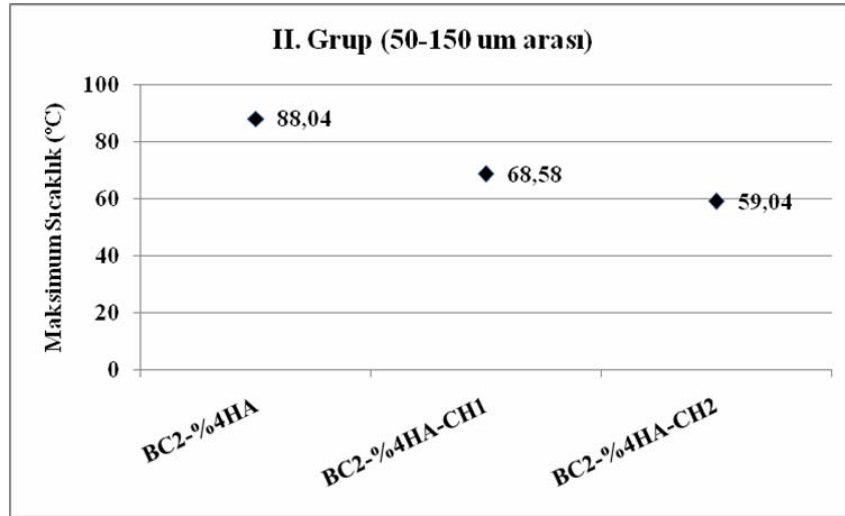


Şekil 3.29 Kitosan içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri Tablo 3.39'da verilmiştir. Yapıya 200 mg ve 400 mg kitosan eklenmesi polimerizasyon sırasında ulaşılan maksimum sıcaklığı sırasıyla 88,04°C'den 68,58°C ve 59,04°C'a düşürmüştür. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim grafiksel olarak Şekil 3.30'da verilmiştir. Kitosan eklenmesi sertleşme süresinde yaklaşık 70 saniyelik bir artışa neden olmuştur.

Tablo 3.39 Kitosan içeren II. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC2-%4HA	88,04	200
BC2-%4HA-CH1	68,58	253
BC2-%4HA-CH2	59,04	274



Şekil 3.30 Kitosan içeren II. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum sıcaklık değişimleri

3.7.3 III. Grup Kemik Çimentosu

Üçüncü grup kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasında ortalama 1 µm partikül boyutuna sahip PMMA mikroküreler kullanılmıştır.

Tablo 3.40 Kitosan içeren III. Grup kemik çimentolarının formülasyonları

ÖRNEKLER	HA (%kütlece)	BaSO ₄ (%kütlece)	Kitosan (mg)
BC3-%4HA	4	10	-
BC3-%4HA-CH1	4	10	200 mg/4 g PMMA
BC3-%4HA-CH2	4	10	400 mg/4 g PMMA

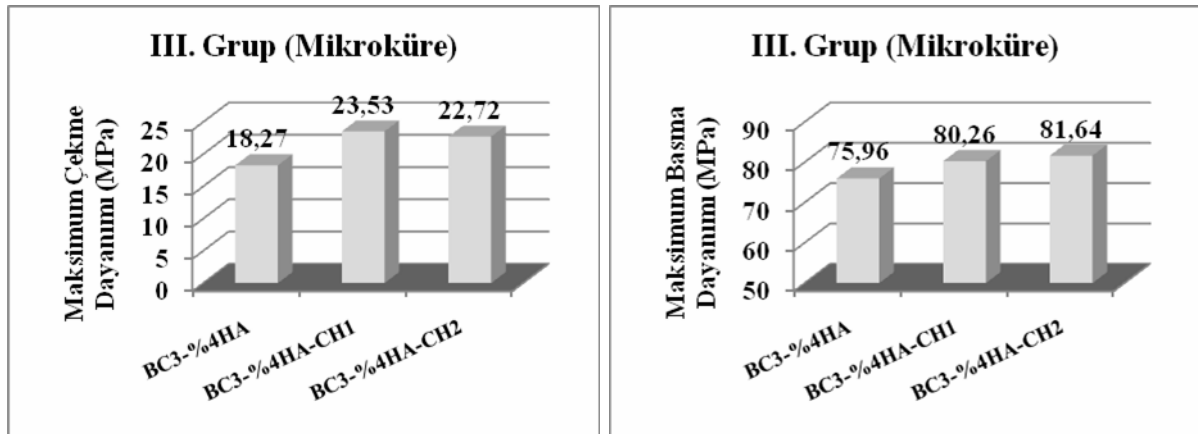
Hazırlanan örneklerde polimer/monomer oranı (2/3), BaSO₄, BPO ve DMPT miktarları sabit tutulmuştur.

Hazırlanan kemik çimentolarının formülasyonları Tablo 3.40’da verilmiştir. Bu grupta hazırlanan kompozisyonlarda monomer miktarı toz kısmı tam olarak ıslatamadığı için monomer oranı artırılmış ve polimer/monomer oranı 2/3 olarak sabit tutulmuştur.

Yapıya 4 g PMMA için 200 mg ve 400 mg kitosan eklendiğinde çekme dayanımı sırasıyla 18,27 MPa’dan 23,53 MPa’a ve 22,72 MPa’a artmıştır. Maksimum basma dayanımı 4 g PMMA için 200 mg ve 400 mg kitosan eklendiğinde 75,96 MPa’dan sırasıyla 80,26 MPa ve 81,64 MPa’a artmıştır. Basma modülüsü de kitosan eklenince yaklaşık %19 oranında artmıştır. Hazırlanan kemik çimentolarının mekanik özellikleri Tablo 3.41 ve grafiksel olarak Şekil 3.31’de verilmiştir.

Tablo 3.41 Kitosan içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının mekanik değerleri

ÖRNEKLER	Çekme Dayanımı Özellikleri		Basma Dayanımı Özellikleri	
	UTS (MPa)	E _T (GPa)	UCS (MPa)	E _C (GPa)
BC3-%4HA	18,27 ± 5,14	0,38 ± 0,04	75,96 ± 2,21	0,53 ± 0,03
BC3-%4HA-CH1	23,53 ± 3,25	0,43 ± 0,06	80,26 ± 6,07	0,59 ± 0,02
BC3-%4HA-CH2	22,72 ± 4,20	0,42 ± 0,05	81,64 ± 7,14	0,63 ± 0,02

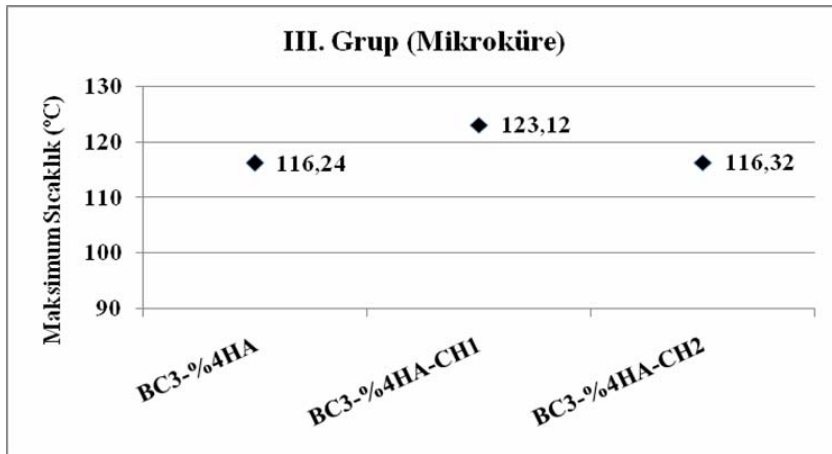


Şekil 3.31 Kitosan içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının maksimum çekme ve basma dayanımları

Isılçift ile ölçülen maksimum sıcaklık değerleri ve sertleşme süreleri Tablo 3.42’de verilmiştir. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, burada da polimerizasyon kür sıcaklıkları, monomer miktarı diğer gruplara göre daha fazla olduğu için birinci ve ikinci gruba göre daha yüksek çıkmıştır. Diğer gruplardan farklı olarak, PMMA mikrokürelerle hazırlanan formülasyonlara kitosan eklendiğinde maksimum sıcaklık önce 116,24°C’den 123,12°C’ye artmış 400 mg kitosan eklendiğinde ise tekrar 116,32°C’ye düşmüştür. Maksimum sıcaklık değerlerindeki değişim Şekil 3.32’da verilmiştir.

Tablo 3.42 Kitosan içeren III. Grup kemik çimentolarının ısı özellikleri

ÖRNEKLER	Isıl Özellikler	
	T _{maksimum} (°C)	t _{sertleşme} (s)
BC3-%4HA	116,24	406
BC3-%4HA-CH1	123,12	456
BC3-%4HA-CH2	116,32	395



Şekil 3.32 Kitosan içeren III. Gruba ait kemik çimentolarının ısı özellikleri

Kemik çimentosu formülasyonlarına kitosan eklenmesinin çekme dayanımı üzerinde önemli bir etkisinin görülmediği ancak basma dayanımında önemli derecede artışa neden olduğu söylenebilir. Ayrıca kitosan ikinci grup kemik çimentolarına eklendiğinde maksimum polimerizasyon sıcaklığında düşüş gözlenmiştir. Sonuç olarak kitosanın kemik çimentosu formülasyonları üzerinde olumlu bir etkisi vardır. Kitosan içeren kemik çimentolarının in-

vivo uygulamasında kitosanın zamanla vücut içerisinde eriyerek yerini yeni kemik dokusuna bırakması beklenmektedir. Böylelikle kemik çimentosu ve kemik arasında daha kuvvetli bir bağ oluşacaktır.

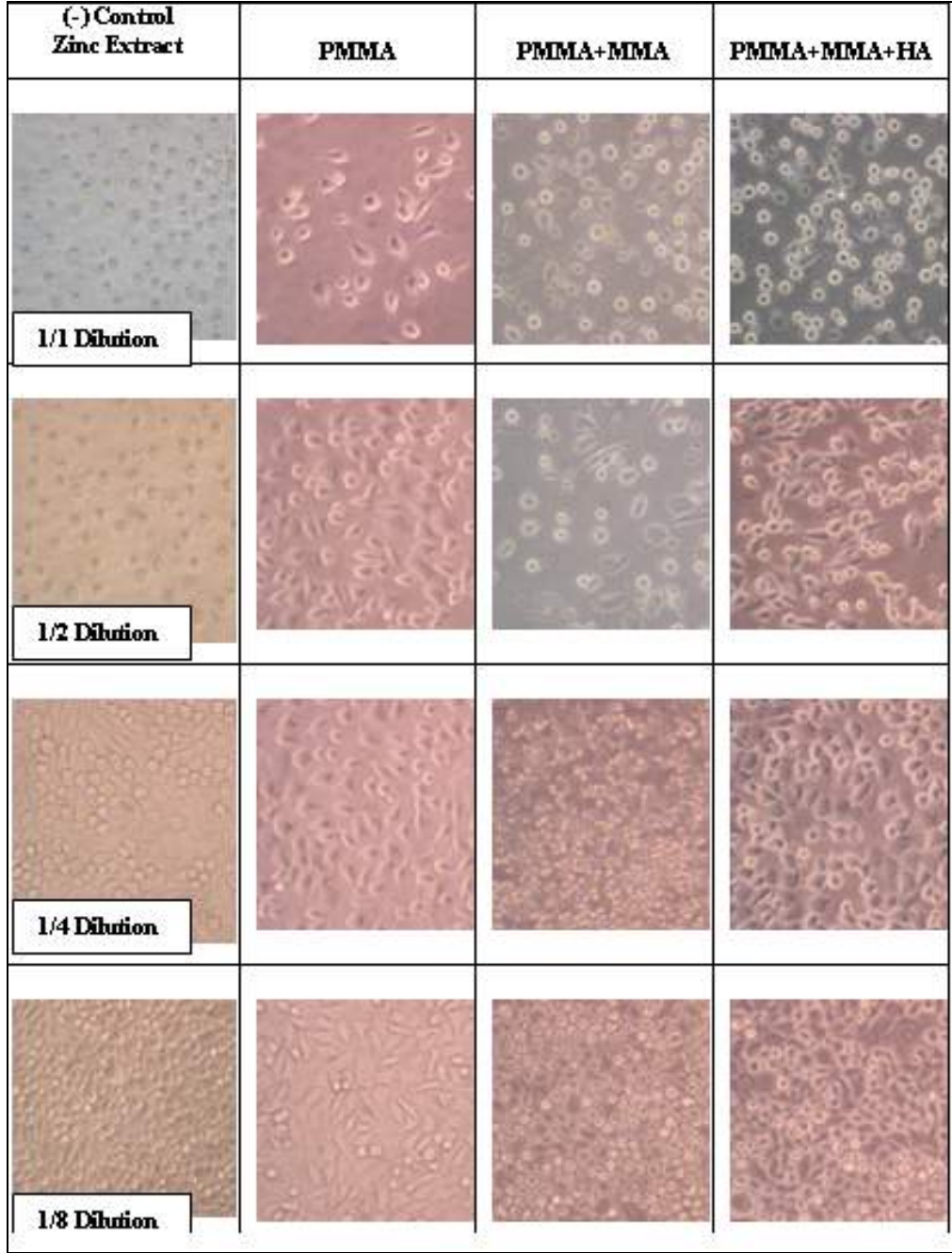
3.8 Sitotoksosite Deneyleri

Hayvan uygulamalarından önce, in-vitro sitotoksosite testlerinin yapılması uygun bulunmuş, bir taraftan yapı güçlendirilmeye çalışılmış ve diğer taraftan sitotoksosite testleri yürütülmüştür. Bu deneyler için, üç farklı malzemenin in-vitro sitotoksitesini ve genotoksitesini incelenmiştir. Bu malzemeler, toz PMMA mikroküreleri, PMMA mikroküreleri ile hazırlanan kemik çimentosu (BC3), ve hidroksiapatit içeren kemik çimentosu (BC3-%4HA)'dur.

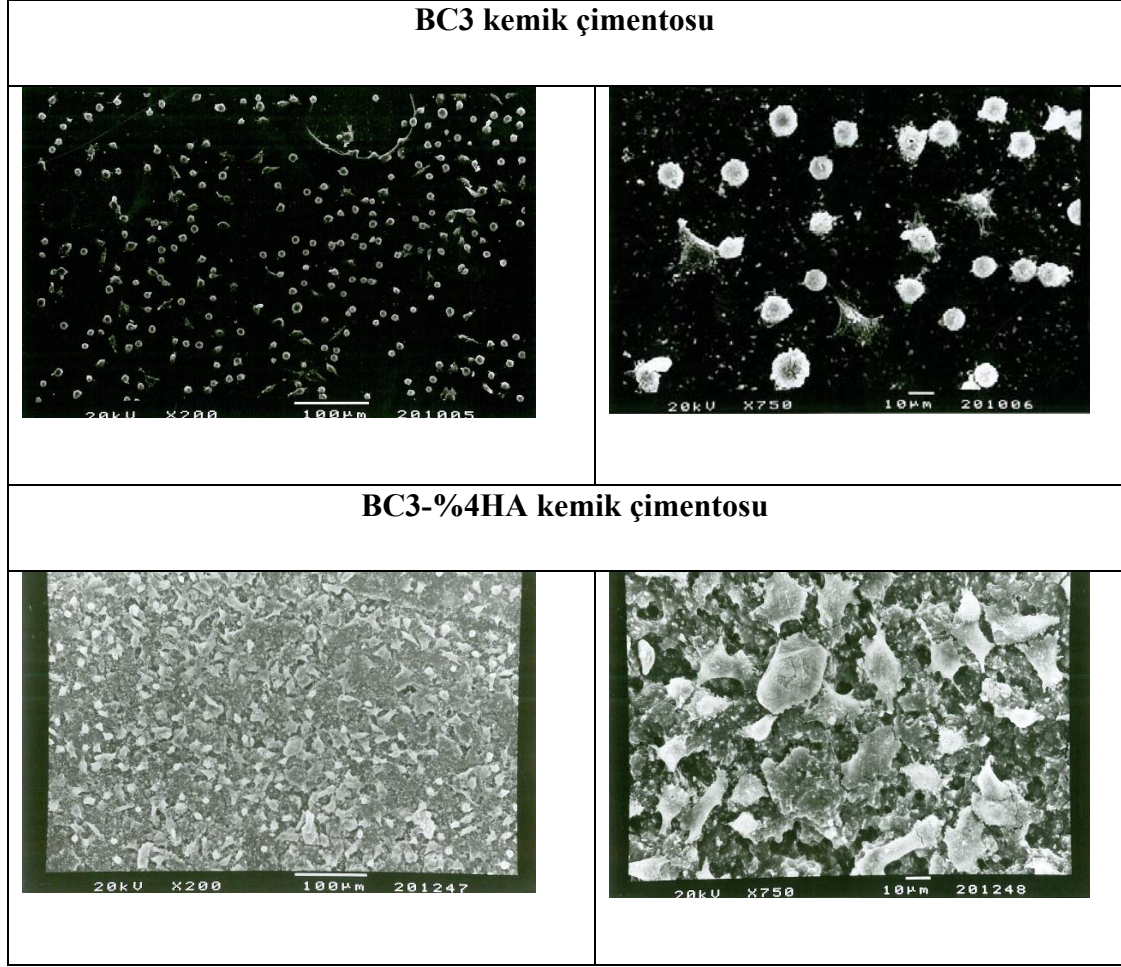
Çalışmanın bu kısmında, toz PMMA mikroküre, kemik çimentosu (BC3) ve hidroksiapatit içeren kemik çimentosundan (BC3-%4HA) oluşan üç farklı kompozisyonun in vitro sitotoksosite ve genotoksitesini ISO ve OECD deney protokollerine uygun olarak Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü tarafından yapılmıştır.

3.8.1 Malzeme Ekstraktları İle Muamele Edilen Hücre Morfolojileri

Polimer yüzeylerdeki L929 hücre morfolojileri (hücre şekli ve tutunma özellikleri) mikroskop ve SEM ile incelenmiştir (Şekil 3.33 ve Şekil 3.34). Polimer ekstraktları ile muamele edilen hücre morfolojileri normal çıkmıştır. En yüksek hücre tutunması (BC3-%4HA) yüzeylerde gözlenmiştir. HA kemik dokusunun inorganik yapısına benzediğinden biyoyumluluğu, dolayısıyla hücre tutunması ve hücre çoğalmasını arttırmıştır.



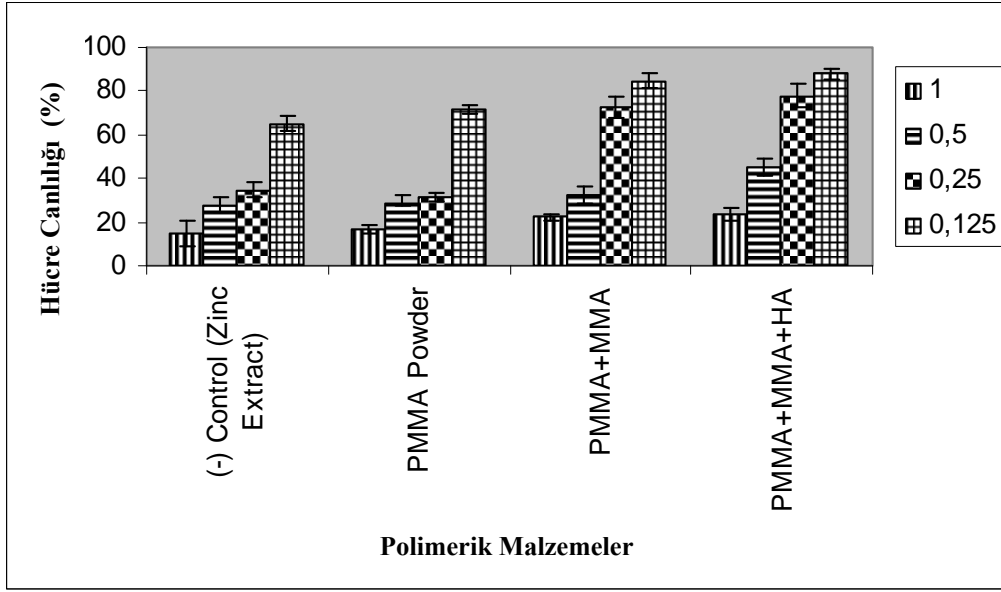
Şekil 3.33 Malzeme ekstraktları ile muamele edilen hücre morfolojileri (Büyütme x200)



Şekil 3.34 Malzeme ekstraktları ile muamele edilen hücre morfolojileri

3.8.2 MTT Analizi İle Hücre Canlılığının Tayini

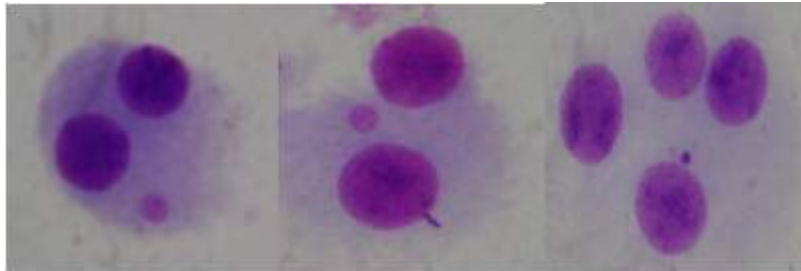
En yüksek hücre canlılık oranı, her örnek için hazırlanan 1/8 seyreltide gözlenmiştir. Malzeme ekstrakt sitotoksitesinin 1/1 seyreltiden 1/8 seyreltiye kadar kademeli olarak düştüğü görülmüştür (Şekil 3.35).



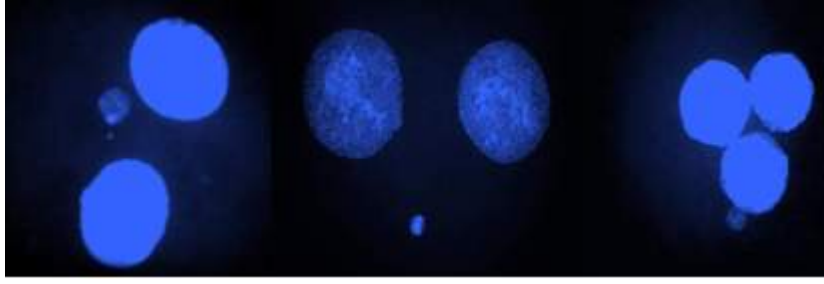
Şekil 3.35 Polimerik malzemelerle 24 saat muamele sonucu sitotoksosite sonuçları

3.8.3 In Vitro Mikronükleus Testi

In vitro mikronükleus analizleri insan perifer lenfosit hücreleriyle yapılmıştır. Kan örnekleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi'nin etik kurul raporu ile gönüllü insanlardan alınmıştır. Mikronükleus (MN) oluşumu yabancı maddelerin neden olduğu genotoksitenin bir göstergesidir. In vitro mikronükleus analizinde kültür edilen hücreler boyanarak (Şekil 3.36 ve Şekil 3.37) mikronükleus oluşumu için skorlandırılmıştır.



Şekil 3.36 Mikronükleuslu hücrelerin Giemsa boyaması



Şekil 3.37 Mikronükleuslu hücrelerin DAPI boyaması

PMMA, BC3 and BC3-%4HA ekstraktları ile muamele edilen hücrelerde toplam 1 MN ve 2 MN oluşumu sırayla %10.8, %8.9, %5.4 olarak bulunmuştur (Tablo 3.43).

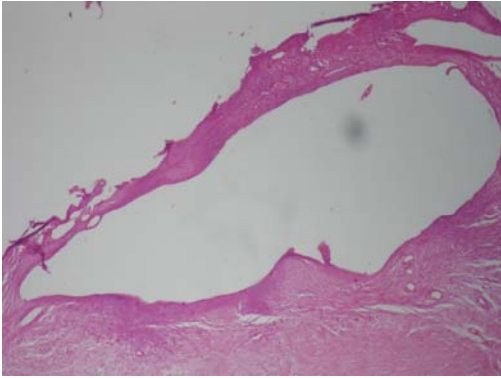
Tablo 3.43 Polimerik malzemelerle muamele sonucu MN sayısı

Mikronükleus (MN) Analizi Mikronükleus sayısı / 1000 hücre	Tek çekirdekli Hücreler				Çift Çekirdekli Hücreler			
	MN yok	1 MN	2 MN	>3 MN	MN yok	1 MN	2 MN	>3 MN
Hücre Besi Ortamı Kontrol	504/1000	8/1000	-	-	472/1000	16/1000	-	-
	50.4%	0.8%	0%	0%	47.2%	1.6%	0%	0%
MCM C (Mytomicin C) (+) Kontrol	257/1000	204/1000	40/10	20/100	30/1000	297/1000	146/10	6/1000
			0	0			00	
	25.7%	20.4%	4%	2%	3%	29.7%	14.6%	0.6%
Zinc (+) Kontrol	450/1000	16/1000	-	-	400/1000	129/1000	5/1000	-
	45%	1.6%	0%	0%	40%	12.9%	0.5%	0%
PMMA	470/1000	20/1000	-	-	402/1000	101/1000	7	-
	47%	2%	0%	0%	40.2%	10.1%	0.7%	0%
PMMA + MMA	441/1000	28/1000	-	-	442/1000	83/1000	6	-
	44.1%	2.8%	0%	0%	44.2%	8.3%	0.6%	0%
PMMA+MMA +HA	460/1000	25/1000	-	-	461/1000	47/1000	7	-
	46%	2.5%	0%	0%	46.1%	4.7%	0.7%	0%

Sonuç olarak üç kompozisyon arasında en yüksek biyouyumluluğu sırayla BC3-%4HA, BC3 ve PMMA kompozisyonu göstermiştir. Kompozisyona HA eklenmesi, MMA monomerinin sitotoksik ve mutajenik etkilerini azaltmıştır.

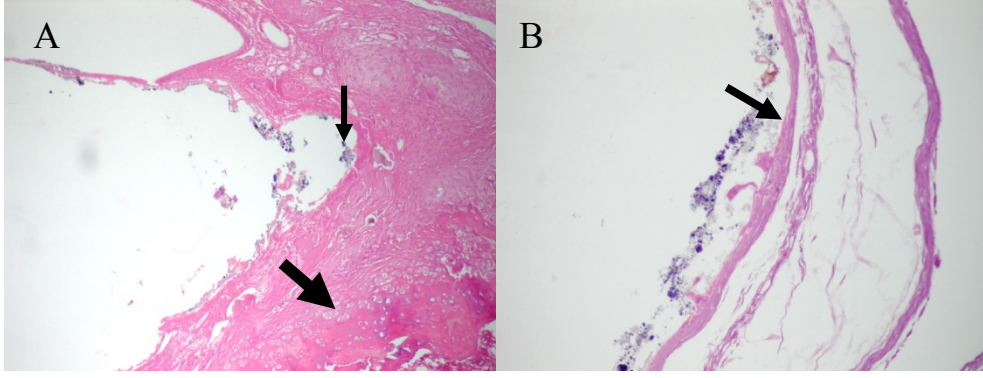
3.9 In-vivo Deney Sonuçları

Ratların diz bölgelerinde oluşturulan defektlere, kitosan ve HA ile hazırlanan kemik çimentoları uygulanmıştır. Dört hafta sonra alınan doku kesitlerinin histolojisi mikroskopik olarak değerlendirilmiş ve kemik-çimento arayüzü arasındaki fibroz doku dağılımı ve yeni kemik oluşumu incelenmiştir. HA içeren kemik çimentosu uygulanan dokuların sadece %40'ında yeni osteoid (kemik hücresi) yapımı gözlenirken, kitosan-HA içeren ve ticari ürün olan CMW1 kemik çimentosunun uygulandığı bütün dokularda yeni osteoid yapımı gözlenmiştir. Kemik çimentosu uygulanmayan kontrol grubunda ise yeni osteoid gözlemlenmemiş, sadece fibroz doku oluşumu görülmüştür (Şekil 3.38).



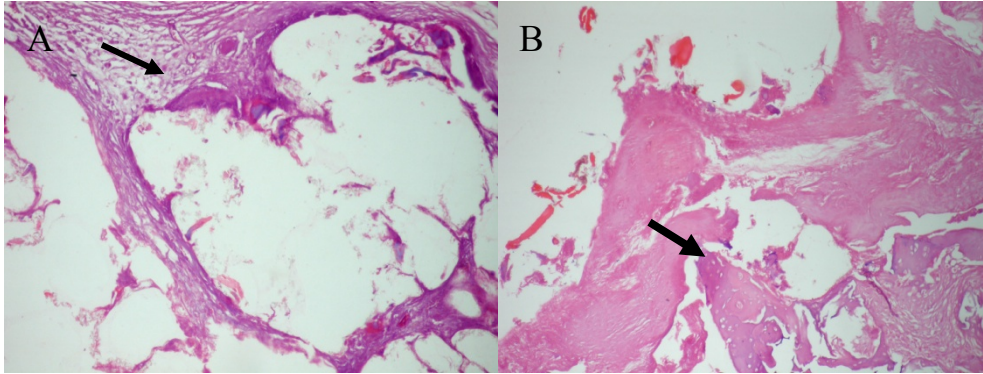
Şekil 3.38 Kontrol grubunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E x40)

HA içeren kemik çimentosu uygulanan dokularda (Şekil 3.39 A) kenarlarda yıkım başlamış fokal osteoid yapımı mevcuttur. Şekil 3.39 B'de implant fibroz doku ile çevrili olup yeni osteoid yapımı yoktur.



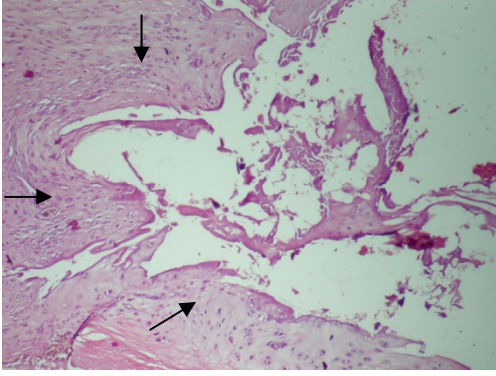
Şekil 3.39 HA içeren kemik çimentosu uygulanan dokunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E (A) x40, (B) x100)

Kitosan-HA içeren kemik çimentosu uygulanan doku örneğinde implant kenarlarında yıkım başlamış fokal osteoid yapımı mevcuttur (Şekil 3.40 A). Diğer bir örnekte sement yapımı mevcut, yeni osteoid yapımı yaygın olarak izlenmiştir (Şekil 3.40 B).



Şekil 3.40 Kitosan-HA içeren kemik çimentosu uygulanan dokunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E x200, x200)

Ticari ürün olan CMW1 uygulanan doku örneğinde implant rezorbe olmuş yaygın yeni osteoid yapımı mevcuttur (Şekil 3.41).



Şekil 3.41 CMW1 kemik çimentosu uygulanan dokunun histolojik inceleme görüntüsü (H&E x100)

Sonuç olarak yeni osteoid yapımı karşılaştırıldığında, kitosan-HA içeren kemik çimentosu ile CMW1 uygulanan dokular arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Kitosan eklenmesi ile hazırlanan BC2-%4HA-CH1 örnekleri en optimum özellikleri göstermiştir.

TARTIŞMA

Protezleri sabitlemek amacıyla kullanılan kemik çimentoları; günlük aktiviteler sırasında üstlerine uygulanan yüklere karşı dayanabilmek için iyi mekanik özelliklere, çevre dokulara zarar vermemek için düşük sertleşme sıcaklığına sahip olmalı ve biyouyumlu özellik taşımalıdır.

Bu çalışmada hidroksiapatit, dodesil merkaptan, amonyum nitrat, zeolit, kitosan gibi katkı maddeleri eklenerek, toz kısımdaki partiküllerin yüzeyleri oksijen plazma ile değiştirilerek farklı kompozisyonlarda akrilik kemik çimentoları hazırlanmış ve bunların ısıl ve mekanik özellikleri incelenmiştir. İçlerinden seçilen birer örnekte ise sitotoksisite testleri ve in vivo uygulamalar yapılmıştır.

Kemik çimentoları hazırlanırken üç farklı partikül boyutuna sahip PMMA kullanılmıştır. Birinci grup kemik çimentolarında 50 µm altı PMMA partikülleri, ikinci grup kemik çimentolarında ise 50-150 µm arası PMMA partikülleri kullanılmıştır. Üçüncü grup olarak hazırlanan kemik çimentolarında ise süspansiyon polimerizasyonu ile sentezlenen PMMA mikroküreler kullanılmıştır. Birinci ve ikinci grup kemik çimentolarında polimer/monomer oranı 2/1 tutulmuştur. Fakat 1 µm partikül boyutuna sahip PMMA mikrokürelerinin yüzey alanları büyük olduğu için monomer miktarı yeterli gelmemiş bu yüzden polimer/monomer oranı 2/3 kullanılmıştır.

Çalışmanın birinci aşamasında kemik çimentosuna biyouyumluluğu arttırmak için hidroksiapatit eklenmiştir. Kemik çimentosu kompozisyonlarına %4 HA eklenmesi bütün gruplarda çekme ve basma dayanımlarını arttırmıştır. %6 HA eklendiğinde ise örneklerde monomerin yetersiz kalmasından dolayı homojen bir hamur elde edilememiş ve faz ayrımı meydana gelmiştir. Ayrıca %4 HA eklenmesi bütün gruplarda maksimum sıcaklıkta yaklaşık 10°C'luk bir düşüş sağlanmıştır. Bu nedenle optimum HA miktarı %4 olarak belirlenmiş ve daha sonra hazırlanan bütün kemik çimentolarında bu miktar kullanılmıştır.

Çalışmanın ikinci aşamasında mekanik dayanımı arttırmak ve HA ile PMMA arasında maddesel uyumu olumlu yönde etkileyerek komponentlerin iki ayrı faz halinde kalmasını engellemek amacıyla %4 HA içeren toz halindeki çimento karışımına, plazma elektriksel boşaltım tekniği ile 50 W ve 100 W gibi değişen güçlerin 5 dakika uygulanması ile yüzey modifikasyonu uygulanmıştır. Toz kısma oksijen plazma uygulanması ile çekme ve basma dayanımlarında olumlu yönde artış görülmüş ancak polimerizasyon hızı arttığı için maksimum kür sıcaklığı değerlerinde de artış olmuştur. Kullanılan monomer miktarı daha fazla olduğu için üçüncü gruptaki polimerizasyon sıcaklıkları, birinci ve ikinci gruba göre daha yüksek çıkmıştır. 50 W ile 100 W oksijen plazma uygulanan örneklerin mekanik dayanımlarında önemli bir fark görülmediğinden 50 W 5 dakika optimum plazma parametreleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın üçüncü aşamasında %4 HA içeren toz halindeki bütün kemik çimento kompozisyonlarına 50 W gücünde 5 dakika boyunca oksijen plazma ile yüzey modifikasyonu uygulanmış ve kompozisyonlara polimerizasyon sıcaklığını düşürmek amacıyla dodesil merkaptan (zincir durdurucu) ve amonyum nitrat eklenmiştir. Maksimum sıcaklıkta düşüş gözlenmesine rağmen, çekme ve basma dayanımlarında arzu edilmeyen yönde %50'ye varan düşüş gözlenmiştir.

Çalışmanın dördüncü aşamasında hazırlanan kompozisyonlara zeolit eklenerek mekanik ve ısıl özelliklerin iyileştirilmesine çalışılmıştır. Mikro gözenekli yapıya sahip bir mineral olan zeolit yük taşıyıcı görevi yaparak basma dayanımını önemli derecede çok olumlu yönde arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca zeolit, PMMA mikroküreler ile hazırlanan DDM içeren kemik çimentoları hariç diğer kompozisyonlarda maksimum polimerizasyon sıcaklığında 10°C düşüşe neden olmuştur.

Çalışmanın beşinci aşamasında formülasyonlara biyoyumlu ve biyobozunur, mekanik dayanımı yüksek doğal bir polimer olan kitosan eklenerek bu malzemenin mekanik dayanım ve polimerizasyon sıcaklığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kitosanın çekme dayanımı üzerinde önemli bir etkisinin görülmediği ancak basma dayanımında önemli derecede artışa neden olduğu söylenebilir. Ayrıca kitosan ikinci grup kemik çimentolarına eklendiğinde

maksimum polimerizasyon sıcaklığında düşüş gözlenmiştir. Kitosan içeren kemik çimentolarının in-vivo uygulamasında kitosanın zamanla vücut içerisinde eriyerek yerini yeni kemik dokusuna bırakması beklenmektedir. Böylelikle kemik çimentosu ve kemik arasında daha kuvvetli bir bağ oluşacaktır.

Çalışmanın altıncı aşamasında toz PMMA, kemik çimentosu (BC3) ve hidroksiapatit içeren kemik çimentosundan (BC3-%4HA) oluşan üç farklı malzemede in vitro sitotoksikite ve genotoksikite deneyleri yapılmıştır. En yüksek hücre tutunması BC3-%4HA yüzeylerde gözlenmiştir. HA kemik dokusunun inorganik yapısına benzediğinden hücre tutunması ve hücre çoğalmasını arttırmıştır. Sonuç olarak üç kompozisyon arasında en yüksek biyouyumluluğu sırasıyla BC3-%4HA, BC3 ve PMMA malzemeleri göstermiştir. Kompozisyona HA eklenmesi, MMA monomerinin sitotoksik ve mutajenik etkilerini azaltmıştır.

Tüm sistemler incelendiğinde, 50-150 µm arası PMMA partikülleri ile hazırlanan kompozisyonlarda işlenebilirliği daha iyi olan hamur elde edilmiştir. Bunun nedeni partikül boyutunun artmasıyla yüzey alanı azalmakta, dolayısıyla daha iyi ıslanabilmekte ve monomer içerisinde daha az çözülmemektedir.

Sonuç olarak, 50-150 µm arası PMMA partikülleri kemik çimentosu hazırlamak için uygundur. Literatürde malzemeler arası kimyasal bağ kuvvetini arttırmak için kullanılan yöntemlerden biri olan plazma tekniği kemik çimentolarının mekanik dayanımını arttırmak için de kullanılabilir. Son yıllarda malzemelerin biyouyumluluğunu arttırmak amacıyla kemik çimentosu formülasyonlarında doğal polimerler kullanılmaktadır. Biyouyumlu, biyobozunur ve antibakteriyel doğal bir polimer olan kitosanın eklenmesi de kemik çimentosunun mekanik ve ısıl özelliklerini olumlu yönde etkilemiştir. Bu çalışma sonucunda kitosan içeren kemik çimentoları in vivo uygulamalar için optimum kompozisyon olarak seçilmiştir. Kompozisyonlara az miktarlarda zeolit eklenmesi mekanik dayanım bakımından büyük gelişme sağlayabilir. In vivo deneyler sonucunda yeni osteoid yapımı karşılaştırıldığında kitosan-HA içeren kemik çimentosu ile CMW1 uygulanan dokular arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Anuta D. A., Low viscosity bone cement, USP 4,341,691, (1982).
2. Azom/www.azom.com/last accessed date April 2005
3. Belkoff S. M., Sanders J. C., Jasper L. E., The effect of the monomer-to-powder ratio on the material properties of acrylic bone cement, *Journal of Biomedical Materials Research Applied Biomaterials*, 63, 396–399, (2002).
4. Bigi A., Bracci B., Panzavolta S., Effect of added gelatin on the properties of calcium phosphate cement, *Biomaterials*, 25, 2893–2899 (2004).
5. Billmeyer F. W., Jr., *Textbook of Polymer Science*, John Wiley & Sons, New York, Third Edition, (1984).
6. Brauer G. M., Davenport R. M., Hansen W. C., Accelerating effect of amines on polymerization of methyl methacrylate, *Modern Plastics*, 34, 154-256, (1956).
7. Brauer G. M., Steinberger D. R., Stansbury J. W., Dependence of curing time, peak temperature, and mechanical properties on the composition of bone cement, *Journal of Biomedical Materials Research*, 20, 839-852, (1986).
8. Bubendorfer A., Liu X., Ellis AV., Microfabrication of PDMS microchannels using SU-8/PMMA moldings and their sealing to polystyrene substrates, *Smart Materials and Structures*, 16, 367–371, (2007).
9. Buchholz H.W., Engelbrecht E., Intracondylar total endoprosthesis of the knee joint. Model 'St. Georg', *Chirurg*, 44, 373-378, (1970).
10. Caravia L., Dowson D., Fisher J., Jobbins B., The influence of bone and bone cement debris on counterface roughness in sliding wear tests of ultra-high molecular weight polyethylene on stainless steel, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers*, 204, 65–70, (1990).

11. Cervantes-Uc J. M., Vázquez-Torres H., Cauich-Rodríguez J. V., Vázquez-Lasa B., del Barrio J. S. R., Comparative study on the properties of acrylic bone cements prepared with either aliphatic or aromatic functionalized methacrylates, *Biomaterials*, 26, 4063-4072, (2005).
12. Çökeliler D., Erkut S., Zemek J., Biederman H., Mutlu M., Modification of glass fibers to improve reinforcement: A plasma polymerization technique, *Dental Materials*, 23, 335-342, (2007).
13. Dalby M. J., Di Silvio L., Harper E. J., Bonfield W., Increasing hydroxyapatite incorporation into poly(methylmethacrylate) cement increases osteoblast adhesion and response, *Biomaterials*, 23, 569-576, (2002).
14. Demian H. W., Shalaby W. S., Bone cement composition containing microencapsulated radiopacifier and method of making same, USP 5,795,922, (1998).
15. DiPisa J. A., Sih G. S., Berman A. T., The temperature problem at the bone-acrylic cement interface of the total hip replacement, *Clinical Orthopedics and Related Research*, 121: 95-98, (1976).
16. Dunne N. J., Orr J. F., Curing characteristics of acrylic bone cement, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 13, 17-22, (2002).
17. Evrard P., Lahille M., Avenel M., Compositions for surgical cement, based on at least one acrylic monomer and at least one acrylic polymer, USP 4, 490,497, (1984).
18. Farrar D. F., Rose J., Rheological properties of PMMA bone cements during curing, *Biomaterials*, 22, 3005-3013, (2001).
19. Fujishiro Y., Takahashi K., Sato T., Preparation and compressive strength of α -tricalcium phosphate/gelatin gel composite cement, *Journal of Biomedical Materials Research*, 54, 525-530, (2001).
20. Ginebra M. P., Albuixech L., Fernández-Barragán E., Aparicio C., Gil F. J., San Román J., Vázquez B., Planell J. A., Mechanical performance of acrylic bone cements containing different radiopacifying agents, *Biomaterials*, 23, 1873-1882, (2002).

21. Gomathi N., Sureshkumar A., Neogi S. RF plasma-treated polymers for biomedical applications, *Current Science*, 94, 1478-1486, (2008).
22. Guo, H., Su, J., Wei, J., Kong, H., Liu, C., Biocompatibility and osteogenicity of degradable Ca-deficient hydroxyapatite scaffolds from calcium phosphate cement for bone tissue engineering, *Acta Biomaterialia*, 5, 268-278, (2009).
23. Habraken, W.J.E.M., De Jonge, L.T., Wolke, J.G.C., Yubao, L., Mikos, A.G., Jansen, J.A., Introduction of gelatin microspheres into an injectable calcium phosphate cement, *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 87, 643-655, (2008).
24. Hendriks G. E., van Horn J. R., van der Mei H. C., Busscher H. J., Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection, *Biomaterials*, 25, 545-556, (2004).
25. Hernández, L., Parra, J., Vázquez, B., Bravo, A.L., Collía, F., Goñi, I., Gurruchaga, M., San Román, J.S., Injectable acrylic bone cements for vertebroplasty based on a radiopaque hydroxyapatite. Bioactivity and biocompatibility, *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 88, 103-114, (2009).
26. Hoey, D., Taylor, D., Quantitative analysis of the effect of porosity on the fatigue strength of bone cement, *Acta Biomaterialia*, 5, 719-726, (2009).
27. Huh M.W., Kang I.K., Lee D.H., Kim W.S., Lee D.H., Park L.S., Surface characterization and antibacterial activity of chitosan-grafted poly(ethylene terephthalate) prepared by plasma glow discharge, *Journal of Applied Polymer Science*, 81, 2769–2778 (2001).
28. Kuehn KD, Ege W., Gopp U., Acrylic bone cements: composition and properties, *Orthopedic Clinics of North America*, 36, 17-28, (2005).
29. Lewis G., Properties of acrylic bone cement: State of the art review, *Journal of Biomedical Materials Research (Applied Biomaterials)*, 38,155-182, (1997).
30. Li C., Mason L., “Thermal characterization of PMMA-based cement curing”, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 15: 85-89, 2004.

31. Lian, Q., Li, D., Li, A., Wang, J., Jin, Z., He, J., Mechanical performance of chitosan fiber/calcium phosphate cement composite for artificial bone, *Jixie Gongcheng Xuebao/Chinese Journal of Mechanical Engineering*, 44, 49-53, (2008).
32. McGee D. T., Roemhildt L. M., Biologically compatible bone cements and orthopedic methods, USP 6,723,334, (2004).
33. Meyer P. R., Jr., Lautenschlager E. P., Moore B. K., On the setting properties of acrylic bone cement, *Journal of Bone and Joint Surgery* 55A,149-156, (1973).
34. Milner R., The development of theoretical relationships between some handling parameters (setting time and setting temperature), composition (relative amounts of initiator and activator) and ambient temperature for acrylic bone cement, *Journal of Biomedical Materials Research Applied Biomaterials*, 68B, 180–185, (2004).
35. Moursi A. M., Winnard A. V., Winnard P. L., Lannutti J. J., Seghi R. R., Enhanced osteoblast response to a polymethylmethacrylate-hydroxyapatite composite, *Biomaterials*, 23, 133-144, (2002).
36. Muzzarelli R.A.A., Biagini G., Bellardini M., Simonelli L., Castaldini C., Fratto G., Osteoconduction exerted by methylpyrrolidinone chitosan used in dental surgery, *Biomaterials*, 14, 39-43, (1993).
37. *Nature of Polymer Composites, in Composite polymeric materials*, ed: Sheldon R.P., Applied Science Publishers, London, pp: 12–22, (1982).
38. No H.K., Park N.Y., Lee S.H., Meyers S.P., Antibacterial activity of chitosans and chitosan oligomers with different molecular weights, *International Journal of Food Microbiology*, 74, 65–72 (2002).
39. Onishi H., Machida Y., Biodegradation and distribution of water-soluble chitosan in mice. *Biomaterials* 20, 175–182 (1999).
40. Ozcan, C., Hasirci, N., Plasma modification of PMMA films: Surface free energy and cell-attachment studies, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 18, 759-773, (2007).

41. Ozcan, C., Zorlutuna, P., Hasirci, V., Hasirci, N., Influence of oxygen plasma modification on surface free energy of PMMA films and cell attachment, *Macromolecular Symposia*, 269, 128-137, (2008).
42. Ozeki K, Kobayashi S., Hirakuri K., Aoki H., Fukui Y., Oxygen plasma pre-treatment improves the wear properties of a diamond-like carbon film coated on UHMWPE and PMMA for biomaterials, *Biomedical Materials and Engineering*, 17, 175-82, (2007).
43. Panzavolta, S., Torricelli, P., Bracci, B., Fini, M., Bigi, A., Alendronate and Pamidronate calcium phosphate bone cements: Setting properties and in vitro response of osteoblast and osteoclast cells, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103, 101-106, (2009).
44. Park B. J., Bronzino D. J., *Biomaterials Principles and Applications*, CRC Press, Florida, (2003).
45. Park B. J., Lakes S. R., *Introduction to biomaterials, in Biomaterials: An introduction*, Plenum Press, 2nd Edition, (1992).pp. 1-5,
46. Pascual B., Gurruchaga M., Ginebra M.P., Gil F.J., Planell J.A., Goni I., Influence of the modification of P/L ratio on a new formulation of acrylic bone cement, *Biomaterials*, 20(5), 465-474, (1999).
47. Pascual B., Vázquez B., Gurruchaga M., Goñi I., Ginebra M. P., Gil F. J., Planell J. A., Levenfeld B., San Román J., New aspects of the effect of size and size distribution on the setting parameters and mechanical properties of acrylic bone cements, *Biomaterials*, 17, 509-516, (1996).
48. Passuti N., Gouin F., Antibiotic-loaded bone cement in orthopedic surgery, *Joint Bone Spine*, 70, 169-174, (2003).
49. Qiaoling H., Baoqiang L., Mang W., Jiacong S., Preparation and characterization of biodegradable chitosan/hydroxyapatite nanocomposite rods via in situ hybridization: a potential material as internal fixation of bone fracture, *Biomaterials*, 25, 779-785, (2004).

50. Rabea E.I., Badawy E.T., Stevens C.V., Smagghe G., Steurbaut W., Chitosan as antimicrobial agent: application and mode of action, *Biomacromolecules* 4, 1457–1465, (2003).
51. Roemhildt L. M., *Calcium phosphate compatible bone cement: Characterization, bonding properties and tissue response*, (Ph. D. Thesis), Iowa State University, (2002).
52. Sabokbar A., Fujikawa Y., Murray D. W., Athanasou N. A., Radioopaque agents in bone cement increase bone resorption, *Journal of Bone and Joint Surgery [Br]*, 79B, 129–34, (1997).
53. Santos Jr Jorge GF., Peixoto LS., , Nele M., Melo PA., Pinto JC., Theoretical and experimental investigation of the production of PMMA-based bone cement, *Macromolecular Symposia*, 243, 1–12, (2006).
54. Schmalenberg KE., Buettner HM., Uhrich KE., Microcontact printing of proteins on oxygen plasma-activated poly(methyl methacrylate), *Biomaterials*, 25, 1851-1857, (2004).
55. Seok BK., Young JK., Taek LY., Su A.K, In HC., Eun JK, In AK, J.-W.Jung-Woog S., The characteristics of a hydroxyapatite–chitosan–PMMA bone cement, *Biomaterials*, 25, 5715-5723, (2004).
56. Serbetci K., Korkusuz F., Hasirci N., Thermal and mechanical properties of hydroxyapatite impregnated acrylic bone cements, *Polymer Testing*, 23, 145–155, (2004).
57. Shulin H., Scott C., Higham P., Mixing of acrylic bone cement: Effect of oxygen on setting properties, *Biomaterials*, 24, 5045-5048, (2003).
58. Sih G. C., Connelly G. M., The effect of thickness and pressure on the curing of PMMA bone cement for the total hip joint replacement, *Journal of Biomechanics*, 13(4), 347-352, (1980).
59. Spence ML., McCord MG., A novel composite for bone replacement. In: Biloxi MS, editor, 16th Southern Biomedical Engineering Conference, Mississippi, USA, (1997). pp. 257–259.

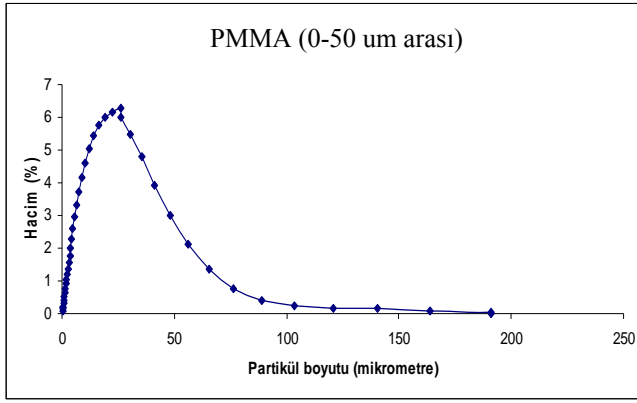
60. Tajima S., Nishimoto N., Kishi Y., Matsuya S., Ishikawa K., Effects of added sodium alginate on mechanical strength of apatite cement, *Dental Materials Journal*, 23, 329–334 (2004).
61. Tan, H., Ye, J., Dong, H., Gelatin/calcium phosphate cement composite scaffold with drug release ability for bone tissue engineering, *Fuhe Cailiao Xuebao/Acta Materiae Compositae Sinica*, 25, 77-81, (2008).
62. Vallo C. I., Montemartini P. E., Fanovich M. A., Porto López J. M., Cuadrado T. R., Polymethylmethacrylate based bone cement modified with hydroxyapatite, *Biomedical Materials Research (Applied Biomaterial)*, 48, 150-158, (1999).
63. Vázquez B., Ginebra M. P., Gil F. J., Planell J. A., López B. A., Román S. J., Radiopaque acrylic cements prepared with a new acrylic derivative of iodo-quinoline, *Biomaterials*; 20, 2047–53, (1999).
64. Wang J. S., Franzen H., Toksvig-Larsen S., Lidgern L., Does vacuum mixing of bone cement affect heat generation? Analyses of four cement brands, *Journal of Applied Biomaterials*, 6, 105-108, (1995).
65. Wang X.H., Ma J.B., Wang Y.N., He B.L., Bone repair in radii and tibias of rabbits with phosphorylated chitosan reinforced calcium phosphate cements, *Biomaterials*, 23, 4167–4176, (2002).
66. Wixson R. L., Lautenschlager, *Methyl Methacrylate, in The Adult Hip*, ed. Callaghan J. J., Rosenberg A. G., Rubash H. E., Philadelphia, 135-157, (1998).
67. Xu, L.-X., Shi, X.-T., Wang, Y.-P., Shi, Z.-L., Performance of calcium phosphate bone cement using chitosan and gelatin as well as citric acid as hardening liquid, *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 12, 6381-6384, (2008).
68. Yokoyama A., Yamamoto S., Kawasaki T., Kohgo T., Nakasu M., Development of calcium phosphate cement using chitosan and citric acid for bone substitute materials, *Biomaterials*, 23, 1091–1101, (2002).

69. Zhang Y., Xu H.H.K., Effects of synergistic reinforcement and absorbable fiber strength on hydroxyapatite bone cement, *Journal of Biomedical Materials Research*, 75A, 832–840 (2005).
70. Zhilong S., Neoh K.G., Kang E.T., Wang W., Antibacterial and mechanical properties of bone cement impregnated with chitosan nanoparticles, *Biomaterials*, 27, 2440-2449 (2006).
71. Zou, Q., Zhang, L., Zuo, Y., Wang, H.-N., Li, Y.-B., Li, X.-Y., Characterization and cytocompatibility of nano-hydroxyapatite/chitosan bone cement consisting of astragalus polysaccharides, *Gongneng Cailiao/Journal of Functional Materials*, 39, 1515-1521, (2008).

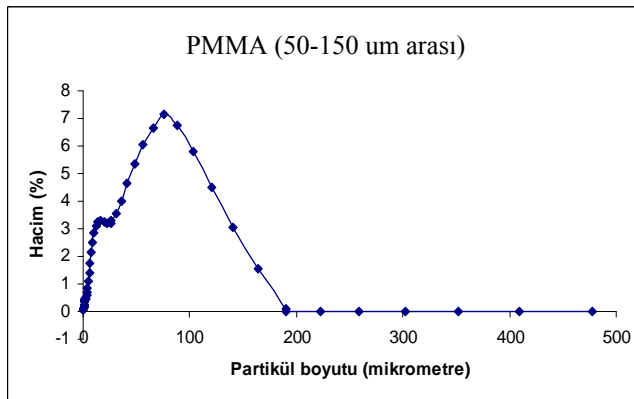
EK A

Hidroksiapatit İçeren Kemik Formülasyonlarında Kullanılan PMMA Partikül Boyutu

Ortalama tanecik büyüklüğü sırasıyla 0-50 μm arası PMMA için 28,30 μm , 50-150 μm arası PMMA için 72,61 μm olarak bulunmuştur PMMA partiküllerinin tanecik büyüklüğü 0,5–190 μm arasında değiştirmiştir. PMMA (0-50 μm arası) partiküllerinin yaklaşık % 94,64', PMMA (50-150 μm arası) partiküllerinin ise yaklaşık % 58,41'i 1-50 μm boyut aralığında değiştirmiştir. Partiküllerin tanecik büyüklüğü dağılımı Şekil A.1 ve Şekil A.2'de verilmiştiri.



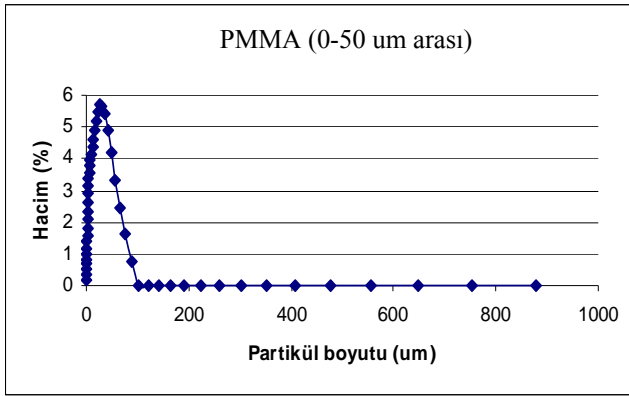
Şekil A.1 PMMA (0–50 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı



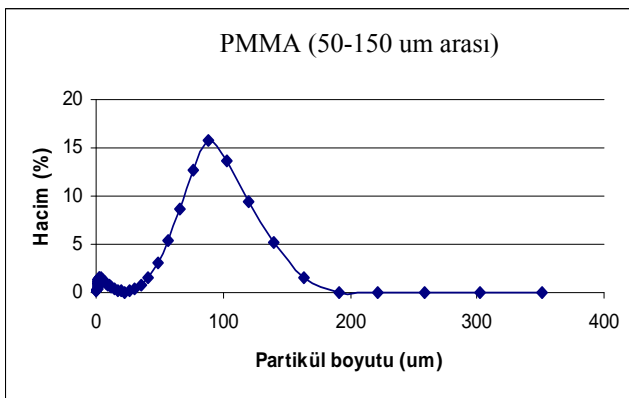
Şekil A.2 PMMA (50-150 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı

Oksijen Plazma Uygulanan Kemik Çimentosu Formülasyonlarında Kullanılan PMMA Partikül Boyutu

Ortalama tanecik büyüklüğü sırasıyla 0-50 μm arası PMMA için 21,14 μm , 50-150 μm arası PMMA için 76,84 μm olarak bulunmuştur. PMMA partiküllerinin tanecik büyüklüğü, 0,5–190 μm arasında değişmiştir. PMMA (0-50 μm arası) partiküllerinin yaklaşık % 91,85'i, PMMA (50-150 μm arası) partiküllerinin ise yaklaşık % 27,72'si 1-50 μm boyut aralığında değişmiştir. Partiküllerin tanecik büyüklüğü dağılımı Şekil A.3 ve Şekil A.4'te verilmiştir.



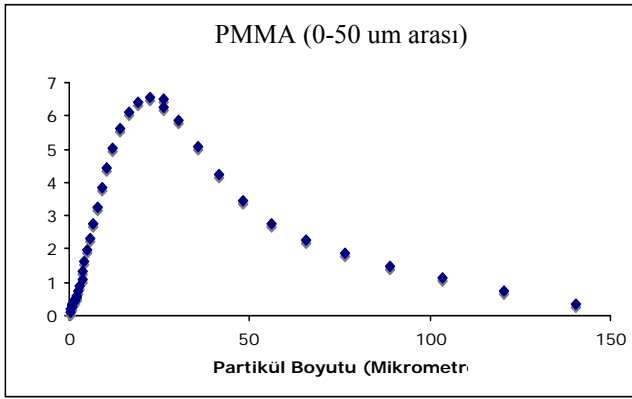
Şekil A.3 PMMA (0–50 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı



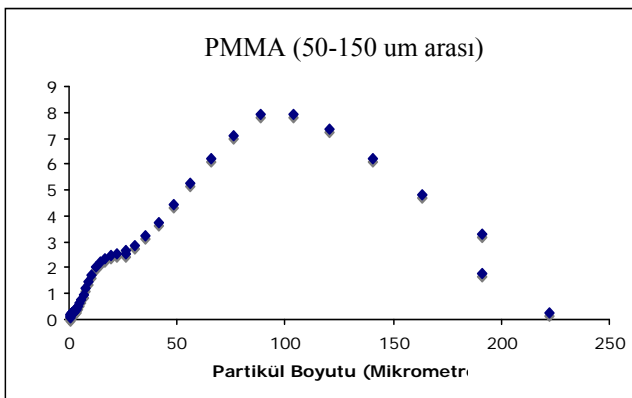
Şekil A.4 PMMA (50-150 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı

Zincir Durdurucu ve Amonyum Nitrat İçeren Kemik Çimentosu Formülasyonlarında Kullanılan PMMA Partiküllerinin Boyutu

Ortalama tanecik büyüklüğü sırasıyla, 0-50 μm arası PMMA için 35,59 μm , 50-150 μm arası PMMA için 107,16 μm olarak bulunmuştur. PMMA partiküllerinin tanecik büyüklüğü, 0,5–225 μm arasında değişmiştir. PMMA (0-50 μm arası) partiküllerinin yaklaşık % 89,45'i, PMMA (50-150 μm arası) partiküllerinin ise yaklaşık % 41,99'u, 1-50 μm boyut aralığında değişmiştir. Partiküllerin tanecik büyüklüğü dağılımı Şekil A.5 ve Şekil A.6'da verilmiştir.



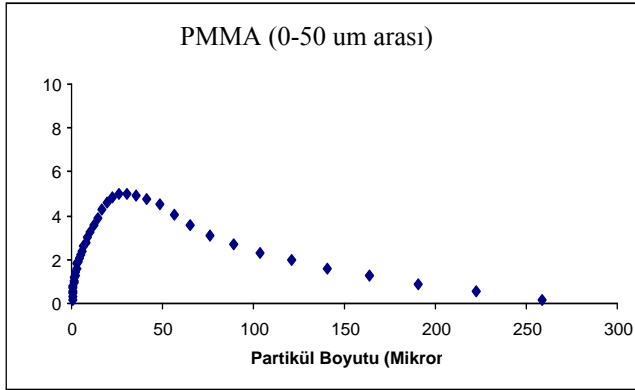
Şekil A.5 PMMA (0–50 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı



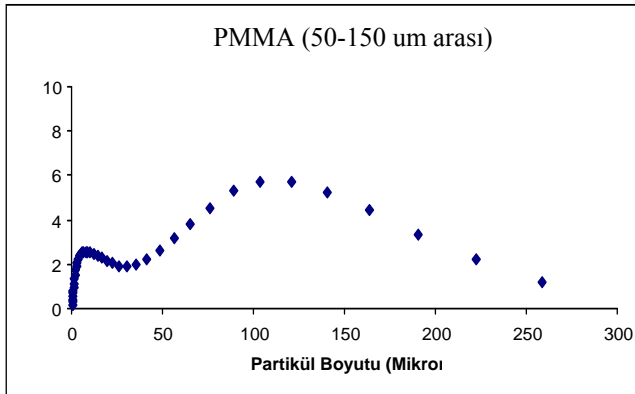
Şekil A.6 PMMA (50-150 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı

Zeolit İçeren Kemik imentosu Formülasyonlarında Kullanılan PMMA Partiküllerinin Boyutu

Ortalama tanecik büyüklüğü sırasıyla, 0-50 μm arası PMMA için 38,43 μm , 50-150 μm arası PMMA için 66,58 μm olarak bulunmuştur. PMMA partiküllerinin tanecik büyüklüğü, 0,5–260 μm arasında değiştirmiştir. PMMA (0-50 μm arası) partiküllerinin yaklaşık % 78,01'i, PMMA (50-150 μm arası) partiküllerinin ise yaklaşık % 55,33', 1-50 μm boyut aralığında değiştirmiştir. Partiküllerin tanecik büyüklüğü dağılımı Şekil A.7 ve Şekil A.8'de verilmiştir.



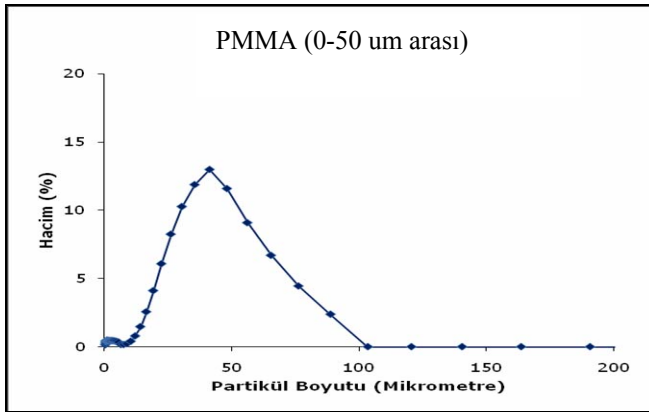
Şekil A.7 PMMA (0–50 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı



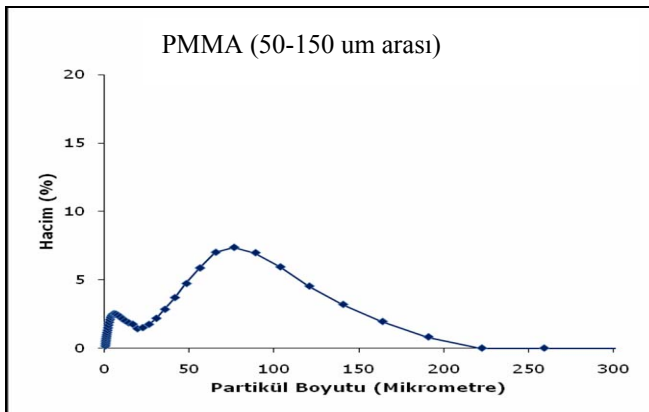
Şekil A.8 PMMA (50-150 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı

Kitosan içeren kemik çimentosu formülasyonlarında kullanılan PMMA partiküllerinin boyutu

Ortalama tanecik büyüklüğü sırasıyla, 0-50 μm arası PMMA için 35,80 μm , 50-150 μm arası PMMA için 77,68 μm olarak bulunmuştur. PMMA partiküllerinin tanecik büyüklüğü, 0,5–200 μm arasında değişmiştir. PMMA (0-50 μm arası) partiküllerinin yaklaşık % 77,82'si, PMMA (50-150 μm arası) partiküllerinin ise yaklaşık % 56,26'sı, 1-50 μm boyut aralığında değişmiştir. Partiküllerin tanecik büyüklüğü dağılımı Şekil A.9 ve Şekil A.10'da verilmiştir.



Şekil A.9 PMMA (0–50 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı



Şekil A.10 PMMA (50-150 μm arası) tanecik büyüklüğü dağılımı

TÜBİTAK PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje No: 104 M432
Proje Başlığı: Biyouyumlu Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Geliştirilmesi
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Yürütücü: Prof. Dr. Nesrin Hasırcı Araştırmacılar: Prof. Dr. Vasıf Hasırcı, Dr. Kemal Şerbetçi, Orçun Akçınar
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü İnönü Bulvarı 06531, Ankara
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: Başkent Üniversitesi Eskişehir Yolu 20. km Konutkent Karşısı Bağlıca Kampüsü, Ankara
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 31.12.2005 - 31.12.2008
Öz (en çok 70 kelime) Bu çalışmada amaç, mekanik, ısı ve biyolojik uyum özellikleri yüksek olan yeni akrilik bazlı kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasıdır. Bu proje kapsamında; değişik kompozisyonlarda akrilik kemik çimentoları hazırlanmış, kompozisyona eklenen partiküllerin yüzeyleri oksijen plazma ile değiştirilmiş ve yapıya biyouyumluluğu artırmak amacıyla hidroksiapatit (HA) ve/veya kitosan eklenerek ısı, mekanik dayanım ve biyouyumluluk özellikleri iyileştirilmeye, zeolit eklenerek mekanik dayanım artırılmaya çalışılmıştır. Polimerizasyon sırasında oluşan ısının çevre dokuya yayılmasını engellemek amacıyla, ortama ısı tutucu maddelerin eklenmesiyle kür sıcaklığı düşürülmeye çalışılmış, parametrelerin etkisi konusunda data bankası oluşturulmuştur. Amaç, ticari olarak üretime gidebilecek malzemelerin hazırlanmasıdır.
Anahtar Kelimeler: Kemik çimentosu, biyouyumluluk, hidroksiapatit, kitosan, kür sıcaklığı, mekanik dayanım

Projeden Yapılan Yayınlar:

1. Endogan T., Serbetci K., Hasirci N., Effects of ingredients on thermal and mechanical properties of acrylic bone cements, *Journal of Applied Polymer Science* (Kabul edildi)
2. T.Endogan, A.Kiziltay, N.Hasirci, Effect of zeolite on acrylic bone cement properties, 14th International Biomedical Science and Technology Symposium, 03-07 May 2008, Muğla, Turkey (poster)
3. T.Endogan, A.Kiziltay, N.Hasirci, Oxygen plasma modified acrylic bone cements, 13th Biomed Conference, 26-28 August,2007, İstanbul, Turkey (poster)
4. T.Endogan, A.Kiziltay, N.Hasirci, Akrilik kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanması ve karakterizasyonu, 1.Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi, 21-23 Haziran 2006, ANKARA (poster)

TÜBİTAK PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje No: 104M432
Proje Başlığı: Biyouyumlu Kemik Çimentosu Formülasyonlarının Geliştirilmesi
Proje Yürütücüsü ve Araştırmacılar: Yürütücü: Prof. Dr. Nesrin Hasırcı Araştırmacılar: Prof. Dr. Vasıf Hasırcı, Dr. Kemal Şerbetçi, Orçun Akçınar
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü İnönü Bulvarı 06531, Ankara
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi: Başkent Üniversitesi Eskişehir Yolu 20. km Konutkent Karşısı Bağlıca Kampüsü, Ankara
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 31.12.2005 - 31.12.2008
Öz (en çok 70 kelime) Bu çalışmada amaç, mekanik, termal ve biyolojik uyum özellikleri yüksek olan yeni akrilik bazlı kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanmasıdır. Bu proje kapsamında; değişik kompozisyonlarda akrilik kemik çimentoları hazırlanmış, kompozisyona eklenen partiküllerin yüzeyleri oksijen plazma ile modifiye edilmiş ve yapıya biyouyumluluğu artırmak amacıyla hidroksiapatit (HA) ve/veya kitosan eklenerek termal, mekanik güç ve biyouyumluluk özellikleri iyileştirilmeye, zeolit eklenerek mekanik güç artırılmaya çalışılmıştır. Polimerizasyon sırasında oluşan ısının çevre dokuya yayılmasını engellemek amacıyla, ortama ısı tutucu maddelerin eklenmesiyle kür sıcaklığı düşürülmeye çalışılmış, parametrelerin etkisi konusunda data bankası oluşturulmuştur. Amaç, ticari olarak üretime gidebilecek malzemelerin hazırlanmasıdır.
Anahtar Kelimeler: Kemik çimentosu, biyouyumluluk, hidroksiapatit, kitosan, kür sıcaklığı, mekanik dayanım

Projeden Yapılan Yayınlar:

1. Endogan T., Serbetci K., Hasirci N., Effects of ingredients on thermal and mechanical properties of acrylic bone cements, *Journal of Applied Polymer Science* (Ekim 2008'de gönderildi, hakem değerlendirmesi için bekleniyor)
2. T.Endogan, A.Kiziltay, N.Hasirci, Effect of zeolite on acrylic bone cement properties, 14th International Biomedical Science and Technology Symposium, 03-07 May 2008, Muğla, Turkey (poster)
3. T.Endogan, A.Kiziltay, N.Hasirci, Oxygen plasma modified acrylic bone(posters)cements, 13th Biomed Conference, 26-28 August,2007, İstanbul, Turkey (poster)
4. T.Endogan, A.Kiziltay, N.Hasirci, Akrilik kemik çimentosu formülasyonlarının hazırlanması ve karakterizasyonu, 1.Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi, 21-23 Haziran 2006, ANKARA (poster)