

Titanyum ve Titanyum Alaşımlarından Yapılan İmplantlar Üzerine İnceleme

Mehmet SUBAŞI*, Çetin KARATAŞ**

* Gazi Üniversitesi, Atatürk Meslek Yüksekokulu,
06500, Beşevler, ANKARA

** Gazi Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi,
06500, Beşevler, ANKARA

ÖZET

Titanyum ve titanyum alaşımları implant malzemesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu alaşımlar, kemik ile lifli ara bir yüzey katmanı olmaksızın çok iyi birleşebilmektedir. Titanyum ve titanyum bazlı alaşımların çeşitli karakteristik özelliklerinden faydalanılarak farklı tipte diş ve medikal protezler geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Bu çalışma, titanyum ve titanyum alaşımlarının genel karakterizasyonunu, uygulama türlerini, implantların yüzey ve ara yüzey özelliklerini ve çeşitli implant üretim tekniklerini kapsamaktadır. Bu bağlamda titanyum ve alaşımları üzerine son yıllarda yapılan araştırmalar derlenmiş ve gelecekte yapılabilecek araştırmalar üzerine önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler : Toz Enjeksiyon Kalıplama (TEK), Titanyum Alaşımları, İmplantlar

A Review on Implants Made of Titanium and Titanium Alloys

ABSTRACT

Titanium and its alloys are widely used as implant materials. These alloys can be integrated with bone without any fibrous interface layer. Owing to various characteristic properties associated with titanium and titanium-based alloys, different types of dental and medical prostheses have been developed and are continuously developing. In this paper, general characteristics of titanium and titanium alloys, types of applications, the surface/interface characteristics of implants and various fabrication techniques of implants have been covered. In this context, the researches on titanium and its alloys done in the recent years were compiled and some suggestions were made about the future clinical studies.

Key Words : Powder Injection Moulding (PIM), Ti Alloys, Implants

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Alüminyum ve magnezyum genellikle hafif metaller olarak bilinse de, titanyum da demirin yoğunluğunun yaklaşık %60 kadarı bir yoğunluğa sahiptir. Dünyada birçok ülke bu malzemenin önemini farkında olduğu için araştırma, geliştirme ve uygulamaya yönelik çalışmaları desteklemektedir. Titanyum, hem mühendislik uygulamalarında hem de diş ve medikal uygulamalarda ilgi duyulan özel bir malzemedir.

Titanyum ilk olarak maden bilimci ve kimyacı olan William Gregor tarafından 1791 yılında keşfedilmiştir. Dört yıl sonra, Martin Klaproth, Yunan çocuk mitolojisindeki Titans'ların hikayesine dayanarak bulunan bu elemente Titanyum adını vermiştir. Titanyum oksitten titanyum metalini elde etmek için yüz yıldan daha fazla bir süre gerekmiştir. Titanyumun ilk alaşımları 1940'ların sonunda geliştirmiştir. Ti-6Al-4V alaşımı piyasada bulunan titanyum alaşımları arasında en yaygın kullanılanıdır. Bundan dolayı son

altmış yıldır Ti-6Al-4V alaşımının yoğunluğunun ve özelliklerinin geliştirilmesi için çok fazla çalışma yapılmıştır [1].

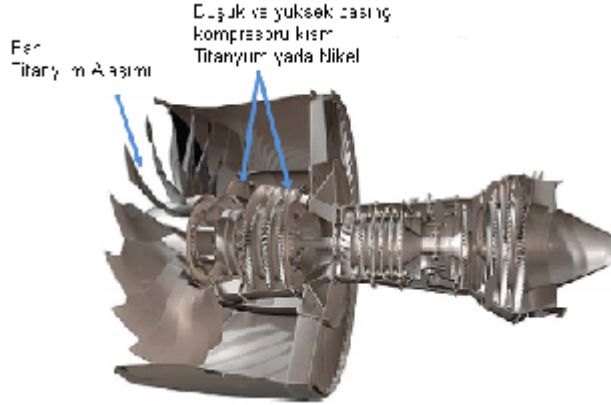
Vanadyum (V), Molibden (Mo), Niobiyum (Nb) gibi elementlerin titanyum ile karıştırılması sonucunda elde edilen matris titanyum alaşımı olarak bilinir. Titanyum organik bir malzemedir. Titanyumun kapsamlı ve tercih edilmesini sağlayan güçlü özellikleri vardır. Bu özelliklerden bazıları şunlardır: düşük yoğunluk ($4,5 \text{ g/cm}^3$), yüksek spesifik dayanım, kırılma tokluğu, yorulma dayanımı, çatlak yayılımına karşı direnç, düşük sıcaklıkta yüksek tokluk ve mükemmel korozyon direncidir. Bazı titanyum alaşımlarının en yüksek çalışma sıcaklığı yaklaşık $550 \text{ }^\circ\text{C}$ ile $700 \text{ }^\circ\text{C}$ arasındadır [2,3].

Titanyum alaşımları, belirli bir akma dayanımı ve yoğunluk arasındaki ilişkiye göre ($\sigma_{0.2} / \text{yoğunluk}$) hafif metal alaşımlar, çelikler, nikel alaşımlar vb. malzeme türleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek dayanıma sahiptirler. Hatta bu avantajlarını yaklaşık $500 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta bile koruyabilmektedirler. Bundan dolayı bazı titanyum alaşımları gaz türbini ve jet motorlarının parçalarının üretimi için çok uygundur [3] (Şekil 1).

* Sorumlu Yazar (Corresponding Author)

e-posta: msubasi@gazi.edu.tr

Digital Object Identifier (DOI) : 10.2339/2012.15.2, 87-103



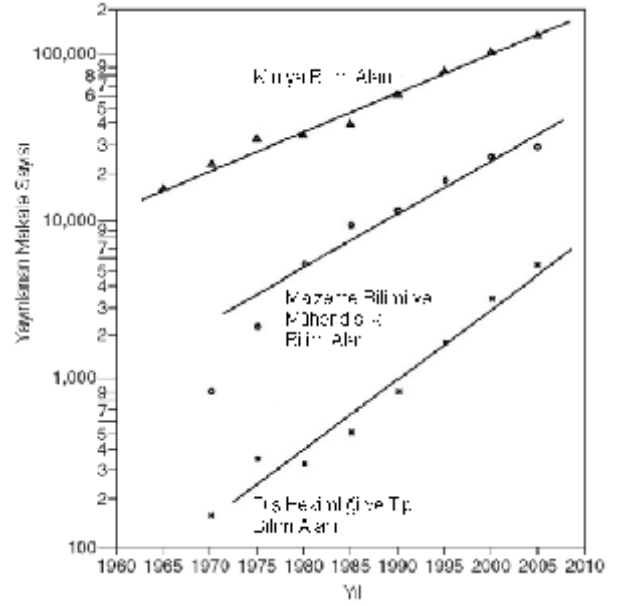
Şekil 1. Bir jet motorunun kesit görüntüsü (Cross section of a jet engine) [4]

Titanyum malzemesinin araştırılması ve geliştirilmesi, üretim teknikleri, karakterizasyonu, değerlendirme metodları; bilim ve teknikteki fizik, kimya, metalürji, mekanik gibi disiplinler arasında çalışmaları içeren en iyi örneklerden biridir [5]. Titanyum malzemesinin araştırılması ve geliştirilmesinin ilk aşamalarında deneme ve yanımlar büyük rol oynamasına rağmen, son 20 yıl içerisinde titanyum malzemesinin performans ve özelliklerinin geliştirilmesine yönelik disiplinler arasında bilimsel birçok çalışma yapılmıştır [6]. Titanyum malzemesinin araştırılması ve geliştirilmesi uzay sanayisinde önemli bir ağırlığa sahiptir. Bu alanda önümüzdeki yıllarda titanyum malzemeleri toplam tüketimin önemli bir yüzdesi olmaya devam edecektir [7].

Boeing uçak firmasının titanyum kullanımı 717 modelinde %1 (1963), 747 modelinde %3 (1969), 757 modelinde %5 (1983) ve 777 modelinde %9 (1994) oranlarında olmak üzere sürekli olarak bir artış içerisinde olmuştur. Son on yılda titanyum alaşımının geliştirilmesi üzerine çalışmalar uzay sanayinden endüstriyel uygulamalara kaymıştır [7-10].

Titanyum ve titanyum alaşımlarının dış ve medikal alanlarındaki popülerliği, farklı birçok dergide yayınlanmış makalelere bakılarak anlaşılabilir. Şekil 2'de her beş yıl için basılan tüm yayınların toplam sayısı yarı logaritmik bir grafikte üç disiplinde doğrusal çizgi ile gösterilmiştir. Şekil 2'ye göre yayın sayısı açısından ilk sırada kimya yayınları bulunmaktadır. Bu yayınların çok olmasının nedeni yayınlanan makalelerin geniş bir alanı kapsamasındandır. İkinci doğrusal çizgi mühendislik alanındaki malzeme ile ilgili araştırmaları ifade etmektedir. Sadece tıp/diş hekimliği konularında yapılan araştırmalara bakıldığında, yayınların son yıllarda ciddi oranda arttığı üçüncü doğrusal çizgide görülebilir [5].

Bu çalışma, titanyum ve titanyum alaşımlarının genel karakterizasyonunu, uygulama türlerini, implantların yüzey ve ara yüzey özelliklerini ve çeşitli implant üretim tekniklerini ve bu tekniklerin genel bir değerlendirmesini kapsamaktadır.



Şekil 2. Her beş yıl için titanyum malzemeler ile ilgili yayınlanan toplam makale sayısı (Accumulated number of published articles on titanium materials for every five years) [5]

2. TİTANYUM ALAŞIMI TÜRLERİ (TYPES OF TITANIUM ALLOYS)

Pratikte kullanılan ilk titanyum alaşımı "Ti-6Al-4V" 1954 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde geliştirilmiştir. Isı direnci, dayanım, esneklik, tokluk, işlenebilirlik, kaynak edilebilirlik, korozyon direnci ve biyouyumluluk özellikleri yüksektir. Bu özelliklerinden dolayı tüm titanyum alaşımları içerisinde Ti-6Al-4V alaşımının % 75-85 oranında tüketilmesinin en önemli nedenidir. Diğer titanyum alaşımları Ti-6Al-4V alaşımının değiştirilmiş / geliştirilmiş şekli olarak görülmektedir. Bilim dünyasında yüzlerce çeşit titanyum alaşımı geliştirilmiştir. Ama bunlardan 20-30 tanesi (Ti-6Al-4V, Ti-6Al-7Nb, Ti-5Al-2,5Sn, Ti-2Al-2,5Zr, Ti-32Mo, Ti-Mo-Ni, Ti-Pd gibi) çok bilinendir [3].

Farklı endüstriyel sektörler değişik tipte ve yeni geliştirilen titanyum alaşımları kullanmaktadır (Tablo 1).

Titanyuma ilave edilen alaşım elementleri α ve β dengeleyicileri olarak iki ana gruba ayrılır (Tablo 2). α dengeleyicisi olarak bilinen Al, Sn, Ga ve Zr gibi elementler yüksek sıcaklıklarda iyi performans gösterirler. Faz dönüşüm sıcaklığını azaltan V, Mo, Nb, Ta ve Cr gibi alaşım elementleri, β dengeleyicisi olarak bilinirler. Genellikle β dengeleyici elementleri oldukça gevrek bir yapı sağlarlar. Bunların yanı sıra mekanik dayanımı, kimyasal kararlılığı, kalıplanabilirliği ve/veya tane incelmelerini geliştirmek için titanyum bazlı alaşımlara sıklıkla Fe, Cu, Ni, Si ve B alaşım elementleri ilave edilmektedir.

Tablo 1. Titanyum alaşımlarının kullanıldığı bazı yerler [11]

Kullanıldığı yer	Titanyum alaşımı
Gaz türbin motoru malzemesi	Ti-5,8Al-4Sn-3,5Zr-0,7Nb-0,5Mo-0,35Si-0,06C Ti-6Al-2Sn-4Zr-6Mo Ti-4Al-4Mo-2Sn-0,5Si
Uçak gövdesi	Ti-10V-2Fe-3Al Ti-15V-3Cr-3Sn-3Al Ti-15Mo-2,8Al-3Nb-0,2Si
Balistik zırh	Ti-6Al-1,8Fe-0,2Si
Jeotermal ve açık denizde kullanılan borular	Ti-6,8Mo-4,5Fe-1,5Al
İyi spor malzemeleri (hafif ve yüksek dayanımlı)	Ti-15V-3Cr-3Sn-3Al
Diş ve medikal uygulamalar	Vanadyumsuz ve Ti-6Al-4V eşdeğer alaşımlar
Medical ortopedik aletler	NiTi-Cu

3. MEDİKAL ALANDA KULLANILAN TİTANYUM VE TİTANYUM ALAŞIMLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ (GENERAL PROPERTIES OF TITANIUM AND TITANIUM ALLOYS USED IN MEDICAL FIELD)

Titanyum ve alaşımları, diş ya da ortopedik implant alanında 1960'lı yıllardan itibaren kullanılmaya başlanan ve kullanımı günümüze kadar hızla artan malzeme grubunu oluşturmaktadır. 1969'da titanyum diş implantları üzerindeki ilk bulguların yayınlanması, implant uygulamaları alanında yeni bir çağın başlangıcı sayılmaktadır. O tarihten bu güne kadar bu uygulama devam etmekte ve sadece titanyum implantın şekli ve yüzey özelliklerinin değiştirilmesi yönünde çalışmalar yapılmaktadır [12,13].

Diş ve ortopedik alanlarında kullanılan en ideal metalik biyomalzeme olan titanyum ve titanyum alaşımlarının genel özellikleri şunlardır:

- Makul düşük yoğunluk
- Bileşiminde çok az ya da hiç olmayan zehirli

Tablo 2. Alaşım elementlerinin titanyuma etkileri [5]

Tip / Malzeme özellikleri α dengeleyici element β dengeleyici element Materyal özellikleri	α ve α yakın Al, Sn, Ga, Zr, C, O, N	α + β	β ve β yakın V, Mo, Nb, Ta, Cr
	Ticari saflıktaki Ti Ti-5Al-2,5Sn Ti-5Al-6Sn-2Zr-Mo Ti-6Al-2Sn-4Zr-Mo Ti-8Al-1Mo-1V	Ti-5Al-2,5Fe Ti-5Al-2Mo-2Fe Ti-5Al-3Mo-4Zr Ti-5Al-2,5Fe Ti-6Al-7Nb Ti-6Al-4V Ti-6Al-6V-2Sn Ti-6Al-2Sn-4Zr-Mo	Ti-3Al-8V-6Cr-4Mn-4Zr Ti-4,5Al-3V-2Mo-2Fe Ti-5Al-2Sn-2Zr-4Mo-4Cr Ti-6Al-6Fe-3Al Ti-10V-2Fe-3Al Ti-13V-11Cr-3Al Ti-15V-3Cr-3Al-3Sn Ti-35V-15Cr Ti-8Mo-8V-2Fe-3Sn Ti-11,5Mo-6Zr-4,5Sn Ti-30Mo, Ti-40Mo Ti-13Nb-13Zr Ti-25Pd-5Cr Ti-20Cr-0,2Sn Ti-30Ta
	Alçak		Yüksek
Özel yoğunluk	→		→
Oda sıcaklığındaki dayanım	→		→
Oda sıcaklığındaki tokluğu	→		→
Elastisite modülü	→		→
Yaşlandırma sertliği	→		→
Sertleştirilebilirlik	→		→
Plastik şekillenebilirlik	→		→
Gerinim oranı hassasiyeti	→		→
Süper plastik şekillenebilirlik	→		→
	Yüksek		Alçak
β dönüşüm sıcaklığı	←		←
İşlenebilirlik	←		←
Isı direnci	←		←
Kaynak edilebilirlik	←		←
Yüksek sıcaklık dayanımı	←		←
Sürtünme dayanımı	←		←

maddeler

- c- Yüksek dayanım ve uzun yorulma ömrü
- d- Düşük elastikiyet modülü (kemiğin dış tabakası ile karşılaştırıldığında)
- e- Oda sıcaklığında kolay şekillendirilebilirlik
- f- Kusursuz bileşenlerle kalıplanabilirlik [14].

Bu gereksinimleri kapsayan özelliklere sahip metalik malzemelerin sayısı çok azdır. Şimdiye kadar metalik malzemeler içerisinde biyomalzeme olarak kullanılanlar şunlardır:

- Paslanmaz çelik (X2CrNiMo1812 (316L))
- Co-Cr bazlı alaşımlar
- Ticari saflıkta titanyum ve titanyum alaşımları (Ti-6Al-4V)
- Ticari saflıkta niobium
- Ticari saflıkta tantalum

Ticari saflıktaki titanyum (Cp-Ti) yaygın olarak diş implantlarında kullanılır. Ti-6Al-4V ve Ti-6Al-7Nb gibi alaşımlarsa üstün mekanik özelliklerinden dolayı çeşitli ortopedik ve osteosentez sistemlerinin parçalarından olan kalça ve diz implantlarında kullanılır. Titanyum, Co-Cr-Mo ve paslanmaz çelikle karşılaştırıldığında yüksek korozyon dayanımından dolayı implant malzemesi olarak tercih edilir. Pasif oksit film tabakası (öncelikle TiO₂) titanyum ve alaşımlarının yüzeyini korur. Bu kararlı ve yapışık pasif oksit film tabakası titanyum alaşımlarını aşınma korozyonuna, taneler arası korozyona ve çatlak korozyonuna karşıda koruduğu için titanyum alaşımlarının mükemmel biyoyoumluluğa sahip olmasını sağlar [15].

Birçok geometride implantın atalet momenti belli olmasına rağmen, implantın sertliğinin kemiğin sertlik değerine benzeyebilmesi için, implant malzemesinin elastikiyet modülü değerinin düşük olması gereklidir. Titanyum ve titanyum alaşımları paslanmaz çelik ve CoCr alaşımlarının elastikiyet modülü değerinin yaklaşık % 50'si oranına sahiptirler. Ayrıca, diğer metallere göre istenilen sertlikte ve daha az gözenekli yüzey katmanına sahip üretim yapmak mümkündür [16]. Titanyum ve titanyum alaşımları kemiğin elastikiyet modülüne (10-30 GPa) [1] en yakın metalik biyomalzemelerdendir (Tablo 3).

Tablo 3. Biyometallerin mekanik özellikleri [16]

	Young's Modülü (E)(GPa)	Akma Dayanımı (MPa)	% Uzama
FeCrNiMo (316L)	210	450	40
CoCr (döküm olarak)	200	500	8
CoNiCr (dövülerek)	220	850	20
Ti-6Al-4V	105	900	13
Ti-5Al-2.5Fe	105	900	15
Cp-Ti	100	300	40
Cp-Ta	200	300	40
Cp-Nb	120	250	70

Günümüzde, saf titanyum ve Ti-6Al-4V ELI (extra low interstitial) biyomedikal alanında oldukça yaygın kullanılmaktadır. Ancak saf titanyumun sert doku yerine kullanılması problemlidir ve aynı zamanda yeterli dayanımı göstermemektedir. Ti-6Al-4V'de vanadyumun toksik etkileri olduğu vurgulanmaktadır [17]. Ayrıca, bu tür alaşımlar uzun süre zarfında Alzaimer, sinir ve kemik yumuşaması gibi sağlık problemlerine sebep olabilmektedir [18]. Bundan dolayı biyomedikal uygulamalar için Ti-6Al-7Nb, Ti-5Al-2,5Fe gibi vanadyumsuz alaşımlar geliştirilmiştir [19,20]. Bu alaşımlar başarılı sert doku değişimleri için güvenle uygulanabilirler.

Son zamanlarda, biyomalzemelerle sert doku arasındaki gerilim iletimi ve biyomalzemelerin kemikle birleşimi (absorption) konularının önemi artmaktadır. Kemikle biyomalzeme arasında gerilim iletiminin yetersizliği kemik birleşimini meydana getirmektedir. Genel olarak, metalik biyomalzemelerin sertliği kemiğe göre daha fazladır. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan metalik biyomalzemelerden Ti-6Al-4V ELI, paslanmaz çelikten ve Co-Cr tipi alaşımlardan daha yumuşaktır. Ancak, Ti-6Al-4V ELI kemikten daha serttir. Bundan dolayı, Amerika Birleşik Devletlerinde düşük sertliğe sahip titanyum alaşımlarının araştırılması ve geliştirilmesi üzerine çalışılmaktadır [17].

Biyomedikal uygulamalarda bugüne kadar kullanılan titanyum alaşımları Tablo 4'de verilmiştir.

Saf titanyum ve $\alpha+\beta$ tipi Ti-6Al-4V ELI ve Ti-6Al-4V ilk olarak genel yapı malzemesi, özellikle uçak iskelet yapısında kullanılmak için tasarlanmıştır. Daha sonra bu alaşımlar biyomedikal uygulamalarda da kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, β dengeleyicisi olan vanadyumun toksik etkileri belirlenmiştir [21]. Bu nedenle, Ti-6Al-4V'deki V diğer β dengeleyicilerinden olan Fe ve Nb ile yer değiştirilerek biyomedikal uygulamalar için daha güvenli bir aşalım elde edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda ilk olarak $\alpha+\beta$ tipi Ti-5Al-2,5Fe ve Ti-6Al-7Nb alaşımları geliştirilmiştir [17]. Ti-5Al-2,5Fe alaşımı ISO standardı tarafından tescil edilmiştir [22]. Ti-6Al-7Nb alaşımı ise hem ASTM hem de ISO standardı tarafından tescil edilmiştir [23,24]. Aynı sebepten dolayı $\alpha+\beta$ tipi biyomedikal titanyum alaşımları olan Ti-6Al-6Nb-1Ta ve Ti-6Al-2Nb-1Ta da geliştirilmiştir [25]. İkinci olarak da askeri amaçlı yapı malzemesi olarak kullanılan titanyum alaşımları geliştirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda da Al ve V içermeyen $\alpha+\beta$ tipi titanyum alaşımı olan Ti-15Zr tabanlı ve Ti-15Sn tabanlı alaşımlar geliştirilmiştir [26].

3.1. İmplant Uygulamalarındaki Temel Esaslar (Basic Principles in Implant Applications)

Medikal ve diş implantı uygulamaları için titanyum malzemesinin kullanımı son on yıl içinde artış göstermiştir. Bu artışın ana sebeplerinden biri titanyumun kendine has özelliklerinden dolayı implant tasarımı için uygun olmasıdır. Yüksek yük taşıma ve yorulmanın önemli olduğu durumlarda örneğin kalça protezi gibi

Tablo 4. Biyomedikal uygulamalar için titanyum alaşımları [17]

1. Saf Ti (ASTM F67-89) Grade 1,2,3 ve 4 Temizlik → Az (N, Fe ve O ilaveli) Dayanım → Yüksek Süneklik → Az
2. Ti-6Al-4V ELI (ASTM F136-84, F620-87): $\alpha+\beta$ tipi
3. Ti-6Al-4V (ASTM F1108-88): $\alpha+\beta$ tipi
○ 4. Ti-6Al-7Nb (ASTM F1295-92, ISO 5832-11): $\alpha+\beta$ tipi (İsviçre)
○ 5. Ti-5Al-2,5Fe (ISO 5832-10): $\alpha+\beta$ tipi (Almanya)
○ 6. Ti-5Al-3Mo-4Zr : $\alpha+\beta$ tipi (Japonya)
○ 7. Ti-15Sn-4Nb-2Ta-0,2Pd : $\alpha+\beta$ tipi (Japonya)
○ 8. Ti-15Zr-4Nb-2Ta-0,2Pd : $\alpha+\beta$ tipi (Japonya)
○ 9. Ti-13Nb-13Zr (ASTM F1713-96) : β yakın tip (ABD), düşük modül
○ 10. Ti-12Mo-6Zr-2Fe (ASTM F1813-97) : β tipi (ABD), düşük modül
○ 11. Ti-15Mo (ASTM F2066-01) : β tipi (ABD), düşük modül
12. Ti-16Nb-10Hf : β tipi (ABD), düşük modül
13. Ti-15Mo-5Zr-3Al : β tipi (Japonya), düşük modül
14. Ti-15Mo-2,8Nb-0,2Si-0,26O : β tipi (ABD), düşük modül
○ 15. Ti-35Nb-7Zr-5Ta : β tipi (ABD), düşük modül
○ 16. Ti-29Nb-13Ta-4,6Zr : β tipi (Japonya), düşük modül
○ 17. Ti-40Ta, Ti-50Ta : β tipi (ABD), yüksek korozyon dayanımı
○ Biyomedikal uygulamalar için geliştirilenler

uygulamalar için uygun dayanım, korozyon direnci, ağırlığın az olması, iyi biyoyaşınma özellikleri ve biyoyuymuluktan dolayı titanyum tercih edilir. Döküm teknolojisinde, toz metalürjisinde ve titanyum malzemesinde meydana gelen gelişmeler cerrah ve hastaların yararına yönelik avantajları da beraberinde getirmektedir. Titanyum alaşımlarının dökümü, implant endüstrisi tarafından kullanılabilen bir teknoloji olarak kabul edilir. Günümüzde Ti-6Al-4V'den kalça protezlerinin yapımında "sıcak izostatik presleme" ve "döküm yöntemleri" kullanılmaktadır. Toz metalürjisinin gelişmesiyle birlikte vücut implantlarının tümü, Toz Enjeksiyon Kalıplama teknolojisi kullanılarak üretilebilir olmuştur [27,28].

Sert doku yerine kullanılan implantın yerleştirildiği bölgede biyoyuymululuk ve biyofonksiyonluluk açısından değerlendirilmesi en az üç kriter ile yapılmaktadır. Bu üç kriter şunlardır: (1) biyolojik uyumluluk (biyoyuymululuk) (2) mekanik uyumluluk (3) morfolojik uyumluluk [29,30].

İmplantlarda bulunması gereken genel özelliklerden birisi, vücudun neresinde kullanırsa kullanılsın yumuşak ya da sert komşu dokular ile uyumlu ve kararlı bir mekanik ilişki kurabilmesidir. Kararsız bir implant, hedeflenen etkiyi sağlayamayabilir, tamamen fonksiyonu

nunu kaybedebilir ya da dokuya aşırı derecede zarar verebilir. Bu durumların her biri hasta açısından rahatsızlık ve acı vericidir. Kararsız bir implant aslında başarısızlıktır ve uygulama sonrası tekrar cerrahi müdahale ile çıkarılması gerekebilir. Uzun bir süre, herhangi bir implantın (diş implantı ya da ortopedik implant) sert/yumuşak dokular tarafından çevrelenmesi "biyolojik uyumluluk" olarak tanımlanır. Bu nedenle implantlar için tercih edilen malzemeler titanyum, paslanmaz çelikler ya da seramik malzemeler ile sınırlıdır.

Diş ve ortopedik protezlerin, özellikle dokuyla olan yüzey bölgesi, yük aktarım fonksiyonuna cevap verebilmelidir. İmplantın konumlandırıldığı yer ve dokuların çevresi arasında özgün bir gerilim-gerinim alanı oluşturmalıdır. Ayrıca aralarında bir ara yüzey tabakası olmalıdır. İmplant malzemesi ve vücut dokusu arasındaki elastikiyet modülü farkından dolayı ayrı bir davranış görülebilmesine rağmen, yükleme sırasında, gerinim-gerinim sürekliliği sağlanmalıdır. Ara yüzey geriliminin yanında eğer elastikiyet modülleri arasındaki fark çok fazlaysa, yerleştirilen implant büyük oranda başarısız olacaktır. Bu nedenle, implantın yüzey bölgesinin ya da implantın malzemesinin mekanik özellikleri, yerleştirilen dokunun mekanik özellikleri ile uyumlu olmalıdır. Böylece yüzeyler arasındaki gerilim farkı azaltılabilir.

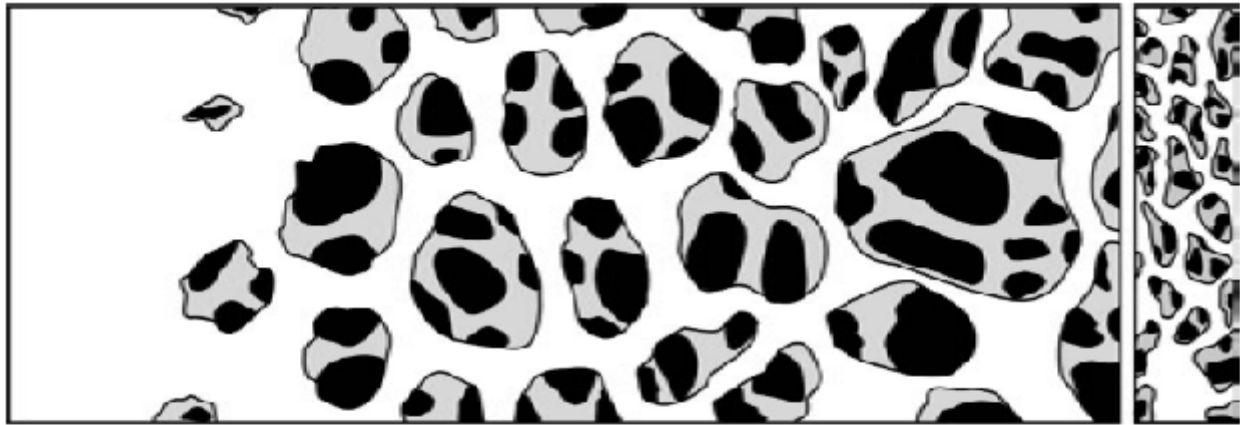
Bu kriter “mekanik uyumluluk” olarak adlandırılır (Şekil 3).

Bilimsel çalışmalarda, implant malzemesinin türü (metalik, seramik, polimerik) ne olursa olsun başarılı bir implantın yüzey morfolojisi için ortalama pürüzlülük değerinin üst ve alt sınırı (1-50 μm) ve ortalama tanecik boyutu (10-500 μm) olarak bulunmuştur [29,30]. Eğer tanecik boyutu 10 μm dan küçük olursa, yüzey fibroblastik hücreler için çok fazla zehirlenme yapabilmektedir ve bu zehirin fiziksel varlığı hücrelerde olumsuz etkiye sahip olmaktadır. Eğer gözenekler 500 μm 'dan büyük olursa, yüzey çok kaba olacağı için yapısal bütünlük korunamaz. Buna da üçüncü kriter olan “morfolojik uyumluluk” denir [29,30]

- 4- Özellikle kanı zehirlemeyen cerrahi teknik ve daha sonraki iyileşme sürecinde kemik fizyolojisi prensipleri ile uyuşup uyuşmaması
- 5- Sağlık ve morfolojik açıdan vücuda yerleştirilen implantın yerinin uygun olması
- 6- İyileşme sürecinde implanta yüklenilmemesi
- 7- Vücut dokusuyla ilişkili olarak implant yüzeyinin makro / mikroskobik olarak belirlenmesi [33].

3.2. Titanyum Alaşımlarından Yapılan İmplantlar (Implants Made of Titanium Alloys)

Biyomalzeme olarak, titanyum ve titanyum alaşımları gerek mekanik özellikler ve gerekse de



Vücut		İl İmplant		Kemik	
güçlü	alt yüzey bölgesi	yüzey kısmı	kemik büyüme bölgesi		zayıf
		Biomekanik dayanım			
Elastik yet Modülü [GPa]					
250-200	← 150-100	← 100-50	←	50-20	← 20-10
zayıf		Etyolojik ve Biyokimyasal 'reaksiyonlar'		güçlü	

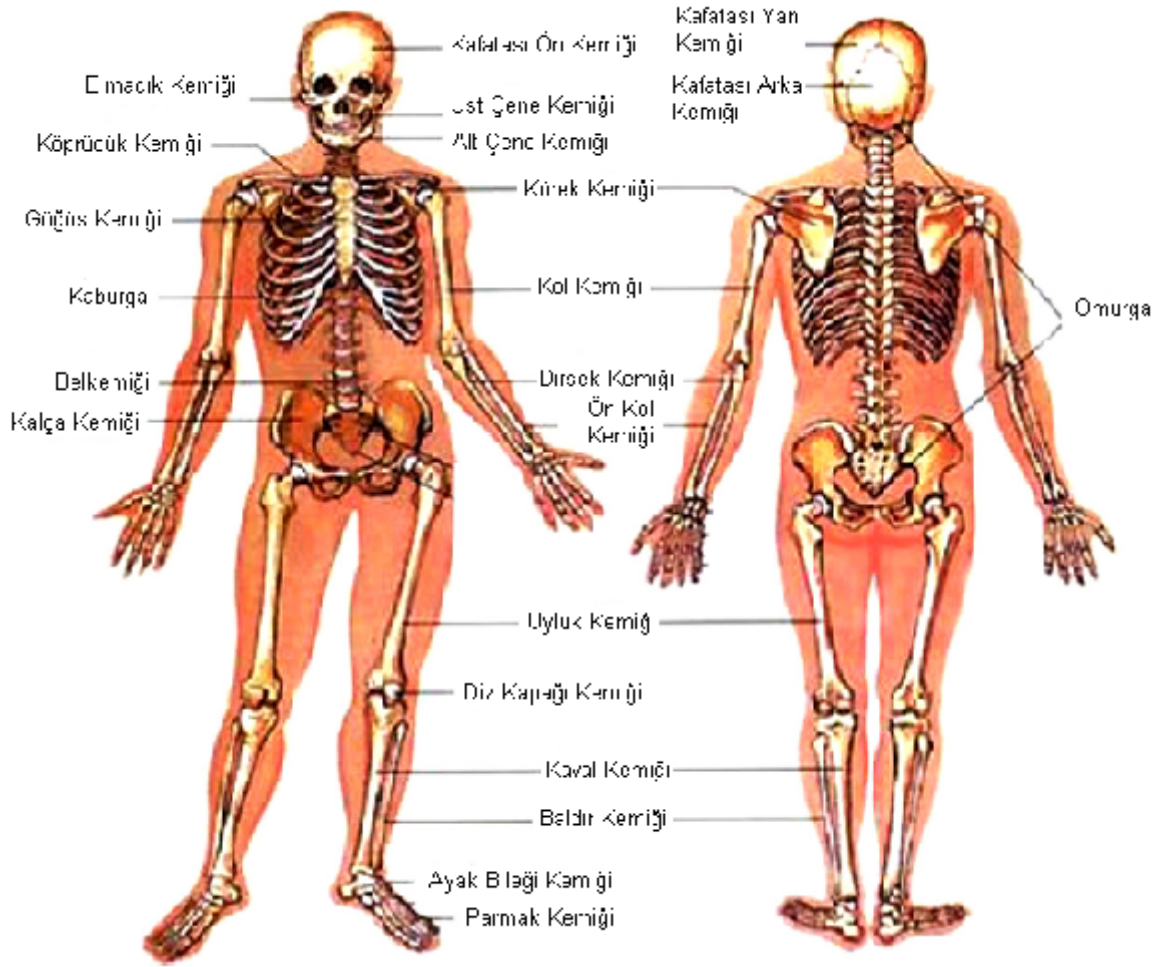
Şekil 3. Titanyum implantta mekanik ve biyolojik fonksiyonlarının değişiminin kavramsal ve şematik gösterimi [5]

Osseointegrasyon, implant ve canlı kemik arasındaki (ışık mikroskopu seviyesinde) direkt temas olarak tanımlanır. Ayrıca doku bilimine göre osseointegrasyon, kemik-implant arayüzeyinde lif dokusu gelişmeksizin implantın çevresinde sabit kemik dokusu oluşumu olarak tanımlanır [31,32]. Fonksiyonel uyumluluk koşulları ve osseointegrasyonun klinik başarısı çeşitli faktörlerin kontrolüne bağlıdır. Bu faktörler:

- 1- Biyoyumluluk
- 2- Bağlantının tasarımı; vida tasarımı, birim hacimde daha büyük yüzey oluşturma ve uygulanan kuvvetlerin eşit dağılımını sağlaması
- 3- Osseointegrasyonun devamlılığı için implant bakımının ve en uygun protez tasarımının hazırlanması

biyoyumluluk bakımından, pirolitik karbon ve paslanmaz çelik gibi birçok malzemeden daha üstün özelliklere sahiptirler. Titanyum ve titanyum alaşımları biyomedikal alet ve parçalarda, iyi yorulma dayanımı, işlenebilirlik, şekillenebilirlik, korozyon direnci, biyoyumluluk ve nispeten düşük elastikiyet modülüne sahip olması gibi arzu edilen özelliklerden dolayı, özellikle kalp ve kardiyovasküler uygulamaların yanı sıra sert dokuların yerine, yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [34,35].

İnsan vücudundaki sert dokular Şekil 4'de görülmektedir. Sert dokular genellikle yaşlanmadan, kazalardan vb. diğer sebeplerden dolayı zarar görürler.

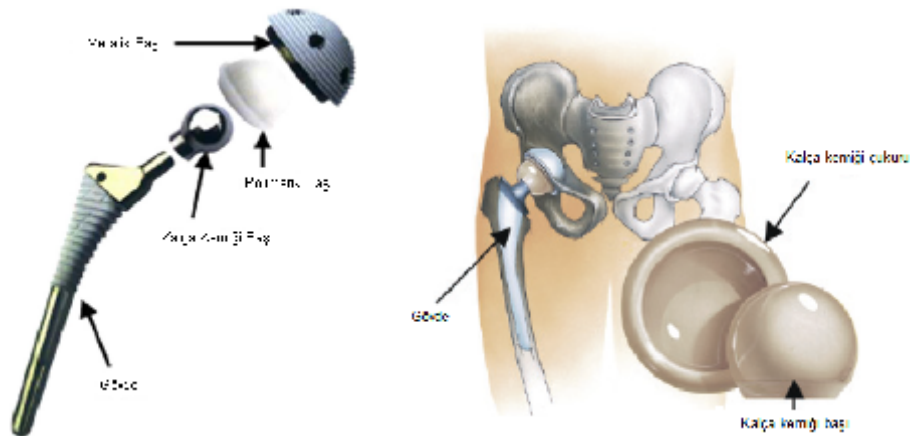


Şekil 4. İnsan vücudundaki sert dokuların şematik gösterimi

Cerrahi bir ameliyatla zarar görmüş sert dokuların yapayları (implantlar) ile yer değiştirmesi pratikte çok uygulanan bir yöntemdir. Bölgelere göre implantlar, yerleştirildikleri yer ve yapacakları fonksiyonlar, kullanılan endoprotetik malzemenin özelliklerine göre farklılık gösterir [3].

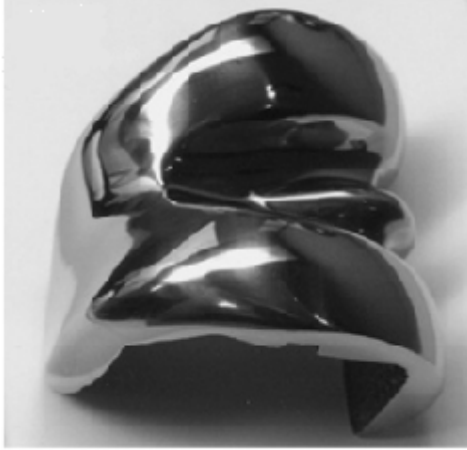
Sert bir doku yerine alternatif olarak kullanılan titanyum ve titanyum alaşımlarının düşük elastikiyet

modülü, genellikle biyomekanik avantaj olarak görülür. Bu nedenle de titanyum ve titanyum alaşımlarının en yaygın uygulamalarından biri kalça implantıdır. Kalça implantı; Şekil 5'de görüldüğü gibi hareket mafsalı (kalça kemiği (uyluk) başı ve kubbesi) ve gövdeden meydana gelir [34-40].



Şekil 5. Kalça implantı [3,41]

Uyluk kemiği, kaval kemiği ve diz kapağından meydana gelen mafsallı eklemlerde de titanyum ve titanyum alaşımları oldukça sık kullanılır (Şekil 6) [36-40].



Şekil 6. Parlatılmış Diz İmplantı [42]

4. İMPLANT MALZEMESİ OLARAK KULLANILAN TİTANYUM VE TİTANYUM ALAŞIMLARI ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR (STUDIES DONE ON TITANIUM AND TITANIUM ALLOYS USED AS IMPLANT MATERIAL)

Günümüzde dünya genelinde milyonlarca kemik plağı ve metal ortopedik bağlantı implantı (diz ya da kalça implantları) ameliyatları yapılmaktadır. Bunu rakamsal olarak ifade edecek olursak sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 300 000'den fazla kalça implantı ameliyatı yapılmaktadır. Kalça ve diz implantlarının çoğu, dövülerek ya da dökülerek hazırlanan ön şekillendirilmiş parçanın CNC tezgahlarda işlenmesi ile ya da doğrudan toz metalürjisi teknikleri (sıcak izostatik presleme ve toz enjeksiyon kalıplama) ile yapılmaktadır [43,44].

Anatomik benzerlik nedeniyle eklem implantları ve kemik plakalarının milyonlarcası genellikle seri olarak üretilmektedirler. Anormal veya olağan dışı anatomiyeye sahip hastalarda bu nedenle standart implantların kullanımı her zaman istenilen sonucu vermeyebilmektedir. Bu durumlarda hastaya göre tasarlanmış implant ya da implant parçaları tercih edilir. Özellikle eksik bulunan büyük kafatası kemikleri için hastaya göre tasarlanmış parçalar tercih edilir. Çünkü kafatasındaki eğrilik korunabilmelidir [45]. Niinomi yaptığı çalışmada, paslanmaz çelik, Co-Cr alaşımları, titanyum ve titanyum alaşımları gibi metalik biyomalzemeler arasında titanyum ve titanyum alaşımlarının yüksek biyoyoumluluk, özgül dayanım ve korozyon direncinden dolayı biyomedikal uygulamalar için en uygun özelliklere sahip olduğunu tespit etmiştir [46]. Geçmiş on yıl içerisinde kişiye özel kalça ve diz implantlarının büyük bir kısmının çeşitli üretim teknikleri ile Ti-6Al-4V malzemesinden yapıldığı [43,47-49] ve kullanılan üretim teknikleri içerisinde elektron ışını ile ergitme (EBM (electron beam

melting)) ve hızlı üretimin (RM (rapid manufacturing)) ayrı bir yere sahip olduğu görülmektedir [50,51].

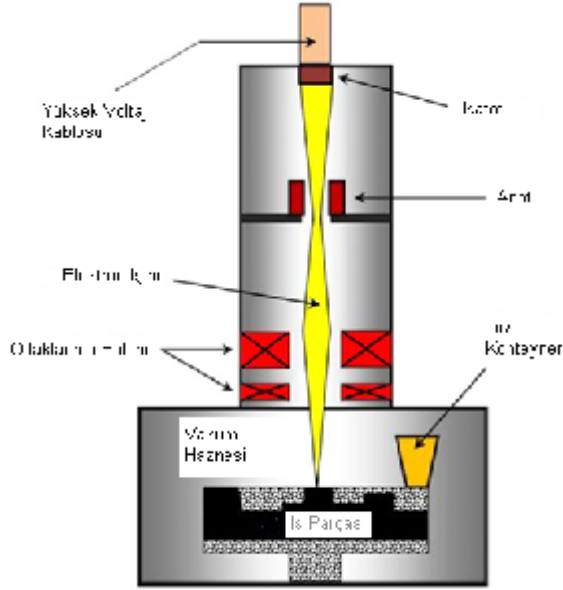
Biyomedikal titanyum alaşımlarının mekanik, kimyasal ve biyolojik özelliklerini geliştirmek için kullanılan iyon implantasyon yöntemi üzerine çalışmalar yapılmıştır [15]. İyon implantasyon yönteminin implant katmanı ve alt yüzey arasında bulunan kaplama ara yüzünün mükemmel yapışmasını sağladığı belirlenmiştir. Bu ara yüzün zor şartlar altında dahi alt katmanda çarpılmaya sebep olmadığı tespit edilmiştir. Bu yöntemin yüksek adetli üretimler için pahalı ve yararlı olmasına rağmen, daha çok son derece kontrol edilebilir ve farklı iyonlardan ultra yüksek saflıkta katmanlar elde etmeye uygun olduğunu belirlemiştir. Titanyumun biyoyoumluluğunun gelişiminde kalsiyum ve fosfor implantasyonunun yararlı olduğunu tespit edilmiştir. Antibakteriyel uygulamalar için; yapılan çalışmalarda gümüş iyonu implantasyonu uygun iken, titanyumun yüzeyinin aşınmaya karşı dayanımını arttırmak için azot iyonu implantasyonu uygulamak gerektiği belirtilmiştir. Gelecekteki çalışmalar için de stronsiyum ve silikon gibi diğer iyonların osteokondüktif özelliklerin gelişimine etkilerinin belirlenmesi gerektiği öneri olarak sunulmuştur.

Yapılan literatür araştırmasında, Ti-6Al-4V'den termomekanik yöntem olan dövme ve döküm ile elektron ışını ile ergitme (EBM) ve lazer ışını ile ergitme (SLM) yöntemleri kullanılarak üretilen parçaların mikro yapı ve mekanik davranışlarının karşılaştırıldığı çalışmalara da rastlanmıştır. Bu çalışmalarda, mikroyapı faz morfolojisinin yanı sıra, dislikasyon ve martenzitli alt yapının mekanik davranışlara özellikle çekme dayanımına etkisi üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışmalar sonucunda EBM ve SLM yöntemleri ile nispeten basit geometriye sahip implantların yapılabildiği anlaşılmıştır. EBM ve SLM yöntemleri ile Ti-6Al-4V'den yapılan implantların dövülerek ya da dökülerek yapılanların üzerinde ya da benzer mekanik davranışlara sahip mikroyapılarının olduğu tespit edilmiştir. EBM ve SLM yöntemi ile üretilen implantların çekme dayanımları 1 ila 1,45 GPa arasında değişmektedir [19,52-59].

Biyomedikal uygulamalarda kullanılan şekil hafızalı alaşımlardan (shape memory alloys) implant yapımına ilişkin birçok çalışma tespit edilmiştir. Çalışmalarda genellikle, ticari öneme sahip NiTi, CuZnAl, ve CuAlNi olmak üzere üç farklı şekil hafızalı alaşım üzerinde durulmaktadır. Şekil hafızalı bu alaşımlar içerisinde yorulma ve biyoyoumluluk fonksiyonu en iyi olan NiTi alaşımıdır ve bu nedenle bu malzeme üzerine çalışmalar çok yaygındır. İntermetal olarak bu alaşımın iyi bir sünekliği (farklı deformasyon modları ile martenzit dönüşümleri ile ilişkili olarak), düşük anizotropi ve nispeten küçük tane boyutu vardır [60]. Şekil hafızalı NiTi alaşımı ile parça üretme teknikleri toz metalürjisi ve döküm olarak iki sınıfa ayrılmıştır (Tablo 5).

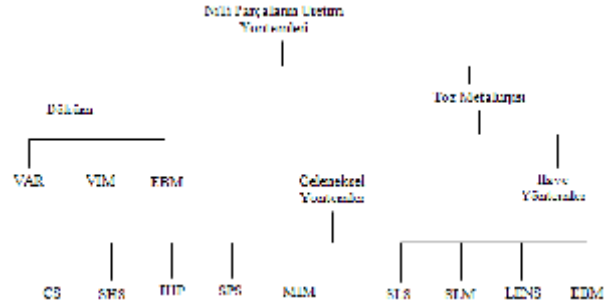
Döküm yöntemi içerisine giren VAR, VIM ve EBM yöntemlerine yönelik yapılan çalışmalarda bu tekniklerin artıları ve eksileri tespit edilmiştir. Bu yön-

temlerden EBM ile üretilen NiTi numunelerde düşük kirlilik miktarı olduğu belirlenmiştir [60]. Şekil 7'de EBM sistemi şematik olarak Şekil 8'de de EBM ile üretilen kalça implantı gösterilmiştir.



Şekil 7. EBM sisteminin şematik gösterimi [61]

Tablo 5. NiTi alaşımından parça üretme teknikleri [60]



Şekil 8. EBM yöntemi ile üretilen kalça implantı [62]

Yöntem	Açıklama	Yöntem	Açıklama
VAR (Vacuum Arc Remelting)	Vakum Ark Ergitme	SHS (Self-propagating High Temperature Synthesis (combustion) Synthesis)	Kendi Kendine Yayılan Yüksek Sıcaklık Sentezi
VIM (Vacuum Induction Melting)	Vakum İndüksiyon Ergitme	HIP (Hot Isostatic Pressing)	Sıcak İzostatik Presleme
EBM (Electron Beam Melting)	Elektron Işını ile Ergitme	SPS (Spark Plasma Sintering)	Kıvılcım Plazma Sinterleme
CS (Conventional Sintering)	Geleneksel Sinterleme	MIM (Metal Injection Molding)	Metal Enjeksiyon Kalıplama
SLS (Selective Laser Sintering)	Seçici Lazer Sinterleme	LENS (Laser Engineered Net Shaping)	Lazer Teknolojisi ile Net Şekillendirme
SLM (Selective Laser Melting)	Seçici Lazer Ergitme		

Taşıyıcı ortopedik parçalarda kullanılmak üzere seçilen metalik biyomalzemenin özelliklerinin belirlenmesi, güvenilir bir analize dayalı olmalıdır. Yorulma dayanımı bu açıdan ele alınması gereken en önemli konudur. Çalışmalarda medikal metalik parçaların yorulma ile ilişkili problemlerinin birçoğunun mekanik hatalardan kaynaklandığı vurgulanmaktadır [63-66]. Ti-6Al-4V alaşımından çimentosuz olarak yapılan kalça protezlerinin yüzeyindeki kırıkların neredeyse %90'nın yorulma mekanizmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir [67]. Titreşimli mekanik yüklere ek olarak, implantlar, Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- den meydana gelen tuzlu bir solüsyon olan fizyolojik sıvıya maruz kalır [68]. Metalik implantların iyi korozyon direncine sahip olması kararlı, kompakt ve yüzeyinde pasif film olarak adlandırılan daimi oksit yüzey tabakası bulunmasına bağlıdır. Bu film tabakası yukarıda bahsedilen agresif iyonların metal yüzeyi ile temasını engeller [69]. Ancak pasif film özellikle, hızlıca yayılıp çukurlar oluşturan klorür iyonları tarafından bölgesel olarak çözülebilir. Yorulma kırıklarının çekirdeği metalik malzemenin yüzeyindeki çukurların varlığı ile ilişkilidir [70]. Yorulma şartları altında çatlak önemlidir. Sulu ortamda yüzeydeki çatlak başlaması, yayılması ve kritik boyuta ulaşması hızlanabilir. Kimyasal etki ve çevrimsel yüklerin eşzamanlı hareketi altında malzemenin zarar görmesi sürecine korozyon dayanımı denir [71]. Yapılan çalışmalarda korozyon dayanımı altında metalik implantların yorulma ömründe azalma olduğu tespit edilmiştir [72-74].

Yorulma kaynaklı hasarın mekanizmasını anlamak için biyomalzemenin alt yapısı hakkındaki bilginin çok önemli olduğu tespit edilmiştir [75]. Bu altyapı üç farklı katmandan meydana gelir (Şekil 9);

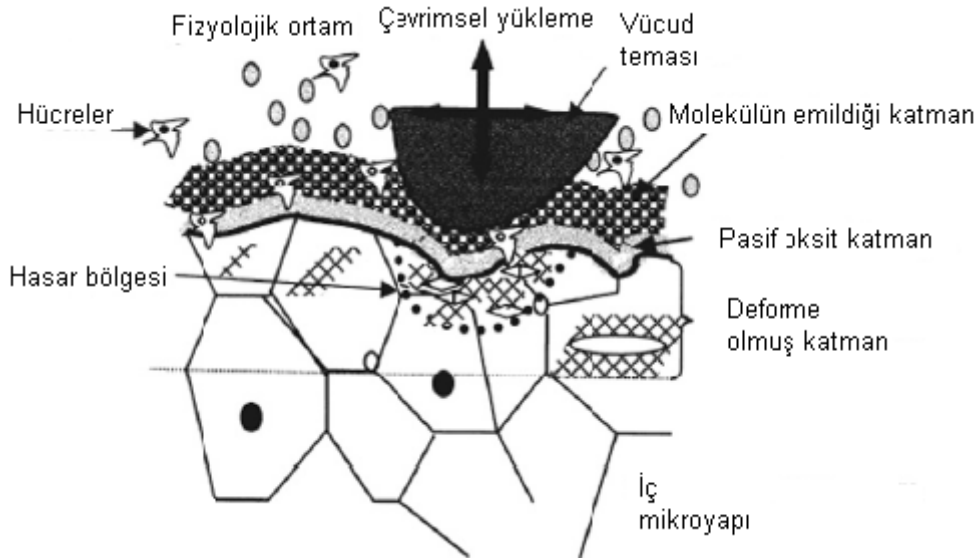
- Molekülün emildiği katman
- Pasif oksit katmanı
- Deforme olmuş katman

Tekrarlı yükler aşınma kırıntılarının (vücut teması) oluşmasına neden olur. Molekülün emildiği katman, metalik implantın yüzeyinin pasif katmanı ve fizyolojik ortam ile temastaki dokunun (hücrelerin) gelişmesinden meydana gelir. Deforme olmuş katman, metalik implantın mikro alt yapısında hasarlı bölgenin şekillenmesine ve bölgesel plastik deformasyona neden olan çevrimsel yüklerden ortaya çıkar.

Deforme olmuş katman, metalik implantın mikro alt yapısında hasarlı bölgenin şekillenmesine ve bölgesel plastik deformasyon olmasına neden olan tekrarlı yüklerden ortaya çıkar.

Literatürde birçok araştırmacı metalik alaşımlara farklı yüzey modifikasyon metotları uygulayarak korozyon yorulma davranışını incelemiştir. Bu çalışmalar sonucunda özetle şu bulgular elde edilmiştir; [76-90]

- Mikroyapı, biyomedikal alaşımların korozyon yorulma dayanımı ile sıkı ilişkilidir,
- Alaşım kompozisyonun dikkatli seçimi korozyon yorulma dayanımında önemli değişikliğe sebep olmaktadır,
- Metalik malzemelerin yorulma hasarını önlemek için sert ince bir kaplama ya da basma kalıntı gerilmesi uygulaması en yaygın kullanılan metotlardır,
- Koruyucu kaplama malzemenin korozyon dayanımına etkisi vardır,
- Yüze nanokristalizasyon işlemi uygulanarak korozyon direnci ve başarılı yüksek yorulma dayanımı elde edilebileceğinin bazı çalışmalarda söylenmesine rağmen, bu işlemin biyomedikal metalik alaşımların korozyon yorulma performansını geliştirecek bir yöntem (araç) olarak daha başlangıç aşamasında olduğu kabul edilmektedir.

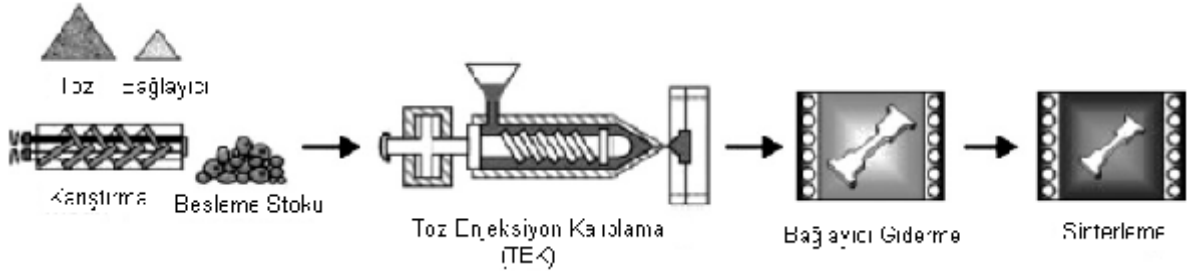


Şekil 9. Metalik biyomalzemenin alt yüzeyinin şematik gösterimi [75]

5. TOZ ENJEKSİYON KALIPLAMA YÖNTEMİ KULLANILARAK YAPILAN TİTANYUM ESASLI İMPİPLANTLARA YÖNELİK ÇALIŞMALAR

(STUDIES DONE ON TITANIUM BASED IMPLANTS PRODUCED BY POWDER INJECTION MOULDING)

Toz enjeksiyon kalıplama (TEK) plastik enjeksiyon kalıplama prensibine dayanır. Bu yöntem özellikle küçük boyutlu parçaların üretimi ve karmaşık şekilli parçaların daha düşük maliyetlerle üretilmesi için geliştirilmiştir. Ayrıca, bu yöntem yüksek yoğunluklu metallere, seramiklere, kompozitlere ve intermetallerden parça yapabilmek için kullanılır. Bu tekniğin en büyük avantajı, parçalarda geometrik hassasiyet ve yüksek üretim miktarlarında düşük maliyet sağlamasıdır. Toz enjeksiyon kalıplama besleme stoku hazırlama, enjeksiyon kalıplama, bağlayıcı giderme ve sinterleme olmak üzere dört adımdan meydana gelmektedir (Şekil 10). Bu kalıplama tekniğinde iyi bir sonuca ulaşmak için her bir adımın parametrelerinin iyi optimize edilmesi gereklidir. Örneğin besleme stoğu adımı toz bağlayıcı karışımındaki kritik toz yüklemesi önemli bir parametredir. Bir sonraki adım olan enjeksiyon aşamasında da sıcaklık, basınç gibi kalıplama parametreleri dikkate alınacak parametrelerdir [91-97]



Şekil 10. Toz Enjeksiyon Kalıplama Aşamaları [60,98]

TEK ile birbirinden farklı titanyum ve titanyum alaşımlarına yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Fakat son günlerdeki toz enjeksiyon kalıplama alanında çalışmalar, biyometalik malzemelerden titanyum ve titanyum alaşımlarının kullanıldığı biyomedikal alandaki uygulamalara yöneliktir.

Thian ve arkadaşları medikal uygulamalar için TEK yöntemi ile titanium-hydroxyapatite (HA) kompozitlerden üretime yönelik ilk çalışmaları yapanlardandır [99-103]. HA, doğal kemiklerin mineral yapısına benzer bir kalsiyum fosfat bileşiği $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ 'dir. Bu malzeme implant uygulamalarında kemiğin içine doğru büyüeyebilen biyoaktif materyal olarak bilinir. Ancak HA tek başına, doğal kırılma yapısından dolayı, yük taşımaya yönelik uygulamalarda kullanılamaz. HA'nın düşük kırılma tokluğu ve kırılma özelliklerini iyileştirmek için mükemmel mekanik özellikleri olan, titanyum alaşımları ile birleştirilerek, HA/Ti alaşımları geliştirilmiştir [104]. Thian ve arkadaşları homojen bir besleme stoku için, ilk olarak

Ti-6Al-4V ve HA tozlarını taşıyıcı olarak kullanılan polyvinil alkol (polyvinyl alcohol (PVA)) ile karıştırmışlardır [103]. PVA daha sonra ısı yolu ile uzaklaştırılmıştır. Karışım sonucunda Ti-6Al-4V tozlarının dış katmanı HA ile sarılarak Ti-6Al-4V/HA kompozit tozları elde edilmiştir. Deneylerde ticari bağlayıcı olan PAN-250S kullanılmıştır. Uygun kalıplama ve bağlayıcı giderme sıcaklıkları ile çok bileşenli bağlayıcının termal özelliklerini tespit etmek için, bağlayıcıya termogravimetrik analiz (TGA) / diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) testleri yapılmıştır. TEK'de kullanılacak besleme stoğundaki kompozit tozun en uygun yükleme miktarı [100] yaklaşık % 60 civarındadır. Bu oran TEK için kullanılan diğer birçok besleme stoğu türleri ile temelde aynıdır. Kalıplanmış parçalara ısı bağlayıcı giderme işlemi uygulanmıştır ki bu aşamada ısıtma hızı ve gaz akış hızının etken parametreler olduğu görülmüştür [99]. Bağlayıcı gidermede başlangıç aşamasında ısıtma hızı düşük sonraki aşamada yüksek tutulmuştur. Bağlayıcı giderme aşamasının tamamında yüksek gaz akış hızı yapılmıştır. Değiştirilen tüm bu parametrelerin bağlayıcının giderilmesine etkisi belirlenmiştir. Yüksek sıcaklıkta sinterleme sırasında, Ti-6Al-4V/HA kompozitinden parça üretimindeki önemli sorun HA'ları bozulmadan koruyabilmektir. Sinterleme sıcaklığı ile birlikte HA'nın bozulma derecesi de artar ve sinterleme sıcaklığı 1100 °C'ye ulaştığında bozunma

dercesinin önemi artar [101]. Öteyandan kompozitlerin yoğunluğunu artırabilmek için nispeten yüksek sinterleme sıcaklığı gereklidir. Thian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, ağırlıkça %50 Ti ve ağırlıkça %50 HA'dan oluşturulan Ti-6Al-4V/HA besleme stoğu için sinterleme sıcaklığı 1100 °C, ısıtma hızı 7,5 °C/dak. ve soğutma hızı 5 °C/dak olduğunda nispeten yüksek yoğunluk ve mikrosertlik elde edilebileceği görülmüştür. Ayrıca yüksek sinterleme sıcaklığında yüksek eğilme dayanımı ve modülü elde edilmiştir. Bunlara ilaveten, TEK yöntemi ile Ti-6Al-4V/HA yapılan çekme numunelerinin fizyolojik ortamdaki performansları için iki hafta fizyolojik ortamda bulunan numunelerde trikalsiyum fosfat (TCP), tetrakalsiyum fosfat (TTCP), ve CaO gibi ikincil fazlarda tam bir çözünme ortaya çıktığı görülmüştür. Bunu takiben dört hafta sonra ise kalsiyum fosfat kristallerinde çökelmeler olmuştur. İlk daldırma (2 hafta) aşamasında mekanik özelliklerde kötüleşme olduğu daha sonra apatite(ca-fosfat minerali) katmanının çökmesinden dolayı yavaş yavaş daldır-

madan önceki değerlerle hemen hemen aynı değerlere geldiği tespit edilmiştir [102].

Ti/HA tabanlı malzemelerin TEK yöntemi ile üretilmesi oldukça yeni bir yaklaşımdır. Ti/HA kompozitinin sinterleme mekanizması, mekanik özel-

likleri, yüksek sıcaklıklarda HA'nın çözünmesinin engellenmesi gibi birçok konu daha açıklığa kavuşmamıştır. Saf HA'dan kontrollü şartlarda sinterleme yaparak Ti/HA kompoziti için bildirilenlerden [104] daha iyi mekanik özellikler elde edilebilirse de, Ti/HA

Tablo 6. NiTi alaşımından toz metalürjisi yöntemleri ile yapılan üretimin olumlu ve olumsuz yönleri [60] (Advantages and disadvantages of production of a NiTi alloy part with PM processes)

T M Üretim Tek.	Olumlu	Olumsuz
Geleneksel Sinterleme (CS)	<ul style="list-style-type: none"> Düşük maliyet, İyi ölçü hassasiyeti, Yüksek üretim oranı/hızı, Birçok malzemeye uygulanabilirliği, İkinci bir işleme operasyonu ihtiyacını ortadan kaldırması [115,116] 	<ul style="list-style-type: none"> Ürünler büyük miktarda gözenek içerir (% 40 gibi yüksek değerde), Gözeneklerin boyutu ve miktarları iyi kontrol edilemez, İkincil aşamaların meydana gelmesi muhtemeldir [117], Artık gözeneklerin varlığı, Boyut ve şekil sınırlaması, Uzun ısıtma süresi [115,116]
Kendi Kendine Yayılan Yüksek Sıcaklık Sentezi (SHS)	<ul style="list-style-type: none"> Az enerji ihtiyacı, Ekipman ve yöntemin nisbeten basitliği, Ürünlerin yüksek saflığı, Düşük maliyet [118-120] 	<ul style="list-style-type: none"> Ürünlerde büyük boyutta ve miktarda gözenekler içermesi (%65 gibi yüksek değerde) [117,121], Numunelerde genellikle, yüksek ısıtma hızlarından ve kısa şekillendirme süresinden dolayı, ya çökeltiler yada tam tepkime olmaz Elementel toz partikülleri arasında eksik reaksiyon İkinci fazların oluşma olasılığı [117]
Kıvılcım Plazma Sinterleme (SPS)	<ul style="list-style-type: none"> Düşük sinterleme sıcaklığı Ürünlerde istenmeyen herhangi bir reaksiyon olmaksızın üretim süresini kısaltmak Farklı malzemelerin (metaller, seramikler, kompozitler) üretilebilmesi Yüksek enerji verimliliği Isıtma, soğutma ve basınç üzerinde hassas kontrol Tektip sinterleme Kullanım kolaylığı [122,123] 	<ul style="list-style-type: none"> Pahalı darbeli DC jeneratör gereksinimi [122] Basit şekilli numunelerin yapılabilmesi [124]
Sıcak İzostatik Presleme (HIP)	<ul style="list-style-type: none"> Gözeneksiz yoğun ürünler ve mümkün olan en iyi mekanik özellikler [117,125] Gözenek boyutunun iyi kontrolü Düşük sinterleme sıcaklığı [125] İşlem süresi düşük olmasına rağmen neredeyse tam reaksiyon [117,126] Büyük boyutta ve/veya karmaşık şekilli parçaların üretilebilmesi Kullanılan malzemelerde yüksek verimlilik [116] 	<ul style="list-style-type: none"> Soy gaz %40 'ın üzerinde gözenek yapabilir İkinci bir işleme gereksinim duyulabilir [117] Pahalı ekipman Düşük üretim hızı [116]
Metal Enjeksiyon Kalıplama (MIM)	<ul style="list-style-type: none"> Karmaşık şekilli parçaların yüksek üretim hızı [116] Dövülmüş ürünlerin mekanik özelliklerine hemen hemen eşit parçalar yapılabilmesi İyi ölçü toleransı kontrolü [127,128] 	<ul style="list-style-type: none"> Ürünlerde kalıntı gözenekler Yüksek sinterleme sıcaklığı [125] Pahalı takımlar [116] Parça boyutlarında sınırlamalar [127,128]

kompozitlerinin mekanik özelliklerinde çok daha fazla gelişme umulmaktadır. Ayrıca HA tabanlı kompozitler gümüş, silika, titanyum gibi güçlendiriciler ile karıştırılıp sinterlenerek mekanik ve biyolojik özelliklerinin iyileştirilmesi üzerine birçok araştırma yapılmıştır [105-114].

NiTi esaslı implantların toz metalürjisi yöntemleri ile pratik bir şekilde imal edilebileceğine dair literatürde birçok araştırma tespit edilmiştir. Yapılan araştırmalara göre geleneksel toz metalürjisi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları şu şekilde belirlenmiştir (Tablo 6) [60].

6. GELECEKTE YAPILACAK ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER (RECOMMENDATIONS FOR FUTURE WORKS)

Yapılan inceleme sonucunda titanyum ve titanyum alaşımlarından yapılan implantların farklı birçok özelliğini geliştirmek üzere gelecekte yapılacak çalışmalar için aşağıdaki öneriler dikkate alınabilir;

- Titanyum ve titanyum alaşımlarından yapılmış implantların fizyolojik ortamlarda test edilmesi önemli bir konudur. Gelecekte sadece tuzlu su türlerinden elde edilen fizyolojik ortamda değil aynı zamanda protein ve enzimlerin de bulunduğu ortamlarda implantların korozyon ve yorulma dayanımları araştırılabilir.
- Biyomedikal titanyum alaşımlarının mekanik, kimyasal ve biyolojik özelliklerini geliştirmek için kullanılan iyon implantasyonunda gümüş, azot, iyonlarının yanı sıra implantın tüm özelliklerini iyileştirebilecek yeni iyonlar üzerine çalışmalar yapılabilir.
- İmplant üretim yöntemlerinden olan toz enjeksiyon kalıplama parametrelerinin optimizasyonu üzerine ve bu parametrelerin parçanın mekanik ve fizyolojik özellikleri ne derecede etkilediğinin belirlenmesine yönelik araştırmalar yapılabilir.

7. SONUÇLAR (CONCLUSIONS)

Titanyum bazlı biyomalzemelere yönelik önceki çalışmalar derlendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- İmplant uygulamaları için kullanılan malzemelerin iyi mekanik dayanıma, yüksek kimyasal kararlılığa, mükemmel korozyon dayanımına ve biyoyumluluğa sahip olması gerekmektedir,
- Titanyum; genellikle kemiğe sabitlenecek sistemlerde, örneğin diş ve ortopedik implantlar ve bunların yanı sıra kırılmış kemik uçlarının birleştirilmesi gerektiği (osteosentez) durumlarda kemiğe benzer mekanik özellikler gösterdiğinden dolayı kullanılmaktadır,
- Titanyum kararlı ve koruyucu oksit film tabakası oluşturmaktadır,

- Mikroyapının, biyomedikal alaşımların korozyon yorulma dayanımı ile sıkı bir ilişkisi vardır,
- Film tabakası mükemmel korozyon direnci sağlamaktadır,
- Film tabakası proteinlerin emilmesini ve kemik hücrelerinde farklılaşmaya neden olmaktadır,
- Bazı bölgelerde titanyum kullanılması ile ilgili endişeler olmasına rağmen titanyumun kemikte lifli ara yüzey katmanı olmadan çok iyi bir uyum sağlamaktadır,
- Titanyumun biyoyumluluğunun gelişiminde kalsiyum ve fosfor implantasyonu yararlıdır,
- Antibakteriyel uygulamalar için gümüş iyonu implantasyonu uygun iken, titanyumun yüzeyinin aşınmaya karşı dayanımını arttırmak için azot iyonu implantasyonu uygulanmalıdır,
- Toz enjeksiyon kalıplama yöntemi ile implant üretiminde istenilen hedeflere sorunsuzca ulaşabilmek için her bir adımın parametreleri iyi optimize edilmelidir,
- Fizyolojik ortamda implantın uygun yorulma ve korozyon dayanımına sahip olması gerekmektedir.

8. TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGMENT)

Çalışmada gerekli yardımı esirgemeyen Asghar Safarian ve Doç. Dr. Onuralp ULUER 'e teşekkür ederiz.

9. KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Leyens, C., Peters, M., "Titanium and titanium alloys", Wiley-VCH, 2003.
2. Ivashyn, O.M, Aleksandrov, A.V., "Status of the titanium production, research, and applications in the CIS", Mater Sci, 44(3), 311-327, 2008.
3. Chunxiang, C., BaoMin, H., Lichen, Z., Shuangjin, L., "Titanium alloy production technology, market prospects and industry development", Materials and Design, 32, 1684-1691, 2011.
4. Ulutan, D., Ozel, T., "Machining induced surface integrity in titanium and nickel alloys: A review", International Journal of Machine Tools & Manufacture, 51, 250-280, 2011.
5. Oshida, Y., "Bioscience and Bioengineering of Titanium Materials", Elsevier, 2007.
6. Moore, B.,K, Oshida, Y., "Materials science and technology in dentistry. In: Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering", Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE, Yaszemski MJ, Gresser JD, Schwartz ER, editors. New York: Marcel Dekker., 1325-1430 (Chapter 48), 1995.
7. Allen, P., "Titanium alloy development", Adv Mater Process, 154, 35-37, 1996.
8. Tuominen, S., Wojcik, C., "Alloys for aerospace", Adv Mater Process, 153, 3-26, 1995.
9. Gonzalez, M., Maskos, K., Hargrave, R., Kuberry, J., "Titanium alloy tubing for HPHT applications", Proc SPE Annu Tech Conf Exhibit, 3, 1912-1928, 2008.
10. Bhatnagar, D., Jancy, A., Bhatia, D.N., Giri, D., Ramalingam, M., "Future of titanium alloy castings", Foundry Trade J, 179(3628), 249- 253, 2005.

11. Ratner, B.D., Johnston, A.B., Lenk, T.J., "Biomaterials surfaces", J Biomed Mater Res, 21, 59–90, 1987.
12. Hrabec, N.W., "Characterization of Cellular Titanium for Biomedical Applications", Doctor of Philosophy, University of Washington, 2010.
13. Juodzbaly, G., Saprioniene, M., Wennerrberg, A., "New Acid Etched Titanium Dental Implant Surface", Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal, 5, 101-105, 2003.
14. He, G., Eckert, J., Dai, Q.L., Sui, M.L., Löser, W., Hagiwara, M., et al. "Nanostructured Ti-based multi-component alloys with potential for biomedical applications", Biomaterials, 24:5,115–200, 2003.
15. Tapash, R. R., Narayanan, R., Kim, K.H., "Ion implantation of titanium based biomaterials", Progress in Materials Science, 56, 1137–1177, 2011.
16. Breme, J., Eisenbarth, E., Biehl, V., "Titanium and its Alloys for Medical Applications", Edited, Leyens, C., Peters, M., "Titanium and Titanium Alloys", WILEY-VCH, 423-452, 2003.
17. Niinomi, M., Hattori, T., Niwa, S., "Material Characteristics and Biocompatibility of Low Rigidity Titanium Alloys for Biomedical Applications", "Biomaterials in Orthopedics", Edit by, Yaszemski, M. J., Trantolo, D. J., Lewandowski, K., Hasirci V., Altobelli, D. E., Wise, D. L., chapter 2, Marcel Dekker, 2004.
18. Nag, S., Banerjee, R., Fraser, H.L., "Microstructural evolution and strengthening mechanisms in Ti-Nb-Zr-Ta, Ti-Mo-Zr-Fe and Ti-15Mo biocompatible alloys", Mater. Sci. Eng. C, 25, 357–362, 2005.
19. Niinomi, M., "Mechanical properties of biomedical titanium alloys", Mater Sci & Eng A, A243, 231–236, 1998.
20. Niinomi, M., "Research and development of low modulus titanium alloys composed of non-toxic elements for biomedical applications", Rec. Res Devel Metallurg & Mater Sci, 5,1–9, 2001.
21. Zwicker, R., Buehler, K., Beck, H., Schmid, H.J., "Mechanical properties and tissue reaction of a titanium alloy for implant material" In: Kimura, H, Izumi, O, eds. Titanium'80. Vol. 2. Warrendale, PA: TMSAIME, 505–514, 1980.
22. Implant for surgery—Metallic materials—Part 10: wrought titanium 5-aluminium 2.5-iron alloy, ISO 5832-10, Gene've, Switzerland, 1996.
23. Standard specification for wrought titanium 6Al-7Nb alloy for surgical implant. ASTM Designation F1295-92, ASTM, Philadelphia, PA, USA, 1994.
24. Implant for surgery—Metallic materials—Part II: Wrought titanium 6-aluminum 7-niobium alloy, ISO 5832-11, Gene've, Switzerland, 1994.
25. Sasaki, Y., Doi, K., Matsushita, T., "New titanium alloys for artificial hip joints", Kinzoku, 66, 812–817, 1996.
26. Okazaki, Y., Ito, Y., Tateishi, T., Ito, A., "Effect of heat treatment on microstructure and mechanical properties of new titanium alloys for surgical implantation", J. Jpn Inst. Metals, 59,108–115, 1995.
27. Curtis, R., "Superplastic forming of dental implants", Mater World,10, 607–609, 1999.
28. Oshida, Y., Barco, M.T.. "Superplastically-formed prosthetic components, and equipment for same", US Patent, 6,116,170, 2003.
29. Oshida, Y., "Requirements for successful biofunctional implants", Int Sym Advanced Biomaterials, 5–10, 2000.
30. Oshida, Y., Hashem, A., Nishihara, T., Yapchulay, M.V., "Fractal dimension analysis of mandibular bones: toward a morphological compatibility of implants", J Biomed Mater Eng, 4, 397–407, 1994.
31. Brånemark, P.I., Hansson, B.O., Adell, R., Breine, U., Lindström, J., Hallén, O., "Osseointegrated titanium implants in the treatment of the edentulous jaw", Scand J Plast Reconstr Surg, 11, 1–175, 1977.
32. Albrektsson, T., Brånemark, P.I., Hansson, H.A., Lindström, J., "Osseointegrated titanium implants", Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone anchorage in man", Acta Orthop Scand, 52,155–170, 1981.
33. Edwards, B.N., Gold, B.R., "Analysis of surface cleanliness of three commercial dental implants", Biomaterials,13,775–780, 1992.
34. Cui, C.X., Shen, Y.T., Xu, Y.J., "Fabrication and biocompatibility of K2Ti6O13 bioceramic coating on the surface of the titanium alloy TiAlxZrx-4Snx-3.5Nbx-4.5", Rare Metal Mater Eng, 32(8), 627–631, 2003.
35. Deng, J.Y., Cui, C.X., Liu, S.J., et al., "Micro-hardness and elastic modulus of Ti-30Nb-8Zr-2Mo alloy for dental implants", J Clin Rehab Tiss Eng Res,13(16), 3189–3193, 2009.
36. Banumathy, S., Mandal, R.K., Singh, A.K., "Texture and anisotropy of a hot rolled Ti-16Nb alloy", J Alloy Compd, 500 (2), 26–30, 2010.
37. Oliveira, N.T.C., Guastaldi, A.C., "Electrochemical stability and corrosion resistance of Ti-Mo alloys for biomedical applications", Acta Biomater, 5(1), 399–405, 2009.
38. Cui, C.Y., Ping, D.H., "Microstructural evolution and ductility improvement of a Ti-30Nb alloy with Pd addition", J Alloy Compd, 471(1–2), 248–52, 2009.
39. Dmitri, V.L., Hidemi, K., Akihisa, I., "High strength and ductile binary Ti-Fe composite alloy", J Alloy Compd, 384(1–2), 1–3, 2004.
40. Huang Bao, R.Q., Cao, C.X. X., "Deformation behavior and mechanisms of Ti-1023 alloy", Trans Nonferr Metal Soc China,16(2), 274–280, 2006.
41. Anné, G., Vanmeensel, K., Vleugels, J., Biest, O.V.D., Electrophoretic deposition as a novel near net shaping technique for functionally graded biomaterials, 2005, In: Biest, O.V. D., et al. (Eds.), The 8th International Symposium on Multifunctional and Functionally graded Materials (FGM 2004), pp. 213-218. Leuven, Belgium, July 11-14, 2004.
42. Murra, L.E., Quinonesb, S.A., Gaytana, S.M., Lopeza, M.I., Rodelaa, A., Martineza, E.Y., Hernandeza, D.H., Martineza, E., Medinac, F., Wickerc, R.B., "Microstructure and mechanical behavior of Ti-6Al-4V produced by rapid-layer manufacturing, for biomedical applications", Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials, 2, 20-32, 2009.
43. Long, M., Rack, H.J., "Titanium alloys in total joint replacement - a materials science perspective" Biomaterials, 18, 1621,1639, 1998.
44. Gibson, I. (Ed.), "Advanced Manufacturing Technology for Medical Applications", J. Wiley & sons Ltd., London, 2005.
45. Eufinger, H., Saylor, B., "Computer-assisted prefabrication of individual craniofacial implants", AORH J., 74 (5), 648-654, 2001.
46. Niinomi, M., "Mechanical biocompatibilities of titanium alloys for biomedical applications", J. Mech. Behavior Biomed. Mater., 1, 30-42, 2008.

47. Chuna, C.K., Leong, K.F., Lim, C.S., "Rapid Prototyping: Principles and Applications", 2nd ed. World Scientific, Singapore, 2003.
48. Niinomi, M., "Recent research and development in metallic materials for biomedical, dental and healthcare products", Mater. Sci. Forum., 539-543, 193-200, 2007.
49. Yaszemski, M.J., et al. (Eds.), "Biomaterials in Orthopedics", Marcel Dekker Inc., New York, 2004.
50. Harrysson, O.L.A., Cormier, D.R., "Direct fabrication of custom orthopaedic implants using electron beam melting technology", In: Gibson, I. (Ed.), Advanced Manufacturing Technology for Medical Applications: Reverse Engineering, Software Conversion and Rapid Prototyping. John Wiley & Sons Ltd., London, 191-206 (Chapter 9), 2005.
51. Christensen, A., Lippincott, A., Kircher, R., "Qualification of electron beam melted (EBM) Ti-6Al-4V ELI for orthopaedic implant applications", Medical Modeling LLC, Technical Report, 2007.
52. Destefani, J., "Introduction to Titanium and Titanium Alloys", tenth ed. In: ASM Metals Handbook, vol. 2, 586-591, 1990.
53. Lampman, S., "Wrought Titanium and Titanium Alloys", tenth ed. In: ASM Handbook, vol. 2, 592-633, 1990.
54. Eylon, D., Froes, F.H., "Titanium P/M Products", tenth ed. In: ASM Handbook, vol. 2, 647-660, 1990.
55. Ding, R., Guo, Z.X., Wilson, A., "Microstructure evolution of a Ti.6Al.4V alloy during thermomechanical processing", Mater. Sci. Engng. A, 327, 233-245, 2002.
56. Froes, F.H., et al., "The Technologies of titanium powder metallurgy", JOM, November, 46-48, 2004.
57. Leutjering, G., Williams, J.C., "Titanium", Springer, New York, 2003.
58. Williams, J.C., Leutjering, G., "The effect of slip length and slip character on the properties of titanium alloys", Titanium 80, Science and Technology 1, 671-681, 1980.
59. Williams, J.C., Chesnutt, J.C., Thompson, A.W., "The effects of microstructure on ductility and fracture toughness of alpha C beta titanium alloys". Microstructure, Fracture Toughness and Fatigue Crack Growth Rate in Titanium Alloys, 255-271, 1987.
60. Elahinia, M. H., Hashemi, M., Tabesh, M., Bhaduri, S. B., "Manufacturing and processing of NiTi implants: A review", Progress in Materials Science, 1-36, 2011.
61. Otubo, J., Rigo, O.D., Neto, C.D.M., Kaufman, M.J., Mei, P.R., "NiTi shape memory alloy ingot production by EBM", J Phys IV, 112, 813-820, 2003.
62. Harrysson, O., Cansizoglu, O., Marcellin-Little, D., Cormier, D., West, H., "Direct metal fabrication of titanium implants with tailored materials and mechanical properties using electron beam melting technology", Mater Sci Eng C, 28, 366-373, 2008.
63. Niinomi, M., "Fatigue characteristics of metallic biomaterials", Int J Fatigue, 29, 992-1000, 2007.
64. Vadiraj, A., Kamaraj, M., "Effect of surface treatments on fretting fatigue damage of biomedical titanium alloys", Tribol Int, 40, 82-88, 2007.
65. Fleck, C., Eifler, D., "Corrosion, fatigue and corrosion fatigue behavior of metal implant materials, especially titanium alloys", Int J Fatigue, 32, 929-935, 2010.
66. Giori, N.J., "Unexpected finding of a fractured metal prosthetic femoral head in a nonmodular implant during revision total hip arthroplasty", J Arthroplasty, 25, 659, 13-15, 2010.
67. Chao, J., López, V., "Failure analysis of a Ti6Al4V cementless HIP prosthesis", Eng Fail Anal, 14, 822-830, 2007.
68. Bloyer, D.R., McNaney, J.M., Cannon, R.M., Saiz, E., Tomsia, A.P., Ritchie, R.O., "Stress corrosion crack growth of Si-Na-K-Mg-Ca-P-O bioactive glasses in simulated human physiological environment", Biomaterials, 28, 4901-4911, 2007.
69. Antunes, R.A., De Oliveira, M.C.L., "Corrosion processes of physical vapor deposition-coated metallic implants", Crit Rev Biomed Eng, 37, 425-460, 2009.
70. Sudarshan, T.S., Srivatsan, T.S., Harvey, II D.P., "Fatigue processes in metals - role of aqueous environments", Eng Fract Mech, 36, 827-852, 1990.
71. Suresh, S., "Fatigue of materials", 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
72. Azevedo, C.R.F., "Failure analysis of a commercially pure titanium plate for osteosynthesis", Eng Fail Anal, 10, 153-164, 2003.
73. Magnissalis, E.A., Zinelis, S., Karachalios, Th., Hartofilakidis, G., "Failure analysis of two Ti-alloy total hip arthroplasty femoral stems fractured in vivo", J Biomed Mater Res, 66B, 299-305, 2003.
74. Giordani, E.J., Guimarães, V.A., Pinto, T.B., Ferreira, I., "Effect of precipitates on the corrosion fatigue crack initiation of ISSO 5832-9 stainless steel biomaterial", Int J Fatigue, 26, 1129-1136, 2004.
75. Teoh, S.H., "Fatigue of biomaterials: a review", Int J Fatigue, 22, 825-837, 2000.
76. Vojtech, D., Voderova, M., Kubasek, J., Novak, P., Seda, P., Michalcova, A., et al. "Effects of short-time heat treatment and subsequent chemical surface treatment on the mechanical properties, low-cycle fatigue behavior and corrosion resistance of an Ni-Ti (50.9 at.% Ni) biomedical alloy wire used for the manufacture of stents", Mater Sci Eng A, 528:1864-1876, 2011.
77. Wang, Q., Zhang, L., Shen, H., "Microstructure analysis of plasma nitrided cast / forged CoCrMo alloy", Surf Coat Technol, 205, 2654-2660, 2010.
78. Chen, W., Liu, Y., Courtney, H.S., Bettenga, M., Agrawal, C.M., Bumgardner, J.D., et al., "In vitro antibacterial and biological properties of magnetron co-sputtered silver-containing hydroxyapatite coating", Biomaterials, 27, 5512-5527, 2006.
79. Goyenvalle, E., Aguado, E., Nguyen, J-M., Passuti, N., Guehenne, L.L., Layrolle, P., et al., "Osteointegration of femoral stem prostheses with a bilayered calcium phosphate coating", Biomaterials, 27:1119-1128, 2006.
80. Raimondi, M.T., Pietrabissa, R., "The in vivo wear performance of prosthetic femoral heads with titanium nitride coating", Biomaterials, 21, 907-913, 2000.
81. Yang, Y., Ong, J.L., Tian, J., "Deposition of highly adhesive ZrO₂ coating on Ti and CoCrMo implant materials using plasma spraying", Biomaterials, 24, 619-627, 2003.
82. Reclaru, L., Eschler, P-Y., Lerf, R., Blatter, A., "Electrochemical corrosion and metal ion release from Co-Cr-Mo prosthesis with titanium plasma spray coating", Biomaterials, 26, 4747-4756, 2005.
83. Liu, C., Lin, G., Yang, D., Qi, M., "In vitro corrosion behavior of multilayered Ti-TiN coating on biomedical AISI 316L stainless steel", Surf Coat Technol, 200, 4011-4016, 2006.
84. Wang, L., Su, J.F., Nie, X., "Corrosion and tribological properties and impact fatigue behaviors of TiN- and

- DLC-coated stainless steels in a simulated body fluid environment*", Surf Coat Technol, 205, 1599–1605, 2010.
85. Park, Y.G., Wey, M.Y., Hong, S.I., "Enhanced wear and fatigue properties of Ti-6Al-4V alloy modified by plasma carburizing/CrN coating", J Mater Sci: Mater Med, 18,925–931, 2007.
 86. Apachitei, I., Lonyuk, B., Fratila-Apachitei, L.E., Zhou, J., Duszczczyk, J., "Fatigue response of porous coated titanium biomedical alloys", Scr Mater, 61,113–116, 2009.
 87. Berríos-Ortíz, J.A., Teer, D.G., Puchi-Cabrera, E.S., "Fatigue properties of a 316L stainless steel coated with different TiN deposits", Surf Coat Technol, 148,179–190, 2001.
 88. Berríos-Ortíz, J.A., La Barbera-Rosa, J.G., Teer, D.G., Puchi-Cabrera, E.S., "Fatigue properties of a 316L stainless steel coated with different ZrN deposits", Surf Coat Technol, 179, 145–157, 2004.
 89. Costa, M.Y.P., Venditti, M.L.R., Cioffi, M.O.H., Voowald, H.J.C., Guimaraes, V.A., Ruas, R., "Fatigue behavior of PVD coated Ti-6Al-4V alloy", Int J Fatigue, 33, 759–765, 2011.
 90. Golden, P.J., Hutson, A., Sundaram, V., Arps, J.H., "Effect of surface treatments on fretting fatigue of Ti-6Al-4V", Int J Fatigue, 29, 1302–1310, 2007.
 91. German, R.M., Bose A., "Injection Molding of Metals and Ceramics", Metal Powder Industries Federation, Princeton, NJ, 1997.
 92. German, R.M., "Technological barriers and opportunities in powder injection molding", Powder Metallurgy International, 25, 165-169,1993.
 93. German, R.M., "Powder Injection Molding", Metal Powder Industries Federation, NJ,1990.
 94. Ahn, S., Chung, S.T., Atre, S.V., Park, S.J., German, R.M., "Integrated Filling, Packing, And Cooling Cae Analysis Of Powder Injection Molding Parts", Powder Metallurgy, 51 (4), 318–326, 2008.
 95. Karataş, Ç., Sarıtaş S., "Effect Of Powder Hardness And Particle Size On The Densification Of Cold Isostatically Pressed Powders", International Journal of Powder Metallurgy, 37 (8), 39–44, 2001.
 96. Ahn, S., Park, S. J., Lee,S., Atre, S. V., German, R. M., "Effect Of Powders And Binders On Material Properties And Molding Parameters In Iron And Stainless Steel Powder Injection Molding Process", Powder Technology, 193, 162–169, 2009.
 97. Quinard, C., Barriere, T., Gelin, J.C., " Development and property identification of 316L stainless steel feedstock for PIM and μ PIM", Powder Technology, 190, 123-128, 2009.
 98. Karataş, Ç., "Toz Enjeksiyon Kalıplamada Karışımın Reolojisi", DoktoraTezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü, Ankara, 30-85, 1997.
 99. Thian, E.S., Loh, N.H., Khor, K.A., "Effects of debinding parameters on powder injection molded Ti-6Al-4V/HA composite parts", Adv. Powder Technol., 12 (3), 361–370, 2001.
 100. Thian, E.S., Loh, N.H., Khor, K.A., "Ti-6Al-4V/HA composite feedstock for injection molding", Mater. Lett., 56 (4), 522–532, 2002a.
 101. Thian, E.S., Loh, N.H., Khor, K.A., "Microstructures and mechanical properties of sintered powder injection molded Ti-6Al-4V/HA tensile parts", Biomaterials, 23, 2927–2938, 2002b.
 102. Thian, E.S., Loh, N.H., Khor, K.A., "In vitro behavior of sintered powder injection molded Ti-6Al-4V/HA", J. Biomed. Mater. Res., 63 (2), 79–87, 2002c.
 103. Thian, E.S., Loh, N.H., Khor, K.A., "Processing of biocomposite Ti-6Al-4V/HA powder", J. Mater. Sci. Lett., 22 (10), 775–778, 2003.
 104. Halouani, R., Bernache-Assolant, D., Champion, E., Ababou, A., "Microstructure and related mechanical properties of hot pressed hydroxyapatite ceramics", J. Mater. Sci. Mater. Med., 5, 563–568. 1994.
 105. Hezhou, Y., Xing, Y.L., Hanping, H., "Fabrication of metal matrix composites by metal injection molding—A review", Journal Of Materials Processing Technology, 200, 12–24, 2008.
 106. Nair, M.B., Babu, S.S., Varma, H.K., John, A., "A triphasic ceramic-coated porous hydroxyapatite for tissue engineering application", Acta Biomater, 4 (1), 173–181, 2008.
 107. Wang, P.E., Chaki, T.K., "Sintering behaviour and mechanical properties of hydroxyapatite and dicalcium phosphate", J. Mater. Sci. Mater. Med., 4 (2), 150–158, 1993.
 108. Gu, Y.W., Loh, N.H., Khor, K.A., Tor, S.B., Cheang, P., "Spark plasma sintering of hydroxyapatite powders", Biomaterials, 23, 37–43, 2002.
 109. Chaki, T.K., Wang, P.E., "Densification and strengthening of silver-reinforce hydroxyapatite–matrix composite prepared by sintering", J. Mater. Sci. Mater. Med., 5 (8), 533–542, 1994.
 110. Suchanek, W., Yashima, M., Kakihan, M., Yoshimura, M., "Hydroxyapatite/hydroxapaite-whisker composites without sintering additives: Mechanical properties and microstructural evolution", J. Am. Ceram. Soc., 80 (11), 2805–2813, 1997.
 111. Hoepfner, T.P., Case, E.D., "The influence of the microstructure on the hardness of sintered hydroxyapatite", Ceram. Int., 29, 669–706, 2003.
 112. Oktar, F.N., "Hydroxyapatite-TiO₂ composites", Mater. Lett., 60, 2207–2210, 2006.
 113. Chu, C.L., Xue, X.Y., Zhu, J.C., Yin, Z.D., "Mechanical and biological properties of hydroxyapatite reinforced with 40 vol.% titanium particles for use and hard tissue Replacement", J. Mater. Sci. Mater. Med., 15, 665–670, 2004.
 114. Weng, J., Liu, X.G., Zhang, X.D., Ji, Z.Y., "Thermal decomposition of hydroxyapatite structure induced by titanium and its dioxide", J. Mater. Sci. Lett., 13, 159–161, 1994.
 115. Li, B.Y., Rong, L.J., Li, Y.Y., "Porous NiTi alloy prepared from elemental powder sintering", J Mater Res, 13, 2847–2851, 1998.
 116. Upadhyaya, G.S., "Powder metallurgy technology", Cambridge International Science Publishing, 68–117, chapters 6 – 7, 2002.
 117. Penrod, L.E., "Fabrication and characterization of porous shape memory alloys", Master thesis, Texas A&M University, 2003.
 118. Zanolta, C., Giuliana, P., Terrosua, A., Gennarib, S., Magliab, F., "Porous Ni-Ti ignition and combustion synthesis", Intermetallics,15, 404–412, 2007.
 119. Li, B., Ronga, L., Lia, Y., Gjunterb, V.E., "A recent development in producing porous Ni-Ti shape memory alloys", Intermetallics, 8, 881–884, 2000.

120. Xinghong, Z., Chuncheng, Z., Wei, Q., Xiaodong, H., Kvanin, V.L., “*Selp-propagating high temperature synthesis of TiC/TiB₂ ceramic-matrix composites*”, *Compos Sci Technol*, 62,2037–2041, 2002.
121. Bansiddhi, A., Sargeant, T.D., Stupp, S.I., Dunand, D.C., “Porous NiTi for bone implants: a review”, *Acta Biomater*, 4, 773–782, (2008).
122. Ying Z., Minoru T., Yansheng K., Akira K., “*Compression behavior of porous NiTi shape memory alloy*”, *Acta Mater*, 53,337–343, 2005.
123. Li, J., Chen, F., Shen, Q., Jiang, H., Zhang, L., “*Fabrication and dielectric properties of Si₃N₄-MgO-Al₂O₃ by spark plasma sintering technique*”, *Mater Sci – Poland*, 25, 699–707, 2007.
124. Dobedoe, R.S., West, G.D., Lewis, M.H., “*Spark plasma sintering of ceramics*”, *Bull Eur Ceram Soc*, 1,19–24, 2003.
125. Mentz, J., Bram, M., Buchkremer, H.P., Stover, D., “*Improvement of mechanical properties of powder metallurgical NiTi shape memory alloys*”, *Adv Eng Mater*, 8, 247–252, 2006.
126. Patoor, E., Lagoudas, D.C., Entchev, P.B., Brinson, L.C., Gao, X., “*Shape memory alloys, Part I: General properties and modeling of single crystals*”, *Mech Mater*, 38, 391–429, 2006.
127. Aust, E., Limberg, W., Gerling, R., Oger, B., Ebel, T., “*Advanced TiAl6Nb7 bone screw implant fabricated by metal injection moulding*”, *Adv Eng Mater*, 8, 365–370, 2006.
128. Benson, J.M., Chikwanda, H.K., “Challenges of titanium metal injection moulding”, In: *Transportation weight reduction: 8th annual international RAPDASA conference*, Tshwane University of Technology and Pilanesburg, South Africa; 7–9 November, 1–11, 2007.