



**BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN ŞEKİL HAFIZALI
ALAŞIMLARIN ÜRETİMİ VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Berfin SAĞIR

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZİK ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2025

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Berfin SAĞIR

13/06/2025

BIYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN ŞEKİL HAFIZALI ALAŞIMLARIN ÜRETİMİ VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Berfin SAĞIR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2025

ÖZET

Bu tez çalışmasında, şekil hafızalı alaşımlar üretilmiş ve antibakteriyel özellikleri biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere incelenmiştir. NiTi (Nikel-Titanyum) bazlı alaşımlara çeşitli oranlarda gümüş (Ag), kobalt (Co) ve bor (B) eklenerek on farklı alaşım bileşimi oluşturulmuştur. Alaşımların mikroyapısal özelliklerini incelemek için X-ışını kırınımı (XRD) ve optik mikroskop (OM) kullanıldı. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve *Escherichia coli* (*E. coli*) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteyi araştırmak için antibiyotik disk difüzyonu kullanılırken, termal özelliklerini değerlendirmek için Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) kullanılarak incelendi. Bulgular, Co ve B ilavelerinin mikroyapısal homojenliği ve faz dönüşümü davranışını etkilediğini, Ag katkılı NiTi alaşımlarının ise geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Tıbbi uygulamalarda kullanım için bu araştırma, gelişmiş mekanik performans, antibakteriyel aktivite ve biyoyumluluğa sahip şekil hafızalı alaşımların geliştirilmesine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Bilim Kodu : 20210

Anahtar Kelimeler : Şekil hafıza, antibakteriyel, biyomedikal, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

Sayfa Adedi : 84

Danışman : Prof. Dr. Yıldırım AYDOĞDU

THE PRODUCTION OF SHAPE MEMORY ALLOYS AND INVESTIGATION OF
ANTIBACTERIAL PROPERTIES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

(M. Sc. Thesis)

Berfin SAĞIR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

June 2025

ABSTRACT

In this thesis, shape memory alloys were produced and their antibacterial properties were investigated for use in biomedical applications. Ten different alloy compositions were produced by adding silver (Ag), cobalt (Co) and boron (B) at various ratios to NiTi based alloys. X-ray diffraction (XRD) and optical microscope (OM) were used to study the microstructural properties of the alloys. Antibiotic disc diffusion was used to investigate the antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Escherichia coli* (*E. coli*) bacteria, while Differential Scanning Calorimetry (DSC) was used to evaluate their thermal properties. The findings revealed that Co and B additions affected the microstructural homogeneity and phase transformation behaviour, while Ag-doped NiTi alloys showed broad-spectrum antibacterial activity. For use in medical applications, this research aims to contribute to the development of shape memory alloys with improved mechanical performance, antibacterial activity and biocompatibility.

Science Code : 20210

Key Words : Shape memory, antibacterial, biomedical, *Escherichia coli*,
Staphylococcus aureus

Page Number : 84

Supervisor : Prof. Dr. Yıldırım AYDOĞDU

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam süresince bana her türlü imkânı sağlayan, akademik bilgi ve tecrübeleriyle rehberlik eden danışman hocam Sayın Prof. Dr. Yıldırım AYDOĞDU'ya; tez hazırlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyerek beni yüreklendiren "Fırat Üniversitesi Fizik Bölümü"nden değerli hocam Prof. Dr. Mediha KÖK'e en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarım boyunca antibakteriyel testleri gerçekleştirerek katkılarını esirgemeyen "Fırat Üniversitesi Biyoloji Bölümü"nden Prof. Dr. Sevda KIRBAĞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca bana güvenen, inançlarıyla beni her koşulda destekleyen annem Nuray SAĞIR ile babam Ufuk SAĞIR'a, her zaman yanımda oldukları için tüm kalbimle teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. ŞEKİL HAFIZALI ALAŞIMLAR VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLER	3
2.1. Şekil Hafızalı Alaşımlar.....	3
2.1.1. Şekil hafızalı alaşımların tarihçesi	3
2.2. Şekil Hafızalı Alaşımların Makroskopik Davranışları	3
2.2.1. Süperelastiklik.....	3
2.2.2. Şekil hafıza etkisi	5
2.3. Şekil Hafızalı Alaşımların Biyomedikal Uygulamaları.....	7
2.3.1. Diş hekimliği alanında kullanımı	8
2.3.2. Ortopedi alanında kullanımı.....	10
2.3.3. Vasküler alanda kullanımı.....	16
2.4. Antimikrobiyal/Antibakteriyel	23
2.4.1. Antimikrobiyal nedir?	23
2.4.2. Antibakteriyel nedir?	24

	Sayfa
2.5. Metallerin Antibakteriyel Aktivitesi.....	25
2.5.1. Nikelin antibakteriyel aktivitesi	30
2.5.2. Titanyumun antibakteriyel aktivitesi.....	32
2.5.3. Kobaltın antibakteriyel aktivitesi	32
2.5.4. Borun antibakteriyel aktivitesi	35
2.5.5. Gümüşün antibakteriyel aktivitesi.....	35
2.6. Biyomalzemeler ve Biyouyumluluk.....	38
2.7. NiTi Alaşımlarının In Vitro ve In Vivo Uygulamaları.....	42
3. MATERİYAL VE METOT.....	47
3.1. Alaşım Üretimi	47
3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri	48
3.3. X-ışını Kırınımı (XRD) Analizi	50
3.4. Metalografik Ölçümler	51
3.5. Antibakteriyel Testler	52
4. BULGULAR	53
4.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri	53
4.2. X-ışını Kırınımı (XRD) Analizi	58
4.3. Metalografik Ölçümler	63
4.3.1. NiTiAg alaşımlarının metalografik ölçümleri.....	63
4.3.2. NiTiCoB alaşımlarının metalografik ölçümleri	66
4.4. Antibakteriyel Testler	70
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR	77
ÖZGEÇMİŞ	87

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Web of Science tarafından aranan antibakteriyel araştırmalarla ilgili yayınlar	27
Çizelge 2.2. Metal alaşımlar için antibakteriyel stratejiler	28
Çizelge 2.3. Çeşitli diş döküm alaşımlarından kütle salınımı ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{gün}$)	31
Çizelge 2.4. Farklı bakteriler için minimum inhibitör konsantrasyonu	33
Çizelge 2.5. Farklı hücrelere karşı düşük LD_{50} değeri.....	34
Çizelge 3.1. NiTiAg alaşımlarının atomik yüzdeleri	47
Çizelge 3.2. NiTiCoB alaşımlarının atomik yüzdeleri.....	48
Çizelge 4.1. NiTiCoB alaşımlarının faz dönüşüm sıcaklıkları ve entalpi değişimleri....	55
Çizelge 4.2. NiTiCoB alaşımlarının Kissinger, Ozawa ve Takhor yöntemine göre hesaplanan aktivasyon enerjisi değerleri	57
Çizelge 4.3. Saf metallerin (Ni, Ti, Ag) antibakteriyel zon çapları	71
Çizelge 4.4. Saf metallerin (Ni, Ti, Co, B) antibakteriyel zon çapları.....	72
Çizelge 4.5. NiTiAg alaşımlarının antibakteriyel zon çapları.....	73
Çizelge 4.6. NiTiCoB alaşımlarının antibakteriyel zon çapları	74

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Süperelastiklik mekanizması	4
Şekil 2.2. Şekil hafıza etkisi.....	6
Şekil 2.3. a) Tek yönlü şekil hafıza etkisi b) Çift yönlü şekil hafıza etkisi	7
Şekil 2.4. Kırılmış uzun kemikler için intramedüller çivi	16
Şekil 2.5. Atriyal septal oklüzyon cihazı: a) Cihaz yerleştirilmiş kalp şeması b) Cihazın ilk yarısı sol atriyauma yerleştirilir c) Cihazın ikinci yarısı sağ atriyauma yerleştirilir d) Kateter geri çekilir ve doku iyileşmeye başlar	19
Şekil 2.6. Vasküler stent performansının şematik gösterimi	20
Şekil 3.1. DSC cihazının şematik gösterimi	49
Şekil 3.2. X-ışını ölçüm yönteminin şematik gösterimi	51
Şekil 4.1. NiTiAg alaşımlarının sıcaklıkla değişen ısı akısı eğrisi	53
Şekil 4.2. NiTiCoB alaşımlarının sıcaklıkla değişen ısı akısı eğrisi.....	55
Şekil 4.3. $\ln(\beta/A_p^2) - 1000/A_p$ Grafiği (Kissinger Yaklaşımı)	57
Şekil 4.4. $\ln(\beta) - 1000/A_p$ Grafiği (Ozawa Yaklaşımı).....	58
Şekil 4.5. $\ln(\beta) - 1000/A_p$ Grafiği (Takhor Yaklaşımı).....	58
Şekil 4.6. NiTiAg alaşımlarının XRD difraktogramları	60
Şekil 4.7. NiTiCoB alaşımlarının değişen nikel konsantrasyonlarına sahip XRD desenleri	61
Şekil 4.8. NiTiAg alaşımlarının kristal boyutları.....	62
Şekil 4.9. NiTiCoB alaşımlarının kristal boyutları	62

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. a) NiTi telin dişlere uygulanmadan önceki hali ve b) NiTi telin gerdirme anahtarları ile birlikte ortodontik tedavilerde kullanım şekli.....	8
Resim 2.2. NiTi alaşımlı damak genişleticinin oklüzal görünümü	9
Resim 2.3. Yeni süperelastik ŞHA distraktörü	10
Resim 2.4. Endodontik NiTi eğe.....	10
Resim 2.5. a) Ortopedik zimbalar b) İnsan ayağına yerleştirilen zimbalar c) İnsan ayağının röntgeni	11
Resim 2.6. Farklı şekillerde kemik zimbaları	11
Resim 2.7. Mandibula kırığı için NiTi plak.....	12
Resim 2.8. Distraksiyondan önce ve sonra zimba telleri	12
Resim 2.9. Frontozigomatik kırığı sabitlemek için zimba	13
Resim 2.10. Üç farklı yöntem kullanılarak üretilen gözenekli NiTi'nin taramalı elektron mikroskobu görüntüleri: A) Kendiliğinden yayılan yüksek sentez işlemi (gözeneklilik $\%65 \pm 10$, 100-360 μm) B) Argon genleşmeli kapsülsüz sıcak izostatik presleme (gözeneklilik $\%70$, 355-500 μm) D) SHS işlemi ile üretilen spinal füzyon için ticari gözenekli NiTi implant.....	14
Resim 2.11. Omurga omurları ve şekil hafızalı ara parçalar.....	15
Resim 2.12. ŞHA telli eldivenler: a) Düşük sıcaklıktaki pozisyon b) Yüksek sıcaklıktaki pozisyon	16
Resim 2.13. Simon filtresi	17
Resim 2.14. Atriyal septal oklüzyon cihazı	18
Resim 2.15. NiTi alaşımlarında stent-greft örnekleri	21
Resim 2.16. eNiTinol membranlar ve NiTi alaşım stent ile gerçekleştirilen perkütan aort kapağı eNiTinol membranlar ve NiTi alaşım stent ile gerçekleştirilen perkütan aort kapağı	22
Resim 2.17. NiTi kendiliğinden genişleyebilen beyin cerrahisi stenti	22
Resim 2.18. SEM (taramalı elektron mikroskobu kullanılarak gözlemlenen şekliyle a) doğal b) sentetik hidroksiapatit yapısı.....	40

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Ark ergitme sistemi.....	48
Resim 3.2. Ölçümlerde kullanılan Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazı.....	50
Resim 3.3. Nikon Eclipse LV100ND endüstriyel mikroskop ve -196 °C ile +600 °C arasında görüntü alınabilen Linkam THMS600 ısıtıcı tabla.....	52
Resim 4.1. $Ni_{51,0}Ti_{49,0}Ag_0$ alaşımının 200x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu ..	63
Resim 4.2. $Ni_{51,0}Ti_{48,0}Ag_{1,0}$ alaşımının 200x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu.	64
Resim 4.3. $Ni_{51,0}Ti_{47,0}Ag_{2,0}$ alaşımının 500x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu.	64
Resim 4.4. $Ni_{51,0}Ti_{46,0}Ag_{3,0}$ alaşımının 500x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu.	65
Resim 4.5. $Ni_{51,0}Ti_{45,0}Ag_{4,0}$ alaşımının 500x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu	66
Resim 4.6. $Ni_{42,0}Ti_{53,0}Co_{4,5}B_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu	66
Resim 4.7. $Ni_{41,5}Ti_{53,5}Co_{4,5}B_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu	67
Resim 4.8. $Ni_{41,0}Ti_{54,0}Co_{4,5}B_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu	68
Resim 4.9. $Ni_{40,5}Ti_{54,5}Co_{4,5}B_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu	68
Resim 4.10. $Ni_{40,0}Ti_{55,0}Co_{4,5}B_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu	69
Resim 4.11. Saf metallerin (Ni, Ti, Ag) antibakteriyel zon çapları	70
Resim 4.12. Saf metallerin (Ni, Ti, Co, B) antibakteriyel zon çapları	71
Resim 4.13. NiTiAg alaşımlarının antibakteriyel zon çapları.....	72
Resim 4.14. NiTiCoB alaşımlarının antibakteriyel zon çapları	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
%ağ.	Ağırlıkça yüzde
%at.	Atomik yüzde
ΔH	Entalpi
$^{\circ}C$	Santigrat derece
μg	Mikrogram
μm	Mikrometre
$\text{\AA}$	Angström
A	Östenit
A_f	Östenit bitiş sıcaklığı
Ag	Gümüş
A_p	Östenit maksimum pik sıcaklığı
A_s	Östenit başlangıç sıcaklığı
Au	Altın
B	Bor
B19'	Martensit faz
B2	Östenit faz
c/o1	1 numaralı kültür örneği
Cd	Kadmiyum
cm	Santimetre
cm^2	Santimetre kare
Co	Kobalt
Cr	Krom
Cu	Bakır
D	Alaşımların kristal boyutu
E	Enerji
E_a	Aktivasyon enerjisi
e/a	Atom başına düşen elektron sayısı

Simgeler	Açıklamalar
Fe	Demir
GPa	Gigapaskal
Hg	Civa
J	Joule
K	Kelvin
kJ	Kilojoule
Kα	Karakteristik X-ışını ışıması
M	Martensit
M_f	Martensit bitiş sıcaklığı
Mg	Magnezyum
ml	Mililitre
mm	Milimetre
Mn	Mangan
Mⁿ⁺	Metal iyonu
Mo	Molibden
mol	Madde miktarı birimi
M_p	Martensit maksimum pik sıcaklığı
Mpa	Megapaskal
M_s	Martensit başlangıç sıcaklığı
Ni	Nikel
nm	Nanometre
Pb	Kurşun
Pd	Paladyum
Pt	Platin
R	Evrensel gaz sabiti
Sn	Kalay
T	Sıcaklık
Ti	Titanyum
T_p	Tepe sıcaklığı
Zn	Çinko
β	Isıtma hızı

Simgeler**Açıklamalar** θ

Bragg açısı

 λ

Dalga boyu

 μM

Mikromolar

Kısaltmalar**Açıklamalar****AAA**

Abdominal Aort Anevrizmaları

ADA

Amerikan Diş Hekimleri Birliği

ATP

Adenozin Trifosfat

B. subtilis*Bacillus subtilis***Ç**

Çoklu

dak.

Dakika

DMEM

Dulbecco'nun Modifiye Edilmiş Besiyeri

DNA

Deoksiribo Nükleik Asit

DSC

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre

E. coli*Escherichia coli* **E_a**

Aktivasyon Enerjisi

FBS

Fetal Sığır Serumı

FCS

Fetal Dana Serumı

FDA

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

FWHM

Yarı Maksimum Genişlik

HA

Hidroksiapatit

HF

Hidroflorik asit

 HNO_3

Nitrik asit

JCPDS

Joint Committee on Powder Diffraction Standards

K. pneumoniae*Klebsiella pneumoniae***LMD**

Lazer Ergitme Biriktirme

MEM

Minimum Esansiyel Besiyeri

MIC

Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

NiTi

Nikel-Titanyum

NOL

Naval Ordinance Laboratory

NP

Nanopartikül

Kısaltmalar**Açıklamalar****OM**

Optik Mikroskop

P. phosphoreum*Photobacterium phosphohorem***PFO**

Patent Foramen Ovale

ROS

Reaktif Oksijen Türleri

RPMI

Roswell Park Hücre Kültürü Besiyeri

S. aureus*Staphylococcus aureus****S. choleraesuis****Salmonella choleraesuis****S. enteritidis****Salmonella enteritidis****S. epidermis****Staphylococcus epidermidis****S. pyogenes****Streptococcus pyogenes****S. typhimurium****Salmonella typhimurium***SE**

Süperelastiklik

SEM

Taramalı Elektron Mikroskobu

SLE

Seçici Lazer Eritme

ŞHA

Şekil Hafızalı Alaşım

ŞHE

Şekil Hafıza Etkisi

T

Tek

UV

Ultraviyole

1. GİRİŞ

Günümüzde, işlevsel, enfeksiyona daha az eğilimli ve vücutla uyumlu malzemelerin oluşturulması, biyomalzeme mühendisliğinde en çok çalışılan alanlardan biridir. Diş hekimliği uygulamalarında, ortopedik sabitleme bileşenlerinde ve cerrahi implantlarda kullanılan malzemelerin özellikle, mekanik dayanımın yanı sıra biyoyumluluk ve antimikrobiyal niteliklere de sahip olması gerekmektedir [1, 2]. Şekil hafızalı alaşımlar bu konuda son zamanlarda ilgi çeken malzeme sınıflarından biridir [3].

Şekil hafızalı alaşımlar, tipik olarak sıcaklık gibi harici bir uyarana maruz kaldıklarında, deformasyondan sonra orijinal şekillerini yeniden kazanabilen "akıllı malzemelerdir" [4, 5]. Bu özellikler, şekil hafızalı alaşımların minimal invaziv cerrahi cihazlar, vasküler klipsler, ortopedik plakalar ve stentler dahil olmak üzere biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır [6, 7]. Bu alaşımlar arasında NiTi bazlı alaşımlar en yaygın kullanılan sistemdir. NiTi alaşımlarının süper elastik yapısı, mükemmel korozyon direnci, yorulma dayanımı, biyoyumluluğu ve şekil hafızası etkisi onları biyomedikal malzemeler arasında değerli kılmaktadır [8, 9].

Bununla birlikte, enfeksiyon riskinin bulunduğu klinik durumlarda, geleneksel NiTi alaşımlarının yeterli olmayacağı belirtilmiştir. NiTi bazlı alaşımların antibakteriyel niteliklerini geliştirmek için son zamanlarda bir dizi element ilavesi üzerinde çalışılmıştır. Gümüş elementi bu ilavelerin en dikkat çekenleri arasındadır. Geniş spektrumlu antibakteriyel aktivitesi, düşük toksisite profili ve güçlü antibakteriyel etkisi nedeniyle gümüş, implant yüzeylerinde sıklıkla kullanılmaktadır [10]. Gümüş (Ag) iyonları, bakteri membranlarının yapısını değiştirerek ve protein sentezini önleyerek zararlı mikropların büyümesini durdurur [10, 11]. Literatürde yapılan çalışmalara göre, gümüş katkılı NiTi alaşımları antibakteriyel bir bölge oluşturarak ve çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerle etkili bir şekilde mücadele ederek implant başarısını artırmaktadır [10]. Ayrıca, gümüş katkısının uzun süreli antibakteriyel etkiye sahip olduğu ve yüzey morfolojisinde homojenlik sağlayarak iyon salınımını kontrol ettiği keşfedilmiştir [10, 11].

Gümüş ek olarak, NiTi alaşımlarının oluşumunda kobalt (Co) ve borun (B) rolü de araştırılmaktadır. Kobalt, belirli oranlarda antibakteriyel nitelikler katmanının yanı sıra, alaşımın mekanik mukavemetini ve aşınmaya karşı direncini artırabilir [12]. Bor,

mikroyapıya tane inceltici bir etki kazandırarak homojen bir yapı oluşturulmasına yardımcı olur. Ayrıca yüzey morfolojisini kontrol etmede önemli bir etkiye sahiptir [12, 13]. Kobalt ve bor elementlerinin gümüşten daha zayıf antibakteriyel özelliklere sahip olduğu söylenmektedir, ancak bu durum üretim tekniklerine ve katkılama oranlarına bağlı olarak değişebilir [12]. Sonuç olarak, Co ve B katkılı NiTiCoB alaşımlarının antibakteriyel nitelikleri hakkında çok fazla çalışma yoktur ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Şekil hafızalı alaşımların fonksiyonel özelliklerini anlamak için mikroyapı analizlerine ek olarak faz geçiş davranışları da değerlendirilmelidir. Bu durumda, kristal yapıyı, faz bileşenlerini ve potansiyel ara faz oluşumlarını değerlendirmek için X-ışını kırınımı (XRD) yöntemi kullanılabilirken, faz dönüşüm sıcaklıklarını hesaplamak için Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) yöntemi kullanılır [13, 14]. Özellikle şekil hafızalı alaşımlarda, XRD incelemesi martensit ve östenit fazlarını tanımlamak için gereklidir [14, 15].

Bu tez çalışmasında beş farklı NiTiAg ile beş farklı NiTiCoB alaşımı oluşturulmuş ve bunların mikroyapısal, termal ve antibakteriyel özellikleri karşılaştırılmıştır. NiTiCoB alaşımlarının faz geçiş davranışı ve mikroyapısal özelliklerinin yanı sıra NiTiAg alaşımlarının antibakteriyel aktivitesi de birlikte incelenmiştir. Karakterizasyon çalışmalarında Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizi, optik mikroskop (OM), X-ışını kırınımı (XRD) kullanılmış, alaşımlara antibakteriyel testler uygulanmıştır. Bu sayede, biyomedikal uygulamalar için uygun olan gelişmiş yüzey özelliklerine ve fonksiyonel performansa sahip yeni şekil hafızalı alaşımlar oluşturulması umulmaktadır.

2. ŞEKİL HAFIZALI ALAŞIMLAR VE ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLER

2.1. Şekil Hafızalı Alaşımlar

Şekil hafızalı alaşımlar (ŞHA), harici bir uyarıcıya (ısı, akım, manyetik alan vb.) maruz kaldıklarında şiddetli veya yarı plastik deformasyondan sonra hafızaya alınmış şekillerini yeniden kazanma yeteneğine sahip akıllı malzemeler altında sınıflandırılır [16]. Şekil hafızalı malzemeler, düşük sıcaklıklarda plastik olarak deforme edilip, daha sonra sıcaklıklarının artırılması ile deformasyondan önceki şekillerine geri dönerler [17].

2.1.1. Şekil hafızalı alaşımların tarihçesi

ŞHA'lar veya akıllı malzemeler 1932 yılında Olander tarafından bulunmuştur. Ancak, şekil hafızası terimi 1941 yılında Vernon tarafından verilmiştir. Bu keşiften sonra bile ŞHA'nın önemi 1962 yılında nikel ve titanyum bileşiminden türetilen Nitinol olarak adlandırılan NiTi alaşımında fark edilmiş ve donanma mühimmat laboratuvarında kendine yer bulmuştur. 1980'lerden bu yana, NiTi alaşımının kullanımı hafif ve daha kompakt yapısı nedeniyle birçok alanda olmuştur. 1990'larda, bu teknoloji Şekil hafızalı malzeme topluluğunda tanıtıldı [18]. Bundan sonra, otomotiv, robotik, havacılık, elektronik ve yapılar ve biyomedikal gibi çeşitli uygulamalar için ŞHA'ların kullanımına yönelik talep muazzam bir şekilde artmıştır [19].

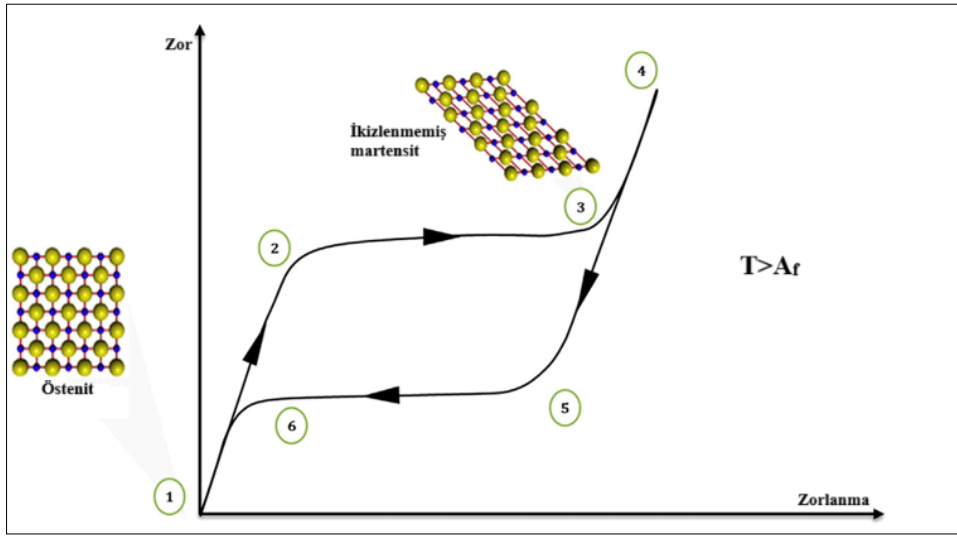
2.2. Şekil Hafızalı Alaşımların Makroskobik Davranışları

ŞHA'lar, normal malzemelerden farklı olarak süperelastiklik (SE) ve şekil hafıza etkisi (ŞHE) gibi iki önemli özelliğe sahiplerdir. SE ve ŞHE özelliklerinden dolayı ŞHA'lar “akıllı malzemeler” olarak da kabul edilmektedir.

2.2.1. Süperelastiklik

Süperelastik etki doğası gereği izotermaldir ve potansiyel enerjinin depolanmasını içerir. Özellikle ŞHA'nın süperelastik davranışı, A_f'nin üzerindeki sıcaklıklarda indüklenebilen stres kaynaklı dönüşümle ilişkilidir. Aslında alaşım, östenit fazda bir yük uygulandığında

normalden daha yüksek seviyelerde elastik olarak deforme olabilir. Spesifik olarak, Nitinol elastik olarak yaklaşık %8 gerinime kadar deforme olabilirken çoğu metal yalnızca %1'den daha az gerinime kadar elastik olarak deforme olma yeteneğine sahiptir. Yük uygulaması östenitin ikizlenmemiş martensite dönüşmesine neden olur. Boşaltma üzerine martensit fazı kararsız hale gelir ve orijinal östenit fazına geri döner, bu da yükün kaldırılması üzerine tam gerinim iyileşmesi sağlar. SE, Şekil 2.1'deki gerilim-gerinim uzayında temsil edilmektedir [20].

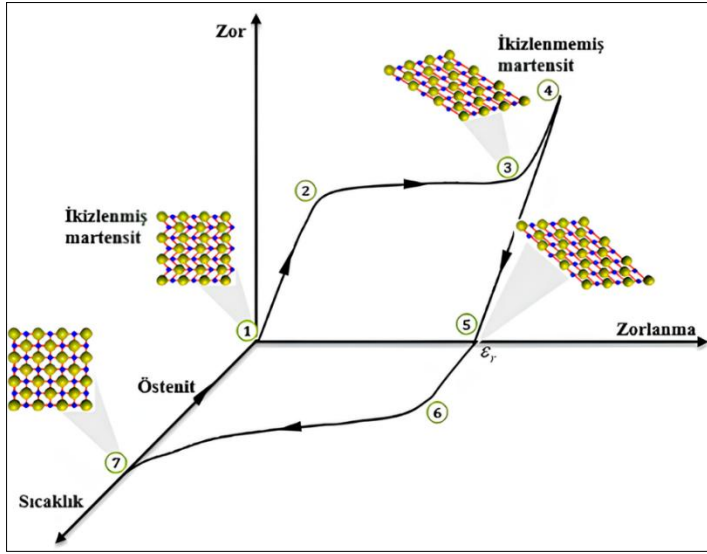


Şekil 2.1 Süperelastiklik mekanizması [20]

Malzemenin mikroyapısı başlangıçta östenittir (nokta 1). Yükleme sırasında faz geçişi için kritik gerilime ulaşılır (nokta 2) ve malzeme doğrudan ikizlenmemiş martensite dönüşür (plato 2→3). Faz geçişi tamamlandıktan sonra, daha fazla yükleme yalnızca ikizlenmemiş martensitin elastik deformasyonuna neden olur (eğim 3→4). Östenit, yüksek sıcaklıkta ve gerilimsiz tek kararlı fazdır, bu nedenle yükün boşaltılması sırasında ters faz geçişi için kritik gerilime ulaşılır ve makroskobik deformasyon geri kazanılır (plato 5→6). Yükleme ve boşaltma platosu arasında küçük bir histerezis döngüsünün varlığından dolayı bu özelliğe genellikle süperelastiklik adı verilir. Süperelastiklik özelliklerinden dolayı örneğin NiTi ŞHA'lar ortodonti, ortopedi, tıbbi aletler ve endovasküler uygulamalarda (stentler) başarılı bir şekilde kullanılırken, kemik mühendisliği, ilaç dağıtım sistemleri ve ekstraskeletal yapı iskelelerinde yeni gelişmeler beklenmektedir [20].

2.2.2. Şekil hafıza etkisi

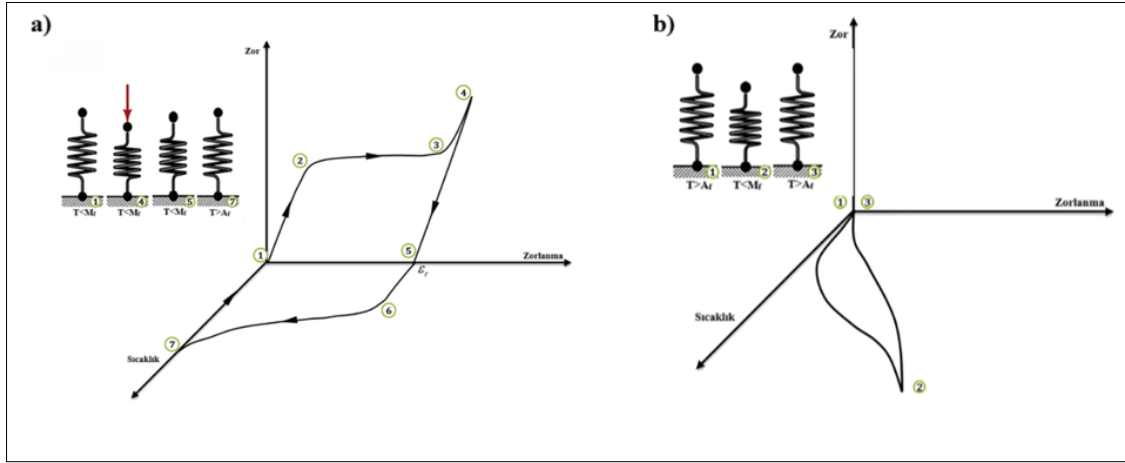
Bir ŞHA, boşaltma sırasında belirgin bir plastik deformasyonu koruyarak düşük sıcaklıkta deforme olduğunda ŞHE'yi sergiler. Daha sonra A_f'nin üzerinde ısıtılırsa östenit faza dönüşerek orijinal şeklini geri kazanır. ŞHE, Şekil 2.2'de gerilim-gerinim sıcaklık değişimi temsil eden şematik olarak anlatılmıştır. Malzeme, belirli bir sıcaklıkta ve sıfır gerilimde referans konfigürasyonundan başlar. Gerilme artarsa, malzeme davranışı ilk başta doğrusal elastiktir (eğim 1→2), daha sonra görünüşe göre plastik deformasyonlar neredeyse sabit gerilimde gelişmeye başlar (plato 2→3). Ancak plastik deformasyondan farklı olarak ŞHA deformasyonu doyumluğa ulaşır ve yükün daha da artması yeni bir doğrusal elastik dalın oluşmasına neden olur (eğim 3→4). Boşaltma sırasında, malzemenin yüksüz durumda karakteristik bir sıcaklığa ısıtılmasıyla (6→7 noktaları) düzeltilebilecek bir artık deformasyon mevcuttur (nokta 5). Son olarak, eğer malzeme başlangıç sıcaklığına kadar soğutulursa, başlangıçtaki malzeme durumu tamamen geri kazanılır. Burada ŞHE, difüzyon olmadan gerçekleşen martensitik faz geçişine dayanmaktadır. Aslında ŞHA davranışı, faz geçişleri ve martensit varyantlarının yeniden yönlendirilmesi ışığında yorumlanabilir. ŞHE düşük sıcaklıklarda meydana geldiğinden, malzemenin mikroyapısı başlangıçta ikizlenmiş martensitten oluşur. Yükleme üzerine, uygulanan gerilim ikizlemenin giderilmesi için kritik değere ulaşır (nokta 2) ve makroskobik deformasyonla ilişkili martensit yeniden yönelimi başlar (plato 2→3). Platonun sonunda martensit tamamen ikizlenir ve daha fazla yükleme yalnızca yeni mikroyapının elastik deformasyonuna neden olur (eğim 3→4). Boşaltma sonrasında, martensitin tüm çeşitleri eşit derecede kararlı olduğundan makroskobik deformasyon korunur (nokta 5). Malzeme kritik bir sıcaklığın üzerine ısıtıldığında, martensitten östenite faz geçişi başlar ve makroskobik deformasyonun (6→7 noktaları) %8'e kadar geri kazanılmasına olanak tanır. Soğutma sırasında, östenitten martensite geçiş yüksüz olarak meydana gelir, dolayısıyla makroskobik bir değişiklik gözlemlenemez (7→1 noktaları) [20].



Şekil 2.2. Şekil hafıza etkisi [20]

Tanımlanan ŞHE aynı zamanda tek yönlü ŞHE olarak da bilinir, çünkü yalnızca yüksek sıcaklıktaki şekil malzeme tarafından hafızaya alınır. Gerçekte, hiçbir yük uygulanmadan soğuma sonrasında şekilde herhangi bir değişiklik meydana gelmez (Şekil 2.2 madde 7→1) [20].

Şekil hafızası özelliklerine sahip metalik alaşımlar, belirli bir termal eğitimden sonra iki yönlü bir ŞHE gösterebilir. Bu durumda malzeme, yalnızca ana östenit fazdaki dış şekli değil, aynı zamanda martensit fazdaki dış şekli de hatırlamaktadır. Aslında çift yönlü hafıza etkisi, malzemenin soğuk ve sıcak fazdaki iki farklı şekli hafıza yeteneğiyle ilgilidir. Bu özellik, uygulanan yüke gerek kalmadan yalnızca sıcaklığı değiştirerek iki şekil arasında hareket etmesine olanak tanır. İki yönlü ŞHE, Şekil 2.3'te şematik olarak gösterilmektedir [20].



Şekil 2.3. a) Tek yönlü şekil hafıza etkisi b) Çift yönlü şekil hafıza etkisi [20]

ŞHA'ların birkaç örneği AuCd (altın-kadmiyum) alaşımları, CuZn (bakır-çinko) alaşımları, NiTi (nikel-titanyum) alaşımlarıdır. NiTi alaşımları aynı zamanda yüksek spesifik aktüasyon gerilimine (gerilim/yoğunluk) sahiptir, bu da NiTi'nin hafif aktüatörler şeklinde kullanılmasını sağlar. NiTi alaşımları yüksek elektrik direncine sahiptir, bu da NiTi'nin döngüsel uygulamalarda (iletim valfleri, uçak kanatlarında şekil değiştiren yapılar) kullanımını mevcut diğer ŞHA'lara göre daha ucuz hale getirir. Büyük geri kazanılabilir deformasyon, üstün SHE ve 200° ile 200°C sıcaklık aralığında SE gibi özellikler, NiTi alaşımlarını en yaygın kullanılan ŞHA'lardan biri haline getirmektedir. NiTi alaşımlarında Nikel bileşimi, gerekli uygulama türüne (SHE veya SE) bağlı olarak %40 ila %60 arasında değişebilir. Bunlar, diş telleri, stentler, diş implantları, ortopedik implantlar, kemik dokusu mühendisliği, sıkıştırma zımbaları, kemik fiksatörleri [5], biyomedikal alanda patellar fiksatörler ve kucaklayan fiksatörler, havacılıkta şekil değiştiren yapılar ve yüksek deformasyonlu tekerlekler, akıllı cihaz sistemlerinde ve yumuşak robotikte sensörler ve aktüatörler, sivil yapılarda titreşim sönümleyiciler vb. gibi çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. NiTi alaşımları, ilk olarak 1960'larda Naval Ordnance Laboratory'de (NOL) keşfedildiği için Nitinol (Ni+Ti+NOL) olarak da adlandırılır [16].

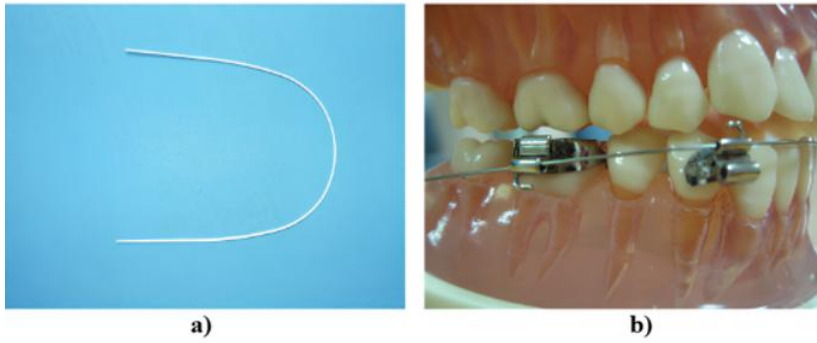
2.3. Şekil Hafızalı Alaşımların Biyomedikal Uygulamaları

ŞHA, biyouyumluluk ve biyoişlevsellik gibi özelliklere sahip olduğundan, konakçı yüzeyde, yani ciltte herhangi bir alerjik reaksiyon yaratmamaktadır. Bu, medikal sektör alanında kullanılmasının ana nedenidir. NiTi gibi ŞHA tabanlı malzemeler tıbbi tedavide

yaygın olarak kullanılmaktadır. NiTi malzeme tabanlı cihazlar/aletler birkaç hastalığı tedavi etmek için kullanılmaktadır [21].

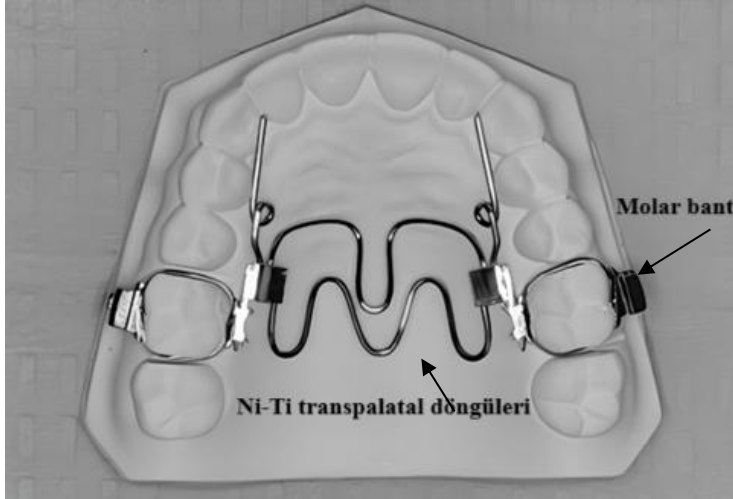
2.3.1. Diş hekimliği alanında kullanımı

NiTi'nin biyomedikal alandaki ilk uygulaması, Iowa Üniversitesi'nden Dr. Andreasen'in alaşımın SE özelliğinden yararlanarak ortodontik bir cihazın ilk implantasyonunu yaptığı 1975 yılına dayanmaktadır. Ağız boşluğu sıcaklığında östenit fazda olan NiTi teller, çoklu braketlerle sabit ortodontik tedavide yıllardır başarıyla kullanılmaktadır (Resim 2.1) [22]. Özellikle, telin braketlere yerleştirilmesinden sonra geniş diş hareketleri için sabit kuvvet üretmek amacıyla süperelastisiteden yararlanılmaktadır [22].



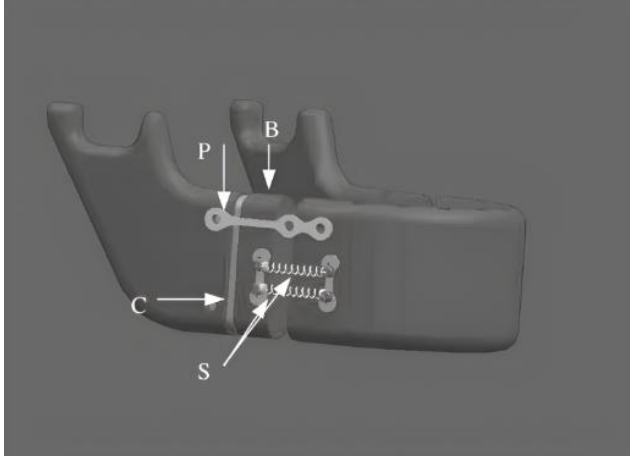
Resim 2.1. a) NiTi telin dişlere uygulanmadan önceki hali ve b) NiTi telin gerdirme anahtarları ile birlikte ortodontik tedavilerde kullanım şekli [22]

Daha az popüler olan NiTi alaşım tabanlı bir diğer dental cihaz, orta palatal sütür üzerinde hafif bir kuvvet uygulayarak ön veya arka arkları genişletmek için kullanılan nikel titanyum tandem döngü sıcaklıkla aktive olan palatal genişleticidir (Resim 2.2). Geleneksel palatal genişleticilerle karşılaştırıldığında, NiTi palatal genişleticiler şekil hafızası etkisini kullanır, öyle ki geçiş sıcaklık aralığının altında ağza yerleştirilir ve ağız içindeki sıcaklık onu aktive eder, böylece önceden programlanmış şekline geri döner. Arka bölgedeki ikili çapraz kapanışları düzeltmek için de kullanılırlar. Hyrax (üst çenede dişsel veya iskeletsel darlığı olan hastalarda, üst çeneyi genişletmek için kullanılan bir cihaz) palatal genişleticinin vidasının içindeki NiTi yay da üst çene kemiğindeki transversal eksikliği düzeltmek için kullanılmıştır. Ticari olarak mevcut olmasına rağmen, bu cihaz biyoyumnluluk, termal ve mekanik özelliklerinin derinlemesine incelenmesinin yanı sıra daha konforlu bir tasarım geliştirmek için dikkat çekmektedir [23].



Resim 2.2. NiTi alaşımlı damak genişleticinin oklüzal görünümü [23]

Süperelastik davranış aynı zamanda ortodontik distraktörlerin üretiminde de kullanılmaktadır (Resim 2.3). Bunlar alt çene kemiği bölgesindeki aşırı dişlenme sorununu çözmek için kullanılmaktadır: mandibular simfizyal distraksiyon osteogenezinden (alt çene kemiği düzeltme operasyonu) sonra, cihaz alt çene kemiğinin genişlemesini sağlamak için uygulanmaktadır. Ayrıca bu durumda ŞHA kullanımı, fizyolojik değerlere yakın ve zaman içinde sabit gerilme kuvvetleri sağlar. Bu kuvvetler doku büyümesini ve dolayısıyla dişlerin doğru pozisyona hareketini iyileştiren stres koşulları oluşturur [22]. Şekil Resim 2.3'te görülen yay, bir ucundan distal kemiğe ve diğer ucundan hareketli kemik segmentine sabitlenmiştir. S, ŞHA yayları, P, mandibulayı sabitlemek için hareketlere izin vermeyen kemik plakları, D, öne doğru yer değiştirecek seğmen ve C, yeni oluşturulmuş kemiği göstermektedir. Mandibulanın iyi bir şekilde stabilize edilmesi ve intramembranöz ossifikasyonun (bağ dokusu kaynaklı kemikleşme) teşvik edilmesi amacıyla, mandibulayı sabitlemek için distal (yakın) ve proksimal (uzak) kemiğe iki titanyum kemik plakası vidalanmıştır. Bunun başarılı osteogenez distraksiyonu için temel prensiplerden biri olduğu bilinmektedir [24].



Resim 2.3. Yeni süperelastik ŞHA distraktörü [24].

Endodonti alanında (diş pulpası ve diş kökünü çevreleyen dokularla ilgili sorunları inceleyen diş hekimliği dalı), tıbbi tedavi, iyi bir temizlik ve şekillendirme gerçekleştirmek için kök kanalının içinde çalışan döner cihazların (eğeler) kullanılması öngörülür: Arındırılan kanal daha sonra saf bir dolgu ile doldurulur. Eğeler iyi bir esnekliğe ve kesici bir bıçağa sahip olmalıdır. İlk eğeler çeliktendi ve elle kullanılıyordu. 80'li yılların sonunda, NiTi'nin kullanılmaya başlanmasıyla teknikte büyük bir gelişme sağlanmıştır: Süperelastik davranış, yüksek esneklik, deformasyonun geri kazanımı (plastik gerilme oluşmadan) ve uygulanan kuvvetin sınırlandırılmasını sağlamış, böylece NiTi eğelerin (Resim 2.4) dönen bir motorla kullanılmasına izin vermiştir [22].

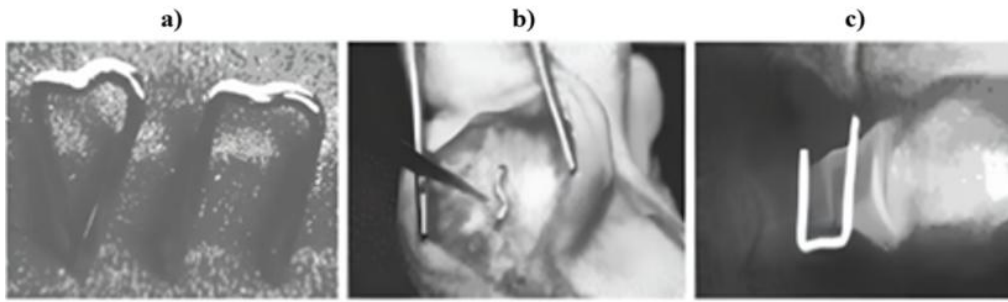


Resim 2.4. Endodontik NiTi ege [22]

2.3.2. Ortopedi alanında kullanımı

ŞHA çeşitli ortopedik alanlarda uygulanmıştır. Şekil hafızalı zımbaların uygulanmasıyla kırık ve çatlak kemiklerin onarımının önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Ortopedik zımbada ŞHE kullanılması iyileşme sürecini hızlandırır. Kırılan kemiği yeniden

yapılandırmak için, ŞHE zımbası kırık kemiğin yerine açılmış şekliyle yerleştirilir. Bu zımbaların, sürekli ısıtma işlemi sırasında zımbaları kapatarak kemiklerin bölünmüş kısmını sıkıştırdığı keşfedilmiştir. Bu prosedür, iyileşme sürecini hızlandırmak için oluşturulan kuvvetten yararlanarak iyileşme süresini önemli ölçüde kısaltmaktadır. Bir hastanın kırığının iyileşme süresini kısaltmak için kullanılan zımba Resim 2.5'te gösterilmektedir [25].



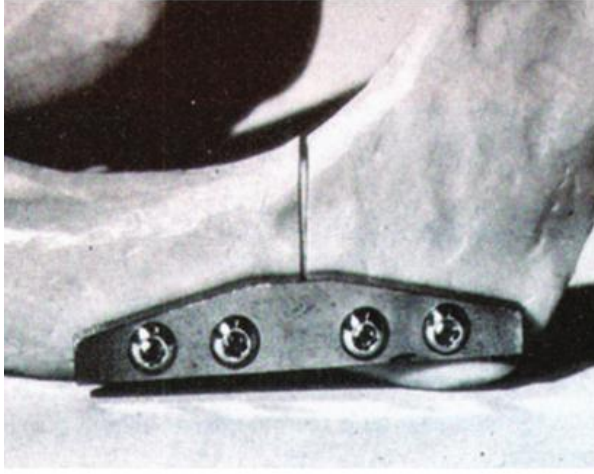
Resim 2.5. a) Ortopedik zımbalar b) İnsan ayağına yerleştirilen zımbalar c) İnsan ayağının röntgeni [25]

Ortopedik kemik zımbalar veya plakalar, M_f 'den A_f 'ye ısıtma sırasında form geri kazanımı sınırlı olduğu zaman ŞHA tarafından üretilen streten yararlanarak kırıkları tedavi etmek için kullanılır [22]. Ortopedik kemik zımbaları aynı zamanda sabitleme zımbaları veya kırık zımbaları olarak da adlandırılır. Ortopedik kemik zımbaları şekil olarak zımba tellerine çok benzer, ancak daha kalın, daha büyük ve daha güçlüdürler (Resim 2.6). Kemik zımbaları cerrahi sınıf paslanmaz çelikten (316 veya 316L), cerrahi sınıf titanyumdan (Ti_6Al_4V) ve Nitinol alaşımından yapılır [26].



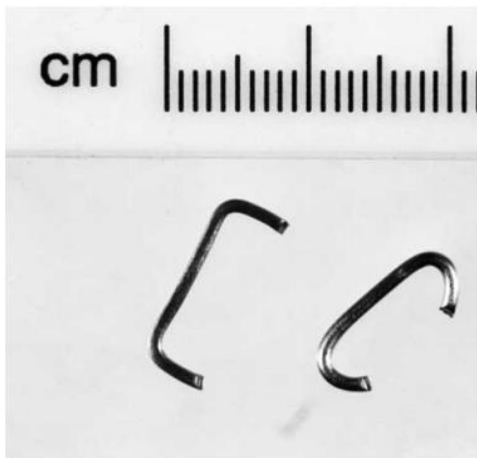
Resim 2.6. Farklı şekillerde kemik zımbaları [26]

Ortopedik kemik zımbası, martensitik faz sırasında ($T \leq M_f < A_f$) deforme olduğu ve gövdeden daha düşük bir A_f sıcaklığına sahip olduğu için kırığın bulunduğu gövdeye yerleştirilir [22]. Şekil hafızası etkisi gövde sıcaklığı ile ortaya çıkar; sınırlı iyileşmenin bir sonucu olarak plakalar sürekli bir stres yaratır ve bu da sonunda iki kırık kısmı birleştirir. Alt çene kırıklarının tedavisi için bir uygulama Resim 2.7'de gösterilmektedir.



Resim 2.7. Mandibula kırığı için NiTi plak [22]

Frontozigomatik kırığın düzeltilmesi için ŞHA'nın bir uygulaması olan zımba tekniği kullanılır. Yapılan bir çalışmada, hastanın tedavisinde infraorbital kenar ve zigomatik payanda konvansiyonel olarak plaklanmıştır. Aşağıdaki teknik kullanılarak 10 mm'lik bir Laster zımbası (Resim 2.8) frontozigomatik suture yerleştirilmiştir [27].



Resim 2.8. Distraksiyondan önce ve sonra zımba telleri [27]

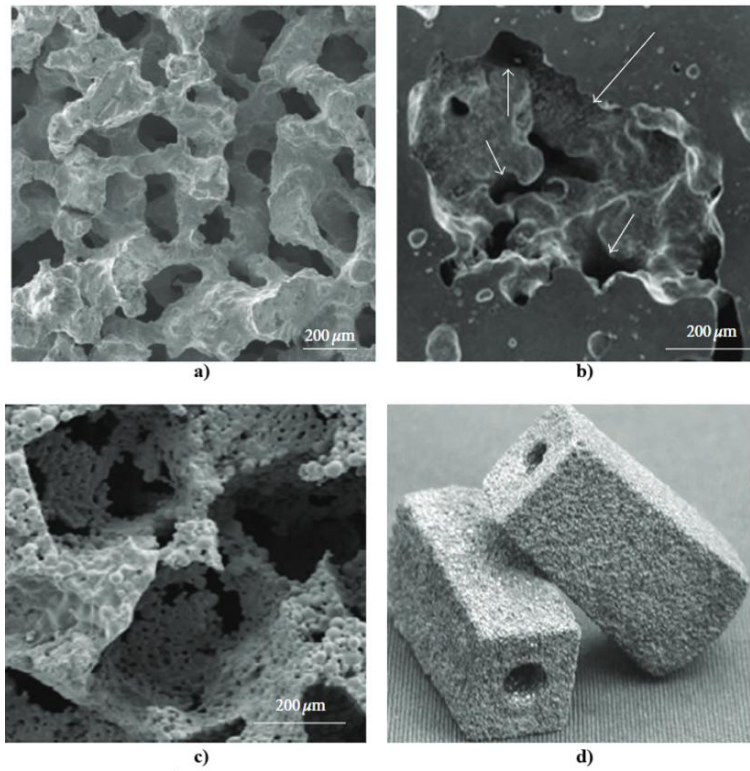
Zımbanın tam distraksiyonunu sağlamak için zımba 0-4 °C'de sterilize edilmiş buzlu salin (sodyum klorür ve su karışımı) içinde bekletilmiştir. Distraksiyondan sonraki açıklık bölücülerle ölçülmüş ve bu ölçüm indirgenmiş kırığa aktarılmıştır. Bölücülerin noktaları kırık boyunca eşit mesafelere, kemik parçasının yer değiştirme eğilimine göre bir çizgi halinde yerleştirilmiştir. Bölücüler tarafından oluşturulan işaretlerde 1,5 mm çapında bir fissür frezi kullanılarak eşit derinlikte (5 mm) delikler açılmış ve dikkati dağılan zımba buzlu salinden çıkarılıp hemen açılan deliklere implant edilmiştir. Lokal sıcaklığı artırmak için iki dakika boyunca ılık salin kompres uygulanmış ve zımba hızla orijinal şeklini geri kazanmıştır. Vücut sıcaklığına ulaştıkça zımbanın şekli değiştiği için kemik parçalarını otomatik olarak sıkıştırdığı gözlemlenmiştir (Resim 2.9). Bu işlemin sonucunda frontozigomatik sütürdeki zımba sağlam ve ele gelmeyen bir şekilde kalmış ve yedi ayda hiçbir semptomu neden olmamıştır [27].



Resim 2.9. Frontozigomatik kırığı sabitlemek için zımba [27]

ŞHA köpükleri, ortopedik malzeme endüstrisinde ŞHA'nın bir başka kullanım alanıdır. Gözenekli NiTi, düşük yoğunluğu, yüksek yüzey alanı, yüksek geçirgenliği, yüksek mukavemeti deformasyon veya kırılmayı önlemek için çok önemlidir, nispeten düşük sertliği (stres koruma etkilerini en aza indirmeye yardımcı olur), yüksek tokluğu (kırılgan başarısızlığı önlemek için çok önemlidir) ve şekil geri kazanım davranışı (implant yerleştirmeyi kolaylaştırır ve konak doku içinde iyi mekanik stabilite sağlar) nedeniyle osseointegrasyon (implant yüzeyi ile çevreleyen kemik dokusu arasında güçlü bir yakın temasın oluşması) süreçleri için özellikle ilgi çekicidir [22].

60'lı yılların sonunda NiTi'nin gözenekli bir formu keşfedilmiş ve yüksek potansiyeli hemen fark edilmiş olsa da NiTi köpüklerin (Resim 2.10) etkin kullanımı ancak biyouyumluluk ve korozyon direnci üzerine yapılan derin çalışmalardan sonra başlamıştır. Bu çalışmalardan, arzu edilen mimarilere ve mikroyapılara sahip köpükler oluşturmak için, üretim süreçlerinin ve biyolojik etkileşimleri uyarlamak için gözenek yüzey modifikasyonlarının önemi vurgulanmıştır. Gözenekli NiTi'nin kemik dokusu büyümesi için daha yüksek bir uyarıcı ve geleneksel malzemelerden (titanyum, paslanmaz çelik, krom-kobalt) iki derece daha yüksek bir kemik birikim hızı sağladığı doğrulanmıştır [22].



Resim 2.10. Üç farklı yöntem kullanılarak üretilen gözenekli NiTi'nin taramalı elektron mikroskobu görüntüleri: A) Kendiliğinden yayılan yüksek sıcaklık sentez işlemi (gözeneklilik $\%65 \pm 10$, 100-360 μm) B) Argon genleşmeli kapsülsüz sıcak izostatik presleme (gözeneklilik $\%70$, 355-500 μm) D) SHS işlemi ile üretilen spinal füzyon için ticari gözenekli NiTi implant [22]

NiTi çubuklar, omurların göreceli konumunu değiştirmek için kullanılan skolyoz düzeltme cihazlarında da tercih edilmektedir. Ek olarak, yaralı intervertebral diskin (omurga ile omurga kemiği arasında yer alan yastıkcıklar) yerine kullanılabilecek yuvarlak bir omurga omuru ara parçası oluşturmak için şekil hafızası etkisinden yararlanılması önerilmiştir [22]. Bu ara parçanın iki omur arasına yerleştirilmesi, omurga omurlarının lokal olarak güçlendirilmesini sağlayarak iyileşme süreci boyunca herhangi bir travmatik hareketi

önler. Şekil hafızalı bir ara parçanın kullanılması, bir dereceye kadar hareketini koruyan hastanın pozisyonundan bağımsız olarak sabit bir yük uygulanmasına izin verir. Bu cihaz skolyoz tedavisinde kullanılır. Resim 2.11'de omurga omurları ve şekil hafızalı ara parça gösterilmiştir. Sol tarafta, ara parça martensitik durumdadır ve sağ tarafta, ara parça süperelastik etki tarafından geri kazanılan orijinal şeklindedir [28].



Resim 2.11. Omurga omurları ve şekil hafızalı ara parçalar [28]

Süperelastik etkiye sahip NiTi, intramedüller çivilerin (vücudun uzun kemiklerinin kırıklarını tedavi etmek için kullanılmaktadır) üretiminde de kullanılmaktadır. 2011 yılında bir patentte, iki yönlü şekil hafıza etkisi, kırılmış uzun kemiklerde intramedüller çivinin yerleştirilmesi ve daha sonra çıkarılması için kullanılmıştır. Şekil 2.4, çivinin gövdesi boyunca uygun yuvalara yerleştirilmiş bazı NiTi alaşımlarını göstermektedir. Bu alaşımlar, sıcaklığı değiştirerek iki farklı konum alabilir: gövdeden dışarı çıktıkları açık bir konum ve gövdeye geri çekildikleri kapalı bir konum. İlk konum, yerleştirme ve çıkarma sırasında kullanılırken, ikinci pozisyon kırık tedavisi sırasında çiviye kemiğe sabitlemek için kullanılır. Patent, alaşımın, vücut sıcaklığından daha düşük bir A_f sıcaklığına sahip olmayı önermektedir: bu şekilde, açık konumda malzeme östenit fazdayken, martensit faza karşılık gelen kapalı konum, cihazın uygun bir $T < M_f < A_f < 37^\circ\text{C}$ sıcaklığa kadar soğutulmasıyla indüklenir [22].



Şekil 2.4. Kırılmış uzun kemikler için intramedüller çivi [22].

NiTi ŞHA'lar ortopedik tedavide kısmen körelmiş kasların fizyoterapisi için kullanılmaktadır. Ellerin orijinal hareketlerini yeniden üretebilen fizyoterapi eldivenleri, ŞHA tellerinin parmak bölgesine yerleştirilmesiyle geliştirilmiştir (Resim 2.12). Bu teller iki yönlü şekil hafızası etkisine sahiptir, böylece eldivenin ısıtılması tellerin uzunluğunu kısaltır ve eli kapatır, soğutma ise telleri eski şekline döndürür ve eli açar. Aslında, NiTi'den yapılan teller, zaman içinde performansta bir düşüş olmadan çok sayıda ısıtma ve soğutma döngüsüne dayanabilir [28].



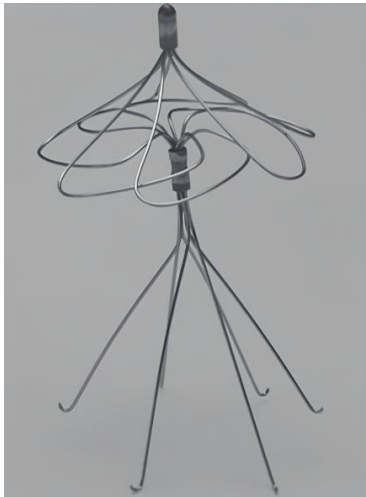
Resim 2.12. ŞHA telli eldivenler: a) Düşük sıcaklıktaki pozisyon b) Yüksek sıcaklıktaki pozisyon [28]

2.3.3. Vasküler alanda kullanımı

ŞHA cihazları vasküler alanda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Patolojinin cerrahi müdahale yerine perkütan cihaz yerleştirme yoluyla tedavi edildiği mini-invaziv (küçük kesi) prosedürlerin geliştirilmesine özellikle şekil hafızalı alaşımların keşfi yardımcı olmuştur [22].

Simon filtresi, yeni nesil cihazlar için teknolojiyi kıyaslayan şekil hafızalı alaşımların vasküler uygulamaları için geliştirilen ilk cihaz olmuştur (Resim 2.13). Pulmoner emboliye (akciğer pıhtısı) direnmek için kullanılmıştır. Bu cihaz pıhtıları filtrelemeye yardımcı olmakta ve kan dolaşımında çözünen pıhtıyı hapsetmekteydi [29].

Şekil hafızası etkisi sayesinde yerleştirilebilmektedir. Cihaz, ortam sıcaklığında martensitik fazda gösteren vücut sıcaklığına eşit A_f değerine sahip bir NiTi alaşımı ile açık konfigürasyonda üretilir. Böylece, cihazın kateter üzerine kıvrılması sırasında, çok değişkenli fazdan tek değişkenli faza martensitik dönüşümün bir sonucu olarak, cihazın kapatılmasını ve katetere kolayca yerleştirilmesini sağlayan bir kalıntı deformasyon mevcuttur. Vücuda yerleştirilmesi sırasında sıcaklığı düşük tutmak için kateterin içinde bir salin solüsyonu akar. Kateter yerine oturduğunda filtre serbest bırakılır, salin solüsyonu durdurulur ve vücut ısı, cihazın orijinal şeklinin geri kazanılmasıyla martensit-östenit dönüşümünü tetikler. Filtre artık kan akışındaki olası pıhtıları engelleyebilmektedir. Literatürde, süperelastik etkiyi kullanan çeşitli farklı filtreler de bulmak mümkündür; bu durumda da benzer şekilde, ortam sıcaklığındaki açık konfigürasyon zaten kararlı bir östenitik fazdadır; kıvrılmış cihaz, vücutta serbest bırakılır bırakılmaz orijinal açık konfigürasyonuna geri döner [22].

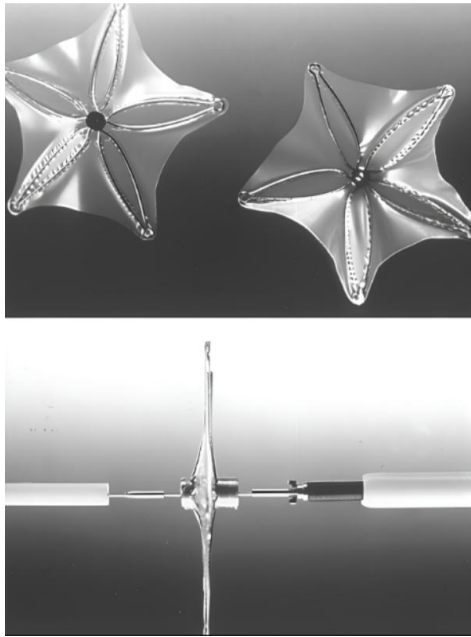


Resim 2.13. Simon filtresi [30]

Diğer yaygın cihazlar ventriküler septal defektleri kapatmak için kullanılanlardır, bunlar kalbin iki düşük basınçlı odacığı arasındaki yüzeyde bir atriyal deliğin varlığı ile karakterize edilir. Cerrahi yöntem torakotomi yoluyla invaziv ve tehlikeli bir yaklaşımı ve

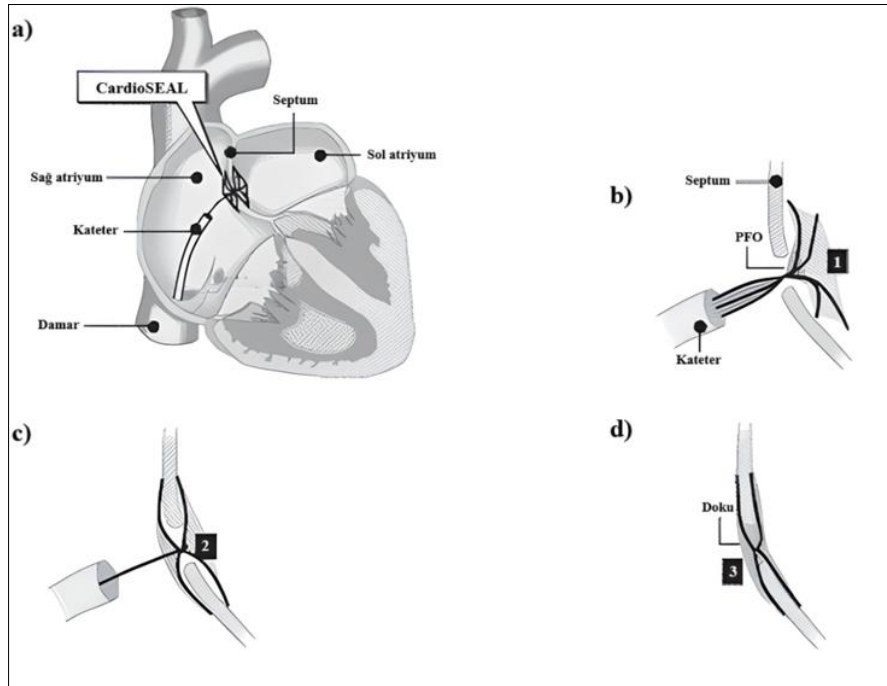
deliğın elle dikilmesini içerir. Mini-invaziv bir yaklaşım kullanma alternatifi caziptir. Cihaz ŞHA tellerinden ve geçirimsiz bir poliüretan membrandan yapılmıştır. Yerleştirme prosedürü üç adımdan oluşmaktadır: (1) kateterin kıvrılmış cihazla birlikte superior vena kava (sağ ve sol boyun bölgesinden-üst ekstremitelerden yani vücudun kalbin yukarısındaki kısımlardan kanı toplayan ve sağ kalp boşluğuna getiren ana geniş toplardamar) yoluyla yerleştirilmesi, (2) kateter ucunun sol atriyumda (kalbin içinde bir odacık) yerleştirilmesi ve cihazın yarısının serbest bırakılması ve (3) cihazın kalan kısmının sağ atriyumda serbest bırakılmasıyla işlemin tamamlanması. Cihaz tipolojisine göre hem şekil hafızası hem de süperelastik etkilerden yararlanılmaktadır [22].

Atrial septal oklüzyon cihazı (Resim 2.14) hastanın göğüs kafesinin açılması ve atriyal deliğın dikilmesi nedeniyle son derece invaziv ve tehlikeli olan geleneksel cerrahiye bir alternatiftir. Bu cihaz ŞHA telleri ve su geçirmez bir poliüretan filminden oluşmaktadır. İlk olarak, cihazın bir yarısı bir kateter aracılığıyla vena kavadan (oksijensiz kanı oksijen almak için kalbe getiren çok büyük damarlar) kalbe kadar kapalı bir şekilde sokulur. Sonra, atriyal deliğe yerleştirilir ve orijinal şeklini geri kazanarak açılır. Daha sonra, cihazın ikinci yarısı ilkiyle aynı yoldan yerleştirilir ve ardından her iki yarı birleştirilir. Bu prosedür deliği kapatarak bir atriyumdan diğerine kan akışını önler [31].



Resim 2.14. Atriyal septal oklüzyon cihazı [31].

Cihazın yerleştirildiği kalbin şeması Şekil 2.5'te gösterilmiştir [32].

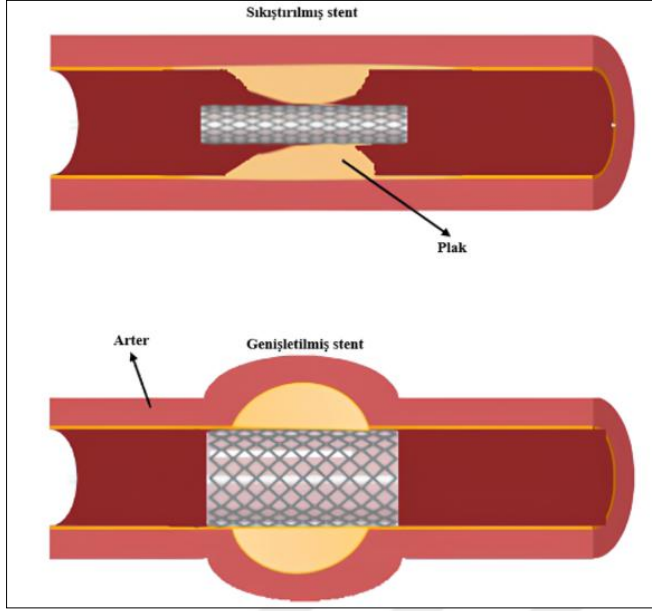


Şekil 2.5. Atriyal septal oklüzyon cihazı: a) Cihaz yerleştirilmiş kalp şeması b) Cihazın ilk yarısı sol atriyumda yerleştirilir c) Cihazın ikinci yarısı sağ atriyumda yerleştirilir d) Kateter geri çekilir ve doku iyileşmeye başlar [32]

NiTi alaşımları, kendiliğinden genişleyebilen vasküler stentlerin sayısız uygulamasında da kullanılmaktadır. Stentler, stenotik bir damarı (aterosklerotik birikintiler tarafından tıkanmış) açan ve böylece periferik dokulara kan akışının yeniden sağlanmasına izin veren metalik “ağlardır” (paslanmaz çelik, CrCo (krom-kobalt) veya NiTi alaşımlı tüplerin lazerle kesilmesi yoluyla oluşturulur). Paslanmaz çelik ve CrCo alaşımlı stentler için stentleme prosedürü şunlardan oluşur: (1) stentin şişirilebilir bir balonu olan bir kateterin uç kısmına kıvrılması, (2) kateterin bir damardaki cerrahi bir kesiden sokulması ve kateterin stenotik bölgedeki damar boyunca konumlandırılması, (3) arteriyel damara karşı iten stentin genişlemesiyle balonun şişirilmesi ve (4) balonun söndürülmesi ve kateterin çıkarılması. Elastik geri tepmeyi takiben, stent açık bir konfigürasyonda kalır (plastik deformasyon) ve damarı yeniden tıkama eğiliminde olan doğal damar kasılmasına karşı koyar [22].

Transluminall koroner anjiyoplasti sırasında stent implantasyonu koroner arter darlığını tedavi edebilir. 1994 yılında FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) balonlarla genişleyen koroner stentlerin uygulanmasını onaylamıştır. Bununla birlikte, metalik bir stent klinik olarak ilk kez 1986 yılında uygulanmıştır. Daha sonra, geliştirilmiş malzeme ve tasarıma sahip stentler geliştirmek için birçok araştırma yapılmıştır. Vasküler

stentlerin performansının şematik gösterimi Şekil 2.6'da gösterilmektedir [33]. Şekilde görülen plaklar damar duvarı içinde birtakım minerallerin ve vücuttaki hücrelerin yer aldığı kolesterol içerikli pürüzlenmelerdir.



Şekil 2.6. Vasküler stent performansının şematik gösterimi [33]

Mükemmel yorulma performansı, mekanik özellikleri ve biyouyumluluğunun bir sonucu olarak NiTi, uzun süreli kurulum gerektiren tıbbi cihazlar ve implantlar için malzeme olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. NiTi bazlı stent, alaşımın süperelastik davranışını kullanarak bu alaşımın tıbbi cihazlardaki belki de en ünlü uygulaması olan 2003 yılında tanıtılmıştır. Stent, hastalıklı arterlerin desteklenmesi için kullanılan minyatürleştirilmiş silindirik elastik bir cihazdır. Nitinol, arterlere implante edilen tüm stentlerin yaklaşık %25'inde kullanılmaktadır. Kendiliğinden genişleyen şekil hafızalı alaşım stentlerin çapı, hedef arterlerinkinden daha büyüktür. Cihazın standart ortam koşullarında kolayca çalışabilmesi için A_f vücut sıcaklığının altında küçük bir değere ayarlanır. Stent, erken salınımı engellemek için bir teçhizata sabitlenir ve kurulumdan sonra çıkarılır. Kısa bir kurulum süresinden sonra stent nihai konfigürasyonuna ulaşır [33].

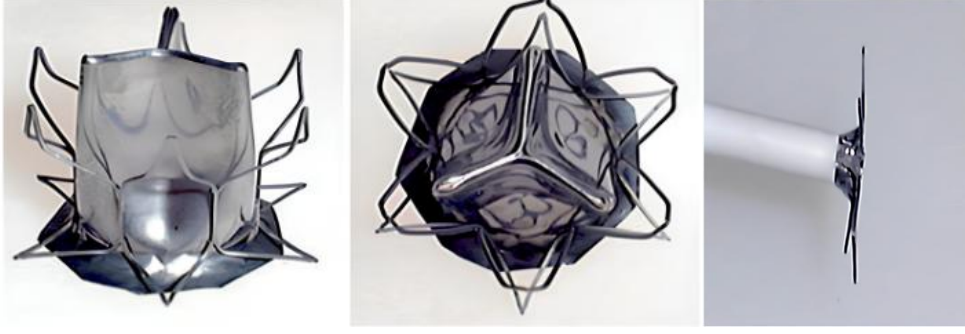
NiTi alaşımlarının bir diğer başarılı uygulaması da abdominal aort anevrizmalarının (AAA) tedavisi için stent-greft kullanımıdır. Anevrizma, damar duvarı değişiklikleri nedeniyle bir arteriyel damarın bir kısmının kalıcı olarak genişlemesidir. Bu patolojinin tedavisi için, son yıllarda, klasik cerrahi tekniklerle birlikte, perkütan stent-greft

yerleştirilmesi ile endovasküler teknikler popülerlik kazanmıştır. Bu, stent-greftin bir kateter üzerinde kolayca kıvrılabilmesi, yerleştirme aşamasında yeterince esnek olması ve doğru şekilde konumlandırıldıktan sonra aortaya sabitlenerek orijinal şeklini geri kazanabilmesi anlamına gelir. Tüm bu özellikler NiTi alaşımlarının süperelastik davranışında mevcuttur. Bu, piyasada bulunan çok sayıda farklı protezin bir açıklamasıdır (Resim 2.15) [22].



Resim 2.15. NiTi alaşımlarında stent-greft örnekleri [22]

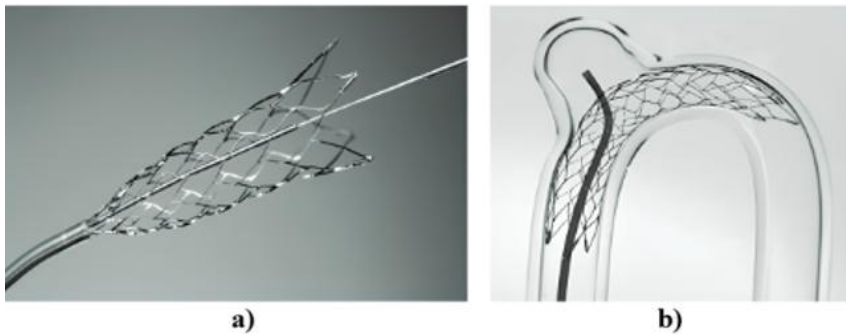
Aort kapağının endovasküler tedavisine farklı bir yaklaşım, stentin ŞHA'nın süperelastik özelliklerinden yararlandığı ve kapağın 10 µm NiTi membranlar kullanılarak yapıldığı bir protez kullanmaktır (Resim 2.16). “eNitinol” olarak bilinen bu membranlar endotel hücreleri için bir iskele görevi görecektir ve bir semilunar kapakta (arterler ve kalbin karıncıkları arasındaki bağlantıyı kontrol eder) yaprakçık olarak kullanılmak için yeterince esnektir. Antikoagülan ilaçlara ihtiyaç duymadan mekanik bir kapak olarak uzun bir ömür sağlarlar. Ayrıca, protezin toplam boyutları bir ŞHA membranı kullanılarak önemli ölçüde azaltılabilir [22].



Resim 2.16. eNiTinol membranlar ve NiTi alaşım stent ile gerçekleştirilen perkütan aort kapağı eNiTinol membranlar ve NiTi alaşım stent ile gerçekleştirilen perkütan aort kapağı [22]

Günümüzde nöroşirürji alanında NiTi alaşımları; koiller, stentler ve mikro kılavuz teller olmak üzere üç tür cihazın üretiminde kullanılmaktadır [22].

Stentler intrakraniyal aterosklerotik hastalığın tedavisi için de kullanılmaktadır. Stent tedavisi, daralmış bir lümenin olduğu yerde orijinal kan akışını geri kazanmayı amaçlamaktadır. Tedavinin en büyük zorluğu, nispeten sert olan stent + kateter sisteminin kıvrımlı anatomi boyunca serebral damara kadar navigasyonuna izin vermektir. Bu nedenle, paslanmaz çelik veya CrCo alaşımlı klasik stentler yerine ŞHA kendiliğinden genişleyebilen stentler tercih edilmektedir. Ayrıca, NiTi mekanik histerezisini karakterize eden geniş plato, stentin damar duvarına uyguladığı kuvvetlerin kontrol edilmesini sağlar. Stentler (Resim 2.17), özellikle anevrizma geniş bir boyuna sahip olduğunda, intrakraniyal anevrizmaların endovasküler olarak sarılması için yardımcı bir cihaz olarak da kullanılır [22].



Resim 2.17. NiTi kendiliğinden genişleyebilen beyin cerrahisi stenti [22].

Ayrıca, stent yerleştirmeye yönelik NiTi mikro kılavuz teller, daha iyi bir stres dağılımına (stres-gerinim eğrisindeki plato nedeniyle), daha yüksek bir gerinim geri kazanımına ve

burulma direncine sahip olma avantajına sahiptir ve bunların tümü kılavuz tel bükülme sorunlarını azaltmaktadır [22].

2.4. Antimikrobiyal/Antibakteriyel

2.4.1. Antimikrobiyal nedir?

Antimikrobiyaller bulaşıcı enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır. Sıklıkla nasıl çalıştıklarına göre kategorize edilirler. Her sınıfın farklı bir etki alanı ve aynı sınıfın üyeleri arasında bile savunmasız bakterilerde direnç gelişme olasılığı vardır. Hepsinin yan etkileri ve mikrobiyal direnç gelişimi gibi aynı dezavantajları vardır. Bu nedenle, konakçı ve etken göz önünde bulundurularak yalnızca kesinlikle gerekli olduklarında seçilmeli ve uygulanmalı ve enfeksiyon süreci direnç oluşumu açısından izlenmelidir [34].

Antimikrobiyaller, mikroorganizmaları yok eden veya büyümelerini önleyen her türlü kimyasal veya fiziksel bileşiktir. Bunlar, bir antimikrobiyalin mikroorganizmaları yok etmek için kullanabileceği yöntemlere birkaç örnektir. Antimikrobiyal bileşikler hücreleri doğrudan yok edebilir; hayatta kalmak veya üremek için besin elde etmesini önlemek için hücrenin içine nüfuz edebilir ve bazıları hücre içindeki materyalleri pıhtılaştırarak hücreyi yok eder [35].

Antimikrobiyallerin keşfi, tıp ve insan sağlığı tarihinde önemli bir dönüm noktası olmuştur. Antimikrobiyal tedavinin daha sonraki gelişimi büyük ölçüde, o zamanlar kullanımda olan ilaçlara duyarlı olmayan mikrobiyal türlere karşı etkili ilaç arayışına odaklanmıştır [22]. Bu güçlü yeni ilaçların bazı ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanıldığında hayat kurtardığı ve belirli klinik durumlarda profilaktik olarak kullanıldığında hastalık yükünü azalttığı gösterilmiştir. Antibiyotikler mikroorganizmalardan izole edildiğinden, bazı mikrobiyal türlerin suşları (bir bakteri veya virüsün farklı alt türlerinin, aralarında genetik farklılıklar bulunan grupları) tahmin edilebileceği üzere bunları etkisiz hale getirme kapasitesini geliştirmiş veya bunlara karşı geçirimsiz hale gelmiştir, yani bu suşlar bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir. Sentetik antimikrobiyal ajanlara karşı direnç, normalde türler içinde bireysel mikroorganizmalar tarafından sergilenen varyasyondan kaynaklanmaktadır [36]. Dolayısıyla, antimikrobiyal ilaçların kullanımının yaygınlaşmasının bir sonucu olarak,

seçilim sürecinden kaynaklanan dirençli organizmaların yaygınlığı artmıştır. Hastaneler gibi belirli yerlerde, bireyler arasındaki temas bu dirençli bakterilerin yayılmasını kolaylaştırmıştır [36].

Klinik açıdan önemli bir dizi patojenin antimikrobiyal direnç örüntülerindeki eğilimler Finland (1979) ve Stollerman (1978) tarafından gözden geçirilmiştir. Çoklu antimikrobiyal dirençli *S. aureus* prevalansı 1960 yılına kadar artmış ancak daha sonra faj (bakterileri başarılı ve etkili bir biçimde enfekte eden bir virüs çeşidi) tiplerindeki değişimle birlikte azalmıştır [36].

2.4.2. Antibakteriyel nedir?

Antibakteriyel ajanlar, patojenik bakterilere karşı savaşan bir grup malzemedir. Böylece, bakterilerin metabolik aktivitelerini öldürerek veya azaltarak, biyolojik ortamlardaki patojenik etkileri en aza indirilmektedir. Günümüzde antibakteriyel etkiye sahip biyomalzemelerin üretimi ve tıbbi ve dental tedavi planlarında kullanımı hızla ilerlemektedir. Antibakteriyel ajanlar içeren ürünlerin veya antibakteriyel özelliklere sahip materyal kaplamalarının üretimi, diş hekimliği ve tıp alanındaki araştırmalar için ilginç bir konu haline gelmiştir. Çeşitli implant türleri, restoratif malzemeler, yapıştırıcılar, protez bazlı malzemeler ve doku düzenleyiciler antibakteriyel özelliklerle üretilmekte ve laboratuvarlarda analiz edilmektedir; hatta bazıları piyasaya sürülmüştür. Rezin bazlı kompozitler veya cam iyonomerler gibi restoratif materyallere antibakteriyel ajanlar ekleme fikri yeni bir kavram değildir. Ancak nanoteknolojinin tıp ve diş hekimliği alanlarında kullanılmasının umut verici bir konsept olduğu kanıtlanmıştır. Klorheksidin eklenerek antibakteriyel özelliklere sahip rezin bazlı kompozitler üretmek için daha önce çabalar sarf edilmiştir; ancak bunların kısa süreli etkileri olmuştur. Ayrıca, reçine bazlı kompozitlere klorheksidin ve antibiyotik eklenmesi mekanik özelliklerini tehlikeye atmış, öyle ki bu bileşikler kompozitlerden çıktıkça mekanik özellikleri kötüleşmiştir. Ayrıca, bu organik antibakteriyel malzemeler ısıya maruz kaldıklarında hasara karşı oldukça hassastırlar. Bu sorunların üstesinden gelmek için çok sayıda çalışma yürütölmektedir. Antibakteriyel maddeler kompozitlerin dolgu maddelerine veya reçine matrisine eklenebilmektedir. Tüm bu yenilikçi faktörler için göz önünde bulundurulması gereken bir husus, kompozit malzemeye entegrasyonlarının mekanik veya estetik özelliklerde bir azalmaya neden olmamasıdır [37].

2.5. Metallerin Antibakteriyel Aktivitesi

Yüksek mukavemetleri, mükemmel aşınma ve korozyon dirençleri, yüksek yorulma özellikleri ve iyi biyouyumlulukları nedeniyle paslanmaz çelik, titanyum ve alaşımları ve kobalt alaşımları gibi metaller ve alaşımlar çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanım alanı bulmuştur [38].

İnsan dokuları, insan yaşamı boyunca travma, kanser veya bazı dejeneratif hastalıklara dayanabilen karmaşık bir hiyerarşik yapıya sahiptir ve bu nedenle etkilenen dokuyu yenilemek ve onarmak için yeni stratejiler belirlemek çok önemlidir. Başta biyomalzemeler ve doku mühendisliği iskeleleri olmak üzere çeşitli yapılar geliştirilmekte ve optimize edilmektedir. Bununla birlikte, harici cihazların veya malzemelerin insan vücuduna girmesi, bakteriyel enfeksiyon olasılığının artmasıyla güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Örneğin, ameliyathanelerde olduğu gibi çok sınırlı sayıda bakterinin varlığı bile ölümcül sonuçlar doğurabilir. Bu bakteriyel enfeksiyonlar cerrahi müdahaleden aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilir ve implant yetmezliğine ve hastanın acı çekmesine neden olabilir. Bu nedenle, bu tür olumsuz bakteriyel enfeksiyonları azaltabilen biyomalzemelerin ve yapıların geliştirilmesi büyük ilgi görmektedir [39].

Ag^{+1} , Cu^{+2} ve Zn^{+2} gibi bazı metal iyonlarının bakteri metabolizmasına girdiği ve enzimlerini inaktif hale getirdiği iyi bilinmektedir. Diğer sistemler bakterileri öldüren hidrojen peroksit üretir. Bununla birlikte, bu yöntemlerle ilgili açıklama gerektiren birkaç sorun vardır [40].

Metal iyonlarının mikropalara karşı direnci şu şekildedir: $Ag > Hg > Cu > Cd > Cr > Pb > Co > Au > Zn > Fe > Mn > Mo > Sn$. Gümüş metali, bakterilere karşı en dayanıklı metal olması, vücut üzerinde olumsuz bir etkisinin olmaması, çoğu malzemeden daha ucuz olması ve üretiminin basit olması nedeniyle diğer metallere göre daha sık kullanılmaktadır. Gümüş nitrat, klinik tıbbi ürünlerde en sık görülen gümüş kimyasalıdır. Çünkü gümüş iyonlarını en hızlı salabilen malzeme gümüş nitrattır [40].

Gümüş iyonlarının proteinler ve enzimlerdeki tiyol (sülfhidril) gruplarına olan güçlü yakınlığı, antibakteriyel etki tarzlarının temelini oluşturur. *Pseudomonas aeruginosa*'nın bölünmesini engeller; hücre zarına ve içeriğine zarar verir. SH gruplarına bağlanması

virüsidal etki ile sonuçlanır. Mantar gruplarına bağlandıktan sonra bu gruplar üzerinde çalışır. Gümüş bakterilerin K^+ yaymasına neden olur; çeşitli sitoplazmik enzimler ve sitoplazmik membranlar üzerinde etkilidir. Nükleik asitler de gümüş iyonları ile ilişkilidir [40].

Antibakteriyel seramikler için taşıyıcı bir yapı ve basit metal iyonu yerleştirme gereklidir. Taşıyıcı yapıya bağlı olarak antibakteriyel seramikler kalsiyum fosfat, zeolit ve amorf silika olmak üzere üç kategoriye. Bu malzemelerin hepsi masif kristal yapıya sahip olma özelliğine sahiptir. Sonuç olarak, metal iyonları sisteme sızma ve mikroorganizmaları etkileme kabiliyetine sahiptir [40].

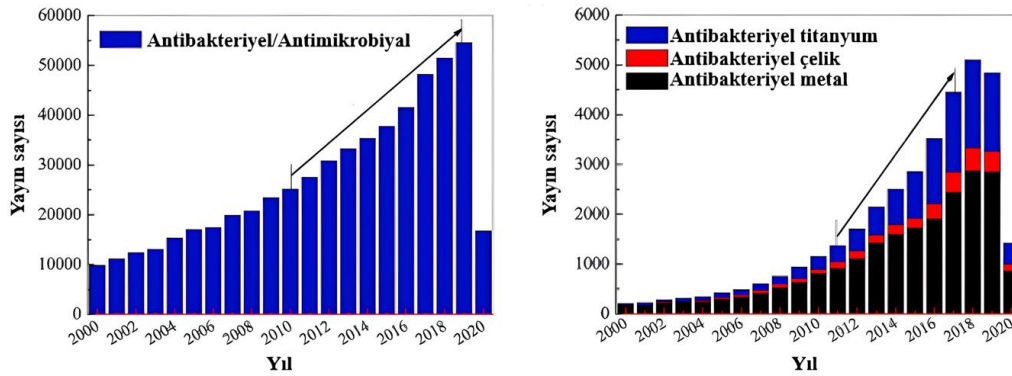
Bu tür seramikler insanlarla doğrudan temasa geçebilecekleri için biyolojik uyumluluk sergilemelidirler. Daha önceki araştırmalara göre, hidroksiapatit yüksek düzeyde biyouyumluluğa sahiptir. İnsan vücudunun farklı bölgelerindeki birçok cerrahi implantasyonda hidroksiapatit kullanılmaktadır. Ayrıca, hidroksiapatit Ag^+ , Cu^{+2} , Zn^{+2} ve diğerleri gibi metal iyonları ile çok yüksek bir katyon değişim oranına sahiptir [40].

Bu malzemeler insanlarla temas edebileceğinden, taşıyıcı gövde kalsiyum fosfattır. Kimyasal arıtma işlemlerinin çoğunun insan sağlığına zarar verdiği göz önünde bulundurularak geliştirilen metal iyon katkılı antimikrobiyal tozun oluşturulmasında kullanılan metal iyonu gümüştür [40].

Antibakteriyel metaller ve alaşımlar, element alaşımları ve uygun metal şekillendirme ve ısıtma işlemi ile bir bakterinin yapışmasını, büyümesini ve çoğalmasını engellemek için güçlü bir yetenek sergileyen bir tür metalik malzemedir. Son zamanlarda, Cu ve Ag içeren antibakteriyel metal alaşımlarının, antibakteriyel paslanmaz çelik, antibakteriyel titanyum, antibakteriyel magnezyum ve alaşımları ve antibakteriyel kobalt alaşımı gibi birçok bakteriye karşı iyi antibakteriyel yetenek sergilediği bildirilmiştir. Alaşım elementleri esas olarak geniş spektrumlu antibakteriyel yeteneğe sahip olduğu bildirilen Ag ve Cu elementleridir. Günümüzde, antibakteriyel metal alaşımları dünya çapında büyük ilgi çekmiş ve antibakteriyel metal alaşımlarının klinik uygulamalarını teşvik edecek birçok yeni ilerleme kaydedilmiştir. Çizelge 2.1'de Web of Science veri tabanı aramalarında yıllara göre “antibakteriyel” veya “antimikrobiyal” konulu çalışmaların yayın sayıları gösterilmektedir. Bu rakamlar, son 20 yılda bu konuda yaklaşık 56 000 yayın yapıldığını

göstermektedir. 6 ile %16 arasında, özellikle son on yılda yayınlarda istikrarlı bir artış olmuştur. Öte yandan, “Antibakteriyel Metal” ile ilgili yayınlar da önemli ölçüde artmıştır. Özellikle “antibakteriyel titanyum” ile ilgili makale sayısı 2016 yılında önceki yıllara göre %40'a varan bir artış göstermiştir. Bu durum, antibakteriyel niteliklere sahip metal alaşımlar üzerine yapılan araştırmaların, klinik ve endüstriyel uygulamalardaki öneminin kabul edilmesinden bu yana ilerlediğini göstermektedir. Yüzey mühendisliği, üretim yöntemleri ve nanomalzeme uygulamalarındaki ilerlemelerin bir sonucu olarak antibakteriyel metal alaşımlarının gelecekte çok daha yaygın ve başarılı bir şekilde kullanılması beklenmektedir [38].

Çizelge 2.1. Web of Science tarafından aranan antibakteriyel araştırmalarla ilgili yayınlar [38]



Antibakteriyel metaller ve alaşımlar geliştirmek için, bir bakteri ile malzemeler arasındaki etkileşimi anlamak çok gereklidir. Bir bakteri ile metalik malzemeler gibi malzemeler arasındaki etkileşim kabaca dört adıma ayrılabilir: 1) Birincil adım, bakterinin bir malzeme yüzeyine yapışmasıdır. Campoccia tarafından belirtildiği üzere, malzeme yüzeylerine bakteriyel yapışma, patojen türü, fizyolojik sınırların doğası, yüzey morfometrisi ve malzemelerin yüzey fizikokimyasal özellikleri de dahil olmak üzere çok sayıda değişkenden önemli ölçüde etkilenmektedir. Bakteriyel yapışma süreci tersine çevrilebilir. 2) İkincil adım, bakterinin malzeme yüzeyinde kolonize olmasıdır. Bu süreçte bakteriler yüzeyde birikir ve kolonize olur. Kolonizasyon spesifik moleküler ve hücresel etkileşimlerden etkilenir. Öte yandan bakteri kolonizasyonu, metabolik yan ürünleri sayesinde substratın yüzey kimyasını da değiştirir. Bu süreç geri döndürülemez. 3) Üçüncü adım biyofilm oluşumu ve olgunlaşmasıdır. Bakteriler yüzeyde kolonize olduğunda, bakteriyel mikro koloniler oluşacak ve bakteriler biyofilm oluşumuna katkıda bulunan ekzopolimerik maddeler (çoğunlukla polisakkaritler ve diğer makromoleküller) üretecektir.

Yüzeyde bir biyofilm oluştuğunda, kendi ürettiği polisakkarit matriks içindeki bakterileri hem sıvı kesme stresinden hem de sistemik farmakolojik tedavilerin etkisinden koruyacaktır. 4) Son adım bakterilerin çoğalmasıdır. Biyofilmin koruması ile bakteriler yüzeyde çoğalmaya başlar. Sonuç olarak, tüm yüzey bakteriler tarafından kaplanacaktır. Bir bakteri ile malzemeler arasındaki etkileşimden, bakterileri azaltma stratejilerinin de Çizelge 2.2'de gösterildiği gibi kabaca yukarıdaki dört aşamalı etkileşime karşılık gelen dört adıma ayrılabilceği kolayca çıkarılabilir: 1) Bir bakterinin metal bir yüzeye yapışmasını engelleme stratejileri veya yapışma önleme. 2) Bir bakterinin metal yüzeyde kolonizasyonunu engellemeye yönelik stratejiler veya antikolonizasyon. 3) Metal yüzeyde biyofilm oluşumunu engelleme stratejileri veya antibiyofilm. 4) Bir metal yüzey üzerinde bir bakterinin çoğalmasını engelleme stratejileri veya çoğalmayı önleme [38].

Çizelge 2.2. Metal alaşımlar için antibakteriyel stratejiler [38]

Bakteri yapışmasının engellenmesi	Kolonizasyonun engellenmesi	Biyofilm oluşumunun engellenmesi	Çoğalmanın engellenmesi
• Hidrofilik yüzey • Yüksek hidratlı yüzey • Yüksüz yüzey • Süperhidrofobik yüzey • Nanometrik seviyelere kadar pürüzsüzlük • İlaçla seyreltilmiş kaplama • Ag/Cu katkılı kaplama • Antibakteriyel metal alaşım	• İlaçla seyreltilmiş kaplama • Ag/Cu katkılı kaplama • Fotokataliz kaplama • Antibakteriyel metal alaşım	• İlaçla seyreltilmiş kaplama • Ag/Cu katkılı kaplama • Fotokataliz kaplama • Antibakteriyel metal alaşım	• İlaçla seyreltilmiş kaplama • Ag/Cu katkılı kaplama • Fotokataliz kaplama • Antibakteriyel metal alaşım

Çizelgede belirtildiği gibi, biyofilm bakteriyi dış etkenlerden koruyacaktır. Bu nedenle, stratejiler temel olarak bakteri yapışmasının, kolonizasyonun ve biyofilm oluşumunun engellenmesine odaklanmaktadır. Yüzey morfometrisi ve malzemelerin fiziksel-kimyasal özellikleri, çevresel koşullar ve patojen dahil olmak üzere birçok faktör bakteri yapışmasını etkiler. Polimer kaplama, ilaç salgılayan kaplama ve yüklü yüzey gibi yüzey özelliklerini değiştirmek için birçok yüzey teknolojisi geliştirilmiştir. Kir tutmayan yüzeylerin düşük yapışkanlığı muhtemelen doku yapışmasını ve implantın entegrasyonunu engelleyebilir. Nanoyapı yüzey topografisi sadece yapışma açısından değil, aynı zamanda hücre metabolizması açısından da farklı bir bakteriyel davranış belirleyebilir ve sonuçta biyoaktif hale gelebilir. Nanometrik seviyelere kadar inen pürüzsüzlüğün hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerin en düşük adezyonuyla in vitro olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Ag veya Cu içeren yüzey kaplamalarının hücre yapışmasına, kolonizasyona ve metal iyonu salınımı nedeniyle biyofilm oluşumuna karşı koyabildiği gösterilmiştir. Son zamanlarda antibakteriyel metal alaşımları üzerine yapılan araştırmalar, Cu ve Ag içeren metal alaşımlarının da metal iyonu salınımı nedeniyle yapışma önleyici ve biyofilm önleyici işlev gösterdiğini ortaya koymuştur [38].

Antibiyotik direnci, bakteriler ilgili anti mikrobiyallerin etkilerini azaltan veya ortadan kaldıran direnç mekanizmaları geliştirdiğinde ortaya çıkar. Antibiyotiğe dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi daha zordur ve bu nedenle morbidite (özel bir grup içinde ve belirlenmiş bir zaman diliminde belli bir hastalığa yakalanan ve tanı konulan hastaların sayısı (veya oranı)) ve mortalitenin (genel popülasyon içinde belli bir hastalığa bağlı ölüm sayısı (oranı)) artmasına neden olabilir. Başlıca antibiyotik direnç mekanizmaları şunlardır: (1) eflüks pompalarının aşırı ekspresyonu yoluyla antibiyotiklerin aktif eflüksü, (2) antibiyotik tarafından kısıtlananları atlatmak için alternatif metabolik yolların yukarı regülasyonu, (3) bakteriyel hücre duvarı geçirgenliğinin azaltılması, böylece antibakteriyellerin hedef bölgeye gelişinin azaltılması, (4) ilgili antibiyotiği değiştirebilen veya bozabilen enzimlerin ekspresyonu, (5) antibakteriyel ilacın sayısından fazla olacak şekilde hedef enzimin aşırı üretimi ve (6) antibiyotik hedef bölgesinin modifikasyonu.

Bakteriyel direncin artması, yeni antibakteriyellerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Özellikle nanomalzemeler, bakterileri direnç kazanmadan önce ortadan kaldırarak antibiyotik direnciyle mücadele etmek için uygun bir çözüm olarak tanıtılmıştır. M^{n+} ve

metal-NP'lerin yaygın kullanımına rağmen, bakteriyel direnç literatürde neredeyse hiç tanımlanmamıştır. Bu durum, tipik bir ilacın tek bir mekanizma ile tetiklenmesine kıyasla tetiklenen çoklu antibakteriyel mekanizma ile açıklanabilir.

Dahası, M^{n+} ve metal-NP'lerin küçük boyutları hem ekstra hücrel hem de hücre içi hasar vermelerini sağlar, metal iyonları ile nanopartiküller oldukça kararlı olduklarından, zaten öldürülmüş bakterilerden salındıktan sonra diğer bakteri hücrelerini hedefleyebilirler. Metal iyonlarına ve metalik nanopartiküllere karşı bakteriyel direnç mekanizması şimdiye kadar çok derinlemesine incelenmemiş olsa da literatürde birkaç potansiyel yol tartışılmıştır. Örneğin, 10 nm'den büyük partiküllere karşı, bakterilerin hücre dışı matrisleri aracılığıyla mekanizmalar geliştirebildikleri ve böylece NP'lerin topaklanmasına ve dolayısıyla etkisiz hale gelmesine neden oldukları gösterilmiştir. Panacek ve arkadaşları, kendi kendini polimerize eden flagellin proteininin aşırı ekspresyonu nedeniyle 20 nm Ag-NP'lerin aglomerasyonunu Faghihzadeh ve arkadaşları, NP'lerin boyutunu ve zeta potansiyelini değiştirebilen ve benzer şekilde aglomerasyonlarına yol açan hücre dışı polimerik maddelerin (EPS) üretimini ayrıntılı olarak açıklamıştır. Bildirilen bir başka tepki mekanizması da gümüş iyonlarının ve 10 nm'den küçük nanopartiküllerin alımında rol oynayan porinler gibi proteinlerin mutasyonel modifikasyonunu veya ekspresyon seviyelerindeki azalmayı içermektedir. Örneğin, Hachicho ve arkadaşları *Pseudomonas putida*'da doymamış yağ asitlerindeki bir ayarlamamanın zamanla membran geçirgenliğinin azalmasına ve dolayısıyla Ag-NP'lerin ve iyonların alımının düşmesine yol açtığını bulmuştur. Ayrıca, efluks pompalarının yukarı regülasyonu, içselleştirilmiş metal-NP'lerden salınan metal iyonlarının daha iyi bir şekilde uzaklaştırılmasına yol açabilir [39].

2.5.1. Nikelin antibakteriyel aktivitesi

Nikel, özellikle şekil hafızalı alaşımlarda (örneğin NiTi) önemli bir bileşen olmakla birlikte, kendi başına anlamlı bir antibakteriyel etkiye sahip değildir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda nikel iyonlarının yüksek konsantrasyonlarda bakteriyel hücreler üzerinde toksik etki oluşturabildiği rapor edilmiştir. Nikel iyonlarının hücre zarını bozarak iyon dengesini değiştirdiği, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak hücre ölümüne neden olduğu bildirilmiştir [41]. Ancak bu tür etkiler yalnızca belirli koşullarda gözlemlenmekte olup, genellikle insan hücreleri için de toksik olduğundan biyomedikal kullanımda sınırlayıcı faktör oluşturur.

Nikel bazlı alaşımlarda da alüminyum ve berilyumun atomik yüzdeleri ağırlık yüzdelere göre beklenenin 2 ila 5 katıdır. Çünkü alüminyum ve berilyum diğer alaşım bileşenlerine göre hafif elementlerdir. Herhangi bir alaşımdan salınan miktar ağızda bulunan döküm sayısı ile doğru orantılıdır. Bununla birlikte, nikel bazlı protezlerden salınan nikel, özellikle nikel bazlı alaşım asidik bir ortama maruz kalırsa günlük 400 µg/gün alım miktarına yaklaşabilir. Çizelge 2.3'te gösterildiği gibi (NiCr (nikel-krom) alaşımı), nötr pH'da nikel salınımı çok daha azdır. Diğer kanıtlar, nikel bazlı alaşımlardan nikel salınımının büyük ölçüde krom içeriğine bağlı olduğunu göstermiştir. Krom ağırlıkça %20'den az ise, tüm koşullar altında nikel salınımı artar. Nikel içeren gümüş eşyalardan nikel maruz kalma asgari düzeyde görünmektedir [41].

Çizelge 2.3. Çeşitli diş döküm alaşımlarından kütle salınımı (µg/cm²/gün) [41]

Alaşım tipi	ADA sınıflandırması	Fazlar	Ortalama salınan kütle** (µg/cm ² /gün)
Au-Pt	Yüksek soylu	Ç	0,071
Au-Pd	Yüksek soylu	T	0,005
Pd-Cu-Ga	Soylu	Ç	0,011
Pd-Ag	Soylu	Ç	0,048
Au-Cu-Ag	Yüksek soylu	T	0,152
Au-Ag-Cu	Soylu	T	0,184
Ag-Pd	Soylu	Ç	0,109
Ni-Cr	Ağırlıklı olarak baz metal	Ç	0,021

*T = Tek; Ç = Çoklu

**Ortalama bir diş kronu 2 ila 3 cm² yüzey alanına sahiptir.

Sambhy ve arkadaşları (2006) tarafından geçiş metallerinin antibakteriyel özelliklerini inceleyen bir çalışmaya göre, yüksek miktarlarda Ni²⁺ iyonları bakteriler için tehlikeli olabilir. Ancak biyouyumluluk açısından bu tehlikelidir. [42].

Nikel, düşük biyouyumluluğu nedeniyle doğrudan implant malzemesi olarak önerilmez; bunun yerine tipik olarak titanyum ile alaşım formunda kullanılır. Bu nedenle, nikelin antibakteriyel aktivitesini biyomedikal olarak geliştirmenin tek yolu, onu diğer elementlerle birleştirmek veya yüzeyini değiştirmektir.

2.5.2. Titanyumun antibakteriyel aktivitesi

Titanyum antibakteriyel özelliklere sahip olmasa da onu biyouyumlu ve korozyona karşı dirençli kılan pasif bir oksit tabakası (TiO_2) oluşturur. Ancak bazı araştırmalara göre TiO_2 , fotokatalitik etkisi nedeniyle UV ışığına maruz kaldığında hidroksil radikalleri üreterek bakteri hücrelerini parçalayabilir [43]. Titanyumun yüzeyi tipik olarak gümüş, çinko, bakır veya galyum gibi elementlerle değiştirilerek antibakteriyel nitelikler kazandırılır.

Son araştırmalara göre, Ti yüzeyinin değiştirilmesi antibakteriyel etkinliğini artırabilir. Özellikle TiO_2 (titanyum dioksit)'nin fotokatalitik özelliği, ultraviyole (UV) ışığa maruz kaldığında hidroksil radikalleri üreterek bakteri hücre duvarını bozabilir. Bu fenomeni ilk tanımlayan Fujishima ve arkadaşları olmuştur [43]. Ayrıca, gümüş, çinko, bakır ve galyum gibi antibakteriyel özellikleri bilinen metallerin Ti yüzeyine kaplanması veya alaşım haline getirilmesi bakteriyel yapışmayı büyük ölçüde azaltabilir [44].

2.5.3. Kobaltın antibakteriyel aktivitesi

Bazı araştırmalar Co metalinin güçlü antibakteriyel yetenek sergilediğini bildirmiş olsa da Co^{2+} Çizelge 2.4'te listelendiği gibi çeşitli bakterilere karşı yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) değeri ve Çizelge 2.5'te listelendiği gibi hücrelere karşı düşük LD_{50} değeri göstermiştir. Bu da Co ve Co^{2+} 'nin uygun bir antibakteriyel alaşım elementi olmadığını göstermektedir. Şimdiye kadar, Co veya Co^{2+} antibakteriyel malzeme ve kaplamaların geliştirilmesinde alaşım elementi veya antibakteriyel ajan olarak kullanılmamıştır [38].

Çizelge 2.4. Farklı bakteriler için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) [38]

Metal İyonu	MIC (μM)	Bakteri
Ag^+	37,4	<i>E. coli</i>
	37,4	<i>S. choleraesuis</i>
	74,7	<i>S. aureus</i>
	40	<i>S. epidermis</i>
Co^{2+}	240 *	<i>S. epidermis</i>
	>500.5	<i>P. phosphoreum</i>
Cr^{3+}	384	<i>P. phosphoreum</i>
Cu^{2+}	10000	<i>S. enteritidis SE</i>
	12000	<i>S. typhimurium 519</i>
	14000	<i>S. typhimurium S19</i>
	7000	<i>S. typhimurium S20</i>
	4000	<i>S. aureus</i>
	31,2	<i>E. coli</i>
	110	<i>S. choleraesuis</i>
Fe^{3+}	0.09	<i>P. phosphoreum</i>
Ni^{2+}	>6779	<i>P. phosphoreum</i>

Not: MIC verileri karşılaştırma amacıyla μM olarak aktarılmıştır.

Çizelge 2.5. Farklı hücrelere karşı düşük LD₅₀ değeri [38]

Metal İyonu	Ortam	LD ₅₀ (μM)	Hücre Hattı
Ag ⁺	DMEM + 10% FBS	11,0	İnsan osteosarkom hücre hattı MG-63
	DMEM + 10% FBS	4,25	Tümör türevli fare makrofaj hücre hattı L929
	L929; MEM + 10% FBS	2,77	MC3T3-E1
Co ²⁺	RPMI 1640 + 10% FBS	34	L929
	Aynı ortam	81,2	MC3T3-E1
Cr ³⁺	Aynı ortam	12,7	MC3T3-E1
	Aynı ortam	53,9	L929
Cu ²⁺	Aynı ortam	30,5	L929
Fe ³⁺	Aynı ortam	326	MC3T3-E1
Fe ²⁺	Aynı ortam	593	MC3T3-E1
	Aynı ortam	5420	L929
Ni ²⁺	Aynı ortam	6950	MC3T3-E1

Not: a) MEM: Minimum Esansiyel Besiyeri, b) DMEM: Dulbecco'nun Modifiye Edilmiş Eagle Besiyeri, c) FBS: Fetal Sığır Serum, d) FCS: Fetal Dana Serum, e) RPMI: Roswell Park Hücre Kültürü Besiyeri.

Son yıllarda Co nanopartiküllerinin antibakteriyel özellikleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Igwe ve arkadaşlarına göre, altıgen formu ve 20-49 nm boyutundaki Co-NP'ler *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli* ve *S. pyogenes* gibi bakterilerin büyümesini engellemiştir. Kharade ve arkadaşlarına göre, *Hibiscus cannabinus* yaprak ekstraktından sentezlenen ortalama 20,88 nm boyutundaki Co-NP'ler *E. coli* ve *B. subtilis*'e karşı güçlü antibakteriyel nitelikler göstermiştir. Raza ve diğerlerine göre, antibakteriyel aktivite artan Co-NP konsantrasyonları (1-100 mg/ml) ile yükselmiştir. *E. coli* üzerinde daha büyük bir inhibitör zon çapına (51,83 mm) sahip olan Co-NP'lerin, Shahzadi ve arkadaşlarının 27,42 nm'de gerçekleştirdiği çalışmada *B. subtilis*'ten (42,18 mm) daha etkili olduğu gösterilmiştir. Gupta'nın çalışmasında düşük dozlarda (0,125 μg/ml) bile Co-NP'lerin

geleneksel antibiyotiklerden daha üstün etkilere sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca Satpathy ve Manikandan, artan konsantrasyonlarda (5-35 µg/ml) Co-NP'lerin *E. coli* suşlarına karşı inhibitör zon çapının sırasıyla 18 ve 27 mm arasında değiştiğini göstermiştir [45].

2.5.4. Borun antibakteriyel aktivitesi

Bor ve bor bileşikleri iyon dengesini değiştirme, bakteri hücre zarı yapısına zarar verme ve metabolizmayı etkileme yeteneğine sahiptir ve bunların tümü bakteriyel ölümle sonuçlanabilir. Özellikle borik asit (H_3BO_3) DNA ve ATP sentezini bloke ederek bakterilerin büyümesini durdurur. Bazı bor bileşikleri, hücrelerde oksidatif strese neden olan ROS oluşumunu artırır [46, 47].

Bor ve bor bileşiklerinin antibakteriyel nitelikleri, onları son yıllarda biyolojik malzeme biliminde popüler bir araştırma odağı haline getirmiştir. Borik asit (H_3BO_3), bor nitrür (BN), borat camları, bor karbür (B_4C) ve bor oksit (B_2O_3) bakteri hücrelerine çeşitli şekillerde zarar verebilen bor kimyasalları arasındadır. Bu maddelerden bazıları iyon salınımı yoluyla metabolik süreçleri değiştirerek antibakteriyel aktiviteye sahipken, diğerleri doğrudan bakteri zarını parçalayarak fiziksel etkilere sahiptir.

Literatüre göre, bor içeren bileşikler, özellikle boronik asit ve benzoksaborol türevleri, çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel özellikler sergilemekte ve antibiyotik direnciyle mücadele edebilmektedir [48].

Borik asit uzun yıllardır antiseptik olarak kullanılmaktadır. Bakteriyel DNA sentezi, ATP sentezi ve hücre içi pH homeostazı borik asit tarafından bozulabilir [47]. Ayrıca, bor içeren doğal ilaçlardan biri olan boromisin, *Mycobacterium tuberculosis* gibi hastalıklara karşı iyi çalışır ve bu mikropların dirençli türlerini ortadan kaldırabilir [49].

2.5.5. Gümüşün antibakteriyel aktivitesi

Gümüş iyonlarının (Ag^+) bakteriler, virüsler, mantarlar ve diğer bazı organizmalar için toksik olduğu iyi bilinirken, insanlarda düşük veya ihmal edilebilir toksisite gösterirler [39].

Gümüş iyonları ve gümüş bazlı bileşikler mikroorganizmalar için oldukça toksiktir ve 16 kadar bakteri türü üzerinde güçlü biyosidal etkiler gösterir. Gümüşün antibakteriyel aktivitesi ilk olarak 19. yüzyılda gösterilmiştir. Günümüzde, gümüşün çeşitli formlarının topikal bir ajan olarak kullanımı yaygındır. Gümüş, oligo dinamik antibakteriyel aktivitesi, yani dişçilik ve ortopedik implant uygulamaları için çok düşük konsantrasyonda bakterisidal aktivite sergilemesi nedeniyle biyomedikal cihazlara anti-enfektif özellikler kazandırmak amacıyla kesinlikle en yaygın kullanılan metaldir. Gümüşün yaygın olarak belgelenmiş kullanımı yaraların profilaktik tedavisi, su dezenfeksiyonu, plörodez, koterizasyon vb.'dir. Gümüş, NASA uzay mekiği ve MIR uzay istasyonunda geri dönüştürülmüş içme suyunu sterilize etmek için bir biyosit olarak kullanılmıştır. Ancak, gümüşün tıbbi cihazlarda dökme malzeme olarak kullanımı giderek azalmaktadır. Öte yandan, Ag elementinin antibakteriyel yüzey modifikasyonunda kullanımı, nanopartikül yüklü ince film, katkılı katı kaplamalar, hidrojel malzemeler, mikro ve nanopartikül takviyeli antibakteriyel camlar ve antibakteriyel polimer malzeme gibi giderek gelişmektedir. Bu arada, Ag elementi antibakteriyel metal alaşımlarının hazırlanmasında alaşım elementi olarak da kullanılmıştır. Düşük konsantrasyonlarda gümüşün in vitro osteoblast için sitotoksik olmadığı bildirilmiştir. Fizyolojik sıvılarda gümüş aracılı antibakteriyel aktivitenin olası inaktivasyonu ve sitotoksik etkiler için düşük eşik konsantrasyonu ile belirlenen gümüşün düşük biyoyumluluk indeksi, özellikle nanopartiküllerin bilgilendirilmesi konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. Li, toksisite Ag^+ iyonundan daha düşük olmasına rağmen nano-Ag'nin embriyo sitotoksitesini indüklemeye potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir [38].

Birçok bilimsel alanda ve geniş bir uygulama yelpazesinde gümüş bazlı nanopartiküllere (Ag-NP'ler) artan ilgi, yararlı özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, boyutları, şekilleri ve yüzeyleri sentez sırasında kontrol edilebilir ve biyokimyasal işlevleri ilgili uygulamaya göre uyarlanabilir. Gümüş nanopartiküller kendi antimikrobiyal aktivitelerine ek olarak iyonik gümüşün özelliklerine de sahiptir, çünkü iyonik gümüş nanopartikül yüzeyinden Ag^+ 'nin spontan salınımı ile üretilir. Choi ve arkadaşları oksijenle etkileşimden sonra nanopartiküllerden Ag^+ salınımını önermişlerdir. Yazarlar, özellikle gümüş nanopartiküllerinin bir hafta oksijene maruz kaldıktan sonra gümüş içeriğinin yaklaşık %2,2'sini çözeltiye saldıgını göstermiştir. Daha sonra Asharani ve arkadaşları in vivo Ag^+ salınımının Ag-NP'lerin H_2O_2 (hidrojen peroksit) ile etkileşimi tarafından tetiklendiğini öne sürmüşlerdir. Hem gümüş iyonları hem de gümüş nanopartikülleri

üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, antimikrobiyal etkinin kesin mekanizması hala anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, gümüş bileşiklerinin en olası mekanizması (1) hücre zarının veya (2) hücre içi biyomoleküllerin doğrudan hasar görmesi nedeniyle hücresel fonksiyonların kapsamlı bir şekilde bozulması ve (3) metal aracılı ROS üretimi ile oksidatif stresin indüklenmesi, serbest radikallerin oluşumu ve kapsamlı hücresel hasar ile sonuçlanabilir [39].

Gümüş nanopartiküllerin tıptaki başlıca uygulamaları arasında teşhis prosedürlerinde kullanımları yer almaktadır, ancak en önemli kullanım alanı antimikrobiyal etkileri nedeniyle tedavidir. Patojen mikroorganizmalar üzerindeki bakterisidal ve inhibitör gümüş aktivitesi birçok bilimsel çalışmada kanıtlanmıştır. Gümüş, diğer antimikrobiyallerin çoğuna göre avantajlıdır çünkü çok geniş bir aktivite alanına sahiptir. Bakteriler, virüsler, mantarlar gibi çeşitli mikroorganizma türlerine karşı etkilidir. Geleneksel antibiyotikler ortalama altı patojen üzerinde bakterisidal etkiye sahiptir. Ag-NP'ler, direnç mekanizmasını teşvik etmeden 650 patojen üzerinde bakterisidal bir etkiye sahip olabilir. Antibakteriyel aktivite Gram-negatif bakterilerde Gram-pozitif bakterilere göre daha belirgindir. Gram-pozitif bakterilerin spesifik yapısı, çok daha kalın, yoğun ve kalın bir peptidoglikan tabakasından oluşan bir hücre duvarıdır. Peptidoglikanlar negatif bir yüke sahiptir, bu da gümüş nanopartiküllerin hareketlerini yavaşlatabilir ve bakterileri gümüşe karşı nispeten daha dirençli hale getirebilir. In vitro koşullar altında, yüzey yükünün Ag-NP'lerin Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı bakterisidal tepkisinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Test edilen 13 nanopartikülün 3'ü çeşitli gümüş mikroorganizmaları arasında, pozitif yüklü olanlar test edilen tüm bakteri türlerine karşı en güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahipti. Çok sayıda araştırmacının geleneksel antibiyotiklerin sinerjik ve ek gümüş etkilerini kanıtladığını belirtmek çok önemlidir. Bu nedenle, tedavide daha düşük dozda antibiyotik kullanılmasını gerektirir ve bu da antibiyotiğin toksik etkilerini azaltır. Gümüş nanopartiküllerin bakterisidal aktivitesi, stabilitesi ve biyouyumluluğu boyutlarına bağlıdır. Gümüş nanopartiküller 50 nm'den büyük olmamalıdır ve 10 ve 15 nm'lik olanlar daha yüksek aktiviteye sahiptir. Daha küçük Ag-NP'ler daha yüksek yüzey-nanopartikül hacim oranına sahiptir, bu da hücre membranlarıyla daha büyük nanopartiküllerden daha fazla ilişki kurmalarına izin verir. En yüksek antimikrobiyal aktivite 1 ila 10 nm aralığındaki gümüş nanopartiküllere sahiptir [50].

2.6. Biyomalzemeler ve Biyouyumluluk

Biyomalzeme, insan vücudundaki canlı dokuların fonksiyonlarını gerçekleştiren veya destekleyen doğal ve yapay malzemelerdir. Günümüzde bu amaca uyumlu yeni malzemelerin geliştirilmesi için yoğun çaba sarfedilmektedir [51].

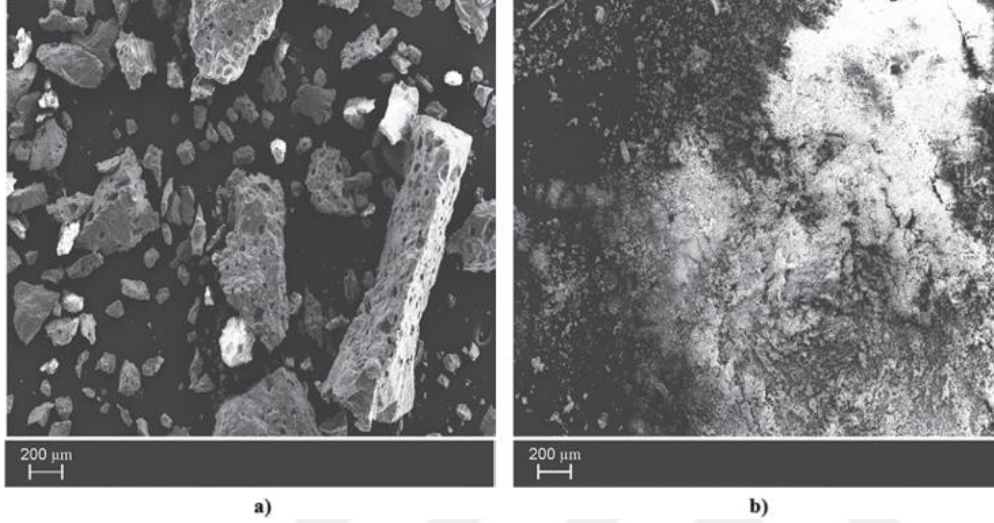
“Biomaterials” dergisi biyomalzemeyi, tek başına veya karmaşık bir sistemin parçası olarak, canlı sistemlerin bileşenleriyle etkileşimlerin kontrolü yoluyla herhangi bir terapötik veya tanısal prosedürün gidişatını yönlendirmek için kullanılan, şekil almak üzere tasarlanmış bir madde olarak tanımlamaktadır [51]. Biyomalzemeler implantlar (diş implantları, kalp kapakçıkları, göz içi lensler, bağlar, vasküler greftler, vb.) veya tıbbi cihazlar (yapay kalpler, biyosensörler, kalp pilleri, vb.) şeklindedir. Bunlar, hasar görmüş veya dejenerasyona uğramış doku ve organların işlevini değiştirmek veya geliştirmek için kullanılır. Bu, hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesine olanak sağlar. Rejeneratif tıpta kullanılan biyomalzemelerin özellikleri büyük ölçüde hazırlanmaları için kullanılan malzemenin özelliklerine (polimer, seramik, metal, karbon veya bunların kombinasyonu - kompozit malzeme); formlarına: katı malzeme, gözenekli malzeme; uzamsal yapılarının yanı sıra fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır [52].

Biyomalzemelerin vücutta uzun süreli kullanımı, bakterilerin implant yüzeyine yapışması ve çoğalması nedeniyle tehdit altındadır ve bazı durumlarda biyofilm oluşumuna yol açmaktadır. Biyofilm oluşumu lokal enfeksiyonlara ve hatta implant yetmezliğine neden olarak en kötü durumda hastaların ölümüyle sonuçlanmaktadır. Günümüzde, implantla ilişkili bakteriyel enfeksiyonlar yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 100 000'den fazla ölüme neden olmaktadır. Normalde, konakçı bağışıklık sistemi doku kontaminasyonuna neden olan fırsatçı patojenleri temizlemede çok etkilidir. Bununla birlikte, implantla ilişkili enfeksiyonlarda, akut ve kronik enflamasyona, yabancı cisim reaksiyonuna ve granülasyon dokusu oluşumuna ve dolayısıyla fibröz kapsüllemeye yol açan yerel bir doku yanıtı tetiklenir. Bu olaylar nihayetinde implantların mikrobiyal kolonizasyonunu ve enfeksiyonunu tetikleyebilir. Dolayısıyla, implant enfeksiyonu biyomateriyaller ve konakçı arasındaki karmaşık etkileşimler, özellikle de konakçının bağışıklık tepkisi ile karakterize edilir. Ameliyat sırasında mikrobiyal kontaminasyon genellikle ameliyattan sonra protez kontaminasyonuna yol açarken, 3-24 ay arasında gelişen enfeksiyonlar subakut enfeksiyonlar olarak adlandırılır. Geç enfeksiyonlar

genellikle 24 aydan daha uzun sürer ve asemptomatiktir. İmplant bölgesinde hematojen yayılım nedeniyle yeni enfeksiyonlar ortaya çıktığında semptomatik hale gelirler. İmplant enfeksiyonlarına en sık neden olan organizmalar Gram-pozitif koklar iken, aerobik Gram-negatif organizmalar daha az sıklıkla enfeksiyonlara neden olmakta ve anaeroblar implant enfeksiyonlarının yalnızca %4'üne neden olmaktadır. Ayrıca, implant enfeksiyonları büyük ölçüde implantın yerleştirildiği bölgeye ve ameliyat zamanına bağlıdır. Erken enfeksiyonlar genellikle *S. aureus* gibi ameliyat sırasındaki virülan mikroorganizmalar nedeniyle ortaya çıkar. Gecikmiş enfeksiyonlara koagülaz-negatif stafilkokoklar gibi düşük virülanslı mikroorganizmalar neden olurken, cilt, dış solunum ve idrar yollarını enfekte eden bakteriler geç hematojen implant enfeksiyonlarına neden olmaktadır [53].

Temel olarak biyomalzemeler iki kategoriye ayrılabilir: (1) implantasyondan sonra doku ortamında parçalanıp ve rezorbe olan, rezorbe olabilen malzemeler ve (2) parçalanmayan ve rezorbe olmayan rezorbe olamayan malzemeler. Biyomalzemeler ayrıca biyoinert ve biyoaktif, biyostabil, biyobozunur vb. gibi çeşitli prensiplere göre de sınıflandırılabilir. Aktif biyomateryaller çevre doku ile bağlanmayı teşvik ederken, inaktif biyomateryaller minimal veya sıfır doku yanıtına neden olur. Parçalanabilir (emilebilir) malzemeler kütlelerini yavaş yavaş çevre dokuya bırakır ve bir süre içinde tamamen çözünebilir. Genel bir kural olarak, metaller inerttir; polimerler inert veya emilebilir olabilir ve seramikler inert, emilebilir veya aktif olabilir. Herhangi bir uygulama için, belirli bir biyomalzeme, konak organizma tarafından reddedilmeden veya amaçlanan işlevini kaybetmeden yeterince uzun süreli kullanıma izin vermelidir. Bunu başarmak için, biyomalzemelerin tasarımı ve seçimi birden fazla özelliği hesaba katmalıdır. Bu özellikler mekanik, fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak ayrılabilir, ancak gerçekte bu kategoriler genellikle iç içe geçmiştir. Farklı amaçlar için kullanılan biyomalzemelerin genellikle farklı gereksinimleri vardır, bu nedenle ideal özellikleri her zaman kendi özel bağlamlarında değerlendirilir. Biyomalzemeler biyofonksiyonel olmalıdır. Bu, implant veya cihaz olarak belirli işlevlerini yerine getirebilmelerini sağlayan özelliklere sahip olmaları gerektiği anlamına gelir. Bu, hastalıklı veya hasarlı dokulardaki işlev kaybını telafi etmek, bu tür dokuların işlevini tamamen yerine getirmek veya teşhis amacıyla kullanılmak olabilir. Bazıları kendi özel uygulamaları için benzersiz olan bu tür özelliklerin örnekleri aşağıdaki gibidir: Kozmetik cerrahi için boşluk doldurma. Kemik replasmanları için yük aktarımı ve stres dağılımı (Resim 2.18). Kalça eklemine eklem çanağı için artikülasyon. Eklem implantlarının kullanımından kaynaklanan mekanik aşınmaya karşı koymak için yüksek

kayganlık. Doğal lensin ışık geçirgenlik özelliklerini taklit etmek için göz içi lens için berraklık ve doğru kırılma değeri (ışık bükme özellikleri). Koklear implantlar için ses iletimi. Kalp pilleri için elektriksel uyaranlara karşı iletkenlik. Diyaliz membranları da dahil olmak üzere membranlar için geçirgenlik [52].



Resim 2.18. SEM (taramalı elektron mikroskobu) kullanılarak gözlemlenen şekliyle a) doğal ve b) sentetik hidroksiapatit yapısı [52]

Biyouyumluluk, bir malzemenin tıbbi bir tedaviyle ilgili olarak istenen işlevlerini yerine getirme, belirli bir uygulamada uygun bir konakçı tepkisi oluşturma ve bağışıklık sistemi tarafından herhangi bir yaralanma, toksisite veya reddetme riski ve istenmeyen veya uygunsuz lokal veya sistemik etkiler olmaksızın canlı sistemlerle etkileşime girme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. 2018'deki bir konferansta fikir birliği ile varılan biyoyumumluluk tanımı, 1985'te kabul edilen 'bir malzemenin belirli bir uygulamada uygun bir konakçı yanıtı ile performans gösterme yeteneği' tanımını teyit etmiştir [54].

Sert ve yumuşak doku replasmanları ve diş restorasyonu/ replasmanı, insan sağlığını, işlevselliğini ve yaşamını iyileştirmeye yönelik biyomedikal alanların (implantlar, protezler, doku mühendisliği vb.) ilerlemesi için önemlidir. Üstün mekanik özelliklere, yorulma performansına ve biyoyumumluluğa sahip malzemeler, yapay kemik implantasyonu veya diz eklemleri, kulak kıkırdağı, burun, el, ayak, kalça gibi hastalıklı/hasarlı dokuların değiştirilmesi için uygun seçenekler olarak kabul edilmektedir. İmplant malzemesinin biyoyumumluluğunun yanı sıra, çevre kemik dokusu ile implant malzemesi arasındaki osseointegrasyonun iyileştirilmesi de çok önemlidir. Malzemeler genellikle doğrudan veya

dolaylı olarak çevreyle etkileşime girerek olumsuz etkiler yaratır. Örneğin, dental materyalin dentin ve pulpa dokuları ile etkileşimi sıklıkla ortaya çıkar. Bu nedenle, fiziksel ve mekanik gereklilikleri (stabilite ve mekanik özellikler) karşılamanın yanı sıra iyi bir biyouyumluluğa da ihtiyaç vardır. Zayıf biyouyumlu materyallerin plazma proteinlerini adsorbe ettiği ve kompleman sisteminin oluşumunu aktive ettiği kabul edilmiştir. Tromboz reaksiyonları kolayca tetiklenir ve yüksek morbidite ve mortalite oranları zayıf biyouyumlu malzemelerin neden olduğu olaylardır. Dental, genel ve özel tıbbi uygulamalar için malzemeler gerekli olsa da bu malzemelerin biyouyumluluğu farklı test yöntemleriyle gereklidir. Biyomedikal uygulamalar için oldukça fazla sayıda malzeme deneysel olarak araştırılmıştır ve gelişmiş bir malzeme-hücre etkileşimi veya biyouyumluluğun elde edilmesi her zaman hedeftir. Yapay biyoimplantların aşınması, aşınma partiküllerini yabancı maddeler olarak kan akışına bırakır. Sonuç olarak, aşınmaya karşı daha dirençli biyouyumlu malzemelerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar biyomalzeme biliminin ilerlemesi için hayati önem taşımaktadır. Literatürde biyomedikal uygulamalar için araştırılan ve dikkate alınan malzemeler arasında titanyum (kaplanmış veya dokulu), β dubleks faz titanyum bazlı alaşım, inorganik-organik fibröz kompozitler, termoplastikler, Magnezyum oksit-kalsiyum fosfat kompoziti, elektroskobun fibröz membran, lüminesans nanomalzemeler, fibröz tribofilmler, polimer nanofiberler, biyouyumlu polimerler (doğal ve sentetik) vb. yer almaktadır. $Ti_{22}Al_{25}Nb$ alaşımının nanokristal yapısı itriyum (termal stabilizatör) eklenerek stabilize edilmiştir. Bu malzemelerin bazılarının klinik kullanımı, hücrelerle toksik reaksiyonlar ve düşük alım verimliliği nedeniyle hala sınırlıdır. Poliüretandaki doğal katkı maddelerinin (toksik içerikli) cilt hasarına neden olduğu ve bunun poliüretanın biyouyumluluğunu olumsuz yönde etkilediği kabul edilmiştir. Magnezyum alaşımları gibi diğer malzemelerin araştırmacılar tarafından umut verici mekanik özelliklere sahip olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, Mg alaşımları hızlı bir korozyon oranına sahiptir ve bu da biyomedikal uygulamalar için geliştirilmelerini ve kullanılmalarını engellemektedir. Aslında, Mg alaşımları biyolojik olarak parçalanabilir ve zayıf biyouyumluluk ile hızlı bozunma, magnezyum alaşımlı stentlerin klinik kullanımı için göze çarpan sorunlardır. Mg bazlı implantların ferrik hidroksit, Mg hidroksit ve MgFe katmanlı çift hidroksit ile yüzey modifikasyonu/kaplamasının, biyomedikal uygulamalar için Mg alaşımlarının bazı doğal zorluklarını hafifletmede iyi bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. İmplant malzemelerinin (iskele) seçimi, iyi mekanik özelliklere ve biyouyumluluk gibi çeşitli özelliklere dayanmaktadır. İmplant malzemeleriyle ilişkili sağlık komplikasyonlarının azaltılması, hemouyumluluk, sitotoksiste, malzemelerin

hidrofilikliğı gibi temel test yöntemleri aracılığıyla biyoyumluluğun artırılmasıyla elde edilebilir. Yeni bir biyomalzeme kullanılacaksa, bu malzeme bilimsel araştırma ve mühendislik tasarımından sonra standartlara göre test edilmelidir. Öncelikle laboratuvar ortamında hazırlanan hücre kültürleri üzerindeki toksik etkisi in vitro testler dahilinde ölçülür ve bu testi geçen malzeme in vivo hayvan deneylerine alınır. Malzemenin canlılarla uyumu ve bir canlı vücuduna etkisi gözlemlenir ve bu testleri geçerse gönüllüler üzerinde test edildikten sonra klinik denemelere başlanır. Tüm testlerden geçen malzeme onaylanmış ve kullanıma hazır hale gelmiş olur. Malzemelerin mekanik özelliklerinin belirlenmesinin ötesinde, malzemelerin geliştirilmesi sürekli bir süreç olduğundan, biyoyumluluklarının bütünsel olarak değerlendirilmesi esastır [55].

2.7. NiTi Alaşımlarının In Vitro ve In Vivo Uygulamaları

Biyomedikal uygulamalarda kullanılan malzemelerin biyoyumluluğu, korozyon veya herhangi bir bozulma sürecinin olmamasına indirgenmiştir. Şimdiye kadar, basit biyolojik toleransın ötesinde, biyoyumluluk, bir malzeme ile biyolojik ortamı arasında var olan etkileşimli ve iki yönlü mekanizmaların bilgisini entegre etmiştir. Bu nedenle, sadece etkileşim halindeki her iki parçanın (malzeme ve biyolojik ortam) evrimi değil, aynı zamanda arayüzlerinin evrimi de analiz edilmelidir. Bu etkileşimler, salınan unsurların yayılma veya ortadan kaldırılma modlarına bağlı olarak, malzemenin yakınında olduğu kadar uzağında da etkilere neden olabilir. Bu etkiler yoğun ve kısa süreli olabileceği gibi, tam iyileşmeye veya kronik toksisiteye yol açacak şekilde ılımlı ve sürekli de olabilir. Biyoyumluluk değerlendirmesi, in vitro testler, ikincil in vivo testler ve son olarak klinik öncesi testler gibi çeşitli yöntemlere dayanmaktadır. Bir malzemenin yüzey özellikleri ve korozyon direnci, biyoyumluluğunun ve biyolojik ortamdaki davranışının birincil belirleyicisidir. Örnek olarak, ağız boşluğunda elektrokimyasal reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu reaksiyonlar iyon konsantrasyonu, ortamın fizikokimyasal özellikleri (pH, iletkenlik...) gibi çok sayıda parametreye bağlıdır. In vivo deneyler yapmak zordur ve biyolojik bir ortama yerleştirilen malzemelerin davranışının laboratuvar testleri ile iyi bir şekilde değerlendirilebileceği kabul edilmektedir. Ortodontik teller çoğunlukla demir, kobalt veya titanyumdan oluşur. Saf titanyum son derece reaktiftir ve anında bir oksit tabakası ile kaplanır. Çeşitli oksitler farklı bir stokiyometri ile ortaya çıkabilir: TiO (titanyum oksit), Ti_2O_3 (titanyum (III) oksit) ve TiO_2 (titanyum oksit). Sonuncusu en gelişmiş olanıdır. Titanyum bazlı alaşımlar için anoksid tabaka üretilmez. Bu alaşımların

yüzeyi, Ponsonnet ve arkadaşları tarafından farklı pürüzlülükler için ve gama sterilizasyonu olan ve olmayan NiTi yüzeylerinin XPS analizi ile gösterildiği gibi, esas olarak Titanyum oksit, az miktarda nikel oksit ve metalik nikelten oluşur. Yapılan çalışmalar, nötr ortamda (yapay tükürük); Titanyum ve NiTi alaşımlarının oksitlendiğini göstermektedir. Bununla birlikte, NiTi alaşımlarının korozyon direnci saf titanyumdan daha düşüktür. Ayrıca, ortam pH'nın bu alaşımların korozyon direnci üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Asit ortamda ve flor iyonlarının varlığında, çok sayıda yazar titanyumun korozyona (dolayısıyla iyon salınımına) duyarlılığını göstermiş ve aynı davranışı NiTi alaşımları için de şekil hafızası etkisi, süper esneklik, yüksek korozyon direnci ve sönümlenme yeteneği gibi karakteristik özellikleri, alaşımı tıbbın çeşitli alanlarında oldukça uygulanabilir kılmaktadır. Gözenekli malzemeler, biyolojik dokulara entegre olmaları ve canlı bir organizmada uzun süreli işlev görmeleri nedeniyle özel bir öneme sahiptir [56].

NiTi şekil hafızalı alaşımın süper elastik etkisi, onu ortopedik bir implant olarak ayırt edici kılan tek veya en baskın davranış değildir. Dikkat çekici bir şekilde, NiTi aynı zamanda mekanik, kimyasal ve biyolojik olarak insan vücudu kemikleriyle uyumludur. Bununla birlikte, NiTi yüzeyinden Ni iyonlarının salınmasından kaynaklanan toksisite ve fizyokimyasal ortamda biyoaktivite eksikliği ciddi endişelerdir. Bu nedenle, kalıcı bir kemik bağlayıcı implant olarak uygulanabilmesi için NiTi üzerine biyoaktif hidroksiapatit (HA) tabakası uygulanabilir. Bilindiği üzere, kemiğin mineral fazı temel olarak HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) nanokristallerinden oluşur ve bu da kemik hücrelerinin yapışmasını, büyümesini ve çoğalmasını ve aynı zamanda kemik benzeri apatit oluşumunu artırır. Bu nedenle, HA'nın kemik implantları üzerine kaplanması farklı araştırmacılar tarafından defalarca uygulanmış ve incelenmiş ve osseointegrasyonun teşviki in vitro ve in vivo olarak onaylanmıştır. Saf HA kaplamalarıyla ilişkili biyofonksiyonel avantajlara rağmen, en önde gelen endişeler, yük taşıyan uygulamalarda düşük kırılma tokluğu ve aşınma direncidir. HA kaplamaların mekanik performansını artırmak için gerçekleştirilen birçok girişim arasında, takviye olarak metal oksitlerin eklenmesiyle elde edilen başarılar umut verici olmuştur. Örneğin, %20 hacim TiO_2 , ağırlıkça %40 ZrO_2 (zirkonyum dioksit) ve %20 hacim Al_2O_3 (alüminyum oksit) ilavesi HA kaplamanın kırılma tokluğunu sırasıyla 1,4, 1,6, 2,3 ve 3,9 kat artırmış ve sertliğini de olumlu yönde etkilemiştir. Bu bağlamda, HA- Ta_2O_5 (tantal pentaoksit) kompozit kaplaması NiTi alaşımı üzerine yeni bir uygulama olmuştur. Ta_2O_5 ikincil fazının HA kaplamanın sertliği, elastik modülü, biyoyumluluğu,

biyoaktivitesi ve elektrokimyasal davranışı üzerindeki olumlu etkileri NiTi'yi ortopedik implant için uygun bir aday haline getirmiştir [57].

Biyomedikal alanda, NiTi ŞHA'lar birkaç yıldır stentler ve ortodontik ark telleri için hammadde olarak kullanılmaktadır. NiTi ŞHA'lar mükemmel in vivo biyouyumluluğa sahiptir ve kemik-implant arayüzünde yüzeysel Ti oksit filmlerinin oluşumu Ni iyonunun çözünmesini önleyebilir; bu nedenle, NiTi ŞHA'lar son zamanlarda kemik implantları için umut verici malzemeler olarak da düşünülmektedir. Dökme NiTi ŞHA'lar, dökme Ti alaşımlarından daha düşük elastik modüle sahiptir; ancak yine de insan kemiklerinin elastik modülünden ($0,5 \times 10^{20}$ GPa) daha yüksektir. Gözenekli fonksiyonel yapılar, yığın metallerin elastik modülünü azaltmak için etkili bir yöntem sağlar. Uygun bir mimariye sahip gözenekli bir NiTi iskelesi, insan kemiğine eşdeğer bir elastik modüle sahip olabilir. Buna ek olarak, gözenekli NiTi iskeleler, insan sert dokularına (örneğin, kemikler ve tendonlar) benzer süper elastik özelliklere ve iyi kemik dokusu büyüme kabiliyetine ve vaskülarizasyona sahiptir. Ayrıca, önceki çalışmalar gözenekli NiTi iskelelerin osseointegrasyon ve kemik büyümesi üzerindeki etkisini in vitro ve in vivo deneylerle değerlendirmiş ve ilgili sonuçlar gözenekli NiTi iskelelerin şekil hafızası özelliklerinin implantasyon işlemini basitleştirebileceğini ve stres korumasını ve stres konsantrasyonunu azaltabileceğini, bunun da hastaların yaşadığı ağrıyı önemli ölçüde hafifletebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, gözenekli NiTi implantlar, daha iyi osteojenik hücre entegrasyonları sundukları için yaygın olarak kullanılan Ti_6Al_4V biyolojik implantların yerini alma potansiyeline sahiptir. Kendiliğinden ilerleyen yüksek sıcaklık sentezi, kıvılcım plazma sinterleme ve sıcak izostatik presleme gibi geleneksel üretim teknikleriyle üretilen gözenekli NiTi iskeleler, toz hammadde ile yüksek safsızlık içeriği arasındaki reaksiyon sırasında elde edilen nispeten düşük sıcaklık nedeniyle genellikle matriste ikincil fazlar ve oksitler oluşturur. Bu fazların çıkarılması genellikle zordur ve gözenekli NiTi iskelelerin mekanik özelliklerini ve biyouyumluluğunu bozar. Ayrıca, geleneksel üretim teknikleri gözenek boyutu ve dikme çapı gibi gözenek yapısıyla ilgili geometrik parametreleri kontrol etmekte yetersiz kalmaktadır. Seçici lazer eritme (SLE), malzemelerin aşağıdan yukarıya biriktirilmesi yoluyla tasarım esnekliğini ve karmaşık parçaların hızlı üretimini entegre ederek toplu ve gözenekli metalik parçaların üretilmesi için uygun ve verimli bir yöntemdir. Çeşitli çalışmalar, SLE NiTi ŞHA'ların geleneksel olarak üretilen muadillerine göre işleme ve işleme sonrası zorlukların üstesinden gelme, elastik modülü düşürme ve gözenekli mimarileri ve mekanik özellikleri uyarlama açısından

dikkate değer avantajlarını göstermiştir. Taheri Andani ve arkadaşları gözenekli $\text{Ni}_{50.1}\text{Ti}_{49.9}$ iskelelerinin mekanik ve şekil hafızası özelliklerini farklı gözenekliliklerde ve gözenek morfolojilerinde incelemişlerdir. %32-58 gibi düşük bir gözeneklilik aralığına sahip gözenekli NiTi iskelelerin $16,5 \times 10^{41,2}$ GPa gibi nispeten yüksek bir elastik modül elde edebildiğini ve bu iskelelerin yaklaşık %5 geri kazanılabilir gerinim ile iyi bir şekil hafızası etkisi sergilediğini bulmuşlardır. Dadbakhsh ve arkadaşları SLE parametrelerinin gözenekli NiTi iskelelerin mekanik ve şekil hafızası özelliklerinde önemli bir role sahip olduğunu bulmuşlardır. Elde ettikleri sonuçlar, yüksek lazer tarama hızı ile yüksek lazer gücü kullanımının NiTi iskelelerin mekanik özelliklerini ve süperelastisitesini artırabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu NiTi iskeleler tasarlanan bilgisayar destekli tasarım modelleriyle büyük bir geometrik uyumsuzluk ve düşük basınç dayanımı (10×10^{200} MPa) göstermiştir. Bartolomeu ve diğerleri gözenekliliğin NiTi iskelelerin elastik modülü ve şekillendirme doğruluğu üzerindeki etkisini incelemiştir. Gözenek boyutu ve strut çapı değiştirilerek farklı gözeneklilikler elde edilmiş ve NiTi iskelelerin elastik modülünün gözeneklilikteki artışla azaldığı bulunmuştur. Yazarlar deneysel olarak 3.7 ila 13.5 GPa arasında değişen elastik modül elde etmişlerdir. Yang ve arkadaşları, küçük bir dikme (0,6 mm, 0,4 mm ve 0,2 mm) ile SLE NiTi gözenekli yapıların sıkıştırma ve süperelastisite davranışlarına odaklanmıştır. Çalışmalarında NiTi gözenekli yapıların basınç dayanımı 0,2 ila 55 MPa arasında değişmiştir. Li ve arkadaşları, gözenekli mimarileri dikkatlice tasarlayarak ve SLE işleme parametrelerini optimize ederek negatif Poisson oranına sahip gözenekli bir NiTi yapısı üretmiştir. Literatürde SLE gözenekli NiTi iskeleler üzerine az sayıda çalışma olmasına rağmen, SLE gözenekli NiTi iskelelerin in vivo veya in vitro biyouyumluluk özellikleri ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada SLE ile üç farklı gözenekli NiTi iskele tasarlanıp üretilmiş ve bunların mikroyapıları, şekil hafıza özellikleri ve in vitro biyouyumlulukları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Üretilen gözenekli NiTi iskelelerin doğruluğunu değerlendirmek için taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve mikro bilgisayarlı tomografi kullanılmıştır. Şekil hafızası özelliklerini ve biyouyumluluklarını incelemek için gözenekli NiTi iskeleler üzerinde mekanik testler ve vitro hücre kültürü deneyleri yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, SLE gözenekli NiTi iskelelerin ortopedik implantlar alanında uygulanmasını hızlandırmaya yardımcı olabilir [58].

Sterilizasyon, bu biyouyumluluk sürecinde zorunlu bir adımdır. Sterilizasyonun yüzey özellikleri ve bakteriyel yapışma üzerindeki etkisinin henüz iyi çalışılmadığının altı

izilmelidir, ancak Shabajovskaya tarafından 2001 yılında yayınlanan derlemede ilginç bilgiler mevcuttur. O zamandan beri de Lee ve arkadaşları tarafından yayınlanan diğ er sonuçlar, otoklav sterilizasyonunun yüzey pürüzlülüğünü artırabileceğini gösterirken, çalışmalarımızdan biri NiTi ark tellerinin pürüzlülüğünde veya Young modülünde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Gerçekten de sterilizasyonun pürüzlülük üzerindeki etkisinin klinik etkisi sınırlıdır. Bununla birlikte, sterilizasyon türü (otoklavlama, gama ışınları veya dezenfekte edici solüsyon) bakteriyel yapışmayı ve korozyon direncini modüle edebilir [56].



3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Alaşım Üretimi

Bu çalışmada yüksek saflıkta (%99,9) toz Ni, Ti ve Ag ile Co ve B bileşenleri kullanılmıştır. Her alaşımdan 25 gram oluşturuldu ve Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2’de listelenen atomik yüzdelere kullanılarak toz karışımları yapıldı. Elementlerin atomik yüzdeleri dikkate alınarak alaşımlardaki her bir elementin kütle oranını belirlemek için 3.1 ve 3.2 eşitliği kullanılmıştır:

$$\%ağ.Ni = (\%at.m_{ANi} / \%at.m_{ANi} + \%at.m_{ATi} + \%at.m_{AAg}) \times 100 \quad (3.1)$$

$$\%ağ.Ni = (\%at.m_{ANi} / \%at.m_{ANi} + \%at.m_{ATi} + \%at.m_{ACo} + \%at.m_{AB}) \times 100 \quad (3.2)$$

Bu çalışma için alaşım oranları seçilirken, NiTiAg alaşımlarının nikel içeriği sabit kalırken, titanyum yüzdesi düşürülmüş ve gümüş içeriği artırılmıştır. NiTiCoB alaşımları için de nikel oranı azalırken, titanyum oranı artmış ve kobalt ile borun oranı sabit kalmıştır. Bu şekilde, alaşım içeriği değişirken toplam atomik yüzde korunmuştur. Bu toz kombinasyonları 13 mm çapında peletler halinde şekillendirilerek ergitmeye hazır hale getirilmiştir.

Çizelge 3.1. NiTiAg alaşımlarının atomik yüzdeleri

Numune	Atomik yüzde			Ağırlıkça Yüzde			e/a
	Ni	Ti	Ag	Ni	Ti	Ag	
Ni _{51,0} Ti _{49,0} Ag ₀	51	49	0	56,061	43,939	0	7,06
Ni _{51,0} Ti _{48,0} Ag _{1,0}	51	48	1	55,438	42,564	1,998	7,03
Ni _{51,0} Ti _{47,0} Ag _{2,0}	51	47	2	54,829	41,219	3,952	7,00
Ni _{51,0} Ti _{46,0} Ag _{3,0}	51	46	3	54,233	39,904	5,862	6,97
Ni _{51,0} Ti _{45,0} Ag _{4,0}	51	45	4	53,650	38,617	7,733	6,94

Çizelge 3.2. NiTiCoB alaşımlarının atomik yüzdeleri

Numune	Atomik yüzde				Ağırlıkça Yüzde				e/a
	Ni	Ti	Co	B	Ni	Ti	Co	B	
Ni _{42,0} Ti _{53,0} Co _{4,5} B _{0,5}	42	53	4,5	0,5	46,747	48,122	5,029	0,103	6,73
Ni _{41,5} Ti _{53,5} Co _{4,5} B _{0,5}	41,5	53,5	4,5	0,5	46,237	48,626	5,034	0,103	6,70
Ni _{41,0} Ti _{54,0} Co _{4,5} B _{0,5}	41	54	4,5	0,5	45,727	49,130	5,039	0,103	6,67
Ni _{40,5} Ti _{54,5} Co _{4,5} B _{0,5}	40,5	54,5	4,5	0,5	45,216	49,636	5,045	0,103	6,64
Ni _{40,0} Ti _{55,0} Co _{4,5} B _{0,5}	40	55	4,5	0,5	44,704	50,143	5,050	0,103	6,61

Pelet haline getirilmiş NiTiAg ve NiTiCoB şekil hafızalı alaşımları oluşturmak için ark ergitme yöntemi kullanılmıştır. Pelet haline getirilmiş numuneler Resim 3.1'de gösterilen ark ergitme aparatının içine yerleştirilmiş, burada yüksek vakuma maruz bırakılmış ve yüksek akımla ısıtılmıştır. Sistemdeki alaşımları homojenleştirmek için, numuneler sistemdeyken ergitme prosedürü birçok kez tekrarlanmıştır. Üretimin ardından alaşımlar dökme olarak üretildi. Dökme alaşımlar, bir kül fırınında 900 °C 24 saatlik ikinci bir homojenizasyon işleminden geçirilmiştir.



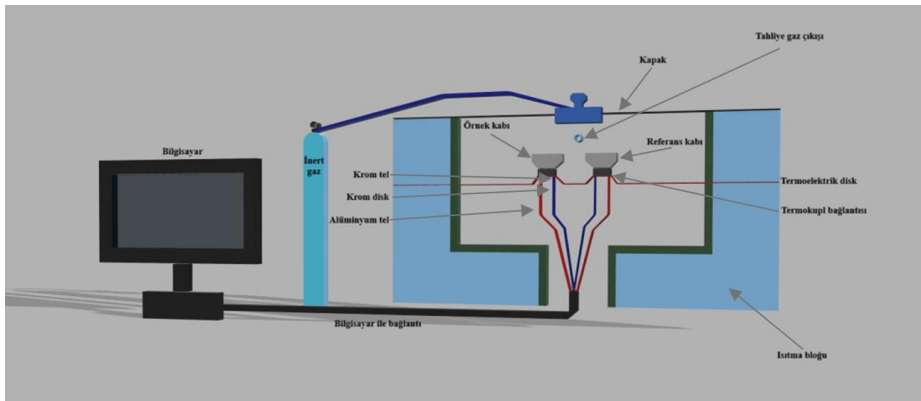
Resim 3.1. Ark ergitme sistemi

3.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) termal analizde kullanılan temel bir araçtır. İlaç ve polimerlerden nanomalzemelere ve gıda ürünlerine kadar birçok alanda kullanılabilir. Bu cihazların ürettiği bilgiler, amorf ve kristal davranışı, polimorf ve ötektik geçişleri,

kürlenme ve kürlenme derecesini ve ürünleri tasarlamak, üretmek ve test etmek için kullanılan diğer birçok malzeme özelliğini anlamak için kullanılır. DSC'nin en büyük avantajı, malzemelerdeki geçişleri görmek için kullanılabilme kolaylığı ve hızıdır. Herhangi bir tür polimerik malzeme ile çalışılıyorsa cam geçişi malzemeyi anlamak için önemlidir. Sıvı kristallerde, metallerde, farmasötiklerde ve saf organiklerde faz değişiklikleri veya polimorfları görülebilir ve malzemelerdeki saflık derecesi incelenebilir. Malzemeler işleniyor veya damıtılıyorsa bir malzemenin ısı kapasitesi ve ısı içeriği değişimi (entalpi) bilgisi, prosesin ne kadar verimli çalıştığını tahmin etmek için kullanılabilir. Bu nedenlerden dolayı DSC en yaygın termal analiz tekniğidir ve birçok analitik, proses kontrol, kalite güvence ve Ar-Ge laboratuvarında bulunur [59].

DSC'nin çalışma prensibi şöyledir: Veri analizörü (bilgisayar) ve saf gaz tüpü içeren bir DSC ölçüm sistemi Şekil 3.1'de çizilmiştir. Oksidasyonu azaltmak için DSC fırınına inert gaz eklenir. Hassas termokupl üzerinde iki kroze vardır. Ölçülecek malzeme numune kabına konur ve referans kabı boş bırakılır. Bir araştırmacının şekil hafızalı bir alışımda aradığı şey, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülen ısı akışı ve sonuç olarak ısı akışındaki değişim ile gösterilen östenit ve martensit arasındaki faz dönüşümünün fiziksel bir reaksiyonudur. DSC ölçüm analizlerini yapmak için özel bir bilgisayar uygulaması kullanılır.



Şekil 3.1. DSC cihazının şematik gösterimi

Perkin Elmer Sapphire Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) (Resim 3.2) kullanılarak, NiTiAg ve NiTiCoB alaşım numunelerinden kesilen küçük parçaların DSC ölçümleri -50 °C ile 250 °C arasında 10 °C/dak. ısıtma-soğutma hızında gerçekleştirilmiştir. Oksidasyonu önlemek için ölçümler azot gazı ortamında gerçekleştirilmiştir.



Resim 3.2. Ölçümlerde kullanılan Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazı

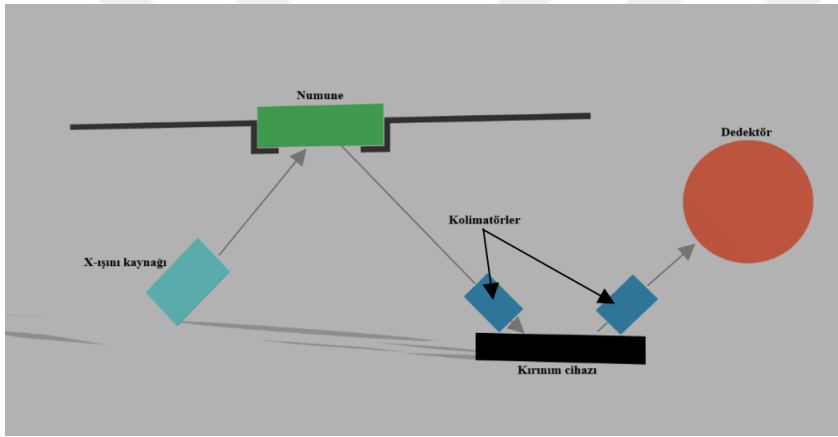
3.3. X-ışını Kırınımı (XRD) Analizi

X-ışını toz kırınımı olarak bilinen Debye ve Scherrer yöntemi, minimum numune hazırlığı gerektiren saf ve çok bileşenli karışımların tahribatsız, hızlı kalitatif ve kantitatif analizidir. Bir X-ışını demeti kristal malzemeye çarptığında, yapısal fizikokimyasal özelliklerini yansıtan kırınım desenleri oluşur. Hull'a (1919) göre, “Her kristal madde bir desen verir; aynı madde her zaman aynı deseni verir; ve maddelerin karışımında, her biri diğerlerinden bağımsız olarak kendi desenini üretir.” Kristal yapıyı, kristallik derecesini, kristalit boyutunu ve atomik aralıkları, kristalin fazı, geçişleri ve bunların nicel oranlarını, mikroyapıyı, kimyasal türlerin nicel çözünürlüğünü, izomorf ikameleri, bilinmeyen kristal malzemeleri ve katıları tanımlar. X-ışını kırınım desenleri, desenleri Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) kütüphanesi ile eşleştirerek kristal örnekleri tanımlayan parmak izleri gibidir. Karışımlardaki bileşenlerin bağımsız desenlerini ürettiğinden, adli tıp, nanomalzemeler, kataliz ve jeokimyasal malzemelerde yaygın bir analitik tekniktir [60].

Birçok malzeme bilimcinin kullandığı etkili yöntemlerden biri X-ışını kırınımıdır. Temelde, Cu elementinin $K\alpha$ olarak da adlandırılan ilk elektron geçişinden oluşan bir X-ışını kaynağına (1,5406 Å dalga boyunda) ihtiyaç duyulur. Çeşitli atomlar gelen X-ışını yansıtır. XRD, düzlemler arası mesafeyi belirlemek için atomları bir plan olarak kullanır. X-ışını ile atomlar arasındaki çarpışma elastiktir ve yansıyan X-ışınının dalga boyu

değişmeden kalır. Özel bir dedektör kırılan X-ışınlarını toplar ve ardından desen hesaplamalarla incelenir, böylece pikler bir veritabanında listelenebilir. Metaller kristal bir yapıya sahiptir, bu nedenle desen, genişliği, yoğunluğu ve algılama açısı malzemenin kristal yapısı hakkında önemli ayrıntılar sağlayan piklerden oluşur. XRD, karmaşık molekülleri ve diğer kimyasalları tanımlamak için kullanılabilir, ancak tek atomlu kristal yapılar için değildir.

Bu çalışmada, oluşturulan NiTiAg ve NiTiCoB alaşımlarının oda sıcaklığındaki kristal yapılarını belirlemek için bir Bruker D8 X-ışını difraktometresi kullanılmıştır. X-ışını ölçüm yöntemi Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. X-ışını ölçüm yönteminin şematik gösterimi

3.4. Metalografik Ölçümler

Optik mikroskop, metal ve alaşımların yüzey morfolojisinin incelenmesinde kullanılır. Işık kaynağından alınan ışık demetleri yansıtıcı aynalar üzerinden önceden hazırlanmış numune yüzeyine düşürülür. Numune yüzeyinden farklı açılarda yansıyan ışık demetleri, objektif ve okülerden geçerek görüntü olarak belirirler. Mükemmel olarak parlatılmış bir numune yüzeyinden doğrudan görüntü almak için numune yüzeyleri belirlenen çözeltilerle dağlama işlemine tabi tutulur. Dağlanmış yüzeyin değişik ayrıntı ve konumlarına göre yansımalar farklılaşır ve görüntü anlam kazanır.

Yapılan çalışmada Nikon Eclipse LV100ND endüstriyel mikroskop ile mikroskoba bağlı oda sıcaklığında görüntü alınmıştır (Resim 3.3). Görüntü alınmadan önce tüm numuneler poliester reçineye gömülerek parlatma işlemine hazır hale getirilmiştir. Daha sonra

parlatma işlemi yapılarak dağlamaya hazır hale getirilmiştir. Dağlama işleminde NiTiAg alaşımları için $4\text{HNO}_3+1\text{HF}+5\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi, NiTiCoB alaşımları için de $2\text{HNO}_3+1\text{HF}+2\text{CH}_3\text{COOH}$ çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltide numuneler 30 saniye bekletilerek dağlama işlemi gerçekleştirilmiştir.



Resim 3.3. Nikon Eclipse LV100ND endüstriyel mikroskop ve $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $+600\text{ }^{\circ}\text{C}$ arasında görüntü alınabilen Linkam THMS600 ısıtıcı tabla

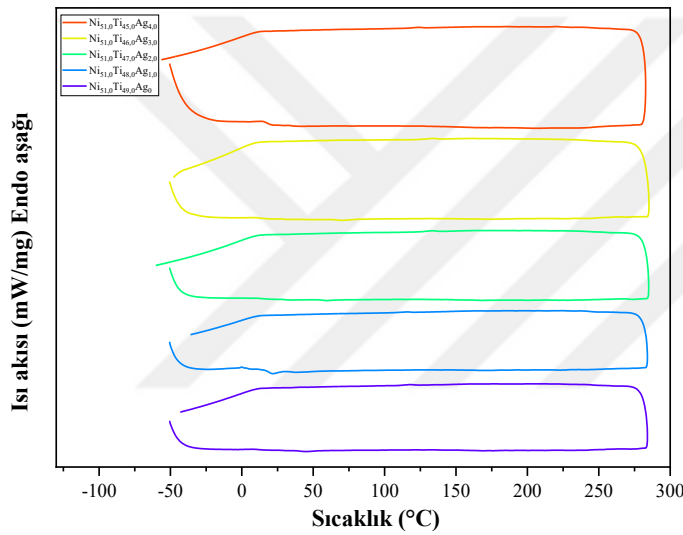
3.5. Antibakteriyel Testler

Standart antibiyotik diskleri, *E. coli* ATCC 25922 ve *S. aureus* COWAN 1 mikroorganizmaları çalışmanın kontrolleri olarak kullanılmıştır. Antibakteriyel etki disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmektedir [61]. Bu prosedür, bakteri suşlarının besi yerine aşılmasını ve ardından $35\pm1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat boyunca inkübe edilmesini içerir. Besiyerinde yetiştirilen kültürler, bulanıklık ayarı için MacFarland (0,5) standardını takiben broth tüplerine taşınmıştır. Erlende sterilize edildikten ve $45\text{--}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye soğutulduktan sonra, besiyerindeki kültürler “Muller Hinton Agar”a c/o1 (106 bakteri/ml) enjekte edilmiştir. Yoğun karıştırma işleminin ardından, 9 cm çapındaki steril petri kaplarında, homojen dağılımı sağlamak için 15'er ml ile doldurulmuştur. Bu şekilde hazırlanan petri kapları 1,5-2 saat $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de tutulduktan sonra inokülasyon plakaları $37\pm0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat inkübe edilmiştir. Verilen sürenin sonunda inhibisyon zonları milimetre cinsinden ölçülmüştür.

4. BULGULAR

4.1. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Ölçümleri

Şekil 4.1’de NiTi ikili alaşımı ile artan oranda Ag katkılı alaşımların -50 °C ile 250 °C aralığında azot gaz atmosferinde 10 °C/dak. ısıtma-soğutma hızı ile alınan ısı akısı eğrileri görülmektedir. Bu eğrilerin hiçbirinden östenit→martensit, martensit→östenit faz dönüşümüne rastlanmamıştır. Bu sonuç beklenen bir sonuçtur. Bu nedenle martensitik faz dönüşümünü tamamlamışlardır.

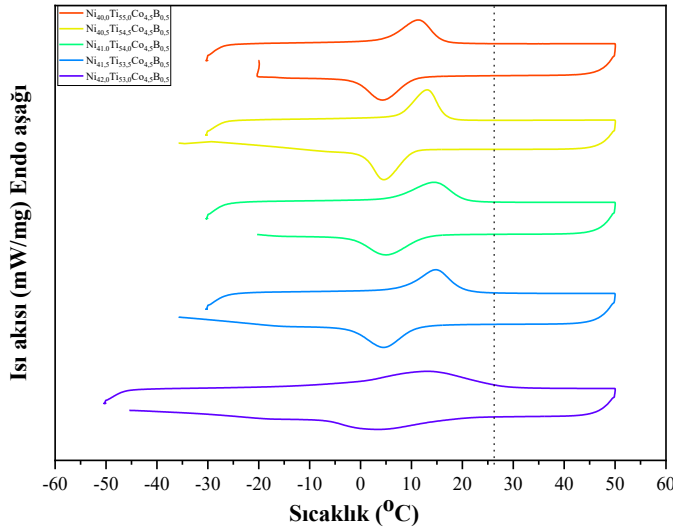


Şekil 4.1. NiTiAg alaşımlarının sıcaklıkla değişen ısı akısı eğrisi

Şekil 4.2’de NiTiCoB şekil hafızalı alaşımlarının -50 ile 50 °C aralığında azot gaz atmosferinde 10 °C/dak. ısıtma-soğutma hızı ile alınan ısı akısı eğrileri görülmektedir. Bütün alaşımlarda martensit faz dönüşümü görülmüştür ve dönüşümü büyük kısmı oda sıcaklığının altında gerçekleşmiştir. DSC eğrilerinden elde edilen A_s , A_p , A_f , M_s , M_p ve M_f sıcaklıkları ve dönüşüm esnasında hem ısıtmada hem soğutma da tespit edilen entalpi değişimi değerleri Çizelge 4.1’de verilmiştir. Bu sonuçlar literatürle desteklenerek değerlendirilmiştir. Öncelikle, Ni içeriğinin geçiş sıcaklıkları üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır. $Ni_{42.0}Ti_{53.0}Co_{4.5}B_{0.5}$ için A_s ve A_f sırasıyla -1,72 °C ve 14,99 °C’dir. Azalan Nikel oranı ile $Ni_{40.0}Ti_{55.0}Co_{4.5}B_{0.5}$ alaşımında, A_s 5,25°C’ye yükselirken, A_f 12,50 °C’ye düştüğü gözlenmiştir. Benzer şekilde, Ni konsantrasyonu azaldığında martensit dönüşüm sıcaklıkları da (M_s , M_p ve M_f) düşer. Yine, Ni içeriği düştükçe, entalpi

değişimleri (ΔH_{M-A} ve ΔH_{A-M}) düşer, bu da faz dönüşümünün daha az enerji gerektirdiğini gösterir. Düşük dönüşüm sıcaklıkları, Ni konsantrasyonundaki azalma nedeniyle alaşımın martensitik fazının daha az kararlı hale gelmesinden kaynaklanmaktadır. Bundan, martensitik dönüşüm için itici gücü azaltan alaşım içindeki Nikelin seyreltici etkisi önemlidir. NiTiNb alaşımları üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük Ni konsantrasyonunun bir sonucu olarak daha düşük martensitik dönüşüm sıcaklıkları tespit edilmiş ve bu sonuç ile çalışmamız benzerlik göstermiştir [62].

NiTi alaşımlarındaki östenit fazı, Ni içeriği arttıkça daha kararlı hale gelir. Östenit fazı daha düşük sıcaklıklarda kararlı kalabildiğinden, martensitik dönüşüm sıcaklıkları sonuç olarak düşer. Kısacası, Artan Ni varlığı martensitik geçiş sıcaklıklarını düşürür ve östenit fazın stabilitesini artırır [3]. Ni içeriği arttıkça faz dönüşüm sıcaklıklarının düşmesinin mikroyapısal nedeni Ni bakımından zengin alanlar ortaya çıkmamasıdır. Bu da faz dönüşümünün düzgün bir şekilde gerçekleşmesini sağlar. Yani, daha az kafes uyumsuzluğu vardır, dolayısıyla martensitik dönüşüm için daha az itici güç gerekir. Literatürde bu, mikroyapının düzensiz çökeltileri azalan Ni içeriği ile azaldığı ve bunun da martensit başlangıç sıcaklığını düşürdüğü belirtilmiştir [63]. Elde edilen sonuçlar alaşım içindeki diğer elementler açısından da değerlendirilebilir. Belirtilen alaşım bileşimlerinde Co (%4,5) ve B (%0,5) sabit kalmaktadır. Co, NiTi alaşımlarının geçiş sıcaklıklarını önemli ölçüde düşürerek mekanik özellikleri geliştirebilir. Co katkısının östenit fazını daha kararlı hale getirerek dönüşüm sıcaklıklarını düşürdüğü literatürde belirtilmiştir [64]. Bor elementinin alaşımın tanelerini inceltme, tane sınırlarını stabilize etmesini ve dönüşüm davranışını etkilemesini sağlar. Qader ve diğerlerine [65] göre, NiTi alaşımlarına bor eklenmesi kristalitlerin boyutunu küçültmekte ve Ni_3Ti ve TiB_2 fazlarının üretimini teşvik ederek mikroyapıyı değiştirmektedir. Faz dönüşümü sırasında, bu değişiklikler iç sürtünmeyi artırarak dönüşüm sıcaklıklarını düşürür ve entropi ve entalpi gibi termodinamik parametreleri değiştirir. Simüle edilmiş vücut sıvısına Ni iyonu salınımını azaltarak, alaşımın biyouyumluluğu rafine tane yapısı ve değişen matris ile daha da geliştirilmiştir.



Şekil 4.2. NiTiCoB alaşımlarının sıcaklıkla değişen ısı akısı eğrisi

Çizelge 4.1. NiTiCoB alaşımlarının faz dönüşüm sıcaklıkları ve entalpi değişimleri

Alaşım 10 °C/dak.	A _s (°C)	A _p (°C)	A _f (°C)	M _s (°C)	M _p (°C)	M _f (°C)	ΔH _{M-A} (J/g)	ΔH _{A-M} (J/g)
Ni _{42,0} Ti _{53,0} Co _{4,5} B _{0,5}	-1,72	14,99	28,05	18,95	1,44	-9,55	8,70	-10,57
Ni _{41,5} Ti _{53,5} Co _{4,5} B _{0,5}	11,92	17,05	21,42	10,87	2,96	-4,83	5,03	-9,19
Ni _{41,0} Ti _{54,0} Co _{4,5} B _{0,5}	6,68	16,15	22,49	12,70	3,55	-4,12	5,65	-8,90
Ni _{40,5} Ti _{54,5} Co _{4,5} B _{0,5}	7,80	14,12	18,36	9,24	2,86	-2,07	5,45	-8,56
Ni _{40,0} Ti _{55,0} Co _{4,5} B _{0,5}	5,25	12,50	17,67	10,48	3,63	-2,24	5,44	-7,17

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ile elde edilen sonuçlardan faydalanılarak, malzemelerdeki faz dönüşümleri sırasında gerekli olan aktivasyon enerjilerinin hesaplanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hesaplamalar, ısıtma hızına bağlı olarak değişen tepe sıcaklıklarının (T_p) analizine dayanır. Bu hesaplamalarda, Kissinger, Ozawa ve Takhor gibi yöntemler öne çıkmaktadır. Kissinger yöntemi, aktivasyon enerjisinin belirlenmesinde kullanılan klasik ve güvenilir yaklaşımlardan biridir. Bu yöntemde, farklı ısıtma hızlarında (β) elde edilen tepe sıcaklıkları kullanılarak 4.1 eşitliğinden yararlanılır [66-68]:

$$\ln(\beta/A_p^2) = -E_a / R.A_p + \text{sabit} \quad (4.1)$$

Burada, β : Isıtma hızı (K/dak.), A_p : Östenit pik sıcaklığı (K), E_a : Aktivasyon enerjisi (J/mol), R : Evrensel gaz sabitini (8,314 J/mol.K) gösterir. Bu eşitlikten hareketle, $\ln(\beta/A_p^2)$ değerleri, $1/A_p$ 'ye karşı grafiğe aktarıldığında elde edilen doğrunun eğimi $-E_a/R$ olarak tanımlanır. Bu eğimden yola çıkarak aktivasyon enerjisi hesaplanabilir. Ozawa yöntemi, Kissinger yöntemine benzer şekilde farklı ısıtma hızlarında elde edilen tepe sıcaklıklarını kullanır ancak logaritmik biçimde tanımlanır [66-68]:

$$d(\ln\beta)/d(1/A_p) = 2,19 \times (E_a / R) \quad (4.2)$$

Bu yöntemde, $\ln(\beta)$ ile $1/A_p$ arasındaki doğrusal ilişkinin eğimi, aktivasyon enerjisinin belirlenmesinde kullanılır.

Takhor yöntemi ise yine DSC eğrilerinden elde edilen tepe sıcaklıklarını temel alarak aktivasyon enerjisinin tayininde kullanılır. Bu yöntemde, genellikle aşağıdaki genel eşitliğe dayanan bir yaklaşım izlenir [66].

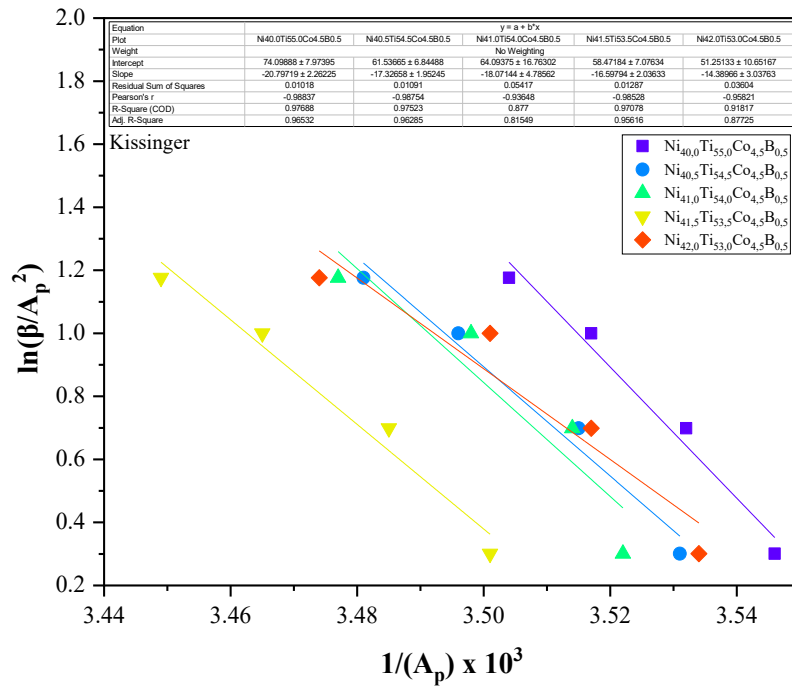
$$\ln(\beta) = - E_a / R.A_p + \text{sabit} \quad (4.3)$$

Bu yöntemlerle elde edilen aktivasyon enerjisi değerleri, alaşımın termal kararlılığı ve faz dönüşüm kinetiği hakkında bilgi verir. Şekil 4.3, 4.4, 4.5'te bu yöntemlerin hesaplamaları için gerekli eğriler ve Çizelge 4.2'de ise hesaplanan aktivasyon enerjileri verilmiştir. Bu hesaplamalar için, 5, 10, 15, 20 °C/dak. ısıtma hızıyla alınan ısı akısı eğrilerinden faydalanıldı. Çizelgeye göre, $\text{Ni}_{42,0}\text{Ti}_{53,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ 'in aktivasyon enerjisi 400 kJ/mol civarındadır (Kissinger: 395,7 kJ/mol, Ozawa: 380,87 kJ/mol, Takhor: 400,45 kJ/mol). Ni konsantrasyonu $\text{Ni}_{40,0}\text{Ti}_{55,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ 'e düştüğünde aktivasyon enerjisi yaklaşık 270 kJ/mol'e düşer (Kissinger: 269,2 kJ/mol, Ozawa: 260,57 kJ/mol, Takhor: 273,97 kJ/mol). Ni içeriği düştükçe, Kissinger, Ozawa ve Takhor yöntemleri kullanılarak belirlenen aktivasyon enerjisi de düşmektedir. Bu, daha düşük Ni içeriğinin faz kayması sürecini etkinleştirmek için daha az enerji kullandığı anlamına gelir. NiTi bazlı alaşımlar üzerine yapılan çalışmalar bu eğilimi desteklemektedir [69]. Örneğin, NiTiNb alaşımları üzerinde yapılan çalışmalar, Ni içeriği azaltıldığında, Kissinger ve Ozawa yöntemleriyle belirlendiği gibi, faz değişimi için aktivasyon enerjisinin düştüğünü göstermiştir [70]. Düşük Ni içeriği ile aktivasyon enerjisindeki azalmaya göre, Ni miktarı düştükçe faz dönüşümü enerjisel olarak daha avantajlı hale gelir. Mikroyapıdaki değişiklikler ve daha düşük kafes gerilme enerjisi,

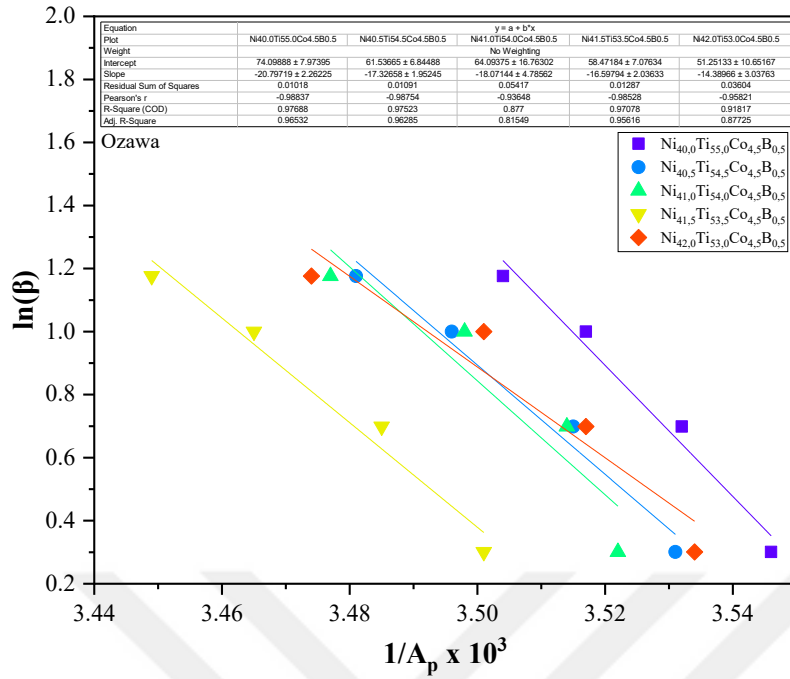
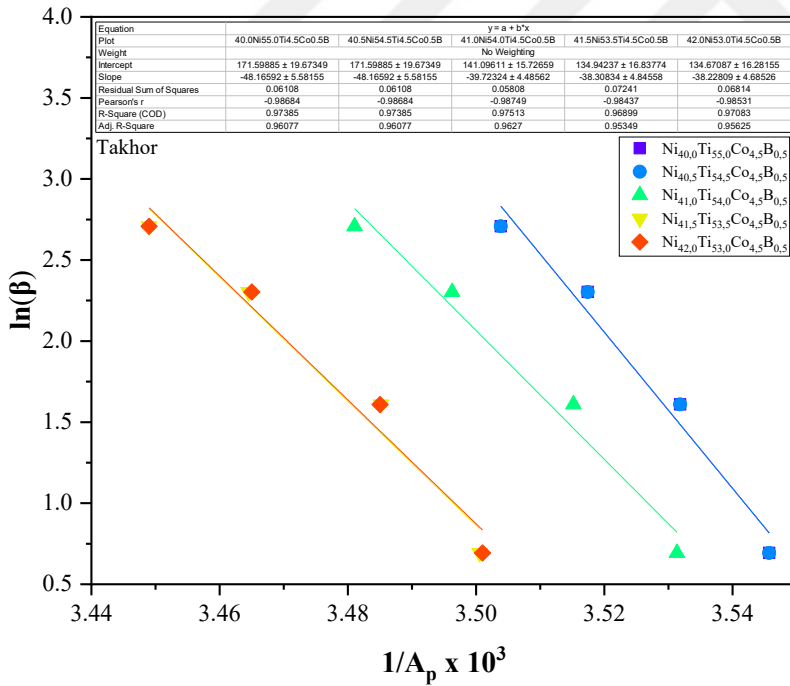
martensitik geçişi daha basit hale getirecek olan bu olgunun nedeni olabilir. NiTi ve NiTiNb alaşımları üzerinde yapılan bir alışma, Ni konsantrasyonu düştükçe martensitik dönüşüm için aktivasyon enerjisinin de düştüğünü göstererek benzer bir sonuca varmıştır [70]. Çalışmaya göre, Nb, NiTi alaşımlarında matris Ni içeriğini düşürmekte ve bu da daha düşük aktivasyon enerjileri ile sonuçlanmaktadır.

Çizelge 4.2. NiTiCoB alaşımlarının Kissinger, Ozawa ve Takhor yöntemine göre hesaplanan aktivasyon enerjisi değerleri

Alaşım	Kissinger (kJ/mol)	Ozawa (kJ/mol)	Takhor (kJ/mol)
Ni _{42,0} Ti _{53,0} Co _{4,5} B _{0,5}	395,7	380,87	400,45
Ni _{41,5} Ti _{53,5} Co _{4,5} B _{0,5}	325,5	314,11	330,26
Ni _{41,0} Ti _{54,0} Co _{4,5} B _{0,5}	344,2	331,86	348,92
Ni _{40,5} Ti _{54,5} Co _{4,5} B _{0,5}	273,1	264,33	277,92
Ni _{40,0} Ti _{55,0} Co _{4,5} B _{0,5}	269,2	260,57	273,97



şekil 4.3. $\ln(\beta/A_p^2) - 1000/A_p$ Grağığı (Kissinger Yaklaşımı)

Şekil 4.4. $\ln(\beta) - 1000/A_p$ Grafiği (Ozawa Yaklaşımı)Şekil 4.5. $\ln(\beta) - 1000/A_p$ Grafiği (Takhor Yaklaşımı)

4.2. X-ışını Kırınımı (XRD) Analizi

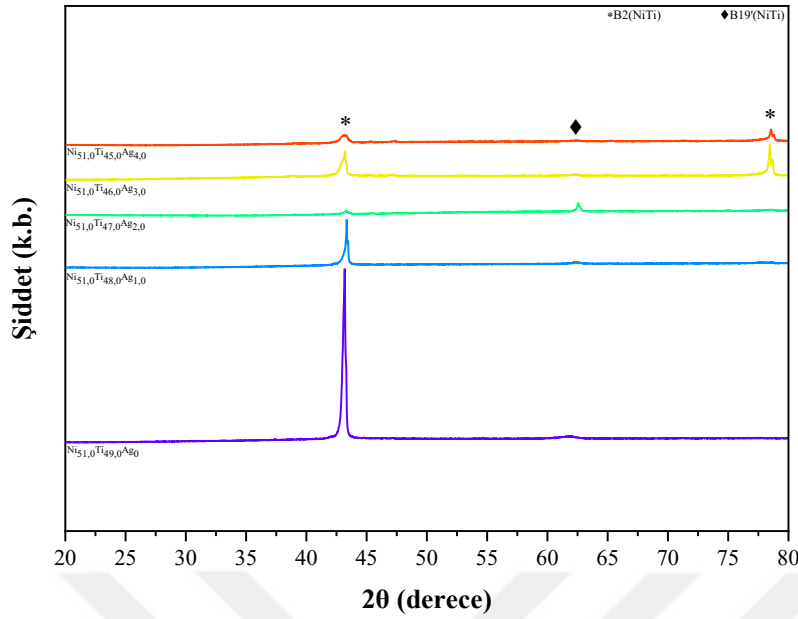
Şekil 4.6, NiTiAg alaşımlarının XRD difraktogramlarını göstermektedir. X-ışını eğrilerine göre, faz bileşiminin Ag içeriğindeki artıştan önemli ölçüde etkilendiğini sonucunu

göstermektedir. (110) ve (211) düzlemlerine karşılık gelen B2-NiTi fazının varlığı, Ag içermeyen NiTi numunesinde $2\theta \approx 42,8^\circ$ ve $78,2^\circ$ 'de görülen keskin pikler ile doğrulanmaktadır. Bu sonuç, literatürde Qader ve diğerleri (2022) ile Gao ve diğerleri (2024) tarafından tanımlanan B2 (östenit) fazı ile tutarlıdır [65, 71].

Ag katkısı arttıkça mevcut B2 fazı ile ilişkili piklerin yoğunluğu azalmakta ve özellikle $2\theta = 38-44^\circ$ bölgesinde yeni fazlara ait pikler görülmektedir. Bu da sistemin yeni fazlar içermeye başladığını gösterir. Gao ve diğerlerine (2024) göre, titanyum veya gümüşün dahil edilmesi α -Ti ve NiTi₂ dahil olmak üzere yeni fazların oluşmasına neden olabilir. Benzer şekilde, bu araştırma ayırt edici α -Ti faz pikinin yaklaşık $2\theta = 38^\circ$ 'de ortaya çıktığını ve yoğunluğunun Ag konsantrasyonu ile arttığını ortaya koymuştur. Yani, “yeni bir NiTi fazının” da Ag katkısının bir sonucu olarak ortaya çıktığı sonucun’ varmışlardır. Bu yeni fazın kristal yapısı ve pik konumu, orijinal matrisin NiTi fazınıninkinden farklıdır. Ek olarak, Ag katkısının NiTi₂ fazını da oluşturduğu ve bu faz ile ilişkili piklerin daha belirgin hale geldiği belirtilmektedir [71]. Bu bulgular, Deng ve arkadaşları (2022) tarafından belgelenen LMD (lazer ergitme biriktirme) yaklaşımı kullanılarak üretilen kaplamalardaki faz değişiklikleri ile de sonucumuz tutarlıdır [72].

Bu çalışmalardan farklı olarak, Hu ve çalışma arkadaşları (2023), orijinal B2 fazının, deformasyon kaynaklı Ni₄Ti₃ ve B19' (martensit) fazlarının yerini aldığını tespit etmişlerdir [73]. Ayrıca, kimyasal katkılamanın benzer yapısal değişikliklere neden olduğuna görmüşlerdir.

Sonuç olarak, XRD incelemeleri Ag ilavesinin NiTi alaşımında faz değişikliklerine neden olduğunu göstermektedir; yeni bir NiTi fazı olan NiTi₂ fazının büyük ölçüde B2-NiTi fazının yerini almaktadır.



Şekil 4.6. NiTiAg alaşımlarının XRD difraktogramları

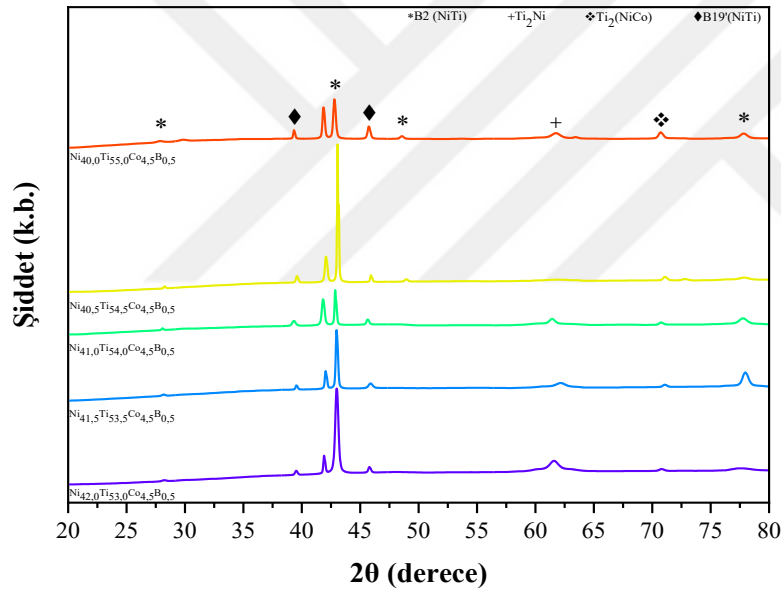
NiTiCoB alaşımlarının değişen Ni konsantrasyonlarına sahip XRD desenleri Şekil 4.7’de gösterilmektedir. NiTi, NiTi₂, Ni₃Ti ve α -Ti fazlarının ayırt edici pikleri öncelikle tüm alaşımlarda görülmüştür. Özellikle, B2 fazındaki (110) ve (211) yönelimleri, NiTi kristal yapısını gösteren $2\theta = 42,8^\circ$ ve $78,2^\circ$ civarında görülen keskin pikler ile ilişkilidir [65, 71]. İyi kristallik, bu piklerin yüksekliği ve keskinliği ile gösterilir.

NiTi₂ fazı ile ilişkili piklerin şiddeti, nikel konsantrasyonundaki artışla, özellikle $2\theta = 44,5^\circ$ civarında önemli ölçüde artmıştır. Bu, Ni atomlarının faz değişimine aktif olarak katıldığını ve daha fazla nikel eklenmesinin NiTi₂ oluşturmak için Ti ile reaksiyonu teşvik ettiğini göstermektedir [72]. Benzer şekilde, bileşim aynı zamanda α -Ti fazının düşük yoğunluklu piklerinin görünürlüğünü yaklaşık $2\theta = 38^\circ$ ’de iyileştirmiştir. Alaşımın Ti atomlarının α -Ti formuna faz ayrışması bu fazların oluşumundan sorumludur [71].

XRD eğrilerinde $2\theta = 62^\circ$ ve 74° civarında geniş ve zayıf pikler de görülmüştür, bu da Ni₃Ti ve potansiyel Ni₄Ti₃ interfazlarının varlığına işaret eder. Düşük nikel konsantrasyonlarında bu fazlar daha belirgindir ve nikel içeriği arttıkça kararlı NiTi₂ fazı bunların yerini almıştır. Bu ara fazların hacimsel yüzdeliği, Deng ve diğerleri (2022) tarafından belirtildiği gibi bileşimdeki değişikliklere duyarlıdır ve bu durum mevcut araştırmada da görülmüştür [72].

Literatürdeki araştırmalara göre [65, 73], B2-NiTi fazı, B elementi sabit tutulduğunda alaşım sistemindeki birincil fazdır, ancak nikel içeriği arttığında, ikincil fazlar NiTi_2 ve α -Ti'nin yoğunluğu da artar. Ayrıca, B katkısının Ti ile etkileşime girerek TiB_2 oluşumuna neden olabileceği öne sürülmesine rağmen, mevcut XRD modellerinde TiB_2 'nin ayırt edici pikleri tespit edilmemiştir. Nispeten düşük B konsantrasyonu bunun nedeni olabilir.

Bu nedenle, nikel içeriğinin artırılmasının faz dengeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır; özellikle, NiTi_2 fazının oluşumunu güçlendirerek ve mevcut kristal yapıdaki piklerin şiddetini daha belirgin hale getirir. Bu değişikliklerin olmasının nedeni, faz kararlılığı, elementel bağ yapıları ve yüksek sıcaklık difüzyon süreçleri gibi çok yönlü etkilerdir [74].



Şekil 4.7. NiTiCoB alaşımlarının değişen nikel (Ni) konsantrasyonlarına sahip XRD desenleri

NiTiCoB alaşımında hem B2 hem de B19' fazlarının oldukça yaygın olduğu görülmüştür. Martensit faz piklerinin daha yüksek yoğunluğu, Co ve B katkısının martensit fazının oluşumunu kolaylaştırdığını göstermektedir. B katkısının kristalleşmeyi etkilediği ve mikroyapının ince martensit fazları oluşturmaya neden olabileceği belirlenmiştir.

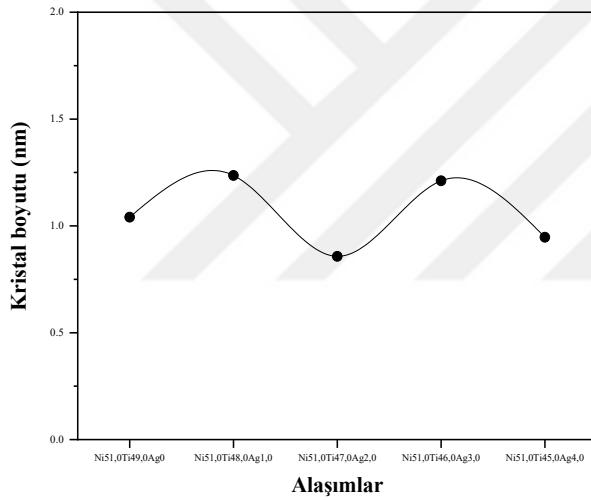
XRD verilerinden elde edilen kristal boyutlarını hesaplamak için yarı maksimum genişlik (FWHM), Bragg açısı (θ), dalga boyu dahil olmak üzere bazı parametrelere bağlı olan Scherrer denklemi kullanılmıştır. Alaşımların kristal boyutu (D) Scherrer denklemi

kullanılarak belirlenmiştir. X-ışını kaynağının dalga boyuna ($\lambda_{K\alpha}(\text{Cu})$) bağlı olarak her alaşımın kristal boyutunu belirlemek için Scherrer denklemi kullanılmıştır [75]:

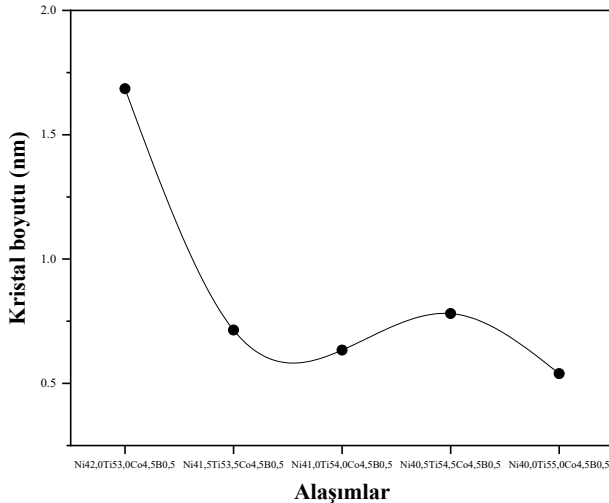
$$D = K (\lambda / B \cos \theta) \quad (4.4)$$

Burada X-Pert High Score Plus kullanılarak elde edilen FWHM, B ile gösterilir. XRD deneyleri için şekil faktörü $K = 0,9$ ve λ dalga boyu $1,5406 \text{ \AA}$ 'da seçilmiştir.

Ag katkısının kristal boyutunda belirgin bir değişim göstermemiş, dalgalı değişmiştir. Bu değer $1,0\text{-}1,5 \text{ nm}$ aralığındadır. NiTiCoB alaşımında ise B elementinin tane küçültme etkisi ile daha küçük kristal boyutları oluşturduğu görülmüştür.



Şekil 4.8. NiTiAg alaşımlarının kristal boyutları

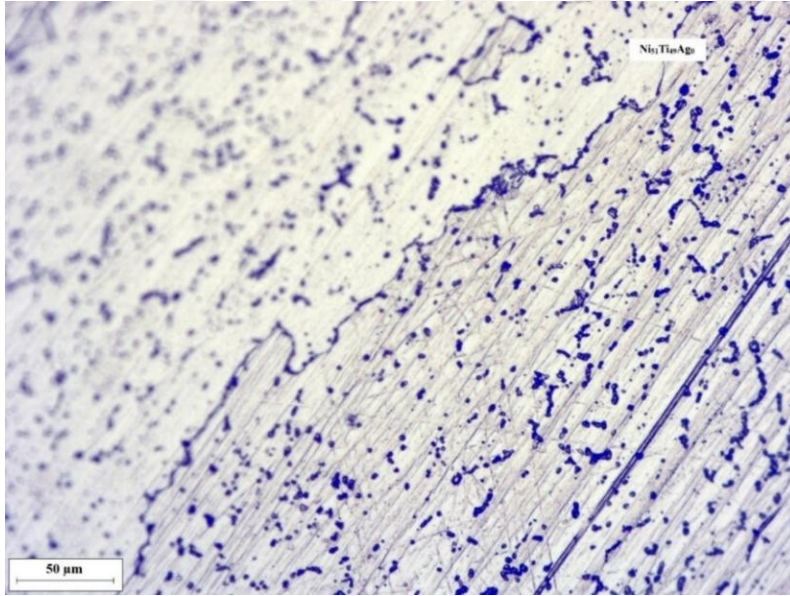


Şekil 4.9. NiTiCoB alaşımlarının kristal boyutları

4.3. Metalografik Ölçümler

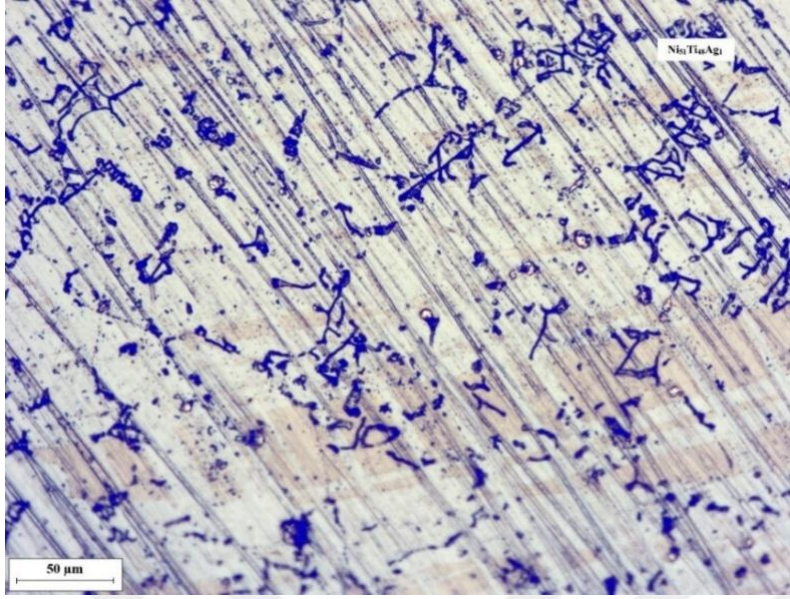
4.3.1. NiTiAg metalografik ölçümleri

$\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{49,0}\text{Ag}_0$ alaşımı, gümüş içermeyen bir referans numune olarak değerlendirilmiştir. Optik mikroskop kullanılarak yapılan analiz, mikroyapının homojen ve iri taneli olduğunu göstermiştir (Resim 4.1). İkili NiTi alaşımının mikroyapısı ne ikinci faz ne de tane küçültme bileşenleri bulunmadığından normaldir. Bu, yayınlanmış olan çalışmalarla uyumludur. Literatüre bakıldığında, Waitz ve diğerlerine göre, ikili NiTi alaşımları mekanik özelliklerini kısıtlayabilecek büyük, yönlendirilmiş tane yapıları sergileyebilir [76].



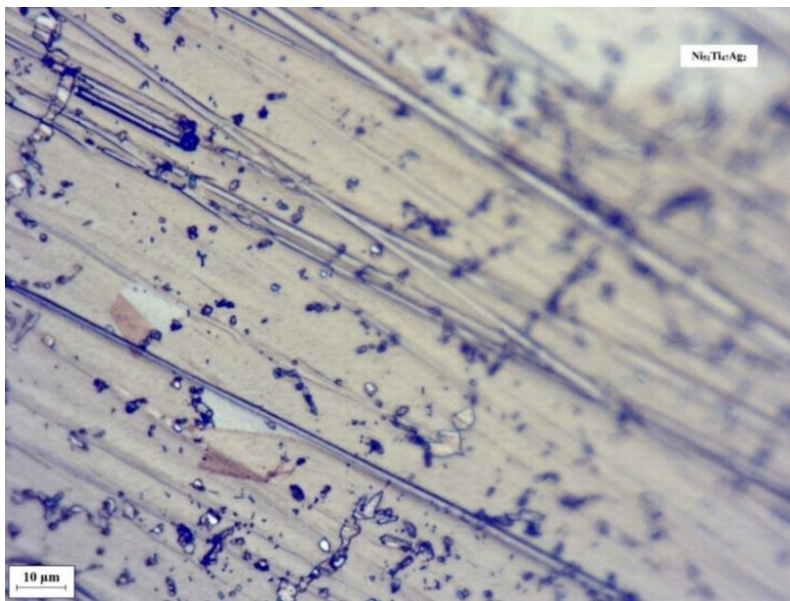
Resim 4.1. $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{49,0}\text{Ag}_0$ alaşımının 200x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

Optik mikrograflar, $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{48,0}\text{Ag}_{1,0}$ alaşımında, önceki bileşime göre daha ince taneler olduğunu göstermiştir (Resim 4.2). Tane gelişimi, heterojen çekirdeklenmeyi teşvik eden gümüşün katı çözeltideki sınırlı çözünürlüğü ile kısıtlanmıştır. Literatürde çok sayıda araştırma gümüşün bu etkisini vurgulamıştır. Zhang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük Ag katkısının yapısal homojenliği geliştirdiğini ve tane yapısını parlattığını özellikle belirtmiştir [77].



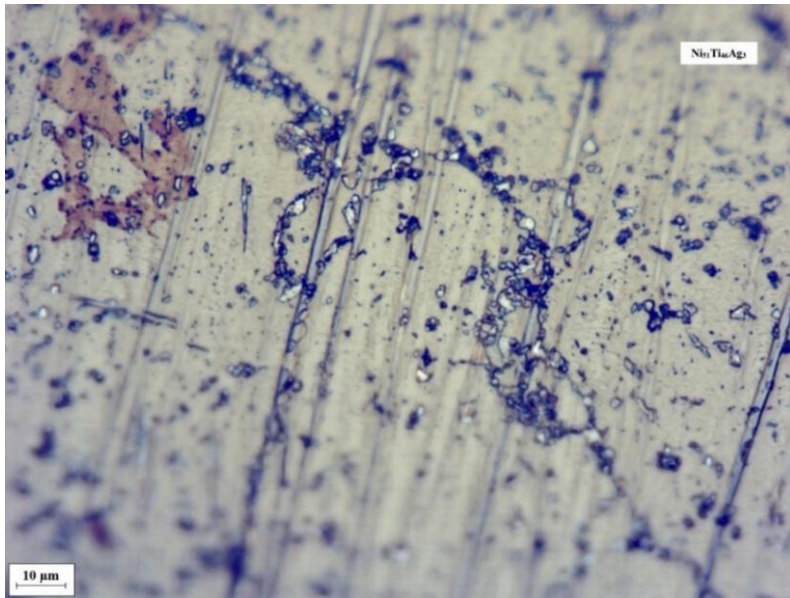
Resim 4.2. $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{48,0}\text{Ag}_{1,0}$ alaşımlarının 200x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

Çökelti boyutundaki azalma $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{47,0}\text{Ag}_{2,0}$ alaşımında çok daha belirgindir. Bazı yerlerde, mikroyapı ikinci faz oluşumları ve net tane sınırları gösterir (Resim 4.3). Bu fazlar sıklıkla TiNi gibi intermetalik kompleksler veya Ag bakımından zengin alanlardır. Khalil-Allafi ve Dlouhy'ye göre, NiTi alaşımlarında Ag katkısı, mekanik özellikler üzerinde hem iyi hem de olumsuz etkileri olabilen bu ikinci fazların oluşmasına neden olabilir [78]. Bu konfigürasyon sayesinde termal kararlılıkta bir iyileşme ve dönüşüm sıcaklıklarında bir değişiklik meydana gelebilir.



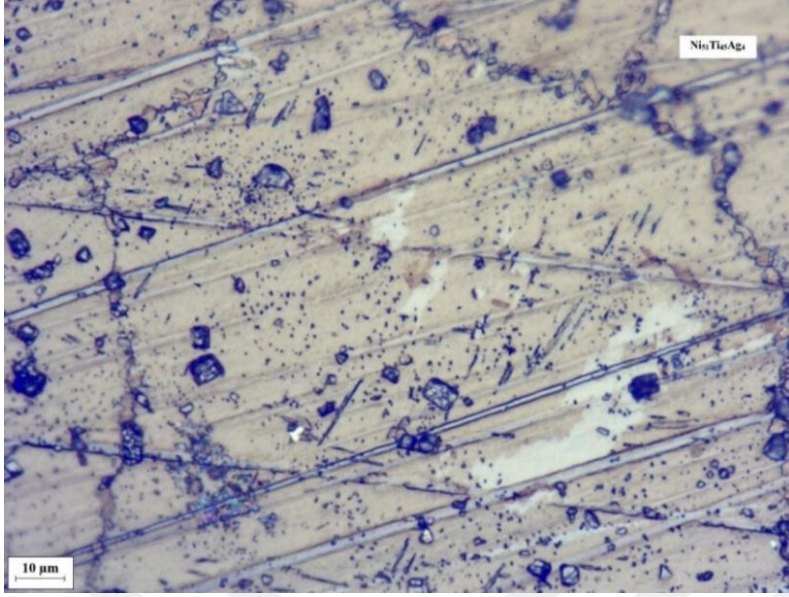
Resim 4.3. $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{47,0}\text{Ag}_{2,0}$ alaşımlarının 500x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

$\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{46,0}\text{Ag}_{3,0}$ alaşımında, optik mikroskop görüntülerinde tane sınırlarında önemli ölçüde ikinci faz gelişimi ve çökeltiler tespit edilmiştir (Resim 4.4). Bu durum, gümüş içeriğinin matristeki çözünürlük sınırını aşmasının bir sonucu olarak yeni intermetalik fazların oluştuğunu göstermektedir. Baigonakova ve diğerlerine (2020) göre, TiNi -Ag alaşımlarında Ag katkısı, özellikle %2'nin üzerindeki oranlarda, mikroyapı homojenliği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olan $\text{Ti}_2(\text{Ni},\text{Ag})$ benzeri intermetalik fazların üretimiyle sonuçlanır. Aynı çalışmaya göre, bu ikinci fazlar martensitik dönüşüm sıcaklıklarında kararsızlıklara neden olabilir ve mekanik özellikler üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir. [79].



Resim 4.4. $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{46,0}\text{Ag}_{3,0}$ alaşımının 500x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

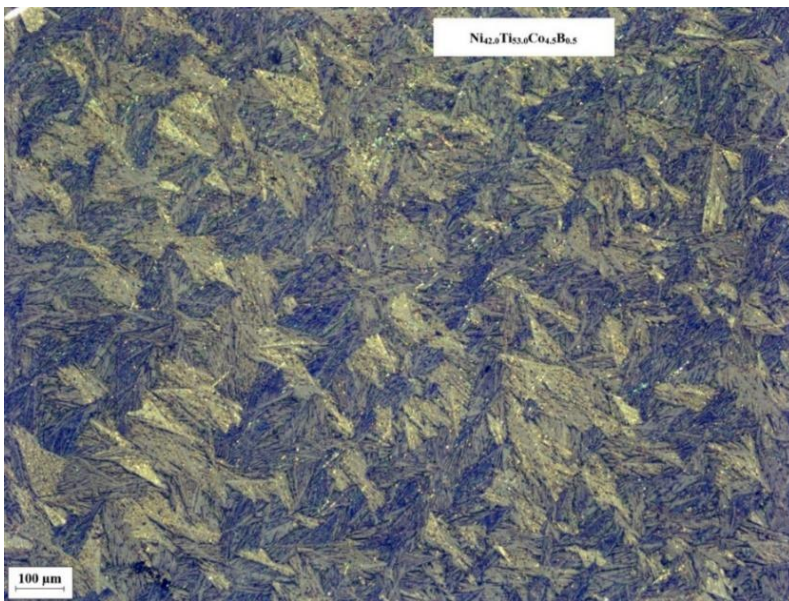
Çok fazlı bir mikroyapıya sahip olan $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{45,0}\text{Ag}_{4,0}$ alaşımı, en yüksek Ag katkısına sahip numunedir. Tane boyutundaki önemli azalmaya rağmen mikroyapı boyunca yoğun ikinci faz birikintileri bulunmuştur. Ag-Ti bakımından zengin intermetalik bileşikler olduğu düşünülen bu fazların özellikle tane sınırlarında yoğunlaştığı görülmüştür (Resim 4.5). Baigonakova ve diğerlerine (2020) göre, yüksek gümüş konsantrasyonuna (≥ 3 at.%) sahip TiNi bazlı alaşımların, gevrekliği artırarak yapısal bütünlüğü bozan Ag içeren intermetalik fazlar oluşturma olasılığı daha yüksektir [79].



Resim 4.5. $\text{Ni}_{51,0}\text{Ti}_{45,0}\text{Ag}_{4,0}$ alaşıminin 500x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

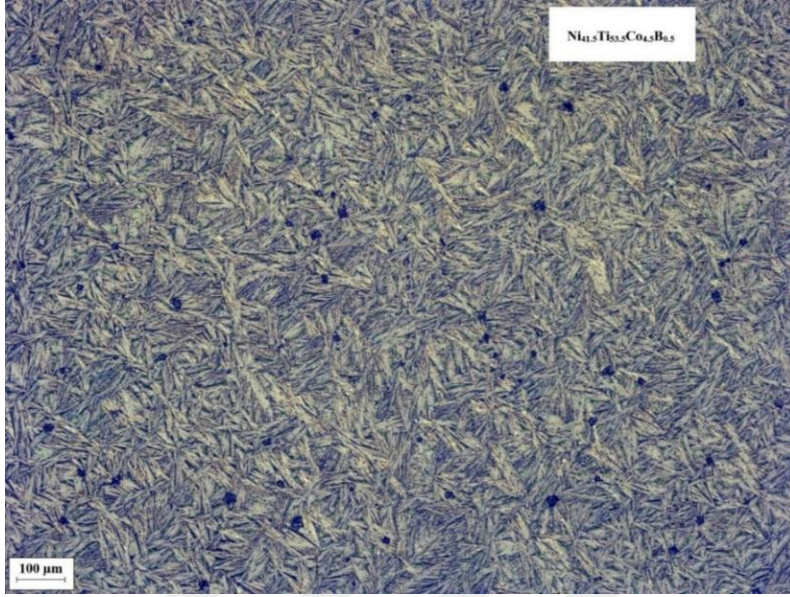
4.3.2. NiTiCoB metalografik ölçümleri

$\text{Ni}_{42,0}\text{Ti}_{53,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşıminin mikroyapısının çok düzgün tane dağılımında östenitik taneler ve taneler arası çökeltiiler mevcuttur (Resim 4.6). NiTi alaşımlarında daha yüksek Ni içeriğinin östenit faz kararlılığını artırdığını ve katılaşma sırasında martensitik plaka oluşumunu azalttığını gösteren önceki araştırmalarla uyumlu olarak, orta büyüklükteki taneler sınırlı dentritik dallanma sergiler [80].



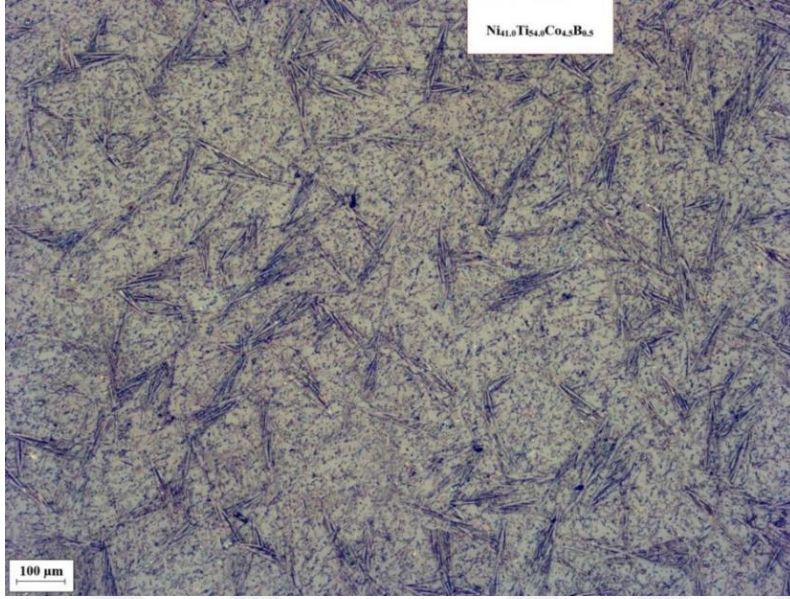
Resim 4.6. $\text{Ni}_{42,0}\text{Ti}_{53,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşıminin 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

$\text{Ni}_{41,5}\text{Ti}_{53,5}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımı, Ni içeriğindeki küçük bir düşüş nedeniyle daha ince bir tane yapısına ve tane sınırları boyunca daha yüksek çökelti yoğunluğuna sahiptir (Resim 4.7). Ti'nin tane inceltmeyi teşvik ettiği ve işleme koşullarına bağlı olarak Ti_2Ni veya TiB gibi intermetalik fazların oluşmasını kolaylaştırdığı bilindiğinden, bu durum Ti zenginleştirmesinin getirdiği artan çekirdeklenme aktivitesini düşündürmektedir [81].



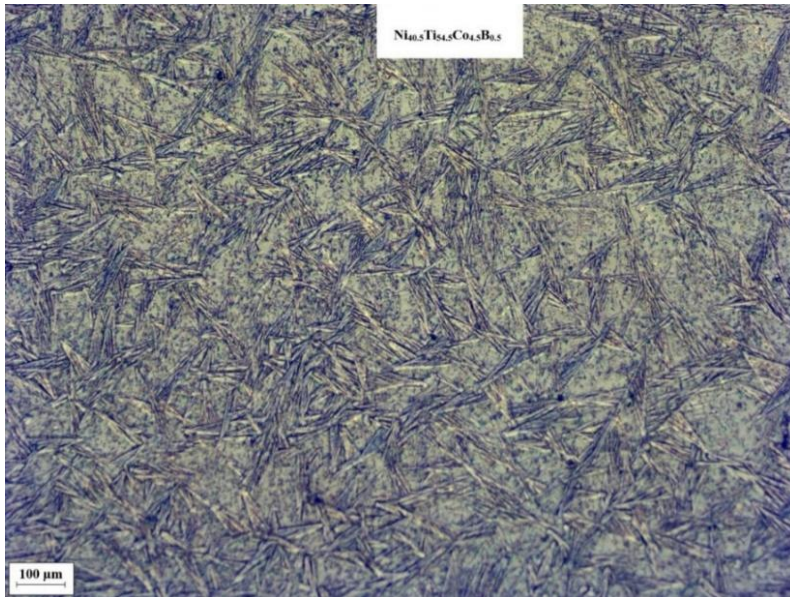
Resim 4.7. $\text{Ni}_{41,5}\text{Ti}_{53,5}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

$\text{Ni}_{41,0}\text{Ti}_{54,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımında Ti'nin daha da artmasının sonucu olarak belirgin şekilde daha ince ve daha eş eksenli bir tane yapısı ortaya çıkmaktadır. Mikroyapıda yoğun, belirgin tane sınırları mevcuttur ve bazı bölgeler ötektik benzeri özellikler gösterir (Resim 4.8). Bu model, Ti zenginleştirmesinin özellikle çok bileşenli NiTi bazlı alaşımlarda faz homojenliğini ve katılaşma kontrolünü geliştirdiğini gösteren araştırmalarla tutarlıdır [81].



Resim 4.8. $\text{Ni}_{41,0}\text{Ti}_{54,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

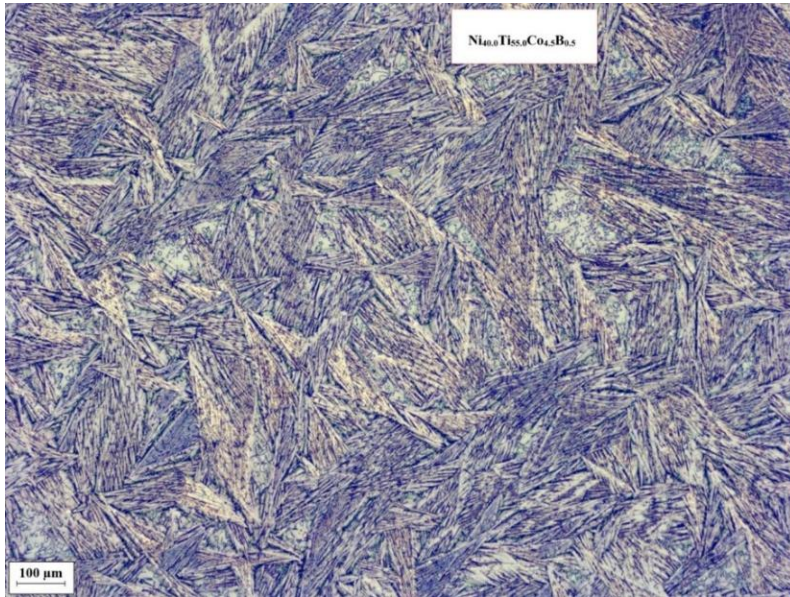
$\text{Ni}_{40,5}\text{Ti}_{54,5}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımında gözlenen matris boyunca eşit derecede ince ve homojen taneler ile tane inceliği bu bileşimde zirveye ulaşır. Diğer bor içeren NiTi alaşımlarında görüldüğü gibi, TiB veya Co bakımından zengin çökeltilerin gelişmesinden kaynaklanabilecek ikinci faz partiküllerinde gözle görülür bir artış vardır (Resim 4.9). Yapılan başka bir çalışmaya göre, bu çökeltiler katılaşmanın mikroyapısını geliştiren çekirdeklenme bölgeleri olarak hizmet edebilir [82].



Resim 4.9. $\text{Ni}_{40,5}\text{Ti}_{54,5}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

$\text{Ni}_{40,0}\text{Ti}_{55,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımı tüm numuneler arasında en iyi mikroyapısal özelliklere sahipti. Bu alaşımdaki çökeltilerin tane sınırları boyunca geniş aralıklı olduğu görülmüştür, bu da daha homojen bir mikroyapı oluşturulduğunu ve matris içinde dentritik yapı oluşumunun önemli ölçüde bastırıldığını göstermektedir (Şekil 4.10). Homojen bir yapı, çatlak oluşumunu ve yayılmasını en aza indirerek daha kararlı bir mekanik davranış sunar, bu nedenle dentritik büyümenin bastırılması, malzemenin mekanik özelliklerini doğrudan etkileyen önemli bir özelliktir.

Bu sonuç, literatürdeki Ti-zengin NiTiB bazlı alaşımlarla ilgili daha önceki raporlarla uyumludur [83]. Bor elementi ile borür fazlarının oluşmasına izin vermenin yanı sıra, Ti içeriğindeki artış ince intermetalik fazların oluşumunu teşvik eder. Bu borür fazları tane sınırlarında çöker, tane genişlemesini önler ve tane sınırı hareketlerini kısıtlayarak mikroyapı stabilitesini artırır. Tane sınırlarının stabilizasyonu ve çökelme sertleşmesi mekanizması sayesinde bu süreç hem mekanik mukavemeti artırır hem de tane inceltme mekanizmasını destekler. Böylece, $\text{Ni}_{40,0}\text{Ti}_{55,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımı hem üstün mekanik nitelikler hem de yapısal homojenlik açısından diğer bileşimlere kıyasla elverişli bir yapıya sahiptir.



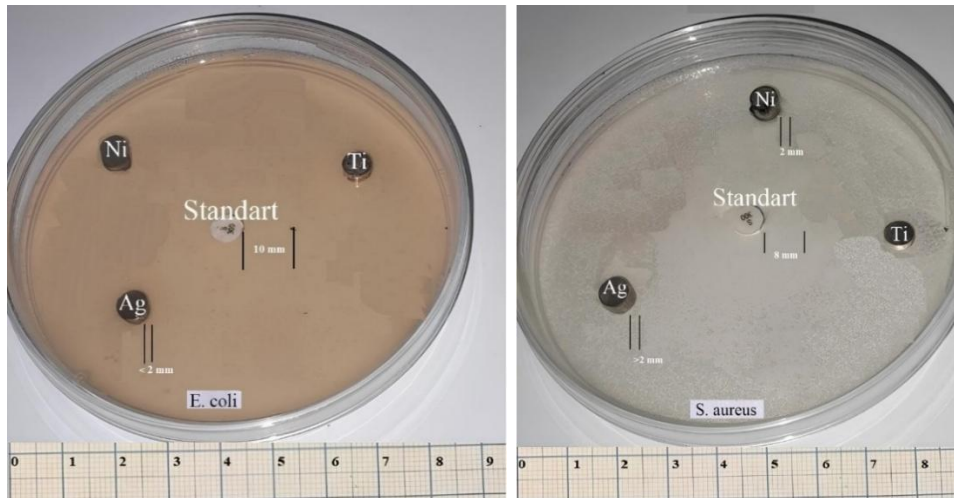
Resim 4.10. $\text{Ni}_{40,0}\text{Ti}_{55,0}\text{Co}_{4,5}\text{B}_{0,5}$ alaşımının 50x büyütmedeki metalografik ölçüm sonucu

4.4. Antibakteriyel Testler

E. coli ATCC 25922 ve *S. aureus* COWAN 1 mikroorganizmaları çalışmalarının kontrolleri olarak standart antibiyotik diskleri kullanıldı. Bakteri suşlarının besi yerine aşılmasını ve ardından 35 ± 1 °C'de 24 saat boyunca inkübe edilmesi sağlandı. Besiyerinde yetiştirilen kültürler, bulanıklık ayarı için MacFarland (0,5) standardını takiben broth tüplerine taşındı. Erlende sterilize edildikten ve 45-50 °C'ye soğutulduktan sonra, besiyerindeki kültürler “Muller Hinton Agar”a c/o1 (106 bakteri/ml) enjekte edildi. Yoğun karıştırma işleminin ardından, 9 cm çapındaki steril petri kapları, homojen dağılımı sağlamak için 15'er ml bakteri ile dolduruldu. Bu şekilde hazırlanan petri kapları 1,5-2 saat 4 °C'de tutulduktan sonra inokülasyon plakaları $37\pm 0,1$ °C'de 24 saat inkübe edildi ve verilen sürenin sonunda inhibisyon zonları milimetre cinsinden ölçüldü.

NiTiCoB alaşımları ve NiTiAg alaşımları için Ni, Ti, B, Co, Ag saf elementleri ayrı ayrı değerlendirildi ve her iki bakteri türüne karşı inhibisyon bölgeleri ölçüldü.

Ni, Ti, Ag saf elementlerinin antibakteriyel testler sonucu ortaya çıkan zonlarının büyüklükleri Çizelge 4.3'te görülmektedir. Her iki bakteri türü de gümüş tarafından orta derecede inhibe edilmiştir (<2 - >2 mm). Ni, 2 mm antibakteriyel özellik gösterirken Ti antibakteriyel özellik göstermemiştir (Resim 4.11). Bu bileşenler normal antibiyotik diskler (10 mm ve 8 mm) kadar etkili değildir.

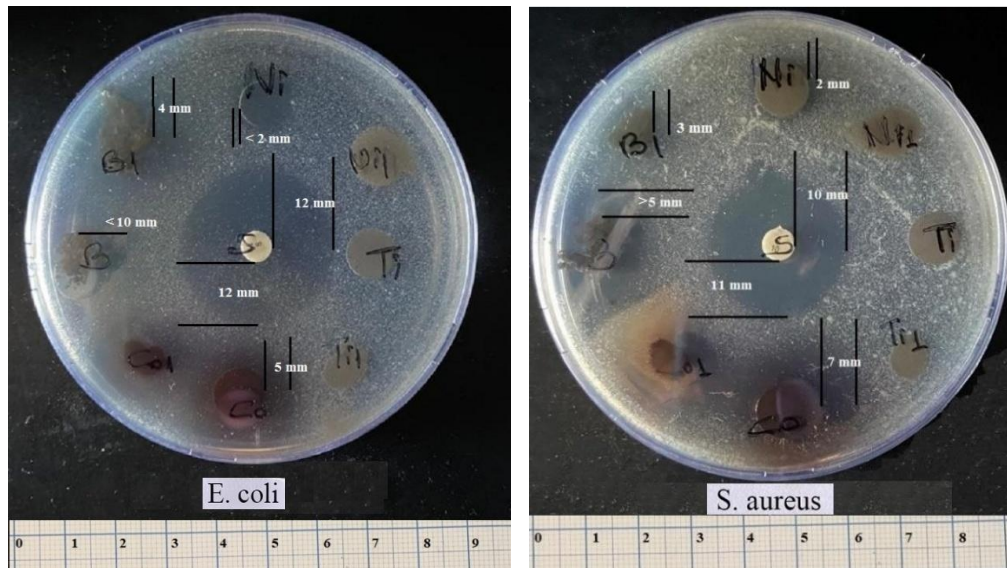


Resim 4.11. Saf metallerin (Ni, Ti, Ag) antibakteriyel zon çapları

Çizelge 4.3. Saf metallerin (Ni, Ti, Ag) antibakteriyel zon çapları

Numune	<i>E. coli</i> (mm)	<i>S. aureus</i> (mm)
Ni	-	2
Ti	-	-
Ag	< 2	> 2
Standart	10	8

Ni, Ti, Co, B saf elementlerinin antibakteriyel testler sonucu ortaya çıkan zonlarının büyüklükleri Çizelge 4.4'te görülmektedir. Pelet yapılmayan toz halindeki (Ni1, Ti1, Co1, B1) numuneler şekilsiz olduğundan zonun çapı yerine pelet halindeki saf elementlerden (Ni, Ti, Co, B) itibaren kıyaslama yapılmıştır. Co, referans numuneye kıyasla her iki bakteri türü üzerinde de güçlü bir antibakteriyel etki göstermiştir. Kobaltın antibakteriyel etkisi *E. coli* için 5 mm ve *S. aureus* için 7 mm'lik inhibisyon çapları ile gösterilmiştir. *E. coli* için 10 mm'den az ve *S. aureus* için 5 mm'den fazla ölçülen inhibisyon bölgesi, bor elementinin her iki bakteri üzerinde iyi bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ni *S. aureus*'a karşı sadece 2 mm'lik ve *E. coli*'ye karşı 2 mm'den daha az bir inhibisyon bölgesi oluşturmuştur. Her iki mikroorganizma da titanyum numunesinde antibakteriyel etki göstermemiştir (Resim 4.12).



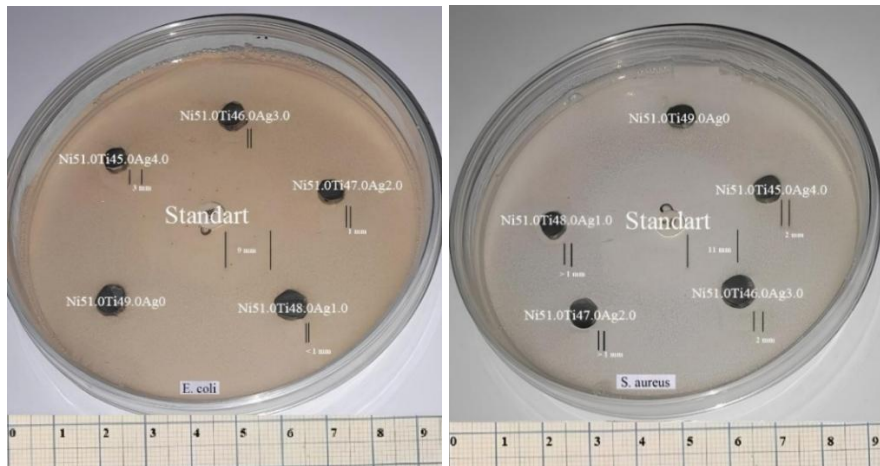
Resim 4.12. Saf metallerin (Ni, Ti, Co, B) antibakteriyel zon çapları

Çizelge 4.4. Saf metallerin (Ni, Ti, Co, B) antibakteriyel zon çapları

Numune	<i>E. coli</i> (mm)	<i>S. aureus</i> (mm)
Ni	< 2	2
Ti	-	-
Co	5	7
B	< 10	> 5
Standart	12	10

NiTiAg alaşımlarının antibakteriyel testler sonucu ortaya çıkan zonlarının büyüklükleri Çizelge 4.5'te görülmektedir.

En fazla gümüş içeren numune, $Ni_{51,0}Ti_{45,0}Ag_{4,0}$ *S. aureus*'a karşı 2 mm ve *E. coli*'ye karşı 3 mm inhibisyon çapı ile en güçlü antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bu etki, düşük Ag konsantrasyonuna sahip numunelerde, özellikle de *E. coli* bakterisine karşı herhangi bir inhibisyon sergilemeyen $Ni_{51,0}Ti_{48,0}Ag_0$ ve $Ni_{51,0}Ti_{48,0}Ag_{1,0}$ numunelerinde belirgin değildi. Bununla birlikte, aynı numuneler *S. aureus* üzerinde 1 mm'den daha büyük, düşük düzeyde bir inhibisyon göstermiştir. Tüm alaşım numuneleri, *E. coli* için 9 mm ve *S. aureus* için 11 mm olan standart referansla karşılaştırıldığında zayıf antibakteriyel aktiviteye sahiptir (Resim 4.13). Bununla birlikte, Ag katkısı arttıkça, bu aktivite önemli ölçüde artmıştır. Bu sonuçlar, NiTi alaşımlarının gümüş ile katkılanmasının antibakteriyel niteliklerini geliştirmek için yararlı bir taktik olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, gümüş iyonlarının hücre zarındaki proteinleri ve enzimleri bozarak temel bakteriyel işlevleri engellediğini öne süren araştırmaları desteklemektedir [84, 85].

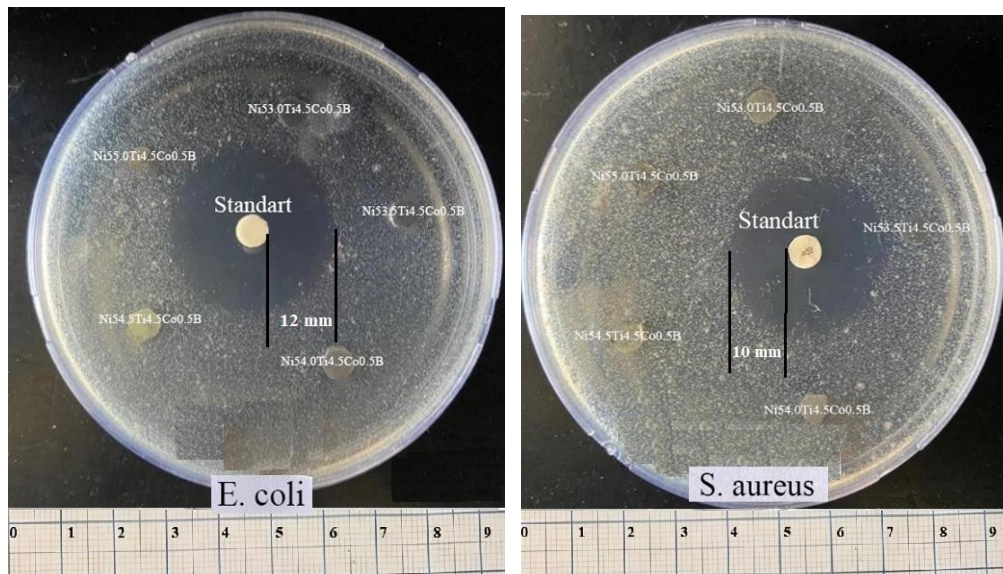


Resim 4.13. NiTiAg alaşımlarının antibakteriyel zon çapları

Çizelge 4.5. NiTiAg alaşımlarının antibakteriyel zon çapları

Numune	<i>E. coli</i> (mm)	<i>S. aureus</i> (mm)
Ni _{51,0} Ti _{49,0} Ag ₀	-	-
Ni _{51,0} Ti _{48,0} Ag _{1,0}	-	> 1
Ni _{51,0} Ti _{47,0} Ag _{2,0}	1	> 1
Ni _{51,0} Ti _{46,0} Ag _{3,0}	1	2
Ni _{51,0} Ti _{45,0} Ag _{4,0}	3	2
Standart	9	11

NiTiCoB alaşımlarının antibakteriyel testler sonucu ortaya çıkan zonlarının büyüklükleri Çizelge 4.6'da görülmektedir. Tüm numunelerde *S. aureus* veya *E. coli* için inhibitör bölge oluşmamıştır (Resim 4.14). Bu durum, Co ve B ilavelerinin bu yapıda etkisiz olduğunu ve bakterilerin yüksek nikel seviyesine dayanabildiğini göstermektedir. Ayrıca, B katkısının sabit tutulmasının olası antibakteriyel etkiyi engellemiş olabileceği düşünülmektedir. Daha önceki araştırmalara göre, yüzey özellikleri daha önemlidir ve yüksek nikel oranlarının iyon salınımı yoluyla sınırlı bir antibakteriyel etkisi vardır [86]. Bu alaşımların antibakteriyel aktivitesi, geleneksel antibiyotik disklerle (12-10 mm) kıyaslandığında yetersiz kalmıştır.



Resim 4.14. NiTiCoB alaşımlarının antibakteriyel zon çapları

Çizelge 4.6. NiTiCoB alaşımlarının antibakteriyel zon çapları

Numune	<i>E. coli</i> (mm)	<i>S. aureus</i> (mm)
Ni _{42,0} Ti _{53,0} Co _{4,5} B _{0,5}	-	-
Ni _{41,5} Ti _{53,5} Co _{4,5} B _{0,5}	-	-
Ni _{41,0} Ti _{54,0} Co _{4,5} B _{0,5}	-	-
Ni _{40,5} Ti _{54,5} Co _{4,5} B _{0,5}	-	-
Ni _{40,0} Ti _{55,0} Co _{4,5} B _{0,5}	-	-
Standart	12	10

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, biyomedikal uygulamalara uygun şekil hafızalı ve antibakteriyel niteliklere sahip yeni nesil NiTi bazlı alaşımlar geliştirilmiş, üretilmiş ve çok yönlü olarak karakterize edilmiştir. Çalışma kapsamında, değişen oranlarda gümüş (Ag) ve kobalt-bor (Co-B) katkılı beş farklı NiTiAg ve beş farklı NiTiCoB olmak üzere toplam on adet alaşım oluşturuldu. Alaşımları değerlendirmek için Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC), optik mikroskop (OM) ve X-ışını kırınımı (XRD) yöntemleri kullanıldı. Ayrıca hem alaşımlara hem de alaşımlarda bulunan saf metallere de antibakteriyel testler yapıldı.

NiTiAg alaşımları, özellikle antibakteriyel aktivite söz konusu olduğunda mükemmel sonuçlar vermiştir. Her NiTiAg numunesi *S. aureus* ve *E. coli* patojenlerine karşı antibakteriyel bölgeler geliştirmiştir. Bu sonuç, gümüş elementinin bakteri zarının yapısını bozan iyon salınımına neden olarak antibakteriyel aktivite sergilediği yönündeki literatür bulgularıyla tutarlıdır. NiTiAg alaşımları, optik mikroskop incelemelerine göre düzgün sınırlara ve farklı tanelere sahip homojen mikroyapılar sergilemiştir. XRD incelemelerine göre, birkaç örnekte mikroyapı üzerinde etkisi olabilecek gümüşle ilişkili çökelti fazları gelişmiştir.

Bununla birlikte, tüm NiTiAg alaşımlarında, DSC çalışmaları sırasında fark edilebilir bir faz dönüşümü sinyali görülmemiştir. Bunun nedeni, gümüşün NiTi matrisindeki geçiş sıcaklıklarını bastırması, dönüşüm aralığını genişletmesi veya çökeltilerin dönüşüm davranışını engellemesi olabilir. Sonuç olarak, bu alaşımların form hafızası özelliklerine sahip olup olmadığı belirsizdir. Bununla birlikte, antibakteriyel aktiviteleri ve mikroyapısal homojenlikleri göz önüne alındığında, özellikle yüzey uygulamaları ve geçici implant sistemleri için büyük bir potansiyel sundukları iddia edilebilir.

DSC incelemeleri NiTiCoB alaşımlarında önemli martensitik faz geçişlerini ortaya çıkarmıştır. Dönüşüm aralıklarının genişlediği ve dönüşüm sıcaklıklarının azalan nikel içeriği ile yükseldiği keşfedilmiştir. Kissinger, Ozawa ve Takhor'un aktivasyon enerjisi hesaplamalarına göre, düşük nikel konsantrasyonuna sahip numuneler daha az enerji ile dönüşmektedir. XRD incelemelerine göre, alaşımlar çoğunlukla B2 ve B19' fazlarından

oluşurken, Co ve B ilavesi bazı ara fazlar oluşturabilir. Bu sonuçlar, homojen ve homojen granüler oluşumları ortaya çıkaran optik mikroskop çalışmaları ile desteklenmiştir.

Buna ek olarak tüm bu yapısal ve termal kararlılığa rağmen NiTiCoB alaşımlarında antibakteriyel bölge gelişimi görülmemiştir. Bu da mevcut Co ve B oranları ile bakteriyel inhibisyonun sağlanamadığını göstermektedir. Literatürde yayınlanan araştırmalara göre, Co ve B elementleri bir eşik değerin üzerinde zararlı iyonları serbest bırakarak antibakteriyel etkilere sahip olabilmektedir. Sonuç olarak, bu araştırmada kullanılan düşük oranlar antibakteriyel etkiyi başlatmak için yetersiz kalmıştır. Co ve B elementlerinin konsantrasyonları artırılırsa antibakteriyel aktivite görülebilir.

NiTiCoB alaşımları, mevcut bileşimlerinde antibakteriyel bir bölge oluşturmamış olsalar bile, antibakteriyel potansiyellerini tam olarak değerlendirmek için Co ve B oranlarını artırarak yeniden test edilmelidir. DSC verilerinin belirsizliği nedeniyle NiTiAg alaşımlarındaki faz dönüşümü davranışının daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi gereklidir; bu bağlamda XRD destekli faz analizi yapılmalı ve çökelti oluşumunun dönüşüm davranışı üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Ek olarak, Ni, Ti ve Ag bileşenlerinin oranlarını değiştirerek, faz geçişleri sergileyen yeni NiTiAg bileşimleri oluşturulabilir. Optimum antibakteriyel performans için ideal Ag konsantrasyonunun belirlenmesi ve antibakteriyel aktivitenin daha sistematik bir şekilde anlaşılabilmesi için inhibitör bölge çapı ile Ag oranı arasındaki bağlantının niceliksel olarak modellenmesi gerekmektedir. Ag, Co ve B gibi elementlerin yüzey etkilerini iyileştirmek için kaplama ve yüzey modifikasyon teknikleri kullanılarak diğer alaşım kombinasyonları da araştırılmalıdır. Son olarak, bu malzemelerin biyomedikal uygulamalardaki uygunluğunu esnek bir şekilde değerlendirmek için, NiTiCoB ve NiTiAg alaşımlarının faz dönüşümü olan ve olmayan mekanik özellikleri, özellikle sertlik, elastikiyet ve yorulma mukavemeti gibi parametreler karşılaştırılmalıdır.

Yapılan bu tez çalışmasına göre, şekil hafızalı alaşımlar hem antibakteriyel hem de yapısal performanslarını en üst düzeye çıkararak biyomedikal uygulamalar için geliştirilebilir. NiTiCoB alaşımları dönüşüm ve ısı kararlılığı ile tanınırken, NiTiAg alaşımları antibakteriyel özellikleri ile öne çıkmıştır. Gelecekteki araştırmalar, bu iki sistemin avantajlarını bütünleştiren hibrit çözümler yaratmaya odaklanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Navarro, M., Planell, J. A., Lagaron, J. M., Reina, C. B., Salmerón-Sánchez, M. (2008). Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface*, 5(27), 1137-1158.
2. Geetha, M., Singh, A. K., Asokamani, R., Gogia, A. K. (2009). Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants—A review. *Progress in Materials Science*, 54(3), 397-425.
3. Otsuka, K., Wayman, C. M. (1999). *Shape memory materials*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
4. Hartl, D. J., Lagoudas, D. C. (2008). Thermomechanical characterization of shape memory alloy materials. In *Shape memory alloys: modeling and engineering applications*. Springer. 53-119.
5. Duerig, T. W., Melton, K. N., & Stöckel, D. (2013). *Engineering aspects of shape memory alloys* (499). Oxford, UK: Butterworth-Heinemann.
6. Morgan, N. B. (2004). Medical shape memory alloy applications—the market and its products. *Materials Science and Engineering: A*, 378(1-2), 16-23.
7. Pelton, A., Duerig, T., Stöckel, D. (2008). Fatigue and durability of Nitinol stents. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 1(2), 153-164.
8. Eggeler, G., Hornbogen, E., Heckmann, M., Müller, K. (2004). Structural and functional fatigue of NiTi shape memory alloys. *Materials Science and Engineering: A*, 378(1-2), 24-33.
9. Shabalovskaya, S. A. (2002). Surface, corrosion and biocompatibility aspects of Nitinol as an implant material. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 12(1), 69-109.
10. Yao, Y., Xu, C., Li, C., Zhang, C., Li, S., Zhang, F., ..., Yang, B. (2025). Enhanced Long-Term Antibacterial and Osteogenic Properties of Silver-Loaded Titanium Dioxide Nanotube Arrays for Implant Applications. *International Journal of Nanomedicine*, 3749-3764.
11. Łuczaj-Cepowicz, E., Marczuk-Kolada, G., Szpak, M. T., & Markowska, D. (2014). Antibacterial activity of selected glass ionomer cements. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 68.
12. Sopchenski, L., Silva, A. M., Rocha, L. A., de Oliveira, M. T. (2018). Bioactive and antibacterial boron doped TiO₂ coating obtained by PEO. *Applied Surface Science*, 458, 49-58.
13. Yu, L., Liu, Y., Zhao, W., Zhou, Z., Gao, K. (2022). Microstructures and mechanical properties of NiTi shape memory alloys fabricated by wire arc additive manufacturing. *Journal of Alloys and Compounds*, 892, 162193.

14. Frenzel, J., George, E. P., Dlouhy, A., Neugebauer, B., Savan, A., Thoma, A., Eggeler, G. (2010). Influence of Ni on martensitic phase transformations in NiTi shape memory alloys. *Acta Materialia*, 58(9), 3444-3458.
15. Vander Voort, G. F., Lucas, J. M. (2004). *ASM Handbook: Metallography and microstructures* (Vol. 9). Materials Park, OH: ASM International.
16. Bhardwaj, A., Garg, P., Singh, J. (2019). Characterization of mechanical and microstructural properties of constrained groove pressed nitinol shape memory alloy for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: C*, 102, 730-742.
17. Sharma, S. K., Nayak, M. N., Dinesh, N. (2008). Shape memory alloy based motor. *Sadhana*, 33, 699-712.
18. Balasubramanian, M., Mohan, J., Harish, S. (2021, February). Application of shape memory alloys in engineering—A review. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 1770, No. 1, 012028). IOP Publishing..
19. Rajput, G. S., Yadav, S. K., Gupta, P. (2022). Areas of recent developments for shape memory alloy: A review. *Materials Today: Proceedings*, 62, 7194-7198.
20. Antonucci, V., Martone, A. (2021). Phenomenology of shape memory alloys. In *Shape memory alloy engineering*. Elsevier. 115-139.
21. Sadashiva, M., Srikant, B., Chetan, P. (2021). A review on application of shape memory alloys. *Transformation (TMT)*, 21(24).
22. Petrini, L., Migliavacca, F. (2011). Biomedical applications of shape memory alloys. *Journal of Metallurgy*, 2011(1), 501483.
23. Maroof, M., Sujithra, R., Tewari, R. P. (2022). Superelastic and shape memory equi-atomic nickel-titanium (Ni-Ti) alloy in dentistry: a systematic review. *Materials Today Communications*, 33, 104352.
24. Idelsohn, S. R., Masi, S. P., Idelsohn, M. L. (2004). Continuous mandibular distraction osteogenesis using superelastic shape memory alloy (SMA). *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 15(4), 541-546.
25. Parwani, A. K., Sharma, M. K. (Eds.). (2019). *Recent Advances in Mechanical Infrastructure Proceedings of ICRAM 2019*. Springer.
26. Salameh, T. (2020). *Performance of existing bone staples for treatment of fractures*. (Yüksek Lisans Tezi, Cleveland State University).
27. Laster, Z., Averbuch, J., Regev, E. (2001). Fixation of a frontozygomatic fracture with a shape-memory staple. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(4), 324-325.
28. Bahraminasab, M., Sahari, B. B. (2013). NiTi shape memory alloys, promising materials in orthopedic applications. In *Shape memory alloys-processing, characterization and applications*. IntechOpen.

29. Shukla, U., Garg, K. (2023). Journey of smart material from composite to shape memory alloy (SMA), characterization and their applications-A review. *Smart Materials in Medicine*, 4, 227-242.
30. Winokur, R. S., D'Othee, B. J. A., Kim, P. S. (2019). Radiologists' field guide to permanent inferior vena cava filters. *American Journal of Roentgenology*, 213(4), 762-767.
31. Tarniță, D., Grecu, D., Panaitescu, C. (2009). Properties and medical applications of shape memory alloys. *Rom J Morphol Embryol*, 50(1), 15-21.
32. Machado, L. G., Savi, M. A. (2003). Medical applications of shape memory alloys. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36, 683-691.
33. Omid, S. O., Emadi, S. A., Moosavi, S. Z. (2020). Self-expanding stents based on shape memory alloys and shape memory polymers. *Journal of Composites and Compounds*, 2(3), 92-98.
34. Saran, B., Karahan, Z. C. (2010). Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Turk Urol Sem*, 1, 216-220.
35. Moody, V., & Needles, H. L. (2004). *Tufted carpet: Textile fibers, dyes, finishes and processes*. Oxford, UK: William Andrew.
36. Committee to Study the Human Health Effects of Subtherapeutic Use of Antimicrobials in Animal Feeds. (1980). *The effects on human health of subtherapeutic use of antimicrobials in animal feeds*. Washington, D.C.: National Academies Press.
37. Pirmoradian, M., Hooshmand, T. (2019). Remineralization and antibacterial capabilities of resin-based dental nanocomposites. In *Applications of nanocomposite materials in dentistry*. Elsevier. 237-269.
38. Zhang, E., Yin, Y., Dong, H., Meng, F. (2021). Antibacterial metals and alloys for potential biomedical implants. *Bioactive Materials*, 6(8), 2569-2612.
39. Godoy-Gallardo, M., Hosta-Rigau, L. (2021). Antibacterial approaches in tissue engineering using metal ions and nanoparticles: From mechanisms to applications. *Bioactive Materials*, 6(12), 4470-4490.
40. Doğan, A., Pekşen, C. (2005). Metal iyon katkılı antimikrobiyal malzemelerin hastane infeksiyonlarını önlemede katkıları ve uygulamaları. 4. *Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi*, 20-24.
41. Wataha, J. C. (2000). Biocompatibility of dental casting alloys: a review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 83(2), 223-234.
42. Sambhy, V., MacBride, S., Kim, J., Stroud, M. (2006). Silver bromide nanoparticle/polymer composites: dual action tunable antimicrobial materials. *Journal of the American Chemical Society*, 128(30), 9798-9808.

43. Fujishima, A., Rao, T. N., Tryk, D. A. (2000). Titanium dioxide photocatalysis. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 1(1), 1-21.
44. Peng, F. J., Zhang, C., Tang, C., Wang, J., Zhang, Q., Li, C. (2014). Antibacterial activity of the soil-bound antimicrobials oxytetracycline and ofloxacin. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33(4), 776-783.
45. Abass, A. A., Al-Qarakh, H. A. (2021). Evaluating the antibacterial effect of cobalt nanoparticles against multi-drug resistant pathogens. *Journal of Medicine and Life*, 14(6), 823.
46. Turkez, H., Geyikoglu, F., Turkez, R. (2022). Boron compounds exhibit protective effects against aluminum-induced neurotoxicity and genotoxicity: In vitro and in vivo study. *Toxics*, 10(8), 428.
47. Bakirdere, S., Örenay, S., Korkmaz, M. (2010). Effect of boron on human health. *Open Mineral Processing Journal*, 3(1), 54-59.
48. Prates, J. L. B., Pavan, F. R., Siqueira, V. (2025). Synthesis and Evaluation of Boron-Containing Heterocyclic Compounds with Antimicrobial and Anticancer Activities. *Molecules*, 30(5), 1117.
49. Das, B. C., Kalita, R. (2022). Boron chemicals in drug discovery and development: Synthesis and medicinal perspective. *Molecules*, 27(9), 2615.
50. Talapko, J., Solti, S., Kralik, A. (2020). Antibacterial activity of silver and its application in dentistry, cardiology and dermatology. *Microorganisms*, 8(9), 1400.
51. Batıbay, A. B. (2021). *Mekanik alaşımlama yöntemi ile üretilen ti-nb esaslı alaşımların mikroyapısal, mekanik, antibakteriyel ve sitotoksik özelliklerinin incelenmesi*. (Doktora tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Türkiye.
52. Hudecki, A., Kiryczyński, G., Łos, M. J. (2019). Biomaterials, definition, overview. In *Stem cells and biomaterials for regenerative medicine*. Elsevier. 85-98.
53. Ahmed, W., Zhai, Z., Gao, C. (2019). Adaptive antibacterial biomaterial surfaces and their applications. *Materials Today Bio*, 2, 100017.
54. Ghasemi-Mobarakeh, L., Sembi, S., Shafiee, A. (2019). Key terminology in biomaterials and biocompatibility. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 10, 45-50.
55. Karakullukcu, A. B., Taban, E., Ojo, O. O. (2023). Biocompatibility of biomaterials and test methods: a review. *Materials Testing*, 65(4), 545-559.
56. Ponsonnet, L., Chauveau, G. (2006). Review of in vitro studies on the biocompatibility of NiTi alloys. *International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics*, 23(3-4), 147-151.

57. Horandghadim, N., Ghazanfar-Ahari, Y., Khalil-Allafi, J. (2022). Multiwalled-carbon nanotubes reinforced hydroxyapatite-tantalum pentoxide nanocomposite coating on Nitinol alloy: antibacterial activity and Electrochemical properties. *Surfaces and Interfaces*, 29, 101773.
58. Lu, H., Huang, R., Hu, S., Hu, K., Sun, S., Fan, D., ..., Li, Y. (2021). Microstructure, shape memory properties, and in vitro biocompatibility of porous NiTi scaffolds fabricated via selective laser melting. *Journal of Materials Research and Technology*, 15, 6797-6812.
59. Almoselhy, R. I. (2020). Applications of differential scanning calorimetry (DSC) in oils and fats research. a review. *American Research Journal of Agriculture*.
60. Khan, H., Ali, S., Ali, G., Tahir, A. (2020). Experimental methods in chemical engineering: X-ray diffraction spectroscopy-XRD. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 98(6), 1255-1266.
61. Savur, A. (2023). *Bor katkılı NiMnSb şekil hafızalı alaşımların antibakteriyel özelliklerinin incelenmesi*. (Yüksek lisans tezi). Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Türkiye.
62. Gu, Q., Wang, Y., Cui, J., Fu, Y., Liu, X., Liu, Y., Li, C. (2022). Microstructure and phase transformation temperature of nitinb shape memory alloy prepared by laser solid forming using mixed powder. *Applied Sciences*, 12(5), 2371.
63. Miyazaki, S., Otsuka, K. (1986). Deformation and transition behavior associated with the R-phase in Ti-Ni alloys. *Metallurgical Transactions A*, 17, 53-63.
64. Waitz, T., Kazykhanov, V., Karnthaler, H. P. (2007). Size effects on the martensitic phase transformation of NiTi nanograins. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 55(2), 419-444.
65. Qader, I. N., Ercan, E., Orhan, A. (2022). Effect of Boron Element Additions on Microstructure, Biocompatibility, and Thermodynamic Parameters of NiTi Shape Memory Alloy. *JOM*, 74(11), 4402-4409.
66. Mohammed, S. S., Qader, I. N., Ercan, E. (2022). The exploring microstructural, caloric, and corrosion behavior of NiTiNb shape-memory alloys. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 147(21), 11705-11713.
67. Balci, E., Ercan, E., Aksoy, M., Orhan, A. (2024). Effects of Cd addition to NiTi shape memory alloys on thermal, mechanical and corrosion behaviour. *Bulletin of Materials Science*, 47(1), 54.
68. Bağ, Ö., Acar, E., Şen, İ. (2021). Influence of Al content on transformation temperature and activation energy of Ti–V–Al high temperature shape memory alloys. *Solid State Communications*, 323, 114104.
69. Amini, A., Ni, J. (2013). Phase transformation evolution in NiTi shape memory alloy under cyclic nanoindentation loadings at dissimilar rates. *Scientific Reports*, 3(1), 3412.

70. Cronemberger, M. E. R., Souza, J. C. A. E., & Oliveira, M. F. (2019). Effect of Nb content in the microstructural and thermal characteristics of NiTiNb shape memory alloys. *Materials Research*, 22(suppl. 1), e20190039.
71. Gao, J., Sun, Z., Zhang, J., Dong, Y., Fu, D., Hou, R. (2024). Well-Adhered Ti Alloying Layer on NiTi Alloy: Surface Ni Content, Corrosion Resistance, and Cytocompatibility. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 1-11.
72. Deng, C., Liu, S., Shi, X., Ding, H., Liu, S., Zhou, J., Li, F. (2022). Microstructure and superior corrosion resistance of an in-situ synthesized NiTi-based intermetallic coating via laser melting deposition. *Nanomaterials*, 12(4), 705.
73. Hu, L., Xu, S., Liu, C., Zhang, Y. (2023). Microstructure Characteristics of Porous NiTi Shape Memory Alloy Synthesized by Powder Metallurgy during Compressive Deformation at Room Temperature. *Metals*, 13(11), 1806.
74. Li, D., Luo, F., Li, Y. (2024). Insights on the Possibility of Interstitial Oxygen in NiTi Shape Memory Alloys. *Metallurgical and Materials Transactions A*, 55(4), 1137-1149.
75. K  k, M., G  nther, P. (2019). Thermal stability and some thermodynamics analysis of heat treated quaternary CuAlNiTa shape memory alloy. *Materials Research Express*, 7(1), 015702.
76. Waitz, T., Kazykhanov, V., Karnthaler, H. P. (2005). Size-dependent martensitic transformation path causing atomic-scale twinning of nanocrystalline NiTi shape memory alloys. *Europhysics Letters*, 71(1), 98.
77. Zhang, H., Liu, H., Li, T., Wu, C. (2022). Influence of Ag on microstructure, mechanical properties and tribological properties of as-cast Al-33Zn-2Cu high-zinc aluminum alloy. *Journal of Alloys and Compounds*, 922, 166157.
78. Khalil-Allafi, J., Dlouhy, A., Eggeler, G. (2002). Ni₄Ti₃-precipitation during aging of NiTi shape memory alloys and its influence on martensitic phase transformations. *Acta Materialia*, 50(17), 4255-4274.
79. Baigonakova, G., Konopleva, T., Gyunsburg, V., Konoplev, A., & Shcherbakov, A. (2020). Influence of silver addition on structure, martensite transformations and mechanical properties of TiNi–Ag alloy wires for biomedical application. *Materials*, 13(21), 4721.
80. Wen, S., Zhu, H., Zhao, X., Xu, X., Sun, B., Zhang, P., Li, Y. (2021). Effect of Ni content on the transformation behavior and mechanical property of NiTi shape memory alloys fabricated by laser powder bed fusion. *Optics & Laser Technology*, 134, 106653.
81. Chen, M.-S., Liu, B., Fu, W., Wei, S. (2019). Microstructural evolution and grain refinement mechanisms of a Ni-based superalloy during a two-stage annealing treatment. *Materials Characterization*, 151, 445-456.

82. Lieberman, S., Ghasemi, N. (2007). The microstructural characterization and simulation of titanium alloys modified with boron. *JOM*, 59(6), 59-63.
83. Faria, M. T., De Almeida, F. S., Bott, I. S. (2007). Microstructural characterization of as-cast Co–B alloys. *Materials Characterization*, 58(4), 358-362.
84. Lansdown, A. B. (2006). Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Current Problems in Dermatology-Basel-*, 33, 17.
85. Rai, M., Yadav, A., Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27(1), 76-83.
86. Pavlic, A., Marolt, D., Sket, P., Žabkar, J., Rupar, D., Križaj, D. (2021). Bacterial exposure to nickel: influence on adhesion and biofilm formation on orthodontic archwires and sensitivity to antimicrobial agents. *Materials*, 14(16), 4603.





Gazili olmak ayrıcalıktır